

**Empfehlungen  
der Deutschen Forschungsgemeinschaft  
zur Forschung mit menschlichen Stammzellen  
3. Mai 2001**

**Naturwissenschaftlicher Hintergrund**

**Juristischer Hintergrund**

**Ethischer Hintergrund**

**Naturwissenschaftlich-medizinisches Glossar**

**Literaturverzeichnis**

**DFG**

# Naturwissenschaftlicher Hintergrund

## 1. Vorbemerkung und Definitionen

Die jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der Zell- und Molekularbiologie eröffnen der Forschung an Stammzellen weitreichende Möglichkeiten, die bislang weitgehend unverstandenen Prozesse der Entwicklung von Geweben und Organen zu studieren. Darüber hinaus weisen sie der Stammzellforschung ein großes Anwendungspotential in der Medizin zu. Erstmals erscheint es denkbar, in einer vielleicht nicht allzu fernen Zukunft Spenderzellen für die Transplantation in verschiedenste Organsysteme durch Zellkulturverfahren herzustellen. Die bislang in Tierversuchen gewonnenen Befunde lassen neue Therapiestrategien für bisher kaum oder nur begrenzt behandelbare Krankheiten als nicht unrealistisch erscheinen (Übersicht in Science 290, 1672-1674 (2000)).

Unter dem Begriff des Embryos werden verschiedene frühe Stadien der Embryonalentwicklung zusammengefaßt. Das früheste Stadium, die befruchtete Eizelle, wird auch als Zygote bezeichnet. Spätere Stadien sind die Morula, ein 8- bis 16-Zellstadium, und die Blastocyste (siehe Kapitel 2.1). Die Embryonalentwicklung endet mit Abschluß der 9. Entwicklungswoche, danach bezeichnet man den Embryo als Foetus (siehe Glossar).

Je nach ihrer Herkunft unterscheidet man embryonale Stammzellen (ES-Zellen), embryonale Keimzellen (EG-Zellen) und gewebespezifische (adulte) Stammzellen. ES-Zellen werden aus undifferenzierten Zellen früher Embryonalstadien in Säugern hergestellt, EG-Zellen aus den Vorläufern von Keimzellen aus Embryonen oder frühen Foeten und adulte Stammzellen aus den verschiedensten Geweben eines erwachsenen Organismus. Gemeinsames Merkmal aller Stammzellen sind ihre Vermehrungsfähigkeit sowie ihre Fähigkeit, in einzelne oder mehrere Zelltypen auszureifen (zu differenzieren). Die entwicklungsbiologischen Potentiale sind in den embryonalen, foetalen und adulten Stammzellen in unterschiedlichem Maße ausgeprägt. Ideal für eine Zelltherapie wäre eine Situation, die es erlaubte, adulte Stammzellen eines Patienten zu entnehmen, in den gewünschten und benötigten Zelltyp umzuwandeln und den Patienten mit diesen Zellen zu behandeln. Von diesem Zustand sind

wir weit entfernt. Derzeit ist nicht bekannt, welche Arten von Stammzellen sich gegebenenfalls für welche Zellersatzstrategie verwenden lassen.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat zur Frage der Herstellung und Verwendung von humanen embryonalen Stammzellen in Forschung und Anwendung erstmals eine Stellungnahme im März 1999 vorgelegt. Die erwähnten, raschen Entwicklungen auf diesem Gebiet ließen es als sinnvoll erscheinen, eine neue Stellungnahme zu erarbeiten und der Öffentlichkeit zur Diskussion vorzulegen. Im vorliegenden Papier werden sowohl die naturwissenschaftlichen, juristischen und ethischen Hintergründe des Arbeitens mit Stammzellen dargelegt, als auch eine Reihe von konkreten Empfehlungen abgegeben.

## **2. Embryonale Stammzellen (ES-Zellen)**

### **2.1 Gewinnung**

ES-Zellen werden aus unausgereiften (undifferenzierten) Zellen früher Embryonalstadien nach künstlicher Befruchtung gewonnen. Zur Herstellung der erstmals von Thomson und Mitarbeitern (1998) publizierten menschlichen ES-Zellen kamen künstlich befruchtete Eizellen zur Anwendung, die ursprünglich zum Zweck der Herbeiführung einer Schwangerschaft hergestellt worden waren, aber nicht mehr eingesetzt werden konnten.

Nach der Vereinigung der männlichen und weiblichen Vorkerne durchläuft die befruchtete Eizelle eine Reihe von Zellteilungen, bis nach ca. 4 Tagen das sogenannte Blastocystenstadium erreicht ist. Aus einem bestimmten Zelltyp im Innern dieser Blastocyste, die man sich als eine Kugel mit etwa 100-200 Zellen vorstellen muß, lassen sich embryonale Stammzellen gewinnen, die in Zellkultur in undifferenzierter Form gehalten werden können. Die Gewinnung dieser Zellen kann innerhalb von drei Tagen erfolgen und hat mit den bisher angewandten Methoden die Zerstörung des Embryos zur Folge. Obwohl sich in der Maus Entwicklungen abzeichnen, die das Anlegen solcher Zellkulturen aus nur einzelnen Zellen erlauben, und damit den Embryo intakt lassen, erscheint es angesichts des unbe-

kannten Verletzungsrisikos allerdings unvertretbar, menschliche Blastocysten nach einer derartigen Zellentnahme für die Einleitung einer Schwangerschaft zu verwenden.

Nach den bislang an ES-Zellen der Maus gewonnenen Erfahrungen (siehe Tabelle 2) lassen sich ES-Zellen als sogenannte Zelllinien dauerhaft und nahezu unbegrenzt in undifferenziertem Zustand kultiviert und über lange Zeiträume hinweg tiefgefroren aufbewahren. Von menschlichen ES-Zellen konnte kürzlich gezeigt werden, daß sie immerhin über 250 Generationen hinweg in Kultur gehalten werden können und dabei ihre Pluripotenz erhalten (Amit et al., 2000, Tabelle 2). Ebenfalls in der Maus sind Herstellung und Kultivierung embryonaler Stammzellen im Laufe der Jahre derart standardisiert und optimiert worden, daß weltweit heute weit über 90 % der Arbeiten mit nur fünf Zelllinien durchgeführt werden. Für den Fall, daß diese Zelllinien ihr entwicklungsbiologisches Potential verlieren, können sie aus tiefgefrorenem Material reisoliert und rekloniert werden, ohne Rekurs auf Embryonen nehmen zu müssen. Von diesem Grad der Standardisierung, so wünschenswert sie wäre, sind wir bei menschlichen ES-Zellen weit entfernt (siehe Tabelle 2).

## **2.2 Eigenschaften**

### **2.2.1 Allgemeine Eigenschaften**

ES-Zellen der Maus zeichnen sich nicht nur durch die Fähigkeit aus, sich langfristig in Kultur zu vermehren, sondern sich auch in viele verschiedene Körperzellen entwickeln zu können. Um eine Ausreifung in gewebespezifische Zelltypen einzuleiten, werden ES-Zellen für einige Tage in Form von Zellverbänden kultiviert. Derartige Zellverbände werden auch als „Embryoid-Körper“ (embryoid bodies) bezeichnet. Diese Bezeichnung ist insofern irreführend, als „embryoid bodies“ keine Embryonen sind und sich nach derzeitigem Erkenntnisstand auch nicht als Embryonen weiter entwickeln können. In der Regel führt die spontane Ausreifung von ES-Zellen in der Zellkultur zu einem Gemisch verschiedener Zelltypen, darunter kontrahierende Herzmuskelzellen, Hirnzellen, Fettzellen, Zellen des Immunsystems, Knorpelzellen und viele andere (zusammengefaßt in Cell Tissues Organs 165, 3-4: 129-245(1999). Mit Hilfe spezifischer Wachstums- und Differenzierungsfaktoren ist es möglich, aus diesem Gemisch einzelne Zelltypen anzureichern (siehe Kapitel 2.3).

## 2.2.2 Entwicklungsbiologisches Potential von ES-Zellen

Stammzellen werden über ihr entwicklungsbiologisches Potential definiert. Der diesbezügliche Kenntnisstand läßt sich, wie folgt, zusammenfassen:

- a) Das entwicklungsbiologische Potential einer befruchteten Eizelle wird als totipotent bezeichnet, weil sich aus ihr ein ganzer Organismus entwickeln kann, inklusive der Zellen, die nicht Teil des Embryos sind, wie die Placenta. Alle bisherigen Befunde sprechen dafür, daß während der natürlichen Entwicklung des Menschen das Stadium der vollen Entwicklungsfähigkeit (Totipotenz) auf die befruchtete Eizelle und die aus den ersten Teilungsstadien hervorgegangenen Tochterzellen begrenzt ist. Auch bei Tieren gibt es bisher keine Hinweise darauf, daß die jenseits des 8-Zellstadiums gewonnenen Zellen eine eigenständige Entwicklung in einen Organismus durchlaufen könnten. Aus vereinzelt Zellen des 16-Zellstadiums von Kaninchen, Schaf und Schwein ließen sich bis heute in keinem Fall entwicklungsfähige Embryonen gewinnen (siehe Beier, 2000).
- b) Dies am Menschen direkt zu überprüfen ist ethisch nicht vertretbar. Den Zustand der entwicklungsbiologischen Potenz früher Wachstumsstadien der menschlichen Embryonalentwicklung läßt sich daher nur indirekt bestimmen und eingrenzen. In Zellkultur durchgeführte Studien aus den USA und Großbritannien ergaben, daß bereits in menschlichen 8-Zellstadien innerhalb der einzelnen Zellen unterschiedliche Konzentrationsgefälle von Eiweißbestandteilen nachweisbar waren, was auf einen unterschiedlichen Entwicklungsstand der einzelnen Zellen schließen läßt (Antczak und van Blerkom, 1997). Dies wiederum läßt vermuten, daß die einzelnen Zellen bereits vor dem 8-Zellstadium ihre uneingeschränkte Entwicklungsfähigkeit verloren haben.
- c) ES-Zellen der Maus haben die Eigenschaft, nach Überführung in eine andere Blastocyste an deren Embryonalentwicklung teilhaben zu können. Dabei können sie sich in alle Zelltypen dieses Organismus' entwickeln, inklusive der Keimzellen. ES-Zellen werden daher als pluripotent bezeichnet. Der Unterschied zwischen einer pluripotenten ES-Zelle und einer totipotenten Zygote liegt darin, daß die Zygote sich als einzelne Zelle zu einem intakten Organismus entwickeln kann, während die ES-Zelle dies nur im Kontext einer bereits vorhandenen Blastocyste zu tun in der Lage ist.

## 2.3 Stand der Forschung an und mit ES-Zellen

Die Forschung an embryonalen Stammzellen verfolgt unterschiedliche Ziele. Rein wissenschaftlich gesehen geht es um die Frage, wie und unter welchen Bedingungen sich solche Zellen zu bestimmten Zelltypen hin entwickeln lassen und was bei diesen Entwicklungsprozessen spezifisch für die frühe Embryonalentwicklung des Menschen ist. Schon vor dem Abschluss der Entschlüsselung des menschlichen Genoms waren über 2000 Eiweißfaktoren bekannt, die im Prinzip an den Entscheidungsprozessen beteiligt sein könnten, die ES-Zellen bei ihrer Differenzierung durchlaufen müssen. Obwohl es als sehr komplex erscheinen mag, sind auf diesem Felde dennoch erste Fortschritte zu verzeichnen.

ES-Zellen der Maus lassen sich beispielsweise durch den Wachstumsfaktor IL-3 in weiße Blutkörperchen, durch IL-6 in rote Blutkörperchen und ihre Vorläufer und durch Retinsäure, ein Vitamin A-Derivat, in Abhängigkeit von der Konzentration, z.B. in Gehirnzellen (Neuronen) oder in glatte Muskelzellen umwandeln (siehe Fuchs und Segre, 2000). Bei ES-Zellen des Menschen steht man bezüglich der Untersuchung dieser Fragen noch ganz am Anfang. Immerhin konnte kürzlich durch den Einsatz acht verschiedener Wachstumsfaktoren gezeigt werden, daß diese auch bei menschlichen ES-Zellen sehr spezifische, wenn auch ganz unterschiedliche Effekte auf deren Reifung ausüben (Schuldiner et al., 2000).

Die mögliche therapeutische Eignung von ES-Zellen bezieht sich auf ihren Einsatz in Zellersatzstrategien. Aussichtsreich erscheint der Einsatz von ES-Zellen besonders bei solchen Geweben, die beim erwachsenen Menschen nur ein sehr eingeschränktes oder gar fehlendes Regenerationsvermögen aufweisen. Dies trifft insbesondere für das Nervensystem zu. So konnte gezeigt werden, daß aus ES-Zellen der Maus abgeleitete Vorläufer sogenannter Gliazellen in einem Rattenmodell einer menschlichen Myelinmangelkrankheit (Pelizäus-Merzbacher Syndrom) dem Myelinmangel wieder abhelfen konnten (Brüstle et al., 1999). Da auch die Multiple Sklerose eine Myelinmangelkrankheit darstellt, allerdings mit anderer Genese als die oben erwähnte Erbkrankheit, sind analoge Therapieansätze bei dieser Krankheit ebenfalls denkbar. Ebenso ist es gelungen, aus Maus ES-Zellen Nervenzelltypen herzustellen, die bei der Parkinson'schen Erkrankung defekt sind (Lee et al., 2000). Auch über erste Tierversuche zum Ersatz von Herzgewebe wurde berichtet (Klug et al., 1996). Die Transplantation ES-Zell-abgeleiteter Herzmuskelzellen könnte ein großes Potential für die Behandlung bestimmter Formen der Herzinsuffizienz haben. Ein weiterer, therapeutisch vielversprechender Weg ist die in

vitro-Differenzierung Insulin-bildender Zellen zur Behandlung des Diabetes mellitus (Soria et al., 2000).

Grundvoraussetzung für die therapeutische Verwendung von ES-Zellen sind Verfahren, welche die Gewinnung reiner Populationen eines definierten Zelltyps erlauben. Dies ist deshalb wichtig, weil Verunreinigungen der Spenderzellen mit unreifen embryonalen Zellen nach Transplantation wegen der Pluripotenz dieser Zellen zur Bildung von Fremdgewebe oder auch von Tumoren führen können (Teratome oder Teratokarzinome; Stevens 1983). In den beschriebenen Experimenten ist dies durch den Einsatz spezieller Kulturbedingungen vermieden worden, die die Entwicklung der gewünschten neuronalen Vorläuferzellen bevorzugen und die Vorläufer anderer Zelltypen offensichtlich benachteiligen und nach längerer Haltung in Zellkultur auch beseitigen.

Eine Transplantation von aus ES-Zellen abgeleiteten Spenderzellen würde allerdings zu immunologischen Abstoßungsreaktionen führen, deren Beherrschung dieselben medikamentösen Eingriffe mit allen ihren Nebenwirkungen erfordern würde, wie heute bei Organtransplantationen notwendig und üblich. Ein entscheidender Vorteil von ES-Zellen ist, daß sich praktisch jedes beliebige Gen entfernen, ersetzen oder modifizieren läßt (z.B. durch homologe Rekombination). Es könnten gezielt Gene ausgeschaltet werden, deren Produkte an der Krankheitsentstehung und an der Auslösung von Autoimmunkrankheiten sowie insbesondere an Abstoßungsreaktionen beteiligt sind, andererseits könnten vor einer Transplantation therapeutisch bedeutsame Gene in ES-Zellen eingeführt werden. Ob sich aus menschlichen ES-Zellen Spenderzellen gewinnen lassen, ist unbekannt und wird sich am Ende nur durch Forschungsarbeiten an menschlichen ES-Zellen selbst zeigen lassen (siehe Tabelle 2).

### **3. Embryonale Keimzellen (EG-Zellen)**

#### **3.1 Gewinnung**

Menschliche embryonale Keimzellen (EG-Zellen) können aus den Vorläuferzellen von Ei- und Spermazellen, sogenannten primordialen Keimzellen gewonnen werden. Letztere lassen sich aus mehreren Wochen alten menschlichen Feten nach induziertem Abort isolieren. Die bisher beschriebenen

menschlichen EG-Zelllinien wurden aus Foeten der 5. bis 11. Schwangerschaftswoche erhalten (Shamblott et al., 1998, 2001)

### 3.2 Eigenschaften

EG-Zellen der Maus verfügen in ähnlicher Weise wie ES-Zellen über ein hohes Proliferations- und Entwicklungspotential. Genauso wie diese bilden sie in Gegenwart bestimmter Wachstumsfaktoren zunächst komplexe, dreidimensionale Zellaggregate aus, sogenannte „embryoid bodies“. Über diese Zwischenstufe können sie dann eine Vielzahl spezialisierter Zelltypen, wie Herz- oder Skelettmuskelzellen, Nervenzellen, Zellen des blutbildenden Systems etc. bilden. Dennoch werden auf Grund von an EG-Zellen der Maus erhobenen Befunden Unterschiede zwischen den entwicklungsbiologischen Potentialen von EG- und ES-Zellen vermutet. Während der Entwicklung eines Organismus werden einzelne Gene durch Modifikation der DNA (Methylierung) selektiv inaktiviert, ein Prozeß, der auch als Imprinting bezeichnet wird. Er erlaubt es dem Organismus, die Aktivität dieser Gene zu steuern und gegenüber dem Zustand in einem Embryo herabzusetzen. In den Vorläufern von Keimzellen, die für die Entwicklung von EG-Zellen verwendet werden, ist dieser Modifikationsmechanismus aufgehoben. Wenn nun Zellkerne von Maus EG-Zellen in entkernte Eizellen der Maus eingebracht und die entstehenden Zygoten zur Entwicklung gebracht werden, dann wachsen diese Embryonen nur etwa bis zur Hälfte der normalen Tragzeit (9.5 statt 21 Tagen). Zu diesem Zeitpunkt sind sie größer als normale Embryonen und weisen Skelettanomalien auf. Offenbar beeinträchtigt der Verlust des Imprinting das entwicklungsbiologische Potential dieser Zellen (Kato et al. 1999).

Die Gewinnung von EG-Zellen ist technisch schwierig, da das für die Isolierung verwendete abortierte Gewebe aus Foeten unterschiedlicher Entwicklungsstadien stammt, primordiale Keimzellen sich aber nur während eines engen Entwicklungsfensters gewinnen lassen. Aufgrund einer Fehlbildung oder einer Embryopathie elektiv abortierte Foeten würden sich wegen möglicher assoziierter zellulärer Schäden nur bedingt für die Gewinnung therapeutisch einsetzbarer Spenderzellen eignen.

Ansonsten besitzen menschliche EG-Zellen Genaktivitätsmuster, die auf ein bemerkenswertes Differenzierungspotential schließen lassen (Shamblott et al., 2001). Humane EG-Zellen lassen sich wie ES-Zellen in verschiedene spezialisierte somatische Zelltypen entwickeln, ihre Proliferation ist nach bisherigen Befunden jedoch begrenzt und derzeit nur über „embryoid body“-abgeleitete Zellderivate



möglich (Shamblott et al., 2001) Derzeit läßt sich aber noch keine Aussage darüber machen, ob und inwieweit aus menschlichen EG-Zellen hergestellte Spenderzellen nach Transplantation in Tiermodelle zur Geweberegeneration eingesetzt werden können. Da EG-Zellen von einem inkompatiblen Spender hergestellt werden, sind bei ihnen ähnliche Schwierigkeiten bezüglich der Transplantatabstoßung zu erwarten wie bei ES-Zellen.

## **4. Gewebespezifische (adulte) Stammzellen**

### **4.1 Eigenschaften**

Gewebespezifische Stammzellen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie die Fähigkeit sowohl zur Selbsterneuerung als auch zur Entwicklung in spezialisierte Zelltypen besitzen. Die Fähigkeit zur Ausbildung spezialisierter Zelltypen, von denen ein erwachsener menschlicher Organismus ca. 300 besitzt, wird nicht nur während der Embryogenese und der Entwicklung eines Organismus benötigt. Auch in erwachsenen Organismen müssen Zellen ständig erneuert werden, entweder weil sie auf natürliche Weise sterben, oder durch Verletzung. Das Vermögen zur Selbsterneuerung von Zellen und Geweben ist in der Natur sehr unterschiedlich ausgeprägt. In Fröschen und einigen anderen Amphibien können ganze Gliedmaßen regeneriert werden, wenn sie durch Verletzung verloren gehen. Während bei Säugern diese extreme Art der Plastizität verloren gegangen ist, können diese immer noch Teile ihrer Leber oder ihrer Haut regenerieren, wenn die Verletzung nicht allzu groß war. Darüber hinaus gibt es Gewebe und Organe, wie die Haut, die Haare, das Blut, das Gewebe der Darminnenwand, die sich ständig in einem Zustand hohen Zellumsatzes befinden und ständig erneuert werden müssen. Sie enthalten zu diesem Zweck regenerative Vorläuferzellen, sogenannte adulte Stammzellen, die gewissermaßen in Lauerstellung auf ihren Einsatz warten. Dies gilt seit einiger Zeit auch für Gewebe mit geringen Zellumsatzraten, wie beispielsweise das Nervensystem. So wurde beispielsweise im Hippocampus des erwachsenen Menschen eine begrenzte Neubildung von Nervenzellen nachgewiesen (Eriksson et al., 1998). Bis heute sind schon an die 20 Haupttypen von adulten Stammzellen in Säugern bekannt geworden.

## 4.2 Gewinnung

Die am längsten bekannten adulten Stammzellen sind die des Blutes. Sie kommen in einer Konzentration von nur einer Zelle auf ca. 10.000 Blutzellen im Knochenmark vor, wobei eine einzige Stammzelle das gesamte Blutsystem eines Organismus generieren kann (Osawa et al., 1996). Blutbildende Stammzellen werden bereits heute in der medizinischen Praxis routinemäßig für Transplantationen des blutbildenden Systems eingesetzt, um beispielsweise bestimmte Formen von Blutkrebs zu behandeln. Neben Stammzellen des Blutes enthält das Knochenmark aber auch mesenchymale Stammzellen, die u.a. in Fett-, Knorpel-, Knochen-, Sehnen- oder Muskelzellen differenzieren können. In Spezialkliniken werden diese Stammzellen des Knochenmarks bereits für einen Gewebeersatz bei Knorpel- und Knochendefekten eingesetzt (Bruder et al., 1994; Caplan, 2000). Die Regenerationsfähigkeit von Hautgewebe wird bereits heute genutzt, um beispielsweise Hautpartien, die durch Verbrennungen geschädigt sind, durch in Zellkultur vermehrte Stammzellen der Haut zu ersetzen.

Eine weitere Quelle zur Gewinnung von adulten Stammzellen stellt das Nabelschnurblut dar. Es enthält nicht nur Stammzellen des blutbildenden Systems, sondern auch mesenchymale Stammzellen (Erices et al., 2000). Die Menge an adulten Stammzellen im Nabelschnurblut wird derzeit noch als zu gering erachtet, um sie für die Behandlung von Erwachsenen einzusetzen.

Adulte Stammzellen können sich nicht nur in „ihr“ Ursprungsgewebe hin entwickeln, sondern auch in andere Zelltypen ausreifen. In den vergangenen zwei Jahren wurde berichtet, daß adulte neurale Stammzellen der Maus nach Implantation in frühe Embryonalstadien in zahlreichen Geweben und Organen, wie beispielsweise Herz, Blut und Skelettmuskel identifiziert wurden (Bjornson et al., 1999; Clarke et al., 2000). Ein breites Differenzierungsspektrum wurde auch für andere Stammzellen aus dem erwachsenen Organismus nachgewiesen. Beispielsweise entwickeln sich Stammzellen des Knochenmarks in Leberzellen (Petersen et al., 1999) oder in Muskelzellen (Ferrari et al., 1998) und Muskelzellen entwickeln sich in Zellen des Blutes (Gussoni et al., 1999). Auch beim Menschen konnte gezeigt werden, daß Stammzellen des Blutes, die bei Knochenmarktransplantationen verabreicht wurden, als Leberzellen aufzufinden waren. In Tiermodellen erwiesen sich adulte Stammzellen aus dem Knochenmark von Mensch und Maus als in der Lage, Herzmuskelzellen, die nach einem induzierten Infarkt abgestorben waren, zu ersetzen und die Funktion des Herzens zu verbessern (Orlic et al., 2001; Kocher et al., 2001).

Die Ursachen der hohen Plastizität adulter, gewebespezifischer Stammzellen sowie die Mechanismen ihrer Transdifferenzierung in andere Zelltypen sind noch unverstanden. Die derzeitigen Befunde sprechen dafür, daß Stammzellen in der jeweiligen Mikroumgebung durch spezifische, derzeit noch unbekannte Eiweißfaktoren reprogrammiert werden und sich dann in ganz unterschiedliche Zelltypen entwickeln können (Watt und Hogan, 2000). Wenn es gelänge, diese Faktoren zu identifizieren und entsprechende Zellkultursysteme zu etablieren, wäre dadurch eine gezielte Gewinnung von Spenderzellen für die verschiedensten Gewebe aus adulten Stammzellen möglich. Als Ausgangsmaterial kämen hierfür vielleicht weniger die Stammzellen des blutbildenden Systems in Frage, die sich in Kultur nur schwer vermehren lassen, sondern Stammzellen der Haut oder des Nabelschnurbluts, da diese Stammzellen sich leichter vermehren lassen (Fuchs und Segre, 2000). Die Wissenschaft ist allerdings weit davon entfernt, diese Stammzellen gezielt und in ausreichenden Mengen in geeignete Zelltypen umwandeln zu können. Der Einsatz adulter Stammzellen hätte allerdings gegenüber den ES-Zellen den Vorteil, daß mit dieser Strategie Abstoßungsreaktionen vermieden werden könnten, da es sich um körpereigene (autologe) Zellen handelt.

## **5. Reprogrammierung somatischer Zellen durch Zellkerntransplantation**

### **5.1 Mechanismen und Probleme der Kerntransplantation**

Die Geburt des Klonschafs „Dolly“ hat gezeigt, daß durch Übertragung des Zellkerns einer Körperzelle eines erwachsenen Organismus in eine von ihrem eigenen Zellkern befreite (entkernte) Eizelle auch bei Säugern eine ungeschlechtliche Vermehrung möglich ist (Wilmut et al., 1997). Offensichtlich kann das hochdifferenzierte genetische Programm des Genoms einer Körperzelle im Zellinnern einer Eizelle eine weitgehende Reprogrammierung bis hin zur Totipotenz erfahren.

Experimentell kann der Kerntransfer durch Injektion oder durch Elektrofusion erfolgen. Bei der Elektrofusion erfolgt ein Zusammenfließen der Zellinhalte (Zytoplasma) beider Zellen. Die entstehenden Zellen können daher Kern- und Zytoplasma verschiedener Organismen, oder sogar verschiedener Spezies enthalten. Da es im Zellinnern nicht nur die genomische DNA des Zellkerns, sondern

auch sogenannte mitochondriale DNA gibt, können Kern-DNA und mitochondriale DNA in diesen chimären Zellen von unterschiedlicher Herkunft sein. Streng genommen handelt es sich daher bei den nach dem „Dolly“-Verfahren hergestellten Klonen nicht um echte Klone, sondern nur um Kerngenom-identische Zellen.

Das mitochondriale Genom enthält nicht genügend Gene (beim Menschen insgesamt nur 13), um das zugehörige Zellorganell, das Mitochondrion, aufzubauen. Wesentliche Bestandteile dieses Organells, das für die Energieversorgung der Zellen unentbehrlich ist, sind im Kerngenom instruiert. Erst im Zusammenwirken der Genprodukte beider Genome kann daher das Mitochondrion entstehen. Wahrscheinlich ist dies der Grund, warum chimäre Gebilde aus menschlichen Zellkernen und Rindereizell-Zytoplasma kaum über das 8 bis 16-Zellstadium hinauskommen. Menschliche und Rindermitochondrien sind in ihrer Funktion extrem spezialisiert und daher sind auch die entsprechenden Gene und ihre Produkte miteinander inkompatibel (Lanza et al., 1999).

Die normale Entwicklung eines durch Kerntransfer entstandenen Embryos ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Entscheidend ist die schon von Wilmut und Mitarbeitern (1997) gemachte Beobachtung, daß Spenderzellkern und Empfänger-Cytoplast hinsichtlich ihrer Zellzyklusstadien miteinander synchronisiert sein müssen, so daß der resultierende Embryo sein Erbgut korrekt teilen kann. Die Vermehrung des Erbguts einer Zelle findet in einer ganz bestimmten Phase des Lebenszyklus einer Zelle statt, der sogenannten S- oder Synthesephase. Dazwischen gibt es sogenannte G-Phasen und die mitotische Phase, in der sich die beiden neuen Tochterzellen bilden. Sind die Phasen nicht synchronisiert und gerät etwa der aus einer ruhenden Zelle stammende Zellkern in eine entkernte Zelle, die gerade ihre Chromosomen auf die Zellteilung vorzubereiten im Begriff war, dann kann es geschehen, daß es zur Zerstörung der DNA im neu eingeführten Zellkern kommt.

Der Beweis der erfolgreichen Reprogrammierung von Genomen aus ausgereiften Körperzellen wurde mit der Geburt gesunder Nachkommen für Schaf, Rind, Maus, Ziege und Schwein erbracht (z.B. Wakayama et al., 1999; Betthausen et al., 2000). Die Ausbeuten waren aber in allen Fällen extrem gering. Außerdem ergaben sich im überwiegenden Teil der Studien Probleme während der Trächtigkeiten, Störungen bei der Placentaentwicklung, eine erhöhte Abortrate, fötales Riesenwachstum sowie erhöhte Sterbe- und Fehlbildungsraten bei den neugeborenen Tieren. Das Spektrum der beobachteten Störungen läßt nicht auf eine einheitliche Herkunft dieser Schwierigkeiten schließen. Denk-

bar wäre, daß durch fehlerhafte Reprogrammierung eine abnormale Aktivierung entwicklungsrelevanter Gene ausgelöst wird, die zu den genannten Defekten führt. Die Aufklärung der Mechanismen der Reprogrammierung bzw. ihrer Störungen ist Gegenstand zahlreicher Forschungsvorhaben im In- und Ausland.

Das erfolgreiche Klonen von Tieren durch Kerntransplantation stellt uns vor die Frage, ob der Begriff der Totipotenz überdacht werden muß. Seit „Dolly“ sind nicht mehr nur Embryonen totipotent, sondern auch Zellkerne aus adulten Zellen in den totipotenten Zustand überführt worden. Die Totipotenz solcher Zellkerne ist allerdings niemals natürlich, sondern immer nur experimentell induziert. Nicht nur müßte dies in Zukunft spezifiziert werden (Beier, 2000), sondern es kann die Eigenschaft der Totipotenz an sich noch nicht als Rechtfertigung für juristischen oder moralischen Schutz herangezogen werden (siehe Tabelle 1 und Kapitel 7 im Teil ‚Juristischer Hintergrund‘).

## **5.2 Reproduktives Klonen**

Das Klonen durch Zellkerntransplantation müßte im Prinzip auch beim Menschen möglich sein. In einer Denkschrift aus dem Jahre 1997 sowie in mehreren Stellungnahmen hat sich die DFG gegen das reproduktive Klonen von Menschen ausgesprochen und dies ausführlich begründet (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1997, 1998, 1999). Zahlreiche Länder und Organisationen haben ähnliche Vorbehalte ausgesprochen.

## **5.3 Therapeutisches Klonen**

Durch Transfer somatischer Zellkerne in entkernte Eizellen entstehen Embryonen, die wie natürlich befruchtete Eizellen in Kultur zu Blastocysten herangezogen werden können. Die aus solchen Blastocysten gewonnenen ES-Zellen wären nicht nur in Bezug auf das Kerngenom mit dem Erbgut des Patienten identisch. Durch Behandlung mit geeigneten Wachstums- und Differenzierungsfaktoren ließen sich im Prinzip aus diesen individualspezifischen Stammzellen Spenderzellen erhalten, die bei einer Übertragung auf den Patienten vermutlich keine immunologischen Abstoßungsreaktionen hervorrufen würden. Dieses Konzept wird im Unterschied zum reproduktiven Klonen, das zu ganzen Organismen führt, als therapeutisches Klonen bezeichnet (Lanza et al., 1999).

Die Umsetzung dieses Verfahrens auf den Menschen ist mit zahlreichen Problemen behaftet. Dazu gehört zunächst einmal die Bereitstellung reifer menschlicher Eizellen, deren Reifung in Kultur noch nicht ausreichend verstanden ist. Ferner bleibt die Frage nach dem Zustand des durch Kerntransplantation erhaltenen Gewebes, nachdem es, wie erwähnt, in tierischen Systemen zu schweren Entwicklungsstörungen kommt (siehe Kapitel 3.2 und 5.1). Unklar ist ebenfalls, ob solches Gewebe normal und zusammen mit anderem, umliegendem Gewebe des Organismus altert und ob es nicht, wie ebenfalls in tierischen Systemen beobachtet, zur Fehlentwicklung tendiert (Jaenisch und Wilmut, 2001). Genauso ungeklärt ist die Frage, ob durch die Verwendung eines patienteneigenen Zellkerns tatsächlich die Frage der immunologischen Abstoßung vermieden werden kann.

All diese und andere Fragen haben die Suche nach anderen Strategien der Kerntransplantation beflügelt. So werden beispielsweise als mögliche Alternativen für menschliche Eizellen auch Eizellen tierischen Ursprungs oder aber künstliche Cytoplasten aus ES- bzw. EG-Zellen diskutiert (Solter, 1999; Gearhart, 2000). Wie bereits erwähnt, ergaben bisherige Versuche zur Übertragung menschlicher Zellkerne in entkernte tierische Eizellen keine entwicklungsfähigen Blastocysten. Obwohl am Ende die Unterschiede zwischen tierischen Systemen und dem Menschen so groß sein werden, daß menschliche Zellen eingesetzt werden müßten, um das Konzept des therapeutische Klonens beim Menschen zu validieren, ist die Forschung zum gegenwärtigen Zeitpunkt weit davon entfernt, diesen Schritt gehen zu müssen. Die anstehenden Grundsatzfragen müssen zunächst in tierischen Systemen geklärt werden.

# **Juristischer Hintergrund**

## **1. Vorbemerkung**

Die Gewinnung von embryonalen Stammzellen sowie die Forschung mit diesen steht in einem Spannungsverhältnis zwischen dem Schutz der Menschenwürde gemäß Art. 1 Abs. 1 GG und der Freiheit von Wissenschaft und Forschung gemäß Art. 5 Abs. 3 S. 1 GG. Das Bundesverfassungsgericht hat in seinen Entscheidungen über die Verfassungsmäßigkeit der Regelungen zum Schwangerschaftsabbruch ausdrücklich festgestellt, daß Menschenwürde auch schon dem ungeborenen Leben zukomme, wenn es auch nicht ausdrücklich entschieden hat, ob menschliches Leben bereits mit der Verschmelzung von Ei und Samenzelle entsteht. Die Forschungsfreiheit ist, obwohl das Grundgesetz Einschränkungen nicht ausdrücklich vorsieht, nicht unbegrenzt, sondern sie kann durch andere Verfassungsgüter eingeschränkt werden. Verfassungsgüter, die hier besonders in Betracht zu ziehen sind, sind der Schutz der Menschenwürde sowie der Schutz des menschlichen Lebens und der menschlichen Gesundheit. Die Konkretisierung derartiger verfassungsrechtlicher Schranken liegt in erster Linie bei dem Gesetzgeber, der einen Ausgleich zwischen den konkurrierenden Verfassungsgütern herstellen muß. Im Embryonenschutzgesetz wurden verfassungsrechtliche Schranken für die Forschungsfreiheit hinsichtlich der Arbeit an und mit Embryonen konkretisiert. Die Verbote des Embryonenschutzgesetzes sollen Menschenwürde und Lebensschutz von Lebensbeginn an sichern. Als Beginn individuellen menschlichen Lebens wird dort (§ 8) der Abschluß der Befruchtung einer Eizelle, d.h. die Verschmelzung der Kerne einer Eizelle und einer Samenzelle zu einem neuen, individuellen Genom angesehen. Dies gilt auch im Falle der extrakorporalen Befruchtung. Als Embryonen sind durch das Gesetz zudem alle einem Embryo entnommenen totipotenten Zellen definiert, die sich bei Vorliegen der erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermögen. In die Entwicklung eines menschlichen Embryos darf nach dem Gesetz nur zum Wohle des Embryos eingegriffen werden.

Die ethische und rechtliche Beurteilung der wissenschaftlichen Forschung mit Stammzellen muß drei Bereiche unterscheiden, nämlich: die Art und Weise der Gewinnung humaner Stammzellen, die im

Rahmen der Forschung mit humanen Stammzellen angewandten Methoden sowie die von der wissenschaftlichen Forschung verfolgten Ziele.

Dabei liegt es nahe, auch nach der Legitimität der Ziele zu fragen, für die die oben genannten Handlungsmöglichkeiten in Anspruch genommen werden können, und die Vertretbarkeit der eingesetzten Mittel hinsichtlich ihrer intendierten wie ihrer nichtintendierten Wirkungen zu prüfen. Als Beurteilungsmaßstäbe sind dabei die ethischen Prinzipien heranzuziehen, wie sie vor allem in der Verfassung ihren juristischen Niederschlag gefunden haben.

Die dargestellten Ziele der wissenschaftlichen Forschung sind als solche nicht nur ethisch und verfassungsrechtlich vertretbar, sondern geboten, denn die Verbesserung der medizinischen Versorgung des Menschen ist eine Aufgabe, der die medizinische Forschung verpflichtet ist. Insofern lassen sich mit der Stammzellenforschung angestrebte therapeutische Ziele auf Art. 2 GG stützen. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß sich Deutschland durch seinen Beitritt zu dem Internationalen Pakt für wirtschaftliche, soziale und kulturelle Rechte dazu verpflichtet hat, die Rechte eines jeden "auf das für ihn erreichbare Höchstmaß an körperlicher und geistiger Gesundheit" zu schützen. Der Expertenausschuß dieses Paktes hat dieses Recht in seinem „General Comment“ Nr. 14 (2000) näher ausdifferenziert. Zumindest bedarf danach eine vom Staat veranlaßte Einschränkung therapeutischer Möglichkeiten einer besonderen Begründung.

Dies kann aber nun nicht dahin verstanden werden, daß therapeutischen Zielsetzungen gegenüber dem Schutz der Menschenwürde Vorrang einzuräumen wäre. Zu berücksichtigen ist demgegenüber insbesondere der hohe verfassungsrechtliche Wert des Schutzes der Menschenwürde; sein Kernbereich ist absolut geschützt. Geprüft werden muß aber, mit welchem Gewicht eine potentielle Gewinnung von embryonalen Stammzellen in die Menschenwürde eingreift, ob die Bedeutung dieses Eingriffs reduzierbar ist und vor allem, ob humane embryonale Stammzellen die einzige Alternative für die verfolgten therapeutischen Ziele bzw. Ziele der Grundlagenforschung darstellen. Die Entscheidung hierzu liegt letztlich bei dem Gesetzgeber.

Im folgenden ist auf die verschiedenen Wege zur Gewinnung von humanen Stammzellen einzugehen; sie unterscheiden sich aus rechtlicher Sicht zum Teil ganz erheblich.



## **2. Embryonale Stammzellen**

Für die Gewinnung von sowie das wissenschaftliche Arbeiten mit ES-Zellen ist das Embryonenschutzgesetz maßgeblich. Es geht davon aus, daß das menschliche Leben von seinem Beginn an, d.h. der abgeschlossenen Kernverschmelzung, unter dem Schutz der menschlichen Würde, des Lebens und der Gesundheit steht. Hieraus ergeben sich das Verbot der fremdnützigen Verwendung menschlicher Embryonen, d.h. einer Nutzung, die nicht der Erhaltung des Embryos dient, und dasjenige des Klonens von menschlichem Leben. Von entscheidender Bedeutung in bezug auf das letztgenannte Verbot ist die Tatsache, daß nach dem Embryonenschutzgesetz bereits das Erzeugen eines Embryos mit demselben Erbgut eines Menschen verboten ist.

Die Entnahme von embryonalen Stammzellen aus Blastocysten erfolgt zu einem nicht der Erhaltung des Embryos dienenden Zweck. Sie ist demgemäß nicht mit dem Embryonenschutzgesetz vereinbar. Dies gilt selbst für den Fall, daß der Embryo durch die Entnahme einiger Zellen in seiner Entwicklung nicht geschädigt würde.

Das Verbot fremdnütziger Verwendung von Embryonen gilt nach der derzeitigen Rechtslage auch für Embryonen, die für eine künstliche Befruchtung nicht mehr eingesetzt werden können (beispielsweise weil die Patientin vorher verstorben ist). Derartige Embryonen werden in der Praxis vernichtet; das Embryonenschutzgesetz enthält hierzu allerdings keine Regelung.

Verboten ist schließlich nach derzeitiger Rechtslage die Herstellung von Embryonen zu anderen Zwecken als zur künstlichen Befruchtung. Dies schließt eine Herstellung von Embryonen zu Forschungszwecken aus.

## **3. EG-Zellen**

Die Entnahme von primordiales Keimzellen (EG-Zellen) aus Foeten nach frühen Schwangerschaftsabbrüchen zu wissenschaftlichen, therapeutischen und diagnostischen Zwecken ist in den „Richtlinien zur Verwendung fetaler Zellen und fetaler Gewebe“ der Bundesärztekammer geregelt. Zellen und

Gewebe von solchen Foeten dürfen danach für fremdnützige experimentelle und therapeutische Zwecke verwendet werden. Die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch muß unabhängig von einer solchen Verwendung erfolgen und die Schwangere muß ihre Einwilligung in die Verwendung nach erfolgter Aufklärung schriftlich erteilen. Vergünstigungen, mit denen die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch oder zur Verwendung des Foetus beeinflusst werden sollen, dürfen weder angeboten noch gewährt werden.

Das Embryonenschutzgesetz erfaßt diese Entnahme nicht, da es nur den Zeitraum bis zur Einnistung des Embryos in den Uterus regelt. Das Transplantationsgesetz gilt nicht für embryonale und fetale Organe und Gewebe. Das heißt, daß die Entnahme von primordialen Keimzellen aus spontan abgegangenen oder abgetriebenen Foeten nach der geltenden Rechtslage erlaubt ist.

Die Erzeugung von Keimzellen (Ei- und Samenzellen) aus pluripotenten Stammzellen ist gemäß dem Embryonenschutzgesetz verboten, sofern die Erbinformation der Keimzelle zuvor künstlich verändert wurde (§ 5 Abs. 1 und Abs. 4 Nr. 2 b) ESchG). Ferner dürfen Keimzellen mit künstlich veränderter Erbinformation nicht auf einen Embryo, Foetus oder Menschen übertragen werden.

#### **4. Adulte und gewebespezifische Stammzellen**

Die Gewinnung und Verwendung gewebespezifischer Stammzellen wird nicht durch das Transplantationsgesetz erfaßt, das die Entnahme von menschlichen Organen, Organteilen oder Geweben (Organe i.S.d. TPG) zum Zwecke der Übertragung auf andere Menschen regelt. Bei gewebespezifischen Stammzellen handelt es sich nicht um ein Organ im Sinne des Transplantationsgesetzes, d. h. um einen aus Zellen und Geweben zusammengesetzten Teil des Körpers, der eine Einheit mit bestimmten Funktionen bildet. Ebenso wenig stellen sie ein Gewebe im Sinne der medizinischen Definition dar, d. h. einen Verband von Zellen gleichartiger Differenzierung und spezifischer Aufgaben. Blut und Knochenmark, die besonders geeignete Quellen zur Gewinnung gewebespezifischer Stammzellen darstellen, sind zudem ausdrücklich vom Anwendungsbereich des Transplantationsgesetzes ausgenommen (§ 1 Abs. 2 TPG).

Die Verwendung gewebespezifischer Stammzellen als solcher ist darüber hinaus nicht Gegenstand des Embryonenschutzgesetzes. Es handelt sich bei diesen somatischen Stammzellen nicht um Keimbahnzellen, so daß auch die genetische Manipulation mit anschließender Übertragung auf einen Menschen nach dem Embryonenschutzgesetz nicht untersagt ist. Zu beachten sind im Falle der somatischen Gentherapie die Vorschriften des Arzneimittelrechts. Die angewandten Gentherapeutika sind Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 AMG. Es handelt sich um Stoffe, die dazu bestimmt sind, Krankheiten zu heilen oder zu lindern. Für die Herstellung, die Zulassung und die Überwachung gelten die Vorschriften des Arzneimittelrechts. Die Anwendung nicht zugelassener gentherapeutischer Arzneimittel ist grundsätzlich als klinische Prüfung einzustufen, so daß die §§ 40 bis 42 AMG zu beachten sind. Darüber hinaus ist die Zulässigkeit von klinischen Versuchen mit somatischem Gentransfer in den "Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen" der Bundesärztekammer geregelt. Die somatische Gentherapie darf danach nur auf schwere Krankheiten angewendet werden, insbesondere solche, die mit anderen Medikamenten nicht heilbar sind und häufig tödlich verlaufen. Nach Auffassung der Bund-Länder-Arbeitsgruppe "Somatische Gentherapie" sind die Richtlinien der Bundesärztekammer über klinische Studien hinaus bei jeder Anwendung der somatischen Gentherapie zu beachten. Eine entsprechende ausdrückliche Klarstellung in den Richtlinien wird angeregt.

Die gentechnischen Arbeiten im Labor, d. h. die gentechnische Methodik der Herstellung von Stammzellen *in vitro*, unterliegen der Anmelde- oder Genehmigungspflicht gemäß §§ 8 ff. GenTG. Die Behandlung des Patienten mit gentechnisch veränderten gewebespezifischen Stammzellen wird dagegen nicht vom Geltungsbereich des Gentechnikgesetzes erfaßt.

### **Gewinnung von Stammzellen aus dem Blut**

Bei der Gewinnung und Verwendung von Blutstammzellen sind zudem die Regelungen des Transfusionsgesetzes zu beachten. Zweck des Transfusionsgesetzes ist die sichere Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie die gesicherte und sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten. Das Gesetz zielt zwar in erster Linie auf das Blutspendewesen. Die Regelungen zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen (z. B. die Auswahl der spendenden Personen, Aufklärung und Einwilligung oder Vorbehandlung zur Blutstammzellseparation) und zur Anwendung von Blutprodukten (z. B. die Qualitätssicherung oder Verwendung nicht angewendeter Blutprodukte) sind jedoch auch bei der Gewinnung, Erforschung und Verwendung von Blutstammzellen im Rahmen der Stammzelltherapie

zum Schutz von Spender und Patient anwendbar. Zu beachten sind darüber hinaus die Richtlinien der Bundesärztekammer, in denen der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik für die Separation von Blutstammzellen und zur Anwendung von Blutprodukten festgestellt wird (§ 12 Abs. 1 Nr. 8, § 18 TFG). Die Anwendung dieser Richtlinien sollte zumindest insoweit erfolgen, als die medizinischen Sachverhalte vergleichbar und der erforderliche Stand von Wissenschaft und Technik damit auf die Stammzellforschung übertragbar sind. Ergänzend sind die „Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen“ zu beachten.

### **Gewinnung von Stammzellen aus Nabelschnurblut**

Schließlich bilden die „Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut“ (Cord Blood, CB) der Bundesärztekammer die Grundlage für die Gewinnung, Aufbereitung und Lagerung von aus Nabelschnurblut gewonnenen blutbildenden Zellen sowie die Behandlung von Patienten mit Stammzellen aus Nabelschnurblut. Bei der Entnahme von CB muß das vordringlichste Ziel sein, daß für die Gebärende und für das Neugeborene kein zusätzliches Risiko entsteht. Insbesondere darf die CB-Entnahme nicht in den Entbindungsablauf eingreifen. Vor Weitergabe des CB an das Verarbeitungszentrum muß das schriftliche Einverständnis der Schwangeren vorliegen. Das Einverständnis des biologischen Vaters ist wünschenswert. Die allogene CB-Transplantation ist gegenwärtig nur im Rahmen von klinischen Prüfungen gemäß den Vorgaben des AMG nach Genehmigung der zuständigen Ethikkommission durchführbar.

Sowohl in den „Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut“ als auch in den „Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen“ wird darauf hingewiesen, daß bei der Herstellung von andersartigen Blutstammzellpräparaten (wie z. B. aus in vitro expandierten Zellen) zumindest die in den genannten Richtlinien dargestellten Sicherheitskriterien zu beachten und entsprechend zu ergänzen sind. Gleiches sollte - soweit die medizinischen Sachverhalte vergleichbar sind - für die Gewinnung und Verwendung von sonstigen gewebespezifischen Stammzellen gelten, solange eigenständige Regelungen nicht vorliegen.

## **5. Zellkerntransfer und Reprogrammierung**

Der Zellkerntransfer in enukleierte humane Eizellen erfüllt den Straftatbestand des Klonens, da eine totipotente Zelle entsteht, die nach den Bestimmungen des Embryonenschutzgesetzes als Embryo gilt. Auch die Weiterentwicklung einer totipotenten Zelle zur Blastocyste und die Gewinnung von embryonalen Stammzellen daraus wären verboten und strafbar. Gleiches gilt für den Versuch.

### **Chimären- und Hybridbildung durch Zellkerntransfer**

Die in vitro-Fusion von menschlichen somatischen Kernen mit enukleierten tierischen Eizellen wurde als eine mögliche Methode diskutiert, um ES-Zelllinien zu erhalten und um frühe Differenzierungsvorgänge untersuchen zu können.

Das Embryonenschutzgesetz verbietet die Erzeugung von intra- und interspezifischen Chimären und Hybriden unter Verwendung mindestens eines menschlichen Embryos (§ 7 Abs. 1 (1), (2)) oder einer menschlichen Keimzelle (§ 7 Abs. 1 (3)). Ebenso ist die Übertragung eines solchermaßen entstandenen Embryos auf eine Frau oder ein Tier verboten (§ 7 Abs. 2 (1)). Diese Bestimmungen sind aber nicht einschlägig für den Zellkerntransfer eines menschlichen Zellkerns in eine tierische Eizelle, weil kein menschlicher Embryo und keine menschliche Keimzelle verwendet werden. Demnach wäre es nach den Bestimmungen des Embryonenschutzgesetz über Chimären- und Hybridbildung nicht verboten, durch einen solchen Zellkerntransfer menschlich-tierische Hybridzellen zu erzeugen, die die Fähigkeit zur in vitro-Differenzierung besitzen.

Es könnte aber argumentiert werden, bei einem menschlichen Zellkern in einer tierischen enukleierten Eizelle handele es sich um einen menschlichen Klon im frühesten Stadium. Diese Ansicht könnte sich auf die Stellungnahme "Klonierung beim Menschen. Biologische und ethisch-rechtliche Bewertung" von A. Eser, W. Frühwald, L. Honnefelder, H. Markl, J. Reiter, W. Tanner und E.-L. Winnacker für den Rat für Forschung, Technologie und Innovation (April 1999), stützen, die allerdings einen anderen Sachverhalt anspricht. Danach ist allein entscheidend die Entwicklungsfähigkeit, nicht die Herkunft der Zellarten.

Zu berücksichtigen ist allerdings, daß es sich bei dem Embryonenschutzgesetz um ein Strafgesetz handelt, damit der Grundsatz *nulla poena sine lege* greift und somit auch das verfassungsrechtlich verankerte Analogieverbot. Danach ist eine Ausdehnung der Strafbarkeit über den Gesetzeswortlaut hinaus auf ähnlich strafbedürftig und strafwürdig erscheinende Verhaltensweisen verboten. Auf dieser Basis ist zumindest verboten die Übertragung einer menschlich-tierischen Hybridzelle auf eine Frau und die Übertragung der Hybridzelle auf ein Tier. Erlaubt ist dagegen die Fusion von menschlichen somatischen Kernen mit enukleierten tierischen Eizellen unter Bildung einer *in vitro* differenzierungsfähigen Hybridzelle, mit dem Ziel, aus einer entstehenden Blastocyste pluripotente Stammzellen zu gewinnen. Zur ethischen Bewertung dieser Methode wird auf den letzten Teil dieser Stellungnahme verwiesen.

### **Reprogrammierung somatischer Zellen**

Für die Reprogrammierung von Kernen somatischer Zellen und von pluripotenten zu totipotenten Zellen ist festzustellen, daß nach den Bestimmungen des Embryonenschutzgesetzes die - wissenschaftlich derzeit nicht realisierbare - Reprogrammierung von pluripotenten Zellen zu totipotenten Zellen als Klonen definiert ist, da eine totipotente Zelle als Embryo gilt und demgemäß "künstlich bewirkt wird, daß ein menschlicher Embryo mit der gleichen Erbinformation wie ein anderer Embryo, ein Foetus, ein Mensch oder ein Verstorbener entsteht". Das bedeutet, daß sowohl die Durchführung einer solchen Reprogrammierung als auch der entsprechende Versuch verboten sind. Darüber hinaus ist auch jegliche Weiterentwicklung des so entstandenen menschlichen Embryos, ob extrakorporal oder *in vivo*, sowie seine fremdnützige Verwendung verboten und unter Strafe gestellt. Dies gilt auch für die Reprogrammierung somatischer Zellen zu deren Pluripotenz, wenn diese nur über den Weg der Totipotenz erreicht werden kann oder dieser Zwischenschritt billigend in Kauf genommen wird.

Führt die genetische Veränderung mit anschließender Reprogrammierung dazu, daß eine totipotente Zelle nicht mehr die gleiche Erbinformation wie der Spender der pluripotenten Zelle besitzt, scheidet eine Strafbarkeit wegen Klonens gemäß § 6 Abs. 1 ESchG aus. Es handelt sich um die künstliche Veränderung der Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle, die nicht auf einen Embryo übertragen wird (§ 5 Abs. 4 Nr. 2 a), aus der allerdings ein solcher entsteht. Dem Wortlaut des Embryonenschutzgesetzes läßt sich die Strafbarkeit einer derartigen Reprogrammierung mit vorausgehender Genmanipulation nicht entnehmen. Eine entsprechende Auslegung würde wegen des eindeutigen

Wortlauts die Grenzen des strafrechtlichen Analogieverbots überschreiten. Der Regierungsbericht zur Frage eines gesetzgeberischen Handlungsbedarfs beim Embryonenschutzgesetz hat diese Gesetzeslücke bereits im Rahmen der Kerntransplantation mit vorausgehender Genmanipulation erörtert. Danach sollte das Embryonenschutzgesetz um einen Tatbestand ergänzt werden, der generell untersagt, einen Embryo zu schaffen, ohne daß es zur Befruchtung einer menschlichen Eizelle durch eine menschliche Samenzelle kommt.

## **6. Import von humanen embryonalen Stammzellen und Forschungsarbeiten Deutscher mit humanen embryonalen Stammzellen im Ausland**

In Bezug auf eine Nutzung im Ausland hergestellter humaner embryonaler Stammzellen in Deutschland stellen sich im Grunde zwei voneinander zu trennende Fragen, nämlich (1) die juristische Bewertung von Handlungen im Ausland, die zur Herstellung embryonaler Stammzellen führen und (2) die juristische Bewertung der Einfuhr an sich.

Der räumliche Geltungsbereich des Embryonenschutzgesetzes bestimmt sich nach dem Strafgesetzbuch; Anknüpfungspunkt für eine Bestrafung von Verstößen hiergegen ist das Territorialitätsprinzip (*lex loci*, § 3 StGB), welches an den Tatort und nicht an den Täter anknüpft. Strafbar ist also nur der in Deutschland begangene Verstoß, grundsätzlich unterliegen hingegen Handlungen von Deutschen im Ausland nicht dem Embryonenschutzgesetz. Allerdings gibt es eine wesentliche Einschränkung dieses Prinzips. Strafbar ist nach deutschem Recht auch die Teilnahme (Anstiftung oder Beihilfe) an Auslandstaten, sofern der Teilnehmer innerhalb Deutschlands gehandelt hat. Ob die im Ausland vom Täter begangene Haupttat dort mit Strafe bedroht ist, spielt dafür keine Rolle; entscheidend ist insoweit lediglich das deutsche Recht (§ 9, Abs. 2, StGB). Dies ist sowohl für die Einfuhr von embryonalen Stammzellen als auch für die Forschung mit embryonalen Stammzellen im Ausland von Bedeutung.

Die Einfuhr von totipotenten Stammzellen zu Forschungszwecken wird von dem Embryonenschutzgesetz erfaßt. Totipotente (Stamm-) Zellen sind gemäß der Legaldefinition § 8 Abs. 1 ESchG Embryonen. Eine Einfuhr von totipotenten Zellen ist damit rechtlich gesehen eine Einfuhr von Embryonen.

Dafür ist unerheblich, wie die totipotente Zelle im Ausland erzeugt wurde, sei es durch in vitro-Fertilisation und Embryonen-splitting, durch Zellkerntransfer in eine enukleierte Eizelle, durch Re-programmierung einer pluripotenten Stammzelle in ein totipotentes Stadium oder durch sonstige jetzt oder in Zukunft zugängliche Verfahren.

Verboten durch das Embryonenschutzgesetz und damit strafbar ist der Erwerb und die Verwendung von Embryonen zu einem nicht ihrer Erhaltung dienenden Zweck (§ 2 Abs. 1 ESchG). Bereits der Versuch ist strafbar. Der Begriff "Erwerb" erfaßt jede entgeltliche oder unentgeltliche Inbesitznahme eines Embryos.

Der Wortlaut des Gesetzes unterscheidet nicht zwischen dem Erwerb von Embryonen innerhalb Deutschlands oder aus dem Ausland. Allein entscheidend ist, daß der Embryo im Inland erworben wird, nicht, woher der Embryo stammt. Als nicht der Erhaltung dienend ist jede Behandlung eines Embryos zu fremdnützigen Zwecken anzusehen. Dazu zählt die Verwendung für die Forschung mit embryonalen Stammzellen, selbst dann, wenn die Entnahme einer einzelnen pluripotenten Stammzelle aus der Blastocyste den Embryo nicht schädigen sollte.

### **Einfuhr pluripotenter Stammzellen**

Anders stellt sich die Situation für die Einfuhr pluripotenter embryonaler Stammzellen dar; diese ist nach der geltenden Rechtslage grundsätzlich zulässig. Pluripotente embryonale Stammzellen unterliegen nicht dem Erwerbsverbot von Embryonen in § 2 Abs. 1 ESchG, weil als Embryonen nur der Embryo vom Zeitpunkt der Befruchtung der Eizelle und jede dem Embryo entnommene totipotente Zelle definiert sind. Dem ist entgegengehalten worden, hier finde eine Umgehung des Embryonenschutzgesetzes statt. Juristisch ist dieses Argument nicht haltbar. Das Embryonenschutzgesetz ist ein Nebenstrafrecht, verboten sind daher nur die von ihm ausdrücklich geregelten Lebenssachverhalte; ein Versuch, dieses Verbot durch Analogie zu erweitern, verstößt gegen Art. 103 GG. Ein Embryo im Blastocysten-Stadium, in dem er keine totipotenten, sondern nur noch pluripotente Stammzellen enthält, ist von dem Erwerbsverbot jedoch selbstverständlich erfaßt.

Nach der in Deutschland geltenden Rechtslage ist die Einfuhr von pluripotenten Stammzellen aus dem Ausland allerdings nur dann strafrechtlich unproblematisch, wenn die Einführenden im strafrechtlichen



Sinne weder als Anstifter noch als Gehilfen derjenigen einzustufen sind, die im Ausland embryonale Stammzellen herstellen. Ausgeschlossen ist daher unter anderem eine finanzielle, technische oder personelle Unterstützung der Herstellung embryonaler Stammzellen im Ausland. Die Einfuhr von pluripotenten Stammzellen ist dagegen nicht strafbar, wenn die Entnahme aus der Blastocyste nicht im Zusammenhang mit dem Import nach Deutschland gestanden hat, d.h. nicht konkret für diesen Importfall erfolgt. Unproblematisch aus strafrechtlicher Sicht ist daher der Import von bereits kultivierten embryonalen Stammzellen.

Rechtlich besteht kein Unterschied zwischen der Einfuhr von pluripotenten Stammzellen, die aus Embryonen aus in vitro-Fertilisation oder aus zu Forschungszwecken gespendeten Eizellen gewonnen wurden, und der Einfuhr von pluripotenten Stammzellen, die aus mit Hilfe von Klonierungstechniken erzeugten totipotenten Zellen gewonnen wurden. Auch pluripotente Zellen, welche über eine nach dem ESchG verbotene Chimären- und Hybridbildung hergestellt wurden, können eingeführt werden. Ebenso ist die Einfuhr von pluripotenten Stammzellen erlaubt, welche mit Hilfe einer nach dem ESchG nicht verbotenen Methode erhalten wurden, wie etwa aus primordialen Keimzellen oder durch Reprogrammierung von Körperstammzellen des Menschen.

Die Verwendung nach Deutschland eingeführter embryonaler Stammzellen kann dem Embryonenschutzgesetz unterliegen. Dies gilt für den Versuch ihrer Reprogrammierung zu totipotenten Stammzellen; außerdem dürfen nach diesem Gesetz pluripotente Stammzellen nicht für die Erzeugung oder die Modifizierung eines Embryos verwendet werden.

Andere Gesetze oder Regelungen, die die Einfuhr von humanen pluripotenten Stammzellen einschränken könnten, existieren in Deutschland derzeit nicht. Das Transplantationsgesetz verbietet zwar den Handel mit menschlichen Organen, dessen Bestimmungen sind aber für das hier vorliegende Problem nicht relevant, da das Transplantationsgesetz nicht für embryonale und fetale Organe und Gewebe gilt.

In den USA wird der Transfer von biologischem Material im Inland wie ins Ausland durch weitgehend standardisierte, sogenannte „Material Transfer Agreements“ geregelt. Das Einholen einer speziellen Export-Lizenz ist nur in Ausnahmefällen erforderlich, z.B. für Materialien, die in biologischen Waffen eingesetzt werden können. „Material Transfer Agreements“ enthalten regelmäßig Bestim-

mungen über die Eigentumsrechte am Material und an den Ergebnissen der Forschung mit dem Material, Bestimmungen über eine beschränkte Nutzungsbefugnis für wissenschaftliche Zwecke und über die Verpflichtung des Nehmers, ggf. mögliche kommerzielle Verwertungsmöglichkeiten dem Geber anzuzeigen bzw. vor einer solchen Verwertung mit diesem einen besonderen Verwertungsvertrag abzuschließen.

## **7. Embryonenschutzgesetz und naturwissenschaftlicher Erkenntnisstand**

Das Embryonenschutzgesetz baut auf dem naturwissenschaftlichen Erkenntnisstand zur Zeit seines Erlasses auf. Dieser ist inzwischen überholt und dies führt dazu, daß einzelne Regelungen nicht mehr adäquat sind. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind insoweit zu nennen:

Nach § 8 Abs. 1 gilt als „Embryo ... bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.“ Diese Definition eines Embryos ist nicht mehr haltbar, nachdem im Tierversuch gezeigt wurde, daß sich nicht nur aus totipotenten embryonalen Zellen (Zygoten, Blastomeren des 2-, 4-, 8-Zellstadiums) ein ganzer Organismus entwickeln kann, sondern daß sich auch Zellkerne adulter Körperzellen nach Verschmelzung mit dem Kern der Eizellen in ein totipotentes Stadium zurückführen lassen, aus denen ein Organismus entstehen kann (siehe Tabelle 1).

§ 2 regelt nur die mißbräuchliche Verwendung menschlicher Embryonen, nicht den Verbleib kryokonservierter, nicht mehr zur Reproduktion verwendeter Embryonen (eine Kryokonservierung von Eizellen bzw. eine Vernichtung nicht reimplantierter Embryonen ist nicht vorgesehen). Es muß jedoch davon ausgegangen werden, daß derartig befruchtete Eizellen tiefgefroren vorhanden sind, die auf Wunsch der genetischen Mutter nicht mehr zur Herbeiführung einer Schwangerschaft eingesetzt werden konnten und können.

§ 6 regelt nur den Tatbestand des reproduktiven Klonens. Therapeutisches Klonen war bei Erlaß des Embryonenschutzgesetzes noch nicht bekannt.

Nicht geregelt ist der Verbleib von Eizellen im Pronukleus-Stadium, die im Zuge der in vitro-Fertilisation entstehen, aber nicht transferiert wurden. Tatsächlich sind zahlreiche solche Eizellen im Pronukleus-Stadium auch in Deutschland vorhanden. Die genaue Zahl ist nicht bekannt.

## **8. Rechtslage im Ausland**

### **8.1 Vorbemerkung**

Im internationalen Vergleich besteht weitgehend Konsens darüber, daß Praktiken, die der Menschenwürde widersprechen, wie Keimbahninterventionen und reproduzierendes Klonen von Menschen, verboten werden sollen, sofern dies, wie in Deutschland, nicht schon der Fall ist. Es besteht auch überwiegende Übereinstimmung, daß Embryonen nicht zu Forschungszwecken erzeugt werden dürfen und Forschungsarbeiten nur mit nicht mehr für eine künstliche Befruchtung benötigten Embryonen durchgeführt werden sollen. Schließlich besteht auch Übereinstimmung, daß behandelte Embryonen nicht mehr implantiert werden dürfen. Belegt wird diese internationale Übereinstimmung durch die UNESCO-Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte sowie das Übereinkommen des Europarats über Menschenrechte und Biomedizin. Eine im August/September 2000 verabschiedete Resolution des Europäischen Parlaments sieht ebenfalls einen weitgehenden Schutz des Embryos vor. Danach wäre eine Forschung bereits an für eine künstliche Befruchtung nicht mehr einsetzbaren Embryonen ausgeschlossen.

Erhebliche Unterschiede zwischen den Staaten bestehen in der Bestimmung des Schutzniveaus menschlichen Lebens in den verschiedenen Entwicklungsphasen und in der Einstellung zur Forschung an und mit menschlichen Embryonen.

### **8.2 USA**

Nach der derzeitigen Rechtslage in den Vereinigten Staaten gibt es kein Verbot der Entnahme von Stammzellen von menschlichen Embryonen. Jedoch dürfen nach dem "Public Health Service Act"

von 1996 keine Bundesmittel für die Forschung verwendet werden, die einem menschlichen Embryo schadet. Dementsprechend gibt es nur aus privaten Mitteln geförderte Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen.

Nach Ansicht des U.S. „Department of Health and Human Services“ ist die Forschung mit Bundesmitteln an bereits etablierten ES-Zellen nicht verboten, da es sich dabei nicht um die Forschung an menschlichen Embryonen handelt. Am 23.8.2000 haben die National Institutes of Health (NIH) nach ausführlichem Diskurs mit der Öffentlichkeit, dem Senat und anderen interessierten Bereichen ihre "Final Guidelines for Stem Cell Research" bekanntgegeben und im "Federal Register" veröffentlicht. Danach ist es weiterhin verboten, Stammzellen von Embryonen mit NIH-Mitteln zu erzeugen. NIH-Mittel dürfen jedoch unter bestimmten Auflagen zur Forschung an bereits etablierten embryonalen Stammzellen verwendet werden, sofern diese von zum Zwecke der Fortpflanzung erzeugten, überzähligen Embryonen gewonnen wurden, die eingefroren waren und freiwillig für Forschungszwecke gespendet wurden. Die Richtlinie schreibt ein Antragsverfahren bei der zu errichtenden "Human Pluripotent Stem Cell Review Group" vor und schließt die Verwendung von embryonalen Stammzellen für bestimmte Forschungsgebiete aus.

Eine gesetzliche Lockerung dieser Situation in nächster Zeit ist nicht zu erwarten.

### **8.3 Großbritannien**

Nach dem „Human Fertilisation and Embryology Act“ (HFEA) von 1990 ist das reproduktive Klonen von Menschen verboten. Die Forschung mit bis zu 14 Tage alten Embryonen (Entwicklungsstadium) ist erlaubt, sofern sie bestimmten Zwecken dient. Nach dem Gesetz ist die „Human Fertilisation and Embryology Authority“ (HFEA), die für die Überwachung von Kliniken und Labors sowohl aus dem staatlichen als auch privaten Sektor zuständig ist, verantwortlich für die Vergabe von Genehmigungen für alle Arten von Forschung an und mit menschlichen Embryonen in vitro. Zu den gesetzlich bestimmten Zwecken darf mit Genehmigung der HFEA auch ein Kerntransfer vorgenommen werden, sofern diese Methode erforderlich ist. Bisher war die Forschung an Embryonen zur Behandlung von Krankheiten, die nicht Geburtsdefekte darstellen, nicht erlaubt. Daher war die Herstellung

einer Blastocyste und die Entnahme von Stammzellen unzulässig, da dies nicht der Behandlung von Geburtsdefekten dient.

Weitere Zwecke der Forschung mit bis zu 14 Tage alten Embryonen können aber im Wege von "affirmative regulations" hinzugefügt werden: Im Dezember 1998 hat die HFEA zusammen mit der „Human Genetics Advisory Commission“ einen Bericht vorgelegt mit dem Titel "Cloning Issues in Reproduction, Science and Medicine". Dieser Bericht empfahl das weitere Verbot von reproduktivem Klonen, sprach sich jedoch für die Genehmigung von Klonierung von Gewebe durch die HFEA aus, damit dieses Gewebe zur Therapie eingesetzt werden kann. Die von der Regierung einberufene "Chief Medical Officer's Expert Advisory Group“ empfahl in ihrem im August 2000 veröffentlichten Bericht, die Forschung mit Embryonen, die durch in vitro-Fertilisation (IVF) oder Zelltransfer entstehen, zum Zwecke der Aufklärung und Behandlung von Krankheiten im Rahmen der HFEA zuzulassen. Die Empfehlungen der Expertengruppe wurden am 16.8.2000 von der britischen Regierung akzeptiert und fanden nachfolgend die Zustimmung im Unterhaus sowie im Oberhaus.

Die Forschung mit bereits dem Embryo entnommenen Stammzellen ist derzeit nicht gesetzlich geregelt. Der Import von embryonalen Stammzellen ist nicht verboten. Zulässig ist auch die Entnahme und Forschung von adulten Stammzellen sowie von Stammzellen aus abgestorbenen Foeten.

## **8.4 Frankreich**

Nach der derzeitigen Rechtslage ist die Forschung an und mit menschlichen Embryonen in Frankreich grundsätzlich gesetzlich verboten. Enge Ausnahmen bilden die unter bestimmten Bedingungen zulässige Präimplantationsdiagnostik (Code de la santé publique) sowie die dem Embryo bzw. der Fortpflanzung dienliche Forschung. Rechtsgrundlage für das grundsätzliche Verbot der Embryonenforschung sind die drei Bioethikgesetze.

Über das reproduktive Klonen von Menschen enthalten die Bioethikgesetze, da sie bereits 1994 verabschiedet wurden, keine Regelung. Es ist nach allgemeiner Ansicht durch Artikel 16-4 des „Code Civil“ implizit verboten, da es eine Gefahr für die Integrität der menschlichen Spezies darstellt und der Gentransfer zur Modifikation der Abstammung einer Person erfolgt. Das therapeutische Klonen wird von dem Verbot der Erzeugung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken erfaßt. Die Erzeugung von Embryonen in vitro darf nämlich nur zum Zwecke der Fortpflanzung erfolgen. Die

Forschung mit bereits isolierten embryonalen Stammzellen wird von den Bioethikgesetzen nicht erfaßt. Verboten ist lediglich die Forschung mit Embryonen und damit auch die Gewinnung von embryonalen Stammzellen. Derzeit wird eine Überprüfung der Bioethikgesetze erwogen.

Der „Conseil d’Etat“ hat in seinem Bericht "Les lois de bioéthique: cinq ans après" vom November 1999 vorgeschlagen, die Forschung mit Embryonen in vitro oder zumindest die Forschung zum Zwecke der Arbeit mit embryonalen Stammzellen unter bestimmten strengen Bedingungen zuzulassen. Aufgrund der Aussicht auf Heilung schwerer Krankheiten empfiehlt der „Conseil d’Etat“ einen Mittelweg zwischen dem völligen Verbot und einer weiten Zulässigkeit der Embryonenforschung. Vorgeschlagen wird eine Beschränkung der Forschung auf überzählige Embryonen aus in vitro-Fertilisation, die sonst ohnehin vernichtet würden.

Die Regierung hat auf dieser Basis eine Revision der Bioethikgesetze vorgeschlagen, die allerdings noch von der Nationalversammlung akzeptiert werden muß.

# **Ethischer Hintergrund**

## **1. Vorbemerkung**

Die Forschung an menschlichen Stammzellen ist mit gewichtigen ethischen Fragen verbunden, die in unserer Gesellschaft kontrovers beantwortet werden. Deshalb bedarf es auf gesellschaftlicher und politischer Ebene einer umfassenden Diskussion darüber, wie eine angemessene Lösung im Umgang mit den voneinander abweichenden und einander zum Teil unversöhnlich gegenüber stehenden ethischen Auffassungen gewonnen werden kann. Diese Diskussion darf sich nicht nur im Rahmen des bestehenden positiven Rechts bewegen. Da es um neuartige Erkenntnisse und Handlungsmöglichkeiten geht, die das positive Recht noch nicht im Blick haben konnte, ist vielmehr auch zu fragen, was im Blick auf diese neuen Möglichkeiten das rechtspolitisch Wünschenswerte und Vertretbare ist.

## **2. Forschung in den Grenzen der ethischen und rechtlichen Normen**

### **2.1 Der normative Rahmen: Ethik und Recht**

Ethische Urteilsfindung kann weder als bloße Deduktion aus übergeordneten Prinzipien beschrieben werden, noch erschöpft sie sich umgekehrt in einer rein situativ bestimmten Problemanalyse. Normative Orientierungen und Analyse des konkreten, zu bewertenden Lebenssachverhaltes stehen vielmehr in einem Wechselverhältnis. Erst im Lichte normativer Prinzipien werden ethische Konfliktlagen definierbar, umgekehrt erlaubt erst der Blick auf den jeweiligen Sachverhalt ein Formulieren konkreter Regeln und Grenzziehungen.

Die Maßstäbe ethischen Argumentierens sind auf der Ebene der übergeordneten Prinzipien die normativen Maßstäbe, die im Sinne eines ethischen Minimums durch Konsens getragen und verfassungsrechtlich sanktioniert sind. Dazu gehören die Würde des Menschen, die Wahrung grundlegender Ansprüche und Rechte, insbesondere des Rechts auf Leben und der Forschungsfreiheit, aber auch formale Vernunftmaßstäbe wie die Grundsätze der Widerspruchsfreiheit der Normen und der Verhältnismäßigkeit. Sie bilden den Rahmen des ethischen Diskurses um die Grenzziehung im Be-

reich der Stammzellforschung. Da die Prinzipien der Menschenwürde und der Menschenrechte in bestimmten Grenzen interpretationsoffen sind, können sie nur mit Hilfe vermittelnder Prinzipien für den konkreten Sachverhalt entscheidungsorientierende Funktion entfalten.

Im Licht dieser Prüfungsmaßstäbe ist zunächst zu fragen, welcher ethische und rechtliche Status bzw. welche Schutzwürdigkeit menschlichen Embryonen in ihrer frühesten Entwicklung im Hinblick auf das Recht auf Leben zukommen. Bereits auf dieser Argumentationsstufe werden verschiedene Auffassungen vertreten. Sie reichen vom Anerkennen des vollen Schutzanspruches, der auch Rechtssubjekten zukommt, über ein Einbezogensein in den objektiven Schutzbereich des Rechts auf Leben bis zur Ablehnung eines eigenständigen Lebensrechts von verfassungsrechtlichem Rang. Auch die letztgenannte Auffassung stellt den Embryo indes nicht schutzlos, sondern unterwirft den Umgang mit frühesten Formen menschlichen Lebens zumindest dem rechtsstaatlich begründeten Willkürverbot. Das Bundesverfassungsgericht hat in seinen Entscheidungen zum Schwangerschaftsabbruch festgestellt, daß auch frühe Stadien menschlichen Lebens in den objektiven Schutzbereich des Rechts auf Leben einbezogen sind.

Auf einer zweiten Argumentationsstufe stellt sich die Frage nach der Reichweite der Forschungsfreiheit. Aus rechtswissenschaftlicher Sicht wird der Schutzbereich der Forschungsfreiheit nach überwiegender Auffassung weit definiert; in diesem Sinn soll er auch solche Forschungsstrategien umfassen, die in Rechte Dritter oder Rechtsgüter von Verfassungsrang eingreifen oder sie verletzen. Staatliche Forschungsreglementierungen sind auf diese Weise stets begründungspflichtig. Eine Begrenzung des Schutzbereiches der Forschungsfreiheit aus ethischen Gründen wird daher überwiegend abgelehnt.

Für die konkrete Beurteilung ist ethisch und rechtlich die Abwägung von Lebensrecht und Forschungsfreiheit maßgeblich. Sie steht unter den bereits angesprochenen formalen Prinzipien von Widerspruchsfreiheit und Verhältnismäßigkeit. Ungeeignete oder im Blick auf Alternativen nicht erforderliche Eingriffe können auf diese Weise negativ ausgegrenzt werden. Die Abwägung folgt dabei nicht einer starren Wertrangordnung, sondern differenziert die jeweiligen Ziele und Mittel der Forschung in den unterschiedlichen Anwendungsbereichen. Ansätze verbrauchender Embryonenforschung, die weder geeignet noch erforderlich sind, werden daher übereinstimmend als ethisch und rechtlich nicht vertretbar erachtet.



Erst jenseits dieser Schwelle führen die unterschiedlichen rechtlichen und ethischen Positionen zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen. Soweit Embryonen kein eigenständiger Verfassungsrang zugebilligt wird, führt dies zu einer Präponderanz der Forschungsfreiheit, die nur durch Rechtsgüter von Verfassungsrang eingeschränkt werden kann. Eine Verhältnismäßigkeitsabwägung im Sinne der Gewichtung kollidierender Rechtsgüter scheidet aus.

Wird frühen Embryonen hingegen ein eigenständiger, nicht nur über das Willkürverbot sowie den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit vermittelter Schutzanspruch zugebilligt, müssen Lebensrecht und Forschungsfreiheit abgewogen werden. Die Würde des Menschen fungiert dabei als das die Abwägung leitende Prinzip. Denn die Menschenwürde bildet nicht nur die gemeinsame Basisnorm von Recht und Ethik, sondern auch das Telos ihrer menschenrechtlichen Konkretisierung. Bei der Interpretation der Menschenrechte treten ethischer und verfassungsrechtlicher Diskurs in einen engen Zusammenhang.

Die Würde des Menschen ist ihrerseits ein interpretationsoffenes Prinzip, wobei vielfältige Ansätze vertreten werden. Im Hinblick auf den zu diskutierenden Forschungsbereich rücken vor allem zwei Definitionsfragen in den Mittelpunkt der Diskussion: die der Menschenwürde und die des moralischen Status des Embryos. Nach der vom Bundesverfassungsgericht vertretenen Definition der Menschenwürde vom Verletzungstatbestand her verstößt es gegen die Würde des Menschen, wenn der Mensch ausschließlich fremdnützigen Zwecken unterworfen wird. Diese Frage stellt sich sowohl im Hinblick auf die Verwendung überzähliger Embryonen als auch auf das ‚therapeutische Klonen‘.

Festzuhalten bleibt, daß Konsens darüber besteht, daß über menschliche Embryonen nicht beliebig verfügt werden darf. Ihre Verwendung ist jedenfalls dann unzulässig, wenn sie für die Erreichung der jeweiligen Forschungsziele weder geeignet noch erforderlich sind. Jenseits dieses Minimalkonsenses werden unterschiedliche Auffassungen vertreten. Auf jeden Fall ist im Hinblick auf die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts darüber hinaus eine Abwägung am Maßstab der Menschenwürde vorzunehmen.

Der Konsens über die verfassungsrechtlich anzuwendenden Maßstäbe führt nicht bereits notwendigerweise zu einheitlichen Auffassungen darüber, wie die einzelnen Sachverhalte bezogen auf diese

Maßstäbe zu bewerten sind. Dennoch vermag er den Diskurs zu strukturieren, die Zahl der strittigen Fälle einzugrenzen und die jeweiligen Fragestellungen zu konkretisieren.

## **2.2 Bewertung der Ziele der Stammzellforschung**

Wie aus den vorausgehenden naturwissenschaftlichen Ausführungen hervorgeht, verspricht die Forschung mit Embryonen Erkenntnisfortschritte, zudem knüpfen sich hieran Hoffnungen auf neue therapeutische Verfahren. An die wissenschaftlichen und medizinischen Erwartungen knüpfen sich auch Interessen auf wirtschaftliches Wachstum und die Entwicklung neuer Arbeitsplätze. Freilich läßt sich gegenwärtig nicht mit Sicherheit vorhersagen, inwieweit und in welchem Zeitraum diese Hoffnungen überhaupt realisierbar sind.

Insgesamt muß die Verfolgung der genannten Ziele in ethischer Hinsicht als dringlich betrachtet werden, geht es doch um die Förderung des menschlichen Lebens selbst, dem als einem fundamentalen Gut im Vergleich zu anderen Gütern ein besonderer Rang zukommt. Zusätzliche Interessen auf wirtschaftliches Wachstum und auf die Schaffung neuer Arbeitsplätze sind dem klarerweise nachgeordnet.

Stammzellforschung, die dem Erkenntnisgewinn und der Zellersatztherapie dient, ist deutlich zu unterscheiden vom reproduktiven Klonen, also dem Zur-Welt-Bringen erbgleicher Individuen sowie von gentechnischen Eingriffen in die Keimbahn. Diese Verfahren sind mit ethischen Problemen verbunden, die zu international nahezu einhelligen Verboten geführt haben. Diese Verbote sind gerechtfertigt und mit Nachdruck zu befürworten. Der Einwand, Stammzellforschung der oben genannten Art stelle einen Einstieg in das reproduktive Klonen dar, verkennt, daß sich strikte Grenzen zwischen so unterschiedlichen Zielsetzungen – wie auch in anderen Zusammenhängen – durchaus erfolgreich ziehen lassen.

## **2.3 Bewertung der Mittel der Stammzellforschung**

Wie aus den naturwissenschaftlichen Ausführungen hervorgeht, sind zur Erreichung der oben genannten hochrangigen Ziele der Stammzellforschung unterschiedliche Wege und Mittel einsetzbar. Forschung kann mit Stammzellen betrieben werden, die aus dem erwachsenen Organismus (AS-Zellen),

aus abgestorbenen Foeten (EG-Zellen) oder aus dem Blastocystenstadium von Embryonen (ES-Zellen) stammen. Letztgenannte wiederum können von Embryonen stammen, die entweder ‚überzählig‘ sind oder eigens zu Forschungszwecken hergestellt wurden – sei es durch künstliche geschlechtliche Zeugung oder durch somatischen Zellkerntransfer („therapeutisches Klonen“). Hinsichtlich ihrer ethischen und rechtlichen Vertretbarkeit sind die verschiedenen Wege der Gewinnung der Stammzellen höchst unterschiedlich zu bewerten, so daß sich die Frage ergibt, ob und in welcher Abfolge die verschiedenen Wege in ethischer und rechtlicher Hinsicht verfolgt werden können und sollen.

Besondere ethisch-rechtliche Probleme wirft diejenige Stammzellforschung auf, welche die Entnahme von Zellen aus menschlichen Embryonen erforderlich macht. Bei lebenden Embryonen führt diese Entnahme nach gegenwärtigem Stand notwendigerweise dazu, daß der betreffende Embryo abstirbt oder jedenfalls zu einer Implantation in die Gebärmutter nicht mehr verwendet werden kann. Das wäre immer der Fall bei der Gewinnung von embryonalen Stammzellen aus Embryonen im Blastocysten-Stadium. Unabhängig von weiteren ethisch relevanten Unterscheidungen wie der zwischen überzähligen und eigens hergestellten Embryonen weisen alle diese Verfahren die zentrale Frage nach dem moralischen Status des menschlichen Embryos und den daraus erwachsenden Schutzansprüchen auf. Darüber hinaus können Stammzellen auch aus abgestorbenen Embryonen deutlich späterer Entwicklungsstadien gewonnen werden, die aus einem Schwangerschaftsabbruch stammen, was ethische Probleme anderer Art aufwirft. Und schließlich erweckt jede Embryonenforschung Besorgnisse darüber, wie sich die Gesellschaft, die solche Forschung zuließe, in ihren Werthaltungen verstehen und verändern würde.

## **2.4 Der moralische Status früher menschlicher Embryonen**

Der "moralische Status" von etwas oder jemandem bringt dessen ethisch begründete Ansprüche gegenüber dem Handeln anderer zum Ausdruck. Die Debatten über den moralischen Status menschlicher Embryonen drehen sich im Kern um die Frage, ob dieser dem moralischen Status von Kindern und Erwachsenen entspricht – mit einem grundsätzlich gleichrangigen ethischen Recht auf Leben. In dieser Frage werden in Deutschland - wie weltweit - unterschiedliche Auffassungen vertreten. Insbesondere divergieren die Kriterien, gemäß denen der moralische Status des Embryos bestimmt wird. Dabei reichen die Extreme von der Annahme, mit dem Abschluß der Befruchtung liege ein menschliches Lebewesen vor, das sich in seinem Status als Person in nichts von einem geborenen Menschen

unterscheide, bis zu der Auffassung, daß ein menschliches Lebewesen erst nach Vollendung der Geburt oder gar erst zu einem späteren Zeitpunkt nach dem Erwerb bestimmter Eigenschaften den Status einer Person und die damit verbundenen spezifischen Schutzansprüche erwerbe. Zahlreiche der vertretenen Positionen liegen zwischen diesen Extremen.

Mit Blick auf die im vorliegenden Zusammenhang entscheidende Frage nach dem moralischen Status des Embryos in der allerersten Phase seiner Entwicklung, insbesondere in vitro, lassen sich die vertretenen Auffassungen zwei Grundpositionen zuordnen:

Die erste Position geht davon aus, daß jedem Menschen Würde zukommt, weil zur menschlichen Natur das Vermögen gehört, sittliches Subjekt zu sein. Da der geborene Mensch aber mit dem ungeborenen menschlichen Lebewesen identisch ist, das sein Leben mit abgeschlossener Befruchtung beginnt und sich ohne moralisch relevante Zäsuren bis zur Geburt entwickelt, fällt nach dieser Auffassung das menschliche Lebewesen bereits von der abgeschlossenen Befruchtung an unter den Schutz der dem Menschen geltenden Würde. Aufgrund der Annahme, daß Leben die Grundlage der Würde ist, schließt der Schutz der Würde den des Lebens notwendig ein.

Die zweite Position bejaht demgegenüber eine Abstufung in der Schutzwürdigkeit. Ihre Vertreter sehen weder in der Zugehörigkeit zur menschlichen Gattung noch im bloßen Potential, sich zu einem vollständigen Menschen zu entwickeln, noch in anderen Eigenschaften früher Embryonen bereits hinreichende Kriterien dafür, diesen ethisch denselben Anspruch auf Lebensschutz zuzuschreiben wie geborenen Menschen. Entweder sind sie der Auffassung, dieser sei an das Entstehen bestimmter Eigenschaften wie vorhandene (oder einmal vorhanden gewesene) Empfindungs- oder Bewußtseinsfähigkeit gebunden. Oder sie sind mit den Vertretern der ersten Position darin einig, daß es hier keinen allein relevanten Entwicklungseinschnitt gebe, schließen daraus aber nicht auf vollen, sondern auf mit der Entwicklung allmählich ansteigenden Lebensschutz. So sehr sich die hier zusammengefaßten Überzeugungen also im einzelnen voneinander unterscheiden können, so eint sie doch die Auffassung, daß der Lebensschutz früher Embryonen grundsätzlich gegen andere gewichtige moralische Werte abgewogen werden kann. In ihren konkreten Abwägungsergebnissen können die verschiedenen Ansichten wiederum weit auseinander fallen. Auch manche Vertreter dieser Position schreiben schon dem frühen Embryo "Menschenwürde" zu – nun aber in einem gegenüber der Würde geborener Menschen abgeschwächten Sinn.

Die Vertreter der beiden genannten Positionen stimmen darin überein, daß menschliches Leben mit der Befruchtung beginnt. Sie teilen in aller Regel auch die Ansicht, daß die frühen Formen menschlichen Lebens Achtung und Respekt verdienen. Doch während die Befürworter der ersten Position diesen Respekt als Recht auf nicht abgestuften Lebensschutz verstehen, geht es den Vertretern der zweiten Position um einen würdigen Umgang mit frühen Embryonen bei gleichzeitiger Anerkennung eines von vornherein abgeschwächten Lebensrechts. Die Unterschiede beider Positionen führen auch zu entsprechend unterschiedlichen Positionen in der Verfassungsinterpretation und in der Rechtspolitik bezüglich des Umgangs mit frühen Embryonen. Diese Kontroversen sind bereits im Kontext der Gesetzgebung zum Schwangerschaftsabbruch zum Ausdruck gekommen.

Das Bundesverfassungsgericht ging im Blick auf diese Problematik in seinem Urteil von 1975 von der Auffassung aus, daß nach dem Prinzip des effektiven Grundrechtsschutzes auch der Embryo von der abgeschlossenen Befruchtung an unter dem Schutz der Menschenwürde stehe, daß sich das Grundrecht auf Leben auf individuelles menschliches Leben beziehe und individuelles Leben „im Sinne der geschichtlichen Existenz eines menschlichen Individuums“ spätestens vom 14.Tag nach abgeschlossener Befruchtung an vorliege. Die Entdeckung, daß jede embryonale Zelle – wie man inzwischen weiß möglicherweise bis zum 8-Zell-Stadium - in der Lage ist, sich zu einem ganzen Embryo zu entwickeln, hat dann den Gesetzgeber dazu geführt, im ESchG auch diese totipotenten Zellen als Embryo zu verstehen und unter den entsprechenden Schutz zu stellen.

Hierbei geht das Bundesverfassungsgericht davon aus, daß das menschliche Leben als die „vitale Basis der Menschenwürde“ innerhalb der grundgesetzlichen Ordnung einen „Höchstwert“ darstellt; doch stellt das Grundgesetz das Recht auf Leben zugleich unter Gesetzesvorbehalt, betrachtet es also grundsätzlich als einer Abwägung zugänglich. Was die Menschenwürde betrifft, so ist sie in ethischer wie auch in verfassungsrechtlicher Hinsicht interpretatorisch offen. Als konsentierter Kern des normativen Begriffs der Würde muß die Anerkennung der moralischen und rechtlichen Subjektstellung betrachtet werden, die den Menschen als Menschen auszeichnet. Sie verbietet es, über den Menschen zu verfügen, ihn zum „Objekt“ zu machen. Dem widerspricht es, menschliches Leben zu fremdnützigen Zwecken zu verwenden. Doch nicht jeder Eingriff in die Rechte bzw. die ethisch begründeten Fundamentalansprüche verletzt den Menschen in seiner Würde, zumal wenn die „Objekt-

formel“, wie das Bundesverfassungsgericht feststellt, „Jediglich die Richtung andeute(t), in der Fälle der Verletzung der Menschenwürde gefunden werden können“.

Ebenso wie das Recht auf Leben ist auch das Recht auf Freiheit der Forschung nicht nur ein von der Verfassung geschütztes Recht, sondern auch ein ethischer Wert, dessen Rang sich aus der Subjektstellung des Menschen und der Funktion von Wissenschaft und Forschung für das Wohl von Individuum, Staat und Gesellschaft ergibt. Dies erfordert Unabhängigkeit im Sinn von Rechtfertigungsfreiheit. Grundlagenforschung bedarf daher keiner Rechtfertigung, sofern sie andere grundrechtlich geschützte Güter nicht einschränkt. Ethischer Bewertung und Abwägung unterliegt sie nur im Eingriffs- und Konkurrenzfall. Dann ist ein möglicher Anwendungsnutzen in die Prüfung miteinzubeziehen.

Vertreter der oben sogenannten ersten Position können diese höchstgerichtliche Verfassungsinterpretation wohl weitgehend als Entsprechung ihrer eigenen ethischen Auffassung begrüßen. Im Ergebnis sollen hier Abwägungen embryonalen Lebensrechts nur dann zugelassen werden, wenn sie unvermeidlich sind und keine Relativierung desselben gegenüber dem Lebensrecht geborener Menschen unterstellen.

Aus der Perspektive der zweiten Position ist die Interpretation des Bundesverfassungsgerichts – und ebenso deren Bestätigung von 1993 – unplausibel. Auch wenn aus dieser Sicht keineswegs eo ipso darauf verzichtet werden muß, Embryonen unter den Schutzbereich von Menschenwürde zu stellen, so wäre dieser Leitbegriff in seiner Anwendung auf Embryonen jedenfalls viel schwächer zu verstehen, als dies das Bundesverfassungsgericht tat. Dessen zugrunde liegende ethische Auffassung ist aus dieser Sicht nicht einleuchtend, weil die bloße Potentialität zur Menschbildung einen Anspruch auf Lebensschutz eben nicht zu begründen vermöge. Überdies, so die zweite Position, sei die besagte verfassungsgerichtliche Auffassung nicht einmal konsequent umgesetzt, sondern stehe im Widerspruch zur Tolerierung einer im Ergebnis liberalen Rechtspraxis der Abtreibung. Noch offensichtlicher aber sei der Wertungswiderspruch zwischen dem Postulat vollen embryonalen Lebensschutzes einerseits und der straffreien und weithin praktizierten Nidationshemmung früher Embryonen (durch die sogenannte Spirale) andererseits. Die hier zutage tretende Bereitschaft weiter Teile der Gesellschaft, frühe Embryonen im Rahmen von Fortpflanzungskontrolle nahezu routinemäßig zu "opfern", sei Ausdruck einer berechtigten permissiven Einstellung hierzu, die man analog auch in Hinblick auf

die Embryonenforschung entwickeln solle. Aus dieser Sicht steht letzten Endes auch eine neuerliche breite Verfassungsdebatte dieser Fragen an.

Im übrigen hat die relativ neue Entdeckung, daß auch Kerne von somatischen Zellen höherer Säugetiere zur Totipotenz reprogrammiert werden können und in diesem Sinn totipotent sind (siehe Tabelle 1), zur Folge, daß die Frage nach der Reichweite der Schutzwürdigkeit weltweit erneut diskutiert wird. Dies wirft auch Fragen hinsichtlich des Embryonenschutzgesetzes auf, das diesen Sachverhalt noch nicht berücksichtigen konnte.

Unabhängig von der Einschätzung des moralischen Status des menschlichen Embryos und den von der Forschung verfolgten Zielen besteht in Teilen unserer Gesellschaft die Sorge, daß eine Nutzung von lebenden oder abgestorbenen Embryonen zu Forschungszwecken den in der Gesellschaft vorhandenen Respekt vor dem menschlichen Leben untergraben könnte. Demgegenüber weisen andere Stimmen darauf hin, daß die Bereitschaft, eng begrenzte Embryonenforschung zuzulassen, nicht als Anzeichen von Wertewandel oder der Werteerosion angesehen werden müsse, sondern ihren berechtigten Grund darin haben könne, daß sich aufgrund neuer Erkenntnisse der Wissenschaft neue Fragen hinsichtlich des Status des Embryos wie auch neue Möglichkeiten ergeben haben, menschlichem Leben durch Heilung bislang unheilbarer Krankheiten zu dienen, und daß deshalb innerhalb der zu respektierenden Grenzen neue Abwägungen erforderlich sind.

## **2.5 Die Frage nach einem übergreifenden Konsens**

Was die unterschiedlichen Positionen in der Bewertung des Status bzw. der Schutzwürdigkeit des menschlichen Embryos betrifft, so ist nicht davon auszugehen, daß sich in der weiteren Debatte eine Annäherung der Standpunkte erreichen läßt. Doch muß in der Frage der Stammzellforschung eine Entscheidung getroffen werden, die den genannten hochrangigen Zielen gerecht wird. Angesichts dieser Umstände liegt es nahe, von dem partiellen ethischen Konsens auszugehen, der dem Verfassungsrecht zugrunde liegt, und sich auf dieser Grundlage über die rechtlichen Grenzen zu verständigen, die das weitere Vorgehen bestimmen sollen und die Bedingungen anzugeben, die bei der Nutzung rechtlich möglicher Handlungsräume zu beachten sind. Dies ist nicht ohne eine intensive gesellschaftliche Diskussion möglich.

## **2.6 Bewertung der Wege zur Gewinnung von ES-Zellen**

Zu fragen ist, wie sich angesichts der genannten Wertüberzeugungen die verschiedenen Wege darstellen, auf denen die Ziele der Stammzellforschung derzeit angestrebt werden, und wie angesichts der unterschiedlichen ethischen Einschätzungen rechtspolitisch zu verfahren ist.

### **2.6.1 Gewinnung von ES-Zellen aus ‚überzähligen‘ Embryonen**

Die oben genannten Ziele der Stammzellforschung könnten zum einen dadurch verfolgt werden, daß Stammzellen aus dem Blastocystenstadium von ‚überzähligen‘, d.h. zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugten, aber nicht zu diesem Zweck verwendeten Embryonen gewonnen würden. Zwar bestimmt das EschG, daß nur so viele Embryonen hergestellt werden dürfen, wie unmittelbar zur Implantation kommen. Aber auch unter dieser Regelung kann es dazu kommen, daß die erzeugten Embryonen in Fällen einer Erkrankung oder eines Rücktritts der Frau nicht mehr eingesetzt werden können und damit dem Tode geweiht sind. Da eine unbegrenzte Kryokonservierung nicht in Frage kommen kann und das EschG eine Embryonenspende ausschließt, müssen sie absterben.

Aus der Sicht der zweiten der beiden Positionen (siehe Kapitel 2.4) zur Bewertung der Schutzwürdigkeit des menschlichen Embryos liegt eine forschende Verwendung dieser ohnehin ihres realen Entwicklungspotentials beraubten Embryonen dann nahe, wenn dabei hochrangige und realistische Forschungsziele intendiert werden. Beim Fehlen anderweitiger Gegengründe müßte eine solche Forschung grundsätzlich sogar ethisch geboten sein. Ethisch gewichtige Gegengründe könnten hier theoretisch in Mißbrauchsgefahren einerseits und andererseits in der Tatsache gesehen werden, daß Teile der Bevölkerung solche Forschungsvorhaben mit Ablehnung und mit Besorgnis betrachten würden. Was den ersten Punkt betrifft, so müßte Embryonenforschung jedenfalls einer strikten Kontrolle unterworfen werden - so wie sie erfolgreich ja auch in anderen Forschungsbereichen erfolgt.

Geht man dagegen mit der ersten der beiden Positionen (siehe Kapitel 2.4) zur Bewertung des moralischen Status des menschlichen Embryos davon aus, daß der Embryo vom Zeitpunkt der abgeschlossenen Befruchtung an unter den Schutz der Unverletzlichkeit der Menschenwürde fällt, dann steht einer Forschung an solchen überzähligen Embryonen der Anspruch auf Lebensschutz gegenüber, der aus der Unverletzlichkeit der Menschenwürde folgt. Es bleibt die Frage, ob der Schutz der



Menschenwürde die Forschung auch an solchen Embryonen verbietet, bei denen eine Implantation in den Uterus nicht mehr in Betracht kommt und die daher unweigerlich absterben müssen. Denn in diesem – auch unter den Bedingungen des EschG möglichen – Fall gibt es die Chance der Entwicklung zu einem menschlichen Individuum nicht. Ihr Gewicht gewinnt diese Frage, wenn sich die Forschung an solchen Embryonen als notwendig erweist, um Heilungschancen für bislang nur begrenzt behandelbare Krankheiten zu entwickeln, an denen eine große Zahl von Menschen leidet, dem Schutz des ‚überzähligen‘ Embryos also die Förderung menschlichen Lebens gegenüber steht.

In Situationen, in denen das ethische Urteil zu unterschiedlichen Ergebnissen führt, stellt sich die Frage, welches Maß an Schutz das für alle geltende Recht vorzusehen hat. Selbstredend ist die Rechtsetzung an die ethischen Normen gebunden, die vom Grundgesetz verbindlich formuliert sind. Doch kann sie zugleich den Gestaltungsrahmen nutzen, den diese Normen dem Gesetzgeber lassen. Dies ist dann erforderlich, wenn dem Schutz der Menschenwürde, der auch dem überzähligen Embryo zukommt, die hochrangigen Ziele gegenüberstehen, die durch die wissenschaftliche Entwicklung inzwischen in greifbare Nähe gerückt sind. Unter dieser Bedingung ist – wie dies 1985 schon die Benda-Kommission getan hat - zu fragen, ob eine solchen Zielen gewidmete Forschung aus dem strafrechtlichen Verbot ausgenommen werden kann.

Nach den rechtsstaatlichen Kriterien kann eine Abwägung der genannten Art nur als möglich betrachtet werden, wenn nachgewiesen ist, daß die in Frage stehende Forschung zur Erreichung der genannten hochrangigen Ziele geeignet ist. Das Postulat eines generellen Forschungsinteresses reicht dazu nicht aus, vielmehr bedarf es eines detaillierten Nachweises. Darüber hinaus muß gezeigt werden, daß Forschung dieser Art erforderlich ist, d.h. daß gleichwertige Forschungsalternativen – etwa im Tiermodell oder durch Verwendung ethisch weniger problematischer Methoden der Stammzellforschung – nicht in Betracht kommen, um die deklarierten Ziele zu erreichen. Schließlich bedarf es der Prüfung der Verhältnismäßigkeit von Zielen und gewähltem Mittel im Blick auf die in Frage stehenden Schutzansprüche, sowie bestimmter institutioneller Voraussetzungen wie eines gesetzlich geregelten Antrags- und eines transparenten Zulassungsverfahrens. Aus der Sicht der zweiten der oben genannten Positionen liegt nicht erst bei diesen Zulässigkeitsbedingungen die Last der Rechtfertigung, gleichwohl sind sie auch aus dieser Sicht zu erfüllen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Gewinnung von Stammzellen aus ‚überzähligen‘ Embryonen in ethischer Hinsicht eine durchaus kontroverse Beurteilung findet, möglicherweise jedoch die Zustimmung von Vertretern beider Grundpositionen (siehe Kapitel 2.4) erhalten könnte. Angesichts der hochrangigen Ziele, zu der die wissenschaftliche Entwicklung geführt hat, erscheint es jedenfalls geboten, daß der Gesetzgeber innerhalb des verfassungsrechtlichen Rahmens prüft, ob nicht unter den genannten engen Kautelen solche Forschung aus dem bisherigen strafrechtlichen Verbot ausgenommen werden kann.

### **2.6.2 Das Herstellen von Embryonen zu Forschungszwecken**

Zwei der in den naturwissenschaftlichen Ausführungen genannten Aspekte künftiger Stammzellforschung veranlassen dazu, die ethische Bewertung eines weitergehenden Schrittes zu prüfen, nämlich die gezielte Herstellung von Embryonen zu Zwecken der Forschung. Zum einen könnte zukünftig die kontrollierte Etablierung einer genetisch vielfältigen Stammzellbank wünschenswert werden, um auf diese Weise genauere und gezieltere Therapieforschung betreiben zu können. So ist aus heutiger Sicht denkbar, analog zu Knochenmarkbanken eine internationale Bank humaner Stammzellen einzurichten. Theoretisch wäre so für jeden immunologisch determinierten individuellen Gewebetyp Zellmaterial für einen Gewebeersatz verfügbar zu machen. Zum anderen geht es darum, autologe, d.h. empfängerspezifische Zell- und Gewebstransplantate herstellen zu können, um deren immunologische Verträglichkeit zu garantieren. Diesem Ziel könnte das im naturwissenschaftlichen Teil erläuterte Verfahren dienen, zur Entnahme von Stammzellen Embryonen durch somatischen Zellkerntransfer des späteren Empfängers (sog. ‚therapeutisches Klonen‘) herzustellen (siehe Kapitel 5.3 des Teils ‚Naturwissenschaftlicher Hintergrund‘).

Unabhängig von der Frage, um welchen Weg der Herstellung von Embryonen es sich handelt, stellt die Herstellung von Embryonen zu Forschungszwecken in ethischer Hinsicht ein Problem dar, das sich von der Nutzung überzähliger Embryonen noch einmal deutlich unterscheidet, wird doch hier ein Embryo eigens deshalb hergestellt, um die angestrebte Entnahme von Stammzellen zu ermöglichen.

Aus Sicht der ersten der beiden oben erwähnten Positionen (siehe Kapitel 2.4) zur Bewertung des Status des menschlichen Embryos dient eine solche Herstellung zwar den genannten hochrangigen

Zielen, doch ist sie als eine Instrumentalisierung zu betrachten, die dem Schutz der Menschenwürde widerspricht und die auch durch die genannten Ziele nicht gerechtfertigt werden kann.

Aus Sicht der zweiten Position werden auf die Frage der ethischen Vertretbarkeit heterogene Antworten gegeben. Manche Stimmen halten den Unterschied zwischen dem Herstellen von Embryonen und dem Verwenden überzähliger früher Embryonen für moralisch nicht sehr bedeutsam. Entscheidende Zulässigkeitsbedingungen seien in beiden Fällen gleichermaßen, daß (1) frühen Embryonen ein von vornherein eingeschränkter Lebensschutz zukomme, und daß (2) die Forschungsziele hochrangig seien. Die Umstände ihrer Entstehung seien unter diesen Bedingungen ethisch irrelevant. Für andere Vertreter der zweiten Position hat jedoch die Frage der Kausalbeteiligung von Forschern an der Zeugung ihrer Forschungsobjekte durchaus moralisches Gewicht. Sie betrachten die Instrumentalisierung der Lebenszeugung selbst - zumindest symbolisch, wenn nicht noch aus anderen Gründen - als einen bedenklichen weiteren Schritt in die Richtung eines eigendynamischen Machbarkeitswahns.

Vor dem so skizzierten Hintergrund sollte deshalb forschungspolitisch und –ethisch die erwogene Verwendung überzähliger Embryonen strikt unterschieden werden von deren gezielter Herstellung mit Forschungsabsicht. Daß die gezielte Herstellung weiterhin als unzulässig betrachtet werden sollte, ist für die erste Position eine Folgerung aus dem aus dem Schutz der Menschenwürde folgenden Instrumentalisierungsverbot, aus der Sicht mancher Vertreter der zweiten Position hingegen eine Auffassung, die im Licht besserer medizinischer Gründe durchaus erneut diskutiert werden müßte.

### **2.6.3. Gewinnung von ES-Zellen aus durch Zellkernttransfer erzeugten Embryonen (,therapeutisches Klonen')**

Die Frage ist, wie sich das sog. ,therapeutische Klonen' in der ethischen Bewertung darstellt. Betrachtet man das Verfahren aus der Perspektive der ersten Position (siehe Kapitel 2.4), dann ist einzuräumen, daß die Übertragung des Zellkerns in die entkernte Eizelle nicht in der Absicht erfolgt, einen Menschen zur Geburt zu bringen (,reproduktives Klonen'), und daß die Verfolgung dieser Absicht durch ein entsprechendes Verbot ausgeschlossen werden kann. Doch ist die hergestellte Blastocyste – auch wenn sie nicht durch Konjugation einer Ei- und einer Samenzelle entstanden ist – als totipotent einzustufen, da ihr – wie das ,Dolly'-Experiment gezeigt hat – die Fähigkeit zur Ganzheitsbildung eigen ist. Man wird ihr daher einen Status wie einem Embryo zuerkennen müssen, sofern am Kriterium der Totipotenz (siehe Tabelle 1) in Verbindung mit dem Kriterium der Gattungszugehörigkeit festgehalten wird.

Geht man von diesem Status aus, dann muß die Gewinnung von Stammzellen als ein Verstoß gegen den einem Embryo zukommenden Schutz der Menschenwürde betrachtet werden. Insbesondere vermag diese Methode einen Eingriff in das Lebensrecht des Embryo nicht zu vermeiden. Mehr noch, zur Therapie verwendet bedeutet sie einen tieferen Eingriff nach Zahl und Intention; denn in jedem individuellen Fall müßte ein menschlicher Embryo eigens erzeugt werden. Seine Existenz wäre bereits im Zeitpunkt der Erzeugung instrumentalisiert, Zwecken außerhalb seiner selbst untergeordnet. Menschliches Leben würde bei diesem Ansatz unvermeidlich "verobjektiviert". Dies vermag kein noch so hochrangiges Forschungsziel zu rechtfertigen. Dies wäre anders, wenn ein Verfahren der Reprogrammierung eines somatischen Zellkerns verfügbar wäre, das nicht zu einem totipotenten Stadium, sondern nur zur Pluripotenz der hergestellten Zellen führte.

Als ethisch problematisch muß auch die zum 'therapeutischen Klonen' nach heutigem Kenntnisstand erforderliche Zahl von Eizellspenden betrachtet werden, die als solche bereits einen breiten Einsatz der Methode des oben beschriebenen somatischen Zellkernttransfers verbietet. Hinzu kommt die bereits erwähnte Mißbrauchbarkeit des Verfahrens zu dem aus ethischer Sicht nicht zu rechtfertigenden Zweck des sog. ,reproduktiven Klonens'.

Angesichts der kontroversen ethischen Beurteilung des ‚therapeutischen Klonens‘ stellt sich erneut die Frage, was der verfassungsrechtliche Rahmen fordert bzw. ob er Raum läßt, ein Verfahren wie das ‚therapeutische Klonen‘ nicht unter ein strafrechtliches Verbot zu stellen. Ohne Zweifel stellt sich die Herstellung eines Embryos auch zu hochrangigen Zwecken Dritter anders dar als die Nutzung eines todgeweihten Embryos zu den gleichen Zwecken, so daß nicht zu erkennen ist, wie eine Zulassung des ‚therapeutischen Klonens‘ verfassungsrechtlich zu begründen ist.

Für Vertreter der zweiten der beiden oben genannten Positionen (siehe Kapitel 2.4) stellt sich ‚therapeutisches Klonen‘ ethisch ähnlich dar wie das zuvor erörterte gezielte Herstellen von Forschungs-embryonen durch die künstliche Verschmelzung von Ei- und Samenzellen. Die moralische Relevanz der Entstehungsumstände besteht aus dieser Sicht – vor dem Hintergrund eines von vornherein abgestuften Lebensschutzes für frühe Embryonen – entweder nur auf einer relativ schwachen symbolischen Ebene oder eben darin, einem möglichen künftigen Forschungsmissbrauch Vorschub zu leisten. Wo diese Gefahren als nicht gravierend eingeschätzt werden, muß als weiteres und spezifisches Mißbrauchsargument die von verschiedenen Seiten befürchtete Grenzüberschreitung hin zum reproduktiven Klonen bedacht werden.

#### **2.6.4 Chimärenbildung (Kerntransfer humaner Kerne in tierische Eizellen)**

Was die Einsetzung eines menschlichen somatischen Zellkerns in eine entkernte tierische Eizelle betrifft, wie dies im Kontext des ‚therapeutischen Klonens‘ bzw. der Erforschung der an der Reprogrammierung beteiligten Faktoren erwogen wird, entsteht keine Interspezieschimäre im Sinne der Definition der Embryonenschutzgesetzes, da weder ein menschlicher Embryo noch eine menschliche Keimzelle verwendet werden. Das Plasma der tierischen Eizelle dient als Reprogrammierungsfaktor, allerdings sind die möglichen Einflüsse dieser Faktoren auf die Ausprägung und Entwicklung des Keims noch nicht vollständig geklärt. Auch wenn kein vollentwickeltes Individuum heranreifen könnte, erscheint es ethisch als problematisch, Zellgebilde von totipotentem oder pluripotentem Charakter zu erzeugen, die Interspeziescharakter haben könnten. Die Klärung der Frage, ob ein vollentwickeltes Individuum heranreifen könnte, setzte eine Aufklärung der Einflüsse der Mitochondrien des tierischen Eiplasmas auf die Ausprägung und Entwicklung des Keims voraus. Dieses Verfahren sollte daher – vor allen denkbaren weiteren Abwägungen – vorläufig mit einem Moratorium belegt werden.

### **2.6.5 Gewinnung von EG-Zellen aus fetalem Gewebe**

Da die Gewinnung von EG-Zellen aus fetalem Gewebe post mortem erfolgt und der Schwangerschaftsabbruch, nicht aber die Entnahme des Gewebes für das Absterben des Embryos ursächlich ist, stellt die Entnahme keinen Eingriff in das Lebensrecht des Embryos dar. Doch wird eingewendet, daß Schwangerschaftsabbrüche zu diesem Behuf vorgenommen oder damit gerechtfertigt werden könnten oder daß solche Nutzung einer generellen Billigung von Abtreibung Vorschub leisten könnte. Ferner wird eingewendet, daß die Entnahme von Gewebe gegen die auch dem Ungeborenen geschuldete Achtung über den Tod hinaus und gegen das Pietätsgefühl gegenüber den Angehörigen und der Allgemeinheit verstoßen, zu einer Instrumentalisierung der betroffenen Frau führen sowie negative Auswirkungen auf das gesellschaftliche Bewußtsein haben könnten.

Befürworter weisen dagegen darauf hin, daß es um eine Entnahme nach dem Tod geht, die zumindest indirekt der Erhaltung menschlichen Lebens dient und deren problematische Seiten vermieden werden können, wenn zwischen der Entscheidung für den Schwangerschaftsabbruch und der Entscheidung zur Entnahme klar getrennt und weitere Kautelen beachtet würden.

### **2.6.6 Gewebespezifische fetale Zellen**

Die Gewinnung gewebsspezifischer Stammzellen aus abortierten Foeten (wie sie bisher vor allem zur Transplantationsbehandlung der Parkinson'schen Krankheit diskutiert und im Ausland praktiziert wird) wirft – von der Risiko-Nutzen-Abwägung einmal abgesehen – analoge ethische Fragen auf. Hinzu kommt hier aber noch das Faktum, daß eine einzelne Transplantationsbehandlung die Synchronisierung von 5-9 Schwangerschaftsabbrüchen erforderlich macht. Im Unterschied zu den wenigen Fällen einer Gewebsentnahme aus einem einzelnen abortierten Foeten, wie sie zur Gewinnung einer EG-Stammzelllinie erforderlich ist (vgl. 2.4.2), würde dieses Entnahmeverfahren somit eine in jeder der skizzierten Hinsichten problematischere Praxis etablieren.

### **2.6.7 Gewinnung aus adulten Stammzellen und aus Nabelschnurblut**

Aufgrund neuerer Forschung erweisen sich die Hoffnungen darauf, adulte Stammzellen der unterschiedlichen Gewebetypen auffinden oder durch Reprogrammierung herstellen und dann therapeutisch einsetzen zu können, als nicht unrealistisch. Aus ethischer Sicht wäre jedenfalls die Gewinnung von Stammzellen aus dem adulten Organismus und aus Nabelschnurblut anderen Formen der Stammzellgewinnung eindeutig vorzuziehen, denn sie vermeidet die Verwendung embryonalen Gewebes und verlangt nur die Wahrung der für Forschung generell geltenden Normen (Einwilligung nach Aufklärung, Einschätzung des Risikos etc.). Nach dem gegenwärtigen Forschungsstand besteht jedoch die Frage, ob dieser Weg ohne den Umweg über zumindest zeitweilige Forschung an ES-Zellen erreichbar ist. Die Ergebnisse aus solcher Forschung in anderen Ländern abzuwarten, kann ethisch jedenfalls nicht als Lösung betrachtet werden.

### **2.6.8 Bewertung des Imports von ES-Zelllinien**

Was die Forschung an ES-Zelllinien betrifft, die nach einem in Deutschland verbotenen Verfahren, nämlich aus ‚überzähligen‘ Embryonen, gewonnen wurden, nach deutschem Recht aber legal importiert werden können, so bestehen die ethischen Probleme nicht in der Forschung selbst. Denn diese Forschung erfolgt an pluripotenten Zellen, die nicht unter den Schutz der (totipotenten) embryonalen Zellen fallen, welche sich zu einem ganzen Embryo entwickeln können.

Aus ethischer Sicht gibt es mehrere Aspekte und Argumente zu bedenken.

Zum einen läßt sich vertreten, daß Forschung außerhalb der immanenten rechtlichen Schranken frei sein müsse, um ihre kritische und dynamische Funktion für Staat und Gesellschaft erfüllen zu können. Bindungen kann sich, aus dieser Sicht, lediglich der einzelne Wissenschaftler als moralisches Subjekt auferlegen. Dies ist Ausdruck seiner Gewissensfreiheit. Die Entscheidung, importierte Stammzelllinien im Rahmen des rechtlich Zulässigen zu nutzen, liegt damit in der ethischen Verantwortung der Forschenden. Kodizes von Forschergemeinschaften können dem einzelnen dabei Orientierungshilfe geben.

Zum anderen muß der Einwand der „Doppelmoral“ bedacht werden. Diejenigen, die ihn vorbringen, verweisen auf die mögliche Inkonsistenz zwischen einer ausdrücklichen ethischen Mißbilligung der im Ausland stattfindenden Stammzellgewinnung und deren gleichzeitiger Inanspruchnahme durch Zellimporte. Die diese ermöglichende permissivere Handhabung der „Exportländer“ dürfte dann ethisch auch nicht beanstandet werden. Dieser Appell richtet sich letztlich an das Gewissen der einzelnen Forscher und Forschungspolitiker.

Wie im juristischen Teil ausgeführt, ist der Import embryonaler Stammzelllinien strafrechtlich nicht verboten, wenn keine direkte oder indirekte kausale Mitwirkung der deutschen Forschung am Stammzellgewinn erfolgt. Auch läßt es das Völkerrecht nicht zu, im Sinne eines "Rechtskolonialismus" außerhalb des Geltungsbereich des deutschen Rechts Geltung für Verbote eines solchen Imports beanspruchen zu wollen. Es wäre auch im Blick auf andere Rechtsgebiete inkonsistent. Denn insbesondere im Umwelt- und Technikrecht ist es ein alltäglicher Vorgang, daß Produkte unter rechtlichen Rahmenbedingungen hergestellt werden, die weit unterhalb der Standards des deutschen Rechts liegen. Innerhalb der EG gilt zudem der Grundsatz des freien Warenverkehrs, so daß Importverbote ohnehin nur unter engen Voraussetzungen verwirklicht werden können.

## **2.7 Zur Präferenz der Alternativen**

Sind die Mittel und Wege, auf denen in der Forschung hochrangige Ziele angestrebt werden, von unterschiedlicher ethischer und rechtlicher Vertretbarkeit, dann ist nach Prüfung des jeweiligen Mittels unter dem Gesichtspunkt seiner Geeignetheit, Erforderlichkeit und Verhältnismäßigkeit für das angestrebte Ziel abzuwägen, welche der Alternativen in welcher Abfolge verfolgt werden kann und soll. Als Kriterium dieser Abwägung kann die Regel betrachtet werden, daß bei gleicher Geeignetheit und Erforderlichkeit demjenigen Mittel der Vorzug zu geben ist, das mit keinen oder geringeren ethischen und rechtlichen Problemen verbunden ist. Deren abwägende Inkaufnahme erfolgt dann zugunsten der Forschungsfreiheit, mit der Absicht, gravierende menschliche Leiden behandeln zu können. Dies ist im Bereich der Stammzellforschung bei der Gewinnung von Stammzelllinien aus adulten Zellen und aus Nabelschnurblut der Fall. Sofern diese Wege nicht ausreichen, erscheint unter entsprechenden Kautelen auch die Gewinnung aus fetalem Gewebe abgestorbener Embryonen ethisch noch vertretbar. Hinsichtlich der weiteren Wege der Stammzellforschung durch Gewinnung von Stammzelli-



nien aus sog. ‚überzähligen‘ Embryonen sowie aus eigens zu diesem Zweck hergestellten Embryonen unterscheiden sich die ethischen Beurteilungen.

**Tabelle 1** Toti-/Pluripotenz von Zellen und Kernen (nach Campbell und Wilmut, 1997)

	<b>Zellen</b>		<b>Kerne</b>	
	Totipotenz	Pluripotenz	Totipotenz	Pluripotenz
<b>Definition</b>	Fähigkeit, einen ganzen Organismus zu bilden	Fähigkeit, sich in viele Gewebe einschließlich der Keimbahn in Chimären zu entwickeln	Fähigkeit, sich nach Transfer in enukleierte Eizellen zu einem kompletten Organismus zu entwickeln	Fähigkeit, die Entwicklung nach Kerntransfer in enukleierte Eizellen teilweise zu unterstützen
<b>Beispiele</b>	Zygote, Blastomeren früher Embryonalstadien (2-, 4-, 8-Zellstadium der Maus)	Zellen der Inneren Zellmasse (ICM), EC-, ES-, EG-Zellen <sup>*)</sup>	Schaf: kultivierte Embryonalzellen, fötale Fibroblasten, Brustdrüsenzellen Rind: fötale Fibroblasten, Keimzellen, Hautfibroblasten, Uteruszellen Maus: Kumuluszellen	Rind: Oogonien, Trophoblastzellen Maus: Sertoli-Zellen
Technologie	Embryosplitting, Blastomerenisolierung	Aggregation mit Morulae, Injektion in Blastocysten	Kerntransfer	Kerntransfer

EC-Zellen = embryonale Karzinomzellen

ES-Zellen= embryonale Stammzellen

EG-Zellen = embryonale Keimzellen

<sup>\*)</sup> in früheren Arbeiten wurden teilweise auch Keimbahn-transmissive ES-Zellen als totipotent bezeichnet

Tabelle 2: Eigenschaften von pluripotenten ES-Zell-Linien von Maus und Mensch\*)

<i>Eigenschaften</i>	<i>ES-Zellen der Maus</i>	<i>ES-Zellen des Menschen</i>
<b>Potenzial zu nahezu unbegrenzter Proliferation</b>	ja	wahrscheinlich <sup>x)</sup>
Wachstum als kompakte Zellkolonien	ja	ja
Hohes Kern-Zytoplasma-Verhältnis	ja	ja
Alkalische Phosphatase-Aktivität	ja	ja
Stadien-spezifische embryonale Antigene	SSEA-1	SSEA-3, -4
Membranassoziierte Proteoglykane	nein	TRA-1-60, TRA-1-81, GCTM-2
Hohe Telomerase-Aktivität	ja	ja
Stabiles Entwicklungspotenzial	ja	möglich <sup>x)</sup>
Euploider, stabiler Karyotyp	ja	ja
Feeder-layer-Abhängigkeit	ja/ oder IL-6-Zytokine	ja
Faktoren, die Stammzell-Proliferation regulieren	IL-6 Zytokine	unbekannt
Oct-4 Expression	ja	ja
Kurze G1 Phase des Zellzyklus	ja	unbekannt
Differenzierungspotenzial in Zellen aller 3 Keimblätter	ja	ja
Keimbahn-Transmission	ja	unbekannt/unethisch

x) jedoch bisher noch nicht nachgewiesen      \*) nach Thomson et al., 1998 und Pera et al., 2000

## Verwendete Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
CB	Cord Blood, Nabelschnurblut
EschG	Embryonenschutzgesetz
GG	Grundgesetz
NIH	National Institutes of Health der USA
TFG	Transfusionsgesetz
TPG	Transplantationsgesetz
StGB	Strafgesetzbuch

## Naturwissenschaftlich-medizinisches Glossar

*Abort:* Fehlgeburt, Ausstoßung der Frucht innerhalb der ersten 28 Wochen der Entwicklung.

*Autolytische Prozesse:* Prozesse, die beim Absterben von Gewebe einsetzen und durch zelleigene Enzyme zu einer Zerstörung der Zellen führen.

*Befruchtung:* Der über eine Reihe von Zwischenstufen verlaufende Prozeß der Vereinigung einer Eizelle mit einer Samenzelle zu einer befruchteten Eizelle (Zygote), vom ersten Kontakt des Spermiums mit der Hülle (zona pellucida) der Eizelle bis zur abgeschlossenen Vereinigung der Chromosomen der Eizelle und der Samenzelle zu einem neuen, individuellen Genom. Die Chromosomen des neuen Genoms liegen in doppelter Ausführung vor (Chromosomenpaare).

*Blastomeren:* Die ersten, noch undifferenzierten Zellen eines Embryos nach Teilung der Zygote bis zum Morulastadium, ehe es zur Bildung einer Keimblase (Blastocyste) kommt.

*Blastocyste:* Ein Embryo während des ca. 4. – 7. Tages der Entwicklung. Die Blastocyste besteht aus einer äußeren Zellgruppe, aus der sich die Plazentaanteile entwickeln (Trophoblast), und der inneren Zellmasse, aus der sich der Fetus entwickeln wird (Embryoblast).

*Cytoplasma:* Inhalt einer Zelle mit Ausnahme des Zellkerns. Cytoplasma besteht aus einem gallertartigen bis flüssigen Medium und aus zahlreichen Zellorganellen sowie einem filamentösen Netzwerk, dem Cytoskelett. Die meisten essentiellen Zellfunktionen und Stoffwechselfvorgänge finden im Cytoplasma statt. Dieses ist zum Zellkern durch die Kernmembran, zur Außenwelt durch die Zellmembran abgegrenzt.

*Chimäre:* Nicht einheitlich gebrauchter Begriff (vgl. Hybrid). Ein Individuum, das aus genetisch verschiedenen Geweben zusammengesetzt ist (auch: „Mosaik“). Im weiteren Sinne auch Individuen aus artverschiedenen Geweben (z.B. „Schiege“ aus Schaf und Ziege). Wird z.B. durch Injektion einer oder mehrerer fremder Zellen in die Blastocyste hergestellt, entsteht strenggenommen aber auch bei einer Organtransplantation.

*Chromosom:* Chromosomen sind die im Zellkern enthaltenen Träger der genetischen Information, die bei jeder Zellteilung an die Tochterzellen weitergegeben werden. Sie bestehen zu fast gleichen Anteilen aus einem langen Faden Erbsubstanz - DNA - und assoziierten Proteinen. Beim Menschen enthält jede Körperzelle die Chromosomen in doppelter Ausführung, 22 Paare von Autosomen und 2 Geschlechtschromosomen (46, XX oder 46, XY). Jede menschliche Keimzelle enthält die Chromosomen in einfacher Ausführung (23, X oder 23, Y). Die Anzahl und Morphologie der Chromosomen ist für jede Spezies charakteristisch.

*Differenzierung:* Differenzierung ist der Prozeß der Entwicklung der einfachen Zellen des Embryonalstadiums zu hochspezialisierten, auf ihre jeweilige spezielle Funktion ausgerichteten Zellen im adulten Organismus. In sich differenzierenden Zellen werden unterschiedliche Gene aktiviert bzw. inakti-

viert. Dabei hat zwar – von Ausnahmen abgesehen – weiterhin jede Zelle die gesamte genetische Information, genauso wie die ursprüngliche befruchtete Eizelle, sie kann aber nur einen Teil dieser Information „abrufen“. Eine *ausdifferenzierte* Zelle steht am Ende einer Reihe von Differenzierungsschritten. Differenzierte Zellen unterscheiden sich in ihrer Morphologie und Funktion erheblich voneinander und von ihren Ausgangszellen.

*DNA*: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA); chemischer Grundbaustein der Erbsubstanz. Die DNA enthält die Informationen für die Herstellung aller für die Körperfunktionen nötigen Eiweiße.

*EG-Zellen* (Embrionic Germ Cells): Pluripotente Stammzellen, die aus primordialen Keimzellen toter Feten erhalten werden können.

*Eizelle* (auch *Oozyte*, *Ovum*): Weibliche Keimzelle.

*Enukleierte Eizelle*: Eizelle nach Entfernung des Zellkerns.

*Embryo*: Nicht einheitlich gebrauchter Begriff. In der Medizin meist die Leibesfrucht von der befruchteten Eizelle oder auch von der Einnistung in den Uterus an bis zum Abschluß der Organogenese etwa 8 Wochen danach.

*Embryonenschutzgesetz*: Das Embryonenschutzgesetz, ein Nebenstrafgesetz, gilt für den Zeitpunkt von der abgeschlossenen Befruchtung der Eizelle bis zur abgeschlossenen Einnistung in den Uterus am ca. 14. Tag der Entwicklung. Zusätzlich wird jede totipotente Zelle rechtlich einem Embryo gleichgestellt.

Nach der Einnistung gelten die Bestimmungen des Strafgesetzbuchs mit dem Schutz vor vorsätzlicher Tötung und den Einschränkungen des § 218.

*Embryoblast*: Innere Zellmasse (Inner Cell Mass, ICM) der Blastocyste, aus der sich der Fetus entwickelt. Die Zellen dieser inneren Zellmasse sind pluripotent.

*ES-Zellen* (Embrionic Stem Cells): Pluripotente Stammzellen der inneren Zellmasse der Blastocyste.

*Fetus*: Auch Foetus, Fötus. Nach deutschem Recht gilt die Frucht nach Abschluß der Einnistung in den Uterus als Fetus. In der Medizin die Bezeichnung für die Leibesfrucht nach Abschluß der Embryonalentwicklung, d.h. ab der 9. Woche.

*Gen*: Ein DNA-Abschnitt, der für eine Funktion, z.B. ein Protein kodiert. Neben den kodierenden Bereichen (Exons) umfassen Gene weitere Regionen wie Introns (nicht kodierende Abschnitte) und Promotoren (Regulationselemente). Das menschliche Genom umfaßt ca. 40.000 Gene.

*Genom*: Nicht einheitlich gebrauchter Begriff für die Gesamtheit der DNA eines Individuums oder der genetischen Information einer Zelle (Gene).

*Gewebe*: Ein Verbund von differenzierten Zellen, die eine spezielle gemeinsame Funktion erfüllen.

*Hybrid*: Uneinheitlich gebrauchter Begriff. Nachkomme von erbungleichen, gemeint hier: artverschiedenen Eltern, d.h. eine Kreuzung zwischen Mensch und Tier. Alle Körperzellen eines hybriden Individuums sind genetisch gleich, im Unterschied zu Chimären. Ein Beispiel aus dem Tierreich ist der Maulesel, eine Kreuzung zwischen Pferd und Esel.

*In vitro*: „Im Glas“ (Reagenzglas etc.). Gemeint ist die Erzeugung außerhalb des Organismus, im Unterschied zu *in vivo*, im lebenden Organismus.

*In vitro-Fertilisation*: Extrakorporale Befruchtung, Befruchtung einer Eizelle mit einem Spermium außerhalb des Körpers.

*Keimzellen*: Eizellen und Samenzellen. Reife Keimzellen enthalten die Chromosomen in einfacher Kopie (haploider Chromosomensatz). Nach Verschmelzung zweier Keimzellen (Eizelle und Samenzelle) ist wieder der doppelte (diploide) Chromosomensatz erreicht.

*Klonierung, Klonen*: Kopieren und identisches Vermehren. Wird im Zusammenhang mit Molekülen, Zellen, Geweben, Pflanzen (Ableger), Tieren und Menschen verwendet. Klone sind genidentische Kopien.

*Körperzelle*: Jede Zelle eines Embryos, Fetus oder geborenen Menschen, die nicht dazu bestimmt ist, sich zu einer Keimzelle zu entwickeln. Alle Körperzellen enthalten die Chromosomen eines Menschen in doppelter Ausfertigung und verfügen i.d.R. über die gleiche genetische Information.

*Pluripotenz*: ‘Vielseitige Entwicklungsfähigkeit’. Pluripotente Zellen können sich in sehr viele unterschiedliche Gewebe und Zelltypen eines Organismus entwickeln, jedoch nicht ein ganzes Individuum bilden.

*Primordiale Keimzelle*: Anlagen der Keimzellen. Zellen, aus denen über eine Reihe von Entwicklungsstadien die Keimzellen entstehen. Primordiale Keimzellen haben im Gegensatz zu reifen Keimzellen die Chromosomenzahl einer Körperzelle, den doppelten Chromosomensatz. Sie unterscheiden sich von adulten und embryonalen Stammzellen durch Art und Ausmaß des DNA-Methylierungsmusters (Imprinting), das für die Regulation der Genaktivität von Bedeutung ist.

*Reprogrammierung*: Umkehrung der Differenzierung. Eine Reprogrammierung des Zellkerns einer ausdifferenzierten Körperzelle auf das noch völlig undifferenzierte Niveau einer befruchteten Eizelle wurde durch Vereinigung einer Körperzelle (bzw. deren Zellkern) mit einer entkernten Eizelle im Falle von Schafen, Mäusen, Rindern, Schwein und Ziege erreicht („Dolly-Klonierungsmethode“). Der Mechanismus dieses Vorgangs ist noch ungeklärt.

*Retrodifferenzierung*: Entwicklung einer multipotenten Stammzelle in einen ‘pluripotenteren’ Phänotyp wird auch als Reprogrammierung bezeichnet. Dabei ist noch unklar, ob es sich um eine echte ‘Rückdifferenzierung’ handelt oder Relikte von pluripotenten Stammzellpopulationen hierfür verantwortlich sind.

*Stammzelle:* Jede Zelle, die die Fähigkeit besitzt, sich selbst durch Zellteilung zu reproduzieren, und die sich selbst bzw. deren Tochterzellen sich zu Zellen unterschiedlicher Spezialisierung entwickeln können („Differenzierung“).

*Totipotenz:* ‘Allseitige Entwicklungsfähigkeit’. Totipotente Zellen haben die Fähigkeit, sich nicht nur in einen Embryo und alle postembryonalen Gewebe und Organe, sondern darüber hinaus auch in extraembryonale Gewebe wie die Plazenta zu differenzieren. Aus einer menschlichen totipotenten Zelle könnte sich nach Transfer in den Uterus einer Frau ein ganzes Individuum, ein Mensch, entwickeln.

*Transdifferenzierung:* Entwicklung von Zellen aus einer Linie in eine andere (z.B. Zellen der hämatopoetischen Linie in Nervenzellen oder Leberzellen).

*Vorkernstadium:* Pronucleus-Stadium: Stadium der Befruchtung, in dem aus dem Kern der Eizelle der weibliche Vorkern und aus dem Kern der Samenzelle der männliche Vorkern geworden ist, beide Vorkerne aber noch nicht miteinander verschmolzen sind.

*Zellkern:* Teil der Zelle, der die Chromosomen und damit nahezu die gesamte Erbinformation eines Menschen enthält (ein winziger Teil der Erbinformation ist in den Mitochondrien gespeichert). Der Zellkern ist durch die Kernmembran von dem ihn umgebenden Cytoplasma abgegrenzt.

*Zell-Reihe* („lineage“ oder „cell lineage“): Generationsfolge von Zellen einer Entwicklungslinie (z.B. mesodermale, endodermale, ektodermale Linie, oder hämatopoetische, neurale Linie usw.).

*Zell-Linie* („cell line“): Eine aus Körpergewebe etablierte Zellkultur, die in spezifischen Nährmedien (z.T. über Jahrzehnte) kultiviert werden kann und sich durch bestimmte Merkmale und Zellfunktionen auszeichnet. Das genetische Programm der Zellen in der Zellkultur ist nicht in allen Fällen deckungsgleich mit dem Programm der Körperzellen, aus denen die Zell-Linie etabliert wurde. Zellen einer Zell-Linie vermehren sich durch Zellteilung und können u.U. durch Zugabe geeigneter Wachstumsfaktoren zu bestimmten Zelltypen differenziert werden.

*Zellkerntransfer:* Eine Technik, mit deren Hilfe ein Zellkern einer Körper- oder Keimzelle in eine Zelle übertragen wird, deren Zellkern zuvor entfernt wurde. Die DNA des transplantierten Zellkerns dirigiert dann die weitere Entwicklung der Empfänger-Zelle.



## Literaturverzeichnis

- AMIT, M., CARPENTER, M.K., INOKUMA, M.S., DHU, C.P., HARRIS, C.P., WAKNITZ, M.A., ITSKOVITZ-ELDOR, J., and THOMSON, J.A. (2000): Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferation potential for prolonged periods of culture. *Dev. Biol.* *15*, 271-278.
- ANTCZAK, M. and VAN BLERKOM, J. (1997): Oocyte influences on early development: The regulatory proteins leptin and STAT3 are polarized in mouse and human oocytes and differentially distributed within the cells of the preimplantation stage embryo. *Mol. Hum. Reprod.* *3*, 1067-1086.
- BEIER, H.M. (2000): Zum Sinn des Klonens: Die Erkenntnisse über natürliche und experimentelle Totipotenz ebnet den Weg für neue Perspektiven in der Transplantationsmedizin. *Nova Acta Leopoldina NF 83*, *318*, 37-54.
- BETTHAUSER, J., FORSBERG, E., AUGENSTEIN, M., CHILDS, L., EILERTSEN, K., ENOS, J., FORSYTHE, T., GOLUEKE, P., JURGELLA, G., KOPPANG, R., LESMEISTER, T., MALLON, K., MELL, G., MISICA, P., PACE, M., PFISTER-GENSKOW, M., STRELCHENKO, N., VOELKER, G., WATT, S., THOMPSON, S., and BISHOP, M. (2000): Production of cloned pigs from in vitro systems. *Nature Biotech.* *18*, 1055-1059.
- BJORNSON, C.R.R., RIETZE, R.L., REYNOLDS, B.A., MAGLI, M.C., and VESCOVI, A.L. (1999): Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* *283*, 534-537.
- BRUDER, S.P., FINK, D.J., and CAPLAN, A.I. (1994): Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J. Cell. Biochem.* *56*, 283-294.
- BRÜSTLE, O., JONES, N. K., LEARISH, R. D., KARRAM, K., CHOUDHARY, K., WIESTLER, O. D., DUNCAN, I. D., and MCKAY, R. D. G. (1999): Embryonic stem cell-derived glial precursors: A source of myelinating transplants. *Science* *285*, 54-65.
- CAPLAN, A.I. (2000): Mesenchymal stem cells and gene therapy. *Clin. Orthop.* *379*, 67-70.
- CLARKE, D.L., JOHANSSON, C.B., WILBERTZ, J., VERESS, B., NILSSON, E., KARLSTRÖM, H., LENDAHL, U., and FRISÉN, J. (2000): Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* *288*, 1660-1663.
- ERICES, A., CUNGET, P., and MINCUBLL, J.J. (2000): Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Brit. J. Haematol.* *109*, 235-242.

- ERIKSSON, P.S., PERFILIEVA, E., BJORK-ERIKSSON, T., ALBORN, A.M., NORDBORG, C., PETERSEN, D.A., and GAGE, F.H. (1998): Neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature Medicine* 4, 1313-1317.
- FERRARI, G., CUSELLA-DE ANGELIS, G., COLETTA, M., PAOLUCCI, E., STORNAIUOLO, A., COSSU, G., and MAVILIO, F. (1998): Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279, 1528-1530.
- FUCHS, E., and SEGRE, J.A. (2000): Stem cells: A new lease on life. *Cell* 100, 143-155.
- GEARHART, J. (2000): Potential of stem cell research for tissue and organ regeneration. BMBF-Statusseminar Die Verwendung humaner Stammzellen in der Medizin – Perspektiven und Grenzen, Berlin, 29.3.2000.
- GUSSONI, E., SONEOKA, Y., STRICKLAND, C.D., BUZNEY, E.A., KHAN, M.K., FLINT, A.F., KUNKEL, L.M., and MULLIGAN, R.C. (1999): Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401, 390-394.
- JAENISCH, R., and WILMUT, I. (2001): Don't clone humans! *Science* 291, 2552.
- KATO, Y., RIDEOUT, W. M. 3rd, HILTON, K., BARTON, S. C., TSUNODA, Y., and SURANI, M. A. (1999): Development potential of mouse primordial germ cells. *Development* 126, 1823-1832
- KLUG, M.G., SOONPA, M.H., KOH, G.Y., and FIELD, L.J. (1996): Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J. Clin. Invest.* 98, 216-224.
- KOCHER, A.A., SCHUSTER, M.D., SZABOLCS, M.J., TAKUMA, S., BURKHOFF, D., WANG HOMMA, S., EDWARDS, N.M., and ITESCU, S. (2001): Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nature Medicine* 7, 430-436.
- LANZA, R.P., CIBELLI, J.B., and WEST, M.D. (1999): Human therapeutic cloning. *Nature Med.* 5, 975-976.
- LEE, S.-H., LUMELSKY, N., LORENZ, S., AUERBACH, J.M., and MCKAY, R.D. (2000): Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nature Biotech.* 18, 675-679.
- ORLIC, D., KAJSTURA, J., CHIMENTI, S., JAKONIUK, I., ANDERSON, S.M., BAOSHENG, L., PICKEL, J., MCKAY, R., NADAL-GINARD, B., BODINE, D.M., LERI, A., and ANVERSA, P. (2001): Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410, 701-705.
- OSAWA, M., HANADA, K., HAMADA, H., and NAKAUCHI, H. (1996): Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 273, 242-245.

- PERA, M.F., REUBINOFF, B., and TROUNSON A. (2000): Human embryonic stem cells. *J. Cell Sci.* 113, 5-10
- PETERSEN, B.E., BOWEN, W.C., PATRENE, K.D., MARS, W.M., SULLIVAN, A.K., MURASE, N., BOGGS, S.S., GREENBERGER, J.S., and GOFF, J.P. (1999): Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284, 1168-1170.
- SCHULDINER, M., YANUKA, O., ITSKOVITZ-ELDOR, J., MELTON, D.A., and BENVENISTY, N. (2000): Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 11307-11312.
- SHAMBLOTT, M. J., AXELMAN, J., WANG, S., BUGG, E. M., LITTLEFIELD, J. W., DONOVAN, P. J., BLUMENTHAL, P. D., HUGGINS, G. R., and GEARHART, J. D. (1998): Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13726-13731.
- SHAMBLOTT, M.J., AXELMAN, J., LITTLEFIELD, J.W., BLUMENTHAL, P.D., HUGGINS, G.R., CUI, Y., CHENG, L. AND GEARHART, J.D. (2001): Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 113-118.
- SOLTER, D.(1999): Cloning and embryonic stem cells: A new era in human biology and medicine. *Croatian Med. J.* 40, 309-318.
- SORIA, B., ROCHE, E., BERNA, E., LEON-QUINTO, T., REIG, J.A., and MARTIN, F. (2000): Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 49, 1-6.
- STEVENS, L.C. (1983): The origin and development of testicular, ovarian, and embryo-derived teratomas. In: *Teratocarcinoma Stem Cells*. Silver, L.M., Martin, G.R., and Strickland, S. (Eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, pp.23-36.
- THOMSON, J. A., ITSKOVITZ-ELDOR, J., SHAPIRO, S. S., WAKNITZ, M. A., SWIERGIEL, J. J., MARSHALL, V. S., and JONES, J. M. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1145-1147.
- WAKAYAMA, T., RODRIGUEZ, I., PERRY, A.C.F., YANAGIMACHI, R., and MOMBAERTS, P. (1999): Mice cloned from embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 14984-14989.
- WATT, F.M., and HOGAN, B.L.M. (2000): Out of eden: Stem cells and their niches. *Science* 287, 1427-1430.
- WILMUT, I., SCHNIEKE, A.E., MCWHIR, J., KIND, A.J., and CAMPBELL, K.H.S. (1997): Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385, 810-813.

DIE ZITIERTEN STELLUNGNAHMEN DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT SIND UNTER  
<http://www.dfg.de/aktuell/dokumentation.html> ABRUFBAR.

DIE ZITIERTEN RICHTLINIEN DER BUNDESÄRZTEKAMMER SIND UNTER  
<http://www.bundesaerztekammer.de> ABRUFBAR