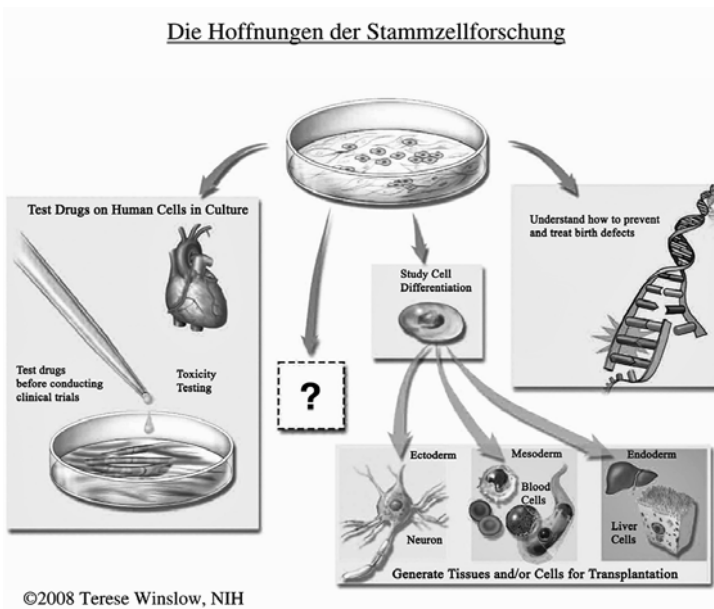

Die Entwicklung der modernen Stammzellforschung als Zukunftsvision im Spiegel juristischer, theologischer und philosophischer Fragestellungen

Wolfgang-Michael Franz, Markus Vallaster

I. Die historische Entwicklung der Stammzellforschung aus medizinischer Sicht

Die modernen Biowissenschaften, zu denen durchaus auch die Medizin mit ihren verschiedenen Forschungszweigen gezählt werden kann, repräsentieren mit Sicherheit einen der sich am schnellsten entwickelnden und in ihrer Fähigkeit zur Vernetzung zwischen den einzelnen Disziplinen wohl auch interessantesten und innovativsten Bereiche der neueren Forschungsgeschichte. So ist es gerade einmal knapp 30 Jahre her, seit 1981 die ersten murinen embryonalen Stammzellen aus der inneren Zellmasse einer Blastozyste hergestellt wurden.¹ 17 Jahre später gelang es dann erstmals, stabile Stammzellen aus jungen menschlichen Embryonen zu gewinnen.² Gerade auf dem Gebiet der Stammzellforschung wurden in letzter Zeit die größten Fortschritte erzielt und damit auch Hoffnungen auf eine Heilung vieler bisher als unheilbar geltender Erkrankungen geweckt – man denke nur an die bereits seit Jahren als Standardtherapie erfolgreich durchgeführte Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark bei akuter oder auch chronischer Leukämie. Galt die Stammzellforschung zu Beginn eher als Möglichkeit eines neuen Therapieansatzes bei malignen Neoplasien, ist heute schon

längst der Schritt hin zu den anderen großen Volkskrankheiten wie Diabetes und Herzinsuffizienz, aber auch Querschnittslähmungen und neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer-Demenz vollzogen.³ Weltweit versuchen Forscher deshalb seit Langem, Gewebe in Petrischalen zu züchten und dadurch organspezifischen Zellersatz mit diesen pluri- oder multipotenten Alleskönnern zu schaffen.⁴



Dass dafür allerdings ein tieferes Verständnis der biochemischen Vorgänge in der einzelnen Stammzelle notwendig ist, damit überhaupt an der richtigen Stelle mit der geeigneten Intervention eingegriffen werden kann, wurde erst im Laufe der Entwicklung mehr und mehr offenkundig. Basierten die großen Erfolge der Stammzellforschung anfangs

wohl eher auf dem Prinzip von Versuch und Irrtum – einer Herangehensweise, die durchaus an die klassischen naturwissenschaftlichen Fächer wie Mechanik oder Wärmelehre erinnert –, wird nun immer klarer, dass ein Fortschreiten in der Entwicklung und Herstellung geeigneter Zellen für Therapie und Gewebeersatz nur dann erzielt werden kann, wenn die einzelnen biochemischen Schritte in der Entwicklung von einer befruchteten Eizelle hin zu einem aus den unterschiedlichsten Zelltypen bestehenden Organismus verstanden und nachvollzogen werden können. Es zeigt sich bereits hier, dass ein reduktionistisches Modell der Natur, wie es teilweise gerade auch von Physikern vertreten wird,⁵ schon allein aufgrund der Komplexität und relativen Unschärfe der stattfindenden Reaktionen nicht mehr den aktuellen Gegebenheiten entspricht.

Um nun aber zu einer solchen tieferen Erkenntnis der einzelnen Vorgänge gelangen zu können, ist es unbedingt notwendig, Modellorganismen zu erschaffen, an denen einzelne Hypothesen falsifiziert werden können. In den Stammzellen scheint eine wesentliche Voraussetzung für das Gelingen eines solchen Unternehmens bereits impliziert zu sein, nämlich die von Natur aus vorhandene und demgemäß im Folgenden als intrinsisch bezeichnete Potenz der Zelle zur Selbsterneuerung bei gleichzeitiger Fähigkeit zur Ausdifferenzierung zu einer somatischen Zelle eines bestimmten Gewebes, wobei je nach Entwicklungsstand verschiedene Arten dieser Potenz unterschieden werden können.

Aus einer *totipotenten* Stammzelle kann ein kompletter Organismus entstehen, wobei diese Totipotenz aber nur in den ersten Teilungsschritten der Entwicklung eines neuen Organismus vorhanden ist, also maximal (und auch wohl nur im Einzelfall) bis zum 16-Zell-Stadium einer Zygote, dem Produkt aus Ei- und Samenzelle nach der Verschmelzung beider. *Pluripotente* Zellen hingegen besitzen die Fä-

higkeit, sich in alle drei Keimblätter eines Organismus (also Endoderm, Mesoderm und Ektoderm) zu differenzieren, aus denen sich dann jeweils die entsprechenden Organe entwickeln, wie beispielsweise Pankreas, Herzmuskelgewebe, Haut oder Gehirn. *Multipotente* Zellen stellen bereits eine spezialisiertere Form der Urzelle eines einzelnen Keimblattes dar, sodass Stammzellen aus dem Knochenmark, die bekanntesten Vertreter dieser Multipotenz, als Ersatz für defekte Zellen im Blut dienen können (wie dies bei leukämischen Erkrankungen therapeutisch entscheidend ist), nicht aber zum Ersatz untergegangenen Nervengewebes herangezogen werden können, da dies außerhalb der Möglichkeiten des entsprechenden Keimblattes läge.

Embryonale Stammzellen sind per definitionem intrinsisch pluripotent. Diese Zellen, die sehr früh in der Entwicklung eines Organismus vorhanden sind, besitzen die grundsätzliche Möglichkeit, sich in alle somatischen Zelltypen innerhalb aller drei Keimblätter differenzieren zu können, was sie über die Grundlagenforschung hinaus für den angestrebten Gewebeersatz besonders attraktiv macht. Auf der anderen Seite würde es sich bei den damit hergestellten Zellen selbstverständlich um immunogen wirksame, da nicht vom Patienten selbst stammende Gewebe handeln, die im Falle eines tatsächlich stattfindenden Organersatzes ähnliche Reaktionen des Immunsystems hervorrufen wie jede andere allogene, d. h. von einem genetisch anderen Individuum derselben Art stammende Transplantation auch und die daher wohl eine starke Immunsuppression unumgänglich machen dürften.

Vor diesem Hintergrund der Forschung an humanen und non-humanen embryonalen Stammzellen richtet sich das Augenmerk der vom Verfasser geleiteten Arbeitsgruppe „Kardiale Stammzellforschung“ am Klinikum Großhadern an der Ludwig-Maximilians-Universität München vor al-

lem auf die für einen klinischen Einsatz pluripotenter Stammzellen in der Kardiologie notwendigen Schritte, wobei einerseits die embryonale Herzentwicklung zu den am intensivsten beforschten Gebieten der modernen Naturwissenschaften zählt, andererseits aber mit jedem Zugewinn an Informationen auch die Komplexität der Zusammenhänge und die damit verbundenen Schwierigkeiten mehr und mehr offenbar werden. Als eines der Hauptprobleme – neben den bereits oben erwähnten – zeigt sich in diesem Zusammenhang die Gewinnung therapeutisch einsetzbaren Zellmaterials. Bei einem Kardiomyozyten-Anteil von knapp 10 % im Verband sich entwickelnder embryonaler Zellen⁶ und einem notwendigen Bedarf von ca. 1×10^{10} bis 1×10^{11} Transplantatzellen pro chirurgischer Intervention⁷ stellt nämlich die limitierte Proliferationsfähigkeit ausdifferenzierter Herzmuskelzellen⁸ ein erhebliches Problem dar, das nicht ohne Weiteres gelöst werden kann.⁹ Deshalb liegt der Schwerpunkt der eigenen Arbeiten vor allem auf der Generierung kardiovaskulärer Zelltypen aus pluripotenten Stammzellen durch gezielte Programmierung („forward programming“) und der Markierung und Aufreinigung kardiovaskulärer Vorläuferzellen und Kardiomyozyten aus dem Gesamtzellverband.

Die gezielte kardiovaskuläre Programmierung („forward programming“) zur Anreicherung spezifischer Zelltypen wiederum setzt ein Verständnis der kardiovaskulären Entwicklung pluripotenter Stammzellen auf molekularer Ebene voraus,¹⁰ wobei eine wichtige Komponente diesbezüglich der bHLH-Transkriptionsfaktor *mesoderm posterior 1* (MesP1) darstellt, der essenziell für die Induktion der Herz-Kreislauf-Entwicklung in Vertebraten zu sein scheint.¹¹ Deshalb befasst sich ein wesentlicher Teil der experimentellen Arbeiten mit der funktionellen Analyse von MesP1.¹² Dabei konnte in Überexpressionsexperimenten an *Xenopus*-Embryonen gezeigt werden, dass MesP1 nicht

nur notwendig, sondern darüber hinaus auch hinreichend für die Induktion ektopen kardialen Gewebes in Vertebraten ist, wobei die Übertragung des Überexpressionsansatzes auf ES-Zellen in einer stark erhöhten Bildung kardiovaskulärer Zelltypen resultiert, deren natürliche Funktionalität auf der Ebene der mRNA und auf der Proteinebene sowie in elektrophysiologischen Experimenten gezeigt wurde. Letztere ließen nach MesP1-Induktion alle vier für ES-Zellen beschriebenen Subtypen von Kardiomyozyten erkennen.

Mittels biochemischer Analysen konnte im weiteren Verlauf *Dickkopf-1* (Dkk-1) als direktes Zielgen von MesP1 definiert werden, sodass sich eine übergeordnete Funktion von MesP1 innerhalb einer Signaltransduktionskaskade zeigte, die letztendlich zu einer Blockade des kanonischen wnt-Signalweges durch Dkk-1 führt. Dabei konnten diese Befunde durch sowohl im Wildtyp als auch in MesP1/2-Doppel-knock-out-Embryonen durchgeführte *In-vivo*-Experimente bestätigt werden. Mittels Reporterstudien wurde zudem gezeigt, dass der Dkk-1-Promotor direkt durch den Transkriptionsfaktor MesP1 aktiviert wird, wobei sich schließlich im Zeitverlauf ergab, dass für die Induktion kardiovaskulärer Vorläuferzellen durch MesP1 die vorherige Bildung nativen Mesoderms notwendig ist.¹³

Die Generierung nicht nur allgemein von Herzmuskelzellen, sondern vielmehr von spezifischen Subtypen kardiovaskulärer Zellen für individuelle Anwendungen erscheint hier als langfristiges Ziel, wobei frühe kardiovaskuläre Vorläuferzellen bedeutsam für höchst innovative Ansätze werden könnten, wie z. B. die Wiederbesiedelung dezellularisierter Herzen¹⁴ mit dem Ziel, das gesamte Myokard mitsamt seinem Gefäßsystem zu rekonstituieren. Weil darüber hinaus davon ausgegangen werden kann, dass eine direkte Zelltransplantation in die Infarktregion eher von der Verfügbarkeit spezifischer ventrikulärer Zel-

len abhängig sein wird denn von allgemeinen Progenitorzellen, wurden analog zu MesP1¹⁵ experimentelle Arbeiten mit dem Transkriptionsfaktor Nkx2.5¹⁶ durchgeführt, der für die Spezifizierung eben jener ventrikulären Kardiomyozyten essenziell ist.¹⁷ Hinsichtlich der kardialen Differenzierung verhielten sich die Nkx2.5 programmierten Zellen ähnlich wie die oben für MesP1 beschriebenen. Dies spielte sich in etwa um den Faktor 5 vermehrten, spontan kontrahierenden Arealen sowie im vermehrten Auftreten verschiedener Herzmuskelmarker wider, jedoch wurde im Gegensatz zu den Arbeiten mit MesP1 kein erhöhtes Auftreten von endothelialen Progenitorzellen gefunden.¹⁸ Dieser Unterschied bestätigt, dass MesP1 die gesamte kardiovaskuläre Vorläuferzellpopulation induziert,¹⁹ während Nkx2.5 auf einer untergeordneten Hierarchieebene die Differenzierung von spezifischen Kardiomyozyten reguliert. Elektrophysiologische Untersuchungen ergaben zudem gravierende Unterschiede hinsichtlich der quantitativen Verteilung der kardiomyozytären Subtypen, wobei MesP1 das Auftreten früher bzw. intermediärer Kardiomyozyten förderte, wohingegen Nkx2.5 in beinahe 80 % der Fälle zu terminal differenzierten, ventrikulären Zellen führte. Diese Ergebnisse haben also erstmals die prinzipielle Machbarkeit einer spezifischen Programmierung pluripotenter Zellen in Richtung kardiovaskulärer Subtypen ohne Beeinträchtigung ihrer Funktionalität aufgezeigt.

Was die oben erwähnte Selektion und Aufreinigung von Kardiomyozyten bzw. deren Subtypen anbelangt, so steht im Moment kein geeigneter, d. h. hochspezifischer Oberflächenmarker zur Verfügung, der endogen, also von der Zelle selbst, exprimiert wird,²⁰ weshalb die Markierung und Isolierung stabil transfizierter ES-Zellen mithilfe einer zellschonenden und zeitsparenden magnetischen Zellsortierung (MACS) entwickelt wurde,²¹ welche auf der Transfektion embryonaler Stammzellen mit dem nicht immunogenen hu-

manen CD4⁺-Oberflächenmolekül, dessen intrazelluläre Domäne deletiert wurde,²² und der anschließenden Selektion über magnetisch gekoppelte Antikörper gegen besagtes Oberflächenmolekül basiert.

Diese sog. MACS-Technik lässt sich also als Instrument zur zellschonenden Selektion bestimmter aus ES-Zellen differenzierter Subtypen über spezifische Promotoren nutzbar machen. Wie gezeigt werden konnte, wird vor diesem Hintergrund auch das Problem einer möglichen Kontamination mit endogenen CD4-exprimierenden Zellen vermieden, weil das verwendete Markergen CD4 ausschließlich in Zellen des Immunsystems exprimiert wird.²³ Die Aufreinigung war unabhängig vom Differenzierungszustand und ergab für sehr niedrige Ausgangspopulationen (0,6 %) Reinheiten von über 95 %.²⁴

Der Ansatz zur Markierung und Isolierung kardiovaskulärer Vorläuferzellen lässt sich in diesem Zusammenhang möglicherweise ausweiten auf Promotoren für bestimmte andere Oberflächenmoleküle wie beispielsweise den Promotor für Connexin 40 (Cx40),²⁵ wobei Arbeiten hierzu in *Cells Tissues Organs* publiziert wurden.²⁶ Als Kontrollsystem für die Spezifität des generierten Promotor-Konstruktes wurden *Xenopus*-Embryonen gewählt, die mit Cx40-EGFP-DNA injiziert wurden.²⁷ Nach der manuellen Anreicherung stark Cx40-EGFP-positiver *embryoid bodies* während der ES-Zelldifferenzierung fanden sich kardiovaskuläre Strukturen um den Faktor 3 vermehrt sowie spezifisch in den Arealen der EGFP-Expression.²⁸ Diese Arbeiten haben also die prinzipielle Eignung des Cx40-Promotors zur Markierung und Aufreinigung kardiovaskulärer Progenitorzellen gezeigt. In einem nächsten Schritt erfolgt die Übertragung des Promotorkonstruktes auf die oben beschriebene, CD4- basierte magnetische Zellsortierung,²⁹ wofür bereits die entsprechenden Plasmidkonstrukte generiert wurden.

Die Arbeiten zur Entschlüsselung der Funktion von MesP1³⁰ und der Vergleich der MesP1-basierten ES-Zellprogrammierung mit derjenigen von Nkx2.5 geben also in der Zusammenschau mit publizierten Arbeiten anderer Gruppen³¹ einen Hinweis darauf, dass MesP1 einen Schlüsselfaktor darstellt, dessen transiente, d. h. vorübergehende Expression mit der kardiovaskulären Entwicklung im Embryo sowie in ES-Zellen konsistent einhergeht. Der MesP1-Promotor stellt also einen weiteren Schlüsselfaktor für die Markierung und Isolierung kardiovaskulärer Vorläuferzellen dar.

Die Übertragung des CD4-basierten MACS-Verfahrens führte in den durchgeführten Experimenten zu Zellpopulationen von über 97 % Reinheit,³² in denen verstärkt kardiovaskuläre Differenzierung beobachtet werden konnte, wobei dieses Phänomen durch das um den Faktor 10 vermehrte, spontane Auftreten schlagender Areale sowie in mRNA- und Proteinexpressionsanalysen seine Bestätigung fand. Die Ergebnisse belegen erneut die zentrale Rolle von MesP1 bei der Induktion der frühesten, noch multipotenten kardiovaskulären Vorläuferzellen, da nach der MACS-Aufreinigung über den MesP1-Promotor die Zellen aller drei kardiovaskulären Entwicklungslinien (Kardiomyozyten, Endothelzellen und glatte Muskelzellen) bis zu zehnfach vermehrt auftreten. Diese aufgereinigten kardiovaskulären Progenitorzellen scheinen somit für Zelltransplantations- und Tissue-Engineering-Ansätze äußerst geeignet zu sein. Mit der Injektion von Kardiomyozyten in die Periinfarktregion von Maus Herzen nach LAD-Ligatur konnte vor Kurzem begonnen werden, wobei die Auswertung hinsichtlich einer Pumpfunktionsverbesserung mittels Mikrokathetersystem³³ sowie nach Entnahme der Herzen mit immunhistochemischen Methoden vorgenommen wird.

Neben diesen präklinischen Studien werden grundlagenwissenschaftliche Ansätze zur weiteren Entschlüsse-

lung der molekularen Hierarchien im Kontext von MesP1 eine wichtige Voraussetzung für die Generierung kardialer Zelltypen auch aus adulten humanen Stammzellen bilden, wobei davon ausgegangen werden kann, dass dies weitere interessante Erkenntnisse zur Regulation der kardiovaskulären Stammzellendifferenzierung und zur Nutzbarmachung pluripotenter Zellen bei der Therapie degenerativer Herzkrankungen erbringen wird.

Der menschliche Organismus verfügt auch nach der Geburt noch über eine stattliche Anzahl an Zellen mit großem Regenerationspotenzial. Allerdings sind diese im Gegensatz zu ihrem embryonalen Pendant als adulte Stammzellen bezeichneten Entitäten in ihrer Entwicklung bereits so weit fortgeschritten, dass sie bestenfalls als multipotente Regeneratorzellen bezeichnet werden können – was im Falle einer leukämischen Erkrankung (um bei diesem Beispiel zu bleiben) aber auch durchaus hinreichend erscheint. Die Hoffnung, man könne bei dieser zweifellos ethisch umstrittenen Forschung die humanen embryonalen Stammzellen durch eben diese adulten Stammzellen ersetzen, hat sich aber dennoch im Laufe der Zeit mehr und mehr zerschlagen. Denn erstens sind diese Zellen für ein grundsätzliches Verständnis der frühen Entwicklungsvorgänge bereits zu weit in ihrem Differenzierungsprozess fortgeschritten; und zweitens haben zahlreiche Versuche auf dem Gebiet der kardialen Stammzellforschung gezeigt, dass sich diese Zellen zwar durchaus bis zu einem gewissen Grad für die Therapie beispielsweise der ischämischen Kardiomyopathie eignen, dass hier aber anscheinend eher parakrine (d. h. auf Sekretion positiv wirkender Substanzen beruhende) und anti-apoptotische (d. h. den Zelluntergang verhindernde) Effekte ausschlaggebend sind und weniger die direkte Transdifferenzierung der eingewanderten adulten Zellen in Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) – was aber eine grundsätzliche Bedingung der Möglichkeit des

Gewebeersatzes darstellt.³⁴ Auch die Transplantation dieser Zellen in das beschädigte Gebiet über bestimmte Kathetersysteme führt beim Menschen zu zwar nur geringen, aber immerhin feststellbaren Verbesserungen der Auswurf-fraktion des Herzens nach einem Myokardinfarkt.³⁵ Zu einem grundsätzlichen Verständnis der biochemischen Vorgänge und damit zu einer Weiterentwicklung des Tissue Engineerings können diese Zellen aber zum jetzigen Zeitpunkt wenig beitragen.

Einen Ausweg aus dem Dilemma zwischen der Notwendigkeit der Grundlagenforschung an embryonalen Stammzellen (und damit auch an humanen embryonalen Stammzellen) einerseits und dem ethischen Konflikt andererseits, der durch die Herstellung dieser humanen embryonalen Stammzelllinien aus menschlichen Embryonen entsteht, scheinen die jüngst entwickelten sog. induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) darzustellen.³⁶ Im Jahre 2006 ist es erstmals gelungen, in Mäusen Stammzellen mit pluripotentem Charakter, den embryonalen Stammzellen also unmittelbar ähnlich, aus bereits end-differenzierten Zellen durch Einschleusung (Transfektion) vier verschiedener Gene, die in der frühen Embryonalentwicklung eine entscheidende Rolle für die Zellvermehrung spielen, zu erzeugen. Ein Jahr später melden dieselben Wissenschaftler die Herstellung induzierter pluripotenter Stammzellen aus der Hautzelle einer 36-Jährigen.³⁷ Waren embryonale und adulte Stammzellen noch intrinsisch, d. h. von sich aus, pluribzw. multipotent, so muss im Zusammenhang mit den induzierten Stammzellen von einer extrinsischen Pluripotenz, d. h. von einer von außen zugeführten Eigenschaft, welche die Zelle von sich aus nicht oder nicht mehr hat, gesprochen werden. In diesem Fall erfolgt die Erzeugung der Eigenschaft also durch Neuexpression bestimmter Gene, wobei es keinen Unterschied macht, ob die betreffenden Gene einmal in der Zelle aktiv waren oder nicht: Aus-

schlaggebend ist allein die Tatsache, dass die einzelne Zelle im physiologischen Ablauf ihres Lebens diese Gene von sich aus nicht mehr aktivieren kann. Die Integration der Gene in das „Wirtsgenom“ der verwendeten Hautzelle erfolgte anfangs über lentivirale Vektoren (dessen bekanntester Vertreter wohl das HI-Virus sein dürfte). Das wird jedoch gemeinhin als problematisch angesehen, da niemand genau sagen kann, welche Auswirkungen diese virale DNA, die ja zufällig an irgendeiner Stelle im Genom eingebaut wird, in der humanen Zelle haben wird. Darüber hinaus handelte es sich bei *c-myc*, *Klf4* oder *Oct4* bei ektopter Expression um Dysplasie-verursachende Muster, um Gene also, welche u. a. auch dafür verantwortlich sind, dass sich entartete Krebszellen ungehindert und ungerichtet vermehren können. Der Fokus der Forschung lag also im Folgenden darauf, erstens die viralen Vektoren und zweitens diese Protoonkogene, also die potenziell krebs-erregenden Muster, im Ablauf der Induktion von Pluripotenz zu ersetzen. Dies gelang bis dato in unterschiedlichen Ansätzen,³⁸ sodass nun Pluripotenz auch allein durch Einschleusung bestimmter Proteine in die Wirtszelle induziert werden kann – wobei angemerkt werden muss, dass der Wirkungsgrad dieser Methode wesentlich geringer ist als derjenige der viralen Transfektion. Jüngst erschienen nun auch verschiedene Artikel in führenden Fachzeitschriften,³⁹ die zeigen konnten, dass das Alter der enddifferenzierten somatischen Zelle, die für die Induktion der Pluripotenz Verwendung findet, nicht nur für die Erfolgsrate bei der Reprogrammierung eine wesentliche Rolle spielt, sondern auch für genetische Instabilitäten verantwortlich ist. (Solche Instabilitäten waren ja im Übrigen auch der Grund dafür, dass das Klonschaf Dolly sehr früh und multimorbide verstorben ist.) Sollten sich diese Erkenntnisse bestätigen, wäre damit eine Limitation im therapeutischen Gebrauch der induzierten pluripotenten Stammzellen ge-

geben, die in der Methodik selbst läge und damit (wenn überhaupt) nur sehr schwer zu beheben wäre. Die Patienten, die für einen Gewebeersatz gleich welcher Art infrage kämen, weil sie an einer chronischen Erkrankung leiden, sind nämlich in der Regel alt – was wiederum bedeutet, dass von diesen Patienten nicht einfach eine (natürlich ebenfalls alte) Hautzelle entnommen und umprogrammiert werden kann, eben wegen der dabei auftretenden genetischen Instabilitäten. Der Ausweg, nun einfach eine der vorhandenen adulten Stammzellen zu nehmen, die ja auch im hohen Alter noch vorhanden sein sollten, bietet sich nur auf den ersten Blick an: Denn diese Zellen sind eben erstens auch alt, und zweitens gibt es sie nur noch sehr vereinzelt. Je jünger eine Zelle also ist, desto leichter lässt sie sich reprogrammieren, und desto leichter kann sie diesen Status der „Jugendlichkeit“ auch erhalten. Das führt aber wiederum auf das ursprüngliche Problem der möglichen Quellen für diese Art von Zellen zurück, da es offensichtlich ist, dass die geeignetsten Ressourcen wiederum im sich entwickelnden Embryo zu finden sind – wobei dann auch auf den Schritt der Induktion von Pluripotenz verzichtet und gleich auf embryonale Stammzellen zurückgegriffen werden könnte. Dennoch bleiben individuelle, also patientenspezifische Therapieansätze auch weiterhin eines der großen Ziele und somit sozusagen der Goldstandard in der Forschung mit Stammzellen, an dem sich alle Fortschritte messen lassen müssen. Im Juni 2009 meldete denn auch eine spanische Forschergruppe, dass es ihr gelungen sei, in somatische Zellen von Patienten, die an der sog. Fanconi-Anämie (einer seltenen Erbkrankheit, die u. a. die roten und weißen Blutzellen betrifft) leiden, Pluripotenz zu induzieren, wobei diese iPS-Zellen anschließend in gesunde Vorläufer der Blutzelllinien weiterentwickelt werden konnten.⁴⁰ Angemerkt sei hier allerdings, dass die Patienten, von denen diese Zellen entnommen wurden,

durchweg jung sind (was uns auf das oben beschriebene Problem zurückwirft) und dass eine Entwicklung dieser reprogrammierten Zellen in Patienten, v. a. in höheren Zellpassagen, noch unbekannt ist.

Die iPS-Zellen stellen also durchaus eine Alternative in der Erforschung der embryonalen Zusammenhänge dar. Langfristig könnten sie für die ethischen und immunologischen Probleme, die als die beiden wesentlichen Schwierigkeiten mit den embryonalen Stammzellen verbunden sind, eine Lösung bieten.

II. Gesetzliche Bestimmungen zur Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland

Das Embryonenschutzgesetz (EschG), das am 1. Januar 1991 in Kraft getreten ist, regelt vor allem die Anwendung bestimmter künstlicher Fortpflanzungstechniken und die Verwendung der zum Zwecke der Schwangerschaft einer Frau künstlich erzeugten Embryonen. Ein Embryo im Sinne dieses Gesetzes ist „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“ (§ 8 Abs. 1 EschG). So wird nach § 1 EschG bestraft, „(1) [...] 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 [...]. (2) Ebenso wird bestraft, wer 1. künstlich bewirkt, dass eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle eindringt, oder 2. eine mensch-

liche Samenzelle in eine menschliche Eizelle künstlich verbringt, ohne eine Schwangerschaft der Frau herbeiführen zu wollen, von der die Eizelle stammt.“ Darüber hinaus sind reproduktives Klonen und Chimären- bzw. Hybridbildungen, also die Herstellung eines Zellverbandes aus unterschiedlichen Erbinformationen unter Verwendung mindestens eines menschlichen Embryos, grundsätzlich verboten und strafbar (vgl. § 7 Abs. 1 EschG).

Im Jahre 2000 beantragte der Bonner Nervenforscher Oliver Brüstle bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, embryonale Stammzellen für seine Projekte importieren zu dürfen, und berief sich dabei auf eine Lücke im EschG: Dieses verbietet es zwar grundsätzlich, Embryonen zum Zwecke der Forschung in Deutschland herzustellen, regelt den Import im Ausland erzeugter Embryonen aber nicht explizit. Die daraufhin entstandene öffentliche Diskussion führte schließlich 2002 zur Verabschiedung des Gesetzes zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen, kurz Stammzellgesetz (StZG). Das Ziel des 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“ (§ 1 StZG). Demnach ist der Import ausländischer embryonaler Stammzellen grundsätzlich untersagt und ausschließlich zu dem Zwecke der Beantwortung hochrangiger wissenschaftlicher

Fragestellungen erlaubt, die anderweitig, also unter Verwendung anderer Methoden und Ressourcen, nicht geklärt werden können (§§ 5–6 StZG), wobei embryonale Stammzelllinien nur dann nach Deutschland eingeführt werden dürfen, wenn sie im Ausland in Übereinstimmung mit den dort geltenden Rechtsnormen vor dem 1. Januar 2002 in medizinischer Indikation erzeugt und als sog. überzählige Embryonen der Frau nicht implantiert wurden und wenn für die Überlassung der embryonalen Stammzellen kein Entgelt oder sonstiger geldwerter Vorteil gewährt wurde (vgl. § 4 Abs. 2 StZG). Aufgrund der multiplen genetischen und chromosomalen Aberrationen und Verunreinigungen, die mittlerweile in den vor dem Stichtag produzierten Stammzelllinien vorhanden sind⁴¹ – was sie wiederum für die Forschung unbrauchbar macht –, wurde im Jahre 2008 der Stichtag einmalig auf den 1. Mai 2007 verlegt.

Damit versuchte der Gesetzgeber also, einen Kompromiss herzustellen zwischen der unbedingten und vorbehaltlos zu achtenden, durch Art. 1 GG garantierten Würde eines jeden Menschen auf der einen Seite (denn was sollte ein humaner Embryo anderes sein als ein in seiner konkreten Ausgestaltung wie auch immer geartetes menschliches Wesen, sodass die Instrumentalisierung des Embryos zur Erreichung eines anderen Zweckes von vornherein ausgeschlossen ist?) und der vom Staat zu gewährenden und sicherzustellenden Freiheit der Forschung nach Art. 5 Abs. 3 GG auf der anderen Seite (denn auch diese ist ja ein Grundrecht, bei dem die Verfassung keinen Gesetzesvorbehalt vorsieht, sodass es lediglich durch gleich- oder höherrangiges Verfassungsrecht, insbesondere durch Art 1. GG, beschränkt werden kann).

Der Kernpunkt in der rechtlichen Diskussion um die Forschung an humanen embryonalen Stammzellen ist also nicht die Frage danach, ob es sich bei einem mensch-

lichen Embryo um ein Wesen handelt, dem nach Art. 1 GG Würde zugesprochen werden kann. Diese Frage ist nämlich bereits positiv beantwortet: Der humane Embryo ist nach deutschem Verfassungsrecht unbedingt schützenswert – und eben deshalb wurde das Embryonenschutzgesetz ja erarbeitet und in Kraft gesetzt. Die Entscheidung dafür, dass auch der menschliche Embryo eine Würde besitzt, ihm also schlechterdings der Status eines menschlichen Wesens zukommt, wird mittlerweile sowohl in der rechtlichen als auch in der philosophischen und theologischen Diskussion anerkannt und nicht mehr ernsthaft infrage gestellt. Als Folge des Embryonenschutzgesetzes und des Stammzellgesetzes dürfen in Deutschland also auch nur befruchtete Eizellen eingefroren werden, bei denen noch keine Kernverschmelzung stattgefunden hat, die sich also im Vorkernstadium befinden, da es sich nur in diesem Fall nicht um einen Embryo im Sinne des Gesetzes handelt. Wären die beiden Kerne von Ei- und Samenzelle nämlich bereits miteinander verschmolzen, wäre der Embryo nach Art. 1 GG unbedingt schützenswert. Wenn nun aber die Würde eines Menschen ein unbedingtes Gut ist – d. h. *per se*, ohne einen Vorbehalt, von dem ein Mehr oder Weniger dieser Würde abhinge – und wenn dem menschlichen Embryo nach der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle diese Würde zugesprochen wird, so ist nicht ersichtlich, warum ein außerhalb des Geltungsbereichs des Grundgesetzes hergestellter Embryo anders behandelt werden sollte – gerade auch was die Forschung an ihm betrifft – als ein in Deutschland hergestellter Embryo. Durch das Stammzellgesetz, das „inländische“ und „ausländische“ Embryonen ja in gewisser Weise ungleich behandelt, wird also ein neues Problem überhaupt erst heraufbeschworen. Und die Verlegung des Stichtages bringt in diesem Zusammenhang nicht mehr Klarheit, sondern führt die ursprüngliche Konzeption, die bereits in der ersten Fassung des Stammzell-

gesetzes auf ihre Stringenz hin zu untersuchen wäre, gänzlich *ad absurdum*.

Die Auseinandersetzung mit den deutschen Gesetzen zum Schutze des humanen Embryos und zur Regelung der Stammzellforschung kann und muss sich also in einem tiefer gehenden Schritt darum bemühen, über einige Punkte größere Klarheit zu schaffen: (1) über die Frage nach dem praktischen Umgang mit diesem Embryo, dem sozusagen als exemplarischem Repräsentanten der Menschheit überhaupt Würde zukommt; (2) über die Frage, welche praktische Konsequenzen sich aus dieser Würde des Embryos ergeben; und (3) über die Frage, wie der Begriff der Würde überhaupt in seiner Absolutheit einerseits und in seiner handlungsleitenden Funktion andererseits zu verstehen ist.

III. Eine Frage des Glaubens – moderne Stammzellforschung im Spiegel der römisch-katholischen Theologie

Die theologische Herangehensweise an Problematiken und Fragestellungen ist geprägt von dem Verweis auf fundamentale, unumstößliche Wahrheiten, die sogenannten Dogmen. Die Würde des Menschen als Geschöpf und gleichzeitig Ebenbild Gottes stellt in diesem Zusammenhang eine zentrale Aussage eines Redens über Gott und die Welt dar, das geprägt ist „von der unbedingten Achtung, die jedem Menschen in allen Momenten seines Daseins geschuldet ist, sowie vom Schutz der spezifischen Eigenart der personalen Akte, die das Leben weitergeben“⁴² da in ihnen der göttliche Schöpfungsakt gleichsam im Geschöpf selbst als einem Mitarbeiter an der Schöpfung nachvollzogen wird. Im theologischen Kontext bezeichnet die Rede von der Würde eines jeden Menschen nicht nur einen formalen Begriff, sondern referiert auf die Personalität des

Göttlichen. Es geht dabei um die Unbedingtheit menschlichen Lebens in seinem Angenommensein von Gott in einem positiven Akt der Liebe, der sich widerspiegelt in den Beziehungen der Menschen zu Gott und untereinander – und deshalb soll der Mensch in seinem Mensch-Sein und um seiner selbst willen frei sein von jeder Verzwecklichung und Nutzbarmachung. Die Tatsache, dass „Würde [...] jedem einzelnen Menschen in gleicher Weise zu [kommt] [...] [und somit auch] nicht vom Plan der Eltern, vom gesellschaftlichen Stand, von der Bildung oder vom physischen Entwicklungsstand ab[hängt]“⁴³ ist als Konstante menschlichen Lebens nicht nur theologisch anerkannt, sondern gilt in allen freien Gesellschaften als oberstes Gut. Dieses Gut kann darum letztendlich nicht mit rein pragmatischen Überlegungen begründet werden und somit bloß subjektiv sein. Denn solche Überlegungen sind ja (wie sich auch im beispielhaften Falle der Forschung an humanen embryonale Stammzellen zeigt) stets von der aktuellen Entwicklungen des jeweils Machbaren, also dem technischen Fortschritt, abhängig und damit einer Variabilität unterworfen, die sich mit der Allgemeingültigkeit und dem Absolutheitsanspruch der Würde des Menschen nicht verträgt. Außerdem ist leicht ersichtlich, dass in unterschiedlichen Gesellschaften zu verschiedenen Zeiten jeweils etwas anderes als nützlich galt – ganz abgesehen von der Frage, wem der jeweilige Nutzen zugutekommt und wer das Urteil über den zu erreichenden Nutzen zu sprechen hat. Würde ist aber in einem zweiten Schritt, nämlich nach der Verankerung im Absoluten, zu einem durchaus inhaltlichen Begriff geworden, der jedem Menschen (also jeder konkreten Entität, die auf die abstrakte Entität „Mensch“ referiert) zugesprochen werden muss: Sonst wären ja beispielsweise Gerichtsverhandlungen zu Menschenrechtsverletzungen rational nicht zu rechtfertigen, weil ein objektives Kriterium, welche Handlungen mit der

Menschenwürde vereinbar sind und welche nicht, überhaupt nicht angegeben werden könnte. Wenngleich jeder Einzelne bis zu einem gewissen Grad je andere konkrete Wertvorstellungen mit dem Begriff „Würde“ verbindet, so kann dies doch nicht darüber hinwegtäuschen, dass der zentrale Charakter der Würde ein unbedingter, mithin also objektiver ist. Es wurde bereits gezeigt, dass sich dieses Fundament in besonderer Weise in der deutschen Verfassung wiederfindet. Die Würde bedarf also einer Verankerung im Absoluten, die in der römisch-katholischen Theologie immer und vordringlich als Verankerung in Gott verstanden wird. Die Kongregation für die Glaubenslehre kommt nun in ihrer im September 2008 veröffentlichten Instruktion *Dignitas Personae* zu dem mit der katholischen Lehrtradition übereinstimmenden Schluss, dass aufgrund dieser Fundierung der Würde jedes Menschen, die unabhängig von Rasse, Klasse und Stand, aber auch unabhängig von der konkreten physischen Ausgestaltung und dem Vermögen des Einzelnen ist, erstens „alle Techniken der heterologen künstlichen Befruchtung sowie die Techniken der homologen künstlichen Befruchtung, die den ehelichen Akt ersetzen, auszuschließen [sind]“. Zulässig sind hingegen Techniken, die sich „als Hilfe für den ehelichen Akt und für dessen Fruchtbarkeit erweisen“.⁴⁴ *In-vitro*-Fertilisationen stellen damit einen in sich abzulehnenden Akt dar, der eine „bloß instrumentelle Behandlung der Embryonen“⁴⁵ und sehr oft die „willentliche Beseitigung von Embryonen mit sich bringt“⁴⁶ Bereits in der lehramtlichen Instruktion *Donum Vitae* wurde erörtert, dass die „Kryokonservierung [als] unvereinbar mit der Achtung, die den menschlichen Embryonen geschuldet ist“⁴⁷ angesehen werden muss und deshalb die „Vorschläge, diese Embryonen für die Forschung zu verwenden oder für therapeutische Zwecke einzusetzen“⁴⁸ unannehmbar seien. Die vonseiten der Forscher vorgetragene Auffassung,

man könne doch diejenigen Embryonen, die aufgrund einer Überproduktion kryokonserviert werden mussten (wobei in Deutschland diese im Vorkernstadium eingefrorenen Entitäten vor dem Gesetz keine Embryonen sind) zur Herstellung neuer embryonaler Stammzelllinien verwenden, ist damit vor dem Hintergrund der katholischen Theologie nicht legitim, da diese Kryokonservierung eine „faktisch irreparable Situation der Ungerechtigkeit“⁴⁹ darstelle, die nicht dadurch behoben oder verbessert werden könne, dass versucht werde, aus dieser faktischen Situation noch einen größtmöglichen Nutzen zu gewinnen.

„Die Herstellung von Embryonen mit der Absicht, sie zu zerstören, auch wenn man dadurch Kranken helfen möchte, ist mit der Menschenwürde vollkommen unvereinbar.“⁵⁰ Die Methode der Güterabwägung ist also in diesem Falle nicht anwendbar, da die Würde des Menschen *a priori* unantastbar ist – während eine Abwägung einzelner Güter nur dann stattfinden kann, wenn die Entscheidung zwischen Alternativen getroffen werden muss, die zwar nicht alle gleich gut, alle doch zumindest grundsätzlich gut sind. In diesem Falle wäre jedoch die Entscheidung zuungunsten der Menschenwürde (bzw. zugunsten derjenigen Alternative, die eine Missachtung der Menschenwürde mit sich brächte) *eo ipso* sittlich schlecht und damit nicht mehr wählbar.

„Die Entnahme von Stammzellen aus dem lebendigen menschlichen Embryo führt unvermeidlich zu seiner Vernichtung und ist deshalb in schwerwiegender Weise unerlaubt.“⁵¹ Damit ist vonseiten der katholischen Theologie eine Forschung an humanen embryonalen Stammzellen grundsätzlich ausgeschlossen.

Wir sehen also, dass der Begriff des Menschen untrennbar mit dem Begriff der Würde verbunden, die ihm als ein essenzielles Charakteristikum zukommt, da ansonsten für jedes einzelne Individuum stets neu in einer konkreten Situation entschieden werden müsste, ob ihm nun Würde

zugesprochen werden könne oder nicht, und da dieses Urteil immer nur subjektiv sein könnte. Besitzt der Mensch aber eine fundamentale Würde – die gewiss inhaltlich immer neu konkretisiert werden muss –, so ist diese auch schützenswert (wobei für diese Folgerung eine inhaltliche Definition des Begriffes noch nicht einmal unbedingt notwendig erscheint). Der bereits im rechtlichen Bereich aufbrechende Konflikt erreicht nun aber in den Auslegungen der römisch-katholischen Theologie keine neue Dimension seiner Radikalität, schon gar keine inhaltliche, sondern nur einen Höhepunkt. Dieser Konflikt ist nun sicherlich nicht dadurch zu lösen, dass dem Embryo seine Würde abgesprochen wird – denn dann müsste man ihm auch den Status des Mensch-Seins absprechen, und in einem weiteren Schritt müsste geklärt werden, welchen anderen Status als den des Menschen dieser Embryo denn dann hätte bzw. wie man den Schritt von etwas ganz anderem (wie auch immer es geartet sei) zu einem menschlichen Embryo vernünftigerweise auffassen könnte und wann bzw. unter welchen Bedingungen diese Metamorphose stattfinden sollte.

Das eben Gesagte ist wohl in seiner Argumentation, mag sie nun theologisch oder juristisch sein, für die überwiegende Mehrheit aller Beteiligten – also der Mediziner, der Naturwissenschaftler, der Theologen, der Philosophen, der betroffenen Eltern etc. – nachvollziehbar und hinreichend akzeptabel. Der Grund dafür, dass sich Theologie und Naturwissenschaft dennoch so weit voneinander entfernt haben, liegt also wohl eher darin, dass der Naturbegriff, den Theologen und Naturwissenschaftler gleichermaßen verwenden, sich im Laufe seiner Entwicklung gewandelt hat – mit der Folge, dass die Theologie eines meint, wenn sie sich auf die Natur beruft, und die Naturwissenschaft (wobei es auch hier bereits innerhalb der Disziplin Nuancen und Schattierungen im Verständnis des Be-

griffs gibt) etwas anderes. Hier kann die Philosophie einen klärenden Beitrag leisten, logische Fehlschlüsse aufzeigen und Hilfestellungen bieten.

IV. Der Beitrag der Philosophie – ethisches Dilemma und Fortschrittsglaube

Schon allein die sprachlichen Unschärfen in den bisherigen Diskussionen liefern einen hinreichenden Beweis dafür, dass eine grundsätzliche Auseinandersetzung mit der Thematik der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen, die (wie oben dargestellt) aus der Sicht der Wissenschaft zur Klärung zentraler Fragen unbedingt notwendig ist, ein tieferes Verständnis der einzelnen Argumente erfordert und nicht mit dem bloßen Hinweis auf die Nützlichkeit bzw. Überflüssigkeit dieses Forschungszweiges gelöst werden kann (zumal ein Verweis auf die Zukunft sowohl für die Befürworter als auch für die Gegner dieser Forschung keinen Beweis, ja noch nicht einmal ein Argument darstellt).

Wichtiger scheint es vielmehr zu sein, die grundsätzlichen Argumentationslinien aufzuzeigen, die sich bei dieser Thematik bieten. Dies muss aber so durchgeführt werden, dass die jeweiligen Prämissen nicht selbst schon so viel Widerstand hervorrufen, dass eine Einigung von vornherein ausgeschlossen erscheint; keine Seite darf so sehr ihrem eigenen Sprachspiel oder Paradigma verhaftet sein, dass bereits auf der bloß begrifflichen Ebene keine Verständigung möglich ist. Was nützt, wäre vielmehr der offene Diskurs im Sinne von Habermas, und es erscheint offenkundig, dass die Philosophie als voraussetzungslose, idealerweise nur auf den Prinzipien der Logik, des Verstandes und der Vernunft beruhende Wissenschaft in besonderer Weise geeignet ist, diesen Diskurs zu leisten.

Zunächst einmal sei hier beispielhaft der oben bereits erwähnte Begriff der Natur angeführt, um die Problematik unterschiedlicher Begriffsinhalte und die Gründe, warum sich die Philosophie an diesem Diskurs beteiligen muss, darzustellen. Sieht sich die Theologie noch weithin in der Scholastik verhaftet (zumindest was den Naturbegriff in Fragen der Moral betrifft, also die eine Hierarchie implizierenden Begriffe der schaffenden Natur und der erschaffenen Natur), ist in den Naturwissenschaften mit „Natur“ zunächst einmal all jenes gemeint, was den (uns bekannten) Naturgesetzen gehorcht. Wenn also im theologischen Sinne etwas gegen die Natur gerichtet ist, ist es nicht etwa außerhalb der Naturgesetze stehend und damit widersinnig, sondern verstößt vielmehr gegen die in der Natur festgelegte göttliche Ordnung: Der Mensch als Teil der erschaffenen Natur maßt sich in ungebürender Weise einen Eingriff in nur dem Schöpfer zukommende Akte an. Nun ist freilich auch für einen Naturwissenschaftler der Naturbegriff nicht vollkommen wertfrei. Denn rein naturwissenschaftlich wird zwar nur das anerkannt, was empirisch (im Sinne eines Experimentes) gezeigt werden kann (wie immer das wissenschaftstheoretisch genau zu verstehen ist). Dasjenige, wofür das gilt, wird dann aber nicht nur als richtig, sondern auch als gut im Sinne eines Wertbegriffes angesehen, wohingegen alles, was nicht empirisch bewiesen werden kann, als deutlich schwächer und damit eben auch schlechter erscheint. Dass hier selbstverständlich auf beiden Seiten Nuancierungen und Schattierungen anzutreffen sind, sei explizit erwähnt – zur Beschreibung der Sachlage mag diese Gegenüberstellung aber genügen: Es ist jedenfalls leicht zu erkennen, dass vor diesem Hintergrund Missverständnisse und Probleme auf der Ebene der sprachlichen Verständigung sozusagen notwendigerweise impliziert sind. Und hier kann die Philosophie wichtige Ansätze zur Bildung einer gemeinsamen Diskursebene anbieten.

Im Folgenden soll nun kurz konkreter auf mögliche Argumentationslinien in der Diskussion um die Erlaubtheit der Forschung an humanen embryonalen Stammzellen – und nur darum soll es im Weiteren gehen – eingegangen werden. Nachdem der Weg des Utilitarismus bereits ausgeschlossen wurde – erstens aufgrund der praktischen Unmöglichkeit der adäquaten Bestimmung eines wie auch immer gearteten zukünftigen Nutzens, zweitens aber und viel grundsätzlicher aufgrund der Tatsache, dass in diesem Fall (wegen der Absoluteit der Menschenwürde) keine Güterabwägung stattfinden kann –, geht es nun darum, einige grobe Orientierungspunkte für die weitere Diskussion zu gewinnen.

In Bezug auf den Begriff der Würde kann bis jetzt festgehalten werden, dass jedem menschlichen Wesen – ganz gleich, in welchem Stadium seiner Entwicklung es sich befindet – diese Würde grundsätzlich zugesprochen werden muss, da diese untrennbar mit dem Mensch-Sein verbunden ist. Es gibt somit kein Mehr oder Weniger an Würde, und es kann auch keine Gradualisierung in Abhängigkeit von bestimmten Lebensaltern vorgenommen werden: Der Mensch besitzt als Mensch entweder die volle Würde, oder er besitzt sie überhaupt nicht. Als essenzielle Eigenschaft kann dem menschlichen Individuum seine Würde unter keinen Umständen abgesprochen werden.

In einem nächsten Schritt sollen nun die praktischen Konsequenzen aus dieser Art der Verbindung zweier wesentlicher Eigenschaften – Mensch-Sein und Würde – untersucht werden (was ja nichts anderes ist als die Ausarbeitung praktischer und auch praktisch-rechtlicher Konsequenzen für den Umgang mit menschlichem Leben).

Ein Embryo ist in seiner Entwicklung noch unvollständig, besitzt aber bereits die intrinsische Potenz, sich zu einem vollständigen menschlichen Wesen zu entwickeln,

genauso wie aus einem Kind unter normalen Bedingungen irgendwann ein Erwachsener werden wird. Dabei darf der Begriff der Vollständigkeit nicht auf das Vorhandensein aller physischen, psychischen oder intellektuellen Eigenschaften reduziert werden, denn sonst hätten ja bestimmte Individuen schon allein aufgrund ihrer körperlichen Gebrechen keinen Anteil am Mensch-Sein. Es geht vielmehr in erster Linie um universale Eigenschaften als einzelne Exemplifizierungen eines Urbildes. Die in dieser konkreten Entität grundlegende Potenz verpflichtet sozusagen zu ihrer Verwirklichung. Nun ist es aber leicht einsehbar, dass die Potenz zur Menschwerdung nicht in jedem Falle die gleichen Konsequenzen im Sinne einer Verpflichtung zur Verwirklichung einer aktiven Potenz nach sich ziehen kann. Denn im Falle der durch *In-vitro*-Fertilisation erzeugten überzähligen Embryonen würde dies bedeuten, dass jeder befruchteten Eizelle zur Verwirklichung der in ihr grundgelegten Anlagen verholfen werden müsste – eine Konsequenz, die in ihrer Tragweite viel weiter ginge als jede in der Natur (und der Begriff Natur kann hier sowohl theologisch als auch naturwissenschaftlich verstanden werden) vorkommende: Wir wissen ja, dass auch natürlicherweise nur ein gewisser Teil der befruchteten Eizellen zur Einnistung in den Uterus kommt und dass sich auch von diesen nicht alle vollständig weiterentwickeln, sondern manche auch danach noch (aus welchen Gründen auch immer) abgestoßen werden, obwohl allen zunächst der gleiche Anteil am Mensch-Sein zukommt. Der Embryo vor der Nidation besitzt zwar die gleiche Potenz wie der Embryo nach der Einnistung in den Uterus, aber ein bereits eingenisteter Embryo ist in der Überführung dieser Potenz in die Aktualität bereits wesentlich weiter fortgeschritten, nämlich in dem Sinne, dass die Einnistung in den Uterus eine *conditio sine qua non* für die weitere Entwicklung darstellt. Hat der Embryo diese Hürde genommen, besteht

nicht etwa eine größere Verpflichtung zur Achtung seiner Würde – denn die kann nur, wie bereits gezeigt, in jedem Stadium absolut sein –, aber die praktischen Konsequenzen verändern sich von einem bloßen passiven Gewährenlassen hin zu einer Verpflichtung zur aktiven Unterstützung. Dies sieht auch der Gesetzgeber so, denn ab diesem Stadium, also nach der Nidation, beginnen die medizinischen Vorsorgemaßnahmen und die diversen Hilfestellungen für Mutter und Kind.

Der Embryo vor der Nidation kann, obschon er die passive Potenz dazu hat, nicht von sich aus zu einem voll entwickelten Menschen werden, wohingegen der Embryo nach der Nidation diese Potenz bereits aktiv aus sich heraus verwirklichen kann. Eine Unterlassung bestimmter adjuvanter Maßnahmen führt also bei Ersterem notwendig zum Absterben der Frucht, wohingegen sie bei Letzterem im Regelfall keine negativen Konsequenzen zur Folge hat. Nun kann zwar aus den *in vitro* fertilisierten Embryonen ohne die Einpflanzung in den Uterus kein voll entwickelter Mensch werden; das Argument, damit könne man die bereits vorhandenen kryokonservierten Embryonen für zu Forschungszwecken geeignet und verwendbar ansehen, wäre aber trotzdem voreilig, da natürlich weiterhin ein Unterschied zwischen passivem Unterlassen (also Nicht-einpflanzen in den Uterus – wobei zu dessen Gegenteil keinesfalls eine Verpflichtung bestehen kann) und aktiver Nutzbarmachung im Rahmen einer intrinsisch nicht implizierten Vergegenständlichung besteht. Andererseits wird durch die Kryokonservierung ein labiler Schwebestand geschaffen, der langfristig der Abhilfe bedarf.

Die aus Embryonen hergestellten Stammzelllinien, mit denen die Forschung stattfindet, sind aber vom ursprünglichen Embryo insofern gänzlich verschieden, als es sich dabei um bereits dem menschlichen Willen unterworfenen Produkte handelt – deren eigentliche Wesenhaftigkeit al-

lerdings geklärt werden müsste –, da diese Zellen zwar über Pluripotenz verfügen, aus ihnen aber kein kompletter Organismus entstehen kann. Embryonale Stammzellen sind somit zumindest zu einem Teil künstliche Gebilde, die zwar aus einem Embryo heraus entwickelt wurden, letztendlich aber nicht mehr über die dem Embryo wesentlich innewohnende Eigenschaft verfügen, ihre Potenz aktiv verwirklichen zu können. Damit entfällt auch die Eigenschaft der Würde, denn einer Stammzelle als solcher kann ebenso wenig wie einer einzelnen Herzzelle Würde zugesprochen werden. Der Status hat sich also im Übergang vom Embryo hin zu einer bestimmten Stammzelllinie wesentlich verändert, obwohl natürlich der Ursprung dieser Stammzelle immer noch in einem menschlichen Embryo liegt. Der entscheidende Schritt und der problematische Punkt ist also die Herstellung dieser Stammzellen aus menschlichen Embryonen, der Schritt vom Embryo zur Stammzelllinie – und hier zeigen sich das ethische Dilemma und die Notwendigkeit eines offenen Diskurses.

In diesem Beitrag konnte einerseits die Notwendigkeit der Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen gezeigt werden, andererseits wurden die dem Embryo wesentlich zukommenden Eigenschaften rekapituliert, und es wurde darauf hingewiesen, dass sich eine daraus entstandene pluripotente Stammzelle in wesentlichen Charakteristika von dem Embryo unterscheidet. Der Beitrag der Philosophie zur Klärung dieses ethischen Dilemmas wurde betont, und verschiedene Argumentationsweisen wurden dargestellt. Der Beitrag verfolgt nicht das Ziel, abschließende Lösungen zu bieten, sondern auf diejenigen Punkte hinzuweisen, die als kritisch und wesentlich für eine substanzielle Auseinandersetzung mit dieser Problematik erscheinen. Dabei braucht nicht explizit betont zu werden, dass aufgrund der Begrenztheit des zur Verfügung stehenden Raumes nur einzelne Schlaglichter möglich wa-

ren, keine umfassende Behandlung der Problematik.

Literatur

- Askari, A. T. *et al.*: Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. In: *Lancet* 362 (2003), 697–703.
- Azpiazu, N. / Frasch, M.: Tinman and bagpipe: two homeo box genes that determine cell fates in the dorsal mesoderm of *Drosophila*. In: *Genes and Development* 7 (1993), 1325–1340.
- Banito, A. *et al.*: Senescence impairs successful reprogramming to pluripotent stem cells. In: *Genes and Development* 23 (2009), 2134–2139.
- Bodmer, R.: The gene tinman is required for specification of the heart and visceral muscles in *Drosophila*. In: *Development* 118 (1993), 719–729.
- Borchers, A. / David, R. / Wedlich, D.: Xenopus cadherin-11 restrains cranial neural crest migration and influences neural crest specification. In: *Development* 128 (2001), 3049–3060.
- Bretzel, R. G. *et al.*: Islet cell transplantation today. In: *Langenbeck's Archives of Surgery* 392 (2007), 239–253.
- Brunner, S. / Engelmann, M. G. / Franz, W. M.: Stem cell mobilisation for myocardial repair. In: *Expert Opinion on Biological Therapy* 8 (2008), 1675–1690.
- Brunner, S. *et al.*: Erythropoietin administration after myocardial infarction in mice attenuates ischemic cardiomyopathy associated with enhanced homing of bone marrow-derived progenitor cells via the CXCR-4/SDF-1 axis. In: *FASEB Journal* 23 (2009), 351–361.
- Che, J. *et al.*: hNIS-IRES-eGFP dual reporter gene imaging. In: *Molecular Imaging* 4 (2005), 128–136.
- Chen, J. N. / Fishman, M. C.: Zebrafish tinman homolog demarcates the heart field and initiates myocardial differentiation. In: *Development* 122 (1996), 3809–3816.
- Conley, B. J. *et al.*: Derivation, propagation and differentiation of human embryonic stem cells. In: *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 36 (2004), 555–567.
- David, R. / Joos, T. O. / Dreyer, C.: Anteroposterior patterning and organogenesis of *Xenopus laevis* require a correct dose of germ

- cell nuclear factor (xGCNF). In: *Mechanics of Development* 79 (1998), 137–152.
- David, R. / Groebner, M. / Franz, W. M.: Magnetic cell sorting purification of differentiated embryonic stem cells stably expressing truncated human CD4 as surface marker. In: *Stem Cells* 23 (2005), 477–482.
- David, R. / Theiss, H. / Franz, W. M.: Connexin 40 promoter-based enrichment of embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitor cells. In: *Cells Tissues Organs*, 188 (2008), 62–69 (= 2008a).
- David, R. et al.: MesP1 drives vertebrate cardiovascular differentiation through Dkk-1-mediated blockade of Wnt-signalling. In: *Nature Cell Biology* 10 (2008), 338–345 (= 2008b).
- David, R. et al.: The MesP1-promoter as a tool for magnetic cell sorting of cardiovascular progenitor cells from ES-cells (in Vorb.) (= [2010]).
- Davidson, B. / Shi, W. / Levine, M.: Uncoupling heart cell specification and migration in the simple chordate *Ciona intestinalis*. In: *Development* 132 (2005), 4811–4818.
- Deindl, E. et al.: G-CSF administration after myocardial infarction in mice attenuates late ischemic cardiomyopathy by enhanced arteriogenesis. In: *FASEB Journal* 20 (2006), 956–958.
- Eminli, S. et al.: Differentiation stage determines potential of hematopoietic cells for reprogramming into induced pluripotent stem cells. In: *Nature Genetics* 41 (2009), 968–976.
- Evans, M. J. / Kaufman, M. H.: Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. In: *Nature* 292 (1981), 154–156.
- Filipczyk, A. A. et al.: Regulation of cardiomyocyte differentiation of embryonic stem cells by extracellular signalling. In: *Cellular and Molecular Life Sciences* 64 (2007), 704–718.
- Gaines, P. / Wojchowski, D. M.: pIRES-CD4t, a dicistronic expression vector for MACS- or FACS-based selection of transfected cells. In: *Biotechniques* 26 (1999), 683–688.
- Grepin, C. / Nemer, G. / Nemer, M.: Enhanced cardiogenesis in embryonic stem cells overexpressing the GATA-4 transcription factor. In: *Development* 124 (1997), 2387–2395.
- Groebner, M. / David, R. / Franz, W. M.: Embryonale Stammzellen.

- Zukünftige Möglichkeiten / Embryonic stem cells. Future perspectives. In: *Internist* (Berlin) 47 (2006), 502–508.
- Groot-Wassink, T. et al.: Quantitative imaging of Na/I symporter transgene expression using positron emission tomography in the living animal. In: *Molecular Therapy* 9 (2004), 436–442.
- Guo, X. M. et al.: Creation of engineered cardiac tissue in vitro from mouse embryonic stem cells. In: *Circulation* 113 (2006), 2229–2237.
- Haraguchi, S. et al.: Transcriptional regulation of *Mesp1* and *Mesp2* genes: differential usage of enhancers during development. In: *Mechanics of Development* 108 (2001), 59–69.
- Harvey, R. P.: NK-2 homeobox genes and heart development. In: *Developmental Biology* 178 (1996), 203–216.
- Hescheler, J. et al.: Embryonic stem cells: a model to study structural and functional properties in cardiomyogenesis. In: *Cardiovascular Research* 36 (1997), 149–162.
- Hirota, H. et al.: Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. In: *Cell* 97 (1999), 189–198.
- Kaji, K. et al.: Virus-free induction of pluripotency and subsequent excision of reprogramming factors. In: *Nature* 458 (2009), 771–775.
- Keller, G. M.: In vitro differentiation of embryonic stem cells. In: *Current Opinion in Cell Biology* 7 (1995), 862–869.
- Kim, J. B. et al.: Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. In: *Nature* 454 (2008), 646–650.
- Kim, Y. / Nirenberg, M.: *Drosophila* NK-homeobox genes. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86 (1989), 7716–7720.
- Kitajima, S. et al.: *MesP1* and *MesP2* are essential for the development of cardiac mesoderm. In: *Development* 127 (2000), 3215–3226.
- Kitajima, S. et al.: *Mesp1*-nonexpressing cells contribute to the ventricular cardiac conduction system. In: *Development Dynamics* 235 (2006), 395–402.
- Klaus, A. et al.: Distinct roles of Wnt/beta-catenin and Bmp signaling during early cardiogenesis. In: *Proceedings of the Natio-*

- nal Academy of Sciences of the United States of America 104 (2007), 18531–18536.
- Klug, M. G. *et al.*: Genetically selected cardiomyocytes from differentiating embryonic stem cells form stable intracardiac grafts. In: *Journal of Clinical Investigation* 98 (1996), 216–224.
- Komuro, I. / Izumo, S.: Csx: a murine homeobox-containing gene specifically expressed in the developing heart. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (1993), 8145–8149.
- Kongregation für die Glaubenslehre: Instruktion „Dignitas Personae“ über einige Fragen der Bioethik. Vatikanstadt 2008.
- Lawrenz, B. *et al.*: Highly sensitive biosafety model for stem-cell-derived grafts. *Cytotherapy* 6 (2004), 212–222.
- Li, R. K. *et al.*: Cardiomyocyte transplantation improves heart function. In: *Annals of Thoracic Surgery* 62 (1996), 654–660 (Diskussion 660–661).
- Lints, T. J. *et al.*: Nkx-2.5: a novel murine homeobox gene expressed in early heart progenitor cells and their myogenic descendants. In: *Development* 119 (1993), 969.
- Lipinski, M. J. *et al.*: Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. In: *Journal of the American College of Cardiology* 50 (2007), 1761–1767.
- Maitra, A. *et al.*: Genomic alterations in cultured human embryonic stem cells. In: *Nature Genetics* 37 (2005), 1099–1103.
- Miltenyi, S. *et al.*: High gradient magnetic cell separation with MACS. In: *Cytometry* 11 (1990), 231–238.
- Murry, C. E. *et al.*: Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. In: *Nature* 428 (2004), 664–668.
- Ott, H. C. *et al.*: Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. In: *Nature Medicine* 14 (2008), 213–221.
- Paquin, J. *et al.*: Oxytocin induces differentiation of P19 embryonic stem cells to cardiomyocytes. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (2002), 9550–9555.
- Raya, A. *et al.*: Disease-corrected haematopoietic progenitors from

- Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. In: *Nature* 460 (2009), 53–59.
- Rippon, H. J. / Bishop, A. E.: Embryonic stem cells. In: *Cell Proliferation* 37 (2004), 23–34.
- Roggia, C. *et al.*: Hepatocyte growth factor (HGF) enhances cardiac commitment of differentiating embryonic stem cells by activating PI3 kinase. In: *Experimental Cell Research* 313 (2007), 921–930.
- Saga, Y. *et al.*: MesP1: a novel basic helix-loop-helix protein expressed in the nascent mesodermal cells during mouse gastrulation. In: *Development* 122 (1996), 2769–2778.
- Saga, Y. *et al.*: MesP1 is expressed in the heart precursor cells and required for the formation of a single heart tube. In: *Development* 126 (1999), 3437–3447.
- Saga, Y. / Kitajima, S. / Miyagawa-Tomita, S.: Mesp1 expression is the earliest sign of cardiovascular development. In: *Trends in Cardiovascular Medicine* 10 (2000), 345–352.
- Satou, Y. / Imai, K. S. / Satoh, N.: The ascidian Mesp gene specifies heart precursor cells. In: *Development* 131 (2004), 2533–2541.
- Sawada, A. *et al.*: Zebrafish Mesp family genes, mesp-a and mesp-b are segmentally expressed in the presomitic mesoderm, and Mesp-b confers the anterior identity to the developing somites. In: *Development* 127 (2000), 1691–1702.
- Schultheiss, T. M. / Xydas, S. / Lassar, A. B.: Induction of avian cardiac myogenesis by anterior endoderm. In: *Development* 121 (1995), 4203–4214.
- Seul, K. H. / Tadros, P. N. / Beyer, E. C.: Mouse connexin40: gene structure and promoter analysis. In: *Genomics* 46 (1997), 120–126.
- Shiojima, I. *et al.*: Molecular cloning and characterization of human cardiac homeobox gene CSX1. In: *Circulation Research* 79 (1996), 920–929.
- Siebenkotten, G. / Behrens-Jung, U. / Miltenyi, S. / Petry, K. / Radbruch, A.: Employing surface markers for the selection of transfected cells. In: *Recktenwald, D. / Radbruch, A. (Hrsg.): Cell separation methods and applications. New York 1998, 271–281.*
- Takahashi, K. / Yamanaka, S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. In: *Cell* 126 (2006), 663–676.

- Takahashi, K. et al.*: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. In: *Cell* 131 (2007), 861–872.
- Terrovitis, J. et al.*: Ectopic expression of the sodium-iodide symporter enables imaging of transplanted cardiac stem cells in vivo by single-photon emission computed tomography or positron emission tomography. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008), 1652–1660.
- Thomson, J. A. et al.*: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. In: *Science* 282 (1998), 1145–1147.
- Tonissen, K. F. et al.*: XNkx-2.5, a Xenopus gene related to Nkx-2.5 and tinman: evidence for a conserved role in cardiac development. *Developmental Biology* 162 (1994), 325–338.
- Utikal, J. et al.*: Immortalization eliminates a roadblock during cellular reprogramming into iPS cells. In: *Nature* 460 (2009), 1145–1148.
- Ventura, C. et al.*: Butyric and retinoic mixed ester of hyaluronan. A novel differentiating glycoconjugate affording a high throughput of cardiogenesis in embryonic stem cells. In: *Journal of Biological Chemistry* 279 (2004), 23574–23579.
- Wakitani, S. et al.*: Embryonic stem cells injected into the mouse knee joint form teratomas and subsequently destroy the joint. In: *Rheumatology (Oxford)* 42 (2003), 162–165.
- Woltjen, K. et al.*: piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. In: *Nature* 458 (2009), 766–770.
- Yamagishi, H. et al.*: The combinatorial activities of Nkx2.5 and dHAND are essential for cardiac ventricle formation. In: *Developmental Biology* 239 (2001), 190–203.
- Yuasa, S. et al.*: Transient inhibition of BMP signaling by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. In: *Nature Biotechnology* 23 (2005), 607–611.
- Zaruba, M. M. et al.*: Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival. In: *Cardiovascular Research* 77 (2008), 722–731.
- Zaruba, M. M. et al.*: Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction. In: *Cell Stem Cell* 4 (2009), 313–323.

Anmerkungen

- ¹ Evans / Kaufman 1981.
- ² Thomson et al. 1998.
- ³ Groebner et al. 2006; Bretzel et al. 2007.
- ⁴ Keller 1995.
- ⁵ Die sog. *unity of science*.
- ⁶ Yuasa et al. 2005.
- ⁷ Filipczyk et al. 2007.
- ⁸ Klug et al. 1996.
- ⁹ Hescheler et al. 1997; Guo et al. 2006; Li et al. 1996.
- ¹⁰ Yuasa et al. 2005; Filipczyk et al. 2007; Hescheler et al. 1997; Ventura et al. 2004; Paquin et al. 2002; Roggia et al. 2007; Grepin et al. 1997.
- ¹¹ Saga et al. 1996; Saga et al. 1999; Saga et al. 2000; Kitajima et al. 2000; Kitajima et al. 2006; Klaus et al. 2007; Satou et al. 2004; Davidson et al. 2005; Sawada et al. 2000; Haraguchi et al. 2001.
- ¹² David et al. 2008b.
- ¹³ Ebd.
- ¹⁴ Ott et al. 2008.
- ¹⁵ David et al. 2008b.
- ¹⁶ Kim / Nirenberg 1989; Harvey 1996; Komuro / Izumo 1993; Lints et al. 1993; Tonissen et al. 1994; Schultheiss et al. 1995, Chen / Fishman 1996; Shiojima et al. 1996; Azpiazu / Frasch 1993; Bodmer 1993.
- ¹⁷ Hirota et al. 1999; Yamagishi et al. 2001.
- ¹⁸ David et al. 2008b.
- ¹⁹ Saga et al. 1996; Saga et al. 1999; Saga et al. 2000; Kitajima et al. 2000; Kitajima et al. 2006; Klaus et al. 2007; David et al. 2008b.
- ²⁰ Lawrenz et al. 2004; Wakitani et al. 2003; Conley et al. 2004; Rippon / Bishop 2004.
- ²¹ David et al. 2005.
- ²² Miltenyi et al. 1990; Siebenkotten et al. 1998; Gaines / Wojchowski 1999.
- ²³ David et al. 2005.
- ²⁴ Ebd.
- ²⁵ Seul et al. 1997.
- ²⁶ David et al. 2008a.

- ²⁷ David et al. 1998; David et al. 2008a; David et al. 2008b; Borchers et al. 2001.
- ²⁸ David et al. 2008a.
- ²⁹ David et al. 2005.
- ³⁰ David et al. 2008b.
- ³¹ Saga et al. 1996; Saga et al. 1999; Saga et al. 2000; Kitajima et al. 2000; Kitajima et al. 2006; Klaus et al. 2007; Satou et al. 2004; Davidson et al. 2005.
- ³² David et al. [2010].
- ³³ Deindl et al. 2006; Zaruba et al. 2008; Brunner et al. 2009.
- ³⁴ Groot-Wassink et al. 2004; Che et al. 2005; Terrovitis et al. 2008.
- ³⁵ Zaruba et al. 2009; Brunner et al. 2008; Deindl et al. 2006; Askari et al. 2001; Murry et al. 2004.
- ³⁶ Lipinski et al. 2007.
- ³⁷ Takahashi et al. 2006.
- ³⁸ Takahashi et al. 2007.
- ³⁹ Kim et al. 2008; Woltjen et al. 2009; Kaji et al. 2009.
- ⁴⁰ Utikal et al. 2009; Banito et al. 2009; Eminli et al. 2009.
- ⁴¹ Raya et al. 2009.
- ⁴² Maitra et al. 2005.
- ⁴³ Kongregation für die Glaubenslehre, I.10.
- ⁴⁴ Ebd. II.22.
- ⁴⁵ Ebd. II.12.
- ⁴⁶ Ebd. II.15.
- ⁴⁷ Ebd. II.14.
- ⁴⁸ Ebd. II.18.
- ⁴⁹ Ebd. II.19.
- ⁵⁰ Ebd.
- ⁵¹ Ebd. II.30.
- ⁵² Ebd. II.32.