

Dossier zur Stammzellentherapie

Autoren: Piero Mazzoletti
Peter Schenk

Bern, 1. September 2000

Dossier Stammzellentherapie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Zusammenfassung.....	2
I. Naturwissenschaftlicher Hintergrund	3
1.1 Was sind Stammzellen?.....	3
1.1.1 Embryonale Stammzellen.....	3
1.1.2 Adulte Stammzellen.....	4
1.2 Gewinnung von Stammzellen.....	5
1.2.1 Embryonale Stammzellen.....	5
1.2.2 Adulte Stammzellen.....	8
II. Forschungs- und Anwendungsbereiche der Stammzellentherapie	9
2.1 Einleitung.....	9
2.2 Forschungsrichtungen.....	11
2.2.1 Eigene Stammzellen oder fremde Stammzellen?.....	11
2.2.2 Adulte, Fötale oder Embryonale Stammzellen?.....	11
2.2.3 Frischprodukte oder Konserven?.....	12
2.2.4 Lebendspende oder Totspende? Neue Aspekte der Transplantationsmedizin.....	13
2.3 Anwendungsfelder der Stammzellentherapie.....	13
2.3.1 Hämatopoetische Stammzellen.....	13
2.3.2 Muskelstammzellen.....	15
2.3.3 „Neurohämatopoetische Stammzellen“.....	17
2.3.4 Neuronale Stammzellen.....	17
2.3.5 Endothelstammzellen.....	21
2.3.6 Mesenchymale Stammzellen.....	21
2.3.7 Teratokarzinomzellen.....	21
2.3.8 Inselzellen.....	22
2.3.9 Testikuläre Stammzellen.....	22
2.3.10 Stammzellen der Cornea.....	23
2.4 Fazit.....	24
III. Ethische Beurteilung	25
3.1 Vorbemerkung.....	25
3.2.1 Von den Forschern verwendete Methoden und verfolgte Ziele.....	25
3.2.2 Schutzwürdigkeit des Embryos.....	26
3.2.3 Gewinnung von Stammzellen.....	27
3.3 Gründe für die Forschung an menschlichen Stammzellen.....	28
IV. Rechtliche Beurteilung	30
4.1 Vorbemerkung.....	30
4.2 Bundesbeschluss über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten.....	30
4.3 Art. 24 ^{novies} der Bundesverfassung.....	31
4.4 Kantonale Gesetzgebung.....	31
4.5 Medizinisch-ethische Richtlinien für die Transplantation fötaler menschlicher Gewebe.....	31
4.6 Transplantationsgesetz.....	33
Glossar.....	36
Literaturliste.....	38

Zusammenfassung

Stammzellen, auch Vorläuferzellen genannt, sind noch nicht ausdifferenzierte Zellen eines Embryos, Fötus oder geborenen Menschen, die sich praktisch unbegrenzt teilen können. Ihre Tochterzellen differenzieren dann in der Regel irreversibel zu einem der etwa 200 Zelltypen, welche die verschiedenen Gewebe des menschlichen Körpers bilden. Von drei Methoden zur Gewinnung von pluripotenten Stammzellen, nämlich der Ableitung derselben aus der inneren Zellmasse von Blastocysten, der Isolation aus der Keimbahn abortierter Föten und dem Verfahren des therapeutischen Klonen wie auch von der erfolgreichen Kultur und Vermehrung dieser Zellen im Labor wurde in den Wissenschaftszeitschriften berichtet.

Dies und die Entdeckung, dass auch in verschiedenen adulten Geweben noch Stammzellen zu finden sind, hat neue Perspektiven in der medizinischen Forschung eröffnet. Diese Technologien versprechen, wenn sie erfolgreich zur Anwendungsreife gebracht werden können, Heilungsmöglichkeiten für viele Krankheiten, die bisher als unheilbar galten, wie zum Beispiel Parkinson. Andererseits eröffnen sich auch Alternativen zu bekannten Therapien, welche auf der lebenslänglichen Verabreichung von Pharmazeutika beruhen.

Neben den grossen Hürden technischer Art sind gewichtigen Einwänden ethischer sowie Unklarheiten rechtlicher Art zu begegnen. Die angestrebten Ziele der Stammzelltherapie und der Stammzellenforschung sind sehr vielversprechend. Die Vertretbarkeit der dazu notwendigen Mittel, nämlich die Art und Weise der Gewinnung von Stammzellen, deren Schutzwürdigkeit und die von der wissenschaftlichen Forschung angewandten Methoden und verfolgten Ziele, sind für die rechtsethische Urteilsbildung massgebend.

I. Naturwissenschaftlicher Hintergrund

1.1 Was sind Stammzellen?

Anmerkung: In diesem Bericht handelt es sich in erster Linie um humane Stammzellen.

Mit dem Begriff der Stammzelle wird jede noch nicht ausdifferenzierte Zelle eines Embryos, Fötus oder geborenen Menschen bezeichnet, welche Teilungs- und Entwicklungsfähigkeit besitzt. Auf dem Weg der Spezialisierung nimmt das Differenzierungspotential der Zellen immer weiter ab.

Diese speziellen "Vorläufer"-Zellen können durch Zellteilung entweder weitere Stammzellen oder spezialisierte Zellen hervorbringen. Stammzellen existieren in den verschiedensten Geweben (z.B. Knochenmark, Nervensystem, Muskel). Im Knochenmark existiert ein Typ Stammzellen, aus dem sämtliche Blutzellen hervorgehen.

Eine Stammzelle ist nicht endgültig differenziert und es ist nicht ihre Aufgabe, die differenzierte Funktion auszuführen, nämlich die Synthese spezifischer Proteine (wie z.B. Antikörper, Hämoglobin, Keratin), sondern spezialisierte Zellen zu bilden, welche dies tun.

Sie sind überall notwendig, wo es einen ständigen Bedarf an neuen differenzierten Zellen gibt, aber die differenzierten Zellen sich nicht selbst teilen können (z.B. Erythrocyten, Dünndarm-Epithelzellen, Epidermiszellen, Muskelzellen). Beschädigte oder kranke Zellen sind Ursachen für einen solchen Bedarf. Die Stammzellen erfüllen wesentliche Funktionen bei der ständigen Regeneration von Geweben und Organen.

1.1.1 Embryonale Stammzellen

Man unterscheidet die folgenden Entwicklungsphasen eines Individuums, von der Zygote bis zum "fertigen" Menschen.

Blastogenese, bis zur 3. Woche; Bildung der drei Keimblätter

Embryogenese, 4. bis 8. Woche; Organdifferenzierung

Fetogenese, ab der 8. Woche bis zur Geburt; Organwachstum

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) synthetisieren das Enzym Telomerase, welches ihnen ermöglicht sich praktisch unbegrenzt zu teilen. Andere Zellen, die nicht über das entsprechende Enzym verfügen, können sich nur limitiert teilen. Mit jeder Zellteilung werden allerdings die Enden der Chromosomen, die Telomeren, kürzer, was ein vorzeitiges Altern der Zellen bedeutet und ihre weitere Lebensdauer begrenzt.

ES-Zellen besitzen aber nicht nur die Fähigkeit sich unbegrenzt zu teilen, darüber hinaus verfügen sie über weitere bemerkenswerte Fähigkeiten.

Sie sind totipotent, d.h. theoretisch besitzen sie vom Zeitpunkt der ersten Teilungsvorgänge bis spätestens zum 8-Zellstadium (Morula, 3. Tag) der Blastozyste das Potential aus jeder einzelnen Zelle ein komplettes, selbständig lebensfähiges Individuum hervorzubringen (z.B. Eineiige Zwillinge, Chimären).

Danach sind die ES-Zellen pluripotent; sie können sich praktisch zu irgendeiner Zelle eines Gewebetyps differenzieren (Fig. 1), wie des Endoderms (Organe des Magen-Darm-Kanals),

Mesoderms (Knochen, Muskulatur, Blutgefäße, Herz, Niere) oder Ektoderms (Organe und Strukturen im Kontakt mit der Umwelt, z.B. Haut, Augen, Drüsen, ZNS). Die Differenzierung zu einem bestimmten Gewebe wird gesteuert durch Wachstumsfaktoren sowie weiteren der Forschung noch unbekanntem Prozessen. Ohne diese Kenntnis können sich ES-Zellen spontan in irgendeinem Gewebetyp oder zu einem Teratom entwickeln. Solange die Differenzierung der ES-Zellen zum gewünschten Gewebe nicht beherrscht wird, kann das volle Potential der Stammzell-Therapie nicht ausgeschöpft werden.

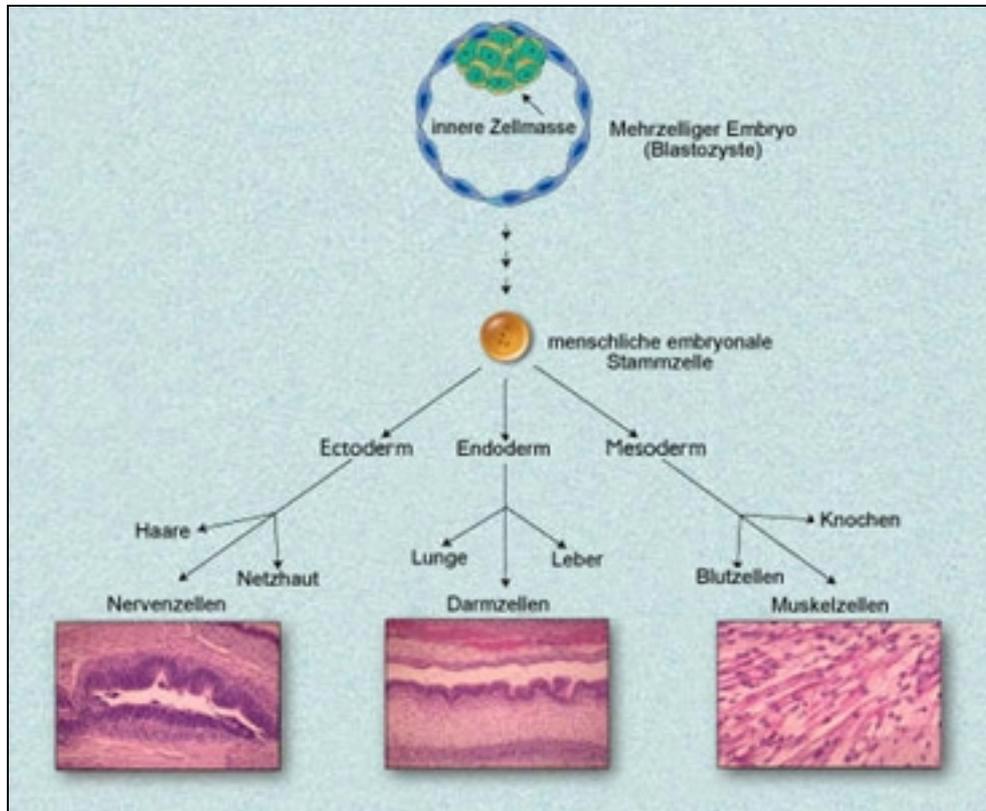


Fig. 1: Differenzierung einer humanen ES-Zelle in die drei Keimblätter
 (Source: <http://www.lifescience.de/forum/mensch1.html>)

Die Verwendung von ES-Zellen wirft viele ethische Fragen auf da bei deren Entnahme aus der Blastozyste der Embryo nicht weiter lebensfähig ist. Ein weiteres gewichtiges Problem ergibt sich durch die Unterschiede im Genom zwischen dem Donor und dem Empfänger und der daraus resultierenden Abstoßungsreaktion, die nur mit Verabreichung von Immunsuppressiva unterdrückt werden kann.

1.1.2 Adulte Stammzellen

Bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen sind die Stammzellen nicht mehr pluripotent, sondern multipotent. Sie sind gewebespezifisch soweit ausdifferenziert, dass sie nur noch in der Lage sind, spezialisierte, organspezifische Zellen zu bilden oder sich selber zu vermehren.

Bis vor kurzem galt das wissenschaftliche Dogma, dass gewisse Gewebe, wie z.B. Nervenzellen, sich nicht erneuern können, d.h. es existieren dort keine sogenannten neuronalen Stammzellen. Durch Forschung an Mäusen ist heute jedoch bekannt, dass auch an diesen Orten welche vorkommen und sie darüber hinaus sogar in der Lage sind nach einer Verpflanzung ins Knochenmark, sämtliche Blutzellen zu generieren (Science,

22.01.1999). Ob sich Stammzellen bestimmter Gewebe in solche eines anderen Gewebes „umprogrammieren“ lassen ist zurzeit Gegenstand intensiver Forschungen. Ebenso wird intensiv untersucht, ob sich ausdifferenzierte Zellen in Richtung einer pluripotenten Zellart „rück“-differenzieren lassen.

Adulte Stammzellen (AS-Zellen) neigen im Gegensatz zu ES-Zellen nicht dazu sich spontan, d.h. unkontrolliert in die verschiedensten Gewebe zu differenzieren, wobei durchaus Teratome entstehen können. AS-Zellen können jedoch mit den geeigneten Wachstumsfaktoren dazu gebracht werden, sich in die gewünschte Richtung zu differenzieren (Vogel Gretchen, 2000).

Ein Nachteil von AS-Zellen ist jedoch, dass einige in Kulturen ihre Teil- und Differenzierungsfähigkeit nach einer gewissen Zeit verlieren, da sie das Enzym Telomerase nicht synthetisieren können. Das bedeutet vorzeitiges Altern der Zelle und somit eine begrenzte Lebensdauer.

Mit der Verwendung von AS-Zellen könnten die ethischen Fragestellungen umgangen werden da der Donor nach Entnahme derselben nicht stirbt. Ein weiterer sehr wichtiger Vorteil gegenüber der Verwendung ES-Zellen, ergibt sich dadurch, dass bei autogener Anwendung keine „Graft versus Host“ Reaktion stattfindet.

1.2 Gewinnung von Stammzellen

1.2.1 Embryonale Stammzellen

Zurzeit existieren drei Möglichkeiten Zellen zu gewinnen aus denen die ES-Zell-Linien gezüchtet werden. Zwei unterscheiden sich hinsichtlich der Entwicklungsphase des Embryos und der Entnahme der Zellen (Fig. 2). Eine weitere Form der Gewinnung wird durch Klonen erreicht.

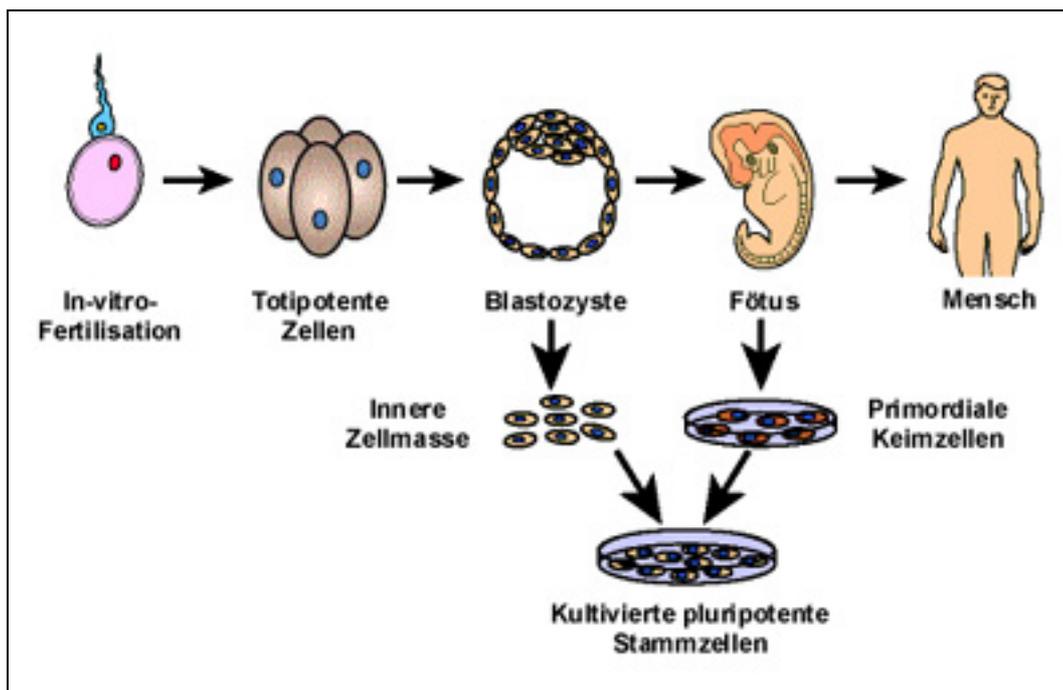


Fig. 2: Gewinnung von ES-Zellen aus Blastozysten und Föten
(Source: <http://www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm>)

Die Gewinnung von ES-Zellen aus in-vitro-Fertilisation gewonnenen Blastozysten

Nach der Verschmelzung der männlichen und weiblichen Gameten durchläuft die Zygote eine Reihe von mitotischen Zellteilungen, so dass die Zellzahl geometrisch ansteigt (1, 2, 4, 8, ect.). Die Zellen werden mit jeder Furchungsteilung kleiner und durchlaufen nach drei bis vier Tagen zuerst das Morula- und anschliessend das Blastozystenstadium. Die innere Zellmasse (Embryoblast) wird den Embryo bilden während die äussere Zellmasse (Trophoblast) die Plazenta entstehen lässt. Zu diesem Zeitpunkt werden die ES-Zellen aus der Blastozyste isoliert (Fig. 3). Die Entnahme der inneren Zellmasse hat mit grosser Wahrscheinlichkeit die Zerstörung der Blastozyste zur Folge. Die isolierten ES-Zellen sind pluripotent, d.h. sie können praktisch jeden der 210 Gewebetypen des menschlichen Körpers bilden. Sie sind jedoch nicht in der Lage einen kompletten Organismus auszubilden, da das hierzu nötige Plazentagewebe nur von den Trophoblasten geschaffen werden kann.

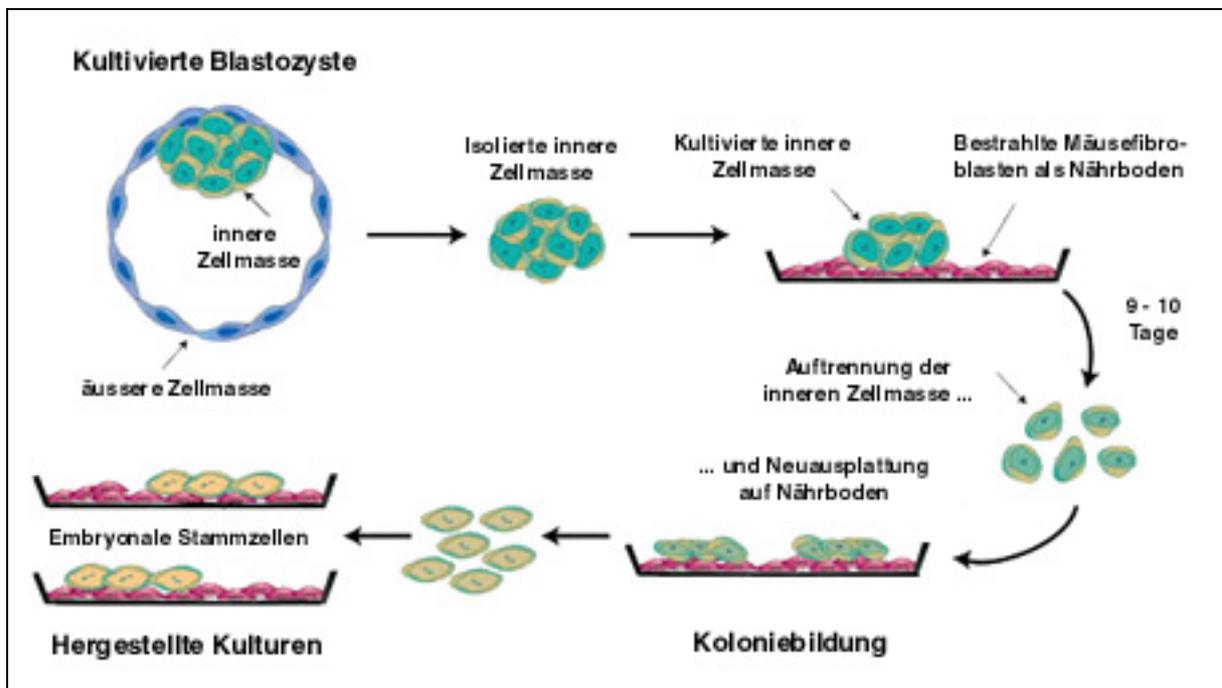


Fig. 3: Gewinnung und Kultivierung von ES-Zellen
(Source: <http://www.lifescience.de/forum/mensch1.html>)

Im Reagenzglas gezüchtete Blastozysten (junge Embryonen) bergen in ihrem Inneren die ES-Zellen. Diese werden entnommen und auf Mäuse-Fibroblasten gelegt. In regelmäßigen Abständen werden die humanen Zellen auf neue Fibroblasten gelegt. Auf diese Weise bleiben sie monatelang lebensfähig.

Die Gewinnung von EG-Zellen aus primordialen Keimzellen von frühzeitig abgegangenen oder abgetriebenen Föten

Primordiale Keimzellen od. Urkeimzellen sind Vorläufer von Ei- bzw. Spermazellen. Sie sind Abkömmlinge des embryonalen Ektoderms; sie sind zu Beginn der vierten Entwicklungswoche in einer Ausbuchtung des Dottersacks zu finden und wandern von dort in die Genitalleisten ein, wo sie die – geschlechtlich zunächst noch indifferente – Keimdrüsenanlage bilden. Sie werden nach induziertem oder spontanem Abort aus fünf- bis neunwöchigen Föten isoliert und unter Kulturbedingungen (in-vitro) zu embryonalen Keimzellen (EG-Zellen) weiterentwickelt. Die Forschergruppe um Prof. John D. Gearhart von

der Johns Hopkins University in Baltimore, hat Hinweise darauf, dass diese Vorläufer der Keimzellen sich wie Furchungszellen kultivieren lassen und ebenfalls grosse, vielzellige Verbände bilden, die sich in nichts von den ES-Zellen unterscheiden (Shamblott et al., 1995). Auch die pluripotenten Differenzierungseffekte sind dieselben. Nur der Herkunft nach haben Urkeimzellen einen anderen ontologischen Status. Trotz ihrer Anlage auf Bildung eines neuen Organismus, sind sie keine unmittelbaren Derivate der befruchteten Eizelle mehr, sondern Differenzierungsprodukte des implantierten Embryos.

Gewinnung von individualspezifischen ES-Zellen nach Zellkerntransfer in enukleierte Eizellen (Klonung)

Die Natur verwirklicht einerseits eine ungeschlechtliche, andererseits die für Säugetiere und den Menschen charakteristische geschlechtliche Fortpflanzung. Neben der letztgenannten Entwicklung ist in jüngster Zeit die experimentell realisierte Möglichkeit der ungeschlechtlichen Fortpflanzung durch Zellkerntransfer in eine enukleierte Eizelle getreten (Klonung, Fig. 4). Diese zunächst am geklonten Schaf "Dolly" gemachte Erfahrung wurde in anderen Spezies bestätigt. Das hochdifferenzierte genetische Programm eines Körperzellkerns kann offensichtlich nach der Überführung in das Eizellplasma eine weitgehende Reprogrammierung erfahren. Hierbei entsteht eine neue totipotente Zelle, die sich analog einer befruchteten Eizelle zur Blastozyste entwickeln kann.

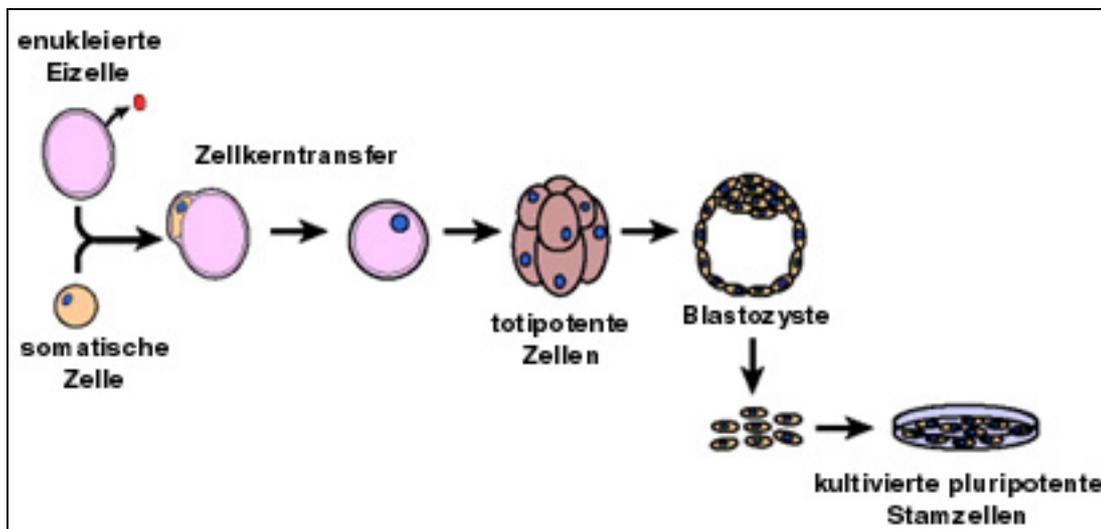


Fig. 4: Durch Klonen gewonnene ES-Zellen
(Source: <http://www.nih.gov/news/stemcell/primer.htm>)

Diese Methode eröffnet die Möglichkeit, aus einer somatischen Zelle eines Patienten und einer enukleierten Eizelle, ES-Zellen mit dem Genom des Patienten zu erhalten. Aus diesen individualspezifischen Stammzellen liessen sich gesunde Zellen und Gewebe erhalten, die bei der Übertragung auf den Patienten keine immunologischen Probleme hervorrufen.

Modifikationen dieses Verfahrens sind denkbar, etwa der Transfer eines Zellkerns von einer differenzierten Körperzelle in eine enukleierte ES-Zelle oder EG-Zelle.

Die Gewinnung funktionstüchtiger primordialer Keimzellen aus Abortgewebe wird wegen der mit dem Absterben des Fötus verbundenen autolytischen Prozesse und dem variablen

Abortverlauf technisch problematischer sein als die Isolation von ES-Zellen aus einer Blastozyste.

1.2.2 Adulte Stammzellen

Sie werden durch eine Biopsie aus dem gewünschten Gewebe gewonnen. Je nach Gewebetyp gestaltet sich diese Entnahme einfacher oder schwieriger. So können z.B. die hämatopoetischen Stammzellen entweder aus dem Knochenmark entfernt oder direkt aus dem Blut gefiltert werden. Die Suche neuronaler Stammzellen ist deutlich schwieriger da diese im Hirn lokalisiert sind und nicht ohne weitere Komplikationen entfernt werden können. Die Häufigkeit von Stammzellen im entnommenen Gewebe ist sehr klein was eine Vermehrung in Kulturen notwendig macht. Im Allgemeinen ist es so, dass diese spezialisierten Zellen bei Kindern häufiger Vorkommen als bei Erwachsenen. Eine weitere Schwierigkeit besteht in der Unterscheidung zwischen den Stammzellen und den normalen Gewebezellen. Bis jetzt wurde jedoch noch kein molekularer Marker identifiziert der dieses Problem löst.

II. Forschung- und Anwendungsbereiche der Stammzellentherapie

2.1 Einleitung

Die Transplantation von Organen ist zu einem häufig angewandten und allgemein akzeptierten Verfahren in der Medizin geworden.

Zum Durchbruch dieser Technologie führte die Entdeckung der Immunsuppression durch Cyclosporin A im Jahre 1972. Seither wurden modernere Immunsuppressiva entwickelt, und auch die Chirurgen fanden immer bessere Techniken zur Übertragung von Geweben und Organen. So entwickelte sich die Transplantationsmedizin in rasendem Tempo. Es werden immer mehr Transplantationen vorgenommen, und es werden immer wieder neue Organe transplantiert.

Diese Technologie stößt nun an ihre Grenzen, weil die Spenderorgane nicht in genügender Menge vorhanden sind. Am ersten Januar 1999 warteten alleine in der Schweiz 444 Personen auf ein Organ, 28 Patienten verstarben 1998, bevor für sie ein Ersatzorgan gefunden werden konnte, und auch die Empfänger der Organe stehen in der Regel schon nach wenigen Jahren wieder auf der Warteliste, denn die übertragenen Organe erfüllen ihren Dienst in der Regel nur für 5 bis 10 Jahre.

Kurz gefasst: die Haupthürden der Transplantationsmedizin stellen die nicht in ausreichender Anzahl vorhandenen Spenderorgane sowie die „Graft versus Host Diseases“, die auch mit der Verwendung moderner Immunsuppressiva noch grosse Probleme bereiten, dar.

Um diese Hürde zu überwinden wurden Anstrengungen zur Erforschung der Potentiale der Xenotransplantation unternommen. Genetisch manipulierte Schweine sollten einst eine unbeschränkte Quelle immunkompatibler Ersatzorgane für den Menschen werden. Die Verwendung von tierischen Organen in der Transplantationsmedizin wird in der Bevölkerung sehr emotional und kontrovers diskutiert.

Vor diesem Hintergrund muss die Veröffentlichung der Arbeit von James A. Thomson et al., (1998) betrachtet werden. In seinem im Herbst 1998 im Science veröffentlichten Artikel beschreibt Thomson die Gewinnung von menschlichen embryonalen Stammzellen aus der inneren Zellmasse der Blastozyste sowie die in-vitro Kultivierung und Vermehrung dieser Stammzellen. Kurze Zeit später publizierte eine Gruppe um John D. Gearhart von der John Hopkins University in Baltimore die Resultate ihrer Forschung. Ihnen gelang es, Stammzellen mit denselben Eigenschaften aus den Urkeimzellen von 5 - 9 wöchigen, abortierten Embryonen abzuleiten und diese in Kultur zu halten. (Shamblott et al., 1998)

Wiederum wenig später publizierte eine Firma namens „Advanced Cell Technology“, die Resultate ihrer Forschung (<http://www.advancedcell.com/PR111298.html>): ACT versucht die ethisch begründeten Einwände gegen die Verwendung von Stammzellen aus IVF Blastozysten sowie aus abortierten Föten wie auch die Immuninkompatibilität dieser Zellen durch die Produktion von Chimären zu umgehen. Dazu werden Zellkerne aus adulten, menschlichen Körperzellen (z.B. menschliche Hautzellen) in enukleierte Oocyten von Kühen transferiert. Diese Verfahren nennt man „therapeutic cloning“, es erlaubt aus einer Spendereizelle und aus einem Zellkern eines erwachsenen Menschen Zellen mit den selben Eigenschaften wie die embryonalen Stammzellen zu produzieren. Diese Zellen sind totipotent, das heisst aus den Zellen, die mit diesem durch ACT patentierten Verfahren produziert werden können, könnte theoretisch für jedes Organ des menschlichen Körpers ein genetisch identisches Ersatzorgan hergestellt werden, es könnte sogar ein dem Spender des Zellkernes genetisch identisches Individuum produziert werden.

Mit diesen neuen Erkenntnissen stehen nun drei Technologien zur Verfügung, welche die Bereitstellung des Ausgangsmateriales für neue Therapiestrategien in unbeschränkten

Mengen ermöglichen. Damit wurden denn auch die Hoffnungen auf eine baldige Produktion von Ersatzorganen in ausreichenden Mengen geweckt. Bis jetzt wurden mit der Produktion von Blutgefässen und Herzklappen Erfolge erzielt. Bei dieser Form der Organherstellung geht man in der Regel von einem biokompatiblen abbaubaren Polymergerüst aus, auf dessen Oberfläche die Zellen sich mit Hilfe geeigneter Wachstumsfaktoren vermehren und so einen Gewebeverband bilden. Organe von grosser Komplexität wie Niere oder Leber, die ihrerseits wieder aus sehr verschiedenen Zelltypen aufgebaut sind und ein eigenes Gefässsystem besitzen, lassen sich mit dieser Methode bis jetzt noch nicht produzieren. Bis zum Erreichen des Zieles, entweder aus ES oder mittels „therapeutic cloning“ Ersatzorgane produzieren zu können ist es jedoch ein weiter Weg; zahlreiche Hürden biologischer, technischer und ethischer Art sind zuvor zu überwinden. Dafür ist aber die Forschung sehr aktiv darum bemüht, die Möglichkeiten der Stammzellentherapie bzw. Stammzellentransplantation bis zur Anwendungsreife zu bringen. Dabei geht es prinzipiell darum, Ausfall, Fehlfunktion oder mangelnde Aktivität eines Organs oder eines Teiles davon durch Implantation der entsprechenden Stammzellen zu korrigieren. Das bedeutet, dass zum Beispiel nach einem Herzinfarkt nicht das ganze Herz ersetzt werden soll, sondern dass durch Implantation bestimmter Zellen die Funktionsfähigkeit des Herzens wiederhergestellt werden soll.

Die Forschung im Bereich „Stammzellentherapie“ ist sehr breit gefächert, sie umfasst bereits fast alle Bereiche der Transplantationsmedizin sowie einige Gebiete der Onkologie. Genau so vielseitig wie die potentiellen Anwendungsmöglichkeiten sind die Forschungsmethoden und die verfolgten Ziele. In den USA ist die Erforschung der Therapiemöglichkeiten fest in privater Hand. Dies hängt damit zusammen, dass in den USA die Forschung mit embryonalen Stammzellen zwar erlaubt ist, jedoch wegen ethischen Einwänden keine staatliche Unterstützung erhält. Zudem verspricht die Stammzellentherapie, wenn sie erst einmal zur Anwendungsreife gebracht ist, riesige Marktpotentiale. Diese Unternehmen betreiben extrem aufwendige Forschungsarbeiten in einem risikoreichen Umfeld, weiss man doch noch nicht, wie lange es noch dauert, bis die Forschungsergebnisse aus dem Labor in die klinische Anwendung überführt werden können, und ob sie von den Gesundheitsbehörden bewilligt und von der Gesellschaft akzeptiert werden. In den USA zeichnet sich denn auch der Beginn einer unheilvollen Entwicklung ab. Um Investoren zu finden berichten einige Unternehmen auf ihren Webpages sehr voreilig von zukunftsweisenden Resultaten in der Behandlung bisher unheilbarer Krankheiten. Diese zum Teil wenig objektiven Informationen in nicht peer-reviewten Medien führten dazu, dass sich die von diesen Krankheiten betroffenen und ihre Angehörigen zusammenscharen um ihrerseits Druck auf die amerikanische Regierung ausüben, den staatlichen „Bann“ aufzuheben. Mit zusätzlichen staatlichen Geldern sollte die Forschung beschleunigt werden. Wenn man die Praxis des amerikanischen Justizsystems in letzter Zeit verfolgt hat, kann man sich vorstellen, welches Gewicht die Stimme von zum Beispiel 16 Millionen Diabetespatienten in den USA annehmen kann. Der Druck auf die Regierung, sich für die Erforschung der Möglichkeiten der Stammzellentherapie einzusetzen kommt aber noch von ganz anderen Seiten.

- Patientenorganisationen: Die Patientenorganisationen fordern ein staatliches Engagement, um damit die Forschung den Leitlinien des National Institute of Health zu unterwerfen, die Forschergemeinde zu vereinen und durch das Verfahren der peer-review die Qualität der Publikationen zu sichern. Zudem wäre damit eine demokratische Partizipation bei der Festlegung der Rahmenbedingungen möglich.
- Religiöse Kreise: Exponenten der römisch katholischen wie auch der protestantischen, jüdischen und islamischen Kirchen berufen sich auf ihre religiöse Pflicht, den Kranken zu helfen.
- Ökonomen: Hochrechnungen ergaben, dass sich in den nächsten 20 Jahren der Anteil an 65jährigen verdoppeln, derjenige der über 80jährigen vervierfachen wird. Dies ist mit

einer grossen finanziellen Belastung des Staatswesens verbunden. Die Ökonomen fordern eine schnelle Erforschung der Möglichkeiten der Stammzellentherapie, denn sie erhoffen sich davon ein gesünderes und produktiveres Altern der zukünftigen Generationen und damit eine grosse Entlastung des Staatshaushaltes.

2.2 Forschungsrichtungen

2.2.1 Eigene Stammzellen oder fremde Stammzellen?

In der Forschung werden beide Strategien, die Verwendung eigener (autogener) wie auch fremder (allogener) Stammzellen benutzt.

Bei der autogenen Stammzellentransplantation werden dem Patienten Stammzellen entnommen, konserviert und zu einem späteren Zeitpunkt reimplantiert. Bereits etabliert ist diese Technik in der Krebsbehandlung, wo den Patienten vor Hochdosis-Chemo-oder-Bestrahlungstherapien Hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut entnommen werden. Diese werden konserviert und nach der Therapie reimplantiert um eine schnelle Regeneration des blutzellbildenden Systems zu ermöglichen. Komplikationen ergeben sich hier bei ungenügender Reinigung des Stammzellpräparates. Dadurch könnten Tumorzellen reimplantiert werden. Ein grosser Teil der Erkrankungen, zu deren Therapie einst die Stammzellenübertragung dienen soll, beruhen auf Stammzelldefekten. Bei diesen Erkrankungen ist die Übertragung autogener Stammzellen in obengenannter Form nicht möglich. In diesen Fällen müsste eine autologe Stammzellübertragung auf der Umdifferenzierung der Zellen aufbauen, oder sie würde die Form der Gentherapie annehmen müssen. Es ist anzunehmen, dass in Zukunft die Technik der autologen Stammzelltransplantation weitgehend auf dem Kerntransfer von somatischen Zellen in enukleierte Eizellen (therapeutic cloning), oder auf der „Dedifferenzierung“ beziehungsweise „Umdifferenzierung“ von Stammzellen aufbauen wird.

Bei der allogenen Stammzellbehandlung werden dem Patienten Stammzellen eines fremden Spenders implantiert. Die allogene Stammzelltransplantation wird im Prinzip bereits praktiziert, wobei im Moment in der Regel noch Gewebe, die Stammzellen enthalten und nicht die reinen Stammzellen übertragen werden. Beispiele hierfür sind die Übertragung von Hautpräparaten aber auch die Knochenmark- und Nabelschnurbluttransfusion. Das Hauptproblem dieser Technik stellt die Überwindung der sogenannten „graft versus host“ Reaktion, der Abstossung der fremden Zellen, dar. Um dieses Problem zu umgehen, wird die allogene Stammzellübertragung in Zukunft zweifellos die genetische Manipulation der Gewebeverträglichkeit mitbeinhalten. Die Verwendung allogener Stammzellen wird also für die Transplantationsmedizin wie auch für die Gentherapie von Wichtigkeit sein. Hinsichtlich der Gentherapie bestehen die grossen Probleme im Moment darin, dass noch keine Methode bekannt ist, die die Integration des gesunden Gens an einem bestimmten Ort im Genom erlaubt. Zusätzlich gibt es keine Garantie dafür, dass kein Gentransfer in die Keimbahn stattfindet.

2.2.2 Adulte, Fötale oder Embryonale Stammzellen?

Für den therapeutischen Einsatz hat jede Zellquelle ihre Vor- und Nachteile. Mit Ausnahme der Hämatopoetischen Stammzellen lag der Schwerpunkt jedoch von Beginn weg auf der Verwendung fötaler Stammzellen. Dies hängt zum einen damit zusammen, dass die Stammzellen in adulten Geweben lange nicht bekannt waren, später gab dann die bessere Immunkompatibilität sowie das Vorkommen in hohen Konzentrationen den fötalen Geweben

den Vorrang. So wurden zum Beispiel zur Behandlung von Parkinson dopaminerge Zellen aus abortierten Föten transplantiert. Es wurde von einer therapeutischen Wirkung berichtet, obwohl sich zwischen den Forscherteams noch keine einheitliche Meinung durchsetzen konnte, wie viele, wie alte fötale Zellen an welcher Stelle in das Hirn der Patienten eingepflanzt werden sollen. Auch wenn diese Fragen geklärt werden, so bleibt noch immer der Mangel an Spendergewebe, welcher den klinischen Einsatz dieser Therapieform vorerst verhindern wird, werden doch für jeden Patienten die Zellen von etwa sechs Föten benötigt. Die daraus folgende Notwendigkeit, den Zeitpunkt der Abtreibungen (und damit das Alter des Fötus) nach den Bedürfnissen der Transplantationskliniken zu koordinieren, kommt mit dem Grundsatz, die Abtreibungen so früh als möglich und zu dem Zeitpunkt, zu welchem für die Mutter das geringste Risiko besteht durchzuführen, in Konflikt.

Ein grosser Teil der Forschung geht im Moment dahin, ES zu kultivieren. Aus diesen lassen sich die Stammzellen verschiedener Gewebe ableiten. Im Tiermodell gibt es schon zahlreiche Hinweise auf eine therapeutische Wirkung von ES abgeleiteten neuronalen Zellen. Es gibt jedoch zahlreiche Einwände ethischer Art gegen die Zerstörung von Blastozysten zur Gewinnung ES. Unklar ist auch noch, wie gross das Risiko einer Teratokarzinombildung bei Verwendung von ES abgeleiteten Stammzellen ist.

Eine neue Perspektive eröffnen hier die Erkenntnisse von Goodell (1996). Nach dem gezeigt werden konnte, dass sowohl Muskel- wie auch Hirnzellen Blutzellen hervorbringen können, gelang es ihr, im Knochenmark von Kindern wie auch von Erwachsenen Zellen zu identifizieren, welche die Eigenschaft besitzen, in vitro verschiedene Zelltypen, darunter Herz- und Skelettmuskelzellen, Gehirnzellen sowie Hepatocyten hervorzubringen. Es ist ihr noch nicht gelungen, ein molekularer Marker dieser Zellen zu identifizieren. Sie schätzt jedoch, dass etwa eine von einer Milliarde Knochenmarkzellen diese Eigenschaften besitzt, bei Kindern sind sie häufiger als bei Erwachsenen. Diese Zellen haben gegenüber ES den Nachteil, dass sie sich nicht unbeschränkt teilen können, dafür differenzieren sie nicht wie ES spontan in irgendein Gewebe, womit die Gefahr einer Teratombildung gross wird, sie lassen sich jedoch mittels geeigneter Wachstumsfaktoren oder anderen äusseren Faktoren dazu anregen.

Wenn sich diese Resultate in anderen Laboratorien wiederholen lassen, dann könnte eine Stammzellentherapie auf der Verwendung von adulten Stammzellen aufgebaut werden.

Es wäre jetzt wichtig, die Potentiale der verschiedenen Zellen genau zu vergleichen. Dies ist jedoch schwierig, weil die Forschung mit ES fest in der Hand privater Unternehmen ist, welche ihre „Monopolstellung“ nicht riskieren wollen.

2.2.3 Frischprodukte oder Konserven?

Die Frage, wie sich die Forschung im Hinblick auf künftige klinische Anwendung der Stammzellentransplantation ausrichten sollte, bleibt offen. Im folgenden sollen einige Aspekte einer klinischen Anwendung von Stammzellen unterschiedlicher Quellen kurz aufgezeigt werden.

- Fötale Gewebe: Wie bereits oben beschrieben, erfordert eine Therapie, die auf der Übertragung fötaler Zellen aufbaut, dass wegen der kurzen Haltbarkeit dieser Zellen Abtreibungen zeitlich koordiniert werden müssen. Dies kommt mit dem Grundsatz, dem Schutz der Mutter die höchste Priorität zuzugestehen in Konflikt.
- Therapeutic cloning: die Methode des therapeutic cloning ermöglicht die Produktion von individualisierten Geweben. Die gefürchteten graft versus host Reaktionen können damit umgangen werden, dafür nimmt die Bereitstellung des Transplantationsgewebes einige Zeit in Anspruch. Ein Abwägen der Nachteile dieser Wartezeit gegen die Vorteile von autogenem Transplantationsgewebe wird von Fall zu Fall gemacht werden müssen. Dasselbe gilt für die Verwendung adulter Stammzellen.

- ES-abgeleitete Stammzellen könnten im klinischen Einsatz „ab der Stange“ verwendet werden. ES- abgeleitete Stammzellen könnten also einst in Kliniken als erneuerbare Konserven in ausreichenden Mengen sofort zur Verfügung stehen.

Es ergibt sich also keine klare Richtung, die im Hinblick auf eine klinische Verwendung verfolgt werden müsste, denn die beiden Ziele, eine rasche Verfügbarkeit und eine dem einzelnen Fall angepasste Manipulation der zu übertragenden Zellen konkurrenzieren sich. Sicher ist aber aus praktischen Gründen in jedem Fall die Entwicklung von Methoden zur in-vitro Kultur von grosser Wichtigkeit.

2.2.4 Lebendspende oder Totspende? Neue Aspekte der Transplantationsmedizin

In der klassischen Transplantationsmedizin werden die Spenderorgane frühestens nach Feststellen des Gehirntodes des Spenders entnommen. Bei der Stammzellentransplantation würden die Zellen entweder aus Erwachsenen entnommen ohne sie dabei zu schädigen (Bsp. Knochenmark) oder aus Blastozysten, welche dabei zerstört werden. Die Möglichkeit, embryonale Stammzellen in Kultur zu halten und zu vermehren erlaubt es prinzipiell, mit Zellkulturen, die von einer embryonalen Stammzelle ausgehen, zahlreichen Patienten zu helfen. Beim Vergleich von konventionellen Transplantationen mit Stammzelltransplantationen ist also Vorsicht geboten, da sich die Rahmenbedingungen stark unterscheiden.

Welcher moralische Status der Blastozyste zustehen soll, und wie eine Gewichtung der verfolgten Ziele aussehen soll, wird im Kapitel III behandelt.

2.3 Anwendungsfelder der Stammzellentherapie

Im Folgenden soll ein Überblick über die Forschungsarbeiten gegeben werden. Sie sind nach den Stammzellen der verschiedenen Geweben geordnet. Diese Trennung basiert auf der klassischen, hierarchischen Theorie der Differenzierung. Die neuen Erkenntnisse über das Vorkommen von Umdifferenzierung und Dedifferenzierung stellt diese Trennung zwar in Frage, es soll so aber ein Überblick über mögliche zukünftige humanmedizinische Therapiestrategien von bestimmten Krankheiten gegeben werden. Die Forschung ist noch in der Anfangsphase, erst wenige Anwendungen wurden am Menschen bereits in klinischen Studien umgesetzt. Ein grosser Teil der Forschung basiert im Moment noch auf Tiermodellen der zu behandelnden Krankheiten. Zudem werden unter anderem wegen der einfacheren Standardisierbarkeit im Moment in der Forschung noch hauptsächlich ES - abgeleitete Stammzellen verwendet.

2.3.1 Hämatopoetische Stammzellen

Für die Forschungslandschaft Schweiz das wohl wichtigste Gebiet im Bereich der Stammzellentherapie ist die Erforschung der Anwendungsmöglichkeiten von blutbildenden Stammzellen. Dies hängt damit zusammen, dass sich eine Gruppe von Forschern um Prof. W.Holzgreve und Prof. Gratwohl intensiv mit der weiteren Erforschung und der praktischen Ausschöpfung der Potentiale von Blutstammzellen und des Nabelschnurblutes beschäftigt. So ist in der Schweiz eine Nabelschnurbank im Aufbau.

Die Blutstammzellen, die Vorläufer aller Blutzellen, sitzen beim Adulten im Knochenmark.

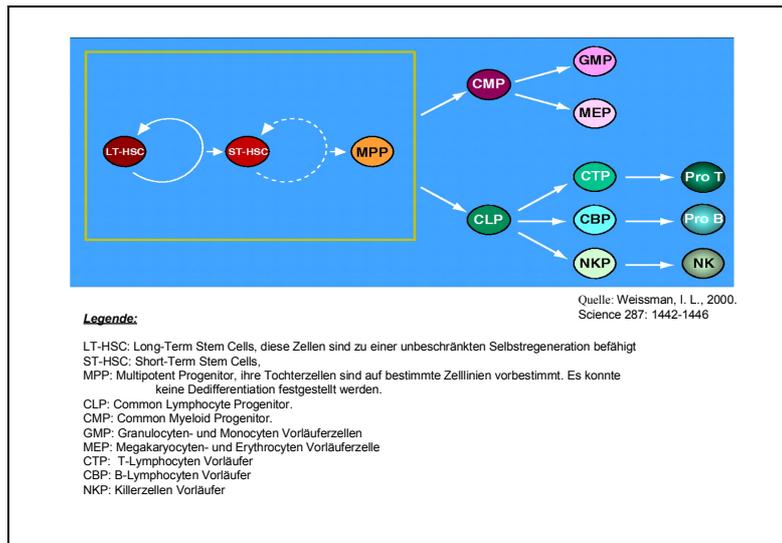


Fig. 5: Das hämatopoetische System

Wie aus der obigen Figur 5 hervorgeht, stammen alle Blutzellen, also neben den roten Blutkörperchen auch die Lymphozyten und die Killerzellen von den Hämatopoetischen Stammzellen ab. Nur diese besitzen die Fähigkeit zur Selbstregeneration. Damit hängt auch der Aufbau und die Funktion des Immunsystems wesentlich von diesen Stammzellen ab.

Die Blutstammzellen befinden sich bei Adults und Föten im Knochenmark, zusätzlich findet man sie in der fötalen Leber sowie in der Nabelschnur.

Bei den Hochdosis-Chemotherapien werden die Hämatopoetischen Stammzellen zerstört, wodurch das gesamte blutbildende System und damit das Immunsystem zusammenbricht. Die bereits etablierte Nachbehandlung nach solchen Hochdosis Chemo- sowie Bestrahlungstherapien besteht in einer Knochenmarktransplantation.

Obwohl jährlich weltweit rund 20`000 solcher Transplantationen durchgeführt werden, lässt sich nur für etwa einen Drittel der Patienten ein aufgrund der immunologischen Charakteristika geeigneter Spender finden. Im Weiteren ist die Entnahme von Knochenmark unter Vollnarkose aus dem Beckenknochen (Punktion) risikoreich, schmerzhaft und teuer.

Die Alternativen zu einer Knochenmarktransplantation sind die folgenden:

- eine autogene Stammzellentransplantation: dabei werden durch eine geeignete Behandlung (mit dem Wachstumsfaktor G-CSF) die Stammzellen aus dem Rückenmark mobilisiert und dann aus dem peripheren Blut gewonnen, tiefgefroren und nach der Chemotherapie wieder injiziert.

- die Nabelschnurblut Transplantation: dabei wird das Blut aus der Nabelschnur nach der Abnabelung gewonnen, gereinigt und tiefgefroren um diese bei Bedarf wieder zu injizieren. Der Vorteil des Nabelschnurblutes liegt darin, dass die Konzentration an Stammzellen relativ hoch ist, und dass die Immunspezifität weniger ausgeprägt ist als bei Stammzellen aus dem Knochenmark von adulten Spendern, dennoch muss aber ein gewisses Mass an Übereinstimmung erfüllt sein. Somit haben die hämatopoetischen Stammzellen aus dem Nabelschnurblut ein grösseres Potential für eine dauerhafte Einpflanzung in das Knochenmark des Empfängers und es ergibt sich eine geringere Inzidenz der gefürchteten „graft versus host Diseases“. Die Übertragung von Blutstammzellen aus Nabelschnurblut wurde Ende der Achzigerjahre erstmals durchgeführt. Seither wurden weltweit etwa 1500 solcher Übertragungen meist erfolgreich durchgeführt.

Nicht nur nach Chemotherapien, sondern auch zur Behandlung von Leukämie, von Blutarmut und verschiedenen Stoffwechselkrankheiten, von Lymphomen sowie von Knochenmarkversagen bieten sich Blutbildende Stammzellen aus der Nabelschnur an. Damit bildet die Nabelschnurtransplantation eine gewichtige Alternative zu der herkömmlichen Knochenmarktransplantation.

(Siehe auch <http://www.ch-forschung.ch/fs/99111/nabelschnur/htm>)

Der Nachteil der Nabelschnurtransplantation besteht darin, dass nur kleine Mengen der wertvollen Stammzellen gewonnen werden können, so dass ein therapeutischer Effekt vor allem für Kinder und klein gewachsene Erwachsene zu erzielen ist. Abhilfe würde hier eine in-vitro Vermehrung der Stammzellen schaffen.

Das Nabelschnurblut enthält nicht nur Blutbildende Stammzellen sondern auch Stammzellen anderer Organe wie Leber, Muskel, Herzmuskel, Gefäße und Knorpel. Das Nabelschnurblut ist also ein potentieller universeller Stammzellspender.

Im Moment ist die Frage, ob von jedem Neugeborenen das Nabelschnurblut als persönliche Reserve konserviert werden soll noch offen. Einerseits ist die Gewinnung und die Lagerung der Blutkonserven teuer, andererseits ist die Inzidenz von Krankheiten, bei welchen diese Reserven gebraucht werden könnten sehr klein. In der Literatur ist bis heute ein Fall bekannt, wo auf eine persönliche Nabelschnurreserve zurückgegriffen wurde.

In den USA gibt es bereits einige Unternehmen, die auf privater Ebene diese „Lebensversicherung“ gegen eine Gebühr für die Gewinnung sowie für die jährlichen Lagerkosten anbieten.

Da sich ein immer weiteres Feld an potentiellen Verwendungszwecken des Nabelschnurblutes öffnet, kommt schon jetzt die Befürchtung auf, dass dieses ein knappes Gut werden könnte. Aus diesem Grunde ist denn auch die Erforschung der Vermehrung von Blutstammzellen in-vitro mittels Wachstumsfaktoren von zentraler Bedeutung.

Die Fragen ethischer und rechtlicher Natur kreisen um die folgenden Gebiete:

- Reicht für die Gewinnung des Nabelschnurblutes die Einwilligung von einem Elternteil?
- die Spender - Empfängerbeziehung kann nicht in für die Transplantationsmedizin gewohnter Weise anonym bleiben, denn allfällige Krankheiten, die in dem noch lebenden Spender oder Empfänger ausbrechen müssen verfolgt werden können

Eine weitere Quelle von Blutbildenden Stammzellen wird eröffnet, sobald es möglich ist, Stammzellen aus dem Knochenmark verstorbener Spender langfristig zu konservieren.

Die weit fortgeschrittene genetische Diagnostik hat einen weiten Graben geöffnet zwischen den Möglichkeiten der frühzeitigen Erkennung von Defekten an Föten und der Möglichkeiten derer Behandlung.

Die Übertragung von Stammzellen in utero bietet die Möglichkeit zur pränatalen Behandlung im Falle von Immundefekten, (was bereits erfolgreich durchgeführt wurde) sowie zur vorgeburtlichen Gentherapie, indem in vitro manipulierte Stammzellen wieder in den fötalen Kreislauf zurückgegeben werden.

2.3.2 Muskelstammzellen

Herzmuskelzellen

Der Herzmuskel ist wie die Skelettmuskeln auch ein quergestreifter Muskel, er besitzt jedoch einige ganz spezielle Eigenschaften. So sind zum Beispiel die einzelnen Herzmuskelzellen

untereinander in den sogenannten Glanzstreifen elektrisch gekoppelt. Damit können sich die Aktionspotentiale durch das ganze Herz hindurch fortpflanzen. Im weiteren können die Herzmuskelzellen selbst Aktionspotentiale erzeugen.

Der Verlust von Herzmuskelzellen ist irreversibel. Defekte in der Herzwand, zum Beispiel durch Herzinfarkt (falls er überlebt wird), bewirken eine Proliferation der Bindegewebszellen in der Herzwand, so dass die geschädigte Region vernarbt. Die vernarbte Region bleibt funktionell bedeutungslos, das heisst durch den Verlust an Herzmuskelzellen nimmt die Kontraktionsfähigkeit und damit die Leistung des Herzens ab.

Die Möglichkeit, die Anzahl funktionierender Herzmuskelzellen zu erhöhen, hätte grossen therapeutischen Nutzen. Verschiedene Typen von Muskelzellen, darunter Myoblasten und fötale Herzmuskelzellen wurden bereits erfolgreich in das adulte Herz übertragen, doch die kontraktile, sowie die elektrophysiologischen und strukturellen Eigenschaften des Herzens deutet darauf hin, dass nur Herzmuskelzellen für eine Transplantation in Frage kommen.

Im Hinblick auf eine zukünftige breite klinische Anwendung der Übertragung von Herzmuskelzellen scheint fötales Gewebe aufgrund seiner knappen Verfügbarkeit sowie aufgrund ethischer Einwände keine geeignete Quelle von Spenderzellen zu sein. Die Identifikation einer alternativen Quelle von Spenderzellen ist somit von grosser Bedeutung.

Eine solche Quelle könnten nach dem Verfahren von Klug et al. (1996) aus ES abgeleitete Herzmuskelzellen sein.

Aus der inneren Zellmasse von Blastozysten gewonnene embryonale Stammzellen besitzen die Fähigkeit, *in vitro* in verschiedene Zelllinien zu differenzieren. Die Entstehung von Herzmuskelzellen während der Differenzierung der ES lässt sich am Erscheinen von spontan und rhythmisch kontrahierenden Zellen erkennen. Diese zeigen auch die für atriale und ventrikuläre Herzmuskelzellen typischen Aktionspotentiale. Auch die Unterbrechung des normalen Zellzyklus sowie die Ausbildung der Vielkernigkeit folgt dem selben Programm wie *in vivo*. Für den therapeutischen Einsatz ist es von grosser Wichtigkeit, eine reine Kultur von Herzmuskelzellen zur Verfügung zu haben, da die Mitübertragung von pluripotenten oder totipotenten Zellen zur Bildung von Teratomen führen kann.

Klug (1996) verwendete eine einfache genetische Modifikation welche die Selektion von aus ES abgeleiteten Kardiomyoceten erlaubte. Die so gewonnenen Herzmuskelzellen bleiben in Kultur stabil, und sie besitzen die Fähigkeit, sich in ein adultes Empfängerherz zu integrieren. Im Tiermodell konnten so gewonnene Herzmuskelzellen in die Herzen adulter Mäuse eingepflanzt und auch nach 7 Wochen noch beobachtet werden.

Falls die Übertragung von Herzmuskelzellen beim Menschen therapeutischen Wert haben sollte, so würde die Produktion von ES abgeleiteten Herzmuskelzellen der Nachfrage nach fötalem Gewebe oder nach Techniken der Xenotransplantation vorbeugen.

Skelettmuskelzellen

Die Duchenne Muskeldystrophie ist eine genetisch bedingte Muskelerkrankung. Sie ist bedingt durch eine Deletion im X-Chromosom, welche zu einem Ausfall der Dystrophinsynthese führt. Dystrophin ist das Protein der Muskelfasermembran. Bei Duchenne Patienten wird der Untergang der Muskelfasern und ein bindegewebsartiger Ersatz derselben festgestellt.

Bisherige Therapiestrategien wurden der Notwendigkeit, die im Körper weit verteilten Muskelzellen zu erreichen nicht gerecht, denn durch die mehrfache intramuskuläre Injektion von Muskelzellen konnte keine systemische Wirkung erzielt werden. Auch die Versorgung der Muskeln mit Dystrophin mittels *in vivo* Gentransfer mit viralen Vektoren führte bloss zu einer lokalen Versorgung des Muskelgewebes mit Dystrophin.

Gussoni et al. (1999) versuchten an der mdx-Maus, einem Tiermodell für die Duchenne Muskeldystrophie mit der Übertragung verschiedener Stammzellpräparate die Dystrophin Expression wiederherzustellen. Dies gelang ihnen mit Stammzellen, die sie aus Skelettmuskeln von 3 bis 5 wöchigen Mäusen isolierten und sie in die Schwanzvene von letal bestrahlten mdx Mäusen injizierten. Sie konnten Kerne der transplantierten Zellen neben den Dystrophin positiven Zellen nachweisen. Ihre Resultate legen den Schluss nahe, dass aus den übertragenen Zellen Satellitenzellen hervorgehen.

Das Wissen, wie Muskelstammzellen isoliert werden können, und dass sie, wenn sie über die Vene in den Körper eingebracht werden, sich im ganzen Körper ansiedeln können lässt für die Zukunft auf eine effiziente Therapie verschiedener Muskelerkrankungen im Menschen hoffen.

2.3.3 „Neurohämatopoetische Stammzellen“

Bjornson et al.(1999) berichteten unter dem Titel „Turning Brain into Blood“ von der Ableitung von Hämatopoetischen Stammzellen aus Neuronalen Stammzellen aus dem Hirn von Mäusen.

Dazu wurde Mäusen Zellen aus dem Ependym, der Auskleidung der Hirnhöhle und des Zentralkanales des Rückenmarkes, der Zellen der Blut-Hirnschranke also, entnommen. Diese lassen sich in vitro über Generationen hinweg in einem stabilen Phänotyp kultivieren, differenzieren unter veränderten Bedingungen aber in Neuronen verschiedener Subtypen, darunter auch in Astrocyten und Oligodendrocyten.

Die Forscher transplantierten solche Ependymzellen in subletal bestrahlte Mäuse, und sie konnten nach 6 Monaten das Auftauchen hämatopoetischer Stammzellen beobachten.

Ein genetischer Marker erlaubte die Unterscheidung der transplantierten Zellen von den Zellen des Empfängers.

Falls sich diese Ergebnisse in Nachversuchen bestätigen sollten, und die gefundenen hämatopoetischen Stammzellen nicht bei der Isolation der neuronalen Zellen als Verunreinigung in das Zellpräparat gelangt sind , so lässt sich auf die Existenz einer primitiveren, der totipotenten Stammzelle nähere gemeinsame „Neurohämatopoetische“ Stammzelle schliessen.

Der Klinische Nutzen einer solchen neurohämatopoetischen Stammzelle wäre enorm:

Diese neurohämatopoetischen Stammzellen lassen sich in Gegensatz zu den hämatopoetischen in vitro unter einfachen Bedingungen halten und vermehren. Damit wäre es erstmals möglich, Leukämiepatienten mit einer autologen Transfusion mit einer ausreichenden Menge an hämatopoetischen Stammzellen zu behandeln.

2.3.4 Neuronale Stammzellen

Lange Zeit herrschte die Ansicht vor, dass die Zellen des ZNS von adulten Säugern keine Fähigkeit zur Selbstregeneration besitzen. Die gängige Meinung war, dass die einzige Möglichkeit zur Reparatur von Schäden im Gehirn in der Bildung neuer Synapsen besteht.

Dann aber häuften sich die Hinweise auf das Vorhandensein von neuronalen Stammzellen, die für eine Neurogenese im adulten Lebewesen verantwortlich sind. So konnte Nottebohm in den achziger Jahren zeigen, dass in gewissen Gehirnregionen adulter Kanarienvögel eine Neurogenese stattfindet (Kempermann, 1999). Diese Neurogenese fand er in den Hirnregionen, welche für das Erlernen Gesanges verantwortlich sind. Er konnte auch nachweisen, dass diese Neurogenese im Frühjahr, wenn die Kanarienvögel die Gesänge für die Partnerwerbung lernten, besonders stark waren. An adulten Menschen und Primaten

konnte jedoch lange keine Neurogenese beobachtet werden. Der Nachweis von Zellen mit den Eigenschaften von Stammzellen, nämlich undifferenzierte, proliferierende und multipotente Zellen im adulten wie auch im embryonalen Hirn von Säugern gelang Svendsen et al. (1999) im Tiermodell an Nagern mit Hilfe der Wachstumsfaktoren FGF-2 (fibroblast growth factor-2) und EGF (epidermal growth factor). In vitro produzierten Zellen aus dem Vorderhirn von Mäusen in Anwesenheit von EGF vorerst nur Nestin, ein Marker für undifferenziertes neuroepitheliales Gewebe. Nach längerem Wachstum konnten dann Antigene von reifen Nervenzellen und Gliazellen nachgewiesen werden. Die ersten Resultate aus Vorversuchen deuten darauf hin, dass sich die in Anwesenheit von FGF-2 vermehrten neuronalen Stammzellen nach der Übertragung in das Gehirn von Mäusen normal ins Gehirn integrieren. Die beiden Substanzen, FGF-2 sowie EGF wurden auch in die seitlichen Hirnkammern adulter Ratten injiziert. Darauf stieg die Teilungsrate der umliegenden Stammzellen ausserordentlich stark an. Auch experimentell ausgelöste Krankheitszustände wie epileptische Anfälle oder ein Schlaganfall können bei adulten Tieren die Teilungsaktivität von Stammzellen drastisch steigern, es ist jedoch noch nicht bekannt, ob das Gehirn in der Lage ist, die ausgefallenen Neuronen zu ersetzen und damit die entstandenen Schäden zu reparieren. Im Falle eines epileptischen Anfalles könnten die neugebildeten Neuronen die Situation gar noch verschärfen, wenn sie nicht richtig in das neuronale Netzwerk eingebunden werden.

Am Menschen gelang der endgültige Nachweis einer Neurogenese im Gehirn von Erwachsenen durch die Untersuchung des Hirngewebes von verstorbenen Krebspatienten. Diesen wurde im Rahmen einer Studie über das Tumorstadium Bromdesoxyuridin injiziert. Dieser Stoff wird in die DNA teilungsbereiter Zellen eingebaut. Eriksson (1998) erhielt von einigen Patienten die Erlaubnis, nach ihrem Ableben ihren Hippocampus zu untersuchen. Wie erhofft fand er in allen fünf untersuchten Gewebeproben neugebildete Neuronen. Damit war der endgültige Nachweis einer Neurogenese im Gehirn von erwachsenen Menschen erbracht.

Ein grosser Teil der neuen Erkenntnisse stammt aus einer Gruppe um Evan Y. Snyder, einem Assistenzprofessor für Neurologie in Harvard. (Flax et al., 1998; Vescovi, A. L. and Snyder, E. Y., 1999; Yandava, B. D. et al., 1999) So gelang es Flax et al (1998), stabile Klone neuronaler Stammzellen aus dem Endhirn eines menschlichen Fötus zu isolieren. Diese selbsterneuernden Zellen bringen in vitro alle fundamentalen neuronalen Zelllinien (Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten) hervor. Werden sie in das Hirn frischgeborener Mäuse implantiert, so nehmen sie an der normalen Entwicklung des Hirns teil, das heisst, sie differenzieren in verschiedene dem Ort und dem Entwicklungsstand des Hirns angepasste Zelltypen und sie wandern in die weit verteilten Regionen des Zentralnervensystems. Aus Experimenten an Mäusen weiss man zudem, dass diese Zellen beschädigte Gebiete im ZNS selbständig erkennen und funktionell defekte Neuronen ersetzen können. Dies weckte die Hoffnung, dass diese Zellen, wenn sie in das Gehirn von adulten Säugern eingebracht werden, tote oder krankhaft geschädigte Zellen ersetzen würden.

Es existieren also im adulten wie auch im fötalen Gehirn neuronale Stammzellen, welche prinzipiell die Möglichkeit besitzen, beschädigte oder abgestorbene Neuronen zu regenerieren. So kann bei Reptilien wie Eidechsen nach Verletzungen eine schnelle Regeneration der beschädigten Hirnregionen nachgewiesen werden. Bis heute bleibt aber die Frage unbeantwortet, warum im Gehirn von adulten Primaten dieses Potential nicht genutzt wird, wenn doch die Voraussetzungen prinzipiell erfüllt wären. Die Annahme liegt nahe, dass dies mit der hohen Komplexität der neuronalen Organisation zusammenhängt, welche es ausserordentlich schwierig macht, neue Neuronen in das komplexe Netzwerk zu integrieren.

All diese Erkenntnisse geben der Suche nach Therapien für Erkrankungen des ZNS insofern neue Perspektiven, als eine Therapie damit nicht mehr zwangsläufig auf der Verwendung fötaler Gewebe aufbaut und die Verfügbarkeit neuronaler Stammzellen verbessert wird. Snyder ist überzeugt, dass bis ins Jahr 2020 alle Erkrankungen des menschlichen Gehirns, eventuell sogar psychische Leiden heilbar sein werden.

Die Einwände der Kritiker dieser neuen Therapieformen, dass die Übertragung von neuronalen Stammzellen in das Gehirn dritter das Gedächtnis oder die Persönlichkeit verändern könnten, lässt Snyder nicht gelten. Das ist „Meta-Neurowissenschaft“, sagt er. (Hoffman, P. 1999)

Neuronale Stammzellen als „Therapeutisches Mittel“

Flax et al. (1998) berichtete noch in dem selben Paper in Nature Biotechnology von ersten Versuchen, Klone von menschlichen neuronalen Stammzellen in das Kleinhirn von frischgeborenen „meander tail“ Mäusen (mea) zu übertragen. Mea ist eine Mutante, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sich die Körnerzellen im Kleinhirn nicht richtig entwickeln oder nicht überleben. Nach Abschluss der Entwicklung des Kleinhirns wurden menschliche Zellen in der ganzen inneren Körnerzellschicht gefunden. Sie lagen zusammen mit den wenigen verbleibenden Körnerzellen der Maus im ganzen IGL vor und sie besaßen die selbe Morphologie und die selbe Grösse wie die endogenen Körnerzellen.

Diese Entdeckungen weckten die Hoffnungen, dass dereinst viele der schweren Erkrankungen des Nervensystems heilbar sein werden.

Die Erkenntnisse der Gruppe um Snyder geben auch der klassischen Gentherapie einen neuen Aspekt, denn diese versucht, mittels geeigneter Vehikel neue genetische Information in die geschädigten Nervenbahnen einzubringen. Neuronale Stammzellen dagegen können an der Rekonstruktion der degenerierten Nervenbahnen teilhaben.

Viele der genetischen, metabolischen und entzündlichen Erkrankungen des ZNS wie auch Schäden als Folge von Sauerstoffmangel oder Verletzungen sind gekennzeichnet durch eine „globale“, das heisst durch eine nicht klar abgrenzbare Degeneration bzw. Dysfunktion verschiedener Typen von Neuronen. Eine Therapie muss also im ZNS weit verteilte und unterschiedlich differenzierte Neuronen erreichen.

Im Tierversuch wurde an Mäusen gezeigt, dass mit der Transplantation von neuronalen Stammzellen der Funktionsverlust von defekten Neuronen im ganzen Hirn kompensiert werden kann. Dieser Nachweis gelang mit „Dismyelinisierten Shiverer Mäusen“, mit Mäusen also, die als Folge des Mangels an einem Myelin Protein keine funktionstüchtigen Oligodendrocyten bilden können.

Diese Erkenntnis öffnet die Tür für die Therapie verschiedener Krankheiten des ZNS mittels Zellen, die die Eigenschaften von Stammzellen, nämlich Regenerationsfähigkeit und Differentiationspotential besitzen. Die eingebrachten Zellen sollten die Signale des Hirns erkennen und in der Folge am richtigen Ort zu dem richtigen Zelltyp reifen. Diese Zellen können sowohl exogenen (z.B. ENSZ) wie auch endogenen Ursprungs (durch Mobilisierung von NSZ) sein. Mit all diesem neuen Wissen hat denn auch ein Paradigmenwechsel stattgefunden.

In vielen herkömmlichen Therapiestrategien ging man davon aus, dass fötale neuronale Stammzellen in für bestimmte Erkrankungen typische Gebiete des Hirns eingebracht werden sollten, um so eine Heilung zu erreichen. Auch wenn so in Versuchen therapeutische Effekte erzielt werden konnten, berücksichtigt dieser Ansatz grundlegende Aspekte der Anwendung, nämlich die Verfügbarkeit fötaler neuronaler Gewebe in für Therapeutische Zwecke ausreichenden Mengen nicht.

Resultate aus Forschungsarbeiten an Nagern deuten darauf hin, dass die Spenderzellen im Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke vor einer Immunreaktion geschützt sind. Damit stellt das Gehirn ein für die Transplantationsmedizin bevorzugter Ort dar.

Parkinson

Als wichtigste der neuronalen Erkrankungen ist das Parkinson-Syndrom zu nennen. Etwa 1% der über 60jährigen leidet unter dieser Degeneration der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra.

Es bieten sich zwei Therapieformen an: einerseits die pharmakologische Verabreichung von L-Dopa, einer Vorläufersubstanz des Dopamin, oder aber der Ersatz der dopaminergen Zellen. Der pharmakologische Ansatz ist insofern nicht zufriedenstellend, als die Wirkung nicht dauerhaft ist. Zusätzlich treten bei langfristiger Verabreichung von L-Dopa Nebenwirkungen auf.

Es wurden bereits präklinische Transplantationsversuche mit Dopamin produzierenden Zellen aus dem Nebennierenmark sowie aus dem fötalen Hirn unternommen.

Die Verwendung von autologen Zellen aus dem Nebennierenmark erscheint verlockend, weil damit die Abstossungsreaktionen umgangen werden können. Diese Zellen produzieren jedoch das Dopamin nicht in ausreichenden Mengen, um einen Therapeutischen Effekt zu erzielen. Die Produktion des Dopamins in den Zellen liesse sich zwar mit molekularbiologischen Methoden steigern, doch das weitaus grössere Problem besteht darin, dass die Zellen des Nebennierenmarks die Fähigkeit, Synapsen zu bilden nicht besitzen. Damit bleibt die Regulation der Dopaminproduktion durch das ZNS ausgeschlossen.

Die zweite Strategie zur Behandlung von Parkinson besteht in der Transplantation von fötalen Hirnzellen. Diese besitzen die Fähigkeit zur Bildung von Synapsen wie auch zum Erkennen und Ersetzen von beschädigten Zellen. Studien an derart behandelten Patienten weisen auf einen therapeutischen Wert hin, die Forscher sind sich jedoch noch nicht einig, wie viele solcher Zellen von wie alten Föten wo genau in das Gehirn der Patienten eingebracht werden sollten. Die Schwierigkeit besteht auch noch in der schonenden Gewinnung der Spenderzellen, sodass für die Transplantation noch genügend lebende dopaminerge Zellen vorhanden sind, denn die autolytischen Prozesse setzen sehr schnell ein. Die Mengen an für die Parkinsontherapie brauchbaren neuronalen Zellen in dem fötalen Gehirn sind so klein, dass für einen Patienten mehrere Aborte auf einen Termin koordiniert werden müssen. Für eine wirkungsvolle Therapie sind nach Barinaga (2000) die Zellen von sechs Föten notwendig. Die Problematik dieser Therapieform liegt neben den Einwänden ethischer Natur darin, dass sie auf der nicht gewährleisteten Verfügbarkeit abortierter Föten aufbaut. Aus diesem Grunde suchen die Forscher auch nach Möglichkeiten der Übertragung genetisch manipulierter fötaler Zellen aus Schweinen.

Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit

Wie Brüstle et al. (1999) gezeigt hatten, ist es möglich, aus ES Vorläufer der Oligodendrozyten und Astrozyten abzuleiten. Im Tierversuch gelang die Transplantation von aus ES der Maus abgeleiteten Glia-Vorläuferzellen ins Rückenmark von myelindefizitären Ratten. Es wurden eine Vereinigung der Glia-Vorläuferzellen mit den Neuronen und eine Neubildung der Myelinscheiden um die Axone im Gehirn und im Rückenmark beobachtet.

Diese Resultate Versprechen eine Heilungsmöglichkeit für die „Pelizaeus-Merzbacher-Krankheit“, eine X-chromosomal rezessiv erbliche Krankheit, welche aufgrund zerebellarer und pyramidaler Schäden zu einer progressiven psychomotorischen Retardierung und zum Tod im 2. -3. Lebensjahrzehnt führt.

2.3.5 Endothelstammzellen

Die Bildung neuer Blutgefäße als Antwort auf eine Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung bestimmter Gewebe ist die natürliche Reaktion des Körpers um die Funktion des Organs aufrecht zu erhalten sowie um Schäden durch Sauerstoffmangel zu verhindern. Faktoren wie fortgeschrittenes Alter, Diabetes oder hoher Cholesterinspiegel können diese Angiogenese schwächen. Aus Tiermodellen weiss man, dass für die verminderte Angiogenese einerseits die mangelnde Expression des Endothelwachstumsfaktors VEGF verantwortlich ist, andererseits konnte aber auch eine Endotheldisfunktion als Ursache identifiziert werden.

Im Blut von Erwachsenen Menschen konnten Endothelvorläuferzellen identifiziert werden. Diese stammen vom Knochenmark ab und sie besitzen zusammen mit den hämatopoetischen Stammzellen eine gemeinsame Vorläuferzelle. Diese Endothelstammzellen können wie die hämatopoetischen Stammzellen aus dem peripheren Blut isoliert werden. Kalka et al. (2000) gelang es, diese Endothelstammzellen ex-vivo zu vermehren.

Um den therapeutischen Effekt einer Stammzellübertragung nachzuweisen, durchtrennten sie Mäusen Arterien in einem der Hinterbeine. Darauf erhielten sie eine Infusion von in-vitro vermehrten Endothelstammzellen. Nach vier Wochen wurde die Kapillarisierungsdichte der behandelten Mäuse unter dem Lichtmikroskop untersucht, und es konnte ein eindeutiger positiver Effekt der Übertragung von ex-vivo vermehrten Stammzellen nachgewiesen werden.

Diese Methode könnte auch am Menschen angewendet werden, um die Vaskularisierung ischämischer Gewebe zu beschleunigen.

2.3.6 Mesenchymale Stammzellen

Das Mesenchym ist das embryonale Bindegewebe, es ist das multipotente Muttergewebe von allen Formen von Binde- und Stützgewebe, von glatter Muskulatur sowie von der Skelett- und Herzmuskulatur. Mesenchymale Stammzellen können aus dem Knochenmark adulter Menschen gewonnen und isoliert werden. Sie sind multipotent und tragen zur Regeneration von Knochen, Knorpel, Sehnen, Muskeln, Fettgewebe sowie Stroma bei. Sie können in vitro kultiviert werden. Sie zeigen einen stabilen Phänotyp und eine funktionierende Wachstumskontrolle. Es ist gelungen, ihre Differenzierung zu Adipozyten (Fettzellen), Chondrozyten (Knorpelzellen) sowie zu Osteozyten (Knochenzellen) einzuleiten. (Pittenger, M. F. et al., 1999)

Am Hasen konnte gezeigt werden, dass die Implantation von mesenchymalen Stammzellen bei Sehndefekten zu einer Verbesserung der biomechanischen Fähigkeiten führt. (Fontes, P. A. and Thomson, A. W., 1999)

2.3.7 Teratokarzinomzellen

Ein Teratom ist eine von pluripotenten Zellen ausgehende aus verschiedenen Geweben bestehende Geschwulst. Im reifen Stadium besteht sie aus Geweben aller drei Keimblätter. Als Teratokarzinom bezeichnet man ein malignes, entdifferenziertes Teratom.

Ein Forscher Namens Andrews entdeckte zu Beginn der achziger Jahre durch Zufall, dass Zellen eines Hodentumors, die fälschlicherweise in eine Maus injiziert wurden, einen Neuronen enthaltenden Tumor hervorbrachten. In der Folge wurde ein Verfahren entwickelt, mit welchem sich aus Zellen eines menschlichen Teratokarzinoms neuronale Zellen ableiten lassen, welche sich nicht mehr teilen und damit kein Risiko einer übermässigen Teilungsaktivität nach der Transplantation mit sich bringen. In ersten klinischen Versuchen wurden 1998 so hergestellte neuronale Zellen in das Gehirn von 12 Schlaganfallpatienten injiziert. Die durch den Schlaganfall inaktivierten Neuronen werden durch die so eingebrachten Zellen wieder aktiviert. Bei sechs der insgesamt 12 Patienten konnte mittels PET die Anwesenheit der Eingebrachten Zellen nach einem Jahr noch nachgewiesen werden. Während die Forscher sagen, es sei noch zu früh um einen positiven therapeutischen Effekt abschliessend zu bestätigen, äussern sich die Patienten positiv. Sie berichteten, dass sie nach der Behandlung die Glieder besser gebrauchen konnten oder besser sprechen konnten. Ein weiterer klinischer Versuch mit mehr Patienten ist in Planung. (Layton Bioscience, 2000. <http://www.laytonbio.com>)

Noch ist unklar, wann, wo und wie viele Neuronen den Patienten eingepflanzt werden sollen. Für die kommerzielle Nutzung dieser Erkenntnisse wurde die „Layton BioScience“ gegründet.

2.3.8 Inselzellen

Inselzellen sind die Zellen der Langerhans-Inseln im Pankreas. Man findet vier verschiedene Zelltypen, wobei die Insulin produzierende B-Zelle mit einem Anteil von etwa 70 Prozent der häufigste ist.

Beim Typ I Diabetes, einer Autoimmunerkrankung, werden diese B-Zellen durch eine Inselzellentzündung selektiv zerstört. Die bisher durchgeführten allogenen Inselzelltransplantationen erzielten die erhoffte Wirkung nicht. Die Insulinproduktion der durch die Pfortader eingebrachten Inselzellen war nicht ausreichend, um Insulinfreiheit für den Patienten zu erreichen, dafür müssen aber die Nebenwirkungen der erforderlichen Immunsuppressiva in Kauf genommen werden.

Man erhofft sich nun, dass pluripotente Zellen in vitro dazu gebracht werden könnten, zu B-Zellen zu differenzieren. Diese liessen sich derart verändern, dass sie sowohl der Abstoßungsreaktion wie auch den Angriffen durch das Immunsystem widerstehen.

Einen anderen Ansatz zur Diabetesbehandlung haben Bonner-Weir et al. (2000) gefunden. Sie verwenden Zellen aus dem Ductus Pancreaticus, welche sich in vitro vermehren lassen. Sie konnten die Differenzierung dieser Zellen zu Inselzellen einleiten. Die Insulinproduktion dieser Inselzellen ist abhängig vom Glucosegehalt des umgebenden Mediums. Die Möglichkeit, von adulten Menschen gewonnene Zellen der Bauchspeicheldrüse in vitro zu kultivieren und deren Differenzierung zu induzieren, eröffnet neue Perspektiven für alle Diabetespatienten, und dies sind immerhin knapp 0.3 Prozent der deutschen Bevölkerung.

2.3.9 Testikuläre Stammzellen

Die Spermatogenese ist der Prozess der Entwicklung von Spermien. Bis zur Pubertät finden mitotische Teilungen der Urkeimzellen statt, aus welchen die diploiden Spermatogonien hervorgehen. Diese bleiben während des ganzen Lebens im Epithel der Hodenkanälchen. Dort teilen sie sich, die Tochterzellen durchlaufen zwei Reifeteilungen und differenzieren schliesslich zu reifen Spermien.

In annähernd der Hälfte der Fälle von Infertilität ist die Ursache in der Azoospermie oder in der Oligospermie, das heisst im Fehlen reifer Spermien oder in der verminderten Spermiedichte im Ejakulat zu finden.

Diese beiden Erscheinungen können auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden.

Einerseits kann die Abwesenheit von genügend funktionierende Spermatogonien zur Oligospermie führen, andererseits kann eine Veränderung der Mikroumgebung der Spermatogonien die Reifung und Differenzierung der Spermien behindern.

Ogwada et al. (2000) arbeitete im Tiermodell mit zwei verschiedenen Mäusestämmen. Die „Steel-Mouse“ produziert wohl Keimzellen, ihr fehlen jedoch die Faktoren, die für eine Reifung und Differenzierung der Spermien notwendig wären. Die „white-spotting-mouse“ verfügt über die notwendigen Bedingungen für ein die Reifung und Differenzierung, sie kann aber keine Keimzellen bilden. Im Experiment wurden der „white-spotting-mouse“ testikuläre Stammzellen der „steel-mouse“ übertragen. Damit erhielt die zuvor unfruchtbare „white-spotting-mouse“ die Fähigkeit, Spermien zu produzieren. Interessant ist, dass Testikuläre Stammzellen, die aus Hoden adulter Organismen gewonnen wurden, unter geeigneten Bedingungen normal differenzieren, obwohl während ihrer ganzen Entwicklung diese Differenzierung nie unterstützt wurde.

Weiter erstaunlich ist das Resultat aus Studien an Ratten, die zeigen, dass die Immunologischen Unterschiede zwischen Tieren der selben Art kein Hindernis für die Spermienogenese nach der Transplantation darstellt.

Klinische Verwendung finden diese Erkenntnisse vor allem bei Überlebenden von Krebsleiden während der Kindheit, und dies werden gemäss Schätzungen im Jahre 2010 etwa 0.25% der Bevölkerung sein.

Die Bestrahlung wie auch die Chemotherapie schädigen die Keimzellen. Bei Adulten können im Falle von Krebserkrankungen vor den anstehenden Therapien Spermien gewonnen und eingefroren werden. Bei Knaben sind die Spermien noch nicht verfügbar. An Stelle dieser könnten Testikuläre Stammzellen konserviert und nach der Therapie reimplantiert werden.

Probleme bestehen noch bezüglich der möglichen Reimplantation von Tumorzellen wie auch bezüglich eventuell im Hoden verbleibenden geschädigter Keimzellen.

In Fällen, in denen aus dem Donorhoden nur wenige Keimzellen zu gewinnen sind, ist eine in-vitro Vermehrung dieser Zellen angebracht. Solche Techniken werden im Moment entwickelt.

Die Möglichkeiten, Keimzellen zu gewinnen, in Kultur zu halten und zu reimplantieren bilden die Grundsteine für eine Gentherapie in der Keimbahn.

Diese wird im Moment diskutiert, Forschungsarbeiten sind aber in vielen Ländern von Gesetzes wegen verboten.

2.3.10 Stammzellen der Cornea

Die Stammzellen der Cornea liegen ringförmig angeordnet am Rande der weissen Augenhaut (Sklera). Sie sind unabdingbar für den Erhalt einer gesunden Oberfläche der Hornhaut. Der teilweise oder totale Verlust an funktionierenden cornealen Stammzellen kann zu einer Vaskularisation, Verkalkung, Vernarbung oder Perforation der Hornhaut und damit zu einer chronischen Entzündung, einem Verlust an Sehfähigkeit, zu Tränenfluss und zu einer starken Lichtempfindlichkeit führen.

Die Übertragung von Cornea-Stammzellen aus dem gesunden Auge oder aber von verstorbenen Organspendern zeigte in der klinischen Anwendung gute Wirksamkeit. (Harminder et al., 1999)

Die Transplantation von Hornhautstammzellen nimmt in dieser Auflistung hier deshalb eine Sonderstellung ein, weil für einmal die Verwendung von Geweben verstorbener Spender ohne weiteres möglich ist.

2.4 Fazit

Die hier nach Organen geordnete Aufstellung wird durch die Entdeckung, dass sowohl neuronale Stammzellen alle Blutzellen hervorbringen können wie auch umgekehrt, in Frage gestellt.

Ob die Stammzellen zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden können hängt wesentlich davon ab, ob es gelingt, diese in vitro zu kultivieren und in ganz bestimmte Differentiationsstadien zu bringen.

Eine der Befürchtungen bezüglich der Stammzellentherapie ist, dass diese Zellen aufgrund ihres pluripotenten Status und ihrer unbeschränkten Teilungsfähigkeit zum Wachstum von Karzinomen führen könnten. Bis jetzt liegen keine Daten vor, die für eine Induktion von Karzinomen sprechen, doch gibt es Hinweise auf eine gutartige Überaktivität der Zellteilung.

III. Ethische Beurteilung

3.1 Vorbemerkung

Die Ziele der Stammzelltherapie und der Stammzellenforschung sind, wie in den Abschnitten I und II erwähnt wurde, sehr vielversprechend. Um diese Ziele zu erreichen bedarf es jedoch ethisch umstrittener Mittel. Ausschlaggebend für eine ethische und rechtliche Beurteilung sind:

1. die von der wissenschaftlichen Forschung angewandten Methoden und verfolgten Ziele
2. die Schutzwürdigkeit der Embryonen und der in Kulturen gehaltenen toti- resp. pluripotenten Zellen
3. die Art und Weise der Gewinnung von Stammzellen

Das biologische Differenzierungs- und Entwicklungspotential scheint im Hinblick auf den diesen Zellen zukommenden Status ein gewichtiges Argument zu sein. Die Frage nach der Grenze zwischen Toti- und Pluripotenz spielt für die rechtsethische Urteilsbildung eine wichtige Rolle zu spielen. Nach derzeitigem Wissensstand sind isolierte ES-Zellen nicht toti- sondern pluripotent (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 19.03.1999). Damit ist wenigstens für den Fall der Entnahme der inneren Zellmasse aus der Blastozyste dieselbe Situation gegeben wie bei den primordialen Zellen (Urkeimzellen); es handelt sich nicht um die Weiterkultur von Embryonen, sondern um die Entnahme von Gewebepartien. Die Lage verkompliziert sich allerdings noch einmal dadurch, dass den Blastozysten nicht bloss Zellmaterial entnommen wird, sondern man normalerweise deren gesamte innere Zellmasse verbraucht und der Präembryo zugrunde geht. Somit werden aber doch ganze Embryonen einem neuen Verwendungszweck zugeführt, und der Vorwurf der Zweckentfremdung menschlichen Lebens wird erneut erhoben.

3.2.1 Von den Forschern verwendete Methoden und verfolgte Ziele

Bestimmt gibt es keine allen Forschern gemeinsame Motivation für ihre Arbeit mit Stammzellen. Eines der verfolgten Ziele ist jedoch bestimmt für bisher unheilbare menschliche Krankheiten Therapiestrategien zu entwickeln bzw. bestehende Therapien zu verbessern. Dazu wird in Laborversuchen sowohl mit embryonalem wie auch mit fötalem und adultem Gewebe gearbeitet. Vor allem aus Gründen der verhältnismässig einfachen Standardisierbarkeit wird zur Zeit noch viel mit embryonalen Stammzellen gearbeitet.

Ein Paradebeispiel für die Komplexität der ethischen Beurteilung von Therapien dürfte in Zukunft die Behandlung von Parkinson werden. Eine klinische Therapie von Parkinson wird auf der Verwendung kultivierter Stammzellen aufbauen müssen, da die fötalen Gewebe kaum in für die Forschung ausreichenden Mengen vorhanden sind.

Selbst wenn aber für die Parkinsontherapie in Zukunft kultivierte Stammzellen verwendet werden, die aus Erwachsenen Menschen gewonnen werden ohne diese dabei zu schädigen, so bleibt noch immer das Erbe der Forschung: 10 Jahre intensiver Arbeit mit fötalen Geweben.

Dieses Beispiel soll zeigen, wie in Zukunft die ethische Beurteilung vieler Bereiche der Stammzellentherapie zusätzlich erschwert wird, da, auch wenn die therapeutisch verwendeten Zellen aus ethisch vertretbaren Quellen stammen, die ganze Therapie auf dem Wissen aus Arbeiten mit embryonalen oder fötalen Stammzellen aufbaut.

3.2.2 Schutzwürdigkeit des Embryos

Zur Erinnerung: ES-Zellen stammen aus den ersten Teilungsstadien einer befruchteten Eizelle, der Blastozyste. Diese besteht aus der inneren Zellmasse, aus welcher der Embryo hervorgeht und darum auch Embryoblast genannt wird, und der äusseren Zellmasse (Trophoblast), welche die Plazenta bilden wird. Bei der Extraktion des ES-Zellen aus der Blastozyste stirbt der Embryo. Da die ES-Zellen noch völlig undifferenziert sind, gelten sie als ebenso totipotent, d.h. mit demselben Entwicklungspotential ausgestattet wie die befruchtete Eizelle. Im Prinzip sollte es also möglich sein, aus jeder ES-Zelle einen ganzen Embryo zu generieren. Die Kultur ES-Zellen bedeutet somit nicht weniger als die Weiterzucht voll entwicklungsfähiger Abkömmlinge einer menschlichen Eizelle zu einem anderen Zweck als dem der natürlichen Fortpflanzung. Dieser andere Zweck besteht neben der Erzeugung grosser Mengen undifferenzierter Humanzellen für die Gen- und Pharmaforschung vor allem aber in der Schaffung menschlicher Gewebekulturen für die Transplantationsmedizin. Die entscheidende Frage welche sich hier aufdrängt, lautet:

- Ab wann ist ein Embryo ein Mensch mit Lebensrecht und Menschenwürde?

Die Naturwissenschaft gibt uns keine so klare Antwort, wie jene meinen, die als einzigen Zeitpunkt die Befruchtung nehmen. Am 14. Tag findet die Implantation statt und mit ihr die Trennung zwischen Embryo und Plazenta.

Ohne Implantation endet die autonome Entwicklung der befruchteten Eizelle mit dem Blastozystenstadium. Die Implantation ist somit eine der Befruchtung vergleichbare zwingende Bedingung in der Entstehung des Menschen. Somit könnte man argumentieren, mit der Implantation habe sich tatsächlich individuelles menschliches Leben gebildet, das dieselbe Schutzwürdigkeit wie ein geborener Mensch habe. Davor sei der Embryo zwar schutzwürdig aber einer Güterabwägung zugänglich, denn es fragt sich doch, ob es nicht sinnvoll wäre, diese Forschung zuzulassen, statt geborene Menschen mit bislang unheilbaren Krankheiten sterben zu lassen (Knoepffler Nikolaus, 2000). Wer die Überzeugung vertritt, dass der Säugerembryo, und damit auch der Mensch, erst nach der Implantation als eigentlicher Keim anzusprechen ist, der dürfte eigentlich nichts gegen derartige Experimente haben, auch wenn sie seiner Phantasie unbequem sind. Es gibt nämlich gute Gründe, der befruchteten Säuger-Eizelle als solcher das vollständige Entwicklungspotential zur Bildung des Organismus noch abzusprechen. Dies hängt vor allem damit zusammen, dass der Säuger-Eizelle noch jegliche Positionssignale fehlen, die dafür notwendig sind, die zunächst in allen Furchungszellen identische Gen-Ausstattung in ein räumlich differenziertes Expressionsmuster zu überführen, das dem Organisationsplan des werdenden Embryos entspricht. Die wichtigsten derartigen Positionssignale sind die Vorgaben für die Anlage der Körperachsen vorn/hinten, oben/unten und – für die Bildung der Extremitäten – körpernah/körperfern. Die Anlage solcher Körperachsen erfolgt beim menschlichen Embryo erst mit bzw. nach der Implantation in die Gebärmutter und darum wohl auch erst in Abhängigkeit von ihr. Wenn der Implantationsvorgang eine so wesentliche Bedingung der Säugerentwicklung ist, der einer zweiten Entwicklungsstufe sozusagen, dann sind die Blastomeren, bzw. die Zellen der inneren Zellmasse der Blastozyste, trotz ihrer histologisch definierter Totipotenz eben noch ohne ausreichende organisierende Gestaltungskraft, und die ungeordnete Differenzierung in den Teratomen könnte genau das belegen. Dann aber wären Stammzellen-Experimente mit dem Ziel einer künstlichen Gewebe- oder Organproduktion ethisch nicht anders einzustufen als Bluttransfusionen oder Fibroblastenkulturen. Nicht potentielle Menschen würden dann mehr ihrer Würde als Selbstzweck beraubt, sondern in sich neutrale Gewebe, die, wenn auch individuellen

Ursprungs, ohne personale Qualität sind (wie Blut- oder Bindegewebszellen auch), einem medizinisch höchst respektablen Verwendungszweck zugeführt.

3.2.3 Gewinnung von Stammzellen

Zurzeit existieren vier mögliche Quellen für Stammzellen:

- AS-Zellen, gespendet von pädiatrischen oder adulten Donoren
- EG-Zellen, aus primordiales Keimzellen von frühzeitig abgegangenen oder abgetriebenen Föten (in der Schweiz aufgrund von Art. 24^{novies} der Bundesverfassung verboten)
- ES-Zellen, aus In-vitro-Fertilisation entstandener Blastozysten
- ES-Zellen, aus Kulturen

Die erste Quelle (AS-Zellen) stellt unter dem Aspekt der Ethik, für die Mehrheit der Bevölkerung, kein Problem dar. Erwachsene und Kinder können ihre Gewebe spenden, solange der Schutz der Menschenwürde, der Persönlichkeit und der Gesundheit respektiert wird.

Bei der zweiten Quelle muss zwischen spontanem und induziertem Abort unterschieden werden.

Die Gewinnung von EG-Zellen aus fötalem Gewebe von spontanen Schwangerschaftsabbrüchen, stellt den moralisch am wenigsten problematischen Fall dar. Allerdings gibt es auch hier einige Hürden; so sollten z.B. dem Fötus nur gesunde Zellen entnommen werden. In der voraussehbaren Zukunft werden Extraktion und Kultivierung von Stammzellen eher eine Kunst als eine etablierte Technologie darstellen. Die Menge an Zellen die auf diese Weise entnommen werden kann, ist auch unter den besten Umständen limitiert. Resultate aus verschiedenen Studien haben gezeigt, dass ungefähr 60 % aller spontanen Aborte die Folge von fötalen und 20 % von chromosomalen Abnormalitäten sind (Boue J. et al., 1995). Während Stammzellen mit genetischem Defekt für bestimmte Experimente nützlich sein mögen, ist es jedoch sehr unwahrscheinlich, diese als Basis zur Herstellung verschiedenster Gewebe zu verwenden. Ein weiteres Problem stellt das Timing dar. EG-Zellen können nur innerhalb einer kurzen Entwicklungsphase entnommen werden, und zwar in den ersten acht Wochen nach der Empfängnis. Die häufigsten spontanen Schwangerschaftsabbrüche während dieser Zeitspanne, geschehen jedoch selten in einem Spital oder einer Klinik, denn dort könnte das Gewebe adäquat entnommen werden.

Die Entnahme von (EG-Zellen) und Fötalgewebe aus induzierten Aborten hat eine ethische Grundsatzdiskussion ausgelöst. Es wurde befürchtet, dass ein therapeutischer Bedarf nach Fötalgewebe zusätzliche Eingriffe fördern oder dem Schwangerschaftsabbruch eine heute nicht vorhandene gesellschaftliche Akzeptanz verleihen werde. Mit Rücksicht auf diese Bedenken, wurden am 3. Juni 1998 von der SAMW (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften) die „Medizinisch-ethischen Richtlinien für die Transplantation von fötalen menschlichen Geweben“ verabschiedet (siehe Abschnitt „Rechtliche Beurteilung“). Nach den Richtlinien besteht die wesentliche ethische Forderung darin, dass eine therapeutische Verwendung von Fötalgewebe auf keinen Fall den Entscheid einer Frau zum Schwangerschaftsabbruch beeinflussen darf.

Die dritte Quelle liefert ES-Zellen aus In-vitro-Fertilisation entstandener Embryonen. Alle bei einer In-vitro-Fertilisation durchgeführten Befruchtungen stehen im Dienst von ein und demselben Fortpflanzungsziel. Wenn dieses Ziel, die Entstehung neuen menschlichen

Lebens, erreicht ist, haben alle übriggebliebenen Embryonalstadien nur noch den Charakter nicht mehr benötigter Mittel. Das ihnen zunächst gemeinsame Ziel, auf Fortpflanzung angelegt zu sein, ist durch die erfolgte Fortpflanzung auf den Keim übergegangen, dem die Implantation gelungen ist. Es wird damit kein beabsichtigtes Leben zunichte gemacht, sondern, ganz im Gegenteil, gerade die ursprüngliche Absicht, Leben entstehen zu lassen, realisiert. Jedes Jahr werden in Infertilitätskliniken auf der ganzen Welt tausende aus In-vitro-Fertilisationen hervorgegangene, sogenannte „überzählige“ Embryonen routinemässig zerstört.

Wenn die Implantation (Einnistung und Plazentabildung) eine wesentliche Bedingung für die Weiterentwicklung der Blastozyste ist (so wesentlich wie die Befruchtung der Eizelle selbst), dann sind diese frühen Embryonalstadien von sich aus nicht lebensfähig, wenn ihnen diese Bedingung nicht gewährt wird. Sie überdauern darum auch nur im eingefrorenen Zustand. Wenn man solche „Präembryonen“ nicht mehr auftaut oder sie beseitigt, hat man also streng genommen menschliches Leben nicht vernichtet, sondern nicht ermöglicht, welches nicht dasselbe ist (Kummer Christian, 1999). Auch mit der Spirale wird die Einnistung der Blastozyste im Uterus verhindert.

Die vierte Quelle befasst sich mit der Gewinnung von ES-Zellen aus Kulturen. Hier geht es eindeutig um die Neubestimmung der Keimstadien, durch einen von aussen herangetragenem Zweck, nämlich den der medizinischen Nutzung. Während im Fall der In-vitro-Fertilisation der Eingriff in das Leben überzähliger Präembryonen nur zwangsläufig erfolgt, geschieht er hier aus freien Stücken. Nichts und niemand zwingt dazu – es sei denn, jemand würde den Drang zu wissenschaftlicher Leistung als Sachzwang auffassen. Eine solche Art der absichtlichen Fremdverfügung über menschliche Embryonen kann darum nur erlaubt sein, wenn zweifelsfrei feststeht, dass mit der Manipulation humaner Präimplantationsstadien noch kein Eingriff in die Würde der menschlichen Person einhergeht. Und das verlangt den eindeutigen Nachweis, dass die befruchtete Eizelle aufgrund ihrer biologischen Konstitution noch kein Keim im Vollsinn ist, d.h. ihr keine Autonomie in der Bildung des menschlichen Organismus zukommt, Solange dieser Nachweis noch aussteht, bzw. hier noch Unklarheiten bestehen, gibt es keine ethische Rechtfertigung für den Vollzug des Vermeidbaren.

3.3 Gründe für die Forschung an menschlichen Stammzellen

Die vergleichende Analyse der Struktur und Wirkungsweise von Genen verschiedener Spezies hat zahlreiche Übereinstimmungen, aber auch erhebliche Unterschiede bei Mensch und Tier ergeben. So können die seit 15 Jahren gesammelten Erkenntnisse über die Differenzierung von ES- und EG-Zellen der Maus wertvolle Hinweise für die Richtung der Studien an menschlichen Zellen liefern; sie lassen sich im konkreten Fall aber nicht unbedingt auf die Situation beim Menschen übertragen. Will man das Potential in-vitro kultivierter Stammzellen mit anwendungsorientierter Gültigkeit für den Menschen studieren, wird man diese komplexe Forschungsarbeiten an menschlichen Zellen leisten müssen. Die molekularen Grundlagen der frühen Embryonalentwicklung beim Menschen sind nahezu unbekannt. Auch die Prinzipien der Reprogrammierung der nach Differenzierung fixierten Genprogramme nach dem Zellkerntransfer in enukleierte Eizellen sind nicht verstanden. Um die Steuerprogramme von Stammzellen zu entschlüsseln, wird es wichtig sein, ihre Funktionszustände in frühen Stadien der Embryonalentwicklung zu studieren. Kenntnisse dieser Steuerprogramme könnten künftig auch eine gezielte Modifikation von genetischen Programmen weiter differenzierter Körperzellen ermöglichen, ohne den Zellkerntransfer in enukleierte Eizellen beschritten wird.

Die Wissenschaft und Forschung genießt grosse, jedoch nicht unbegrenzte Freiheiten. Der Gesetzgeber setzt verfassungsrechtliche Schranken, besonders wenn es um den Schutz der Menschenwürde sowie den Schutz des menschlichen Lebens und der menschlichen Gesundheit geht.

Solange es jedoch möglich ist, die Voraussetzungen für die Bewertung menschlicher Stammzellexperimente am Tiermodell zu erklären, darf eine mögliche Beeinträchtigung der Menschenwürde nicht leichtfertig riskiert werden.

IV. Rechtliche Beurteilung

4.1 Vorbemerkung

Die rechtlichen Voraussetzungen für die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen, Geweben oder Zellen sind heute in der Schweiz – im Gegensatz zu den meisten anderen europäischen Staaten – nicht einheitlich in einem Transplantationsgesetz geregelt. Sie bestimmen sich vielmehr nach allgemeinen Regeln und Grundsätzen, teilweise nach kantonalen Regelungen sowie nach privaten Richtlinien und Empfehlungen.

Auf Bundesebene ist mit dem Bundesbeschluss über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten (u.a. Blut-Stammzellen) und Transplantaten am 1. August 1996 im Bereich des Infektionsschutzes und des Handels mit Transplantaten eine erste Regelung in Kraft getreten.

Im Artikel 24 ^{novies} der Bundesverfassung ist verankert, dass der Mensch und seine Umwelt gegen Missbräuche der Fortpflanzungs- und Gentechnologie geschützt ist. Der Bund erlässt Vorschriften über den Umgang mit menschlichem Keim- und Erbgut. Daraus folgt, dass die Verwendung fötaler Keimzellen verboten ist.

Der Bund verfügte bisher nur in Teilbereichen über verfassungsmässige Kompetenzen, um den Bereich der Transplantationsmedizin zu regeln. Für eine umfassende Regelung des Umgangs mit Transplantaten in der Schweiz musste deshalb eine Verfassungsgrundlage geschaffen werden. Diesem Verfassungsartikel haben Volk und Stände am 7. Februar 1999 mit überwältigendem Mehr zugestimmt. Er verpflichtet den Bund zum Erlass von Vorschriften auf dem Gebiet der Transplantation von Organen, Geweben oder Zellen. Erfasst sind sowohl menschliche als auch tierische Organe, Gewebe und Zellen. Der Bund erhält weiter den Auftrag, Kriterien für eine gerechte Zuteilung festzulegen. Der Verfassungsartikel verbietet den Handel mit menschlichen Organen und schreibt vor, dass die Spende von menschlichen Organen, Geweben oder Zellen unentgeltlich erfolgen muss. Bei der Wahrnehmung dieser Gesetzgebungsaufträge soll der Bund für den Schutz der Menschenwürde, der Persönlichkeit und der Gesundheit sorgen.

Auf kantonaler Ebene herrscht eine uneinheitliche oder z.T. überhaupt keine Gesetzgebung.

4.2 Bundesbeschluss über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten

Gemäss Bundesbeschluss ist es verboten, menschliche Transplantate gegen Entgelt in der Schweiz oder von der Schweiz aus im Ausland in Verkehr zu bringen oder gegen Entgelt erworbene menschliche Transplantate zu transplantieren. Der Bundesrat hat allerdings die Möglichkeit, für bestimmte Transplantate Ausnahmen vom Grundsatz der Unentgeltlichkeit vorzusehen. Das Verbot wird mit einer Strafbestimmung abgesichert. (SR 818.111)

4.3 Art. 24 ^{novies} der Bundesverfassung

Der Bund sorgt für den Schutz der Menschenwürde, der Persönlichkeit und der Familie und lässt sich insbesondere von den folgenden Grundsätzen leiten:

- a) Eingriffe in das Erbgut von menschlichen Keimzellen und Embryonen sind unzulässig.
- b) Nichtmenschliches Keim- und Erbgut darf nicht in menschliches Keimgut eingebracht oder mit ihm verschmolzen werden.
- c) Die Verfahren der Fortpflanzungshilfe dürfen nur angewendet werden, wenn Unfruchtbarkeit oder die Gefahr der Übertragung einer schweren Krankheit nicht anders behoben werden kann, nicht aber um beim Kind bestimmte Eigenschaften herbeizuführen oder um Forschung zu betreiben. Die Befruchtung menschlicher Eizellen ausserhalb des Körpers der Frau ist nur unter den vom Gesetz festzulegenden Bedingungen erlaubt. Es dürfen nur so viele menschliche Eizellen ausserhalb des Körpers der Frau zu Embryonen entwickelt werden, als ihr sofort eingepflanzt werden können.
- d) Die Embryonenspende und alle Arten von Leihmutterchaften sind unzulässig.
- e) Mit menschlichem Keimgut und mit Erzeugnissen aus Embryonen darf kein Handel betrieben werden.
- f) Das Erbgut einer Person darf nur mit ihrer Zustimmung oder aufgrund gesetzlicher Anordnung untersucht, registriert oder offenbart werden.
- g) Der Zugang einer Person zu den Daten über ihre Abstammung ist zu gewährleisten.

Der Bund erlässt Vorschriften über den Umgang mit Keim- und Erbgut von Tieren, Pflanzen und anderen Organismen. Er trägt dabei der Würde der Kreaturen sowie der Sicherheit von Mensch, Tier und Umwelt Rechnung und schützt die genetische Vielfalt der Tier- und Pflanzenarten.

4.4 Kantonale Gesetzgebung

In der Schweiz verfügen 20 Kantone über eine Regelung. Bisher hat allerdings kein Kanton die Entnahme und Transplantation von Organen, Geweben oder Zellen umfassend geregelt. Manche kantonalen Gesetzgebungen (z.B. AR, BL, BE, LU, OW, TI, ZH) verweisen entweder ganz allgemein oder dann in einem spezifischen Rahmen auf die Richtlinien der SAMW. Der Kanton Aargau verbietet den Handel mit embryonalem und fötalem Material sowie dessen industrielle und gewerbliche Nutzung.

4.5 Medizinisch-ethische Richtlinien für die Transplantation fötaler menschlicher Gewebe

Der Senat der SAMW (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften) hat am 3. Juli 1998 die „Medizinisch-ethischen Richtlinien für die Transplantation fötaler menschlicher Gewebe“ verabschiedet, welche sich im wesentlichen an die Grundsätze des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation anlehnen. Sie beinhalten die folgenden Punkte:

- Respektierung des Fötus; Ausschluss jeder kommerziellen Nutzung

Der Fötus verdient aufgrund seiner menschlichen Natur angemessene Achtung. Der Fötus, seine Organe oder Zellen dürfen als solche nicht Gegenstand irgendwelcher Handelsbeziehungen sein. Insbesondere ist für die Frau jegliche Belohnung einer Gewebespende strikte abzulehnen, und ebenso ist zwischen den Ärzteteams, die Fötalgewebe entnehmen bzw. transplantieren, jede Absprache über direkte oder indirekte Vorteile in diesem Zusammenhang untersagt.

- Indikationen

Eine Transplantation von Fötalgewebe darf nur durchgeführt werden, wenn dafür eine medizinisch-wissenschaftliche Indikation besteht.

- Einwilligungserklärung der Frau

Eine Frau, die sich zum Schwangerschaftsabbruch entschliesst, verliert dadurch nicht die Möglichkeit, über das weitere Schicksal des Fötus zu bestimmen. Gewebe und Zellen desselben dürfen deswegen nicht ohne ihre schriftliche Einwilligung verwendet werden. Allerdings darf die Frage einer möglichen wissenschaftlichen oder therapeutischen Verwendung fötaler Gewebe erst an eine Frau herangetragen werden, wenn ihr Entscheid zum Schwangerschaftsabbruch klar feststeht. Ihre Zustimmung sowohl zum Schwangerschaftsabbruch als auch zur vorgesehenen Verwendung des fötalen Gewebes muss nach angemessener mündlicher Besprechung schriftlich festgehalten werden. Ferner muss die Frau der Durchführung diagnostischer Untersuchungen, die nicht ihrer eigenen Gesundheit, sondern dem Schutz des Transplantats-Empfängers (z.B. Suche nach Infektionserregern) dienen, ihre Zustimmung erteilen.

- Verbot gezielter Spenden

Eine Schwangerschaft mit dem Ziel, einem Dritten transplantierbares Fötalgewebe zukommen zu lassen, ist nicht statthaft. Ein wesentlich an einem solchen Vorhaben beteiligter Arzt würde in schwerwiegender Weise gegen medizinisch-ethische Normen verstossen. Die Frau kann keinen bestimmten Empfänger für das von ihr gewonnene Fötalgewebe bezeichnen und kein Recht auf Auskunft über die Person des Empfängers geltend machen.

- Entscheid über Zeitpunkt und Verfahren des Schwangerschaftsabbruches

Die Wahl des Zeitpunktes eines Schwangerschaftsabbruchs darf nicht von der späteren Verwendung des Fötalgewebes beeinflusst werden. Bei der Zustimmung des Zeitpunktes und der Technik für den Schwangerschaftsabbruch sind geringfügige Anpassungen an den Verwendungszweck erlaubt, wenn sie ohne Verletzung der Interessen der Frau realisiert werden können.

- Einwilligungserklärung und Verpflichtung des Empfängers

Der Empfänger des Fötalgewebes muss in angemessener Weise über die Herkunft des zu transplantierenden Gewebes informiert werden. Er muss seine Einwilligung schriftlich erteilen. Er darf keinen Versuch unternehmen und keine Möglichkeit haben,

mit der für seinen Fall betroffenen Frau in Kontakt zu treten oder finanzielle Mittel als Anreiz oder Druckmittel einzusetzen.

- Zustimmung einer Ethikkommission

Jede Transplantation von Fötalgewebe muss im Rahmen eines Forschungsprojektes erfolgen, das von der zuständigen Ethikkommission geprüft und bewilligt wurde.

- Vorbehalt einer Gewissensentscheidung für Medizinalpersonen

Das an Transplantationen beteiligte medizinische Personal muss über die Art des Gewebes und über das Forschungsprojekt informiert werden. Jede Person kann ihre Mitwirkung verweigern, ohne dass ihr daraus Nachteile erwachsen.

- Achtung der Privatsphäre

Wahrung der Privatsphäre sowohl der am Forschungsprojekt mit Fötalgewebe teilnehmenden Frau als auch des Empfängers ist vom ethischen Standpunkt aus sehr bedeutungsvoll. An Transplantationen beteiligtes medizinisches Personal muss die Anonymität der Betroffenen gegenüber Dritten unbedingt wahren.

Die Richtlinien der SAMW fixieren den gesundheitspolitischen Konsens der naturwissenschaftlichen Medizin in der Schweiz und werden von den betroffenen Berufsangehörigen stark beachtet. Sie dienen darüber hinaus zum Teil auch den Gerichten und den kantonalen Gesetzgebern als Maßstab für das ärztliche Handeln. So bedeutend diese Richtlinien sind, so muss doch festgehalten werden, dass sie als private Normen rechtlich nicht verbindlich sind.

4.6 Transplantationsgesetz

Mit dem kommenden Transplantationsgesetz (gestützt auf Art. 24^{decies} der Bundesverfassung) wird im 7. Kapitel erstmals eine einheitliche und verbindliche Regelung betreffend den Umgang mit embryonalen oder fötalen Geweben oder Zellen getroffen. Das 7. Kapitel des Transplantationsgesetzes enthält die folgenden Artikel:

- Art. 46 Grundsatz und Verbote

¹ Der Zeitpunkt und die Methode eines Schwangerschaftsabbruchs müssen unabhängig von der späteren Transplantation embryonaler oder fötaler menschlicher Gewebe oder Zellen gewählt werden.

² Es ist verboten:

- a) menschliche Embryonen oder Föten als Ganzes künstlich am Leben zu erhalten, um ihnen Gewebe oder Zellen zu Transplantationszwecken zu entnehmen;
- b) embryonale oder fötale menschliche Gewebe oder Zellen einer Person zu übertragen, die von der Spenderin dafür bezeichnet worden ist;

- c) embryonale oder fötale menschliche Gewebe oder Zellen aus Schwangerschaftsabbrüchen von urteilsunfähigen Frauen zu Transplantationszwecken zu verwenden.

Damit soll sichergestellt werden, dass der Arzt oder die Ärztin bei der Wahl des Zeitpunkts und der Methode eines Schwangerschaftsabbruchs ausschließlich das Wohl der Frau berücksichtigt wird. Zeitpunkt und Methode sollen so gewählt werden, dass damit die geringstmöglichen Risiken für die Gesundheit der Frau verbunden sind. Die Interessen der Transplantationsmedizin an geeigneten embryonalen oder fötalen Gewebe können mit den erstgenannten Interessen der Frau kollidieren. Ärztinnen und Ärzte, die den Schwangerschaftsabbruch vornehmen, könnten veranlasst werden, den Zeitpunkt des Eingriffs und das Verfahren erheblich zu verändern, um die Quantität oder die Qualität des dabei gewonnenen Gewebes zu verbessern.

- Art. 47 Bewilligungspflicht für die Transplantation

Wer embryonale oder fötale menschliche Gewebe oder Zellen im Rahmen einer Standardbehandlung auf den Menschen übertragen will, braucht eine Bewilligung der zuständigen Bundesstelle. Die Bewilligung wird erteilt, wenn:

- a) dafür eine medizinische Indikation besteht;
- b) der therapeutische Nutzen der Übertragung nachgewiesen ist und mögliche unerwünschte Wirkungen überwiegt;
- c) keine andere Behandlung von vergleichender Wirksamkeit möglich ist.

Keine Bewilligung soll erteilt werden für die Anwendung zu kosmetischen Zwecken oder mit dem Ziel einer Vitalisierung oder Verjüngung von gesunden Personen. Der therapeutische Nutzen der Behandlung muss durch klinische Versuche nachgewiesen sein und mögliche unerwünschte Wirkungen überwiegen.

- Art. 48 Information und Zustimmung der Spenderin

¹ Eine Frau darf für eine Verwendung embryonaler oder fötaler menschlicher Gewebe oder Zellen zu Transplantationszwecken erst angefragt werden, nachdem ihr Entscheid zum Schwangerschaftsabbruch feststeht.

² Information und Anfrage müssen durch eine unabhängige ärztliche Fachperson erfolgen, die weder am Schwangerschaftsabbruch noch an der Transplantation und dem damit zusammenhängenden Tätigkeiten mitwirkt.

³ Embryonale oder fötale menschliche Gewebe oder Zellen dürfen zu Transplantationszwecken nur verwendet werden, wenn die Spenderin umfassend informiert worden ist und der vorgesehenen Verwendung frei und schriftlich zugestimmt hat. Die Zustimmung ist vor dem Schwangerschaftsabbruch durch die unabhängige ärztliche Fachperson einzuholen.

Es soll vermieden werden, mit materiellen, psychologischen oder sozialen Druckmitteln, den Entscheid der Frau zum Schwangerschaftsabbruch zu beeinflussen. Sobald die Frau diesen Entscheid getroffen hat, ist es zwar möglich, sie für eine „Spende“ anzufragen; es muss aber gewährleistet sein, dass sie über alle dafür relevanten Aspekte informiert wird. Dazu gehören namentlich die Information über Zweck und Art der Verwendung der embryonalen oder

fötalen menschlichen Gewebe sowie die Information über diagnostische Untersuchungen, die nicht ihrer eigenen Gesundheit, sondern dem Schutz der Empfängerin oder des Empfängers dienen. Zur Vermeidung von Interessenkollisionen muss die Information und Anfrage durch eine unabhängige Fachperson erfolgen, die weder am Schwangerschaftsabbruch noch an der Transplantation und damit zusammenhängenden Tätigkeiten mitwirkt.

- Art. 49 Zustimmung der empfangenden Person

Embryonale oder fötale menschliche Gewebe oder Zellen dürfen nur transplantiert werden, wenn die Empfängerin oder der Empfänger umfassend informiert worden ist und der Übertragung frei und schriftlich zugestimmt hat.

Die empfangende Person muss über die Herkunft des zu transplantierten Gewebes umfassend informiert werden. Dies ist gerechtfertigt, weil Personen, die z.B. aus religiösen Gründen einen Abbruch der Schwangerschaft ablehnen, unter Umständen eine Übertragung embryonaler oder fötaler menschlicher Gewebe, die aus solchen Abbrüchen stammen, nicht akzeptieren würden.

- Art. 50 Unabhängigkeit der beteiligten Personen

¹ Die an der Transplantation beteiligten Ärztinnen und Ärzte dürfen das medizinische Personal, das den Schwangerschaftsabbruch vornimmt, nicht beeinflussen. Sie dürfen beim Schwangerschaftsabbruch nicht mitwirken und gegenüber den daran beteiligten Personen keine Weisungsbefugnis haben.

² Der Kontakt zwischen den Ärztinnen und Ärzten, die die Transplantation durchführen und denjenigen, die den Schwangerschaftsabbruch vornehmen, muss über eine unabhängige Person erfolgen.

Die beiden Prozesse, Schwangerschaftsabbruch und Transplantation sowie die damit beteiligten Personen, müssen aus möglichen Interessenkonflikten strikt getrennt sein. Zusätzlich muss der Kontakt der beiden Seiten über eine unabhängige Person erfolgen.

- Art. 51 Vorschriften des Bundesrates

Der Bundesrat regelt die Einzelheiten. Er legt insbesondere fest:

- a) in welcher Form und Menge embryonales oder fötales menschliches Nervengewebe transplantiert werden darf;
- b) den Inhalt der Information nach Artikel 48;
- c) die Anforderungen an die unabhängige Person nach Artikel 50 Absatz 2;
- d) die Pflichten der bewilligungspflichtigen Person;
- e) die Voraussetzungen für die Bewilligung sowie das Bewilligungsverfahren.

Glossar

- Abort: Schwangerschaftsabbruch, Abtreibung
- Angiogenese: Wachstum von Blutgefässen
- Astrozyten: grosse zur Phagozytose befähigte, sternförmige Zellen des Hüll- und Stützgewebes des Nervensystems mit zahlreichen Zellfortsätzen, die mit Nervenzellen und Blutgefässen in Verbindung stehen. Die Astrozyten bilden die Blut-Hirn-Schranke.
- Autoimmunerkrankung: eine immunologische Störung, bei der sich das Immunsystem gegen den eigenen Körper wendet.
- Autolytischer Prozess: Prozess, der nach dem Absterben von Gewebe einsetzt und durch enzymatische Auflösung zu einer Zerstörung der Zellen führt.
- Azoospermie: häufige Ursache der Infertilität; Fehlen reifer Spermien im Ejakulat
- Blastozyste: Keimblase, die sich etwa 4 Tage nach der Befruchtung aus der Morula bildet. Die Blastozyste besteht aus einer Hülle, dem Trophoblasten, aus dem später die Plazenta hervorgeht sowie aus der inneren Zellmasse, dem Embryoblasten.
- Blut- Hirn- Schranke: selektiv durchlässige Schranke zwischen der Hirnsubstanz und dem Blut.
- Chimäre: Geschöpfe, die aus Aggregaten genetisch unterschiedlicher Zellgruppen gebildet werden.
- Differenzierung: sichtbare Spezialisierung der Zelleigenschaften.
- Ektoderm: eines der drei Keimblätter. Aus dem Ektoderm gehen später die Oberflächenstrukturen sowie die Sinnesorgane hervor.
- Entoderm: eines der drei Keimblätter. Aus dem Entoderm gehen später die inneren Organe hervor.
- Ependym: ektodermale, einschichtige Zellauskleidung der Hirnhöhlen und des Zentralkanals des Rückenmarks. Die Zellen sind miteinander dicht verbunden und bilden die Hirn-Liquor-Schranke.
- Epidermiszellen: Hautzellen
- Epithelzellen: innere und äussere Auskleidung von Körperoberflächen
- Erythrozyten: rote Blutkörperchen
- ES: embryonale Stammzellen
- Gentherapie: Therapieform zur Behandlung genetisch festgelegter Krankheiten. Man unterscheidet zwischen „in-vivo“ und „in-vitro“ Verfahren. Bei ersterem werden dem Patienten Vektoren mit dem korrekten genetischen Material verabreicht, so zum Beispiel als Inhalationsapplikation gegen Zystische Fibrose. Bei in-vitro Verfahren werden teilungsfähige Zellen, die defektes Erbgut enthalten gewonnen, in-vitro verändert und anschliessend reimplantiert. Diese sollen dann einen Klon gesunder Zellen hervorbringen.
- Glia, auch Neuroglia: vom Ektoderm abgeleitetes Hüll- und Stützgewebe des Nervensystems.
- Graft versus Host Diseases: zu deutsch: Transplantat gegen Wirt Reaktion. Nach Übertragung nicht autologer immunkompetenter Zellen vermitteln diese Zellen im Organismus des Empfängers zelluläre Immunreaktionen und bilden spezifische, gegen den Wirt gerichtete zytotoxische T-Zellen und Antikörper.
- Hippocampus: Region des Hirnes an der Innenseite der Schläfenlappen, welche eine wesentliche Rolle bei der Gedächtnisbildung und beim Lernen hat, ohne jedoch eigentlicher Speicher von Informationen zu sein.
- Immunosuppressiva: Medikamente zur Unterdrückung der Immunabwehr
- Innere Zellmasse: Innerer Teil der Blastozyste, aus welchem später der Fötus entsteht.
- IVF: in-vitro Fertilisation

- Leukämie: bösartige Erkrankung der weissen Blutkörperchen durch klonale Proliferation unreifer hämatopoetischer Stammzellen
- Lymphom: Sammelbezeichnung für Lymphknotenvergrößerungen verschiedener Ursachen.
- Mitose: Kernteilung, in deren Verlauf zwei Tochterzellen mit der gleichen genetischen Information wie die Ausgangszelle entstehen.
- Morula: durch mehrstufige Furchung (Mitose) entstandener Zellhaufen
- Myelin: Sammelbezeichnung für eine Gruppe von Membranlipiden, die von der Oligodendroglia oder in der Schwann-Scheide gebildet werden.
- Myoblast: Bildungszellen für die Muskelfasern.
- Oligodendrozyten: kleine Zellen mit wenigen, kaum verzweigten Fortsätzen, die in der grauen Substanz den Nervenzellen unmittelbar anliegen und in der weissen Substanz während der Markscheidenreifung Myelin bilden.
- Oligospermie: häufige Ursache der Infertilität; Verminderte Konzentration von Spermien im Ejakulat.
- Phänotyp: Die Gesamtheit der physischen, physiologischen und molekularen Merkmale eines Lebewesens.
- pyramidale Schäden: Schädigung der *pyramidalen* Zellen
- Pyramide: pyramidenförmige Vorwölbung der *Medulla oblongata* (verlängertes Rückenmark)
- Primordiale Stammzellen: Die primordialen Stammzellen sind die Vorläuferzellen der späteren Keimzellen, das heisst der Spermien und Eizellen
- Proliferation: Wucherung, Zellvermehrung durch Teilung.
- Reproductive cloning: Übertragung eines Zellkernes in eine enukleierte Eizelle der selben Spezies mit dem Ziel, ein dem Spender des Zellkernes genetisch identisches Individuum zu produzieren.
- Schwann-Scheide: von Schwann-Zellen gebildete Hülle des Achsenzylinders der peripheren Nervenfasern
- Schwann-Zellen: periphere Gliazellen, bilden die Schwann-Scheide
- Somatische Zellen: Körperzellen, im Gegensatz zu Keimzellen.
- Stroma: Bindegewebiges Stützgewebe eines Organs oder Tumors.
- Synapse: Verbindungs- und Umschaltstelle für die Erregungsleitung von einem Neuron auf ein anderes oder auf ein Erfolgsorgan (Muskelzelle). Die Übertragung von Signalen findet mittels sogenannter Neurotransmitter statt.
- Teratom: von pluripotenten Zellen ausgehende und daher aus verschiedenen Geweben bestehende Geschwulst.
- Therapeutic Cloning: Technik des Klonierens, die nicht die Reproduktion zum Ziel hat (vgl. Reproductive cloning). Der Zellkern einer Zelle eines Individuums wird in eine enukleierte Eizelle übertragen um genetisch identische Zellverbände, Gewebe oder Organe zu produzieren.
- ZNS: (ZentralNervenSystem), umfasst Gehirn und Rückenmark
- Zygote: befruchtete Eizelle

Literaturliste

A hard sell for stem cells. Editorial. Nature neuroscience 2: 683 - 684

ACT Technology. 2000. <http://www.advancedcell.com>

Barinaga, M. 2000. Fetal Neuron Grafts Pave the Way for Stem Cell Therapies. Science 287: 1421-1422

Bjornson, C. R. R. et al., 1999. Turning Brain into Blood: A Hematopoietic Fate Adopted by Adult Neural Stem Cells in Vivo. Science 283: 534-537

Bjorklund, A. and Svendsen, C. 1999. Breaking the brain-blood barrier. Nature 397: 569-570

Bonner-Weir, S. et al., 2000. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. PNAS 97: 7999-8004

Boue J., Boue A., Lazar P., „Retrospective and Prospective Epidemiological Studies of 1500 Karyotyped Spontaneous Human Abortions“, Teratology, 12:11-26 (1995)

Brüstle, O. et al., 1998. Chimeric brains generated by intraventricular transplantation of fetal human brain cells into embryonic rats. Nature Biotechnology 16: 1040-1044

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Stellungnahme zum Problemkreis „Humane embryonale Stammzellen“, Bonn, 19.03.99

Eriksson P.S. et al., 1998. Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus. Nature Medicine 4: 1313-1317

Flake, W. A., 1999. In utero stem cell transplantation for the treatment of genetic diseases. Schweiz. Med. Wochenschrift 129: 1733-1739

Flax, J. D. et al., 1998. Engraftable human neural stem cells respond to developmental cues, replace neurons, and express foreign genes. Nature Biotechnology 16: 1033-1039

Fontes, P. A. and Thomson, A. W., 1999. Stem cell technology. BJM 319: 1-3

Fuchs, E. and Segre, J. A., 2000. Stem Cells: A New Lease on Life. Cell 100: 143-155

Gage, F. H., 1998. Cell Therapy. Nature 392: 18-24

Goodell, M. A. et al., 1996. Journal of Experimental Medicine 183: 1797

Gratwohl, A., Interview. Publikation der GEN SUISSE

Gussoni, E. et al., 1999. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. Nature. 401: 390-394

- Harminder, S. D. and Azuara-Blanco, A., 1999. Allo-limbal transplantation in Patients with limbal stem cell deficiency. *British Journal of Ophthalmology*. 83: 414 – 419
- Hoffman, P. 1999. Can I grow a new brain?. *TIME Magazine Issue on Significant New Millenium Medical Tecnologies*.
- Holzgreve, W. and Surbek, D. V., 1999. Cord Blood Banking and Transplantation-Fetal, Maternal and Perinatal Issues. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 26: 10-16
- Huber, H. M. et al., 1999. Hämatopoetische Stammzellen, Zulassung und Qualitätskontrollen. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 42: 105-112
- Kalka, Ch. et al., 2000. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *PNAS*. 97: 3422-3427
- Kempermann, G., Gage, F. H., 1999. Neue Nervenzellen im erwachsenen Hirn. *Spektrum der Wissenschaft*. Juli 1999: 32-38
- Kind, A. and Colman, A., 1999. Therapeutic cloning: Needs and Prospects. *Stem in Cell and Developmental Biology* 10: 279-286
- Klug, M. G. et al., 1996. Genetically selected Cardiomyocytes from Differentiating Embryonic Stem Cells Form Stable Intracardiac Grafts. *J. Clin. Invest.* 98: 216-224
- Knoepffler Nikolaus, Theologe u. Philosoph, Münchner Institut für Technik-Technologie-Naturwissenschaften, Zitat im Artikel „Die Wunderzelle“ von Christine Holch im Deutschen Allgemeinen Sonntagsblatt, 11. Februar 2000, Nr. 6/2000
- Kuhn, H. G. and Svendsen, C. N., 1999. Origins, functions, and potential of adult neural stem cells. *BioEssays* 21: 625-630
- Kummer Christian, “Was man aus Embryonen machen kann”, *Stimmen der Zeit* 217, (1999) 198-208
- Layton Bioscience, 2000. <http://www.laytonbio.com>
- Lanza, R. L. et al., 1999. Human therapeutic cloning. *Nature Medicine* 5: 975-977
- Lemischka, I., 1999. The Power of stem cells reconsidered?. *PNAS* 96: 14193-14195
- Liu, S. et al., 2000. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *PNAS* 97: 6126-6131
- Marshall, E., 2000. The Business of Stem Cells. *Science* 287: 1419-1421
- Moran, M. 2000. Tissue engineering: Growing heart valves. *American Medical News* , February 21, 2000
- Ogawa, T. et al., 2000. Transplantation of male germ line stem cell restores fertility in infertile mice. *Nature Medicine*. 6: 29–34

Perry, D., 2000. Patients' Voices: The Powerful Sound in the Stem Cell Debate. *Science* 287: 1423

Pittenger, M. F. et al., 1999. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science* 284: 143-147

Rusconi, S., 1999. Gentherapie-Forscher: verkannte Helden oder Roulettespieler? Missverhältnis von Wunsch und Wirklichkeit. *NZZ*, Mittwoch 01. 12. 1999

Science, 22.01.1999, S. 471 u. 534

Shamblott et al., "Derivation of Pluripotent Stem Cells from Cultured Human Primordial Germ Cells", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95, 13626-13731

Svendsen, C. N. and Smith, A. G., 1999. New prospects for human stem-cell therapy in the nervous system. *TINS* 22: 357-364

Svendsen, C. N. et al., 1999. Human Neural Stem Cells: Isolation, Expansion and Transplantation. *Brain Pathology* 9: 499-513

Thomson, J.A. et al., 1998. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147

Vescovi, A. L. and Snyder, E. Y., 1999. Establishment and Properties of Neural Stem Cell Clones: Plasticity In Vitro and in Vivo. *Brain Pathology* 9: 568-598

Vogel, G., 2000. Can Old Cells Learn New Tricks?. *Science* 287: 1414-1419

Weissman, I. L., 2000. Translating Stem and Progenitor Cell Biology to the Clinic: Barriers and Opportunities. *Science* 287: 1442-1446

Wobus, A. M. et al., 2000. Embryonale Stammzellen und Strategien des Zellkerntransfers, Stand der Wissenschaft und Perspektiven. *Reproduktionsmedizin* 16: 37-42

Yandava, B. D. et al., 1999. „Global“ cell replacement is feasible via neural stem cell transplantation: Evidence from the demyelinated shiverer mouse brain. *PNAS* 96: 7029-7034