

# Stammzellen

Vom Potenzial der Embryozellen

Biologische Implantate

Rückblick auf die Forschung

Technik gegen Kinderlosigkeit

Neue Nervenzellen im Gehirn

Ethische Fragen um Mischwesen

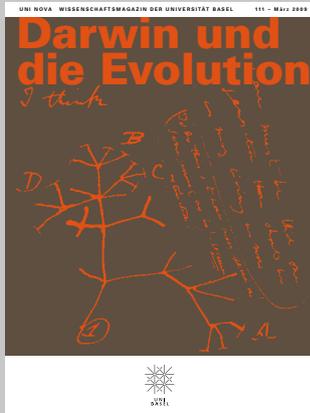
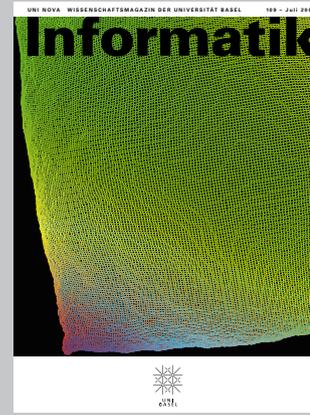
Wenn sich der Körper fremd ist

Geheimnis Knochenmark

Blutzelltransplantationen

Von Depressionen im Alter • Erforscherin von Texten und Räumen • Web 2.0 und die Geisteswissenschaften





Für frühere Ausgaben und  
Neuabonnements:  
[www.unibas.ch/uninova](http://www.unibas.ch/uninova),  
Tel. 061 267 30 17 oder  
[kommunikation@unibas.ch](mailto:kommunikation@unibas.ch)

### Potenzielle «Alleskönner»

Vor wenigen Wochen hat weltweit zum einmillionsten Mal eine Transplantation von Blutstammzellen stattgefunden. Erfolgreiche Therapien dieser Art sind heute lebensrettend für zahlreiche Menschen, die an Leukämie oder andern schweren Blutkrankheiten leiden. Da die Gewebemerkmale von Spendern und Patienten genau zusammenpassen müssen, sind geeignete Spender aber oft schwer zu finden. Spezialisierte Stammzellen aus Gewebe, beispielsweise aus dem Knochenmark, werden als somatisch (oder adult) bezeichnet. Sie bilden während des ganzen Lebens immer wieder neue Zellen, zum Beispiel Haut- oder eben Blutzellen. Als noch weit fähiger gelten die embryonalen Stammzellen, wie sie während des normalen Wachstums des Embryos entstehen – sie haben nämlich das Potenzial, sich später zu jeder Zellart im Körper zu entwickeln. Und relativ neu ist die Entdeckung, dass sich Gewebezellen von Erwachsenen in einen früheren, embryonalen Zustand zurückführen («reprogrammieren») lassen, wodurch man Zellen und sogar ganze Organe züchten könnte. Kurz: Stammzellen tragen Möglichkeiten zur Therapie und Heilung vieler Krankheiten in sich.

Doch wie die verschiedenen Arten von Stammzellen genau funktionieren, wie sie sich vermehren, wie sie gesteuert und von ihrer Umgebung beeinflusst werden – das Wissen darüber ist heute noch beschränkt und erweitert sich laufend. Weltweit sind Forschende daran, Wege zu finden, wo und wie sich die vermuteten «Alleskönner» und «Vielkönner» klinisch einsetzen lassen. Die dabei auftauchenden ethischen Fragen – etwa zur Entnahme von Stammzellen aus «überzähligen» Embryos nach einer künstlichen Befruchtung – müssen geklärt werden. Hoffnungen und Risiken gilt es gegeneinander abzuwägen.

Im Schwerpunkt dieses Hefts stellen Forschende des «Basel Stem Cell Network» ihre Arbeit vor. Dieses Kompetenzzentrum der Universität Basel vereinigt Fachleute aus der Grundlagenforschung in Biologie, Medizin und «Tissue Engineering», aber auch aus Ethik und Recht, die zusammen mit Partnern aus der Industrie Antworten auf Fragen der Stammzellforschung suchen. Viele bezeichnen die auf Stammzellen basierende «regenerative Medizin» als die Therapieform der Zukunft. Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre!

Christoph Dieffenbacher, Redaktion UNI NOVA

### Schwerpunkt: Stammzellen

<b>Stammzellforschung – eine historische Betrachtung</b>	7
Von Möglichkeiten und ihren Grenzen	
<b>Das «Basel Stem Cell Network»</b>	10
Kompetenzzentrum mit Tradition	
<b>Transplantation von Blutstammzellen</b>	12
Ersatz des blutbildenden Systems	
<b>Mit adulten Stammzellen gegen</b>	
<b>Autoimmunerkrankungen</b>	15
Wenn der Körper sich selbst bekämpft	
<b>Die Geheimnisse des Knochenmarks</b>	18
Wo Blutzellen produziert werden	
<b>Von pluripotenten Stammzellen</b>	21
Über die Fähigkeit der Selbsterneuerung	
<b>Stammzellen im menschlichen Gehirn?</b>	25
Nervenzellen auf Verlangen	
<b>Stammzellen in der Reproduktionsmedizin</b>	28
Technologien gegen ungewollte Kinderlosigkeit	
<b>Bioimplatate für Knochen und Knorpel</b>	32
«Tissue Engineering» zur Geweberegeneration	
<b>Keimzellen, Ursprung des Lebens</b>	36
Vom Potenzial der Embryonalzellen	
<b>Ethische Fragen um Mischwesen aus Mensch und Tier</b>	39
Diskussionen um neue Techniken	

### Forschung

Porträt Ina Habermann <b>Erforscherin der Literatur im Raum</b>	42
Archäologie <b>Interdisziplinär untersuchte Feuchtgebiete</b>	45
Medienwissenschaft <b>Web 2.0 und Phil. 1</b>	47

### Rubriken

Editorial	3
In Kürze <b>Kammolche, Stiftungen, Cannabis</b>	4
Im Interview <b>Gabriela Stoppe über Altersdepressionen</b>	5
Kolumne von Klaus Neumann-Braun <b>Bildungsideal (Medien-)</b>	
<b>Kompetenzen</b>	41
Bücher <b>Basler Zeitung, Erdöl, Beschneidungen</b>	50
Webtipp <b>Christian Tschudin, Informatiker</b>	51
Briefe	51
Termine, Impressum	52

### Titelbild und Bildteil

Schnitt durch Knochenmarkzellen mit reifen und unreifen roten Blutkörperchen (rosa und rosa gepunktet) sowie weissen Blutkörperchen (blau und grau). Im Knochenmark werden neue Blutzellen produziert (Bild: Keystone/SPL/Dr. Gopal Murti). Die Bilder im Schwerpunktteil stammen in der Regel von Elektronenmikroskopen und wurden nachträglich eingefärbt.



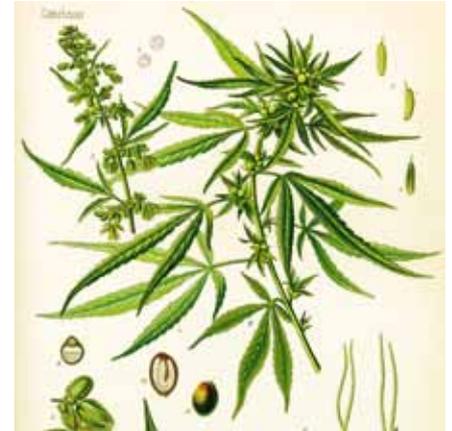
### Kammolch-DNA nachgewiesen

Tiere hinterlassen überall in der Natur Genspuren, die sogenannte Umwelt-DNA. Mit neuen Technologien lassen sich seit Kurzem Tierarten aufspüren, die versteckt leben und mit konventionellen Methoden kaum erfasst werden. Forschern der Universität Basel ist es gelungen, die DNA von Kammolchen mittels molekulargenetischen Analysen in Wasserproben aus Weihern der Region nachzuweisen. Dr. Sylvain Ursenbacher vom Institut für Natur-, Landschafts- und Umweltschutz und Kollegen haben die Technologie an die Erbinformation des Kammolchs, einer in der Region stark gefährdeten Art, angepasst. Sie haben Wasserproben aus 30 Weihern entnommen, in denen der Kammolch bereits erfasst wurde. Die molekulargenetische Methode wurde darauf mit der traditionellen Nachweismethode verglichen, bei der die Tiere in den Weihern gezählt werden. Die Wahrscheinlichkeit eines Artnachweises mit Umwelt-DNA aus Wasserproben liegt bei 60%, während durch traditionelles Suchen 70% erreicht werden. Beide Methoden lassen also keinen absolut sicheren Nachweis des Kammolchs zu, können sich aber ergänzen und lassen in Kombination bessere Aussagen zu.



### Stiftungsverzeichnis gefordert

Die Schweiz weist mit über 12'700 eine international überdurchschnittliche Dichte an gemeinnützigen Stiftungen auf. Im Gegensatz zur gewachsenen gesellschaftlichen und ökonomischen Bedeutung dieses Sektors stellt sich das Problem seiner Erfassung nach wie vor: Die mangelhafte Transparenz und Zugänglichkeit von Stiftungen und privaten Non-Profit-Organisationen (NPO) wird zunehmend als Behinderung empfunden. Die Forderung nach besseren Datengrundlagen unterstützt nun eine internationale Vergleichsstudie des Centre for Philanthropy Studies der Universität Basel. Sie untersucht Stiftungsverzeichnisse in sieben europäischen Ländern und formuliert Handlungsempfehlungen für ein nationales Stiftungsregister. Sie formuliert Rahmenbedingungen zur Datenqualität und Grundsätze zur Finanzierung und stellt drei Modelle vor, die sich punkto Organisationen, Zielgruppe und Ausgestaltung unterscheiden: ein Stiftungsregister als Rechtsform mit allen gemeinnützigen Stiftungen, ein Förderregister mit allen privaten Organisationen und öffentlichen Förderinstitutionen sowie ein Register mit allen als gemeinnützig anerkannten NPOs.



### Cannabis und Psychosen

Wie Cannabiskonsum und die Entwicklung schizophrener Psychosen zusammenhängen, wird vielfach diskutiert. Ein möglicher Mechanismus dabei ist, dass Cannabis den Gehirnvolumenabbau bei beginnenden Psychosen begünstigen könnte. Dieser Annahme sind die Psychologinnen Charlotte Rapp und Hilal Bugra mit Prof. Anita Riecher-Rössler und Prof. Stefan Borgwardt von den Universitären Psychiatrischen Kliniken Basel nachgegangen. Sie fassten alle Studien zusammen, die den Effekt von Cannabis auf das Gehirn bei Menschen mit beginnenden und chronischen Psychosen anhand von Magnetresonanztomografie oder sogenannten Post-Mortem-Methoden untersucht haben. Es zeigte sich, dass Cannabiskonsum bei Patienten mit Psychose mit einem Abbau in verschiedenen Gehirnregionen assoziiert ist – so im Cingulum, im präfrontalen Cortex und im Cerebellum –, was bei Gesunden nicht eindeutig belegt wurde. Dies könnte darauf hinweisen, dass das Gehirn der Psychosepatienten besonders sensitiv für einen durch Cannabis verursachten Gehirnvolumenabbau ist. Dieser Effekt zeigte sich bereits in sehr frühen Erkrankungsstadien, sogar vor dem Ausbruch der eigentlichen Psychose.

# «Altersdepressionen sind heilbar»



Depressionen, die häufigsten psychischen Erkrankungen im Alter, werden meist zu spät oder gar nicht erkannt. Dabei ist in unseren Alters- und Pflegeheimen jede zweite Person davon betroffen. Interview: Christoph Dieffenbacher

**Wenn von psychischen Alterskrankheiten die Rede ist, stehen oft Alzheimer und Parkinson im Zentrum, obwohl Depressionen weit mehr vorkommen. Warum?**

Depressionen treten in allen Lebensaltern auf, während Demenzen an das Alter gebunden sind. Tatsächlich verdrängen in der öffentlichen Diskussion Demenzerkrankungen die Depressionen – was falsch ist, denn für depressive ältere Menschen könnte viel mehr getan werden. Oft sagt man: Wer alt ist, darf sich doch zurückziehen, müde und traurig sein. Doch es ist erwiesen, dass das nicht der Normalfall ist. Depressionen werden generell zu spät therapiert, im Alter erst recht. Dabei ist die Krankheit gut behandelbar – sie ist kein Schicksal.

**Welches sind die Risikofaktoren, im Alter depressiv zu werden?**

Ein wichtiger Risikofaktor ist die Veranlagung: Wer selbst schon früher im Leben depressiv war und ein krankes Familienmitglied hat oder hatte, ist eher gefährdet. Frauen trifft es häufiger als Männer. Zudem ist bei der Depression wie bei keiner andern psychischen Erkrankung die Verbindung zu körperlichen Krankheiten stark ausgeprägt.

**Welche sind das?**

Das sind vor allem Schmerzerkrankungen und Schlafstörungen, weiter auch Einschränkungen körperlicher Art, welche die sozialen Kontakte erschweren, zum Beispiel etwa Geh-, Seh- oder Hörstörungen. Auch Altersarmut und Verlusterfahrungen spielen eine Rolle – besonders gefährlich, wenn sie unvorhersehbar waren. Suizide im Alter sind in diesem Kontext häufig, ein ebenfalls stark unterschätztes und auch tabuisiertes Phänomen.

Prof. Gabriela Stoppe (\*1958), seit 2003 Titularprofessorin für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Basel, war bis 2012 Ärztliche Leiterin des Bereichs Allgemeine Psychiatrie an den Universitären Psychiatrischen Kliniken Basel. Nach dem Medizinstudium in Giessen und der Promotion in Marburg war sie an Neurologischen und Psychiatrischen Kliniken in Bern, Hannover und Göttingen tätig. Sie ist Autorin mehrerer Fachbücher über psychische Krankheiten im Alter sowie Expertin und Mitglied in- und ausländischer Kommissionen in diesem Bereich (<http://www.gabriela-stoppe.com>).

**Wie hängen Altersdepressionen mit Demenzen zusammen?**

Grundsätzlich sind es zwei verschiedene Krankheiten. Oft aber überlappen sich die Symptome: Jemand mit einer manisch-depressiven Erkrankung wird diese bei einer Altersdemenz behalten. Bei rund 30 bis 40% der Demenzkranken treten in der Anfangsphase depressive Beschwerden wie Rückzug, Interessenverlust und Antriebslosigkeit auf. Auch gibt es Depressionen mit geistigen Beeinträchtigungen, die dann von der Demenz unterschieden werden müssen.

**Gibt es Möglichkeiten der Vorbeugung?**

Man sollte viel früher eingreifen, um Depressionen zu erkennen und ihnen vorzubeugen – da könnten wir viel Leid vermeiden. Auch müsste die Suizidprävention verstärkt werden. Eine Möglichkeit ist, die Ressourcen der älteren Menschen zu stärken, indem man ihnen zum Beispiel Kurse in Problemlösung oder Beratung zur Alltagsgestaltung anbietet. Viele Ältere wollen sich heute selber helfen und ihre Gesundheit selbst in die Hand nehmen – dieses Potenzial gilt es zu nutzen.

**Wie lassen sich Depressionen im Alter therapieren?**

Bei der Behandlung überwiegt der Einsatz von Psychopharmaka, was im Alter, in Kombination mit andern Medikamenten, riskant sein kann. Dringend nötig ist heute ein Ausbau des Angebots an Psychotherapien für ältere Menschen – da herrscht grosser Mangel. Dabei weiss man doch, dass sich das Gehirn auch im Alter noch dynamisch verändern kann. Für mich ist es immer wieder etwas sehr Schönes, zu sehen, wie ältere Menschen lernen, dass eine Behandlung bei ihnen noch wirken kann, und wie sie sich darüber freuen.



Knochenmark in schwammförmigem (spongiosum) Gewebe im Innern des Knochens. Dieses ist durch eine Wabenanordnung mit einem Netz aus Fasergewebe charakterisiert. Die Räume zwischen den Fasern sind mit Knochenmark aufgefüllt, das Blutzellen produziert (lila); zu sehen sind auch weisse Blutkörperchen (dunkelorange) [Bild: Keystone/SPL/Steve Gschmeissner].

# Stammzellforschung – eine historische Betrachtung

Die Geschichte der Transplantation blutbildender Stammzellen illustriert die Möglichkeiten und Grenzen moderner medizinischer Stammzellforschung. Erwartungen und Angst vor Missbrauch, Enttäuschungen und Erfolge wechseln über einen langen Zeithorizont und werden mitbestimmt von externen Einflüssen. Die heute erfolgreiche Transplantation blutbildender Stammzellen beruht auf internationaler Zusammenarbeit. Sie steht als Grundsatzbeweis, dass ein fehlendes oder entartetes Organ durch gesunde Stammzellen ersetzt werden kann. Alois Gratwohl

Das grundsätzliche Wissen um Stammzellen geht weit zurück. Aus den drei Keimblättern Ento-, Ekto- und Mesoderm des Embryos entstehen während der vorgeburtlichen Entwicklung durch Zellteilung und Zelldifferenzierung die einzelnen Organe im menschlichen Körper. Dieses Wissen entstand im 17. und 18. Jahrhundert, noch ohne Kenntnis der dazu notwendigen Mechanismen. In diese Zeit gehen auch erste gezielt erforschte Ansätze zu einer «Ersatztherapie». Alexander Maksimov postulierte Anfang des 20. Jahrhunderts, dass alle Blutzellen aus einer gemeinsamen Ursprungszelle entstehen, und formulierte das Konzept «Stammzelle». Die wissenschaftlichen Grundlagen der Stammzellforschung blieben aber fragmentiert, die klinische Anwendung unbedeutend.

## Neuartige Strahlenkrankheit

Hiroshima und Nagasaki brachten die Wende. Viele Menschen starben ein bis zwei Wochen nach der Strahlenexposition an Blutungen und Infektionen. Ihr Knochenmark war leer, die Blutbildung eingestellt. Ein bisher unbekanntes Krankheitsbild mit potenziell grossen Auswirkungen verlangte nach Antworten. Das Fenster zur Stammzellforschung wurde eröffnet mit, gemäss dem Wort von Heraklit, dem «Krieg als Vater aller Dinge». Grosse Summen wurden investiert, um Mittel und Wege zur Behandlung der Strahlenkrankheit zu finden. Schon kurz nach Kriegsende wurde in Tierexperimenten erkannt, dass das Ausbleiben der Blutbildung im Knochenmark (Aplasie) nach einer Strahlenexposition durch Abdecken («Shielding») der Milz oder durch die Gabe von Knochenmarkszellen verhindert werden konnte. Gesunde Stammzellen hatten offenbar die Fähigkeit, das durch die Bestrahlung zerstörte Knochenmark wieder zu erneuern; die Blutbildung setzte wieder ein. Dieses Konzept wurde rasch aufgenommen: Arbeiter nach einem Reaktorunfall in Vinča (damaliges Jugoslawien) wurden 1958 in Paris mit einer Knochenmarktransplantation von freiwilligen Spendern aus damaliger Sicht erfolgreich behandelt.

Der nächste Schritt lag nahe, eine Ganzkörperbestrahlung zu nutzen, um ein durch Leukämie erkranktes Knochenmark zu entfernen. Mit der Transplantation stand ja ein Instrument zur Verfügung, das entfernte kranke Knochenmark durch ein gesundes zu ersetzen. Eine erste Welle der Knochenmarktransplantation setzte ein. Es gelang in der Tat, Patienten mit unbehandelbarer Leukämie von ihrer Krankheit zu befreien. Die Ernüchterung folgte der kurzen Phase der Begeisterung auf dem Fuss: Trotz erfolgreichem Angehen des Transplantats verstarben alle Patienten, entweder an einem Rückfall der Krankheit oder an einer neuartigen, bisher unbekannt Krankheit, der «sekundären Krankheit».

## Doppelte Abstossung

Jahre intensiver Grundlagenforschung und tierexperimenteller Arbeiten folgten der ersten Phase und vertieften das Wissen um die Stammzellentwicklung; sie führten zum nächsten Durchbruch. Die Ursachen der sekundären Krankheit wurden erkannt: Mit der Knochenmarktransplantation wird nämlich auch das Immunsystem des Spenders auf den Empfänger übertragen. Zusätzlich zu der bei einer Organtransplantation gefürchteten Abstossung kommt es zu einer Abstossung des Empfängers durch die anwachsenden transplantierten Knochenmarkszellen, zur sogenannten Graft-versus-Host-Reaktion. Es gilt also, eine doppelte Barriere zu überwinden.

Die Untersuchungen führten zur Entdeckung der HL-Antigene (Human Leukocyte Antigens): Diese auf allen Gewebezellen vorkommenden Strukturen sind sowohl für die Abstossung wie auch für die Graft-versus-Host-Krankheit verantwortlich. Bei eineiigen Zwillingen tritt nun weder eine Abstossung noch eine Graft-versus-Host-Reaktion auf. HL-Antigene sind Teil des sogenannten Histokompatibilitätskomplexes, einer evolutionär bis zu den Tunikaten (Manteltieren) zurückreichenden Genstruktur, die es Individuen erlaubt, «selbst» von «fremd» zu unterscheiden. Die

HL-Antigene werden beim Menschen auf dem Chromosom 6 kodominant und normalerweise in einem Block vererbt. Die Wahrscheinlichkeit, dass Geschwister HLA-identische Gewebeeigenschaften besitzen, beträgt somit 25%.

### Enthusiasmus und Ernüchterung

Basierend auf diesem Wissen, wurden die Knochenmarktransplantationen 1968 wieder aufgenommen, diesmal bei Kindern mit schwerem angeborenem Immundefekt und einem HLA-identischen Geschwister als Spender. Wieder waren die Erwartungen gross. Auch Patienten mit aplastischer Anämie und Leukämie wurden behandelt, neue Transplantationszentren eröffnet. 1973 brachte Prof. Bruno Speck sein Wissen und seine Erfahrungen aus Leiden (Niederlande) ans damalige Bürgerspital nach Basel und legte die Grundlage für das heutige Stammzelltransplantationszentrum der Universität. Wieder folgte aber eine Phase der Ernüchterung; die hohen Erwartungen wurden nicht erfüllt. Nur wenige Patienten überlebten längerfristig – Abstossungen, Graft-versus-Host-Krankheit, Infektionen, Blutungen blieben als Komplikationen. Wurden sie erfolgreich behandelt, folgte zu oft der Rückfall der Krankheit. 1975 entschied sich das renommierte National Institute of Health in den USA, sein Knochenmarktransplantationsprogramm einzustellen. Andere Behandlungsarten schienen mehr Erfolg zu versprechen. Nur wenige Zentren waren überzeugt vom Potenzial dieser Behandlungsart; sie investierten in die Grundlagenforschung und tauschten ihre Erfahrungen aus.

Der Durchbruch erfolgte Mitte der 1980er-Jahre. Mehrere Faktoren trugen dazu bei. Lange kam die Transplantation als «Mittel der letzten Wahl» zum Zug, wenn alle konventionellen Behandlungen versagt hatten. Neu wurde die Therapie früh im Krankheitsverlauf eingesetzt. Dies wurde möglich, weil mit dem Cyclosporin, einem Produkt der damaligen Sandoz AG, ein hochwirksames Immunsuppressivum zur Verfügung stand; weil die Transfusion von gezielten Blutprodukten (Erythrozyten, Thrombozyten oder Granulozyten) die einfache Gabe von Frischblut ablöste; und weil immer besser wirksame und spezifische Medikamente die Behandlung der häufigen Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze ermöglichten. Rasch erweiterte sich das Spektrum der Indikationen, die Transplantation blutbildender Stammzellen setzte sich durch.

Heute ist diese Form der Stammzellbehandlung eine etablierte Therapie. Mehr als 60'000 Stammzelltransplantationen werden weltweit jährlich vorgenommen. Die einmillionste Stammzelltransplantation weltweit fand Ende Dezember 2012 statt. Stammzellen können für eine Knochenmarktransplantation aus dem Knochenmark, für eine periphere Blutstammzelltransplantation aus dem peripheren Blut und für eine Nabelschnurbluttransplantation aus dem Nabelschnurblut gewonnen werden. Alle diese Transplantationen werden unter dem Oberbegriff «Hämatopoietische

Stammzelltransplantation» zusammengefasst. Als Spender kann der Patient selbst für eine autologe, ein eineiiger Zwilling für eine syngene, ein HLA-identisches Geschwister, ein anderes Familienmitglied oder ein typisierter freiwilliger, unverwandter Spender für eine allogene Transplantation dienen. Jede der jeweiligen Techniken hat ihre spezifischen Vor- und Nachteile. Die entsprechende Auswahl hängt von der Krankheit, dem Gesundheitszustand der Patienten und der Verfügbarkeit der Spender ab. Indikationen sind angeborene und erworbene schwere Erkrankungen des hämatopoietischen (blutbildenden) Systems sowie bösartige Tumoren, die auf eine hoch dosierte Chemo-, Strahlen- oder Immuntherapie sehr gut ansprechen. Die Verleihung des Nobelpreises für Medizin 1990 an Prof. E. Donnall Thomas, einen der Pioniere der Stammzelltransplantation, widerspiegelt die wissenschaftliche Anerkennung dieser Behandlungsart im Rahmen der gesamten Medizin.

### Hoffnungen für viele Krankheiten

Mit der Geburt des Klonschafs «Dolly» ein paar Jahre später, 1996, wuchs fast schlagartig die Hoffnung, dass viele schwere Einzelorganerkrankungen jetzt durch eine Stammzelltransplantation behandelt werden könnten. Stammzellforschung wurde zum Hoffnungsträger für viele an unterschiedlichen Leiden Erkrankte, für Patienten mit Diabetes, Parkinson oder mit Demenz; für Menschen mit Rückenmarklähmung, Arthrose oder Multipler Sklerose und für Menschen mit Herz-, Leber- oder Nierenversagen. Organtransplantationen schienen schon bald nicht mehr notwendig zu sein. Mit überwältigender Mehrheit sagten auch die Schweizer Stimmentenden 2004 Ja zu einem Stammzellenforschungsgesetz. Firmen wurden gegründet in Erwartung möglicher Gewinne, viele Studien angekündigt, viele hoffnungsvolle Einzelfälle präsentiert.

Die Resultate heute, nach knapp einem Jahrzehnt, sind scheinbar ernüchternd. Es gibt bisher keine einzige sichere Indikation für eine Transplantation nicht blutbildender Stammzellen oder für eine Transplantation blutbildender Stammzellen für nicht hämatopoietische Indikationen. Die versprochene Heilung scheint noch weit weg. Einzig der Patiententourismus zu zweifelhaften Institutionen mit Heilsversprechungen zu hohen Preisen scheint ungebrochen.

Es ist spannend, diese Entwicklungen aus einer etwas andern Perspektive zu betrachten und nach Erklärungen für die noch fehlende breitere Anwendung von Stammzelltherapien zu suchen. Die Transplantation blutbildender Stammzellen erfolgte in mehreren Etappen, mit Erfolgen und Rückschlägen, manchmal auf Irrwegen. Sie erfolgte weitgehend ohne Unterstützung der Industrie, Ansprüche auf Patente waren nicht im Spiel. Ein Antrag auf die Anwendung kryokonserverter (in flüssigem Stickstoff eingefrorener) Nabelschnurblutstammzellen wurde vom Europäischen Patentamt abgelehnt. Die Stammzellforschung konnte aber immer wieder

das passende Zeitfenster ausnutzen. Im Kalten Krieg standen der Forschung über die Radiobiologie grosse Geldmittel und logistische Unterstützung zur Verfügung. Es ist kein Zufall, dass die führenden klinischen Institutionen wie Leiden und Paris in Europa oder Cooperstown in den USA eng verbunden mit naheliegenden Instituten über Radiobiologie arbeiteten. Grundlagenforschung und klinische Anwendung blieben so eng vernetzt.

#### Weltweit 20 Millionen Spender

Die Überzeugung von der grundsätzlichen Richtigkeit des Ziels blieb immer erhalten. Die anfänglichen Schwierigkeiten zwangen die klinischen Forscher sehr früh zur internationalen Kooperation. Keine Einzelperson und kein einzelnes Team konnten für sich allein genügend Erfahrung erarbeiten. Standardisiertes Erfassen der Schlüsseldaten jeder einzelnen Transplantation durch die internationalen Gesellschaften – wie zuerst durch das International Blood and Marrow Transplant Registry IBMTR (heute CIBMTR) und die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), heute die Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) – erlaubten es, die Kriterien für eine erfolgreiche Transplantation Schritt für Schritt zu eruieren, Fehler zu erkennen und die Techniken zu verbessern. Datenerfassung und regelmässige standardisierte Datenanalyse auf nationaler und internationaler Ebene im Rahmen eines Qualitätsmanagementsystems sind heute integrale, nicht mehr wegzudenkende Bestandteile der Behandlung.

Getragen und gefördert wurde die Stammzellforschung immer auch von den Patientinnen und Patienten sowie den Spenderinnen und Spendern. Sie wussten und wissen auch heute noch oft um die Unsicherheit über den Ausgang der Behandlung. Sie unterstützen die Forschung mit der Freigabe ihrer Daten für die wissenschaftliche Auswertung. Sie stimulieren andere Freiwillige, sich als Spenderinnen und Spender eintragen zu lassen. Es ist wohl einzigartig in der Medizin, dass heute, im Jahr 2013, mehr als 20 Millionen Menschen weltweit bereit sind, Stammzellen zu spenden. Sie bilden ein Netz, das global gespannt, unbesehen von Geschlecht, Herkunft, Beruf, Nationalität und Religion sicherstellt, dass Menschen in Not geholfen werden kann, wenn die HL-Antigene übereinstimmen.

#### Wissenschaft und Gesellschaft

Aus der Perspektive der Transplantation blutbildender Stammzellen ist die Entwicklung der Stammzellforschung und ihrer klinischen Anwendung mehr als auf Kurs. Sicher, die einfache Idee «Turn blood to brain – Turn brain to blood» hat sich als Illusion erwiesen. Es ist kein Zufall, dass diese frühen Daten über die Plastizität der Zellen mit dem Ende des Kalten Krieges entstanden. Unmittelbar nach dem Fall der Mauer waren vorher undenkbarer Wechsel im Leben der Menschen plötzlich möglich. Wissenschaftliches Denken

wurde von der Gesellschaftspolitik beeinflusst, Wechsel auch im Leben von Zellen schien möglich, Daten wurden anders interpretiert als heute. Trotzdem ist «Dolly» nicht mehr nur ein Zufall. Reprogrammierung von adulten Zellen ist eine Realität, sie ist durch unterschiedlichste Methoden reproduzierbar und wiederholbar geworden. Die Entwicklung von Zellen ist nicht nur eine Einbahnstrasse; sie erfolgt nach klaren Gesetzen und wird beeinflusst durch interne und externe Regelkreise. Sie ist damit prinzipiell steuerbar geworden. Die Verleihung des Nobelpreises für Medizin 2012 an die Pioniere auf diesem Gebiet anerkennt diesen Status.

So ist es eine Frage der Zeit, bis Stammzellen auch auf andern Gebieten ihre klinische Anwendung finden werden. Es wird nicht darum gehen, ewige Jugend zu gewinnen. Ziel bleibt, fehlende oder entartete Organfunktionen zu ersetzen oder wiederherzustellen. Es ist dabei einfach vorauszusagen, dass die gleichen Probleme wie bei der Transplantation blutbildender Stammzellen auftreten werden: Abstossung, Graft-versus-Host-Krankheit und Rückfall der Grundkrankheit. Die gleichen Prinzipien wie bei der Transplantation blutbildender Stammzellen werden auch helfen, das Ziel schneller zu erreichen: intensive, vernetzte Grundlagenforschung, internationale Zusammenarbeit, standardisierte Datenerfassung und Analyse im Rahmen eines Qualitätsmanagementsystems. Dies verlangt ein Umdenken auf vielen Ebenen. Institutionen müssen die Rahmenbedingungen anpassen, Forscher auf individuelles Vorgehen zugunsten Standardisierung verzichten, die Öffentlichkeit sich in etwas mehr Geduld üben. Es wird spannend sein, in 50 Jahren zurückzublicken.

Prof. Alois Gratwohl ist emeritierter Professor für Hämatologie und Stammzelltransplantation an der Universität Basel.

# Das «Basel Stem Cell Network»

Die Erforschung von Stammzellen hat an der Universität und am Universitätsspital Basel eine lange Tradition. So war die Abteilung für Hämatologie eine der weltweit ersten bei der Entwicklung und Durchführung von Stammzelltransplantationen. Inzwischen befassen sich rund 40 Gruppen in verschiedenen Einrichtungen mit Fragen rund um die Stammzellen.

Aleksandra Wodnar-Filipowicz, Antoine Peters

Die Forschung auf dem Gebiet der Stammzellen hat in den letzten zehn Jahren bahnbrechende wissenschaftliche und technologische Entwicklungen erlebt. Ihre Bedeutung fand etwa 2012 durch die Verleihung des Medizin-Nobelpreises an zwei Pioniere der Stammzellforschung, Sir John Gurdon und Shinya Yamanaka, breite Anerkennung. Die grossen Fortschritte in diesem Feld haben in der Gesellschaft aber auch zu hohen Erwartungen geführt und Hoffnungen genährt, dass bald neue Therapien für die regenerative Medizin entwickelt werden können.

Das «Basel Stem Cell Network» (BSCN) ist im Jahr 2007 als Bottom-up-Initiative von Prof. Alois Gratwohl vom Universitätsspital und Prof. Yves-Alain Barde vom Biozentrum der Universität Basel ins Leben gerufen worden; daran beteiligt haben sich Forschende der Naturwissenschaften und der Medizin, die sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der Klinik tätig sind. In Würdigung dieser Initiative und somit der Wichtigkeit der Erforschung der Stammzellbiologie und stammzellbasierter Therapien wurde das BSCN ein Jahr nach der Gründung offiziell als «Kompetenzzentrum Stammzellen» der Universität Basel anerkannt.

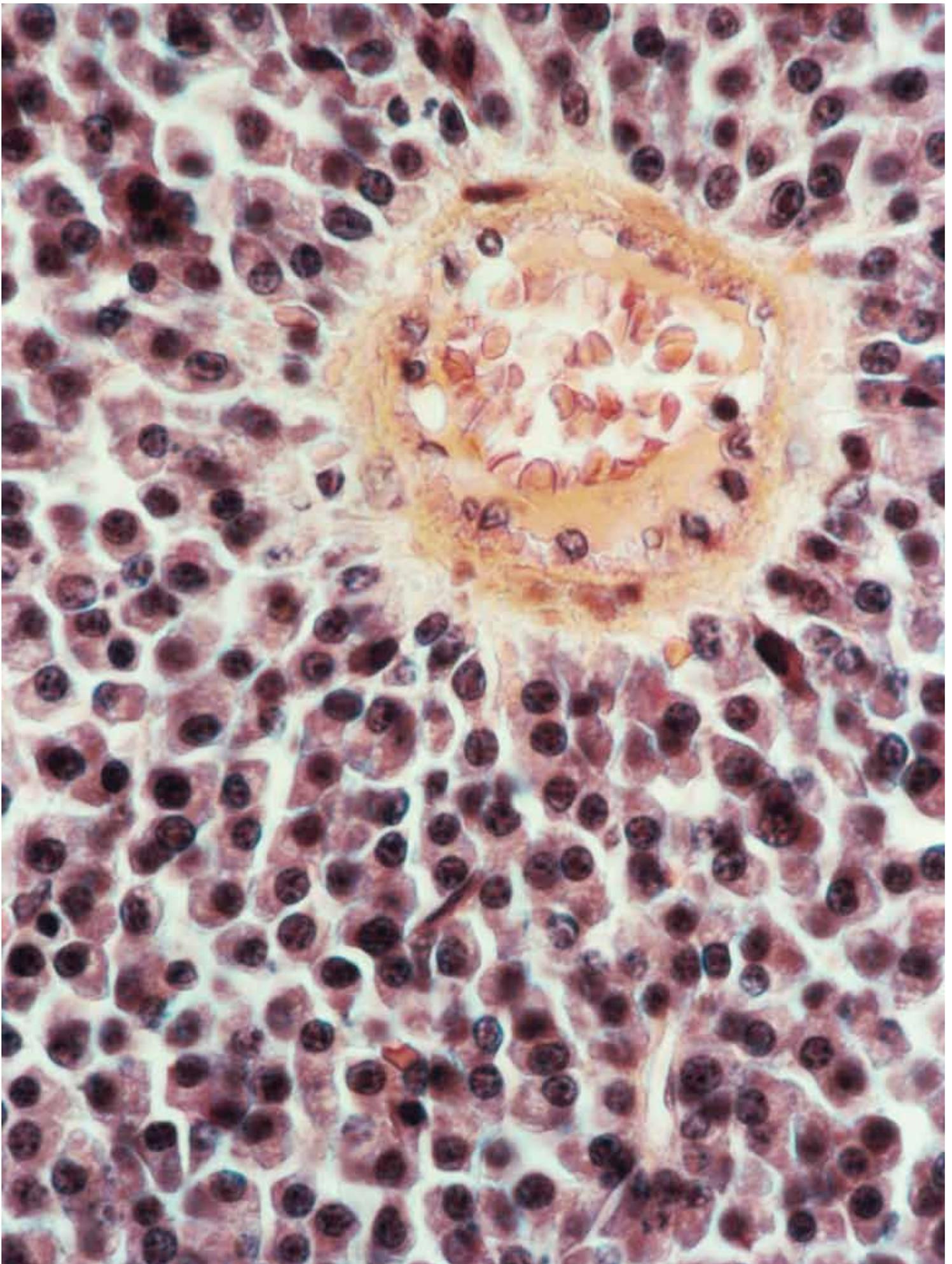
Das Netzwerk umfasst Wissenschaftler/innen von Forschungseinrichtungen der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen und der Medizinischen Fakultät der Universität Basel ebenso wie des Friedrich-Miescher-Instituts für biomedizinische Forschung (FMI), des Department of Biosystems Science and Engineering der ETH Zürich in Basel (D-BSSE) und der pharmazeutischen Industrie von Novartis und Roche. Das BSCN vereinigt international anerkannte Expert/innen auf den Gebieten der Keimbahn- und der embryonalen Stammzellen, des blutbildenden Systems, der neuronalen Stammzellen sowie des «Tissue Engineering». Die Forschung in diesen Bereichen wird ermöglicht dank umfangreichem Wissen über Zellwachstum und -differenzierung, Organentwicklung, Epigenetik und dank der Anwendung modernster molekularer Technologien. Das Netzwerk unterhält zudem

enge Verbindungen zur lokalen Pharmaindustrie, welche ein zunehmendes Interesse für die regenerative Medizin und die Verwendung von Stammzellen für die Wirkstoffforschung entwickelt. Forschungsgruppen, die sich mit ethischen, rechtlichen und regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit Stammzellstudien befassen, ergänzen den interdisziplinären Charakter der Forschung innerhalb des Netzwerks.

Die Aktivitäten des BSCN sind primär auf einen Informations- und Wissensaustausch ausgerichtet, etwa durch Vortragsreihen und Tagungen, welche Fachleute aus Basel und dem Ausland zusammenbringen. Das Netzwerk möchte die einzigartigen Möglichkeiten nutzen, die sich in Basel aus der Nähe von Wissenschaftler/innen der Grundlagenforschung, der klinischen Forschung und der Industrie ergeben; sie alle gehen den zahlreichen wichtigen Fragen auf dem Gebiet der Stammzellen nach. Ein weiteres Ziel des Netzwerks ist die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftler/innen auf Doktorats- und Postdoktoratsstufe.

Informationen über Organisation, wissenschaftliche Expertise und Veranstaltungen des BSCN: [www.baselstemcells.ch](http://www.baselstemcells.ch)

Prof. Aleksandra Wodnar-Filipowicz ist Koordinatorin, Prof. Antoine Peters Vorsitzender des Steering Committee des BSCN.



Myelom, eine Krebserkrankung des Knochenmarks: Krebszellen (violett) haben den grössten Teil des gesunden Gewebes ersetzt und hinterlassen sterbende normale Zellen (rosa), die für die Immunantwort und die Blutgerinnung benötigt werden (Bild: Keystone/SPL/CNRI).

# Transplantation von Blutstammzellen

Blutstammzellen werden bei Krankheiten des Bluts und des Immunsystems wie Lymphomen und Leukämien bereits seit Jahrzehnten transplantiert. Welche Formen gibt es, woher kommen die Stammzellen, welche Patienten und Spender kommen infrage und welche Komplikationen können auftreten? Jakob R. Passweg

Der Ersatz des blutbildenden Systems mit Stammzellen wurde bereits vor 45 Jahren zum ersten Mal durchgeführt, und zwar bei einem Patienten mit einem angeborenen Mangel des Immunsystems, bei dem dieses durch das Knochenmark eines passenden Geschwisters ersetzt wurde. Man unterscheidet Transplantationen mit Stammzellen, die vom Patienten selbst stammen (autolog), von solchen mit Stammzellen eines andern Menschen (allogen). Die autologe und die allogene Stammzelltransplantation werden als eine Einheit angesehen, weil sie gemeinsame Technologien des Aufbereitens und Verabreichens von Blutstammzellen verwenden.

## Autolog und allogen

Die autologe Stammzelltransplantation wird durchgeführt, um eine hoch dosierte Chemotherapie bei Lymphomen und Leukämien zu ermöglichen, die gut darauf ansprechen. Da bei einer solchen intensiven Therapie die Knochenmarkfunktion über längere Zeit unterdrückt wird, kann die Phase der fehlenden Knochenmarkfunktion durch eigene Blutstammzellen überbrückt werden. Der häufigste Grund für eine solche autologe Stammzelltransplantation sind Tumore des lymphatischen Systems, Lymphome, Plasmazellmyelome und, weniger häufig, Leukämien. In diesem Sinn ist die autologe Stammzelltransplantation nicht eine eigentliche Transplantation, da kein Gewebe von einer Person auf eine andere übertragen wird.

Die allogene Stammzelltransplantation verwendet dagegen Stammzellen einer andern Person, die gewebegleich sein muss. Diese Therapie kommt bei zahlreichen erworbenen oder angeborenen Krankheiten zum Einsatz: etwa bei Leukämien, um die antileukämische Wirkung des transplantierten Immunsystems auszunützen, sowie bei angeborenen Formen des Versagens des Knochenmarks oder des Immunsystems, um dieses zu ersetzen.

Um sich eine Vorstellung von der Häufigkeit dieser Behandlungen zu machen: In Europa wurden 2010 über 33'000

solcher Transplantationen durchgeführt, davon 13'000 allogene und 20'000 autologe Stammzelltransplantationen. Hauptrisiken der autologen Stammzelltransplantation sind die Toxizitäten der hochdosierten Chemotherapie und die Gefahr für die Patienten, eine schwere Infektion zu bekommen, und zwar in der Phase der fehlenden Abwehr, während man auf das Einsetzen der Funktion der übertragenen Zellen wartet. Zu den Hauptrisiken der allogenen Stammzelltransplantation gehört zusätzlich die umgekehrte Abstoßungsreaktion, die Transplantat-gegen-Wirt- oder Graft-versus-Host-Reaktion – eine Entzündungsreaktion, die von den Abwehrzellen des Spenders ausgelöst wird.

## Gewinnung der Stammzellen

Zu Beginn wurden die Blutstammzellen noch direkt aus dem Knochenmark gewonnen, indem dieses aus dem Hüftknochen durch Punktion entnommen wurde. Später fand man dann heraus, dass die Stammzellen mit Wachstumsfaktoren aus ihrer Knochenmarknische in die Blutbahn gebracht werden können. Einmal in der Blutbahn, können sie mit einem Apherese genannten Verfahren über einen extrakorporellen Kreislauf «geerntet» werden. Eine weitere Quelle von Stammzellen ist das Nabelschnurblut: Denn zum Zeitpunkt der Geburt ist das Blut, das nach der Abnabelung in der Nabelschnur und in der Plazenta verbleibt, reich an Blutstammzellen. Dies hat man sich zunutze gemacht, indem Banken mit Nabelschnurstammzellen für die allogene Stammzelltransplantation eingerichtet wurden. Jährlich verwenden etwa 900 allogene Stammzelltransplantationen diese Stammzellquelle.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation ist eine gute Gewebeübereinstimmung zwischen Spender und Empfänger wichtig. Dies wegen der Risiken der Abstoßung, die in zwei Richtungen auftreten kann: sowohl vom Empfänger gegen den Spender als auch – da es sich bei der allogenen Stammzelltransplantation um die Übertragung eines im-

munkompetenten Organs handelt – vom Spender gegen den Empfänger. Ein passender Spender kann in der Familie gefunden werden: Zwei Geschwister haben eine 25-prozentige Wahrscheinlichkeit der gegenseitigen Gewebeübereinstimmung. Es gibt aber auch grosse Register mit weltweit über 20 Millionen typisierten Spendern, die für eine Stammzellspende zur Verfügung stehen. Alle Menschen unter 55 Jahren können Stammzellspender werden. Die Spender dürfen mitentscheiden, ob sie Knochenmarkstammzellen oder mobilisierte Blutstammzellen spenden wollen, und sie werden über die Prozedur sorgfältig aufgeklärt. Da sich der Stammzellpool selbst reguliert, fehlen den Spendern nach der Entnahme keine Stammzellen.

### Nutzen abwägen

Um einen Entscheid über eine Stammzelltransplantation zu fällen, müssen viele Faktoren berücksichtigt werden. Ist die Krankheit so beschaffen, dass sie auf eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation gut anspricht? Ist die Krankheit derart risikoreich, dass es sich lohnt, die Risiken einer Stammzelltransplantation auf sich zu nehmen? Ist die Krankheit zu weit fortgeschritten und ist deshalb kein positives Resultat zu erwarten? Ist der Patient zu alt oder zu krank, um eine solche Prozedur überstehen zu können?

Stammzelltransplantationen können vom Kindesalter bis zum Alter von etwa 70 Jahren durchgeführt werden, wobei der Allgemeinzustand und die Begleiterkrankungen des Patienten oft wichtiger sind als das chronologische Alter. Vor jeder Stammzelltransplantation müssen die Risiken und der mögliche Nutzen sorgfältig abgewogen werden, und der Entscheid wird gemeinsam mit dem Patienten in einem ausführlichen Gespräch getroffen.

Bei der autologen wie der allogenen Stammzelltransplantation wird nach sorgfältiger Vorabklärung des Patienten eine Chemotherapie durchgeführt. Dies in gewissen Fällen mit einer zusätzlichen Ganzkörperbestrahlung mit dem Ziel, bösartige Zellen zu zerstören und – bei der allogenen Stammzelltransplantation – das Immunsystem zu schwächen, um das Anwachsen der übertragenen Zellen zu ermöglichen. Bei der allogenen Stammzelltransplantation kann diese Vorbehandlung altersadaptiert relativ milde gewählt werden. Die Stammzellen werden dann als intravenöse Infusion verabreicht, sie finden ihre Nische im Knochenmark selber und beginnen sich dort zu vermehren. Nach 14 bis 18 Tagen lässt sich im Blut die Produktion der neuen Zellen messen. Je nach gewählter Intensität der Behandlung bleibt der Patient wenige bis mehrere Wochen hospitalisiert.

### Risiken und Komplikationen

Bei einer intensiven Chemotherapie bestehen Risiken von Toxizität und auch von Infekten in der Phase bis zum Anwachsen der Zellen; diese sind bei allogener und autologer Stammzelltransplantation ähnlich. Bei der Transplantation

mit Stammzellen einer anderen Person bestehen die Risiken der Abstossung (die selten auftritt) und der umgekehrten Abstossung, also der immunologischen Reaktion des Transplantats gegen den Empfänger. Die Graft-versus-Host-Reaktion ist eine entzündliche Reaktion, die den ganzen Körper betreffen kann, am häufigsten aber die Haut, den Darm und die Leber. Sie kann mild oder heftig ausfallen, von einem akuten in ein chronisches Stadium übergehen und auch zum Tod des Patienten führen.

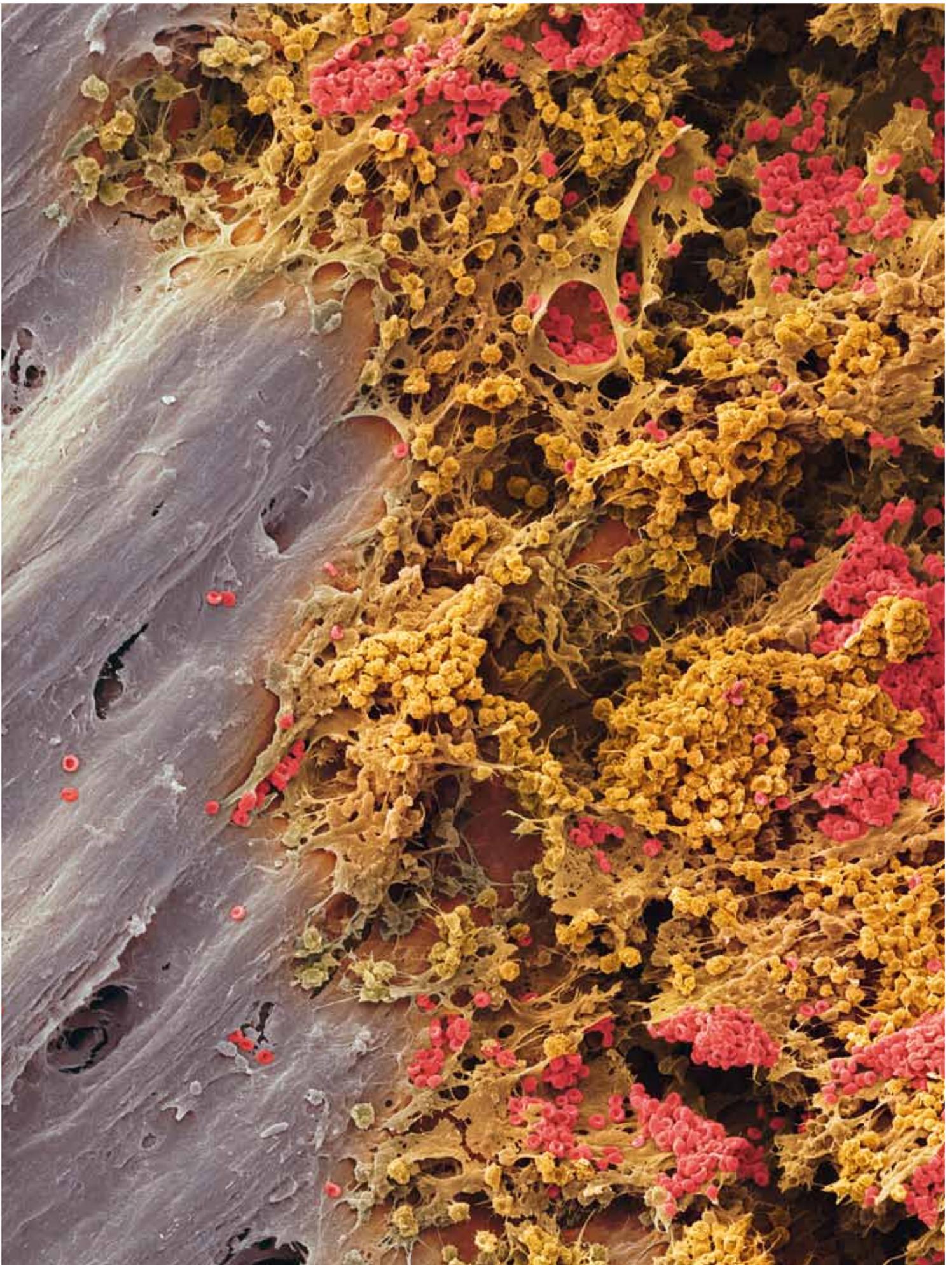
Die Graft-versus-Host-Reaktion ist die mit Abstand schwerste Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation und tritt bei der autologen Stammzelltransplantation nicht auf, da der Empfänger gleichzeitig der Spender ist. Diese immunologische Reaktion hat aber nicht nur schlechte Eigenschaften, sondern auch heilbringende, weil über die «Abstossung» von Leukämiezellen auch eine starke Graft-versus-Leukämie-Reaktion ausgelöst wird, die stärker als viele Chemotherapien wirkt. Das Ausnutzen dieser antileukämischen Wirkung rechtfertigt in vielen Fällen die Risiken der Behandlung.

Das leukämiefreie Langzeitüberleben von Patienten mit akuter Leukämie liegt nach einer allogenen Stammzelltransplantation bei 20 bis 65%. Es ist davon abhängig, ob die Behandlung in einem Frühstadium der Krankheit oder später durchgeführt wurde, ob ein optimaler Spender vorhanden war und auch, wie es um den Allgemeinzustand des Patienten steht. Das Versagen der Behandlung ist etwa zur Hälfte auf Behandlungskomplikationen und auf Rückfälle der Leukämie trotz Stammzelltransplantation zurückzuführen. Besser sind die Ergebnisse bei nicht malignen Erkrankungen: So liegt das Langzeitüberleben bei Patienten mit Knochenmarkversagen bei 80%, bei Kindern und Jugendlichen sogar bei 90%.

In Zukunft wird der weitere Fortschritt in der Beeinflussung des Immunsystems die Behandlung sicherer machen; besonders interessant sind zurzeit Versuche, die Abwehrzellen durch genetische Modifizierung gezielt gegen Leukämiezellen auszurichten.

Informationen im Internet, wie man Stammzellspender werden kann: [www.sbsc.ch/de](http://www.sbsc.ch/de) und [www.blutspende-basel.ch/stammzellspende.html](http://www.blutspende-basel.ch/stammzellspende.html)

Prof. Dr. Jakob R. Passweg ist Ordinarius für Hämatologie an der Universität und Chefarzt am Universitätsspital Basel.



Die Produktion von Blutzellen im Knochenmark: weiße Blutkörperchen, Teil des körpereigenen Immunsystems (orange), und rote Blutkörperchen, die Sauerstoff transportieren (rot); die Retikulumfasern (braun) bilden das Bindegewebe des Knochenmarks (Bild: Keystone/SPL/Steve Gschmeissner).

# Mit adulten Stammzellen gegen Autoimmunerkrankungen

Bei Autoimmunerkrankungen richtet sich das Immunsystem irrtümlicherweise gegen den eigenen Körper: Körpereigenes Gewebe wird als fremd erkannt und bekämpft – was zu schweren Entzündungen und Organschäden führen kann. Adulte Stammzellen werden derzeit intensiv für die Behandlung schwerer, lebensbedrohlicher Autoimmunerkrankungen untersucht.

Alan Tyndall, Thomas Daikeler

Das wesentliche Merkmal von Autoimmunerkrankungen ist, dass das Immunsystem gegen sich selbst statt gegen «fremd» reagiert. Die einzige Möglichkeit, dies wirksam zu kontrollieren, ist, das gesamte überaktive Immunsystem mit bestimmten Medikamenten generell zu unterdrücken – doch diese beeinflussen auch die normalen, erwünschten Immunantworten. In den meisten Fällen lässt sich mit Medikamenten ein Kompromiss zwischen der nötigen Immunsuppression und der Erhaltung essenzieller Immunantworten erreichen. Doch ist es bisher nicht gelungen, spezifisch autoaggressive Immunantworten ganz und ohne schwere Nebenwirkungen komplett zu unterdrücken. Mit andern Worten: Erreichen lässt sich eine Kontrolle der Autoimmunerkrankung, nicht aber ihre Heilung.

## Therapie mit eigenen Blutstammzellen

Vor 16 Jahren wurde in Basel ein Konzept entwickelt, das auf den Erfahrungen der Hämato-Onkologie basiert: Techniken, wie sie aus der Therapie der Leukämie bekannt sind, machen es seither möglich, das Immunsystem und gleichzeitig auch das blutbildende System eines Patienten mit lebensbedrohenden Autoimmunerkrankungen komplett zu unterdrücken. Dies geschieht, indem man dem Betroffenen in einem ersten Schritt eigene Blutstammzellen entnimmt; diese werden später in der Lage sein, das ganze blutbildende System wieder aufzubauen. In einem nächsten Schritt werden durch eine starke Chemo- und Antikörpertherapie alle «guten» und «schlechten» Immunzellen eliminiert. Danach werden dem Patienten oder der Patientin die eigenen Stammzellen zurückgegeben, die den Weg ins Knochenmark finden, wo sie mit der Bildung von neuen Immun- und Blutzellen beginnen. Das in den nächsten Wochen bis Monaten neu entstehende Immunsystem wird nun – so die erhoffte Wirkung – «tolerant» und nicht mehr autoaggressiv reagieren.

Mit dieser Methode wurde der erste Patient mit einer Autoimmunerkrankung 1995 in Basel erfolgreich behandelt, und

seither kam es weltweit zu etwa 2000 solcher sogenannter «autologer» Stammzelltransplantationen. Über alle Indikationen hinweg sprach ein Drittel der Patienten langfristig hervorragend auf diese Therapie an, ein weiteres Drittel erlitt einen Rückfall und ein letztes Drittel sprach nicht darauf an. Diese ersten ermutigenden Ergebnisse führten zu einer internationalen Kooperation, aus welcher mehrere randomisierte und prospektive klinische Studien hervorgingen.

Die erste davon, die Studie «Autologous Stemcell Transplantation International Scleroderma» (ASTIS) wurde kürzlich fertiggestellt und zeigte einen hoch signifikanten Überlebensvorteil für Sklerodermie-Patienten, bei denen solche Transplantationen durchgeführt wurden; daneben war diese Therapie aber auch mit einer deutlichen Sterblichkeit von 10% verbunden. Sklerodermie – eine Verhärtung des Bindegewebes der Haut und teils auch innerer Organe – ist eine schwerwiegende und seltene Autoimmunerkrankung, für die es derzeit keine andere Behandlungsmöglichkeit gibt; nach fünf Jahren sterben bis zur Hälfte der schwerer betroffenen Patienten. Derzeit sind Verbesserungen des Verfahrens im Gang, welche die Therapie für Sklerodermie-Patienten optimieren sollen. Ergebnisse von Versuchen in den USA zur Sklerodermie (SCOT-Studie) und in Europa zu Morbus Crohn (ASTIC-Studie) werden in nächster Zeit erwartet. Positive Resultate in nicht randomisierten Studien gibt es bereits bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE) – einer weiteren Autoimmunerkrankung –, Morbus Crohn und Multipler Sklerose.

## Hoffnung auf mesenchymale Stammzellen

In den letzten fünf Jahren sind andere adulte Stammzellen, die sogenannten mesenchymalen Stammzellen, wegen ihrer Wirkung auf das Immunsystem vermehrt ins Blickfeld der Forschung geraten. Diese Zellen lassen sich aus mehreren Quellen gewinnen – etwa aus dem Knochenmark, dem Fett, der Plazenta oder der Nabelschnur – und können darauf im

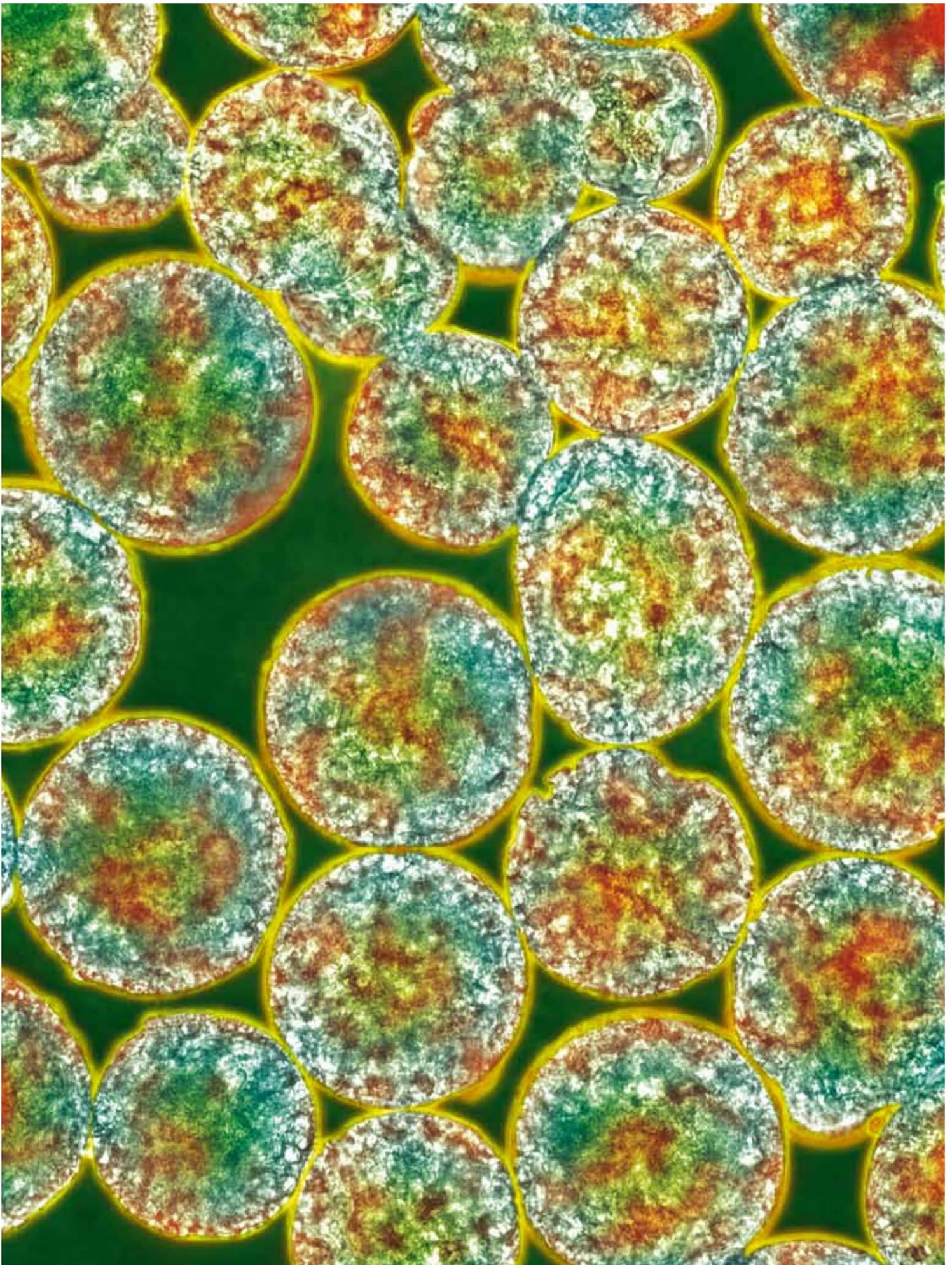
Labor um ein Vielfaches vermehrt werden. Sie werden entweder lokal in das erkrankte Gewebe gebracht oder intravenös appliziert, worauf sie den Weg zum verletzten oder entzündeten Gewebe finden und dort heilende Wirkungen ausüben können. Dies liess sich im Laborversuch wie auch im Tiermodell nachweisen. Wahrscheinlich spielen dabei mehrere Mechanismen eine Rolle, so etwa die Freisetzung antientzündlicher Botenstoffe und die Hemmung der Zellaktivierung durch direkten Zell-Zell-Kontakt.

Forschungsergebnisse aus Basel zeigen, dass die mesenchymalen Stammzellen von Patienten mit Autoimmunerkrankungen bei der Unterdrückung der unerwünschten Zellvermehrung im Labor genauso effektiv sind wie jene von Gesunden. Dies legt die Möglichkeit nahe, dass eigene mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark oder dem Fettgewebe therapeutisch genutzt werden können. Die Erwartungen der vorklinischen Versuche haben sich in der klinischen Anwendung jedoch nicht erfüllt. Zwar wurden in einigen Studien wenige Patienten mit Autoimmunerkrankungen erfolgreich mit mesenchymalen Stammzellen behandelt, ohne dass schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten sind. Zwei grosse Studien über den Einsatz dieser Stammzellen bei Morbus Crohn und bei akuter Graft-versus-Host-Erkrankung – einer immunologischen Reaktion – haben ihre Ziele aber nicht erreicht; ob dies an der Versuchsanordnung lag, ist unklar.

#### Weitere Forschung nötig

Jedenfalls sind nun weitere Studien nötig, um die Rolle der mesenchymalen Stammzellen in der Therapie von Autoimmunerkrankungen wie SLE, Sklerodermie, Morbus Crohn, Multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und Diabetes Typ 1 zu definieren. Der Einsatz dieser Stammzellen wird auch zur Behandlung von Patienten mit andern Erkrankungen wie etwa kritischer Ischämie und Fibrose oder bei Organtransplantationen geprüft. Aussagekräftige Resultate können nur von genügend grossen, prospektiven und randomisierten Studien erwartet werden. Eine davon hat kürzlich für Patienten mit Systemischer Sklerose begonnen, mehrere weitere, etwa für Patienten mit Arthritis und Morbus Crohn, sind derzeit im Gang.

Prof. Alan Tyndall ist Ordinarius für Rheumatologie an der Universität Basel sowie Chefarzt an der Abteilung für Rheumatologie am Universitätsspital Basel; Dr. Thomas Daikeler ist Oberarzt an der Abteilung für Rheumatologie am Universitätsspital Basel.



Stammzellen sind Vorläuferzellen, die sich spontan oder in gerichteter Weise differenzieren können, um spezialisierte Zelltypen des Körpers zu bilden. Mit entsprechenden Therapien könnten verschiedene Krankheiten behandelt werden (Bild: Keystone/SPL/NIBSC).

# Die Geheimnisse des Knochenmarks

Das Knochenmark ist die Heimat der winzigen und doch mächtigen Population der blutbildenden Stammzellen, aus denen beim Menschen täglich Milliarden von reifen Blutzellen hervorgehen. Aleksandra Wodnar-Filipowicz

In den Hohlräumen von Knochen befindet sich – gut geschützt – das Knochenmark. Es beherbergt Blutzellen aller Entwicklungsstufen, die in ein von Blutgefäßen durchsetztes Stützgerüst aus Bindegewebe eingebettet sind. Dank dieser Strukturen bietet das Knochenmark einen optimalen Lebensraum für die blutbildenden (hämatopoietischen) Stammzellen und dadurch für die lebenslange Produktion von sämtlichen Blutzellen. Knochenmark ist eines der aktivsten Systeme in unserem Körper: Die winzige Population von blutbildenden Stammzellen bringt täglich einige Milliarden von reifen Blutzellen hervor, die dann in die peripheren Organgewebe auswandern, wo sie ihre spezifischen Funktionen ausüben. Das ausserordentlich grosse Potenzial von humanen blutbildenden Stammzellen zur Regeneration wird klinisch genutzt: Knochenmarktransplantationen sind ein Paradebeispiel für den Erfolg von Zelltherapien.

Blutbildende Stammzellen gehören zu den am längsten erforschten Stammzelltypen. Somit kann das System der Blutbildung als Modell für das Verständnis der Funktion und der klinischen Relevanz von somatischen Stammzellen im Allgemeinen dienen. Trotzdem bleiben viele Fragen zur Stammzellbiologie und -regulation sowie ihrem therapeutischen Potenzial offen. Auch nach Jahrzehnten engagierter experimenteller und klinischer Forschung kann das Knochenmark offenbar immer noch viele seiner Geheimnisse bewahren.

## Wie blutbildende Stammzellen funktionieren ...

Die Zahl der blutbildenden Stammzellen im humanen Knochenmark ist nicht genau bekannt. Sie sind morphologisch nicht erkennbar, und auch ihre phänotypischen Merkmale, die durch die Oberflächen-Antigene – die sogenannten CD-Moleküle – bestimmt sind, sind bisher nicht klar definiert. In diesem Punkt sind Untersuchungen an Mäusen viel präziser: Hier können mithilfe spezifischer Antikörper winzige Populationen von blutbildenden Stammzellen isoliert

und untersucht werden. Die blutbildenden Stammzellen der Maus sind genau definiert und entsprechen weniger als 0,01% aller Zellen im Knochenmark. Die Transplantation einer einzigen der blutbildenden Stammzellen führt zu einer vollständigen Regeneration des Blutsystems, das zuvor etwa durch Bestrahlung zerstört worden war. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt die Blutbildung jedoch nicht aus nur einer Zelle, sondern ist oligoklonal, das heisst, sie geht von mehreren blutbildenden Stammzellen aus – sowohl bei Mäusen als auch beim Menschen.

Stammzellen sind undifferenzierte Zellen, die über Fähigkeiten zur Selbsterneuerung und zur Weiterentwicklung in spezifische, reife Zelltypen verfügen. Blutbildende Stammzellen bezeichnet man als multipotent, weil sie in der Lage sind, mehrere Blutzelllinien hervorzubringen. So entstehen aus ihnen unter anderem die roten Blutzellen, die Blutplättchen und die weissen Blutzellen, die das Immunsystem bilden. Unter normalen Bedingungen befinden sich die meisten blutbildenden Stammzellen in einem Ruhezustand. Nur wenige treten in den Zellzyklus ein und entwickeln sich weiter entlang der hämatopoietischen Differenzierungsachse.

Der Ruhezustand ist wichtig, weil er dem Aufbrauchen des Stammzellpools und dem Erwerb von Mutationen sowie daraus folgenden malignen Zelltransformationen vorbeugt. Die ruhenden Zellen dienen als eine Art Reservoir, das sich selbst erneuert und jederzeit wieder aktiviert werden kann. So kann die Blutzellproduktion rasch beschleunigt werden, um die Folgen eines Stresszustandes auszugleichen, sei es nach Blutverlust, Infektionen oder einer Chemotherapie. Sobald die Homöostase, das Gleichgewicht, wieder hergestellt ist, kehren die aktivierten blutbildenden Stammzellen in ihren Ruhezustand zurück. Das Verständnis der Mechanismen, welche die Selbsterneuerung und die reversible Aktivierung der blutbildenden Stammzellen regulieren, gehört zu den spannendsten Fragen der Forschung in diesem Bereich.

### ... und wo sie sich verbergen

Das Knochenmark enthält ein strukturelles Gerüst von kleinsten Räumen, sogenannte «Nischen», welche die Funktionen der blutbildenden Stammzellen und ihrer Nachkommen unterstützen. Die methodologischen Fortschritte in immunhistochemischen Analysen und in der Mikroskopie haben fundierte Einblicke ins Knochenmarkgewebe erlaubt und damit eine funktionelle Definition der «Nische» ermöglicht. Die blutbildenden Stammzellen sind in unterschiedlichen Bereichen des Knochenmarks untergebracht. Die ruhenden unter ihnen befinden sich in der Nähe der inneren Knochenhaut (Endosteum). Die für die Knochenbildung verantwortlichen Zellen (Osteoblasten), welche die Innenseite des Knochens auskleiden, gehören zu den wichtigsten strukturellen Elementen dieser «endostalen Nischen».

Blutbildende Stammzellen finden sich aber auch in der Gegend von Endothelzellen entlang kleiner Blutgefäße, der Sinusoide. Diese «vaskulären Nischen» entstehen im komplexen System von Blutkapillaren, welche sich im gesamten Knochenmarkraum ausbreiten. Es wird angenommen, dass die vaskulären Nischen die aktivierten blutbildenden Stammzellen und ihre Nachkommen beherbergen und somit jenen Ort bilden, an dem Zellen in das und aus dem Knochenmark wandern. Die Lokalisierung lässt also auf die Funktion der blutbildenden Stammzellen schliessen, wobei die «endostalen Nischen» mit ihrer ruhenden und sich selbst erneuernden Zellpopulation für die physiologische Blutbildung verantwortlich sind. Dagegen kommen die «vaskulären Nischen» vor allem bei Stressantworten zur Geltung.

### Komplexe Regulationsmechanismen

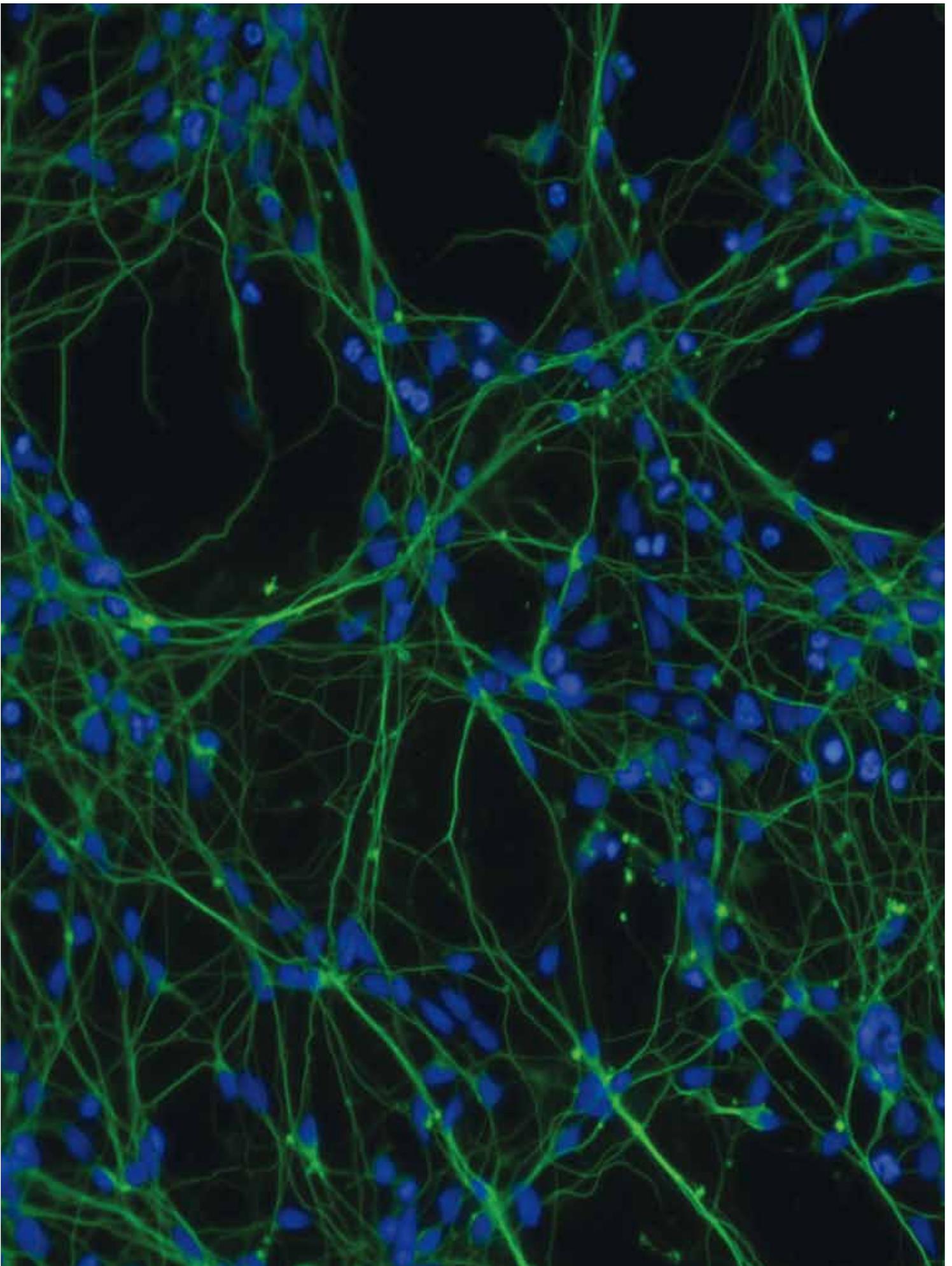
Das Schicksal der blutbildenden Stammzellen wird durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen zellexternen und -internen Regulationsmechanismen bestimmt, die das Gleichgewicht zwischen dem Ruhezustand und dem Eintritt in den Differenzierungsprozess festlegen. Die externen Mechanismen werden dabei von den umgebenden stützenden (stromalen) und für die Knochenbildung verantwortlichen (osteoblastischen) Zellen vorgegeben. Dagegen werden die internen Mechanismen von signalübertragenden Molekülen bestimmt, die zu transkriptionellen und epigenetischen Veränderungen an der Zelle führen.

Kleine Signalproteine, sogenannte Chemokine, sind für die Wanderung der blutbildenden Stammzellen in die Knochenmarknischen verantwortlich. Sie spielen eine wichtige Rolle für die zielgerichtete Migration dieser Zellen ins Knochenmark, etwa nach ihrer intravenösen Verabreichung bei Stammzelltransplantationen. Bestimmte Adhäsionsmoleküle erlauben eine direkte Interaktion zwischen den blutbildenden Stammzellen und den Nischenzellen. Verschiedene Wachstumsfaktoren, die in den Knochenmarknischen produziert werden, beeinflussen die blutbildenden Stammzellen und ihre Nachkommen auf synergistische Weise. Der Ru-

hezustand von blutbildenden Stammzellen benötigt zudem negative Regulatoren, die ihre Aktivität bremsen können. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass sogar Hormone und das vegetative Nervensystem die blutbildenden Stammzellen über die Regulation von Nischenkomponenten beeinflussen können. Auch die Sauerstoffverhältnisse sind von Bedeutung, da die knochen nahen «endostalen Nischen» weit entfernt von den Blutkapillaren und somit sauerstoffarm sind, was einen langsamen Stoffwechsel begünstigt. Dieser ist das Markenzeichen der ruhenden blutbildenden Stammzellen mit ihrem Potenzial zum langfristigen Aufbau des Knochenmarks.

Das Verständnis der zellulären Komponenten und der molekularen Mechanismen in der Regulierung von blutbildenden Stammzellen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Trotz grösster Bemühungen ist es aber nach wie vor nicht möglich, blutbildende Stammzellen ex vivo, also im Versuchsglas, zu vermehren. Dies spricht für die Komplexität der humoralen und zellulären Komponenten, welche die Blutbildung in vivo, also im Körper, regulieren. Die Erforschung des «Dialogs» zwischen den blutbildenden Stammzellen und ihren Nischen wird neue Erkenntnisse über ihre Funktionen liefern, aber auch – ebenso wichtig – über Krankheiten, die von Abnormitäten dieser Art von Zellen ausgehen. Die daraus gewonnenen Informationen dürften zu neuen therapeutischen Möglichkeiten führen, die auf dieser winzigen und doch mächtigen Population von Stammzellen basieren.

Prof. Aleksandra Wodnar-Filipowicz ist Koordinatorin des Kompetenzzentrums «Basel Stem Cell Network» an der Universität Basel.



Neuronen, hergestellt aus humanen Stammzellen: Neuronale Fortsätze (Axone und Dendriten) sind in Grün, der Zellkern in Blau dargestellt (Bild: Valérie Crotet, Labor Barde).

# Von pluripotenten Stammzellen

Embryonale Stammzellen sind pluripotent, können sich also zu jedem Zelltyp eines Organismus entwickeln. Sie haben die biomedizinische Forschung revolutioniert. In den kommenden Jahren dürfte induzierten pluripotenten Stammzellen eine noch grössere Bedeutung zukommen. Yves-Alain Barde

Eine Stammzelle besitzt die einzigartige Eigenschaft, sich selbst zu erneuern: Durch Zellteilung kann sie eine identische Kopie von sich selbst herstellen und sich über einen unbegrenzten Zeitraum teilen. Eine pluripotente Stammzelle verfügt zudem über ein ausserordentliches Entwicklungspotenzial: Aus ihr können alle Zelltypen eines ausgewachsenen Organismus hervorgehen, einschliesslich Keimzellen wie Eizellen und Spermien. Die Kombination dieser beiden Eigenschaften – Selbsterneuerung und Pluripotenz – sind charakteristisch für embryonale Stammzellen.

Solche Zellen sind nicht mit befruchteten Eizellen zu wechseln. Diese sind «totipotent», und zur Entfaltung ihres vollen Differenzierungspotenzials müssen einige Zellteilungen und eine erhebliche Umprogrammierung stattfinden: Die befruchtete Eizelle startet als hoch spezialisierte Zelle, kann sich aber wie eine embryonale Stammzelle nach Zellteilung und De-Differenzierung nicht nur in alle Zelltypen des erwachsenen Organismus entwickeln, sondern auch extraembryonales Gewebe einschliesslich des Trophoblasten, der Plazenta von Säugetieren, bilden. Embryonale Stammzellen hingegen sind grundsätzlich nicht in der Lage, Trophoblasten zu bilden, ausser sie wurden durch Manipulation beispielsweise mit vier Chromosomensätzen (tetraploid) ausgestattet. Sie werden deshalb als «pluripotent» und nicht als «totipotent», dem charakteristischen Merkmal der befruchteten Eizelle, bezeichnet.

## Nicht alle Stammzellen pluripotent

Wenn sich eine Stammzelle symmetrisch teilt, bleiben beide identischen Tochterzellen Stammzellen – eine Eigenschaft, die sowohl für embryonale Stammzellen als auch für erwachsene, auch Gewebestammzellen genannt, zutrifft. Gewebestammzellen besitzen zwar ebenfalls unbegrenzte Kapazitäten zur Selbsterneuerung, verfügen aber nur über ein eingeschränktes Differenzierungspotenzial. Diese Eigenschaft gewährleistet die kontinuierliche Versorgung mit spezifischen Un-

tergruppen differenzierter Zellen, die der Organismus während seines gesamten Lebens benötigt. Denn die meisten Gewebe bestehen aus Zellen mit begrenzter Lebensdauer und müssen daher kontinuierlich ersetzt werden. So werden beispielsweise im Menschen täglich mehrere Milliarden von blutbildenden Zellen erneuert. Die Nachkommenschaft dieser blutbildenden Stammzellen ist bemerkenswert vielfältig und umfasst sowohl rote Blutkörperchen (Erythrozyten) als auch B-Lymphozyten und andere ausdifferenzierte Zelltypen.

Gewebestammzellen besitzen nur ein beschränktes Differenzierungspotenzial, was aber nicht bedeutet, dass ihre Eigenschaften deshalb weniger interessant wären als jene embryonaler Stammzellen. Im Gegenteil: Das begrenzte Differenzierungspotenzial der Gewebestammzellen ist entscheidend für die gesicherte Versorgung des Organismus mit organspezifischen Nachkommen, die Grundvoraussetzung für eine lebenslange Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustands, auch Homöostase genannt.

Die symmetrische Zellteilung von Stammzellen ist ein ausgeklügelter und streng überwachter Prozess. Er verläuft über sehr lange Zeiträume und kann, wie Transplantationen blutbildender Stammzellen gezeigt haben, sogar über die normale Lebensspanne hinausgehen. Demnach müssen Stammzellen über spezielle Überwachungs- und Wartungsmechanismen verfügen, die sicherstellen, dass die Zellteilung ohne Fehler abläuft und die Integrität des Genoms erhalten bleibt. Zudem sind spezielle Fähigkeiten erforderlich, welche die Verkürzung von Chromosomen verhindern, die bei der Teilung «einfacher» Zellen auftritt.

Zahlreiche Zelltypen können sich teilen, wobei mit jeder Zellteilung die Zelle altert. Die Anzahl der Zellteilungen ist für kultivierte Mauszellen auf rund 15 und für humane Zellen auf etwa 40 bis 50 beschränkt. Ein Grund dafür ist die Verkürzung der Chromosomen. Dieser Vorgang, häufig als «Seneszenz» bezeichnet, wird in Stammzellen durch ver-

## Embryonale Stammzellen: Mehr als ein wertvolles Artefakt?

Embryonale Stammzellen werden in Gegenwart eines spezifischen Wachstumsfaktors, dem sogenannten «Leukaemia Inhibitory Factor» (LIF), kultiviert. Dieser wird für die Aufrechterhaltung der Pluripotenz benötigt, wenn embryonale Stammzellen in Kultur gehalten werden. Das etwas seltsam benannte Protein (ein Umstand, der die verschlungenen Wege seiner Entdeckung reflektiert) wird durch «Feeder-Zellen» freigesetzt und ist entscheidend für die erfolgreiche Isolierung embryonaler Stammzellen. Lange Zeit war die Bedeutung von LIF während der normalen Mausentwicklung unklar, da sich Embryos auch in Abwesenheit von LIF problemlos entwickeln.

Bis heute sind Nager die einzige zuverlässige tierische Quelle echter embryonaler Stammzellen. Dies ist vermutlich einer speziellen adaptiven Fähigkeit zuzuschreiben, der sogenannten Diapause. Dabei handelt es sich um eine Entwicklungspause der Blastozyste, dem Ursprungsgewebe embryonaler Stammzellen. In Nagetieren können Eier auch dann befruchtet werden, wenn das Muttertier noch säugt. Die befruchteten Eier verharren so lange im Zustand der Blastozyste, bis die Entwicklung des Embryos nach der Entwöhnung normal fortgesetzt wird. Damit der Zustand der Blastozyste aufrechterhalten werden kann, braucht es ein funktionierendes LIF-Signalsystem. Sobald wichtige Elemente des Signalwegs ausgeschaltet werden, ist die innere Zellmasse der in der Diapause ruhenden Blastozysten nicht lebensfähig. Es scheint demnach, dass kultivierte embryonale Stammzellen der inneren Zellmasse ruhender Blastozysten entsprechen. Diese und viele andere im Text erwähnte Experimente zur Biologie embryonaler Stammzellen wurden im Labor von Austin Smith (Cambridge, Grossbritannien), der 2010 mit dem Louis-Jeantet-Preis ausgezeichnet wurde, durchgeführt.

schiedene Mechanismen verhindert, unter anderem durch eine hohe Aktivität des Enzyms Telomerase. Dieses Enzym bewahrt die Chromosomen vor Verkürzungen während der Zellteilung. Eine hohe Telomerase-Aktivität ist aber nicht nur für Stammzellen, sondern auch für Krebszellen charakteristisch und damit ein weiterer Grund, warum die Erforschung der Biochemie und Zellbiologie von Stammzellen einen sehr wichtigen Platz in der aktuellen biomedizinischen Forschung einnimmt.

### Warum so wertvoll?

Pluripotenz und die unbeschränkte Kapazität zur Selbsterneuerung sind aussergewöhnliche Fähigkeiten. Es stellt sich deshalb die Frage, weshalb es überhaupt solche Zellen gibt und woher sie kommen (siehe Kasten links). Dahinter birgt sich eine lange Geschichte. Sie beginnt mit den tumor-auslösenden Eigenschaften der Keimzellen von besonderen Mausstämmen und findet ihren ersten Höhepunkt in der von Neugier vorangetriebenen Grundlagenforschung in den Laboratorien von Martin Evans in Cambridge (Grossbritannien) und Gail Martin in San Francisco (USA) im Jahr 1981: Die Isolierung und Kultivierung embryonaler Stammzellen war ein besonders wichtiger Meilenstein, und das Potenzial dieser Zellen wurde schnell erkannt. Es wurde nämlich dazu genutzt, durch gezielte Mutationen des Mausgenoms spezifisch veränderte Mäuse zu erzeugen.

Diese Errungenschaft hat die biomedizinische Forschung revolutioniert und wurde 2007 mit der Verleihung des Nobelpreises für Medizin an Mario Capecchi, Martin Evans und Oliver Smithies gewürdigt. Wie auch bei Viren und Bakterien erfolgt die Isolierung solch spezifisch mutierter Zellen durch die Selektion eingefügter Antibiotikaresistenzen. Die so isolierten Zellen können sich selbst erneuern und bleiben zugleich pluripotent. Damit eine Mutation im Genom von embryonalen Stammzellen aber wirklich nützt, muss sie auch auf die Nachkommenschaft übertragen werden können. Das heisst: Die veränderten embryonalen Stammzellen müssen in der Lage sein, die Keimbahn zu besiedeln, damit die Mutation an die nächste Generation weitergegeben werden kann.

Erst die Kultivierung embryonaler Stammzellen unter definierten und reproduzierbaren Bedingungen hat eine detaillierte Analyse ihres Genexpressionsmusters möglich gemacht. Nur so konnten wichtige Transkriptionsfaktoren identifiziert und der LIF(Leukämie inhibierender Faktor)-Signalweg genau erforscht werden. Die Resultate mündeten schliesslich in dem von Austin Smiths Labor formulierten Konzept, dass die Pluripotenz einem «Grundzustand» entspricht, in dem embryonale Stammzellen verharren, solange sie keine extrazellulären Signale erhalten. Dieser Zustand ist instabil, wobei diese Instabilität gewährleistet, dass während der Weiterentwicklung keine Zelle mit den charakteristischen Eigenschaften embryonaler Stammzellen zurückbleibt.

Wie erwähnt, sind sich embryonale Stammzellen und Krebszellen in signifikanten Eigenschaften ähnlich: in der unbegrenzten Zellteilung und der hohen Telomerase-Aktivität. Bei den Untersuchungen der Molekularbiologie der Pluripotenz der embryonalen Stammzelle zeigte sich, dass zwei die Pluripotenz kennzeichnende Transkriptionsfaktoren – Oct4 und Sox2 – die Genexpression des Wachstumsfaktors Fibroblast Growth Factor 4 (FGF4) direkt aktivieren. Dieser Faktor sorgt dafür, dass während der normalen Entwicklung keine embryonalen Stammzellen zurückbleiben. Umgekehrt kann durch eine Blockierung des FGF-Signalwegs der pluripotente Status embryonaler Stammzellen aufrechterhalten werden – eine bahnbrechende Entdeckung, die erst den Weg für die Isolierung embryonaler Stammzellen aus genetisch unterschiedlichen Mausstämmen, und letztlich sogar aus Ratten, eröffnete.

### Pluripotente Zellen auch beim Menschen?

Angesichts des pluripotenten Charakters embryonaler Stammzellen von Mäusen und ihrer Fähigkeit, sich unter bestimmten Bedingungen in verschiedene Zelltypen zu entwickeln, kommt der Frage nach der Existenz humaner embryonaler Stammzellen eine erhebliche Bedeutung zu. Bereits 1998 isolierte Jamie Thomson in Madison (Wisconsin, USA) mit embryonalen Stammzellen der Maus vergleichbare Zellen aus humanen Blastozysten. Ob diese Zellen jedoch pluripotent sind, ist derzeit noch unklar. Den endgültigen Beweis dafür kann im Prinzip nur der Test der Keimbahnübertragung bringen, ein Test, dessen Durchführung beim Menschen jedoch ausser Frage steht. Arbeiten mit Primaten, die in verschiedenen Laboratorien bereits aktiv vorangetrieben werden, sind eine wichtige Alternative.

Der Erfolg von Thomson zeigt aber bereits, dass die Isolierung humaner Zellen mit interessanten Eigenschaften und hohem Differenzierungspotenzial schon jetzt möglich ist, sogar ihre Kultivierung und Nutzung für die In-vitro-Entwicklung von sehr komplexen Strukturen. So züchtete Yoshiki Sasai Laboratorium in Kobe (Japan) 2012 in vitro erfolgreich sogar Augen! Im Kontext des auf kultivierten Stammzellen basierenden Organersatzes ist dies ein sehr bedeutendes, zudem ermutigendes Resultat.

Dennoch sind die Voraussetzungen, die humane embryonale Stammzellen im undifferenzierten Zustand verharren lassen, noch kaum verstanden. Nur wenige einzelne humane Zellen scheinen auf LIF anzusprechen, ein Umstand, den unser Labor am Biozentrum in Basel benutzt, um stabile, möglicherweise pluripotente humane embryonale Stammzellen zu selektionieren und zu kultivieren. Die meisten Forschungsgruppen verwenden statt LIF den Wachstumsfaktor FGF für die Vermehrung humaner Zellen, wobei noch unklar ist, ob so stabile, möglicherweise pluripotente Stammzellen kultiviert werden können. Vielmehr scheinen die so kultivierten humanen Stammzellen eher bereits «vorgeprägten»

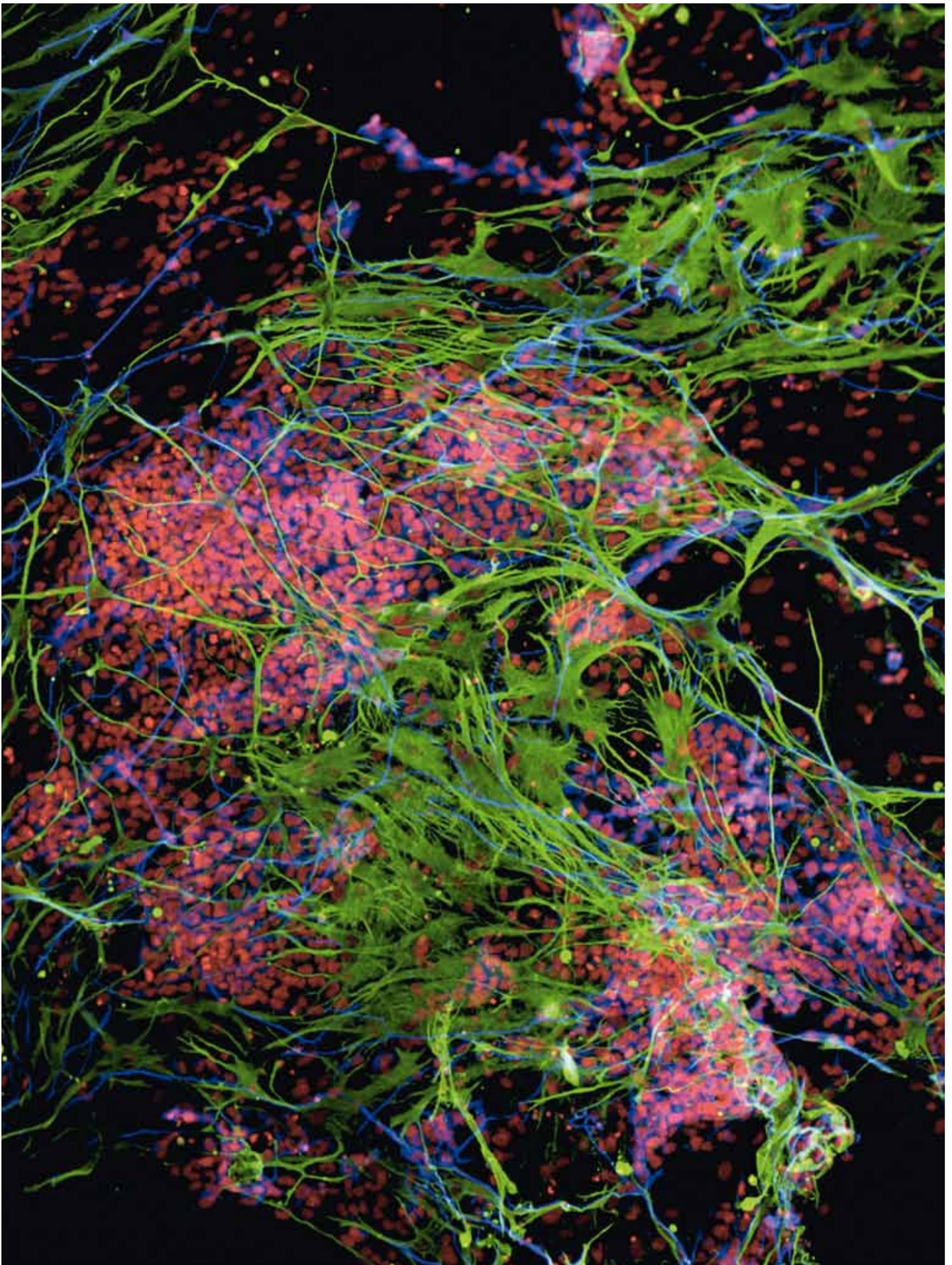
Maus-Stammzellen zu entsprechen. Diese vorgeprägten Zellen sind nicht pluripotent, da bei ihnen die Differenzierungsrichtung schon festgelegt ist, und können beispielsweise die Keimbahn nicht besiedeln. Um zuverlässige Standards für reprogrammierte oder induzierte «pluripotente» humane Stammzellen (iPS) zu etablieren, bedarf es noch sehr viel Arbeit.

### Reprogrammierung von Zellen

Fortschritte in der Aufklärung der Pluripotenz sowie der ausserordentlich wichtige Hinweis, dass sich schon differenzierte Säugerzellen mittels aktivierter Eizellen vollständig reprogrammieren lassen (das sogenannte «Dolly»-Experiment von Ian Wilmut und Kollegen), führten schliesslich zu einem bahnbrechenden Experiment, für das der Japaner Shinya Yamanaka 2012 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Ihm gelang die Reprogrammierung von Zellen in vitro unter genau definierten und reproduzierbaren Bedingungen. Die Zugabe von vier Kernfaktoren zu ausdifferenzierten Zellen, gekoppelt mit einem effizienten Selektionssystem, führte zur Reprogrammierung, das heisst zur De-Differenzierung von schon differenzierten Zellen. Darüber hinaus gelang es in Mäusen, diese induzierten «pluripotenten» Stammzellen so weit zu reprogrammieren, dass sie sogar zur Keimbahn beitragen.

Die Herstellung induzierter «pluripotenter» Stammzellen ist von enormer Bedeutung. Sie erlaubt die Vermehrung humaner Zellen in unbegrenzter Zahl und ihre Differenzierung in spezifische Zelltypen. Damit eröffnen sich nicht nur neue Wege, Auswirkungen von Mutationen in relevanten zellulären Kontexten zu studieren, sondern auch bessere Möglichkeiten, neue Wirkstoffe zu entwickeln und zu testen. Für den Einsatz induzierter «pluripotenter» Stammzellen als sicherer Ersatz für Organtransplantationen steht jedoch noch ein langer Weg bevor. Dies nicht zuletzt, weil die Studien zur Genomstabilität humaner induzierter pluripotenter Stammzellen noch in den Kinderschuhen stecken. Solche Studien sind allerdings unumgänglich, wie entsprechende Arbeiten mit induzierten embryonalen Stammzellen von Mäusen eindrucksvoll belegen.

Prof. Dr. Yves-Alain Barde ist Ordinarius für Neurobiologie am Biozentrum der Universität Basel.



Neuronale (Nerven-)Stammzellen, die aus menschlichen embryonalen Stammzellen abgeleitet worden sind: Zu sehen sind zwei bestimmte Proteine (blau und grün) sowie die Zellkerne (rot). Embryonale Stammzellen können sich in eine der 200 Zelltypen im menschlichen Körper differenzieren (Bild: Keystone/SPL/Silvia Riccardi).

# Stammzellen im menschlichen Gehirn?

Ob Stammzellen auch im Gehirn des Menschen vorkommen, war in der Forschung lange umstritten. Heute gilt als sicher, dass neue Nervenzellen in einigen Gehirnregionen während des ganzen Lebens gebildet werden, teilweise auch als Reaktion auf bestimmte Reize. Neurale Stammzellen spielen auch bei bestimmten Hirntumoren eine Rolle. Verdon Taylor

Das Gehirn ist nicht nur das komplexeste Organ in unserem Körper. Seine aufwendigen Verbindungen und seine bemerkenswerte Veränderbarkeit (Plastizität) erlauben es uns auch, unsere Umwelt zu beherrschen und zu kontrollieren. Bemerkenswert ist, dass im menschlichen Gehirn Milliarden von Nervenzellen (Neuronen) nach definierten Mustern organisiert sind, um seine Funktionalität sicherzustellen. Die meisten Neuronen im Gehirn müssen ein Leben lang halten und sind vor oder kurz nach der Geburt entstanden. Anders als bestimmte Gewebezellen werden die Neuronen im Alter nämlich nicht ersetzt. Im Gegensatz zu seiner immensen Plastizität ist das Gehirn also kaum in der Lage, sich nach einer Krankheit oder einer Verletzung zu regenerieren.

Dass das Gehirn von Säugetieren unfähig ist, verloren gegangene Neuronen zu ersetzen, sei – so nahm man lange an – bedingt durch einen Mangel an Stammzellen, die das Potenzial haben, sich zu teilen und auf Wunsch neue Nervenzellen zu bilden. Dies steht ganz im Gegensatz zur Haut, zum Darm und zum Blut, wo Zellen laufend ersetzt werden und das Gewebe durch Populationen von Stammzellen repariert wird. Doch schon in den 1960er-Jahren postulierten Wissenschaftler, dass neue Neuronen in den Gehirnen von erwachsenen Säugetieren gebildet werden können, und zwar, wenn undifferenzierte Vorläuferzellen vorhanden sind. Der erste überzeugende Beweis, dass Stammzellen im Gehirn von erwachsenen Wirbeltieren vorkommen, kam aus der Erkenntnis, dass Singvogel-Männchen Gehirnneuronen in der Gesangsregion in einem saisonalen Zyklus regenerieren. Diese Stammzellen werden, von Hormonen gesteuert, zu Beginn der Brutzeit aktiviert, um Neuronen zu ersetzen, die für die Männchen zum Singen nötig sind. Nach der Brutzeit sterben diese Neuronen ab.

## Nervenzellen auf Verlangen

Bei Nagetieren wurden Populationen von Stammzellen in verschiedenen Hirnregionen ausführlich untersucht. Die

grösste Population von neuralen Stammzellen erzeugt die Nervenzellen des Riechzentrums und ersetzt Zellen, die ständig verloren gehen. Damit sorgen sie für die Aufrechterhaltung des Geruchssinns. Es wurde geschätzt, dass ein erwachsenes Nagetier täglich 80'000 neue Nervenzellen herstellen kann. Diese neu generierten Neuronen sind wichtig, um das Riechen weiterhin sicherzustellen. Im Gegensatz dazu hören beim Menschen die gleichen neuronalen Stammzellen im Kindesalter auf, neue Nervenzellen zu generieren. Wir haben bekanntlich im Vergleich zu den meisten andern Säugetieren einen eher schlechten Geruchssinn, doch ob die neuralen Stammzellen jeweils verloren gehen oder in einen Ruhezustand übergehen, ist nicht bekannt.

Selbst bei älteren Menschen können Zellen, die neuralen Stammzellen ähneln, aus dem Gehirn isoliert, kultiviert und in vitro scheinbar unbegrenzt vermehrt werden. Dies lässt auf aussichtsreiche Therapien hoffen, da die menschlichen neuralen Stammzellen nicht nur Nervenzellen des Geruchssystems, sondern auch andere neue Nervenzellen erzeugen können, zum Beispiel jene, die zum Neocortex wandern, einer Gehirnregion, die von degenerativen Krankheiten befallen wird. Wenn wir die Mechanismen verstehen, die die Aktivierung und Differenzierung dieser Zellen steuern – so die Hoffnung –, könnten diese dazu gebracht werden, später einmal Neuronen zu erzeugen.

## Erinnerung und Krankheit

Die andere grosse Region im Erwachsenen Gehirn, in der auch beim Menschen Neuronen produziert werden, ist der sogenannte Hippocampus. Dieser Teil des Grosshirns ist verantwortlich für das Lernen und den Abruf von spezifischen Formen der Erinnerung. Dabei werden jeweils neue Nervenzellen erzeugt und in einen bestehenden neuronalen Schaltkreis integriert. Diese neuen Nervenzellen werden für die Gedächtnisbildung genutzt, wie Versuche mit Nagetieren zeigen. Zusätzlich können physiologische Reize zur Aktivie-

rung von neuronalen Stammzellen im Hippocampus und zur Neubildung von Nervenzellen führen. So erhöht zum Beispiel körperliche Bewegung die Produktion von Neuronen, und eine anregende Umgebung, verbunden mit kognitiver Herausforderung, verstärkt die Integration dieser neuen Neuronen in den Schaltkreis im Hippocampus. Es ist noch nicht eindeutig bewiesen, dass diese neuen Neuronen für die Gedächtnisbildung beim Menschen erforderlich sind. Experimentelle Befunde legen aber nahe, dass moderate körperliche Bewegung und geistige Herausforderung des Gehirns dazu beitragen können, einige Aspekte der Hirnalterung und des Abbaus kognitiver Fähigkeiten abzuwehren.

Indes spielen die Stammzellen im menschlichen Hippocampus auch bei Erkrankungen eine Rolle. In Versuchen mit Nagetieren wurden solche Stammzellen bei Temporallappen-Epilepsie rasch aktiviert und vermehrt, um viele neue Neuronen zu erzeugen. Diese Nervenzellen verteilen sich im Hippocampus, um dort potenziell diffuse und teils fehlerhafte Verbindungen zu bilden. Ähnlich ist auch beim Menschen die Temporallappen-Epilepsie mit einer erhöhten Vermehrung und Verteilung von Neuronen im Hippocampus verbunden. Es bleibt zu klären, ob die Aktivierung von Stammzellen und die damit wahrscheinlich verbundene Bildung neuer Nervenzellen eine Reaktion auf die Krankheit oder aber ein auslösender Faktor für die Epilepsie ist.

Kürzlich kamen Forschende zum Ergebnis, dass zwischen den Wirkungen einiger Antidepressiva und der Regulation der Bildung von Nervenzellen eine Verbindung besteht. Dabei könnten neurale Stammzellen bei depressiven und bipolaren Störungen beteiligt sein. Während die genauen Wirkungsmechanismen von Antidepressiva auf die Bildung von Nervenzellen noch nicht bekannt sind, ist es klar, dass neurale Stammzellen und ihre Vorläuferzellen auf Neurotransmitter reagieren, die von Nervenzellen freigesetzt wurden. Sie können die neuronale Signalübertragung überwachen und auf Veränderungen in der Hirnaktivität reagieren.

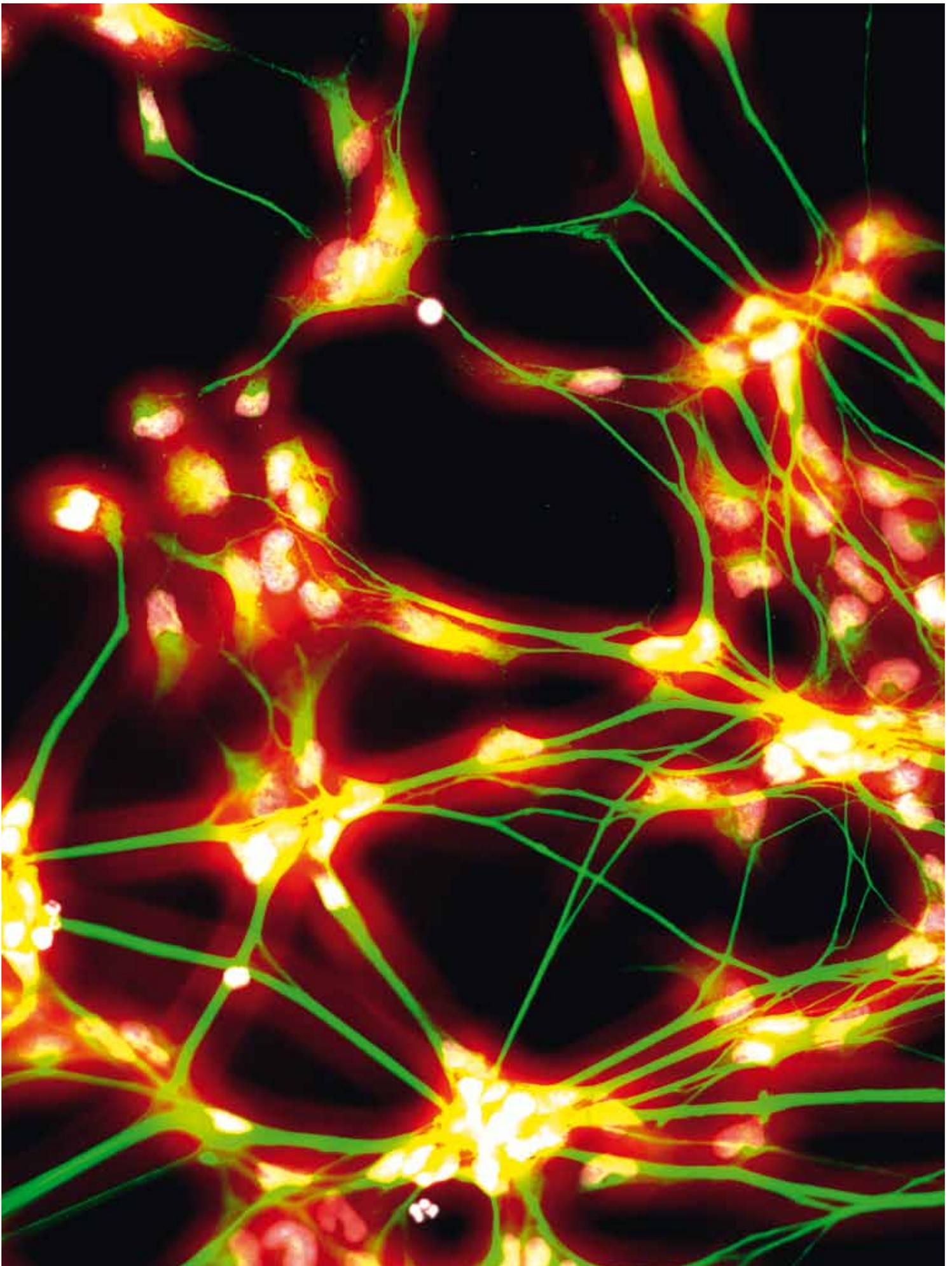
#### Neuronale Stammzellen bei Hirntumoren

Krebserkrankungen in bestimmten Geweben entstehen aus Stamm- und ihren Vorläuferzellen, die mutiert sind und die Kontrolle über ihre Vermehrung und ihre Programme zur Differenzierung verloren haben. Zunehmend wächst die Erkenntnis, dass einige Hirntumore durch fehlerhaft funktionierende Stammzellen verursacht werden. Glioblastome und hochgradige Gliome sind aggressive Krebsarten mit einer schlechten Prognose und wenig Behandlungsmöglichkeiten. Da diese Zellen Stammzeleigenschaften enthalten, wie Experimente ergaben, vermutete man, dass dabei Stamm- oder ihre Vorläuferzellen im Erwachsenen Gehirn beteiligt sind und sogar den Tumor verursachen könnten. Dabei würde die den Tumor auslösende Zelle jene Mechanismen überfallsartig übernehmen, welche die Stammzellen im Gehirn normalerweise am Leben erhalten. Eine weitere Annahme ist, dass

Gliomzellen lokale Nischen besetzen und umformen, was zu einem unkontrollierten Ausbreiten dieser Krebszellen führt. Das Verständnis der Mechanismen, welche die Wartung und Differenzierung der neuronalen Stammzellen kontrollieren, könnten daher entscheidend sein, wenn man wissen will, wie sich Gehirntumore beim Menschen bilden; ebenso für die Entwicklung neuartiger Therapien.

Ob Stammzellen im Gehirn des Menschen vorkommen, wurde in der Forschung lange intensiv diskutiert. Inzwischen gilt es heute als allgemein akzeptiert, dass in einigen Regionen des Gehirns während des gesamten Lebens und als Reaktion auf bestimmte Reize neue Nervenzellen gebildet werden. Es bleibt Aufgabe der Forschung, den Mechanismus und die lokalen Signale weiter zu untersuchen, welche die Erhaltung und Differenzierung von neuronalen Stammzellen steuern – nicht zuletzt, um ihre Rolle im gesunden Zustand und bei Krankheit zu verstehen.

Prof. Verdon Taylor ist Professor für Embryologie und Stammzellbiologie am Departement Biomedizin der Universität Basel.



Kultur von neuralen Stammzellen: Sie sind in der Lage, sich in Nervenzellen oder Stützzellen (Gliazellen) zu differenzieren, und können möglicherweise beschädigte oder verlorene Gehirnzellen ersetzen (Bild: Keystone/SPL/Riccardo Cassiani-Ingoni).

# Stammzellen in der Reproduktionsmedizin

Die Reproduktionsmedizin beschäftigt sich mit der Diagnostik und Therapie ungewollt kinderloser Paare. Viele der Ursachen der ungewollten Kinderlosigkeit können durch die assistierte Reproduktionsmedizin behandelt werden. Damit kann auch die Stammzellforschung zu neuen Erkenntnissen und alternativen Methoden gelangen, etwa zur Modellierung von Krankheiten im Labor. Die einzelnen Abläufe sind dabei gesetzlich streng geregelt. Christian De Geyter, Oliver Sterthaus, Anne-Catherine Feutz, Maria De Geyter

Durch gezielte Behandlungen können viele Schwangerschaften nach kurzer Zeit auf natürliche Weise entstehen. Einige Ursachen für eine langjährige Unfruchtbarkeit lassen sich jedoch nicht mehr rückgängig machen oder es fehlt wegen des fortgeschrittenen reproduktionsbiologischen Alters der Betroffenen die Zeit, um auf einen spontanen Schwangerschaftseintritt zu warten.

## Assistierte Reproduktionsmedizin

In diesen Fällen kann die assistierte Reproduktionsmedizin Hilfe leisten: Diese Technologie bietet die Möglichkeit, eine Schwangerschaft herbeizuführen, ohne dabei die eigentliche Sterilitätsursache zu beseitigen. Unter dem Begriff der assistierten Reproduktionsmedizin werden heute im Wesentlichen zwei Therapieformen zusammengefasst: die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Sie unterscheiden sich in der Art der Befruchtung: Bei der IVF werden im Labor Eizellen und Samenzellen zusammengefügt; sie ermöglicht die Umgehung des physiologischen Ortes der Befruchtung und wird somit überwiegend bei Verlust oder Funktionslosigkeit der Eileiter der Frau eingesetzt. Bei der ICSI hingegen wird eine vitale Samenzelle mit einer Mikropipette in das Innere der Eizelle übertragen; trotz ausgeprägter Beeinträchtigung der männlichen Fertilität ist damit eine erfolgreiche Befruchtung möglich.

Wegen der geringen Effizienz der assistierten Reproduktionsmedizin mit einzelnen Eizellen, die auf natürliche Weise herangereift sind, wird dieses Verfahren meist im Rahmen einer hormonellen Stimulation des Menstruationszyklus durchgeführt, sodass dafür mehrere Eizellen verwendet werden können. Es entstehen somit auch mehrere Embryonen, die in einem einzelnen Behandlungszyklus übertragen werden. Da die assistierte Reproduktionsmedizin den Zugang zu Embryonen ermöglicht, entsteht auch ein grosses Potenzial für Missbrauch, sodass der gesetzliche Rahmen dazu geregelt werden musste. Dies geschah in Januar 2001 mit dem

Inkrafttreten des Fortpflanzungsmedizingesetzes (FMedG), das vorsieht, dass im Rahmen einer einzelnen Behandlung nicht mehr als drei Embryonen entstehen dürfen. Weiter verbietet es auch die Aufbewahrung von Embryonen durch Einfrierung, etwa in flüssigem Stickstoff mittels Kryokonservierung. Hingegen dürfen Eizellen im Vorkernstadium kryokonserviert werden, also in einem Stadium, in dem das genetische Material der Eizelle und der Samenzelle noch nicht fusioniert sind.

## Vehikel für die Stammzellforschung

Bevor das FMedG in Kraft trat – vor 2001 –, waren in 25 schweizerischen fortpflanzungsmedizinischen Zentren bereits mehr als 200 überzählige Embryonen kryokonserviert worden, die von den unfruchtbaren Paaren aus verschiedenen Gründen nicht mehr benötigt wurden. Unter anderem deshalb wurde 2004 ein Stammzellenforschungsgesetz (StFG) verabschiedet, das die Verwendung von solchen überzähligen Embryonen für die Herstellung und Charakterisierung von neuen embryonalen Stammzellenlinien (hESC) regelt. In enger Zusammenarbeit mit mehreren Forschungsgruppen der Universitäten Genf und Basel und einer Gruppe von Ethikern und Juristen wurde eine Arbeitsgruppe zusammengestellt, die auf der Grundlage dieser Gesetzgebung Methoden für die Herstellung (Derivierung) von neuen hESC-Linien in der Schweiz etablieren sollte: das «Joint Embryonic Stem Cell Project» (JESP). Es gelang zuerst der Genfer Gruppe, aus 203 überzähligen und anonymisierten Embryonen eine hESC-Linie anzufertigen und zu charakterisieren: CHES1. Obwohl diese Linie über alle Merkmale einer humanen embryonalen Stammzellenlinie verfügt, ist ihr Chromosomensatz erheblich gestört, sodass sie kaum als Standardlinie verwendet werden kann.

Ausgehend von den Erfahrungen der Genfer Gruppe haben wir uns im eigenen Behandlungszentrum in Basel um eine eigenständige und gesetzeskonforme Vorgehensweise

für die Herstellung von hESC aus überzähligen Embryonen bemüht. Da für die Herstellung neuer hESC-Linien die Umstände der Entstehung und Aufbewahrung überzähliger Embryonen von grosser Bedeutung sind, wurden die Abläufe der assistierten Reproduktionsmedizin am Universitätsspital Basel angepasst. Falls es zur Entstehung eines überzähligen Embryos kommen sollte, müssen sämtliche Kriterien der «Good manufacturing practice» erfüllt sein. Ohne diese Kriterien können keine der neu entstehenden Linien jemals verwendet werden.

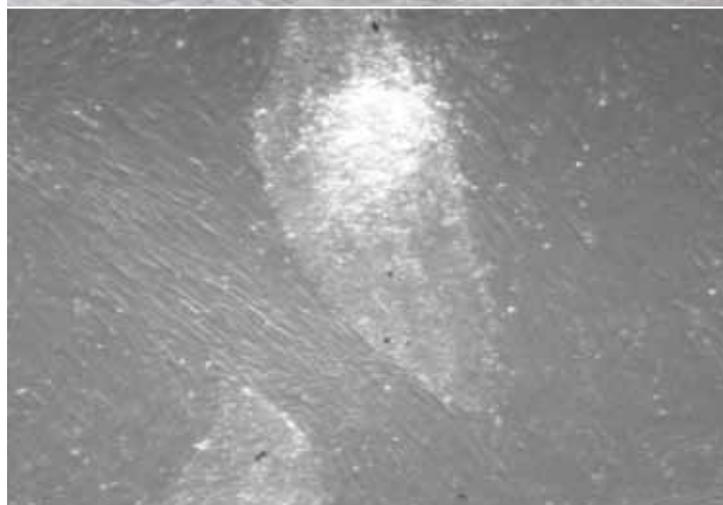
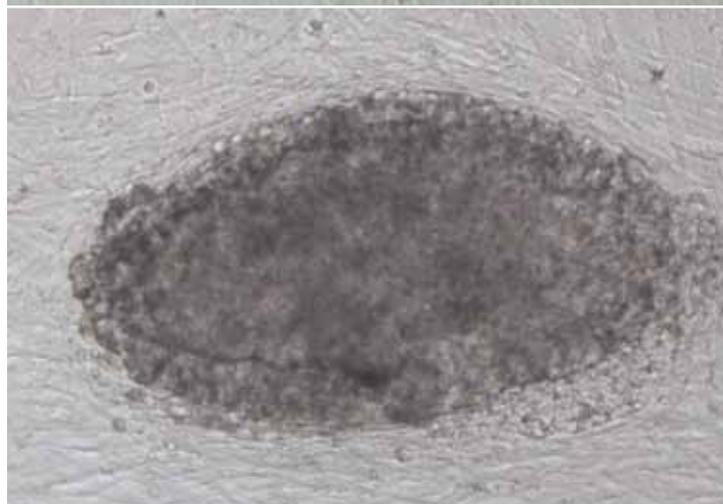
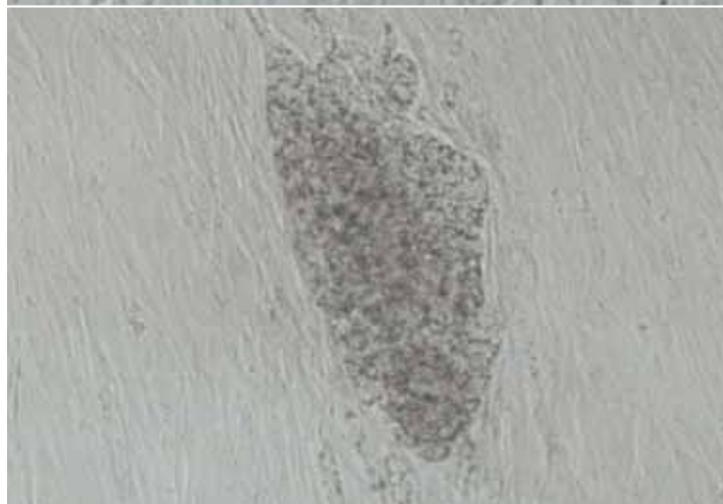
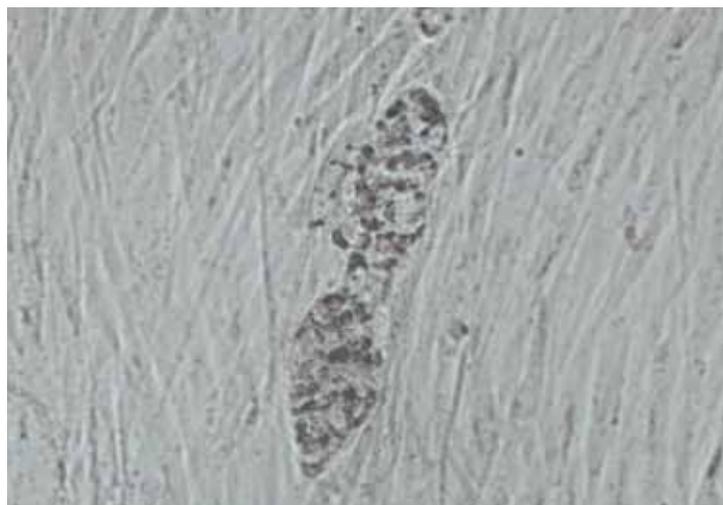
Deshalb wurden sämtliche Abläufe bei der Durchführung der assistierten Reproduktionsmedizin kritisch überprüft und modifiziert. Darüber hinaus ist die Infrastruktur so angepasst worden, dass eine Langzeitkultur von Embryonen bis zum Blastozystenstadium möglich ist, und es wurde ein partikelfreies Labor (Grade A) eingerichtet. Alle diese Massnahmen wirkten sich auch äusserst positiv auf die Ergebnisse der assistierten Reproduktionsmedizin aus. So konnte nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer Implantation eines übertragenen Embryos signifikant gesteigert, sondern auch die Anzahl der Mehrlingsschwangerschaften gesenkt werden.

#### Umgang mit überzähligen Embryonen

Im Rahmen des JESP-Projekts wurde mit juristischer Hilfe eine Vorgehensweise entwickelt, indem den Paaren, die sich einer Behandlung mit der assistierten Reproduktionsmedizin unterziehen, mehrere Auswahlmöglichkeiten beim Umgang mit den befruchteten Eizellen und Embryonen zur Verfügung stehen. Die Paare wählen, ob der Embryotransfer in einem frühen Embryonalstadium (am zweiten oder am dritten Tag nach der Befruchtung) oder erst im Blastozystenstadium (am fünften Tag nach der Befruchtung) durchgeführt wird. Sie können auch entscheiden, ob nur eine, zwei oder drei Eizellen im Vorkernstadium in der Kultur behalten und später als Embryo übertragen werden sollen; die übrigen Eizellen werden kryokonserviert. Die Entscheidung muss spätestens unmittelbar vor der Gewinnung der Eizellen von beiden Partnern schriftlich festgehalten werden. Diese Flexibilität ermöglicht eine individualisierte Therapie, wie sie von vielen Paaren sehr gewünscht und geschätzt wird. Zudem ist so eine maximale Transparenz bei der Entscheidungsfindung gewährleistet.

Die Entscheidung des Patientenpaars ist vom Wunsch nach einer Schwangerschaft auf der einen Seite und von der Angst vor einer Mehrlingsschwangerschaft auf der andern Seite geprägt. So kommt es gelegentlich vor, dass sich ein Paar entscheidet, drei Eizellen im Vorkernstadium in der Kultur zu belassen, da sich im Durchschnitt nur 50 bis

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) auf Nährzellen nach dem Einbringen von Fremd-DNA mithilfe von Lentiviren (von oben): Zellkolonien nach zehn Tagen; nach 15 Tagen; nach 20 Tagen; und nach 25 Tagen. Die ersten drei Aufnahmen sind 200-mal, die vierte ist 50-mal vergrössert (Bilder: Universitätsspital Basel, Frauenklinik).



60% der kultivierten Embryonen zur Blastozyste entwickeln können. Wenn sich dann ausnahmsweise drei Eizellen im Vorkernstadium bis in das Blastozystenstadium entwickeln und in diesem Stadium übertragen werden, besteht ein hohes Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft, einschliesslich einer Drillingsschwangerschaft. Eine solche birgt ein erhebliches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Mutter und Kind in der Schwangerschaft und danach. Somit kann sich in dieser Situation das Paar für den Transfer von nur zwei Embryonen entscheiden. Es wird dabei mit einem auswärtigen Ärzteteam die Möglichkeiten im Umgang mit dem überzähligen Embryo besprechen; so kann es eine unabhängige Entscheidung treffen. Der Inhalt dieses Gesprächs und die Entscheidung über die Vernichtung oder über eine Spende für die Stammzellforschung werden schriftlich festgehalten.

Die Genehmigung für die Anfertigung neuer hESC-Linien wird jedes Jahr beim Bundesamt für Gesundheit (BAG) neu beantragt. Ebenso wird die maximale Anzahl der für die Stammzellforschung gespendeten Embryonen festgelegt; bisher sind es maximal 25 Embryonen pro Jahr. Die Abläufe werden jährlich von einem Expertenteam des BAG überwacht, und die Daten, samt der Anzahl der für die Stammzellforschung gespendeten Embryonen, werden an das Bundesamt für Statistik übermittelt. Zudem wurden die Abläufe im reproduktionsbiologischen Labor und im Stammzelllabor von auswärtigen Experten ISO-zertifiziert und ISO-akkreditiert.

#### Krankheiten im Labor erforscht

In der Zeit zwischen August 2008 und Dezember 2012 wurden insgesamt 59 Embryonen für die Stammzellforschung gespendet, also viel weniger als die maximale Anzahl von 25 jedes Jahr, wie sie das BAG bislang jeweils genehmigt hat. In unserem Forschungslabor in Basel wurden insgesamt fünf neue hESC-Linien hergestellt und charakterisiert (CHES<sub>2</sub>, CHES<sub>3</sub>, CHES<sub>5</sub>, CHES<sub>6</sub> und CHES<sub>7</sub>). Sie sind bei den Behörden gemeldet und dort auch registriert. Die Linien kommen inzwischen auch in andern Institutionen der Schweiz für Forschungsarbeiten zum Einsatz.

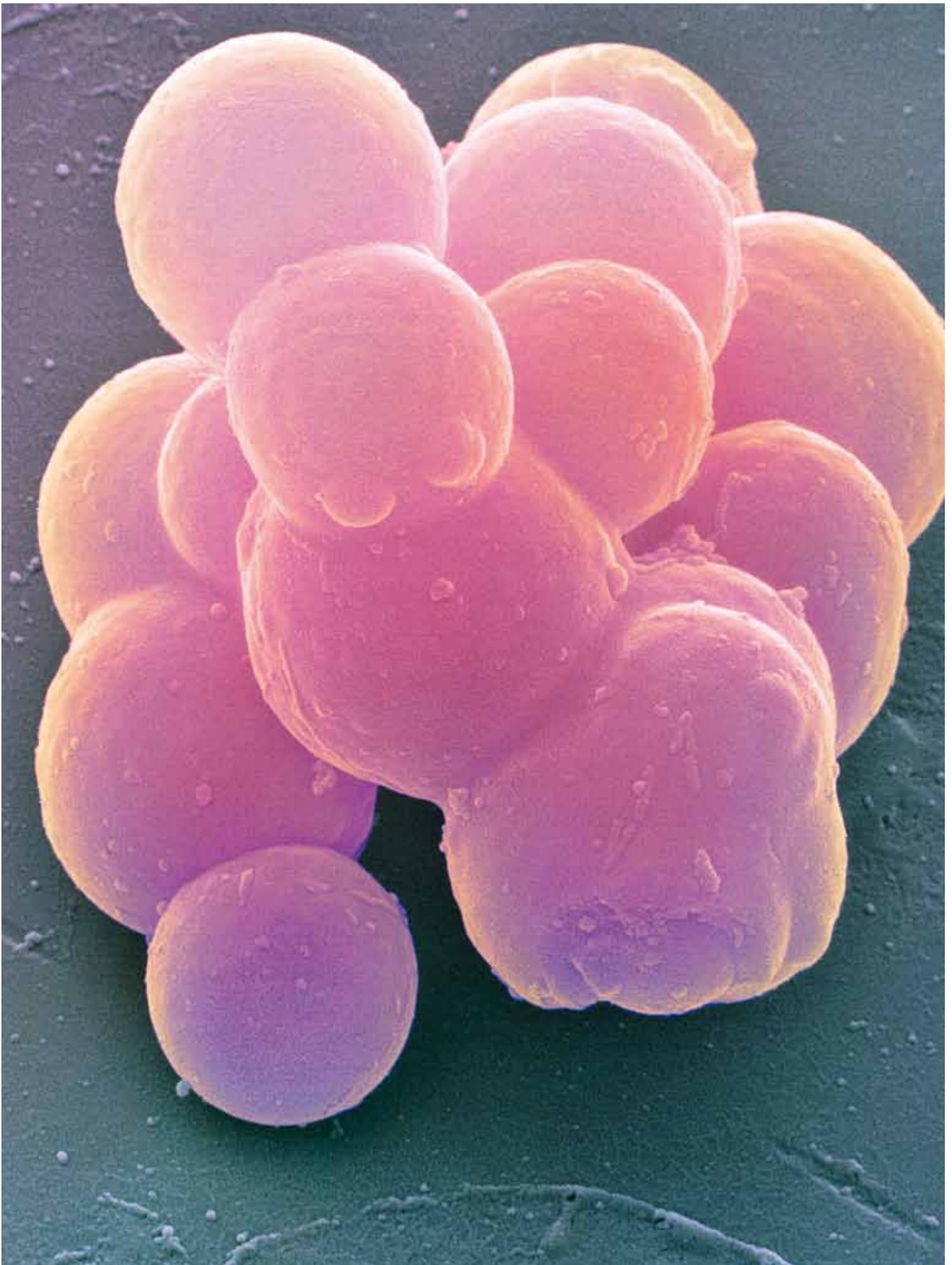
Im Basler Forschungslabor werden die gespendeten Embryonen dazu verwendet, neue, effizientere Derivierungsmethoden für hESC zu entwickeln. Als nächstes Ziel streben wir die Derivierung neuer hESC-Linien ohne Nährzellen an. Unsere Expertise im Umgang mit den hESC-Linien hat es möglich gemacht, alternative Methoden in der Stammzellforschung zu etablieren. So ist es gelungen, sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) aus somatischen Zellen herzustellen. Auch wenn iPS-Linien nicht in dem Mass über die Eigenschaften von hESC-Linien verfügen, stellen sie ein wichtiges Instrument in der Erforschung der Vererbbarkeit bestimmter Eigenschaften dar, die Krankheiten verursachen können.

Im Rahmen des Swiss Center of Applied Human Toxicology werden die vorhandenen Linien für die In-vitro-Mo-

dellierung von Krankheiten verwendet. Es ist uns gelungen, nachzuweisen, dass chemische Substanzen, die Neuralrohr-Fehlbildungen im frühen Embryo verursachen, diese Defekte auch während der neuronalen Differenzierung unserer Stammzellenlinien herbeiführen. Andere Substanzen, die diese Auswirkung am frühen Embryo nicht haben, verursachen diese Veränderungen auch an den Stammzellen nicht. Inzwischen ist es auch möglich, Gewebestücke mit den drei embryonalen Keimblättern in einem Bioreaktor herzustellen, in dem diese mit einem zirkulierenden Medium kontinuierlich mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt werden. Dieses System soll es uns ermöglichen, die Auswirkung von Sexualsteroiden auf die Entwicklung der Insulinresistenz zu testen, die wahrscheinlich auch für die Entstehung des Syndroms der polyzystischen Ovarien während der Entwicklung der Frucht im Mutterleib verantwortlich sind.

Die Entwicklung der Stammzellentechnologie kommt nicht nur den Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit zugute, sondern die neu hergestellten hESC-Linien können auch andern Forschenden zur Verfügung gestellt werden. Krankheitsmodelle, die in der Gynäkologie und Geburtshilfe wie auch in anderen Fachgebieten eine wichtige Rolle spielen, lassen sich dadurch in vitro modellieren.

Prof. Christian De Geyter ist Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe, Dr. Oliver Sterthaus Mitarbeiter der Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Frauenspital, Dr. Anne-Catherine Feutz wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Forschungsgruppe «Gynäkologische Endokrinologie» am Departement Biomedizin und Dr. Maria De Geyter Laborleiterin der Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Frauenspital, alle an Universität und Universitätsspital Basel. Christian De Geyter und Dr. Anne-Catherine Feutz sind zudem im Swiss Center of Applied Human Toxicology tätig.



Stammzellen aus Nabelschnurblut: Diese Zellen werden als multipotent bezeichnet, weil sie als eine Art Vorläufer alle körpereigenen spezialisierten Blutzellen produzieren können, so zum Beispiel rote oder weiße Blutkörperchen (Bild: Keystone/SPL/Jürgen Berger).

# Bioimplantate für Knochen und Knorpel

Implantate für beschädigtes oder verlorenes Gewebe basieren meist auf Metall oder Kunststoff. Doch diese Materialien haben in Funktionalität und Haltbarkeit mehrere Nachteile. Nun zeigen Materialwissenschaft und Zellbiologie seit einiger Zeit neue Wege zur Regeneration von Gewebe und Organen. Ziel von «Tissue Engineering» ist es, biologisches Gewebe als Implantate herzustellen. Dabei kultiviert man die Zellen auf einem Gerüstmaterial, das als eine Schablone für eine langfristige Regeneration des Gewebes dient. Ivan Martin, Anke Wixmerten, Marcel Jakob, Dirk Schaefer

In den letzten 13 Jahren hat sich die «Tissue-Engineering»-Gruppe am Universitätsspital Basel aktiv an der Entwicklung, aber auch an der präklinischen und klinischen Anwendung von biologischem Ersatz für Knorpel und Knochen beteiligt. Zunächst konzentrierte sich die Forschung darauf, wie sich Wachstum und Differenzierung von menschlichen Knorpelzellen und mesenchymalen Stroma-/Stammzellen kontrollieren lassen, und zwar ausgehend von Hinweisen biochemischer, physikalischer und materialbasierter Art. Um die Studien in ein klinisches Umfeld umzusetzen, baute die Gruppe ein umfassendes Qualitätsmanagement-System auf, das den Richtlinien von «Good Manufacturing Practice» (GMP) und «Good Clinical Practice» (GCP) genügt. Basierend auf diesem System wurde 2010 von der Swissmedic die Bewilligung für die «Herstellung von Transplantatprodukten für klinische Versuche» erteilt. Hier sollen zwei laufende klinische Programme mit autologen zellbasierten Implantaten beschrieben werden, die auf dringende Patientenbedürfnisse bei der Regeneration von Skelettgewebe eingehen.

## Nasale Zellen gegen Knorpelschäden

Zum ersten Programm: Die Behandlung von Gelenkknorpelverletzungen mit autologen Zellen wurde erstmals vor etwa 20 Jahren vorgeschlagen. Dabei werden die Knorpelzellen (Chondrozyten) mittels einer kleinen Biopsie von der Gelenkoberfläche entnommen, in vitro vermehrt und die Knorpelzellensuspension injiziert. Die klinischen Ergebnisse sind aber bis heute kontrovers diskutiert. Im Gegensatz zu einer solchen «Zellulärtherapie» verspricht die Implantation eines mechanisch funktionellen Transplantats – also eine «Gewebetherapie» – mehrere biologische und chirurgische Vorteile. In beiden Fällen erschweren die unvorhersehbaren Schwankungen in der Regenerationsfähigkeit von autologen Chondrozyten ein zuverlässiges Engineering von Knorpeltransplantaten.

Nun wurde kürzlich entdeckt, dass menschliche Zellen von Nasenknorpel, die unter minimal invasiven Bedingungen entnommen werden können, eine höhere Reproduzierbarkeit in ihrer Kapazität haben, Gewebe zu regenerieren, als Gelenkchondrozyten. Dies macht ein Engineering von Knorpelgewebe mit besseren strukturellen und funktionellen Eigenschaften möglich. Forschende und Chirurgen der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie am Universitätsspital Basel haben dazu eine erste klinische Studie («Nose to nose») durchgeführt: Dabei wurden Teile der Nase nach der Entfernung eines tiefen Tumors mit Nasenknorpel aus autologen Chondrozyten rekonstruiert. Bei allen fünf bisher behandelten Patienten wurde Stabilität und Funktionalität des regenerierten Gewebes nachgewiesen.

Kann der derart gebildete Nasenknorpel auch dazu verwendet werden, um Knorpelschäden im Knie zu heilen? Die «Tissue-Engineering»-Gruppe fand heraus, dass nasale Chondrozyten ähnlich wie Gelenkknorpel auf mechanische Belastung reagieren. Ebenso passt sich ihr Programm des «molekularen Gedächtnisses» (definiert durch den Hox-Code) nach der Implantation an die neue Umgebung an: In einem Modell mit Ziegen waren nasale Chondrozyten bei der Reparatur von Knorpelschäden beteiligt. Aufbauend auf diese Ergebnisse läuft derzeit eine zweite klinische Studie («Nose to knee») mit dem Ziel, grosse traumatische Gelenkknorpeldefekte, für die keine zufriedenstellende Behandlung verfügbar ist, mit gezüchtetem Nasenknorpelgewebe zu regenerieren. Diese Studie, an der sich die Traumatologie, die Plastische und Rekonstruktive Chirurgie sowie die Orthopädischen Kliniken am Universitätsspital Basel sowie die Orthopädie an Bruderholzspital und Crossklinik beteiligen, möchte die Sicherheit und Durchführbarkeit dieser Strategie bei zehn Patienten testen. Zwei von ihnen wurde der gezüchtete Knorpel bereits erfolgreich implantiert, und erste Nachuntersuchungen zeigen vielversprechende klinische Ergebnisse. Diese Therapie könnte später versuchsweise auch

für degenerative Erkrankungen – etwa frühe Osteoarthritis – getestet werden, in Kombination mit chirurgischen und/oder pharmakologischen Interventionen, welche die Krankheitsentstehung angehen.

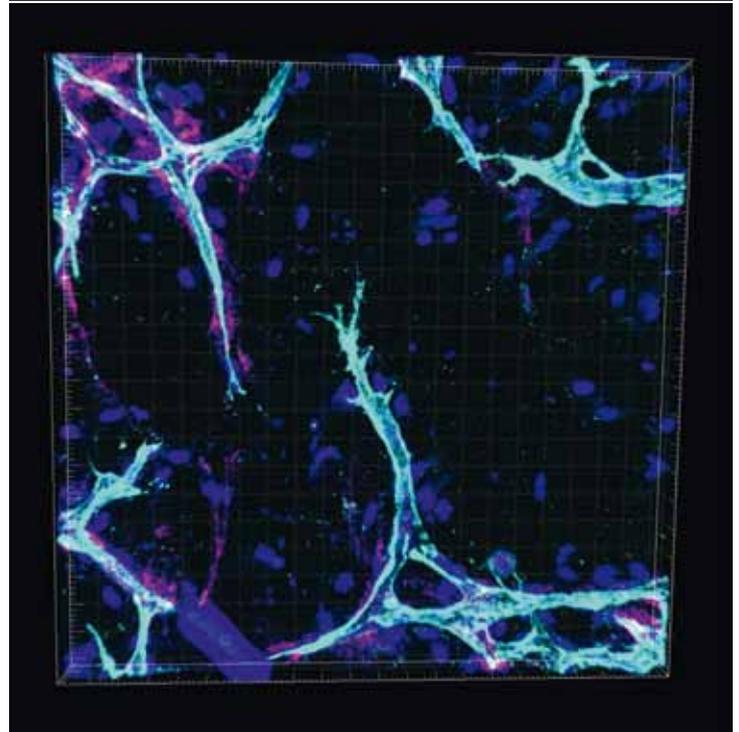
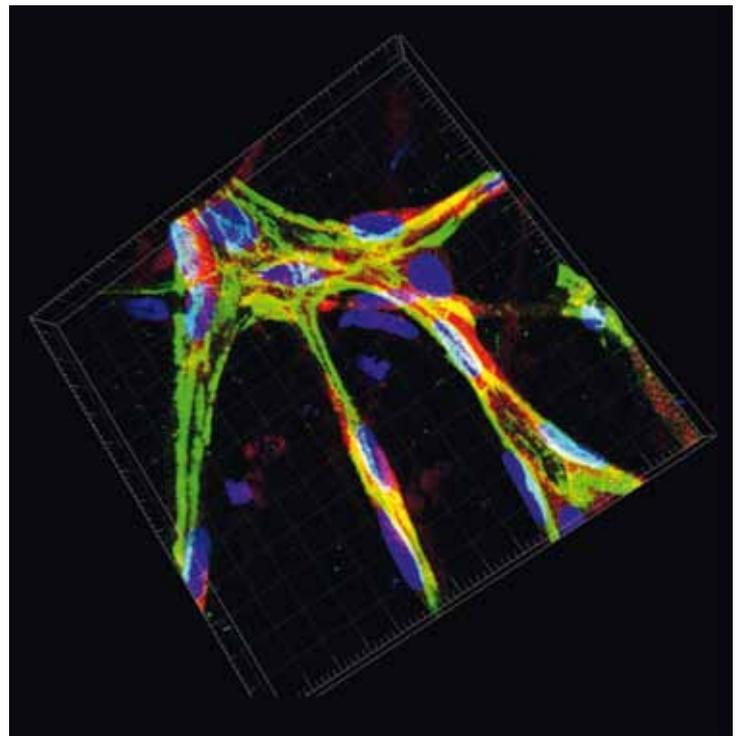
#### Vorläuferzellen aus Fettgewebe reparieren Knochen

Das zweite Programm: Obwohl Knochen ein hohes Potenzial zur Regeneration besitzen, heilen nicht alle Knochenverletzungen richtig aus; dies vor allem wegen der kritischen Defektgrösse, des Zustands des umgebenden Gewebes oder der körperlichen Verfassung des Patienten. Die Verwendung von aus Knochenmark isolierten und in Kultur expandierten autologen mesenchymalen Stroma-/Stammzellen (MSC) zur Heilung von Brüchen gibt es bereits längere Zeit, allerdings mit wenig Nutzen für die Patienten. Abgesehen von der heterogenen und unzureichend definierten Natur der MSC – die formal eigentlich nicht als «Stammzellen» bezeichnet werden können – besteht eine der Herausforderungen darin, eine schnelle und effiziente Versorgung des Implantats mit Gefässen zu erreichen; dies ist für die Neubildung und Funktionalität von Knochen essenziell.

MSC kommen zusammen mit den Endothelzellen, die Blutgefässe bilden, etwa 100-mal häufiger im Fettgewebe vor als im Knochenmark. Sie können durch Fettabsaugen leicht gewonnen werden. Die «Tissue-Engineering»-Gruppe konnte in Tiermodellen zeigen, dass aus menschlichem Fettgewebe abgeleitete Zellen fähig waren, das Knochenwachstum ohne vorgängige Expansion zu fördern und – dank der Endothelzellen – die Gefässdurchdringung des Transplantats zu beschleunigen.

Aufgrund dieser Befunde haben wir eine klinische Studie gestartet, die den Effekt autologer Zellen aus dem Fettgewebe, die während der Operation gewonnen wurden, untersucht, und zwar in der Heilung von Oberarmknochenbrüchen bei älteren Patienten vor allem mit Osteoporose. Ziel ist es, die Rate der Komplikationen und Neuoperationen zu verringern, die wegen der Fragilität des osteoporotischen Knochens in der Regel hoch ist. Kürzlich wurde der erste von rund 20 vorgesehenen Patienten in eine Pilotstudie aufgenommen, deren Ziel es ist, die Sicherheit und Durchführbarkeit des Verfahrens zu testen. Später wird eine grössere Patientengruppe notwendig sein, um die Wirksamkeit im Vergleich zu einem Kontrollverfahren ohne Zellen zu beurteilen. Ebenfalls sollen mögliche Zusammenhänge zwischen dem Phänotyp der implantierten Zellen und den klinischen Ergebnissen identifiziert werden.

In einer längerfristigen Perspektive sieht das Programm vor, grössere Transplantate von einigen wenigen Kubikzentimetern herzustellen und sie vor der Implantation mit Blutgefässen zu versehen. Die Reparatur von Knochendefekten ab einer kritischen Grösse bildet derzeit eine grosse klinische Herausforderung für die Traumatologie, die Plastische und die Rekonstruktive Chirurgie.



Dreidimensionale Rekonstruktionen von konstruierten Gefässstrukturen von Vorläuferzellen, die aus menschlichem Fettgewebe abgeleitet sind (oben), sowie vom Wachsen der Blutgefässe durch künstlich hergestellte Strukturen (unten) [Bilder: PD Dr. A. Scherberich].

## Modernes «Tissue Engineering»

Aus biologischer Sicht erfordert eine erfolgreiche Umsetzung von Strategien in «Tissue Engineering» in der klinischen Praxis ein besseres Verständnis des Wirkmechanismus und des Weiterlebens implantierter Zellen ebenso wie die Definition von zellulären Markern, die eine Voraussage über die Regenerationsfähigkeit der Zellen des jeweiligen Patienten ermöglichen. Aus technischer Sicht würde das Gebiet stark von der Einführung von robusteren, standardisierten und automatisierten Fertigungsprozessen profitieren. Wie bei andern Produkten der Biotechnologie (etwa Antikörpern, Impfstoffen und rekombinanten Proteinen) könnte dies mit «Bioreaktoren» erreicht werden, also geschlossenen Systemen für eine kontrollierte Herstellung. Für dieses ehrgeizige Ziel hat die «Tissue-Engineering»-Gruppe in Basel ein Start-up-Unternehmen ([www.cellecbiotech.com](http://www.cellecbiotech.com)) gegründet. Weiter koordiniert sie ein EU-finanziertes Projekt ([www.biocomet.eu](http://www.biocomet.eu)), das voraussichtlich zu einer einzigartigen klinischen Studie führen wird, welche die Implantation von gezüchtetem Knorpel innerhalb eines automatisierten Bioreaktor-Systems untersucht.

Längerfristig soll sich «Tissue Engineering» schrittweise zu modernen Konzepten der «regenerativen Medizin» entwickeln. Dabei müsste das Implantat zum Beispiel nicht mehr die Eigenschaften des Zielgewebes aufweisen, sondern nur noch die notwendigen Signale enthalten, um die Stamm- oder Vorläuferzellen zu veranlassen, ihre Regenerationsprogramme abzuspielen. Die Identifizierung solcher Signale könnte zum Beispiel durch die Rekapitulation der Entwicklungsprozesse im Embryo inspiriert werden, aber ebenso auch durch moderne Materialien, die nach räumlich und zeitlich definierten Mustern eingesetzt werden können. Die weitere Forschung wird Fachleute aus Entwicklungsbiologie, Materialwissenschaften wie auch Computer Modelling zusammenbringen.

Obwohl noch in kleinem Rahmen, fördert die Situation in Basel eine einzigartige, enge und effiziente Zusammenarbeit von verschiedenen Forschungs- und klinischen Disziplinen, um biologische Implantate für die Gewebereparatur zu entwickeln. Die strukturellen Rahmenbedingungen sind auch durch das Kompetenzzentrum «Basel Stem Cell Network» der Universität Basel und das «Institut für Regenerative Chirurgie» am Universitätsspital Basel vorhanden. Die konzentrierten Bemühungen werden voraussichtlich auch zur erforderlichen Infrastruktur führen, welche die internationale Wettbewerbsfähigkeit eines Gebiets steigert, das das Potenzial besitzt, wissenschaftliche Entdeckungen mit Patientenzufriedenheit und wirtschaftlichem Nutzen zu verknüpfen.

Prof. Ivan Martin ist Professor für Tissue Engineering, Anke Wixmerten wissenschaftliche Mitarbeiterin der «Tissue-Engineering»-Gruppe, Prof. Marcel Jakob Professor für Traumatologie und Prof. Dirk Schaefer Professor für Plastische, Rekonstruktive, Ästhetische und Handchirurgie der Universität Basel.



Schnitt durch eine Knorpelzelle mit typischem grossem Kern (rosa): Knorpel bilden einen Typ von Bindegewebe, dessen Zellen in einer Matrix (grün) aus Kollagenfasern und Proteoglykanen in einer Art Hohlraum eingebettet sind (Bild: Keystone/SPL/Steve Gschmeissner).

# Keimzellen, Ursprung des Lebens

Woher haben Embryonalzellen das Potenzial, sich zu vielen verschiedenen Zelltypen zu entwickeln? Modifikationen der DNA und bestimmter Proteine tragen zur Spezifizierung der Zelltypen bei. Durch neue Verfahren können Zellen auch umprogrammiert werden. Antoine Peters

Das Leben jedes Säugetiers beginnt mit der Befruchtung: Zwei hoch spezialisierte Zellen, das Spermium und die Eizelle, verschmelzen miteinander zu einer gemeinsamen Zygote, um daraus einen Embryo hervorzubringen. Die Zygote hat das Potenzial, alle Zelltypen des sich entwickelnden Embryos und später des erwachsenen Individuums zu bilden. Zusätzlich formen die Zellen der Zygote zusammen mit Zellen der Mutter die Plazenta, die den Embryo während seines Wachstums und seiner Entwicklung in der Gebärmutter ernährt. Wegen ihres «All-inclusive»-Potenzials werden die Zygote und die frühembryonalen Zellen, die sogenannten Blastomeren, als totipotent bezeichnet. Wenn der Embryo wächst, spezialisieren sich die Zellen zunehmend, wobei gleichzeitig ihr ursprünglich uneingeschränktes Entwicklungspotenzial abnimmt. Im Lauf dieses Prozesses können sich bestimmte Zellen dann nur noch in ganz bestimmte Zelltypen und Organe entwickeln.

## Zellidentität und Entwicklungspotenzial

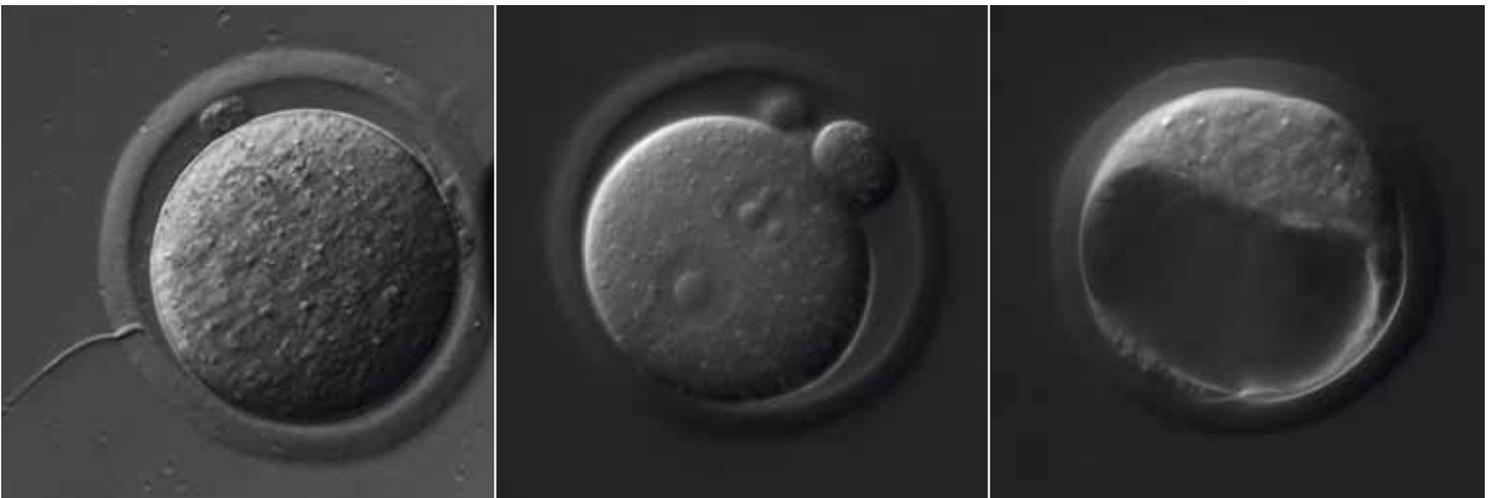
Welche Mechanismen bestimmen die Identität und das Entwicklungspotenzial der Zellen? Alle Zellen tragen DNA-Moleküle in sich, die Gene enthalten. Gene wiederum sind der Code für die Baupläne von Proteinen, die vielfältige strukturelle und regulatorische Funktionen in einem Organismus

erfüllen. Interessanterweise enthalten fast alle Körperzellen – egal, wie unterschiedlich sie sind – einen identischen Satz von DNA-Molekülen, das sogenannte Genom. Die Identität einer Zelle kann also nicht durch irreversible Veränderungen der DNA bedingt sein. Vielmehr wird die Zellidentität durch das An- und Abschalten unterschiedlicher Gene in einem Zelltyp bestimmt. Dafür sorgen spezielle Leser-Moleküle wie Transkriptionsfaktoren und RNA-Moleküle, die wiederum von regulatorischen DNA-Sequenzen im Genom gesteuert werden. Diesen Prozess nennt man Genexpression. Er schlägt sich in einer zelltypspezifischen Proteinproduktion nieder.

## Komplex aus DNA und Proteinen

So wie die Menschen je nach Jahreszeit, persönlichem Geschmack und sportlicher Aktivität unterschiedliche Kleider tragen, ist die DNA innerhalb einer Zelle nicht nackt, sondern mit speziellen Proteinen, sogenannten Histonen, und DNA-bindenden Proteinen eingekleidet. Dieser Komplex aus DNA und Proteinen nennt sich Chromatin. Die DNA wird im Zellkern zu dichterem oder weniger dichtem Chromatin verpackt. Es bilden sich offene und geschlossene Anordnungen. Die Art der Verpackung von Genen und ihrer benachbarten Sequenzen beeinflusst den Grad der Genexpression.

Entwicklungsstadien: Spermium und Ei (links), Zygote (Mitte) und Blastozyste (rechts) bei der Maus (Bilder: Antoine Peters, FMI).



Wenn sich der frühe Embryo im sogenannten Blastozysten-Stadium in der Gebärmutter einnistet, hat sich in ihm eine bestimmte Zellgruppe, die innere Zellmasse, gebildet. Diese Zellen enthalten viele Transkriptions- und Chromatinfaktoren, die für die Genexpression in diesem Stadium wichtig sind und den Verpackungsgrad der DNA regulieren. Das Chromatin dieser Zellen liegt in einer relativ offenen, flexiblen Form vor und ermöglicht damit die Entwicklung (Differenzierung) in die verschiedenen Zelltypen des Embryos – nicht aber in die Plazenta. Die Zellen der inneren Zellmasse werden darum als pluripotent bezeichnet.

Bei der nachfolgenden Differenzierung werden die Schlüsselsegene, welche die embryonale Genexpression steuern, in hemmende Chromatin-Strukturen verpackt. Diese bleiben auch bei den folgenden Zellteilungen bestehen, werden also «vererbt». Zudem nehmen Zellen mit unterschiedlichen Entwicklungswegen verschiedene, spezifische Chromatin-Strukturen an, die ebenfalls in der weiteren Entwicklung beibehalten werden. Eine solche Art der Vererbung der Genexpression ausserhalb des eigentlichen genetischen Codes wird als epigenetisches Gedächtnis bezeichnet. Es wird angenommen, dass die Mechanismen des epigenetischen Gedächtnisses zur Hierarchie der zellulären Differenzierung beitragen, indem sie einerseits die Differenzierungspotenziale während der Entwicklung limitieren und andererseits die Möglichkeiten zur Dedifferenzierung unterbinden.

#### Entwickelte Zellen umprogrammiert

Die bahnbrechenden Studien von Sir John Gurdon, einem der Medizin-Nobelpreisträger von 2012, haben jedoch gezeigt, dass die Chromatin-Landschaft einer differenzierten Zelle, das sogenannte Epigenom, umprogrammiert werden kann – zurück in einen embryoähnlichen Zustand, aus dem sich sogar lebensfähige Nachkommen entwickeln können. Bei diesem Verfahren wird der Kern einer voll entwickelten Körperzelle in eine reife, entkernte Eizelle übertragen, was als Nukleustransfer oder reproduktives Klonen bezeichnet wird. Gurdon machte seine Entdeckung mit Zellen und Eiern von Fröschen. Spätere Arbeiten haben gezeigt, dass Eier und Blastomere früher Embryonen von vielen Arten, etwa auch von Mäusen und Kühen, reife Zellkerne umprogrammieren können. Es wird angenommen, dass in der Eizelle zahlreiche Faktoren die hemmenden Chromatin-Zustände aus dem differenzierten Kern entfernen, sodass wichtige Pluripotenzgene exprimiert werden können, die dann die Entwicklung des Embryos steuern.

Kürzlich zeigte Shinya Yamanaka, der zweite Medizin-Nobelpreisträger von 2012, dass allein die Präsenz einiger Transkriptionsfaktoren voll entwickelte Zellen direkt zur Pluripotenz umprogrammieren kann. Dabei werden sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) gebildet, die den pluripotenten embryonalen Stammzellen (ES) aus der inneren Zellmasse des Embryos vor der Einnistung in der Gebärmutter

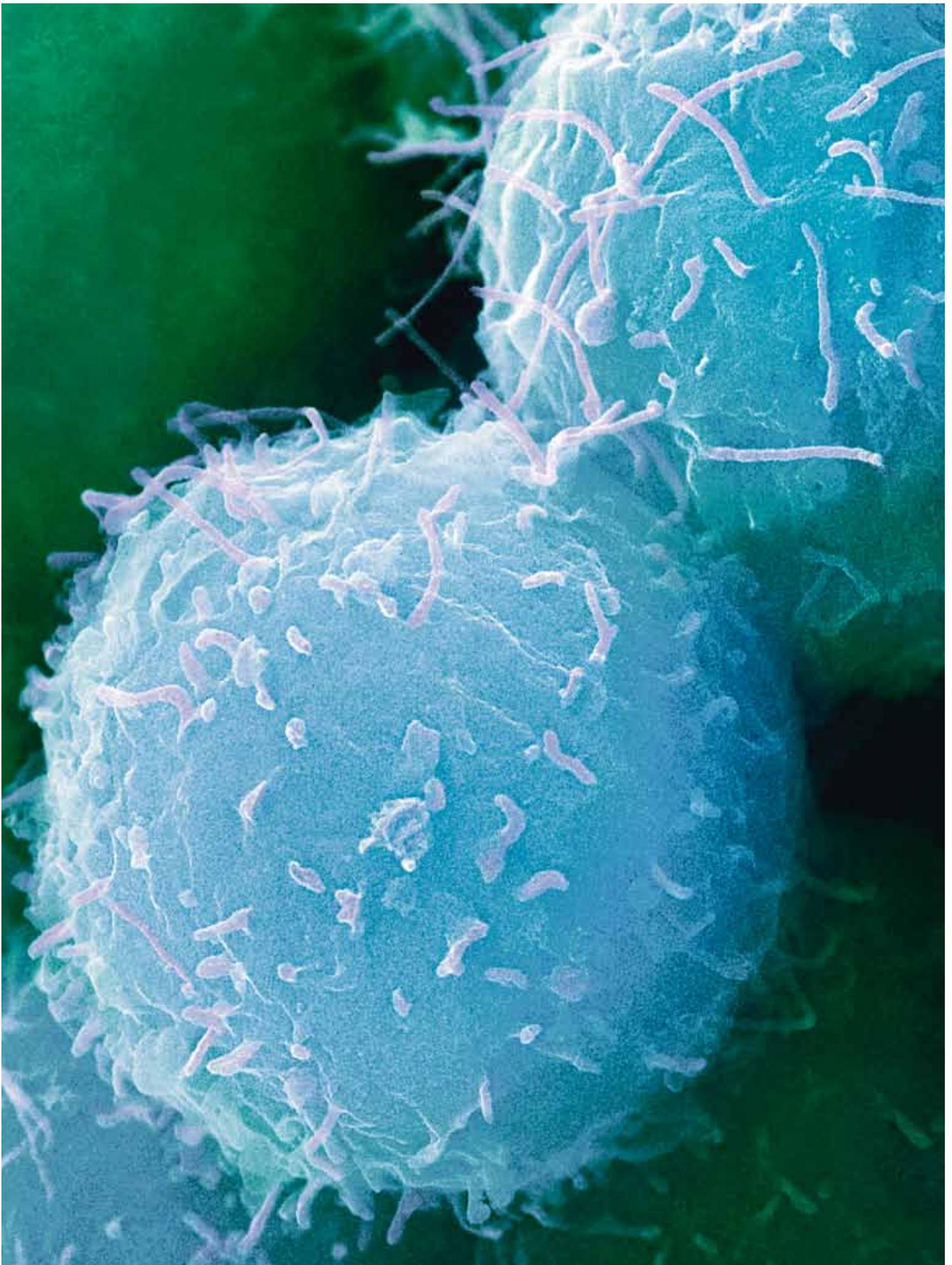
ter ähnlich sind. Sobald ES und iPS in einen frühen Embryo platziert werden, haben sie das Potenzial, sich in alle Zelltypen zu differenzieren und lebensfähige Nachkommen zu entwickeln. Ausserdem sind sie in der Lage, unter verschiedenen In-vitro-Wachstumsbedingungen unterschiedliche reife Zellen zu bilden. Damit sind sie für die Modellierung von Krankheiten und Medikamententests ideal geeignet. Wissen aus Grundlagenforschung in diesem Gebiet kann damit zur Entwicklung von neuen und sicheren Anwendungen in der personalisierten regenerativen Medizin beitragen.

#### Epigenetische Vererbung

In den beschriebenen Experimenten wurde allerdings deutlich, dass die Umprogrammierung mittels Transkriptionsfaktoren kein sehr effizienter Prozess ist, was zeigt, wie robust das epigenetische Gedächtnis und wie komplex die Mechanismen der Genexpression sind. Ebenso ist die Erfolgsquote des reproduktiven Klonens im Vergleich zur natürlichen Reproduktion sehr gering. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die Epigenome reifer Eizellen und Spermien im Gegensatz zu jenen von normalen Körperzellen so beschaffen sind, dass die Genexpression nach der Befruchtung leicht auf Totipotenz umgeschaltet werden kann. Möglicherweise besitzen Ei- und Samenzellen dafür bestimmte Chromatin-Strukturen, die normale Körperzellen nicht aufweisen, und sind in der Lage, diese unverändert an den Embryo weiterzugeben. Diese sehr spezifischen Chromatin-Strukturen, die Voraussetzung für eine erfolgreiche embryonale Entwicklung sind, entstehen ihrerseits vermutlich im Lauf einer aufwendigen epigenetischen Reprogrammierung während der Entwicklung von Ei- und Samenzellen aus Vorläuferzellen. Ein anderes Beispiel für den Einfluss des epigenetischen Gedächtnisses sind Studien an Nagetieren, aber auch an Menschen, die zeigen, dass beispielsweise Ernährung, Rauchgewohnheiten und Pestizidexposition der Eltern zu physiologischen Veränderungen bei den Nachkommen führen können.

In vielen Labors konzentriert sich die Forschung derzeit weltweit auf die Identifizierung der Mechanismen der epigenetischen Reprogrammierung in Keimzellen und frühen Embryonen sowie auf die epigenetische Vererbung zwischen den Generationen. Erkenntnisse aus diesem Forschungsbereich werden in Zukunft beispielsweise helfen, die Hintergründe menschlicher Unfruchtbarkeit zu identifizieren. Ausserdem wird die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der induzierbaren Reprogrammierung von Körperzellen die Entwicklung neuer Therapieformen im Bereich der regenerativen Medizin stimulieren. Schliesslich wird dieser Zweig der Forschung eines Tages das Geheimnis der wiederkehrenden Totipotenz als Grundlage für neues Leben lüften.

Prof. Antoine Peters ist Leiter einer Forschungsgruppe am Friedrich Miescher Institut for Biomedical Research in Basel und Professor für Epigenetik an der Universität Basel.



Embryonale Stammzellen der Maus: Stammzellen dieser Art können sich in irgendeinem Zelltyp im Körper des Tiers differenzieren. Dies ist abhängig von biochemischen Signalen, welche die noch unreifen Zellen empfangen (Bild: Keystone/SPL).

# Ethische Fragen um Mischwesen aus Mensch und Tier

Die Forschung mit embryonalen Stammzellen weckt Hoffnungen auf massgeschneiderte Therapien für schwere Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson. Sie wirft aber auch zahlreiche ethische Fragen auf. Mit einer neuen Technik, die ohne menschliche Embryonen auskommt, haben Forschende aus Grossbritannien versucht, die Problematik zu entschärfen: Sie vermischten tierische Eizellen mit menschlichen Zellkernen. Dies führte aber lediglich zu einer Verschiebung der ethischen Debatte. Sabrina Engel

Über die Zulässigkeit embryonaler Stammzellforschung diskutieren seit vielen Jahren Vertreter und Vertreterinnen aus Forschung, Politik, Kirche, Patientenverbänden und anderen Gruppen. Eine neue Qualität erreichte die Debatte 2008 in England. Um bei der Herstellung massgeschneiderter Stammzellen keine menschlichen Embryonen verwenden zu müssen, versuchten sich britische Forschende in einer anderen Strategie: Sie entkernten eine tierische Eizelle und verschmolzen sie mit einem menschlichen Zellkern. Die so entstandene Zelle ist aus genetischer Sicht zu 99,9% menschlich und nur zu 0,1% tierischen Ursprungs. Nachdem diese Versuche bekannt wurden, stimmte das britische Parlament über eine Initiative ab, die solche Forschung in Zukunft verbieten wollte. Die Initiative scheiterte, und die Forschung durfte weitergehen, zumindest in Grossbritannien. In der Schweiz ist dagegen die Verschmelzung von menschlichem und nichtmenschlichem Keim- und Erbgut verboten. Europaweit wird jedoch weiter kontrovers diskutiert: Ist es zulässig, menschliches und tierisches Material auf diese Art zu verbinden?

## Menschenwürde verletzt?

In der Diskussion dieser Frage greifen die Gegner auf ähnliche Argumente zurück, wie sie schon in der Debatte um embryonale Stammzellen häufig genannt werden. Sie kritisieren das Experiment als unnatürlich, werfen den Forschenden vor, Gott zu spielen und die Menschenwürde zu verletzen. Weitere Argumente betreffen eine unzulässige Verwischung der Artgrenze zwischen Mensch und Tier. Zudem würde durch das Experiment der Weg zu voll entwickelten Mischwesen mit unklarem Status gebnet.

Auf der entgegengesetzten Seite stehen die Argumente der Befürworter dieser neuen Technologie. Sie sagen, dass die Forschung enormen Nutzen für die Therapie schwerer menschlicher Erkrankungen bringen könne. Vor allem wird unterstrichen, dass die Stammzellforschung mit der

neuen Technologie weitergeführt werden könnte, ohne dass menschliche Embryonen zerstört und ohne dass menschliche Keimzellen verwendet werden. Des Weiteren würde sich der «Hybridembryo» unter keinen Umständen länger als höchstens zwei Wochen nach Entstehung entwickeln dürfen, sodass ein vollständiges Mischwesen gar nicht entstehen könnte.

## Keine neuen Bedenken

Als Antwort auf die aktuelle Debatte um solche Mischwesen haben Ethikkommissionen aus verschiedenen europäischen Ländern, unter anderem aus Grossbritannien, der Schweiz und Deutschland, 2011 eigene Berichte veröffentlicht. Alle drei Papiere stellen Tierversuche und das Vermischen von zellulärem und genetischem Material der beiden Spezies Mensch und Tier nicht grundsätzlich infrage, solange Massnahmen des Tierschutzes ergriffen werden und die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze das Ziel der Experimente sind. Zudem konnten die Kommissionen keine neuen ethischen Bedenken gegenüber früheren Diskussionen über biomedizinische Forschung feststellen. Jedoch wurde vor allem im deutschen und schweizerischen Bericht herausgestellt, dass die ethischen Bedenken steigen, je grösser der übertragene «Menschenanteil» ist.

Das Übertragen von einzelnen Genen oder einer limitierten Menge an menschlichem Gewebe auf Tiere stösst noch auf wenig Vorbehalte. Werden dagegen menschliche Zellen während der Entwicklungsphase auf ein Tier übertragen, sodass sich ganze Organe oder andere menschliche Strukturen bilden, bestehen grössere ethische Bedenken. Besonders bei der Übertragung von menschlichen Gehirnstammzellen ist laut den Berichten Vorsicht geboten, da dies die Tiere mit menschlichen Eigenschaften wie beispielweise einem menschenähnlichen Bewusstsein ausstatten könnte. In diesem Fall wäre es laut den Berichten theoretisch möglich, dass die Grenze zwischen Tier und Mensch verwischt

wird. Es könnten vor allem dann Mischwesen mit unklarem moralischem Status entstehen, wenn Primaten für die Experimente eingesetzt würden.

Die Akademie der Medizinischen Wissenschaften Grossbritanniens schlägt in ihrem Bericht «Animals containing human material» vor, solche Versuche zu kategorisieren. In die erste Kategorie würden Experimente mit rein tierethischen Bedenken fallen, die durch Tierschutzgesetze ausreichend geregelt sind; solche Experimente dürften ohne zusätzliche Evaluation durchgeführt werden. Die zweite Kategorie umfasst Experimente, bei denen darüber hinausgehende ethische Bedenken auftreten. Damit sind in diesem Kontext beispielsweise Experimente mit nichthumanen Primaten gemeint. Der Bericht schlägt vor, Versuche dieser Kategorie vor der Durchführung von einem Sondergremium zu evaluieren. Die dritte Kategorie betrifft Experimente, die starke ethische Bedenken auslösen und deshalb nicht durchgeführt werden sollten. Dazu gehören unter anderem Fälle, in denen hybride Embryonen in einen tierischen oder menschlichen Uterus eingesetzt werden. Solche Versuche sind in der Schweiz bereits gesetzlich verboten.

#### Stammzellen in Tiergehirnen

Sorge in der Forschungsgemeinde hat die Aussage des britischen und des deutschen Berichts ausgelöst, die Transplantation von neuralen Stammzellen auf Tiergehirne, insbesondere auf nichthumane Primaten, unter besondere Beobachtung zu stellen und sie möglicherweise von einem Sondergremium überprüfen zu lassen. Die Forschenden befürchten zusätzliche Hürden bei der Erprobung neuer therapeutischer Ansätze gegen Erkrankungen des Gehirns wie zum Beispiel Alzheimer und Parkinson. Diese Therapien müssten zunächst im Tierversuch getestet werden, idealerweise an Primaten, bevor klinische Tests beginnen können. Die Vorschläge der Ethikkommissionen sind jedoch nicht bindend für die nationalen Gesetzgeber. Es bleibt abzuwarten, welche Konsequenzen aus den Berichten in der Zukunft gezogen werden und inwieweit die Forschung dadurch behindert werden würde.

Dr. Sabrina Engel ist Postdoktorandin am Institut für Bio- und Medizinethik der Universität Basel.

# Bildungsideal (Medien-)Kompetenzen



Nicht einmal der klassische Intelligenzquotient, der IQ, ist mehr das, was er einmal war. Längst gilt er unter Experten sogar als irreführend: Intelligenz, so jüngste Forschungen aus Kanada, sei keine einheitliche Gabe, sondern ergebe sich aus den drei unabhängigen Faktoren Kurzzeitgedächtnis, logisches Denken und verbale Fähigkeiten. Wahre Intelligenz zeige sich, wenn diese Faktoren stark miteinander korrelieren. Mit unserem Wissen über die Massen- (Zeitung, TV) und Individualmedien (PC, Internet) verhält es sich nicht anders. Früher gab es eine einfache Medienpädagogik, die das Heil in einer kritischen Anleitung zum Do it yourself sah: Man liess die Kinder in der Schule selber Radio machen und meinte, damit hätten sie das Mediensystem von hinten und vorne durchschaut. Die schöne neue Medienwelt mit Facebook, Google, YouTube & Co. ist jedoch komplizierter geworden. Ab sofort heisst es, differenzierte Medienkompetenzen zu fördern. Seit der Bologna-Erklärung der europäischen Hochschulen gibt es einen «Europäischen Qualifikationsrahmen (EQR)», der festlegt, welche Leistungen für den Erwerb der Kompetenzen der jeweiligen Qualifikationsstufe zu erbringen sind. In diesem Rahmen gibt das allgemeine Modell der Sprachschule die Richtung vor: Studierende formen, einer Trivialmaschine gleichgesetzt, einen kalkulierten Input zu einem vorher definierten Ziel um: der Kompetenz. Der Organisationssoziologe Stefan Kühl spricht in diesem Zusammenhang vom «Automatikgetriebe» der Bologna-Reform.

Wie kommt jedoch überhaupt «Geist» in eine solche Maschinenteknologie? Das Leben lehrt, dass Erziehung anders

verläuft: Der eine lernt systematisch, die andere «häppchenweise», die eine lernt allein, der andere in anleitendem Unterricht oder in Diskussionen mit Gleichaltrigen bei Kaffee, Bier oder Wein. Auch die wieder aufgegonnene Idee, wonach Dozierende als digitale Medienexperten in Klassen und Seminare gehen sollen, um aufzuklären (wie seinerzeit Theodor W. Adorno von den Städten aus aufs Land gehen und bekehrend agitieren wollte), kann das angesprochene Defizit dieser Art von Erziehungstechnologie nicht aufheben. Wie auch? Das Internet hat längst eine noch nie dagewesene Partizipationskultur geschaffen, in der sich junge Menschen (Digital Natives) selber medienkompetent machen – allein und im Kontakt mit ihren gleichaltrigen Freunden und Gleichgesinnten weltweit. Doch für die Orientierung in der überkomplex gewordenen Netz- und Alltagswelt ist ein Kommentieren durch (Mehr-)Wissende immer hilfreich und nicht selten auch notwendig. Entscheidungsarchitekten sind gefragt.

Im Feld der politischen Governance haben der Ökonom Richard H. Thaler und der Jurist Cass R. Sunstein das Stichwort «Nudge» in die Diskussion eingeführt, das übersetzt für «Anstoss» oder «Schubs» steht. Der Idee des libertären Paternalismus folgend, soll der mündige Bürger, die mündige Bürgerin für sein und ihr politisches Handeln Anstösse in die richtige Richtung erhalten. Die Bevormundung mit erhobenem Zeigefinger hat ebenso wie eine technokratische oder ideologische Besserwisserei ausgedient. Gefragt sind das zu Person, Frage und Situation passende Anstupsen, das Initiieren und das flexible «Rahmen» (Framing) – auch in Fragen der adäquaten Vermittlung von Medienkompetenzen.

Prof. Klaus Neumann-Braun (\*1952) ist Ordinarius für Medienwissenschaft an der Universität Basel. Er studierte Soziologie, Sozialpädagogik, Psychologie, Erziehungswissenschaften und Ethnologie in Tübingen und Freiburg/Br., wo er 1982 promovierte. An der Universität Oldenburg habilitierte er sich 1993 zu einem medienwissenschaftlichen Thema und war darauf an verschiedenen deutschsprachigen Universitäten tätig.

# Erforscherin der Literatur im Raum

Ina Habermann, seit gut fünf Jahren Professorin für Englische Literatur seit der Renaissance, interessiert sich für Texte im Wechselspiel mit kulturellen Räumen. Das Kompetenzzentrum Kulturelle Topographien, das sie vor drei Jahren ins Leben gerufen hat und leitet, ist Ergebnis ihres kulturwissenschaftlichen Ansatzes. Anna Wegelin

Die Literaturwissenschaftlerin Ina Habermann ist eine stille Schafferin. Doch sie hat ebenso ein gutes Gespür für öffentlichkeitsrelevante Themen. So beschäftigt sie sich derzeit etwa mit britischen Europa-Diskursen und mit «Englishness», also mit bestimmten Vorstellungen nationaler Identität. In ihrer Forschung interessieren sie zwei unterschiedliche Zeitspannen und Genres: zum einen das frühneuzeitliche Drama der Shakespeare-Zeit und zum andern populäre Prosaliteratur aus der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, darunter Daphne du Mauriers Bestsellerroman «Rebecca» von 1938, unter dem Gesichtspunkt nationaler Mythenbildung.

## Pure Lust

Ina Habermanns erster Beruf nach dem Abitur war Sekretärin. «Aus familiären Gründen erschien es mir damals opportun, eine Tätigkeit auszuüben, von der man auch leben kann», erzählt sie heute in ihrem Büro in einem denkmalgeschützten Patrizierhaus in der Basler Altstadt. Aus «purer Lust» habe sie schliesslich Literatur studiert und dann den akademischen Weg eingeschlagen: «Ich habe bald gemerkt: Das ist meine Welt.» Von 1989 bis 1995 studierte sie Anglistik an der Universität Frankfurt, daneben Germanistik und Soziologie, und arbeitete am dortigen Renaissance-Institut. Sie schrieb ihre Magisterarbeit über gegengeschlechtliche Bekleidung («Cross-Dressing») und Geschlechteridentität im elisabethanischen und jakobäischen Theater der Renaissance. Darauf absolvierte sie mit einem Stipendium ein dreijähriges Graduiertenkolleg zu «Geschlechterdifferenz und

Literatur» an der Universität München. Ihre eigentliche universitäre Tätigkeit, unter der sie die Troika «Forschung, forschungsgestützte Lehre und Verwaltung» versteht, begann sie 1998 an der Universität Erlangen, wo sie während neun Jahren als Assistentin arbeitete. In ihrer Dissertation, die sie in Frankfurt einreichte und 2000 mit der Höchstnote abschloss, untersuchte sie Diskurse der Verleumdung («slander») im englischen Renaissance-Drama und in Rechtstexten aus der Zeit um 1600.

## «Middlebrow» und Common Sense

In ihrer Habilitation an der Universität Erlangen, die sie kurz vor ihrer Berufung nach Basel erfolgreich beendete, betrachtet sie «Englishness» als symbolische Form, und zwar anhand literarischer und filmischer Werke der gehobenen Unterhaltung von der Zwischenkriegszeit bis in die 1940er-Jahre. Solche Werke werden oft mit dem geringschätzenden Etikett «middlebrow» belegt, im Gegensatz zu «highbrow». Diese Begriffe stammen aus der Phrenologie, einer Lehre, welche die Intelligenz eines Menschen aus seiner Stirnhöhe abzuleiten meinte. In einem 2010 veröffentlichten Buch zeigt

Ina Habermann, dass das vermeintlich Mittelmässige kultur- und literaturgeschichtlich mehr Aufmerksamkeit verdient und repräsentative Einblicke in gesellschaftliche Identitätsbildung eröffnet.

«Mein Zugang zur Anglistik ist kulturwissenschaftlich», sagt Ina Habermann. Sie begreife Literatur nicht «nur» im Hinblick auf ihren künstlerischen Wert: «Mich interessiert der

Prof. Ina Habermann ist seit 2007 Professorin für Englische Literatur seit der Renaissance an der Universität Basel. Geboren 1965, studierte sie Anglistik, Germanistik und Soziologie an der Universität ihrer Heimatstadt Frankfurt am Main und in Exeter. Von 1995 bis 1998 forschte sie über Geschlechterdifferenz und Literatur an der Universität München und in London. Sie promovierte 2000 in Frankfurt und habilitierte sich 2007 an der Universität Erlangen, wo sie ab 1998 am Institut für Anglistik und Amerikanistik tätig war. Seit 2009 leitet sie das Kompetenzzentrum Kulturelle Topographien der Universität Basel.



Räume erkunden: Ina Habermann im Kleintheater im Keller des Englischen Seminars (Bild: Andreas Zimmermann).

Bezug der Literatur zur Lebenswelt – und die Differenz zwischen den beiden.» Wichtige Impulse für diesen Ansatz, wonach jeder Text in Kontexte eingebettet ist, lieferten ihr ihre Studienzeit im «Frankfurter Kontext» – und die unzähligen Bücher, die sie als Mädchen verschlungen habe. «Ich wollte immer wissen, welche Rolle die Literatur in der Gesellschaft spielt», erzählt sie. Die «Middlebrow»-Literatur, die sich häufig auf weibliche Lebensentwürfe und -geschichten bezieht, tat es ihr besonders an: so zum Beispiel der 1946 erschienene Roman «The Pavilion of Women» von Pearl S. Buck, der sich bis heute grosser Beliebtheit erfreut, aber auch populäre Klassiker der englischen Literatur wie die Romane der Geschwister Brontë oder von Jane Austen.

Der «mittlere Stil» sei «sehr typisch für die britische geistige Landschaft», sagt die Englischprofessorin. Er stehe für eine antiintellektuelle, allgemein verständliche Kultur des Common Sense: vom Empirismus und Pragmatismus in der britischen Geistesgeschichte bis zur Königsdisziplin, dem Essay, «einer gut zugänglichen Form für jene, die sich mit komplizierten Inhalten auseinandersetzen wollen». Dies alles basiere auf einer «langen demokratischen Tradition, in der die Stimme eines erweiterten Kreises von Menschen mehr zählte als in andern Ländern».

#### Liebe, Tod und Kleinfamilie

«Middlebrow»-Literatur und «Englishness»: Das ist bis heute einer von drei Schwerpunkten in Habermanns Forschungsarbeit. Dabei plant die Wissenschaftlerin mittelfristig, den Zeithorizont auszuweiten, etwa auf die englische Rezeption von Vergils «Georgica»-Lehrgedichten. Auch zu Shakespeare, ihrem zweiten Schwerpunkt, kehrt sie immer wieder zurück. Besonders in seinen Tragödien, sagt sie, spreche er die «sehr anschlussfähigen archaischen Themen Liebe und Tod und die Probleme der Kleinfamilie» an und packe diese in vielschichtige, komplexe Geschichten, in denen man immer wieder Neues entdecken könne. Das elisabethanisch-jakobäische Drama um 1600 sei das künstlerische Leitmedium gewesen, so Habermann: «Das Theater war der Ort, an dem wichtige gesellschaftliche Konflikte ausagiert und brennende Themen angesprochen wurden.»

Ihren dritten Forschungsschwerpunkt im Rahmen ihres Engagements am Kompetenzzentrum Kulturelle Topographien – britische literarische und kulturelle Europa-Diskurse – bezeichnet Ina Habermann als den «kulturpolitischen Aspekt» ihrer Arbeit. Grossbritannien, ein «sehr zögerliches Mitglied der Europäischen Union», spiele in Europa noch immer eine besondere Rolle, meint die Anglistin. Die kulturelle Topografie Basels und der Schweiz begünstige eine derartige Betrachtung: Auch die Schweiz nehme eine randständige Rolle in Europa ein, obwohl sie geografisch im Zentrum liegt.

Ina Habermann hat persönlich den Anstoss gegeben zur Einrichtung des von ihr geleiteten Kompetenzzentrums Kul-

turelle Topographien. 2009 startete das Zentrum als mittelfristig angelegtes Projekt der Universität Basel. Die Interdisziplinarität habe sie schon immer fasziniert, erzählt sie. Als sie feststellte, dass sehr viele Kolleginnen und Kollegen an der Universität über den Raum bzw. über kulturelle Topographien arbeiteten, habe sie diese Frage gemeinsam mit ihnen angehen wollen – «um Kräfte zu bündeln». Das Kompetenzzentrum arbeitet zurzeit vor allem zu zwei Themen: zum einen über «Grenzen Europas», wo neben einem Schwerpunkt zu Osteuropa auch ihre eigene Forschung zu britischen Europa-Diskursen angesiedelt ist, und zum andern über Basler Stadt- und Regionalentwicklung in humangeografischer und historischer Perspektive.

Kulturelle Topographien – definiert als «geografische, gedachte, beschriebene und erscriebene Räume» – zu erforschen, sei nicht nur sehr produktiv, sagt die Literaturwissenschaftlerin. Raum sei auch ein «Paradigma der heutigen Zeit» und eine Weiterentwicklung der «Body»/Gender-Debatte der 1990er-Jahre. «Körper sind in den Raum eingebunden», sagt Ina Habermann, seien von Landschaften umgeben, lebten in zwischenmenschlichen, «topographischen» Beziehungen: «Raumstudien sind die Verschränkung von materieller Welt und Diskurs.» In Bezug auf «Englishness» führe dies zum Beispiel zur Frage: Wie hängt nationale Identität mit der Geografie und Topografie des Inselstaats zusammen? Eine mögliche Antwort finde sich etwa bei William Wordsworth und seiner literarischen Erschaffung des Lake Districts, des Inbegriffs der englischen Landschaft. «Die forschungsgestützte Lehre braucht eine gewisse Inkubationszeit», sagt Ina Habermann: «Doch das Kompetenzzentrum trägt immer mehr Früchte.»

#### Raison d'Être als Professorin

Ina Habermann liebt das Professorinnendasein, obwohl es für sie auch ein Leben neben der Universität gibt, zurzeit vor allem mit Mann und Kind. Einige ihrer Hobbys, etwa das Theaterspielen und die Musik, müssen im Moment allerdings zurückstehen. Die Universität, sagt sie, zeichne sich dadurch aus, dass Forschung und Lehre ineinander verschränkt sind: «Spitzenleistungen erbringen und gleichzeitig grosse Breite demonstrieren». Ihre Raison d'Être als Professorin sei es, ihr Wissen und ihre Erfahrung an die Studierenden weiterzugeben und es zusammen mit ihnen weiterzuentwickeln. «Die Studierenden sollen die Universität mit Kenntnissen, intellektuellem Rüstzeug und Begeisterung für die Sache verlassen», sagt sie. Für die Studentinnen ist Ina Habermann eine Art Vorbild – und ein lebender Beweis dafür, dass man als Frau eine universitäre Karriere machen kann. Aus purer Lust.

Anna Wegelin ist freie Journalistin in Basel.

# Interdisziplinär untersuchte Feuchtgebiete

Als in der Schweiz vor über 150 Jahren die ersten Pfahlbauten entdeckt wurden, war das europaweit eine Sensation. Heute hat sich die Archäologie zu einem interdisziplinären Fach entwickelt. In der Feuchtbodenforschung gilt die Integrative und Prähistorische Archäologie (IPNA) der Universität Basel als führend – sie verbindet Ansätze der Natur- und der Geisteswissenschaften miteinander. Francesco Menotti

Es begann in der Mitte des 19. Jahrhunderts: Nach dem harten Winter von 1853/54 ging der Spiegel des Zürichsees stark zurück und liess Teile der prähistorischen Siedlung Obermeilen zum Vorschein kommen. Die vorgeschichtlichen Überreste – aus dem Wasser ragende Reste von Pfählen – wurden von Dorflehrer Johannes Aeppli entdeckt, der sich, wohl noch nichts ahnend von den Folgen seines Funds, an die Antiquarische Gesellschaft in Zürich wandte. Deren Präsident Ferdinand Keller untersuchte die Fundstelle umgehend und veröffentlichte noch 1854 die Schrift «Die keltischen Pfahlbauten in den Schweizerseen» – die erste Beschreibung der Pfahlbausiedlungen überhaupt.

## «Pfahlbauer-Mythos» zur Identifikation

Nach und nach kamen auch anderswo Überreste von Seesiedlungen ans Licht. In der Fachwelt wie in der Bevölkerung galten die Schweizer Pfahlbauten als Sensation, und das weit über Europa hinaus. Doch zunächst war das Interesse alles andere als wissenschaftlich: Statt einer zusammenhängenden Suche nach ähnlichen archäologischen Stätten wurden die Seeufer buchstäblich «geplündert», die kostbaren Funde weltweit an Sammler und Museen verkauft.

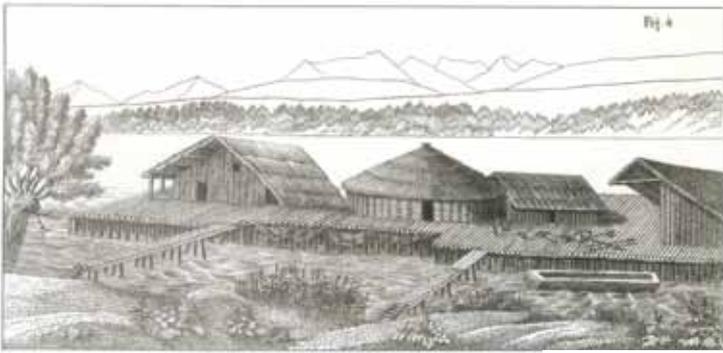
Zudem führte der wenig entwickelte Stand der damaligen Archäologie zu falschen Schlüssen über Struktur und Funktion der prähistorischen Seedörfer: Man nahm nämlich an, es handle sich um isolierte und voneinander unabhängige Plattformen auf Stelzen, die vollständig von Wasser umgeben waren. Dieses Bild wurde von national gesinnten Gruppen aufgenommen (und gar missbraucht), die auf der Suche nach einer einheitlichen soziopolitischen Identität der Schweiz waren. Denn wenige Jahre nach dem Sonderbundskrieg von

1847 war die junge Eidgenossenschaft noch immer tief zerrissen. So wurden die Pfahlbauer im eben gegründeten Nationalstaat zu idealen Identifikationsfiguren. Von einem Augenblick auf den andern machte sich das beeindruckende Bild eines stolzen Seedorfs in allen Bereichen des täglichen Lebens in der Schweiz breit, was sich in Wirtschaft, Schulbildung, Kunst, Literatur und sogar in der Musikwelt auswirkte.

Der «Pfahlbauer-Mythos» hielt sich noch mehrere Jahrzehnte, bis die archäologische Forschung auf neue Fakten stiess, die gegen die Idylle der «freien» Seesiedlungen auf Stelzen sprachen. Gefunden wurden nicht nur Gegenstände aus Stein, Ton und Bronze, sondern auch Geräte aus Holz, Hirschgeweih und Knochen sowie Reste von Geweben. In den Fundschichten fanden sich aber auch in grosser Zahl Tierknochen und Reste von Kultur- und Sammelpflanzen, also Überreste der Nahrungsmittelproduktion und Speiseabfall. Es waren ironischerweise die seit Jahrtausenden konservierten und bestens erhaltenen Fundstücke, die dem Mythos ein Ende bereiteten.

## Feuchtbodenarchäologie und Naturwissenschaft

Das Ende der überholten Vorstellungen war gleichzeitig der Beginn der Feuchtbodenarchäologie, ja der archäologischen Wissenschaft überhaupt. Man stellte fest, dass das organische Material im wassergesättigten Gelände viel besser erhalten war als in trockenen Böden. Obwohl manchmal nicht sehr ästhetisch aussehend, trugen die Funde entscheidend zu einem besseren Verständnis der prähistorischen Pfahlbauten bei. Neue Unterdisziplinen wie Archäobotanik, Archäozoologie und Geoarchäologie entstanden und prägten die Grundlagen des Fachs. Dabei entwickelte sich die Feucht-



Erste Rekonstruktion der Pfahlbausiedlung von Obermeilen von Ferdinand Keller (Bild: nach Keller, 1854: Tafel I, Fig. 4).



Moderne Rekonstruktion aufgrund von archäologischen Forschungen in Cortaillod-Est, einer spätbronzezeitlichen Pfahlbausiedlung am Neuenburgersee (Bild: Laténium-Museum, Zeichnung: K. Bosserdet).

bodenforschung zu einem der erfolgreichsten Zweige der Mainstream-Archäologie. Der multidisziplinäre Ansatz, wie ihn die IPNA vereint, ist heute routinemässig Teil von wichtigen archäologischen Forschungsprojekten, zuletzt etwa an den Ausgrabungen im Parkhaus Opéra in Zürich.

Zurück zu den Pfahlbauern: Bereits im 19. Jahrhundert nahmen mehrere Forscher an, dass die Seedörfer nicht als Plattformen und auf Stelzen über dem Wasser, sondern auf dem «trockenen» Land in der Nähe der Seen gebaut wurden. Es kam zu einer jahrzehntelangen akademischen Auseinandersetzung – über das sogenannte «Pfahlbauproblem» –, die im Grunde bis vor Kurzem nicht entschieden war. Man hat sich in der Forschung inzwischen darauf geeinigt, dass es verschiedene Arten von Seesiedlungen gab. In dem Mass, wie das «Pfahlbauerproblem» verschwand, verlagerte sich der Schwerpunkt der Forschung auf die Chronologie.

### Rätselhaftes Ende

Moderne naturwissenschaftliche Datierungstechniken – die C<sub>14</sub>-Methode (Radiokohlenstoffdatierung) und die Dendrochronologie (Jahrringdatierung) – machen heute eine ziemlich genaue Zeitbestimmung der Periode möglich, in der im nördlichen Voralpenraum Pfahlbausiedlungen gebaut wurden: zwischen Ende des 5. Jahrtausends und dem 7. Jahrhundert v. Chr. Die Besiedlungsmuster waren jedoch alles andere als einheitlich und kontinuierlich. Phasen der Besiedlung wechselten sich ab mit Phasen, in denen die Menschen ihre Pfahlbaudörfer aufgaben. Einige solcher Unterbrüche sind wahrscheinlich auf Umweltveränderungen, etwa Klimaschwankungen, andere auf kulturelle Faktoren zurückzuführen.

Bis heute noch unbeantwortet ist die Frage, warum die Seesiedlungen in den Voralpen gegen Ende des 7. Jahrhunderts v. Chr. verschwanden. Ein internationales Forschungsprojekt ('The end of the lake-dwelling phenomenon: cultural vs environmental change') an der IPNA geht diesem ungeklärten Ende nach. Dabei werden ökologische und sozioökonomische Aspekte untersucht, die dazu geführt haben könnten, dass die Menschen ihre Seesiedlungen verliessen.

Zur gleichen Zeit wurden solche Dörfer in anderen Teilen Europas (zum Beispiel in der baltischen Region und in Schottland) weiterhin gebaut und bewohnt – bis ins 1. Jahrhundert v. Chr. (späte Eisenzeit) und noch darüber hinaus. Das Basler Forschungsprojekt wird unter anderem die Seesiedlungen im voralpinen und im nordeuropäischen Raum samt ihren klimatischen, wirtschaftlichen und kulturellen Bedingungen miteinander vergleichen.

Prof. Francesco Menotti ist SNF-Förderungsprofessor in der Integrativen und Prähistorischen Archäologie (IPNA, Departement Umweltwissenschaften) der Universität Basel, Autor von «Wetland Archaeology and Beyond. Theory and Practice» (2012) sowie Mitherausgeber von «The Oxford Handbook of Wetland Archaeology» (Menotti and O'Sullivan, 2013), beide herausgegeben von Oxford University Press.

# Web 2.0 und Phil. 1

Die digitalen Medien verändern unser Leben, unser Denken und unsere Kommunikation – und damit auch unseren Umgang mit kulturellen Phänomenen wie Literatur, Kunst, Geschichte, Religion und Politik. Zur Herausforderung der Geisteswissenschaften durch die Neuen Medien. Roberto Simanowski

Es gibt einen Cartoon, auf dem ein Vater neben einem vielleicht zwölfjährigen Jungen sitzt und sagt: «You do my website ... and I'll do your homework.» Der Cartoon bezeichnet treffsicher die ungleiche Mediennutzungskompetenz heutiger Generationen, die paradox und unscharf mit den Begriffen «Digital Natives» (für die Jungen) und «Digital Immigrants» (für die über Dreissig) beschrieben wird. Die Konstellation ist keineswegs neu, wie die historische Leseforschung weiss: Vor 250 Jahren, als man anfing, Kinder in die Schule zu schicken, schrieben nicht selten Zwölfjährige die Liebesbriefe der Magd – ein Beispiel auch dafür, dass Medienzugang und Jugendschutz schon früher miteinander kollidierten. Ist der Vater im Cartoon die Magd von damals? Hat sich nicht mehr geändert als nur das Medium und die Jahreszahl?

## Medienbildung gefordert

Geändert haben sich vor allem Geschwindigkeit und Ausmass der Entwicklung der Neuen Medien. Vor 20 Jahren ahnten wenige, wie tief das Internet einmal das gesamte gesellschaftliche Leben umpflügen würde, und vor 10 Jahren ahnte kaum jemand, wie radikal das Web 2.0 (Weblogs, YouTube, Wikipedia, Facebook) das Internet ändern würde. Seitdem haben sich herkömmliche Vorstellungen von Identität, Kommunikation, Wissen, Privatsphäre, Freundschaft, Urheberrecht, Werbung, Demokratie und politischem Engagement grundlegend geändert. Davon zeugen schon die Neologismen, die die Neuen Medien hervorbringen: Sie harmonisieren einstige Gegensätze (Prosumer, Slacktivism, Viral Marketing), stellen traditionelle Konzepte auf den Kopf (Copyleft, Crowdfunding, Distant Reading) und bekunden die Durchsetzung neuer Prinzipien (Citizen Journalism, Fil-

ter Bubble, Numerical Narratives). Wer mit diesen Begriffen nichts anfangen kann, braucht keinen Englischkurs, sondern mehr Medienbildung. Die aber ist keineswegs einfach zu haben.

Weder in der Schweiz noch bei den deutschen Nachbarn existiert das Schulfach Medienbildung. So vollziehen die Neuen Medien schleichend und fast ohne jegliche gesellschaftliche Diskussion einen radikalen Umbau zentraler gesellschaftlicher Werte. 2009 veranlasste diese Situation in Deutschland zentrale medienpädagogische Einrichtungen zum «Medienpädagogischen Manifest» mit der Forderung, die Entwicklung einer «reflektierten Verwendung von Medien in Freizeit, Schule und Beruf» in allen Bildungsbereichen zu verankern. In der Schweiz beantragte Ende 2012 die Jugendsession in Bern beim Bund die Integration der Vermittlung von Medienkompetenz in den Bildungsauftrag. In beiden Fällen geht es vorrangig um den fachkundigen, verantwortungsbewussten Umgang mit den Medien – um Risiken und Chancen der Internetnutzung in pragmatischer Hinsicht. Man muss wissen, wie Googles Rankinglist zu lesen ist, wann Down- und Uploads Urheberrechte verletzen und wie man auf Facebook private Partys so anzeigt, dass nicht Tausende vor der Tür stehen. So tragen erste Initiativen Namen wie «Medienpass», «Medienführerschein» oder «Surfschein».

## «Unser Werkzeug formt uns»

Die verkehrspolizeiliche Metaphorik mag passen. Sie ist aber nicht unschuldig, wenn es nur um den effizienten, reibungslosen Verkehr auf der Datenautobahn geht und der Frage «Was kann ich alles mit den Neuen Medien machen und wie mache ich es richtig?» nicht die Frage folgt: «Was machen die Medien mit mir?» Das Bemühen um Medien-

nutzungs-kompetenz ist halbherzig ohne die Befähigung zu Medienreflexionskompetenz. Denn laut Gründungsthese der Medienwissenschaft sind Medien kulturstiftend, haben also unabhängig von ihrem Inhalt ihre eigene Botschaft, wie Marshall McLuhan, Spiritus rector der Medienwissenschaft aus Toronto, formulierte: «Jedes Medium hat die Macht, seine eigenen Postulate dem Ahnungslosen aufzuzwingen.» Dieser technologiezentrierten Perspektive wird aus anthropologischer Sicht zu Recht widersprochen mit dem Hinweis, dass sich in den Medien immer auch soziale Praxen ausdrücken, was erst recht für das Partizipationsprinzip des Web 2.0 gilt: Es ist nichts ohne seine Nutzer und wird zu dem, was es ist, nur durch seinen massenhaften täglichen Gebrauch. Zugleich ist das Web 2.0 aber Beispiel für eine zweite These McLuhans: «Wir formen unser Werkzeug, und danach formt unser Werkzeug uns.» Erst die Milliarde Nutzer macht Facebook zu einer breitenwirksamen Plattform der Kommunikation und Selbstdarstellung, der sich dann aber weder das Individuum noch Institutionen wie Museum oder Universität verlustfrei entziehen kann.

Vor diesem Hintergrund wäre es fatal, wenn gerade eine Gesellschaft, die sich als Mediengesellschaft definiert, nicht thematisieren würde, welche kulturellen Werte und gesellschaftlichen Normen ihre neuen Leitmedien (ab)schaffen und wie man sich dazu verhalten soll. Es wäre fatal, diese Diskussion nicht auch dort zu führen, wo Sozialisation in Ergänzung zu Familie und Massenmedien massgeblich stattfindet: in der Schule und nicht zuletzt, sondern zuerst in der Universität.

Den zentralen Ansprechpartner für eine solche Diskussion vermutet man zu Recht in jener Wissenschaft, die Geschichte, Funktionsweise und Wirkung der Medien zu ihrem eigentlichen Gegenstand erklärt hat. Dass Anfang des Jahrhunderts an der Universität Basel ein Institut für Medienwissenschaft gegründet wurde, spiegelt die Notwendigkeit, die Mediengesellschaft mit wissenschaftlich reflektiertem Wissen über sich selbst zu versorgen. Inzwischen hat die Philosophisch-Historische Fakultät die Digital Studies zum fakultären Schwerpunkt erklärt und das Seminar für Medienwissenschaft die Digital Media Studies zum Kernstück seiner Profilbildung. Beides bezeugt den Willen, die digitalen Medien sowohl zum Werkzeug als auch zum Gegenstand der Forschung zu machen – zwei Ansätze, die jeweils unabdingbar für die Zukunft der Geisteswissenschaften sind, diese aber recht verschieden perspektivieren.

### Digital Humanities

Werkzeug geisteswissenschaftlicher Forschung sind die digitalen Medien seit längerem im Umfeld der Digital Humanities, die nach ihrem Schattendasein im Bibliothekswesen in den USA inzwischen als institutionelle Zukunftssicherung der Humanities gehandelt werden und auch hierzulande als Garant für Drittmittelprojekte gelten. Zentrale Ziele sind

die Verwendung digitaler Verfahren und Ressourcen für Text- und Bildanalyse, die Erschließung von Archiven sowie die Visualisierung komplexer Datenanalysen. Die Universität Basel ist in dieser Hinsicht unterwegs zum Beispiel mit der HyperHamlet-Zitaten-Database am Englischen Seminar ([www.hyperhamlet.unibas.ch](http://www.hyperhamlet.unibas.ch)) und dem Bild-Annotations-Projekt SALSAH am Kunsthistorischen Seminar ([www.salsah.org](http://www.salsah.org)).

Digital Humanities sind zunächst, was sie heissen: computergestützte Geisteswissenschaften. Das lässt manche begeistert von einer empirischen Wende sprechen, andere besorgt von Positivismusfalle und Machtantritt der Nerds in den Geisteswissenschaften. Die Debatte darüber, welche Rolle algorithmische Analyseverfahren innerhalb der Geisteswissenschaften spielen sollen, ist letztlich eine über die Rolle der Geisteswissenschaften in der Gesellschaft. Erwartet man von ihnen objektivierbares Wissen oder besteht ihre handlungsorientierende Funktion innerhalb des gesellschaftlichen Systems darin, das positivistische Paradigma der Natur- und Ingenieurwissenschaften durch das Prinzip der Vieldeutigkeit zu korrigieren, wie der Philosoph Odo Marquard vor fast 30 Jahren in seinem Essay «Über die Unvermeidlichkeit der Geisteswissenschaften» postulierte?

Neuere Positionen innerhalb der Digital Humanities betonen, dass «Distant Reading» (das Lesen grosser Datenmengen durch den Algorithmus) nicht das Ende der Interpretation sein muss, sondern gar einen synergetischen Effekt haben kann, wenn erkannte Mengen- und Strukturmerkmale neue Fragestellungen generieren, die sich dann wiederum verschiedentlich beantworten lassen. Die nächsten Jahre werden zeigen, ob sich der «Quantitative Turn» der Geisteswissenschaften in ihrer Tradition hermeneutischer Sinngebung abfedern lässt oder ob die Geisteswissenschaften zu einem pragmatischen und kritikabstinenten «Mercantile Knowledge Regime» umgebaut werden, wie Anfang 2013 auf der Konferenz der Modern Language Association das Panel «The Dark Side of the Digital Humanities» befürchtete.

### Digital Media Studies

Als Werkzeug geisteswissenschaftlicher Forschung erfahren die digitalen Medien noch nicht jene reflexive Behandlung, deren Notwendigkeit eingangs betont wurde. Stichwort und Frage dafür lauten «Digitales Denken: Wie verändert die digitale Revolution unser Leben?» – so der Titel einer Fachtagung des Deutschen Hochschulverbandes Ende 2012, die die wachsende akademische Brisanz des Themas bezeugt. Die Frage richtet sich naturgemäss an die Geisteswissenschaften, und zwar an all ihre Disziplinen. Denn die digitalen Medien ändern sowohl unsere Denkweisen und Kommunikationsformen als auch unseren Umgang mit Literatur, Kunst, Geschichte, Religion und Politik. Dementsprechend sehen sich im Grunde alle Fachbereiche der Philosophisch-Historischen Fakultät mit neuen Forschungsaspekten konfrontiert.

Die Themenfelder für die *Soziologie* liegen auf der Hand und werden seit Längerem verschiedentlich bearbeitet: die Veränderung des Freundschaftsbegriffs durch soziale Online-Netzwerke, Facebook als Ort der Selbstinszenierung und Assessment-Center, Permanenz und Flüchtigkeit der Kommunikation, Cyber-Mobbing, Datenschutz, Remix- und Partizipationskultur usw. Auch Forschende der *Sprachwissenschaft* wissen seit Langem um medienbedingte Innovationen in ihrem Feld: Verbalisierungsgebot, Zeichenverknappung, schriftliche Oralität, Emoticons. Die *Literaturwissenschaft* kann gängige Textformen in den Neuen Medien – interaktiv, multimedial, hypertextuell, computergeneriert – mit historischen Experimenten kurzschliessen und wird die Zukunft der Literatur unter den Bedingungen von Multitasking, Self-publishing und «Social Reading» erörtern müssen.

Neue Stichworte für die *Kunstwissenschaft* sind neben Partizipationsästhetik sicher Bio- und Information-Art und die Tendenz, den Unterschied zwischen angewandter Technik, soziologischer Studie und Kunst zu verwischen. Für die *Geschichtswissenschaft* sind Internet und Web 2.0 als Mega-Archiv und Ort der Crowd Historiography interessant, für die *Religionswissenschaft* Online-Beichten, Apple-Kult, Cybermystik, das Auge Googles und natürlich der twitternde Papst. Die Forschung in *Politikwissenschaft* wird vor dem Hintergrund von Online-Petition, Shit Storm und Slacktivismus (aus dem Englischen, «Faulenzer-Aktivismus») die Demokratietauglichkeit der Neuen Medien untersuchen. Die *Philosophie* schliesslich kann die Datenschutzdebatte einmal über den ökonomisch-politischen Fokus hinaus führen und Mark Zuckerbergs Utopie der transparenten Gesellschaft kulturwissenschaftlich koppeln mit der Tyrannei der Intimität in Jean-Jacques Rousseaus «Bekenntnissen» – wie es Byung-Chun Han, bis 2010 Privatdozent am Philosophischen Seminar der Universität Basel, jüngst in seinem Buch «Transparenzgesellschaft» vorführt.

### Praxisfall interdisziplinäre Kooperation

Es ist einsichtig, dass die Medienwissenschaft weder methodisch noch personell die Ressourcen besitzt, all die notierten und nicht vermerkten sozialen, politischen, ästhetischen usw. Implikationen der Neuen Medien in eigener Regie zu diskutieren. Ihre Vertrautheit mit den digitalen Medien und den Digital Media Studies prädestiniert sie vielmehr als fakultätsweiten Inspirator und Initiator, der die neuen Forschungsaspekte zu identifizieren und interdisziplinäre Kooperationen zu organisieren hilft. Danach und daneben braucht es die Expertise der jeweiligen Fachvertreter.

Die Neuen Medien sind somit auch eine Herausforderung an die Arbeitsweise der Geisteswissenschaften: Interdisziplinäre Diskussionen sind nötig, gemeinsam durchgeführte Seminare ratsam. Dass dies in den nächsten Jahren gelingt, bleibt zu hoffen. Ein Anfang ist jedenfalls gemacht mit der Gründung der Arbeitsgruppe «Digital Media Studies» an der

Philosophisch-Historischen Fakultät. Ihr Ziel: Interessenschnittpunkte ausloten und gemeinsame Projekte auf den Weg bringen. Ein erstes Angebot nicht nur an die eigene Fakultät, sondern an alle Studierenden und Mitarbeitenden der Universität ist eine Ringvorlesung im Herbstsemester 2013. Diese wird aus der Perspektive verschiedener Disziplinen der Geisteswissenschaft erörtern, wie die digitalen Medien unser Leben verändern und welche neuen Forschungsfragen sich daraus ergeben.

Absicht ist natürlich auch, Forschung und Diskussion ausserhalb des Campus nutzbar zu machen und letztlich – als Module der Medienreflexionskompetenz – in den Ethik-, Kunst- und Literaturunterricht der Schulen einfließen zu lassen. Ganz im Sinne des Outreach, einem anderen zukunftssträchtigen Konzept aus den USA, das die akademische Welt enger mit den Communities der Umgebung zu verbinden sucht. Der Erfolg wird sich nicht nur am erweiterten Englischvokabular messen: Gut, wer die eingangs aufgelisteten Neologismen übersetzen kann; besser, wer auch imstande ist, sie kultur- bzw. geisteswissenschaftlich informiert zu diskutieren.

Prof. Dr. Roberto Simanowski ist Professor am Departement Philosophie und Medienwissenschaft der Universität Basel und Herausgeber der Online-Zeitschrift [dichtung-digital.org](http://dichtung-digital.org) sowie des Mewi-Blogs der «TagesWoche» (<http://blogs.tageswoche.ch/de/blogs/mewiblog>).



### Das Buch zur Zeitung

Die wechselvolle Geschichte eines Medienhauses: Als sich Ende 1976 die «Basler Nachrichten» und die «National-Zeitung» zusammenschlossen, war dies die erste grosse Zeitungsfusion der Schweiz. Jahrelang übten Links und Rechts Kritik an dem «Monopolblatt», doch die «Basler Zeitung» wirtschaftete zunächst erfolgreich. In den 1990er-Jahren liess der Kauf eines Verlags mit Druckerei den Konzern rasch anwachsen, doch dann wurden die zahlreichen Beteiligungen bald zum Handicap. Rezession und Zeitungskrise hinterliessen ihre Spuren, das Unternehmen war angeschlagen, wurde an eine Bank verkauft und gehörte darauf zu einer Holding, deren Besitzer immer wieder wechselten. Faktenreich erzählt wird das Auf und Ab eines ursprünglich soliden Familienunternehmens, dessen Existenz durch zu rasantes Wachstum gefährdet war und das schliesslich zum Spielball politischer Interessen wurde. Das Buch beleuchtet das Thema aus zwei Perspektiven: In einem ersten, historischen Teil stellt es dar, mit welchen Herausforderungen die Zeitung in ihrer Geschichte konfrontiert war, und im zweiten Teil kommen zehn Gastautoren – Persönlichkeiten und Experten der schweizerischen Medienszene – zu Wort, die Episoden und Hintergründe aus ihrer persönlichen Sicht schildern. Herausgegeben wurde der Band von Dr. Walter Rüegg, dem ehemaligen Verleger, Radiodirektor von SR DRS und heutigen Lehrbeauftragten an der Universität Basel; weitere Beiträge stammen von den drei jungen Forschenden des Seminars für Medienwissenschaft Christina Klausener, Rahel Walser und Dominic Wirz.

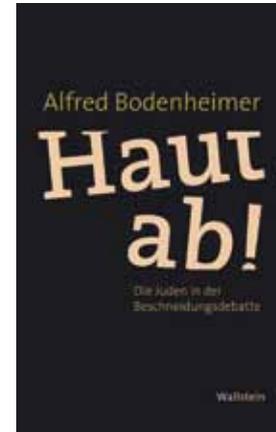
Walter Rüegg (Hg.), Herausgefordert. Die Geschichte der Basler Zeitung. Christoph Merian Verlag, Basel 2012, 352 Seiten, 57 Abbildungen, broschiert. 34 Fr. (auch als E-Book erhältlich).



### Erdölabhängigkeit

Die weltweiten Erdölvorräte sind begrenzt. Seit Jahrzehnten wird diese Tatsache diskutiert – und jetzt spitzt sich der globale Kampf um das «schwarze Gold» zu. Der Basler Historiker Daniele Ganser legt eine spannende Gesamtsicht der Abhängigkeit Europas vom Erdöl vor und rollt erstmals die Geschichte der Erdölindustrie von ihren Anfängen vor etwa 150 Jahren bis zur heutigen kritischen Lage auf. Beleuchtet werden etwa der Einfluss des Erdöls auf den Ersten und Zweiten Weltkrieg, das durch billige Energie angetriebene Wirtschaftswachstum der Nachkriegsjahre, die Erdölkrisen der 1970er-Jahre und der andauernde Kampf ums Erdöl im Nahen Osten. Für Aufsehen gesorgt hat der Nachweis des Autors, dass weltweit bereits 2005 das Fördermaximum beim konventionellen Erdöl erreicht wurde. Dennoch werden heute täglich 88 Millionen Fässer Erdöl verbraucht. In Grossbritannien und Norwegen, den zwei wichtigsten Förderländern in Europa, ist die Erdölförderung eingebrochen, auch in Indonesien und Mexiko nimmt sie ab. Wie wird es energiepolitisch weitergehen? Bis zu welchem Punkt können Wasserkraft, Solar- und Windenergie sowie Geothermie das Erdöl ersetzen? Können Biotreibstoffe die Lücke füllen? Der Autor stellt die Zusammenhänge zwischen Erdölförderung, Ressourcenplanung und kriegerischen Konflikten dar, unter anderem am Beispiel des Irakkriegs und des Libyenkonflikts, und stellt Fragen für die Zukunft. Ganser, der sich seit rund zehn Jahren mit dem Thema befasst (vgl. UNI NOVA 115/Sept. 2010), ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fachbereich Soziologie der Universität Basel.

Daniele Ganser. Europa im Erdölrausch. Die Folgen einer gefährlichen Abhängigkeit. 416 S., broschiert. Orell Füssli Verlag, Zürich 2012 (2. Auflage), 34,90 Fr.



### Beschneidungsdebatte

Das Kölner Landgericht hat im Frühling 2012 die religiöse Beschneidung eines vierjährigen muslimischen Knaben nach aufgetretenen Komplikationen als strafbaren Akt gewertet. Damit habe die Tradition der Eltern, nach der sie bisher ihre Söhne beschneiden liessen, hinter der Unantastbarkeit des Kindes zurückzutreten. Dieses Urteil löste in mehreren Ländern eine hitzige Debatte aus und beschäftigte Medien, Öffentlichkeit und Politik monatelang. Für die europäische Gesellschaft stehe mit diesem Rechtsspruch auch der Friede mit ihren religiösen Minderheiten auf dem Spiel, meint der Autor. Er untersucht die Mechanismen und die Problematik der Debatte mit Blick auf das Verhältnis der deutschen Gesellschaft zu den Juden. Mit seiner kleinen Schrift möchte er nach eigenen Worten «gegen die Bedenkenlosigkeit der Beschneidungsgegner» und «gegen die Sprachlosigkeit der Juden» anschreiben. Auffällig war an den öffentlichen Debatten nämlich, dass sich die Betroffenen – Juden und Muslime – vollkommen in die Ecke gedrängt fühlten. Der Autor gibt neben der Beschreibung des Diskurses, den er mit den Begriffen «Verstaatlichung», «Kolonisierung» und «Projektion» charakterisiert, einen kurzen religions- und kulturhistorischen Abriss des jüdischen Beschneidungsrituals. Die Beschneidung, das Entfernen oder Kürzen der männlichen Vorhaut, wird im Judentum als Eintritt in den Bund mit Gott angesehen, bei Muslimen ist sie ein Zeichen der Religionszugehörigkeit. Prof. Alfred Bodenheimer ist Professor für Religionsgeschichte und Literatur des Judentums an der Universität Basel.

Alfred Bodenheimer, Haut ab! Die Juden in der Beschneidungsdebatte. 64 S., Einband broschiert. Wallstein Verlag, Göttingen 2012, 17,90 Fr. (auch als E-Book erhältlich).

# Christian Tschudin



Prof. Christian Tschudin ist seit 2002 Professor für Computer Science am Departement Mathematik und Informatik der Universität Basel. Zurzeit ist er Vorsteher dieses Departements und leitet zudem die «Strategiekommission Informationsversorgung und Informationstechnologien» (SIVIT) der Universität Basel. Auf nationaler Ebene vertritt er die Universität im Stiftungsrat von Switch, jener Organisation, die für die Schweizer Hochschulen den Internetzugang (und vieles mehr) bereitstellt. Geboren 1961 und aufgewachsen in Basel, studierte er hier bis zum Diplom die Fächer Mathematik, Physik und Soziologie. Anschliessend konzentrierte er sich auf die Informatik und schloss 1993 an der Universität Genf ein ergänzendes Studium mit dem Doktorat ab. Er arbeitete als Assistent und Oberassistent für Informatik an den Universitäten Genf und Zürich und verbrachte darauf ein Jahr als Postdoc Fellow am International Computer Science Institute in Berkeley (USA). Von 1998 bis 2002 war er vollamtlicher Associate Professor am Departement für Computersysteme an der Universität Uppsala (Schweden). Seine Schwerpunkte in der Lehre sind Computernetzwerke, Betriebssysteme und Theorie der Informatik. In seiner Forschung befasst er sich mit Internettechnologien und dabei vor allem mit dem Einsatz von mobilen Programmen in Software Defined Networking, der Paketdynamik sowie Content Centric Networking.

## Wired

<http://wired.com/>

Berichtet in fundierten Storys über Computertrends, Gadgets und Persönlichkeiten der Hightech-Industrie. Rekonstruktionen von Cyberattacken, ein Feature über ein altes sowjetisches Alarmsystem für den Vergeltungsschlag oder die aktuelle Passwortkrise sind spannend aufbereitet. Die gedruckte Version sticht wegen ihres grafischen Auftritts heraus. Die Wired-Lese-App für den Kindle Fire überrascht mit neuartiger Navigation und erlaubt Blättern fast wie im gedruckten Magazin, obwohl nur ein Bildschirm zur Verfügung steht.

## Techcrunch

<http://techcrunch.com/>

Die Gerüchteküche des Silicon Valley, wo selbst die NZZ die Inhalte für ihre Digital-Online-Kolumne abholt – warum also nicht gleich die Quelle lesen? Startups, Venture Capital und disruptive Technologien werden hohepriesterartig zelebriert, die dazugehörige Crunchbase ist die Datenbank aller Möchtegern-Facebooks. Die genüsslichen Kommentare zum Kampf der Titanen (Google, Amazon und Apple) hat Unterhaltungswert.

## Quartz

<http://qz.com/>

Ein neuartiges Online-Zeitungsformat, das sich thematischen «Obsessions» verschrieben hat. Vielleicht nicht so pointiert und stilsicher wie im «Economist», werden Themen über Monate hinweg begleitet, aktuell sind zum Beispiel «Energy Shocks», «Euro Crunch» und «Digital Money». Allemaal eine angenehme Erscheinung im Web.

## Software Defined Networking

<http://sdncentral.com/>

Wer von ganz nahe die aktuelle Netzwerk-Revolution beobachten will, ist bei SDN Central gut aufgehoben. Diese Technologie ist in der Schweiz noch nicht angekommen und wird hier auch bei Endkunden so bald nicht zu finden sein. Aber Google betreibt sein Kernnetz mit SDN, VMware hat unlängst für eine Milliarde Franken die SDN-Startup-Firma Nicira aufgekauft, und Marktführer Cisco gerät durch SDN in Bedrängnis: Im Moment werden viele Karten im Netzwerkmarkt neu gemischt.

## Nerd-News

<http://slashdot.org/>

<http://theregister.co.uk/>

Die Klassiker für Nerd-News und immer wieder gut, um dem Internet den Puls zu fühlen. Aber in letzter Zeit habe ich dort nicht mehr viel gelesen.

## UNI NOVA allgemein

### Sehr sympathisch

Ich bin im Internet auf die Site der Universität Basel und Ihr Heft «Darwin und die Evolution» vom März 2009 gestossen, als ich mich über evolutionäre Entwicklungsbiologie informierte. Die Zeitschrift UNI NOVA gefällt mir sehr gut. Ich habe mir einige Ausgaben davon als PDF heruntergeladen. Eine sehr sympathische Öffentlichkeitsarbeit.  
*Johannes Windhövel,  
Germering (D)*

## UNI NOVA 120

(September 2012),

### Schwerpunkt «Zähne»

#### Verständnis schaffen

Diese Ausgabe ist geeignet, um im Rahmen des Projektes der Zusammenlegung der universitären Zahnmedizin mit den öffentlichen Zahnkliniken ein Verständnis für die Aufgaben und Schwerpunkte der Universität zu schaffen. Wir werden diese Ausgabe gezielt in jedes Behandlungszimmer und an die Zahnärzteschaft verteilen. Gleichzeitig werden aber auch die Zahntechnik und die Administration von der hervorragend zusammengestellten Übersicht profitieren können.  
*Dr. Peter Wiehl,  
Direktor Öffentliche Zahnkliniken  
Basel*

**Naturwissenschaft und Geschlecht  
Frühjahrssemester 2013  
Ringvorlesung Naturwissenschaft  
und Geschlecht, organisiert  
vom Zentrum Gender Studies.**

Jeweils mittwochs 18.15–20.00 Kollegienhaus,  
Hörsaal 001, Petersplatz 1, Basel.

**Ur- und Frühgeschichte**

**26. März**

**Ur- und Frühgeschichte: «Orchideen-  
fach» oder Medium regionaler  
und europäischer Identitätspolitik?**

Öffentliche Antrittsvorlesung von Prof. Brigitte  
Roeder, Professorin für Ur- und Frühgeschichte.  
18.15 Uhr, Aula der Museen, Augustinergasse 2,  
Basel.

**Aeneas-Silvius-Ringvorlesung**

**2. April**

**Vom Geist des Gebens –  
Philanthropie im 21. Jahrhundert**

Vortrag von Prof. Georg von Schnurbein, Leiter  
des Centre for Philanthropy Studies der Uni-  
versität Basel, im Rahmen der interdisziplinären  
Aeneas-Silvius-Ringvorlesung zu verschiede-  
nen Facetten der Spiritualität. 18.15 Uhr, Kolle-  
gienhaus, Hörsaal 115, Petersplatz 1, Basel.  
Weitere Vorträge: 23. April, 14. und 28. Mai.

**EEG und Depression**

**8. April**

**Schlaf-EEG als Biomarker der  
Depression**

Vortrag von Prof. Dr. Axel Steiger, Schlafendo-  
krinologie, Max Planck-Institut für Psychiatrie,  
München. Montagskolloquium der Univer-  
sitären Psychiatrischen Kliniken Basel. 17 bis  
18 Uhr, Direktionsgebäude, 1. Stock, Hörsaal,  
Wilhelm-Klein-Strasse 27, Basel.

**Landschaft**

**11. April**

**Ware Landschaft – wahre Landschaft**

Vortrag von Hans Weiss, Kultur-Ing. ETH,  
ehem. Geschäftsleiter der Stiftung Landschafts-  
schutz Schweiz, organisiert von der Natur-  
forschenden Gesellschaft Baselland. 20 Uhr,  
Kantonsbibliothek Baselland, Emma-Herwegh-  
Platz 4, Liestal. Weitere Vorträge: [www.ngbl.ch](http://www.ngbl.ch)

**Campus von morgen**

**12. April**

**Wie gestalten wir die Zukunft?  
Auf dem Weg zum Campus  
von morgen.**

Öffentliche Abschlussveranstaltung des Learn-  
TechNet-Projekts ITSI der Universität Basel.  
13 bis 17 Uhr, Aula Kollegienhaus, Petersplatz 1,  
Basel. Weitere Infos: <http://itsi.ltn.unibas.ch>

**Leerstelle**

**23. April**

**Mind the gap! Zur Leerstelle in der  
Literatur.**

Öffentliche Habilitationsvorlesung von  
PD Dr. Ladina Bezzola Lambert, Privatdozentin  
für Englische Sprachwissenschaft. 18.15 Uhr,  
Aula der Museen, Augustinergasse 2, Basel.

**Frauen auf Münzen**

**24. April**

**Frauen an der Macht? Herrscherinnen  
und Heilige auf Münzen.**

Vortrag von Dr. Michael Matzke, Basel, orga-  
nisiert vom Circulus Numismaticus Basiliensis.  
19.15 Uhr, Haus zum Hohen Dolder, St.-Alban-  
Vorstadt 35, Basel.

**Politik im alten Griechenland**

**7. Mai**

**Politik räumlich denken.  
Zum politischen Diskurs  
im klassischen Griechenland**

Öffentliche Antrittsvorlesung von Prof. Sebas-  
tian Schmid-Hofner, Assistenzprofessor  
für Alte Geschichte. 18.15 Uhr, Aula der Museen,  
Augustinergasse 2, Basel.

**Josefsroman**

**29. Mai**

**Tief ist der Brunnen der Vergangen-  
heit: Thomas Manns Josefsroman**

Themenabend der Universitätsbibliothek  
Basel mit Bernd M. Kraske, Eva Kraske und  
Thomas Held (Reinbek/Hamburg). 18 bis  
ca. 19.15 Uhr. Universitätsbibliothek, Treffpunkt:  
Vortragssaal, 1. Stock, Schönbeinstrasse 18–20,  
Basel. Weitere Themenabende: [www.ub.unibas.ch](http://www.ub.unibas.ch)

**BIZ**

**30. Mai**

**Financial stability made in Basel –  
what are the tasks of the Bank  
for International Settlements?**

Europakolloquium mit Dr. Ulf Lewrick, Bank  
für Internationalen Zahlungsausgleich (BIZ).  
18.15 bis 20 Uhr, Europainstitut der Universität  
Basel, Gellertstrasse 27, Basel.

**Die Wirbelsäule**

**bis Februar 2014**

**Wirbelsäule: Wunderwerk oder  
Fehlkonstruktion?**

**Wenn der Rücken zwickt und zwackt.**  
Sonderausstellung im Anatomischen Museum  
der Universität Basel, Pestalozzistrasse 20, Basel.  
Öffnungszeiten: Montag bis Freitag 14–17 Uhr,  
Sonntag 10–16 Uhr. Öffentliche Führungen und  
Workshops. Eintrittspreise: 5.–/3.–

Weitere öffentliche Veranstaltungen und Infos:  
[www.unibas.ch](http://www.unibas.ch) > alle Veranstaltungen

UNI NOVA,  
Wissenschaftsmagazin der Universität Basel.  
Herausgegeben von der Universität Basel,  
Kommunikation & Marketing  
(Leitung: Matthias Geering).  
UNI NOVA erscheint zweimal im Jahr, die  
nächste Ausgabe im September 2013.  
Das Heft kann zum Preis von 18 Fr./Euro  
im Jahr abonniert werden; Bestellungen per  
E-Mail an [uni-nova@unibas.ch](mailto:uni-nova@unibas.ch) oder an  
die Redaktion. Kostenlose Exemplare liegen  
an mehreren Orten innerhalb der Universität  
Basel und weiteren Institutionen in der  
Region Basel auf.  
Redaktion: Christoph Dieffenbacher  
Adresse: UNI NOVA, Universität Basel,  
Kommunikation & Marketing,  
Postfach, 4003 Basel.  
Redaktion: Tel. +41 (0)61 267 30 17,  
Fax: +41 (0)61 267 30 13.  
E-Mail: [ch.dieffenbacher@unibas.ch](mailto:ch.dieffenbacher@unibas.ch),  
Abos: [uni-nova@unibas.ch](mailto:uni-nova@unibas.ch)  
UNI NOVA im Internet:  
<http://www.unibas.ch/uninova>,  
<http://www.issuu.com/unibasel/docs>  
Gestaltungskonzept und Gestaltung:  
Lukas Zürcher, Visuelle Gestaltung, Riehen.  
UNI NOVA gibt es auch in einer englischen  
Ausgabe. Übersetzungen: Sheila Regan,  
Uni Works ([www.uni-works.org](http://www.uni-works.org))  
Mitarbeit an dieser Nummer: Yves-Alain Barde,  
Thomas Daikeler, Sabrina Engel, Christian  
De Geyter, Maria De Geyter, Anne-Catherine  
Feutz, Alois Gratwohl, Marcel Jakob, Ivan  
Martin, Francesco Menotti, Klaus Neumann-  
Braun, Jakob R. Passweg, Antoine Peters,  
Dirk Schaefer, Roberto Simanowski, Oliver Stert-  
haus, Gabriela Stoppe, Verdon Taylor, Christian  
Tschudin, Alan Tyndall, Anna Wegelin, Anke  
Wixmerten, Aleksandra Wodnar-Filipowicz.  
Fotografie: Andreas Zimmermann  
(Seiten 5, 41, 43, 51).  
Korrektur: Birgit Althaler (deutsche Ausgabe),  
Lesley Paganetti (englische Ausgabe).  
Druck: Reinhardt Druck AG, Basel.  
Inserate: Universität Basel,  
Leitung Kommunikation & Marketing,  
E-Mail: [matthias.geering@unibas.ch](mailto:matthias.geering@unibas.ch),  
[uni-nova@unibas.ch](mailto:uni-nova@unibas.ch)  
Go! Uni-Werbung AG, Rosenheimstrasse 12,  
9008 St. Gallen, [www.go-uni.com](http://www.go-uni.com),  
Tel. 071 544 44 80.  
UNI NOVA ist Mitglied des Swiss Science Pools  
([www.swiss-science-pool.com](http://www.swiss-science-pool.com))  
Auflage dieser Ausgabe: 11'000 Exemplare  
deutsch, 1000 Exemplare englisch  
Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck nur mit  
Genehmigung der Herausgeberin.  
ISSN 1661-3147 (gedruckte Ausgabe deutsch)  
ISSN 1661-3155 (Online-Ausgabe deutsch)  
ISSN 1664-5669 (gedruckte Ausgabe englisch)  
ISSN 1664-5677 (Online-Ausgabe englisch)



No. 01-12-853775 – [www.myclimate.org](http://www.myclimate.org)  
© myclimate – The Climate Protection Partnership



The ideal preparation for an exciting career in health...



# Master in Health Sciences

- In-depth knowledge of Health, Functioning and Disability
- Approach to health from a biopsychosocial and interdisciplinary perspective
- A new dimension for research, health service provision and healthcare management
- Internship in a research environment

**You can focus on an area that interests you most based on 5 Majors that we offer:**

- Health and Social Behavior
- Health Economics
- Health Communication
- Research Methods
- Human Functioning Sciences



**The program is suited for students with different educational backgrounds**  
(health-related or non-health related).

LOOK FOR US AT:

**[www.master-healthsciences.ch](http://www.master-healthsciences.ch)**

Università  
della  
Svizzera  
italiana

[www.uswissuniversity.ch](http://www.uswissuniversity.ch)

**Our students are unique. So are our Masters.**

Unique  
programme  
in Europe

## Master in Communication, Management and Health

- Focused and in-depth knowledge of the health sector
- Multiple academic disciplines
- Option of a dual degree at Virginia Tech University, U.S.A.
- Access to world class faculty, talented peers, industry experts

**[www.master.usi.ch](http://www.master.usi.ch)**

**USI Università della Svizzera italiana:**  
small classes, international atmosphere

Come visit us!

**[www.opendays.usi.ch](http://www.opendays.usi.ch)**

**USI Lugano/Mendrisio**  
ARCHITECTURE / COMMUNICATION / ECONOMICS / INFORMATICS

# ADVANCED STUDIES. DIE VIELFALT DER WEITERBILDUNG AN DER UNIVERSITÄT BASEL

**MAS- und DAS-Studiengänge,  
CAS-Kurse in den Bereichen**

BETRIEBSWIRTSCHAFT  
EUROPEAN INTEGRATION  
FINANZWIRTSCHAFT  
FOOD SAFETY  
GENDER STUDIES  
GESUNDHEITSWESEN  
INFORMATIK  
KONFLIKTBEWÄLTIGUNG  
KULTURMANAGEMENT  
MARKETING  
MEDIZIN  
NPO-MANAGEMENT  
PAPIERKONSERVIERUNG  
PFLEGEWISSENSCHAFT  
PHARMAZIE  
PHILOSOPHIE  
PHYSIOTHERAPIE  
PSYCHOLOGIE  
PSYCHOTHERAPIE  
PSYCHIATRIE  
RELIGIONSWISSENSCHAFT  
SEXUALMEDIZIN  
STADT- UND REGIONALMANAGEMENT  
THEOLOGIE  
TROPENMEDIZIN  
VERSICHERUNGSMEDIZIN  
VERWALTUNGSRECHT  
WATER SAFETY  
WEB PUBLISHING  
ZAHNMEDIZIN

Mehr unter [www.uniweiterbildung.ch](http://www.uniweiterbildung.ch)