

IMAGO HOMINIS

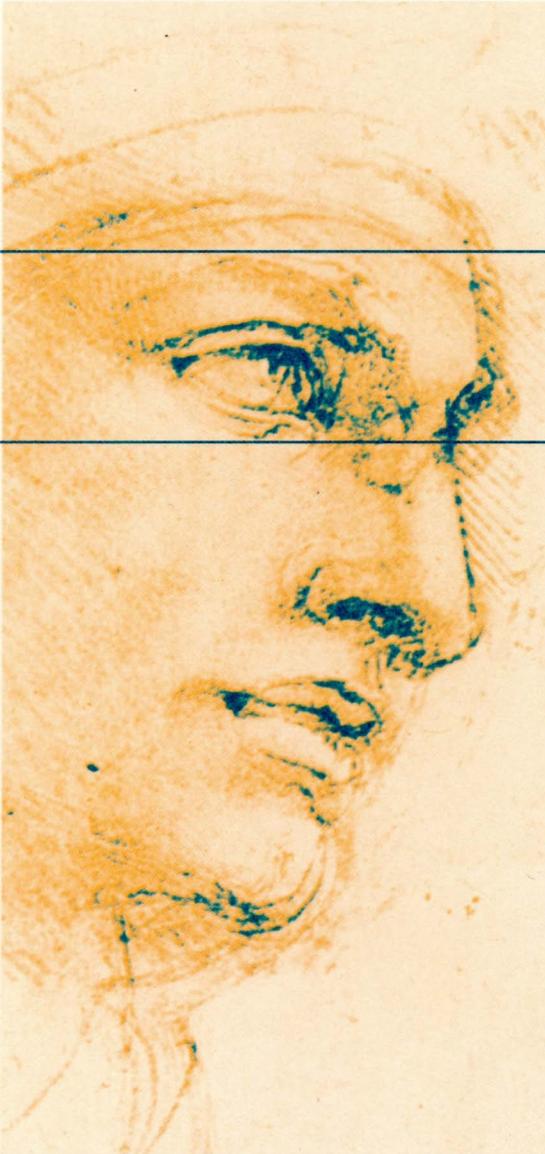
Band 10 - Heft 3 - 2003

QUARTALSCHRIFT FÜR MEDIZINISCHE
ANTHROPOLOGIE UND BIOETHIK - WIEN

PREIS: EUR 10.-

ISSN 1021-9803

Band 10 - Heft 3 - 2003



REPROGENETIK

3
2003

IMAGO HOMINIS

Herausgeber:

Johannes BONELLI

Enrique H. PRAT DE LA RIBA

Schriftleitung:

Notburga AUNER

Wissenschaftlicher Beirat:

Klaus ABBREDERIS (Innere Medizin, Dornbirn)

Robert DUDCZAK (Innere Medizin, Wien)

Gabriele EISENRING (Privatrecht, Rom)

Titus GAUDERNAK (Unfallchirurgie, Wien)

Martin GLÖCKLER (Chirurgie, Wien)

Elisabeth HASELAUER (Soziologie, Wien)

Oswald JAHN (Arbeitsmedizin, Wien)

Lukas KENNER (Pathologie, Graz)

Reinhold KNOLL (Soziologie, Wien)

Friedrich KUMMER (Innere Medizin, Wien)

Wolfgang MARKTL (Physiologie, Wien)

Theo MAYER-MALY (Bürgerl. Recht, Salzburg)

Gottfried ROTH (Neurologie, Wien)

Kurt SCHMOLLER (Strafrecht, Salzburg)

Franz SEITELBERGER (Neuropathologie, Wien)

Das *IMABE-Institut für medizinische Anthropologie und Bioethik* hat die Aufgabe, die Medizin in Forschung und Praxis unter dem besonderen Aspekt der Würde des Menschen auf der Grundlage des christlichen Weltbildes zu betreiben bzw. zu fördern. Das *IMABE-Institut* veranstaltet Symposien, Seminare und Vorträge über Themen, die sich mit bioethischen und medizinisch-anthropologischen Fragen beschäftigen und fördert den Dialog mit Experten aus den Bereichen Medizin, Philosophie, Psychologie, Rechtswissenschaft, Demographie, Soziologie und Theologie, um so aktuelle medizinische Probleme interdisziplinär zu durchleuchten.

Das Titelbild zeigt die „Skizze zum Gesicht des Adam“ aus der Sixtinischen Kapelle von Michelangelo.

INHALTSVERZEICHNIS

EDITORIAL	141	
 AUS AKTUELLEM ANLASS		
K. RADNER <i>Neue Erkenntnisse aus der IVF</i>	143	
J. KÖNIGSEDER <i>WHO ruft zum Kampf gegen das Rauchen auf</i>	146	
N. AUNER <i>Die EU-Kommission will Embryonenforschung fördern</i>	148	
 SCHWERPUNKT: Reprogenetik		
O. MERKEL <i>Von der Genetik zur Epigenetik</i>	151	
C. CZEPE <i>Human Genome Project</i>	157	
L. KENNER, K. STANGL <i>Stammzellenforschung</i>	163	
C. HUTTER <i>Kritische Überlegungen zum Klonen</i>	179	
 GEDANKENSPLITTER		
A. LAUN <i>Spätabtreibung und Fetozid</i>	185	
 NACHRICHTEN		188
 ZEITSCHRIFTENSPIEGEL		191
 BUCHBESPRECHUNGEN		193

Herausgeber: Prim. Prof. Dr. Johannes BONELLI, Prof. Dr. Enrique H. PRAT DE LA RIBA
Medieninhaber und Verleger: IMABE – Institut für medizinische Anthropologie und Bioethik,
Landstraßer Hauptstraße 4/13, A-1030 Wien, Telephon: +43 1 715 35 92, Telefax: +43 1 715 35 92-4
E-Mail: postbox@imabe.org, <http://www.imabe.org/>
DVR-Nr.: 0029874(017), ISSN: 1021-9803
Schriftleitung: Dr. Notburga AUNER
Redaktion/Nachrichten: Dr. Johannes KÖNIGSEDER, Dr. Antoine SEGUR-CABANAC, Robert GLOWKA
Anschrift der Redaktion ist zugleich Anschrift des Herausgebers.
Grundlegende Richtung: IMAGO HOMINIS ist eine ethisch-medizinische, wissenschaftliche Zeitschrift, in der die aktuellen ethisch-relevanten Themen der medizinischen Forschung und Praxis behandelt werden.
Layout, Satz, Graphik und Produktion: Robert GLOWKA
Herstellung: Druckerei ROBITSCHKE & Co, Schlossgasse 10-12, A-1050 Wien
Anzeigenkontakt: Robert GLOWKA
Einzelpreis: Inland EUR 10.-, Ausland EUR 12.-,
Jahresabonnement: Inland EUR 35.-, Ausland EUR 40.-, Studentenabo EUR 20.-, Fördererabo EUR 80.-
Abo-Service: Robert GLOWKA
Bankverbindung: CA AG, Kto. Nr. 0955-39888/00
Erscheinungsweise: vierteljährlich, Erscheinungsort: Wien
Verlagspostamt: 1033 Wien, Postgebühr bar bezahlt.
Leserbriefe senden Sie bitte an den Herausgeber.
Einladung und Hinweise für Autoren:
Das IMABE lädt zur Einsendung von Artikeln, die Themen der medizinischen Anthropologie und Bioethik behandeln, ein. Bitte senden Sie Ihre Manuskripte an die Herausgeber. Die einlangenden Beiträge werden dann von den Mitgliedern des wissenschaftlichen Beirates begutachtet.
Das IMABE-Institut gehört dem begünstigten Empfängerkreis gemäß § 4 Abs 4 Z 5 lit e EStG 1988 in der Fassung des Steuerreformgesetzes 1993, BGBl.Nr. 818/93, an. Zuwendungen sind daher steuerlich absetzbar.
Gedruckt mit Förderung des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Kultur in Wien.

Wollen wir die biomedizinische Forschung auf eine solide ethische Basis stellen oder sollen uns in Hinkunft alle Mittel recht sein? Dies ist letztlich die Frage, die in den europäischen, amerikanischen und australischen bioethischen und biopolitischen Debatten über genetische Forschung, embryonale Stammzellenforschung und Klonung beantwortet werden muss. Für manche ist allein diese Debatte schon ein Verstoß gegen die Freiheit der Forschung, ein Versuch, sie in gewisse Schranken zu weisen, was gleichbedeutend ist mit einem Rückfall ins Mittelalter.

Die Freiheit der Wissenschaft wie die der Kunst ist zweifelsohne eine großartige Errungenschaft der Moderne. Das geschützte Recht auf Forschung in Freiheit hat sich natürlich gelohnt: Der Wissensgewinn besonders in der freien Demokratie ist atemberaubend. Die Medizin z. B. konnte im letzten Jahrhundert viele Krankheiten, die früher den Tod bedeutet haben, bewältigen und im Allgemeinen die Lebensqualität von Patienten wesentlich verbessern. Deshalb ist auch das Ansehen der biomedizinischen Forschung in unserer Gesellschaft und in unserem Staat sehr groß. Die Freiheit der Forschung soll weiterhin wie ein Juwel geschützt und verteidigt werden. Man darf aber das Grundrecht auf Freiheit in der Kunst, der Wissenschaft und der Forschung nicht missverstehen. Dieses Recht bedeutet nicht, dass es in Sachen Kunst und Wissenschaft keine Grenzen gibt oder geben darf. Wäre es nicht absurd z. B. zu fordern, dass im Namen der Kunstfreiheit bei der Inszenierung eines Theaterstücks der Henker den zu Tode Verurteilten tatsächlich tötet, wenn das Libretto es so verlangt? Darüber braucht man nicht zu diskutieren. Selbstverständlich bewegen sich Wissenschaft und Kunst innerhalb gewisser Rahmenbedingungen. Sie grenzen die Wissenschaft von der Nicht-Wissenschaft klar ab. Diese Grenze kann ziemlich gut definiert werden, weil sie sich an der menschlichen Person als Mitte und Maß orientiert. Sie muss respektiert und eingehalten werden, sonst schlägt der Fortschritt in Rückschritt um. Was die Verfassungen der modernen Staaten mit diesen Grundrechten beabsichtigen, ist nicht die Aufhebung jeglicher Grenze, was mit Willkür gleichzusetzen wäre. Das wäre Utopie. Gemeint ist vielmehr, dass der Staat niemals mehr sagen darf, was Wissenschaft ist und was nicht, was als Kunst zu gelten hat und was nicht.

Der Gefahr der willkürlichen Manipulation ist die Wissenschaft ausgesetzt, nicht nur wenn der Staat eigenwillig etwas verbietet, sondern auch, wenn er einen bestimmten Forschungsbereich privilegiert, der gegen ein geschütztes Menschenrecht verstößt. Die öffentliche Hand macht sich auch des schwerwiegenden Vorwurfs der Manipulation schuldig, wenn sie Projekte zulässt und sogar fördert, die z. B. gegen das Recht auf Leben verstoßen. Denn mit diesen Projekten überschreitet die Wissenschaft ihre eigenen Grenzen und wird zur Pseudowissenschaft. Sie trägt nur dem Schein nach zum Fortschritt bei, de facto aber zum Rückschritt. Was den Schutz des Lebens betrifft, müsste der Staat mit sich selbst besonders streng sein und sich auf keine

interpretatorische Spielerei darüber einlassen, was schützenswertes menschliches Leben ist und was nicht. Denn sobald diese Teilung positives Recht wird, und das ist bedauerlicher Weise an einigen Orten schon der Fall, kann kein Bürger wirklich sicher sein, dass er irgendwann zu der zweiten Gruppe (der nicht mehr Schützenswerten) gehören wird. Das Menschenrecht auf Leben ist der willkürlichen Beurteilung preisgegeben.

Die Europäische Kommission versucht zum zweiten Mal in einem Jahr die embryonale Stammzellenforschung finanziell zu fördern. In mehreren Ländern der EU ist die embryonenverbrauchende Forschung untersagt. Diese Länder verteidigen die Freiheit der Forschung, aber auch das Recht auf Leben und die Würde des Menschen von Anfang an. Andere Länder haben sich auf die oben erwähnten hermeneutischen Spiele über die Würde des Menschen eingelassen und haben das Lebensrecht der Embryonen aus pragmatischen Gründen abgestuft und lassen bedauerlicher Weise Versuche mit Embryonen zu.

Sollte die EU-Kommission mit ihrem Vorhaben durchkommen, würde sie nicht nur manipulierende Maßnahmen fördern, die gegen das Recht auf Freiheit der Forschung verstoßen, sondern auch (vgl. Aufsatz von Notburga AUNER in diesem Heft) die Souveränität der Mitgliederstaaten wieder in Frage stellen.

Das Thema dieser Ausgabe des Imago Hominis heißt „Reprogenetik“ und soll die Überschneidung der Gentechnik mit der Reproduktionsmedizin verdeutlichen. Die vielen ethischen Implikationen, die damit aufgeworfen werden, machen eine Auseinandersetzung dringend.

Der Aufsatz von L. KENNER und K. STANGL zeigt in eindeutiger Weise, dass die Forschung mit adulten Stammzellen sehr gute Chancen hat und es deshalb keinen praktischen oder theoretischen Grund gibt, die ethisch problematische Forschung mit embryonalen Stammzellen zu fördern.

Die Aufsätze von C. HUTTER, O. MERKEL und C. CZEPE über den Stand der Forschung in den Bereichen der Klonung, Epigenetik und des Genoms decken die Aussichten auf, die es momentan gibt und die Probleme, die noch überwunden werden müssen.

Die Herausgeber

Neue Erkenntnisse aus der IVF

Karl RADNER

Am 25. Juli jährte sich zum 25. Mal der Geburtstag von Louise BROWN, des ersten Kindes, welches im „Reagenzglas“ gezeugt wurde. Die beiden Forscher und Mediziner STREPTOE und EDWARDS an der Bournhall Clinic in London hatten seiner Mutter, die aufgrund verschlossener Tuben nicht auf natürlichem Wege schwanger werden konnte, zu einer Schwangerschaft verholfen. Die IVF (in vitro Fertilisation) wurde als Weltsensation angepriesen und sehr bald auch in anderen Ländern angewendet. In Österreich wurde das erste Retortenbaby 1982 an der damaligen 2. Univ. Frauenklinik durch Mithilfe des Teams FEICHTINGER und KEMETER geboren.

Viele Probleme kinderloser Paare schienen gelöst zu sein. Im Lauf der Jahre wurden zunehmend neue Techniken entwickelt, welche das Eindringen der Spermien in die Eizelle verbesserten, Methoden, die vor allem auch bei Männern, die an Oligoasthenoteratozoospermie (OAT-Syndrom) leiden, Anwendung finden. Ursprünglich wurden die Samenzellen nur mit einer Nadel unter die zona pellucida der Eizelle gebracht bzw. diese eröffnet. In den letzten Jahren hat sich in der Behandlung infertiler Männer die sogenannte ICSI (intracytoplasmatic sperm injection) als Standard etabliert, wobei eine bis mehrere Samenzellen direkt in die Eizelle eingebracht wurden. Bei Männern mit einer Azoospermie (einem völligen Fehlen von Spermatozyten im Ejakulat) wurde die Punktion der Nebenhoden angewendet (MESA-ICSI – microsurgical epididymal sperm extraction). Zuletzt wurden sogar die Hoden zur Kultivierung von Spermien aus unreifen Vorläuferzellen direkt punktiert.

Um die Einnistung der befruchteten Embryonen in den Uterus zu verbessern, werden Methoden angewendet, die das „Schlüpfen“ der mehrzelligen Embryonen aus der Zona

pellucida verbessern, indem man diese mittels Nadeln anritzt oder mit Laser eröffnet.

Da bei der Technik der IVF meist viele Eizellen gewonnen werden können und häufig auch viele befruchtet werden, diese jedoch wegen der Gefahr von Mehrlingsschwangerschaften nicht alle transferiert werden können, werden nur die optisch am besten entwickelten Embryonen zum Embryotransfer (ET) verwendet und die anderen verworfen. Eine Möglichkeit, das zu verhindern, ist die Kryokonservierung der Embryonen in flüssigem Stickstoff. Dadurch wird vordergründig und vorerst einmal die Tötung der überzähligen Embryonen vermieden und auch der Frau eine nochmalige Follikelpunktion erspart. Es gehen jedoch sehr viele Embryonen beim Auftauen zugrunde, außerdem verhindert die österreichische Gesetzgebung (Fortpflanzungsmedizin-gesetz) ein Einfrieren von länger als einem Jahr.

Eine Möglichkeit, den Zustand von mehrzelligen (meist ab 8-Zeller) Embryonen zu beurteilen, ist die Präimplantationsdiagnostik (PID), wobei etwa zwei Zellen entnommen und einer genetischen Untersuchung zugeführt werden. Diese Option ist in den meisten Ländern allerdings gesetzlich verboten und eine Änderung der Gesetze wird vielfach verlangt.

Die rasante Entwicklung auf dem Gebiet der Reproduktionsmedizin hat zu einer grenzenlosen Euphorie geführt, die unter anderem auch Carl DJERASSI, der gern als „Vater der Pille“ bezeichnet wird, zu der Aussage veranlassten, die menschliche Fortpflanzung sei völlig von der Sexualität und dem Geschlechtsakt zu trennen.

Schon bald nach der Einführung der IVF-Technik traten Bedenken über mögliche gesundheitliche Schäden bei Retortenkindern auf. Es wurde über ein erhöhtes Abortusrisiko, häufigere Totgeburten und über ein erhöhtes Miss-

bildungsrisiko berichtet. Diese Befürchtungen wurden besonders bei den neueren Techniken, der ICSI, geäußert, wo grundsätzlich Spermien „schlechterer“ Qualität verwendet werden.

Die britische Forscherin Jennifer KURINCZUK von der Universität in Leicester hat in einer Übersichtsarbeit im renommierten Journal „Human Reproduction“ vor kurzem einen Überblick über die vielfältigen Risiken der ICSI gegeben. Sie erhebt mahndend die Forderung, die Kinderwunschpaare entsprechend über diese Gefahren aufzuklären und unerwünschte Ereignisse nicht unerwähnt zu lassen. Vor allem Reproduktionskliniken würden dazu tendieren, nur über die Erfolge zu berichten und bei den Aussagen über mögliche Risiken zurückhaltend zu sein.

Eines der Hauptprobleme der Reproduktionsmedizin ist zweifelsfrei die Gefahr von Mehrlingsschwangerschaften. Sie zeigen in jeder Phase der Schwangerschaft, der Geburt und der postnatalen Periode ein erhöhtes Risiko. Zwillinge haben gegenüber Einlingen ein etwa achtfaches Risiko einer Zerebralparese, Drillinge sogar ein 47-fach erhöhtes. Jenseits der 20. Gestationswoche besteht bei einer von 5 Drillingschwangerschaften und bei einer von 10 Zwillingsschwangerschaften das Risiko einer Totgeburt oder einer späteren Zerebralparese. Es erscheint schwer zu quantifizieren, wie groß die Probleme für Eltern mit Mehrlingen sind, von denen ein oder mehrere Kinder an einer Zerebralparese leiden. Eine Studie von JOESCH und SMITH aus dem Jahre 1997 versucht es anhand der Zunahme an Ehescheidungen zu illustrieren. Quantifizieren lassen sich allerdings gesundheitsökonomisch sehr wohl die Kosten, die Kinder mit Zerebralparese jährlich verursachen.

In vielen Kliniken ist man daher zum Fetozid von Mehrlingsschwangerschaften übergegangen, der gezielten Tötung eines oder mehrerer Embryonen.

Eine Konsequenz, die sich für die meisten Reproduktionsmediziner allerdings ergeben hat, ist, ein Mittelweg zwischen Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer und Möglich-

keit einer Mehrlingsschwangerschaft. Diese Zahl liegt bei etwa drei Embryos pro Transfer. Die erzielten Schwangerschaftsraten liegen dabei bei 15-20% pro Embryotransfer („Baby take home“ rate). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass von den Fortpflanzungskliniken unterschiedliche Daten verwendet werden: Die Embryotransferate, d. h. die Zahl der transferierten Embryos pro Follikelpunktion; die Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion oder pro Embryotransfer, wobei hier zwischen nur sogenannten biochemisch nachweisbaren (serologisch b-HCG Anstieg) und echten vaginalsonographisch nachweisbaren (mit pos. Herzaktion des Embryos) und Geburtsraten (d. h. „baby take home“) unterschieden wird. Die Erfolgsraten unterscheiden sich dadurch natürlich wesentlich.

Die Verwendung einer geringeren Anzahl transferierter Embryos senkt naturgemäß die Schwangerschaftsrate. Allerdings ist bei Transfer eines einzigen Embryos, wie z. B. in Finnland verpflichtend, die Gefahr von Mehrlingsschwangerschaften ausgeschlossen.

Verschiedene Autoren berichten über eine exzessive Zunahme an fetalen sex-chromosomalen Anomalien, was an sich nicht weiter verwundert, da diese Anomalien auch bei den Elternteilen vermehrt auftreten. So wurden in einer Studie von VAN DER VEN et al. 1998 bei 6,5% der infertilen Männer chromosomale Anomalien gefunden, wobei zwei Drittel von diesen sex-chromosomale Fehlbildungen aufwiesen. Von Bedeutung ist auch die hohe Rate an Aneuploidien, häufig werden auch Mosaikmuster z. B. für das Klinefeltersyndrom gefunden.

Mikrodeletionen am langen Arm des Y Chromosoms sind in 10-15% der infertilen Männer mit Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie nachweisbar. Zusätzlich ist damit zu rechnen, dass in nachfolgenden Generationen dieser Männer schwerere chromosomale Deletionen auftreten könnten. Vielerorts wird ein genetisches Screening dieser Männer vor ICSI und im positiven Fall bei Fortsetzung der Prozedur eine PID des Embryos gefordert. Als eine Mög-

lichkeit wird sogar der ausschließliche Transfer weiblicher Feten in diesen Fällen genannt.

In letzter Zeit häufen sich Bedenken über einen möglichen Effekt der ICSI auf sogenannte Imprinting-Gene. Diese sind entscheidend an frühen Steuerungsprozessen des Embryos beteiligt. Störungen in diesem Bereich werden mit schweren körperlichen und geistigen Behinderungen in Zusammenhang gebracht. Ein Verlust der Funktion von Imprinting-Genen kann zu Missbildungen wie z. B. dem Beckwith-Wiedemann-, dem Prader-Willi- und dem Angelmannsyndrom führen. Imprinting-Gene sind empfindlich auf physikalische und chemische „Stresseinwirkungen“, wie sie sowohl beim ICSI als auch bei der Kryokonservierung auftreten.

Jüngste Studien haben ebenfalls weniger ermutigende Daten ergeben. So fanden SCHIEVE et al. 2002, dass das Risiko von dystrophen Neugeborenen nach Einlingsschwangerschaften nach IVF zweimal so hoch wie nach spontaner Schwangerschaft ist.

Über ein ebenfalls zweifach erhöhtes Risiko von Zerebralparese und Entwicklungsstörungen bei Einlingen nach IVF berichtet eine Studie von STRÖMBERG et al. 2002.

Als Schlussfolgerung dieser Berichte ist zu empfehlen, dass *man die Anstrengungen verstärkt, sowohl den Interessenten als auch die Gesellschaft im Allgemeinen über die Risiken der IVF und der ICSI entsprechend ausführlich aufzuklären*. Unbedingt muss auf das potentielle Risiko einer schweren genetischen Störung des *Nachkommens* hingewiesen werden, ebenso auf die Komplikationen während der Geburt und auf die Gefahren, die aus Mehrlingsschwangerschaften resultieren.

Aber angesichts der Risiken und der damit

verbundenen ethischen Probleme wäre dringend zu hinterfragen, ob überhaupt die IVF als angemessenes Mittel der Fortpflanzung angesehen werden darf. Die Instruktion der vatikanischen Glaubenskongregation über die Unantastbarkeit des menschlichen Lebens „Donum Vitae“ hat die IVF deshalb abgelehnt, weil sie die Würde des Menschen mehrfach verletzt, und behauptet, dass einzig die Einheit zwischen ehelichem Akt und Fortpflanzung eine menschenwürdige Elternschaft sichert. Die Unverhältnismäßigkeit der Risiken scheint mitunter auch einen Beleg für die Richtigkeit dieser Lehre zu liefern.

Referenzen

- 1 KURINCZUK J., *From theory to reality – just what are the data telling us about ICSI offspring health and future fertility and should we be concerned*, Human Reproduction (2003); Vol 18: 925-931
- 2 JOESCH J. M., SMITH K. R., *Children's health and their mother's risk of divorce and separation*, Social Biology (1997); Vol 44: 159-169
- 3 VAN DER VEN K., *Increased frequency of congenital chromosomal aberrations in female partners of couples undergoing cytoplasmic sperm injection*, Human Reproduction (1998); Vol 13: 48-54
- 4 SCHIEVE L. A., *Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology*, N Eng J Med (2002); Vol 346: 731-737
- 5 STRÖMBERG B., *Neurological sequelae in children born after in vitro fertilisation: a population-based study*, Lancet (2002); Vol 359: 461-465
- 6 Imago Hominis (2002); Vol 9
- 7 Instruktion der Glaubenskongregation „Donum vitae“ (1987)

Dr. Karl RADNER,
Facharzt für Gynäkologie
Meidlinger Hauptstraße 7
A-1120 Wien

WHO ruft zum Kampf gegen das Rauchen auf

Johannes KÖNIGSEDER

Eine Reihe von Staaten haben bei der ersten Gelegenheit am 16. Juni 2003 in Genua das Rahmenabkommen über Tabak-Kontrolle (FCTC) unterzeichnet, das tabakbedingte Todesfälle und Erkrankungen eindämmen soll. Das FCTC ist das erste globale Gesundheitsabkommen und wurde über Jahrzehnte entwickelt. Der Vertrag bewirkt eine internationale Basis für Tabak-Kontrolle mit Vorkehrungen für Werbebeschränkungen, Sponsoring, für Preissteigerungen, Etikettierung und illegalen Handel sowie für Passivrauchen. Die Unterzeichner verpflichten sich, keine Aktionen zu unterstützen, die dem Zweck und dem Gegenstand des Vertrages entgegenlaufen. „Dieser Vertrag macht uns verantwortlich für die Welt – und macht die Welt verantwortlich für sich selber. Wir sind im Wettrennen mit der Zeit, die 5 Millionen Tabaktote jedes Jahr fordert“ sagte Dr. Harlem BRUNDTLAND, Generaldirektorin der WHO in ihrer Botschaft zur Unterzeichnungszeremonie. Das FCTC ist der erste internationale Vertrag, den die WHO, die führende Gesundheitsorganisation der UNO, zustande gebracht hat. Seither haben bereits 47 Staaten die Konvention unterzeichnet.

Nach der Ratifizierung ist der nächste Schritt, die FCTC in die Realität überzuführen. Die Mitgliedstaaten der WHO werden den Vertrag in die nationalen Gesetze zu übersetzen haben und müssen die technischen Grundlagen schaffen, um die Konvention zu implementieren. Die FCTC ist eine globale Einrichtung, um eine weltweite Bedrohung zu bekämpfen: sie zielt darauf ab, die nationale Gesetzgebung vor grenzüberschreitenden Erscheinungen zu schützen, wie dies z. B. Werbung und Tabaksmuggel sind.

Der Inhalt des Übereinkommens ist, die gegenwärtigen und zukünftigen Generationen vor der Zerstörung der Gesundheit, vor sozia-

len, ökonomischen und ökologischen Konsequenzen von Tabakkonsum und Passivrauchen zu schützen. Dazu wird ein Rahmenwerk für Tabakkontrolle bereitgestellt, das Maßnahmen enthält, um kontinuierlich und substantiell das Vorkommen von Tabakkonsum und Passivrauchen zu verringern.

In den leitenden Prinzipien sind unter anderem angeführt: Jede Person soll über die Gesundheitskonsequenzen, die Sucht-Natur und die Lebensbedrohung, verursacht von aktivem und passivem Rauchen, informiert werden, des weiteren sollen wirksame gesetzliche, exekutive und administrative Maßnahmen betrachtet werden, um alle Personen vor einer Tabakrauchexposition zu schützen.

In Erziehung und öffentlichem Bewusstsein sollen alle zur Verfügung stehenden Werkzeuge eingesetzt werden, um die Gesundheitsrisiken und den Suchtcharakter des Tabakkonsums zu vergegenwärtigen. Die Vorteile der Beendigung des Rauchverhaltens und des rauchfreien Lebensstils sollen bekannt gemacht werden. Entsprechendes Training und Sensibilisierung für Gesundheitsberufe, Journalisten und Erzieher sollen verstärkt werden.

Das Dokument enthält ein klares Bekenntnis, dass ein Bann auf Werbung und Tabak-Sponsoring den Tabakkonsum reduziert. Jedenfalls sollen Produktwerbungen verboten werden, die falsche, fehlleitende oder andere Inhalte aufweisen, die zu Fehleinschätzung der Gesundheitseffekte, Lebenseinschränkung oder Todesfolgen führen. Die vorgeschlagenen konkreten Maßnahmen bleiben jedoch ohne festen Gehalt. Es fällt auf, dass eine Menge Ausnahmestimmungen vorgesehen sind, insbesondere im Artikel 13, der auf Werbung und Sponsoring eingeht. Der absolute Bann oder das Verbot wird zunächst gefordert, um in den nächsten Zeilen durch zugestan-

dene Einschränkungen wieder aufgeweicht zu werden, wenn der unterzeichnende Staat diese Maßnahme nicht durchbringt.

Etwas enttäuschend ist der einzige spezifisch dem Passivrauchen gewidmete Artikel 8 ausgefallen. Dieser stellt nur kurz fest, dass die wissenschaftliche Evidenz eindeutig festgestellt hat, dass Passivrauchen Tod, Krankheit und Behinderung verursacht. Weitere 4 Zeilen besagen, dass die unterzeichnenden Staaten Maßnahmen in nationales Recht implementieren sollen, die den Schutz vor Tabakrauchexposition in geschlossenen Arbeitsstätten, im öffentlichen Verkehr und an geschlossenen öffentlichen Plätzen ermöglichen.

Mit diesem Dokument scheint ein langes und jedenfalls notwendiges Übereinkommen zustande gekommen zu sein, das den Blick auf eine vielfach unterschätzte und vernachlässigte Krankheits- und Leidensursache lenkt. Obwohl der Ansatz weit gefasst ist, lässt der Text an Verbindlichkeit und konkreten Maßnahmen zu wünschen übrig. Mehr war offenbar nicht drin, was darauf hindeutet, dass die reiche Tabaklobby noch sehr mächtig ist.

Dr. Johannes KÖNIGSEDER, Imabe-Institut
Landstraßer Hauptstraße 4/13
A-1030 Wien

Die EU-Kommission will Embryonenforschung fördern

Notburga AUNER

Die Sommer-Debatten innerhalb der EU sind traditionellerweise heiß. Wurde im Vorjahr die Diskussion rund um die Bedingungen des 6. Forschungsrahmenprogramms der EU mit der brisanten Frage, ob embryonenverbrauchende Experimente auch gefördert werden sollten, durch ein Moratorium vertagt, so kann sich die Kommission im Sommer 2003 nicht mehr um eine Entscheidung drücken. Am 9. Juli 2003 – mit einer Woche Verspätung – ist diese dann auch gefallen: Das Kollegium der EU-Kommissare hatte sich nach heftigen Auseinandersetzungen darauf geeinigt, Forschung an menschlichen Embryonen zur Gewinnung von humanen embryonalen Stammzellen (ES) aus EU-Mitteln zu unterstützen. Dieser Vorschlag gilt als Empfehlung für den Ministerrat, der noch vor Jahresende eine unveränderte oder aber abgewandelte Entscheidung treffen muss.

Die Empfehlung hat aus mehreren Gründen heftige Reaktionen hervorgerufen. In der Folge soll geklärt werden, warum die Situation absolut überdenkenswert ist.

1. Forschung an menschlichen Embryonen zur Gewinnung von Stammzellen wird in den verschiedenen EU-Mitgliedsstaaten unterschiedlich bewertet. In 5 Ländern dürfen Embryonen aus der künstlichen Befruchtung, die nicht benötigt werden, verwendet werden (Finnland, Griechenland, Großbritannien, Niederlande, Schweden). In anderen Ländern ist diese Vorgangsweise ausdrücklich verboten (z. B. Deutschland, Österreich, Irland, Italien, Portugal). In Belgien, Italien und Luxemburg fehlen noch spezifische Vorschriften, die parlamentarische Diskussion ist allerdings im Gange. Würde jetzt die Empfehlung angenommen, müsste man jenen Ländern, in denen Embryonenverbrauch verboten ist, zumuten, jene Forschung gezwungenermaßen zu fördern, die im eigenen Territorium untersagt ist. Eine der-

artige Situation würde prinzipiell der Rechtsstaatlichkeit der EU-Mitglieder widersprechen.

2. Die Kommissare haben – in Anlehnung an die bundesdeutsche Regelung – einen Stichtag vorgeschlagen. Embryonen, die vor dem 27. Juli 2002 erzeugt wurden, dürfen zur Stammzellengewinnung herangezogen werden, vorausgesetzt, die Eltern sind einverstanden. Dabei geht es nicht wie bei der deutschen Lösung um bereits vorhandene Stammzellen-Linien, sondern um Embryonen auf der Ersatzbank, die ohnehin dem Verderben ausgesetzt sind, weil sie übrig geblieben nicht mehr zum Austragen im Mutterleib destiniert sind. Diese Stichtagregelung ist aber eine Täuschung und keineswegs ein Zugeständnis an die Kritiker der embryonenverbrauchenden Forschung. Der gravierende Unterschied besteht darin, dass es sich im einen Fall um vorhandene Stammzellen-Linien handelt. Sie stammen aus Embryonen, die zum Zeitpunkt des Gesetzesentscheides bereits nicht mehr existent waren. Das Gesetz fördert in diesem Fall keine zusätzlichen Tötungen von Embryonen. Im anderen Fall werden menschliche Embryonen zerstört. Wie sehr dieses Vorgehen einer inakzeptablen Instrumentalisierung von Menschen gleichkommt, kann weder das Sprechen von „menschlichem Leben“ im Gegensatz zum „Leben eines Menschen“, noch der oft zitierte Hinweis, dass jene Embryonen ohnehin nur mehr verworfen würden, abtun. Menschliches Leben soll gegen Forschungsfreiheit abgewogen werden. Wer würde einem solchen Vorschlag zustimmen, ginge es um sein eigenes Leben oder das seiner nächsten Verwandten?

3. Die Forschung mit embryonalen Stammzellen ist derzeit der hochgespielte Hoffnungsträger der westlichen Gesellschaft. War es noch vor wenigen Jahren die Gentherapie, so hat sich das Blatt heute zugunsten der embryonalen

Stammzellen gewandelt. Man erwartet sich medizinisch gesehen alles: Heilungen und Verjüngungen, Organersatz und die Beherrschung unbeherrschbarer Krankheiten sollen mit Hilfe der embryonalen Stammzellen in ferner Zukunft gelingen. Ernstzunehmende Forscher sind immer wieder bemüht, die Erwartungen der Gesellschaft (von den Medien geschürt) auf den Boden der Realität zurückzuführen. Dass sich die Forschung absolut noch im Grundlagenbereich bewegt, ist bereits dem Laien einsehbar. Warum sollten daher die Mittel der EU nicht in Forschungsbereiche investiert werden, die „sicher“ sind und deren Ergebnisse rascher anwendbar sind, als die der Stammzellenforschung? Heute lässt sich nicht absehen, ob dieser Forschungszweig wirklich alle Erwartungen erfüllen können.

4. Von wissenschaftlicher Seite her gibt es selbst unter Befürwortern der embryonalen Stammzellenforschung Skepsis oder Ablehnung bezüglich einer ungerichteten, wahllosen Herstellung von embryonalen Stammzellen (gleichbedeutend mit Zerstörung von in vitro fertilisierten Embryonen). Forschung bedarf klarer Konzepte und muss gezielten Fragestellungen nachgehen. Es besteht momentan kein dringender Bedarf an neuen embryonalen Stammzellen-Linien und es muss hinterfragt werden, warum die Herstellung neuer Linien unter diesen Voraussetzungen unbedingt gefördert werden sollte.

5. Die Medienberichte lassen keinen Zweifel darüber aufkommen, dass die Meinungen der embryonenverbrauchenden Forschung weit auseinander gehen. Befürworter und Gegner halten sich in etwa die Waage. Es kann nicht behauptet werden, dass die große Mehr-

heit für embryonale Forschung eintrete. Ganz im Gegenteil, im April 2003 stimmten 50% der Abgeordneten für ein strafrechtliches Verbot embryonenverbrauchender Forschung in der EU, was bei Stimmgleichheit (ebenso viele Abgeordnete waren dagegen) nicht zu einem entsprechenden Gesetz führte. Die Fakten allein sprechen für sich. Selbst in den USA wurde liberal, aber dem Stand der Wirtschaft entsprechend, eine nur sehr eingeschränkte Forschung mit embryonalen Stammzellen zugelassen. Die oft angeführten Argumente der Ethik des Heilens sind inkonsistent. Bereits existierendes Menschenleben soll geopfert werden, damit vielleicht in Zukunft anderes Menschenleben gerettet werden kann. Wer so argumentiert, vergisst den Wert der *Individualität* und den Wert des bereits *Seienden*, und opfert diese Werte einem noch nicht existierenden, unbekanntem *Kollektiv*, das möglicherweise auch nie *sein* wird. Diese Argumente dürften nicht so stark ins Gewicht fallen, um eine dermaßen strittige Frage zu lösen.

Der Ministerrat hat zu entscheiden, eine Änderung herbeizuführen, da keine triftigen Gründe für einen wahllosen Embryonenverbrauch sprechen. Deutschland, Italien, Irland, Portugal und Österreich sind aufgrund ihrer nationalen Gesetzgebungen bestens dazu in der Lage, eine Verbesserung der Empfehlungen herbeizuführen und auch durchzusetzen. Es bleibt zu hoffen, dass eine Lösung gefunden wird, die am gemeinsamen Europa nicht zweifeln lässt.

Dr. Notburga AUNER, Imabe-Institut
Landstraßer Hauptstraße 4/13
A-1030 Wien

SCHWERPUNKT

Von der Genetik zur Epigenetik

Olaf MERKEL

Zusammenfassung

Bis heute herrscht der Glaube vor, die Desoxyribonukleinsäure (DNS) sei die alleinige Trägerin der Erbsubstanz. Neuere Forschungen auf dem Gebiet der Epigenetik beweisen, dass das so nicht stimmt und decken neue, bislang unbekannte molekulare Vererbungsmechanismen auf. Beispiele hierfür sind die DNS Methylierung, die Modifikation von Histonenden und das sogenannte Imprinting. Alle drei beruhen auf der vererblichen chemischen Veränderung der DNS oder der Proteine, um die die DNS im Zellkern gewickelt ist. Die Implikationen der Epigenetik für Biologie und Medizin sind vielfältig: Sie reichen von neuen Perspektiven für die Krebstherapie, durch ein besseres Verständnis seiner Ursachen, bis zu einem Paradigmenwechsel in der Vererbungslehre. Auch auf die ethische und wissenschaftliche Diskussion um das erste geklonte Schaf Dolly wirft die Epigenetik neues Licht. Wir können jetzt schon sagen, dass unser Verständnis vom Menschen und damit auch die Zukunft des Heilens durch diese Forschungsrichtung nachhaltig beeinflusst wird.

Schlüsselwörter: Genetik, Epigenetik, Paradigmenwechsel

Abstract

Today it is common knowledge that the deoxyribonucleic acid (DNA) is responsible for inheritance. Recent findings in the field of epigenetics proof that this is only partially true, because new hitherto unknown molecular mechanisms have been found that can be inherited. Some examples are DNA methylation, modification of histon tails or a phenomenon which is called imprinting. All three are based on chemical modifications of the DNA itself or of proteins which serve as docking sites of the DNA in the cell nucleus. The implications of epigenetics in biology and medicine are far reaching: From new strategies to fight cancer, stemming from a better understanding of its causes, to a fundamental change in the way we see inheritance. Moreover epigenetics sheds new light on the ethical and scientific discussion about the first cloned sheep Dolly. We already can be sure that our understanding of man and therefore the future of medicine will be strongly impacted by this new field of science.

Keywords: Genetics, Epigenetics, Change of Paradigm

Anschrift des Autors: Dipl.-Ing. Dr. Olaf MERKEL,
Belvederegasse 9
A-1040 Wien

In einem Augustinerkloster in der kleinen tschechischen Stadt Brno liegen die Wurzeln zu dem, was heute trendig „Biotechnik-Boom“ genannt wird. Überall in Europa führen die Politiker das Wort Biotechnologie im Munde und preisen sie als ein Wundermittel gegen die Arbeitslosenmisere! Die Biotechnologie soll den im Moment darbedenden Pharmafirmen die Gewinne beschern, die sie nicht müde werden, ihren Aktionären zu versprechen. Fast täglich liest man über neue Erfindungen in diesem Bereich und kann nachlesen, wie sich die Menschen mit den oft äußerst komplexen ethischen Folgen dieser Erfindungen auseinandersetzen.

Doch begonnen hat alles mit den Erbsen des Augustiner-Paters Gregor MENDEL. Er untersuchte in seinem Klostergarten, wie sich Farbe und Form der Erbse in der ersten und zweiten Generation weitervererben und stellte dabei gewisse Gesetzmäßigkeiten fest. So kreuzte er eine weiße mit einer roten Erbse und stellte fest, dass deren Nachkommen rot waren. Rot, so schloss er, ist also dominant. Nun kreuzte er diese roten Pflanzen miteinander und fand, dass die Nachkommen interessanterweise rot und weiß waren und zwar im konstanten Verhältnis 3:1. Die rote Eltern-generation war also „mischerbig“!

Schon vor ihm hatten sich Leute mit der Vererbung beschäftigt, doch was Gregor MENDEL schließlich zum Erfolg führte, ist die Verwendung großer Mengen von Versuchspflanzen und die statistische Auswertung der erhaltenen Daten. Er stellte fest, dass das Erbmaterial in gewissen kleinsten, gemeinsamen Einheiten durch die Generationen weitergegeben wird, die sich in den Merkmalen einer Pflanze wie Farbe, Form, Größe, usw. widerspiegeln.¹

Sechs Jahre bevor MENDEL seine Ergebnisse publizierte (1865) erschien Darwins richtungsweisendes Werk „The Origin of Species“. DARWIN, wie wir wissen, propagiert darin die These, dass die Arten durch die natürliche Variation zwischen Eltern und Nachkommen entstehen, indem die zufällig (!) der Umwelt bestangepassten Individuen überleben. Die über vie-

le Generationen ablaufende Variation zwischen Eltern und Kindern, zusammen mit dem einer bestimmten Umgebung entsprechenden Selektionsdruck mündet also, so DARWIN, in die Entstehung der Arten. Diese Sichtweise legt fließende Übergänge nahe und die offensichtliche Verschiedenheit der Arten passt irgendwie schwer ins Bild, und so sagt auch Darwin in dem Vorwort: „Die Annahme, dass jede auf der Erde lebende Spezies unabhängig voneinander geschaffen wurde, halte ich für falsch!“. Damit widerspricht er natürlich eindeutig der Bibel und er musste es wissen, denn bevor er sich der Naturforschung widmete, hatte er Theologie studiert, genauso wie MENDEL.

Es ist auf den Widerstand der Darwinisten zurückzuführen, dass MENDELS Theorien zunächst in der Fachwelt fast vollkommen unbekannt blieben. Die Darwinisten sahen in MENDELS experimentellen Daten eine Bedrohung für ihr rein durch Beobachtung der Natur entstandenes Glaubenssystem. Zudem ist für Darwin der Zufall ein wichtiges Element der Vererbung, während MENDEL durch die Aufstellung seiner Vererbungsregeln den Zufall eher auszuschließen schien.

Erst Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts wurden Mendels Theorien wieder aufgegriffen, seine Versuche wiederholt, und die Suche nach den molekularen Grundlagen der Vererbung begann. Lange nahm man an, dass Proteine im Zellkern das Ziel der Suche wären. Die Desoxyribonukleinsäure (DNS) war zwar bekannt, ihre Funktion und Struktur aber noch völlig unklar. Erst die Versuche von AVERY, MCLEOD und McCARTY im New York des Jahres 1944 brachten Klarheit, dass die DNS die Trägerin der Erbsubstanz ist!²

Neun Jahre später, vor genau 50 Jahren, erfolgte die Entschlüsselung der dreidimensionalen Struktur der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch James D. WATSON und Francis CRICK.³ In der folgenden Zeit wurde die Doppelhelix, deren Form etwas mystisch Schönes anhaftet, zu einer Ikone des Glaubens an die Macht der Wissenschaft. Jetzt, nach der groß angekündig-

ten und gefeierten Sequenzierung der gesamten menschlichen DNS vor zwei Jahren, macht sich eine gewisse Ernüchterung breit.⁴ Trotz der Unsummen an Forschungsgeldern, die in die Biowissenschaften geflossen sind, bleiben die prophezeiten gewaltigen Heilerfolge aus! Haben wir die DNS überschätzt? Gibt es vielleicht Mechanismen, die ebenso wichtig sind und die wir einfach noch nicht kennen?

Ein Forschungsgebiet mit dem vertraut-fremden Namen „Epigenetik“ ist drauf und dran diese Fragen zu beantworten.

Epigenetik

Wörtlich übersetzt heißt das Über-Genetik. Sie ist die Lehre von vererbten Merkmalen, die nicht von der DNS codiert werden. Eigentlich dürfte es das gar nicht geben, denn das klassische Dogma der Biochemie des letzten Jahrhunderts lautete: Der Genotyp bestimmt den Phänotyp. Also die in der DNS codierten Gene bestimmen das Aussehen. Dieses Dogma ist so nicht mehr zu halten, weil immer mehr Fälle bekannt werden, bei denen sich Merkmale vererben, die eindeutig nicht von der Basenfolge der DNS bestimmt werden.

Ganz der Papa!

Schon seit den Ägyptern ist es bekannt, dass die Kreuzung zwischen Pferdehengst und Eselstute ein Maulesel, die Kreuzung eines Eselhengstes mit einer Pferdestute jedoch ein Maultier ergibt. Bei gleichmäßiger Verteilung der mütterlichen und väterlichen Gene in den Nachkommen dürfte es allerdings diesen Unterschied nicht geben.

In der Schule lernten wir, dass die sogenannten Keimzellen, beim Mann die Spermien und bei der Frau die Eizelle, nur einen einfachen Chromosomensatz haben, während die normalen Körperzellen bekanntlich einen doppelten Chromosomensatz besitzen. Wenn jetzt zwei

Keimzellen, wie das bei der Befruchtung geschieht, miteinander verschmelzen, ergibt das wieder einen doppelten Chromosomensatz. Ob jetzt für ein Merkmal die weiblichen oder männlichen Gene verwendet werden sollen unterliegt laut klassischer Lehrmeinung dem Zufall. Doch für eine Handvoll Gene, wie man herausgefunden hat, ist dies anders. Hier wird das jeweilige Merkmal immer und ausschließlich nur von einem Elternteil geerbt bzw. geprägt. Der englische Begriff für Prägung ist „Imprinting“. Das heißt natürlich auch, wenn gerade dieses Gen einen Fehler bzw. eine Mutation hat, kann es nicht vom Gen des Partners kompensiert werden und vererbt sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 100%. Die in Österreich lebende Wissenschaftlerin Denise BARLOW war und ist maßgeblich an der Aufklärung des molekularen Mechanismus des Imprinting beteiligt. Sie fand 1991, dass das IGF2r Protein der Maus, von einem Wachstumsfaktor Rezeptor geprägt ist.⁵ Es ist ein Gen, das immer von der Mutter an die Nachkommen weitergegeben wird, und damit ist es ein von der Mutter geprägtes Gen. Das vom Vater vererbte Gen ist zwar vorhanden, aber irreversibel stillgelegt. Der Wachstumsfaktor selbst IGF2 ist auch geprägt, aber diesmal vom Vater. Wenn das Imprinting für dieses Gen gestört ist, wird das mit verschiedenen Krankheiten wie z. B. Wilms Tumor und Dickdarmkrebs in Verbindung gebracht. Erst im März dieses Jahres erschien eine klinische Studie im angesehenen wissenschaftlichen Journal Science, welche den Verlust von IGF2 Imprinting als einen Marker für Dickdarmkrebs vorschlägt.⁶

Doch woran liegt es, dass der Imprinting Mechanismus gestört ist? Wie wird er in einem gesunden Organismus gesteuert? Es sind zu diesem Thema schon einige Phänomene wissenschaftlich beschrieben.

DNS Methylierung

Nummer eins ist die sogenannte DNS Methylierung. Dabei wird an die Desoxyribonu-

kleinsäure, wie wir sie kennen, ein Fähnlein (die Methylgruppe) drangehängt, das aus einem Kohlenstoff und drei Wasserstoffatomen besteht. Dieses Fähnlein kennzeichnet die DNS, und der Körper kann jetzt unterscheiden zwischen DNS mit Fähnlein und DNS ohne Fähnlein.

Die so markierte DNS ist in den meisten Fällen ruhiggestellt und kann vom Körper nicht als DNS verwendet werden. Bemerkenswert ist, dass die Verteilung der Fähnlein auf der DNS vererbbar ist. Somit wird zusätzlich zum DNS Code auch die Verteilung der Fähnlein an die nächste Generation weitergegeben. Die Sequenz der Basen in der DNS ist also nicht mehr allein für die Vererbung verantwortlich.

Wie wichtig die korrekte DNS Methylierung für den Menschen ist, wird an der immer größer werdenden Anzahl von Erkrankungen, die mit ihr in Verbindung gebracht werden, deutlich. Ein Beispiel ist das Rett-Syndrom, eine der häufigsten Ursachen für geistige Behinderung bei Mädchen. Die Ursache der Krankheit, die nach dem Wiener Kinderarzt Andreas RETT benannt ist, sind Mutationen in einem Enzym, das ausschließlich methylierte DNS bindet. Die amerikanische Filmschauspielerin Julia ROBERTS hat einen Fond eingerichtet, um Kindern zu helfen, die an dieser Krankheit leiden.

Spulen, die die Welt bedeuten

Eine andere Möglichkeit für Vererbung, die nicht vom DNS Code abhängt, ist die sogenannte „Modifikation von Histonenden“. Die Histone muss man sich als Spulen vorstellen, um die sich die DNS im Zellkern wickelt. Diese Spulen können an ihren Enden modifiziert werden und damit die Aktivität oder Passivität ganzer DNS Regionen bestimmen. In anderen Worten hängt der Körper, um die oben verwendete Analogie noch mal zu bemühen, verschiedenfarbige Fähnchen an eine bestimmte Stelle des Histons. Wenn das Fähnchen eine Methylgruppe ist, ist die Ampel auf rot und die DNS passiv! Es gibt aber auch Fähnlein, die die Am-

pel wieder auf grün schalten und damit die DNS wieder aktivieren können. Ein Beispiel dafür ist die Acetyl-Gruppe, ein naher Verwandter der Essigsäure. Ganz wichtig dabei ist, wo auf dem Histonende das jeweilige Fähnlein sitzt. Die Bindung des gleichen Fähnleins an einer anderen Stelle kann manchmal den gegenteiligen Effekt haben. Die Entzifferung des offensichtlich komplizierten Histon-Codes ist im vollen Gange. Viele Wissenschaftler glauben, dass er so wichtig werden könnte wie die DNS selbst!

Hello Dolly and goodbye!

Das Klonen des Schafs DOLLY im Jahre 1996 hat einen Aufschrei nicht nur in wissenschaftlichen Kreisen bewirkt. Eine Mischung aus Faszination des Möglichen und eine instinktive Ablehnung des Experimentierens mit dem Leben bestimmte die Diskussion. Eine Tatsache, die weniger bekannt wurde, ist, dass Ian WILMUT aus Schottland 277 Versuche brauchte, um ein auf den ersten Blick gesundes geklontes Schaf zu erzeugen.⁷ Was ist eigentlich über diese missglückten Versuche bekannt? Es ist mittlerweile unbestritten, dass nur 0,2% – 2 % der Eizellen, die mit adulten Zellen verschmolzen werden, einen lebensfähigen Klon bilden können. Zusätzlich weiß man, dass der weitaus größte Teil dieser zunächst lebensfähigen Klone noch vor der Geburt stirbt. Die genauen Gründe dafür kennt man nicht, aber die bei den geklonten Tieren aufgetretenen Anomalien sind beeindruckend: Deformierte Gesichter, zu große, nicht funktionierende Organe, enorme Fettleibigkeit, Diabetes, Blockierung des Darmtraktes, ein defektes Immunsystem, um nur einige aus diesem Gruselkabinett zu nennen.⁸ Warum also gehen über 98% der Versuche beim Klonieren aus Zellen eines erwachsenen Individuums schief? Nach den neuesten Studien weiß man, dass kurz vor und kurz nach der Verschmelzung der Keimzellen die Methylierung des gesamten Genoms neu programmiert wird. Das ist ein äußerst delikater Prozess, der mit großer Genauigkeit ab-

laufen muss. Gerade in dieser hochsensiblen Phase wird beim Klonieren meist ein Elektroschock verabreicht, der das Verschmelzen der Körperzelle mit der entkernten Eizelle bewirkt. Diese vergleichsweise etwas ruppige Methode könnte zu einer Störung dieser Reprogrammierung des Methylierungsmusters führen.

Besonders gilt dies für Gene, die geprägt bzw. „imprinted“ sind. In den letzten zwei Jahren erschien eine Vielzahl von wissenschaftlichen Artikeln, die genau das nachweisen.⁹ All diese rein wissenschaftlichen – also eindeutig nicht ethischen oder religiösen – Argumente mahnen den Menschen zur Vorsicht und stellen hinter die tatsächliche Anwendbarkeit von z. B. therapeutischem Klonen ein großes Fragezeichen. Übrigens, das Schaf DOLLY musste Mitte Februar 2003 wegen einer plötzlich aufgetretenen tödlichen Lungenkrankheit eingeschläfert werden.

Conclusio

Die Forschungsergebnisse der Epigenetik rufen einem aufs Neue das sokratische „scio ut nescio“ ins Gedächtnis. Die Vollendung der Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahre 2001 ließ den Eindruck entstehen, dass damit die Biomedizin einen Durchbruch erreicht hätte, vergleichbar mit der Erfindung des Penizillin. Doch im Gegensatz zum Penizillin, dessen Wirkung unmittelbar einen positiven Einfluss auf Heilung und Vorbeugung vieler Krankheiten hatte, ist die Heil(s)wirkung des Wissens um das menschliche Genom eher mittelbar und potenziell. Der Totalitätsanspruch, das *gesamte* Genom zu kennen, wird relativiert durch den im Moment vollkommen abwesenden unmittelbaren Nutzen dieses Wissens für „den Menschen auf der Strasse“. Noch dazu zeigt die Epigenetik, dass es auf der Bühne der Vererbung neben der DNS noch andere Hauptdarsteller gibt. Imprinting, DNS Methylierung und Histon Modifikation sind nur die ersten bekannten Phänomene und es

ist wahrscheinlich, dass wir viele Darsteller dieses Stücks noch gar nicht kennen.

Die hohe Quote von Fehlschlägen, die beim Klonieren aus adulten Zellen berichtet werden, unterstreicht dies. Die Epigenetik wirft Licht auf Phänomene, von deren Vorhandensein wir vor wenigen Jahren noch nichts gehnt haben. Wer hätte gedacht, dass es eine Vererbung jenseits der DNS geben könnte? Die Epigenetik ist eine noch junge Wissenschaft, aber die explodierende Anzahl der Epigenetik-Publikationen, vor allem im medizinischen Bereich, unterstreichen ihre Bedeutung für die Zukunft des Heilens.

Referenzen

- 1 MENDEL G. F., *Versuche über Pflanzen Hybriden*, vorgelegt in den Sitzungen vom 8. Februar und 8. März 1865
- 2 AVERY O. T., McLEOD C. M., McCARTY M., *Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Inductions of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III*, J Exp Med (1979); Vol 149: 297-326
- 3 WATSON J., CRICK F., *Molecular structure of Nucleic Acids*, Nature (1953); Vol 171: 737-738
- 4 VENTER J. C. et al., *The Sequence of the Human Genome*, Science (2001); Vol 291: 1304-1351
McPHERSON J. D. et al., *A physical map of the human genome*, Nature (2001); Vol 409: 934-941
- 5 BARLOW D. P., STOGER R., HERRMANN B. G., SAITO K., SCHWEIFER N., *The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus*, Nature (1991); Vol 349: 84-87
- 6 RANSOHOFF D. F. et al., *Developing Molecular Biomarkers for Cancer*, Science (2003); Vol 299: 1679-1680
- 7 WILMUT I. et al., *Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells*, Nature (1997); Vol 385: 810-813
- 8 SOLTER D., *Mammalian cloning: advances and limitations*, Nat Rev Genet (2000); Vol 1: 199-207
COHEN P., CONCAR D., *The awful truth. Why would anyone in their right mind want to clone a baby when animal cloning can go disastrously wrong?*, New Scientist (2001); Vol 170: 14-15
HILL J. R. et al., *Clinical and pathologic features of cloned transgenic calves and fetuses (13 case studies)*, Theriogenology (1999); Vol 51: 1451-1465
RIDEOUT W. M. et al., *Nuclear Cloning and Epigenetic Reprogramming of the Genome*, Science (2001); Vol 293: 1093-1098
- 9 BOURC'HIS D. et al., *Delayed and incomplete reprogramming of chromosome methylation patterns in bovine cloned embryos*, Curr Biol (2001); Vol 11: 1542-1546
DEAN W. et al., *Conservation of methylation reprogramming in mammalian development: aberrant reprogramming in cloned embryos*, Proc Natl Acad Sci (2001); Vol 98: 13734-13738
KANG Y.-K. et al., *Aberrant methylation of donor genome in cloned bovine embryos*, Nat Genetics (2001); Vol 28: 173-177

Human Genome Project

Carmen CZEPE

Zusammenfassung

Im Februar des Jahres 2001 veröffentlichten zwei Gruppen von Wissenschaftlern Rohversionen der menschlichen DNA-Sequenz. Eine Gruppe war die private Firma „Celera Genomics“, die damals noch unter der Leitung von Craig VENTER stand, und die andere war das von öffentlicher Hand finanzierte „International Human Genome Sequencing Consortium“. Im April 2003 konnten beide Gruppen nun das Endergebnis ihrer weiteren Bemühungen um Vervollständigung der Sequenz präsentieren: 98% der Sequenz des menschlichen Genoms sind bekannt. Beide benötigten mehrerer Milliarden Dollar für dieses Projekt. Aber welche Bedeutung haben nun dieses Kenntnisse? Wie viel wissen wir eigentlich und welche Gefahren können durch Missbrauch dieses Wissens entstehen?

Schlüsselwörter: Sequenzierung des menschlichen Genoms, Funktion

Abstract

In February 2001 two scientific groups published the draft sequence of the human genome. One group was the private company “Celera Genomics”, which was lead by Craig VENTER, and the other the public financed “International Human Genome Sequencing Consortium”. In April 2003 the final result of further work of these two groups could be presented: 98% of the human Genome Sequence is now known. Both groups needed billions of dollars. But what could be done with this knowledge? What do we know actually and what dangers can come from misuse of this knowledge?

Keywords: Sequencing of the Human Genome, Function

Einleitung

Seitdem im Februar 2001 bekannt wurde, dass das menschliche Genom durchsequenziert worden ist, reißen die Diskussionen über den Wert und die Bedeutung dieser Kenntnis nicht ab. Dieses Jahr wurde die Diskussion neu angefacht durch die Nachricht, dass nun die gesamte Sequenz, oder zumindestens 98% bekannt ist.¹ Schlagzeilen wie: „Die Natur des Menschen ist entschlüsselt“ oder „Heilung aller Erbkrankheiten steht bevor“, versetzen die einen in Freude und wecken bei den anderen Misstrauen.

Seit Beginn des Sequenzierprojekts gab es Wissenschaftler, die behaupteten, dass dieses Vorhaben nur Verschwendung von Ressourcen ist, dass die gewonnene Information zu gering sei, um sich dermaßen in Unkosten zu stürzen und das Talent junger Forscher zu verschwenden. Viele ihrer Kollegen geben ihnen heute insofern Recht, als sie meinen, dass die Sequenzierung erst der erste Schritt in die Richtung des Verständnisses der genetischen Zusammenhänge im Menschen sei.

In diesem Artikel soll zunächst eine kleine Einführung über die Geschichte des Genomprojekts und die technischen Hintergründe des „modernen“ Sequenzierens gegeben werden. (Einen Überblick über die technischen Möglichkeiten, die in der Anfangszeit des humanen Genomprojekts zur Verfügung standen, gibt die Imabe-Dokumentation: „Humanes Genomprojekt“ aus dem Jahr 1991.²) Danach soll auf Aussagen, die nun mit der humanen Sequenz gemacht werden können, und auf weitere Forschungen, die sich aus dem Sequenzierprojekt ergeben, eingegangen werden.

Die Sequenzierung des menschlichen Genoms

Bereits in der Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts gab es drei verschiedene Wissenschaftler bzw. wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die die Sequenzierung des menschlichen

Genoms als sehr wichtig einstufen. Die erste dieser Gruppen war das US Department of Energy (DOE), das 1984 ein Treffen in Alta veranstaltete. Dort ging es um die Auffindung von Möglichkeiten, mit denen vererbte Schädigungen (durch Strahlung oder ähnliches) nachgewiesen werden können. Die einzige Methode schien die Durchsequenzierung des menschlichen Genoms zu sein, um so die Veränderung in den wenigen betroffenen Basen entdecken zu können.³

1985 organisierte der damalige Kanzler der Universität von Kalifornien in Santa Cruz, Robert SINSHEIMER, ein Treffen einiger Gruppen an seiner Universität. Ziel war es, auf diese Weise einen Großteil des Projekts in der Nähe der Universität durchführen zu können, indem die teilnehmenden Gruppen zur „Colaboration“ eingeladen wurden.⁴ Der dritte dieser „Pioniere“ des Genomprojekts war Robert DULBECCO, der 1986 einen Artikel verfasste, in dem er die Sequenzierung des menschlichen Genoms für unumgänglich für die Weiterentwicklung der Krebsforschung hielt⁵.

1988 konnte dann mit der Realisierung dieses Großprojekts begonnen werden. Das Symposium „Molecular Biology of homo sapiens“ im Jahre 1988 gab den letzten Anstoß dazu. Das NIH (National Institute of Health) stieg ebenfalls zu dieser Zeit ein. Ein eigenes Büro für die „Human Genome Research“ wurde eingerichtet und James Watson mit der Leitung betraut. Später wurde es in das „National Center for Human Research“ umgewandelt. Dieses Zentrum war verantwortlich für die Koordination der anfallenden Arbeiten und die Verteilung der Gelder. Danach wurden auch Genomsequenzierungsprojekte in Japan und Europa begonnen und damit das International „Human Genome Sequencing Consortium“ gegründet. Als größter Konkurrent stellte sich die Firma Celera mit ihrem Gründer Craig VENTER dar. Der Wettlauf um das menschliche Genom hatte begonnen!

Zunächst mussten beide Gruppen menschliche DNA als Ausgangsmaterial zu Verfügung

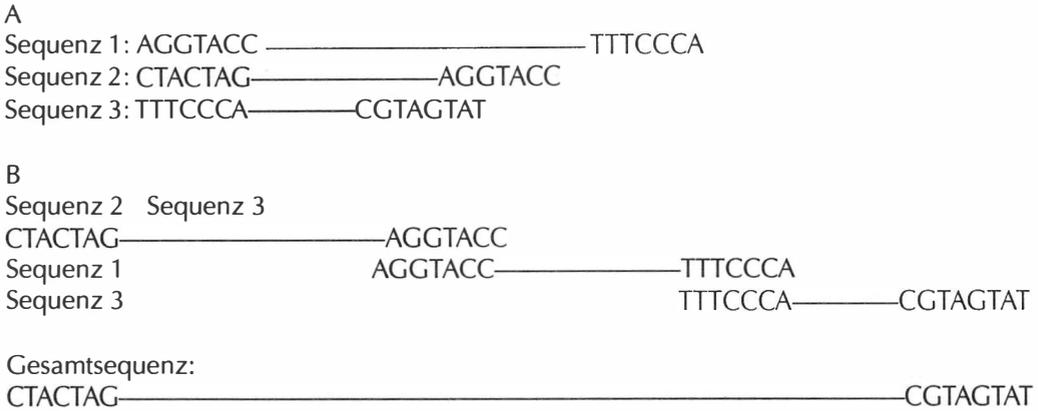


Abbildung 1: Drei Sequenzen unterschiedlicher Länge (A) lassen sich durch die overlaps zu einer Gesamtsequenz vereinigen (B). Die Bindestriche stehen für den Rest der Sequenz, der aber für das Zusammenfügen keine Rolle spielt.

haben. Die Firma Celera nahm angeblich die DNA ihres Gründers Craig VENTER. Das „International Human Genome Sequencing Consortium“ (IHGSC) nahm die DNA eines Menschen, dessen Identität geheim gehalten wird.

Bei allen Sequenzierungsprojekten, also z. B. auch bei der Maus, wird die DNA zunächst in kleine Teile zerteilt und danach in sogenannte BACs (bacterial artificial chromosomes) kloniert. Im besten Fall ist nun pro BAC ein Teil der menschlichen DNA enthalten, während die Gesamtheit der BACs auch das gesamte menschliche Genom enthält. Diese BACs vermehren nun die menschliche DNA in Bakterien, z. B. im Darmbakterium E. coli. Die so vermehrte DNA wird dann sequenziert.

Was heißt nun eigentlich sequenzieren? Die Sequenz der DNA besteht im Grunde aus der Abfolge von vier Basen: Guanin, Cytosin, Thymin und Adenin. Man kürzt diese Basen mit ihren Anfangsbuchstaben ab, man schreibt also z. B. für Guanin ein G. Nach dem Sequenzieren erhält man also einfach eine Abfolge von Gs, Cs, Ts und As. Im ersten Schritt, der im Februar 2001 abgeschlossen war, erhielt man eine Rohsequenz. Dies war die Summe aller Teilsequenzen des menschlichen Genoms, die zu diesem Zeitpunkt bereits se-

quenziert worden waren. Man verwendete sogenannte Overlaps (= Überhänge) dazu, um die einzelnen Genstücke zusammenzufügen (Abbildung 1). Lücken, sogenannte gaps, in den entstehenden Gesamtsequenzen werden durch das weitere Sequenzieren von humanen Genstücken in BACs (bacterial artificial chromosomes) aufgefüllt.

Allerdings ist es unmöglich, 100% des menschlichen Genoms auf diese Art zu sequenzieren, da einige Abschnitte auf der DNA auf Grund ihrer Struktur oder Sequenz nicht in Bakterien kloniert werden können, da sie zu fremdartig für das bakterielle System sind. Ein Ausweg aus diesem Dilemma ist die Verwendung von sogenannten YACs (yeast artificial chromosomes), da sie genauso wie der Mensch zu den Eukaryonten zählen und uns somit in der Verwendung von Strukturmotiven und Sequenzen in der DNA ähnlicher sind als die prokaryontischen Bakterien. KOUPRINA et al. konnten zeigen, dass die Stabilität von humaner DNA in YACS bei weitem höher war als in bakteriellen Systemen, außerdem wurden auch Stücke mit „problematischer“ DNA kloniert⁶.

Dieses Füllen der Gaps war der zweite Schritt des Sequenzierungsprojekts, das im April 2003 sein Ende fand, mit der Verlautbarung,

dass 98% nun durchsequenziert worden wären. Elbert BRANSCOMB, einer der Direktoren des Joint Genome Instituts in Walnut Creek, das am Sequenzieren des menschlichen Genoms beteiligt war, meinte, dass dies das beste Ergebnis sei, das mit der heutigen Technologie erreichbar wäre. Einige Abschnitte sind schwer zu sequenzieren gewesen, da sie stark dupliziert waren und daher schwer in die menschliche Gesamtsequenz einzuordnen gewesen wären. Andere Teile waren aus unbekanntem Ursachen nicht sequenzierbar. Vielleicht sind diese Abschnitte in einigen Jahren mit neuer Technologie aber durchaus zugänglicher.

Was wissen wir nun, da wir das menschliche Genom kennen?

Wie schon bereits erwähnt ist die menschliche Sequenz nichts anderes als die Abfolge der vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin. Nach früheren Vorstellungen war diese Sequenz in Gene unterteilt. Über ein Zwischenprodukt, der Messenger- oder auf Deutsch Boten-RNA (mRNA), wurde aus dem DNA-Abschnitt ein Protein synthetisiert.

Dieses Modell, Gen – mRNA – Protein ist für viele Abschnitte der DNA gültig, d. h. viele Sequenzen codieren für Proteine. Man kann davon ausgehen, dass der Mensch ungefähr 30 000 Gene hat. Hier in diesem Modell hat sich auch der Begriff „genetischer Code“ herausgebildet. Dieser Code ist im Grunde nichts anderes als die Umsetzung der DNA-Sequenz in Proteine. Wie vorhin schon kurz beschrieben, wird zunächst ein Zwischenprodukt namens mRNA synthetisiert, oder wie es im Fachjargon heißt „transkribiert“. Diese mRNA erlaubt die Translation in ein Protein. Drei Basen der mRNA (ähnlich den Basen der DNA, nur dass statt Thymin die Base Uracil verwendet wird) codieren für eine Aminosäure. Was damit aber eigentlich gemeint ist, ist, dass ein Molekül namens tRNA diese drei Basen (Triplet) erkennt. An diesem kleinen

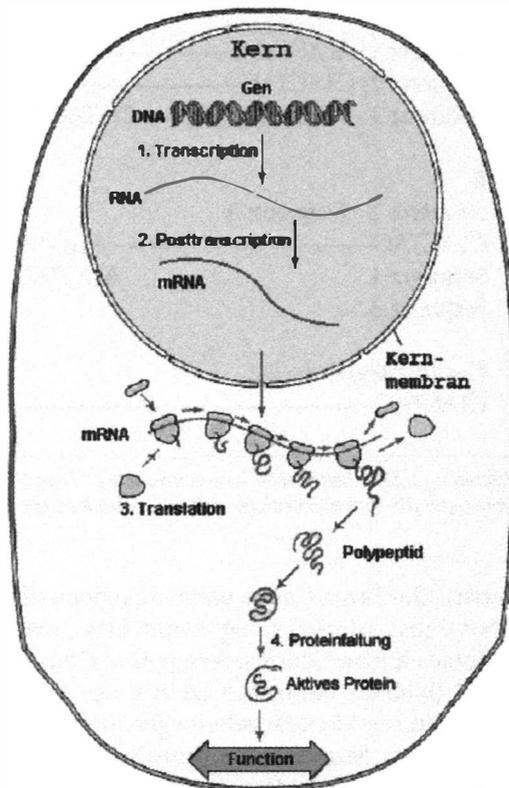


Abbildung II: Die vier Schritte von DNA zum Protein sind 1. Transkription, bei der eine RNA gebildet wird. 2. In einem zweiten Schritt (Posttranskription) wird diese RNA so modifiziert, dass sie den Kern verlassen kann und zur Proteinsynthese verwendet werden kann. 3. Bei der Translation wird eine Kette von Aminosäuren gebildet, die sich erst 4. in das aktive Protein falten muss.

Molekül befindet sich eine Aminosäure, die an die im Entstehen begriffene Aminosäurekette angehängt wird. Für jede tRNA Art, d. h. für jedes Triplet, gibt es eine Aminosäure.

Die Aminosäurekette faltet sich dann in das Protein, das daraufhin seine Funktion aufnimmt (Abbildung II). Eine mögliche Funktion dieses Proteins ist die als Regulator in den vorher beschriebenen Prozessen Transkription und Translation. Man könnte nun vereinfachend sagen, dass ein gewisser Abschnitt auf der DNA für ein Protein codiert. So einfach ist

es aber nicht. In den Abschnitten der DNA, die für Gene stehen, gibt es nämlich Teile, die aus der mRNA herausgeschnitten werden müssen, daher Bereiche, die nicht für die Proteinbildung nötig sind, bzw. sogar die Bildung eines funktionalen Proteins verhindern. Diese herauszuschneidenden Abschnitte heißen Introns, die proteincodierenden Teile sind die Exons. Was diese Introns sind, und warum sie in der DNA vorkommen, ist noch nicht vollständig geklärt. Einige Wissenschaftler vermuten, dass es sich bei den Introns um stillgelegte Transposons handelt. Einiges wie z. B. ähnliche Sequenzen mancher Introns zu Transposons scheinen diese Theorie zu bestätigen. Andere Introns hingegen übernehmen, nachdem sie aus der mRNA geschnitten wurden, regulatorische Aufgaben, meistens für das Gen, aus dem sie geschnitten worden sind. Im Übrigen ist ein großer Teil der DNA, die nicht für Gene codiert, dafür verantwortlich, RNAs zu bilden, die verschiedene wichtige Aufgaben übernehmen. Ich habe schon die tRNAs erwähnt, die für die Proteinsynthese (Translation) verwendet werden. Es gibt aber noch andere, oftmals sehr kleine RNA-Moleküle, die eine wichtige Rolle in der Regulation der Zellfunktionen spielen. Man nimmt auch an, dass die Unterschiede zwischen den Arten durch Unterschiede in diesen RNAs zustande kommen.⁷ Es wird noch viel Zeit vergehen, bis wir einiges über diese RNAs wissen. Eines ist aber auf jedem Fall klar: Wir haben es hier mit einem komplexen System zu tun.

Es ist also auf jeden Fall eine Vereinfachung, davon zu sprechen, dass die DNA ein Code ist, den es nur zu knacken gilt. Allerdings wurde, wie anfangs erwähnt, der Begriff genetischer Code als Modellvorstellung verwendet, um Unbekanntes durch Bekanntes zu erklären.⁸

Aussichten

Aber auch für die 30.000 Sequenzabschnitte auf dem menschlichen Genom, die für Gene

codieren, kann nicht gesagt werden, dass wir viel darüber wissen. Wir haben es hier ebenfalls mit einer Ansammlung von Daten zu tun, die erst durch weitere Forschung in Wissen umgewandelt werden kann.⁹ Es ist sehr wichtig, zwischen Daten und Wissen, die ein Experiment liefert, zu unterscheiden. Viele dieser Gene sind noch unbekannt, d. h. die Funktion, die sie ausführen, ist noch nicht erkannt worden. Ein Forschungsfeld, das sich „functional genomics“ nennt, versucht nun die Funktionen neuer Gene herauszufinden. Für einige dieser als Gene identifizierten Abschnitte gibt es homologe Gene in der Maus oder in anderen Modellorganismen (Huhn, Fruchtfliege, Zebrafisch...), und man kennt daher von dort ihre Funktion. Allerdings gibt es auch Fälle, dass ein Gen in dem einen Modellorganismus eine wichtige Funktion erfüllt und in einem anderen nicht. Es ist also auch mit diesem Wissen noch nicht gesagt, ob beim Menschen das homologe Gen zur Maus dieselbe Rolle spielt. Man hat z. B. in der Maus festgestellt, dass Weibchen mit einer gewissen Ausprägung eines Gens mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs erkranken. Man nahm nun an, dass es bei Frauen einen ähnlichen Zusammenhang geben könnte. Es ist zwar tatsächlich so, dass die Frauen mit diesem bestimmten Gen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, an Brustkrebs zu erkranken, aber diese Wahrscheinlichkeit liegt bedeutend unter jener der Mäuse. Man weiß noch nicht, welchen Einfluss die Umwelt (Nahrung, soziales Umfeld etc.) spielt. Das Feld der Epigenetik untersucht diese Wechselwirkung zwischen Genen und der Umwelt.

Allerdings ist es problematisch, wenn in der Öffentlichkeit bekannt wird, dass das Gen für Brustkrebs oder auch für Alzheimer oder sonst eine genetisch bedingte Krankheit gefunden wurde. Versicherungen, so die Befürchtung vieler, wären natürlich interessiert, solche Leute mit dem Risiko einer Krankheit, nur über höhere Beiträge zu versichern. Dies wäre eine neue Form der Diskriminierung. Hinzu kommt, dass

noch nicht klar feststeht, ob bei diesem Menschen die Krankheit auch wirklich ausbricht.

Eine weitere Befürchtung ist, dass die Schere zwischen Diagnose und Therapie noch weiter auseinander klafft. Wie soll man vorgehen, wenn bei einem Embryo ein Erbdefekt festgestellt wird, der noch nicht heilbar ist? Wie soll man einem Patienten klarmachen, dass er mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit an einer Form von unbehandelbarem Krebs erkranken wird, es aber durchaus möglich sein kann, dass dieser Krebs nie ausbricht?

Eines ist aber auf jeden Fall sicher: Obwohl wir nun die Sequenz des menschlichen Genoms kennen, wird noch einige Zeit vergehen, bis uns tatsächlich klar ist, was für Wissen und therapeutischen Nutzen wir aus ihr und der weiteren Forschung erwerben können.¹⁰ Es ist aber auf jedem Fall gut, sich schon jetzt über die Verwertung dieses Wissens Gedanken zu machen.

Glossar

BAC (bacterial artificial chromosome): Künstliches bakterielles Chromosom. Erlaubt die Vermehrung jeder gewünschten DNA-Sequenz in Bakterien. Dies ist günstig und schnell möglich, da sich Bakterien schnell vermehren.

Eukaryonten: Besitzen einen echten Zellkern, der die DNA umschließt.

Genom: Die Summe aller Gene eines Lebewesens.

Prokaryonten: Besitzen keinen Zellkern. Die DNA liegt quasi frei in der Zelle.

Transposon: Mobile DNA Stücke. Sie können sich vermehren (replizieren) und auch ins Genom eines Wirtes integrieren. Später können sie sich wieder von dieser Stelle ausschneiden und woanders integrieren. Manchmal passiert es dabei, dass sie Teile des Wirtsgenoms mitnehmen und so zu Mutationen führen.

Referenzen

- 1 PEARSON H., *Human genome done and dusted*, Nature Science Update (April 2003)
- 2 SCHWARZ M., *Humanes Genom Projekt*, IMABE-Dokumentation 1/1991
- 3 COCK-DEEGAN R. M., *The Alta summit*, Genomics (1984); Vol 5: 661-663
- 4 SINSHEIMER R. L., *The Santa Cruz Workshop*, Genomics (1985); Vol 5, 954-956
- 5 DULBECCO R., *A turning point in Cancer Research: Sequencing the Human Genome*, Science (1990); Vol 231: 1055-1056
- 6 KOUPRINA N. et al., *Segments missing from the draft human genome sequence can be isolated by the transformation-associated recombination cloning in yeast*, EMBO Reports (2003); Vol 4: No 3
- 7 MATTICK et al., *The Evolution of Controlled Multitasked Gene Networks: The role of introns and other noncoding RNAs in the Development of complex Organisms*, Mol Biol Evol (2001); Vol 18: 1611-1630
Mattick J. S., *Non-coding RNAs: the architect of eukaryotic complexity*, EMBO Reports (2001); Vol 2: No 11
- 8 KAY L. E., *Who wrote the book of life? The history of the genetic code*, Stanford (2000)
- 9 DUYSK G. M., *Sharper tools and simpler methods*, Nature Genetics (2003); Vol. 32: 465-468
- 10 HONNEFELDER L., *Was wissen wir, wenn wir das menschliche Genom kennen?* in: *Die Herausforderung der Humangenomforschung. Eine Einführung*, DuMont Verlag, Köln (2001), S. 9-25

Stammzellenforschung

Katharina STANGL und Lukas KENNER

Zusammenfassung

Die Stammzelltherapie steht ganz am Anfang ihrer Entwicklung. Die Realisierbarkeit von Heilerfolgen ist heute noch ungewiss, auch wenn diverse Ansätze im Tierversuch als erfolgversprechend beurteilt werden können. Aus wissenschaftlicher Sicht lässt sich nicht eindeutig sagen, welche Zellen, die AS-Zellen oder ES-Zellen geeigneter für Therapien sind: beide weisen Vor- und Nachteile auf. Die ethische Debatte um den Einsatz von humanen ES-Zellen in der Forschung kreist zum größten Teil darum, ob der Embryo einen moralischen Status hat, der seine „Verwendung“ in der medizinischen Forschung verwehrt, oder nicht. Ist er mit einer Person gleichzusetzen, darf er nicht in dieser Weise instrumentalisiert werden.

Schlüsselwörter: Embryonale Stammzellen (ES-Zellen), Adulte Stammzellen (AS-Zellen), Plastizität, Pluripotente Zellen, Stammzell-Therapie

Abstract

Stem Cell Therapy stands at the very beginning of its development. The realization of successful healing with its use is still uncertain today although various tests on laboratory animals have been successful. Scientifically, it cannot definitely be said whether the AS-Cells or the ES-Cells, are more suitable for therapy: both have advantages and disadvantages. The ethical debate on the use of human ES-Cells in research centers mainly on whether embryos have a moral status or not and if its being „used“ in research should be forbidden or not. If it is considered to be a person, then it may not be used in this instrumental manner.

Keywords: Embryonic Stem Cells (ES-Cells), Adult Stem Cells (AS-Cells), Plasticity, Pluripotent Cells, Stem Cell Therapy

Anschrift der Autoren: Dr. Katharina STANGL
Molekularbiologin
Institut für molekulare Pathologie
Dr. Bohrgasse 7, A-1030 Wien
stangl@imp.univie.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Lukas KENNER
Pathologe
Institut für molekulare Pathologie
Dr. Bohrgasse 7, A-1030 Wien
kenner@imp.univie.ac.at

1. Einleitung

Jährlich leiden und sterben Millionen von Menschen an degenerativen Krankheiten, die zumeist unheilbar sind: Parkinson, Alzheimer, multiple Sklerose, Schlaganfall, Herzinfarkt, Hepatitis oder Diabetes. Die im Aufschwung befindliche Stammzellforschung mit ihren überraschenden Resultaten könnte diese Situation dramatisch verändern. Die Aussicht, mit in der Kulturschale (*in vitro*) differenzierten Zellen Transplantationsmaterial für die Therapie einer bislang kaum eingegrenzten Zahl an Krankheiten zu gewinnen, lässt uns Hoffnung schöpfen und die Stammzellen als Heilsbringer preisen. Andererseits aber wird diese Forschung als moralisch verwerflich diskreditiert, da für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen Embryonen zerstört werden müssen. Bei diesem Forschungszweig geht es aber längst nicht mehr nur um humanistische, sondern auch um wirtschaftliche Interessen. Die ersten Firmen haben schon begonnen, mit den kostbaren Zellen zu handeln, und Biologen wollen sich wertvolle Patente sichern. Die emotional geführte Diskussion um Für und Wider lässt in den Hintergründen treiben, was in Labors derzeit tatsächlich geschieht und mit welchen technischen Problemen die Forscher konfrontiert sind. Dieser Bericht soll eine kurze Übersicht über den heutigen Wissensstand in der Stammzellforschung geben. Im Moment findet eine kontroversiell geführte Diskussion über Vor- und Nachteile der Gewinnung von Forschung mit Embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) versus Adulten Stammzellen (AS-Zellen) statt.

1.1. Was sind Stammzellen?

Stammzellen vereinen drei Eigenschaften, die sie von anderen Zelltypen unterscheiden: (1) Sie sind unspezialisiert (nicht differenziert), (2) sie können sich über einen langen Zeitraum teilen und somit vermehren (sich „selbst erneuern“) und (3) sie erhalten sich dabei ihre Fähigkeit, unter bestimmten physiologischen oder

experimentellen Bedingungen in mindestens eine Art spezialisierter Zellen (wie z. B. Muskelzellen oder Nervenzellen) zu differenzieren.

Stammzellen findet man im frühen Embryo, im Fötus, im Nabelschnurblut und in Geweben des Neugeborenen, aber auch beim Erwachsenen. Während aus der totipotenten befruchteten Eizelle und aus den frühen Embryonalzellen (bis spätestens zum 8-Zellstadium) ein ganzer Mensch entstehen kann, entwickeln sich aus den nunmehr nur noch pluripotenten Stammzellen in der darauffolgenden Embryonalentwicklung die verschiedenen Gewebetypen des Körpers. Mit fortschreitender Entwicklung nimmt der Anteil an Stammzellen in den Geweben ab. Die schließlich im Fötus und im erwachsenen Menschen anzutreffenden organspezifischen Stammzellen scheinen in ihrem Differenzierungspotential schon erheblich eingeschränkt, da sie bereits nur bestimmte Zelltypen bilden können. Sie dienen dem Wachstum und der ständigen Regeneration von Gewebe und Organen.

1.2. Arten von Stammzellen, Eigenschaften und Quellen

Unter dem Begriff Stammzellen wird eine Anzahl von unterschiedlichen Zelltypen zusammengefasst, die sich in ihren Eigenschaften und ihrem Ursprung unterscheiden.

Je nach Differenzierungspotential unterscheidet man zwischen unipotenten, multipotenten, pluripotenten und totipotenten Stammzellen.

- **Unipotente Stammzellen** oder „Progenitorische Stammzellen“ sind undifferenzierte Zellen, aus denen nur ein Typ von differenzierten Zellen hervorgehen kann. So gehen aus Epidermisstammzellen ausschließlich Keratinozyten hervor.

- Aus **multipotenten Stammzellen** können dagegen mehrere Arten von Zelltypen entstehen. Ein Beispiel sind die schon seit 40 Jahren bekannten haematopoetischen Stammzellen des Knochenmarks (HSC), aus denen sich alle Blutzellen entwickeln können (rote Blut-

körperchen, B-Zellen, T-Zellen etc). Ein weiteres Beispiel sind die neuronalen Stammzellen, aus denen alle Zellen des Nervensystems hervorgehen können (Gliazellen, Neurone etc).

- **Pluripotente Stammzellen** können sämtliche Zelltypen des Körpers bilden (Blutzellen, Nervenzellen etc). Beispiel hierfür sind die embryonalen Stammzellen, sowie die embryonalen Keimzellen (EG-Zellen). EG-Zellen werden aus Vorläufern von Ei und Samenzellen, den sogenannten primordialen Keimzellen abgetriebener Föten isoliert. Im Gegensatz zu den Progenitoren und multipotenten Stammzellen kommen pluripotente Stammzellen nicht natürlich im Körper vor.

- Aus **totipotenten Stammzellen**, wie zum Beispiel einer befruchteten Eizelle und den frühen Furchungsstadien, können *in vivo* (z. B. nach Transfer in die Gebärmutter) vollständige Embryos entstehen. Diese frühen Furchungsstadien entstehen bei der *in vitro* Fertilisation (IvF). Die „übrig gebliebenen“ IvF Embryonen werden zu tausenden gelagert und per Gesetz nach einer gewissen Zeit zerstört. ES-Zellen werden dagegen als pluripotent angesehen, da sie *in vivo* kein extraembryonales Gewebe bilden können, welches für die Embryonalentwicklung notwendig ist. Eine neue Arbeit zeigte nun aber, dass aus ES-Zellen der Maus in der Kulturschale spontan Eizellen differenzieren können, die sich parthenogenetisch (daher ohne Befruchtung) zu blastozysten-artigen Strukturen weiter entwickeln¹. Es ist nun noch nicht klar, ob dies auch mit humanen ES-Zellen funktioniert, ob sich aus ihnen Embryonen entwickeln können.

Stammzellen können auch nach ihrem Ursprung oder der Methode ihrer Gewinnung in drei Gruppen eingeteilt werden:

- **Embryonale Stammzellen (ES-Zellen)** werden aus frühen Embryonen (Blastozyste) gewonnen (siehe unten).

- **Embryonale Keimzellen (EG-Zellen)** werden aus den primordialen Keimzellen 5 – 10 Wochen alter Föten isoliert. Aus diesen embryonalen Keimzellen entwickeln sich nor-

malerweise die Gameten (Ei und Spermium).

- **AS-Zellen** findet man im spezialisierten Gewebe des Kindes und des Erwachsenen. In den letzten Jahren haben Wissenschaftler AS-Zellen auch in einigen Geweben nachgewiesen, wo sie nicht erwartet worden waren, wie z. B. im Gehirn. Bis vor Kurzem hatte man angenommen, dass nur die ES-Zellen pluripotent sind. Man glaubte, dass die AS-Zellen sich nur in das Gewebe differenzieren können, aus dem sie stammen (Differenzierungs- bzw. Regenerationspotenzial). Die Entdeckung, dass AS-Zellen eines spezifischen Gewebes anscheinend auch Zellen eines anderen Gewebes hervorbringen können, zeigt einen bisher unbekanntem Grad an Plastizität dieser Zellen.

2. Embryonale Stammzellen

2.1. Historischer Überblick

Historisch gesehen hat sich die ES-Zellforschung aus zwei getrennten Gebieten entwickelt: einerseits aus der Grundlagenforschung in der Maus-Embryologie und andererseits aus der Reproduktionsbiologie bzw. der *in vitro* Fertilisation (IvF) beim Menschen.

Seit nun über zwanzig Jahren wird mit ES-Zellen Forschung betrieben. 1981 gelang es erstmals, ES-Zellen aus der Maus zu isolieren und Zellkulturbedingungen zu etablieren, die es erlaubten, diese Zellen über einen langen Zeitraum am Leben zu halten;² manche ES-Zelllinien wurden über 10 Jahre hinweg gehalten. Aber nicht nur die anhaltende Teilungsfähigkeit dieser Zellen war bemerkenswert, sondern auch, dass aus ihnen spezialisierte Zellen aller Gewebe hervorgehen konnten.

Ende der siebziger Jahre erlaubten Fortschritte bei der Unfruchtbarkeitsbehandlung erstmals die Geburt eines Kindes nach IvF. Die Möglichkeit, humane Embryonen im Reagenzglas zu erzeugen, erlaubte es, die frühe Embryogenese des Menschen und die Eigenschaf-

ten embryonaler Zellen zu erforschen. Eine neue Ära der Stammzellbiologie begann schließlich 1998. James THOMPSON von der Wisconsin-Madison University (USA) gelang es als erstem, aus humanen Blastozysten (aus IVF, zur Forschung freigegeben) Zellen zu isolieren, sie in Kultur zu halten und vor allem sie zu vermehren.³ In der Folge wurden die ersten **humanen ES-Zelllinien** etabliert. Gleichzeitig berichtete John GEARHART von der Johns Hopkins University in Baltimore (USA), dass er die ersten humanen fetalen primordiales Keimzellen aus den Gonaden abgetriebener Feten gewonnen und zwecks Erzeugung von EG-Zellen kultiviert hatte.⁴ Die aus diesen Zellen erhaltene Zelllinie behielt wie die ES-Zelllinien ihr Differenzierungspotenzial.

2.2. Was sind ES-Zellen?

ES-Zellen sind durch ihren Ursprung definiert: sie werden aus frühen Embryonen, den Blastozysten isoliert. Die Blastozyste entspricht dem Entwicklungsstadium kurz vor der Einnistung des Embryos in die Schleimhaut der Gebärmutter, wo sie sich weiterentwickeln kann. Nach der Befruchtung durchläuft der Embryo (befruchtete Eizelle) eine Reihe von Zellteilungen, bis nach etwa vier Tagen das Blastozystenstadium erreicht ist. Eine Blastozyste ähnelt einer Hohlkugel, die aus ungefähr 200 Zellen besteht. Die Blastozyste baut sich aus der äußeren Zelllage (dem Trophoblasten, aus dem sich die Plazenta entwickeln wird), aus einem mit Flüssigkeit gefüllten Hohlraum (dem Blastozoen) und aus der inneren Zellmasse, aus der der Fötus hervorgeht, auf. Zur Generierung von ES werden die 30 bis 40 Zellen der inneren Zellmasse isoliert. Der Embryo stirbt bei diesem Eingriff ab, er wird „verbraucht“.

2.3. Mögliche Quellen für embryonale Stammzellen

Beim Menschen werden die Blastozysten aus den bei der *in vitro* Fertilisation anfallen-

den überzähligen befruchteten Eizellen isoliert. ES-Zellen können auch durch somatischen Zellkerntransfer gewonnen werden. Dabei wird ein Zellkern einer somatischen Zelle (z. B. der Kern einer Hautzelle) in eine entkernte Eizelle transferiert. Durch die Überführung in das Eiplasma erfährt der Zellkern eine weitgehende „Reprogrammierung“, und es entsteht eine neue totipotente Zelle, die sich analog einer befruchteten Eizelle zur Blastozyste entwickeln kann (therapeutisches Klonen). Aus dieser können dann pluripotente ES Zellen isoliert und gezüchtet werden. Die so gewonnenen ES-Zellen hätten den Vorteil, dass sie mit dem Patienten immunologisch kompatibel sind und daher eine bessere Gewebeverträglichkeit aufweisen als die „normalen“ ES-Zellen.

2.4. ES-Zellen können routinemäßig in großen Mengen im Labor gezüchtet werden

Züchten von Zellen im Labor bezeichnet man als Zellkultur. Um ES-Zellen zu generieren, isoliert man die innere Zellmasse der Blastozyste und überführt die Zellen in eine Zellkulturschale. Die Blastozyste ist somit zerstört und kann sich nicht weiter in einen Embryo entwickeln. ES Zellen werden auf Fibroblasten (Bindegewebszellen) von Mäuseembryonen, sogenannten „feeder layers“, kultiviert. Die isolierten ES-Zellen können sich über einen langen Zeitraum weiterteilen, ohne sich zu verändern. Nach 6 Monaten sind zum Beispiel aus den ursprünglich 30 Zellen der inneren Zellmasse Millionen von ES-Zellen hervorgegangen. ES-Zellen, welche man über Monate in Kultur gehalten hat ohne sie zu differenzieren, nennt man ES-Zelllinien. Die Zellen können eingefroren und in andere Labors verschickt werden.

2.5. ES-Zellen sind pluripotent

ES-Zellen sind pluripotent, sie können sich in jede Zelle des menschlichen Körpers differenzieren. Ihre Pluripotenz kann *in vivo* nachgewiesen werden. Injiziert man undifferenzier-

te ES-Zellen in eine Maus, so bilden sich stets Teratome, das sind Tumore, die aus Geweben aller drei Keimblätter bestehen. Aus diesen Tumoren können Gewebe hervorgehen, die komplex und organisiert sind wie z. B. Zähne, Darm, Haare, Haut, Knochen oder Lungengewebe. Teratom- oder Teratokarzinombildung ist eine charakteristische Eigenschaft von ES-Zellen und wird von Wissenschaftlern verwendet, um zu zeigen, dass es sich bei den isolierten Zellen tatsächlich um ES-Zellen handelt.

ES-Zellen können auch in intakte Blastozysten injiziert werden, wo sie sich in die innere Zellmasse integrieren. Die sogenannten „chimären“ Blastozysten werden in eine schein-schwangere (durch Hormonbehandlung) Maus transferiert und ausgetragen. In den neugeborenen Mäusen können die differenzierten ES-Zellen in allen Geweben, einschließlich der Keimzellen nachgewiesen werden.

Auch in der Kulturschale wird die Pluripotenz von ES-Zellen erkennbar. Solange sie in der Zellkultur unter bestimmten Bedingungen gehalten werden, verbleiben sie in einem undifferenzierten Zustand. Verändert man allerdings die Kulturbedingungen, so aggregieren die Zellen zu kleinen Zellklumpen, die in der Fachsprache „embryoid bodys“ genannt werden. Aus diesen können sich spontan die verschiedensten Zelltypen differenzieren: sich rhythmisch kontrahierende Herzmuskelzellen, pigmentierte Epithelzellen, Insulin-produzierende Zellen oder Nervenzellen. Die Zellen werden anhand ihrer Morphologie bzw. ihrer spezifischen Oberflächenproteine charakterisiert. Allerdings sind die so erhaltenen Kulturen stets ein heterogenes Gemisch verschiedener Zelltypen.

2.6. ES-Zellen und ihre mögliche Totipotenz

Kürzlich wurde, wie bereits erwähnt, von einem Forscherteam der Universität Pennsylvania eine Arbeit veröffentlicht, in der die Entwicklung von Eizellen aus Stammzellen *in vitro* beschrieben wird.¹ Diese Eizellen differenzieren sich spontan bzw. aus nicht erkannter

Ursache zu frühen Embryonen des Morula- und Blastozystenstadiums. Interessant ist, dass im Gegensatz zu den nuklearen Transfermethoden des Klonens die Expression wichtiger Transkriptionsfaktoren wie Oct4 in den Blastozysten nicht verändert sind. Ob es allerdings zu Veränderungen epigenetischer Vorgänge („imprinting“) kommt, die entscheidend sind für die weitere normale Entwicklung des Organismus, wurde nicht überprüft. Die parthenogenetische (und somit artifizielle) Entstehung der Blastozysten wird die unmittelbare medizinische Verwendbarkeit dieser Erkenntnisse nicht erleichtern.

2.7. Gezieltes Differenzieren von ES-Zellen

Die spontane *in vitro* Differenzierung aus „embryoid bodies“ ist kein effizienter Weg, um reine Kulturen spezifischer Zelltypen zu produzieren. Einer der Schwerpunkte in der embryonalen Stammzellforschung ist es daher, reine Populationen von spezialisierten Zellen zu produzieren. Dies ist eine Voraussetzung für die therapeutische Anwendung, da ES-Zellen natürlich ein dynamisches biologisches Material darstellen und Teratome bilden. Es gibt zwei Ansätze – die auch kombiniert werden –, mit denen man versucht, Zellen gezielt in die Differenzierung zu treiben.

- Die erste und häufigste Methode ist, die Kulturbedingungen zu verändern, wie zum Beispiel die Faktoren in der Nährlösung. Man versucht das Wachstum bestimmter Zelltypen zu stimulieren, indem man spezifische Wachstumsfaktoren in das Kulturmedium gibt. Zur Zeit werden komplexe „Cocktails“ von Wachstumsfaktoren getestet, bzw. mehrstufige Protokolle erstellt.

- Die zweite Möglichkeit, unreife ES-Zellen in die Differenzierung zu treiben, ist, in die Zelle ein Fremdgen einzuschleusen. Dies wird routinemäßig im Labor mit Retroviren gemacht, die sich in die DNA integrieren. Mithilfe dieses eingeschleusten Gens können zelltyp-spezifische Gene aktiviert werden.

Ein weiterer Ansatz ist, aus einer heteroge-

nen Zell-Population die gewünschten Zelltypen zu isolieren; hier gibt es zwei Möglichkeiten:

- Man kann bestimmte Zellen (z. B. Nervenzellen), die einen spezifischen Marker aufweisen, aus der heterogenen Population „aufreinigen“.
- Weiters kann man die Zellen genetisch manipulieren, indem man einen Selektionsmarker, wie z. B. ein Resistenzgen für ein bestimmtes Antibiotikum in die Zellen einbringt, das nur in den gewünschten differenzierten Zellen angeschaltet wird.

2.8. Erste experimentelle Erfolge im Tiermodell

Neuere Studien mit ES-Zellen aus der Maus zeigen, dass man das gezielte Differenzieren von ES-Zellen schon besser im Griff hat. Die ersten therapeutischen Erfolge im Tiermodell wurden erzielt: ES-Zellen der Maus können *in vitro* gezielt in Dopamin und Serotonin produzierende Nervenzellen und in Insulin produzierende Pankreaszellen differenziert werden. Damit rückt eine Behandlungsmöglichkeit für Zuckerkrankheit und neurodegenerative Erkrankungen näher.

2.8.1. Zuckerkrankheit (Diabetes)

Diabetes stellt eine der häufigen chronischen Erkrankungen in industrialisierten Gesellschaften dar und hat lebenslange gravierende Folgen für die Betroffenen. Zugrunde liegt beim Typ 1 Diabetes die Zerstörung der Insulin produzierenden Inselzellen im Pankreas (Bauchspeicheldrüse) durch das eigene Immunsystem. Die heterologe Transplantation von Inselzellen hat bislang nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt. Es gelang nun in der Maus, aus ES-Zellen gezielt Insulin-produzierende Zellen zu differenzieren. *In vitro* ordnen sich diese Zellen zu dreidimensionalen Strukturen, die den Inselzellen im Pankreas ähneln. Diese Zellen können durch Erhöhung des Zuckergehalts in der Kulturschale zur Produktion von Insulin

angeregt werden. Transplantiert man diese Zellen in eine kranke Maus (Diabetes kann im Mausmodell künstlich induziert werden), so ordnen sich die Zellen in inselartigen Strukturen an und verbessern die Symptome der kranken Mäuse⁵. Eine ähnliche Arbeit⁶ zeigt aber auch, dass die Insulin-Produktion der transplantierten Zellen mit der Zeit verschwindet und auch die behandelten Mäuse sterben, allerdings eben etwas später als die Kontrollmäuse.

2.8.2. Morbus Parkinson

Ursache von Morbus Parkinson ist das progressive Absterben von Nervenzellen in den tiefen Hirnregionen, welche den Signalbotenstoff Dopamin produzieren. Durch den resultierenden Dopaminmangel kommt es zu schweren Bewegungsstörungen. Medikamentöser Ersatz des Dopamins ist nur bedingt möglich, und kann die Symptome lediglich teilweise unterdrücken. Versuche mit Transplantation von fetalem Gewebe hat beim Menschen nicht zu dem erwarteten Erfolg geführt. Einer amerikanischen Gruppe ist es nun gelungen, aus ES-Zellen Nervenzellen gezielt zu generieren, die nicht nur Dopamin produzieren, sondern auch nach Implantation in das Rattenhirn Synapsen bilden können. Diese Zellen können im Mausmodell die Symptome eliminieren.⁷

2.8.3. Querschnittslähmung und Multiple Sklerose

Die Lähmung der unteren Körperhälfte oder des gesamten Körpers vom Hals abwärts entsteht durch Läsion des Rückenmarkes mit permanenter Unterbrechung der Reizleitung vom Gehirn zu den peripheren Nerven durch Verletzungen oder Tumore. Derzeit gibt es dafür keine wirksame Therapie. Neuronale differenzierte ES-Zellen der Maus, die einer Ratte einige Tage nach einer traumatischen Verletzung in das Rückenmark eingepflanzt wurden, können zur Bildung von neuem Nervengewebe führen. Die Tiere waren vor der Operation völ-

lig querschnittsgelähmt, nach der Behandlung stellte sich die Funktion der Hinterbeine zum Teil wieder ein.⁸

Auch im Kampf gegen die multiple Sklerose zeigen sich erste Erfolge im Tiermodell. Bei der multiplen Sklerose greift das fehlgesteuerte Immunsystem die Umhüllung der Nervenzellen (Myelinscheide, entspricht einer Nervenisolierung) an, die Signalübertragung der Nerven ist gestört – mit katastrophalen Folgen für den MS-Patienten. Im Tiermodell für Multiple Sklerose können *in vivo* transplantierte Nervenzellen von Ratten remyelinisieren.⁹

Einer der Schwerpunkte in der ES-Zellforschung ist nun, die Differenzierung von menschlichen ES-Zellen zu steuern. Die Ergebnisse sind hier noch nicht sehr weit fortgeschritten, doch bilden Versuche zur Steuerung der Differenzierung derzeit einen Forschungsschwerpunkt.

2.9. Anwendungszwecke von humanen Stammzellen und Forschungsziele

Die vielversprechendste, aber auch meistdiskutierte Anwendung von ES-Zellen ist ihre potenzielle Verwendung bei Zelltransplantationstherapien in der regenerativen Medizin. Befürworter der ES-Zellforschung denken, dass humane ES-Zellen auch in den folgenden Bereichen von Nutzen sein könnten:

- Forschung an humanen ES-Zellen erlauben neue Einblicke in frühe Entwicklungsprozesse, die nicht direkt am humanen Embryo untersucht werden können oder wo keine Rückschlüsse vom Tiermodell möglich sind. Der Einfluss von äußeren Faktoren wie von Medikamenten und Umwelteinflüssen auf die Embryonalentwicklung könnte analysiert werden. Grundlagenforschung an humanen ES-Zellen könnte somit zu einem besseren Verständnis von Entwicklungsanomalien, Infertilität und Fehlgeburten führen.

- Detaillierte Tests tausender neuer potentieller Medikamente (sogenanntes screening) oder toxikologische Untersuchungen könnten an ES-Zellen und deren Derivaten *in vitro* durch-

geführt werden. An humanen Zellkulturen erzielte Daten werden weit zuverlässiger auf den Menschen übertragbar sein als die bislang in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse.

- Forschung an ES-Zellen würde zu einem besseren Verständnis von Proliferation, Differenzierung und Reprogrammierung von Zellen und dem zugrundeliegenden molekularen Mechanismus führen.

- ES-Zellen in der Gen-Therapie: In der Maus ist es möglich, *in vitro* ES-Zellen genetisch zu verändern, d. h. Gene auszuschalten oder durch andere zu ersetzen. Stammzellen (auch hämatopoetische, AS-Zellen) könnten somit als Vektoren in der Gentherapie genutzt werden.

2.10. Probleme mit ES-Zellen

Die Ergebnisse von Zelltherapie bei Tieren geben Anlass zur Hoffnung, doch ist die klinische Anwendung von ES-Zellen noch nicht in nächster Zukunft absehbar. Die Transplantation von fremden Zellen in ein beschädigtes oder krankes Organ bringt einige Probleme und Risiken mit sich, die größtenteils auch im Tierversuch noch nicht geklärt sind:

- **Teratom oder Teratokarzinom:** Das schon oben angesprochene Teratom ist ein Tumor, der aus einer Mischung unterschiedlichster Zelltypen besteht: Knorpel, Zähne, Haare usw. Das Teratokarzinom ist die kanzerogene Form. Schon eine sehr kleine Anzahl an undifferenzierten ES-Zellen reicht aus, um in der Maus Teratome zu generieren. Bei der Transplantation von Zellen, die aus ES-Kulturen etabliert wurden, besteht die Gefahr der Kontamination mit undifferenzierten ES-Zellen, die im Empfänger zu Teratomen heranwachsen können.

- **Abstoßungsreaktion:** Der menschliche Körper besitzt ein Immunsystem, welches fremde Zellen erkennt und abstößt, wie zum Beispiel nach der Transplantation von Organen oder Zellen eines anderen Individuums (heterologe Transplantation). Eine Stammzelltherapie müsste daher mit einer Langzeitbehandlung mit Immunsuppressiva einhergehen, was zu ei-

nem größeren Infektions- und Krebsrisiko führen würde. Eine Möglichkeit, dies zu umgehen, wäre das Etablieren von ES-Zellbanken. Hier könnten die für jeden Patienten passenden Spenderzellen gefunden werden. Allerdings wären dafür tausende ES-Zelllinien notwendig.

Der Zellkerntransfer somatischer Zellen in der regenerativen Medizin gilt als eine Möglichkeit zur Vermeidung der immunologischen Probleme nach der Transplantation. Diese Methode würde die Möglichkeit eröffnen, aus der Körperzelle eines Patienten und einer entkernten Eizelle ES-Zellen mit dem Erbgut des Patienten zu erhalten, die bei einer Transplantation keine immunologischen Probleme hervorrufen würden.

- **Infektionen:** Es besteht die Gefahr, dass über das Kulturmedium Viren in die ES-Zellen gelangen. Humane ES-Zellen werden auf Fibroblasten (Bindegewebszellen) homogenisierter Embryos („feeder layer“) von Mäusen kultiviert. Das Risiko, das von den endogenen Viren der Maus ausgeht, ist nicht einschätzbar (vergleichbar mit dem Risiko einer Xenotransplantation). Beim Kultivieren von ES-Zellen aus der Maus ist es gelungen, den „feeder layer“ durch Zugabe des Faktors LIF (leukemic inhibitor factor) zu ersetzen. Beim Menschen gelang es erst einer Gruppe, ES-Zellen ohne „feeder layer“ oder mit einem humanen „feeder layer“ zu ziehen¹⁰. Der Großteil der heute existierenden humanen Stammzellen ist mit tierischem Material, wie „feeder layer“ oder Serum in Kontakt gekommen.

- **Genetische Instabilität:** Obwohl humane ES-Zelllinien genetisch verhältnismäßig stabil sind, kommt es wie bei jeder Zelllinie mit der Zeit zur Akkumulation von Mutationen. Transplantation von solchen Zellen könnte daher langfristig zu Krebs führen und stellt ein schwer zu kontrollierendes Risiko dar.

- **Epigenetik:** ES-Zellen sind epigenetisch instabil und somit ist es auch die Kontrolle der Genexpression. Auch dies stellt ein potentielles Krebsrisiko dar.

Es gibt daher mehrere Möglichkeiten, wie

ES-Zellen oder deren Derivate zu Krebs führen könnten. Um das tatsächliche Risiko für die Tumorbildung zu bestimmen, sollten Langzeitversuche im Tiermodell durchgeführt werden. Die meisten bisherigen Arbeiten mit ES-Zellen erstrecken sich nur über einen relativ kurzen Zeitraum. Auch wenn die Bildung von Teratomen nicht beobachtet wird, so ist der Zeitraum zu kurz, um ein späteres Krebsrisiko ausschließen zu können.

2.11. Ethische Aspekte

Eines der Hauptargumente gegen die Entwicklung von auf ES-Zellen basierenden neuen Therapien ist ein ethisches, da zur Gewinnung von ES-Zellen Embryonen zerstört werden müssen. Die Forschung an humanen ES-Zellen stellt die Gesellschaft vor die Frage nach der Definition von menschlichem Leben und nach dem moralischen Status des Embryos. In der Entwicklung von Stammzelltherapien könnten die AS-Zellen eine ethisch unbedenkliche Alternative zu den ES-Zellen darstellen. Im Gegensatz zu der Forschung an ES-Zellen, die auf eine nun schon über 20-jährige Tradition zurückblicken kann, ist die AS-Zellforschung mit ihren jungen und aufsehenerregenden Ergebnissen (siehe unten) noch in ein geringeres Basiswissen eingebettet. Wissenschaftler beschäftigen sich nun auch zunehmend mit AS-Zellen.

3. Adulte Stammzellen

Wie alle Stammzellen haben AS-Zellen die Fähigkeit, sich selbst zu erneuern und sich in reife Gewebe zu entwickeln. Stammzellen entwickeln sich über sogenannte Progenitorzellen (das sind Zellen, die schon determiniert sind, sich in ein bestimmtes Gewebe zu entwickeln) in differenzierte Zellen. AS-Zellen sind allerdings im Körper in nur geringer Menge vorhanden. Die frühe Forschung mit AS-Zellen konzentrierte sich auf haematopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark, was

heute schon sehr gut charakterisiert ist. Man schätzt, dass eine haematopoetische (blutbildende) Stammzelle auf 10.000 Knochenmarkszellen¹¹ vorkommt. Heute weiß man, dass Stammzellen in den meisten Organen des Körpers vorkommen, möglicherweise mit Ausnahme des Herzens. Üblicherweise macht die Stammzellpopulation höchstens 1% – 2% der gesamten Zellzahl eines Organs aus. Durch asymmetrische Zellteilungen können Stammzellen die entsprechende Anzahl an differenzierten Zellen sowie Tochter-Stammzellen produzieren, die die gleichen Eigenschaften wie die ursprüngliche Stammzelle besitzen. Sehr wichtig für die Fähigkeit der Stammzellen, in einem undifferenzierten Zustand zu verweilen, ist ihre Umgebung, ihre sogenannte „Nische“. Die „Nische“ ist eine Sub-Population von Gewebszellen und extrazellulären Substraten, welche das Überleben der Stammzellen im undifferenzierten Zustand ermöglicht. Interaktionen mit anderen Zelltypen und Bestandteilen der extrazellulären Matrix bewirken auch die Weiter-Entwicklung der Stammzellen zu differenzierten Zellen. Einer der am besten studierten Rezeptoren der extrazellulären Matrix ist das Protein b1-Integrin, das besonders für epidermale Stammzellen wichtig ist. Integrine halten die Zellen in ihrer „Nische“; wenn Integrine fehlen, verlassen die Stammzellen ihre „Nische“ durch Differenzierung oder natürlichen Zelltod (Apoptose).

3.1. Plastizität von AS

Bis vor Kurzem wurde angenommen, dass sich gewebs-spezifische Stammzellen nur im Gewebe ihres Ursprungs entwickeln können. Publikationen in der letzten Zeit haben diese Annahme aber in Frage gestellt. Es wurde gezeigt, dass sich Zellen aus dem Knochenmark offensichtlich durch Transdifferenzierung in Leber-, Herzmuskel-, Nieren-, oder Nervenzellen verwandeln können. Die meisten dieser Arbeiten entstanden durch den Nachweis von Y Chromosom-tragenden (männlichen) Zellen

in einem weiblichen Empfänger nach einer männlichen Knochenmarksspende (in Tieren und Menschen). Bisweilen wurden auch Markergene verwendet, die durch Farbmarkierung die Transdifferenzierung der transplantierten Zellen anzeigen. Schwieriger war es schon, die Funktionalität dieser transplantierten Stammzellen zu zeigen. Einer Arbeitsgruppe ist dies durch die Heilung einer potenziell tödlichen Lebererkrankung in der Maus durch Knochenmarkstransplantation gelungen.¹² Hingegen konnten heuer 2 Arbeitsgruppen an dem gleichen Modell nachweisen (s. u.), dass die Leber durch Zellfusion (Zellverschmelzung) und nicht durch Transdifferenzierung „gerettet“ wurde. Allerdings wurden in anderen Studien, so z. B. an einer Patientin mit postpartum Thyroiditis, sehr wohl Zellen in der Schilddrüse mit je einem X und einem Y Chromosom entdeckt, die offensichtlich vom Fetus stammten und durch Transdifferenzierung und nicht durch Fusion entstanden sind.¹³ Ein weiterer wichtiger Schritt zur Aufklärung des Phänomens der Plastizität von Stammzellen wäre es, den Prozess der Transdifferenzierung als einen natürlichen Prozess nachzuweisen, der nicht nur anhand *ex vivo* manipulierter Zellen vor der Transplantation gelingt.

3.2. Forschungsziele und Anwendungszwecke der AS-Zellen

Da in den letzten Jahren intensiv an AS-Zellen geforscht wurde, sollen im Folgenden einige Beispiele für neue Entwicklungen und therapeutische Erfolge im Bereich der AS-Zellenforschung präsentiert werden:

3.2.1. Haematopoietische Stammzellen

Seit über 40 Jahren weiß man, dass haematopoetische Stammzellen (HSC) für die Blutbildung verantwortlich sind.¹⁴ HSC Transplantationen werden in vielen Kliniken routinemäßig an Krebspatienten und Menschen mit schwerwiegenden Störungen im Blut-, bzw.

Immunsystem durchgeführt. Daneben wurde im Knochenmark eine Mesenchymale Stammzelle (MSC) identifiziert, die für die Bildung von Knochen, Knorpel, Fett, Bindegewebe und für das retikuläre Netzwerk, das die Blutbildung unterstützt, mitverantwortlich ist¹⁵. Zusätzlich konnte im Knochenmark eine weitere Stammzelle isoliert werden, die sich in Gefäßendothelzellen (Endothelzellen bilden die Innenschicht der Blutgefäße) differenzieren kann¹⁶.

Neuere Erkenntnisse, die an Tiermodellen, vor allem in der Maus, gewonnen wurden, lassen den Schluss zu, dass HSCs und MSCs nicht nur das Potenzial haben, zu Blutzellen zu differenzieren, sondern auch noch in die meisten (wenn auch nicht alle) anderen Zelltypen der drei Keimblätter. So können sich aus HSCs neue Gefäße in ischämisch geschädigten Geweben bilden.¹⁷ Aus AS-Zellen entwickelte Vorläuferzellen sind in der Lage, substantielle Gewebserneuerung zu bewerkstelligen,¹⁸ wenn sie in infarzierte Herzmuskelareale von Ratten injiziert werden.

Auch beim Menschen konnte nachgewiesen werden, dass Stammzellen aus dem Knochenmark *in vivo* Endothelzellen bilden können¹⁹. Humane AS-Zellen aus dem Knochenmark können nach Induktion mit einem Wachstumsfaktor zur Therapie eines Herzinfarktmodells an der Ratte eingesetzt werden. Dieser Effekt war möglich durch die Differenzierung der AS-Zellen in Vorläuferzellen von Blutgefäßzellen (Angioblasten), die dann Blutgefäße in den geschädigten Infarktzone bildeten.

Nach Injektion von autologem menschlichem Knochenmark in die Herzkranzgefäße von humanen Herzinfarktpatienten konnten funktionelle Besserungen festgestellt werden²⁰, jedoch steht der Beweis in diesem Falle noch aus, dass der Effekt auf den Einsatz der AS-Zellen zurückzuführen ist.

3.2.2. Mesenchymale Adulte Progenitor Zellen

Kürzlich hat die Entdeckung einer seltenen Form der MSCs Aufsehen erregt, die sogenann-

ten Mesenchymalen Adulten Progenitor Zellen (MAPCs). Dabei handelt es sich um die jüngsten, aber erfolgsversprechendsten Hoffnungsträger der AS-Zellen, die eine Potenz ähnlich den ES-Zellen besitzen. Humane MAPCs haben das Potential für mehr als 80 Teilungen (Passagen) in der Kultur. Diese Stammzellen können sich *in vitro* in Zellen sämtlicher Keimblätter differenzieren²¹. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass nach Injektion von MAPCs in Blastocysten der Maus *in vivo* fast alle Gewebe generiert werden können. Weiters ist bemerkenswert, dass MAPCs auch nach mehr als 100 Passagen keinen Verlust der Telomerenlängen zeigen (Bisher wurde dies nur in ES beobachtet).

Die MAPCs ließen sich aus dem Knochenmark von Patienten isolieren, *in vitro* vermehren und dann direkt oder in modifizierter Form demselben Patienten zurücktransplantieren. Im Gegensatz zu ES-Zellen gibt es hier keine Abstoßungsreaktion, und auch die Gefahr von Tumorbildung ist nicht vorhanden. Leider ist die Identifikation der Zellen aus dem Knochenmark nicht einfach, da die MAPCs sehr selten sind.

3.2.3. Stammzellen aus der Leber

Die Leber hat eine sehr große regenerative Kapazität. Wenn es zu einer massiven Schädigung der Leber kommt, werden AS-Zellen in der Leber aktiviert, die sich im Bereich der kleinen Gallengänge befinden, die sogenannten „oval cells“. Diese vermehren die Population der Gallengangszellen, bevor sich diese in Leberzellen entwickeln.²² Es wurde festgestellt, dass diese „oval cells“ Marker von haematopoetische Zellen exprimieren. Kürzlich konnte nachgewiesen werden, dass „oval cells“ bzw. Leberzellen von zirkulierenden Knochenmarkszellen abstammen. Die Fähigkeit von Knochenmarkszellen, eine metabolische Leberschädigung zu heilen, wurde in Mäusen gezeigt, die an Tyrosinämie erkrankt waren (durch Ausschaltung des Gens *FAH*). Dadurch konnte gezeigt werden, dass haematopoetische

Stammzellen eine voll funktionierende Stammzellpopulation für Leberzellen darstellen.

Im Menschen konnte ebenfalls nachgewiesen werden, dass Leberzellen sich aus Knochenmarkszellen entwickeln können. Es wurden Leberzellen von männlichen Patienten, die sich vorher einer Lebertransplantation von weiblichen Spendern unterzogen hatten, entnommen und auf das Vorkommen von Y-Chromosomen untersucht.²³ Diese konnten tatsächlich nachgewiesen werden, und zwar in bis zu 40% der Leber bzw. Gallengangszellen des Empfängers. Allerdings wurde kürzlich nachgewiesen, dass die meisten durch Transplantation von Knochenmarkszellen entstandenen Leberzellen Chromosomen von Spender und Empfänger enthielten, d. h. nicht durch Differenzierung, sondern durch Fusion entstanden sind. Die Zellkerne der Knochenmarkszellen werden offensichtlich im Rahmen der Fusion mit Leberzellen reprogrammiert²⁴ (siehe unten).

3.2.4. Experimentelle Evidenz von adulten neuronalen Stammzellen und deren Plastizität

Lange Zeit galt es als gesicherte Meinung, dass sich Nervenzellen im Bereich des Zentralnervensystems nicht teilen können. Unter normalen Umständen gibt es im Gehirn 3 Arten von Zellen und ihre Vorläuferzellen: neuronale Vorläuferzellen, die sich in Nervenzellen entwickeln und Gliale Vorläufer, die sich in Astrocyten und Oligodendrocyten entwickeln. Astrocyten sind mechanische und metabolische Stützzellen; Oligodendrocyten sorgen für die Myelinscheide (Fettschicht) um die Axone der Nervenzellen, wodurch sich die Übertragungsgeschwindigkeit der Nervenzellen erhöht. Erst in den letzten 6 Jahren zeigte sich, dass es im Säugergehirn sehr wohl Stammzellen gibt und diese drei Hauptzellen generieren können.²⁵

Es wurden drei Populationen von adulten neuronalen Stammzellen in Gehirnen von Säugern charakterisiert (im Bereich der ven-

trikulären Zone,²⁶ der subventrikulären Region²⁷ und im Hypocampus²⁸).

Diese adulten neuronalen Stammzellen kann man *in vitro* als sogenannte Neurosphären (Zellaggregate neuronaler Stammzellen) kultivieren. Wenn man Neurosphären in serumfreiem Medium mit spezifischen Wachstumsfaktoren kultiviert, kann man sie in Populationen aller drei verschiedenen neuronalen Gewebe,²⁹ aber auch in haematopoetische Zellen differenzieren.

Durch Erzeugung chimärer Hühner mit AS-Zellen aus der Maus konnte gezeigt werden, dass diese blau angefärbten AS-Zellen sich in verschiedene Gewebe wie Leber, Magen und Niere entwickeln konnten.³⁰ Allerdings konnte noch nicht gezeigt werden, dass sich neuronale Stammzellen normalerweise im Organismus in andere Gewebe differenzieren. Weiters wurde nachgewiesen, dass neurale Stammzellen sich *in vitro* in alle haematopoetischen Linien entwickeln konnten.³¹ Der Beweis für das Potential neuronaler Stammzellen, auch unter normalen Bedingungen haematopoetische Zellen zu bilden, ist jedoch ebenfalls noch nicht gelungen.³²

3.3. Vorteile von AS-Zellen

Die AS-Zellen besitzen in der Praxis zwei besondere Vorteile gegenüber den ES-Zellen. Es kommt bei einer Transplantation nicht zu Abstoßungsreaktionen des Organismus, da die Zellen dem Patienten selbst entnommen werden können. Ein weiterer Vorteil ist, dass AS-Zellen keine Teratome bilden, wie dies ja bei ES-Zellen der Fall ist.

3.4. Probleme mit AS-Zellen

3.4.1. Schwierigkeit der Identifikation und Charakterisierung von AS Zellen

Anders als ES-Zellen, die durch ihren Ursprung definiert sind, gibt es für AS-Zellen kei-

ne einheitliche Definition. Wahrscheinlich sind es nicht differenzierte Zellen aus der Fetalentwicklung, die unter dem Mikroskop von differenzierten Zellen nicht zu unterscheiden sind. Daher macht man sich sogenannte Stammzell-Marker zunutze. Das sind spezialisierte Oberflächenproteine (sogenannte Rezeptoren), die für die Kommunikation der Zellen untereinander verantwortlich sind. Jede Zelle, so auch die Stammzelle, hat eine bestimmte Kombination von Rezeptoren an ihrer Oberfläche, sodass es möglich wird, anhand dieser Kombination die Zellen voneinander zu unterscheiden. Leider gibt es noch keinen Marker, der allein pluripotente Stammzellen erkennt. Genau hier liegt aber auch die Schwierigkeit, denn oft sind Stammzellen nur durch eine größere Kombination von Markern zu erkennen, was in der Anwendung sehr aufwendig ist. Um eine AS-Zelle als Stammzelle zu definieren, muss ihre Klonalität nachgewiesen werden. Es muss also gezeigt werden, dass die betreffende Stammzelle zur Selbsterneuerung während des gesamten Lebens des Organismus fähig ist. Weiters sollte eine AS-Zelle in der Lage sein, eine Reihe von genetisch identen Vorläuferzellen hervorzubringen, die sich dann in die verschiedenen Zellen des entsprechenden Gewebes differenzieren können. Genau das aber zu zeigen, ist *in vivo* sehr schwierig.

3.4.2. Im Vergleich zu ES-Zellen sind die AS-Zellen nicht unbegrenzt in Kultur zu halten

Einige AS-Zellen können sich lange Zeit ohne erkennbare Anzeichen der Seneszenz teilen.³³ Andere AS-Zellen kommen in Seneszenz, wenn sie in Kultur gehalten werden. Dieses Problem könnte allerdings darauf zurückzuführen sein, dass für viele AS-Zellen noch nicht die geeigneten Kulturbedingungen gefunden werden konnten. Stammzellen aus dem Knochenmark können z. B. in 6 Wochen um 1×10^7 vermehrt werden³⁴ und sind die bevorzugte Quelle für autologe Transplantation.

3.4.3. Nachweis der Plastizität von Stammzellen

Der Begriff Plastizität bedeutet, dass AS-Zellen eines bestimmten Gewebes sich in differenzierte Zellen eines anderen Gewebes entwickeln können. Um diese Plastizität experimentell nachzuweisen, ist es notwendig, die AS-Zellen in ihre neue Umgebung verfolgen zu können. Dafür müssen AS-Zellen aus einem Organismus entnommen werden, deren Zellen mit einem genetischen Marker versehen sind. Durch dieses molekulare Erkennungsmerkmal ist es möglich zu zeigen, dass AS-Zellen die morphologischen und biochemischen Parameter des neuen Gewebes übernommen haben. Die Plastizität der AS-Zellen ist im wissenschaftlichen Feld umstritten (siehe unten).

4. Conclusio

4.1. Wissenschaftliche Debatte

In der wissenschaftlichen Gemeinschaft findet derzeit eine Debatte statt, ob für die Entwicklung von Stammzelltherapien ES-Zellen oder aber AS-Zellen ein höheres Potential aufweisen. In den letzten Jahren wurden die Vertreter der AS-Zellforschung durch Experimente bestärkt, die den AS-Zellen eine unglaubliche Plastizität zugesprochen haben. Ihr Potential wurde daher denen der ES-Zellen gleichgesetzt. Allerdings wird im Moment darüber diskutiert, ob es sich hier nicht um eine inhärente Eigenschaft der Zellen handelt, oder es ist so, dass sie die Fähigkeit zur Umprogrammierung erst dadurch erwerben, dass sie im Gewebe mit anderen Zellen fusionieren und sich gewissermaßen ein zweites Genom einverleiben. Zwei neue Arbeiten zeigen, dass sich Stammzellen aus dem Knochenmark durch die Fusion mit reifen Leberzellen³⁵ in spezialisierte Leberzellen umwandeln können. Diese Beobachtungen scheinen frühere Studien zu re-

lativieren, die gezeigt hatten, dass Knochenmarkszellen sich in Leberzellen transdifferenzieren und somit eine hohe Plastizität aufweisen. Manche glauben nun, dass diese Arbeiten die Nutzbarkeit von AS-Zellen in Frage stellen. Andere meinen aber, dass das Potential der AS-Zellen für eine mögliche Therapie deswegen aber noch nicht als geringer eingeschätzt werden darf. Wichtig ist, dass die Therapie funktioniert (funktionstüchtige Zellen), der Mechanismus (Fusion oder Transdifferenzierung) sei weniger von Bedeutung. Außerdem könnten fusionierende Stammzellen als Vektor für Gene in der Gentherapie eingesetzt werden. Schlussendlich ist es noch vollkommen unklar, ob alle AS-Zellen, oder nur Knochenmarkszellen speziell in der Leber ihre Identität durch Zellfusion verändern. Tatsächlich zeigt eine weitere Arbeit, dass die Transplantation von Knochenmark zu einer Regeneration der Pankreas ohne Auftreten von Zellfusionen im Diabetesmodell der Maus führen kann. Die Zellen, die sich nach der Knochenmarkstransplantation im Pankreas der kranken Maus angesiedelt hatten, schienen außerdem die Regeneration der eigenen Pankreaszellen stimuliert zu haben³⁶. In Zukunft könnte es möglich sein, die AS-Zellen im Körper des Patienten selbst zu Wachstum und Differenzierung zu stimulieren, sodass das körpereigene Regenerationspotential des Patienten unterstützt wird.

Die Stammzelltherapie steht ganz am Anfang ihrer Entwicklung. Die Realisierbarkeit von Heilerfolgen ist heute noch ungewiss, auch wenn diverse Ansätze im Tierversuch als erfolgsversprechend beurteilt werden können. Aus wissenschaftlicher Sicht lässt sich nicht eindeutig sagen, welche Zellen, die AS-Zellen oder ES-Zellen geeigneter für Therapien sind: beide weisen Vor- und Nachteile auf.

4.2. Ethische Kontroverse

Befürworter der ES-Zellforschung bezeichnen die ES-Zellen als vielversprechender im Vergleich mit den sehr jungen Entwicklungen

in der Forschung an AS-Zellen. Es wird argumentiert, dass es wissenschaftlich wichtig wäre, diesen Forschungszweig voranzubringen. Ergebnisse aus der Forschung mit AS-Zellen hingegen wären noch zu neu und zu wenig Grundlagenwissen sei vorhanden, um ihr Potential einschätzen zu können. Tatsächlich befindet sich aber auch die ES-Zellforschung noch in den Kinderschuhen, d. h. vornehmlich im Grundlagenstadium, und eine mögliche klinische Anwendung liegt noch in weiter Ferne. Der Stand der Forschung wird häufig tendenziös und verkürzt dargestellt. Auch wird mit der Verwendung des Schlagwortes „Heilung für Millionen“ von unzähligen Krankheiten allzu hohe Erwartungen und Hoffnungen in diese Technik geweckt und ein großer Vertrauensvorschuss geschürt. Es steht außer Zweifel, dass die Heilung kranker Menschen oder die Linderung von Leiden ein moralisches Gut ist. Schwierig wird es hier aber, weil dieses Gut gegen andere Güter abgewogen werden muss. Die Debatte um den Einsatz von humanen ES-Zellen in der Forschung kreist zum größten Teil darum, ob der Embryo einen moralischen Status hat, der seine „Verwendung“ in der medizinischen Forschung verwehrt, oder nicht. Ist er mit einer Person gleichzusetzen, darf er nicht in dieser Weise instrumentalisiert werden. Auch andere, vor allem sozial-ethische Fragen tauchen auf.

In der Frage nach dem moralischen Status des Embryos kann in unserer pluralistischen Gesellschaft nur sehr schwer ein Konsens gefunden werden. Vereinfacht kann man zwischen drei Positionen unterscheiden: (1) Der Embryo besitzt den vollen moralischen Status, daher die absolute Schutzwürdigkeit, d. h. er ist unantastbar; (2) Der Embryo hat in den verschiedenen Entwicklungsstadien einen unterschiedlichen moralischen Status, was zu einer abgestuften Schutzwürdigkeit führt oder: (3) Der Embryo besitzt gar keinen moralischen Status und ist zu keinem Zeitpunkt und in keiner Weise schutzwürdig. Befürworter der ES-Zellforschung und des damit eng verknüpften therapeutischen

Klonens halten Embryos in der Regel für schützenswert, aber eben nicht uneingeschränkt. Sie sehen eine utilitaristische Güterabwägung für zulässig an und heben den Dienst am Leben und der Medizin als hochrangigen Zweck hervor. Die letzten Positionen relativieren das Lebensrecht ziemlich stark. Was bleibt wirklich von ihm? Wenn man für das kategoriale Gut Leben die Abwägung zulässt, dann hört es auf, kategorial zu sein. Der angebliche „Zellhaufen“ trägt von Anfang an das volle Lebensprogramm für seine Entwicklung als Mensch und ist daher eine Person. Die erste Position ist also die einzige, die mit sich selbst und mit dem naturwissenschaftlichen Befund des Embryos als Mensch konsequent ist.

Bei einer Zulassung der embryonenverbrauchenden Forschung wird es außerdem zu einem steigenden Bedarf an Embryonen kommen, die zusätzlich als biologisches Verbrauchsmaterial erzeugt werden müssten. Hier handelt es sich um eine zunehmende Instrumentalisierung von menschlichem Leben. Das Leben des Embryos, aber auch der Frau im Hinblick auf die Eizellspende wird dann nur noch unter dem Aspekt der Rohstofflieferanten gesehen.

Referenzen

- 1 HÜBNER K. et al., *Derivation of Oocytes from Mouse Embryonic Stem Cells*, Science (2003); Vol 300: 1251-1256
- 2 MARTIN G. R., *Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells*, Proc Natl Acad Sci U S A (1981); Vol 78: 7634-7638
- EVANS M. J., KAUFMAN M. H., *Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos*, Nature (1981); Vol 292: 154-156
- 3 THOMSON J. A. et al., *Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts*, Science (1998); Vol 282: 1145-1147
- 4 SHAMBLOTT M. J. et al., *Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells*, Proc Natl Acad Sci U S A (1998); Vol 95: 13726-13731
- 5 HORI Y. et al., *Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells*, Proc Natl Acad Sci U S A (2002); Vol 99: 16105-16110
- 6 LUMELSKY N. et al., *Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similar to Pancreatic Islets*, Science (2001); Vol 292: 1389-1393
- 7 STUDER L. et al., *Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats*, Nat Neurosci (1998); Vol 1: 290-295
- KIM J.-H. et al., *Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease*, Nature (2002); Vol 418: 50-56
- 8 LIU S. et al., *Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation*, Proc Natl Acad Sci U S A (2000); Vol 97: 6126-6131
- 9 BRÜSTLE O. et al., *Embryonic Stem Cell-Derived Glial Precursors: A Source of Myelinating Transplants*, Science (1999); Vol 285: 754-756
- 10 RICHARDS M. et al., *Human feeders support prolonged undifferentiated growth of human inner cell masses and embryonic stem cells*, Nat Biotechnol (2002); Vol 20: 933-936
- 11 WEISSMANN I. L., *Stem Cells: Units of Development, Units of Regeneration, and Units in Evolution*, Cell (2000); Vol 100: 157-168
- 12 LAGASSE E. et al., *Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo*, Nat Med (2000); Vol 6: 1229-34
- 13 SRIVATSA B. et al., *Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study*, Lancet (2001); Vol 358: 2034-2038
- 14 BECKER A. J. et al., *Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells*, Nature (1965); Vol 197: 452-454
- 15 PITTENGER M. F., MARSHAK D. R., *Regenerative mesenchymal stem cells of human adult bone marrow*, in: MARSHAK D. R., GARDNER D. K., GOTTLIEB D. eds., *Stem Cells*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor (2001), S. 349-373
- 16 SHI Q., *Evidence of circulating bone marrow-derived endothelial cells*, Blood (1998); Vol 92: 362-367
- 17 KALKA C. et al., *Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization*, Proc Natl Acad Sci (2000); Vol 97: 3422-3427
- 18 ORLIC D., *Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium*, Nature (2001); Vol 410: 701-704
- 19 GUNSILIUS E. et al., *Evidence from a leukaemia model for maintenance of vascular endothelium by bone-marrow-derived endothelial cells*, Lancet (2000); Vol 355: 1688-1691
- 20 STRAUER B. E., *Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction*, Dtsch Med Wochenschr (2001); Vol 126: 932-938
- 21 JIANG Y. et al., *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow*, Nature (2002); Vol 418: 41-49
- 22 ALISON M., *Liver stem cells: a two compartment system*, Curr Opin Cell Biol (2001); Vol 10: 710-715
- 23 THEISE N. et al., *Liver from bone marrow in humans*, Hepatology, (2000); Vol 32: 11-16
- 24 WANG X. et al., *Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes*, Nature (2003); Vol 422: 897-901
- 25 CAGE F. H., *Survival and Differentiation of Adult Neuronal Progenitor Cells Transplanted to the Adult Brain*, Proc Natl Acad Sci U S A (1995); Vol 92: 11879-11883
- JOHE K. K., *Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system*, Genes Dev (1996); Vol 10: 3129-3140
- MCKAY R., *Stem Cells in the Central Nervous System*, Science (1997); Vol 276: 66-71
- 26 MORSHEAD C. M., VAN DER KOOP K. D., *A new spin on neural stem cells?*, Curr Opin Neurobiol (2001); Vol 11: 59-65
- 27 LOIS C., ALVAREZ-BUYLLA A., *Long-distance neuronal migration*

- in the adult brain*, Science (1994); Vol 264: 1145-1148
- 28 ERIKSSON P. S. et al., *Neurogenesis in the adult human hippocampus*, Nat Med (1998); Vol 4: 1313-1317
- 29 GRITTI A. et al., *Multipotential stem cells from the adult mouse brain proliferate and self-renew in response to basic fibroblast growth factor*, J Neurosci (1996); Vol 16: 1091-1100
- 30 CLARKE D. et al., *Generalized Potential of Adult Neural Stem Cells*, Science (2000); Vol 288: 1660-1663
- 31 BJORNSSON C. et al., *Turning Brain into Blood: A Hematopoietic Fate Adopted by Adult Neural Stem Cells in Vivo*, Science, (1999); Vol 283: 534-537
- 32 MORSHEAD C. M. et al., *Hematopoietic competence is a rare property of neural stem cells that may depend on genetic and epigenetic alterations*, Nat Med (2002); Vol 8: 268-273
- 33 REYES M. et al., *Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells*, Blood (2001); Vol 98: 2615-2625
- COLTER D. C. et al., *Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow*, Proc Natl Acad Sci U S A (2000); Vol 97: 3213-3218
- 34 LANGE C., et al., *Hematopoietic reconstitution of syngeneic mice with a peripheral blood-derived, monoclonal CD34-, Sca-1+, Thy-1(low), c-kit+ stem cell line*, J Hematother Stem Cell Research (1999); Vol 8: 335-342
- 35 WANG X. et al., *Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes*, Nature (2003); Vol 422: 897-901
- VASSILOPOULOS G. et al., *Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion*, Nature (2003); Vol 422: 901-904
- 36 HESS D. et al., *Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration*, Nature Biotech (2003); Vol 21: 763-770

Kritische Überlegungen zum Klonen

Caroline HUTTER

Zusammenfassung

Durch die Methode des Kerntransfers wurden in den letzten Jahren die Möglichkeiten des biologischen Klonierens revolutioniert. Der Kerntransfer ermöglicht die Herstellung eines Klons aus jeder beliebigen Zelle eines Organismus, also auch aus einer somatischen Zelle eines Erwachsenen. Sie basiert auf der Reprogrammierung der genetischen Information einer differenzierten Körperzelle in das Embryonalstadium. Dieser Vorgang ist allerdings ein fehleranfälliger und ineffizienter Prozess. Die meisten klonierten Tiere sterben schon während der frühesten Entwicklungsphasen und auch jene Tiere, die überleben, haben ein abnormales Genexpressionsmuster, das zu mehr oder weniger schweren Defekten führt. Das reproduktive Klonieren von Menschen ist daher schon aus rein naturwissenschaftlichen Gründen strikt abzulehnen. Von dem reproduktiven wird das sogenannte therapeutischen Klonieren unterschieden, bei dem der Klon mit dem Ziel Stammzellen für therapeutische Zwecke (Transplantation autologer Zellen) zu isolieren im frühesten Embryonalstadium zerstört wird.

Schlüsselwörter: Reproduktives Klonen, Therapeutisches Klonen

Abstract

Cloning was revolutionised in the last couple of years by the development new technique called cell nuclear transfer (CNR). By using this method it is possible to derive a clone from any cell of an organism including adult somatic cells. The method is based on the reprogramming of the genetic information of a differentiated cell to the one of an embryonic state. This process is inefficient and error-prone. Most cloned animals die during the earliest stages of development, and also those animals that survive, exhibit an aberrant pattern of gene expression which leads to more or less severe defects. The reproductive cloning of humans therefore has to be refused even form a purely scientific point of view. Form reproductive cloning the so-called 'therapeutic' cloning is distinguished, during which the clone is destroyed at a very early stage of embryonic development to isolate stem cells for therapeutic purposes (transplantation of autologous cells).

Keywords: Reproductive Cloning, Therapeutic Cloning

Anschrift der Autorin: DDr. Caroline HUTTER,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder,
Große Mohrengasse 9, A-1020 Wien

Was ist Klonieren?

Biologisches Klonieren ist ein Überbegriff für verschiedene Methoden, mit denen genetisch idente Individuen hergestellt werden.¹ Klone gibt es auch in der Natur: In einzelligen Organismen wie Hefe und Bakterien entstehen Klone durch einfache Zellteilung. Durch die asexuelle Reproduktion vieler Pflanzen entsteht auch eine Gruppe genetisch identer Individuen. Eineiige Zwillinge entstehen durch Trennung des Embryos im Zweizellenstadium, in abgewandelter Form wird dieses „embryo splitting“ seit Jahren im Labor beim Klonieren von Rindern angewendet: Embryos im 4- und 8-Zellenstadium werden in Einzelzellen geteilt und diese werden in verschiedene Muttertiere implantiert. Eine weitere Methode, mit der man im Labor genetisch idente Tiere herstellen kann, ist der sogenannte Kerntransfer: Durch den Transfer des Kernes einer beliebigen Zelle des Körpers in eine Eizelle, der vorher der eigene Kern entfernt wurde, können Klone hergestellt werden (siehe Abbildung 1). Diese Methode revolutionierte in den letzten Jahren die Möglichkeiten des Klonierens. Auch das berühmte Schaf DOLLY wurde mit dieser Methode hergestellt.^{2,3}

Wie funktioniert Klonieren mittels Kerntransfer?

Klonieren mittels Kerntransfer basiert auf dem Auswechseln der genetischen Information einer Eizelle. Der Kern einer beliebigen Zelle des Organismus, den man klonieren möchte, wird isoliert und mit einer Eizelle fusioniert, deren Kern vorher entfernt wurde. Anschließend wird diese Zelle – die jetzt einem Embryo entspricht – zu Wachstum und Differenzierung stimuliert.

Der Kerntransfer ist keine neue Technik. In den 50er Jahren wurden mittels Kerntransplantation die ersten Klone von Fröschen hergestellt, und bereits in den 80er-Jahren wurde diese Methode dazu verwendet, um Rinder und Schafe zu klonieren. Damals verwendete man Zellen, die direkt aus einem Frühstadium eines Embryos isoliert wurden. 1995 gelang es Ian WILMUT und seinen Kollegen, Schafe (ihre Namen waren MEGAN und MORAG) aus embryonalen Zellen, die zuvor für mehrere Wochen im Labor kultiviert wurden, zu klonieren. Zwei Jahre später wurde das Schaf DOLLY geboren.⁴ DOLLY war insofern besonders, als dass sie das erste Tier war, das aus einer Zelle stammt, die aus einem erwach-

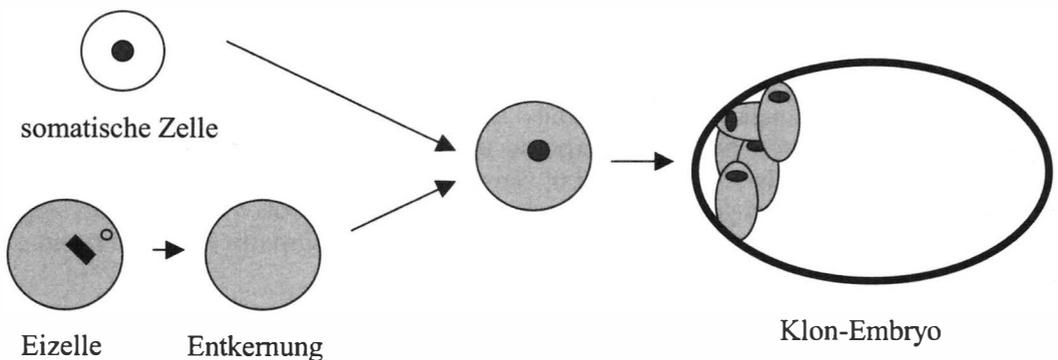


Abbildung 1: Technik des somatischen Kerntransfers

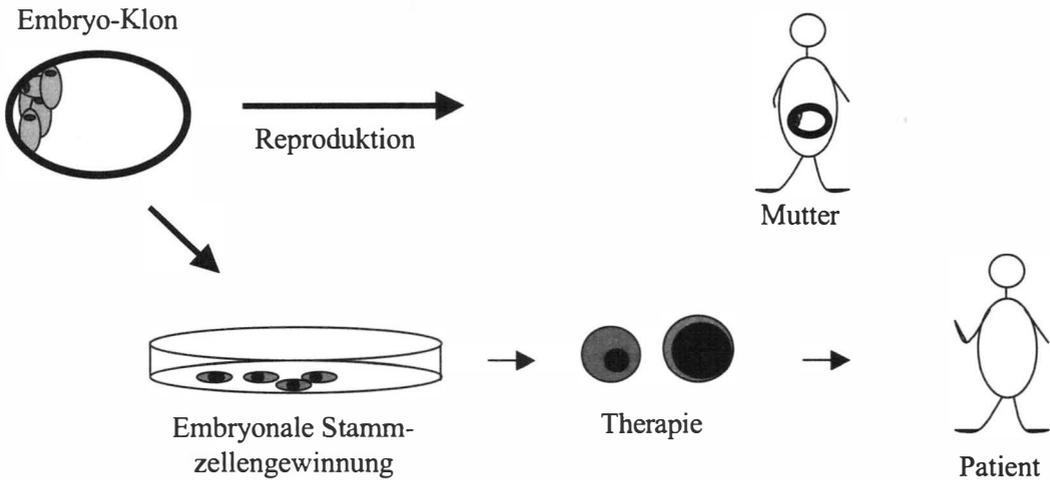


Abbildung II: Reproduktives und therapeutisches Klonen

senen Tier isoliert wurde. Revolutionär daran war, dass erstmals gezeigt werden konnte, dass man eine Zelle „umprogrammieren“ kann, d. h. dass aus einer Zelle eines Erwachsenen ein Lebewesen kloniert werden kann.

In der Literatur wird zwischen „therapeutischem“ und „reproduktivem“ Klonen unterschieden, obwohl zwischen diesen beiden Vorgängen grundsätzlich nur der Unterschied in der Zielsetzung besteht: nämlich, dass beim „reproduktiven“ Klonen der Klon, der im Labor erzeugt wird, durch Implantation in den Uterus zu einem Individuum heranwachsen soll, während beim „therapeutischen“ Klonieren der Embryo (der via Kerntransfer aus einer somatischen Zelle kloniert wurde) im Frühstadium (bis zum Tag 14 der humanen Embryonalentwicklung) nur erzeugt wird, um ES-Zellen zu gewinnen. Der Embryo muss dabei zerstört werden (siehe Abbildung II).⁵

Therapeutisches Klonieren

Ziel des therapeutischen Klonens ist es, Zellen herzustellen, mittels derer es möglich ist,

Organdefekte eines Patienten durch gesunde Zellen zu heilen. Die hypothetischen Vorstellungen sehen wie folgt aus: Zuerst wird durch Kerntransplantation eine dem Patienten genetisch idente embryonale Stammzelllinie (ES-Zelllinie) hergestellt. Diese autologen ES-Zellen sollen in Kultur zu gewebsspezifischen Stammzellen oder reifen Zellen eines Gewebes differenzieren, und anschließend transplantiert werden.

Das therapeutische Klonen stellt für viele eine der vielversprechendsten therapeutischen Ansätze der modernen Medizin dar. Mit dieser Methode könnte Gewebe für Transplantationen gewonnen werden, das zu keiner Abstoßungsreaktion führt, da Spender- und Empfängerewebe genetisch ident sind. Bei der Transplantation fremden (allogenen) Gewebes ist die Organabstoßung ein häufiges Problem. Um dies zu verhindern, müssen Transplantpatienten routinemäßig Immunsuppressiva einnehmen, die sehr schwere Nebenwirkungen haben. Die Transplantation autologer klonierter Zellen induziert keine Immunabstoßung und würde daher keine Immunsuppression benötigen.

Da ES-Zellen sehr lange in Kultur gehalten werden können, wären sie potentiell auch eine

unerschöpfliche Ressource von transplantierbarem Gewebe. d. h. eine Therapie könnte beliebig oft wiederholt werden.

Ein weiterer Vorteil des therapeutischen Klonierens wird darin gesehen, dass man therapeutisches Klonieren mit Gentherapie kombinieren kann. Bei Mäusen konnte mittels dieser Methode beispielsweise eine schwere Immundefizienz zumindest ansatzweise geheilt werden.⁶ Den Tieren wurden aus dem Schwanz Zellen entnommen, deren Kerne in enukleierte Oozyten injiziert wurden. Die resultierenden Embryos wurden bis zum Blastozystenstadium kultiviert, und aus diesen ES-Zellen isoliert. Die ES-Zellen wurden in Kultur durch homologe Rekombination (eine Methode, die das Austauschen oder Verändern von Genen ermöglicht) der Gendefekt, der dieser Immundefizienz zugrunde lag, korrigiert. Diese nun genetisch manipulierten ES-Zellen differenzierten anschließend in hämatopoetische Vorläuferzellen und wurden in die Maus transplantiert. Dadurch wurde das Immunsystem der Maus rekonstituiert und die Erkrankung geheilt.

Therapeutisches Klonieren kann aber beim Menschen derzeit nicht angewendet werden. Das hat mehrere Gründe: Einerseits ist die Technik des somatischen Kerntransfers bei Primaten nicht gelungen, wie weiter unten ausführlich beschrieben wird. Andererseits, wie bereits erwähnt, basiert das therapeutische Klonieren auf der *in vitro* Differenzierung von durch Kerntransfer hergestellten ES-Zellen. Das Ziel dieser Differenzierung ist eine homogene Population von gewebespezifischen Zellen, die anschließend transplantiert werden können. Ein großes Problem stellt eben diese *in vitro* Differenzierung dar. Es gibt bereits eine Reihe von Studien, die die Differenzierung humaner ES-Zellen in verschiedene Linien beschreiben, unter anderem in hämatopoetische Stammzellen, Insulin sezernierende Zellen, und Vorläuferzellen des Nervensystems. Die bis jetzt entwickelten Protokolle sind aber noch relativ ineffizient, und es ist schwierig, eine homogene Zellpopulation herzustellen.

Therapeutisches Klonen bringt aber zudem eine Reihe ethischer Probleme mit sich, denn letztendlich bedeutet therapeutisches Klonen die Erschaffung menschlicher Embryos in einem Laboratorium, nur zum Zweck, bestimmte Zellen zu isolieren. Insofern ist auch der Ausdruck „therapeutisches“ Klonen für viele problematisch, da bei diesem Prozess *per se* Leben zerstört wird.⁷ Wegen ethischer und praktischer Einschränkungen des therapeutischen Klonens diskutieren manche Arbeitsgruppen einen neuen Ansatz, nämlich das Umprogrammieren somatischer Zellen direkt in ES-Zellen, ohne dafür Oozyten verwenden zu müssen.

Gibt es Alternativen zum therapeutischen Klonen? Möglicherweise könnten in Zukunft adulte Stammzellen eine andere Quelle autologer Zellen darstellen. Das bedeutet, dass man für die Herstellung körpereigener Stammzellen nicht zuerst Embryos erzeugen müsste, um aus diesen ES-Zellen zu isolieren. Derzeit gibt es allerdings genauso Probleme bei der Verwendung von adulten Stammzellen:⁸ Das Differenzierungspotential adulter Stammzellen ist im Vergleich mit ES-Zellen geringer, außerdem sind adulte Stammzellen schwieriger in Kultur zu halten. Da die Technik der homologen Rekombination, um einen genetischen Defekt zu korrigieren, in adulten Zellen derzeit noch nicht möglich ist, wäre man auf andere, risikoreichere Methoden der Gentherapie (z. B. die Verwendung viraler Vektoren) angewiesen.

Reproduktives Klonieren

Wie bereits erwähnt beruht reproduktives Klonieren auf derselben Methode wie therapeutisches Klonieren. Nach der Herstellung des Embryos wird dieser jedoch implantiert, mit dem Ziel, eine gesunde Kopie eines bereits existierenden Lebewesens zu gebären.

Die Vorgangsweise beim reproduktiven Klonen mit adulten Zellen ist ein sehr ineffizienter und fehleranfälliger Prozess. Die meisten publizierten Daten zeigen, dass nur 1% – 3% der

klonierten Embryos bis zur Geburt überleben. Reproduktives Klonen von Säugern aus embryonalen Zellen ist etwa um den Faktor 10 effizienter.^{1,5} Während der Embryonalentwicklung dürften viele der Embryonen wegen einer Dysfunktion der Plazenta sterben. Nur eine geringe Anzahl der Embryonen, die durch Kerntransfer entstehen, überleben bis zur Geburt, und von diesen sterben viele als Neugeborene an Atemwegsstörungen oder Herz-Kreislauf-Versagen. Die wenigen Tiere, die die perinatale Periode überleben und „normal“ ausschauen, sind oft viel größer, ein Zustand, der als „large offspring syndrome“ beschrieben wird. Auch jene Tiere, die das Erwachsenenalter erreichen, sind oft krank: Sie altern schneller, leiden häufiger an degenerativen Erkrankungen, Adipositas und entwickeln häufiger Tumore.

Einige dieser Phänotypen dürften spezifisch für die Spenderzelle sein, die für den Kerntransfer verwendet wurde: Beispielsweise leiden Klone, die aus Cumuluszellen hergestellt wurden, häufiger an Adipositas, während Klone, die von Sertolizellen stammen, häufig sehr früh sterben. Diesen Phänomenen dürfte ein gemeinsames Problem zu Grunde liegen, und zwar eine fehlerhafte genetischen Reprogrammierung⁹: Das Genexpressionsmuster einer somatischen Zelle (der Spenderzelle) unterscheidet sich von dem einer embryonalen Zelle. Zwar sind beide Zellarten mit den gleichen Genen ausgestattet, aufgrund epigenetischer Modifikationen (chemischer Veränderungen der DNA) sind in embryonalen Zellen aber andere Gene aktivierbar als in differenzierten Zellen. Embryos, die aus somatischen Zellen kloniert wurden, können häufig nicht wichtige embryonale Gene reaktivieren und exprimieren stattdessen verfrüht Gene, die für die Spenderzelle spezifisch sind. Diese zwar oft nur kleinen Unterschiede in der Genregulation machen es sehr wahrscheinlich, dass es überhaupt nicht möglich ist, völlig normale Klone herzustellen. Genaue genetische Analysen zeigten, dass auch scheinbar gesunde klonierte Mäuse eine abnormale Expression mehrerer Gene haben.¹⁰

Trotz dieser Rückschläge baut die Tierzucht auf das Klonieren von Rindern und Schweinen zu verschiedenen Zwecken: Durch das Klonieren kann man eine beliebige Anzahl von Klonen der „besten“ Tiere herstellen. Zusätzlich könnte man die Klone genetisch verändern. In Polly's Genom, einem Schaf, das so wie Dolly am ROSLIN-Institute in Edinburgh kloniert wurde, konnte bereits ein menschliches Gen eingebaut werden. Theoretisch könnte man klonierte Tiere als Fabriken von menschlichen Proteinen verwenden. Durch Kerntransfer könnten genetisch modifizierte Schweine außerdem Organspender für Xenotransplantationen sein.

Das reproduktive Klonieren von Menschen (bzw. Versuche, dies zu tun) ist in vielen Ländern gesetzlich verboten. Trotzdem verkündete die Firma Cloneaid am 27. Dezember 2002 die Geburt des ersten geklonten Menschen, von Ev. Cloneaid, die mit den Raelianern (einer Sekte, die der Meinung ist, dass Menschen von Außerirdischen, die vor Jahrtausenden auf die Erde kamen, kloniert wurden) in Verbindung steht, verweigerte bis jetzt allerdings jegliche Untersuchung Eves und ihrer Mutter durch unabhängige Wissenschaftler, vermutlich nicht ohne Grund.

Bis jetzt gibt es noch keinen einzigen wissenschaftlich belegten Hinweis, dass das Klonieren von Menschen möglich ist. Ein Team der in Massachusetts ansässigen Firma Advanced Cell Technology publizierte im relativ unbekanntem *Journal of Regenerative Medicine* die Generierung klonierter humaner Stammzellen.¹¹ Es gab an der Qualität dieser Arbeit aber heftige Zweifel, und zwei Mitglieder des editorial boards resignierten aus Protest.

Abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen herrscht unter Wissenschaftlern die einhellige Auffassung, die Technik des Klonens am Menschen nicht auszuprobieren. Neben streng ethischen Argumenten wird auch die Tatsache ins Treffen geführt, dass die Risiken eines derartigen Vorgehens in keinem Verhältnis zu einem möglichen, realistisch erwartbaren Nutzen stehen.

Im Frühling dieses Jahres publizierte eine Gruppe der University of Pittsburgh School of

Medicine im „Science“ eine Arbeit, die den prinzipiellen Zweifel an der Möglichkeit des Klonierens von Primaten untermauert.¹² Nach der erfolgreichen Klonierung von Dolly versuchten mehrere Gruppen weltweit, diese Methode des Kerntransfers auch an Primaten anzuwenden. Bis jetzt ist das noch niemandem gelungen, die Embryonen starben alle spätestens in der Periimplantationsphase. Experimente dieser Arbeitsgruppe an Rhesusaffen zeigen nun warum: Im Gegensatz zu den anderen Säugetieren sind in Primatenzellen die Spindelproteine – Proteine, die für die Zellteilung essentiell sind – sehr nahe den Chromosomen der unbefruchteten Spenderzelle angeordnet. Bei der Entfernung der DNA während des Kerntransfers werden auch diese Proteine entfernt, was dazu führt, dass diese Zelle sich nicht mehr regelrecht teilen kann. Primateneizellen unterscheiden sich also biologisch von Oozyten anderer Spezies. Die methodischen Ansätze (nuclear transfer) müssten für humane Zellen also modifiziert werden.

Selbst wenn diese Hürde irgendwann genommen werden sollte, ist es aufgrund der oben genannten fehlerhaften epigenetischen Regulation der Genexpression auszuschließen,

dass in den nächsten Jahren ein gesunder Mensch kloniert werden kann.

Referenzen

- 1 Es gibt auch den Ausdruck DNA-Klonierung, dies ist eine Methode zur Isolierung einzelner DNA Fragmente.
- 2 <http://www.roslin.ac.uk/> (Die Website des ROSLIN-Instituts, das Dolly kloniert hat.)
- 3 SOLTER D., *Mammalian cloning: advances and limitations*, Nat Rev Genet (2000); Vol 1: 1999-2007
- 4 CAMPBELL K. H. S. et al., *Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line*, Nature (1996); Vol 380, 64-66
- 5 HOCHEDLINGER K., JAENISCH R. N., *Mechanisms of Disease: Nuclear Transplantation, Embryonic Stem Cells, and the Potential for Cell Therapy*, N Engl J Med (2003); Vol 349: 275-286
- 6 RIDEOUT W. M. et al., *Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy*, Cell (2002); Vol 109: 17-27
- 7 PRAT E. H., *Warum Menschen klonen?*, Imago Hominis (2000); Vol 7, 178-181
- 8 STANGL K., KENNER L., *Stammzellenforschung*, Imago Hominis (2003); Vol 10: 163-177
- 9 MERKEL O., *Von der Genetik zur Epigenetik*, Imago Hominis (2003); Vol 10: 151-155
- 10 HUMPHREYS D. et al., *Abnormal gene expression in cloned mice derived from embryonic stem cell and cumulus cell nuclei*, Proc Natl Acad Sci U S A (2002); Vol 99: 12889-12894
- 11 CIBELLI J. B. et al., *Somatic Cell Nuclear Transfer in Humans: Pronuclear and Early Embryonic Development (rapid communication)*, J Reg Med (2001); Vol 2: 25-31
- 12 SIMERLY C. et al., *Molecular Correlates of primate Nuclear Transfer Failures*, Science (2003); Vol 300: 297-297

Fetozid in Österreich 2002

Andreas LAUN

Eine Gruppe namhafter Ärzte, Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Prä- und Perinatalmedizin, hat vor kurzem Richtlinien für „Spätabtreibung aus medizinischer Indikation“ veröffentlicht (in: Sonderdruck aus *Speculum* 2002; 20 (4): 4-5).

I. Das Konzept: „Spätabbruch aus medizinischer Indikation“

Ausgangspunkt der Stellungnahme ist die Überzeugung, „dass der mütterliche Wunsch nach Beendigung der Schwangerschaft bei einer zugrundeliegenden fetalen Erkrankung im Zeitbereich nach der vollendeten 22. Woche p. m. in Österreich bislang eine – alle Beteiligten extrem belastende – Problematik darstellt.“ Darum versammelten sich die Unterzeichneten und erarbeiteten ihre Richtlinien. In den ersten beiden Punkten ist im Grunde alles gesagt:

„1. Die Diskussionsteilnehmer sind sich einig darüber, dass es nach der vollendeten 22. Woche p. m. Indikationen zur Beendigung einer Schwangerschaft gibt. Solche Indikationen können sich in gravierenden Fällen auf gute rechtliche und ethische Grundlagen ihrer Legitimation stützen. Sowohl die konkreten Lebensumstände der Schwangeren als auch der Zustand und die Entwicklungsprognose des Ungeborenen vermögen dabei das tragende normative Fundament zu beglaubigen. Die Unterzeichneten setzen hierbei das Konzept eines graduell abgestuften, sich im Fortgang der Schwangerschaft zunehmend verstärkenden pränatalen Lebensschutzes voraus. Dieses Konzept gehört in wohlverständlicher Interpretation zum Grundrechtsverständnis der meisten rechtsstaatlichen Verfas-

sungsordnungen. Es wird außerdem getragen von einem breiten internationalen Konsens in den Diskussionen über die Prinzipien einer säkularen sozialen Ethik.

2. Es besteht Einigkeit, dass der Entscheidungsprozess im Einzelfall durch eine möglichst breit und interdisziplinär besetzte Beratungsgemeinschaft gelenkt werden muss. Kommt es in dieser Beratung zum einstimmigen Konsens darüber, dass der Wunsch der Frau aufgrund der vorliegenden individuellen Problematik für alle verständlich ist und legitim erscheint, so ist die Problemlösung aus humanitären, ethischen, medizinischen und rechtlichen Überlegungen primär die **Geburtseinleitung nach Fetozid**. Dies gilt, sofern die betroffene Mutter nicht ein anderes medizinisch und ethisch verantwortbares *Procedere* wünscht. Die praktische Durchführung des Fetozids hat nach internationalen Standards zu erfolgen.“

Die restlichen 5 Punkte besagen nur noch: Die Diagnose soll sicher sein (3), der Fetozid soll professionell in einem gut geführten Zentrum durchgeführt werden (4), man sollte die Frau psychologisch betreuen lassen (5), danach soll es eine feto-pathologische Untersuchung geben (6), und man sollte das Geschehen dokumentieren (7).

II. Stellungnahme

Angesichts der „extremen Belastung“, die der Fetozid für die ganze Gesellschaft – und nicht nur für die betroffenen Frauen und Ärzte – mit sich bringt, werden die Ärzte, die mit ihrer Unterschrift ihre Zustimmung zu diesem Konzept gegeben haben, nicht überrascht sein, wenn ihr Vorschlag auf – sogar massive – Kritik

stößt. Die Kritik ist sachlich und beabsichtigt in keiner Weise, einen der Ärzte persönlich zu diffamieren. Dabei werden gewichtige Fragen aufgeworfen, die nicht nur gesellschaftspolitisch bedeutsam sind, sondern offenkundig auch direkt das persönliche Gewissen betreffen.

Die Einleitung und die beiden Hauptpunkte der veröffentlichten Richtlinien sollen einer kritischen Betrachtung unterworfen werden:

1. Wieso ist der Abtreibungswunsch nur nach der 22. Woche p. m. eine „extrem belastende Problematik“? Warum nur „in Österreich“? Vorher und in anderen Ländern sollte er kein Problem sein? Oder nur kein „extrem belastendes“? Ist die Tötung eines Schwerstbehinderten belastender als die eines gesunden Kindes? Oder tritt die „extreme Belastung“ erst ab einer gewissen Größe des Kindes auf, und dann sogar bei Schwerstbehinderten?

2. Das Konzept will „Problemeliminierung“ sein oder wenigstens dazu entscheidend beitragen. Worin hat denn das Problem bestanden, wenn es mit diesem Konzept eliminiert wurde? Es werden nur Bedingungen für den Fetozid genannt, der Fetozid als solcher aber nicht grundsätzlich in Frage gestellt. Also bestand die Belastung nur darin, dass man bisher nicht wusste, wann und wie der Fetozid angewandt werden sollte und dass er daher manchmal zu wenig überlegt durchgeführt wurde? Wurde er das?

3. Der Text spricht von „guten rechtlichen und ethischen Grundlagen“, die den Fetozid in bestimmten Fällen legitimieren sollen. Welche „Grundlagen“ sind damit gemeint? Bei einer so wichtigen Frage wäre es wohl angemessen, diese Grundlagen zu benennen und nicht nur auf die Notlage der Frau und den bedauernswerten Zustand des Kindes zu verweisen. Aber selbst die Benennung von Voraussetzungen ergibt noch keine Ethik – die Frage nach dem Guten fängt damit erst an! Die ethische und rechtliche Legitimation ist in einem solchen Zusammenhang daher Postulat und müsste sorgfältig dargelegt werden.

4. Die Autoren reden von einem „gradu-

ell abgestuften“ Lebensschutz. Die Frage ist nur: Warum „abgestuft“? Entweder ist es noch kein Mensch, warum dann „Lebensschutz“; oder es ist schon Mensch, wieso „abgestufter“ Schutz?

5. Ist diese Rede vom „abgestuften“ Schutz nicht eine Selbsttäuschung? Der schwerst behinderte Fetus hat nach diesem Konzept überhaupt keinen rechtlichen und ethischen Schutz, weil sein Leben ganz von dem Willen seiner Mutter und der Ärzte abhängt. Die Urteilsfindung der „Beratungsgemeinschaft“ sortiert ja nur zwischen jenen, denen man einen Schutz zubilligt, und den anderen, denen man ihn abspricht: Nicht geschützt wird, wer zu schwer behindert ist und nicht geschützt wird, wenn die Mutter in einer problematischen Lage ist! Wer stellt eigentlich die Kriterien auf, die zwischen schützenswert und nicht-schützenswert aussortieren?

6. Hat man nicht schon wiederholt Menschen in zwei Gruppen aufgeteilt? „Arbeitsfähig“ und „arbeitsunfähig“, „lebenswert“ und „nicht-lebenswert“, „schutzwürdig“ und „nicht-schutzwürdig“ – jeweils mit tödlichen Folgen für die „aussortierte“ Gruppe.

7. Das „Grundrechtsverständnis“ dieses Konzepts gehört nicht zu den „meisten rechtsstaatlichen Verfassungsordnungen“: Erstens hat die Fristenlösung nicht Verfassungsrang und zweitens gibt es in Österreich dieses „Recht“ überhaupt nicht, sondern Abtreibung gilt als Unrecht, das nur nicht bestraft wird. So jedenfalls der Buchstabe des Gesetzes, der heute freilich vergessen ist und gelegentlich in ein „Recht auf Abtreibung“ umgedeutet wird.

8. Rechtssysteme, die Abtreibung zulassen, haben keinen Anspruch mehr, uneingeschränkt als „rechtsstaatlich“ bezeichnet zu werden. Auch was die Rechtsstaatlichkeit anlangt, gibt es nicht nur Entweder – Oder, nicht nur Rechtsstaaten und Schurkenstaaten. Die sogenannten rechtsstaatlichen Länder sind meistens nur auf dem Weg zur vollen Rechtsstaatlichkeit – und manchmal auf dem Rückweg (wie Österreich seit der Fristenlösung – und wie viele andere Länder ebenso).

9. Es wird gesprochen von einem „internationalen Konsens“ bezüglich dieses Konzeptes – aber worin besteht denn dieser Konsens wirklich? Das neue Konzept ist alles, nur nicht neu und differenzierter als es der Hausverstand ohnehin sagt. Denn als Entscheidungshilfe bietet es nur den Blick auf die Not der Frau und die Schwere der Behinderung an. Darauf haben die Ärzte doch bisher auch schon geachtet und fühlten sich dennoch „extrem belastet“. Warum wohl? Im Grunde tut das Konzept nur eines: Es beruhigt und solidarisiert alle, die Fetozid machen, durch den Hinweis „International machen es alle so!“ und „entlastet“ dadurch das Gewissen – aber tut es das wirklich? Das Gewissen anerkennt das „Alle anderen auch!“ nicht, sondern wird davon höchstens eine Zeit lang narkotisiert.

10. Die Berufung auf die „Autorität“ des Konsenses ist ein schwaches Argument, es ist ein Autoritätsargument, das gebieterisch nach Ergänzung durch Einsicht verlangt. Aber auch die „säkulare soziale Ethik“, von der man spricht, wird in keiner Weise einsichtig und nachvollziehbar gemacht. In einer so wichtigen Frage nur auf die Autorität einer Gruppe von Ärzten und Wissenschaftlern zu pochen, ist unverantwortlich.

11. Mehrheitsentscheidungen in ethischen Belangen sind fragwürdig. Dass die Mehrheit für einen bestimmten Sachverhalt stimmt, macht diesen sittlich gesehen noch nicht „gut“. Immer wieder haben sich ganze Nationen mehrheitlich für bestimmte Vorgehensweisen entschieden, die der Rest der Völkergemeinschaft als unethisch erkannt und verurteilt hat. Ethik unterliegt nicht demokratischen Prinzipien.

12. „Säkulare Ethik“ sagen die Autoren. Meistens ist die Rede davon, wenn man suggerieren will, dass ein Widerspruch zu den

eigenen Ansichten nur von einer „Welt-irrelevanten“, religiös motivierten Ethik kommen kann. Die selbsternannte „säkulare“ Ethik macht sich damit unangreifbar, in dem sie entscheidet, was säkular und was religiös ist. Was sie damit aber de facto erreicht, ist die Instrumentalisierung der Ethik, die dann aufhört, Ethik zu sein, und zu blanker Ideologie wird. Eine echte philosophisch-ethische Reflexion muss „ergebnis-offen“ bleiben, d. h. unabhängig von pragmatischen Zielsetzungen erfolgen und sich offen jeder Kritik stellen.

13. Die Entscheidung soll eine „Beratungsgemeinschaft“ treffen. Warum trifft diese Entscheidung eigentlich nicht nur die Frau – wie bei den Abtreibungen im Rahmen der „Frist“? Wenn die Frau ein gesundes Kind ohne Begründung abtreiben darf, warum nicht erst recht ein schwerstkrankes? Warum plötzlich diese Bevormundung?

14. Der Text redet von der „betroffenen Mutter“. Es besteht auch für die Autoren dieses Konzeptes nicht der geringste Zweifel, dass es um ein Kind geht. Wie erschreckend daher die Tatsache, dass man sich ans Töten von „Kindern“ – auch, wenn es sich um noch nicht geborene handelt – so sehr gewöhnt hat, dass dies auch offen ausgesprochen wird.

15. Die Forderung, den Fetozid „nach internationalen Standards“ durchzuführen, ist makaber: Was für eine Wohltat für das Kind, nach „Standards“ getötet zu werden! Dass es medizinisch für die Mutter besser ist, versteht sich von selbst.

Weihbischof Univ.-Doz. Dr. Andreas LAUN
Kapitelplatz 2
A-5020 Salzburg

**Menschliche Chimären:
heftige Kritik**

Mischwesen, Chimären beiderlei Geschlechts hatten sich entwickelt, nachdem er menschlichen weiblichen Embryonen männliche Embryonalzellen injiziert habe. Dies berichtete auf der Jahrestagung der European Society for Human Reproduction and Embryology in Madrid Norbert GLEICHER vom Center for Human Reproduction in Chicago. Ziel des Experiments sei der Nachweis der künstlichen Fusion zweier Embryonen gewesen, die auch in der Natur gelegentlich vorkommt. Durch die Injektion einiger weniger gesunder Zellen in einen genetisch geschädigten Embryo können, so hofft GLEICHER, die genetischen Defekte behoben werden. Zellen unterschiedlichen Geschlechts habe er genommen, um die Fusion leichter nachzuweisen. Anschließend seien die Chimären vernichtet worden.

Die Experimente sind von anderen Wissenschaftlern scharf kritisiert worden, eine derartige Technik sei unakzeptabel. Keinen Nutzen in diesen Experimenten sieht der australische Fortpflanzungsmediziner Alan TROUSON. Der eventuelle Einbau gesunder Gene könne vor einer Transplantation in den Mutterleib nicht sicher nachgewiesen werden, und die Risiken seien vollkommen unklar.

The Guardian, 3. Juli 2003

**Europäisches Parlament:
Babyblutpatent gefallen**

Der Widerruf eines Patents auf ein Produkt aus Babyblutzellen wurde vom Europäischen Patentamt bestätigt. Das Verfahren sei nicht neu, hat die Beschwerdekammer des Amtes entschieden und somit das Patent der Firma PharmaStem endgültig aufgehoben. Das US-Unternehmen wollte sich die Rechte auf ein Produkt aus menschlichen Blutzellen von Nabelschnur, Placenta und Föten sichern, um die enthaltenen Blutzellen und

Blutstammzellen zu medizinischen Zwecken zu nutzen. Ärzte und Kliniken können das betreffende Produkt nach Aufhebung des Patents weiter zur Behandlung von Blutkrebs verwenden.

DPA, 8. April 2003

Genetik: Pluripotente Stammzellen im Fruchtwasser

Forscher der Universität Wien haben im Fruchtwasser einen Zelltyp gefunden, der die gleichen pluripotenten Eigenschaften besitzt wie embryonale Stammzellen. „Die Untersuchungen ergaben, dass diese Zellen aus dem Fruchtwasser ein Protein mit dem Namen Oct-4 produzieren, dieses gilt als Marker für menschliche pluripotente Stammzellen“ meint Markus HENGSTSCHLÄGER vom pränatalmedizinischen Labor der Abteilung Pränatale Diagnostik und Therapie an der Universität für Frauenheilkunde. Allerdings sei das noch kein Beweis, dass die Zellen aus dem Fruchtwasser tatsächlich pluripotent seien, räumte der Wissenschaftler ein.

Human Reproduction, 30. Juni 2003

Adulte Stammzellen: Erfolge bei Muskelschwund

Stammzellen aus Blutgefäßen können möglicherweise zerstörte Muskelzellen von Patienten mit Muskeldystrophien regenerieren. Muskeldystrophien sind erbliche, bis heute unheilbare Krankheiten, die einen fortschreitenden Schwund des Muskelgewebes bewirken. Obwohl die genetischen Ursachen bekannt sind, scheiterten bisherige Therapieversuche.

Die neu entdeckten Stammzellen, Mesoangioblasten genannt, könnten aus dem Blut ins Muskelgewebe wandern und würden dort eine neue Identität annehmen. Wissenschaftler um Giulio Cossu hätten Mäusen mit Muskeldystrophien diese Stammzellen entnommen, ihre genetische Information korrigiert und danach wieder in

den Blutkreislauf gespritzt. Die Zellen hätten sich daraufhin im Muskelgewebe verteilt und neue, gesunde Muskelfasern aufgebaut. Einige der so behandelten Mäuse hätten nach der Therapie sogar Laufrad laufen können.

Diese Therapie sei extrem leicht zu handhaben und werde von den Patienten sehr gut vertragen, da nur eigene Zellen verwendet würden und das Immunsystem sie nicht abstoße, so die Forscher. Ob die Behandlung auch für den Menschen vorstellbar sei, bleibe abzuwarten, da noch einige Schlüsselfragen zu klären seien.

www.sciencemag.org, 11. Juli 2003

USA: Keine Gelder für Abtreibungen zur Familienplanung

US-Präsident BUSH weitet Verbot von Finanzierungshilfen für ausländische Organisationen aus, die Abtreibung unterstützen oder gutheißen. Ausländische Nichtregierungsorganisationen, die Abtreibungen als Mittel der Familienplanung vornehmen, finanzierten oder unterstützten, dürften keine staatliche Unterstützung der USA erhalten. 1984 wurde unter der Regierung von Ronald REAGAN das Verbot einer Unterstützung von Abtreibung ausgesprochen.

Dtsch. Ärzteblatt, 1. September 2003

Adulte Stammzellen: Herzinfarkt-Therapie erfolgreich

Auf der diesjährigen Tagung der European Society of Cardiology im September in Wien haben Kardiologen aus aller Welt auf die Therapieerfolge mit adulten Stammzellen bei Herzinfarkt-Patienten hingewiesen. Vor zwei Jahren hätte eine Gruppe um Bodo Eckerhard STRAUER von der Universität Düsseldorf über das regenerative Potenzial von adulten Stammzellen in der Herzinfarkt-Therapie berichtet. Einem 46-jährigen Mann seien damals sechs Tage nach dem Infarkt über einen Katheter Stammzel-

len aus dem Knochenmark ins Herz gespritzt worden. In den folgenden Wochen schon habe sich das durch den Infarkt zerstörte Gewebe regeneriert und die Durchblutung habe sich gebessert. Inzwischen seien weltweit bereits über 200 Patienten erfolgreich mit dieser Therapie behandelt worden.

Hans FIGULLA von der Universität Jena habe allerdings auf demselben Kongress solche Erfolge nicht bestätigen können. Bei seinen mit der gleichen Methode behandelten Patienten sei keine Besserung eingetreten. Gefordert würden nun randomisierte Studien mit einer größeren Fallzahl.

Dtsch. Ärzteblatt, 2. September 2003

Geschlechtskrankheiten: Verdopplung in 10 Jahren

Die Rate der Chlamydien- und Gonorrhoeinfektionen habe sich in den vergangenen zehn Jahren verdoppelt, so der Präsident des Australischen College of Sexual Health Physicians, Anna McNULTY. Ein Bericht des Britischen Parlaments veranschlagte Anfang Juni 2003, dass eine von zehn jungen britischen Frauen mit diesen Geschlechtskrankheiten (sexually transmitted diseases = STD) infiziert ist. Ein Bericht des Unterhauses zeigte, dass es in den letzten sechs Jahren zu einer Zunahme aller STD gekommen ist, im besonderen von Gonorrhoe (87%), Chlamydien (108%) und Syphilis (486%). „Eine Chlamydieninfektion ist besonders heimtückisch, weil sie symptomlos verlaufen kann und, wenn unbehandelt, zu Unfruchtbarkeit führt. Die meisten jungen Frauen werden nicht merken, dass sie keine Kinder haben können, bis sie es dann um die 30 erstmals versuchen“, erläutert Prof. Michael Reiss vom Institute of Education at London University.

The Guardian, 11. Juni 2003

IVF: Langzeitstudien zu Fehlbildungsrisiko gefordert

Langzeitstudien zur Abschätzung des epigenetischen Risikos für das Auftreten von Fehlbildungen nach künstlichen Befruchtungen hat der Direk-

tor des Humangenetischen Instituts in Mainz, Thomas HAAF, gefordert. HAAF sehe einen begründeten Verdacht, dass Imprintingkrankheiten, wie zum Beispiel Beckwith-Wiedemann- und Angelman-Syndrom, gehäuft bei Kindern vorkommen, die künstlich erzeugt wurden. Auch die Entwicklung von kognitiven Fähigkeiten und des Verhaltens sind häufig gestört.

Schon im vergangenen Jahr hatten Studien darauf hingewiesen, dass künstliche Befruchtungen das Fehlbildungsrisiko signifikant erhöhen. Besonders häufig treten demnach Fehlbildungen bei der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) auf. Bei diesem Verfahren wird die Samenzelle mit Hilfe einer Pipette direkt in die Eizelle gespritzt. Eine australische Studie hatte ergeben, dass mit dem ICSI-Verfahren gezeugte Kinder eine mehr als doppelt so hohe Fehlbildungsrate aufweisen.

Dtsch. Ärzteblatt, 5. September 2003

Rauchen: Kinder von Raucherinnen verhaltensgestört

Rauchen schädigt nicht nur die Gesundheit der Mütter sondern auch die ihrer ungeborenen Kinder. Karen Law von der Brown University hat 56 Neugeborene untersucht. Bei den Kindern von Müttern, die in der Schwangerschaft geraucht haben, seien verschiedene Auffälligkeiten im Verhalten zu beobachten gewesen: Die Kinder waren reizbarer, unruhiger und verkrampfter gewesen und hätten größere Zuwendung bedurft als die Kinder, die von Nichtraucherinnen geboren worden seien. Die Symptome sollen denen ähneln, die aufträten, wenn Schwangere illegale Drogen wie Heroin oder Crack konsumierten. Schon in früheren Studien sei bereits der Zusammenhang zwischen Rauchen und verringertem Geburtsgewicht festgestellt worden. Damals seien 10 Zigaretten pro Tag als Schwelle ermittelt worden, dagegen hätten sich jetzt die Verhaltensauffälligkeiten schon bei 6 – 7 Zigaretten pro Tag gezeigt. Der Grad der Symptome sei auch mit der Konzentration von Cotinin, einem Nikotinabbauprodukt, korreliert.

www.faz.net, 3. Juni 2003

Abtreibungen: Russland verschärft Abtreibungsgesetz

Ein neues Gesetz verbietet in Russland künftig Abtreibungen nach der 12. Schwangerschaftswoche. Ausnahmen sind vorgesehen, wenn die Frau Opfer einer Vergewaltigung wurde, wenn sie inhaftiert ist, oder ihr Mann tot beziehungsweise schwer behindert ist. Abtreibungen sind außerdem straflos, wenn das Baby eine schwere Behinderung hat oder die Schwangerschaft das Leben der Mutter gefährdet.

Lange Zeit hatte Russland die höchste Rate an Abtreibungen. Die Zahl ist nun rückläufig, dennoch kommen derzeit auf 10 Geburten 13 Abtreibungen. Dies könnte ein guter Anfang sein, die Abtreibungszahlen zu senken. Es sei ein erster Schritt, meinte Alexander CHUYEV, Mitglied im Unterhaus des russischen Parlaments. Er plant einen Gesetzesentwurf, der ungeborenen Kindern in Zukunft die selben Rechte zuspricht wie geborenen. Vielleicht denken Frauen dann länger nach, bevor sie eine Abtreibung vornehmen lassen.

Kath.net, 26. August 2003

Abtreibung: Mehrheit amerikanischer Frauen dagegen

In der aktuellen Umfrage einer unabhängigen Marktforschungsfirma spricht sich die Mehrheit der Frauen gegen Abtreibung aus. Wie die Washington Times berichtet, möchten 51% der Befragten eine strikte gesetzliche Einschränkung auf extreme Einzelfälle bis hin zur vollständigen Abschaffung der Abtreibung. Ca. 30% votierten andererseits für eine vollständige Freigabe der Abtreibung. Die Studie wurde von einer abtreibungsbefürwortenden Frauenrechtsgruppe in Auftrag gegeben, deren Vorsitzende Faye WATTLETON das Ergebnis als „störend“ bezeichnete.

Auch in Deutschland treiben immer weniger Frauen ab. Die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche sank im ersten Quartal im Vergleich zum Vorjahr um 4,1% auf 34.200. Nahezu jede zweite Frau war zum Zeitpunkt der Abtreibung ledig. Die meisten der Frauen (70%), die einen Schwanger-

schaftsabbruch vornehmen ließen, waren zwischen 18 und 35 Jahre alt.

Washington Times, 2. Juli 2003

IVF: Erstes Retortenbaby 25 Jahre alt

Der 25. Geburtstag des ersten Retortenbabys, das am 25. Juli 1978 in England geboren wurde, ist Anlass für Rückblicke. Allein in Deutschland sind seither künstliche Zeugung und anschließende Einpflanzung in den Mutterleib etwa 100.000 Mal erfolgreich durchgeführt worden, weltweit mehr als eine Million Mal. Viele der Pioniere der Fruchtbarkeitsforschung sehen die heutige Entwicklung kritisch. Robert EDWARDS, der 1978 zusammen mit Patrick STEPTOE den ersten Menschen in der Petrischale gezeugt hatte, betrachtet die heutigen Babyfabriken mit Entsetzen. „Seit die künstliche Befruchtung sich ausgebreitet hat, ist sie zum pharmazeutischen Unfug verkommen“, meint der Wissenschaftler. Phänomene wie Leihmutterchaft hätte er nicht vorausgesehen.

DPA, 27. Juli 2003

IVF: Pionier entwickelt sich zu Mahner

Ein Wegbereiter der IVF begann eine beißende Attacke gegen die Befruchtungsverfahren. Lord Robert WINSTON, der die präimplantative Gen-Diagnostik entwickelt hat, betont, dass an IVF-Patienten und Säuglingen experimentiert wird, wobei die Ärzte neue Verfahren ohne entsprechende Untersuchung einführen. „Die meisten der Patienten, die sich diesen Methoden unterziehen, haben keine blas-

se Ahnung, dass mit der IVF Risiken verbunden sind“, stellte er diese Woche vor dem größten Wissenschaftstreffen in GB fest. „Ich behaupte nicht, dass die IVF gefährlich sei“, so Lord WINSTON, „wohl aber, dass es diesbezüglich keinen ‚informed consent‘ gibt“. Er fand weiters, dass die durch die UK-IVF-Kontrollbehörde, die HUMAN FERTILISATION AND EMBRYOLOGY AUTHORITY, eingeholten Informationen unzulänglich seien und dass sich die Behörde selbst „unnahbar und arrogant“ verhalte. Lord WINSTON brachte Beispiele allgemein bekannter IVF-Verfahren, die ihn beschäftigen. Das Einfrieren von Embryos könnte das Verhalten eines Gens ändern, das die Entstehung von Tumoren unterdrückt. Das Behandeln des Eierstocks mit stimulierenden Mitteln könnte Chromosomen-Abnormitäten auslösen. Von Versuchen mit Mäusen wisse man, dass das Verzögerungsverfahren beim Übergeben des Embryos an die Mutter die Gen-Charakteristika beeinträchtigen könnte. „Es existieren da eine Menge Daten, die aufzeigen, dass gewisse Verfahren unter Umständen recht gefährlich sein könnten“, sagte er. Er verlangte mehr IVF-Versuche an Primaten und Affen, obwohl gewisse Tierschutzgruppen protestierten.

Wie absurd der Umgang mit der IVF ist, beweist auch eine jüngste Nachricht aus Indien. Dieses entwickelt sich zu einem Magnet für Auslandsinder, die auf der Suche nach Eispendern sind, berichtet die Times of India. Befruchtungskliniken in Ländern wie UK, Israel, Australien, Frankreich, Spanien und Dänemark wenden sich an Indien für „Biological Process Outsourcing“. Diese neugefundene Vorliebe der Ausländer für indische Eispenden stammt auch daher, dass Indien unzählige Schönheitsköniginnen und Kinder mit hohem IQ

produziert, so die Times.

The Guardian, 11. September 2003

Euthanasie: 30% der Sterbehelfer begehen später Selbstmord

30% der Menschen, die anderen bei der Durchführung des Selbstmordes helfen, begehen später auch Selbstmord, so die „Voluntary Euthanasia Society“ in Großbritannien. Ihr Selbstmord sei eine Frage des Traumas, das sie aufgrund des eigenen Tötens erlitten hatten. Die VES benutzt die Statistik, um Druck auszuüben, zwecks Änderung der Gesetze bezüglich Beihilfe zur Tötung in England und Wales, die ihrer Meinung nach die härtesten in ganz Europa sind. Dagegen stellt eine Vertreterin der Regierung fest, dass man den Wert des Lebens hochhalten und die Verletzlichkeit kranker und schmerzgeplagter Menschen berücksichtigen müsse. Daher auch Gesetze zum Schutz dieser Menschen. „Wir haben zur Zeit nicht vor, die Gesetzeslage zu ändern.“

Für amerikanische Medizinstudenten wird ab dem kommenden Jahr ein Internet-Leitfaden über Schmerzbehandlung verfügbar sein. „Unbehandelter Schmerz ist in den Vereinigten Staaten leider keine Seltenheit“, so der frühere Gesundheitsminister der USA, Dr. Louis SULLIVAN. Nur 3% der medizinischen Ausbildungsstätten verlangen von den Studenten den Besuch von Lehrgängen in Schmerztherapie (American Academy of Pain Medicine). Die Webpages sollen den Studenten die Neurobiologie des Schmerzes, die Patienten-Beurteilung und bekannte Schmerzformen wie Krebs und Schmerz von Kindern näherbringen.

Ananova, 9. September 2003

ETHICA

Innsbruck, Quartalsschrift in Deutsch
11. Jahrgang Heft 2, 2003

Leitartikel:

Heike KÄMPF: Perspektiven einer post-feministischen Ethik jenseits einer geschlechterspezifischen Moral;

Hans-Martin SCHÖNHERR-MANN: Wohnt der protestantische Geist noch im „stahlharten Gehäuse“? Max Webers Tugenden der Sachlichkeit und der Verantwortung als Ethos der Moderne; Karsten WEBER, Sonja HAUC: Konfrontation oder Kompromiss? Empirische Befunde und ethische Überlegungen zu Urheberrechtskonflikten; Dokumentation:

Eike BOHLEN: Biobanken. Chance für den wissenschaftlichen Fortschritt oder Ausverkauf der Ressource Mensch? Jahrestagung des Nationalen Ethikrates, Berlin, 24. Oktober 2002.

MEDICINA E MORALE

Bimestrale Zeitschrift in Italienisch.
2003/3

Editoriale: Il progresso e i conflitti della bioetica;

M. L. DI PIETRO, M. CASINI, A. FIORI, R. MINACORI, L. ROMANO, A. BOMPIANI: Norvejo e obiezione di coscienza; L. CICCONE: Pedofilia e altre forme di abuso sessuale di minori;

C. ANTONINI: Criteri etici per il Ricovero e la dimissione dalla rianimazione.

ANNUARIO FILOSOFICO

Halbjährliche Zeitschrift in Spanisch
XXXVI/1-2, 2003

Rafael ALVIRA, Alfredo CRUZ PRADOS: Presentación;

Estudios:

Rafael ALVIRA: Participación: una encrucijada metafísico-política;

Philippe BÉNÉTON: Versión sana y corrompida de la participación democrática;

Manuel BRAGA DA CRUZ: Participación y ciudadanía en tiempos de globalización;

Renato CRISTI: Participación, representación y republicanismo;

Alfredo CRUZ PRADOS: Republicanismo y democracia liberal: dos conceptos

de la participación;

Montserrat HERRERO: Legitimidad política y participación;

Fernando MÚJICA: Civilización y participación política: una aportación temprana de Tocqueville;

Concepción NAVAL: Democracia y participación en la escuela;

Günther PÖLTNER: Pluralismo y unidad. El significado de la idea metafísica de participación;

Franco RIVA: Ciudad, bien y participación;

Berthold WALD: Participación y ser persona;

Notas:

Gabriel GUILLÉN: La representación política y el principio de separación de poderes;

Héctor GHIRETTI: El término olvidado de la trilogía revolucionaria: la fraternidad como ideal político;

Javier LASPALAS: La cortesía como forma de participación social;

Raquel LÁZARO: Adam Smith: individuo, organización social y participación;

Juan Ramón MEDINA: Las insuficiencias del formalismo;

Carlos ORTIZ DE LANDÁZURI: Universalismo deliberativo o complementariedad participativa: Karl-Otto Apel y Jürgen Habermas;

Juan Andrés MERCADO: Charles Taylor, de la autointerpretación a la participación política;

Jerónimo MOLINA: Representación, asociación, participación el genio político del s. XIX;

Belén MONCADA: Autoritarismo y participación: el pensamiento político de Jaime Guzmán;

Alfonso OSORIO DE REBELLÓN: Individualismo democrático y participación: la propuesta de A. de Toqueville;

ETHIK IN DER MEDIZIN. Berlin, BRD.

Bimestrale Zeitschrift in Deutsch.

Band 15, Heft 2, 2003

Editorial:

C. WIESEMANN, M. DÜWELL;

Originalarbeiten:

G. FEUERSTEIN, R. KOLLEK, M. SCHMEDDERS, J. VAN AKEN: Irreführende Leitbilder. Zum

Mythos der Individualisierung durch pharmakogenetische Behandlungskonzepte. Eine kritische Anmerkung; R. WETTRECK: „Das ist doch mein Leben!“. Selbstbestimmung, Vernetzung, Entscheidungsqualität in der letzten Lebensphase;

C. SCHÄFER: Überlegungen zum Krankheitsbegriff aus strahlentherapeutischer Sicht;

Fall und Kommentare:

G. RICHTER, J. VOLLMANN: Therapieabbruch nach nicht gewollter Reanimation. Eine Kasuistik zur Problematik von Patientenverfügungen (Kommentare);

Aktuelles:

N. BILLER-ANDORNO, G. NEITZKE, A. FRETWER, C. WIESEMANN: Lehrziele „Medizinethik im Medizinstudium“;

Informationen:

H. FANGERAU: Die Repräsentation medizinischer Literatur in bibliografischen Datenbanken und Indizes.

RdM RECHT DER MEDIZIN:

Wien, Zeitschrift in Deutsch

10. Jahrgang Heft 3, 2003

Wolfgang MAZAL: Editorial

Beiträge:

Rainer KNYRIM, Daria MOMENI: Datenschutz bei klinischen Prüfungen und medizinischen Studien;

Clemens THIELE: Rechtsfragen der medizinischen Online-Beratung;

Wolfgang RADNER, Christopher Kiss, Gabriela DIENDORFER, Sibylla RICHTER-MÜKSCH, Eva STIFTER, Alfred RADNER:

Ärztliche Aufklärungspflicht – Einfluss der kognitiven Dissonanz auf präoperative Entscheidungsfindungsmechanismen von Patienten.

Beiträge:

RdU RECHT DER UMWELT:

Wien, Zeitschrift in Deutsch

10. Jahrgang Heft 2, 2003

Ferdinand KERSCHNER, Bernhard RASCHAUER: Editorial

Beiträge:

Eva-Maria RAMSEBNER: Eigentum am Grundwasser;

Bernhard MÜLLER: Die Sicherheitsleistungspflicht der Deponiebetreiber gemäß § 48 Abs 2 und § 76 Abs 2

AWG 2002;

Markus L. NUßBAUMER, Franz WALDL: Erlöschen UVP-Genehmigungen bei Nichtrealisierung des genehmigten Vorhabens binnen bestimmter Fristen?.

ZEITSCHRIFT FÜR MEDIZINISCHE ETHIK

Zeitschrift in Deutsch
49/3, 2003

Walter BRUCHHAUSEN: Medizintraditionen in der Weltgesellschaft – Gesundheit, Krankheit und Heilung im Kulturvergleich;

Benjamin GESUNDHBT: Die Erlaubnis und Pflicht zu heilen im jüdischen Schrifttum – Eine philosophisch-historische Analyse nach Rabbi A. J. Kook; İlhan İLKILIC: Das muslimische Krankheitsverständnis und seine Bedeutung für medizinische Ethik;

Christian OBERHAUSER: „Traditionelle“ Medizin und Krankheitsverständnis im Japan der Moderne – Der Weg von der sinojapanischen Heilkunde der Edo-Zeit zur Kanpo-Medizin der Gegenwart;

Özcan ÖNCEL, Arin NAMAL: Umgang mit Totgeborenen – Darstellung der türkischen Haltung am Beispiel einer Universitätsklinik.

HASTINGS CENTER REPORT.
New York, USA.

Bimestrale Zeitschrift in Englisch.
Volume 33 No. 3, 2003

From the Editor: No Wonder Research Ethics Is Confusing;

AnotherVoice: Charles WEIJER, Paul B. MILLER: Therapeutic Obligation in Clinical Research;

In Brief: It's a Small World After All: Ethics and the Response to SARS; The

Unquiet Front;

At Law: Rebecca DRESSER: Human Cloning and the FDA;

Case Study: Perry G. FINE, Bruce JENNINGS: CPR in Hospice;

Essays: Stephen S. HALL: Eve Redux: The Public Confusion over Cloning;

James F. CHILDRESS: Human Cloning and Human Dignity: The Report of the President's Council on Bioethics;

Franklin G. MILLER, Howard BRODY: A Critique of Clinical Equipoise: Therapeutic Misconception in the Ethics of Clinical Trials;

William FITZPATRICK: Surplus Embryos, Nonreproductive Cloning and the Intend/Foresee Distinction;

John LANTOS: RVUs Blues: How Should Docs Get Paid?;

Reviews: James DWYER: Setting Limits, Enhancing Democracy;

Perspektive: Alan WEIL: Putting Medicaid at Risk.

STUMME WETTE. WARUM WIR DIE WELTGESUNDHEIT AUFS SPIEL SETZEN

Urs R. Joss

Peter Lang, Bern 2002

250 Seiten

ISBN 3-906769-43-7

Urs R. Joss, Biochemiker und Heilmittelforscher aus Basel, hat sich erfolgreich als Wissenschaftskommunikator betätigt und einen preisgekrönten Film produziert („Alles wechselwirkt“, 1990).

Das vorliegende Buch drückt seine Besorgnis um den Erhalt der Weltgesundheit aus, die er aber keineswegs der gleichgenannten Organisation (WHO) überlässt. Vielmehr geht er von jener grausigen (fiktiven?) Wette aus, welche unter den Konstrukteuren der Hiroshima-Bombe geschlossen wurde: Wird die Kettenreaktion zur Explosion der Ozeane und Atmosphäre führen oder nicht?

Offensichtlich würden sich jene, die auf dem planetarischen Untergang setzten, sich ihres Gewinnes nicht lange freuen können...

Nun, in diesem Falle wurde die Wette – mindestens vorläufig – verloren, doch stehen nicht eine ganze Reihe anderer Wetten noch an, z. B. hinsichtlich der Gentechnik, der Energiegewinnung, der Pharmaindustrie etc.? Wie verfügbar ist diese Welt, und für wen?

Im **ersten Teil** des Buches wird der **Vernetzung von Mikro- und Makroaspekten der Biosphäre** gewidmet. Hier befließigt sich der Autor einer Sprache, Themenwahl und Diskussionsebene, die sehr nach angelesenem Wissen aussehen, was nicht ohne sachliche Fehler abgeht (Verwechslung von immunologischen mit Rezeptorprozessen etc.) Dies kann schwer hingenommen werden, wenn auf diesem (irrigen) Konzept ein psychologisch gefärbtes Kapitel über die „begriffene Angst“ aufgebaut wird (durch Antikörper unschädlich gemachte Gefährdung verschiedenster Art, auch in der Psy-

che!). Gleich darauf begibt sich der Autor auf das nächste Glatteis, das für ihn die Religion zu sein scheint: „Gott“ sei schon im 17. Jahrhundert unbrauchbar geworden, weil er trotz Allmacht die Pest nicht verhindern habe können. Allerdings scheint der Gedanke der Theodizee (Rechtfertigung Gottes) dem Autor tief im Fleisch zu sitzen, weil dieses Thema relativ unvermittelt im Buch immer wieder auftaucht.

Von Sachkunde zeigen die Erörterungen über die gestörten Äquilibrien (dynamische Fließgleichgewichte) durch Einflüsse wie Strahlung, Chemie, Stress, neue Erreger, Hunger und Schwächung des Immunsystems. All dies beschwört eine immer neue Gefährdung der Weltgesundheit herauf. Parallel und integrierend (wechselwirkend) werden Gefahren für die geistigen Gleichgewichte gesehen, die sich in Dis-stress, Vertrauensverlust in die Großtechnik und in der überhöhten Informationsdichte äußern. „Von innen heraus“ addiert sich die „nicht begriffene Angst“ (siehe oben) mit dem „Wahnwissen“ (unsinnige, wahnhafteste Restitutionspotenziale wie etwa Jenseitsglaube und/oder das Auswandern auf den Mars...).

Im **zweiten Teil** der Schrift ist viel von **Evolution der Arten und des Menschen** die Rede, wobei die Flexibilität des Phänotyps (Anpassung) zu einem „Driften“ des Genotyps führt, ein langsamer, fast beschaulicher Prozess der Entwicklung der Arten. Daraus folgert aber Urs R. Joss, dass eben zwischen Schimpansen und Menschen bei fast übereinstimmendem Genom nur graduelle (quantitative) Unterschiede bestehen (in Bezug auf Bewusstsein, Selbstreflexion, logisches Denken, Normenbildung, Emotionalität, Reichtum des Geistes) und keine qualitativen Quantensprünge notwendig seien (Beseelung oder ähnliche Schöpfungsakte). Als ziemlich hohes Gut (dem Menschen eigen) wird die „Wahnfähigkeit“ erachtet (ist hier Phantasie oder Kreativität gemeint?), deren Verlust sich als Regression oder Involuti-

on manifestieren müsste.

Der **dritte Teil** des Buches ist der **technologischen Evolution der Neuzeit** gewidmet und ergeht sich in Wiederholungen, Allgemeinplätzen und Zitaten aus dem gehobenen Wissenschaftsjournalismus, leider wieder verbrämt mit eigenen, eher zweifelhaften Schlüssen, die der gelernte Biochemiker und Pharmaforscher seit mindestens zehn Jahren revidiert haben sollte...

Teil 4 listet die vom Menschen selbst heraufbeschworenen **Existenzrisiken** anhand von Gentechnik und Uranspaltung auf. Der Autor bezieht hier eindeutig Stellung gegen die Manipulation an der Keimbahn, wobei er zwischen dem hohen Gut des keimenden menschlichen Lebens (ob Person oder nicht) und transgenen Pflanzen einen deutlichen Unterschied sieht. Die Schilderung des Werdeganges der Atomenergie von der ersten Uranspaltung 1939 bis zum Manhattan-Project ist eine „repeat performance“, aber gut zu lesen.

Der **fünfte Teil** endlich, den **Möglichkeiten der Selbstbewahrung** gewidmet, trägt eine individuelle bzw. die Handschrift des Autors. Seine Wünsche an die Welt der Zukunft:

1. Pflege der „Wahnfähigkeit“ (Phantasie, Ideale, Vorstellungsvielfalt)
2. Wiederentdeckung der Mündigkeit, der Autonomie gegenüber Kulturzwängen und Dogmen (einschließlich Religionen)
3. Absage an Heilsutopien (künstliche Evolution durch Beschleunigung der horizontalen Mutation)

So weit so gut. Dann aber auch utopisch ausufernd:

4. Schaffung einer global funktionierenden DNA-Analyse, um neuen Seuchenerregern vorbeugen zu können
5. Schaffung einer globalen Kriegsvermeidung unter Verzicht auf die Züchtigung von ganzen Völkern (siehe Irak)
6. Neue Chancen zur Entwicklung der Flexibilität des Phänotyps (Anpassung innerhalb weniger Generationen)
7. Schaffung von sinnvollen Möglichkeiten für die „Heilung“ des ramponierten Rechts-

gefühls, der Toleranz, der Leidenschaftlichkeit, Verantwortlichkeit etc.

Mit einem Wort: Flexibilität wird uns helfen, gegen die von uns selbst erlassenen starren Normen anzugehen.

Zusammenfassend ist dieses Buch großteils eine Wiederaufbereitung von Gedanken bezüglich Herkunft und Funktion unserer Bio- und Psychosphäre, nicht ganz neu, nicht immer originell, schon gar nicht philosophisch, doch von einem ehrlichen Anliegen eines ehemaligen Forschers getragen, der sich um Kommunikation und „Wechselwirkung“ bemüht (leider gibt es kein orientierendes Stichwortverzeichnis).

Für alle, die an Evolution, Weltgesundheit und einer besseren Zukunft interessiert sind, nicht unbedingt für Querdenker, oder radikale Umstürzler.

F. KUMMER

DAS UNGEBORENE LEBEN UND DIE MODERNE BIOMEDIZIN - WAS KANN MAN, WAS DARF MAN?

Markus HENGSTSCHLÄGER

Verlag Wilhelm Maudrich, Wien 2001

184 Seiten

ISBN 3-85175-771-8

Wenn man von akademisch ausgebildeten Ärzten und Biologen absieht, können nur wenige Menschen die neuen Erkenntnisse, die sich in den letzten Jahren in den Bereichen der Genetik und der humanen Mikrobiologie anhäufen, mitverfolgen und ihre wirkliche Bedeutung richtig einschätzen. Die meisten Bürger unserer Gesellschaft wissen zwar, dass es viele „Fortschritte“ gibt und sie erleben auch, dass sie als sehr bedeutsam gefeiert werden. Verstanden werden diese aber nur von einer Minderheit von Experten. Leider wird auch von den Medien viel Unfug getrieben, wenn z. B. die Sequenzierung des menschlichen Genoms weltweit über Gebühr gefeiert wird.

Die Biotechnologie gilt als die Spitzentechno-

nologie des dritten Jahrtausends. Es ist aber jedem bewusst, dass man bei der Anwendung dieser Technologie an gewisse individual-, ebenso wie sozialethische Grenzen gestoßen ist: Darf man alles tun, was man mit der Biomedizin tun kann? Es ist gar keine Frage, dass die moderne Biomedizin politischen Zündstoff enthält: Es wird versucht, diese Fragen weltweit durch eine auf akademisch-politischer Ebene geführte Debatte zu klären. Von der Biomedizin betroffen sind jedoch alle Bürger. Deswegen erhebt diese Debatte immer mehr den Anspruch, so breit angelegt zu sein, dass sich auch wirklich alle daran beteiligen können. De facto wird es aber eine Diskussion von Experten bleiben, denn um diese sich rasch verändernde Materie verstehen zu können, benötigt man eine spezielle Ausbildung und noch dazu viel Einsatz, um am Laufenden zu bleiben.

In einer Demokratie genügt allerdings der Konsens dieser Experten allein nicht, da sie eine Minderheit bleiben. Deswegen kann nicht genug betont werden, dass es politisch enorm wichtig ist, diese Bereiche auch den Laien in angemessener Form zugänglich zu machen, denn letztlich sind es die Laien, bei denen die Entscheidung liegt.

HENGSTSCHLÄGER ist ein junger, anerkannter Experte im Bereich der Biomedizin, der sich diese so wichtige Vermittlung zur Aufgabe gemacht hat. Gegen Ende des Buches schreibt er: „Ich habe dieses Buch geschrieben, um aktuelle neue Ergebnisse der modernen Biomedizin im Zusammenhang mit ungeborenem menschlichem Leben für ein breites Publikum verständlich zu erläutern“ (S. 183). Dieses Vorhaben ist dem Autor tatsächlich sehr gut gelungen.

Aber mit dem Untertitel des Buches „Was kann man, was darf man?“ erklärt HENGSTSCHLÄGER, dass er die ethische Frage aufklären will. Tatsächlich macht die Diskussion der ethischen Fragen, die die moderne Biomedizin aufwirft, einen beträchtlichen Teil des Buches aus. Dieser Teil ist allerdings bei weitem nicht so gelungen wie der rein biologische. Dies ist aber nicht verwunderlich, weil die biologische Kom-

petenz, die der Autor zweifelsohne in hervorragendem Ausmaß hat, nicht mit ethischer Kompetenz einhergehen muss. Der Autor ist ja kein Ethiker. Jedoch ist die ethische Argumentation in den biologischen Darlegungen so geschickt eingebettet, dass der unerfahrene Leser schwer der Grenzüberschreitung zwischen biologischer und ethischer Kompetenz folgen kann.

In den Fragen, die in Österreich gesetzlich geregelt wurden, z. B. Abtreibung oder künstliche Befruchtung, geht die ethische Erörterung kaum hinter diese Gesetzesregelungen. Obwohl der Autor sich nicht dazu bekennt und keine Aussage über den ethisch-theoretischen Ansatz macht, den er anwendet, spricht vieles dafür, dass er diskursethisch vorgeht. Es wird mehrmals betont, dass alle diese ethisch kontroversen Fragen im Gespräch und in der Diskussion zu lösen sind. So betont er immer wieder, dass die Betroffenen angehört werden sollen (z. B. S. 78), und dass bei der ethischen Beurteilung Befürworter und Gegner (z. B. S. 175) gleichermaßen Gehör finden müssen. Die Diskursethik sucht den Konsens. Sie ist ein politisch-ethischer Ansatz. In der rein ethisch-theoretischen Diskussion ist sie aber sehr unbefriedigend, weil die Mehrheit nicht unbedingt Recht haben muss. Wenn man so viel Wert darauf legt, die Betroffenen zu Wort kommen zu lassen, sollte man auch die betroffenen Embryonen und/oder die Anwältinnen ihrer Interessen als Betroffene den anderen gegenüberstellen, so wie neulich HABERMAS, der Begründer der Diskursethik, gefordert hat.

Die Ausführungen der pränatalen Diagnostik lassen darauf schließen, dass der Autor mehrfach die Ansicht vertritt, das eigentliche Ziel sei nicht die Gesundheit des Kindes, sondern rasch, d. h. innerhalb der gesetzlichen Fristen, zu klären, ob ein hohes Risiko von unerwünschten schwer erträglichen Krankheiten vorhanden ist, damit die Eltern mit verlässlichem Wissen die Entscheidung für eine Fortsetzung oder Beendigung der Schwangerschaft treffen können (vgl. S. 54, 55, 63). Diese Einstellung des Autors mag berufsbedingt sein. Er

leitet das genetische Labor in der Abteilung für Pränatale Diagnostik der Wiener Medizinischen Universität. Es ist ein Faktum: Vorerst ist die Pränatalmedizin nur diagnostisch stark und therapeutisch sehr schwach, so dass ihre Ergebnisse vor allem die Grundlage für die Abtreibungsentscheidung sind. Jedenfalls fällt die ethische Diskussion der Pränatalen Diagnostik ebenso wie die der Präimplantationsdiagnostik im Buch ziemlich einseitig aus, obwohl der Autor geschickt und auf eine sympathische Art und Weise einen Eindruck von Äquidistanz vermitteln will, was ihm aber nicht ganz gelingt.

Zusammenfassend: ein informatives Buch über wichtige fachliche Fragen der vorgeburtlichen Medizin, angenehm zu lesen, aber einseitig in der ethischen Diskussion und Bewertung.

E. PRAT

PERSONALES LEBEN UND MENSCHLICHER TOD. PERSONALE IDENTITÄT ALS PRINZIP DER BIOMEDIZINISCHEN ETHIK.

Michael QUANTE

Suhrkamp Verlag, Frankfurt am Main 2002

372 Seiten

ISBN 3-518-29173-4

Die Zeit liegt noch nicht lange zurück, da ein Patient, sobald er ein Spitalshemd übergestülpt bekam, auch seine Autonomie in der Garderobe lassen musste und jegliche Entscheidung ab nun in der Hand des medizinischen Personals lag. Die Thematik menschlicher Autonomie im Felde der Medizin, der QUANTE seine philosophische Analyse gewidmet hat, besitzt also gewiss ihre Aktualität, obwohl sie vor über 200 Jahren bereits mit Kant grundgelegt und seither durch die neuere phänomenologische Anthropologie eigentl. schon wieder überboten wurde.

Zu Beginn erläutert der Autor die seiner „komplexen Position“ angemessene Begrifflichkeit: Evaluative Teilnehmerperspektive vs.

deskriptive Beobachterperspektive; personale diachrone Identität vs. diachrone menschliche Persistenz; basale ethische Intuitionen vs. kausale Begründungszusammenhänge. Mithilfe dieser Unterscheidungen will der Autor der Tatsache Rechnung tragen, dass menschliches Leben nicht zu jedem Zeitpunkt als diese Person im Sinne eines autonom handelnden Subjektes in Erscheinung tritt, wohl aber durch naturwissenschaftlich fassbare Potenzialität jederzeit mit einem bestimmten Personsein verknüpft ist. Diese kausalgesetzliche Verknüpfung rechtfertigt die reduzierte beschreibende Rede von der Persistenz eines bestimmten menschlichen Organismus, ohne dessen personale Identität aus dem Blick zu verlieren. Dort, wo dieser kausalgesetzliche Zusammenhang nicht gegeben ist, verliert nach Meinung des Autors auch die Rede von personaler Identität ihre Berechtigung.

In den Kapiteln 2 und 3 werden mithilfe dieser differenzierenden Begrifflichkeit die Themen Lebensbeginn und Tod abgehandelt. Wir erfahren, dass menschliches Leben beginnt, sobald im Sinne des Autonomieprinzips der menschliche Organismus die Steuerung des individuellen Lebensprozesses übernommen hat. Dies ist zwischen dem 4- und 8-Zellstadium der Fall. Von da an verläuft die menschliche Entwicklung kausalgesetzlich. Der Autor sieht in dieser biologischen Schnittstelle daher eine rationale Basis, um von ihr aus Gentherapie, in-vitro-Fertilisation und andere Reproduktionstechnologien ethisch zu bewerten. Hinsichtlich des Todes gilt das umgekehrte Kriterium: er tritt mit dem Aufhören des integrierten Lebensprozesses ein. Sobald das Gehirn die Steuerung dieses Prozesses übernommen hat, ist der Tod des menschlichen Organismus mit dem irreversiblen Ganzhirnausfall kausal verknüpft.

In einem weiteren Kapitel geht der Autor der Frage nach, wie Persönlichkeit und Autonomie zusammenhängen. Personsein impliziert ein wertendes Selbstverhältnis, wobei Identifikationen der zweiten Stufe mit eigenen Hand-

lungen den Charakter einer Persönlichkeit bestimmen: z. B. Gefühle der Scham oder Genugtuung über vergangenes Tun oder Gefühle der Angst oder des Mutes vor zukünftigem Handeln. Das Haben einer Persönlichkeit impliziert nicht, dass die Bewertung des eigenen Tuns immer konfliktfrei geschieht oder dass eigenes Tun überhaupt ständig reflexiv bewertet wird. Unser Respekt vor personaler Autonomie muss sich daher auch auf solch unvollkommene menschliche Handlungen erstrecken.

In den folgenden Kapiteln werden die erarbeiteten Grundsätze auf konkrete Szenarien der Patientenautonomie angewandt. Es sind dies die Bereiche Euthanasie („selbstbestimmt sterben“), Patientenverfügungen („verlängerte Autonomie“) und ärztlicher Paternalismus. Aktive freiwillige Euthanasie sei, so der Autor, ein Persönlichkeitsrecht. Jeder Mensch habe das Recht, sich das Leben zu nehmen oder nehmen zu lassen, wenn es ihm nicht mehr lebenswert erscheint. Jemanden zum Leben zu verurteilen, stelle ein Unrecht dar. Der Autor argumentiert dabei sowohl gegen das Konzept der Heiligkeit des Lebens („es gibt keinen Wert des Lebens jenseits des Wertes, den ein Patient seinem Leben gibt“) als auch gegen eine ethische Unterscheidung von aktiver vs. passiver Euthanasie („es gibt keine grundsätzliche Differenz zwischen einer durch Behandlung – in Erfüllung der Bitte von P – beabsichtigten und verursachten Tötung von P und einer Scheinbehandlung“). Auch Dambruchargumente gegen freiwillige Euthanasie lässt der Autor nicht gelten, verlangt aber, dass solche Entscheidungen nur im Team gefällt werden. Der Autor empfiehlt im Interesse einer rationalen Begründungskultur die Zulassung der Euthanasie zumindest auf Probe.

Im Falle von Patientenverfügungen kann es sein, dass menschliche Persistenz und Persönlichkeit (z. B. nach Hirnblutungen) oder biografische Identität und Autonomie (z. B. im Rahmen manisch-depressiver Episoden) in Konflikt geraten. In diesem Falle müssen auf die Zukunft gerichtete Verfügungen durch

Stellvertreter implementiert werden, wobei diese dem Wohl des Patienten und den Äußerungen der reicherer Persönlichkeit den Vorrang geben sollen. In Einzelfällen müssen Patientenverfügungen zum Wohl des Patienten überstimmt werden. Dies führt in eine Grauzone paternalistischer Eingriffe, die stets dann problematisch sind, wenn kritische Interessen des Patienten übergangen werden. Der Autor betont, wie wichtig ein vertrauensvolles Verhältnis von Arzt und Patient sei. In einer solchen Atmosphäre könnten Konflikte zwischen den autonomen Wünschen und dem Wohl des Patienten meist gelöst werden.

Wie ist die Studie von Michael QUANTE zu bewerten? Der Autor bezeichnet sich selbst als „ontologischen Holisten“ und steht offenbar in der behavioristischen Tradition von W. V. O. QUINE. Dieses ontologische Holon entpuppt sich als totale Immanenz: Die Grenzen der menschlichen Person sind durch soziale Bedingungen und die Grenzen des menschlichen Organismus durch kausale Relationen festgesetzt. Es bleibt kein logischer Raum für Selbsttranszendenz. Entsprechend hat personale Autonomie im Menschen ihren Ursprung und auch ihr Ziel. Die transzendente Bestimmung des Menschen, welche schon auf embryologischer Ebene im Phänomen der Teleonomie zum Vorschein kommt und auf personaler Ebene im „Willen zum Sinn“, in der „Stimme des Gewissens“ und im Begriff der Menschenwürde anklingt, bleibt ausgeklammert. Kein einziger der herausragenden phänomenologischen Anthropologen des 20. Jahrhunderts, die dem Begriff der menschlichen Person Inhalt gegeben haben – Max SCHELER, Martin BUBER, Thure v. UEXKÜLL, Viktor v. WEIZSÄCKER, Viktor FRANKL, um nur einige zu nennen – wird in der langen Literaturliste des Autors zitiert, geschweige denn im Text diskutiert. Eine solche Ausgrenzung, die zugleich eine ganze Klasse von Begründungszusammenhängen verschwinden lässt, kann dem Menschenbild ungeahnten Schaden zufügen. Die schlechten Früchte eines solchen Denkens sind in den

Schlussfolgerungen des Autors, insbesondere in seiner Haltung zur Euthanasie, bereits überdeutlich sichtbar. Das besondere Arzt-Patienten-Verhältnis, bei dem ein Korrektiv ansetzen könnte, wird erst ganz zum Schluss und außerhalb des Gesamtkontextes angesprochen.

W. RELLA

MEDIKAMENTENABHÄNGIGKEIT

Karin ELESSER, Gudrun SARTORY
Hochgrefe Verlag, Seattle 2001
 85 Seiten
 ISBN 3-8017-1165-X

Der vorliegende Band der Reihe „Fortschritte der Psychotherapie“ gibt gute Einblicke in ein doch relativ neueres Phänomen, mit dem sich die Medizin, und mit ihr die Psychotherapie auseinanderzusetzen hat: die Abhängigkeit von Tranquilizern. Die weite Verbreitung des Phänomens bringt die Wichtigkeit zu Tage: 10-30% der Bevölkerung in Industrienationen haben bereits Tranquilizer konsumiert, 2% davon eine Abhängigkeit entwickelt. Trotzdem fehlt es in weiten Bereichen noch an einer adäquaten Aufklärung. Führt man sich vor Augen, dass diese Abhängigkeit im Großteil der Fälle iatrogen verursacht ist, das heißt eine so genannte „unerwünschte“ Nebenwirkung darstellt, wird die Notwendigkeit der Öffentlichkeitsarbeit deutlich. Wie weitreichend die einfache Verschreibung einer „Beruhigungspille“ sein kann, müsste allen Beteiligten mit Vehemenz ins Bewusstsein gebracht werden. Dem Leser wird im Laufe der Lektüre nicht vor-enthalten, wie schwierig die Behandlung der Abhängigkeit ist. Trotz verschiedenster methodischer Ansätze und Strategien sind die Erfolgsquoten keineswegs ermutigend. Die psychologische Unterstützung während der Entwöhnungszeit ist das Um und Auf. Im vorgestellten

Modell wird deutlich, dass die therapeutische Kunst gerade darin besteht, den *circulus vitiosus* zu durchbrechen, der die Abhängigkeit unterhält. Die körperlichen Symptome des Substanzentzugs gleichen häufig jenen der Ursprungssymptomatik, wie Angst, Schlafstörungen, Schmerzen etc. Der Patient erleidet bei Abfall der Wirkspiegel eben jene Zustände, die ihn zur Einnahme der Medikamente veranlasst haben. Dass zur Überwindung jener Symptomatik immer höhere Dosen notwendig werden, führt zusätzlich in die Spirale und erschwert den Loslösungsprozess. Dabei setzen die Autoren auf engmaschige Betreuung der Patienten, die unter anderem auch eine intensive Aufklärung über die vorliegenden Wirkmechanismen vorsieht. Sie plädieren für den graduierten Entzug, bei dem die Symptomin-tensität erwiesenermaßen abgeschwächt auftritt. In Kauf genommen werden muss die längere Behandlung, beziehungsweise psychotherapeutische Begleitdauer des Patienten.

Das vorliegende Büchlein ist sachlich abgefasst und vermittelt Fachkompetenz. Aus den auftretenden Schwierigkeiten wird kein Hehl gemacht, von wesentlichster Bedeutung ist die Patientencompliance und seine eigene Motivation, die durch eine intensive Begleitung und die Anleitung zur Selbstkontrolle unterstützt wird.

Medikamentenabhängigkeit wird nur allzu häufig tabuisiert oder bagatellisiert. Die Darstellung der Problematik kann diesbezüglich auch viele Ärzte wachrütteln und zu restriktiveren Verschreibungsstrategien führen. Das Buch wird aber auch ein wertvoller Ratgeber für alle sein, die beruflich oder privat mit Medikamentenabhängigkeit in Kontakt kommen. Für solche, die sich therapeutisch in diesem Feld bewegen, enthält es reichlich Anregungen, die persönliche Erfahrung kann durch die Komplexität der Materie wohl nicht ersetzt werden.

N. AUNER

Publikationen des IMABE-Instituts

Bücher

Der Status des Embryos. Eine interdisziplinäre Auseinandersetzung mit dem Beginn des menschlichen Lebens (1989), Fassbaender Verlag, Wien, ISBN: 3-900538-17-4

Aus der Reihe Medizin und Ethik:

Der Mensch als Mitte und Maßstab der Medizin (1992) Hrsg. J. BONELLI, Springer Verlag, Wien-New York, ISBN: 3-211-82410-3

Der Status des Hirntoten. Eine interdisziplinäre Analyse der Grenzen des Lebens. (1995) Hrsg. M. SCHWARZ, J. BONELLI, Springer Verlag, Wien-New York. ISBN: 3-211-82688-2

Ärztliche Aufklärungspflicht und Haftung. (1998) Hrsg. T. MAYER-MALY, E. H. PRAT, Springer Verlag, Wien-New York. ISBN: 3-211-83230-0

Leben-Sterben-Euthanasie? (2000) Hrsg. J. BONELLI, E.H. PRAT, Springer Verlag, Wien-New York. ISBN: 3-211-83525-3

Studienreihe

Nr. 1: W. RELLA (1994) *Die Wirkungsweise oraler Kontrazeptiva und die Bedeutung ihres nidationshemmenden Effekts.* ISBN: 3-900528-48-4

Nr. 2: C. SCHWARZ (1994) *Transplantationschirurgie.* ISBN: 3-85297-000-8

Nr. 3: M. RHONHEIMER (1995) *Sexualität und Verantwortung.* ISBN: 3-85297-001-6

Nr. 4: M. RHONHEIMER (1996) *Absolute Herrschaft der Geborenen? Anatomie und Kritik der Argumentation von Norbert Hoerster's „Abtreibung im säkulären Staat“.* ISBN: 3-85297-002-4

Imabe – Info (Kurzinformationen)

1996: Nr. 1: AIDS, Nr. 2: Hirntod, Nr. 3: Gentechnik, Nr. 4: Organtransplantationen, Nr. 5: Pränataldiagnose

1997: Nr. 1: Solidarität und Missbrauch im Gesundheitswesen, Nr. 2: Lebensqualität in der Medizin, Nr. 3: Kommunikation und Vertrauen, Nr. 4: Behandlungsabbruch und Behandlungsverzicht

1998: Nr. 1: Ökonomie und Gesundheitswesen, Nr. 2: Euthanasie (1) – Definitionen und Klarstellungen,

Nr. 3: Euthanasie (2) – Stellungnahme der Katholischen Kirche, Nr. 4: Viagra – Medikament oder Lustpille?

1999: Nr. 1: Mifegyne – Die Abtreibungspille RU-486, Nr. 2: Mitleid: Mitleiden und Mitleben, Nr. 3: Drogen

2000: Nr. 1: In-vitro-Fertilisation, Nr. 2: Der Schwangerschaftsabbruch in Österreich,

Nr. 3: Entschlüsselung des Genoms, Nr. 4: Das Post-Abortion-Syndrome (PAS)

2001: Nr. 1: Ethische Qualität im Krankenhaus. Ein Fragenkatalog, Nr. 2: Präimplantationsdiagnostik,

Nr. 3: Stammzellentherapie, Nr. 4: Xenotransplantation

2002: Nr. 1: Therapieabbruch bei neonatologischen Patienten, Nr. 2: Klonierung von Menschen,

Nr. 3: Kardinaltugenden und ärztliche Praxis

2003: Nr. 1: Der Todeswunsch aus psychiatrischer Sicht

VORSCHAU

IMAGO HOMINIS Band 10 • Heft 4/2003

Schwerpunkt Rauchen

Inhaltsverzeichnis

EDITORIAL	141
AUS AKTUELLEM ANLASS	
K. RADNER	
„Neue Erkenntnisse aus der IVF“	143
J. KÖNIGSEDER	
„WHO ruft zum Kampf gegen das Rauchen auf“	146
N. AUNER	
„Die EU-Kommission will Embryonenforschung fördern“	148
SCHWERPUNKT: Reprogenetik	
O. MERKEL	
„Von der Genetik zur Epigenetik“	151
C. CZEPE	
„Human Genome Project“	157
L. KENNER, K. STANGL	
„Stammzellenforschung“	163
C. HUTTER	
„Kritische Überlegungen zum Klonen“	179
GEDANKENSPLITTER	
A. LAUN	
„Spätabtreibung und Fetozyd“	185
NACHRICHTEN	188
ZEITSCHRIFTENSPIEGEL	191
BUCHBESPRECHUNGEN	193