

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

**Forschung mit
humanen embryonalen
Stammzellen**

**Research with Human
Embryonic Stem Cells**

Standpunkte/Positions

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

**Forschung mit
humanen embryonalen
Stammzellen**

**Research with
Human Embryonic
Stem Cells**

Standpunkte/Positions



WILEY-
VCH

WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA

DFG

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Geschäftsstelle: Kennedyallee 40, D-53175 Bonn
Postanschrift: D-53175 Bonn
Telefon: ++49/228/885-1
Telefax: ++49/228/885-2777
E-Mail (Internet RFC 822): postmaster@dfg.de
Internet: <http://www.dfg.de>

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung.

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN-Nr. 3-527-27219-4

© 2003 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA Weinheim

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this book may be reproduced in any form – by photoprinting, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into machine language without written permission from the publishers. Registered names, trademarks, etc. used in this book, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Umschlaggestaltung: Dieter Hüsken
Satz: ProSatz Unger, D-69469 Weinheim
Druck: betz-druck gmbH, D-64291 Darmstadt
Buchbinder: J. Schäffer GmbH & Co. KG, Grünstadt

Printed in the Federal Republic of Germany

Inhalt

Vorwort	IX
Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen	1
1 Naturwissenschaftlicher Hintergrund	7
1.1 Vorbemerkung und Definitionen	7
1.2 Embryonale Stammzellen (ES-Zellen)	8
1.2.1 Gewinnung	8
1.2.2 Eigenschaften	9
1.2.2.1 Allgemeine Eigenschaften	9
1.2.2.2 Entwicklungsbiologisches Potential von ES-Zellen	9
1.2.3 Stand der Forschung an und mit ES-Zellen	10
1.3 Embryonale Keimzellen	12
1.3.1 Gewinnung	12
1.3.2 Eigenschaften	13
1.4 Gewebespezifische (adulte) Stammzellen	14
1.4.1 Eigenschaften	14
1.4.2 Gewinnung	14
1.5 Reprogrammierung somatischer Zellen durch Zellkerntrans- plantation	16
1.5.1 Mechanismen und Probleme der Kerntransplantation	16
1.5.2 Reproduktives Klonen	18
1.5.3 Therapeutisches Klonen	18
2 Juristischer Hintergrund	20
2.1 Vorbemerkung	20
2.2 Embryonale Stammzellen	21
2.3 EG-Zellen	22
2.4 Adulte und gewebespezifische Stammzellen	23
2.4.1 Gewinnung von Stammzellen aus dem Blut	24
2.4.2 Gewinnung von Stammzellen aus Nabelschnurblut	24
2.5 Zellkerntransfer und Reprogrammierung	25
2.5.1 Chimären- und Hybridbildung durch Zellkerntransfer	25

Inhalt

2.5.2	Reprogrammierung somatischer Zellen	26
2.6	Import von humanen embryonalen Stammzellen und Forschungsarbeiten Deutscher mit humanen embryonalen Stammzellen im Ausland	27
2.6.1	Einfuhr totipotenter Stammzellen	27
2.6.2	Einfuhr pluripotenter Stammzellen	28
2.7	Embryonenschutzgesetz und naturwissenschaftlicher Erkenntnisstand	29
2.8	Rechtslage im Ausland	30
2.8.1	Vorbemerkung	30
2.8.2	USA	31
2.8.3	Großbritannien	31
2.8.4	Frankreich	32
3	Ethischer Hintergrund	34
3.1	Vorbemerkung	34
3.2	Forschung in den Grenzen der ethischen und rechtlichen Normen	34
3.2.1	Der normative Rahmen: Ethik und Recht	34
3.2.2	Bewertung der Ziele der Stammzellforschung	36
3.2.3	Bewertung der Mittel der Stammzellforschung	37
3.2.4	Der moralische Status früher menschlicher Embryonen	38
3.2.5	Die Frage nach einem übergreifenden Konsens	41
3.2.6	Bewertung der Wege zur Gewinnung von ES-Zellen	41
3.2.6.1	Gewinnung von ES-Zellen aus ‚überzähligen‘ Embryonen	42
3.2.6.2	Das Herstellen von Embryonen zu Forschungszwecken	43
3.2.6.3	Gewinnung von ES-Zellen aus durch Zelltransfer erzeugten Embryonen (‚therapeutisches Klonen‘)	44
3.2.6.4	Chimärenbildung (Kerntransfer humaner Kerne in tierische Eizellen)	46
3.2.6.5	Gewinnung von EG-Zellen aus fetalem Gewebe	46
3.2.6.6	Gewebespezifische fetale Zellen	46
3.2.6.7	Gewinnung aus adulten Stammzellen und aus Nabelschnurblut	47
3.2.6.8	Bewertung des Imports von ES-Zelllinien	47
3.2.7	Zur Präferenz der Alternativen	48
	Verwendete Abkürzungen	49
	Naturwissenschaftlich-medizinisches Glossar	49
	Literaturverzeichnis	53
	Mitglieder der Arbeitsgruppe	56
	Addenda	
	Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG) vom 28. Juni 2002, BGBl. I S. 2277	58
	Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – EschG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 13. Dezember 1990 – BGBl. I S. 2747	64

Inhalt

Foreword	71
Research with Human Embryonic Stem Cells	73
1 Scientific Background	79
1.1 Preliminary Remarks and Definitions	79
1.2 Embryonic Stem Cells (ES Cells)	80
1.2.1 Production	80
1.2.2 Properties	81
1.2.2.1 General Properties	81
1.2.2.2 Developmental Potential of ES Cells	81
1.2.3 Current Status of Embryonic Stem Cell Research	82
1.3 Embryonic Germ Cells (EG Cells)	84
1.3.1 Production	84
1.3.2 Properties	84
1.4 Tissue-Specific (Adult) Stem Cells	85
1.4.1 Properties	85
1.4.2 Production	86
1.5 Reprogramming of Somatic Cells by Nuclear Transplantation	87
1.5.1 Mechanisms and Problems of Nuclear Transplantation	87
1.5.2 Reproductive Cloning	89
1.5.3 Therapeutic Cloning	90
2 Legal Background	91
2.1 Preliminary Remarks	91
2.2 Embryonic Stem Cells	92
2.3 EG Cells	93
2.4 Adult and Tissue-Specific Stem Cells	94
2.4.1 Preparation of Stem Cells from Blood	95
2.4.2 Preparation of Stem Cells from Umbilical Cord Blood	95
2.5 Nuclear Transfer and Reprogramming	96
2.5.1 Formation of Chimeras and Hybrids by Nuclear Transfer	96
2.5.2 Reprogramming of Somatic Cells	97
2.6 Import of Human Embryonic Stem Cells and Research by German Citizens with Human Embryonic Stem Cells in a Foreign Country	98
2.6.1 The Import of Totipotent Stem Cells	98
2.6.2 The Import of Pluripotent Stem Cells	99
2.7 The Embryo Protection Act and the Current State of Scientific Knowledge	100
2.8 Legal Situation in Foreign Countries	101
2.8.1 Preliminary Remarks	101
2.8.2 United States of America	101
2.8.3 United Kingdom	102
2.8.4 France	103

Inhalt

3	Ethical Background	104
3.1	Preliminary Remarks	104
3.2	Research within the Limits of Ethical and Legal Norms	104
3.2.1	The Normative Framework: Ethics and Law	104
3.2.2	Assessment of the Objectives of Stem Cell Research	106
3.2.3	Assessment of the Means of Stem Cell Research	107
3.2.4	The Moral Status of Early Human Embryos	108
3.2.5	The Issue of a General Consensus	110
3.2.6	Assessment of Strategies for the Preparation of ES Cells	111
3.2.6.1	Preparation of ES Cells from Supernumerary Embryos	111
3.2.6.2	The Production of Embryos for Research Purposes	113
3.2.6.3	Preparation of ES Cells from Embryos Obtained by Nuclear Transfer (Therapeutic Cloning)	114
3.2.6.4	Formation of Chimerae (Transfer of Human Cell Nuclei into Animal Oocytes)	115
3.2.6.5	Preparation of EG Cells from Foetal Tissues	115
3.2.6.6	Tissue-Specific Foetal Cells	116
3.2.6.7	Preparation of Stem Cells from Adult Tissues and Umbilical Cord Blood	116
3.2.6.8	Assessment of the Import of ES Cell Lines	116
3.2.7	Preference among Alternatives	117
	Abbreviations	118
	Glossary of Scientific and Medical Terms	118
	Bibliography	122
	Members of the Ad Hoc Committee	125
	 Addenda	
	Act ensuring protection of embryos in connection with the importation and utilization of human embryonic stem cells – Stem Cell Act – (Stammzellgesetz – StZG) of 28 June 2002 (unofficial translation)	127
	Act for the Protection of Embryos – Embryo Protection Act – (Embryonenschutzgesetz – EschG) of 13 December 1990 (unofficial translation)	132

Vorwort

Die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Mai 2001 der Öffentlichkeit vorgelegte zweite Stellungnahme zum Thema „Humane embryonale Stammzellen“ hatte eine heftige öffentliche und – für wissenschaftliche Stellungnahmen – ungewöhnlich nachhaltige Diskussion zur Folge. Bereits 1999 hatte die DFG zu diesem Themenkreis eine Stellungnahme veröffentlicht, die jedoch angesichts des sich rasch weiterentwickelnden wissenschaftlichen Fortschritts schon bald in vielen Punkten einer Aktualisierung bedurfte und die Herausgabe einer zweiten Stellungnahme erforderte. Die Stellungnahme und die darin enthaltenen Empfehlungen basieren auf den Ausführungen, die von einer Arbeitsgruppe der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung und externen Experten unter der Leitung von Herrn Professor Rüdiger Wolfrum erarbeitet wurden. Präsidium und Senat der DFG haben die Empfehlungen beraten und verabschiedet. Nunmehr liegt diese Stellungnahme erstmals zweisprachig in der Druckversion vor, ergänzt um das Ergebnis der intensiven Debatte, den Text des neuen Stammzellgesetzes (StZG).

Für den außerordentlichen Einsatz bei der Vorbereitung dieser Schrift, aber auch für die Bereitschaft, am öffentlichen Diskurs nach ihrer öffentlichen Vorstellung engagiert teilzunehmen, danke ich allen Beteiligten ganz herzlich, insbesondere der Vizepräsidentin Frau Professor Bärbel Friedrich als Vorsitzender der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung sowie dem (inzwischen turnusgemäß ausgeschiedenen) ehemaligen Vizepräsidenten Herrn Professor Rüdiger Wolfrum.

Die Empfehlungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Forschung an humanen embryonalen Stammzelllinien unter streng kontrollierten, eng begrenzten Bedingungen auch in der Bundesrepublik zu ermöglichen, stießen in der Öffentlichkeit auf ein geteiltes Echo. Nachdem sich in der auch die Enquête-Kommission des Deutschen Bundestages „Chancen und Risiken der modernen Medizin“ und der neu gegründete Nationale Ethikrat des Themas angenommen hatten und zum Jahresende 2001 einen Bericht vorlegten, wurde in einer Bundestagsdebatte im Januar 2002 der Entschluss zur Regelung dieses Forschungsgebietes durch ein Gesetz gefasst. Die Bundesregierung hat diesen Parlamentsbeschluss rasch umgesetzt, so dass das – übrigens wesentliche Teile der DFG Empfehlungen aufgreifende – Gesetz bereits zum 1. Juli 2002 in Kraft

treten konnte. Die gemäß den gesetzlichen Bedingungen eingerichtete Zentrale Ethikkommission hat inzwischen ihre Arbeit aufnehmen können.

Das Ziel der DFG Stellungnahme ist, dem DFG-Satzungsauftrag der Beratung der Öffentlichkeit nachzukommen, und der Öffentlichkeit einen Sachstandsbericht über die Entwicklung der Forschung auf dem Gebiet der Stammzellforschung zu geben. Die von den befragten Experten vorgelegten Überlegungen und die daraus resultierenden Empfehlungen der DFG haben allerdings leider nicht nur zu der gewünschten Versachlichung des Diskurses beigetragen, sondern ganz im Gegenteil heftige emotionale Debatten ausgelöst. Sicher war dies insgesamt eine notwendige Debatte, und sie war letztlich beispielgebend für die öffentliche Austragung einer Kontroverse in einer Demokratie. Dem Deutschen Bundestag gebührt daher Respekt und Dank, dass ihm trotz der scheinbar unvereinbaren Grundpositionen mit Augenmaß die Gratwanderung gelungen ist, mit der Formulierung des Stammzellgesetzes einen für Gegner und Befürworter der humanen embryonalen Stammzellforschung akzeptablen Minimalkonsens herzustellen.

Wenn auch die Forschung in der Bundesrepublik mit diesem Gesetz zumindest kurzfristig leben kann, so erscheint doch die im Gesetz formulierte Strafbewehrung bedrückend. Die Verunsicherung der wissenschaftlichen *community*, ob und welche Beratung und Mitarbeit in international agierenden Gremien und Forschungs Kooperationen möglicherweise den Straftatbestand der Beihilfe erfüllen könnten, sitzt tief. Es kann nicht Ziel sein, internationale Projekte und Gutachtersitzungen nur noch mit einem Rechtsgutachten in der Tasche durchführen zu können. Alleine diese Unsicherheiten könnten zum dauerhaften Ausschluss deutscher Wissenschaftler aus internationalen Gremien und Gemeinschaftsprojekten führen. Dies wäre ein verheerender Schaden für die Kompetitivität und den Einfluss der deutschen Wissenschaft, und würde ganz nebenbei nicht zur Akzeptanz des strengen deutschen Standards führen.

Der wissenschaftliche Fortschritt der nächsten Jahre wird weitere Daten zur Verwendbarkeit adulter und/oder embryonaler Stammzellen für neue Therapien liefern. Die Haltbarkeit unseres Stammzellgesetzes wird sich dann am wissenschaftlichen Fortschritt und an der Beteiligung deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an diesen Entwicklungen messen lassen müssen.

Bonn, den 07. Januar 2003 Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker
Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen

1. Fortschritte in der modernen Stammzellforschung eröffnen der Medizin neue Perspektiven für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und die Entwicklung neuer Therapien. Langfristig könnte die Transplantation von Stammzellen und daraus gewonnener Gewebe die medizinische Behandlung zahlreicher Erkrankungen wesentlich verbessern. Menschen mit chronischen, aber auch akuten Organausfällen infolge vererbter oder erworbener Krankheiten würden von solchen Therapieansätzen bezüglich Lebenserwartung und Lebensqualität sehr profitieren.
2. Die Erwartungen auf diesem Gebiet erhalten durch Forschungsergebnisse der letzten Jahre eine wissenschaftlich begründete und erfolgversprechende Basis. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die Verwirklichung der angestrebten therapeutischen Möglichkeiten noch Jahre, wahrscheinlich sogar Jahrzehnte intensiver Forschung voraussetzen wird und daß diese neuen Behandlungsmöglichkeiten Krankheiten nicht prinzipiell eliminieren werden.
3. Vor diesem Hintergrund ist die Frage nach der Herstellung und Verwendung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken in der letzten Zeit immer mehr in das Zentrum wissenschaftsinterner wie auch öffentlicher Diskussion geraten. Ausgangspunkt dieser Diskussionen sind zwei technische Entwicklungen der vergangenen vier Jahre, nämlich die Möglichkeit der Herstellung erbgleicher Organismen durch Zellkerntransplantation (Dolly-Verfahren) sowie der Herstellung menschlicher embryonaler Stammzellen aus menschlichen Embryonen.
4. Die DFG ist der Ansicht, daß sowohl das reproduktive als auch das therapeutische Klonen über Kerntransplantation in entkernte menschliche Eizellen weder naturwissenschaftlich zu begründen noch ethisch zu verantworten sind und daher nicht statthaft sein können.
5. Die DFG ist überdies der Ansicht, daß es beim Menschen keine irgendwie geartete Rechtfertigung für Keimbahninterventionen sowie für die Herstellung von Chimären oder Hybriden geben kann. Das Verfolgen derartiger Forschungsziele muß weiterhin durch den Gesetzgeber ausgeschlossen bleiben.

6. Die vergangenen zwei Jahre seit dem letzten Bericht der DFG zu diesem Thema (März 1999) haben große Fortschritte sowohl in der embryonalen wie auch in der gewebespezifischen (adulten) Stammzellforschung gebracht. Gewebespezifische Stammzellen besitzen eine sehr viel größere entwicklungsbiologische Flexibilität (Plastizität) als zunächst vermutet. So ist die Gewebespezifität sowohl im Menschen als auch in der Maus nicht mehr nur auf einen definierten Zelltyp allein beschränkt. Unter geeigneten Bedingungen können sich Zelltypen auch ineinander umwandeln.

Menschliche embryonale Stammzellen lassen sich heute besser als früher gezielt in bestimmte Zelltypen umwandeln, wenn auch bislang nur die Herstellung angereicherter Populationen möglich ist. Die DFG ist daher der Ansicht, daß die Wissenschaft jetzt einen Stand erreicht hat, der sowohl potentielle Patienten als auch Wissenschaftler in Deutschland in Zukunft nicht mehr von diesen Entwicklungen ausschließen sollte. Hinter dieser Feststellung liegt auch die Vermutung, daß sich möglicherweise das wahre Potential adulter Stammzellen am Ende nur durch einen Vergleich mit Zellen am anderen Ende des entwicklungsbiologischen Potentialspektrums, also mit pluripotenten Stammzellen, wird zeigen lassen.

7. Die Herstellung menschlicher embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken ist nach geltendem Recht verboten. Nicht verboten ist hingegen der Import embryonaler Stammzellen, da diese nicht mehr totipotent, sondern nur mehr pluripotent sind und daher gar nicht unter das Embryonenschutzgesetz fallen. Soweit dagegen Bedenken geltend gemacht werden, weist die DFG darauf hin, daß der Respekt vor der Souveränität anderer Staaten und ihrer Rechtsetzungsgewalt, wie er umgekehrt auch von anderen Staaten gegenüber dem deutschen Recht und seinen Lösungen erwartet wird, es gebietet, grundsätzlich nur Handlungen im Inland an den heimischen Rechtsvorstellungen zu messen. Akzeptiert man daher, daß Rechtsunterschiede im internationalen Vergleich nicht per se anstößig sind und Handlungen im Ausland, abgesehen von Fällen weltweit geächteten Unrechts, an den jeweils dort geltenden Rechtsvorstellungen zu messen sind, dann gibt es mit Blick auf die verfassungsrechtliche Garantie der Forschungsfreiheit keine Rechtfertigung dafür, die Forschung mit legal im Ausland hergestellten embryonalen Stammzellen grundsätzlich auszuschließen. Die DFG spricht sich daher dafür aus, die bestehende rechtliche Zulässigkeit des Imports menschlicher embryonaler Stammzellen nicht einzuschränken. Allerdings sollen nach Auffassung der DFG nur Stammzellen importiert werden dürfen, die aus sogenannten „überzähligen“ Embryonen gewonnen wurden.

8. Der bloße Import von embryonalen Stammzellen erscheint der DFG jedoch nicht ausreichend. Er erlaubt deutschen Wissenschaftlern keinerlei Einfluß auf die Herstellung embryonaler Stammzelllinien, und er setzt sie unververtretbaren Abhängigkeiten aus, sofern diese Linien aus rein kommerziellen Quellen stammen. Die aktive Teilnahme deutscher Wissenschaftler an der Herstellung embryonaler Stammzelllinien ist aber vor allem deshalb wünschenswert, da sie an

dem internationalen Standardisierungsprozeß teilnehmen und teilhaben sollten, der sich auf diesem Felde abzeichnen muß. In der Maus verwenden weit über 90 % der Wissenschaftler, die auf diesem Feld arbeiten, nur etwa fünf verschiedene embryonale Stammzelllinien. Diese lassen sich beim Nachlassen ihrer Pluripotenz auch reklonieren, so daß nur in Ausnahmefällen überhaupt ein Rekurs auf Mäuseblastozysten notwendig ist. Diese Situation, von der wir allerdings im menschlichen System gegenwärtig weit entfernt sind, müßte nach Ansicht der DFG auch in diesem Umfeld angestrebt werden.

9. Ein stärkeres Engagement deutscher Wissenschaftler in der Forschung mit menschlichen Stammzellen ist in folgenden Schritten vorstellbar:

9.1 In einem ersten Schritt könnte – auch und gerade mit Förderung durch die DFG – eine institutionelle internationale Zusammenarbeit entwickelt werden, deren Aufgabe es ist, die Anforderungen an die notwendigen Zelllinien zu formulieren, diese zu standardisieren und für ihre Etablierung in der wissenschaftlichen Praxis Sorge zu tragen. Eine derartige Aktivität gibt es derzeit nicht. Die Mitarbeit in solchen Referenzzentren oder Gremien würde deutsche Wissenschaftler an der Gewinnung essentiellen Wissens beteiligen und ihnen die Mitwirkung an der Entwicklung elementarer Ressourcen ermöglichen. Diese Aktivität bedürfte nach Meinung der DFG keiner Änderung des Embryonenschutzgesetzes.

9.2 Sollten sich die Wissenschaftlern in Deutschland zur Verfügung stehenden pluripotenten Zelllinien objektiv als nicht geeignet erweisen oder sollten die Forschungsarbeiten mit ihnen in nicht zu rechtfertigender Weise eingeschränkt sein, schlägt die DFG dem Gesetzgeber als zweiten Schritt vor, in Überlegungen einzutreten, Wissenschaftlern in Deutschland die Möglichkeit zu eröffnen, aktiv an der Gewinnung von menschlichen embryonalen Stammzellen zu arbeiten. Voraussetzung allerdings ist, daß die unter Ziffern 10 und 11 aufgestellten Konditionen und das dort entwickelte Verfahren eingehalten sind. Der DFG sollte die Finanzierung solcher Arbeiten möglich sein.

Die Entscheidung über diese Frage läuft auf einen Abwägungsprozeß zwischen dem verfassungsrechtlichen Lebensschutz des Embryos einerseits und der ebenfalls verfassungsrechtlich geschützten Forschungsfreiheit andererseits heraus. Der ethische und rechtliche Schutz der Forschungsfreiheit ist nicht absolut; genausowenig wie das Lebensrecht des Embryos. Indem der Gesetzgeber bestimmte Verfahren der Empfängnisverhütung, beispielsweise Nidationshemmer, gestattet und auch den Schwangerschaftsabbruch unter bestimmten Bedingungen von der Strafverfolgung ausnimmt, ist auch der Schutz des menschlichen Embryos nicht uneingeschränkt gewährt. Aus der Sicht der DFG setzt ein Abwägungsprozeß zugunsten der wissenschaftlichen Forschung die Hochrangigkeit der Forschungsziele voraus. Diese allerdings kann sich nicht auf Heilungsversprechen allein beziehen, sondern setzt echte Chancen auf deren Realisierbarkeit voraus. Die Entwicklungen der vergangenen zwei Jahre deuten darauf hin, daß eine solche Erwartung als nicht unbegründet anzusehen ist.

Abgelehnt wird von der DFG die Herstellung von Embryonen ausschließlich zu Forschungszwecken (Dolly-Verfahren).

10. Die DFG hält es allerdings für zwingend erforderlich, daß eine etwaige Herstellung von embryonalen Stammzellen, wie auch das Arbeiten mit embryonalen Stammzelllinien – einschließlich der importierten – in jedem einzelnen Falle nur unter streng kontrollierten Bedingungen möglich sein darf.

Die Voraussetzungen für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen in Deutschland, die vom Gesetzgeber zu formulieren wären, sollten folgendes festlegen:

- Embryonale Stammzellen dürfen nur aus Embryonen gewonnen werden, die für eine gesetzlich zulässige künstliche Befruchtung hergestellt wurden, die aber aus Gründen, die bei der Spenderin der Eizelle liegen, auf Dauer nicht mehr zu diesem Zweck eingesetzt werden; die Herstellung menschlicher Embryonen allein zu Forschungszwecken soll und muß verboten bleiben.
- Die Eizellspenderin muß mit der Verwendung des Embryos zur Herstellung von Stammzellen einverstanden sein; eine finanzielle Vergütung darf ihr weder angeboten noch gewährt werden.
- Die Gewinnung von Stammzellen aus derartigen Embryonen darf nicht durch denjenigen Arzt erfolgen, der die Embryonen zur künstlichen Befruchtung hergestellt hat.
- Die Gewinnung menschlicher embryonaler Stammzellen und die Forschung mit diesen, einschließlich der Forschung an importierten embryonalen Stammzellen bedürfen der Genehmigung. Diese Genehmigung ergeht auf der Basis eines zweistufigen Prüfungsverfahrens, in dem festgestellt wird, daß das Vorhaben erstens allen wissenschaftlichen Anforderungen an Exzellenz, Methodik und Zielsetzung entspricht und zweitens ethisch vertretbar ist.
- Die wissenschaftliche Prüfung soll in einem Verfahren erfolgen, das dem Gutachterverfahren der DFG entspricht und das die besondere wissenschaftliche Qualifikation des Antragstellers mitberücksichtigt (Lizensierung von Institution und Antragsteller).
- Die Feststellung der ethischen Vertretbarkeit der Gewinnung von und der Forschung an embryonalen Stammzellen soll in jedem Einzelfall durch eine unabhängige, pluralistisch zusammengesetzte Kommission auf Bundesebene erfolgen. Vorgeschlagen wird damit ein Verfahren, das bereits im Zusammenhang mit dem Gentechnik-Gesetz eingeführt wurde, zur Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) geführt und sich in Fragen der Gentechnik-Sicherheit bewährt hat.

11. Die unter Punkt 10 vorgeschlagene Kommission sollte folgende Aufgaben leisten:

- Aufstellung von Rahmenbedingungen für Arbeiten mit humanen embryonalen Stammzellen, insbesondere im Rahmen des Gesetzes die Konkretisierung der Bedingungen, unter denen menschliche überzählige Embryonen zur Gewinnung von embryonalen Stammzellen eingesetzt werden dürfen.
- Begutachtung von Einzelanträgen (analog zur ZKBS) sowohl aus öffentlich finanzierten als auch aus privat finanzierten Einrichtungen.

Dabei sollten bei der Beurteilung von Forschungsvorhaben folgende Kriterien besonders berücksichtigt werden, wobei sich die Kommission an der internationalen wissenschaftlichen Entwicklung orientiert:

- Es sollte aus guten Gründen zu erwarten sein, daß die Befunde zur Wachstums- und Differenzierungsfähigkeit von embryonalen Stammzellen aus tierischem Material sich auf bereits etablierte menschliche embryonale Stammzellen übertragen lassen.
- Die therapeutische Wirksamkeit bereits etablierter menschlicher embryonaler Stammzellen muß, soweit möglich, am Tiermodell erprobt worden sein.
- Es sollte aus guten Gründen zu erwarten sein, daß die Verwendung von embryonalen Stammzellen für die jeweilige Fragestellung entscheidende medizinische Vorteile bietet, die mit anderen, insbesondere adulten Stammzellen nicht zu erzielen sind.

12. Die DFG ist unverändert der Ansicht, daß die Verwendung von gewebespezifischen (adulten) Stammzellen als Alternative zu menschlichen embryonalen Stammzellen in allen Überlegungen Vorrang haben und weiterhin von der DFG intensiv gefördert werden muß.

13. Die Freigabe der Herstellung embryonaler Stammzellen aus überzähligen Embryonen in der unter Ziffer 9.2 angesprochenen Form sollte zunächst nur auf fünf Jahre befristet erfolgen. Danach sollten Bundesregierung und Gesetzgeber erneut über dieses Vorhaben entscheiden.

14. Die DFG ist sich – auch vor dem Hintergrund der jüngsten deutschen Geschichte – der Problematik bewußt, einerseits frühes menschliches Leben zu Forschungszwecken zwar nicht explizit herzustellen, andererseits aber doch zu verwenden. Sie ist der Meinung, daß der Rubikon in dieser Frage mit der Einführung der künstlichen Befruchtung überschritten wurde und daß es unrealistisch wäre zu glauben, unsere Gesellschaft könne in einem Umfeld bereits bestehender Entscheidungen zum Lebensrecht des Embryos (dauerhafte Aufbewahrung künstlich befruchteter Eizellen, Einführung von Nidationshemmern, Schwangerschaftsabbruch) zum status quo ante zurückkehren. Sie ist jedoch davon überzeugt, daß die vorliegenden Empfehlungen einerseits unserem Verfassungsverständnis und Rechtsempfinden, andererseits aber auch einem Menschenbild entsprechen, das der wissenschaftlichen Forschung an sich wie auch den berechtigten Interessen kranker Menschen gerecht wird.

1 Naturwissenschaftlicher Hintergrund

1.1 Vorbemerkung und Definitionen

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

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

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

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

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

1.2 Embryonale Stammzellen (ES-Zellen)

1.2.1 Gewinnung

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

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

Nach den bislang an ES-Zellen der Maus gewonnenen Erfahrungen (siehe Tabelle 2) lassen sich ES-Zellen als sogenannte Zelllinien dauerhaft und nahezu unbegrenzt in undifferenziertem Zustand kultiviert und über lange Zeiträume hinweg tiefgefroren aufbewahren. Von menschlichen ES-Zellen konnte kürzlich gezeigt werden, daß sie immerhin über 250 Generationen hinweg in Kultur gehalten werden können und dabei ihre Pluripotenz erhalten (Amit et al., 2000,

Tabelle 2). Ebenfalls in der Maus sind Herstellung und Kultivierung embryonaler Stammzellen im Laufe der Jahre derart standardisiert und optimiert worden, daß weltweit heute weit über 90 % der Arbeiten mit nur fünf Zelllinien durchgeführt werden. Für den Fall, daß diese Zelllinien ihr entwicklungsbiologisches Potential verlieren, können sie aus tiefgefrorenem Material reisoliert und rekloniert werden, ohne Rekurs auf Embryonen nehmen zu müssen. Von diesem Grad der Standardisierung, so wünschenswert sie wäre, sind wir bei menschlichen ES-Zellen weit entfernt (siehe Tabelle 2).

1.2.2 Eigenschaften

1.2.2.1 Allgemeine Eigenschaften

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

1.2.2.2 Entwicklungsbiologisches Potential von ES-Zellen

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

a) Das entwicklungsbiologische Potential einer befruchteten Eizelle wird als totipotent bezeichnet, weil sich aus ihr ein ganzer Organismus entwickeln kann, inklusive der Zellen, die nicht Teil des Embryos sind, wie die Placenta. Alle bisherigen Befunde sprechen dafür, daß während der natürlichen Entwicklung des Menschen das Stadium der vollen Entwicklungsfähigkeit (Totipotenz) auf die befruchtete Eizelle und die aus den ersten Teilungsstadien hervorgegangenen Tochterzellen begrenzt ist. Auch bei Tieren gibt es bisher keine Hinweise darauf, daß die jenseits des 8-Zellstadiums gewonnenen Zellen eine eigenständige Entwicklung in einen Organismus durchlaufen könnten. Aus vereinzelt Zellen

des 16-Zellstadiums von Kaninchen, Schaf und Schwein ließen sich bis heute in keinem Fall entwicklungsfähige Embryonen gewinnen (siehe Beier, 2000).

b) Dies am Menschen direkt zu überprüfen ist ethisch nicht vertretbar. Der Zustand der entwicklungsbiologischen Potenz früher Wachstumsstadien der menschlichen Embryonalentwicklung läßt sich daher nur indirekt bestimmen und eingrenzen. In Zellkultur durchgeführte Studien aus den USA und Großbritannien ergaben, daß bereits in menschlichen 8-Zellstadien innerhalb der einzelnen Zellen unterschiedliche Konzentrationsgefälle von Eiweißbestandteilen nachweisbar waren, was auf einen unterschiedlichen Entwicklungsstand der einzelnen Zellen schließen läßt (Antczak und van Blerkom, 1997). Dies wiederum läßt vermuten, daß die einzelnen Zellen bereits vor dem 8-Zellstadium ihre uneingeschränkte Entwicklungsfähigkeit verloren haben.

c) ES-Zellen der Maus haben die Eigenschaft, nach Überführung in eine andere Blastocyste an deren Embryonalentwicklung teilhaben zu können. Dabei können sie sich in alle Zelltypen dieses Organismus entwickeln, inklusive der Keimzellen. ES-Zellen werden daher als pluripotent bezeichnet. Der Unterschied zwischen einer pluripotenten ES-Zelle und einer totipotenten Zygote liegt darin, daß die Zygote sich als einzelne Zelle zu einem intakten Organismus entwickeln kann, während die ES-Zelle dies nur im Kontext einer bereits vorhandenen Blastocyste zu tun in der Lage ist.

1.2.3 Stand der Forschung an und mit ES-Zellen

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

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

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

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

Eine Transplantation von aus ES-Zellen abgeleiteten Spenderzellen würde allerdings zu immunologischen Abstoßungsreaktionen führen, deren Beherrschung dieselben medikamentösen Eingriffe mit allen ihren Nebenwirkungen erfordern würde, wie heute bei Organtransplantationen notwendig und üblich. Ein entscheidender Vorteil von ES-Zellen ist, daß sich praktisch jedes beliebige Gen entfernen, ersetzen oder modifizieren läßt (z. B. durch homologe Rekombination). Es könnten gezielt Gene ausgeschaltet werden, deren Produkte an der Krankheitsentstehung und an der Auslösung von Autoimmunkrankheiten sowie insbesondere an Abstoßungsreaktionen beteiligt sind, andererseits könnten vor einer Transplantation therapeutisch bedeutsame Gene in ES-Zellen eingeführt werden. Ob sich aus menschlichen ES-Zellen Spenderzellen gewinnen lassen, ist unbekannt und wird sich am Ende nur durch Forschungsarbeiten an menschlichen ES-Zellen selbst zeigen lassen (siehe Tabelle 1).

1 Naturwissenschaftlicher Hintergrund

Tabelle 1 Eigenschaften von pluripotenten ES-Zelllinien von Maus und Mensch ^{*})

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

^{x)} jedoch bisher noch nicht nachgewiesen

^{*}) nach Thomson et al., 1998 und Pera et al., 2000

1.3 Embryonale Keimzellen (EG-Zellen)

1.3.1 Gewinnung

Menschliche embryonale Keimzellen (EG-Zellen) können aus den Vorläuferzellen von Ei- und Samenzellen, sogenannten primordialen Keimzellen gewonnen werden. Letztere lassen sich aus mehrere Wochen alten menschlichen Feten nach induziertem Abort isolieren. Die bisher beschriebenen menschlichen EG-Zelllinien wurden aus Föten der 5. bis 11. Schwangerschaftswoche erhalten (Shamblott et al., 1998, 2001).

1.3.2 Eigenschaften

EG-Zellen der Maus verfügen in ähnlicher Weise wie ES-Zellen über ein hohes Proliferations- und Entwicklungspotential. Genauso wie diese bilden sie in Gegenwart bestimmter Wachstumsfaktoren zunächst komplexe, dreidimensionale Zellaggregate aus, sogenannte „embryoid bodies“. Über diese Zwischenstufe können sie dann eine Vielzahl spezialisierter Zelltypen, wie Herz- oder Skelettmuskelzellen, Nervenzellen, Zellen des blutbildenden Systems etc. bilden. Dennoch werden auf Grund von an EG-Zellen der Maus erhobenen Befunden Unterschiede zwischen den entwicklungsbiologischen Potentialen von EG- und ES-Zellen vermutet. Während der Entwicklung eines Organismus werden einzelne Gene durch Modifikation der DNA (Methylierung) selektiv inaktiviert, ein Prozeß, der auch als Imprinting bezeichnet wird. Er erlaubt es dem Organismus, die Aktivität dieser Gene zu steuern und gegenüber dem Zustand in einem Embryo herabzusetzen. In den Vorläufern von Keimzellen, die für die Entwicklung von EG-Zellen verwendet werden, ist dieser Modifikationsmechanismus aufgehoben. Wenn nun Zellkerne von Maus EG-Zellen in entkernte Eizellen der Maus eingebracht und die entstehenden Zygoten zur Entwicklung gebracht werden, dann wachsen diese Embryonen nur etwa bis zur Hälfte der normalen Tragzeit (9,5 statt 21 Tage). Zu diesem Zeitpunkt sind sie größer als normale Embryonen und weisen Skelettanomalien auf. Offenbar beeinträchtigt der Verlust des Imprinting das entwicklungsbiologische Potential dieser Zellen (Kato et al., 1999).

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

Ansonsten besitzen menschliche EG-Zellen Genaktivitätsmuster, die auf ein bemerkenswertes Differenzierungspotential schließen lassen (Shamblott et al., 2001). Humane EG-Zellen lassen sich wie ES-Zellen in verschiedene spezialisierte somatische Zelltypen entwickeln, ihre Proliferation ist nach bisherigen Befunden jedoch begrenzt und derzeit nur über „embryoid body“-abgeleitete Zellerivate möglich (Shamblott et al., 2001) Derzeit läßt sich aber noch keine Aussage darüber machen, ob und inwieweit aus menschlichen EG-Zellen hergestellte Spenderzellen nach Transplantation in Tiermodelle zur Geweberegeneration eingesetzt werden können. Da EG-Zellen von einem inkompatiblen Spender hergestellt werden, sind bei ihnen ähnliche Schwierigkeiten bezüglich der Transplantatabstoßung zu erwarten wie bei ES-Zellen.

1.4 Gewebespezifische (adulte) Stammzellen

1.4.1 Eigenschaften

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

1.4.2 Gewinnung

Die am längsten bekannten adulten Stammzellen sind die des Blutes. Sie kommen in einer Konzentration von nur einer Zelle auf ca. 10.000 Blutzellen im Knochenmark vor, wobei eine einzige Stammzelle das gesamte Blutsystem eines Organismus generieren kann (Osawa et al., 1996). Blutbildende Stammzellen werden bereits heute in der medizinischen Praxis routinemäßig für Transplantationen des blutbildenden Systems eingesetzt, um beispielsweise bestimmte Formen von Blutkrebs zu behandeln. Neben Stammzellen des Blutes enthält das Knochenmark aber auch mesenchymale Stammzellen, die u. a. in Fett-, Knorpel-, Knochen-, Sehnen- oder Muskelzellen differenzieren können. In Spezialkliniken werden diese Stammzellen des Knochenmarks bereits für einen Gewe-

beersatz bei Knorpel- und Knochendefekten eingesetzt (Bruder et al., 1994; Caplan, 2000). Die Regenerationsfähigkeit von Hautgewebe wird bereits heute genutzt, um beispielsweise Hautpartien, die durch Verbrennungen geschädigt sind, durch in Zellkultur vermehrte Stammzellen der Haut zu ersetzen.

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

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

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

1.5 Reprogrammierung somatischer Zellen durch Zellkerntransplantation

1.5.1 Mechanismen und Probleme der Kerntransplantation

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

Experimentell kann der Kerntransfer durch Injektion oder durch Elektrofusion erfolgen. Bei der Elektrofusion erfolgt ein Zusammenfließen der Zellinhalte (Zytoplasma) beider Zellen. Die entstehenden Zellen können daher Kern- und Zytoplasma verschiedener Organismen, oder sogar verschiedener Spezies enthalten. Da es im Zellinnern nicht nur die genomische DNA des Zellkerns, sondern auch sogenannte mitochondriale DNA gibt, können Kern-DNA und mitochondriale DNA in diesen chimären Zellen von unterschiedlicher Herkunft sein. Streng genommen handelt es sich daher bei den nach dem „Dolly“-Verfahren hergestellten Klonen nicht um echte Klone, sondern nur um Kerngenom-identische Zellen.

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

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

1.5 Reprogrammierung somatischer Zellen durch Zellkerntransplantation

Der Beweis der erfolgreichen Reprogrammierung von Genomen aus ausgereiften Körperzellen wurde mit der Geburt gesunder Nachkommen für Schaf, Rind, Maus, Ziege und Schwein erbracht (z.B. Wakayama et al., 1999; Betthauser et al., 2000). Die Ausbeuten waren aber in allen Fällen extrem gering. Außerdem ergaben sich im überwiegenden Teil der Studien Probleme während der Trächtigkeiten, Störungen bei der Placentaentwicklung, eine erhöhte Abortrate, fötales Riesenwachstum sowie erhöhte Sterbe- und Fehlbildungsraten bei den neugeborenen Tieren. Das Spektrum der beobachteten Störungen läßt nicht auf eine einheitliche Herkunft dieser Schwierigkeiten schließen. Denkbar wäre, daß durch fehlerhafte Reprogrammierung eine abnormale Aktivierung entwicklungsrelevanter Gene ausgelöst wird, die zu den genannten Defekten führt. Die Aufklärung der Mechanismen der Reprogrammierung bzw. ihrer Störungen ist Gegenstand zahlreicher Forschungsvorhaben im In- und Ausland.

Das erfolgreiche Klonen von Tieren durch Kerntransplantation stellt uns vor die Frage, ob der Begriff der Totipotenz überdacht werden muß. Seit „Dolly“

Tabelle 2 Toti-/Pluripotenz von Zellen und Kernen (nach Campbell und Wilmut, 1997)

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

EC-Zellen = embryonale Karzinomzellen

ES-Zellen = embryonale Stammzellen

EG-Zellen = embryonale Keimzellen

*) In früheren Arbeiten wurden teilweise auch Keimbahn-transmissive ES-Zellen als totipotent bezeichnet.

sind nicht mehr nur Embryonen totipotent, sondern auch Zellkerne aus adulten Zellen in den totipotenten Zustand überführt worden. Die Totipotenz solcher Zellkerne ist allerdings niemals natürlich, sondern immer nur experimentell induziert. Nicht nur müßte dies in Zukunft spezifiziert werden (Beier, 2000), sondern es kann die Eigenschaft der Totipotenz an sich noch nicht als Rechtfertigung für juristischen oder moralischen Schutz herangezogen werden (siehe Tabelle 2 und Kapitel 7 im Teil ‚Juristischer Hintergrund‘).

1.5.2 Reproduktives Klonen

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

1.5.3 Therapeutisches Klonen

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

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

1.5 Reprogrammierung somatischer Zellen durch Zellkerntransplantation

teneigenen Zellkerns tatsächlich die Frage der immunologischen Abstoßung vermieden werden kann.

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

2 Juristischer Hintergrund

2.1 Vorbemerkung

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

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

der Gewinnung humaner Stammzellen, die im Rahmen der Forschung mit humanen Stammzellen angewandten Methoden sowie die von der wissenschaftlichen Forschung verfolgten Ziele.

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

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

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

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

2.2 Embryonale Stammzellen

Für die Gewinnung von sowie das wissenschaftliche Arbeiten mit ES-Zellen ist das Embryonenschutzgesetz maßgeblich. Es geht davon aus, daß das menschliche Leben von seinem Beginn an, d.h. der abgeschlossenen Kernverschmel-

zung, unter dem Schutz der menschlichen Würde, des Lebens und der Gesundheit steht. Hieraus ergeben sich das Verbot der fremdnützigen Verwendung menschlicher Embryonen, d. h. einer Nutzung, die nicht der Erhaltung des Embryos dient, und dasjenige des Klonens von menschlichem Leben. Von entscheidender Bedeutung in bezug auf das letztgenannte Verbot ist die Tatsache, daß nach dem Embryonenschutzgesetz bereits das Erzeugen eines Embryos mit demselben Erbgut eines Menschen verboten ist.

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

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

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

2.3 EG-Zellen

Die Entnahme von primordialen Keimzellen (EG-Zellen) aus Föten nach frühen Schwangerschaftsabbrüchen zu wissenschaftlichen, therapeutischen und diagnostischen Zwecken ist in den „Richtlinien zur Verwendung fetaler Zellen und fetaler Gewebe“ der Bundesärztekammer geregelt. Zellen und Gewebe von solchen Föten dürfen danach für fremdnützige experimentelle und therapeutische Zwecke verwendet werden. Die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch muß unabhängig von einer solchen Verwendung erfolgen und die Schwangere muß ihre Einwilligung in die Verwendung nach erfolgter Aufklärung schriftlich erteilen. Vergünstigungen, mit denen die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch oder zur Verwendung des Fötus beeinflusst werden sollen, dürfen weder angeboten noch gewährt werden.

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

Die Erzeugung von Keimzellen (Ei- und Samenzellen) aus pluripotenten Stammzellen ist gemäß dem Embryonenschutzgesetz verboten, sofern die Erb-

information der Keimzelle zuvor künstlich verändert wurde (§ 5 Abs. 1 und Abs. 4 Nr. 2b) ESchG). Ferner dürfen Keimzellen mit künstlich veränderter Erbinformation nicht auf einen Embryo, Fötus oder Menschen übertragen werden.

2.4 *Adulte und gewebespezifische Stammzellen*

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

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

Die gentechnischen Arbeiten im Labor, d.h. die gentechnische Methodik der Herstellung von Stammzellen *in vitro*, unterliegen der Anmelde- oder Ge-

nehmungspflicht gemäß §§ 8ff. GenTG. Die Behandlung des Patienten mit gentechnisch veränderten gewebespezifischen Stammzellen wird dagegen nicht vom Geltungsbereich des Gentechnikgesetzes erfaßt.

2.4.1 Gewinnung von Stammzellen aus dem Blut

Bei der Gewinnung und Verwendung von Blutstammzellen sind zudem die Regelungen des Transfusionsgesetzes zu beachten. Zweck des Transfusionsgesetzes ist die sichere Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie die gesicherte und sichere Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten. Das Gesetz zielt zwar in erster Linie auf das Blutspendewesen. Die Regelungen zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen (z. B. die Auswahl der spendenden Personen, Aufklärung und Einwilligung oder Vorbehandlung zur Blutstammzellseparation) und zur Anwendung von Blutprodukten (z. B. die Qualitätssicherung oder Verwendung nicht angewendeter Blutprodukte) sind jedoch auch bei der Gewinnung, Erforschung und Verwendung von Blutstammzellen im Rahmen der Stammzelltherapie zum Schutz von Spender und Patient anwendbar. Zu beachten sind darüber hinaus die Richtlinien der Bundesärztekammer, in denen der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik für die Separation von Blutstammzellen und zur Anwendung von Blutprodukten festgestellt wird (§ 12 Abs. 1 Nr. 8, § 18 TFG). Die Anwendung dieser Richtlinien sollte zumindest insoweit erfolgen, als die medizinischen Sachverhalte vergleichbar und der erforderliche Stand von Wissenschaft und Technik damit auf die Stammzellforschung übertragbar sind. Ergänzend sind die „Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen“ zu beachten.

2.4.2 Gewinnung von Stammzellen aus Nabelschnurblut

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

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

2.5 Zellkerntransfer und Reprogrammierung

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

2.5.1 Chimären- und Hybridbildung durch Zellkerntransfer

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

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

Es könnte aber argumentiert werden, bei einem menschlichen Zellkern in einer tierischen enukleierten Eizelle handele es sich um einen menschlichen Klon im frühesten Stadium. Diese Ansicht könnte sich auf die Stellungnahme

„Klonierung beim Menschen. Biologische und ethisch-rechtliche Bewertung“ von A. Eser, W. Frühwald, L. Honnefelder, H. Markl, J. Reiter, W. Tanner und E.-L. Winnacker für den Rat für Forschung, Technologie und Innovation (April 1999), stützen, die allerdings einen anderen Sachverhalt anspricht. Danach ist allein entscheidend die Entwicklungsfähigkeit, nicht die Herkunft der Zellarten.

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

2.5.2 Reprogrammierung somatischer Zellen

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

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

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

2.6 Import von humanen embryonalen Stammzellen und Forschungsarbeiten Deutscher mit humanen embryonalen Stammzellen im Ausland

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

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

2.6.1 Einfuhr totipotenter Stammzellen

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

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

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

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

2.6.2 Einfuhr pluripotenter Stammzellen

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

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

2.7 Embryonenschutzgesetz und naturwissenschaftlicher Erkenntnisstand

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

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

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

In den USA wird der Transfer von biologischem Material im Inland wie ins Ausland durch weitgehend standardisierte, sogenannte „Material Transfer Agreements“ geregelt. Das Einholen einer speziellen Export-Lizenz ist nur in Ausnahmefällen erforderlich, z. B. für Materialien, die in biologischen Waffen eingesetzt werden können. „Material Transfer Agreements“ enthalten regelmäßig Bestimmungen über die Eigentumsrechte am Material und an den Ergebnissen der Forschung mit dem Material, Bestimmungen über eine beschränkte Nutzungsbefugnis für wissenschaftliche Zwecke und über die Verpflichtung des Nehmers, ggf. mögliche kommerzielle Verwertungsmöglichkeiten dem Geber anzuzeigen bzw. vor einer solchen Verwertung mit diesem einen besonderen Verwertungsvertrag abzuschließen.

2.7 Embryonenschutzgesetz und naturwissenschaftlicher Erkenntnisstand

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

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

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

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

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

2.8 Rechtslage im Ausland

2.8.1 Vorbemerkung

Im internationalen Vergleich besteht weitgehend Konsens darüber, daß Praktiken, die der Menschenwürde widersprechen, wie Keimbahninterventionen und reproduzierendes Klonen von Menschen, verboten werden sollen, sofern dies, wie in Deutschland, nicht schon der Fall ist. Es besteht auch überwiegende Übereinstimmung, daß Embryonen nicht zu Forschungszwecken erzeugt werden dürfen und Forschungsarbeiten nur mit nicht mehr für eine künstliche Befruchtung benötigten Embryonen durchgeführt werden sollen. Schließlich besteht auch Übereinstimmung, daß behandelte Embryonen nicht mehr implantiert werden dürfen. Belegt wird diese internationale Übereinstimmung durch die UNESCO-Erklärung über das menschliche Genom und Menschenrechte sowie das Übereinkommen des Europarats über Menschenrechte und Biomedizin.

2.8 Rechtslage im Ausland

Eine im August/September 2000 verabschiedete Resolution des Europäischen Parlaments sieht ebenfalls einen weitgehenden Schutz des Embryos vor. Danach wäre eine Forschung bereits an für eine künstliche Befruchtung nicht mehr einsetzbaren Embryonen ausgeschlossen.

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

2.8.2 USA

Nach der derzeitigen Rechtslage in den Vereinigten Staaten gibt es kein Verbot der Entnahme von Stammzellen von menschlichen Embryonen. Jedoch dürfen nach dem „Public Health Service Act“ von 1996 keine Bundesmittel für die Forschung verwendet werden, die einem menschlichen Embryo schadet. Dementsprechend gibt es nur aus privaten Mitteln geförderte Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen.

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

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

2.8.3 Großbritannien

Nach dem „Human Fertilisation and Embryology Act“ (HFEA) von 1990 ist das reproduktive Klonen von Menschen verboten. Die Forschung mit bis zu 14 Tage alten Embryonen (Entwicklungsstadium) ist erlaubt, sofern sie bestimmten

Zwecken dient. Nach dem Gesetz ist die „Human Fertilisation and Embryology Authority“ (HFEA), die für die Überwachung von Kliniken und Labors sowohl aus dem staatlichen als auch privaten Sektor zuständig ist, verantwortlich für die Vergabe von Genehmigungen für alle Arten von Forschung an und mit menschlichen Embryonen in vitro. Zu den gesetzlich bestimmten Zwecken darf mit Genehmigung der HFEA auch ein Kerntransfer vorgenommen werden, sofern diese Methode erforderlich ist. Bisher war die Forschung an Embryonen zur Behandlung von Krankheiten, die nicht Geburtsdefekte darstellen, nicht erlaubt. Daher war die Herstellung einer Blastocyste und die Entnahme von Stammzellen unzulässig, da dies nicht der Behandlung von Geburtsdefekten dient.

Weitere Zwecke der Forschung mit bis zu 14 Tage alten Embryonen können aber im Wege von „affirmative regulations“ hinzugefügt werden: Im Dezember 1998 hat die HFEA zusammen mit der „Human Genetics Advisory Commission“ einen Bericht vorgelegt mit dem Titel „Cloning Issues in Reproduction, Science and Medicine“. Dieser Bericht empfahl das weitere Verbot von reproduktivem Klonen, sprach sich jedoch für die Genehmigung von Klonierung von Gewebe durch die HFEA aus, damit dieses Gewebe zur Therapie eingesetzt werden kann. Die von der Regierung einberufene „Chief Medical Officer's Expert Advisory Group“ empfahl in ihrem im August 2000 veröffentlichten Bericht, die Forschung mit Embryonen, die durch In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Zelltransfer entstehen, zum Zwecke der Aufklärung und Behandlung von Krankheiten im Rahmen der HFEA zuzulassen. Die Empfehlungen der Experten-Gruppe wurden am 16. 8. 2000 von der britischen Regierung akzeptiert und fanden nachfolgend die Zustimmung im Unterhaus sowie im Oberhaus.

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

2.8.4 Frankreich

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

Über das reproduktive Klonen von Menschen enthalten die Bioethikgesetze, da sie bereits 1994 verabschiedet wurden, keine Regelung. Es ist nach allgemeiner Ansicht durch Artikel 16–4 des „Code Civil“ implizit verboten, da es eine Gefahr für die Integrität der menschlichen Spezies darstellt und der Gentransfer zur Modifikation der Abstammung einer Person erfolgt. Das thera-

peutische Klonen wird von dem Verbot der Erzeugung menschlicher Embryonen zu Forschungszwecken erfaßt. Die Erzeugung von Embryonen in vitro darf nämlich nur zum Zwecke der Fortpflanzung erfolgen. Die Forschung mit bereits isolierten embryonalen Stammzellen wird von den Bioethikgesetzen nicht erfaßt. Verboten ist lediglich die Forschung mit Embryonen und damit auch die Gewinnung von embryonalen Stammzellen. Derzeit wird eine Überprüfung der Bioethikgesetze erwogen.

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

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

3 Ethischer Hintergrund

3.1 Vorbemerkung

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

3.2 Forschung in den Grenzen der ethischen und rechtlichen Normen

3.2.1 Der normative Rahmen: Ethik und Recht

Ethische Urteilsfindung kann weder als bloße Deduktion aus übergeordneten Prinzipien beschrieben werden, noch erschöpft sie sich umgekehrt in einer rein situativ bestimmten Problemanalyse. Normative Orientierungen und Analyse des konkreten, zu bewertenden Lebenssachverhaltes stehen vielmehr in einem Wechselverhältnis. Erst im Lichte normativer Prinzipien werden ethische Kon-

fliktlagen definierbar, umgekehrt erlaubt erst der Blick auf den jeweiligen Sachverhalt ein Formulieren konkreter Regeln und Grenzziehungen.

Die Maßstäbe ethischen Argumentierens sind auf der Ebene der übergeordneten Prinzipien die normativen Maßstäbe, die im Sinne eines ethischen Minimums durch Konsens getragen und verfassungsrechtlich sanktioniert sind. Dazu gehören die Würde des Menschen, die Wahrung grundlegender Ansprüche und Rechte, insbesondere des Rechts auf Leben und der Forschungsfreiheit, aber auch formale Vernunftmaßstäbe wie die Grundsätze der Widerspruchsfreiheit der Normen und der Verhältnismäßigkeit. Sie bilden den Rahmen des ethischen Diskurses um die Grenzziehung im Bereich der Stammzellforschung. Da die Prinzipien der Menschenwürde und der Menschenrechte in bestimmten Grenzen interpretationsoffen sind, können sie nur mit Hilfe vermittelnder Prinzipien für den konkreten Sachverhalt entscheidungsorientierende Funktion entfalten.

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

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

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

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

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

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

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

Der Konsens über die verfassungsrechtlich anzuwendenden Maßstäbe führt nicht bereits notwendigerweise zu einheitlichen Auffassungen darüber, wie die einzelnen Sachverhalte bezogen auf diese Maßstäbe zu bewerten sind. Dennoch vermag er den Diskurs zu strukturieren, die Zahl der strittigen Fälle einzugrenzen und die jeweiligen Fragestellungen zu konkretisieren.

3.2.2 Bewertung der Ziele der Stammzellforschung

Wie aus den vorausgehenden naturwissenschaftlichen Ausführungen hervorgeht, verspricht die Forschung mit Embryonen Erkenntnisfortschritte, zudem knüpfen sich hieran Hoffnungen auf neue therapeutische Verfahren. An die wissenschaftlichen und medizinischen Erwartungen knüpfen sich auch Interessen auf wirtschaftliches Wachstum und die Entwicklung neuer Arbeitsplätze.

Freilich läßt sich gegenwärtig nicht mit Sicherheit vorhersagen, inwieweit und in welchem Zeitraum diese Hoffnungen überhaupt realisierbar sind.

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

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

3.2.3 *Bewertung der Mittel der Stammzellforschung*

Wie aus den naturwissenschaftlichen Ausführungen hervorgeht, sind zur Erreichung der oben genannten hochrangigen Ziele der Stammzellforschung unterschiedliche Wege und Mittel einsetzbar. Forschung kann mit Stammzellen betrieben werden, die aus dem erwachsenen Organismus (AS-Zellen), aus abgestorbenen Föten (EG-Zellen) oder aus dem Blastocystenstadium von Embryonen (ES-Zellen) stammen. Letztgenannte wiederum können von Embryonen stammen, die entweder ‚überzählig‘ sind oder eigens zu Forschungszwecken hergestellt wurden – sei es durch künstliche geschlechtliche Zeugung oder durch somatischen Zellkerntransfer (‚therapeutisches Klonen‘). Hinsichtlich ihrer ethischen und rechtlichen Vertretbarkeit sind die verschiedenen Wege der Gewinnung der Stammzellen höchst unterschiedlich zu bewerten, so daß sich die Frage ergibt, ob und in welcher Abfolge die verschiedenen Wege in ethischer und rechtlicher Hinsicht verfolgt werden können und sollen.

Besondere ethisch-rechtliche Probleme wirft diejenige Stammzellforschung auf, welche die Entnahme von Zellen aus menschlichen Embryonen erforderlich macht. Bei lebenden Embryonen führt diese Entnahme nach gegenwärtigem Stand notwendigerweise dazu, daß der betreffende Embryo abstirbt oder jedenfalls zu einer Implantation in die Gebärmutter nicht mehr verwendet werden kann. Das wäre immer der Fall bei der Gewinnung von embryonalen Stammzellen aus Embryonen im Blastocysten-Stadium. Unabhängig von weiteren ethisch relevanten Unterscheidungen wie der zwischen überzähligen und eigens hergestellten Embryonen weisen alle diese Verfahren die zentrale Frage

nach dem moralischen Status des menschlichen Embryos und den daraus erwachsenden Schutzansprüchen auf. Darüber hinaus können Stammzellen auch aus abgestorbenen Embryonen deutlich späterer Entwicklungsstadien gewonnen werden, die aus einem Schwangerschaftsabbruch stammen, was ethische Probleme anderer Art aufwirft. Und schließlich erweckt jede Embryonenforschung Besorgnisse darüber, wie sich die Gesellschaft, die solche Forschung zuließe, in ihren Werthaltungen verstehen und verändern würde.

3.2.4 Der moralische Status früher menschlicher Embryonen

Der moralische Status von etwas oder jemandem bringt dessen ethisch begründete Ansprüche gegenüber dem Handeln anderer zum Ausdruck. Die Debatten über den moralischen Status menschlicher Embryonen drehen sich im Kern um die Frage, ob dieser dem moralischen Status von Kindern und Erwachsenen entspricht – mit einem grundsätzlich gleichrangigen ethischen Recht auf Leben. In dieser Frage werden in Deutschland – wie weltweit – unterschiedliche Auffassungen vertreten. Insbesondere divergieren die Kriterien, gemäß denen der moralische Status des Embryos bestimmt wird. Dabei reichen die Extreme von der Annahme, mit dem Abschluß der Befruchtung liege ein menschliches Lebewesen vor, das sich in seinem Status als Person in nichts von einem geborenen Menschen unterscheide, bis zu der Auffassung, daß ein menschliches Lebewesen erst nach Vollendung der Geburt oder gar erst zu einem späteren Zeitpunkt nach dem Erwerb bestimmter Eigenschaften den Status einer Person und die damit verbundenen spezifischen Schutzansprüche erwerbe. Zahlreiche der vertretenen Positionen liegen zwischen diesen Extremen.

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

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

Die zweite Position bejaht demgegenüber eine Abstufung in der Schutzwürdigkeit. Ihre Vertreter sehen weder in der Zugehörigkeit zur menschlichen Gattung noch im bloßen Potential, sich zu einem vollständigen Menschen zu entwickeln, noch in anderen Eigenschaften früher Embryonen bereits hinreichende Kriterien dafür, diesen ethisch denselben Anspruch auf Lebensschutz

zuzuschreiben wie geborenen Menschen. Entweder sind sie der Auffassung, dieser sei an das Entstehen bestimmter Eigenschaften wie vorhandene (oder einmal vorhanden gewesene) Empfindungs- oder Bewußtseinsfähigkeit gebunden. Oder sie sind mit den Vertretern der ersten Position darin einig, daß es hier keinen allein relevanten Entwicklungseinschnitt gebe, schließen daraus aber nicht auf vollen, sondern auf mit der Entwicklung allmählich ansteigenden Lebensschutz. So sehr sich die hier zusammengefaßten Überzeugungen also im einzelnen voneinander unterscheiden können, so eint sie doch die Auffassung, daß der Lebensschutz früher Embryonen grundsätzlich gegen andere gewichtige moralische Werte abgewogen werden kann. In ihren konkreten Abwägungsergebnissen können die verschiedenen Ansichten wiederum weit auseinander fallen. Auch manche Vertreter dieser Position schreiben schon dem frühen Embryo „Menschenwürde“ zu – nun aber in einem gegenüber der Würde geborener Menschen abgeschwächten Sinn.

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

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

Hierbei geht das Bundesverfassungsgericht davon aus, daß das menschliche Leben als die „vitale Basis der Menschenwürde“ innerhalb der grundgesetzlichen Ordnung einen „Höchstwert“ darstellt; doch stellt das Grundgesetz das Recht auf Leben zugleich unter Gesetzesvorbehalt, betrachtet es also grundsätzlich als einer Abwägung zugänglich. Was die Menschenwürde betrifft, so ist sie in ethischer wie auch in verfassungsrechtlicher Hinsicht interpretatorisch offen. Als konsentierter Kern des normativen Begriffs der Würde muß die Anerkennung der moralischen und rechtlichen Subjektstellung betrachtet

werden, die den Menschen als Menschen auszeichnet. Sie verbietet es, über den Menschen zu verfügen, ihn zum „Objekt“ zu machen. Dem widerspricht es, menschliches Leben zu fremdnützigen Zwecken zu verwenden. Doch nicht jeder Eingriff in die Rechte bzw. die ethisch begründeten Fundamentalansprüche verletzt den Menschen in seiner Würde, zumal wenn die „Objektformel“, wie das Bundesverfassungsgericht feststellt, „lediglich die Richtung andeute(t), in der Fälle der Verletzung der Menschenwürde gefunden werden können“.

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

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

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

Im übrigen hat die relativ neue Entdeckung, daß auch Kerne von somatischen Zellen höherer Säugetiere zur Totipotenz reprogrammiert werden können und in diesem Sinn totipotent sind (siehe Tabelle 1), zur Folge, daß die Frage

nach der Reichweite der Schutzwürdigkeit weltweit erneut diskutiert wird. Dies wirft auch Fragen hinsichtlich des Embryonenschutzgesetzes auf, das diesen Sachverhalt noch nicht berücksichtigen konnte.

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

3.2.5 Die Frage nach einem übergreifenden Konsens

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

3.2.6 Bewertung der Wege zur Gewinnung von ES-Zellen

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

3.2.6.1 Gewinnung von ES-Zellen aus ‚überzähligen‘ Embryonen

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

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

Geht man dagegen mit der ersten der beiden Positionen (siehe Kapitel 2.4) zur Bewertung des moralischen Status des menschlichen Embryos davon aus, daß der Embryo vom Zeitpunkt der abgeschlossenen Befruchtung an unter den Schutz der Unverletzlichkeit der Menschenwürde fällt, dann steht einer Forschung an solchen überzähligen Embryonen der Anspruch auf Lebensschutz gegenüber, der aus der Unverletzlichkeit der Menschenwürde folgt. Es bleibt die Frage, ob der Schutz der Menschenwürde die Forschung auch an solchen Embryonen verbietet, bei denen eine Implantation in den Uterus nicht mehr in Betracht kommt und die daher unweigerlich absterben müssen. Denn in diesem – auch unter den Bedingungen des EschG möglichen – Fall gibt es die Chance der Entwicklung zu einem menschlichen Individuum nicht. Ihr Gewicht gewinnt diese Frage, wenn sich die Forschung an solchen Embryonen als notwendig erweist, um Heilungschancen für bislang nur begrenzt behandelbare Krankheiten zu entwickeln, an denen eine große Zahl von Menschen leidet, dem Schutz des ‚überzähligen‘ Embryos also die Förderung menschlichen Lebens gegenüber steht.

In Situationen, in denen das ethische Urteil zu unterschiedlichen Ergebnissen führt, stellt sich die Frage, welches Maß an Schutz das für alle geltende Recht vorzusehen hat. Selbstredend ist die Rechtsetzung an die ethischen Normen gebunden, die vom Grundgesetz verbindlich formuliert sind. Doch kann sie zugleich den Gestaltungsrahmen nutzen, den diese Normen dem Gesetzgeber lassen. Dies ist dann erforderlich, wenn dem Schutz der Menschenwürde,

der auch dem überzähligen Embryo zukommt, die hochrangigen Ziele gegenüberstehen, die durch die wissenschaftliche Entwicklung inzwischen in greifbare Nähe gerückt sind. Unter dieser Bedingung ist – wie dies 1985 schon die Benda-Kommission getan hat – zu fragen, ob eine solchen Zielen gewidmete Forschung aus dem strafrechtlichen Verbot ausgenommen werden kann.

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

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

3.2.6.2 Das Herstellen von Embryonen zu Forschungszwecken

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

dienen, zur Entnahme von Stammzellen Embryonen durch somatischen Zellkerntransfer des späteren Empfängers (sogenannte ‚therapeutisches Klonen‘) herzustellen (siehe Kapitel 5.3 des Teils ‚Naturwissenschaftlicher Hintergrund‘).

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

Aus Sicht der ersten der beiden oben erwähnten Positionen (siehe Kapitel 2.4) zur Bewertung des Status des menschlichen Embryos dient eine solche Herstellung zwar den genannten hochrangigen Zielen, doch ist sie als eine Instrumentalisierung zu betrachten, die dem Schutz der Menschenwürde widerspricht und die auch durch die genannten Ziele nicht gerechtfertigt werden kann.

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

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

3.2.6.3 Gewinnung von ES-Zellen aus durch Zellkerntransfer erzeugten Embryonen (‚therapeutisches Klonen‘)

Die Frage ist, wie sich das sogenannte ‚therapeutische Klonen‘ in der ethischen Bewertung darstellt. Betrachtet man das Verfahren aus der Perspektive der ersten Position (siehe Kapitel 2.4), dann ist einzuräumen, daß die Übertragung des Zellkerns in die entkernte Eizelle nicht in der Absicht erfolgt, einen Menschen zur Geburt zu bringen (‚reproduktives Klonen‘), und daß die Verfolgung

dieser Absicht durch ein entsprechendes Verbot ausgeschlossen werden kann. Doch ist die hergestellte Blastocyste – auch wenn sie nicht durch Konjugation einer Ei- und einer Samenzelle entstanden ist als totipotent einzustufen, da ihr – wie das ‚Dolly‘-Experiment gezeigt hat – die Fähigkeit zur Ganzheitsbildung eigen ist. Man wird ihr daher einen Status wie einem Embryo zuerkennen müssen, sofern am Kriterium der Totipotenz (siehe Tabelle 1) in Verbindung mit dem Kriterium der Gattungszugehörigkeit festgehalten wird.

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

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

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

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

3.2.6.4 Chimärenbildung (Kerntransfer humaner Kerne in tierische Eizellen)

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

3.2.6.5 Gewinnung von EG-Zellen aus fetalem Gewebe

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

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

3.2.6.6 Gewebespezifische fetale Zellen

Die Gewinnung gewebespezifischer Stammzellen aus abortierten Föten (wie sie bisher vor allem zur Transplantationsbehandlung der Parkinson'schen Krankheit diskutiert und im Ausland praktiziert wird) wirft – von der Risiko-Nutzen-Abwä-

gung einmal abgesehen – analoge ethische Fragen auf. Hinzu kommt hier aber noch das Faktum, daß eine einzelne Transplantationsbehandlung die Synchronisierung von 5–9 Schwangerschaftsabbrüchen erforderlich macht. Im Unterschied zu den wenigen Fällen einer Gewebsentnahme aus einem einzelnen abortierten Föten, wie sie zur Gewinnung einer EG-Stammzelllinie erforderlich ist (vgl. Abschnitt 2.4.2), würde dieses Entnahmeverfahren somit eine in jeder der skizzierten Hinsichten problematischere Praxis etablieren.

3.2.6.7 Gewinnung aus adulten Stammzellen und aus Nabelschnurblut

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

3.2.6.8 Bewertung des Imports von ES-Zelllinien

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

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

Zum anderen muß der Einwand der „Doppel-moral“ bedacht werden. Diejenigen, die ihn vorbringen, verweisen auf die mögliche Inkonsistenz zwischen einer ausdrücklichen ethischen Mißbilligung der im Ausland stattfindenden

Stammzellgewinnung und deren gleichzeitiger Inanspruchnahme durch Zellimporte. Die diese ermöglichende permissivere Handhabung der „Exportländer“ dürfte dann ethisch auch nicht beanstandet werden. Dieser Appell richtet sich letztlich an das Gewissen der einzelnen Forscher und Forschungspolitiker.

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

3.2.7 Zur Präferenz der Alternativen

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

Verwendete Abkürzungen

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

Naturwissenschaftlich-medizinisches Glossar

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

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

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

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

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

Cytoplasma: Inhalt einer Zelle mit Ausnahme des Zellkerns. Cytoplasma besteht aus einem gallertartigen bis flüssigen Medium und aus zahlreichen Zellorganellen sowie einem filamentösen Netzwerk, dem Cytoskelett. Die meisten essentiellen Zellfunktionen und Stoffwechselfvorgänge finden im Cytoplasma statt.

Dieses ist zum Zellkern durch die Kernmembran, zur Außenwelt durch die Zellmembran abgegrenzt.

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

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

Differenzierung: Differenzierung ist der Prozeß der Entwicklung der einfachen Zellen des Embryonalstadiums zu hochspezialisierten, auf ihre jeweilige spezielle Funktion ausgerichteten Zellen im adulten Organismus. In sich differenzierenden Zellen werden unterschiedliche Gene aktiviert bzw. inaktiviert. Dabei hat zwar – von Ausnahmen abgesehen – weiterhin jede Zelle die gesamte genetische Information, genauso wie die ursprüngliche befruchtete Eizelle, sie kann aber nur einen Teil dieser Information „abrufen“. Eine *ausdifferenzierte* Zelle steht am Ende eine Reihe von Differenzierungsschritten. Differenzierte Zellen unterscheiden sich in ihrer Morphologie und Funktion erheblich voneinander und von ihren Ausgangszellen.

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

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

Eizelle (auch Oozyte, Ovum): Weibliche Keimzelle.

Enukleierte Eizelle: Eizelle nach Entfernung des Zellkerns.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zell-Linie (‚cell line‘): Eine aus Körpergewebe etablierte Zellkultur, die in spezifischen Nährmedien (z. T. über Jahrzehnte) kultiviert werden kann und sich durch bestimmte Merkmale und Zellfunktionen auszeichnet. Das genetische

Programm der Zellen in der Zellkultur ist nicht in allen Fällen deckungsgleich mit dem Programm der Körperzellen, aus denen die Zell-Linie etabliert wurde. Zellen einer Zell-Linie vermehren sich durch Zellteilung und können u.U. durch Zugabe geeigneter Wachstumsfaktoren zu bestimmten Zelltypen differenziert werden.

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

Literaturverzeichnis

- Amit, M., Carpenter, M.K., Inokuma, M.S., Dhiu, C.P., Harris, C.P., Waknitz, M.A., Itskovitz-Eldor, J., and Thomson, J.A. (2000): Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferation potential for prolonged periods of culture. *Dev. Biol.* 15, 271–278.
- Antczak, M. and van Blerkom, J. (1997): Oocyte influences on early development: The regulatory proteins leptin and STAT3 are polarized in mouse and human oocytes and differentially distributed within the cells of the preimplantation stage embryo. *Mol. Hum. Reprod.* 3, 1067–1086.
- Beier, H.M. (2000): Zum Sinn des Klonens: Die Erkenntnisse über natürliche und experimentelle Totipotenz ebnet den Weg für neue Perspektiven in der Transplantationsmedizin. *Nova Acta Leopoldina NF 83*, 318, 37–54.
- Bethhauser, J., Forsberg, E., Augenstein, M., Childs, L., Eilertsen, K., Enos, J., Forsythe, T., Golueke, P., Jurgella, G., Koppang, R., Lesmeister, T., Mallon, K., Mell, G., Misica, P., Pace, M., Pfister-Genskow, M., Strelchenko, N., Voelker, G., Watt, S., Thompson, S., and Bishop, M. (2000): Production of cloned pigs from in vitro systems. *Nature Biotech.* 18, 1055–1059.
- Bjornson, C.R.R., Rietze, R.L., Reynolds, B.A., Magli, M.C., and Vescovi, A.L. (1999): Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 283, 534–537.
- Bruder, S.P., Fink, D.J., and Caplan, A.I. (1994): Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J. Cell. Biochem.* 56, 283–294.
- Brüstle, O., Jones, N.K., Learish, R.D., Karram, K., Choudhary, K., Wiestler, O.D., Duncan, I.D., and McKay, R.D.G. (1999): Embryonic stem cell-derived glial precursors: A source of myelinating transplants. *Science* 285, 54–65.
- Campbell, K.H.S. and Wilmut, I. (1997): Totipotency or multipotentiality of cultured cells: Applications and Progress. *Theriogenologie* 47(1), 63–72.
- Caplan, A.I. (2000): Mesenchymal stem cells and gene therapy. *Clin. Orthop.* 379, 67–70.
- Clarke, D.L., Johansson, C.B., Wilbertz, J., Veress, B., Nilsson, E., Karlström, H. Lendahl, U., and Frisén, J. (2000): Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 288, 1660–1663.
- Erices, A., Cunget, P., and Mincubll, J.J. (2000): Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Brit. J. Haematol.* 109, 235–242.

- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Petersen, D.A., and Gage, F.H. (1998): Neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature Medicine* 4, 1313–1317.
- Ferrari, G., Cusella-De Angelis, G., Coletta, M., Paolucci, E., Stornaiuolo, A., Cossu, G., and Mavilio, F. (1998): Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279, 1528–1530.
- Fuchs, E., and Segre, J.A. (2000): Stem cells: A new lease on life. *Cell* 100, 143–155.
- Gearhart, J. (2000): Potential of stem cell research for tissue and organ regeneration. BMBF-Statusseminar Die Verwendung humaner Stammzellen in der Medizin – Perspektiven und Grenzen, Berlin, 29.3.2000.
- Gussoni, E., Soneoka, Y., Strickland, C.D., Buzney, E.A., Khan, M.K., Flint, A.F., Kunkel, L.M., and Mulligan, R.C. (1999): Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401, 390–394.
- Jaenisch, R., and Wilmut, I. (2001): Don't clone humans! *Science* 291, 2552.
- Kato, Y., Rideout, W.M. 3rd, Hilton, K., Barton, S.C., Tsunoda, Y., and Surani, M.A. (1999): Development potential of mouse primordial germ cells. *Development* 126, 1823–1832.
- Klug, M.G., Soonpa, M.H., Koh, G.Y., and Field, L.J. (1996): Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J. Clin. Invest.* 98, 216–224.
- Kocher, A.A., Schuster, M.D., Szabolcs, M.J., Takuma, S., Burkhoff, D., Wang homma, S., Edwards, N.M., and Itescu, S. (2001): Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nature Medicine* 7, 430–436.
- Lanza, R.P., Cibelli, J.B., and West, M.D. (1999): Human therapeutic cloning. *Nature Med.* 5, 975–976.
- Lee, S.-H., Lumelsky, N., Lorenz, S., Auerbach, J.M., and McKay, R.D. (2000): Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nature Biotech.* 18, 675–679.
- Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S.M., Baosheng, L., Pickel, J., McKay, R., Nadal-Ginard, B., Bodine, D.M., Leri, A., and Anversa, P. (2001): Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410, 701–705.
- Osawa, M., Hanada, K., Hamada, H., and Nakauchi, H. (1996): Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 273, 242–245.
- Pera, M.F., Reubinoff, B., and Trounson A. (2000): Human embryonic stem cells. *J. Cell Sci.* 113, 5–10.
- Petersen, B.E., Bowen, W.C., Patrene, K.D., Mars, W.M., Sullivan, A.K., Murase, N., Boggs, S.S., Greenberger, J.S., and Goff, J.P. (1999): Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284, 1168–1170.
- Schuldiner, M., Yanuka, O., Itskovitz-Eldor, J., Melton, D.A., and Benvenisty, N. (2000): Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 11307–11312.
- Shamblott, M.J., Axelman, J., Wang, S., Bugg, E.M., Littlefield, J.W., Donovan, P.J., Blumenthal, P.D., Huggins, G.R., and Gearhart, J.D. (1998): Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13726–13731.
- Shamblott, M.J., Axelman, J., Littlefield, J.W., Blumenthal, P.D., Huggins, G.R., Cui, Y., Cheng, L. and Gearhart, J.D. (2001): Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 113–118.
- Solter, D. (1999): Cloning and embryonic stem cells: A new era in human biology and medicine. *Croatian Med. J.* 40, 309–318.

Literaturverzeichnis

- Soria, B., Roche, E., Berna, E., Leon-Quinto, T., Reig, J.A., and Martin, F. (2000): Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 49, 1–6.
- Stevens, L.C. (1983): The origin and development of testicular, ovarian, and embryo-derived teratomas. In: *Teratocarcinoma Stem Cells*. Silver, L.M., Martin, G.R., and Strickland, S. (Eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, pp. 23–36.
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1145–1147.
- Wakayama, T., Rodriguez, I., Perry, A.C.F., Yanagimachi, R., and Mombaerts, P. (1999): Mice cloned from embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 14984–14989.
- Watt, F.M., and Hogan, B.L.M. (2000): Out of eden: Stem cells and their niches. *Science* 287, 1427–1430.
- Wilmut, I., Schnieke, A.E., McWhir, J., Kind, A.J., and Campbell, K.H.S. (1997): Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385, 810–813.

Die zitierten Stellungnahmen der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind unter http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2001/ abrufbar.

Die zitierten Richtlinien der Bundesärztekammer sind unter <http://www.bundesaerztekammer.de> abrufbar

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Auf Vorschlag der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung wurde eine Expertengruppe unter dem Vorsitz von Herrn Professor Wolfrum zur Vorbereitung der Stellungnahme eingesetzt. Nach Beratung in Präsidium und Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft wurde die Stellungnahme im Mai 2001 verabschiedet.

Mitglieder der Arbeitsgruppe waren:

Prof. Dr. Rüdiger Wolfrum – Vorsitzender der Arbeitsgruppe –	Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht Im Neuenheimer Feld 535 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Bärbel Friedrich – Vorsitzende der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung –	Institut für Biologie/Mikrobiologie Humboldt-Universität Chausseestraße 117 10115 Berlin
Prof. Dr. Claus-Rainer Bartram – Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung -	Institut für Humangenetik der Universität Im Neuenheimer Feld 328 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Oliver Brüstle	Institut für Neuropathologie Universitätskliniken Bonn Sigmund-Freud-Straße 25 53105 Bonn
Prof. Dr. Axel Haverich – Mitglied der Senatskommission für Klinische Forschung –	Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover
Prof. Dr. Hermann Hepp	Universitäts-Frauenklinik im Klinikum Großhadern Marchioninistraße 15 81377 München
Prof. Dr. Ludger Honnefelder	Institut für Wissenschaft und Ethik Niebuhrstraße 51 53113 Bonn
PD Dr. Bettina Schöne-Seifert – Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung –	Zentrale Einrichtung der Wissen- schaftstheorie und Wissenschaftsethik der Universität Hannover Im Moore 21 (Hinterhaus) 30167 Hannover

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Jochen Taupitz
– Mitglied der Senatskommission für
Grundsatzfragen der Genforschung –

Institut für Deutsches, Europäisches
und Internationales Medizin-, Ge-
sundheitsrecht und Bioethik der Uni-
versitäten Heidelberg und Mannheim
Schloß
68131 Mannheim

PD Dr. Anna Wobus

Institut für Pflanzengenetik und
Kulturpflanzenforschung (IPK)
Corrensstraße 3
06466 Gatersleben

Zuständige Programmdirektorin der DFG:

Dr. Annette Schmidtman

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Kennedyallee 40
53175 Bonn

Addenda

Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG)

Vom 28. Juni 2002, BGBl. I S. 2277

Der Bundestag hat das folgende Gesetz beschlossen:

Inhaltsübersicht

- § 1 Zweck des Gesetzes
- § 2 Anwendungsbereich
- § 3 Begriffsbestimmungen
- § 4 Einfuhr und Verwendung embryonaler Stammzellen
- § 5 Forschung an embryonalen Stammzellen
- § 6 Genehmigung
- § 7 Zuständige Behörde
- § 8 Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung
- § 9 Aufgaben der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung
- § 10 Vertraulichkeit von Angaben
- § 11 Register
- § 12 Anzeigepflicht
- § 13 Strafvorschriften
- § 14 Bußgeldvorschriften
- § 15 Bericht
- § 16 Inkrafttreten

§ 1 Zweck des Gesetzes

Zweck dieses Gesetzes ist es, im Hinblick auf die staatliche Verpflichtung, die Menschenwürde und das Recht auf Leben zu achten und zu schützen und die Freiheit der Forschung zu gewährleisten,

1. die Einfuhr und die Verwendung embryonaler Stammzellen grundsätzlich zu verbieten,
2. zu vermeiden, dass von Deutschland aus eine Gewinnung embryonaler Stammzellen oder eine Erzeugung von Embryonen zur Gewinnung embryonaler Stammzellen veranlasst wird, und
3. die Voraussetzungen zu bestimmen, unter denen die Einfuhr und die Verwendung embryonaler Stammzellen ausnahmsweise zu Forschungszwecken zugelassen sind.

§ 2 Anwendungsbereich

Dieses Gesetz gilt für die Einfuhr und die Verwendung embryonaler Stammzellen.

§ 3 Begriffsbestimmungen

Im Sinne dieses Gesetzes

1. sind Stammzellen alle menschlichen Zellen, die die Fähigkeit besitzen, in entsprechender Umgebung sich selbst durch Zellteilung zu vermehren, und die sich selbst oder deren Tochterzellen sich unter geeigneten Bedingungen zu Zellen unterschiedlicher Spezialisierung, jedoch nicht zu einem Individuum zu entwickeln vermögen (pluripotente Stammzellen),
2. sind embryonale Stammzellen alle aus Embryonen, die extrakorporal erzeugt und nicht zur Herbeiführung einer Schwangerschaft verwendet worden sind oder einer Frau vor Abschluss ihrer Einnistung in der Gebärmutter entnommen wurden, gewonnenen pluripotenten Stammzellen,
3. sind embryonale Stammzell-Linien alle embryonalen Stammzellen, die in Kultur gehalten werden oder im Anschluss daran kryokonserviert gelagert werden,
4. ist Embryo bereits jede menschliche totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag,
5. ist Einfuhr das Verbringen embryonaler Stammzellen in den Geltungsbereich dieses Gesetzes.

§ 4 Einfuhr und Verwendung embryonaler Stammzellen

- (1) Die Einfuhr und die Verwendung embryonaler Stammzellen ist verboten.
- (2) Abweichend von Absatz 1 sind die Einfuhr und die Verwendung embryonaler Stammzellen zu Forschungszwecken unter den in § 6 genannten Voraussetzungen zulässig, wenn
 1. zur Überzeugung der Genehmigungsbehörde feststeht, dass
 - a) die embryonalen Stammzellen in Übereinstimmung mit der Rechtslage im Herkunftsland dort vor dem 1. Januar 2002 gewonnen wurden und in Kultur gehalten werden oder im Anschluss daran kryokonserviert gelagert werden (embryonale Stammzell-Linie),
 - b) die Embryonen, aus denen sie gewonnen wurden, im Wege der medizinisch unterstützten extrakorporalen Befruchtung zum Zwecke der Herbeiführung einer Schwangerschaft erzeugt worden sind, sie endgültig nicht mehr für diesen Zweck verwendet wurden und keine Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass dies aus Gründen erfolgte, die an den Embryonen selbst liegen,
 - c) für die Überlassung der Embryonen zur Stammzellgewinnung kein Entgelt oder sonstiger geldwerter Vorteil gewährt oder versprochen wurde und
 2. der Einfuhr oder Verwendung der embryonalen Stammzellen sonstige gesetzliche Vorschriften, insbesondere solche des Embryonenschutzgesetzes, nicht entgegenstehen.
- (3) Die Genehmigung ist zu versagen, wenn die Gewinnung der embryonalen Stammzellen offensichtlich im Widerspruch zu tragenden Grundsätzen der deutschen Rechtsordnung erfolgt ist. Die Versagung kann nicht damit begründet werden, dass die Stammzellen aus menschlichen Embryonen gewonnen wurden.

§ 5 Forschung an embryonalen Stammzellen

Forschungsarbeiten an embryonalen Stammzellen dürfen nur durchgeführt werden, wenn wissenschaftlich begründet dargelegt ist, dass

1. sie hochrangigen Forschungszielen für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn im Rahmen der Grundlagenforschung oder für die Erweiterung medizinischer Kenntnisse bei der Entwicklung diagnostischer, präventiver oder therapeutischer Verfahren zur Anwendung bei Menschen dienen und
2. nach dem anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik
 - a) die im Forschungsvorhaben vorgesehenen Fragestellungen so weit wie möglich bereits in In-vitro-Modellen mit tierischen Zellen oder in Tierversuchen vorgeklärt worden sind und
 - b) der mit dem Forschungsvorhaben angestrebte wissenschaftliche Erkenntnisgewinn sich voraussichtlich nur mit embryonalen Stammzellen erreichen lässt.

§ 6 Genehmigung

(1) Jede Einfuhr und jede Verwendung embryonaler Stammzellen bedarf der Genehmigung durch die zuständige Behörde.

(2) Der Antrag auf Genehmigung bedarf der Schriftform. Der Antragsteller hat in den Antragsunterlagen insbesondere folgende Angaben zu machen:

1. den Namen und die berufliche Anschrift der für das Forschungsvorhaben verantwortlichen Person,
2. eine Beschreibung des Forschungsvorhabens einschließlich einer wissenschaftlich begründeten Darlegung, dass das Forschungsvorhaben den Anforderungen nach § 5 entspricht,
3. eine Dokumentation der für die Einfuhr oder Verwendung vorgesehenen embryonalen Stammzellen darüber, dass die Voraussetzungen nach § 4 Abs. 2 Nr. 1 erfüllt sind; der Dokumentation steht ein Nachweis gleich, der belegt, dass
 - a) die vorgesehenen embryonalen Stammzellen mit denjenigen identisch sind, die in einem wissenschaftlich anerkannten, öffentlich zugänglichen und durch staatliche oder staatlich autorisierte Stellen geführten Register eingetragen sind, und
 - b) durch diese Eintragung die Voraussetzungen nach § 4 Abs. 2 Nr. 1 erfüllt sind.

(3) Die zuständige Behörde hat dem Antragsteller den Eingang des Antrags und der beigefügten Unterlagen unverzüglich schriftlich zu bestätigen. Sie holt zugleich die Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung ein. Nach Eingang der Stellungnahme teilt sie dem Antragsteller die Stellungnahme und den Zeitpunkt der Beschlussfassung der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung mit.

(4) Die Genehmigung ist zu erteilen, wenn

1. die Voraussetzungen nach § 4 Abs. 2 erfüllt sind,
2. die Voraussetzungen nach § 5 erfüllt sind und das Forschungsvorhaben in diesem Sinne ethisch vertretbar ist und
3. eine Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung nach Beteiligung durch die zuständige Behörde vorliegt.

(5) Liegen die vollständigen Antragsunterlagen sowie eine Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung vor, so hat die Behörde über den Antrag in-

nerhalb von zwei Monaten schriftlich zu entscheiden. Die Behörde hat bei ihrer Entscheidung die Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung zu berücksichtigen. Weicht die zuständige Behörde bei ihrer Entscheidung von der Stellungnahme der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung ab, so hat sie die Gründe hierfür schriftlich darzulegen.

(6) Die Genehmigung kann unter Auflagen und Bedingungen erteilt und befristet werden, soweit dies zur Erfüllung oder fortlaufenden Einhaltung der Genehmigungsvoraussetzungen nach Absatz 4 erforderlich ist. Treten nach Erteilung der Genehmigung Tatsachen ein, die der Genehmigung entgegenstehen, kann die Genehmigung mit Wirkung für die Zukunft ganz oder teilweise widerrufen oder von der Erfüllung von Auflagen abhängig gemacht oder befristet werden, soweit dies zur Erfüllung oder fortlaufenden Einhaltung der Genehmigungsvoraussetzungen nach Absatz 4 erforderlich ist. Widerspruch und Anfechtungsklage gegen die Rücknahme oder den Widerruf der Genehmigung haben keine aufschiebende Wirkung.

§ 7 Zuständige Behörde

(1) Zuständige Behörde ist eine durch Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit zu bestimmende Behörde aus seinem Geschäftsbereich. Sie führt die ihr nach diesem Gesetz übertragenen Aufgaben als Verwaltungsaufgaben des Bundes durch und untersteht der Fachaufsicht des Bundesministeriums für Gesundheit.

(2) Für Amtshandlungen nach diesem Gesetz sind Kosten (Gebühren und Auslagen) zu erheben. Das Verwaltungskostengesetz findet Anwendung. Von der Zahlung von Gebühren sind außer den in § 8 Abs. 1 des Verwaltungskostengesetzes bezeichneten Rechtsträgern die als gemeinnützig anerkannten Forschungseinrichtungen befreit.

(3) Das Bundesministerium für Gesundheit wird ermächtigt, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung durch Rechtsverordnung die gebührenpflichtigen Tatbestände zu bestimmen und dabei feste Sätze oder Rahmensätze vorzusehen. Dabei ist die Bedeutung, der wirtschaftliche Wert oder der sonstige Nutzen für die Gebührenschuldner angemessen zu berücksichtigen. In der Rechtsverordnung kann bestimmt werden, dass eine Gebühr auch für eine Amtshandlung erhoben werden kann, die nicht zu Ende geführt worden ist, wenn die Gründe hierfür von demjenigen zu vertreten sind, der die Amtshandlung veranlasst hat.

(4) Die bei der Erfüllung von Auskunftspflichten im Rahmen des Genehmigungsverfahrens entstehenden eigenen Aufwendungen des Antragstellers sind nicht zu erstatten.

§ 8 Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

(1) Bei der zuständigen Behörde wird eine interdisziplinär zusammengesetzte, unabhängige Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung eingerichtet, die sich aus neun Sachverständigen der Fachrichtungen Biologie, Ethik, Medizin und Theologie zusammensetzt. Vier der Sachverständigen werden aus den Fachrichtungen Ethik und Theologie, fünf der Sachverständigen aus den Fachrichtungen Biologie und Medizin berufen. Die Kommission wählt aus ihrer Mitte Vorsitz und Stellvertretung.

(2) Die Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung werden von der Bundesregierung für die Dauer von drei Jahren berufen. Die Wiederberufung ist zulässig. Für jedes Mitglied wird in der Regel ein stellvertretendes Mitglied bestellt.

(3) Die Mitglieder und die stellvertretenden Mitglieder sind unabhängig und an Weisungen nicht gebunden. Sie sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die §§ 20 und 21 des Verwaltungsverfahrensgesetzes gelten entsprechend.

(4) Die Bundesregierung wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung das Nähere über die Berufung und das Verfahren der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung, die Heranziehung externer Sachverständiger sowie die Zusammenarbeit mit der zuständigen Behörde einschließlich der Fristen zu regeln.

§ 9 Aufgaben der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung prüft und bewertet anhand der eingereichten Unterlagen, ob die Voraussetzungen nach § 5 erfüllt sind und das Forschungsvorhaben in diesem Sinne ethisch vertretbar ist.

§ 10 Vertraulichkeit von Angaben

(1) Die Antragsunterlagen nach § 6 sind vertraulich zu behandeln.

(2) Abweichend von Absatz 1 können für die Aufnahme in das Register nach § 11 verwendet werden

1. die Angaben über die embryonalen Stammzellen nach § 4 Abs. 2 Nr. 1,
2. der Name und die berufliche Anschrift der für das Forschungsvorhaben verantwortlichen Person,
3. die Grunddaten des Forschungsvorhabens, insbesondere eine zusammenfassende Darstellung der geplanten Forschungsarbeiten einschließlich der maßgeblichen Gründe für ihre Hochrangigkeit, die Institution, in der sie durchgeführt werden sollen, und ihre voraussichtliche Dauer.

(3) Wird der Antrag vor der Entscheidung über die Genehmigung zurückgezogen, hat die zuständige Behörde die über die Antragsunterlagen gespeicherten Daten zu löschen und die Antragsunterlagen zurückzugeben.

§ 11 Register

Die Angaben über die embryonalen Stammzellen und die Grunddaten der genehmigten Forschungsvorhaben werden durch die zuständige Behörde in einem öffentlich zugänglichen Register geführt.

§ 12 Anzeigepflicht

Die für das Forschungsvorhaben verantwortliche Person hat wesentliche nachträglich eingetretene Änderungen, die die Zulässigkeit der Einfuhr oder der Verwendung der embryonalen Stammzellen betreffen, unverzüglich der zuständigen Behörde anzuzeigen. § 6 bleibt unberührt.

§ 13 Strafvorschriften

(1) Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer ohne Genehmigung nach § 6 Abs. 1 embryonale Stammzellen einführt oder verwendet. Ohne Genehmigung im Sinne des Satzes 1 handelt auch, wer auf Grund einer durch vorsätzlich falsche Angaben erschlichenen Genehmigung handelt. Der Versuch ist strafbar.

(2) Mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer einer vollziehbaren Auflage nach § 6 Abs. 6 Satz 1 oder 2 zuwiderhandelt.

§ 14 Bußgeldvorschriften

- (1) Ordnungswidrig handelt, wer
1. entgegen § 6 Abs. 2 Satz 2 eine dort genannte Angabe nicht richtig oder nicht vollständig macht oder
 2. entgegen § 12 Satz 1 eine Anzeige nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig erstattet.
- (2) Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße bis zu fünfzigtausend Euro geahndet werden.

§ 15 Bericht

Die Bundesregierung übermittelt dem Deutschen Bundestag im Abstand von zwei Jahren, erstmals zum Ablauf des Jahres 2003, einen Erfahrungsbericht über die Durchführung des Gesetzes. Der Bericht stellt auch die Ergebnisse der Forschung an anderen Formen menschlicher Stammzellen dar.

§ 16 Inkrafttreten

Dieses Gesetz tritt am ersten Tag des auf die Verkündung folgenden Monats in Kraft. Die verfassungsmäßigen Rechte des Bundesrates sind gewahrt. Das vorstehende Gesetz wird hiermit ausgefertigt. Es ist im Bundesgesetzblatt zu verkünden.

Berlin, den 28. Juni 2002

Für den Bundespräsidenten
Der Präsident des Bundesrates
Klaus Wowereit

Der Bundeskanzler
Gerhard Schröder

Die Bundesministerin für Bildung und Forschung
E. Bulmahn

Die Bundesministerin für Gesundheit
Ulla Schmidt

**Gesetz zum Schutz von Embryonen
(Embryonenschutzgesetz – EschG)**

In der Fassung der Bekanntmachung vom 13. Dezember 1990 –
BGBl. I S. 2747

Inhaltsübersicht

- § 1 Mißbräuchliche Anwendung von Fortpflanzungstechniken
- § 2 Mißbräuchliche Verwendung menschlicher Embryonen
- § 3 Verbotene Geschlechtswahl
- § 4 Eigenmächtige Befruchtung, eigenmächtige Embryoübertragung und künstliche Befruchtung nach dem Tode
- § 5 Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen
- § 6 Klonen
- § 7 Chimären- und Hybridbildung
- § 8 Begriffsbestimmung
- § 9 Arztvorbehalt
- § 10 Freiwillige Mitwirkung
- § 11 Verstoß gegen den Arztvorbehalt
- § 12 Bußgeldvorschriften
- § 13 Inkrafttreten

Der Bundestag hat das folgende Gesetz beschlossen:

§ 1 Mißbräuchliche Anwendung von Fortpflanzungstechniken

- (1) Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer
1. auf eine Frau eine fremde unbefruchtete Eizelle überträgt,
 2. es unternimmt, eine Eizelle zu einem anderen Zweck künstlich zu befruchten, als eine Schwangerschaft der Frau herbeizuführen, von der die Eizelle stammt,
 3. es unternimmt, innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen auf eine Frau zu übertragen,
 4. es unternimmt, durch intratubaren Gametentransfer innerhalb eines Zyklus mehr als drei Eizellen zu befruchten,
 5. es unternimmt, mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen,
 6. einer Frau einen Embryo vor Abschluß seiner Einnistung in der Gebärmutter entnimmt, um diesen auf eine andere Frau zu übertragen oder ihn für einen nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck zu verwenden, oder
 7. es unternimmt, bei einer Frau, welche bereit ist, ihr Kind nach der Geburt Dritten auf Dauer zu überlassen (Ersatzmutter), eine künstliche Befruchtung durchzuführen oder auf sie einen menschlichen Embryo zu übertragen.
- (2) Ebenso wird bestraft, wer
1. künstlich bewirkt, daß eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle eindringt, oder
 2. eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle künstlich verbringt, ohne eine Schwangerschaft der Frau herbeiführen zu wollen, von der die Eizelle stammt.

(3) Nicht bestraft werden

1. in den Fällen des Absatzes 1 Nr. 1, 2 und 6 die Frau, von der die Eizelle oder der Embryo stammt, sowie die Frau, auf die die Eizelle übertragen wird oder der Embryo übertragen werden soll, und
 2. in den Fällen des Absatzes 1 Nr. 7 die Ersatzmutter sowie die Person, die das Kind auf Dauer bei sich aufnehmen will.
- (4) In den Fällen des Absatzes 1 Nr. 6 und des Absatzes 2 ist der Versuch strafbar.

§ 2 Mißbräuchliche Verwendung menschlicher Embryonen

(1) Wer einen extrakorporal erzeugten oder einer Frau vor Abschluß seiner Einnistung in der Gebärmutter entnommenen menschlichen Embryo veräußert oder zu einem nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck abgibt, erwirbt oder verwendet, wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Ebenso wird bestraft, wer zu einem anderen Zweck als der Herbeiführung einer Schwangerschaft bewirkt, daß sich ein menschlicher Embryo extrakorporal weiterentwickelt.

(3) Der Versuch ist strafbar.

§ 3 Verbotene Geschlechtswahl

Wer es unternimmt, eine menschliche Eizelle mit einer Samenzelle künstlich zu befruchten, die nach dem in ihr enthaltenen Geschlechtschromosom ausgewählt worden ist, wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft. Dies gilt nicht, wenn die Auswahl der Samenzelle durch einen Arzt dazu dient, das Kind vor der Erkrankung an einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne oder einer ähnlich schwerwiegenden geschlechtsgebundenen Erbkrankheit zu bewahren, und die dem Kind drohende Erkrankung von der nach Landesrecht zuständigen Stelle als entsprechend schwerwiegend anerkannt worden ist.

§ 4 Eigenmächtige Befruchtung, eigenmächtige Embryoübertragung und künstliche Befruchtung nach dem Tode

(1) Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer

1. es unternimmt, eine Eizelle künstlich zu befruchten, ohne daß die Frau, deren Eizelle befruchtet wird, und der Mann, dessen Samenzelle für die Befruchtung verwendet wird, eingewilligt haben,
2. es unternimmt, auf eine Frau ohne deren Einwilligung einen Embryo zu übertragen, oder
3. wissentlich eine Eizelle mit dem Samen eines Mannes nach dessen Tode künstlich befruchtet.

(2) Nicht bestraft wird im Fall des Absatzes 1 Nr. 3 die Frau, bei der die künstliche Befruchtung vorgenommen wird.

§ 5 Künstliche Veränderung menschlicher Keimbahnzellen

(1) Wer die Erbinformation einer menschlichen Keimbahnzelle künstlich verändert, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Ebenso wird bestraft, wer eine menschliche Keimzelle mit künstlich veränderter Erbinformation zur Befruchtung verwendet.

- (3) Der Versuch ist strafbar.
 - (4) Absatz 1 findet keine Anwendung auf
 - 1. eine künstliche Veränderung der Erbinformation einer außerhalb des Körpers befindlichen Keimzelle, wenn ausgeschlossen ist, daß diese zur Befruchtung verwendet wird,
 - 2. eine künstliche Veränderung der Erbinformation einer sonstigen körpereigenen Keimbahnzelle, die einer toten Leibesfrucht, einem Menschen oder einem Verstorbenen entnommen worden ist, wenn ausgeschlossen ist, daß
 - a) diese auf einen Embryo, Foetus oder Menschen übertragen wird oder
 - b) aus ihr eine Keimzelle entsteht,
- sowie
- 3. Impfungen, strahlen-, chemotherapeutische oder andere Behandlungen, mit denen eine Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen nicht beabsichtigt ist.

§ 6 Klonen

- (1) Wer künstlich bewirkt, daß ein menschlicher Embryo mit der gleichen Erbinformation wie ein anderer Embryo, ein Foetus, ein Mensch oder ein Verstorbener entsteht, wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.
- (2) Ebenso wird bestraft, wer einen in Absatz 1 bezeichneten Embryo auf eine Frau überträgt.
- (3) Der Versuch ist strafbar.

§ 7 Chimären- und Hybridbildung

- (1) Wer es unternimmt,
 - 1. Embryonen mit unterschiedlichen Erbinformationen unter Verwendung mindestens eines menschlichen Embryos zu einem Zellverband zu vereinigen,
 - 2. mit einem menschlichen Embryo eine Zelle zu verbinden, die eine andere Erbinformation als die Zellen des Embryos enthält und sich mit diesem weiter zu differenzieren vermag, oder
 - 3. durch Befruchtung einer menschlichen Eizelle mit dem Samen eines Tieres oder durch Befruchtung einer tierischen Eizelle mit dem Samen eines Menschen einen differenzierungsfähigen Embryo zu erzeugen,
- wird mit Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit Geldstrafe bestraft.

- (2) Ebenso wird bestraft, wer es unternimmt,
 - 1. einen durch eine Handlung nach Absatz 1 entstandenen Embryo auf
 - a) eine Frau oder
 - b) ein Tier
- zu übertragen oder
- 2. einen menschlichen Embryo auf ein Tier zu übertragen.

§ 8 Begriffsbestimmung

- (1) Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo

entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.

(2) In den ersten vierundzwanzig Stunden nach der Kernverschmelzung gilt die befruchtete menschliche Eizelle als entwicklungsfähig, es sei denn, daß schon vor Ablauf dieses Zeitraums festgestellt wird, daß sich diese nicht über das Einzellstadium hinaus zu entwickeln vermag.

(3) Keimbahnzellen im Sinne dieses Gesetzes sind die Zellen, die in einer Zell-Linie von der befruchteten Eizelle bis zu den Ei- und Samenzellen des aus ihr hervorgegangenen Menschen führen, ferner die Eizelle vom Einbringen oder Eindringen der Samenzelle an bis zu der mit der Kernverschmelzung abgeschlossenen Befruchtung.

§ 9 Arztvorbehalt

Nur ein Arzt darf vornehmen:

1. die künstliche Befruchtung,
2. die Übertragung eines menschlichen Embryos auf eine Frau,
3. die Konservierung eines menschlichen Embryos sowie einer menschlichen Eizelle, in die bereits eine menschliche Samenzelle eingedrungen oder künstlich eingebracht worden ist.

§ 10 Freiwillige Mitwirkung

Niemand ist verpflichtet, Maßnahmen der in § 9 bezeichneten Art vorzunehmen oder an ihnen mitzuwirken.

§ 11 Verstoß gegen den Arztvorbehalt

(1) Wer, ohne Arzt zu sein,

1. entgegen § 9 Nr. 1 eine künstliche Befruchtung vornimmt oder
2. entgegen § 9 Nr. 2 einen menschlichen Embryo auf eine Frau überträgt,

wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Nicht bestraft werden im Fall des § 9 Nr. 1 die Frau, die eine künstliche Insemination bei sich vornimmt, und der Mann, dessen Samen zu einer künstlichen Insemination verwendet wird.

§ 12 Bußgeldvorschriften

(1) Ordnungswidrig handelt, wer, ohne Arzt zu sein, entgegen § 9 Nr. 3 einen menschlichen Embryo oder eine dort bezeichnete menschliche Eizelle konserviert.

(2) Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße bis zu fünftausend Deutsche Mark geahndet werden.

§ 13 Inkrafttreten

Dieses Gesetz tritt am 1. Januar 1991 in Kraft.

Research with Human Embryonic Stem Cells

Foreword

The second statement on "Research with Human Embryonic Stem Cells", which was submitted to the public by the Deutsche Forschungsgemeinschaft – DFG (German Research Foundation) in May 2001, triggered a heated public debate that lasted unusually long as far as scientific statements are concerned. As early as 1999, the DFG issued its first statement on this topic, which, due to the rapid scientific developments in this field, soon required updating and the issuance of a second statement. The statement and the recommendations contained therein are based on the expositions prepared by an ad hoc committee of the Senate Commission on Genetic Research and external experts headed by Professor Rüdiger Wolfrum. The Executive Board and the Senate of the DFG have discussed and approved the recommendations. For the first time, this statement is available in a bilingual printed version. It contains the results of the intensive debate, supplemented by the text of the new legislation on stem cells (Stammzellgesetz).

I would like to thank all those involved for the extraordinary effort they have made in preparing this report as well as for their willingness to actively engage in public discourse after its presentation to the public, especially Vice President Professor Bärbel Friedrich as Chairperson of the Senate Commission on Genetic Research and former Vice President Professor Rüdiger Wolfrum, who, in the meantime, has rotated out of office.

The recommendations of the DFG to enable research on human embryonic stem cells in the Federal Republic of Germany, provided that strictly controlled, closely circumscribed conditions are imposed, met with a mixed response among the public. The topic was discussed by the German Federal Parliament's Commission of Inquiry into "Prospects and Risks of Modern Medicine" and a newly established National Ethics Council, which submitted a joint report at the end of 2001. In January 2002, the Federal Parliament decided to introduce legislation regulating this area of research. The Federal Government swiftly implemented this parliamentary resolution, so that the legislation, which incidentally adopted major elements of the DFG recommendations, became effective on 1 July 2002. Since then, the Central Ethics Commission set up in accordance with the respective legal requirements has commenced its activities.

The goal of the DFG statement is to fulfil the organisation's statutory requirement to advise the public and provide it with a status quo report on devel-

opments in the field of stem cell research. Unfortunately however, the considerations submitted by the experts who were consulted and the resulting recommendations made by the DFG have not only contributed to the desired objectification of the discourse, but they have also triggered the contrary, i. e. heated emotional debates. No doubt this was a necessary debate, and ultimately, it set an example in terms of how a controversial issue should be discussed in public. The German Federal Parliament therefore deserves respect and gratitude for its formulation of legislation on stem cells with a minimum consensus that both proponents and opponents of human embryonic stem cell research can accept. In doing so, it has successfully addressed the essential aspects of this topic in spite of the seemingly irreconcilable fundamental philosophies it was confronted with.

While research in Germany can also live with this legislation – at least for the time being, the punitive sanctions formulated in the legislation seem bleak. A deeply rooted state of uncertainty has arisen in the scientific community as to whether consultation and participation in committees operating at international levels and research co-operation schemes could possibly constitute the offence of aiding and abetting. The aim cannot be that of only conducting international projects and review meetings if legally advised to do so in advance. Such uncertainty would suffice to permanently exclude German scientists from international committees and joint projects. This would cause devastating damage to the competitiveness and influence of German science, and, incidentally, it would not contribute to the international acceptance of strict German standards.

Scientific progress over the next few years is going to provide further data on the therapeutic potential of adult and embryonic stem cells. The tenability of our legislation on stem cells will then have to be measured against scientific progress and the participation of German scientists in these developments.

Bonn, 7 January 2003

Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker
President
Deutsche Forschungsgemeinschaft

Research with Human Embryonic Stem Cells*

1. Advances in modern stem cell research open new perspectives in medicine for the extension of knowledge and the development of novel therapies. In the long run transplantation of stem cells and tissues derived from them may considerably improve the medical treatment of many diseases. Persons with chronic or acute organ failure due to inherited or acquired diseases may benefit a great deal from such therapeutic approaches.
2. Expectations in this field have received a scientifically substantiated and promising foundation through recent research. However, it should be noted that years, if not decades, of intensive research will be required for the realisation of such targeted therapeutic possibilities and that, as a matter of principle, novel means of treatment will not eliminate diseases.
3. The issue of the generation and utilisation of human embryos for research purposes has become the focus of internal discussions within the scientific community and public debate. These discussions were triggered by two technical developments of the last four years, i. e. the possibility to generate genetically identical organisms by means of nuclear transplantation (Dolly procedure) and the generation of human embryonic stem cells from human embryos.
4. The DFG believes that reproductive and therapeutic cloning by means of nuclear transplantation into enucleated human oocytes can neither be justified scientifically nor can it be accounted for ethically. Therefore, such procedures should not be permitted.
5. Moreover, the DFG is of the opinion that there cannot be any justification for germ-line interventions in humans or for the generation of chimeras or hybrids. The pursuit of such research aims must remain forbidden by law.
6. Since the publication of the previous DFG report pertaining to these issues in March 1999, great advancements in embryonic and tissue-specific (adult) stem cell research have been made. Tissue-specific stem cells possess a much

* This is a translation of the German original text. The delineation of the legal situation refers to the Federal Republic of Germany if not indicated otherwise.

larger developmental flexibility (plasticity) than was previously presumed. For example, tissue specificity in humans as well as in mice is no longer restricted to a defined cell type. Under suitable conditions, cell types can differentiate into other cell types. Today, human embryonic stem cells can be converted into certain cell types much more precisely than in the past, although up to now it is only possible to obtain enriched populations of cells. The DFG believes that the state of science is such that neither potential patients nor scientists in Germany should be excluded from these developments. There is an underlying assumption that only in comparison with cells from the other end of the spectrum of developmental potential, i. e. with pluripotent stem cells, will the true potential of adult stem cells ultimately reveal itself.

7. Legally, the generation of human embryonic stem cells for research purposes is prohibited whereas the import of embryonic stem cells is not prohibited. Such cells are no longer totipotent but merely pluripotent and thus are not subject to stipulations of the German Embryo Protection Act. Where clarification is necessary on an international level, the DFG points out that respect for the sovereignty of other countries and their legislative powers requires that national activities essentially be measured only by national legal concepts. In turn, Germany expects the same respect from other countries concerning German law and its practices. With regard to the freedom of research guaranteed in the German constitution, there is no justification for a categorical preclusion of research on embryonic stem cells produced legally in a foreign country if 1) one accepts that in an international comparison legal differences per se are not objectionable and 2) with the exception of cases of wrongdoing sanctioned worldwide, activities abroad be judged according to respective applicable legal concepts. Thus, the DFG opposes restricting the existing legal admissibility of importing human embryonic stem cells. However, it is the DFG's conviction that only those stem cells derived from so-called "surplus" embryos be imported.

8. In the opinion of the DFG, the sole reliance on the importation of embryonic stem cells would subject scientists in Germany to unjustifiable dependencies if such lines originate from purely commercial sources and would not allow scientists in Germany to exert any influence on the generation of embryonic stem cell lines. The active participation of scientists in Germany in the generation of embryonic stem cell lines is desirable above all because they should be involved in the international standardisation process which, by necessity, is bound to emerge. In mice, more than 90% of scientists working in this field utilise only approximately five different embryonic stem cell lines. These cells can be re-cloned if their pluripotent state is deteriorating, making it necessary only in exceptional cases to go back to murine blastocysts. The DFG believes that this situation should be the goal for the human system as well, although current research is still far from achieving this.

9. The following steps would allow scientists in Germany to have a stronger engagement in research on human stem cells:

9.1. First, one could develop an institutionalised, international co-operation that would formulate requirements for the necessary cell lines, standardise such cell lines, and ensure their establishment in scientific practice. An activity of this kind does not currently exist. Involvement in such reference centres would allow scientists in Germany to participate in the generation of essential knowledge and the development of fundamental resources. According to the DFG, this activity would not require an amendment to the Embryo Protection Act.

9.2. If, for objective reasons, the pluripotent cell lines available to scientists in Germany prove unsuitable or if research work with such lines be impeded in an unjustifiable way, the DFG suggests as a second step the exploration of possibilities enabling scientists in Germany to actively engage in the generation of human embryonic stem cells. A prerequisite, however, would be adherence to the conditions and procedure described in items 10 and 11. It should be possible for the DFG to fund this type of work.

The decision on this issue amounts to a balancing act of two items guaranteed under German constitutional law: the protection of the life of an embryo and the freedom of research. The ethical and legal protection of the freedom of research is not absolute; the same applies to an embryo's right to life. Inasmuch as legislators permit certain methods of contraception, such as the use of implantation inhibitors and exempting abortion under certain conditions from criminal prosecution, there is no absolute guarantee for the protection of the human embryo. From the DFG's point of view, this process of careful consideration in favour of scientific research requires that research goals be high-ranking. These research goals cannot refer solely to pledges of any kind to heal and cure but require true prospects of feasibility. Developments over the past two years appear to suggest that such expectations are no longer unrealistic.

In contrast, the DFG refuses to endorse the generation of embryos for the sole purpose of research (Dolly procedure).

10. The DFG deems it mandatory that a possible production of embryonic stem cells as well as work with embryonic stem cell lines – including imported cells – be enabled under stringently controlled conditions in each individual case.

Legislators in Germany would have to stipulate the following requirements for the procurement of embryonic stem cells in Germany:

- Embryonic stem cells must be obtained from embryos created for a legally permissible artificial fertilisation, which, for reasons lying with the donor of these oocytes, will not ultimately be utilised for this purpose. The generation of human embryos solely for the purpose of research must remain prohibited.
- The donor of the oocyte must consent to the utilisation of the embryo for the generation of stem cells; financial remuneration may neither be offered nor granted.
- The preparation of stem cells from such embryos may not be carried out by the same physician who created the embryos for artificial fertilisation.

- The preparation of human embryonic stem cells and research with them, including research with imported embryonic stem cells, must be subject to authorisation. This authorisation should be granted on a two-step approval procedure during which it is ascertained that a) all scientific requirements with respect to excellence, methodology, and goals have been met and b) the process is ethically justifiable.
- The scientific evaluation must be subject to a review process corresponding to that of the DFG, taking into account in particular the scientific qualification of the applicant (approved institutions and applicants).
- An independent and pluralistic federal commission should be established which would report on the ethical justifiability of the generation of, and research with, embryonic stem cells in each individual case. This procedure, introduced already in connection with the Genetic Engineering Act, led to the establishment of the Central Commission for Biological Safety (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit [ZKBS]) and has proven effective in questions concerning issues of the safety of genetic engineering.

11. The commission suggested in item 10 should perform the following functions:

- Define general requirements for work with human embryonic stem cells, in particular the precise and legally sound formulation of conditions under which surplus human embryos can be utilised to produce embryonic stem cells.
- Review individual applications (analogous to the ZKBS) coming from publicly and privately-funded institutions.

The commission should orientate itself towards international scientific developments, and the assessment of research projects should take into account in particular the following criteria:

- There should be good reason to expect that data pertaining to the growth and differentiation potential of embryonic stem cells from animal sources can be applied to established human embryonic stem cells.
- The therapeutic efficacy of human embryonic stem cells already established must have been previously evaluated in animal models.
- There should be good reason to expect that for the question being addressed the utilisation of embryonic stem cells would provide decisive medical advantages not obtainable with other cells, in particular adult stem cells.

12. The DFG remains convinced that the utilisation of tissue-specific (adult) stem cells as an alternative to human embryonic stem cells must be given preference in all considerations and that it must continue to be funded intensively by the DFG.

13. Permission to generate embryonic stem cells from surplus embryos in the form addressed in item 9.2 should be given and limited initially to a period of five years. Subsequently, the Federal Government and Parliament should reconsider this matter.

14. Given events in recent German history, the DFG is aware of the ethical conflicts inherent in scientific research which investigates the generation and utilisation of early human life. The DFG believes, however, that the Rubicon was crossed with the introduction of artificial fertilisation, and it is unrealistic to believe society could return to an environment where current policies pertaining to an embryo's right to life have not been made (e. g. permanent storage of artificially fertilised oocytes, introduction of implantation blockers, various abortion procedures). The DFG is convinced that the recommendations in this document properly balance an understanding of the constitution and the law with a respect for humanity – a perspective that does justice to both scientific research and the interests of the sick.

1 Scientific Background

1.1 Preliminary Remarks and Definitions

Recent developments in the field of cell and molecular biology open far-reaching possibilities for research on stem cells to study developmental processes in tissues and organs, which so far have been understood very little. In addition, they assign a vast potential for medical applications to stem cell research. For the first time, it seems feasible to produce donor cells for the transplantation of various organ systems by means of cell culture techniques in the not too distant future. Results gleaned until now from animal experiments suggest that it may not be unrealistic to expect novel therapeutic strategies for diseases, which up to now are incurable or which can be treated only to a limited extent (Review in Science 290, 1672–1674 [2000]).

The term “embryo” denotes various early stages of embryonic development. The earliest stage, the fertilised oocyte, is also known as a zygote. Later stages are the morula (8-cell to 16-cell stage) and the blastocyst (see Chapter 2.1). Embryonic development is completed with the end of the ninth week of development, after which the embryo is referred to as foetus (see Glossary).

Depending upon their origin one distinguishes between embryonic stem cells (ES cells), embryonic germ cells (EG cells), and tissue-specific (adult) stem cells. In mammals, ES cells are produced from undifferentiated cells in the early embryonic stages. EG cells are produced from the precursors of germ cells of embryos or early foetuses, while adult stem cells are derived from various organs of an adult organism. The feature common to all stem cells is their potential for proliferation and their ability to develop (differentiate) into discrete or multiple cell types. Embryonic, foetal, and adult stem cells display different degrees of developmental potential. An ideal situation for cell therapy would be one in which it were possible to remove adult stem cells from a patient, convert these cells into the desired and required cell type, and treat the patient with such cells. We are still far from achieving this situation. Presently, the kinds of stem cells that could be used for a given type of cell replacement therapy are not known.

The Deutsche Forschungsgemeinschaft (German Research Foundation) first issued a statement pertaining to the question of the production and utilisation of human embryonic stem cells in research and application in March 1999. Rapid developments in this area of research have since suggested that it would be useful to prepare a new statement and to present it to the public for discussion. The current document presents the scientific, legal, and ethical background for work with stem cells and contains a number of specific recommendations.

1.2 Embryonic Stem Cells (ES Cells)

1.2.1 Production

ES cells are obtained from undifferentiated cells in the early embryonic stages following artificial fertilisation. Thomson et al. (1998) were the first to publish their results on the production of human ES cells. They employed artificially fertilised oocytes, which were initially produced to induce a pregnancy but which could no longer be utilised for this purpose.

Following the fusion of male and female pre-nuclei, the fertilised oocyte goes through a series of cell divisions. Eventually it reaches the so-called blastocyst stage after approximately 4 days. Embryonic stem cells are obtained from a certain cell type in the interior of the blastocyst, which can be viewed as a sphere consisting of approximately 100 to 200 cells. Such stem cells can be maintained in cell culture in an undifferentiated stage. The production of these cells can be achieved within three days, with methods presently leading to the destruction of the embryo. Developments have been detected in the mouse system that allow the establishment of such a cell culture from individual cells and thus leave the embryo intact. However, in view of the unknown risk of damaging the embryo, the employment of human blastocysts for the induction of a pregnancy following such a removal of cells appears unacceptable.

Experience with murine ES cells (see Table 2) indicate that such cells can be cultivated permanently and almost indefinitely in an undifferentiated stage as so-called cell lines. They can be kept in a deep freeze for long periods of time. It has been shown recently that human ES cells can be kept in culture for more than 250 generations without losing pluripotency (Amit et al., 2000; Table 2). In addition, production and cultivation of murine embryonic stem cells has been standardised and optimised extensively in recent years; presently more than 90 % of all work worldwide is performed with only five different cell lines. If these cell lines lose their developmental potential they can be reisolated and recloned from frozen material without making it necessary to go back to embryos. With human ES cells (see also Table 2) we are far from this desirable degree of standardisation.

1.2.2 Properties

1.2.2.1 General Properties

Murine ES cells are characterised not only by their capacity for long-term proliferation in culture but also by their ability to develop into many different types of body cells. In order to initiate the differentiation into tissue-specific cell types ES cells are cultivated for several days in the form of cell aggregates. Such aggregates are known as embryoid bodies. This designation is misleading inasmuch as they are not embryos and cannot develop further as embryos according to the present state of knowledge. As a rule, spontaneous differentiation of ES cells in culture leads to a mixture of different cell types, including contracting heart muscle cells, brain cells, fat cells, cells of the immune system, cartilage cells and many other (summarised in *Cell Tissues Organs* 165, 3–4: 129–245(1999)). By means of specific growth and differentiation factors, it is possible to enrich individual cell types from this mixture (see Chapter 2.3).

1.2.2.2 Developmental Potential of ES Cells

Stem cells are defined by their developmental potential. Current knowledge can be summarised as follows:

- a) The developmental potential of a fertilised oocyte is designated as totipotent because an entire organism can develop from it. This includes cells that are not part of the embryo, such as the placenta. All data obtained so far suggest that during the natural development of humans, the stage of full developmental capacity (totipotency) is restricted to the fertilised oocyte and the daughter cells derived from the first cleavage stages. There are also no indications from animals that cells obtained from beyond the 8-cell stage can undergo independent development into an organism. There are no cases in which it has been possible to obtain embryos capable of further development from isolated cells of the 16-cell stage of rabbits, sheep, and pigs (see also Beier, 2000).
- b) It is ethically unjustifiable to submit human cells to such tests. For these reasons, the developmental capacity of early growth stages of human embryonic development can be determined only by indirect means. Tissue culture studies carried out in the United States and the United Kingdom have revealed that different concentration gradients of protein constituents can be detected already in individual cells even at the human 8-cell stage. One may surmise, therefore, that individual cells are already in different developmental stages (Antczak and van Blerkom, 1997). This in turn suggests that individual cells already may have lost their unrestricted developmental capacity before the 8-cell stage.
- c) Murine ES cells have the capacity to participate in the embryonic development of another blastocyst after their transfer into that blastocyst. They can de-

velop into all cell types of the resulting organism, including germ-line cells. Therefore ES cells are designated as pluripotent. The difference between pluripotent ES cells and the totipotent zygote is that the zygote as a single cell has the capacity to develop into an intact organism. ES cells can do this only within the context of another existing blastocyst.

1.2.3 Current Status of Embryonic Stem Cell Research

Research on embryonic stem cells has different goals. From a purely scientific point of view, the question addressed is how and under what conditions such cells can develop into certain cell types and which features of these developmental processes are specific to early human embryonic development. Even before the completion of the decoding of the human genome, more than 2000 protein factors were known that might, in principle, be involved in decisive stages of development, which ES cells have to pass through during their differentiation. Although this may seem very complex, some initial progress has been made in this area.

Murine ES cells, for example, can be differentiated into white blood cells (leukocytes) by means of the growth factor IL-3. Another growth factor, IL-6, induces differentiation into red blood cells (erythrocytes) or precursors thereof. Retinoic acid, a derivative of vitamin A, causes the conversion into brain cells (neurones) or smooth muscle cells, depending upon the level of concentration (see Fuchs and Segre, 2000). With human ES cells the investigation of these questions is only in its initial stages. By using eight different growth factors, it has recently been possible at least to demonstrate that these factors also exert very specific but completely different influences on their differentiation (Schuldiner et al., 2000).

The possible therapeutic benefit of ES cells refers to their employment in cell replacement strategies. The utilisation of ES cells particularly holds promise in those tissues which show a very reduced or even absent capacity to regenerate in adult humans. This is particularly true for the nervous system. It has been shown, for example, that precursor cells of so-called glial cells derived from murine ES cells can compensate myelin deficiency in a rat model of a human myelin deficiency disease (Pelizäus-Merzbacher syndrome) (Brüstle et al., 1999). Although the causes underlying multiple sclerosis, also a myelin deficiency disease, differ from those of the hereditary diseases mentioned above, analogous therapeutic interventions for this disease may be imagined. It has also been possible to derive those types of nerve cells from murine ES cells, which are defective in the case of Parkinson's disease (Lee et al., 2000). Initial animal experiments attempting the replacement of heart tissue have also been conducted (Klug et al., 1996). Transplantation of heart muscle cells derived from ES cells may have much potential for the treatment of certain forms of cardiac insufficiency. Another therapeutically promising approach is the *in vitro* differentiation

1.2 Embryonic Stem Cells (ES Cells)

of insulin-producing cells for the treatment of Diabetes mellitus (Soria et al., 2000).

A basic prerequisite for the therapeutic utilisation of ES cells is the availability of procedures allowing the production of pure populations of defined cell types. This is important because after transplantation impurities in donor cell populations caused by undifferentiated embryonic cells might lead to the development of foreign tissues or even tumors due to the pluripotent capacity of such cells (teratomas or teratocarcinomas; Stevens 1983). In the experiments described above this has been avoided by the utilisation of special culture conditions that favour the development of the desired neural precursor cells and evidently put precursors of other cell types at a disadvantage and remove them after prolonged culture.

Transplantation of donor cells derived from ES cells would, however, lead to immunological rejection. Control of the rejection reaction would require the same drug treatments, including all of the undesirable side effects, which are presently required and commonly used in organ transplantation. A decisive ad-

Table 1 Properties of pluripotent human and murine ES cell lines ^{*)}

Properties	Murine ES Cells	Human ES Cells
Capacity of almost unlimited proliferation	yes	probable ^{x)}
Growth as compact cell colonies	yes	yes
High nucleus/cytoplasm ratio	yes	yes
Alkaline phosphatase activity	yes	yes
Stage-specific embryonic antigens	SSEA-1	SSEA-3, -4
Membrane-associated proteoglycans	no	TRA-1-60, TRA-1-81, GCTM-2
High telomerase activity	yes	yes
Stable developmental potential	yes	possible ^{x)}
Euploid stable karyotype	yes	yes
Feeder-layer dependence	yes/or IL-6 cytokine	yes
Factors regulating stem cell proliferation	IL-6 cytokine	unknown
Oct-4 expression	yes	yes
Short G1 phase of the cell cycle	yes	unknown
Potential to differentiate into cells of all three germ layers	yes	yes
Germline transmission	yes	unknown/unethical

^{x)} not yet detected

^{*)} according to Thomson et al., 1998 and Pera et al., 2000

vantage of an ES cell is the fact that practically any gene could be removed, replaced, or modified (e.g. by means of homologous recombination). It appears feasible to switch off genes whose products participate in precipitating the disease or the onset of autoimmune diseases, particularly in transplant rejection reactions. On the other hand, therapeutically important genes could be introduced into ES cells prior to transplantation. Whether suitable donor cells may be obtained from human ES cells is unknown, and the issue may only be resolved by research work actually involving human ES cells (see Table 1).

1.3 Embryonic Germ Cells (EG Cells)

1.3.1 Production

Human embryonic germ cells (EG cells) can be obtained from so-called primordial germ cells, the precursors of oocyte and sperm cells. Primordial germ cells can be isolated from human foetuses that are several weeks old and are obtained after induced abortion. Human EG cell lines described so far have been obtained from foetuses from the 5th to 11th week of pregnancy (Shamblott et al., 1998, 2001).

1.3.2 Properties

Similar to ES cells, murine EG cells possess a high potential for proliferation and development. Like ES cells, EG cells form complex three-dimensional cellular aggregates, so-called embryoid bodies, in the presence of certain growth factors. Through this intermediate step EG cells can then form various specialised cell types, such as heart or skeletal muscle cells, nerve cells, cells of the haematopoietic system, etc. Nevertheless, studies with murine EG cells have led to the assumption that there are differences in the developmental capacity of EG cells and ES cells. During the development of an organism individual genes become selectively inactivated by DNA modification (methylation). This process, also known as imprinting and allows the organism to control the activity of such genes and to reduce its levels below that in the embryo. This modification mechanism does not exist in precursors of germ cells that are utilised for the development of EG cells. When nuclei of murine EG cells are implanted into enucleated murine oocytes and when these zygotes are allowed to undergo further

development the resulting embryos only reach approximately half-term pregnancy (9.5 instead of 21 days). At this point the embryos are larger than normal and show skeletal anomalies. It appears that the absence of imprinting interferes with the developmental potential of these cells (Kato et al., 1999).

The production of EG cells is technically demanding. Aborted tissues utilised for their isolation come from foetuses at different developmental stages, and primordial germ cells can be obtained only during a narrow developmental window. For the production of therapeutically useful donor cells, foetuses aborted selectively, because of malformations or embryopathies, would be of limited use only because of possible associated cellular damage.

Otherwise, human EG cells display gene activity patterns suggesting a remarkable differentiation capacity (Shamblott et al., 2001). Like ES cells, human EG cells can be developed into different specialised somatic cell types. However, according to current data their proliferation is limited and presently can be achieved only via cell derivatives obtained from embryoid bodies (Shamblott et al., 2001). Also it is unknown if and to what extent donor cells prepared from human EG cells could be employed for tissue regeneration in animal models. Since EG cells are derived from an incompatible donor, difficulties concerning transplant rejection may be similar to those observed with ES cells.

1.4 Tissue-Specific (Adult) Stem Cells

1.4.1 Properties

Tissue-specific stem cells are characterised by their capacity for self-renewal and their ability to develop into specialised cell types. An adult human organism possesses approximately 300 different cell types. The ability of stem cells to form specialised cell types is required not only during embryogenesis and the development of an organism; in adult organisms cells must likewise be renewed continuously because they die either naturally or through inflicted damages. In nature there are quite large differences in the capacity for self-renewal. In frogs and some other amphibians entire limbs may be regenerated after injuries. In mammals, this extreme form of plasticity has been lost. However, mammals can still regenerate parts of the liver or the skin if the injuries are not too extreme. In addition, there are tissues and organs such as skin, hair, blood, or the inner tissue linings of the intestines, which are constantly in a stage of high tissue turnover and which require constant renewal. For this purpose these tissues contain regenerative precursor cells, so-called adult stem cells, which lie in wait, so to speak, for their deployment. It has been known for some time now that

this applies also to tissues with low cellular turnover rates, e.g. nervous tissues. For example, a limited renewal of nerve cells has been demonstrated in the hippocampus of adult humans (Eriksson et al., 1998). Until now, mammals have been shown to contain at least 20 main types of adult stem cells.

1.4.2 Production

The adult stem cells that have been known longest are those found in blood. They occur at a concentration of only one cell for approximately 10,000 blood cells in bone marrow. A single haematopoietic stem cell can regenerate the entire blood system of an organism (Osawa et al., 1996). Haematopoietic stem cells are already used routinely in medical practice for transplantation of the haematopoietic system, for example, in certain forms of blood cell cancer. Apart from blood stem cells, bone marrow also contains mesenchymal stem cells which, among other things, can differentiate into fat cells, cartilage cells, bone cells, tendon cells, or muscle cells. In special clinics these bone marrow stem cells are already utilised for tissue replacement in the treatment of cartilage and bone defects (Bruder et al., 1994; Caplan, 2000). The regenerative capacity of skin tissue is utilised presently to replace, for example, areas of the skin damaged by burns with skin stem cells propagated in cell culture.

A further source of adult stem cells is umbilical cord blood. It contains not only stem cells of the haematopoietic system but also mesenchymal stem cells (Erices et al., 2000). The amount of adult stem cells in umbilical cord blood is presently regarded as too low to be utilised in the treatment of adults.

Adult stem cells do not only have the capacity to develop into their own tissue of origin; they can also develop into other cell types. In the past two years it has been reported that, following transplantation, adult murine neural stem cells were identified in many tissues and organs in the early embryonic stages, including, for example, heart, blood, and skeletal muscles (Bjornson et al., 1999; Clarke et al., 2000). A broad spectrum of differentiation has also been shown to exist in other stem cells derived from adult organisms. For example, stem cells from bone marrow can develop into liver cells (Petersen et al., 1999) or muscle cells (Ferrari et al., 1998), while muscle cell-derived stem cells can develop into blood cells (Gussoni et al., 1999).

For humans it has been demonstrated that haematopoietic stem cells administered during bone marrow transplantation are detected as liver cells. In animal models human and murine adult bone marrow-derived stem cells have shown to be capable of replacing heart muscle cells and improving cardiac performance (Orlic et al., 2001; Kocher et al., 2001).

The causes underlying the high plasticity of adult tissue-specific stem cells as well as the mechanisms of their transdifferentiation into other cell types are still not understood. Presently, all data suggest that stem cells in their various microenvironments become reprogrammed by unknown protein factors and

subsequently can develop into a considerable variety of cell types (Watt and Hogan, 2000). If it were possible to identify these factors and to establish suitable cell culture systems it would be possible to obtain suitable donor cells for various tissues from adult stem cells. Most likely the starting material would not be haematopoietic stem cells because these are difficult to propagate, but rather skin- or umbilical cord blood-derived stem cells which are easier to propagate (Fuchs and Segre, 2000). Science is still far from obtaining stem cells selectively in sufficient numbers and from converting these into suitable cell types. However, the employment of adult stem cells would have the advantage over ES cells in that transplant rejection reactions could be prevented because such cells would be autologous (the body's own cells).

1.5 Reprogramming of Somatic Cells by Nuclear Transplantation

1.5.1 Mechanisms and Problems of Nuclear Transplantation

The birth of the cloned sheep "Dolly" has demonstrated that the transfer of a nucleus of a body cell of an adult organism into an oocyte from which the nucleus has been removed (enucleated cell) can also bring forth asexual reproduction in mammals (Wilmut et al., 1997). Apparently, the highly differentiated genetic programme of the genome in a somatic cell can undergo extensive reprogramming in the interior of an oocyte even to attain totipotency.

Experimentally, nuclear transfer can be achieved by injection or by electrofusion. Electrofusion causes the cellular contents (cytoplasm) of both cells to fuse. Therefore, the resulting cells may contain nuclei or cytoplasm of different organisms or even of different species. Since a cell contains not only the genomic DNA of the nucleus but also so-called mitochondrial DNA, nuclear and mitochondrial DNA of such chimerical cells may be of different origin. Strictly speaking, clones obtained by the "Dolly"-procedure are thus not true clones but cells with identical nuclear genomes.

The mitochondrial genome does not contain the sufficient number of genes (only 13 in humans) required for the production of the corresponding cellular organelle, the mitochondrion, which is indispensable to the energy supply of cells. Major constituents of this organelle are encoded by the nuclear genome. Mitochondria are produced only by the cooperation of gene products of both genomes. Most likely, this is the reason for the failure of chimeras of human nuclei and bovine oocyte cytoplasm to go beyond the 8-cell to 16-cell stage. Human and bovine mitochondria are extremely specialised in their functions, and for

these reasons, the corresponding genes as well as their gene products are not compatible (Lanza et al., 1999).

The normal development of an embryo generated by nuclear transfer depends on several factors. The most critical point is the observation already made by Wilmut et al. (1997), i.e. that the donor nucleus and recipient cytoplasm must be synchronised with respect to cell division stages so that the resulting embryo will be capable of faithfully replicating its genome. Replication of the cellular genome takes place in a certain phase of the life cycle of a cell, the so-called S phase or synthesis phase. In between there are so-called G phases and the mitotic phase during which the two new daughter cells are formed. If these phases proceed asynchronously, the nucleus coming from a resting cell may enter an enucleated cell that is just about to prepare its chromosomes for cell division. These circumstances may bring about destruction of the DNA in the newly introduced nucleus.

Proof of successful reprogramming of genomes coming from fully differentiated somatic cells (body cells) has been presented with the birth of healthy offspring in sheep, cattle, mice, goats, and pigs (e.g. Wakayama et al., 1999; Betthauser et al., 2000). Yields were extremely low in all instances, however. In addition, problems with pregnancy, disorders of placenta development, increased abortion rates, foetal giant growth as well as elevated death and deformity rates in new-born offspring were reported in the majority of all studies. From the spectrum of observed disorders one cannot conclude that there is a single underlying cause for these difficulties. It is conceivable that faulty reprogramming may cause abnormal activation of developmentally relevant genes, which, in turn, precipitates the defects mentioned above. The elucidation of mechanisms underlying reprogramming or its malfunction is subject to numerous research initiatives in Germany and abroad.

The successful cloning of animals by nuclear transplantation raises the question whether the term totipotency will have to be redefined. With the advent of "Dolly" it is clear that not only embryos are totipotent but that nuclei from adult cells have also been converted into a totipotent stage. However, the totipotency of such nuclei is never natural but has been induced experimentally. Not only would this point have to be specified in the future (Beier, 2000), but the quality of totipotency per se cannot be taken as a justification of any legal or moral protection (see Table 2 and Chapter 7 in the section "Legal Background").

1.5 Reprogramming of Somatic Cells by Nuclear Transplantation

Table 2 Toti-/Pluripotency of Cells and Nuclei (According to Campbell and Wilmot, 1997)

	Cells		Nuclei	
	<i>Totipotency</i>	<i>Pluripotency</i>	<i>Totipotency</i>	<i>Pluripotency</i>
Definition	ability to form an entire organism	ability to differentiate into many tissues, including germline tissues of chimeras	ability to develop into a complete organism following transfer into enucleated oocytes	ability to partially support development following nuclear transfer into enucleated oocytes
Examples	zygote, blastomeres in the early embryonic stages (2-, 4-, 8-cell stage in mice)	cells of the inner cell mass (ICM), EC-, ES-, EG-cells ^{*)}	sheep: cultivated embryonic cells, foetal fibroblasts, mammary gland cells cattle: foetal fibroblasts, germline cells, skin fibroblasts, uterus cells mouse: cumulus cells	cattle: oocytes, trophoblast cells Mouse: sertoli cells
Technology	embryo splitting, Isolation of blastomeres	aggregation with morulae, Injection into blastocysts	nuclear transfer	nuclear transfer

EC cells = embryonic carcinoma cells

ES cells = embryonic stem cells

EG cells = embryonic germline cells

^{*)} In early publications, germline-transmissive ES were sometimes also designated as totipotent.

1.5.2 Reproductive Cloning

In principle, cloning by nuclear transplantation should also be possible in humans. In a 1997 memorandum and in several other statements, the DFG has declared itself against the reproductive cloning of humans and also extensively detailed its reasons (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1997, 1998, 1999). Numerous countries and organisations have voiced similar reservations.

1.5.3 Therapeutic Cloning

The transfer of somatic nuclei into enucleated oocytes produces embryos that can be raised in culture to the blastocyst stage in the same way as oocytes obtained by normal fertilisation. With respect to the nuclear genome, ES cells obtained from such blastocysts would not only be identical with the genome of the patient. By treatment with suitable growth and differentiation factors, it would be possible, in principle, to obtain donor cells from these individual-specific stem cells. Following their transfer into the patient, immunological transplant rejection reactions presumably would not be elicited. In contrast to reproductive cloning, which leads to entire organisms, this concept is called therapeutic cloning (Lanza et al., 1999).

The implementation of this procedure in humans is associated with a plethora of problems. First, it includes the provision of mature human oocytes, the maturation of which in culture is not yet understood sufficiently. There is also the question of the state of the tissue obtained by nuclear transplantation. It has been mentioned already that severe developmental aberrations have been observed in animal systems (see Chapters 3.2 and 5.1). It is not clear whether these tissues will undergo a normal ageing process together with other surrounding tissues of the organisms or rather show tendencies towards aberrant development as has been observed in animal systems (Jaenisch and Wilmut, 2001). Moreover, the question remains unresolved if utilisation of a patient's own nuclei is indeed a way by which problems of immunological rejection can be avoided.

These and other questions have inspired the search for other strategies of nuclear transplantation. For example, there are discussions of using oocytes of animal origin or artificial cytoplasts from ES cells or EG cells as possible alternatives for human oocytes (Solter, 1999; Gearhart, 2000). It has been mentioned already that previous experiments involving the transfer of human nuclei into enucleated animal oocytes did not yield viable blastocysts. It may be that eventually the differences between animal systems and humans will be found to be so pronounced as to necessitate the utilisation of human oocytes. However, at the present time research is far from having to make this move. The key questions waiting to be answered will have to be addressed first in animal systems.

2 Legal Background

2.1 Preliminary Remarks

In the Federal Republic of Germany, the generation of human embryonic stem cells and research with such cells are situated in an area of tension between the constitutional protection of human dignity according to Article 1, Section 1 on the one hand and the freedom of science and research according to Article 5 Section 2, Sentence 1 of the constitution on the other. In its decisions about the constitutionality of legislation regulating abortions, the Federal Constitutional Court clearly stated that human dignity already appertains to unborn life. It should be noted, however, that the Court did not state in explicit terms whether human life begins with the fusion of an oocyte with the sperm cell. Although the constitution does not contain explicit restrictive clauses, the freedom of research is not unlimited but can be restricted by other constitutional provisions. Provisions that need to be taken into account specifically are the protection of human dignity as well as the protection of human life and human health. In the first place, putting such constitutional limitations in concrete terms lies with the legislature, which must balance these constitutional provisions against each other.

Constitutional limitations pertaining to the freedom of research with respect to work on and with embryos have been incorporated in concrete terms into the Embryo Protection Act (*Embryonenschutzgesetz*). Prohibitions of the Embryo Protection Act are intended to guarantee human dignity and the protection of life from its initial stages on. § 8 of the Embryo Protection Act defines the onset of individual human life as the end of the fertilisation of an oocyte, i. e. the fusion of the nuclei of an oocyte and a sperm cells that yields a novel individual genome. This also pertains to extracorporal fertilisation. Moreover, all totipotent cells which are removed from an embryo and are capable of cell division and further development into an individual given the necessary further prerequisites are also defined as embryos by the Embryo Protection Act. According to the law one may interfere with the development of a human embryo only for the well-being of that embryo.

The ethical and legal assessment of scientific research with human stem cells must differentiate between three different areas, i.e. the ways and means of producing human stem cells, the methods employed in research with human stem cells, and the goals pursued by scientific research.

It is reasonable to inquire into the legitimacy of the goals for which the options mentioned above are claimed and to examine the justifiability of the means with respect to their intended or non-intended consequences. Ethical principles, particularly those manifested legally in the constitution, are to be employed as a standard for the assessment.

Not only are the described goals of scientific research per se justifiable from the perspective of ethics and the constitutional law; to pursue these goals is also called for because the improvement of medical care is a task to which medical research is committed as a duty. From that point of view the therapeutic purposes pursued by stem cell research can draw upon Article 2 of the constitution. In this context it has to be pointed out that Germany, by becoming a member of the International Covenant for Economic, Social and Cultural Rights, is under an obligation to protect every single person's right "to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health". The expert committee of the Covenant described this right in greater detail in its "General Comment" No. 14 (2000). According to this, special justification is required for the restriction of therapeutic modalities by the state.

This must not be understood, however, in the sense that therapeutic purposes would have to be given preference over the protection of human dignity. In particular, the high value assigned to the protection of human dignity by the constitution has to be taken into account; in its central essence, human dignity is protected absolutely. An assessment will have to be made as to what extent the potential generation of embryonic stem cells impinges upon human dignity. Also, it will have to be assessed if the impact of this procedure can be reduced and, above all, whether human embryonic stem cells constitute the sole alternative for the therapeutic purposes or the aims of basic research. Eventually this decision will lie with the legislature.

The following paragraphs address the various strategies of obtaining human stem cells. From a legal point of view, there are considerable differences between these strategies.

2.2 Embryonic Stem Cells

The generation of ES cells as well as scientific work with such cells are subject to the Embryo Protection Act. This Act assumes that from its inception, i.e. the period following the fusion of the nuclei, human life falls under the protection of human dignity, life, and health. This protection includes a ban on using human

embryos for extrinsic purposes, i.e. usage not serving the preservation of the embryo, and also a ban on the cloning of human life. Of decisive importance with respect to the ban on the cloning of human life is the fact that according to the Embryo Protection Act even the generation of an embryo possessing the same genetic material as another human being is prohibited.

Removal of embryonic stem cells from a blastocyst is carried out for a purpose that does not serve to maintain the embryo. Thus, this procedure is incompatible with the Embryo Protection Act. This holds true even if the embryo will not be damaged in its development by the removal of some cells.

According to the present state of legislation, the ban on utilising embryos for extrinsic purposes also applies to embryos that can no longer be used for artificial fertilisation, for example, because the prospective recipient has died. In practice such embryos are destroyed; the Embryo Protection Act does not contain pertinent provisions.

Finally, according to the present state of legislation the generation of embryos for purposes other than artificial fertilisation is also banned. This precludes the generation of embryos for research purposes.

2.3 EG Cells

The use of primordial germ cells (EG cells) from foetuses following early abortions and their use for scientific, therapeutic, and diagnostic purposes is regulated by the "Guidelines for the utilisation of foetal cells and foetal tissues" of the Federal Medical Council. According to these guidelines, cells and tissues of such foetuses may be used for extrinsic experimental and therapeutic purposes. The decision to have an abortion must be made independent of such utilisation. Moreover, the pregnant woman must give written informed consent to it. Benefits that might influence a decision to abort or to utilise the foetus must not be offered or granted.

The Embryo Protection Act does not cover the use of such cells or tissues as it regulates only the time prior to the implantation of the embryo into the uterus. The Transplantation Act does not apply to embryonic and foetal organs and tissues. This means that the utilisation of primordial germ cells of foetuses from spontaneous or induced abortions is permitted according to current legal positions.

The generation of germ cells (oocytes and sperm cells) from pluripotent stem cells is banned according to provisions of the Embryo Protection Act if the genetic information of the germ cells was altered artificially beforehand (§ 5 Section 1 and Section 4 No. 2b of the Embryo Protection Act). Furthermore, germ cells with artificially altered genetic information must not be transferred to an embryo, a foetus, or a human being.

2.4 Adult and Tissue-Specific Stem Cells

The generation and utilisation of tissue-specific stem cells is not subject to the Transplantation Act, which regulates the removal of human organs, organ parts, or tissues ("organs" in the sense of the Transplantation Act) for the purpose of transferring them to other human beings. Tissue-specific stem cells are not considered an "organ" in the sense of the Transplantation Act, i.e. a part of the body composed of cells and tissues that forms a unit with distinct functions. Nor are these cells tissues in the sense of a medical definition, i.e. an integrated system of cells of equal differentiation and specific function. Moreover, blood and bone marrow, which are particularly suitable sources for the preparation of tissue-specific stem cells, are explicitly exempt from the jurisdiction of the Transplantation Act (§ 1 Section 2, Transplantation Act).

The utilisation of tissue-specific stem cells as such is also not subject to provisions of the Embryo Protection Act. These somatic stem cells are not germ cells, so that their genetic manipulation and subsequent transfer to a human being are not prohibited by the Embryo Protection Act. In the case of somatic gene therapy the provisions of laws governing the manufacture and use of medicines are to be observed. Gene therapeutic agents are drugs in the sense of § 2, Section 1 of the German Drug Law (AMG), since they are substances determined to treat or alleviate diseases. Production, licensing, and monitoring are subject to provisions of the drug laws. The utilisation of unlicensed gene therapeutic agents will generally be regarded as a clinical trial so that §§ 40 to 42 of the German Drug Law must be observed. In addition, the permissibility of clinical trials involving somatic gene transfer is regulated by the "Guidelines for gene transfer into human body cells" of the Federal Medical Council. According to these guidelines somatic gene therapy may be applied only to severe diseases, in particular those for which there is no other medical treatment and which are frequently fatal. According to the Bund-Länder (Federal Government/Länder) working group on "Somatic Gene Therapy", the guidelines of the Federal Medical Council are to be taken into account beyond clinical studies, i.e. in every application of somatic gene therapy. An explicit clarification of this point in the guidelines is recommended.

Genetic engineering work in the laboratory, i.e. the genetic engineering methodology for the generation of stem cells *in vitro*, is subject to registration or licensing according to §§ 8ff. of the Genetic Engineering Act. By contrast, treatment of patients with genetically modified tissue-specific stem cells is not subject to provisions of the Genetic Engineering Act.

2.4.1 Preparation of Stem Cells from Blood

For the preparation and utilisation of stem cells from blood, the provisions of the Transfusion Act are to be taken into account. The purpose of the Transfusion Act is the safe preparation of blood and blood constituents as well as the secured and safe supply of blood products to the population. This Act is mainly aimed at the blood donation facilities. However, the regulations governing the preparation of blood and blood constituents (including the selection and counselling of blood donors, the obtainment of informed consent, and the pre-treatment for blood stem cell separation) as well as the utilisation of blood products (e.g. quality control or utilisation of blood products not immediately used) are also applicable to the protection of donors and patients for the generation, research on, and utilisation of blood stem cells within the scope of stem cell therapy. In addition, guidelines of the Federal Medical Council that state the generally accepted state of medical science and technology for the separation of blood stem cells and the utilisation of blood products (Transfusion Act § 12 Section 1 No. 8, § 18) are to be taken into account. These guidelines should be applied as far as medical circumstances and the required state of science and technology are comparable and thus applicable to stem cell research. In addition the "Guidelines for Transplantation of Peripheral Blood Stem Cells" are to be observed.

2.4.2 Preparation of Stem Cells from Umbilical Cord Blood

Finally, the "Guidelines for Transplantation of Stem Cells from Umbilical Cord Blood" (Cord Blood = CB) of the Federal Medical Council are the basis for the preparation, processing, and storage of blood-forming cells obtained from umbilical cord blood as well as for the treatment of patients with stem cells obtained from umbilical cord blood. The top priority during the removal of CB must be that there shall be no additional risk for the mother and the new-born child. Specifically, CB removal must not interfere with the delivery of the child. Prior to the transfer of the CB to the processing centre, written consent must be obtained from the pregnant mother. It is also desirable to obtain consent from the biological father. Presently, allogenic CB transplantation can be carried out only within the scope of clinical trials and according to provisions of the German Drug Law following the approval of the appropriate Ethics Commission.

The "Guidelines for Transplantation of Stem Cells from Umbilical Cord Blood" and the "Guidelines for Transplantation of Peripheral Blood Stem Cells" point out that at least those safety criteria presented in the said guidelines must be observed (with additional rules as necessary) during the generation of other blood stem cell preparations (e.g. those from cells expanded *in vitro*). The same should apply to the production and utilisation of other tissue-specific stem cells

as far as medical circumstances are comparable and as long as there are no independent regulations.

2.5 Nuclear Transfer and Reprogramming

The transfer of cell nuclei into enucleated human oocytes is a statutory offence of cloning because this generates a totipotent cell that is considered an embryo according to provisions of the Embryo Protection Act. Also further development of a totipotent cell into a blastocyst and the preparation of embryonic stem cells therefrom would be banned and subject to criminal prosecution. The same applies to the mere attempt.

2.5.1 Formation of Chimeras and Hybrids by Nuclear Transfer

The in vitro fusion of human somatic cell nuclei and enucleated animal oocytes has been discussed as a possible method to generate ES cell lines and study early differentiation processes.

The Embryo Protection Act bans the generation of intraspecies and interspecies chimeras and hybrids if a human embryo (§ 7 Section 1 [1], [2]) or a human germ cell is utilised for this purpose (§ 7 Section 1 [3]). Likewise, the transfer of an embryo thus generated to a woman or an animal is prohibited (§ 7 Section 2 [1]). However, these provisions are not relevant for the transfer of a human cell nucleus into an animal oocyte inasmuch as a human embryo or a human germline cell are not employed. Thus, according to the provisions of the Embryo Protection Act pertaining to the formation of chimeras and hybrids, it would not be prohibited to generate a human-animal hybrid cell possessing the capability of in vitro differentiation by this kind of nuclear transfer.

One might argue that a human cell nucleus in an enucleated animal oocyte would be a human clone in its earliest stage. This view could draw upon the statement issued for the Council of Research, Technology, and Innovation (April 1999) by A. Eser, W. Frühwald, L. Honnefelder, H. Markl, J. Reiter, W. Tanner and E.-L. Winnacker "Cloning in Humans. Biological and Ethical-Legal Assessment", which, however, addresses other circumstances. According to this statement the sole criterion is the developmental capacity and not the origin of the cell types.

It has to be taken into account, however, that the Embryo Protection Act is a penal law so that the principle of *nulla poena sine lege* applies and thus also the interdiction of analogy, which is embodied in the constitution. According to

this interdiction it is not permitted to extend the liability to punishment beyond the wording of the law to similar offences that may seem to be liable to and to merit similar penalties. On this basis, at least the transfer of human-animal hybrid cells to a woman or an animal would be prohibited. It would be permissible, on the other hand, to fuse human somatic cell nuclei with enucleated animal oocytes and thus to form a hybrid cell capable of differentiation with the purpose to derive pluripotent stem cells from the resulting blastocyst. For a discussion of the ethical assessment of this method, the reader is referred to the final part of this statement.

2.5.2 Reprogramming of Somatic Cells

As far as reprogramming of nuclei of somatic cells and reprogramming from pluripotent to totipotent cells are concerned, it has to be stated that according to the provisions of the Embryo Protection Act, the reprogramming of pluripotent cells to totipotent cells – which presently is not scientifically realisable – falls under the definition of cloning. This is because a totipotent cell is taken as an embryo and thus it is “achieved by artificial means that a human embryo with the same genetic information as another embryo, a foetus, a human being, or a deceased person is generated”. This means that the actual performance of such reprogramming as well as the respective experiments are prohibited. In addition, any further development of the human embryo obtained in this way, be it extracorporal or in vivo, as well as the utilisation for extrinsic purposes are prohibited and considered a punishable offence. This also applies to the reprogramming of somatic cells to pluripotency if this can be achieved only by way of passing through totipotency or if this intermediate step is approvingly accepted.

If a genetic alteration with subsequent reprogramming leads to a situation in which a totipotent cell no longer contains the same genetic information as the donor of the pluripotent cell this precludes liability to punishment for cloning according to § 6 Section 1 of the Embryo Protection Act. This would be considered an artificial alteration of the genetic information of a human germline cell that is not transferred to an embryo (§ 5 Section 4 No. 2 a), from which, however, such an embryo would result. Liability to punishment from such reprogramming with preceding genetic manipulation cannot be inferred from the wording of the Embryo Protection Act. Due to the unambiguous wording a corresponding interpretation would violate the limits of the interdiction of analogy under criminal law. The government statement on legislative action called for with respect to the Embryo Protection Act has already discussed this loophole in the law within the scope of nuclear transplantation preceded by genetic manipulation. It recommends that the Embryo Protection Act be amended by a provision generally prohibiting the creation of an embryo without fertilisation of a human oocyte by a human sperm cell.

2.6 Import of Human Embryonic Stem Cells and Research by German Citizens with Human Embryonic Stem Cells in a Foreign Country

With respect to utilisation in Germany of human embryonic stem cells produced in a foreign country, there are basically two issues that need to be distinguished, i.e. (1) the legal assessment of actions in a foreign country leading to the generation of embryonic stem cells and (2) the legal assessment of the import as such.

Jurisdiction of the Embryo Protection Act is determined by the penal code; the punishment of violations against this Act rests on the principle of territoriality (*lex loci*, §3, StGB; Penal Code), which centres on the locality of the deed and not the nationality of the offender. Thus it is only the offence committed in Germany that is punishable. As a matter of principle, acts of German citizens in foreign country are not subject to provisions of the Embryo Protection Act. However, there is a fundamental restriction of this principle. Liable to punishment according to German law is also the participation in acts committed in a foreign country (instigation or complicity) if the action took place in Germany. It does not matter whether the main offence committed in a foreign country is liable to punishment there; the crucial point thus is merely the German law (§9, Section 2, StGB; Penal Code). This is of importance both for the import of embryonic stem cells and for research with embryonic stem cells in a foreign country.

2.6.1 The Import of Totipotent Stem Cells

The import of totipotent stem cells for the purpose of research is covered by the Embryo Protection Act. Totipotent (stem) cells are embryos according to the legal definition in § 8 Section 1 of the Embryo Protection Act. From a legal point of view the import of totipotent cells is thus an import of embryos. In doing so it is irrelevant if the totipotent cell was produced in a foreign country, be it by *in vitro* fertilisation and embryo splitting, by reprogramming of a pluripotent stem cell into a totipotent stage, or by other means available presently or in the future.

Prohibited by the Embryo Protection Act and thus liable to punishment is the acquisition and the utilisation of embryos for purposes not serving their preservation (§ 2 Section of the Embryo Protection Act). Even an attempt to do so is liable to punishment. The term "acquisition" covers any form of paid or gratuitous appropriation of an embryo.

The wording of the law does not differentiate between the acquisition of embryos from Germany or from a foreign country. The decisive point is that the

embryo is acquired domestically and not where the embryo comes from. Any treatment of the embryo for extrinsic purposes is to be seen as not serving the purpose of preservation. This includes its use for research with embryonic stem cells even if the removal of a single pluripotent stem cell from the blastocyst were not to damage the embryo.

2.6.2 The Import of Pluripotent Stem Cells

The situation is different for the import of pluripotent embryonic stem cells; according to the prevailing state of legislation this is basically permissible. Pluripotent embryonic stem cells are not subject to the prohibition of acquisition of embryos in § 2 Section 1 of the Embryo Protection Act because the Act's legal definition of the embryo is confined to the embryo from the time of fertilisation of an oocyte, and any totipotent cell removed from such an embryo. This position has been seen by others as constituting an evasion of the Embryo Protection Act. From a legal standpoint, this reasoning is untenable. The Embryo Protection Act is a supplementary penal provision. For this reason only those actions and circumstances expressly regulated by this Act are prohibited. An attempt to extend this prohibition by analogy infringes upon Article 103 of the constitution. Of course, an embryo in the blastocyst stage, which does not contain totipotent but only pluripotent stem cells, is subject to the prohibition of acquisition.

The legal situation in Germany renders the import of pluripotent stem cells from foreign countries unproblematic in terms of the criminal law only under the condition that the importer is rated neither as the instigator nor an accessory of those who produce embryonic stem cells in the foreign country. Among other things this rules out financial, technical or personnel support for the production of embryonic stem cells in a foreign country. In contrast, the import of pluripotent stem cells is not liable to prosecution if there is no correlation between the removal from the blastocyst and the import into Germany, i. e. if the removal was not performed explicitly in connection with the import. From a criminal law standpoint, the import of already cultivated embryonic stem cells is therefore unproblematic.

From a legal point of view there is no difference between the import of pluripotent stem cells obtained from embryos originating from in vitro fertilisation or from oocytes donated for the purpose of research and the import of pluripotent stem cells originating from totipotent cells obtained by means of cloning techniques. Pluripotent cells that were generated by the formation of chimeras or hybrids, which is prohibited by the Embryo Protection Act, may also be imported. Likewise, it is permissible to import pluripotent stem cells that were obtained by a method not prohibited by the Embryo Protection Act, such as those obtained from primordial germ cells or by the reprogramming of human body stem cells.

The utilisation of embryonic stem cells imported into Germany may be subject to provisions of the Embryo Protection Act. This applies to the attempt

to reprogram them into totipotent stem cells; moreover, according to this Act it is not permitted to use pluripotent stem cells for the generation or modification of an embryo.

Other laws or regulations restricting the import of human pluripotent stem cells do not exist in Germany at present. Although the Transplantation Act prohibits trade with human organs, the provisions of this Act are irrelevant for the current issue because the Act does not apply to embryonic or foetal organs and tissues.

In the United States the national and international transfer of biological materials is regulated by largely standardised so-called "Material Transfer Agreements". Obtaining a special export licence is required only in exceptional cases, for example for materials that may be used in biological weapons. Material Transfer Agreements usually contain clauses about the property rights on the material and the results of research carried out with this material, provisions for a restricted authority of utilisation for scientific purposes, and the obligation of the recipient to make known to the grantor possible commercial utilisation or, as the case may be, to finalise a special utilisation contract with the grantor before realisation.

2.7 The Embryo Protection Act and the Current State of Scientific Knowledge

The Embryo Protection Act is based on the scientific knowledge prevailing at the time of its enactment. Meanwhile this knowledge has become outdated, leading to the fact that individual provisions are no longer adequate. Without claiming to be complete, the following points need to be mentioned:

According to § 8 Section 1, an embryo is "an already fertilised human oocyte from the time of fusion of the nuclei capable of further development, and any totipotent cell removed from an embryo that is able to divide and to develop into an individual under the required conditions." This definition of an embryo is no longer tenable following the demonstration in animal experiments that an entire organism can develop not only from totipotent embryonic cells (zygotes, blastomeres of the 2-, 4-, 8-cell stage) but that cell nuclei of adult body cells can be converted back into a totipotent stage from which an organism can develop following their fusion with the nucleus of oocytes (see Table 1).

§ 2 only regulates the abusive use of human embryos and not the remainder of cryoconserved embryos that are no longer utilised for reproduction (a provision was not made for the cryoconservation of oocytes or the destruction of embryos that were not reimplanted). It must be assumed, however, that such fertilised frozen oocytes exist, which, at the request of the genetic mother, could and can no longer be utilised to induce a pregnancy.

§ 6 only regulates the issue of reproductive cloning. Therapeutic cloning was not known at the time of enactment of the Embryo Protection Act.

There are also no provisions for the remainder of oocytes in the pronucleus stage that are generated during in vitro fertilisation but were not transferred. Indeed, numerous such oocytes in the pronucleus stage also exist in Germany. The exact number is not known.

2.8 Legal Situation in Foreign Countries

2.8.1 Preliminary Remarks

Internationally, there is a wide consensus that practices incompatible with human dignity, such as germline intervention and reproductive cloning of human beings, should be prohibited where this is not already the case, as in Germany. There is also a prevailing consensus that embryos must not be generated for research purposes and that research may be carried out only with embryos that are no longer required for artificial fertilisation. Finally, there is also a consensus that treated embryos should not be implanted. This international accord is stated in the UNESCO declaration on the Human Genome and Human Rights and was agreed upon during a European Council Convention on Human Rights and Biomedicine. A resolution adopted in August/September 2000 by the European Parliament also provides for far-reaching protection of the human embryo. According to this resolution, even research on embryos that can no longer be utilised for artificial fertilisation is precluded.

There are substantial differences between countries in the determination of the level of protection of human life in different developmental stages and in the attitude towards research on and with human embryos.

2.8.2 United States of America

The present legal situation in the United States does not prohibit the removal of stem cells from human embryos. However, according to the Public Health Service Act of 1996 no federal funds may be used for research that may be harmful to a human embryo. Accordingly, research with human embryonic stem cells is funded from private sources only.

In the view of the U.S. Department of Health and Human Services, federally-funded research on established ES cells is not prohibited since this work

does not involve research on human embryos. Following extensive dialogue with the public, the Senate, and other interested parties, the National Institutes of Health (NIH) announced their "Final Guidelines for Stem Cell Research", published in the Federal Register on August 23, 2000. According to these guidelines the generation of stem cells from embryos funded by NIH resources continues to be prohibited. However, under certain conditions NIH funds may be used for research on established embryonic stem cells if they were derived from supernumerary embryos created for the purpose of reproduction, if these were kept frozen, and if they were donated voluntarily for research purposes. The Guidelines also stipulate an application procedure with a "Human Pluripotent Stem Cell Review Group" that still needs to be instituted, and they preclude the utilisation of embryonic stem cells for certain research areas.

A relaxation of this legal situation can not be expected in the near future.

2.8.3 United Kingdom

According to the Human Fertilisation and Embryology Act of 1990, the reproductive cloning of human beings is prohibited. Research with embryos up to 14 days of age (developmental stage) is permitted as long as this serves certain purposes. According to the law, the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), which is concerned with the control of clinics and laboratories from private and state sectors, is also responsible for the issuing of licences for all types of research on and with human embryos in vitro. The HFEA may authorize nuclear transfer experiments for legally determined purposes as long as this method is required. Up to now research on embryos for the treatment of diseases that are not birth defects was not permitted. For this reason the production of a blastocyst and the removal of stem cells were not admissible because this procedure does not serve the treatment of birth defects.

Further purposes of research with embryos up to 14 days of age may be added by means of affirmative regulations. In December 1998 the HFEA in conjunction with the Human Genetics Advisory Commission presented a report with the title "Cloning Issues in Reproduction, Science and Medicine". This report recommended further prohibition of reproductive cloning although it expressed its support for permitting through the HFEA the cloning of tissues so that these tissues may be used in therapy. In its report issued in August 2000, the Chief Medical Officer's Expert Advisory Group, which was appointed by the government, recommended that research on embryos generated by in vitro fertilisation or cell transfer be permitted for the purpose of studying and treating diseases within the scope of the HFEA. The recommendations of the expert group were accepted by the British government on August 16, 2000, and subsequently met with approval in the Upper and Lower Houses.

Research with stem cells already removed from the embryo is not legally regulated at present. The import of embryonic stem cells is not prohibited. Re-

removal of and research with adult stem cells as well as stem cells from dead foetuses is permitted.

2.8.4 France

According to the present legal situation research on and with human embryos in France is generally prohibited. Narrow exemptions exist for preimplantation diagnosis, which is permissible under certain conditions (*Code de la santé publique*), and for research beneficial to the embryo or to reproduction. Three bioethical laws form the legal basis for the general prohibition of embryo research.

These laws do not contain provisions for the reproductive cloning of human beings because they were enacted as early as 1994. The general point of view is that this is prohibited implicitly by Article 16-4 of the "Code Civil" because it would threaten the integrity of the human species and because the gene transfer is carried out in order to modify the lineage of an individual. Therapeutic cloning is covered by the prohibition of the production of human embryos for research purposes. The production of embryos in vitro is to be carried out solely for the purpose of reproduction. The bioethical laws do not cover research with embryonic stem cells already isolated. Research with embryos and, consequently, the production of embryonic stem cells are prohibited. Presently, a reassessment of the bioethics laws is being considered.

In its report "Les lois de bioéthique: cinq ans après" of November 1999, the Conseil d'Etat suggested that research with embryos in vitro or at least research for the purpose of working with embryonic stem cells should be admissible under certain strict conditions. Based on the prospect of curing severe diseases, the Conseil d'Etat recommends a middle course between a total ban on and wide admissibility of embryo research. It is proposed that research be restricted to supernumerary embryos from in vitro fertilisation which would otherwise be destroyed.

As a consequence, the government has recommended a revision of the bioethical laws, which has yet to be accepted by the National Assembly.

3 Ethical Background

3.1 Preliminary Remarks

Research on human stem cells is associated with grave ethical questions for which there are controversial responses in our society. For this reason it is necessary to have an extensive discussion among members of the public and at the political level about how to achieve an appropriate solution in dealing with ethical opinions that differ from each other and that may even confront each other in an irreconcilable manner. This discussion cannot be confined within the scope of existing laws. As there are new findings and scope for action that the existing laws could not have foreseen at the time of their enactment, the question must also be addressed as to what is a politically desirable and justifiable development of the legal framework in view of these novel possibilities.

3.2 Research within the Limits of Ethical and Legal Norms

3.2.1 The Normative Framework: Ethics and Law

Making ethical judgements can neither be seen as a mere deduction from higher order principles nor can it be reduced to problem analysis purely governed by circumstances. Normative orientations and the analysis of the actual circumstances that need to be assessed are interrelated. Only in the light of normative principles will ethical conflict situations be definable and, conversely, only a consideration of the corresponding circumstances will allow the formulation of concrete rules and limitations.

The standards for ethical reasoning at the level of higher order principles are these normative standards for which there is a consensus in the sense of an ethical minimum and which are sanctioned by the constitution. This includes human dignity, the protection of fundamental rights, in particular the right to life and of the freedom of research, and formal standards of reasoning such as the principle of norms free of inconsistencies as well as the principle of proportionality. These form the framework for ethical discourse on defining the boundaries in the area of stem cell research. As the principles of human dignity and human rights are open to interpretation within certain limits they can only provide an orientation for making decisions in a concrete situation with the help of mediating principles.

In the light of these standards of assessment, the first question is that of the ethical and legal status or of the level of protection that is bestowed upon human embryos in their earliest development with respect to the right to life. Even at this level of reasoning there are different views. They include the acknowledgement of a full right to protection equal to that of legally protected subjects, to the incorporation of the right to life into the objective legal protection, and the rejection of an independent right to life with a constitutional status. However, even the latter interpretation does not leave the embryo without protection but subjects the dealings with the earliest forms of human life to the constitutionally justified prohibition of arbitrary action. The Federal Constitutional Court has ruled in its decisions on abortion that early stages of human life are also included in the objective legal protection of the right to life.

At the second level of reasoning there is the question of the scope of the freedom of research. From a jurisprudential point of view there is a predominant perception that the extent of protection bestowed upon the freedom of research is defined broadly; in this sense this is to comprise research strategies that infringe upon or violate the rights of third parties or legally accepted interests of constitutional status. Regimentation of research by the state thus always needs to be substantiated. Therefore, a limitation of the extent of protection bestowed upon the freedom of research for ethical reasons is predominantly rejected.

For concrete evaluations the decisive point, ethically and legally, is the proper balance between the right to life and the freedom of research. As has been pointed out already this is subject to the formal principles of proportionality and of norms free of inconsistencies. In this way interventions that are unsuitable or unnecessary in view of alternatives can be ruled out negatively. The appreciation of values then will not depend on a rigid ranking order but will differentiate between the respective aims and means of research in diverse areas of application. Approaches to "consuming" embryo research that are neither suitable nor necessary thus are consistently deemed ethically and legally unjustifiable.

It is only beyond this threshold that varying legal and ethical positions lead to significantly different conclusions. As far as embryos are not granted an independent constitutional status, a preponderance of the freedom of research exists, which can only be restricted by other constitutional rights. In this case, it is not possible to balance a conflicting non-constitutional right against the freedom of research.

If, however, early embryos are granted an independent constitutional right that goes beyond the prohibition of arbitrariness and the principle of proportionality, then the right to life and the freedom of research would have to be balanced against each other. Human dignity here serves as the principle that guides the evaluation. This is because human dignity forms not only the common basic norm of law and ethics but also constitutes the ultimate purpose of its manifestation in human rights. Ethical and constitutional discourses become intimately linked in the interpretation of human rights.

Human dignity itself is a principle that is open to interpretation and to which there are multifaceted approaches. With regard to the area of research discussed here, two questions of definition come into the centre of discussion: the question of human dignity and that of the moral status of the embryo. According to the Federal Constitutional Court's definition of human dignity, which is based on the prohibition of injury, human dignity is infringed upon if a human being is subjected exclusively to extrinsic purposes. This issue is raised both with respect to the utilisation of supernumerary embryos and therapeutic cloning.

Thus, there is a consensus that unrestricted disposition over human embryos cannot be allowed. Their utilisation is unacceptable if they are neither suitable nor necessary for attaining a particular research objective. Beyond this minimum consensus there are a number of different positions. In any case, however, with regard to the jurisdiction of the Federal Constitutional Court evaluation with human dignity as the standard is necessary.

The consensus about the standards which must be applied from the perspective of constitutional law does not necessarily lead to uniform perceptions of how to assess particular circumstances with respect to these standards. Yet, it may help to structure the discourse, limit the number of controversial cases, and substantiate the respective problems.

3.2.2 Assessment of the Objectives of Stem Cell Research

As the chapter on scientific background indicates, research with embryos promises to advance our knowledge as well as our hopes for novel therapeutic procedures. Scientific and medical expectations go hand in hand with concerns for economic growth and the creation of new jobs. However, there is at present no safe prediction as to what extent and in what time frame these hopes may be realised.

As a whole, the pursuit of the objectives mentioned above has to be considered urgent with regard to ethics; it concerns the promotion of human life as such that has a special status as a fundamental right in comparison to other rights. Additional interests in economic growth and the creation of new jobs obviously rank lower.

Stem cell research that serves to increase knowledge and cell replacement therapy must be distinguished clearly from reproductive cloning, i. e. the crea-

tion of individuals with the same genetic information, and also from genetic germline manipulation. These procedures are associated with ethical problems that have led to almost unanimous international bans. These bans are justified and are to be advocated emphatically. There is the objection that stem cell research as described above constitutes a step towards reproductive cloning. This does not recognise that strict lines can be drawn quite successfully between such diverse purposes, as is also the case in other contexts.

3.2.3 Assessment of the Means of Stem Cell Research

The chapter on scientific background demonstrates that varying ways and means are available to achieve the high-ranking aims of stem cell research mentioned above. Research can be carried out with stem cells that are derived from an adult organism (AS cells), from dead fetuses (EG cells), or from the blastocyst stage of embryos (ES cells). The latter in turn can come from embryos that are either supernumerary or that were created especially for research purposes, be it by artificial sexual reproduction or by the transfer of somatic nuclei (therapeutic cloning). With regard to the ethical and legal justifiability the different strategies of obtaining stem cells show considerable differences. Thus the question arises whether, and in which order, the different strategies can and should be pursued with regard to ethical and legal considerations.

Stem cell research that requires the utilisation of cells taken from human embryos raises specific ethical and legal problems. At the present stage of knowledge the removal of cells from live embryos leads to the death of the embryo or to a situation in which the embryo can no longer be used for implantation into the uterus. This would always be the case if embryonic stem cells were obtained from embryos in the blastocyst stage. Independent of further ethically relevant distinctions, such as that between supernumerary embryos and those that were specially produced, all these procedures are characterised by the pivotal question of the moral status of the human embryo and the right to protection derived therefrom. Furthermore, stem cells can also be obtained from aborted embryos of markedly later developmental stages, which raises ethical problems of a different kind. Finally, any kind of embryo research raises the concern about how a society tolerating this kind of research would view its values and how it would change.

3.2.4 The Moral Status of Early Human Embryos

The “moral status” of something or someone expresses their ethically founded claims towards acts of others. Discussions about the moral status of human embryos basically centre on the question whether this moral status corresponds to that of children or adults – both generally having the same rank with respect to the ethical right to life. In Germany – as throughout the world – there are varying opinions regarding this question. In particular, there are diverging criteria for determining the moral status of the embryo. One extreme position is the assumption that a human being exists when the process of fertilisation has been completed and that this human being does not differ in its status as a person from a human being after its birth. At the opposite end of the extreme is the assumption that a human being acquires the status of a person and thus the specific right to protection only after having been born or even at a later time following the acquisition of certain qualities. Numerous positions exist between these two extremes.

With regard to the decisive question in this context, i. e. the question of the moral status of embryos in the very earliest phase of development, especially in vitro, the views held can be assigned to two different basic positions.

The first position assumes that every human being possesses dignity because the property of being a moral subject belongs to human nature. The human being after birth is identical with an unborn human being that begins its life with a completed fertilisation and develops until birth without morally relevant breaks. Hence, according to this notion, the human being from the completed fertilisation onwards comes under the protection of the dignity proper to all human beings. Based on the assumption that life is the foundation of dignity, the protection of dignity necessarily includes the protection of life.

The second position, on the other hand, affirms a gradation in the extent to which life must be protected. For advocates of this position neither being a member of the human species nor the mere potential of developing into a complete human being or other qualities of early embryos are sufficient criteria for ascribing to these embryos the same ethical entitlement to protection as to human beings after birth. Either they are of the opinion that this entitlement is tied to the development of certain properties such as an extant (or previously extant) ability to feel or consciousness. Or they agree with advocates of the first position that there is no single relevant developmental break. From this, however, they do not conclude that there is full protection of life from the beginning but a gradual protection that increases with development. As much as the convictions summarised above may differ from each other, they agree that in principle the protection of the life of early embryos can be weighed against other important moral values. On the other hand, the various views may differ again considerably in the definite outcome of weighing. Even some advocates of this position ascribe to the early embryo “human dignity” – albeit in a lesser sense in comparison to the dignity of human beings after birth.

Advocates of the two positions mentioned above agree that human life begins with fertilisation. As a rule they also share the opinion that the early forms

of human life deserve respect. However, advocates of the first position see this respect as the right to ungraded protection of life; advocates of the second position are concerned with the dignified handling of early embryos for whom they acknowledge a lesser right to life than for later stages in development. The differences between both positions lead to correspondingly different positions in the interpretation of the constitution and in legal policy with regard to the handling of early embryos. These controversies have already been expressed in the context of legislation regulating abortion.

With regard to these difficulties the Federal Constitutional Court based its 1975 ruling on the assumption that according to the principle of an effective protection of basic rights the embryo is entitled to the protection of human dignity from the moment when fertilisation is completed; also, that the basic right to life refers to individual human life and that individual life "in the sense of the historical existence of a human individual" exists at the latest from day 14 after completion of fertilisation. Every embryonic cell is capable of developing into a whole embryo (it is known now that this may comprise cells up to the 8-cell stage). This discovery led the legislature to regard these totipotent cells as embryos and to grant them the corresponding protective status under the Embryo Protection Act.

In its decision the Federal Constitutional Court assumed that human life as the "vital basis of human dignity" constitutes a maximum value within the constitutional order; yet the constitution at the same time puts the right to life under reserve of legislation and thus views it as something that, in principle, is open to consideration. As far as human dignity is concerned it is open to interpretation with regard to ethical and constitutional considerations. The recognition of the moral and legal status as a subject is a distinguishing feature of human beings. This recognition must be regarded as the consensual core of the normative term "dignity". It precludes having human beings at one's disposal and to make them mere objects, to utilise human life for extrinsic purposes. However, not every intrusion upon the rights or ethically justified fundamental demands will constitute a violation of the dignity of a human being; especially when, as stated by the Federal Constitutional Court, the notion of an "object" "merely suggests the direction where cases of the violation of human dignity may be found".

Like the right to life, the freedom of science and research is not only a right that is protected by the constitution but it also constitutes an ethical value whose rank is derived both from the subject position of human beings and the function of science and research to benefit the welfare of individuals, state, and society. This requires independence in the sense of freedom from justification. Basic research does not require justification as long as it does not restrict other constitutional rights. It is subject to ethical assessment and consideration only in cases of intervention or competition. In such cases the possible benefits of its applications must be included in the evaluation.

Advocates of the so-called first position mentioned above may be able to welcome this interpretation of the constitution by the highest court as widely congruent with their own ethical opinion. The result is that consideration of the

right to life of embryos is admissible only if this is unavoidable and if it does not differentiate this right in relation to the right to life of human beings after birth.

From the perspective of the second position this interpretation made by the Federal Constitutional Court as well as its confirmation of 1993 are not plausible. Even if, from this point of view, one would not necessarily have to abandon the idea of putting embryos under the protection of human dignity, the impact of this guiding principle would be understood to be much weaker for embryos than it was understood by the Federal Constitutional Court. From this point of view the ethical considerations underlying the Court's decision are not convincing because the mere potentiality of becoming a human being is not seen to justify a claim to the protection of life. Moreover, according to advocates of the second position, the said interpretation of the Court is not seen to have been implemented consistently because it is inconsistent with the toleration of the legal practice of abortion that is liberal in its consequences. Even more obvious, it is stated, are the discrepancies of values between the postulate of the full protection of life for embryos on the one hand and the application, practised widely and with impunity, of implantation blockers, such as the coil, on the other hand. It is stated that this readiness of large parts of society to "sacrifice" early embryos almost routinely in the setting of reproduction control, expresses a justified permissive attitude that should be developed in an analogous manner with regard to embryonic research. Eventually, a renewed constitutional discussion on a broad basis will have to be on the agenda.

Besides, there is the relatively novel discovery that the nuclei of somatic cells of higher mammals can be reprogrammed to totipotency. In this sense these cells are totipotent (see Table 1). Logically, the issue of the extent of deserved protection is being discussed once again worldwide. This also raises questions pertaining to the Embryo Protection Act which could not take these developments into account at the time of its enactment.

Independent of the assessment of the moral status of a human embryo and the goals of research large parts of our society are worried that the utilisation of live and dead embryos for research purposes will undermine the respect for human life that exists in society. On the other hand there are voices pointing out that the readiness to permit embryo research within narrow limits should not be seen as a change or erosion of values; on the contrary, it should be seen as justified by novel findings of science which have raised new questions regarding the status of embryos as well as new possibilities to serve human life by successful treatment of hitherto incurable diseases, and that therefore, within limits that need to be respected, new assessments are necessary.

3.2.5 The Issue of a General Consensus

With regard to the different positions pertaining to the status of, and the degree of protection due to, human embryos one cannot assume that further discussions will lead to a convergence of options. However, a decision on the issue of stem

cell research will have to be made that will do justice to the high-ranking aims mentioned above. Considering these circumstances it is reasonable to start with the partial ethical consensus that is the basis of the constitutional law in order to find an agreement about the legal limits of further actions, and also to state conditions to be taken into account in exploiting the legal room for manoeuvre. This is impossible without intensive public discussion.

3.2.6 Assessment of Strategies for the Preparation of ES Cells

The question is how the various strategies currently pursued by stem cell research present themselves in view of these different values. Another question is how to proceed legally in view of the different ethical assessments.

3.2.6.1 Preparation of ES Cells from Supernumerary Embryos

It would be possible to pursue the goals of stem cell research mentioned above by preparing stem cells from the blastocyst stage of supernumerary embryos, i. e. those that were produced for inducing pregnancy but were no longer utilised for this purpose. The Embryo Protection Act rules that only so many embryos may be produced as are required afterwards for implantation. However, even with this provision there may be cases where the embryos produced no longer have a chance for implementation due, for example, to illness or withdrawal of the woman. In such instances these embryos would be doomed to death because cryoconservation for an indefinite period of time is not feasible, and the Embryo Protection Act rules out the possibility of embryo donations.

From the viewpoint of the second of the two positions (see Chapter 2.4) concerning the extent of protection due to human embryos, the utilisation in research of such embryos that are deprived of their real developmental potential stands to reason if high-ranking and realistic research goals are striven for. Without other counter-arguments this kind of research would actually be imperative on ethical grounds. Theoretically, weighty ethical counter-arguments could be seen in the danger of abuse on the one hand and in the fact that such research projects would be regarded with disapproval and concern by parts of the population on the other. With regard to the first point, embryonic research would have to be subjected to strict control as is successfully the case in other areas of research.

If, however, one starts with the view of the first of the two positions (Chapter 2.4) of assessing the moral status of human embryos, i. e. if one states that the embryo is under the protection of the inviolability of human dignity from the time of completed fertilisation, then research with such supernumerary embryos is confronted with the demand that life must be protected, which follows from the inviolability of human dignity. The question remains whether the protection

of human dignity also prohibits research with those embryos for which the possibility of implantation is ruled out and for which, therefore, death will be inevitable. In this case, which is possible also under provisions of the Embryo Protection Act, there is no chance for further development into a human individual. This consideration gains significance if research with these embryos should become necessary for the development of treatment modalities for diseases afflicting a great number of patients for which there are currently only limited options for treatment. In these cases the protection of supernumerary embryos is contrasted with the promotion of human life.

Whenever ethical judgements lead to differing results the question arises which level of protection should be intended by the law that is valid for everyone. It is self-evident that legislation is bound by ethical norms formulated under the binding force of the constitution. However, it may also make use of the room to manoeuvre left to legislators by these norms. This is required if the protection of human dignity due to supernumerary embryos is weighed against high-ranking goals that in the meantime have come within reach through scientific developments. Under these conditions one must ask – and this was done already by the Benda Commission in 1985 – if research committed to such goals can be exempted from bans imposed by the penal code.

According to constitutional criteria an assessment of the said kind can be considered possible only if it can be demonstrated that the research in question is really appropriate for reaching the high-ranking goals mentioned above. The postulate of a general interest in research is not sufficient. On the contrary, detailed evidence is required. In addition, it must be demonstrated that research of this kind is necessary, i. e. that there are no equivalent research alternatives such as animal models or the utilisation of ethically less problematic strategies of stem cell research that would be suitable to reach the declared research goals. Finally, an assessment of the proportionality of goals and the chosen means with regard to the protective claims under consideration will be necessary. Moreover, there is also the question of certain institutional prerequisites such as legally controlled application procedures and transparent licensing procedures. From the point of view of the second of the two positions mentioned above the burden of justification does not begin with these conditions of permissibility. All the same, they are also to be met from this point of view.

In conclusion, it can be stated that although the preparation of stem cells from supernumerary embryos is quite controversial with regard to the ethics involved, it might be possible to obtain consent from advocates of both basic positions (see Chapter 2.4). In view of the high-ranking goals to which scientific development has led, reason demands that this type of research be reviewed by legislators within the constitutional framework in order to determine whether it can be exempted from the current prohibition under criminal law under the said narrow conditions.

3.2.6.2 The Production of Embryos for Research Purposes

Two aspects of future stem cell research mentioned in the chapter on scientific background invite the ethical assessment of a further step, i. e. the directed production of embryos for research purposes. On the one hand, the controlled establishment of a genetically diverse stem cell bank might be desirable in the future to facilitate more exact and directed therapy research. From the present perspective, it may become advisable to establish international banks of human stem cells analogous to bone marrow banks. Theoretically it would then be possible to provide cell material for tissue replacement for every immunologically determined individual tissue type. On the other hand, there might be a need to produce autologous, i. e. recipient-specific cell and tissue transplants to guarantee their immunological tolerability. This goal might be attained by procedures explained in the scientific part of this paper whereby stem cells are taken from embryos created by the transfer of somatic nuclei of the presumptive recipient (so-called therapeutic cloning; see Chapter 5.3 of the section "Scientific Background").

Independent of the strategy used to produce them, the creation of embryos for scientific purposes constitutes an ethical problem. It differs markedly from the utilisation of supernumerary embryos because in this case an embryo is produced solely for the purpose of generating stem cells for subsequent use.

From the point of view of the first of the positions (Chapter 2.4) assessing the status of human embryos, such a creation of embryos serves high-ranking goals of research; however, it is to be seen as a form of instrumentalisation that is contrary to the protection of human dignity and thus cannot justify the said goals.

From the point of view of the second position, answers to the question of ethical justifiability are heterogeneous. According to some the differences between the production of embryos and the utilisation of supernumerary early embryos are not very significant in terms of morality. The decisive criteria for the permissibility in both cases are that (1) the protection of the life of early embryos is restricted in principle, and that (2) the goals of research are of a high-ranking nature. The circumstances under which these embryos came into being would then be ethically irrelevant. For other advocates of the second position, the question of causal participation of scientists in the generation of their research objects does carry considerable ethical weight. At least symbolically, if not for other reasons, they also consider the instrumentalisation of the production of life as a questionable further step towards a dynamic process of feasibility mania with a momentum of its own.

With this in mind, scientific policy and science ethics should strictly distinguish between the utilisation of supernumerary embryos and the directed production of such embryos with the intention of using them in research. For advocates of the first position the directed production of embryos continues to be inadmissible as a direct consequence of the prohibition of instrumentalisation that results from the protection of human dignity. From the point of view of some advocates of the second position, on the other hand, this is a view that they insist would have to be rediscussed in light of stronger medical reasons.

3.2.6.3 Preparation of ES Cells from Embryos Obtained by Nuclear Transfer
(Therapeutic Cloning)

The question is the ethical assessment of so-called therapeutic cloning. From the viewpoint of advocates of the first position (see Chapter 2.4), it has to be admitted that the transfer of a cell nucleus into the enucleated oocyte is not carried out with the expressed intention to bring a human being to birth (reproductive cloning) and that planning to do so can be ruled out by suitable legal provisions. However, the blastocyst generated in this way – even if it was not derived by conjugation of an oocyte with a sperm cell – is to be regarded as totipotent because it has the inherent capacity to yield a whole organism, as was demonstrated by the “Dolly” experiment. These blastocysts will therefore have to be granted the status of embryos if one adheres to the criterion of totipotency (see Table 1) in connection with the criterion of species identity.

If one starts from this assumption the preparation of stem cells must be seen as a violation of the protection of human dignity to which an embryo is entitled. Specifically, this method cannot avoid a violation of the embryo's right to life. Moreover, if applied to therapy this method stands for a much more profound intervention in terms of number and intention because in each individual case a human embryo would have to be produced specifically for this purpose. From the time of its creation its existence would be subject to instrumentalisation. Inevitably, human life would thus become an object. No research goal, be it ever so high-ranking, can justify this. The situation would be different if a procedure, such as the reprogramming of a somatic nucleus, were available that would not lead to a totipotent stage but rather to pluripotency of the cells thus generated.

The number of oocyte donors required for therapeutic cloning according to the current state of knowledge must be regarded as ethically problematical also; as such it precludes widespread application of the technique of somatic nuclear transfer described above. In addition, there is the danger, mentioned already, of misusing this technique for the purpose of reproductive cloning, a procedure that cannot be justified ethically.

The controversial ethical assessment of therapeutic cloning again raises the question of what the constitution demands and whether it leaves room not to put procedures like therapeutic cloning under threat of prosecution by criminal law. There can be no doubt that the production of an embryo, albeit for high-ranking goals of third parties, must be seen differently than the utilisation for the same purpose of an embryo that is doomed to die. Thus it is impossible to see how the permission of therapeutic cloning can be justified in terms of constitutional law.

For advocates of the second of the two positions (Chapter 2.4), the ethical aspects of therapeutic cloning are comparable to those of the directed production of embryos for research purposes by means of the artificial fusion of oocytes and sperm cells. According to this view, the moral relevance of the circumstances under which these embryos were generated – seen from the beginning with a graded protection of life for early embryos – exists either on a relatively weak symbolic level or in the promotion of possible future abuse of research.

Where these dangers are not considered to be severe, a further and specific element of abuse must be considered, i. e. overstepping the boundaries towards reproductive cloning.

3.2.6.4 Formation of Chimerae (Transfer of Human Cell Nuclei into Animal Oocytes)

The implantation of a human somatic cell nucleus into an enucleated animal oocyte, which is considered in the context of therapeutic cloning or the study of factors mediating reprogramming, does not generate an interspecies chimera in the sense of the definitions of the Embryo Protection Act because neither a human embryo nor a human germ cell is utilised for this purpose. The plasma of the animal oocytes serves as reprogramming factor; the possible influences of these factors on the development of the embryo have not yet been elucidated fully. Even if it were impossible for an individual to develop fully it would seem ethically problematic to produce cell structures of totipotent or pluripotent character possibly possessing interspecies character. The clarification of the question whether a fully matured individual could thus develop would require clarification of the influence of mitochondria of the animal oocyte plasma on the development of the embryo. Before all other conceivable consideration this procedure should therefore be subject to a provisional moratorium.

3.2.6.5 Preparation of EG Cells from Foetal Tissues

Since EG cells are obtained from foetal tissue post mortem and since the termination of pregnancy rather than the removal of tissue is the reason for the death of the embryo, this removal of tissue is not an intervention infringing upon the embryo's right to life. The objection is raised, however, that abortions may be carried out for this reason, that this may justify them, or that this type of utilisation might encourage a general endorsement of abortion. Other objections raised are that the removal of tissues is a violation of the respect due to the unborn child even after its death, or a lack of reverence towards relatives and the general public, that this will lead to an instrumentalisation of the woman concerned, and that it may have negative effects on the public consciousness.

Supporters of this practice point out that the removal of tissue occurs after death and that at least indirectly it is intended to serve the preservation of life. They say that the problematic aspects may be avoided if there were a clear distinction between the decision for abortion and the decision for tissue removal and if further provisions were taken into account.

3.2.6.6 Tissue-Specific Foetal Cells

The preparation of tissue-specific stem cells from aborted fetuses, as it is discussed above all for the treatment by transplantation of Parkinson's disease and practised in foreign countries, raises analogous ethical questions even if one does not consider a risk-benefit analysis. The additional fact is, however, that a single transplantation requires the synchronisation of 5 to 9 abortions. In contrast to the few cases of tissue removal from a single aborted foetus that is required for the preparation of an EG cell line (see Section 2.4.2), this type of tissue removal would therefore establish a practice that is much more problematic with regard to the issues discussed above.

3.2.6.7 Preparation of Stem Cells from Adult Tissues and Umbilical Cord Blood

Novel research findings raise hopes that it may not be unrealistic to find adult stem cells from different tissue types or to produce them by reprogramming, and to use these cells therapeutically. From an ethical point of view the preparation of stem cells from an adult organism or from umbilical cord blood would clearly have to be given preference over other forms of stem cell preparation because it avoids the utilisation of embryonic tissues and only requires adherence to the general norms of research (informed consent, risk assessment etc.). In view of the present state of knowledge the question arises, however, if this can be realised without having to resort to research on ES cells even if it is only temporary. Waiting for results of this research in other countries can certainly not be regarded as an ethical solution.

3.2.6.8 Assessment of the Import of ES Cell Lines

For research with ES cell lines that are prepared by a procedure banned in Germany, i. e. by preparation from supernumerary embryos, but that may legally be imported into Germany, the ethical problems do not concern the research as such. This type of research involves the use of pluripotent cells that do not come under the provisions of protection of (totipotent) embryonic cells, which may develop into whole embryos.

From an ethical point of view there are several aspects and arguments that need to be considered.

On the one hand it may be argued that research outside of the immanent legal limitations must be free in order to fulfil its critical and dynamic function for state and society. From this point of view it is solely individual scientists as moral subjects who can impose restrictions upon themselves. This is an expression of their freedom of conscience. The decision to utilise imported stem cell lines within the scope of what is legally admissible thus lies with the ethical responsibility of those doing research. Codes of conduct of research communities may be able to serve as guidelines for the orientation of the individual researcher.

On the other hand one will have to take into consideration the objection of double standards. Those raising this objection refer to the possible inconsistency between the explicit ethical disapproval of the preparation of stem cells in a foreign country and their concurrent utilisation of such cells through their import. The more permissive handling by exporting countries should not – as a consequence – be objected to on ethical grounds. Ultimately, this appeal is addressed to the conscience of individual researchers and research politicians.

As explained in the section dealing with legal considerations, the import of embryonic stem cells is not subject to criminal law prohibitions if there is no direct or indirect causal participation of German research in the preparation of the stem cells. Also, international law does not allow claims for jurisdiction for prohibitions of such an import in the sense of a “legal colonialism” outside of the scope of applicability of German laws. This would also be inconsistent with regard to other fields of legislation, since, particularly with regard to laws concerning the environment and technology, it is common practice that products are manufactured under legal provisions that are far below the standards of German laws. Furthermore, within the European Community there is the principle of free movement of goods so that bans on import can only be realised within narrow limits.

3.2.7 Preference Among Alternatives

The means and ways utilised to reach a high-ranking research goal may differ in their ethical and legal justifiability. It is necessary then to assess each means in terms of suitability, necessity, and proportionality for reaching the research goal and to decide which alternatives can and should be pursued in which order. The criterion for this kind of assessment may be the rule according to which preference must be given to those means which carry no (or the least possible) ethical or legal problems, whenever the means in question are equally suitable and necessary. Ethical or legal problems are accepted deliberately in favour of the freedom of research when the intention is the treatment of severe human afflictions. In the area of stem cell research this is the case with the preparation of stem cell lines from adult cells or from umbilical cord blood. If, however, these strategies prove insufficient, the preparation of stem cells from tissues of dead embryos still appears to be ethically justifiable within appropriate limits. Ethical assessments differ with regard to further strategies of stem cell research involving the preparation of stem cell lines from supernumerary embryos or from embryos generated specifically for this purpose.

Abbreviations

AMG	Arzneimittelgesetz; Germany Drug Law
CB	Cord Blood, Nabelschnurblut
EschG	Embryonenschutzgesetz; Germany Embryo Protection Act
GG	Grundgesetz; Germany Constitutional Law
NIH	National Institutes of Health of the USA
TFG	Transfusionsgesetz; Germany Transfusion Act
TPG	Transplantationsgesetz; Germany Transplantation Act
StGB	Strafgesetzbuch; Germany Penal Code

Glossary of Scientific and Medical Terms

Abortion: Miscarriage; expulsion of the foetus within the first 28 weeks of development.

Autolytic processes: Processes that start with the necrotisation of tissues and that lead to the destruction of cells by cellular enzymes.

Autosomes: See Chromosomes.

Blastocyst: An embryo during approximately day 4 to 7 of development. The blastocyst consists of an outer cell layer from which the placenta develops (trophoblast) and an inner cell mass from which the foetus develops (embryoblast).

Blastomeres: The first cells of an embryo following the division of the zygote until the morula stage is reached and before the onset of blastocyst formation. These cells are still undifferentiated.

Cell line: A cell culture established from body tissues that can be cultivated in synthetic nutrient media (frequently for decades) and that is characterised by distinctive features and cell functions. The genetic programme of cells in culture is not identical in all cases with the programme of body cells from which the cell line was derived. Cells of a cell line are propagated by cell division and may differentiate into specific cell types under certain circumstances by the addition of suitable growth factors.

Cell lineage: A sequence of generations of cells belonging to the same developmental lineage (e.g. mesodermal, endodermal, ektodermal lineage or haematopoietic or neural lineage etc).

Cell nucleus: That organelle of the cell that contains the chromosomes and thus almost the entire genetic information of a human being. A minute part of ge-

netic information is encoded in mitochondria. The cell nucleus is separated from the surrounding cytoplasm by a nuclear membrane.

Chimera: This term is not used uniformly (see also Hybrid). An individual composed of tissues that are genetically different (also termed: mosaic). In the wider sense also individuals containing tissues from different species (e.g. goats and sheep). Chimeras are obtained by injection of one or several foreign cells into a blastocyst. In the strict sense a chimera is also generated by organ transplantation.

Chromosome: Chromosomes are the carriers of genetic information contained within the cell nucleus that are transmitted to daughter cells in each cell division. They consist almost of equal parts of a long thread of DNA and associated proteins. In humans each body cell contains chromosomes in duplicate, 22 pairs of autosomes and 2 sex chromosomes, X and Y (46, XX or 46, XY). Each germ cell contains a single set of chromosomes (23, X or 23, Y). The number and morphology of chromosomes is a characteristic feature of every species.

Clone: See Cloning.

Cloning: The process of copying and identical multiplication. The term is used in the context of molecules, cells, tissues, plants (shoots), animals, and humans. Clones are copies with identical sets of genes.

Cytoplasm: The contents of a cell with the exception of the cellular nucleus. Cytoplasm consists of a liquid medium resembling a gel and of numerous cell organelles as well as a filamentous network known as the cytoskeleton. Most essential cellular functions and metabolic processes take place in the cytoplasm. The cytoplasm is separated from the cell nucleus by the nuclear membrane and from the outside by the cellular membrane.

Differentiation: The process of development of the simple cells of the embryo stage into highly specialised cells of an adult organism, which are streamlined for their respective special functions. In differentiating cells different sets of genes become activated or inactivated. With a few exceptions each differentiated cell, like the original fertilised oocyte, still contains the entire genetic information. However, the cell is capable to recall only a subset of this information. A terminally differentiated cell is the end product of a number of differentiation steps. Differentiated cells differ from another considerably in terms of morphology and function, and from the initial cell from which they develop.

Diploid: See Germ Cells; see also Chromosomes.

DNA: deoxyribonucleic acid, the chemical building block of genetic information. DNA contains the information for the production of all proteins required for the function of body cells.

EG cells (embryonic germ cells): Pluripotent stem cells that can be obtained from primordial germ cells of dead fetuses.

Embryo: This term is not used uniformly. In medicine the term refers to the foetus beginning with the fertilised oocyte or also beginning with the implantation

into the uterus until the completion of organogenesis approximately 8 weeks later.

Embryoblast: The inner cell mass (ICM) of the blastocyst from which the foetus develops. The cells of the inner cell mass are pluripotent.

Embryonic germ cell: See EG Cells.

Embryonic stem cells: See ES Cells.

Embryo Protection Act: *Embryonenschutzgesetz*. This law is a supplementary penal provision. It is effective from the time when the fertilisation of an oocyte has been completed until the complete implantation of the fertilised oocytes in the uterus on ca. day 14 of development. In addition, totipotent cells legally are put into the same category as an embryo. Once the oocyte has been implanted into the uterus, provisions of the Penal Code providing protection against premeditated killing as well as restrictive clauses of § 218 apply.

Enucleated oocyte: A female germ cell from which the cellular nucleus has been removed.

ES cells (Embryonic Stem Cells): Pluripotent stem cells of the inner cell mass of a blastocyst.

Exons: See Gene.

Fertilisation: The process of fusion of an oocyte (egg cell) with a sperm cell resulting in the formation of a fertilised oocyte (zygote). The process involves several intermediate steps and begins with the first contact of the sperm cell with the coat (zona pellucida) of the oocyte and ends with a combination of the chromosomes of the oocytes and those of the sperm cell to form a new individual genome. The chromosomes of the new genome are present in duplicate form (chromosome pairs).

Fertilised oocyte: See Fertilisation.

Foetus: According to German law the embryo following its implantation into the uterus. In medicine this term is used for the embryo after completion of the embryonic development, i. e. after week 9 of pregnancy.

Gene: A section of the DNA encoding a function, for example a protein. Apart from coding regions (exons), genes also comprise further regions such as introns (non-coding regions) and promoters (regulatory elements). The human genome contains approximately 40,000 genes.

Genome: A term not used uniformly that refers to the total DNA of an individual or the genetic information of a cell (see also Gene).

Germ cells: Oocytes and sperm cells. Mature germ cells contain a single copy of each chromosome (haploid chromosome set). The duplicate set of chromosomes (diploid) is obtained after the fusion of two germ cells.

Haploid: See Germ Cells; see also Chromosomes.

Hybrid: A term not used uniformly that refers to the progeny of parents that are not genetically identical. In this text this refers to crosses between humans and animals. All body cells of a hybrid individual are genetically identical in contrast to the cells of chimeras. An example from the animal kingdom is the mule, which is a cross between a horse and a donkey.

ICM (Inner cell mass): See Embryoblast.

Inner cell mass: See Embryoblast.

Introns: See Gene.

In vitro: Latin for "in the glass" (test tube, etc.), meaning outside of the organism. In contrast to "in vivo", which refers to the live organism.

In vitro fertilisation: Extracorporeal fertilisation. The fertilisation of an oocyte with a sperm cell outside of the body.

Lineage: See Cell Lineage.

Mosaic: See Chimera.

Nuclear Transfer: A procedure by which the nucleus of a somatic cell or a germ cell is transferred into another cell, the nucleus of which has been removed (enucleated cell). The DNA of the transplanted nucleus then directs the further development of the recipient cell.

Nucleus: See Cell Nucleus.

Oocyte: Female germ cell.

Pluripotency: Possessing a variety of developmental capacities. Pluripotent cells can develop into many different tissues and cell types of an organism but cannot develop into a whole organism.

Primordial germ cell: Precursors of germ cells. Cells that give rise through a series of developmental stages to germ cells. In contrast to mature germ cells primordial germ cells possess the chromosome set of a somatic cell, i.e. the diploid chromosome set (duplicate chromosomes). These cells are distinguished from adult and embryonic stem cells by the nature and extent of DNA methylation pattern (imprinting) that is of importance for the regulation of gene activity.

Promoter: See Gene.

Pronucleus stage: A stage in fertilisation in which the nucleus of an oocyte gives rise to the female pronucleus and the nucleus of a sperm cell gives rise to the male pronucleus but in which both pronuclei have not yet become fused.

Reprogramming: A reversal of differentiation. Reprogramming of a cell nucleus of a terminally differentiated somatic cell to the completely undifferentiated level of a fertilised oocyte has been obtained by the fusion of a somatic cell (i.e. its nucleus) with an enucleated oocyte in the case of sheep, mice, cattle, pigs, and goats (Dolly cloning method). The mechanism underlying reprogramming has not been elucidated yet.

Retrodifferentiation: Development of a multipotent stem cell into a phenotype that is more pluripotent. It is not yet clear if this is a true "back-differentiation" or if relics of pluripotent stem cell populations are responsible for retrodifferentiation.

Sex chromosomes: See Chromosomes.

Somatic cell: Each cell of an embryo, foetus, or a human being, which is not destined to develop into a germ cell. All somatic cells of a human being contain duplicate sets of chromosomes and normally contain identical genetic information.

Stem cell: Each cell possessing the capacity to reproduce itself by cell division. Stem cells and their progeny can develop into other cells showing different degrees of specialisation (differentiation).

Terminally differentiated cell: See Differentiation.

Tissue: An integrated system of differentiated cells that jointly carry out a special function.

Totipotency: Complete capacity for development. Totipotent cells have the capacity to develop not only into an embryo and all postembryonic tissues and organs but also into extra-embryonic tissues such as placenta. A human totipotent cell could give rise to the development of an entire human being following its transfer into the uterus of a woman.

Transdifferentiation: Development of cells of one particular cell lineage into another (e.g. the development of cells of the blood-forming cell line into nerve or liver cells).

Trophoblast: See Blastocyst.

X chromosome: See Chromosomes.

Y chromosome: See Chromosomes.

Zona pellucida: See Fertilisation.

Zygote: See Fertilisation.

Bibliography

Amit, M., Carpenter, M.K., Inokuma, M.S., Dhiu, C.P., Harris, C.P., Waknitz, M.A., Itskovitz-Eldor, J., and Thomson, J.A. (2000): Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferation potential for prolonged periods of culture. *Dev. Biol.* 15, 271–278.

Bibliography

- Antczak, M. and van Blerkom, J. (1997): Oocyte influences on early development: The regulatory proteins leptin and STAT3 are polarized in mouse and human oocytes and differentially distributed within the cells of the preimplantation stage embryo. *Mol. Hum. Reprod.* 3, 1067–1086.
- Beier, H.M. (2000): Zum Sinn des Klonens: Die Erkenntnisse über natürliche und experimentelle Totipotenz ebnet den Weg für neue Perspektiven in der Transplantationsmedizin. *Nova Acta Leopoldina NF 83*, 318, 37–54.
- Bethausen, J., Forsberg, E., Augenstein, M., Childs, L., Eilertsen, K., Enos, J., Forsythe, T., Golueke, P., Jurgella, G., Koppang, R., Lesmeister, T., Mallon, K., Mell, G., Misica, P., Pace, M., Pfister-Genskow, M., Strelchenko, N., Voelker, G., Watt, S., Thompson, S., and Bishop, M. (2000): Production of cloned pigs from in vitro systems. *Nature Biotech.* 18, 1055–1059.
- Bjornson, C.R.R., Rietze, R.L., Reynolds, B.A., Magli, M.C., and Vescovi, A.L. (1999): Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science* 283, 534–537.
- Bruder, S.P., Fink, D.J., and Caplan, A.I. (1994): Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. *J. Cell. Biochem.* 56, 283–294.
- Brüstle, O., Jones, N.K., Learish, R.D., Karram, K., Choudhary, K., Wiestler, O.D., Duncan, I.D., and McKay, R.D.G. (1999): Embryonic stem cell-derived glial precursors: A source of myelinating transplants. *Science* 285, 54–65.
- Caplan, A.I. (2000): Mesenchymal stem cells and gene therapy. *Clin. Orthop.* 379, 67–70.
- Campbell, K.H.S. and Wilmut, I. (1997): Totipotency or multipotentiality of cultured cells: Applications and Progress. *Theriology* 47(1), 63–72.
- Clarke, D.L., Johansson, C.B., Wilbertz, J., Veress, B., Nilsson, E., Karlström, H. Lendahl, U., and Frisén, J. (2000): Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 288, 1660–1663.
- Erices, A., Cunget, P., and Mincubill, J.J. (2000): Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Brit. J. Haematol.* 109, 235–242.
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Petersen, D.A., and Gage, F.H. (1998): Neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature Medicine* 4, 1313–1317.
- Ferrari, G., Cusella-De Angelis, G., Coletta, M., Paolucci, E., Stornaiuolo, A., Cossu, G., and Mavilio, F. (1998): Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279, 1528–1530.
- Fuchs, E., and Segre, J.A. (2000): Stem cells: A new lease on life. *Cell* 100, 143–155.
- Gearhart, J. (2000): Potential of stem cell research for tissue and organ regeneration. *BMBF-Statusseminar Die Verwendung humaner Stammzellen in der Medizin – Perspektiven und Grenzen*, Berlin, 29.3.2000.
- Gussoni, E., Soneoka, Y., Strickland, C.D., Buzney, E.A., Khan, M.K., Flint, A.F., Kunkel, L.M., and Mulligan, R.C. (1999): Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 401, 390–394.
- Jaenisch, R., and Wilmut, I. (2001): Don't clone humans! *Science* 291, 2552.
- Kato, Y., Rideout, W.M. 3rd, Hilton, K., Barton, S.C., Tsunoda, Y., and Surani, M.A. (1999): Development potential of mouse primordial germ cells. *Development* 126, 1823–1832.
- Klug, M.G., Soonpa, M.H., Koh, G.Y., and Field, L.J. (1996): Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. *J. Clin. Invest.* 98, 216–224.
- Kocher, A.A., Schuster, M.D., Szabolcs, M.J., Takuma, S., Burkhoff, D., Wang homma, S., Edwards, N.M., and Itescu, S. (2001): Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nature Medicine* 7, 430–436.
- Lanza, R.P., Cibelli, J.B., and West, M.D. (1999): Human therapeutic cloning. *Nature Med.* 5, 975–976.

Bibliography

- Lee, S.-H., Lumelsky, N., Lorenz, S., Auerbach, J.M., and McKay, R.D. (2000): Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nature Biotech.* 18, 675–679.
- Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S.M., Baosheng, L., Pickel, J., McKay, R., Nadal-Ginard, B., Bodine, D.M., Leri, A., and Anversa, P. (2001): Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410, 701–705.
- Osawa, M., Hanada, K., Hamada, H., and Nakauchi, H. (1996): Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 273, 242–245.
- Pera, M.F., Reubinoff, B., and Trounson A. (2000): Human embryonic stem cells. *J. Cell Sci.* 113, 5–10.
- Petersen, B.E., Bowen, W.C., Patrene, K.D., Mars, W.M., Sullivan, A.K., Murase, N., Boggs, S.S., Greenberger, J.S., and Goff, J.P. (1999): Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284, 1168–1170.
- Schuldiner, M., Yanuka, O., Itskovitz-Eldor, J., Melton, D.A., and Benvenisty, N. (2000): Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 11307–11312.
- Shamblott, M.J., Axelman, J., Wang, S., Bugg, E.M., Littlefield, J.W., Donovan, P.J., Blumenthal, P.D., Huggins, G.R., and Gearhart, J.D. (1998): Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 13726–13731.
- Shamblott, M.J., Axelman, J., Littlefield, J.W., Blumenthal, P.D., Huggins, G.R., Cui, Y., Cheng, L. and Gearhart, J.D. (2001): Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 113–118.
- Solter, D. (1999): Cloning and embryonic stem cells: A new era in human biology and medicine. *Croatian Med. J.* 40, 309–318.
- Soria, B., Roche, E., Berna, E., Leon-Quinto, T., Reig, J.A., and Martin, F. (2000): Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 49, 1–6.
- Stevens, L.C. (1983): The origin and development of testicular, ovarian, and embryo-derived teratomas. In: *Teratocarcinoma Stem Cells*. Silver, L.M., Martin, G.R., and Strickland, S. (Eds.) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, pp. 23–36.
- Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998): Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282, 1145–1147.
- Wakayama, T., Rodriguez, I., Perry, A.C.F., Yanagimachi, R., and Mombaerts, P. (1999): Mice cloned from embryonic stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 14984–14989.
- Watt, F.M., and Hogan, B.L.M. (2000): Out of eden: Stem cells and their niches. *Science* 287, 1427–1430.
- Wilmut, I., Schnieke, A.E., McWhir, J., Kind, A.J., and Campbell, K.H.S. (1997): Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385, 810–813.

The cited statements of the Deutsche Forschungsgemeinschaft are accessible under http://www.dfg.de/aktuelles_presse/reden_stellungnahmen/2001/
The cited guidelines of the Federal Medical Council are accessible under <http://www.bundesaerztekammer.de>

At the suggestion of the Senate Commission on Genetic Research, a committee of experts headed by Professor Wolfrum was appointed to prepare the statement. Following deliberations by the Executive Board and the Senate of the Deutsche Forschungsgemeinschaft-DFG (German Research Foundation), the statement was passed in May 2001.

The members of the Ad Hoc committee were:

Prof. Dr. Rüdiger Wolfrum – Vorsitzender der Arbeitsgruppe –	Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht Im Neuenheimer Feld 535 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Bärbel Friedrich – Vorsitzende der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung –	Institut für Biologie/Mikrobiologie Humboldt-Universität Chausseestraße 117 10115 Berlin
Prof. Dr. Claus-Rainer Bartram – Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung –	Institut für Humangenetik der Universität Im Neuenheimer Feld 328 69120 Heidelberg
Prof. Dr. Oliver Brüstle	Institut für Neuropathologie Universitätskliniken Bonn Sigmund-Freud-Straße 25 53105 Bonn
Prof. Dr. Axel Haverich – Mitglied der Senatskommission für Klinische Forschung –	Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover
Prof. Dr. Hermann Hepp	Universitäts-Frauenklinik im Klinikum Großhadern Marchioninistraße 15 81377 München
Prof. Dr. Ludger Honnefelder	Institut für Wissenschaft und Ethik Niebuhrstraße 51 53113 Bonn
PD Dr. Bettina Schöne-Seifert – Mitglied der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung –	Zentrale Einrichtung der Wissen- schaftstheorie und Wissenschaftsethik der Universität Hannover Im Moore 21 (Hinterhaus) 30167 Hannover

Members of the Ad Hoc Committee

Prof. Dr. Jochen Taupitz
– Mitglied der Senatskommission für
Grundsatzfragen der Genforschung –

Institut für Deutsches, Europäisches
und Internationales Medizin-, Gesund-
heitsrecht und Bioethik der Univer-
sitäten Heidelberg und Mannheim
Schloß
68131 Mannheim

PD Dr. Anna Wobus

Institut für Pflanzengenetik und
Kulturpflanzenforschung (IPK)
Corrensstraße 3
06466 Gatersleben

Responsible programme director at the DFG:

Dr. Annette Schmidtman

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Kennedyallee 40
53175 Bonn

Addenda

**Act ensuring protection of embryos in connection with the importation
and utilization of human embryonic stem cells**
– **Stem Cell Act – (Stammzellgesetz – StZG)**
Of 28 June 2002 (unofficial translation) *

The Bundestag has adopted the following Act:

Section 1 Purpose of the Act

In consideration of the State's obligation to respect and protect human dignity and the right to life and to guarantee the freedom of research, the purpose of the present Act is

1. to ban, as a matter of principle, the importation and utilization of embryonic stem cells,
2. to prevent demand in Germany from causing the derivation of embryonic stem cells or the production of embryos with the aim of deriving embryonic stem cells, and
3. to determine the requirements for permitting, as an exception, the importation and utilization of embryonic stem cells for research purposes.

Section 2 Scope

The present Act shall apply to the importation and utilization of embryonic stem cells.

Section 3 Definitions

For the purpose of the present Act

1. stem cells mean all human cells which have the potential to multiply by cell division if in a suitable environment and which by themselves or through their daughter cells are capable, under favourable conditions, of developing into specialized cells, not, however, into a human being (pluripotent stem cells),
2. embryonic stem cells mean all pluripotent stem cells derived from embryos which have been produced in vitro and have not been used to induce pregnancy or which have been taken from a woman before completion of nidation,
3. embryonic stem cell lines mean all embryonic stem cells which are kept in culture or those which are subsequently stored using cryopreservation methods,
4. embryo means any human totipotent cell which has the potential to divide and to develop into a human being if the necessary conditions prevail,
5. importation means the introduction of embryonic stem cells into the territorial scope of the present Act.

* Courtesy of the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung)

Section 4 Importation and utilization of embryonic stem cells

- (1) The importation and utilization of embryonic stem cells shall be prohibited.
- (2) Notwithstanding para 1, the importation and utilization of embryonic stem cells for research purposes shall be permissible under the conditions stipulated in section 6 if
 1. the competent agency has satisfied itself that
 - a) the embryonic stem cells were derived before 1 January 2002 in the country of origin in accordance with relevant national legislation there and are kept in culture or are subsequently stored using cryopreservation methods (embryonic stem cell line),
 - b) the embryos from which they were derived have been produced by medically-assisted in vitro fertilization in order to induce pregnancy and were definitely no longer used for this purpose and that there is no evidence that this was due to reasons inherent in the embryos themselves,
 - c) no compensation or other benefit in money's worth has been granted or promised for the donation of embryos for the purpose of stem cell derivation and if
 2. other legal provisions, in particular those of the German Embryo Protection Act, do not conflict with the importation or utilization of embryonic stem cells.
- (3) Approval shall be refused if the embryonic stem cells have obviously been derived in contradiction to major principles of the German legal system. Approval may not be refused by arguing that the stem cells have been derived from human embryos.

Section 5 Research using embryonic stem cells

Research involving embryonic stem cells shall not be conducted unless it has been shown by giving scientific reasons that

1. such research serves eminent research aims to generate scientific knowledge in basic research or to increase medical knowledge for the development of diagnostic, preventive or therapeutic methods to be applied to humans and that,
2. according to the state-of-the-art of science and technology,
 - a) the questions to be studied in the research project concerned have been clarified as far as possible through in vitro models using animal cells or through animal experiments and
 - b) the scientific knowledge to be obtained from the research project concerned cannot be expected to be gained by using cells other than embryonic stem cells.

Section 6 Approval

- (1) Any importation and any utilization of embryonic stem cells shall be subject to approval by the competent agency.
- (2) Applications for approval must be submitted in writing. In the documents accompanying the application, the applicant shall provide the following information in particular:
 1. Name and official address of the person responsible for the research project concerned,
 2. a description of the research project including scientific reasons showing that the research project meets the requirements set forth in section 5 above,

3. a documentation concerning the embryonic stem cells to be imported or used showing that the requirements set forth in no. 1 of para 2 of section 4 above have been complied with or equivalent evidence that
 - a) the embryonic stem cells to be imported or used are identical with those registered in a scientifically recognized, publicly accessible registry maintained by government agencies or agencies authorized by the government and that,
 - b) by way of such registration, the requirements set forth in no. 1 of para 2 of section 4 above have been complied with.
- (3) The competent agency shall immediately acknowledge in writing receipt of the application and the attached documents. At the same time, the agency shall request the opinion of the Central Ethics Commission on Stem Cell Research. On receipt of the opinion, the agency shall notify the applicant of the content and the date of the opinion adopted by the Central Ethics Commission on Stem Cell Research.
- (4) Approval shall be given if
 1. the requirements set forth in para 2 of section 4 above have been complied with,
 2. the requirements set forth in section 5 above have been complied with and, accordingly, the research project is ethically acceptable, and if
 3. an opinion by the Central Ethics Commission on Stem Cell Research has been submitted following a request by the competent agency to this effect.
- (5) If the application, complete with documentation, and the opinion of the Central Ethics Commission on Stem Cell Research have been received, the agency shall decide in writing on the application within a period of two months. In doing so, the agency shall consider the opinion adopted by the Central Ethics Commission on Stem Cell Research. If the competent agency's decision differs from the opinion adopted by the Central Ethics Commission on Stem Cell Research, the agency shall give its reasons in writing.
- (6) Approval can be limited in time or by imposing obligations to the extent necessary for complying with or continuing to meet the approval requirements pursuant to para 4 above. If, following approval, events occur which conflict with the granting of approval, approval can be withdrawn wholly or in part with effect in the future or be limited in time or be made dependent on the fulfilment of conditions to the extent necessary for complying with or continuing to meet the approval requirements set forth in para 4 above. Any objection to or action for rescission of withdrawal or revocation of approval shall not suspend the effect of the decision.

Section 7 Competent agency

- (1) The Federal Ministry for Health shall determine by ordinance which authority in its portfolio shall be the competent agency. The agency shall discharge – as federal administrative tasks – the duties assigned to it by virtue of the present Act and shall be supervised by the Federal Ministry for Health.
- (2) Costs (fees and expenses) shall be charged for official acts performed by virtue of the present Act. The law on administrative costs shall apply. In addition to the exemption of the legal entities mentioned in para 1 of section 8 of the law on administrative costs, non-profit research organizations shall be exempt from paying any fees.
- (3) The Federal Ministry for Health shall be authorized to determine, by ordinance and in agreement with the Federal Ministry of Education and Research, the acts which shall be subject to a fee, providing for fixed rates or tiered rates. In fixing such rates, the importance, the commercial value or any other benefit arising from approval for those having to

pay fees shall be taken into account. The ordinance can provide for a fee to be charged for an uncompleted official act if the person who requested the official act is responsible for noncompletion.

(4) The applicants' own expenses incurred in the course of providing the information the agency requires to decide on approval shall not be reimbursed.

Section 8 The Central Ethics Commission on Stem Cell Research

(1) An independent, interdisciplinary Central Ethics Commission on Stem Cell Research shall be established at the competent agency; it shall be composed of nine experts from the disciplines of biology, ethics, medicine and theology. The experts to be nominated shall include four members from the disciplines of ethics and theology and five scientists from the fields of biology and medicine. The Commission shall elect a chair and a deputy chair from among its members.

(2) The members of the Central Ethics Commission on Stem Cell Research shall be appointed by the Federal Government for a three years' term. Reappointment is possible. As a rule, a deputy shall be appointed for each member.

(3) The members and their deputies shall be independent and not bound by instructions. They shall be obliged to observe secrecy. Sections 20 and 21 of the Law on Administrative Procedures shall apply *mutatis mutandis*.

(4) The Federal Government shall be authorized to enact an ordinance specifying the details concerning the appointment of, and the procedure to be followed by, the Central Ethics Commission on Stem Cell Research, the invitation of external experts, and cooperation with the competent agency including deadlines.

Section 9 Duties of the Central Ethics Commission on Stem Cell Research

The Central Ethics Commission on Stem Cell Research shall examine and evaluate applications and accompanying documents in order to determine whether the requirements set forth in section 5 above have been complied with and, accordingly, the research project is ethically acceptable.

Section 10 Confidentiality

(1) The application documents referred to in section 6 above shall be treated as confidential.

(2) Notwithstanding para 1 above, the following data may be entered into the registry referred to in section 11 below:

1. the information to be provided on the embryonic stem cells in accordance with no. 1 of para 2 of section 4 above,
2. the name and official address of the person responsible for the research project,
3. basic data concerning the research project, in particular a brief description of the planned research specifying the reasons for its eminence, naming the institution where the research will be conducted and indicating its expected duration.

(3) If an application is withdrawn before a decision on approval has been made, the competent agency shall delete the data stored in connection with the application and return such application and accompanying documents.

Section 11 Registry

Information on the embryonic stem cells and basic data concerning approved research projects shall be registered by the competent agency in a publicly accessible registry.

Section 12 Obligation to notify

The person responsible for the research project has to notify the competent agency without delay of any major changes occurring after application which affect the permissibility of the importation or utilization of the embryonic stem cells in question. Section 6 shall remain unaffected.

Section 12 Penal provisions

(1) Any person who imports or uses embryonic stem cells without having obtained approval pursuant to para 1 of section 6 above shall be punished with imprisonment of up to three years or shall be fined. Any person who obtains approval by deliberately giving false information shall be deemed to have acted without approval within the meaning of the preceding sentence. The attempt shall be punishable.

(2) Any person who fails to meet a binding requirement imposed pursuant to the first or second sentence of para 6 of section 6 above shall be punished with imprisonment of up to one year or shall be fined.

Section 14 Provisions on administrative fines

(1) An administrative offence shall be deemed to be committed by any person who,

1. contrary to the second sentence of para 2 of section 6 above, provides incorrect or incomplete information or,
2. contrary to the first sentence of section 12 above, does not notify changes or gives an incorrect, incomplete or belated notification.

(2) The administrative offence can be punished with an administrative fine of up to fifty thousand Euro.

Section 15 Report

The Federal Government shall submit to the Deutscher Bundestag a report presenting the experience gained with the implementation of the present Act every two years, beginning at the end of 2003. The report shall also describe the results of research using other types of human stem cells.

Section 16 Entry into force

The present Act shall enter into force on the first day of the month following promulgation.

Act for the Protection of Embryos
– Embryo Protection Act – (Embryonenschutzgesetz – EschG)
of 13 December 1990 (unofficial translation)*

The Bundestag has passed the following Act:

Section 1 Improper use of reproduction technology

- (1) Anyone who
- i) transfers to a woman an unfertilised egg produced by another woman;
 - ii) attempts to fertilise artificially an egg for any purpose other than causing a pregnancy in the woman from whom the egg originated;
 - iii) attempts, within one treatment cycle, to transfer more than three embryos to a woman;
 - iv) attempts, by gamete intrafallopian transfer, to fertilise more than three eggs within one treatment cycle;
 - v) attempts to fertilise more eggs from a woman than may be transferred to her within one treatment cycle;
 - vi) removes an embryo from a woman before completion of implantation in the uterus, in order to transfer it to another woman or to use it for another purpose which does not serve its preservation; or
 - vii) attempts to carry out an artificial fertilisation of a woman who is prepared to give up her child permanently after birth (surrogate mother) or to transfer a human embryo to her.

shall be punished with imprisonment of up to three years, or a fine:

- (2) Likewise, anyone who
- i) brings about artificially the penetration of a human egg by a human sperm cell, or
 - ii) injects a human sperm into a human egg artificially, without intending to cause a pregnancy in the woman from whom the egg originated

shall be punished or fined.

- (3) In the case of para 1, i, ii and vi, the woman from whom the egg or embryo originated, and likewise the woman to whom the egg will be transferred, and in the case of para 1, vii, the surrogate mother and likewise the person who wishes to take long-term care of the child, shall not be punished.
- (4) In the case of para 1, vi and 2, any attempt shall be punishable.

Section 2 Improper use of human embryos

- (1) Whoever sells a human embryo produced by in vitro fertilization or removed from a woman before completion of implantation in the uterus, or gives it away or acquires or uses it for a purpose not serving its preservation shall be punished with imprisonment of up to three years or a fine.

* Courtesy of the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung)

(2) Likewise, anyone who causes a human embryo to develop further outside the body for any purpose other than causing a pregnancy shall be punished.

(3) Any attempt shall be punishable.

Section 3 Ban on sex selection

Anyone who attempts to fertilise artificially a human egg with a sperm which has been selected for the sex chromosome contained in it, shall be punished with up to one year's imprisonment or a fine. This shall not apply if the selection of a sperm is made by a doctor in order to prevent the child from falling ill with Duchenne-type muscular dystrophy or a similarly severe sex-linked genetic illness, and if the illness threatening the child has been recognised as being similarly severe by the body responsible in accordance with the respective Land legislation.

Section 4 Unauthorised fertilisation, unauthorised embryo transfer, and artificial fertilisation after a man's death

(1) Anyone who

- i) attempts to artificially fertilise an egg without having first obtained the consent of the woman whose egg is to be fertilised, and of the man whose sperm will be used for fertilisation,
- ii) attempts to transfer an embryo to a woman without her consent, or
- iii) knowingly fertilises artificially an egg with the sperm of a man after his death shall be punished with imprisonment of up to three years or a fine.

(2) In the case of para 1 iii, the woman on whom the artificial fertilisation was performed shall not be punished.

Section 5 Artificial alteration of human germ line cells

(1) Anyone who artificially alters the genetic information of a human germ line cell will be punished with imprisonment of up to five years or a fine.

(2) Likewise, anyone who uses a human germ cell with artificially altered genetic information for fertilisation shall be punished.

(3) Any attempt shall be punishable.

(4) Para 1 shall not apply to

- i) an artificial alteration of the genetic information of a germ cell outside the body, if any use of it for fertilisation has been ruled out,
- ii) an artificial alteration of the genetic information of another endogenous germ line cell that has been removed from a dead embryo or foetus, from a human being or from a deceased person, if it has been ruled out that
 - a) they will be transferred to an embryo, foetus or human being or
 - b) a germ cell will originate from it,
- iii) inoculations, or vaccinations, radiotherapy, chemotherapeuty or other treatments which are not intended to alter the genetic information of germ line cells.

Section 6 Cloning

- (1) Anyone who artificially causes a human embryo to develop with the same genetic information as another embryo, foetus, human being or deceased person shall be punished with imprisonment of up to five years or a fine.
- (2) Likewise, anyone who transfers to a woman an embryo as designated in para 1 shall be punished or fined.
- (3) Any attempt shall be punishable.

Section 7 Formation of chimaeras and hybrids

- (1) Anyone who attempts
 - i) to unite embryos with different genetic material, using at least one human embryo,
 - ii) to unite a human embryo with a cell which contains genetic information different from that of the embryo cells and which is able to develop further, or,
 - iii) by fertilisation of a human egg with the sperm of an animal or by fertilisation of an animal's egg with the sperm of a man, to generate an embryo capable of development, shall be punished with imprisonment of up to five years or a fine.
- (2) Likewise, anyone who attempts
 - i) to transfer an embryo originating from a procedure defined in para 1 to
 - a) a woman or
 - b) an animalor
 - ii) to transfer a human embryo to an animalshall be punished.

Section 8 Definitions

- (1) For the purpose of this Act, an embryo means a fertilised human egg capable of developing from the time of fusion of the nuclei, and further each totipotent cell removed from an embryo that is capable of dividing and developing into an individual human being if the necessary conditions prevail.
- (2) In the first twenty-four hours after fusion of the nuclei, the fertilised human egg is considered capable of development unless it is established, before expiry of this period, that it will not develop beyond the one-cell stage.
- (3) For the purpose of this Act, germ line cells mean those cells that lead, in one cell line, to the egg and sperm cells of the human being originating from the fertilised egg, and further the egg from the time of injection or penetration of the sperm until completion of fertilisation by fusion of the nuclei.

Section 9 Reservation

Only a doctor may carry out

- i) artificial fertilisation,
- ii) the transfer of a human embryo to a woman,
- iii) the preservation of a human embryo or a human egg which has already been penetrated by a human sperm or into which a human sperm has been artificially injected.

Embryo Protection Act

Section 10 Voluntary participation

No one is obliged to carry out or take part in the measures described in section 9 above.

Section 11 Offences against section 9

(1) Anyone who, without being a doctor,

- i) carries out an artificial fertilisation contrary to section 9 i or
- ii) transfers a human embryo to a woman contrary to section 9 ii,

shall be punished with imprisonment of up to one year or a fine.

(2) In the case of section 9 i, a woman who has performed an artificial insemination on herself and the man whose sperm is used for artificial insemination shall not be punished.

Section 12 Provisions on administrative fines

(1) An administrative offence shall be deemed to have been committed by anyone who, contrary to section 9 iii, preserves a human embryo or a human egg as described in 9 iii, without being a doctor.

(2) Such an offence may be punished with an administrative fine of up to five thousand deutschmarks.

Section 13 Entry into force

This Act shall enter into force on 1 January 1991.