

Stammzellen

Forschung im Überblick

Mehr als 350 Unternehmen konzentrieren sich auf diesen medizinischen Bereich.

Die Stammzelle ist in den letzten Jahren in wachsendem Maße eine der größten Hoffnungsträger in der Medizin geworden, nachdem sie in der Hämatologie und Onkologie als autologe und allogene Transplantation bereits seit Jahren etabliert ist. Ist es mit ihrer Hilfe möglich, Herzmuskelgewebe nach einem Infarkt wieder aufzubauen (wie bereits berichtet), Leberzellersatz bei Leberversagen, Hautzellersatz bei Brandverletzungen, Knorpelzellen bei Arthrosen oder gar neue Nervenzellen für Parkinson-Patienten, Opfer eines Schlaganfalles oder anderen Formen der Hirnschädigung (zum Beispiel Multiple Sklerose, Alzheimer'sche Erkrankung) zu schaffen?

Bei den Diskussionen konzentrierte sich das öffentliche Interesse zunächst auf die embryonalen Stammzellen. Bis vor zwei Jahren war man auch in Fachkreisen der Auffassung, dass nur sie geeignet seien, Zellen unterschiedlicher Gewebe in größerer Menge zu erzeugen, um das gewünschte Gewebe als Organersatz zu benutzen. Demgegenüber galt die nichtembryonale adulte Stammzelle mit eingeschränktem Entwicklungspotenzial als „monopotent“ (Einköner), die in einem Organ (als Knochenmarkstammzellen, Leberstammzellen, Nervenstammzellen und andere) nur für dessen Erhaltung und Regeneration zur Verfügung steht. Die „Multipotenz“ (Fähigkeit zur Entwicklung verschiedenster Zelltypen) mit der Möglichkeit des Aufbaus ganz unterschiedlicher Gewebe, ist für die adulten Stammzellen einschließlich Nabelschnurstammzellen erst in den letzten Jahren nachgewiesen worden.

Unter diesen Voraussetzungen war es verständlich, dass die Forschung vor allem auf die embryonalen Stammzellen fixiert war, was jedoch ethisch nicht unproblematisch blieb, da die Gewinn-

nung der embryonalen Stammzellen aus überzähligen Embryonen einer künstlichen Befruchtung, abortierten Feten oder durch Klonen erfolgt.

Dabei erregt besonders auch die Tatsache Aufmerksamkeit, dass schon weltweit über 350 Unternehmen existieren, die Stammzellforschung und Anwendung betreiben, davon 80 bereits börsennotiert.

Dies zeigt, dass wir uns bereits in einer Phase befinden, in der neben der wissenschaftlichen Diskussion, zunehmend politischer und ökonomischer Entscheidungsbedarf besteht.

Es sollen deshalb folgende Punkte erläutert werden:

1. Definition der Stammzelle, Stammzellarten, Ziel der Anwendung
2. Gewinnung von Stammzellen
3. Ethische Bedenken
4. Möglichkeiten der Therapie mit Stammzellen
5. Verfahren zur Gewinnung der Nabelschnur- und adulten Stammzelle

1. Definition der Stammzelle, Stammzellarten, Ziel der Anwendung

Stammzellen sind unreife Zellen, deren Entwicklung noch nicht festgelegt ist und die sich in die unterschiedlichsten Organgewebe differenzieren können (prospektive Potenz). Sie können sich einmal beliebig vermehren („Self renewal“) und dabei ihre Multipotenz beibehalten, zum anderen können sie sich unter dem Einfluss verschiedenster Faktoren (Wachstumsfaktoren, genetische Faktoren, Nährstoffe und noch unbekannte Faktoren) des Umgebungsmilieus zu verschiedenen Organzellen und Gewebe differenzieren, wobei es durch Zunahme der Differenzierung zur Abnahme der Potenz kommt.

Begriff der Stammzellenpotenz

Je nach den Entwicklungsperspektiven werden totipotente und pluripotente Stammzellen unterschieden.

Totipotente Stammzellen (gleich omnipotent) können zu einem vollständigen Lebewesen heranreifen. Dies gilt für Zellen eines menschlichen Embryos bis zum 8-Zellstadium. Ab dem 16-Zellstadium ist keine Trennung der Zellen und Entwicklung eines kompletten Individuums mehr möglich.

Pluripotente (gleich multipotente) Stammzellen sind solche, aus denen sich die verschiedensten Gewebe des menschlichen Körpers entwickeln können. Ein komplettes Individuum kann aus diesen Zellen jedoch nicht mehr entstehen. Zu ihnen gehören die embryonalen Stammzellen und als nicht-embryonale Stammzellen die Nabelschnurstammzellen, sowie die adulten, erwachsenen Stammzellen.

In den letzten beiden Jahren zeigten neueste Daten aus der adulten Stammzellforschung, dass offensichtlich auch die adulten Stammzellen Multipotenz besitzen (nicht nur Monopotent!) und wie die Knochenmarkstammzelle nicht nur Herzmuskelzellen (1), sondern auch Leber-, Epithelialzellen und Andere zu regenerieren vermögen.

Die aktuellen Ergebnisse wurden anlässlich eines Internationalen Symposiums „On Recent Advances in Stem Cell Transplantation“ vom Erreichten, den Perspektiven und den Kontroversen zusammengefasst (25. April 2002, Heidelberg).

2. Gewinnung von Stammzellen

A. Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) werden dem Embryo im sogenannten Blastozystenstadium entnommen. Die Blastozyste ist eine Hohlkugel, die sich nach Weiterentwicklung des 8-Zellstadiums ausbildet, und in deren Inneren sich Zellen anhäufen. Aus dieser sogenannten inneren Zellmasse werden die Stammzellen gewonnen. In diesem Stadium sind sie nicht mehr totipotent. Dies bedeutet, dass aus ihnen kein eigenständiges Lebewesen mehr entstehen kann (3).

Sie können jedoch noch zu mehr als 200 verschiedene Gewebetypen heranwachsen. Embryonale Stammzellen werden auf drei Arten gewonnen:

A. 1 Aus überzähligen Embryonen:

In seltenen Fällen werden bei künstlichen Befruchtungen nicht alle Embryonen in den Uterus der Frau transfe-

1 riert. Sie lagern kryokonserviert in den
2 Labors. In Deutschland sind im Unter-
3 schied zu anderen Staaten solche Fälle
4 selten, weil hier laut Embryonen-
5 Schutzgesetz keine Embryonen, son-
6 dern lediglich sogenannte Vorkernsta-
7 dien (Pronukleusstadien) kryokonser-
8 viert werden dürfen. Nur in seltenen
9 Fällen, in denen eine Frau die Frucht-
10 barkeitsbehandlung überraschend ab-
11 brechen muss, sind aus den Vorkernsta-
12 dien bereits Embryonen entstanden,
13 die nicht übertragen werden. In
14 Deutschland wird die Anzahl dieser so-
15 genannten verwaisten Embryonen auf
16 etwa 150 bis 200 geschätzt.

17 A. 2 Aus abgetriebenen Feten:

18 Primordiale Keimzellen, die Vorläu-
19 fer von Ei- beziehungsweise Samenzel-
20 len, werden nach legal induziertem oder
21 spontanem Abort aus fünf bis neun Wo-
22 chen alten Feten isoliert und unter Kul-
23 turbedingungen zu Stammzellen (EG-
24 Zellen, Embryonic Germline Cells)
25 weiterentwickelt. Aus hierdurch gene-
26 rierten pluripotenten Stammzellenlini-
27 en konnten neuronale und auch myo-
28 cardiale Zellarten entwickelt werden
29 (28).

30 A. 3 Therapeutisches Klonen:

31 Dabei wird eine Eizelle entkernt und
32 mit dem Erbmaterial einer Körperzelle
33 versehen. Es entsteht eine Zelle, die
34 sich wie ein normaler Embryo bis zum
35 Blastozystenstadium weiterentwickelt.
36 Dieses Verfahren hat für den Spender
37 der Körperzelle den Vorteil, dass die
38 entstehenden Stammzellen genetisch
39 seinen Körperzellen ähnlich sind. Das
40 im Labor gezüchtete Gewebe wird – so
41 die Theorie – vom Immunsystem des
42 Spenders seltener abgestoßen.

43 In verschiedenen Labors ist es gelun-
44 gen, embryonale Stammzellen in Kultu-
45 ren zu vermehren und zu züchten
46 (Stammzelllinien). Erstmals gelang dies
47 J. A. Thomson 1998 in Wisconsin, USA.

48 Momentan gibt es weltweit 72 huma-
49 ne embryonale Stammzelllinien. Eine
50 Zelllinie ist dabei aus den Zellen jeweils
51 eines einzigen Embryos entstanden.
52 Nicht alle bisherigen Stammzelllinien
53 gelten jedoch als stabil genug für ent-
54 sprechende Forschungen. Mit Altern
55 der Zelllinien durch Verkürzung der
56 Telomere ist möglicherweise zu rech-
57 nen. In-vivo-Untersuchungen zeigen,
58 dass die Lebensdauer embryonaler Zel-

len offenbar verkürzt ist. Außerdem ist
nach Transfusion embryonaler Stamm-
zellen über das Auftreten von Terato-
karzinomen berichtet worden.

B. Nichtembryonale Stammzellen

B.1 Die Nabelschnurstammzelle

ist eine pluripotente Stammzelle. Sie
ersetzt in der Pädiatrischen Onkologie
bei Hochdosis-Therapie als Ersatz und
in der Graft-versus-Tumoreffekt die Kno-
chenmark- oder periphere Stammzell-
spende.

Der Vorteil gegenüber der adulten
Stammzellsammlung in späteren Le-
bensjahren könnte darin bestehen, dass
das Nabelschnurblut noch weitgehend
unbelastet durch Viren und mögliche
maligne transformierte Zellen sein
könnte. Es scheint bei Transplantatio-
nen von fremden Empfängern (allogen)
möglicherweise besser verträglich als
allogene Spenderstammzellen aus Kno-
chenmark oder strömendem Blut.

Der Nachteil ist die relativ geringe
Zahl, die bei onkologischer Restitution
im Erwachsenenalter eine vorherige
Vermehrung der Zellen (Expansion)
erforderlich macht und die noch beste-
hende Problematik des Alterns der Zel-
len während der Expansion.

Bezüglich der Expansion der
Stammzellen deutet sich ein Durch-
bruch an, mit der Entwicklung eines
Prototyps zur membranseparierten Ko-
kultivierung von Stammzellen durch
die Arbeitsgruppe von Thomas Noll
(20) am Forschungszentrum Jülich.
Hier wurden hämatopoetische Stamm-
und Vorläuferzellen durch eine poröse
Membran von stromalen Zellen ge-
trennt, deren Porengröße so dimensio-
niert ist, dass sie sowohl einen Durch-
tritt stromaler Wachstumsfaktoren als
auch einen Zell-an-Zell-Kontakt über
stromale Zellausläufer, die durch die
Membran reichen, ermöglicht. Nach be-
endeter Kultivierung können die ver-
mehrten (expandierten) blutbildenden
Zellen von der Oberseite der Membran
geerntet werden. Mit einem klinischen
Einsatz des Systems kann in zwei Jah-
ren gerechnet werden.

Die Frage der Gewebezüchtung aus
Nabelschnurstammzellen mit unter-
schiedlichster Zielrichtung bietet
außerordentliche Möglichkeiten.

B. 2 Adulte Stammzellen

Als adulte Stammzellen werden die
Zellen bezeichnet, die in einem Organ
für die Regeneration dieses Organs zur
Verfügung stehen und vom Organismus
für diese Aufgabe vorgehalten werden.
Diese Zellen wurden bisher als mono-
potent angesehen, nur für die eine Auf-
gabe vorbereitet, ihr Organ regenerati-
onsfähig zu halten.

Eine Reihe von, und in letzter Zeit
zunehmender Zahl an Untersuchen-
gen, gelangten nämlich zu dem Ergeb-
nis, dass die adulten Stammzellen, nicht
wie bisher angenommen, monopotent
sind, sondern ebenfalls Multipotenz be-
sitzen. In Tierversuchen konnte 2001
nachgewiesen werden, dass Knochen-
markstammzellen abgestorbene Mus-
kelzellen nach einem Herzinfarkt erset-
zen (12, 21, 22) und Funktionen sowie
Überlebenschancen der Versuchstiere
verbessern können. In diesen Versu-
chen (21, 22) wurde in genialer Ver-
suchsanordnung bei weiblichen Mäu-
sen durch Unterbindung eines Astes
der Herzkranzgefäße ein Herzinfarkt
herbeigeführt. Fünf Stunden nach dem
Infarkt wurden aus dem Knochenmark
isolierte Stammzellen männlicher Mäu-
se in zwei Injektionen in das dem In-
farkt benachbarte Herzmuskelgewebe
injiziert. Gegenüber den nicht behandel-
ten Tieren ergab sich eine messbare Zu-
nahme des Herzmuskeldurchmessers
mit Wiederherstellung des Herzmus-
kels und deutlich verbesserten Funkti-
onen. Der Beweis, dass die regenerierten
Muskelzellen aus den Blutstammzellen
der männlichen Spender stammen
mussten, wurde mit Nachweis des nur
beim männlichen Geschlecht vorkom-
mendem Y-Chromosoms geführt. Im
Juli 2001 berichteten Strauer und Mit-
arbeiter (29) darüber, dass fünf bis
sechs Tage nach Herzinfarkt zur Wie-
derherstellung des Herzmuskelgewe-
bes Knochenmarkzellen der gleichen
Patienten über den Herzkatheter in die
zerstörte Muskelregion eingeleitet wur-
den. Mittlerweile hat die gleiche Ar-
beitsgruppe in der Zeitschrift „Circula-
tion“ über 23 Patienten berichtet, die
nach Herzinfarkt erfolgreich mit
Stammzellen behandelt wurden. Revas-
kularisation und funktionelle Wieder-
herstellung von Infarktmyokard be-
schreibt auch Kocher aus der Gruppe
von Itescu (New York) 2001 und 2002

1 (12, 13) und Schwartz (27).

2 In der Januar-Ausgabe 2002 des
3 „New England Journal of Medicine“
4 wurde über acht männliche Patienten
5 nach Herztransplantation mit einem
6 weiblichen Spenderherzen berichtet,
7 bei denen aufgrund unterschiedlicher
8 Todesursachen zwischen vier bis 552 Ta-
9 gen nach der Herztransplantation eine
10 Autopsie erfolgt war. Dabei zeigten sich
11 auch hier Y-Chromosom-positive Herz-
12 muskelzellen in den weiblichen Spen-
13 derherzen. Dies kann nur durch mit
14 dem Blut in die Organe herangebrach-
15 ten Stammzellen erklärt werden. Diese
16 Ergebnisse führten zu einem „Editorial“
17 in der gleichen Ausgabe des New
18 England of Medicine (9) mit den State-
19 ments: „Methoden, Knochenmark-
20 stammzellen systemisch anzuwenden,
21 werden bereits in der klinischen Praxis
22 erprobt. Therapieziele, die bisher in das
23 Reich der Träume gehörten, sind jetzt
24 realistische Ziele, die schon bald ver-
25 wirklicht werden.“

26 Wie brisant die Thematik ist, zeigt,
27 dass zwei Monate später in der Ausgabe
28 vom 17. März 2002 des New England
29 Journal (14) über das Generieren von
30 Hepatozyten und epithelialen Zellen
31 durch periphere Blutstammzellen be-
32 richtet wird. Dies führte zu einem Edi-
33 torial in der gleichen Ausgabe unter
34 dem Thema „Can human hematopoie-
35 tic stem cells become skin, Gut, or Liver
36 Cells?“.

37 Experimentelle Ergebnisse zur Re-
38 generation von Leberzellen aus Kno-
39 chenmarkstammzellen liegen aus den
40 letzten Jahren weiterhin von Peters et
41 al., 1999, (23), Lagasse u. Mitarbeitern,
42 2000, (17), Alison et al., 2000, (2), Theise
43 et al., 2000, (30) und Grompe, 2001, (9)
44 vor.

45 Auch das Generieren von Muskelzel-
46 len (8), (11), (18), Nierenzellen (10),
47 (24), Alveolarepithel der Lungen (15)
48 und Purkinje-Neuronen (25) aus Kno-
49 chenmarkstammzellen ist mitgeteilt.
50 Erfolgreiche Therapieversuche beim
51 Morbus Parkinson durch Injektion
52 Dopamin-produzierender Nerven-
53 stammzellen wurde aus der Gruppe von
54 A. Björklund aus Lund (Schweden) (5)
55 berichtet. Dabei wurden aus fetalem
56 menschlichen Zwischenhirn gewonne-
57 ne Stammzellen, die aus abgetriebenen Fe-
58 ten zubereitet wurden, stereotaktisch

injiziert. Die Erwartung ist berechtigt,
dass auch hier die adulte Stammzelle
des potenziellen Empfängers Möglich-
keiten eröffnet.

Weiterhin liegen Berichte über das
Generieren von Knorpel- und Kno-
chenzellen aus Blutstammzellen und
darüber vor, dass in Fettzellgemischen,
die bei kosmetischen Absaugverfahren
von Bauchdeckenfett gewonnen wur-
den, Stammzellen generiert werden
konnten, die Knochen-, Knorpel- und
Muskelgewebe differenzierten.

Die Untersuchungen der Arbeits-
gruppe von Catherine Verfaillie (31)
beweist in exakter Versuchsanordnung,
dass aus isolierten Knochenmark-
stammzellen Gewebe aller drei Grund-
gewebescheiden (Endo-, Meso- und
Ektoderm) des Körpers gezüchtet wer-
den können, und erhärtet so den Beweis
der Multipotenz der adulten Stammzel-
le. Die adulte Stammzelle ist somit of-
fensichtlich multipotent (16, 19). Dabei
ist die Gesamtheit ihrer Möglichkeiten
zur Differenzierung noch nicht
annähernd komplett erforscht. Die
Nutzung der Nabelschnurstammzellen
als früheste Form der adulten Stamm-
zelle, die bisher bei der Entsorgung der
Plazenta verworfen wurde, eröffnet von
der Stammzellpotenz her zusätzliche
Möglichkeiten – und dies ohne jede
ethische Problematik.

3. Ethische Bedenken

Die moderne Biotechnologie kon-
frontiert die Gesellschaft mit Fragen,
welche eine grundlegende Wertorien-
tierung betreffen. Diese erfordert eine
Konsensbildung zwischen Wissen-
schaftlern, Ärzten, Juristen und Theolo-
gen. Dies benötigt dann die Entschei-
dungsbildung der politisch Verantwort-
lichen zu den durch die bio- und gen-
technologischen Möglichkeiten aufge-
worfenen Fragen.

Dabei sollten die Daten der Öffent-
lichkeit so übermittelt werden, dass pa-
nikartige Reaktionen vermieden wer-
den und auf eine Darstellung spekulati-
ver optimistischer Aussichten mit der
Folge unerfüllbaren Erwartungen bei
den betroffenen Patienten und Famili-
en verzichtet wird.

Grundlage der ethischen Diskussion
ist die Tatsache, dass in der Vergangen-
heit und auch heute unterschiedliche
Kulturen den Zeitpunkt des Mensch-

seins in der Embryonalentwicklung un-
terschiedlich beurteilen, selbst unter
Kenntnis der Tatsache, dass der Embryo
seinen Entwicklungsanfang in der Ver-
einigung von Ei und Samenzelle hat.

● Die Stellungnahme jüdischer Reli-
gionsgelehrter weist der Tatsache, dass
sich der Mensch nur in engster Verbin-
dung zu einem mütterlichen Körper
entwickeln kann, eine besondere Be-
deutung für die Menschwerdung zu.
Dem Gegenargument, mit einer sol-
chen Feststellung würde der nicht in ei-
nen Uterus transferierte Embryo zum
„Freiwill der Forscher“, wird entgeg-
net, dass nichts daran hindert, auch der
nicht implantierten Zygote und dem
nicht von der Mutter physisch sowie
psychisch aufgenommene Embryo eine
ganz andere, nämlich menschliche
Qualität im Sinne des Grundgesetzes
der Menschenwürde zuzusprechen,
analog zu dem, was für den toten Men-
schen gilt. Daher muss der Umgang mit
Menschenembryonen anderen Normen
unterworfen werden, als es für den Um-
gang mit Mäuseembryonen gilt, näm-
lich strikter Begründungs- und Geneh-
migungsvorbehalte für jede forschende
Verwendung.

● Aus christlicher, ethischer Sicht
wird die ablehnende Einstellung zu em-
bryonalen Stammzellen und zum Klo-
nen von Embryonen mit der nicht ver-
tretbaren künstlichen Erzeugung von
Menschenleben sowie mit anschließen-
der Vernichtung desselben begründet.

Ein nationaler Ethikrat, der eine
außerordentlich große Bedeutung hat,
kann hier jedoch nicht der alleinige
Entscheidungsträger sein. Das Thema
ist zu vielschichtig, als dass ein Gremi-
um alleine in der Entscheidungsfindung
unfehlbar sein könnte. Auch die Diskus-
sion mit den praktisch tätigen Medizi-
nern und dem Bedarf der Patienten wä-
re hier unverzichtbar.

Die neuesten, auch die im New En-
gland Journal des Jahres 2002 publizier-
ten Daten drängen die Forschung gera-
dezu, die Möglichkeit der nichtembryo-
nalen Stammzelle so rasch wie möglich
auszuschöpfen. Die meisten Fragen, die
in den letzten Jahren von der embryo-
nalen Stammzellforschung erwartet
wurden, werden mit großer Sicherheit
durch die Stammzellforschung an Na-
belschnurstammzellen und adulten

1 Stammzellen gelöst werden können.

2 **4. Möglichkeiten der Therapie mit** 3 **Stammzellen**

4 a) die Organersatztherapie und

5 b) die Tumorthherapie

6 **a) die Organersatztherapie**

7 *Organersatz und Knochenmarker-*
8 *satz*

9 Die Ersatztherapie mit Stammzellen
10 findet in der Hämato-Onkologie seit
11 Jahrzehnten statt. Sie wurde zunächst
12 benutzt, um eine aggressive Chemothe-
13 rapie durchzuführen, bei der das Kno-
14 chenmark weitgehend geschädigt oder
15 teilweise eliminiert wurde, sodass die
16 Phasen bis zu einer spontanen Regene-
17 ration mit dem Überleben der Patien-
18 ten nicht vereinbar gewesen wären.

19 Bevor es möglich war, die Stammzel-
20 len aus dem peripheren Blut zu isolie-
21 ren, wurde das Knochenmark durch
22 multiple Punktionen eines Spenders in
23 Narkose gewonnen. Seit der Möglich-
24 keit der Stammzellgewinnung aus der
25 Nabelschnur und dem peripheren Blut,
26 ist die Knochenmarktransplantation
27 prozentual deutlich rückläufig.

28 *Organersatztherapie durch Stamm-*
29 *zelltherapie*

30 Die neuesten Daten zeigen, dass of-
31 fensichtlich die periphere hämatopoeti-
32 sche Stammzelle in der Lage ist, sich un-
33 ter dem Einfluss von Organewebe
34 und/oder bisher unbekannter Faktoren
35 in Herzmuskelzellen, Leberzellen, Epi-
36 thelialzellen und neuronalen Zellen zu
37 differenzieren. Ob dies dazu führt, dass
38 Stammzellsuspensionen einem er-
39 krankten Organ direkt injiziert werden,
40 um dort in einem gewissen Prozentsatz
41 sesshaft und in die organspezifischen
42 Zellen umgewandelt zu werden
43 (homing), oder ob sie vor der Infusion
44 vorprogrammiert werden müssen, ist
45 zurzeit noch offen. Das gleiche gilt für
46 die Nabelschnurstammzelle.

47 Noch im Versuchsstadium befindet
48 sich der Einsatz von Nabelschnur-
49 stammzellen zur Senkung der Rate an
50 Hirnschädigungen, insbesondere bei
51 extrem frühgeborenen Kindern (4). Ex-
52 perimentell konnte bereits gezeigt wer-
53 den, dass sich diese pluripotenten Zel-
54 len in geschädigten Hirnarealen anrei-
55 chern und in der Lage sind, gestörte
56 Hirnfunktionen zu verbessern. Beste
57 Chancen bestehen für Kinder, bei de-
58 nen auf eigenes Nabelschnurblut zu-

rückgegriffen werden kann.

Untersuchungen zu der Frage der
Therapiemöglichkeiten bei Herzin-
farkt, Herzinsuffizienz, Lebersversagen,
Morbus Parkinson und multipler
Sklerose (letzte noch mit embryonalen
Stammzellen) sind zurzeit weltweit im
Gange. Die Zahl der Publikationen zu
diesem Thema steigen zurzeit ständig.

*Organersatz durch „tissue enginee-
ring“*

Eine weitere Möglichkeit bietet die
Stammzelle in Form von Züchtung re-
implantierbarer Körperzellen. Dazu
gehören (bereits intensiv beforscht) die
Generation von Hautzellen, zur
Deckung von Hautdefekten, zum Bei-
spiel nach Verbrennungen, aber auch
für die Zukunft das Generieren von an-
deren Zellsystemen, beispielsweise
Knorpelzellen für die Behandlung der
Arthrose, und viele andere Möglichkei-
ten.

Die bisher diskutierten Möglichkei-
ten des Organersatzes benutzen idea-
lerweise Stammzellen vom gleichen
Spender. Sie sind also autolog. In den
meisten Fällen von Stammzellbedarf
stellt sich außerhalb der Hämato-On-
kologie die Frage autolog oder allogene
nicht, sondern die Art der Anwendung
ist, wie zum Beispiel das kommende
„Tissue Engineering“, zwangsläufig in
autologer Anwendung der Stammzel-
len des behandelten Individuums (auto-
log) aufgrund fehlender Abstoßungsre-
aktionen günstiger. Gleichzeitig ist im
autologen System weniger mit Auftre-
ten von Tumoren (Teratomen) zu rech-
nen, wie sie bei Untersuchungen zu em-
bryonalen Stammzellenanwendungen be-
richtet wurden.

Vor allem in der Tumorthherapie wer-
den Stammzellen benötigt, die von
fremden Spendern stammen, entweder
„familiär allogene“ oder „nicht familiär
allogene“.

b) Tumorthherapie mit Stammzellen

In der Tumorthherapie wird ausge-
nutzt, dass allogene infundierte Fremd-
spender-Stammzellen als unerwünschte
Wirkung zwar die Körperzellen des
Empfängers (Spender gegen Wirt
gleich Graft-versus-host-Reaktion) an-
greifen, aber auch als erwünschte Wir-
kung die Tumorzellen des Empfängers
vernichten (Graft-versus-Tumor gleich
Spende gegen Tumoreffekt). Dieser

Therapieeffekt ist erstmals bei Patien-
ten mit akuten Leukämien angewandt
worden und wird in der Hämato-Onko-
logie mit viel versprechenden Ergeb-
nissen bei den malignen Lymphomen,
dem Plasmozytom und anderen Krank-
heitseinheiten zurzeit untersucht.

Es ist zu erwarten, dass mittels allo-
gener Transplantation auch bei gewis-
sen soliden Tumoren die Beseitigung ei-
ner minimalen residualen Erkrankung
möglich werden kann.

5. Verfahren zur Gewinnung von Na- belschnur- und adulten Stammzellen

Bei der Gewinnung von adulten
Stammzellen könnten grundsätzlich die
Stammzellen aller Organe für die An-
wendung in Betracht gezogen werden.
Die Daten zeigen, dass nicht nur die
Knochenmarkstammzelle sich in Herz-
muskelzellen, Leberzellen, Hautzellen
und Purkinje-Zellen zu entwickeln ver-
mag, sondern umgekehrt auch die
Stammzellen aus dem zentralen Ner-
vensystem sich in Knochenmarkstamm-
zellen umwandeln können. Für die
praktische Anwendung bietet sich je-
doch die hämatopoetische Blutstamm-
zelle deshalb an, weil sie vergleichswei-
se einfach zu gewinnen ist und in ausrei-
chender Zahl angereichert werden
kann und die Nabelschnurstammzelle,
die bei Möglichkeit einer Expansion
ebenfalls in bedarfsgrechter Zahl zur
Verfügung stehen könnte.

5.1 Nabelschnurblutentnahme

Das Nabelschnurblut kann nach der
Geburt ohne jegliche Beeinträchtigung
des Geburtsvorganges und vor allem
ohne jegliche Beeinträchtigung des
Neugeborenen und der Mutter gesamt-
melt und konserviert werden. Nach
Abnabelung des Neugeborenen und
dessen gründlicher Versorgung, kann
die Nabelschnur unter sterilen Bedin-
gungen punktiert und das in der Nabel-
schnur und Plazenta enthaltene Blut ge-
sammelt werden.

Dabei ist wichtig, dass das entnom-
mene Nabelschnurblut innerhalb von
24 Stunden präpariert und eingelagert
wird, um die Funktionalität der im Blut
enthaltenen Stammzellen optimal zu
erhalten. Die Fähigkeit der Stammzel-
len sich zu vermehren, nimmt ab, je län-
ger das Blut unpräpariert bleibt.

Mit einem speziellen Blutbeutel-
system wird das Nabelschnurblut in ei-

1 nem stoßgeschützten Transportbehälter
2 unter Einhaltung einer konstanten Um-
3 gebungstemperatur mit Grenzwerten
4 von 18 bis 26° C entweder als ungerich-
5 tete Spende zur allogenen Anwendung
6 in eine der öffentlichen Nabelschnur-
7 blutbanken oder als gerichtete Spende
8 zur individuell autologen oder familiär
9 allogenen Anwendung, in eine der be-
10 stehenden privaten Nabelschnurblut-
11 banken transportiert.

12 Hier wird das Nabelschnurblut in
13 flüssigem Stickstoff eingefroren. Diese
14 Herstellungsschritte müssen in geeigne-
15 ten Reinraum-Laboratorium durchge-
16 führt werden, um jegliche Kontaminati-
17 on mit Keimen zu vermeiden. Der Her-
18 stellungsprozess unterliegt unter ande-
19 rem den strengen Auflagen des Arznei-
20 mittelgesetzes und den EG-Richtlinien
21 der guten Herstellungspraxis für Arz-
22 neimittel. Das Präparat wird auf Keim-
23 freiheit untersucht und Proben zur Be-
24 stimmung der Gewebemerkmale und
25 der Zellzahl entnommen. Zusätzlich
26 werden Blutproben der Mütter be-
27 nötigt, um zu untersuchen, ob für eine
28 Transplantation relevante Infektionen
29 (zum Beispiel HIV, CMV et cetera) vor-
30 liegen oder bereits durchgemacht wur-
31 den. Nach Vorliegen aller Befunde und
32 Freigabe des Präparates durch Herstel-
33 lungs- und Kontrolleiter, wird von der
34 entsprechenden Firma ein Zertifikat
35 über die erfolgreiche Einlagerung aus-
36 gestellt.

37 Mit Nabelschnurblutstammzellen
38 Neugeborener und adulten Stammzel-
39 len werden in naher Zukunft mit hoher
40 Wahrscheinlichkeit viele Ziele erreicht
41 werden können, die für Stammzellen
42 embryonaler Herkunft beziehungswei-
43 se geklonter Stammzellen diskutiert
44 werden. Die Transplantation von
45 Stammzellen aus Knochenmark hat in
46 der Vergangenheit viele Menschenle-
47 ben (vor allem an akute Leukämien er-
48 krankte Kinder) retten können. Die
49 meisten der mit Stammzellen in Zu-
50 kunft behandelbaren Erkrankungen er-
51 fordern jedoch am besten eine Trans-
52 plantation von körpereigenem Gewe-
53 be, das zum Zeitpunkt der Erkrankung
54 oft nicht zur Verfügung steht.

55 Die individuelle Einlagerung von
56 Nabelschnurblut umgeht dieses Pro-
57 blem durch lebenslange Konservierung
58 von körpereigenen Stammzellen vom

Zeitpunkt der Geburt an. Diese
Stammzellen könnten dann dem Spen-
der jederzeit auf Abruf zur Verfügung
stehen (biologische Lebensversiche-
rung).

Das Problem der manchmal zu gerin-
gen Zahl an Stammzellen im Nabel-
schnurblut, welche dann für die Thera-
pie zahlenmäßig nicht ausreichen könn-
ten, scheint durch die Forschungen zur
In-vitro-Expansion (Vermehrung im
Labor) gelöst zu werden (7,20).

Bei Betrachtung der heutigen Trans-
plantationspraxis bietet somit die For-
derung nach einer systematisch autolo-
gen Einlagerung des Nabelschnurblutes
Neugeborener im Interesse der gesund-
heitlichen Absicherung des Kindes eine
gewisse Faszination. Die individuelle
Einlagerung von Nabelschnurblut
könnte aufgrund der heutigen Kennt-
nisse als biologische Investition in die
zukünftige medizinische Betreuung des
Neugeborenen betrachtet werden.

Es gehört daher zu den Aufgaben der
Ärzte, insbesondere der Gynäkologen,
werdende Mütter auf die Chance hinzu-
weisen, die sich aus der Einlagerung des
Nabelschnurblutes ihres Kindes erge-
ben könnte. Die Einlagerung der
Stammzellen kann lebensrettend sein,
umso mehr, als sie auch Behand-
lungschancen für Erkrankungen dar-
stellt, die üblicherweise erst in der zwei-
ten Lebenshälfte auftreten.

Die Politik sollte diesem Weg beson-
dere Aufmerksamkeit schenken. Wer
die Chance der Einlagerung des Nabel-
schnurblutes bei der Geburt verpasst,
wird später auf adulte Stammzellen
(zum Beispiel die hämatopoetischen
Stammzellen) angewiesen sein.

Zugleich sollten die gesetzlichen und
organisatorischen Voraussetzungen ge-
schaffen werden, auch die Mütter bei
der Geburt aufzuklären, um das wert-
volle Gut aus der Nabelschnur nicht zu
verlieren.

5.2 Verfahren der Gewinnung von hä- matopoetischen Stammzellen bei Er- wachsenen

Grundsätzlich könnte an die Anwen-
dung von Stammzellen aller Organe für
die oben erwähnten Therapiemöglich-
keiten menschlicher Erkrankungen ge-
dacht werden. Für die praktische An-
wendung bietet sich jedoch die – offen-
bar multipotente hämatopoetische

Stammzelle – CD-34-Zelle deshalb an,
weil sie vergleichsweise einfach zu ge-
winnen beziehungsweise in ausreichender
Zahl anzureichern ist.

Die hämatopoetische Stammzelle er-
scheint im Mikroskop lympho-
zytenähnlich. Sie ist durch das Ober-
flächenantigen (Clusters of Differentia-
tion = CD) CD-34 charakterisiert und
mittels monoklonale Antikörper ge-
gen dieses CD-34-Antigen in der
Durchflusszytometrie quantitativ zu
bestimmen. Normalerweise befinden
sich bereits CD-34 positive Stammzel-
len im peripheren Blut, wobei die Zahl
jedoch mit jeder Tausendsten lympho-
zytären Zelle zu gering zur Anreiche-
rung ist. Mittels Stimulationsfaktoren
(zum Beispiel GCSF) bei Normalperso-
nen oder in der Regenerationsphase
nach Zytostatikatherapie (bei gleich-
zeitiger Anwendung von Stimulations-
faktoren) können die CD-34-Zellen im
peripheren Blut auf das Hundert- bis
Tausendfache gesteigert werden. In die-
ser Phase gelingt es dann leicht, durch
Differenzialzentrifugation aus dem pe-
ripheren Blut den CD-34-Stammzellen-
anteil auf die für eine Transplantation
benötigte Zellzahl von über 2 Mio./kg
Körpergewicht anzureichern. Dazu
wird das Blut über großlumige, zentral-
venös platzierte Katheter (zum Beispiel
Sheldon-Katheter) in die Cytozentrifuge
(zum Beispiel der Firma Fresenius
oder Baxter) geleitet und nach der
durch Zentrifugation bewirkten Ab-
trennung der CD-34-Zellen wieder dem
Patienten zugeführt. Die angereicherten
CD-34-Zellen werden in speziellen
Plastikbeuteln gesammelt und speziel-
len Untersuchungsverfahren, zum Bei-
spiel Bestimmung der Zellzahl und der
Sterilität, unterworfen. Danach können
sie eingefroren und am Tag der Re-
Infusion aufgetaut und infundiert werden,
wie bei dem Ersatz nach Hochdosische-
motherapie.

Sie könnten aber auch direkt (ohne
Einfrieren) in konzentrierter Zahl re-
infundiert werden, zum Beispiel nach
Infarkt und Zuständen nach Zellunter-
gang, in anderen Organen (wie termina-
le Leberzirrhose, Erkrankungen des
zentralen Nervensystems) oder in Zell-
kulturen zu anderen Organzellen wei-
terentwickelt werden (beispielsweise
Haut-, Knorpel-, Knochen-, Nervenzel-

1 len) im Rahmen eines „Tissue-Enginee-
2 ring“.

3 **Zusammenfassung**

4 Die dargestellten Untersuchungen in
5 der Stammzellforschung mit Nabel-
6 schnur Stammzellen und adulten
7 Stammzellen weisen auf eine Multipoten-
8 z dieser Stammzellen hin. Die auto-
9 log anwendbare adulte Stammzelle und
10 die Nabelschnur Stammzelle wären als
11 Zellersatz vieler Organe körpereigen
12 und damit ohne die Gefahr von Ab-
13 stoßungsreaktionen und von geringer
14 Gefahr einer Tumorentstehung. Die
15 neuesten Daten lassen deshalb die An-
16 nahme zu, dass in naher Zukunft die
17 adulte Stammzelle, und damit auch die
18 Nabelschnur Stammzelle, den Zellersatz
19 aller ausfallenden Organe gewährleis-
20 ten kann.

21 Damit könnte die Arbeit mit em-
22 bryonalen Stammzellen, welche ethisch
23 bedenklich ist, in vielen experimentel-
24 len und therapeutischen Anwendungs-
25 möglichkeiten ersetzt werden.

26 Die hier skizzierten Forschungser-
27 gebnisse sollten aufgrund der wissen-
28 schaftlichen Erkenntnisse und fehlen-
29 der ethischer Bedenken dazu führen,
30 dass bei Entscheidungsfindung in der
31 Politik die Ressourcen weitgehend zur
32 Unterstützung der adulten, einschließ-
33 lich der Nabelschnur Stammzellfor-
34 schung benutzt werden und die em-
35 bryonale Stammzellforschung auf die
36 mit adulten Stammzellen nicht zu be-
37 antwortenden Fragestellungen be-
38 schränkt bleibt.

39
40 Anschriften der Verfasser:

41 **Dr. med. Georg Döhmen**

42 IVF-Zentrum Mönchengladbach

43 Von-Groote-Straße 175, 41066 Mönchengladbach

44 E-Mail: info@kindwunsch.de

45 **Prof. Dr. med. Hans Edgar Reis**

46 Chefarzt der Medizinischen Klinik I

47 Kliniken Maria Hilf GmbH, St. Franziskus

48 Viersener Straße 450, 41063 Mönchengladbach

49 Literatur

50 1. Abkowitz JL (Editorial): Can Human Hemato-
51 poietic Stem Cells Become Skin, Gut or Liver
52 Cells? N Engl J Med 2002; Vol 346, 770.
53 2. Alison MR, Poulson R et al.: Hepatocytes from
54 non-hepatic adult stem cells. Nature 2000; 406:
55 257.
56 3. Beier HM: Zur Forschung an menschlichen em-
57 bryonalen Stammzellen und Embryonen Repro-
58 duktionsmedizin. 1/2002; Bd 18, Heft 1. März
59 2002.
60 4. Jensen A: Stammzellen aus Nabelschnurblut.

Sonderdruck Medizin Report 3/2002.

5. Björklund A.: Toward a Stem Cell Therapy of
Parkinson's Disease. In: 10th Annual Internat
Symp on Recent Advances in Stem Cell Trans-
plantation. Heidelberg, 25.-27. April 2002.

6. Bolli R (Editorial): Regeneration of the Hu-
man Heart – No Chimera? N Engl J Med 2002;
Vol 346: 55.

7. Fährndrich F: Adulte Stammzellen. Vortrag 57.
Tagung Dtsch Ges Verdauungs- und Stoffwech-
selkrankheiten, September 2002 in Bonn.

8. Ferrari G, Cusella-De-Angeli et al.: Musclere-
generation by bone marrow-derived myogenic
progenitors. Science 1998; 279: 1528.

9. Grompe M: Liver repopulation by bone mar-
row derived stem cells. Blood, 98, Part 1: 79, ab-
stract 2001.

10. Imosawa T, Utunomiya Y et al.: The potential
of bone marrow-derived cells to differentiate to
glomerular mesangial cells. J Am Soc Nephrol
2001; 12: 1401.

11. Kawada H, Ogawa M: Bone marrow origin of
hematopoietic progenitors and stem cells in muri-
ne muscle. Blood 98, 2008, 2001.

12. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcz MJ et al.:
Neovascularisation of ischemic myocardium by
human bone-marrow-derived angioblasts pre-
vents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodel-
ing and improves cardiac function. Nat Med
2001; 7: 430-436.

13. Kocher AA, Itescu S: Revascularisation and
Functional Reconstitution of infarcted Myocar-
dium by Bone-Marrow-derived Angioblasts. Vor-
trag: Transplantation in Hematology and Oncology
III, Stem cell potential cellular therapy, clinical
perspectives. Sept Juni 2002, Münster, Germany.

14. Körbling M, Katz RL, et al.: Hepatocytes and
Epithelial Cells of Donor Origin in Recipients of
Peripheral-Blood Stem Cells. N Engl J Med 2002;
Vol 346, 738.

15. Kotton DN, Ma BY et al.: Bone marrow derived
cells as progenitors of lung alveolar epitheli-
um. Development 2001; 128: 5181.

16. Krause DS, Theise VD et al.: Multi-organ,
multi-lineage engraftment by a single bone mar-
row derived stem cell. Cell 2001; 105: 369.

17. Lagasse E, Connors H et al.: Purified hemato-
poietic stem cells can differentiate into hepa-
tocytes in vivo. Nat Med 2000; 6: 1229.

18. McKinney-Freeman SL, Jackson KA et al.:
Muscle-derived hematopoietic stem cells are he-
matopoietic morigin. Proc Nat Acad Sci, USA 99,
1341 (2001).

19. Müller A: Developmental potential of hema-
topoietic and neural stem Cells: Unique or all the
same? In: 10th Annual Internat Symp on Recent
Advances in Stem Cell Transplantation. Heidel-
berg, 25.-27. April 2002.

20. Noll Th, N Jelinek et al.: Cultivation of hema-
topoietic Stem and Progenitor cells: Biochemical
engineering aspects. Advances in Biochemical
engineering/Biotechnology 2002; Vol 74: 111.

21. Orlic D, Kaystura J, Chimenti S et al.: Bone
marrow cells regenerate infarcted myocardium.
Nature 2002; 410: 701.

22. Orlic D, Kaystura J, Chimenti S et al.: Mobil-
ized bone marrow cells repair the infarcted heart,
improving function and survival. Proc Nat Acad
Sci 2001; 98: 10344.

23. Peters BE, Bowen WC et al.: Bone marrow as

a potential source of hepatic oval cells. Science
1999; 284: 1168.

24. Poulson R, Forbes SJ et al.: Bone marrow con-
tributes to renal parenchymal turnover and regen-
eration. J Pathol 2001; 195: 229.

25. Priller J, Persons DA et al.: Neogenesis of ce-
rebellar Purkinje cells from gene-marked bone
marrow cells in vivo. J Cell Biol 2001; 155: 733.

26. Quaini F, Urbanek K et al.: Chimerism of the
Transplanted Heart. N Engl J Med 2002; Vol 346: 5.

27. Schwartz RS, Curfman GD: Can the Heart
Repair Itself? N Engl J Med 2002; Vol 346, 2.

28. Shambloot MJ, Axelman J, Wang S et al.,
(1998): Derivation of pluripotent stem cells from
cultured human primordial germ cells. Proc Nat
Acad Sci USA 95: 13726-13731.

29. Strauer BE, Brehm M, Zens T et al.: Intra-
koronare humane autologe Stammzelltransplan-
tation zur Myokardregeneration nach Herzin-
farkt. Dtsch Med Wschr 2001; 126: 932.

30. Theise ND, Niumakayala M et al.: Liver from
bone marrow in humans. Hepatology 2000; 32: 11.

31. Yuehna, Jiang and Catherine M Verfaillie: Plu-
ripotency of mesenchymal stem cells derived
from adult marrow. Nature, 20 June 2002.