

W

Deutscher Bundestag ■ Wissenschaftliche Dienste

**Stand der Forschung und der therapeutischen Anwendung
von Nabelschnurblutstammzellen**

- Ausarbeitung -

Susanne Donner, Angela Winter, Kathrin Labude

Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages

Verfasserinnen: Susanne Donner (Dipl.-Chemikerin), Angela Winter (Dipl.-Biologin),
Kathrin Labude (Praktikantin)

Stand der Forschung und der therapeutischen Anwendung von
Nabelschnurblutstammzellen

Ausarbeitung WD 8 - 3000 - 172/08

Abschluss der Arbeit: 20. Februar 2009, überarbeitet am: 3. April 2009

Fachbereich WD 8: Umwelt, Naturschutz, Reaktorsicherheit,
Bildung und Forschung

Wir danken Prof. Gesine Kögler vom Universitätsklinikum Düsseldorf, Leiterin der
Nabelschnurblutbank Düsseldorf, für fachliche Unterstützung.

**Das Dokument gibt nicht notwendigerweise die Auffassung des Deutschen Bundes-
tages oder seiner Verwaltung wieder und ist urheberrechtlich geschützt.
Eine Verwertung bedarf der Zustimmung durch die Leitung der Abteilung W.**

- Zusammenfassung -

Nabelschnurbluttransplantationen werden seit 1988 zunehmend in der Therapie von Blutkrebs eingesetzt, wobei sie Knochenmarktransplantationen ersetzen. Nabelschnurbluttransplantationen werden aber im Vergleich zu diesen insgesamt seltener durchgeführt. Der Grund dafür ist, dass die Zahl kernhaltiger Zellen, die für den Therapieerfolg entscheidend ist, in einer Nabelschnurblutspende deutlich kleiner ist als in einem Knochenmarkstransplantat. Demgegenüber weist Nabelschnurblut jedoch den Vorteil auf, dass es massenhaft zur Verfügung steht und für den Spender schmerzfrei und ohne Risiko gewonnen werden kann. Diese Vorzüge haben dazu beigetragen, dass bei fehlendem Knochenmarkspender heute verstärkt auf Nabelschnurbluttransplantate zurückgegriffen wird, anstatt den Patienten auf eine passende Knochenmarkspende warten zu lassen und damit infolge der Wartezeit einem erhöhten Risiko auszusetzen. Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Zellzahl in einem Nabelschnurblutstransplantat wurden einst überwiegend Kinder therapiert. Aber die Zahl der Anwendungen bei erwachsenen Patienten ist im Steigen begriffen und liegt gegenwärtig in etwa gleich auf mit den Anwendungen bei Kindern. Für Erwachsene werden in der Regel zwei Nabelschnurtransplantate gemeinsam oder nacheinander verabreicht. Insgesamt nimmt die therapeutische Verwendung von Nabelschnurblutspenden zu. Bei bösartigen Erkrankungen sowie bei genetischen Stoffwechsel- und Immundefekterkrankungen ist dabei eine Fremdspende (aus öffentlichen Nabelschnurblutbanken) einer Eigenblutspende (aus privaten Nabelschnurblutbanken) überlegen.

Dessen ungeachtet wird Nabelschnurblut auch in Deutschland vermehrt in privaten Blutbanken gelagert, um es ausschließlich für das eigene Kind aufzubewahren. Fachgesellschaften raten jedoch von einer privaten Lagerung ab, da die Wahrscheinlichkeit, dass das Nabelschnurblut für das eigene Kind benötigt wird, gering ist. Zudem ist die Dienstleistung der Banken mit Kosten für die Eltern verbunden. Dagegen kann Nabelschnurblut in öffentlichen Banken kostenfrei für die Eltern der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt werden. Dies wird von den Fachgesellschaften als sinnvoll bewertet. Ohne medizinische Verwendung würde das Nabelschnurblut nach der Geburt entsorgt.

Weitere Anwendungen des Nabelschnurblutes werden unterdessen erforscht. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf neurologischen Erkrankungen, beispielsweise Rückenmarksverletzungen, zumal diese derzeit nicht kurativ behandelt werden können. In diesem Bereich werden auch embryonale Stammzellen intensiv erforscht. Eine Nabelschnurblutstammzelltherapie wird aber auch bei Typ-1-Diabetes, Herz-Kreislauf-erkrankungen und für die Geweberegeneration von Haut, Hornhaut, Knorpel, Knochen und Herzklappen im Labor untersucht. Bei diesen Anwendungen steht die Forschung an

Nabelschnurblutstammzellen vornehmlich in Konkurrenz mit derjenigen an adulten Stammzellen.

Klinische Studien mit Nabelschnurblutstammzellen wurden bei Kindern mit zerebraler Lähmung oder Hirnschädigung sowie bei Kindern mit Typ-1-Diabetes begonnen. In der Literatur werden in den genannten Anwendungsgebieten in zahlreichen Tierversuchen positive Effekte der Nabelschnurblutstammzelltherapie beschrieben, doch sind die Effekte moderat und die Wirkweise der Zellinfusion bislang durchweg ungeklärt. Gleichwohl wurden bisher auch keine negativen Wirkungen beschrieben. So bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse die klinischen Studien bringen werden.

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Einleitung | 5 |
| 2. | Definitionen und Begriffsbestimmungen | 5 |
| 3. | Vor- und Nachteile von Nabelschnurblutstammzellen | 6 |
| 4. | Übersicht über öffentliche sowie private Nabelschnurblutbanken | 8 |
| 5. | Handlungsempfehlungen zur Konservierung von Nabelschnurblut | 9 |
| 6. | Immunologische Grundlagen | 11 |
| 7. | Stand der therapeutischen Anwendungen | 12 |
| 8. | Stand der Forschung mit Nabelschnurblutstammzellen | 17 |
| 8.1. | Herz-Kreislaufkrankungen | 17 |
| 8.2. | Typ-1-Diabetes | 19 |
| 8.3. | Neurologische Erkrankungen | 21 |
| 8.4. | Geweberegeneration von Knochen, Knorpel, Hornhaut und Haut | 23 |
| 8.5. | Autologe Herzklappen | 24 |
| 9. | Ausblick | 25 |
| 10. | Literatur- und Quellenverzeichnis | 26 |

1. Einleitung

Die Stammzellforschung, ihre Finanzierung und Regulierung stehen nach wie vor im Zentrum der politischen Debatte¹. Einerseits richten sich besondere Hoffnungen auf den jungen Forschungszweig, weil dieser zu neuen Therapien in der Regenerativen Medizin beitragen kann. Auch aus diesem Grund wird das gesamte Forschungsfeld mit staatlichen Mitteln gefördert. Andererseits wirft die Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen fundamentale ethische Fragen auf und verlangt eine Abwägung zwischen Grundrechtsschutz des Embryos und Forschungsfreiheit, auf die Politiker eine Antwort finden müssen - und mit der Novellierung des Stammzellgesetzes bereits gegeben haben. Die Gewinnung von Nabelschnurblutstammzellen bringt keine vergleichbaren ethischen Probleme mit sich. Jedoch gehen die zunehmende Lagerung und die therapeutische Anwendung von Nabelschnurblut, zum Beispiel bei Blutkrebs, mit neuen rechtlichen Fragen einher.

Im Folgenden wird der Stand der therapeutischen Anwendungen von Nabelschnurblutstammzellen dargestellt sowie der Stand der Forschung.

2. Definitionen und Begriffsbestimmungen

In der therapeutischen Anwendung und in der Forschung wird je nach Herkunft unter anderem zwischen **embryonalen und adulten** Stammzellen sowie (**fötales**) **Nabelschnurblutstammzellen**² unterschieden. Embryonale Stammzellen werden aus befruchteten Eizellen gewonnen. Dagegen befinden sich adulte Stammzellen in zahlreichen Geweben, zum Beispiel im Fettgewebe, Blut, Knochenmark und in der Haut des Organismus nach der Geburt, und können daraus isoliert werden. Demgegenüber kommen Nabelschnurblutstammzellen in der Nabelschnur vor.

Alle drei Kategorien von Stammzellen unterscheiden sich in erster Linie in ihrer Entwicklungsfähigkeit. Adulte Stammzellen besitzen die Fähigkeit, die spezifischen Zellen ihres Gewebetyps, dem sie entnommen wurden, zu bilden. So können blutbildende (hämatopoetische) Stammzellen sich in alle Zellen des blutbildenden Systems, angefangen vom weißen Blutkörperchen bis hin zur Fresszelle, entwickeln. Diese begrenzte, aber vorhandene Differenzierungsfähigkeit wird als **Multipotenz** bezeichnet.

1 siehe u. a.: BT-Drs. 16/9260, 16/6224, 16/4050 etc.

2 Stammzellen sind noch nicht ausdifferenzierte Zellen, die die Fähigkeit besitzen, sich zu differenzierten Zelltypen zu entwickeln.

Embryonale Stammzellen können sich indessen in nahezu alle Gewebetypen, insbesondere zu allen Zellarten der drei Keimblätter³ (Ektoderm, Entoderm und Mesoderm) entwickeln, weshalb man ihnen die Fähigkeit der **Pluripotenz** zuspricht.

Die Nabelschnurblutstammzellen liegen mit ihrer Differenzierungsfähigkeit zwischen embryonalen und adulten Stammzellen: Sie stellen ein heterogenes Kollektiv dar, das sowohl mesenchymale⁴, epitheliale⁵, endotheliale⁶ sowie hämatopoetische Stammzellen beinhaltet (Harris/Rogers et al. 2007: 301). McGuckin entdeckte außerdem embryonal-ähnliche Stammzellen im Nabelschnurblut (McGuckin et al. 2008: 1046-1055). Dieser Fund ist jedoch umstritten (Liedtke et al. 2008: 845-850).

Jedenfalls können Nabelschnurblutstammzellen zahlreiche ausdifferenzierte Zellarten des Körpers ausbilden. Hierzu zählen bei menschlichen Nabelschnurblutzellen Zellen des blutbildenden Systems, Knochenzellen, Zellen des Nervengewebes und Zellen des Herzgewebes.

Sowohl adulte Stammzellen als auch Stammzellen des Nabelschnurblutes werden therapeutisch genutzt (vgl. Donner 2006). Dabei werden einem Patienten im Rahmen einer Infusion Stammzellen verabreicht. Dieser Vorgang wird als **Transplantation** bezeichnet. Stammen die Stammzellen von einer fremden Person, spricht man von einer **allogenen** Transplantation, einer Fremdzellspende. Erhält der Patient seine eigenen Stammzellen, wird dies als **autologe** Transplantation bezeichnet.

3. Vor- und Nachteile von Nabelschnurblutstammzellen

Als Vorzug der Stammzellen aus Nabelschnurblut wird deren **ethisch unbedenkliche Gewinnung**, verglichen mit der Gewinnung embryonaler Stammzellen, angeführt. Die Nabelschnur samt Blut wurde früher nach der Geburt als Abfall entsorgt. Heutzutage kann das Blut der Nabelschnur entnommen und in Blutbanken aufbewahrt werden (vgl. Kapitel 4). Die Entnahme kann grundsätzlich schmerzfrei von jedem Gynäkologen oder jeder Hebamme ohne großen Aufwand durchgeführt werden. Im Unterschied dazu wird

3 Als Keimblätter bezeichnet man die Zellschichten des jungen Embryos, aus denen beim Wachstum die Organe hervorgehen. Man unterscheidet am Embryo von außen nach innen drei Keimblätter: das äußere (Ektoderm), woraus u. a. Oberhaut, Zähne, Gehirn, Rückenmark und Sinnesorgane sowie Speiseröhre und Enddarm hervorgehen; das innere (Entoderm), das die innere Auskleidung des Mitteldarmes und seiner drüsigen Anhänge (Leber etc.) liefert, und das mittlere (Mesoderm), das Stützgewebe, Muskulatur, Gefäße, Blut etc. hervorbringt.

4 Mesenchym [griechisch]: lockeres, mit Hohlräumen durchsetztes Gewebe, aus dem alle Arten des Binde- und Stützgewebes sowie Blutzellen hervorgehen.

5 Epithel [griechisch]: Verband von Zellen, der äußere oder innere Oberflächen des Körpers oder von Hohlorganen beim Menschen und bei Tieren bedeckt.

6 Endothel [griechisch]: innere Auskleidung des Herzens sowie der Blut- und Lymphgefäße.

zur Gewinnung von adulten Stammzellen in der Regel Knochenmark oder Blut gespendet. Beides ist mit einem spürbaren, nicht gänzlich risikofreien, dennoch routinemäßigen Eingriff verbunden. Bei der Erzeugung embryonaler Stammzellen schließlich wird die befruchtete Eizelle zerstört; aus ihr kann kein Leben mehr entstehen.

Nabelschnurblutspenden können prinzipiell **in großer Zahl zur Verfügung stehen**, da die Geburtenziffern mit rund 100 Millionen Geburten weltweit pro Jahr enorm hoch ist (McGuckin et al. 2006: 323). Allerdings stehen nur in den industrialisierten Ländern und in modernen Kliniken die Technik und Infrastruktur zur Konservierung des Nabelschnurblutes bereit. Demgegenüber ist die Zahl der embryonalen Stammzellen gegenwärtig durch die Zahl der verfügbaren überzähligen Embryonen nach erfolgter künstlicher Befruchtung begrenzt. Diese Begrenzung gilt zumindest, sofern keine Eizellspende zu Forschungszwecken erfolgt, die mit beträchtlichen medizinischen Risiken und ethischen Bedenken verbunden und in etlichen Ländern zudem verboten ist. Adulte Stammzellen sind prinzipiell unbegrenzt verfügbar, da sie im Körper jedes Individuums vorkommen. Gleichwohl sind nicht alle Menschen zu einer Spende ihrer Stammzellen (in der Regel Knochenmark und Blut) bereit, sodass de facto doch ein Engpass an adulten Stammzellspenden herrscht.

Als weiterer Vorzug der Nabelschnurblutstammzellen gegenüber adulten Stammzellen wird ihr **größeres Differenzierungspotenzial** genannt. Dieses ist jedoch geringer als das embryonaler Stammzellen, was gegenüber diesen wiederum als Nachteil ausgewiesen wird.

Vorteilhaft im Vergleich zu adulten Stammzellen ist die **weniger ausgeprägte immunologische Reife** der Nabelschnurblutstammzellen, derzufolge Abstoßungsreaktionen nach einer Transplantation schwächer ausfallen. Aus diesem Grund muss auch im Gegensatz zur Knochenmarkstammzellspende bei der Nabelschnurblutstammzellspende die Gewebeverträglichkeit (genauer gesagt: HLA-Kompatibilität (vgl. Kapitel 6)) nicht vollständig gegeben sein. Dies hat zur Folge, dass für fast alle Patienten eine passende Nabelschnurblutspende gefunden werden kann (Djakovic/Dietl 2005: 160). Ferner ist bei Nabelschnurblutstammzellen das Risiko einer **Verunreinigung mit viralen Krankheitserregern** (zum Beispiel HI-Virus) geringer als bei adulten Stammzellen (McGuckin et al. 2006: 323).

Als Einschränkung der therapeutischen Verwendungsmöglichkeiten wird die insgesamt **geringe Zahl der Stammzellen** in einer Nabelschnurblutkonserve genannt. In einer Nabelschnurblutspende sind rund eine Milliarde kernhaltige Zellen enthalten. Für eine Transplantation wird eine minimale Zelldosis von zwei bis drei Millionen pro Kilogramm Körpergewicht benötigt, um mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Heilung zu erzielen. Aufgrund der Mindestzahl an kernhaltigen Zellen wurden die Nabelschnurblut-

zellen einst bevorzugt bei Kindern aufgrund ihres geringeren Körpergewichts verwendet. In den letzten Jahren werden jedoch auch zunehmend an Erwachsenen Transplantationen durchgeführt (Djakovic/Dietl 2005: 159). Im folgenden Kapitel wird der aktuelle Stand der therapeutischen Anwendungen von Nabelschnurblutstammzellen dargestellt.

4. Übersicht über öffentliche sowie private Nabelschnurblutbanken

Nach schriftlichem Einverständnis und fehlendem Hinweis auf eine Erkrankung der Mutter oder des Kindes wird Nabelschnurblut entnommen. Es kann bei -196 Grad Celsius in flüssigem Stickstoff kryokonserviert werden. Zuvor erfolgt eine Volumenreduktion, parallel oder danach als Qualitätskontrolle die Klassifikation der Gewebemerkmale (HLA-Antigene, siehe Kapitel 6), eine Untersuchung des Blutes auf Infektionserreger sowie eine Bestimmung der Blutgruppe sowie des Rhesusfaktors (Djakovic/Dietl 2005: 160). Nach bisherigen Erfahrungen können die Stammzellen mindestens fünfzehn Jahre gelagert werden, ohne ihre Funktionsfähigkeit zu verlieren, jedoch kann es zu Qualitätseinbußen kommen (Kögler et al. 2009).

Seit der ersten Transplantation von Nabelschnurblut im Jahre 1988 sind weltweit mehr als 100 Nabelschnurblutbanken entstanden. Die genauen Angaben zur Zahl der Nabelschnurblutbanken schwanken je nach Register. Die Vereinigung Bone Marrow Donors Worldwide, ein Zusammenschluss öffentlicher Stammzellbanken, meldete im Januar 2009 343.000 Nabelschnurblutspenden in mindestens 38 registrierten öffentlichen Nabelschnurblutbanken aus 23 Ländern. Die Zahl der gelagerten Nabelschnurbluttransplantate hat damit seit Beginn der neunziger Jahre fast exponentiell zugenommen (BMDW 2009).

Neben den öffentlichen Nabelschnurblutbanken, die das Transplantat der Allgemeinheit zur Verfügung stellen und für den Spender kostenfrei sind, gibt es auch private Nabelschnurblutbanken, die das Blut nur für den Eigenbedarf des Kindes aufbewahren. Die Lagerung der Konserve in einer solchen Bank ist für die Eltern kostenpflichtig. Im Folgenden wird ein Überblick über Nabelschnurblutbanken in Deutschland gegeben.

Eine Internetrecherche⁷ ergab, dass es in Deutschland fünf öffentliche Nabelschnurblutbanken gibt, nämlich in Düsseldorf, Dresden, Freiburg, Mannheim und München, alle in den 1990er Jahren gegründet. Zusätzlich gibt es drei öffentlich-private Blutbanken.

7 Suchmaschinen: google, yahoo und AltaVista, Suchbegriffe: öffentliche/private Nabelschnurblutbanken. Suche am 6. Januar 2009

Die Kosten für die Einlagerung des Nabelschnurblutes in einer der acht kommerziellen Banken liegen zwischen 1.380 Euro und 2.285 Euro.



| Ort | gegründet | Anzahl der vorrätigen Konserven | jährliche Nabelschnurblut-spenden | zur Transplantation geeignet | Transplantationen |
|------------|-----------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Dresden | 1997 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Düsseldorf | 1992 | 14700 | ca. 6.000 | k. A. | 574 |
| Mannheim | 1996 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| München | 1998 | 2450 | 647 | 285 | k. A. |
| Freiburg | k. A. | 1240 | 600-1000 | 20-25 % (150-250) | k. A. |
| Hannover | 2007 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| Erlangen | 1999 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |

Tabelle 1: Übersicht der öffentlichen Nabelschnurblutbanken in Deutschland

5. Handlungsempfehlungen zur Konservierung von Nabelschnurblut

Bereits 1999 hat die Bundesärztekammer **Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut** aufgestellt (Dt. Ärzteblatt 1999: A-1297). Die Richtlinien berücksichtigen die bei der Gewinnung, Lagerung und Anwendung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle auftretenden Besonderheiten und beschreiben die fachlichen und rechtlichen Anforderungen einschließlich der Qualitätssicherung und der Zertifizierung der Arbeitsgruppen, die diese Therapie anwenden. Sie gehen dabei auf die spezifischen Besonderheiten für Nabelschnurblut ein und ergänzen somit die „Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nicht-verwandten Spendern“, die „Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen“ und die „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Hämotherapie)“, die für die Transplantation von blutbildenden Zellen aus Nabelschnurblut sinngemäß anzuwenden sind. Dabei gelten die Richtlinien selbstverständlich in gleicher Weise für öffentliche wie für private Nabelschnurblutbanken. Der Nutzen einer privaten Einlagerung von Nabelschnurblut wird von Fachgesellschaften und in wissenschaftlichen Publikationen bisher eher kritisch beurteilt.

In einer Stellungnahme der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzell-Transplantation (DAG-KBT)** aus dem Jahr 2002 wird darauf hingewiesen, dass Betreiber von Stammzellbanken durch Werbeinformationen unrealistische Erwartungen wecken. Die Konservierung des Nabelschnurbluts als Lebensversicherung für das eigene Kind sei eine beruhigende Vorstellung, für die es zurzeit jedoch keine überzeugenden medizinischen Begründungen gebe. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei

einem Kind oder später beim Erwachsenen eigene Nabelschnurblutstammzellen zur Behandlung von Tumor- oder anderen Erkrankungen sinnvoll angewandt werden könnten, sei extrem gering. Dagegen stünden für diese Fälle schon jetzt bewährte und hochwirksame andere Behandlungsformen, z. B. Stammzelltransplantation von einem unverwandten Spender oder Gewinnung von Blutstammzellen beim Patienten selber, zur Verfügung. Außerdem sei zu bedenken, dass bei genetisch bedingten Erkrankungen das eigene Blut gerade nicht von Nutzen sein werde. Zudem fehle dem Nabelschnurblut bei autologer Transplantation der sog. antileukämische Effekt, weshalb es bei bestimmten Leukämien häufiger zu Rückfällen komme (siehe Kapitel 6).

Die **European Group on Ethics in Science and New Technologies** (2004) wird in ihrem Bericht an die Europäische Kommission noch deutlicher: „Die Legitimation von kommerziellen Nabelschnurblutbanken für autologe Transplantate sollte in Frage gestellt werden, da sie eine Dienstleistung verkaufen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen realen therapeutischen Nutzen erwarten lässt.“

Die **American Society for Blood and Marrow Transplantation** (2008) gibt in ihrem Positionspapier die Wahrscheinlichkeit, in den ersten 20 Lebensjahren vom eigenen kryokonservierten Nabelschnurblut profitieren zu können, mit 0,04 (1:2.500) bis 0,0005 Prozent (1:200.000) an. Gerade vor dem Hintergrund, dass in den USA derzeit die Anzahl der eingelagerten autologen Spenden die Anzahl der öffentlich verfügbaren Nabelschnurblutspenden bereits um das Dreifache übersteigt, wird werdenden Eltern geraten, das Nabelschnurblut an eine öffentliche Blutbank zu spenden.

Auch andere Fachgesellschaften wie die **American Academy of Pediatrics** (AAP) oder das englische **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists** sprechen sich ausdrücklich gegen eine Empfehlung zur routinemäßigen Konservierung des Nabelschnurbluts zur Eigennutzung aus. Als Ausnahme gelten Familien, in denen bereits Erkrankungen aufgetreten sind, die erwartungsgemäß von einer autologen Nabelschnurblut-Transplantation profitieren würden. Auch eine gezielte Einlagerung für ein erkranktes Geschwisterkind kann sinnvoll sein. Dagegen wird die Nabelschnurblutspende an öffentliche Blutbanken vorbehaltlos empfohlen. Die Einlagerung ist für die Eltern kostenlos und steht nur hier als Transplantat für jeden zur Verfügung, der es benötigen sollte. Damit ist die Möglichkeit gegeben, dass auch für Patienten, für die kein passender Knochenmarkspender gefunden werden kann, ein geeignetes Transplantat zur Verfügung steht. Außerdem hofft man auf diesem Wege, auch Patienten aus ethnischen Minderheiten die Möglichkeit einer Stammzelltherapie zu eröffnen, für die es bislang besonders schwierig ist, einen passenden Knochenmarkspender zu finden.

6. Immunologische Grundlagen

Grundsätzlich wird der Erfolg einer Transplantation entscheidend von der Übereinstimmung der Gewebemerkmale von Spender und Empfänger bestimmt. Unterschiede rufen eine unerwünschte **Immunantwort gegen das Transplantat** (Transplantatabstoßung) hervor, da im Spendergewebe sog. Antigene vorhanden sind, die vom Empfänger als fremd erkannt werden. Bei mangelnder Übereinstimmung besteht aber auch die Gefahr einer **Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD - graft-versus-host disease)**, die besonders für Patienten, deren eigenes Immunsystem durch Medikamente, Bestrahlungen oder auf Grund angeborener Immundefekte geschwächt ist, lebensbedrohlich sein kann. Die Immunzellen des Spenders greifen jedoch nicht nur die gesunden Körperzellen, sondern auch die Tumorzellen im Empfänger an, der sog. **Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt (GvL - graft-versus-leukemia)**, der z. B. bei Leukämien durchaus erwünscht ist. Leider kann man nicht den gewünschten GvL vom unerwünschten GvHD trennen. Dies wird besonders deutlich, wenn das Transplantat von einem eineiigen Zwilling auf den anderen übertragen wurde: bei perfekter Verträglichkeit erhöht sich dabei die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls (Rezidivs) aufgrund des fehlenden GvL-Effektes fünf Jahre nach der Transplantation auf 60 Prozent gegenüber 20 Prozent bei einem Fremdspendertransplantat (Universitätsklinikum Düsseldorf: Nabelschnurblutbank). Für die Stammzellspende aus Nabelschnurblut wurde vermutet, dass auch hier eine bessere Verträglichkeit mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einhergeht. Tatsächlich hat man jedoch wegen der immunologischen Unreife der Blutzellen Transplantate mit weniger guter Übereinstimmung übertragen können, die eine schwache Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion zeigten und dennoch einen ausreichenden Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt aufwiesen (Brown/Boussiotis 2008: 286). Eine autologe Nabelschnurblutspende ist aufgrund des fehlenden GvL-Effektes bei bösartigen Erkrankungen einer allogenen Spende unterlegen. Des Weiteren ist ein autologes Transplantat bei einer genetisch bedingten Erkrankung ungeeignet, wenn der Gendefekt schon bei der Geburt in den Nabelschnurblutstammzellen vorliegt.

Entscheidend für die Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität) ist das sog. **HLA-System** (human leucocyte antigen system), ein hochkomplexes, durch Vererbung weitergegebenes System von Histokompatibilitätsantigenen. Um einen geeigneten Spender zu finden, wird beim Empfänger das Antigenmuster des HLA-Systems anhand einiger ausgewählter Merkmale bestimmt. Wenn dann kein HLA-identischer Spender herkömmlicher Stammzellen aus Knochenmark bzw. (peripherem) Blut gefunden wird, können Stammzellen aus Nabelschnurblut als Alternative in Betracht gezogen werden. Bei herkömmlichen allogenen Stammzellspendern werden mindestens acht (ausgewählte) Gewebemerkmale bestimmt, teilweise auch mehr. Nabelschnurblutstammzellen werden oft nur in sechs Merkmalen typisiert. Die Übereinstimmung von Spender und

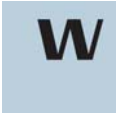
Empfänger in jeweils allen (6 – 8) typisierten Merkmalen gilt als optimale Eignung für die Gewebeverträglichkeit. Man spricht dann von einem kompletten Match. In welchem Ausmaß eine immunologische Reaktion zwischen Spendergewebe und Empfänger letztlich eintritt, kann aber durch diese Art der Gewebetypisierung nur annäherungsweise vorher ermittelt werden. Nur eineiige Zwillinge stimmen im Hinblick auf das Muster **aller vorhandenen** Gewebeantigene vollständig überein. Da das in der Nabelschnur enthaltene Blut des Neugeborenen noch nicht ausgereift ist, gilt es als immunologisch verträglicher. Auch bei fehlender Übereinstimmung von ein oder zwei (sog. Mismatches) von insgesamt sechs getesteten Merkmalen ist eine erfolgreiche Übertragung möglich. Dadurch erhöht sich für den einzelnen Patienten wiederum die Wahrscheinlichkeit, ein passendes Transplantat zu finden. Allein die im NETCORD-Verbund⁸ weltweit zusammengeschlossenen Nabelschnurblutbanken verfügten 2008 schon über fast 200.000 Präparate. Auf Grund der größeren Erfolgchancen auf ein sofort verfügbares, passendes Transplantat werden nun in den letzten zehn Jahren zunehmend Nabelschnurblutstammzellen als Alternative zur Knochenmarkspende eingesetzt.

7. Stand der therapeutischen Anwendungen

Die erste erfolgreiche Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut wurde 1988 in Frankreich bei einem fünfjährigen Jungen durchgeführt, der an einer speziellen Störung der Blutbildung (Fanconi-Anämie) litt (Gluckmann 1989: 1174). Es handelte sich dabei um eine Spende seiner Schwester. Am 20. Jahrestag der ersten Nabelschnurblut-Transplantation war der inzwischen 25jährige Mann Gast auf der „Internationalen Konferenz zur Biologie und klinischen Anwendung von Nabelschnurblutzellen“, die im Oktober 2008 in Südfrankreich stattfand. Wie dort berichtet wurde, wurden seit 1988 mehr als 20.000 Patienten Stammzellen aus Nabelschnurblut transplantiert (EBMT-Newsletter 2008). Für knapp 20 Prozent der Fälle lagen bei EUROCORD zu diesem Zeitpunkt vollständig dokumentierte Meldeunterlagen vor.

Von 1988 bis Oktober 2006 wurden 2970 Transplantationen aus insgesamt 43 europäischen und nicht-europäischen Ländern bei EUROCORD, einem internationalen Register der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), gemeldet. Die Nabelschnurblutpräparate von 2386 Fremdspendern wurden bei folgenden (zusammengefassten) Krankheitsbildern eingesetzt (EUROCORD: 2006):

8 siehe www.netcord.org



| Diagnose | Kinder (≤ 16 Jahre, n=1424) | Erwachsene (> 16 Jahre; n=962) |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|
| Bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems | 1068 | 836 |
| Bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems | 27 | 110 |
| Stoffwechselerkrankungen | 105 | 5 |
| Immundefekte | 152 | 1 |
| Tumore | 8 | 4 |
| Hämoglobinopathie | 4 | - |
| andere | 60 | 6 |

Tabelle 3: Indikationen für Nabelschnurbluttransplantationen bei Kindern und Erwachsenen von 1988 bis 2006

Im Oktober 2008 waren bereits 4347 Transplantationen aus 44 Ländern und insgesamt 415 Transplantationszentren bei EUROCORD registriert, was eine drastische Zunahme in den vorhergehenden beiden Jahren widerspiegelt. Die Transplantationen wurden überwiegend in den USA, Westeuropa, Japan und Australien durchgeführt. Mehrheitlich wurde bei Kindern transplantiert, wenngleich der Anteil der Erwachsenen im Steigen begriffen ist. Der Anteil der Fremdspender betrug 88 Prozent. Zwei Drittel der insgesamt Transplantierten litten an verschiedenen Formen der Leukämie (umgangssprachlich: Blutkrebs).

In Deutschland wurden von 1998 bis 2007 72 Transplantationen mit Stammzellen aus Nabelschnurblut beim Deutschen Register für Stammzelltransplantationen gemeldet (Deutsches Register für Stammzelltransplantation 2007: 31).⁹ Bei den in Deutschland erfassten Transplantationen von Stammzellen aus Nabelschnurblut fanden in dem gesamten Zeitraum nur **zwei autologe Transplantate** Verwendung; die beiden Patienten litten an (soliden) Tumoren. Von den registrierten **allogenen Ersttransplantaten**¹⁰ stammten acht von Geschwisterspendern, sechs von Familienspendern und 29 von

9 Zur Erfassung der Daten werden mit einem Formblatt die Transplantationsaktivitäten der Zentren jährlich abgefragt. Der hierbei verwendete Meldebogen und die zugehörigen Instruktionen wurden nach den Vorgaben der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) gestaltet. Die Vollständigkeit und Qualität der Daten ist abhängig von den Angaben der Transplantationszentren. Unvollständig dokumentierte Fälle werden nicht berücksichtigt.

10 Da Patienten (insbesondere Erwachsene) nicht selten mehr als ein Stammzelltransplantat erhalten, ist die Zahl der Transplantationen nicht identisch mit der Fallzahl (= Zahl der Ersttransplantationen). Das macht es auch besonders schwierig, Transplantationsdaten im Vergleich von Kindern und Erwachsenen zu interpretieren.

Fremdspendern. Sie wurden bei folgenden Diagnosen vornehmlich bei bösartigen Erkrankungen des blutbildenden Systems eingesetzt: ALL - akute lymphatische Leukämie (15), AML - akute myeloische Leukämie (8), angeborene Defekte (2), CML - chronische myeloische Leukämie (1), Hämoglobinopathie¹¹ (3), Immundefekte (6), MDS/MPS myelodysplastisches Syndrom (2), Myelom (1), NHL - Non-Hodgkin-Lymphom (2) und andere Diagnosen (3).¹²

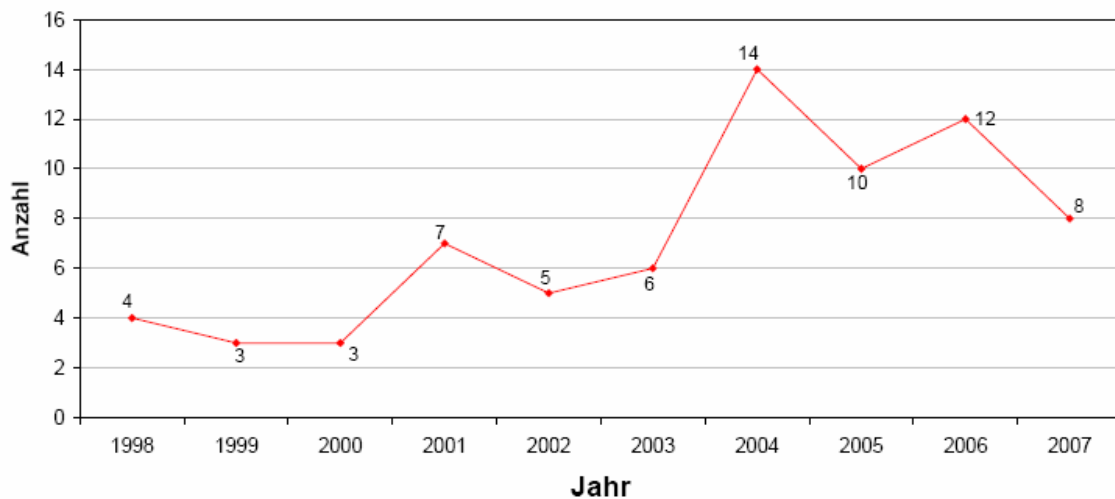


Abbildung 1: Zahl der Transplantationen von Stammzellen aus Nabelschnurvenenblut in Deutschland (Quelle: Deutsches Register für Stammzelltransplantation 2007: 31)

11 Erbliche krankhafte Veränderungen des roten Blutfarbstoffes

12 Bei den meisten der aufgeführten Krankheitsbilder handelt es sich um bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems (akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom, Myelom) bzw. des lymphatischen Systems (Non-Hodkin-Lymphom).

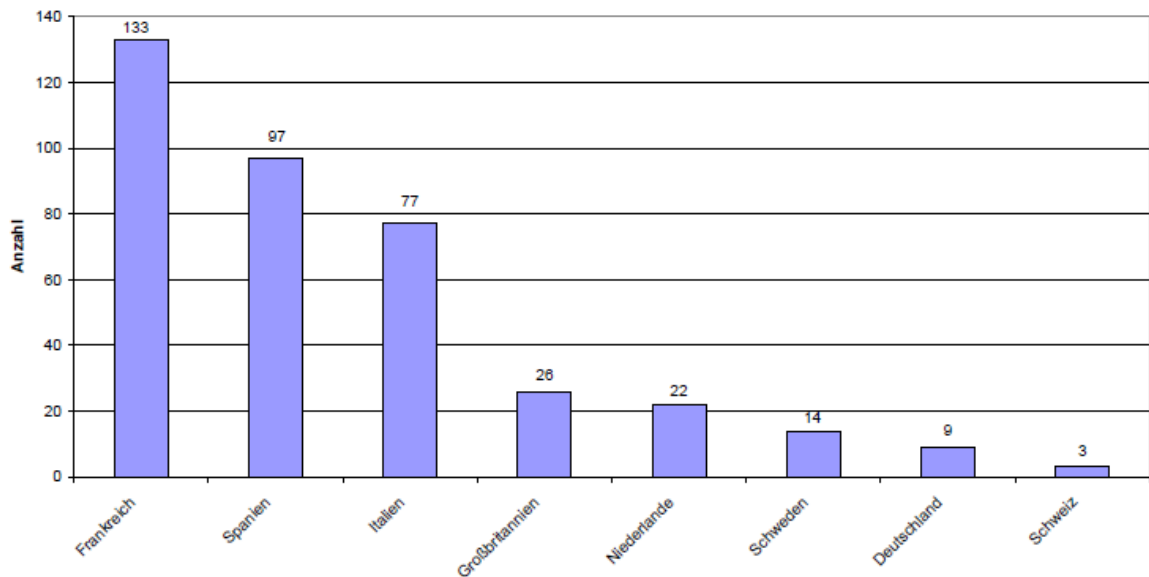


Abbildung 2: Nutzung von Nabelschnurblut als Stammzellquelle im europäischen Vergleich im Jahr 2006 (Quelle: Deutsches Register für Stammzelltransplantation 2007: 39)

Im europäischen Vergleich steht Deutschland erst am Anfang des therapeutischen Einsatzes von Stammzellen aus Nabelschnurblut. Sie stellen eine Alternative zur Transplantation von Knochenmarkstammzellen dar. Diese Knochenmarktransplantationen sind seit der ersten Veröffentlichung vor über 50 Jahren insbesondere bei bösartigen Bluterkrankungen inzwischen zur etablierten Therapie geworden. Die in der Regel schwer kranken Patienten benötigen nach erfolgter Bestrahlung und Chemotherapie möglichst schnell einen in Bezug auf die Gewebemerkmale passenden Spender. Für etwa 30 Prozent der Patienten steht ein Geschwisterspender zur Verfügung, für die übrigen wird weltweit in den Spenderdateien nach einem Transplantat gesucht. Durchschnittlich vergehen dabei vier Monate, in denen sich der Zustand der Patienten und damit auch der mögliche Therapieerfolg meist deutlich verschlechtern (Brown/Bousiotis 2008: 287).

Die Frage, inwieweit Stammzellen aus dem Nabelschnurblut (das im Prinzip massenhaft zu Verfügung steht und für den Spender schmerzfrei und ohne Risiko gewonnen werden kann) geeignet sind, die bisherige Knochenmarkspende zu ersetzen, steht im Mittelpunkt der meisten klinischen Studien. Aufgrund der relativ geringen verfügbaren Blutmenge - man gewinnt etwa 120 Milliliter aus einer Nabelschnur mit einem Gehalt von insgesamt $0,8$ bis 3×10^9 kernhaltigen Zellen, durch die folgende Aufbereitung und Testung gehen noch einmal 10 bis 20 Prozent davon verloren - wurden anfangs nur Kinder mit einem Gewicht bis zu 20 Kilogramm behandelt. Da der Transplantationserfolg mit

der Zelldosis (Zellzahl/kg Körpergewicht) steigt (Wall/Chan 2008: 1), ist man dazu übergegangen, zeitgleich oder mit zeitlicher Verzögerung ein zweites Transplantat zu übertragen. Auf diese Weise können inzwischen auch größere Kinder und Erwachsene therapiert werden.

Andere Forschungsansätze beschäftigen sich mit der Kultivierung und Vermehrung von Nabelschnurblutzellen (Expansion), um dadurch die verfügbare Zellzahl zu erhöhen. Bei der Vermehrung im Labor lässt sich die Zahl der kernhaltigen Zellen erhöhen. In einer Studie erhielten erwachsene Leukämie-Patienten ein unverändertes und zusätzlich ein zuvor expandiertes Nabelschnurtransplantat. Diese Kombinationsbehandlung wurde mit einer Transplantation von zwei unveränderten Transplantaten verglichen. Bei der Patientengruppe mit der expandierten Zellspende setzte die Blutbildung rascher ein (Siegmund-Schultze 2009: A-75).

Es liegen zahlreiche Studien vor, die den therapeutischen Nutzen von allogenen Transplantaten von Nabelschnurblut bei an Leukämie erkrankten Patienten, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, belegen (Siegmund-Schultze 2009: A-75).

Beispielsweise wurde in einer amerikanischen Studie die Behandlung von leukämiekranken Kindern mit Stammzellen aus Knochenmark bzw. aus Nabelschnurblut verglichen (Eapen et al 2007: 1947). Der Studienendpunkt war ein leukämiefreies Intervall von fünf Jahren nach Transplantation.¹³ Die statistische Analyse zeigt eindeutig den therapeutischen Nutzen von Nabelschnurblutstammzellen bei Kindern mit akuter Leukämie; die Vor- und Nachteile der einzelnen Therapieansätze glichen sich letztlich aus, so dass die Überlebensrate nach fünf Jahren in den einzelnen Gruppen vergleichbar war. Die erhobenen Daten unterstützen die Forderung, für leukämiekranken Patienten, die auf Fremdspender angewiesen sind, **gleichzeitig** in Knochenmarkspender-Dateien und Nabelschnurblutbanken nach einem geeigneten Transplantat zu suchen. Eine ähnliche Studie aus Japan an Erwachsenen kommt zu vergleichbaren Ergebnissen (Atsuta et al. 2008).

Insgesamt kann man sagen, dass die therapeutische Anwendung von Stammzellen aus Nabelschnurblut im Wesentlichen auch bei jenen Krankheitsbildern erfolgreich zum Einsatz kommt, für die sich Transplantationen aus Knochenmarkstammzellen in den vergangenen Jahrzehnten bereits bewährt haben. Voraussetzung ist allerdings, dass eine ausreichend große Menge an kernhaltigen Zellen zur Verfügung steht. Andere Anwendungen, insbesondere auf dem Gebiet der regenerativen Medizin und bei seltenen, an-

13 Von den Nabelschnurblutspenden waren HLA-übereinstimmend (n=35), HLA-nicht übereinstimmend in einem (n=201) oder zwei Antigenen (n=267), beim Knochenmark waren übereinstimmend (n=116) und in einem Antigen nicht übereinstimmend (n=166), außerdem bestanden Unterschiede bezüglich der transplantierten Zelldosis.

geborenen Stoffwechselerkrankungen (rare diseases), sind zurzeit Gegenstand der Forschung.

8. Stand der Forschung mit Nabelschnurblutstammzellen

Derzeit wird die Anwendung von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut in verschiedenen Bereichen der Medizin erforscht. Ziel der Forschungen ist dabei im Allgemeinen die Wiederherstellung von Gewebe, das infolge einer Erkrankung oder eines Unfalls zerstört wurde. Da die Stammzellen die Fähigkeit besitzen, spezifische Körperzellen auszubilden, könnten sie als Gewebeersatz dienen, sozusagen als Notreservoir für zerstörte Zellen. Daher sind die meisten experimentellen Stammzelltherapieansätze der **Regenerativen Medizin** zuzurechnen.

Entsprechend einem Übersichtsartikel von Harris und Rogers et al. wird die Therapie mit Nabelschnurblutstammzellen vornehmlich bei Herz-Kreislaufkrankungen, Typ-1-Diabetes, neurologischen Erkrankungen, bei Knochen- und Knorpeldefekten sowie für die Gewebezüchtung von Haut, Hornhaut und anderen Geweben wie Herzklappen, Lungen- und Darmgewebe erforscht (Harris/Rogers et al. 2007: 301). Im Folgenden wird ein Überblick über den Stand der Forschungsarbeiten in den genannten Bereichen gegeben.

Bei vielen der nachfolgend genannten Anwendungen wurden laut Kögler allerdings überwiegend Zellen aus frischem Nabelschnurblut, nicht aus kryokonserviertem Material verwendet. Aus kryokonservierten Nabelschnurblutproben ließen sich die therapeutisch relevanten Zellen, zum Beispiel mesenchymale Stammzellen oder endotheliale Stammzellen, nur mit geringer Effizienz gewinnen. Dies ist insofern relevant, als Nabelschnurblut bislang in der Regel ohne vorherige Isolation der Stammzellpopulationen gelagert wird.

8.1. Herz-Kreislaufkrankungen

Bei bestimmten Herz-Kreislaufkrankungen wie Infarkten kommt es infolge der akuten Blutunterversorgung zu einem Untergang und/oder Funktionsverlust von Körperzellen. Diese zerstörten oder beeinträchtigten Zellen können mit gängigen Therapien bislang nicht ersetzt werden. Da ihr Verlust jedoch die Ursache für die Langzeitfolgen des Krankheitsereignisses ist, wäre es wünschenswert, das verlorene Gewebe wiederherzustellen. An diesem Punkt setzt die Stammzelltherapie an. Eine Reihe von Untersuchun-

gen befasst sich auch mit der Verwendung von Nabelschnurblutstammzellen zur Regeneration von Blutgefäßen, Blutgefäßauskleidungen und Herzmuskelzellen.

Laut Harris und Rogers wurden bisher (Stand: 2007) keine klinischen Studien mit Stammzellen des Nabelschnurblutes bei einem Herzinfarkt (genauer: Myokardinfarkt) durchgeführt, dafür jedoch eine Reihe von Untersuchungen an Tiermodellen¹⁴. Als gemeinsames Ergebnis dieser Untersuchungen nennen die Autoren die Wanderung der Nabelschnurblutstammzellen zum verletzten Herzgewebe, eine erhöhte Haargefäßdichte am Ort des Infarktes, eine verbesserte Funktion des Herzens, eine geringere Infarktgröße, aber ein generelles Fehlen der Bildung von Herzmuskelzellen.

Diese insgesamt positiven Effekte der Nabelschnurblutstammzellen werden auf die Produktion blutgefäßinduzierender Stoffe zurückgeführt. Ferner konnte nachgewiesen werden, dass eine Reihe unterschiedlicher multipotenter Zellen im Nabelschnurblut im Tiermodell in der Lage ist, die Reparatur des Herzens nach einem Myokardinfarkt anzuregen. In dem Übersichtsartikel von Harris und Davis wird eine Veröffentlichung hervorgehoben, derzufolge mit Studien am Schweinmodell belegt wurde, dass die Zahl und das Potenzial der Stammzellen im Nabelschnurblut ausreichend hoch für die Anwendung am erwachsenen Patienten ist (Harris, Rogers 2007: 303-304).

In einer Reihe von Forschungsarbeiten zu verschiedenen Durchblutungsstörungen (Ischämien) wurde laut Harris und Rogers gezeigt, dass sich Nabelschnurblutstammzellen in endotheliale Zellen verwandeln können, die Blutgefäße auskleiden. Diese infolge der Transplantation gebildeten Blutgefäße zeigen einen ähnlichen dreilagigen Gewebenaufbau wie körpereigene Blutgefäße (Harris, Rogers 2007: 304).

Weitere Experimente mit Nabelschnurblutstammzellen konzentrieren sich auf eine besondere Durchblutungsstörung, das Ischämie-Modell des Hinterbeines im Tiermodell. Die Transplantation von Nabelschnurblutstammzellen oder der daraus generierten endothelialen Zellen führte dazu, die operativ herbeigeführten Ischämien zu lindern und die Durchblutung soweit aufrecht zu erhalten, dass die betroffene Gliedmaße gerettet werden konnte. Diese Beobachtungen haben zur Ankündigung einer präklinischen Studie an Patienten mit Ischämiesyndrom von einer US-Firma geführt. Patienten mit Ischämiesyndrom leiden an einer peripheren Arterienverschlusskrankheit, die im fortgeschrittenen Stadium eine Amputation von Gliedmaßen erforderlich machen kann. Auf den Seiten der Firma findet sich keine weitere Information zu der angekündigten präklinischen Studie; das Unternehmen konzentriert sich derzeit auf Stammzellen aus Menstruations-

14 Ein Tiermodell ist ein speziell gezüchtetes oder gentechnisch verändertes Tier, das als Modell eines Lebewesens mit einer menschlichen Erkrankung dient.

blut, da diese eine höhere Teilungsrate aufweisen als mesenchymale Zellen aus Nabelschnurblut (vgl. Meng 2007: 1-10).

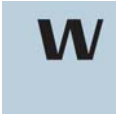
Eine weitere Übersichtsarbeit von Goldberg zur Bedeutung der Nabelschnurblutstammzellen bei Herz-Kreislaufkrankungen berichtet ebenfalls über die oben genannten positiven Effekte auf den Verlauf von Infarkten und Durchblutungsstörungen im Tiermodell. Interessant in diesem Beitrag sind jedoch weitere Aussagen: Eine Vermehrung der Nabelschnurblutstammzellen im Labor erbrachte laut Goldberg keinen augenscheinlichen Unterschied in deren Fähigkeit, die Herzfunktion nach dem Infarkt wieder herzustellen. Dies würde darauf hindeuten, dass eine Vermehrung der Zellen im Labor zum Zweck der Erhöhung der Zellzahl nicht notwendig ist oder zumindest keinen Zusatznutzen bringt. Ebenfalls von Interesse ist eine von Goldberg erläuterte Studie am Mausmodell für die Ischämie des Hinterbeins, in der Knochenmark- und Nabelschnurblutstammzellen miteinander verglichen werden. In dieser konnte kein Unterschied in deren Wirksamkeit festgestellt werden (Goldberg et al. 2007: 916-917).

Der Autor weist in seinem Beitrag jedoch darauf hin, dass der genaue Wirkmechanismus der Nabelschnurblutstammzelltransplantation bis heute unbekannt ist (Goldberg et al. 2007: 916-917). Eine ähnliche Situation stellt sich bei der Stammzelltransplantation von Knochenmarkstammzellen dar, die – im Unterschied zu Nabelschnurblutstammzellen - bereits mehrfach im Rahmen von klinischen Studien untersucht wurden: Es konnte in der Tendenz eine verbesserte Regeneration der Herzfunktion nach akuter oder chronischer Ischämie des Herzmuskels festgestellt werden. Der genaue Wirkmechanismus der Transplantation ist jedoch bislang ebenfalls nicht aufgeklärt (Steinhoff et al. 2008: 77-82).

8.2. Typ-1-Diabetes

Typ-1-Diabetes – nicht zu verwechseln mit dem weitaus häufigeren Typ-2-Diabetes – ist eine angeborene Erkrankung des Immunsystems, die schon im Kindes- und Jugendalter auftritt. Bei dieser geht die natürliche körpereigene Toleranz gegenüber den Insulin produzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse allmählich verloren. Es kommt zu einer Zerstörung der Betazellen durch das körpereigene Immunsystem. Insulin ist jedoch erforderlich, um Blutzucker abzubauen und einen natürlichen Spiegel aufrecht zu erhalten. Sonst kommt es zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen (Haller et al. 2008: 711).

Seit einigen Jahren wird nun eine Stammzelltherapie mit dem Ziel einer Wiederherstellung der Insulin produzierenden Betazellen erforscht. Hierfür wurde eine Reihe von



Untersuchungen mit adulten Stammzellen, in jüngster Zeit aber auch mit Nabelschnurblutstammzellen initiiert (Haller 2008: 711).

Die Idee, Nabelschnurblutstammzellen zur Regeneration von Insulin produzierenden Betazellen heranzuziehen, gründet auf der Beobachtung, dass die isolierten Stammzellen im Labor von McGuckin sowie von Chao erfolgreich in Insulin- und C-Peptid¹⁵-produzierende Zellen verwandelt werden konnten (Chao et al. 2008: 1-9). Denner und Urban weisen jedoch darauf hin, dass dies eine notwendige, aber nicht ausreichende Voraussetzung für eine Transplantation ist, da die Zellen der Bauchspeicheldrüse (Inselzellen) aus weitaus mehr verschiedenen Zelltypen mit unterschiedlichen Funktionen bestehen (Denner/Urban 2008: 1251-1252). Kögler (schriftliche Mitteilung) geht in ihrer Kritik noch weiter: Sie hält die Daten für keinen ausreichenden Nachweis für die Produktion von Inselzellen.

Ende 2005 wurde an der University of Florida in Gainesville in den USA eine Pilotstudie zur Transplantation von autologen, also körpereigenen Nabelschnurblutstammzellen bei Kindern mit Typ-1-Diabetes gestartet.¹⁶ 23 Kinder sollen einmalig eine Infusion ihres eigenen, bei Geburt gelagerten Nabelschnurblutes erhalten. Entsprechend einer Veröffentlichung vom Juni 2008 wurden bis zu diesem Zeitpunkt 15 Kinder behandelt. Vorläufige Ergebnisse zeigen nach Auskunft der Studienleiter, dass die Transplantation sicher ist und zu einer gewissen Verlangsamung des Verlustes der körpereigenen Insulinproduktion beigetragen hat. Alle Kinder erhalten jedoch weiterhin künstliches Insulin. Die abschließenden Ergebnisse müssten laut Haller unbedingt abgewartet werden, bevor Schlüsse aus der Studie gezogen werden können (Haller et al. 2008: 710-715).

Diese klinische Studie stützt sich auf mehrere Experimente an Tieren mit Typ-1-Diabetes, die nach einer Verabreichung von Nabelschnurblutstammzellen niedrigere Blutzuckerspiegel hatten, ebenso eine reduzierte Entzündung der insulinproduzierenden Zellen (Insulinitis) und eine verlängerte Lebensspanne, verglichen mit unbehandelten Kontrolltieren (Harris/Rogers 2007: 304).

Das Zentrum für Regenerative Therapien in Dresden informierte am 26. September 2008 bei einem Workshop der Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin (GRM) und des Universitätsklinikums Heidelberg über den Start einer ähnlichen klinischen Studie an jugendlichen Patienten mit Typ-1-Diabetes, denen Nabelschnurblutstammzellen transplantiert werden sollen (Informationsdienst Wissenschaft 16.10.2008). Die Studie wird vom Institut für Diabetesforschung der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Technischen Universität München geleitet.

15 ein Vorläufer des Insulins

16 klinische Studie NCT00305344 unter <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305344>

Ziel ist es, die Sicherheit und potenzielle Wirksamkeit einer Transfusion mit autologem Nabelschnurblut bei Kindern mit neu aufgetretenem Typ-1-Diabetes zu untersuchen. Die Studie ist auf 24 Monate ausgelegt. Die Zulassung der klinischen Studie wurde von einer privaten Nabelschnurblutbank beantragt; auch die Finanzierung erfolgt über diese (siehe Kapitel 4).

Unterdessen ist die Aufklärung des Mechanismus der Wirkung von Stammzellen bei Typ-1-Diabetes Gegenstand laufender Forschung. Es wird einerseits die Umwandlung der Stammzellen in Inselzellen postuliert, andererseits aber auch ein indirekter Effekt auf das Immunsystem erörtert, der zu einer Besserung des Krankheitsbildes beitragen könnte (Harris/Rogers 2007: 304).

8.3. Neurologische Erkrankungen

Die Wiederherstellung verletzten bzw. zerstörten Nervengewebes zählt zu den größten medizinischen Herausforderungen, zumal verfügbare Therapien lediglich lindernd wirken, nicht aber kurativ. Gleichwohl wird auch eine potenzielle Stammzelltherapie zur Neuroregeneration als weitaus diffiziler bewertet als die Regeneration anderer Gewebetypen. Dennoch gibt es Hoffnungen, neuronale Erkrankungen mithilfe von embryonalen oder Nabelschnurblutstammzellen zu behandeln. Adulte Stammzellen sind hierfür von nachrangiger Bedeutung, da sich die leicht verfügbaren Stammzellen in Blut und Knochenmark nicht ohne weiteres in Nervenzellen differenzieren lassen.

Verglichen mit anderen Anwendungsgebieten wird der Einsatz von Nabelschnurblutstammzellen bei neurologischen Erkrankungen am intensivsten erforscht. Es wurden Dutzende Tierstudien veröffentlicht und einige klinische Studien begonnen. Merkbliche Verbesserungen wurden dabei in Tiermodellen mit Schlaganfall, Amyotropher Lateralsklerose (ALS)¹⁷, bei der Parkinsonschen Erkrankung, bei der Alzheimerschen Erkrankung, bei zerebraler Lähmung bei Kindern, bei Rückenmarksverletzung sowie bei Schädel-Hirntraumata erzielt (Harris/Rogers 2007: 304).

Bereits mehrfach wurde nachgewiesen, dass sich Nabelschnurblutstammzellen in Zellkulturen in spezifische Neuronen (Gliazellen, Astrozyten, Oligodendrozyten) differenzieren lassen, die durch ihr typisches Aussehen und durch spezifische Oberflächeneiweißstoffe charakterisiert wurden (Chen et al. 2005: 1560-1570).

Im Tiermodell für Schlaganfall fielen körperliche und Verhaltensdefizite nach einem künstlichen Schlaganfall weniger ausgeprägt aus, wenn bis zu 48 Stunden danach Na-

17 Systemerkrankung des Rückenmarks mit Lähmungen

belschnurblutstammzellen verabreicht wurden. Die Infarktgröße fiel, verglichen mit den Kontrolltieren, kleiner aus. Eine wichtige Erkenntnis aus den seit 2001 durchgeführten Experimenten: Je nach Verabreichungsform (intravenös oder intraperitoneal) wurden menschliche Zellen im Gehirn der Tiere nachgewiesen. Unabhängig davon war eine Verbesserung des Krankheitsbildes zu beobachten (Harris 2008: 271).

Bei Ratten mit Rückenmarksverletzung wird berichtet, dass sich fünf Tage nach einer Infusion von Nabelschnurblutstammzellen die Bewegungsfähigkeit gegenüber Kontrolltieren verbesserte. Die Nabelschnurblutstammzellen wurden in Form von Nervenzellen am Ort der Verletzung vorgefunden; allerdings nicht im Rückenmark selbst (Harris/Rogers 2007: 305).

2005 wurde über die Behandlung einer 37-Jahre alten Frau mit Rückenmarksverletzung mit Nabelschnurblutstammzellen berichtet. 41 Tage nach der Transplantation hatten sich nach Auskunft der Autoren der Fallstudie ihre Sinneswahrnehmung und ihre Beweglichkeit im Bereich der Hüfte und der Taille gebessert. Es handelt sich jedoch um einen Einzelfall. Harris und Rogers weisen zu Recht darauf hin, dass abzuwarten bleibt, ob Immun- oder Abstoßungsreaktionen auftreten (Harris/Rogers 2007: 305).

Die amerikanische private Nabelschnurblutbank finanziert klinische Tests mit autologem Nabelschnurblut an Kindern mit zerebraler Lähmung (infantile Zerebralparese) oder mit Hirnschädigungen, die durch Sauerstoffmangel oder Unfälle hervorgerufen wurden. Durchgeführt werden die Transplantationen vom Duke Medical Center und der University of Texas. In der Studie sollen insgesamt 40 Kinder mit ihren eigenen Nabelschnurblutstammzellen behandelt und zwei Jahre lang nachverfolgt werden. Mehr als zwölf sind bisher transplantiert worden. Studienleiterin Joanne Kurtzberg warnt vor übertriebenen Hoffnungen und macht deutlich, dass es unmöglich sei vorherzusagen, welche Fortschritte bei der Therapie erzielt würden. Damit relativiert sie Behandlungserfolge von zwei bereits transplantierten Kindern, die in Medienberichten sehr euphorisch als Wunder dargestellt wurden, da die Kinder einige Monate später laufen konnten. Kurtzberg betont auch, dass unklar sei, ob die Verbesserungen von der Behandlung selbst, von einem Placeboeffekt, von der besonderen Zuwendung seitens der Eltern und der Ärzte für die Kinder gekommen seien oder von begleitenden Therapien, die die Kinder erhielten (Los Angeles Times 7. April 2008). Laut Harris wurde 2007 in China eine vergleichbare Studie mit 300 Patienten begonnen (Harris 2008: 272).

Über ähnliche Heilungserfolge wurde laut Kögler nach der Behandlung von Kindern mit adulten Stammzellen aus dem Knochenmark berichtet. Es bleibt jedoch fraglich, ob sich solche Ergebnisse bestätigen lassen. Am 25. Januar 2009 hat die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) einer US-Firma den Start einer klinischen Studie mit menschlichen embryonalen Stammzellen bei Patienten mit

Rückenmarksschädigungen genehmigt. Es ist die erste offizielle klinische Studie mit embryonalen Stammzellen weltweit (FAZ 23.01.2009). Verglichen mit anderen Stammzelltypen kann man festhalten, dass die Verwendung von Nabelschnurblutstammzellen bei neurologischen Erkrankungen am weitesten erforscht ist.

Trotz der Erfolge mit Nabelschnurblutstammzellen in der Grundlagenforschung bleiben laut Kögler und Trapp etliche Fragen nach der Art der Verabreichung, der Zellzahl und der Wirkungsweise zu beantworten, bevor Stammzellen aus Nabelschnurblut als therapeutische Strategie gegen neurologische Erkrankungen in den Bereich klinischer Studien vordringen können (Kögler/Trapp et al. 2009). Bislang ist unklar, wie die positiven Effekte im Tierversuch zu erklären sind. Wie auch in den anderen Forschungsbereichen wird diskutiert, ob aus den Stammzellen funktionstaugliche Zellen hervorgehen, oder ob durch die Freisetzung bestimmter Substanzen eine Geweberegeneration ausgelöst wird (Low et al. 2008: 1674-1675).

8.4. Geweberegeneration von Knochen, Knorpel, Hornhaut und Haut

Insgesamt gibt es noch nicht allzu viele Studien, die das Potenzial der Nabelschnurblutstammzellen zur Geweberegeneration von Knochen, Knorpel, Hornhaut und Haut zum Gegenstand haben. In jüngster Zeit wird dies jedoch vermehrt erforscht. Allerdings müssen auch hierfür im Vorhinein bestimmte Stammzellen aus frischem Nabelschnurblut isoliert und kultiviert sowie gelagert worden sein. Die erforderlichen mesenchymalen und somatischen Stammzellen lassen sich nach Angaben von Kögler nicht mehr aus kryokonserviertem Nabelschnurblut gewinnen. Nur die frisch isolierten Nabelschnurblutstammzellen lassen sich in definierter Umgebung in die erforderlichen Gewebetypen umwandeln.

Im Tierversuch wurde eine verbesserte Knochenheilung nach Verabreichung von Nabelschnurblutstammzellen beobachtet (Harris/Rogers 2007: 305-306). Kögler et al. beschreiben, wie sie auf einem zylindrischen Implantat bestimmte Nabelschnurblutstammzellen aufbringen und dieses Ratten in einen Knochendefekt einfügen. Vier Wochen nach dem Eingriff waren die Zellen immer noch am Leben; außerdem konnte Knochenregeneration im Inneren des zylindrischen Implantates nachgewiesen werden (Kögler/Trapp et al. 2009). Ein Knochenersatz wird insbesondere bei Patienten benötigt, denen ein Hals- oder Kopftumor operativ entfernt wurde.

Die deutsche Forschergruppe um Jäger konnte mit bestimmten Nabelschnurblutstammzellen auf einem Gelatineschwammträger eine Knorpelbildung in Mäusen erzielen (Kögler/Trapp et al. 2009). Bislang gibt es kaum einen adäquaten Ersatz für menschl-

chen Knorpel, obwohl ein solches Implantat beispielsweise für die weit verbreitete Gelenkarthrose gebraucht würde.

Im Labor konnte rekonstruierte Hornhaut aus Nabelschnurblutstammzellen generiert werden, die sich als optisch klare, transplantationsfähige Schicht erwies (Harris/Rogers 2007: 305-306). Die Hornhauttransplantation ist eine der häufigsten Transplantationen in der Medizin. Gründe hierfür können Trübungen, eine unregelmäßige Wölbung, Infektionen, Geschwüre oder angeborene Funktionsstörungen der Hornhaut sein. Bisher werden Hornhäute von verstorbenen Organspendern zur Transplantation verwendet.

8.5. Autologe Herzklappen

Kinder mit angeborenen Herzfehlern, die einen Herzklappenersatz benötigen, erhalten bislang eine künstliche Herzklappe oder ein Transplantat. In jedem Fall müssen konventionelle (sowohl mechanische als auch biologische) Herzklappen bei den schnell wachsenden Kindern nach wenigen Jahren immer wieder gegen größere Implantate ausgetauscht werden; man rechnet mit drei bis sieben Operationen bis zum Erwachsenenalter. Alle Implantate haben bisher erhebliche Nachteile: Patienten mit mechanischen Klappen müssen wegen eines erhöhten Embolie-Risikos dauerhaft Antikoagulantien einnehmen. Klappen aus biologischem Gewebe verkalken bei Kindern relativ schnell, es werden also auch aus diesem Grund Folgeoperationen erforderlich. Das Ziel ist daher, eine **mitwachsende Herzklappe** zu entwickeln, die auf Grund ihrer Regenerationsfähigkeit lebenslang im Körper verbleiben kann.

In Deutschland wird von verschiedenen Forschergruppen bereits intensiv auf dem Gebiet des kardialen „Tissue Engineering“ gearbeitet. Unter anderem fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ein Verbundprojekt zur Herstellung humaner Herzklappen unter Verwendung von autologen Nabelschnurzellen (Sodian 2006: 2207). Dazu sollen angeborene Herzfehler bereits vor der Geburt durch Ultraschall diagnostiziert werden, um dann die Nabelschnurblut-Stammzellen (die Zellen müssen unmittelbar frisch isoliert, kultiviert und kryokonserviert werden) der betroffenen Kinder gezielt einlagern zu können. Die kryokonservierten Zellen werden später rekultiviert und in dynamischen Zellkultursystemen (Bioreaktoren) eingesetzt, um dort eine künstliche, resorbierbare Polymer-Klappenmatrix zu besiedeln. Um eine Differenzierung der Stammzellen aus dem Nabelschnurblut in natürlich geschichtetes Klappengewebe zu erreichen, werden die Konstrukte einer pulsatilen Strömung ausgesetzt. Im Bioreaktor soll dann eine vitale, autologe Herzklappe mit allen biologischen Fähigkeiten wie Wachstum und Regeneration entstehen. Die Herzklappenkonstrukte werden anschließend funktionell und strukturell analysiert. Die Forscher rechnen noch mit fünf

bis sieben Jahren, bis die Herzklappen bei Kindern implantiert werden könnten. Zunächst seien noch einige Modifikationen erforderlich, bevor sie im Tierversuch erprobt werden sollen.

9. Ausblick

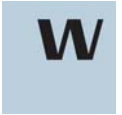
Nabelschnurbluttransplantationen werden heute bei bösartigen Erkrankungen sowie bei genetischen Stoffwechsel- und Immundefekterkrankungen als therapeutische Alternative zu Knochenmarktransplantationen eingesetzt. Die Zahl der Nabelschnurblutanwendungen ist dabei in den vergangenen Jahren weltweit gesehen gestiegen. Die Verwendung der Transplantate für Erwachsene bei den genannten Krankheitsbildern hat zugenommen. Auch die Zahl der eingelagerten Blutkonserven ist gewachsen. Es wird davon ausgegangen, dass sich diese Trends fortsetzen.

Für weitere Anwendungen der Nabelschnurblutstammzellen in der regenerativen Medizin, beispielsweise zur Züchtung von Gewebeersatz für Knochen und Knorpel, sind häufig definierte Stammzellpopulationen erforderlich, die in ausreichender Menge nur aus frischem Nabelschnurblut gewonnen werden können. Diesbezüglich wurde damit begonnen, Blutkonserven, die eine zu niedrige Zelldosis für die herkömmliche Transplantation bei Blutkrebs aufweisen, für die Gewinnung definierter Stammzellpopulationen zu verwenden. Hierfür werden standardisierte Vorschriften (Protokolle) entwickelt und spezielle Nabelschnurblutstammzellbanken eingerichtet, in denen beispielsweise mesenchymale oder endotheliale Stammzellen aus Nabelschnurblut kryokonserviert werden.

Inwiefern Nabelschnurblutstammzellen künftig in verschiedenen Bereichen der regenerativen Medizin sinnvoll zum Einsatz kommen werden, wird sich noch herausstellen müssen, zumal klinische Studien erst vereinzelt begonnen wurden.

10. Literatur- und Quellenverzeichnis

- American Society for Blood and Marrow Transplantation – Committee Report (2008). Collection and Preservation of Cord Blood for Personal Use. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, Nr. 14, S. 356-363
- Atsuta, Yoshiko et al. (2008) Disease-specific analyse of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukaemia. In: *Blood*, prepublished online, December 22, 2008. Im Internet: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/blood-2008-03-147041v1?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&author1=atsuta&title=cord+blood&andorexacttitle=phrase&andorexacttitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT> [Stand: 03.02.2009]
- Bone Marrow Donors Worldwide – BMDW (2009). Total number of cord blood units. Im Internet: http://www.bmdw.org/index.php?id=statistics_cordblood [Stand: 01.04.2009].
- Brown, Julia and Boussioutis, Vassiliki (2008). Umbilical Cord Blood Transplantation: Basic Biology and Clinical Challenges to Immune Reconstitution. In: *Clinical Immunology*, Nr. 127(3), S. 286-297
- Bundesärztekammer (1999). Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut. In: *Deutsches Ärzteblatt*, 14. Mai 1999, Band 96, Heft 19, S. A-1297 – A-1304
- Chao, Huo Ching et al. (2008). Islet-Like Clusters Derived from Mesenchymal Stem Cells in Wharton’s Jelly of the Human Umbilical Cord for Transplantation to Control Type 1 Diabetes. In: *Plos One*, Januar 2008, Nr. 1, S. 1-9.
- Chen, Ning et al. (2005). Human Umbilical Cord Blood Progenitors: The Potential of These Hematopoietic Cells to Become Neural. In: *Stem Cells*, Nr. 23, S. 1560-1570.
- Denner, Larry; Urban, Randall (2008). Critical issues for engineering cord blood stem cells to produce insulin. In: *Expert Opinion on Biological Therapy*, Nr. 8(9), S. 1251-1252.
- Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST) – Jahresbericht (2007). Im Internet: <http://www.drst.de/download/jb2007.pdf> [Stand: 20.01.2009]
- Djakovic, Antonia; Dietl, Johannes (2005). Stammzelltransplantation aus Nabelschnurblut verwandter und nicht verwandter Spender bei Kindern und Erwachsenen – eine Übersicht zum Stammzelltransplantationswesen aus Nabelschnurblut. In: *Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie*, Band 2009, Oktober 2005, S. 159-200.
- Donner, Susanne (2006). Stand der Forschung zu und Potenziale von embryonalen und adulten Stammzellen. Ausarbeitung der Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages, Reg-Nr.: WD8 - 235/06, 17. Januar 2006, Berlin.
- Eapen, Mary et al (2007). Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. In: *The Lancet*, Band 369, 1947-1954
- EUROCORD – Newsletter (2006). Im Internet: <http://www.eurocord.org/pictures/uploaded/files/eurocord-newsletter-10-2006.pdf> [Stand: 27.01.2009]
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) – Newsletter (2008). International Conference on Biology and Clinical Applications of Cord Blood Cells. Im Internet: <http://www.ebmt.org/enev/November2008/ebmt-newsletterd.html> [Stand: 20.01.2009]



- European Group on Ethics in Science and New Technologies (2004). Ethical aspects of umbilical cord blood banking. Im Internet: http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/avis19_de.pdf [Stand: 27.01.2009]
- FAZ - Frankfurter Allgemeine Zeitung (2009). Stammzellen für Gelähmte. Von Joachim Müller-Jung, 23.01.2009, Frankfurt.
- Gluckmann, Eliane et al (1989). Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. In: The New England Journal of Medicine, Band 321, S. 1174 - 1178
- Goldberg, Jonathan et al. (2007). Umbilical cord blood stem cells: Implications for cardiovascular regenerative medicine. In: Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Bd. 42, S. 912-920.
- Haller, Michael et al. (2008). Autologous Umbilical Cord Blood Infusion for Type 1 Diabetes. In: Experimental Hematology, Nr. 36(6), S. 710-715.
- Harris, David; Rogers, Ian (2007). Umbilical Cord Blood: A Unique Source of Pluripotent Stem Cells for Regenerative Medicine. In: Current Stem Cell Research & Therapy, Nr. 2, S. 301-309.
- Harris, David (2008). Cord Blood Stem Cells: A Review of Potential Neurological Applications. In: Stem Cell Review, Nr. 4, S. 269-274.
- Informationsdienst Wissenschaft (2008). Therapieansätze mit Stammzellen aus Nabelschnurblut, Pressemitteilung vom 26. Oktober 2008, Heidelberg, im Internet: http://www.innovationsreport.de/html/berichte/seminare_workshops/therapieansatz_e_stammzellen_nabelschnurblut_120411.html [Stand: 28.01.2009].
- Kögler, Gesine; Trapp, Thorsten; Critser, Paul; Yoder, Mervin (2009). Future of Cord Blood for non Oncology Uses. In: Bone Marrow Transplantation, in Press.
- Liedtke, Stefanie et al. (2008) Oct4 expression revisited: potential pitfalls for data misinterpretation in stem cell research. In: Journal of Biological Chemistry, Nr. 389 (7), S. 845-50
- Los Angeles Times (2008). Cord blood: A weapon against cerebral palsy? von Erine Cline Davis, 7. April 2008, Los Angeles.
- Low, Choon, Bing et al. (2008). Neural Differentiation and Potential Use of Stem Cells From the Human Umbilical Cord for Central Nervous System Transplantation Therapy. In: Journal of Neuroscience Research, Nr. 86, S. 1670-1679.
- McGuckin, Colin et al. (2006). Embryonic-like stem cells from umbilical cord blood and potential for neural modeling. In: Acta Neurobiologiae Experimentalis, Nr. 66, S. 321-329
- McGuckin, Colin et al. (2008). Culture of embryonic-like stem cells from human umbilical cord blood and onward differentiation to neural cells in vitro. In: Nature Protocols, Bd. 3, S. 1046-1055
- Meng, Xiaolong et al. (2007). Endometrial regenerative cells: A novel stem cell population. In: Journal of Translational Medicine, 15. Dezember 2007, Nr 5, Bd. 57, S. 1-10.
- Siegmund-Schultze, Nicola (2009). Allogene Stammzelltransplantation: Nachschub aus der Nabelschnur. In: Deutsches Ärzteblatt, Jg. 106, Heft 3, A-75 – A-78.
- Sodian, Ralf et al. (2006). Tissue Engineering of Autologous Human Heart Valves Using Cryopreserved Vascular Umbilical Cord Cells. In: The Annals of Thoracic Surgery, Nr. 81, S. 2207-2216
- Steinhoff, Gustav et al. (2008). Kardiale Stammzelltherapie: Die Rostocker Studien. In: Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 20. Februar 2008, Nr. 3, Supplement 1, S. 77-82

Universitätsklinik Düsseldorf, Nabelschnurblutbank: Fakten. Im Internet:
<http://www.nabelschnurblutbank.de/fakten/index.html> [Stand 20.01.2009]

Wall, DA; Chan, KW (2008). Selection of cord blood unit(s) for transplantation. In:
Bone Marrow Transplantation, Nr. 42, S. 1-7

