

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES). Zwölfter Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2014

Beier HM (verantwortlicher Rubrik-Herausgeber
Embryologie und Biologie)

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2015; 12 (3), 94-101

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Tätigkeitsbericht der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES)

Zwölfter Bericht nach Inkrafttreten des Stammzellgesetzes (StZG) für den Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2014

■ 1. Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung

Die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) nimmt ihre Aufgaben, die Prüfung und Bewertung von Anträgen auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen (hES-Zellen) nach dem Stammzellgesetz seit dem Jahr 2002 wahr. Das Stammzellgesetz („Gesetz zur Sicherstellung des Embryonenschutzes im Zusammenhang mit Einfuhr und Verwendung menschlicher embryonaler Stammzellen (Stammzellgesetz – StZG“) vom 28. Juni 2002 (BGBl. I S. 2277, <http://www.gesetze-im-internet.de/stzg/BJNR227700002.html>) sowie die Verord-

nung über die Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung und über die zuständige Behörde nach dem Stammzellgesetz (ZES-Verordnung – ZESV) vom 18. Juli 2002 (BGBl. I S. 2663) (<http://www.gesetze-im-internet.de/zesv/BJNR266300002.html>) regeln die Tätigkeit der Kommission. Die Kommission, die ehrenamtlich tätig ist, gibt zu Anträgen auf Einfuhr und Verwendung humaner embryonaler Stammzellen gegenüber der nach StZG zuständigen Behörde, dem Robert-Koch-Institut (RKI), Stellungnahmen ab.

Das unabhängige und interdisziplinär zusammengesetzte Expertengremium besteht aus neun Mitgliedern und deren neun Stellvertretern (siehe Tabelle 1).

Fünf Mitglieder vertreten die Fachrichtungen Biologie und Medizin und vier Mitglieder die Fachgebiete der philosophischen, medizinischen und theologischen Ethik (siehe § 8 StZG). Das Gremium wird jeweils für drei Jahre durch die Bundesregierung berufen. Da die vierte Berufungsperiode im Juli 2014 auslief, wurden für den nunmehr fünften Berufszeitraum (2014–2017) 16 Mitglieder bzw. stellvertretende Mitglieder wiederberufen und zwei stellvertretende Mitglieder zum ersten Mal in die ZES berufen. Gemäß der ZES-Verordnung nehmen die Mitglieder und die stellvertretenden Mitglieder regelmäßig an den Sitzungen der Kommission und an den Beratungen der Anträge teil.

Tabelle 1: Mitglieder und stellvertretende Mitglieder der Zentralen Ethik-Kommission für Stammzellenforschung (ZES) ab ihrer Berufung zum 20.08.2014.

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
Biologie	Prof. Dr. rer. nat. Hans R. Schöler Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin Münster	Prof. Dr. rer. nat. Martin Zenke Institut für Biomedizinische Technologien Abt. Zellbiologie, RWTH Aachen
	Prof. Dr. rer. nat. Anna M. Wobus (Stellvertretende Vorsitzende) Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Gatersleben	Prof. Dr. rer. nat. Maria Wartenberg Molekulare Kardiologie und Stammzellforschung Universitätsklinikum Jena
Medizin	Prof. Dr. med. Mathias Bähr Neurologische Klinik Georg-August-Universität Göttingen	Prof. Dr. med. Wolfram H. Zimmermann Institut für Pharmakologie Georg-August-Universität Göttingen
	Prof. Dr. med. Marion B. Kiechle (Stellvertretende Vorsitzende) Frauenklinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar Technische Universität München	Prof. Dr. med. Ricardo E. Felberbaum Frauenklinik, Klinikum Kempten, Oberallgäu
	Prof. Dr. med. Anthony D. Ho Med. Universitätsklinik und Poliklinik Abt. Innere Medizin V Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. med. Ursula Just Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
Ethik	Prof. Dr. phil. Dr. med. h.c. Jan P. Beckmann Institut für Philosophie FernUniversität in Hagen	Prof. Dr. phil. Ralf Stoecker Professur für Praktische Philosophie Universität Bielefeld
	Prof. Dr. mult. Nikolaus Knoepffler Lehrstuhl für Angewandte Ethik Universität Jena	Prof. Dr. phil. Christine Hauskeller Department of Sociology, Philosophy and Anthropology University of Exeter, England
Theologie	Prof. Dr. theol. Klaus Tanner (Vorsitzender) Wissenschaftlich-Theologisches Seminar Lehrstuhl Systematische Theologie/Ethik Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Prof. Dr. theol. Hartmut Kreß Evangelisch-Theologische Fakultät Abteilung für Sozialethik und Systematische Theologie Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
	Prof. Dr. theol. Dr. phil. Antonio Autiero Seminar für Moralthologie Katholisch-Theologische Fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Prof. Dr. theol. Konrad Hilpert Lehrstuhl für Moralthologie Katholisch-theologische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München

Tabelle 2: Übersicht über Forschungsvorhaben, die während des Jahres 2014 nach abschließend positiver Bewertung durch die ZES vom RKI genehmigt wurden. Die in der linken Spalte in Klammern gesetzten Nummern entsprechen den Genehmigungsnummern, wie sie dem Register des RKI zu entnehmen sind (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html).

Lfd.-Nr.	Antragsteller	Thema des Vorhabens	Datum der befürwortenden Stellungnahme der ZES
1 (89)	Prof. Dr. Jürgen Hescheler Universität Köln	Entwicklung eines zellbasierten Testsystems zur Detektion von Kardiotoxizität auf der Grundlage von aus humanen embryonalen Stammzellen abgeleiteten Kardiomyozyten	06.12.2013
2 (90)	Dr. Anthony Gavalas Technische Universität Dresden	Differenzierung von humanen embryonalen Stammzellen in pankreatische Beta-Zellen und Motoneuronen sowie deren funktionelle Charakterisierung	20.01.2014
3 (91)	Dr. Leo Kurian Universität Köln	Untersuchung der Rolle von langen nicht-kodierenden RNAs bei der kardialen Differenzierung humaner pluripotenter Stammzellen	17.02.2014
4 (92)	Dr. Jennifer Winter Universitätsmedizin Mainz	Etablierung humaner Zellmodelle für die Untersuchung von Pathogenesemechanismen des Opitz-BBB/G-Syndroms	17.02.2014
5 (93)	Dr. Armin Blesch Universitätsklinikum Heidelberg	Untersuchung des Potenzials neuraler Derivate humaner pluripotenter Stammzellen zur Therapie von Rückenmarksverletzungen im Tiermodell	17.02.2014
6 (94)	Miltenyi Biotec GmbH Bergisch Gladbach	Entwicklung von verbesserten Bedingungen für die Kultivierung, Differenzierung und Anreicherung humaner pluripotenter Stammzellen	17.02.2014
7 (95)	PD Dr. Christine Blattner Karlsruher Institut für Technologie	Untersuchung der Eigenschaften von p53 in humanen embryonalen Stammzellen	14.04.2014
8 (96)	Institut für Transfusionsmedizin Universitätsklinikum Essen	Entwicklung eines In-vitro-Zellmodells für das Angelman-Syndrom	14.04.2014
9 (97)	Prof. Dr. Wolfgang Wurst Helmholtz-Zentrum München	Identifizierung molekularer Grundlagen der Differenzierung pluripotenter Stammzellen zu dopaminergen Nervenzellen und Untersuchung der Rolle von Mutationen bei der Entstehung des Morbus Parkinson	15.09.2014
10 (98)	Institut für Humangenetik Universitätsklinikum Essen	Differenzierung von humanen pluripotenten Stammzellen in neurale Retina zur Entwicklung eines In-vitro-Modells zur Untersuchung der Entstehung des Retinoblastoms	15.09.2014
Erweiterungen bereits genehmigter Anträge			
11 (Erweiterung der Genehmigung 73)	Dr. Alessandro Prigione Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin, Berlin	Untersuchung der mitochondrialen metabolischen Reprogrammierung humaner Zellen und Etablierung von hiPS-Zell-basierten Modellen für Mitochondriopathien	14.04.2014

Im § 9 StZG ist festgelegt, dass es Aufgabe der ZES ist, die beim RKI eingereichten Anträge auf Einfuhr und Verwendung von hES-Zellen nach § 5 StZG auf ihre ethische Vertretbarkeit zu prüfen. Im Rahmen eines Antrags muss wissenschaftlich begründet dargelegt worden sein, dass das Forschungsvorhaben hochrangige Forschungsziele für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn verfolgt (§ 5 Nr. 1 StZG), die wissenschaftlichen Fragestellungen in anderen Systemen, einschließlich in tierischen Modellen, vorgeprüft wurden (§ 5 Nr. 2 Buchstabe a StZG) und der angestrebte Erkenntnisgewinn die Verwendung von hES-Zellen erfordert (§ 5 Nr. 2 Buchstabe b StZG). Bei der Prüfung und Bewertung eingereicherter Anträge spielen sowohl naturwissenschaftliche als auch ethische Aspekte eine wichtige Rolle. Auf der Grundlage von vier Voten, die

aus dem Kreis der Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der verschiedenen Bereiche vorbereitet werden, fasst die ZES die Ergebnisse der Bewertung in einer schriftlichen Stellungnahme zusammen, die dem RKI übermittelt wird.

Die jährlichen Tätigkeitsberichte der ZES werden vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) veröffentlicht (§ 14 ZESV). Sie sind auf den Internetseiten des BMG (www.bmg.bund.de) und des RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ZES/Taetigkeitsberichte/taetigkeitsbericht_node.html) einsehbar.

■ 2. Beratung und Prüfung von Anträgen nach § 5 StZG im Berichtszeitraum

Im Berichtszeitraum wurden fünf Sitzungen der ZES durchgeführt, auf denen

insgesamt elf Anträge auf Einfuhr und Verwendung humaner ES-Zellen sowie ein Antrag auf Erweiterung bereits genehmigter Forschungsvorhaben beraten wurden. Zu neun Anträgen und dem Erweiterungsantrag hat die ZES bereits positive Stellungnahmen abgegeben. Ein Antrag, den die ZES bereits im Jahr 2013 im schriftlichen Verfahren beurteilt und abgestimmt hatte, wurde vom RKI im Jahr 2014 genehmigt. Diese abschließend bewerteten Vorhaben erfüllen die Voraussetzungen des § 5 StZG und sind in diesem Sinne ethisch vertretbar (§ 9 StZG). Zu einem Antrag bat die ZES das RKI, vom Antragsteller weitere Darlegungen einzuholen. Ein weiterer von der ZES im Berichtszeitraum positiv bewerteter Antrag war am Ende des Berichtszeitraums vom RKI noch nicht genehmigt worden und ist daher nicht Bestandteil des hier vorgelegten Tätigkeitsbe-

richtes. Eine Übersicht der von der ZES im Berichtszeitraum positiv bewerteten Anträge, die vom RKI bis zum 31.12.2014 genehmigt worden sind, kann Tabelle 2 entnommen werden.

Das erste in Tabelle 2 aufgeführte Vorhaben (89. Genehmigung nach dem StZG) ist identisch mit dem Projekt der 80. Genehmigung, das im Tätigkeitsbericht des Jahres 2013 beschrieben wurde. Ziel des Vorhabens ist die Etablierung und Validierung eines In-vitro-Testsystems zur Bestimmung von potenzieller Kardiotoxizität, das auf kardialen Zellen beruht, die aus hES-Zellen gewonnen wurden. Die ZES stimmte über das Vorhaben im schriftlichen Verfahren ab und stufte die der Grundlagenforschung zuzuordnenden Forschungsziele als hochrangig ein.

Im zweiten Forschungsvorhaben (90. Genehmigung) wurden zwei Teilprojekte beantragt. Im ersten Teilprojekt sollen reife und funktionsfähige Beta-Zellen aus hES-Zellen gewonnen werden. Dabei sollen jene Prozesse aufgeklärt und *in vitro* nachvollzogen werden, die bei der Entwicklung von Zellen des definitiven Entoderms in endokrine pankreatische Zellen und während der Reifung zu Insulin-sekretierenden Beta-Zellen ablaufen. Die Eigenschaften und die Funktionalität terminal differenzierter Beta-Zellen sollen *in vitro* und nach Transplantation in ein diabetisches Mausmodell untersucht werden. Im zweiten Teilprojekt sollen Subtypen von Motoneuronen aus hES-Zellen differenziert werden, die in unterschiedlichen Regionen des Gehirns aktiv sind. Zunächst sollen aus hES-Zellen generierte neurale Vorläuferzellen in Vorläuferzellen verschiedener Subtypen von Motoneuronen entwickelt werden. Nach Charakterisierung sollen die Motoneuronen-Vorläuferzellen terminal differenziert und die entstandenen Zellen insbesondere auf ihre Fähigkeit zur Synapsenbildung *in vitro* analysiert werden. Beide Forschungsprojekte verfolgen hochrangige Ziele in der Grundlagenforschung, die langfristig zudem eine hohe medizinische Relevanz erhalten könnten.

Im Mittelpunkt des dritten Projektes (91. Genehmigung) steht die Aufklärung der Funktion von sogenannten langen, nicht-kodierenden RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) (a) bei der Aufrechterhaltung der Pluripotenz von hES-Zellen,

(b) bei der Differenzierung von hES-Zellen in kardiale und vaskuläre Zellen und (c) bei der Regeneration des Herzens und des vaskulären Systems. Bereits identifizierte lncRNAs sollen durch Modulation ihrer Expression auf ihre Bedeutung für die Pluripotenz und für das Differenzierungsvermögen von hES-Zellen in verschiedene Zelltypen der kardialen Linie analysiert werden. lncRNAs, von denen bekannt ist, dass sie im sich regenerierenden Herzen des Zebrafisches angereichert sind, sollen auch in aus hES-Zellen gewonnenen kardialen Vorläuferzellen bzw. reifen Kardiomyozyten auf ihre Expression hin geprüft und ihre mögliche Rolle bei der Proliferation bzw. Dedifferenzierung von kardialen Zellen ermittelt werden. Schließlich sollen die molekularen Mechanismen bestimmt werden, über die lncRNAs die kardiovaskuläre Entwicklung und Regeneration steuern. Das Forschungsvorhaben, das der Grundlagenforschung zuzuordnen ist, kann das Verständnis für kardiale Regenerationsprozesse verbessern helfen und damit auf längere Sicht auch von klinischer Relevanz sein.

Um das Verständnis des Opitz BBB/G-Syndroms zu bessern, das zu Defekten in der neuralen Entwicklung führt, sollen im vierten Forschungsvorhaben (92. Genehmigung) die Auswirkungen von Fehlfunktionen des MID1-Gens, das mit der X-chromosomal vererbten Form der Erkrankung gekoppelt ist, auf die neurale Differenzierung untersucht werden. Dazu sollen die spezifischen Funktionen von MD1 in aus hES-Zellen abgeleiteten Neuralleistenzellen, neuralen Vorläuferzellen und Neuronen bestimmt werden. Insbesondere sollen die Folgen verschiedener Mutationen des MID1-Gens auf molekularer Ebene analysiert und die Konsequenzen für das Differenzierungsvermögen der Zellen sowie für ihre Proliferation, Migration und Apoptose untersucht werden. An hES-Zellen erlangte Erkenntnisse sollen schließlich auf hiPS-Zellen übertragen werden, die von gesunden Probanden und Probanden mit dem Opitz-Syndrom stammen, und die Ergebnisse mit jenen aus hES-Zellen verglichen werden. Mit dem Forschungsvorhaben, das hochrangige Ziele in der Grundlagenforschung verfolgt, soll ein Krankheitsmodell für das Opitz-BBB/G-Syndrom entwickelt und Grundlagen für die künftige Identifizierung neuer Wirkstoffe zur Behandlung dieser Erkrankung geschaffen werden.

Das fünfte Forschungsvorhaben (93. Genehmigung) zielt langfristig auf die Entwicklung neuer Ansätze zur stammzellbasierten Therapie von traumatischen Verletzungen des Rückenmarks. Mit Hilfe von hES-Zellen sollen verschiedene, möglichst reine Populationen glialer und neuronaler Zellen gewonnen und in Nagermodelle für Rückenmarksläsionen transplantiert werden. Die Untersuchung der therapeutischen Effekte der transplantierten Zellen auf die motorischen, autonomen und sensorischen Funktionen soll außerdem unter Verwendung von Wachstumsfaktoren und Trägermaterialien erfolgen. Schließlich sollen die Untersuchungen auf hiPS-Zellen übertragen und überprüft werden, ob und inwieweit hES- und hiPS-Zellen ein vergleichbares Differenzierungspotenzial in spezifische Subpopulationen neuraler Zellen aufweisen und nach Transplantation in Tiermodelle für Rückenmarksläsionen vergleichbare therapeutische Effekte bewirken können. Mit dem Vorhaben können voraussichtlich wichtige Fragen in der Grundlagenforschung geklärt werden, die eine Basis für eine Gewebeersatztherapie von Rückenmarksverletzungen beim Menschen schaffen können.

Gegenstand des sechsten Forschungsprojektes (94. Genehmigung) ist die Optimierung und Standardisierung der Kultivierung und Differenzierung von humanen pluripotenten Stammzellen unter vergleichender Anwendung von hES- und hiPS-Zellen. Zunächst sollen Medien und Methoden zur effizienten Expansion von pluripotenten Zellen unter 2D- und 3D-Bedingungen optimiert und anschließend die Bedingungen für die Differenzierung in klinisch relevante Zelltypen weiterentwickelt werden. Die funktionelle Charakterisierung der differenzierten Zellen soll sowohl *in vitro* als auch nach Transplantation in entsprechende Tiermodelle erfolgen. Die Prozesse der Kultivierung, Differenzierung und Anreicherung der Zellen sollen auf Maßstäbe ausgedehnt werden, die die Bereitstellung von für die klinische Anwendung erforderlichen Zellmengen erlauben und zudem der guten Herstellungspraxis (GMP) entsprechen. Die unter diesen Bedingungen hergestellten Zellen sollen für die translationale Forschung bei der Entwicklung von Zellersatztherapien, aber auch für Anwendungen in der Pharmakologie/Toxikologie und in der Grundlagenforschung

verwendbar sein. Somit stellt das Forschungsprojekt einen wesentlichen Schritt auf dem Weg zur Schaffung von Grundlagen für neue therapeutische Verfahren zur Anwendung am Menschen dar.

Das siebente Forschungsvorhaben (95. Genehmigung) beschäftigt sich mit der Aufklärung der Funktion von p53 in hES-Zellen und in deren frühen Differenzierungsstadien. Von p53, das eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Zellzyklus in humanen Zellen spielt, wird vermutet, dass es auch an frühen embryonalen Entwicklungsprozessen beteiligt ist. Zunächst sollen durch p53 regulierte Gene anhand veränderter Expressionsmuster nach siRNA-abhängiger Repression des p53-Gens in hES-Zellen und nach Induktion der Differenzierung bestimmt werden. Ferner soll der Effekt der Hemmung der p53-Genexpression auf das Proliferationsverhalten von hES-Zellen untersucht werden. Schließlich sollen die Konformation von p53 in hES-Zellen und in deren differenzierten Derivaten unter verschiedenen Bedingungen ermittelt und die Fähigkeit des jeweils vorliegenden p53-Proteins untersucht werden, an bekannte Interaktionspartner zu binden. Das Forschungsvorhaben verspricht die Kenntnisse über die Eigenschaften des Schlüsselproteins p53 zu erweitern.

Ziel des achten Forschungsprojektes (96. Genehmigung) ist die Etablierung eines In-vitro-Zellmodells für das Angelman-Syndrom, einer zentralnervösen Entwicklungsstörung, die mit einem Defekt des maternalen Allels des Ubiquitin-Protein-Ligase-Gens (UBE3A) einhergeht (das väterliche Allel ist durch Imprinting inaktiviert). Zur Untersuchung der Pathogenese sollen hiPS-Zellen von einem Patienten mit Angelman-Syndrom hergestellt und deren Eigenschaften mit hES-Zellen verglichen werden, in denen mittels homologer Rekombination dieselbe Mutation erzeugt wurde, um so isogene krankheitsspezifische pluripotente Zellen mit einem standardisierten genetischen Hintergrund zu erzeugen. Nach neuraler Differenzierung sollen jene neuronalen Zelltypen bestimmt werden, die von der Erkrankung unmittelbar betroffen sind. Ferner soll das Allel-spezifische Imprinting untersucht sowie Strategien zur Reaktivierung des paternalen, inaktiven UBE3A-Allels entwickelt und *in vitro* erprobt werden. Das

Vorhaben, das der Grundlagenforschung zuzuordnen ist, soll das Verständnis für die zellulären und molekularen Ursachen des Angelman-Syndroms verbessern und kann längerfristig zu neuen therapeutischen Strategien zur Behandlung der Erkrankung führen.

Im Zentrum des neunten Forschungsvorhabens (97. Genehmigung) steht die Schaffung von Grundlagen für eine Gewebeersatztherapie genetisch bedingter Formen der Parkinson-Erkrankung. Zunächst sollen Protokolle für die reproduzierbare In-vitro-Herstellung möglichst reiner Populationen dopaminerger Neurone aus hES-Zellen etabliert und optimiert werden. Dabei soll die Verwendung von hES-Reporterzell-Linien die Charakterisierung und die Analyse der verschiedenen Stadien der dopaminergen Differenzierung und daran beteiligter Moleküle und Signalwege erleichtern. Ferner soll der Einfluss von Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM) auf die Entstehung dopaminerger Neurone untersucht werden. Schließlich sollen Mutationen, die mit erblich bedingten, sich früh manifestierenden Formen des Morbus Parkinson assoziiert sind, gezielt in hES-Zellen eingeführt und hinsichtlich ihres Einflusses auf die Differenzierung der Zellen zu dopaminergen Neuronen untersucht werden. Darüber hinaus sollen die Eigenschaften der genetisch modifizierten hES-Zellen mit jenen von hiPS-Zellen verglichen werden, die aus Zellen von Patienten mit entsprechenden genetischen Defekten abgeleitet wurden. Das Vorhaben soll nicht nur die Kenntnisse über die Differenzierung dopaminerger Neurone erweitern helfen, sondern auch einen Beitrag für die Entwicklung von neuen Therapieansätzen zur Behandlung von an Morbus Parkinson erkrankten Menschen leisten.

Das zehnte Forschungsvorhaben (98. Genehmigung) soll das Verständnis für die Prozesse verbessern, die auf molekularer und zellulärer Ebene bei der Entstehung des Retinoblastoms ablaufen, des im Kindesalter am häufigsten vorkommenden Tumors des Auges. Zunächst soll die Differenzierung von hES-Zellen (und hiPS-Zellen) zu Zellen der neuralen Retina und weiter zu optischen Vesikeln etabliert und optimiert werden. Ferner sollen heterozygote, homozygote und multiple Mutationen im Retinoblastom-(Rb1-) Gen, aber auch außerhalb des

Rb1-Gens erzeugt werden und die Auswirkungen der verschiedenen genetischen Veränderungen auf die Differenzierung der pluripotenten Zellen zur neuralen Retina auf den Ebenen des Transkriptoms, des Proteoms und des Epigenoms und im Vergleich mit nicht modifizierten hES-Zellen analysiert werden. Diese Arbeiten sollen auch zur Identifizierung von Zelltypen beitragen, die Ausgangspunkt für die Entwicklung des Retinoblastoms sind. Das Projekt soll einen Beitrag zum Verständnis der Pathogenese des Tumors leisten und voraussichtlich die Entwicklung einer zielgerichteten Therapie für das Retinoblastom voranbringen.

Für die im Jahr 2012 erteilte 73. Genehmigung wurden im Berichtszeitraum weitere Forschungsarbeiten beantragt, die eine erneute Stellungnahme der ZES erforderlich machten (siehe Nr. 11 in Tab. 2). In dem Forschungsvorhaben, das sich mit vergleichenden Untersuchungen der Mitochondrien in humanen pluripotenten Stammzellen beschäftigt und insbesondere den Einfluss der Reprogrammierung somatischer Zellen auf die Eigenschaften der Mitochondrien analysiert, soll nun die Frage geklärt werden, ob mögliche Fehlfunktionen von Mitochondrien eine Rolle bei der Pathogenese degenerativer Erkrankungen des Nervensystems spielen. Es soll zunächst untersucht werden, welchen spezifischen Veränderungen Mitochondrien im Prozess der neuralen Differenzierung unterliegen und ob dabei Unterschiede zwischen hiPS- und hES-Zellen bestehen. Ferner sollen, unter Nutzung von aus betroffenen Patienten gewonnenen hiPS-Zellen, Zellmodelle für neurodegenerative Erkrankungen des Menschen etabliert werden, die nach derzeitigem Kenntnisstand mit einer veränderten Mitochondrienfunktion in neuronalen Zellen einhergehen. hES-Zellen dienen hierbei als Referenzmaterial. Die Zellmodelle sollen für Untersuchungen der verschiedenen Mitochondrienfunktionen, insbesondere nach Induktion von zellulärem Stress, genutzt werden. Mit diesem Projekt, das Forschungsziele in der Grundlagenforschung verfolgt, können die Kenntnisse über Prozesse bei der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen erweitert werden.

Weitere Informationen zum Inhalt der Forschungsvorhaben können dem Regis-

Tabelle 3: Art und Anzahl der Institutionen, an die seit 2002 Genehmigungen nach dem StZG ergangen sind.

Art der Institution	Anzahl erteilter Genehmigungen	Anzahl der Forschungsgruppen	Anzahl der Institutionen
Universitäten und Universitätskliniken	66	51	32
Forschungsorganisationen (z. B. Max-Planck-Gesellschaft, Helmholtz-Gemeinschaft etc.)	20	14	8
Unternehmen	8	7	7
Gemeinnützige GmbHs	3	3	2
Bundesbehörden	1	1	1
Insgesamt	98	76	50

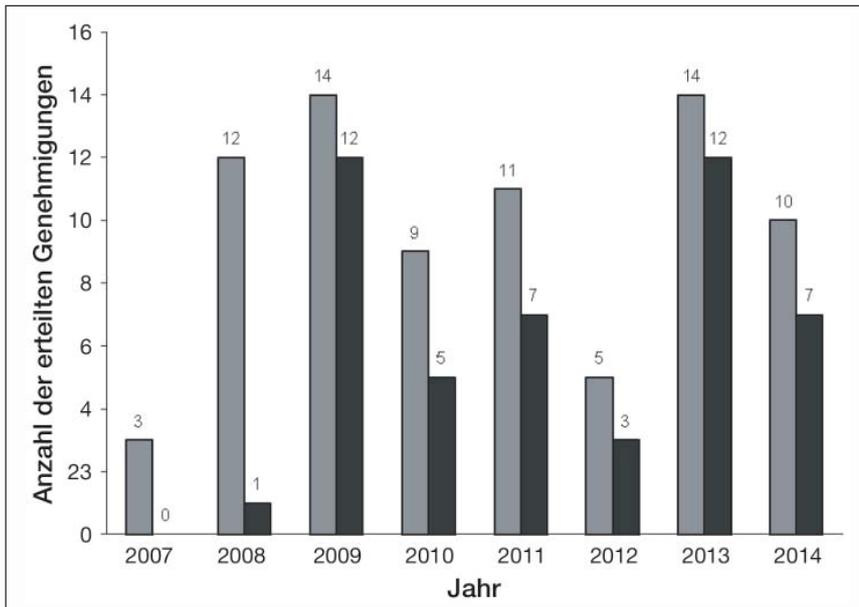


Abbildung 1: Übersicht über genehmigte Forschungsvorhaben 2007–2014, in denen nur hES-Zellen (grau) bzw. hES- und hiPS-Zellen gemeinsam (schwarz) verwendet werden (Stand: Dezember 2014).

ter des RKI (http://www.rki.de/DE/Content/Gesund/Stammzellen/Register/register_node.html) entnommen werden. Die wesentlichen Argumente der ZES, die die Hochrangigkeit der Forschungsvorhaben, deren ausreichende Vorklärung sowie die Notwendigkeit der Nutzung humaner ES-Zellen begründen, haben jeweils auch Eingang in die Bewertung der Forschungsvorhaben durch das RKI gefunden.

Von den elf im Berichtszeitraum beratenen Anträgen wurden sechs von Forschergruppen eingereicht, die bislang keine Genehmigung nach dem StZG hatten. Fünf Anträge wurden von Arbeitsgruppen/Institutionen gestellt, die bereits in der Vergangenheit Genehmigungen erhalten hatten. Alle Anträge wurden nach Prüfung durch die ZES vom RKI genehmigt. In ihrer nunmehr zwölf Jahre währenden Tätigkeit hat die ZES insgesamt 100 Anträge auf Einfuhr und/oder Verwendung von hES-Zellen abschließend beraten. Zusätzlich sind neun An-

träge auf Erweiterungen bereits genehmigter Projekte geprüft worden. Im Ergebnis wurden bislang 101 Stellungnahmen an das RKI abgegeben. Das RKI ist bisher in allen Fällen der Empfehlung der ZES gefolgt.

Das RKI hat seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes 98 Genehmigungen, die auch Erweiterungen enthalten, erteilt. Seit 2010 sind drei der Genehmigungen erloschen. Wie aus Tabelle 3 entnommen werden kann, haben in Deutschland gegenwärtig 76 Forschergruppen an 50 Institutionen die Genehmigung, Forschungsarbeiten mit hES-Zellen durchzuführen. Die Forschung mit hES-Zellen findet überwiegend an Universitäten, Universitätskliniken und Instituten von Forschungsorganisationen, wie der Max-Planck-Gesellschaft, der Helmholtz-Gemeinschaft und der Fraunhofer-Gesellschaft, statt. Es wurden aber auch acht Genehmigungen an Unternehmen erteilt, die hES-Zell-Forschung in Deutschland betreiben.

■ 3. Entwicklungen und Tendenzen der Forschung unter Verwendung humaner embryonaler Stammzellen in Deutschland

1. Im Berichtszeitraum beschäftigten sich die Neuanträge zum einen mit der Differenzierung von hES-Zellen in bestimmte Zelltypen. Aufgeklärt und nachvollzogen werden sollen die Prozesse sowie die Funktion von Molekülen und Signalwegen, die für den Differenzierungsverlauf in pankreatische, kardiale, vaskuläre Zellen und neuronale Zelltypen, wie Motoneurone und dopaminerge Neurone, wichtig sind. Dabei soll zum Teil auch der Einfluss von externen Komponenten oder von Trägermaterialien untersucht werden. Zum anderen sollen Zellmodelle für genetisch bedingte Erkrankungen etabliert werden, um das Verständnis für die Pathogenesemechanismen dieser Erkrankungen zu verbessern und um langfristig neue therapeutische Strategien entwickeln zu können. Ferner ist die angestrebte Entwicklung von automatisierten Methoden zur Herstellung, Anreicherung und Expansion definierter Derivate humaner pluripotenter Stammzellen eine Voraussetzung für die Nutzung solcher Zellen für künftige Gewebeersatztherapien.

2. Vergleichende Untersuchungen an hiPS-Zellen und hES-Zellen sind weiterhin Thema der Forschungsvorhaben. Nach wie vor werden diese pluripotenten Zelltypen in ca. zwei Drittel der in Deutschland seit 2007 nach dem StZG genehmigten Forschungsvorhaben parallel untersucht (siehe Abb. 1).

In vier der beantragten und von der ZES bewerteten Forschungsprojekte werden ausschließlich hES-Zellen eingesetzt. In den weiteren sieben Projekten werden hES-Zellen für Vergleichszwecke mit

Tabelle 4: Klinische Prüfungen der Phase I/II mit aus pluripotenten Stammzellen entwickelten Zellen.

Quellen: <https://clinicaltrials.gov>, ein Service der U.S. National Institutes of Health (NIH) und die International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der World Health Organization (WHO) (<http://www.who.int/ictrp/search/en>); (Stand der Daten: 31.12.2014).

Erkrankung	Aus hES-Zellen differenzierter Zelltyp (Produktbezeichnung)	Verantwortlich für die Studien	Zulassungsbehörde (ClinicalTrials.gov Identifier)	Studienphase (Voraussichtliche Studiendauer)
Verletzungen des Rückenmarks	Oligodendrozyten (GRNOPC1)	Geron Corporation, USA, bis 2013 Seit Jan. 2014: Asterias Biotherapeutics, Inc., USA	Food and Drug Administration (FDA), USA (NCT01217008)	Phase I (10/2010–07/2013)
Erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration (Morbus Stargardt)	Retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	Ocata Therapeutics, USA; vormalis Advanced Cell Technology (ACT)	FDA (NCT01345006)	Phase I und II (04/2011–12/2014)
Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	Retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	Ocata Therapeutics, USA	FDA (NCT01344993)	Phase I und II (04/2011–12/2014)
Erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration (Morbus Stargardt)	Retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	Ocata Therapeutics, USA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Großbritannien (NCT01469832)	Phase I und II (11/2011–12/2015)
Erblich bedingte juvenile Form der Makula-Degeneration (Morbus Stargardt)	Retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	CHABiotech CO., Ltd, Korea vormalis CHA Bio & Diotech, Korea	Food and Drug Administration, Korea (NCT01625559)	Phase I (09/2012–06/2015)
Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	Retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	CHABiotech CO., Ltd, Korea	Food and Drug Administration, Korea (NCT01674829)	Phase I und II (09/2012–04/2016)
Feuchte altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	Membran-gebundene retinale Pigmentepithelzellen (PF-05206388)	Pfizer in Zusammenarbeit mit University College, London	MHRA, Großbritannien (NCT01691261)	Phase I (05/2015–09/2017)
Myopische Makuladegeneration (infolge hoher Kurzsichtigkeit)	Retinale Pigmentepithelzellen (MA09-hRPE)	University of California, Los Angeles, in Zusammenarbeit mit Ocata Therapeutics, USA	FDA (NCT02122159)	Phase I und II (04/2014–04/2015)
Ischämische Herzerkrankung	In Fibrin eingebettete kardinale Vorläuferzellen (CD15+ Isl-1+)	Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Frankreich	Comités de Protection des Personnes, Frankreich (NCT02057900)	Phase I (06/2013–06/2016)
Diabetes mellitus Typ 1	Eingekapselte pankreatische Vorläuferzellen (VC-01)	ViaCyte, USA	FDA (NCT02239354)	Phase I und II (09/2014–08/2017)
Altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	Retinale Pigmentepithelzellen (OpRegen) aus hiPS-Zellen differenzierter Zelltyp	Cell Cure Neurosciences Ltd., Israel	FDA (NCT02286089)	Phase I und II (02/2015–08/2017)
Feuchte altersbedingte Makula-Degeneration (AMD)	Retinale Pigmentepithelzellen, differenziert aus autologen hiPS-Zellen	Riken Center for Developmental Biology, Japan	University Hospital Medical Information Network (UMIN) Center, Japan ID der WHO: JPRN-UMIN000011929	(09/2014–2018)

hiPS-Zellen verwendet, von denen sich vier mit der Entwicklung von Zellmodellen für genetisch bedingte Erkrankungen beschäftigen. Hier werden, wie auch in neueren Publikationen beschrieben, krankheitsspezifische hiPS-Zellen zum Zweck der Modellierung von Krankheitsmodellen und der Aufklärung der zellulären Pathogenesemechanismen von Erbkrankheiten genutzt. Dabei sollen die jeweiligen Mutationen, die in den patientenspezifischen hiPS-Zellen vorliegen, teilweise auch in hES-Zellen erzeugt werden. Solche krankheitsspezifischen hES-Zellen können dann vor einem isogenen Hintergrund vergleichend mit nicht modifizierten hES-Zellen untersucht werden. Umgekehrt kann die Mu-

tation in krankheitsspezifischen hiPS-Zellen korrigiert werden, um beide, krankheitsspezifische hiPS-Zellen und genetisch korrigierte hiPS-Zellen, vor demselben patientenspezifischen genetischen Hintergrund vergleichend zu untersuchen. Aus den vergleichenden Untersuchungen der Eigenschaften dieser beiden Zellen, die sich jeweils nur in dem interessierenden Gen unterscheiden, können sich Hinweise auf Fehlentwicklungen während der Differenzierungsvorgänge ergeben, auf deren Grundlage die Kenntnisse über die Genese von genetisch bedingten Krankheiten erweitert und ggf. neue Therapien entwickelt werden können. Darüber hinaus werden hES-Zellen im Allgemeinen als Kontrol-

le benötigt, um den Erfolg der Reprogrammierung zu hiPS-Zellen und der genutzten Differenzierungsverfahren abschätzen zu können.

Neben ihrer Nutzung als Referenzmaterial in Forschungsvorhaben, die auf einen Erkenntnisgewinn an hiPS-Zellen gerichtet sind, sind hES-Zellen nach wie vor ein eigenständiger Forschungsgegenstand. Die Annahme, dass hES-Zellen lediglich für eine Übergangszeit und als bloßes Vergleichsmaterial für andere pluripotente Zelltypen benötigt würden, lässt sich derzeit weder aus den deutschen Forschungsaktivitäten noch aus der internationalen wissenschaftlichen Entwicklung erkennen.

3. Wie schon im Tätigkeitsbericht der Kommission aus dem Jahr 2012 erwähnt, betrifft die Forschung an hES-Zellen nicht nur die Grundlagenforschung, sondern sie bewegt sich auf internationaler Ebene auch in Richtung einer klinischen Anwendung. Waren es im Jahr 2012 weltweit noch sieben, meist durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) genehmigte klinische Prüfungen der Phase I/II, so sind bis Ende des Jahres 2014 vier weitere klinische Studien hinzugekommen. Im Rahmen der genehmigten Studien werden die Eignung der aus hES-Zellen differenzierten Zellen für die Behandlung von Erkrankungen, für die derzeit keine adäquaten Therapiemöglichkeiten verfügbar sind, sowie deren Sicherheit und Verträglichkeit geprüft (siehe Tabelle 4).

Die erste klinische Studie wurde 2010 von der Firma Geron begonnen, jedoch im November 2011 beendet, weil die Aktivitäten dieser Firma im Bereich der Stammzellen nicht weitergeführt wurden. Die Ergebnisse aus der Studie mit aus hES-Zellen differenzierten Oligodendrozyten unter Einschluss von fünf Patienten mit subakuten Rückenmarksverletzungen haben die Verträglichkeit und Sicherheit hES-Zell-abgeleiteter Zellen gezeigt. Seit 2014 wird die Studie durch Asterias Biotherapeutics weitergeführt, wobei den Patienten, verglichen mit der Geron-Studie, die 10-fach höhere Dosis hES-Zell-differenzierter Oligodendrozyten verabreicht wird.

In weiteren acht Studien wird die Behandlung von verschiedenen Formen der Makuladegeneration erprobt. Dabei werden Patienten mit altersbedingter Makula-Degeneration (AMD) sowie mit einer erblich bedingten juvenilen Form der Makula-Degeneration (Morbus Stargardt) in den USA, Korea und Großbritannien mit aus hES-Zellen hergestellten Zellen des Pigmentepithels der Netzhaut (retinale Pigmentepithel- [RPE-] Zellen) behandelt. Von diesen unheilbaren, bis zur völligen Erblindung führenden Augenkrankheiten sind weltweit viele Menschen betroffen; AMD betrifft einen von fünf Menschen ab dem 70. Lebensjahr. In den derzeit stattfindenden Studien sollen Fragen der klinischen Sicherheit der Zellderivate und der Tolerierung des Transplantats durch den Empfänger getestet werden. RPE-Zellen können aus hES-Zellen als sehr reine Zellpopulationen

gewonnen werden und eine relativ geringe Zellzahl (50.000–100.000) reicht für ein Zelltransplantat in das gut zugängliche Auge aus. Schwartz et al. [Lancet 2014; doi:10.1016/S0140-6736(14)61376-3] berichteten nach zwei Jahren erneut über die ersten Ergebnisse von zwei in den USA zugelassenen Studien der Firma Ocata Therapeutics. Die Unbedenklichkeit des Verfahrens wurde bestätigt und bei der Hälfte der Patienten, in deren Auge RPE-Zellen in geringer Zahl transplantiert wurden, verbesserte sich die Sehschärfe im Vergleich zu unbehandelten Patienten. Allerdings sind Fragen, die die biologische Aktivität der transplantierten Zellen, die Sicherheit der Transplantationstechnik und eventuelle immunologische Reaktionen betreffen, noch nicht ausreichend geklärt. Aufgrund der deutlichen Anzeichen der Wirksamkeit der Therapie plant Ocata Therapeutics, die Studien auszuweiten und für eine weitere klinische Prüfung der Phase II 100 Patienten mit Morbus Stargardt zu rekrutieren.

Neben subakuten Rückenmarksverletzungen und Makuladegeneration wurden im vergangenen Jahr auch klinische Studien bewilligt, in denen die Sicherheit hES-Zell-abgeleiteter Zellen zur Behandlung von ischämischen Herzkrankungen sowie von Diabetes mellitus erprobt werden sollen. Bei einer in Frankreich durchgeführten Studie sollen aus hES-Zellen abgeleitete kardiale Vorläuferzellen zur Behandlung von Herzinfarkt-Patienten genutzt werden. Im Rahmen einer von der Firma ViaCyte in den USA durchgeführten Studie sollen Sicherheit, Tolerierung und Wirksamkeit von aus hES-Zellen hergestellten pankreatischen Vorläuferzellen überprüft werden, indem die eingekapselten Zellen Diabetes-Patienten unter die Haut implantiert werden. Weitere klinische Studien unter Nutzung von hES-Zellen sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

Auch hiPS-Zellen haben im vergangenen Jahr Eingang in eine erste klinische Studie gefunden: Im Rahmen einer in Japan durchgeführten Studie sollen sechs Patienten mit AMD eine Transplantation autologer, aus hiPS-Zellen abgeleiteter RPE-Zellen erhalten. Wenn die Sicherheit dieser Transplantation bestätigt wird, soll auch deren therapeutischer Nutzen abgeschätzt werden.

4. Die Forschung an hES-Zellen und an aus diesen abgeleiteten Zellen erlaubt auch die Etablierung von Testsystemen für die Identifizierung bzw. Prüfung von Arzneimitteln sowie für die Toxizitätsprüfung von Umweltchemikalien. Testsysteme auf der Grundlage von Tierversuchen sind teuer und können vor allem Effekte beim Menschen teilweise nur bedingt voraussagen. Unerwünschte Wirkungen von potenziellen arzneilichen Wirkstoffen können mit gängigen Methoden nur wenig zuverlässig vorab erkannt werden und seltene schwere Nebenwirkungen sind selbst bei zugelassenen Arzneimitteln nicht alle bekannt. Ferner sind auch die Wirkungen nicht getesteter Umweltchemikalien – im Rahmen der EG-Verordnung REACH geht man von bis zu 70.000 aus – nicht vorhersehbar. Daher werden neue und damit bessere und aussagekräftigere Testsysteme benötigt, die derzeit entwickelt und z. T. auch schon eingesetzt werden. Sie beruhen z.B. auf In-vitro-Testsystemen mit humanen Zellen, 3D-In-vitro-Modellen, die als „organ-on-a-chip“ weiterentwickelt werden, Hochdurchsatz-Screening-Verfahren und rechnergestützten Toxizitätsbewertungen. hES-Zellen und aus ihnen differenzierte Zellen werden weltweit zur Prüfung von Entwicklungsneurotoxizität, Neurotoxizität, Reproduktionstoxizität, Kardiotoxizität, Hepatotoxizität genutzt. Insbesondere ist es möglich, frühe embryonale Entwicklungsprozesse, die beim Menschen auf zellulärer Ebene ablaufen, unter der Einwirkung von potenziell toxischen Substanzen zu analysieren. Die erforderlichen Testsysteme sind jedoch komplex. Die potenzielle Toxizität von Substanzen auf frühe Entwicklungsprozesse muss in mehreren Entwicklungsstadien untersucht werden. Hinzu kommt die aufwendige Standardisierung der In-vitro-Testsysteme, d. h. beispielsweise die Festlegung des Zeitraums und der Konzentration, in denen die Substanz auf das System einwirkt, die Erprobung geeigneter Endpunkte, und die Bestimmung des Zeitpunkts der Entwicklung, zu dem die Substanz in das System appliziert werden muss. Es werden Testbatterien und automatisierte Testverfahren benötigt, mit denen die unterschiedlichen biologischen Schritte in den zu verschiedenen Zeitpunkten der frühen menschlichen Entwicklung entstehenden Zellen *in vitro* nachvollzogen werden können. Hierbei gelten hES-Zellen wegen ihrer Eigen-

schaften als originäres frühes Zellmaterial nach dem derzeitigen Wissensstand als unverzichtbares Referenzmodell. Ob Untersuchungen mit hiPS-Zellen zu gleichen Ergebnissen führen, ist noch unklar, weil vergleichende und mit großer Genauigkeit durchgeführte Analysen bislang noch nicht vorliegen.

Auch in der Industrie werden entsprechende Toxizitätstestsysteme genutzt. Ausländische Pharmafirmen untersuchen bereits ihre Substanzen in „Inhouse“-Testreihen im präklinischen Bereich mit aus pluripotenten Stammzellen entwickelten Zellen. Im Rahmen des 7. Europäischen Forschungsrahmenprogramms wurde im Jahr 2011 das Programm „SEURAT-1“ mit dem Ziel initiiert, Methoden zur Unbedenklichkeitsprüfung von Substanzen zu entwickeln, um so Tierversuche einzuschränken.

5. Vor dem Hintergrund der Frage, ob das Klonen von Menschen zu Fortpflanzungszwecken mithilfe neuer Methoden möglicherweise durch die deutschen Gesetze, insbesondere das ESchG und das StZG, nicht eindeutig geregelt ist, hat der Deutsche Ethikrat am 8. Mai 2014 eine öffentliche Anhörung durchgeführt. Es wurden neue Entwicklungen bei der Gewinnung von humanen embryonalen Stammzellen durch Zellkerntransfer und von induzierten pluripotenten Stammzel-

len erörtert. Als Experten waren die ZES-Mitglieder Herr Schöler und Herr Tanner geladen. Sie informierten über den gegenwärtigen Forschungsstand und stellten Überlegungen zu einem möglichen Regulierungsbedarf aus ethischer Sicht vor. Nach Meinung des geladenen juristischen Experten, Herrn Müller-Terpitz, werden die neuen Forschungsmethoden zwar von den geltenden Gesetzen erfasst. Jedoch gäbe es Inkonsistenzen und Unklarheiten hinsichtlich unterschiedlicher gesetzlicher Definitionen solcher zentraler Begriffe wie „Embryo“ und „Totipotenz“ im ESchG und im StZG. Der Deutsche Ethikrat hat zu der Anhörung eine *Ad-hoc*-Empfehlung publiziert unter: <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/empfehlung-stammzellforschung.pdf>.

Der zwölfte Tätigkeitsbericht wurde auf der 79. ordentlichen Sitzung der ZES am 18.02.2015 einstimmig beschlossen.

Korrespondenzadresse:

*Prof. em. Dr. Dr. Henning M. Beier
Direktor des Instituts für Anatomie und
Reproduktionsbiologie a. D.
Institut für Molekulare und Zelluläre
Anatomie
Universitätsklinikum Aachen
D-52057 Aachen, Wendlingweg 2
E-Mail: hmbeier@ukaachen.de*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)