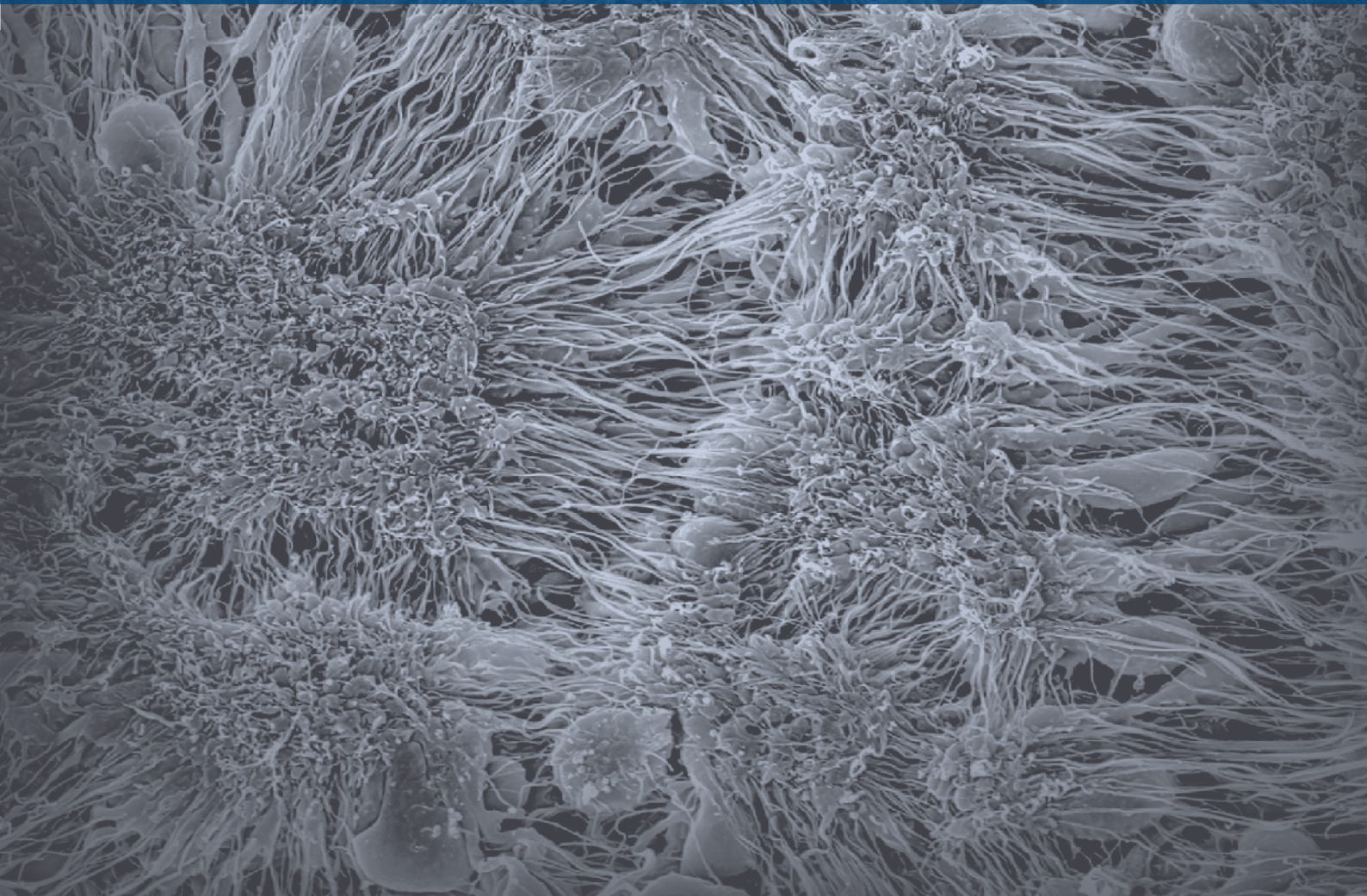




Leopoldina
Nationale Akademie
der Wissenschaften

Oktober 2022 | Stellungnahme

Hirnorganoide – Modellsysteme des menschlichen Gehirns





Zu dieser Stellungnahme ist ein Digitales Dossier erschienen, das einen interaktiven Überblick über die Inhalte bietet. Sie können es abrufen unter <https://interaktiv.leopoldina.org/hirnorganoide/>

Impressum

Herausgeber

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V.
– Nationale Akademie der Wissenschaften –
Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)

Redaktion

Christina Hohlbein, Johannes Mengel, Dr. Henning Steinicke, Matthias Winkler
Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Kontakt: politikberatung@leopoldina.org

Lektorat

Jürgen Schreiber, Textkuss – Werkstatt für Sprache und Struktur, Halle (Saale)

Grafiken

Henrik Hofmeister
Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Gestaltung und Satz

Klötzner Company, Hamburg

Druck

Schäfer Druck & Verlag GmbH
Köchstedter Weg 3
06179 Teutschenthal OT Langenbogen

ISBN

978-3-8047-4068-6

DOI

https://doi.org/10.26164/leopoldina_03_00514

Lizenz

Texte und Grafiken stehen unter der Creative Commons Lizenz CC BY-ND 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0>

Titelbild

Die Titelabbildung zeigt die Oberfläche eines Hirnorganoids unter dem Rasterelektronenmikroskop. Abbildung: Katherina Psathaki & Thomas Rauen

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie, detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zitiervorschlag

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina (2022): Hirnorganoide – Modellsysteme des menschlichen Gehirns. Halle (Saale).

Redaktionsschluss

September 2022

Hirnorganoide – Modellsysteme des menschlichen Gehirns

Inhalt

	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	4
1	Einführung	9
2	Hirnorganoide – Grundlagen und Anwendungsbereiche.....	13
2.1	Was kann in Hirnorganoiden modelliert werden – und was nicht?	13
2.1.1	Neuronale Netzwerke	13
2.1.2	Gliazellen.....	17
2.1.3	Vaskularisierung	18
2.1.4	Expansion und Faltung der Großhirnoberfläche	19
2.2	Anwendungsbereiche	21
2.2.1	Modellierung der normalen menschlichen Hirnentwicklung.....	21
2.2.2	Modellierung von Störungen der menschlichen Hirnentwicklung.....	23
2.2.3	Modellierung von neurodegenerativen Erkrankungen des alternden Gehirns..	25
2.2.4	Testungen von Substanzen an Hirnorganoiden	26
2.2.5	Hirnorganoide als therapeutisches Werkzeug?.....	27
3	Perspektiven der Forschung.....	29
3.1	Ausdifferenzierung spezifischer Gehirnareale in Hirnorganoiden.....	29
3.2	Interaktion mit der Umwelt	31
3.3	Vaskularisierung von Hirnorganoiden	33

4	Moralische und rechtliche Schutzansprüche	35
4.1	Begründungen von Schutzansprüchen.....	35
4.1.1	Natürlichkeit versus Künstlichkeit	35
4.1.2	Moralischer Status: allgemein und speziell	37
4.2	Bewusstsein als Grundlage ethischer und rechtlicher Bewertungen.....	40
4.2.1	Bewusstsein: Zugänge und Fragen	40
4.2.2	Neurobiologische Voraussetzungen für Bewusstsein.....	41
4.2.3	Könn(t)en Hirnorganoide Bewusstsein entwickeln?	43
4.3	Rechtliche Schutzansprüche	46
4.3.1	Embryonen <i>in vitro</i>	47
4.3.2	Embryoide	48
4.3.3	Hirnorganoide	49
4.3.4	Weitere Entitäten: Tiere und Chimären	50
4.3.5	Bestimmungsrecht der Spenderinnen und Spender von Zellmaterial	50
5	Schlussfolgerungen	52
6	Mitwirkende.....	53
7	Literatur	54

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Bis heute sind grundlegende Entwicklungsprozesse und Funktionsmechanismen des menschlichen Gehirns nicht verstanden. Damit fehlen zugleich wichtige Voraussetzungen, um zahlreiche neurologische und psychiatrische Erkrankungen erfolgreich, zielgenau und nebenwirkungsarm behandeln zu können. Wollen Forscherinnen und Forscher den entsprechenden Fragen allerdings nachgehen, stehen sie vor einem Problem: Am lebenden Gehirn eines Menschen zu forschen, ist aus verschiedenen Gründen in der Regel weder möglich noch ethisch vertretbar. Da das menschliche Gehirn einige biologisch einzigartige Strukturen enthält, können viele Forschungsfragen nur bedingt mithilfe von Tiermodellen beantwortet werden. Angesichts dieser Beschränkungen bieten sogenannte Hirnorganoide¹ heute vielversprechende Perspektiven für die Forschung.

Organoide sind aus Stammzellen gewonnene Gewebestrukturen, die *in vitro*, also außerhalb des menschlichen Körpers, dreidimensional wachsen und die zelluläre Architektur sowie bestimmte funktionale Aspekte eines Organs imitieren. Solche Organoide gibt es für verschiedene menschliche Organe. Hirnorganoide bestehen, wie das menschliche Gehirn, aus Nerven- und Gliazellen. Dabei bildet ein Hirnorganoid aber nicht das komplette menschliche Gehirn ab, sondern lediglich Strukturen, die für bestimmte Hirnregionen typisch sind. Angesichts der gegenwärtigen Möglichkeiten können Hirnorganoide maximal die Größe einer Erbse erreichen.

Hirnorganoide erlauben gleichwohl neue Einblicke in die frühe Gehirnentwicklung und in die Entstehung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Sie ermöglichen zudem die Untersuchung der Effekte von Medikamenten, Giftstoffen, Keimen oder Viren auf menschliche Gehirnzellen und auf die Gehirnentwicklung. Ein Beispiel für die praktische Anwendung ist der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer Infektion mit dem Zika-Virus und der Entstehung einer Mikrozephalie mithilfe von Hirnorganoiden. Da ein Hirnorganoid die individuellen genetischen Informationen jenes Menschen enthält, von dem die Gewebszellen stammen, verspricht die Forschung mit Hirnorganoiden auch patientenspezifische Erkenntnisse, beispielsweise zur individuellen Wirkungsweise bestimmter Medikamente.

Hirnorganoide können demnach wertvolle partielle Modellsysteme für das menschliche Gehirn sein, gleichwohl unterliegen sie zahlreichen Limitationen. So ist bislang nicht davon auszugehen, dass die Nervengewebsstruktur von Hirnorganoiden jemals Dichte und Komplexität eines menschlichen Gehirns erreichen wird. Zudem kann man zwar verschiedene hirnregionspezifische Organoide zu sogenannten Assembloiden kombinieren, allerdings ist fraglich, ob sich so auch das hochkomplexe Zusammenspiel verschiedener Hirnregionen tatsächlich modellieren lässt. Hinzu kommt: Es lassen

¹ Wenn nicht ausdrücklich anders gekennzeichnet, meinen wir im Folgenden immer *menschliche* Hirnorganoide.

sich bislang zwar frühere Entwicklungsstadien partiell nachbilden, spätere Entwicklungsstadien – und damit auch zahlreiche erst spät im Leben auftretende neurodegenerative Prozesse – lassen sich dagegen bislang noch nicht abbilden.

Einer der Gründe für die Limitierung von Hirnorganoiden ist deren mangelnde Versorgung mit Nährstoffen. Dadurch, dass sie – im Unterschied zum menschlichen Gehirn – per se nicht an einen Blutkreislauf angeschlossen sind, kommt es nach einigen Monaten des Wachstums zu einer Unterversorgung und zum Absterben der nichtversorgten Zellen. Um eine Nährstoffversorgung zu ermöglichen, kann ein menschliches Hirnorganoid in das Gehirn eines Tieres, üblicherweise einer Maus, transplantiert werden.

Bei solchen Versuchen existieren allerdings einige natürliche Grenzen: So ist die Expansion von menschlichen Hirnorganoiden in einem Nagetier durch den anatomisch zur Verfügung stehenden Platz und die kurze Lebensspanne des Tieres begrenzt. Um eine längere Reifung zu ermöglichen, könnten Hirnorganoiden zwar theoretisch in das Gehirn eines großen, langlebigen Organismus, beispielsweise eines Hausschweins oder eines Primaten, transplantiert werden. Zudem ist es vorstellbar, ein Hirnorganoid bereits in einem sehr frühen Entwicklungsstadium in das Empfängertier zu transplantieren, wodurch eine deutlich stärkere Integration der menschlichen Zellen in die funktionellen Schaltkreise des Tiergehirns erfolgen könnte. Es ist zum jetzigen Zeitpunkt aber nicht absehbar, ob solche Experimente auch eine bessere Ausbildung struktureller und funktioneller Einheiten erlauben und welche Komplexität sowie Reifegrade der Zellen und Schaltkreise sich erreichen lassen würden.

Hirnorganoiden entwickeln sich in Kulturmedien, in denen Faktoren und Moleküle freier Diffusion, also einer nicht steuerbaren Durchmischung unterliegen. Zwar ordnen sich die Nervenzellen im Hirnorganoid ungefähr in der für das Gehirn typischen Schichtenarchitektur an, aber es fehlen die spezifischen Botenstoffe, die zu einer regionalen Spezifizierung führen würden. Zudem geht diese frühe Architektur *in vitro* mit der Zeit verloren. Obwohl sich die einzelnen Zellen in der auch für das fötale Gehirn üblichen Weise weiterentwickeln, erreicht das Hirnorganoid so nicht einmal annähernd die geordnete Struktur eines menschlichen Gehirns – und dieser Befund dürfte Bestand haben, selbst wenn in Zukunft Verfahren eingesetzt werden könnten, die eine geordnetere Entstehung von Hirnregionen erlauben sollten.

Darüber hinaus sind spezifische Sinneseindrücke innerhalb eines bestimmten Zeitfensters notwendig, um die funktionelle Mikroarchitektur der entsprechenden Gehirnregionen hervorzubringen. Solche Sinneseindrücke fehlen Hirnorganoiden bislang. Zwar könnten Hirnorganoiden künftig mit multiplen, zum Beispiel visuellen oder schmerzempfindlichen Sensoren und motorischen Effektoren ausgestattet werden. Die Frage, welche Reize Hirnorganoiden zukünftig aufnehmen könnten, ist allerdings von der nach der Verarbeitung dieser Reize zu trennen: So ist beispielsweise das Empfinden von Schmerz ein komplexer Vorgang, der *in vivo* eine Reihe unterschiedlicher Hirnareale involviert. Selbst wenn entsprechende Rezeptoren bei künftigen Hirnorganoiden vorstellbar sind, bedeutet dies also nicht, dass deshalb auch von einer Schmerzempfindung bei solchen Organoiden auszugehen wäre.

Ethische Aspekte

Die Herstellung und Beforschung dieser neuartigen Entitäten kann leicht Unbehagen und Sorge vor der Überschreitung ethisch formulierter Handlungsgrenzen wachrufen, geht es doch um solche Zellverbände, die das biologische Substrat des menschlichen Geistes bilden und auf höchst künstliche Weise instrumentalisiert werden. Hier gilt es einerseits den kategorischen Abstand zu erklären, der zwischen einem winzigen isoliert existierenden Hirnorganoid und einem im Körper integrierten Gehirn besteht. Andererseits sind die großen Potenziale dieser neuen Forschungsobjekte für das Verständnis und die Behandlung von Hirnfunktionen bzw. -störungen aus ethischer Sicht abzuwägen.

In der internationalen bioethischen Fachdebatte richtet sich die zentrale Frage darauf, ob und in welchem Maß menschliche Hirnorganoiden moralischen Schutzpflichten unterliegen oder in Zukunft unterliegen könnten: Müssen wir sie *um ihrer selbst willen* in irgendeiner Weise behandeln (Stichwort: moralischer Status)? Nach vorherrschender Meinung sind solche Schutzansprüche zumeist erst dann gegeben, wenn ein Organoid in jedenfalls minimaler Weise Bewusstsein bzw. Empfindungsfähigkeit (*sentience*) besäße – eine gegenwärtig nach allgemeinem Dafürhalten *eindeutig nicht* erfüllte Voraussetzung. Denn damit Funktionen ausgebildet werden können, die mit dem Attribut „bewusst“ belegt werden können, müssen die beteiligten biologischen Strukturen eine hinreichende Größe, Komplexität und Differenziertheit aufweisen, die bei der Herstellung von Hirnorganoiden gegenwärtig allerdings nicht annähernd erreicht werden.

Mit Blick auf zukünftige, möglicherweise viel komplexere Hirnorganoiden lässt sich die Frage nicht abschließend beantworten, wohl allerdings eine skeptische Prognose stellen. Umso wichtiger ist es aber, Möglichkeiten zur Identifizierung der Bewusstseins- und Empfindungsschwelle zu suchen – was sich als schwieriges Unterfangen darstellt. Denn trotz großer Fortschritte bei der Klärung der erforderlichen neurobiologischen Voraussetzungen bestehen nach wie vor tiefgreifende Wissenslücken sowie unterschiedliche Auffassungen über Varianten, Ausmaß und biologische Realisierung von Bewusstsein.

Eng verknüpft mit dem Problem eines möglichen Bewusstseins oder einer etwaigen Empfindungsfähigkeit von zukünftigen Hirnorganoiden und damit verbundenen Schutzpflichten ist die konkrete Frage, ob solche potenziell schmerzempfindlichen Hirnorganoiden gar nicht mehr oder aber doch unter strengen (tierschutzanalogen) Auflagen für wichtige Forschungsvorhaben genutzt werden dürften. Hier stehen ggf. weitere Debatten und Abwägungen an.

Juristische Einordnung

Gelegentlich wird dafür plädiert, jedenfalls weit entwickelten Hirnorganoiden einen vergleichbaren Schutzanspruch wie menschlichen Embryonen zuzusprechen. Sofern man die beginnende Entwicklung des Nervensystems als entscheidend für den Schutzanspruch des Embryos ansieht, liegt es tatsächlich nahe, weit entwickelte Hirnorganoiden Embryonen gleichzustellen. Da sich aber Hirnorganoiden anders als Embryonen nicht zu einem Organismus, also einem ganzheitlichen organischen Funktionssystem

oder gar zu einem Menschen entwickeln können, ist ein gleichartiger Schutz, wie er für Embryonen im Embryonenschutzgesetz (ESchG) vorgesehen ist, weder aus dem geltenden Recht ableitbar noch verfassungsrechtlich geboten. Hirnorganoiden *in vitro* können vermutlich allenfalls die Funktionen einzelner Hirnregionen nachbilden. Selbst wenn dies in Zukunft einmal anders sein sollte, gilt, dass der Mensch nicht auf einzelne Merkmale wie das Schmerzempfinden oder das Bewusstsein reduziert werden kann und ein verfassungsrechtlicher Schutzauftrag deshalb auch nicht an einzelne derartige Merkmale anknüpfen kann. Insgesamt ist selbst weit entwickelten Hirnorganoiden damit aus verfassungsrechtlicher Perspektive keinesfalls ein vergleichbarer Status wie Embryonen *in vitro* zuzuschreiben. Sie sind keine Rechtssubjekte, sondern Rechtsobjekte.

Der lebende Mensch hingegen ist Rechtssubjekt; sein Körper ist kein Rechtsobjekt, insbesondere keine eigentumsfähige Sache. Mit der Trennung einer organischen Struktur vom Körper unterfällt die nun selbstständige, nicht totipotente – also nicht zur Ausbildung eines autonomen Organismus fähige – Körpersubstanz dem Sachenrecht des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB). An ihr kann Eigentum bestehen. Wenn durch „Verarbeitung oder Umbildung eines oder mehrerer Stoffe [der Ausgangszellen] eine neue bewegliche Sache“ (§ 950 BGB) hergestellt wurde, erlangt die herstellende Forscherin oder der herstellende Forscher originär das Eigentum daran. Dies gilt auch, wenn es sich bei der neuen Sache um ein sogenanntes Organoid handelt.

Unabhängig von der Eigentumsfrage haben Menschen, deren Körperzellen für die Erzeugung einer neuen Entität verwendet werden sollen, ein mehr oder weniger starkes Entscheidungs- oder zumindest Mitbestimmungsrecht bezüglich der Verwendung dieser Zellen. Sofern die Spenderin oder der Spender zum Beispiel identifizierbar ist und damit Rückschlüsse aus dem Körpermaterial auf die spendende Person gezogen werden können, ist deren Recht auf informationelle Selbstbestimmung tangiert. Grundsätzlich muss die Spenderperson dann über die Verwendung angemessen aufgeklärt werden und ihr zustimmen. Zudem sind Datenschutzmaßnahmen sowie nach Möglichkeit die Anonymisierung beziehungsweise zumindest die Pseudonymisierung bei sicherer Verwahrung des entsprechenden Schlüssels erforderlich.

Für die Transplantation von menschlichen Hirnorganoiden in lebende Tiere existieren bisher keine speziellen Vorschriften, die über das Tierschutzgesetz hinausgehen würden. Für die Erzeugung und Verwendung von Mensch-Tier-Chimären werden jedoch verschiedentlich Ergänzungen des geltenden Rechts empfohlen, insbesondere im Hinblick auf die interdisziplinäre und fachliche Bewertung von entsprechenden Forschungsvorhaben durch fachkompetente Ethikkommissionen.

Schlussfolgerungen

Vor diesem Hintergrund kommen die Autorinnen und Autoren dieser Stellungnahme zu den folgenden Schlussfolgerungen:

1. Die Forschung an und mit Hirnorganoiden *in vitro* wirft als solche auf absehbare Zeit keine regulierungsbedürftigen ethischen und rechtlichen Fragen auf. Auch die Bedingungen, unter denen menschliche Zellen zur Erzeugung von Hirnorganoiden verwendet werden können, sind hinreichend reguliert.

2. Die Forschung *in vivo*, bei der Hirnorganoide aus menschlichen neuronalen Zellen in Tiere transplantiert werden, ist durch das Tierschutzgesetz (TierSchG) reguliert. Die nach dem Gesetz vorgesehenen Ethikkommissionen sollten für die Bewertung der hier thematisierten Forschung über Expertise auf dem Gebiet der Hirnforschung verfügen.
3. Die aktuellen Grenzen des Funktionspotenzials von Hirnorganoiden könnten sich aufgrund der Dynamik des Forschungsfeldes in Zukunft möglicherweise verschieben. Solche Entwicklungsmöglichkeiten und ihre ethische, rechtliche und gesellschaftliche Relevanz müssen (i) kontinuierlich sowie realistisch eingeschätzt und (ii) gegebenenfalls frühzeitig reguliert werden. Für den ersten Aspekt können nur die Verfahren der wissenschaftsinternen und wissenschaftsöffentlichen Diskussion in die Verantwortung genommen werden. Für den zweiten Aspekt könnten eines Tages Regulierungs- und Aufsichtsaufgaben erforderlich werden, die entsprechenden Gremien, beispielsweise nach dem Vorbild der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES), zu übertragen wären.

1 Einführung

Zellen *in vitro*, also in einer Petrischale wachsen zu lassen, ist eine weitverbreitete Technik in der Biologie. Mittlerweile können auf diesem Wege und in geeigneter Umgebung aus Stammzellen auch dreidimensionale Gewebestrukturen erzeugt werden, die die zelluläre Architektur und bestimmte funktionale Aspekte eines Organs imitieren. Diese Gebilde werden Organoide genannt, um ihre partielle Ähnlichkeit mit einem Organ zum Ausdruck zu bringen. Für die Definition eines Organoids sind verschiedene Merkmale wesentlich²: (i) seine Entstehung durch Selbstorganisation in einem Kulturmedium; (ii) das Durchlaufen bestimmter Entwicklungsstadien des modellierten Organs; (iii) die Entwicklung bestimmter, organspezifischer Teilfunktionen.

Derartige Organoide gibt es für verschiedene menschliche Organe, darunter auch für das menschliche Gehirn.

Box 1: Entwicklung von Organoiden aus Stammzellen³

Organoide werden aus Stammzellen hergestellt. Hierfür werden entweder adulte Stammzellen – also Stammzellen, die in fast allen Organen vorkommen – oder embryonale Stammzellen (ES-Zellen) beziehungsweise sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) verwendet. Adulte Stammzellen können durch verschiedene Proteine, sogenannte Wachstumsfaktoren, dazu gebracht werden, Selbstorganisationsprozesse zu durchlaufen, die der natürlichen Erneuerung eines Organs ähneln. ES- oder iPS-Zellen hingegen werden dazu gebracht, Prozesse der frühen Organentwicklung nachzubilden. In beiden Fällen entstehen Gewebekulturen, die wesentliche in einem Organ vorkommende Zellen in einer naturnahen dreidimensionalen Anordnung enthalten. Solche Organoide können manche Funktionen des entsprechend nachgebildeten Organs ausüben.

Hirnorganoiden bestehen aus Nerven- und Gliazellen, die aus ES- beziehungsweise iPS-Zellen gewonnen wurden, adulte Stammzellen kommen für die Nachbildung von Hirngewebe hingegen nicht infrage. Durch das Weglassen oder Hinzufügen bestimmter Faktoren können sich entweder hirnteilenspezifische Organoide, zum Beispiel Retina-, Mittelhirn- oder Vorderhirnorganoiden bilden, oder es entwickeln sich Hirnorganoiden, die aus verschiedenen hirnteilenspezifischen Strukturen bestehen. Die Entwicklung eines menschlichen Hirnorganoids ist dabei sehr zeitaufwendig: Die hier notwendigen Kultur- und Entwicklungsprozesse entsprechen der Zeitskala der menschlichen Entwicklung. Das bedeutet, dass sich die Zellen in Organoiden im Laufe von Wochen und Monaten teilen und spezialisieren, wobei sie komplexe Strukturen bilden können.

Auf diese Weise lassen sich frühe Entwicklungsstadien des menschlichen Hirngewebes partiell nachbilden, spätere Entwicklungsstadien sind dagegen bislang nicht modellierbar.

² Baertschi et al. (2020), S. 3.

³ Siehe zu Organoiden allgemein Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der BBAW und German Stem Cell Network (GSCN) (2020).

Bis heute sind grundlegende Entwicklungsprozesse und Funktionsmechanismen des menschlichen Gehirns nicht in Gänze verstanden. Damit fehlen zugleich allerdings wichtige Voraussetzungen, um zahlreiche neurologische und psychiatrische Erkrankungen behandeln zu können. Obwohl viele Funktionen des menschlichen Gehirns im Tiermodell untersucht werden können, gibt es doch grundlegende Eigenschaften, die einzigartig für die menschliche Gehirnfunktionalität sind und daher nur in humanen Modellen – den sogenannten Hirnorganoiden – nachgebildet werden können.

Hirnorganoiden sind gewissermaßen ein zellbiologisches Fenster, das neue Einblicke in die Entwicklung des menschlichen Gehirns und in die Entstehung organspezifischer Erkrankungen verspricht. Auch die Wirkung von Medikamenten, Giftstoffen oder Krankheitserregern (Pathogene) auf menschliche Gehirnzellen und die Gehirnentwicklung kann mithilfe von Hirnorganoiden untersucht werden.⁴ Beispielsweise konnten an Hirnorganoiden der kausale Zusammenhang zwischen einer Zika-Virus-Infektion und der Entstehung einer Mikrozephalie beim menschlichen Fötus gezeigt, die zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen aufgeschlüsselt sowie behandlungsrelevante Arzneimittel getestet werden.

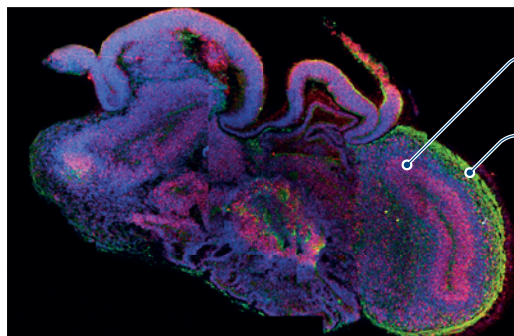
Ein Hirnorganoid enthält die individuellen genetischen Informationen des Menschen, von dem die Zellen stammen. Die Herstellung patientenspezifischer Hirnorganoiden verspricht damit auch Fortschritte in der sogenannten Präzisionsmedizin⁵, insbesondere mit Blick auf eine möglichst passgenaue Behandlung mit Medikamenten. Darüber hinaus könnten patientenspezifische Hirnorganoiden helfen, auch die betreffenden Krankheitsmechanismen besser zu verstehen.

4 In mehreren Studien wurden Hirnorganoiden verwendet, um die Ursachen von neurologischen Entwicklungsstörungen besser zu verstehen. Dazu zählt die Modellierung der Lissenzephalie, der genetisch bedingten Mikrozephalie, der Mikrozephalie als Folge einer Zikavirusinfektion, der Makrozephalie, des Timothy Syndroms (eine schwere neurologische Entwicklungskrankheit, gekennzeichnet durch eine L-Typ-Kalziumkanal-Mutation) oder einer pränatalen Drogenexposition.

5 Die *Präzisionsmedizin* ist auch bekannt unter den Begriffen *Personalisierte* oder *Individualisierte Medizin* und berücksichtigt die einzigartigen Eigenschaften eines jeden Menschen. Auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten ausgerichtete Diagnostik- und Therapieverfahren sollen die Effektivität medizinischer Behandlungen steigern und zugleich unerwünschte Wirkungen vermeiden.

Hirn-Organoid

Hirnorganoid entstehen aus humanen embryonalen oder induziert pluripotenten Stammzellen, die durch pharmakologische und elektrische Stimulationen dazu gebracht werden, sowohl Neuronen als auch Gliazellen zu bilden. Letztere bilden das Stützgerüst für die Neuronen und isolieren sie elektrisch gegeneinander, tragen aber über die Ausschüttung von Hirnbotschaften wie Glutamat auch zur Weiterleitung von Signalen bei.



Vorläuferzellen in der sogenannten Ventrikulärzone (rot)

ausdifferenzierte Nervenzellen (Grün)

Unterschiedliche Zelltypen (jeweils farblich markiert) ordnen sich durch Selbstorganisation in einem Hirnorganoid zu geordneten Strukturen an. Diese ähneln der Schichtstruktur des menschlichen Großhirns.

Die Entwicklung eines Hirnorganoids vollzieht die wichtigsten Schritte der menschlichen Gehirnentwicklung nach. Zunächst aggregieren kultivierte Stammzellen in einem Kulturgefäß und bilden die drei verschiedenen Zellschichten, die so genannten Keimblätter der frühen Embryonalentwicklung aus (Ektoderm, Mesoderm, Endoderm). Durch spezielle Kulturmedien werden die Stammzellen dazu gebracht, nur das so genannte Neuroektoderm auszubilden, also die Region, aus der bei Embryonen

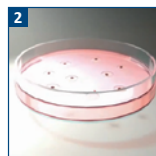
das Gehirn entsteht. Die Aggregate dieser Vorläuferzellen werden anschließend in sogenanntes Matrigel eingebettet, eine gallertartige Substanz, die die embryonale Umgebung nachbildet. Dort ordnen sich die Vorläuferzellen an wie im sich entwickelnden Gehirn. Sie bilden Nervenzellen aus und erzeugen dreidimensionale Strukturen, die denen eines menschlichen Gehirns ähneln.



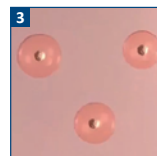
Einige tausend Stammzellen werden in ein Kulturgefäß pipettiert, wo sie absinken.



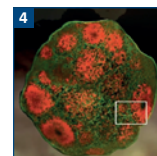
Die Stammzellen aggregieren zu sogenannten „embryoid bodies“, Zellklumpen die die ersten Schritte der Embryonalentwicklung durchlaufen.



Einzelne „embryoid bodies“ werden in Matrigel eingebettet.



Eingebettet in Matrigel wachsen die Organoid in einer Zellkulturschale unter ständigem leichtem Schütteln heran.



Die Zellen ordnen sich an wie im Gehirn und bilden Hohlräume (Ventrikel), eine Vorläuferschicht (rot) und Nervenzellen (grün).

Abbildung 1: Übersicht über Aufbau und Herstellung von Hirnorganoiden.⁶

⁶ Quelle der mikroskopischen Abbildung in der Mitte: Lancaster et al. (2013).
Quelle der Grafiken 1a bis 4: Tibor Kulcsar und Jürgen Knoblich, IMBA.

Vor allem in der Anfangsphase der Hirnorganoidforschung war in Presseberichten häufig irreführend von „Minigehirnen“ (englisch: *mini brains*) die Rede.⁷ Dieser Begriff suggeriert, ein Hirnorganoid sei die miniaturisierte Variante eines menschlichen Gehirns, das zu kognitiven Prozessen fähig wäre. Das ist nicht der Fall, wie in Kapitel 2 ausführlich beschrieben wird. Zudem verlieren Hirnorganoiden im Laufe ihrer Entwicklung nach Aussehen und Aufbau jegliche Ähnlichkeit mit einem Gehirn. Insofern führt der Begriff des Minigehirns zu falschen Vorstellungen und Erwartungen. Um hier präziser zu sein, lautet ein alternativer Vorschlag, von „zerebralem Organoid“ zu sprechen. Das ist zwar in der Tat exakter, der Begriff ist aber auch weniger zugänglich; seine Verwendung könnte somit die öffentliche Diskussion erschweren. Darum wird in dieser Stellungnahme der Begriff „Hirnorganoid“ verwendet.

Die Nachbildung menschlicher Gehirnstrukturen und die Forschung an ihnen werfen gleichwohl ethische Fragen auf, von denen viele bereits während der vergangenen Jahrzehnte in anderen bioethischen Debatten verhandelt wurden. Wichtige ethische Fragen in diesem Zusammenhang lauten: Wie weit sollte die Entwicklung von Hirngewebe *in vitro* gehen, und gibt es ethische Grenzen, die nicht überschritten werden sollten? Sind Hirnorganoiden grundsätzlich oder ab einer bestimmbar Phase ihrer Entwicklung schützenswert? Besteht die Möglichkeit, dass entsprechende Zellkulturen ethisch relevante Eigenschaften menschlicher Individualität entwickeln und folglich nach rechtlichen und ethischen Gesichtspunkten schützenswert wären? Und bedrohen Forschung und Umgang mit Hirnorganoiden Schützenswertes in der Gesellschaft? Auf diese und weitere Fragen wird in Kapitel 4 eingegangen.

⁷ Siehe die Nachweise bei Taupitz (2021).

2 Hirnorganoide – Grundlagen und Anwendungsbereiche

2.1 Was kann in Hirnorganoiden modelliert werden – und was nicht?

2.1.1 Neuronale Netzwerke

Das menschliche Gehirn enthält ungefähr 86 Milliarden Neuronen,⁸ die in außerordentlich komplexen Netzwerken organisiert sind. Solche Netzwerke entstehen durch die Verknüpfung dünner, stark verzweigter Nervenzellfortsätze, sogenannter Axone und Dendriten (siehe Abbildung 2).⁹ Jede einzelne Nervenzelle bildet über ihr Axon Kontakte zu circa 1.000 anderen Nervenzellen. Diese neuronalen Kontaktzonen werden Synapsen genannt; sie dienen der Weitergabe von Informationen zwischen den Neuronen. Die Synapse kann somit als kleinste funktionelle Einheit des Gehirns angesehen werden. Das menschliche Gehirn enthält die enorme Anzahl von bis zu 100 Billionen Synapsen – eine Zahl, die etwa tausendmal höher ist als die Zahl der Sterne in unserer Galaxie.

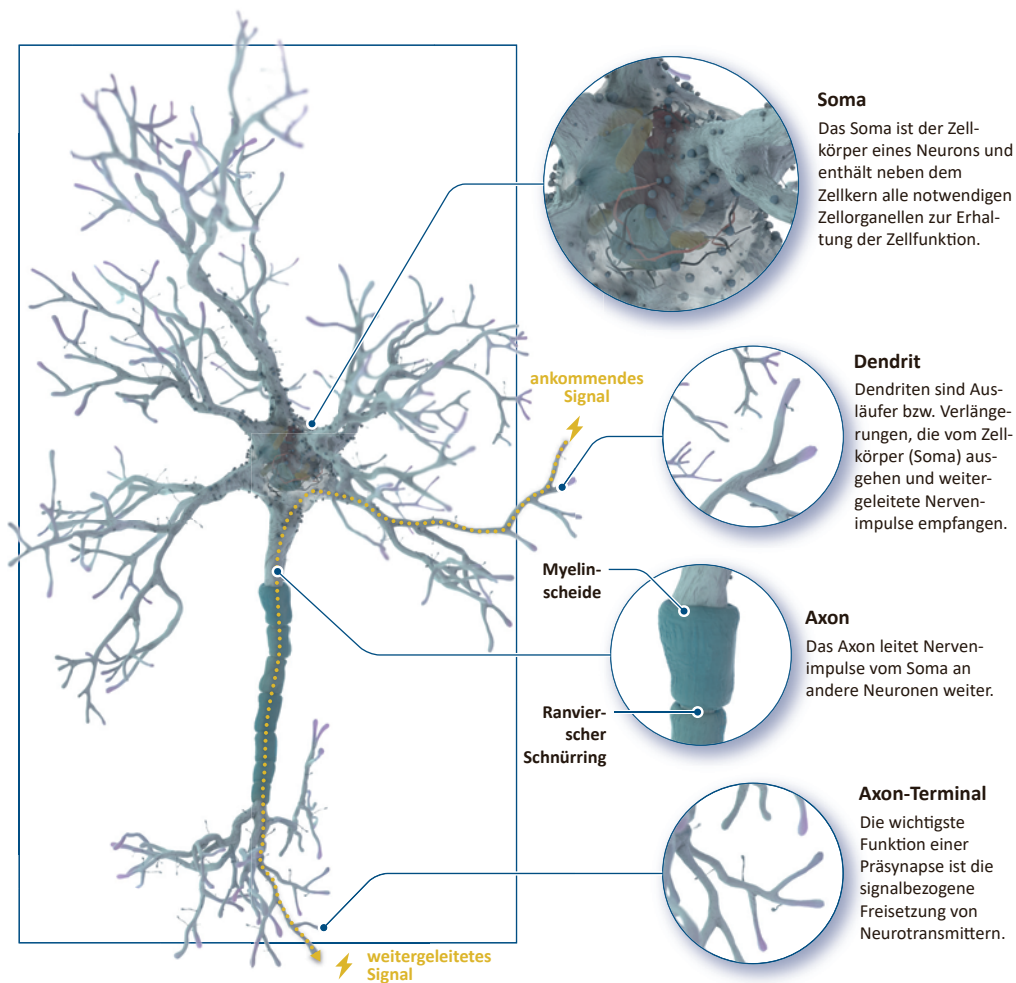


Abbildung 2: Aufbau und Funktion einer Nervenzelle.

⁸ Herculano-Houzel (2009).

⁹ Ihr Durchmesser beträgt rund 50 bis 300 Nanometer. Vgl. Braitenberg & Schüz (2014); Helmstaedter (2013); Motta et al. (2019).

Box 2: Erregende und hemmende Synapsen in der Großhirnrinde

Das menschliche Gehirn lässt sich in verschiedene Regionen einteilen; hierzu gehören das Großhirn, das Zwischenhirn, das Kleinhirn und der Hirnstamm.

In der menschlichen Großhirnrinde (Kortex) sind circa 75 bis 80 Prozent der Nervenzellen erregend und circa 20 bis 25 Prozent hemmend.¹⁰ Die hemmenden Nervenzellen (Interneuronen) bilden in Säugetieren hochspezifische synaptische Kontakte aus, die auf bestimmte Regionen der verknüpften Nervenzellen spezialisiert sind.¹¹ Hemmende Nervenzellen haben vielfältige Funktionen, beispielsweise bei der Verhinderung epileptischer Hirnaktivität,¹² der Sinnesverarbeitung im visuellen System¹³ und der zeitlich präzisen Synchronisierung der Hirnaktivität.¹⁴ Es gibt zudem Hinweise dafür, dass ihre Funktion für effizientes Lernen¹⁵ entscheidend sein könnte. Und sie spielen eine ebenso wichtige Rolle bei der Informationsverarbeitung wie die erregenden Neuronen. Eine zentrale Forschungshypothese lautet schließlich, dass die fehlerhafte Balance zwischen erregender und hemmender synaptischer Aktivität eine Ursache für neuropsychiatrische Erkrankungen sein könnte.¹⁶

Das gegenwärtige Wissen zur Informationsverarbeitung in Neuronen stammt zu großen Teilen aus tierexperimentellen Studien. Die Frage, inwieweit sich diese Ergebnisse direkt auf den Menschen übertragen lassen, ist Gegenstand zahlreicher Studien. Obwohl Synapsen stets aus nahezu gleichen Komponenten aufgebaut sind, unterscheiden sich sowohl die Synapsen aus verschiedenen Gehirnregionen als auch die verschiedener Spezies.¹⁷

Entscheidend für die Verarbeitungsleistung des Gehirns sind seine elektrochemischen Signalleitungseigenschaften – also seine neuronale Aktivität –, das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen und die Komplexität der Zellverbindungen (siehe Abbildung 3). Komplexe neuronale Netzwerke entstehen beim Menschen schon früh in der Entwicklung. Sie werden sowohl genetisch als auch über sensorische Signale durch Umwelteinflüsse strukturiert.¹⁸ Bereits im Mutterleib reagieren Föten zum Beispiel auf Klänge, Berührungen und Lageveränderungen, wobei sich ihr Gehirn im Zuge der Verarbeitung solcher Reize zunehmend strukturiert und das Zusammenspiel von Aktion und Reaktion immer ausgereifter wird. So entstehen im menschlichen Gehirn im Laufe der Entwicklung umfangreiche neuronale Netzwerke, die Informationen speichern, verarbeiten und mit bestehenden Informationen verknüpfen.

¹⁰ Beaulieu et al. (1992); Hornung & Tribolet (1994).

¹¹ Kubota et al. (2016).

¹² Farrell et al. (2019).

¹³ Ferster & Miller (2000).

¹⁴ Pouille (2001); Wehr & Zador (2003).

¹⁵ Letzkus et al. (2011).

¹⁶ Cline (2005); Marín (2012); Rubenstein & Merzenich (2003); Selten et al. (2018).

¹⁷ Beaulieu-Laroche et al. (2018); Beed et al. (2020); Benavides-Piccione et al. (2019).

¹⁸ Power et al. (2010); Vogel et al. (2010).

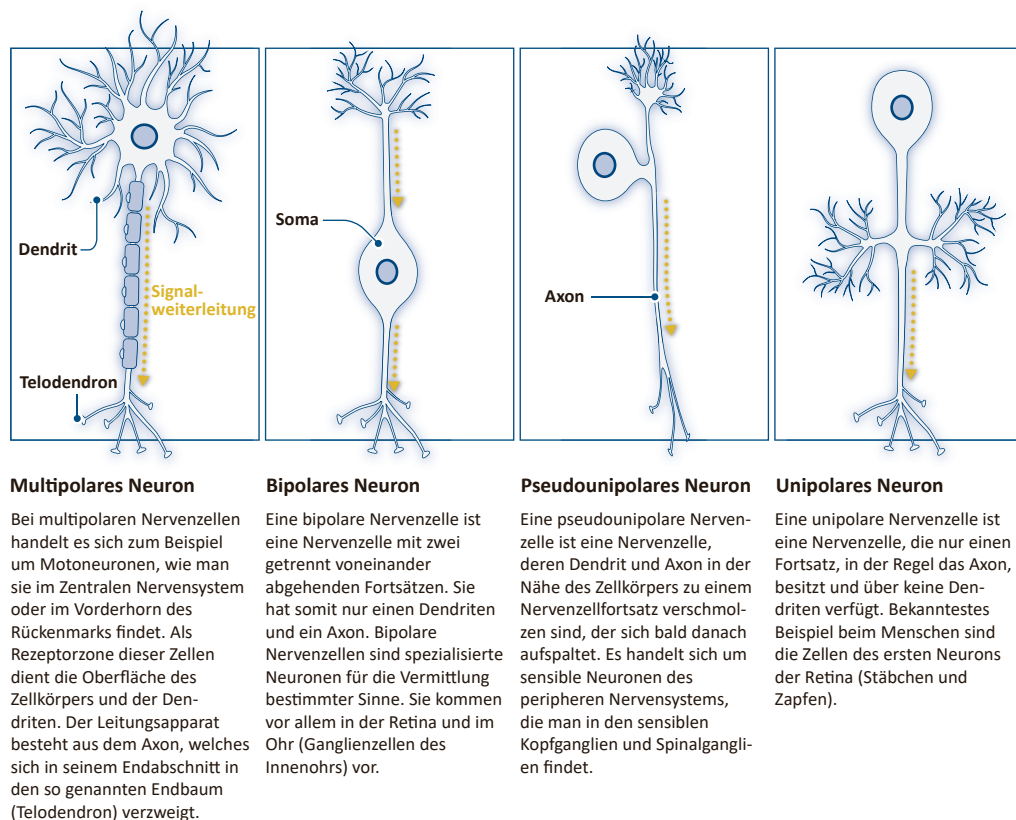


Abbildung 3: Übersicht über unterschiedliche Nervenzelltypen des menschlichen Körpers.

In Hirnorganoiden konnten bisher Vermehrung, Wachstum und geordnete Positionierung von Nervenzellen sowie die Ausbildung von Nervenfasern beobachtet werden. Die in den Organoiden entstehenden Neurone verhalten sich nach bisheriger Studienlage in Bezug auf ihre biochemischen, morphologischen und physiologischen Eigenschaften ähnlich wie Neurone im menschlichen Gehirn. Allerdings wurden im Vergleich zur Hirnentwicklung *in vivo* erhöhte Glykolyse (Abbau von Zucker zur Energiegewinnung), Stress und Apoptose (gesteuerter Zelltod) beobachtet.¹⁹ Dies resultiert wahrscheinlich aus den Kulturbedingungen der Hirnorganoide, zum Beispiel dem atmosphärischen Sauerstoffgehalt, der sich von den natürlichen Bedingungen der menschlichen Hirnentwicklung unterscheidet. Überdies ist die Spezifität zellulärer Untertypen, insbesondere der hoch spezialisierten Typen der Interneurone (hemmende Nervenzellen), bei Hirnorganoiden nicht so ausgeprägt, mit problematischen Folgen für die weitere Reifung dieser Zellen. Es zeigen sich zudem Fehlregulationen der Reifungsprogramme von Vorläuferzellen in Organoiden.²⁰

Es ist bislang nicht abzusehen, ob die Nervengewebsstruktur in Hirnorganoiden jemals die Dichte und die Komplexität menschlicher Gehirne erreichen kann – derzeit ist die Dichte neuronaler Fortsätze und Synapsen deutlich geringer. Ebenso ist nicht bekannt, ob und inwieweit die lokalen Schaltkreise in den Organoiden strukturelle Ähnlichkeiten mit denen von Tier- und Menschengehirnen haben. Zwar geht ein Hirnorganoid bei einer Transplantation in das Gehirn eines Tieres oder bei der Kombination mit anderen Organoiden im Labor weiter reichende Verbindungen mit dem Gewebe des Wirtes be-

¹⁹ Mostajo-Radji et al. (2020).

²⁰ Andrews & Kriegstein (2022).

ziehungsweise der Teilorganoide ein; der tatsächliche Grad der Präzision solcher Verbindungen ist bislang aber unklar.²¹

Für alle höheren Funktionen des Nervensystems im lebenden Organismus kommt es entscheidend auf die spezifische Verschaltung der einzelnen Neuronen innerhalb des Netzwerks an. Ob Neurone in Hirnorganoiden vergleichbar komplexe und plastische Verbindungen herstellen können, um Schaltkreise zu schaffen, wie sie im menschlichen Gehirn zu finden sind, oder ob sie sich nur zufällig miteinander verbinden, ist allerdings auch noch nicht bekannt. Aktuell fehlen Hirnorganoiden zudem die Sinnesinformationen, was überdies dazu beiträgt, dass im Hirnorganoid keine mit dem fötalen Gehirn vergleichbare komplexe Entwicklung durchlaufen wird.

Neurone in zweidimensionalen Zellkulturen, die aus humanen Stammzellen entwickelt wurden, zeigen bei elektrophysiologischen Messungen zwar eine robuste synaptische Aktivität,²² sie erreichen aber häufig nicht die gleiche elektrophysiologische Komplexität wie Neurone bei der natürlichen Entwicklung *in vivo*.

Im Gegensatz zum menschlichen Gehirn, das über eine geeignete Gewebeumgebung (unter anderem extrazelluläre Matrix, Gliazellen etc.) verfügt und in dem sich Neurone über einen langen Zeitraum entwickeln können, lassen sich solche Umgebungsbedingungen und Entwicklungszeiträume in zweidimensionalen Zellkulturen so nicht nachbilden. Dies könnten Gründe für die weniger ausgeprägte Komplexität in zweidimensionalen Zellkulturen sein.

Dreidimensionale Hirnorganoide dagegen entwickeln zwar eine komplexe Organisation, die eine längere Kulturdauer ermöglicht und damit auch eine längere neuronale Reifung unterstützt; verschiedene Studien haben darüber hinaus zudem elektrisch aktive Zellen nachweisen können,²³ die in koordinierter Weise interagieren sowie an- und abschwellige Pulse neuronaler Aktivität zeigen.²⁴ Unbekannt ist allerdings auch hier wiederum der Grad der Komplexität der neuronalen Aktivität, die in Hirnorganoiden erreicht werden kann. Zudem ist unklar, ob die elektrophysiologischen Eigenschaften vernetzter Neurone im Hirnorganoid denen des sich entwickelnden menschlichen Gehirns tatsächlich gleichen. Elektrophysiologische Studien haben gezeigt, dass neuronale Netzwerke in Hirnorganoiden selbstorganisierte Aktivitätsmuster entwickeln können, die denen während der normalen Hirnentwicklung ähneln;²⁵ zudem nimmt ihre elektrische Aktivität im Laufe der Zeit zu und wird komplexer.²⁶ Ob diese Reifung der Hirnorganoide allerdings auch wirklich die normale menschliche Gehirnentwicklung widerspiegelt, müssen weitere Forschungen klären.

Auch wenn Hirnorganoide heute also weit davon entfernt sind, das menschliche Gehirn adäquat nachzubilden, gibt es doch bereits vielversprechende Beobachtungen von zellulären Prozessen, die für Lernfunktionen und Gedächtnisbildung notwendig sind.²⁷

²¹ Dong et al. (2021); Marton & Paşca (2020).

²² Kirwan et al. (2015); Shi et al. (2012).

²³ Paşca et al. (2015); Watanabe et al. (2017).

²⁴ Trujillo et al. (2019); Samarasinghe et al. (2021).

²⁵ Mansour et al. (2018); Monzel et al. (2017); Quadrato et al. (2017); Trujillo et al. (2019).

²⁶ Trujillo et al. (2019).

²⁷ Zafeiriou et al. (2020).

Damit liefern Hirnorganoide nicht nur neue Einblicke in die frühe Gehirnentwicklung, sondern eignen sich möglicherweise auch zur Erforschung von pathologischen Mechanismen, die für den Verlust von Lernfähigkeit und Gedächtnis bei neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle spielen.

2.1.2 Gliazellen

Gliazellen sind per Definition alle Zellen in Gehirn und Rückenmark, die keine Nervenzellen sind – mit Ausnahme der Blutgefäße. Sie üben eine Reihe von Funktionen aus: Einige Gliazellen, die sogenannten Oligodendrozyten, regulieren beispielsweise die Nervenleitgeschwindigkeit durch Bildung isolierender Fettschichten (Myelin); andere, die sogenannten Mikrogliazellen, entfernen Eiweißaggregate oder tote Zellen und übernehmen im Nervengewebe die Abwehrfunktionen des Immunsystems.

Auch innerhalb der verschiedenen Klassen von Gliazellen gibt es eine große Vielfalt von Zelltypen, die erst in den letzten Jahrzehnten entdeckt wurde und die nach wie vor Gegenstand der Forschung ist. Diese Vielfalt trägt wohl dazu bei, dass Gliazellen ganz wesentlich für die Informationsverarbeitung im Gehirn sind. Die meisten der unzähligen neuronalen Kontaktstellen im Gehirn sind von Gliazellen umgeben, die die synaptische Übertragung aktiv mitregulieren und beeinflussen. Auch die Isolierungsschichten der Nervenzellfortsätze (Axone) tragen durch ihre Dicke und die Länge der Isolierungen (Myelinisierung) entscheidend zu hoch spezialisierten Verarbeitungseigenschaften, zum Beispiel im Hörsystem, bei.²⁸

In Hirnorganoiden konnte bislang die Bildung einiger Gliazelltypen (Astrozyten, Oligodendrozyten)²⁹ nachgewiesen werden, ebenso die Isolierung von Nervenzellfortsätzen.³⁰ Längere Entwicklungszeiträume und der differenziertere Einsatz von Signalmolekülen erlauben bereits heute, Organoide bestimmter Hirnregionen oder neuronale Schichten einer Hirnregion³¹ nachzubilden, die dann hirnregionenspezifische Gliazellen hervorbringen können. So konnten an Hirnorganoiden mittlerweile die Wirkungen bestimmter Arzneimittel auf Gliazellen,³² Fehlfunktionen von Gliazellen in Modellen der Frontotemporalen Demenz (Morbus Pick)³³ und radiale Gliazellen als Ursachen neuroentwicklungsbiologischer Fehlbildungen untersucht werden.³⁴ Gliazellen spielen zudem eine wichtige Rolle als Teil der Barriere an der Blut-Hirn-Schranke. Auch zur Untersuchung dieser Funktionen wurden bereits Organoidmodelle entwickelt.³⁵

Gleichwohl gilt auch hier: Es lassen sich wohl frühe Entwicklungsstadien partiell nachbilden, wohingegen spätere Entwicklungsstadien, beispielsweise diejenigen, die erst ab der späten Schwangerschaft durchlaufen werden, bislang nicht modelliert werden können.

²⁸ Ford et al. (2015); Stange-Marten et al. (2017).

²⁹ Dezone et al. (2017); Marton et al. (2019); Yakoub (2019).

³⁰ James et al. (2021); Shaker et al. (2021).

³¹ Qian et al. (2020).

³² Dang et al. (2021).

³³ Szabó et al. (2021).

³⁴ Kim et al. (2021).

³⁵ Bergmann et al. (2018); Nzou et al. (2020).

2.1.3 Vaskularisierung

Neben verschiedenen Gliazelltypen fehlen in gegenwärtig verwendeten Hirnorganoiden auch andere nichtneuronale, natürlicherweise im Gehirn vorkommende Zellpopulationen, insbesondere die Blutgefäße bildenden Endothelzellen. Ohne ein Gefäßsystem und eine stabile Blut- und Nährstoffversorgung sind Größenwachstum und Entwicklungsfähigkeit der Hirnorganoiden stark eingeschränkt. Entsprechend kommt es mit Größenzunahme eines Hirnorganoids oftmals zur Ausbildung zentral gelegener nekrotischer, also absterbender Areale und zellulärer Stressphänomene.³⁶ Die begrenzte Entwicklungsfähigkeit, die in solchen Prozessen zum Ausdruck kommt, schränkt allerdings die Modellierung späterer Entwicklungsstadien in Hirnorganoiden stark ein, was insbesondere die Erforschung von spät im Leben auftretenden, neurodegenerativen Erkrankungen erschwert.

Ein Ansatz, der eine Vaskularisierung, also die Blut- und Nährstoffversorgung eines Hirnorganoids, längerfristig ermöglichen kann, ist die Transplantation von menschlichen Hirnorganoiden in das Gehirn erwachsener Mäuse.³⁷ Die bislang vorliegenden Studien haben gezeigt, dass transplantierte Hirnorganoiden mehr als ein halbes Jahr im Mausgehirn erhalten werden können. Dabei werden die implantierten Hirnorganoiden von Gefäßen des Empfängertiers vaskularisiert, also mit Blutgefäßen vernetzt und anschließend versorgt³⁸ (siehe auch Kapitel 2.2.5). Die Vaskularisierung erfolgt spontan über das Gefäßsystem des Transplantatempfängers. Sie kann auch durch vorherige Implantation von Gefäßzellen in das Hirnorganoid oder durch deren Induktion über entsprechende Proteine, sogenannte Transkriptionsfaktoren, unterstützt werden. Ein solches Vorgehen *in vitro* kann mögliche Schädigungen des Nervengewebes aufgrund von Sauerstoffmangel reduzieren und zu einer besseren Entwicklung des Organoids führen.³⁹

Box 3: Transplantation von Hirnorganoiden und Entstehung von Chimären

Die Verpflanzung von Zellen oder Gewebe einer bestimmten Spezies in den Organismus einer anderen Spezies ist mittlerweile ein gängiges Verfahren in der biologischen und biomedizinischen Forschung. Nach einer sehr breiten wissenschaftlichen Definition werden alle Resultate solcher Experimente – also Organismen mit Zellen verschiedener Spezies – als Interspezieschimären („Mischwesen“) bezeichnet.⁴⁰ Nach diesem Begriffsverständnis entsteht also auch durch die Transplantation eines menschlichen Hirnorganoids in den Organismus eines Versuchstieres eine Mensch-Tier-Chimäre.

In neueren Stellungnahmen zu diesem Forschungsfeld wird hingegen nur die speziesübergreifende Verpflanzung von Zellen oder Gewebe in den *embryonalen* Organismus einer anderen Spezies als Chimärenherstellung bezeichnet.⁴¹ Solche Experimente führte bereits die Embryologin Hilde Mangold in den 1920er Jahren durch, als sie embryonales Gewebe einer Molchart in Embryonen einer anderen Molchart transplantierte. Mit diesen damals bahnbrechenden, weil artübergreifenden, Experimenten konnte erkannt werden, welche Strukturen sich aus dem Spendergewebe und welche sich aus dem Wirtsgewebe entwickelt hatten.⁴²

³⁶ Bhaduri et al. (2020); Qian et al. (2019).

³⁷ Daviaud et al. (2018); Mansour et al. (2018).

³⁸ Mansour et al. (2018); Shi et al. (2020).

³⁹ Cakir et al. (2019); Shi et al. (2020).

⁴⁰ Siehe ICSSR (2021), S. 79.

⁴¹ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine & Committee on Ethical, Legal, and Regulatory Issues Associated with Neural Chimeras and Organoids (2021), S. 2.

⁴² Spemann & Mangold (1924).

Ob nun streng oder weit definiert, die Rede von den „Chimären“ ist im bioethischen Kontext und in der öffentlichen Wahrnehmung nicht unproblematisch, denn sie berührt unmittelbar kulturgeschichtlich tief verankerte Vorstellungen von unheimlichen Mensch-Tier-Mischwesen. Umso wichtiger ist es daher, transparent, präzise und differenziert darzulegen, um welche Empfängertiere, um welche Entwicklungsstadien, um welche Art von funktionaler Integration und damit schließlich auch um welche phänotypischen Veränderungspotenziale es bei der Transplantation eines Organoids jeweils geht.⁴³

Die zum Zweck der Hirnorganoid-Vaskularisierung vorgenommenen Verpflanzungsexperimente jedenfalls sind – nach gegenwärtigem Kenntnisstand – gänzlich frei von Vermenschlichungspotenzialen für die Empfängertiere.

Trotz der insgesamt noch geringen Zahl von Transplantationsstudien zeigen die bisher verfügbaren Daten, dass eine Vaskularisierung und damit eine Blutversorgung transplantierter Hirnorganoide grundsätzlich möglich ist. Zudem konnte bereits nachgewiesen werden, dass mithilfe einer solchen Vaskularisierung *in vitro* auftretende Versorgungsdefizite innerhalb der Hirnorganoide reduziert werden können.⁴⁴

Für den Schutz des Gehirns und des gesamten zentralen Nervensystems vor Schadstoffen, die im Blutkreislauf zirkulieren, ist eine funktionelle Blut-Hirn-Schranke essenziell. In Hirnorganoiden ließen sich nach Induktion von Endothelzellen *in vitro* Merkmale einer solchen Blut-Hirn-Schranke nachweisen. Ob und inwieweit auf diese Weise prävasikularisierte menschliche Hirnorganoide im Nagetiergehirn auch tatsächlich eine funktionsfähige Blut-Hirn-Schranke ausbilden, ist bislang nicht geklärt. Frühere Studien haben allerdings gezeigt, dass nach der Transplantation von neuronalen Vorläuferzellen einer Nagetierart ins Gehirn eines anderen Individuums derselben Art die Blut-Hirn-Schranke grundsätzlich wiederhergestellt werden kann.⁴⁵

Alternativ zur Vaskularisierung könnte die Nährstoffversorgung von Hirnorganoiden mithilfe verschalteter Organoiden verschiedener Organsysteme (*Organ-on-a-chip*-Technologie) und künstlicher Gefäßnetzwerke ermöglicht werden, die Flüssigkeiten transportieren.⁴⁶

All diese Entwicklungen stellen wichtige Grundlagen für die Ausreifung und Stabilisierung von Hirnorganoiden über längere Zeiträume dar, was insbesondere für die Modellierung von Entwicklungs- und Krankheitsprozessen auch jenseits früher Embryonalstadien wichtige Voraussetzungen wären.

2.1.4 Expansion und Faltung der Großhirnoberfläche

Das Gehirn ist in unterschiedliche Areale unterteilt, die sich im Laufe der Evolution in verschiedenen Zeiträumen entwickelt haben. Sprache, Gedächtnis, Lernen, Denken, Vorstellungskraft, Bewusstsein – diese geistigen Funktionen schreibt die Forschung vor allem der Großhirnrinde (Kortex) zu, dem evolutionär gesehen jüngsten Teil des menschlichen Gehirns. Die Großhirnrinde ist diejenige Hirnregion, die während der

⁴³ In diese Richtung argumentierte schon der Deutsche Ethikrat (2011). Aktuell und systematisch zur normativen Beurteilung und Regulierung von Chimärenforschung siehe Hyung et al. (2021).

⁴⁴ Bhaduri et al. (2020).

⁴⁵ Brandner et al. (1998).

⁴⁶ Browne et al. (2021); Shirure et al. (2021).

Evolution besonders große Veränderungen erfahren hat, was beim Primaten – vor allem beim Menschen – auf eine starke Vergrößerung und eine gesteigerte Komplexität der Verschaltung hinauslief.⁴⁷ Im Vergleich zu unseren nächsten Verwandten im Tierreich, den Schimpansen, deren Erbgut je nach Berechnungsmodus zu 96 bis 99 Prozent mit dem menschlichen Genom identisch ist, hat sich die Größe des menschlichen Neokortex, dem evolutionsbiologisch jüngsten Teil der Großhirnrinde, fast verdreifacht.⁴⁸ Einer der Gründe für diese Volumenzunahme ist die Tatsache, dass das menschliche Gehirn über mehr Stammzellen verfügt als weniger komplexe Gehirne und diese neuronalen Vorläuferzellen auch mehr Teilungszyklen durchlaufen. Dadurch werden mehr Neurone und Gliazellen gebildet. Die Folge ist eine exponentielle und raumgreifende Zunahme der neuronalen Verbindungen.

Insbesondere große Gehirne, wie sie bei vielen Säugetieren üblich sind, zeichnen sich zudem dadurch aus, dass ihre Großhirnrinde gefaltet ist. Neben der hierdurch möglichen Vergrößerung der Oberfläche führt die Faltung auch dazu, dass die Länge der axonalen Verbindungen zwischen den Rindenarealen verringert werden kann. Regionen, die intensiv miteinander kommunizieren und entsprechend stark verbunden sein müssen, können einander durch Faltung angenähert werden. Die Faltungsmuster spiegeln deshalb zu einem gewissen Grad die Verbindungsarchitektur der Großhirnrinde wider und weisen artspezifische Merkmale auf. Es besteht aber keine einfache Beziehung zwischen dem Faltungsgrad der Großhirnrinde und der Differenziertheit von Hirnleistungen. Faltenlose (*lissenzephal*) Gehirne finden sich bei Nagern, aber auch bei kleinen Primaten wie den vornehmlich im Amazonasbecken beheimateten Marmosetten (Büscheläffchen). Elefantengehirne oder Delfingehirne wiederum weisen wesentlich mehr Hirnwindungen auf als das menschliche Gehirn. Entscheidend für die Leistung des Gehirns aber ist die Komplexität der Verbindungsarchitektur. Entwicklungsstörungen, die zu einer starken Verminderung des Volumens der Großhirnrinde und der Zahl axonaler Verbindungen führen, haben zur Folge, dass auch beim menschlichen Gehirn die Faltung ausbleibt. Solche Pathologien werden unter dem Begriff der Lissenzephalie zusammengefasst und treten unter anderem nach Infektionen mit dem Zika-Virus auf. Sie gehen mit abnormen Verschaltungsmustern und verminderten Hirnleistungen einher.

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass die Faltung der Großhirnrinde auf einem komplexen Zusammenspiel zwischen ihrer Größe, ihrer Dicke, der Zahl der verschiedenen Areale und deren Verbindungen beruht. Es wird vermutet, dass es unter anderem die elastischen Zugkräfte der axonalen Verbindungen sind, die der Faltung zugrunde liegen.⁴⁹

Im Gegensatz zum menschlichen Kortex, der sich beim Fötus in der Mitte der Schwangerschaft zu falten beginnt, falten sich kortikale Hirnorganoide normalerweise nicht, egal, wie lange sie in Kultur gehalten werden. Ebenso wie das Mausgehirn, das grundsätzlich eine glatte (*lissenzephal*) Großhirnrinde ohne Windungen und Furchen hat, sind auch menschliche Hirnorganoide *lissenzephal*. Warum menschliche kortikale Hirnorganoide sich nicht falten, ist bislang nicht geklärt, auch wenn es zwischenzeitlich gelungen ist, einige Teilaspekte der Großhirnfaltung im humanen Hirnorganoid zu

47 Namba & Huttner (2017); Rakic (2009).

48 Heide & Huttner (2020).

49 Es ergibt zudem überzeugende Hinweise dafür, dass bestimmte Komponenten der extrazellulären Matrix sowie Hyaluronsäure die Faltung der menschlichen Großhirnrinde bewirken können (Long et al. 2018).

modellieren.⁵⁰ Es wird daher angenommen, dass die mangelnde Faltung auf das Fehlen wesentlicher struktureller Eigenschaften der Verbindungen zwischen den Neuronen zurückgeht. Dieser Befund schließt jedoch andere Gründe für die mangelnde Faltung des Organoids nicht aus.

2.2 Anwendungsbereiche

2.2.1 Modellierung der normalen menschlichen Hirnentwicklung

Hirnorganoide können die räumlich-zeitliche Dynamik der Bildung von Neuronen und Gliazellen, die Bildung regionaler neuronaler Schaltkreise und die Integration von Gliazellen in ein neuronales Netzwerk in Teilen nachahmen.⁵¹ Dadurch erlauben sie das Studium von Prinzipien und Mechanismen der Gehirnentwicklung und die experimentelle Prüfung neurowissenschaftlicher Hypothesen. So wird beispielsweise angenommen, dass die Gehirnmorphologie und die charakteristische Verschaltung von einzelnen Neuronen und verschiedenen Regionen durch räumlich-zeitliche Gradienten von Signalstoffen strukturiert werden.⁵² Die Steuerung der neuronalen Entwicklung und Vernetzung erfolgt durch vielfältige Signalmechanismen. Die detaillierte Untersuchung und die experimentelle Beeinflussung der Entwicklung von Hirnorganoiden kann Einblicke in einzelne Beiträge dieser Mechanismen geben.⁵³ Entsprechend eignen sich Hirnorganoide auch, um die Entstehung neuronaler Entwicklungsstörungen zu untersuchen.

Box 4: Reguläre menschliche Gehirnentwicklung

Die normale Entwicklung des menschlichen Gehirns auf der zellulären Ebene verläuft grob skizziert in folgenden, sich zum Teil überlappenden Schritten:

Induktion: Ein Teil des Ektoderms (die äußere Zellschicht des Embryos) wird in Gewebe umgewandelt, aus dem sich Nervenzellen entwickeln können. Insbesondere bildet sich dadurch die Neuralplatte am Rücken des Embryos. Diese Induktion wird durch vielschichtige Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Signalmolekülen gesteuert. Durch Einfaltung bildet sich aus der Neuralplatte am Rücken des Embryos schließlich ein Rohr aus zukünftigem Nervengewebe, das sogenannte Neuralrohr. Es kommt also schon sehr früh zur Polarisierung und einer Strukturierung des Nervensystems.

Proliferation: Es folgt eine Phase der Zellteilung, wobei durch symmetrische Teilung die lokalen Stammzellen vermehrt werden oder bei asymmetrischer Teilung eine Nachfolgerzelle aus dem generativen Prozess ausscheidet und eine spezialisiertere Vorläuferzelle hervorbringt, die sich weiter in mehrere Nervenzellen teilt (Neurogenese).⁵⁴

Migration, Aggregation, Differenzierung und Verknüpfung: Junge Nervenzellen wandern entlang radialer Gliazellen in jeweils vorbestimmte Zielgebiete ein und bilden dort aggregierte zelluläre Populationen. Sobald die Neuronen ihr Zielgebiet erreicht haben, entwickeln sie ihre charakteristische Morphologie; vor allem bilden sie zelluläre Fortsätze aus (Dendriten und Axone), die die Neurone miteinander verbinden und lokale Schaltkreise sowie weitreichende Verbindungen formen.

⁵⁰ Karzbrun & Reiner (2019); Li et al. (2017).

⁵¹ Es konnte zudem gezeigt werden, dass menschliche Hirnorganoide die Genexpressionsprogramme des fötalen menschlichen Gehirns in großen Teilen ebenfalls durchlaufen (Camp et al. 2015).

⁵² Beul et al. (2018); Goulas et al. (2019).

⁵³ Suzuki & Vanderhaeghen (2015).

⁵⁴ Namba & Huttner (2017); Rakic (2009).

Weitere Spezifikation der Schaltkreise durch Apoptose und Selektion: Zunächst erfolgt eine Überproduktion von Neuronen, die sich zum Teil relativ unspezifisch miteinander verbinden. Durch aktivitätsbasierte Mechanismen sterben einige Neuronen ab (programmierter Zelltod, Apoptose), während bestimmte synaptische Verbindungen abgebaut, andere hingegen stabilisiert werden. Zusätzlich bildet sich durch kortikale Faltung die charakteristische Gestalt des menschlichen Gehirns heraus.

Die hier skizzierten Prozesse sind komplexe Vorgänge, die durch Genexpression, Signalkaskaden, biomechanische Selbstorganisation, das Wechselspiel mit nichtneuronalen Zellen und vielschichtige intrinsische und äußere Faktoren beeinflusst werden. All diese Entwicklungsbedingungen sind in der *In-vivo*-Umgebung des Embryos gegeben, künstlich aber nur unvollständig nachahmbar. Daraus resultieren vielfältige Beschränkungen für Organoide.

Hirnorganoide haben bislang vor allem zu einem besseren Verständnis der Gehirnentwicklung auf der zellulären Ebene beigetragen. In Hirnorganoiden bilden sich Populationen von neuronalen Vorläuferzellen, die sich zu ausgereiften Untertypen kortikaler Neuronen weiterentwickeln. Außerdem zeigen Hirnorganoide charakteristische zytoarchitektonische Organisationsformen mit beginnender Ausbildung einer frühen geschichteten Kortexstruktur, bestehend aus radialen Gliazellen, neuronalen Stammzellen und frühen kortikalen Neuronen.⁵⁵ Während Hirnorganoide in ihrer makroskopischen Gestalt und Organisation vor allem den Zustand der frühen vorgeburtlichen Entwicklung abbilden, können Einzelzellen in menschlichen Hirnorganoiden Stadien erreichen, die in einzelnen Aspekten einer Entwicklung *in vivo* bis in den postnatalen Zustand hinein entsprechen. Dabei werden eine Reihe von Meilensteinen der Entwicklung auf molekularer und zellulärer Ebene passiert, die nahelegen, dass wichtige Komponenten eines zellulären *In-vivo*-Entwicklungsprogramms auch *in vitro* bestehen bleiben.⁵⁶ Diese Beobachtungen unterstreichen das große Potenzial neuronaler Selbstorganisation.

Hirnorganoide erlauben darüber hinaus den Vergleich von zeitlichen Abläufen der Entwicklung und Morphogenese des Gehirns beim Menschen und bei Tieren wie Nagern oder Primaten.⁵⁷ So hat sich bereits beim Vergleich von menschlichen und Schimpansen-Hirnorganoiden bei ersteren eine spezifische Verlängerung von Stadien des Zellzyklus gezeigt,⁵⁸ der zur Teilung und Vermehrung der neuronalen Stammzellen führt. Dies ist ein Mechanismus, der zur Entwicklung eines größeren menschlichen Gehirns beitragen könnte. Außerdem unterscheiden sich die Migrationsmuster von neuronalen Stammzellen beim Menschen von denen bei Schimpansen und Bonobos.⁵⁹ Subtile Unterschiede in der frühen morphogenetischen Entwicklung von Hirnorganoiden, die von Menschen beziehungsweise Menschenaffen abstammen, helfen zudem, die evolutionäre Ausdehnung des menschlichen Gehirns zu erklären.⁶⁰ Hirnorganoide erlauben in diesem Zusammenhang sogar, den Einfluss von Genen zu beobachten, die sich bei modernen Menschen und ausgestorbenen Menschenarten wie Neandertalern und

⁵⁵ Lancaster et al. (2013); Kadoshima et al. (2013).

⁵⁶ Gordon et al. (2021).

⁵⁷ Lancaster & Knoblich (2014); Marshall & Mason (2019).

⁵⁸ Konkret gilt das für Prometaphase und Metaphase, Mora-Bermúdez et al. (2016).

⁵⁹ Marchetto et al. (2019).

⁶⁰ Benito-Kwiecinski et al. (2021).

Denisova-Menschen unterscheiden.⁶¹ Solche Beobachtungen helfen dabei, die Evolution des menschlichen Gehirns durch eine Art von *reverse engineering* der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen besser zu verstehen.⁶²

2.2.2 Modellierung von Störungen der menschlichen Hirnentwicklung

Hirnorganoide sind ein wichtiges Modell für die Erforschung von komplexen neuropsychiatrischen Erkrankungen.⁶³ Dies gilt insbesondere für neuropädiatrische Entwicklungsstörungen, die mit Epilepsie und geistiger Behinderung einhergehen, oder auch für Autismus-Spektrum-Störungen. Solche Störungen lassen sich zum Teil auf Mutationen in einzelnen Genen zurückführen.⁶⁴ Hirnorganoide ermöglichen in diesem Zusammenhang nun patientenspezifische Untersuchungen zu den Auswirkungen dieser Mutationen auf die Gehirnentwicklung auf zellulärer, physiologischer und molekularer Ebene. Auf diese Weise lassen sich Ursachen der entsprechenden Erkrankung erforschen und mögliche Therapien, grundsätzlich auch individuell angepasst, entwickeln.⁶⁵

Die meisten Erkrankungen des Gehirns haben jedoch komplexere Ursachen, die in einem Zusammenspiel von Umwelteinflüssen und genetischen Risikofaktoren bestehen. Auf Ebene des Erbguts sind es viele, häufig vorkommende Genvarianten, die nur in Kombination zu einem erhöhten Risiko führen.⁶⁶ Eine Vielzahl dieser Genvarianten konnte in genomweiten Assoziationsstudien identifiziert werden. Solche Varianten befinden sich meistens in Regionen der DNA, die spezifisch für das menschliche Genom sind. Ihre tatsächlichen Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung und die Funktion von Gehirnzellen sind jedoch noch weitgehend unbekannt. Die Kenntnis dieser Auswirkungen ist jedoch essenziell, wenn es gilt, eine verbesserte Diagnostik der betreffenden Erkrankungen und wirksame Therapien zu entwickeln.

Solche komplexen, humanspezifischen genetischen Risiken kann man in Hirnorganoiden untersuchen, die direkt aus Zellen betroffener Patientinnen oder Patienten generiert werden, beispielsweise von solchen mit Autismus-Spektrum-Störung oder Schizophrenie. Bisher wurde in diesem Zusammenhang vor allem getestet, wie sich Manipulationen in bestimmten Genen auf die Gehirnentwicklung auswirken.⁶⁷ Versuchsansätze, in denen induzierte pluripotente Stammzellen von betroffenen und nicht betroffenen Familienmitgliedern oder von Erkrankten und Nichterkrankten verwendet werden, wie sie derzeit in zweidimensionalen Zellkulturmodellen durchgeführt werden, sind ebenfalls bereits möglich.⁶⁸

Gerade im Fall komplexer Erkrankungen, bei denen eine Vielzahl verschiedener Kombinationen von Genvarianten das Risiko gleichermaßen erhöht, wäre es wichtig, Organoiden von möglichst vielen Patientinnen und Patienten sowie nicht erkrankten Kontrollpersonen zu vergleichen und die Kombinationen gegebenenfalls nach kumulativem

61 Trujillo et al. (2021). Kritisch dazu Maricic et al. (2021).

62 Mostajo-Radji et al. (2020); Pollen et al. (2019).

63 Lancaster & Knoblich (2014).

64 Brandler & Sebat (2015); Sanders et al. (2019).

65 Klaus et al. (2019); Klingler et al. (2021).

66 Sullivan & Geschwind (2019).

67 Cheffer et al. (2020).

68 Khan et al. (2020).

genetischem Risiko vorauszuwählen.⁶⁹ Methodische Entwicklungen, die es erlauben, die Funktion von Zellen mehrerer verschiedener Individuen im selben experimentellen Setting und eventuell sogar im selben Organoid zu vergleichen, lassen solche Szenarien in der näheren Zukunft realistisch erscheinen.⁷⁰

Bei Erkrankungen, für die einzelne Mutationen kausal sein könnten, ermöglichen neue Methoden der Geneditierung wie die sogenannte Genschere CRISPR-Cas9, diese möglichen Zusammenhänge zwischen Mutation und Krankheit direkt zu testen.⁷¹ Die entsprechend identifizierte Mutation kann in Patientenstammzellen korrigiert werden oder alternativ auch in Stammzellen nicht erkrankter Kontrollpersonen eingebracht werden. Ein entsprechendes Vorgehen erlaubt, wissenschaftlich valide zu untersuchen, ob die entsprechende Mutation tatsächlich ursächlich mit der spezifischen Symptomatik zusammenhängt. Eine solche Ursachenforschung an komplexerem Gewebe war bisher nur im Tierexperiment durchführbar. Die Möglichkeit, mittels CRISPR-Cas9 mehrere Genvarianten auf einmal zu editieren, erlaubt zudem eine Anwendung dieses Verfahrens, wenigstens in begrenzten Maßen, auch bei polygenen Erkrankungen, also Krankheiten, für deren Entstehung ein Zusammenspiel verschiedener Gene als Risikofaktor anzunehmen ist.⁷²

Es ist wichtig, an dieser Stelle zu betonen, dass Hirnorganoide zwar ein wichtiger Baustein in der Erforschung neuropsychiatrischer Erkrankungen sind, dass sie aber viele krankheitsrelevante Aspekte (zum jetzigen Zeitpunkt noch) nicht oder nicht hinreichend abbilden können, ihre Erforschung daher am besten in Kombination mit anderen Methoden erfolgen sollte. Gerade bei psychiatrischen Erkrankungen spielen beispielsweise Verhaltenseffekte eine wichtige Rolle, die in der Forschung mit Hirnorganoiden nicht modelliert werden können. Einige Ansätze der Hirnorganoidforschung nähern sich aber dem Problem an. Ein zentrales Element vieler psychiatrischer Erkrankungen ist die gestörte Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnarealen.⁷³ Auch wenn es gegenwärtig nicht möglich ist, verschiedene Hirnareale innerhalb eines Hirnorganoids nachzubilden, wird versucht, solche Kommunikationsstörungen in sogenannten Assembloiden zu untersuchen. Assembloide sind Strukturen, die aus verschiedenen regionenspezifischen Hirnorganoiden zusammengesetzt sind. Diese Forschung könnte zu einem besseren Verständnis beitragen, da mit ihrer Hilfe das Zusammenspiel von verschiedenen Hirnregionen modelliert werden könnte.⁷⁴

Hirnorganoide erlauben es nicht nur, lebende, sich entwickelnde Gehirnzellen von Patientinnen oder Patienten im Zellverbund zu untersuchen, sondern auch deren Reaktion auf mögliche Umweltrisikofaktoren wie pränatale Infektionen, Toxinexposition oder die Ausschüttung von Stresshormonen. In vielen Fällen braucht es sowohl den genetischen Risikofaktor als auch den entsprechenden Umwelteinfluss, um einen Krankheitsverlauf tatsächlich auszulösen; ein solches Zusammenspiel lässt sich in Hirn-

69 Für diese Untersuchungen ist es wichtig, die Variabilität der einzelnen Hirnorganoide, insbesondere Unterschiede in der Zellzusammensetzung, zu kontrollieren. Hier können Methoden, die eine Auflösung auf Einzelzellbasis erlauben, einen präziseren Vergleich der Ergebnisse bei verschiedenen Organoiden ermöglichen. So lassen sich auch technische von patientenspezifischen Effekten besser unterscheiden. Vgl. Brancati et al. (2020); Camp et al. (2018).

70 Cederquist et al. (2020); Cuomo et al. (2020).

71 Bian et al. (2018); Buchsbaum et al. (2020); Fischer et al. (2019); LaMarca et al. (2018).

72 Matos et al. (2020); Schrode et al. (2019).

73 McTeague et al. (2017); McTeague et al. (2020).

74 Bagley et al. (2017); Paşca (2018).

organoiden grundsätzlich untersuchen, was Erkenntnisse ermöglicht, die weder im Tiermodell (kein humanspezifisches genetisches Risiko) noch in *Post-mortem*-Gewebe (keine Möglichkeit zur dynamischen Messung der Reaktion auf Umwelteinfluss) erzielt werden können. Hirnnorganoide ermöglichen es somit auch, die Wirkung bestimmter Virus- und anderer Infektionserkrankungen auf die Entwicklung des menschlichen Gehirns zu erforschen. Erste Durchbrüche konnten bereits hinsichtlich der Effekte einer Zika-Virus-Infektion erzielt werden, die während der Schwangerschaft zu einer eingeschränkten Gehirnentwicklung (Mikrozephalie) beim Fötus führen kann (siehe Abbildung 4).⁷⁵

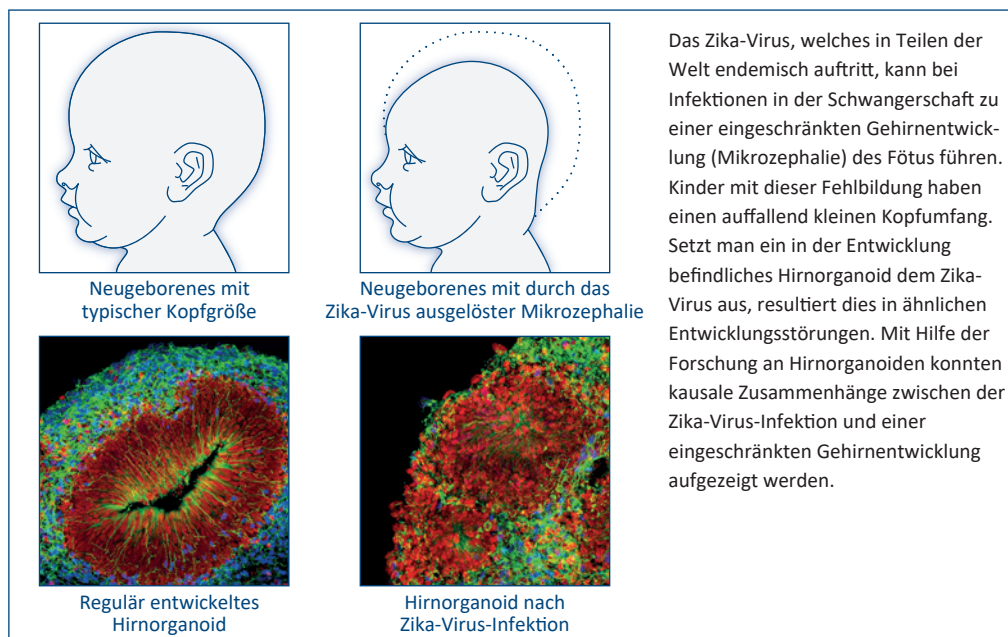


Abbildung 4: Nachweis des Zusammenhangs zwischen einer Zika-Virus-Infektion in der Schwangerschaft und dem Auftreten einer Mikrozephalie bei Neugeborenen.⁷⁶

In Hirnnorganoiden wird auch bereits die Wirkung neuer humanpathogener Viren wie SARS-CoV-2 auf die Gehirnentwicklung untersucht.⁷⁷ Entsprechende Forschungen könnten entscheidend dazu beitragen, im Zuge einer Pandemie zukünftig wesentlich schneller als bisher fundierte Empfehlungen für Schwangere zu formulieren; auch dann, wenn andere wichtige Faktoren wie das menschliche Immunsystem und die Plazentagängigkeit von Viren nicht modelliert werden können.

2.2.3 Modellierung von neurodegenerativen Erkrankungen des alternden Gehirns

Hirnnorganoide werden aus embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) oder aus adulten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) hergestellt. In Bezug auf die reguläre Gehirnentwicklung repräsentieren Hirnnorganoide ein sehr frühes Entwicklungsstadium, das hinsichtlich der beobachteten Zelltypen und Gewebearchitekturen nicht über den Reifungsgrad eines pränatalen Gehirns hinausreicht. Hinzu kommt, dass ES- und iPS-Zellen auch epigenetisch⁷⁸ einem sehr frühen Embryonalstadium entsprechen.

⁷⁵ Tang et al. (2016).

⁷⁶ Quelle der mikroskopischen Abbildungen unten: Ming et al. (2017).

⁷⁷ Zum Beispiel Pellegrini et al. (2020).

⁷⁸ Unter der Epigenetik einer Zelle ist die Aktivierung oder Deaktivierung von Gensequenzen zu verstehen, ohne dass sich die genetische Information der DNA verändert. Über epigenetische Charakteristika werden Veränderungen der Genfunktion an Tochterzellen weitergegeben, die nicht auf Mutation oder Rekombination beruhen.

Bei den ursprünglich aus einer Blastozyste (Embryo im frühen Entwicklungsstadium) gewonnenen ES-Zellen ist dies natürlicherweise der Fall; bei iPS-Zellen kommt es im Zuge der Reprogrammierung der Ausgangszellen zu einem Verlust epigenetischer Alterssignaturen.⁷⁹ Damit sind Hirnorganoide in allererster Linie Modelle für die Untersuchung sehr früher Entwicklungsphasen und pränatal einsetzender Krankheitsprozesse.

Dennoch können Organoide auch für die Erforschung von Krankheiten des höheren Lebensalters, insbesondere von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer⁸⁰ eingesetzt werden. Viele der im höheren Lebensalter auftretenden neurodegenerativen Erkrankungen sind humanspezifisch, sodass humane Zellkulturmodelle generell leichter übertragbare Aussagen als Tiermodelle erwarten lassen. Das gilt vor allem für Fragestellungen, die nicht unmittelbar entwicklungspezifisch sind. Denn auch wenn Hirnorganoide nur sehr frühe Entwicklungsphasen modellieren, können mit ihrer Hilfe mechanistische Prozesse in einer dreidimensionalen, gewebeähnlichen Struktur untersucht werden, zum Beispiel Interaktionen pathogenetisch relevanter Zellen und Moleküle, die an der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt sind. Solche Interaktionen zwischen Nervenzellen, Gliazellen und den als Immunzellen des Nervensystems fungierenden Mikroglia werden für die Pathogenese von Erkrankungen wie Morbus Alzheimer als sehr wichtig erachtet. Zum anderen lassen sich in Hirnorganoiden prinzipiell aber auch pathologische Prozesse im Gewebe außerhalb der Zellen studieren. So kommt es beispielsweise bei Morbus Alzheimer extrazellulär zur Anreicherung und Aggregation des A β -Peptids, zur sogenannten Plaquebildung im Hirngewebe, einem Prozess, der derzeit an Hirnorganoiden untersucht wird.⁸¹

2.2.4 Testungen von Substanzen an Hirnorganoiden

Das Gehirn ist während der fötalen Entwicklung besonders empfindlich für Wirkstoffe wie Toxine oder Medikamente. Hirnorganoide ermöglichen es, die Auswirkungen solcher Substanzen auf die Gehirnentwicklung *in vitro* zu untersuchen. Dies könnte auch die Suche nach frühen Therapien oder präventiven Ansätzen erleichtern. Bislang wurden im Zuge der Forschung mit Hirnorganoiden so die Effekte von Alkohol und bestimmten Drogen wie Kokain und Methamphetamin untersucht.⁸² Hirnorganoide werden aber auch bereits verwendet, um neue Medikamente für bestimmte neuropsychiatrische Erkrankungen zu identifizieren, bislang vor allem in Modellen für Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und Autismus.⁸³

Obwohl in Hirnorganoiden Effekte von Medikamenten oder Toxinen auf komplexe Schritte der Gehirnentwicklung grundsätzlich untersucht werden können, gibt es jedoch einige Einschränkungen, die zu berücksichtigen sind.⁸⁴ So bestehen oft Geschlechtsunterschiede in der Wirkung solcher Substanzen auf die Gehirnentwicklung, weshalb das komplexe Zusammenspiel aus genetischem Geschlecht und hormonellen Prozessen ebenfalls modelliert werden müsste. Um allgemeingültige Aussagen treffen zu können, müssten zudem Hirnorganoide mit unterschiedlichen genetischen Profi-

⁷⁹ Lo Sardo et al. (2017).

⁸⁰ Cenini et al. (2021).

⁸¹ Venkataraman et al. (2020).

⁸² Arzua et al. (2020); Dang et al. (2021); Lee et al. (2017).

⁸³ Struzyna & Watt (2021).

⁸⁴ Beispielsweise erreichen bestimmte Substanzen nicht gleichmäßig alle Bereiche des Hirnorganoids.

len eingeschlossen werden, die außer dem genetischen Geschlecht auch verschiedene Krankheitsrisiken oder ethnische Unterschiede abbilden.

Hirnorganoide könnten außerdem helfen zu verstehen, warum bestimmte Medikamente bei manchen, aber nicht bei allen Patientinnen und Patienten zu einer Besserung der Symptomatik führen oder aber Nebenwirkungen hervorrufen.⁸⁵ Dies kann durch vergleichende Untersuchungen von Hirnorganoiden erreicht werden, deren Zellen von therapieresponsiven und therapieresistenten Patientinnen und Patienten stammen.⁸⁶ Gerade bei seltenen genetischen Gehirnentwicklungsstörungen können Hirnorganoiden zudem helfen, die individuellen Ursachen zu verstehen und spezifische Diagnosen zu stellen, die durch andere Untersuchungsmethoden nicht zu bewerkstelligen sind.⁸⁷ Zukünftig könnte auf diesem Weg schließlich eine sogenannte präzisionsmedizinische Therapie realisiert werden, indem in patientenspezifischen Hirnorganoiden medizinische Interventionen wie die Gabe von Arzneimitteln individuell getestet und optimiert werden.⁸⁸

2.2.5 Hirnorganoide als therapeutisches Werkzeug?

Die Tatsache, dass in Tiere transplantierte menschliche Hirnorganoide vaskularisiert werden und über längere Zeiträume hinweg überleben können (siehe Kapitel 2.1.3), wirft die Frage nach ihrem therapeutischen Potenzial auf. Innerhalb transplanteder Hirnorganoide hat sich bislang lediglich eine rudimentäre Architekturbildung nachweisen lassen.⁸⁹ Allerdings zeigen ausgereifte Neurone innerhalb der Hirnorganoide ein deutliches Auswachsen von Nervenzellfortsätzen (Axonen) in weite Teile des tierischen Empfängerhirns.⁹⁰ Zudem ist in den transplantierten Neuronen eine teils synchrone elektrische Aktivität festzustellen.⁹¹ Neben funktionellen neuronalen Verbindungen innerhalb der Hirnorganoide haben sich nach elektrischer Stimulation der transplantierten Hirnorganoide auch Signale in Neuronen des Empfängerhirns nachweisen lassen, was auf funktionelle Verbindungen zwischen Transplantat und Empfänger hinweist.⁹² Dies könnte langfristig Perspektiven für regenerative Therapien eröffnen, insbesondere dahingehend dass maßgeschneiderte Hirnorganoide für eine Modulation endogener neuronaler Netzwerke erwogen werden.

Allerdings ist unklar, ob sich die *in vitro* zu beobachtende, teilweise komplexe Architekturbildung von Hirnorganoiden so auch im Transplantat wiederholen lässt. Aus heutiger Sicht bestehen bezüglich einer etwaigen therapeutischen Anwendung von Hirnorganoiden noch erhebliche biologische und technische Hürden. Diese betreffen unter anderem die Standardisierbarkeit von Hirnorganoiden, ihre stereotaktische, also sehr zielgenaue, Transplantation in das Empfängerhirn sowie ihre Vaskularisierung und ihre definierte Verschaltung mit hirneigenen neuronalen Netzwerken. Auch mög-

⁸⁵ Generell ist es für eine effiziente Testung vieler Substanzen und eine Abbildung der skizzierten Variabilität wichtig, viele Hirnorganoide parallel zu untersuchen. Hier kann die Weiterentwicklung von Hochdurchsatzmethoden einen wesentlichen Beitrag leisten (Renner et al., 2020).

⁸⁶ Im Moment wird diese Art der Untersuchung vor allem mit stammzellbasierten Nervenzellen im 2-D-Modell durchgeführt (Lago et al., 2021; Pasteuning-Vuhman et al., 2021).

⁸⁷ Gomes et al. (2020).

⁸⁸ Lampert et al. (2020).

⁸⁹ Shi et al. (2020).

⁹⁰ Mansour et al. (2018).

⁹¹ Mansour et al. (2018); Shi et al. (2020).

⁹² Mansour et al. (2018).

liche Nebenwirkungen zum Beispiel durch unkontrollierte Expansion der Hirnorganoide nach Implantation oder eine funktionelle Interferenz mit physiologischen Gehirnfunktionen stehen einer erfolgreichen therapeutischen Anwendung der Organoide im Weg und müssten daher ausgeschlossen werden.

Hinzu kommt: Andere Verfahren zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen werden klinisch bereits erprobt, beispielsweise Zellersatzstrategien wie die Transplantation von Zellsuspensionen für den Ersatz dopaminbildender Neurone bei Morbus Parkinson.⁹³ Weitere, derzeit noch im experimentellen Stadium befindliche Verfahren gehen sogar dahin, nichtneuronale Zellen im Gehirn direkt in Nervenzellen umzuwandeln.⁹⁴ Ein etwaiger therapeutischer Einsatz von Hirnorganoiden müsste sich hinsichtlich seiner Sicherheit und seiner Wirksamkeit an den genannten Verfahren messen lassen.

⁹³ Barker et al. (2018).

⁹⁴ Rivetti di Val Cervo et al. (2017).

3 Perspektiven der Forschung

In Kapitel 2 wurde erläutert, wie Hirnorganoide bereits heute dazu beitragen, Aspekte der menschlichen Hirnentwicklung und von Erkrankungen des menschlichen Gehirns besser zu verstehen. Zugleich wurde dabei deutlich, wie limitiert derartige Forschung nach wie vor ist: Hirnorganoide stellen ein vereinfachtes und artifizielles Modell eines sich entwickelnden menschlichen Gehirns dar. Man findet *in vitro* bislang weder eine korrekte topografische Anordnung einzelner Hirnregionen noch eine regelgerechte Verschaltung dieser Regionen untereinander. Hirnorganoide sind zudem um ein Vielfaches kleiner als das menschliche Gehirn und die zellulären Subtypen sind nicht so zahlreich. Es fehlen (bis auf erste Ansätze) nichtneuronale Zellen wie das Endothel von Blutgefäßen oder die immunologisch wichtige Mikroglia; die vorhandenen Zellen weisen darüber hinaus einen deutlich niedrigeren Reifegrad als ihre Pendanten im menschlichen Gehirn auf. Allerdings besteht die begründete Hoffnung, dass einige der hier genannten Limitationen in Zukunft durch innovative neue Methoden beseitigt werden könnten. Aber welche Entwicklungen sind zum heutigen Zeitpunkt tatsächlich vorstellbar und wo liegen die natürlichen Grenzen des Hirnorganoidmodells?

3.1 Ausdifferenzierung spezifischer Gehirnareale in Hirnorganoiden

Im menschlichen Gehirn sind bestimmte Regionen für spezifische Aufgaben zuständig. So ist der visuelle Kortex für den Sehvorgang, der Motorkortex für die Bewegungssteuerung und der präfrontale Kortex für komplexere Denkvorgänge zuständig.⁹⁵ Die Unterteilung und Zuordnung nach Gehirnarealen beginnt schon in den neuronalen Vorläuferzellen.⁹⁶ Bereits im Stadium der Neuralplatte und des Neuralrohrs erhält das sich entwickelnde Gehirn des Embryos eine Differenzierung in vordere und hintere Bereiche (anteroposteriore Spezifikation). Hierbei werden Botenstoffe von verschiedenen Signalzentren (Organizer) abgesondert. Nach dem Abschluss der Neuralrohrentwicklung kommt es zudem zu einer Differenzierung des Neuroepithels in obere und untere Bereiche (dorsoventrale Spezifikation). Im weiteren Verlauf der Entwicklung grenzen sich dann verschiedene Hirnregionen in einer festgelegten topografischen Ordnung ab (siehe Abbildung 5). Hirnorganoide dagegen entwickeln sich in Kulturmedien, in denen Faktoren und Moleküle freier Diffusion unterliegen; eine geordnete Entwicklung funktioneller Gehirnareale findet daher nicht statt. Es kommt vielmehr zu einer diffusen und zufälligen Entwicklung einzelner regionaler Gebiete.⁹⁷

Es ist davon auszugehen, dass in Zukunft Verfahren zum Einsatz kommen werden, die eine deutlich geordnetere Entstehung von Hirnregionen in Organoiden erlauben. Zu

⁹⁵ Luo (2016).

⁹⁶ In den Vorläuferzellen legen Gradienten von Wachstumsfaktoren eine positionelle Identität fest, die dann an die von den Vorläuferzellen generierten Nervenzellen weitergegeben wird. Dieses als *protomap hypothesis* bezeichnete Prinzip wurde erst kürzlich durch Genexpressionsanalyse am fötalen Gehirn überzeugend demonstriert. Nowakowski et al. (2017).

⁹⁷ Bhaduri et al. (2020); Renner et al. (2017).

diesem Zweck können entweder artifizielle Signalzentren in die Kulturen eingebracht oder mittels mikrofluidischer Systeme Gradienten von Signalstoffen dort aufgebaut werden. Außerdem ist so auch möglich, dass sich die Gliazellen besser in die Organoiden integrieren und weiterentwickeln. Sollte dies den Stoffwechsel innerhalb der Organoiden stabilisieren, könnte dadurch deren Entwicklung verlängert werden. Dies wiederum ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass sich die Neuronen weiter vernetzen und so die Komplexität der Verbindungen steigt. Auf diesem Wege könnten Hirnorganoiden die Anordnung von Hirnregionen entlang der anteroposterioren und der dorsoventralen Achse präziser nachbilden und dem menschlichen Gehirn in seinem Aufbau somit sehr viel ähnlicher werden. Erste Versuche, Hirnachsen *in vitro* auszubilden, wurden bereits in zweidimensionalen Kulturen⁹⁸ sowie mit Blick auf die dorsoventrale Differenzierung auch in Hirnorganoiden⁹⁹ erfolgreich durchgeführt. Mithilfe von Gradienten einzelner Botenstoffe (Morphogene) ist es dabei gelungen, Übergänge von Zellen mit unterschiedlicher regionaler Identität zu schaffen. Allerdings hat dies bislang noch nicht zu einer Etablierung von topografisch klar abgegrenzten Regionen geführt. Hierzu sind ein komplexes Zusammenspiel vieler unterschiedlicher Botenstoffe und weitere Mechanismen wie zelluläre Sortierungsphänomene oder der Aufbau von sogenannten Grenzen (klar definierte Übergänge verschiedener Zellarten und Hirnregionen) notwendig.

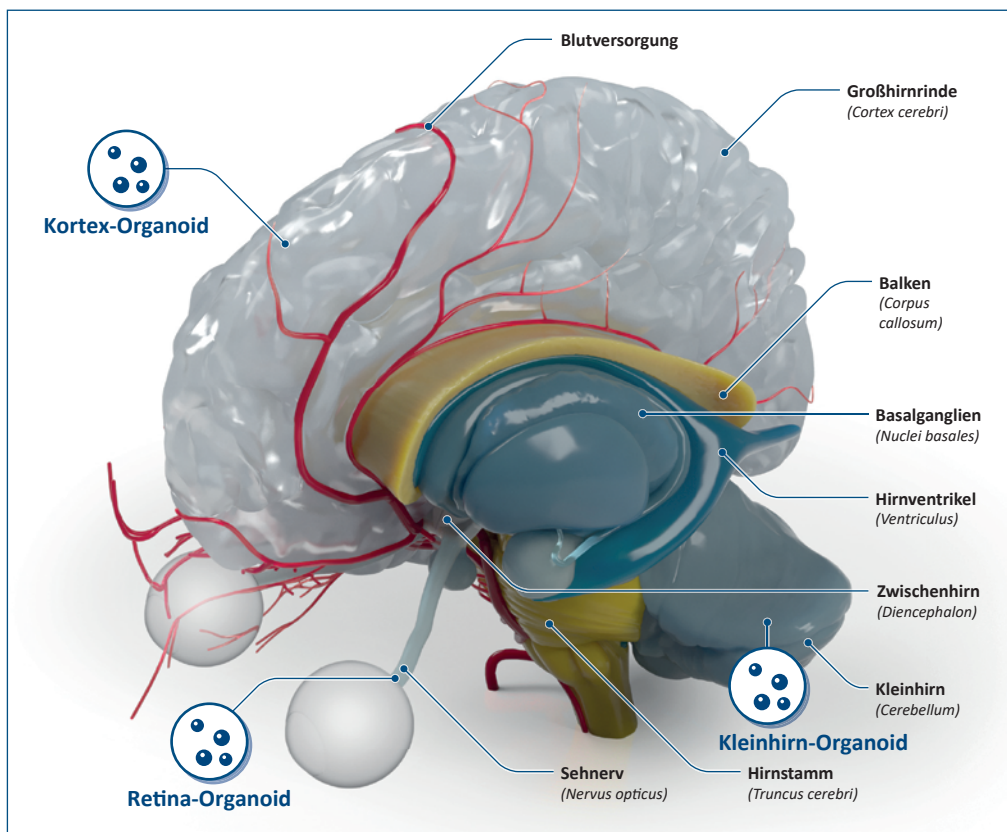


Abbildung 5: Aufbau des menschlichen Gehirns und drei ausgewählte Hirnorganoid-Typen, welche die entsprechenden Hirnregionen repräsentieren.

⁹⁸ Rifés et al. (2020).

⁹⁹ Cederquist et al. (2019).

Derzeit ist nicht abzusehen, ob es mithilfe der heute bekannten Techniken jemals gelingen wird, die geordnete Architektur eines gesamten Gehirns im Organoid abzubilden. Die Regionalisierung des Gehirns erfordert eine große Zahl verschiedener Signalzentren, die sich ihrerseits in hochgradig komplexer, dreidimensionaler Architektur anordnen. Tierversuche haben gezeigt, dass darüber hinaus auch spezifische Sinneseindrücke benötigt werden und dass diese sensorischen Stimuli innerhalb eines bestimmten Zeitfensters erfolgen müssen, um die funktionelle Mikroarchitektur der entsprechenden Gehirnregionen hervorzubringen.

Gängige Hirnorganoidsysteme unterliegen zudem einer prinzipiellen Limitierung: Die Herstellung von Hirnorganoiden basiert auf der Selbstorganisationsfähigkeit menschlicher Zellen, also auf deren Eigenschaft, sich auch ohne äußere Einflüsse auf bestimmte Weise anzuordnen und zu verbinden. Diese Fähigkeit ist erstaunlich gut ausgebildet – sie hat aber auch ihre Grenzen: So ordnen sich die Nervenzellen im Hirnorganoid zunächst zwar ungefähr in der für das Gehirn typischen Schichtenarchitektur an,¹⁰⁰ aber diese Architektur geht mit der Zeit verloren.¹⁰¹ Obwohl sich die einzelnen Zellen in der auch für das fötale Gehirn üblichen Weise weiterentwickeln,¹⁰² erreicht das Hirnorganoid, so wie es heute realisierbar ist, somit nicht die geordnete Struktur eines menschlichen Gehirns.

Auch wenn die Hirnorganoidforschung also große Fortschritte macht, ist die Entwicklung von Methoden, die zur Ausbildung funktioneller Gehirnareale führen würden, derzeit nicht absehbar. Hirnorganoiden bleiben somit vorerst ein reduktionistisches Gehirnmodell, das bestimmte Eigenschaften des Gehirns abbilden kann, andere aber nicht. Eine komplette Abbildung aller Entwicklungsvorgänge durch Hirnorganoiden ist für die Erforschung bestimmter neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen allerdings auch nicht notwendig.

3.2 Interaktion mit der Umwelt

Eine Interaktion mit der Umgebung und die Verarbeitung von Umweltreizen in funktionellen Einheiten ist die Grundlage für die Spezifizierung und Reifung neuronaler Netzwerke – und letztendlich auch der Entwicklung von Bewusstsein (siehe Kapitel 4.2.2). Künftig könnten Hirnorganoiden mit multiplen sensorischen, zum Beispiel visuellen oder schmerzempfindlichen (nozizeptiven) Rezeptoren sowie mit motorischen Effektoren ausgestattet werden. Erste Studien haben bereits die Möglichkeit einer Verschaltung von Hirnorganoiden mit Fotorezeptoren¹⁰³ und Motoneuronen gezeigt.¹⁰⁴ Eine aktuelle Studie hat zudem gezeigt, wie bei der Entwicklung eines Hirnorganoids Anlagen für Augen entwickelt werden können. Die beteiligten Forscherinnen und Forscher haben in diesem Zusammenhang nachweisen können, dass die Sinneszellen der Augen-Anlagen auf Lichtreize reagieren und diese Reize in neuronale Aktivität umsetzen und weiterleiten (siehe Abbildung 6).¹⁰⁵

¹⁰⁰ Lancaster et al. (2013).

¹⁰¹ Bhaduri et al. (2020).

¹⁰² Gordon et al. (2021).

¹⁰³ Quadrato et al. (2017).

¹⁰⁴ Giandomenico et al. (2019).

¹⁰⁵ Gabriel et al. (2021).

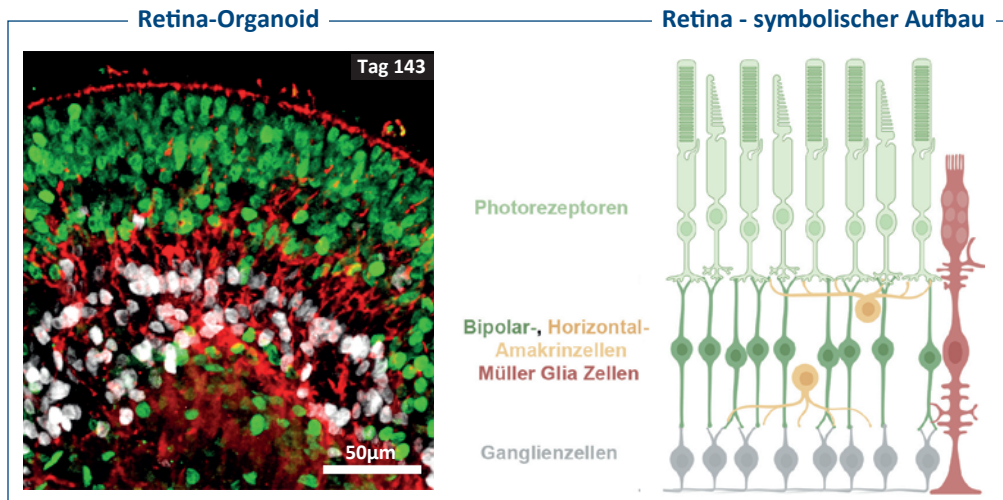


Abbildung 6: Mikroskopische Aufnahme eines Schnitts durch ein Retina-Organoid und symbolischer Aufbau dieses Organoids.¹⁰⁶

Solche Beispiele zeigen, dass im Prinzip auch Hirnorganoiden Informationen aus der Umwelt empfangen und in einem gewissen Umfang verarbeiten können. Entsprechende Schnittstellen mit der Umwelt vergrößern möglicherweise den Umfang von Hirnorganoiden, verändern ihre Struktur und können insbesondere durch intrinsische Plastizitätsmechanismen zu einer stärkeren Differenzierung ihrer Struktur und der neuronalen Aktivitätsmuster führen. Der tatsächliche Grad der Komplexität von Hirnorganoiden, der auf diese Weise zukünftig erreicht werden könnte, ist gegenwärtig allerdings kaum seriös einzuschätzen.

Die Frage, welche Reize Hirnorganoiden zukünftig aufnehmen könnten, ist dabei allerdings von der Verarbeitung dieser Reize zu trennen. So ist beispielsweise das Empfinden von Schmerz ein komplexer Vorgang, der eine Reihe unterschiedlicher Hirnareale voraussetzt und einbezieht. Selbst wenn solche Rezeptoren bei künftigen Hirnorganoiden vorstellbar sind, bedeutet das nicht, dass diese Organoiden dann auch tatsächlich Schmerzen empfinden könnten. Hierfür fehlen ihnen auf absehbare Zeit die entsprechenden Voraussetzungen, insbesondere die Gesamtheit der bei einem solchen Prozess beteiligten Hirnareale und deren Verknüpfung. Ähnliches gilt beispielsweise auch für visuelle Reize – auch Sehen ist ein komplexer Vorgang, der insbesondere miteinander kommunizierende Areale der Großhirnrinde voraussetzt, die in der Lage sind, die empfangenen Reize zu interpretieren und sinnvoll zu verknüpfen. Die Ausbildung bestimmter Rezeptoren und auch eine Aktivierung nachgeschalteter Nervenzellen ist also nur ein sehr kleiner Teil der komplexen Prozesse und Leistungen, die im menschlichen Gehirn ablaufen. Daher ist davon auszugehen, dass Hirnorganoiden auch bei entsprechender sensorischer Stimulation strukturellen und funktionellen Beschränkungen unterliegen, die nicht einfach so aufzulösen sein werden – dass Hirnorganoiden also auf absehbare Zeit keine geordnete Spezifizierung von Hirnarealen zeigen werden, die komplexe Hirnleistungen überhaupt erst ermöglicht.

¹⁰⁶ Nach Menuchin-Lasowski et al. (2022).

3.3 Vaskularisierung von Hirnorganoiden

Eine wesentliche Limitation für die Ausbildung sehr reifer Zelltypen und komplexer neuronaler Schaltkreise ergibt sich durch die Kultivierungsbedingungen *in vitro*. Fehlende Blutgefäße beschränken die Nährstoffversorgung insbesondere im Inneren der Hirnorganoiden und begrenzen somit auch deren Wachstum. Langzeitkultivierte Hirnorganoiden verlieren daher zunehmend ihre dreidimensionale Organisation, also die reguläre topografische Anordnung unterschiedlicher Zelltypen. Insbesondere spätere Entwicklungsstadien der Hirnentwicklung, aber auch pathologische Prozesse in Hirnorganoiden, die aus Zellen von Patientinnen oder Patienten mit psychiatrischen oder neurodegenerativen Erkrankungen hergestellt wurden, lassen sich *in vitro* deshalb derzeit nur schlecht untersuchen. Allerdings können menschliche Hirnorganoiden in unterschiedliche Wirtsorganismen zu verschiedenen Entwicklungszeitpunkten integriert werden. Diese Integration verschafft eine natürlichere Entwicklungsumgebung, die vor allem mithilfe des Blutgefäßsystems des Wirtsorganismus ein längeres Wachstum und eine bessere Nährstoffversorgung des Organoids unterstützt. Die konkreten Auswirkungen einer solchen Entwicklungsumgebung für die strukturelle und funktionelle Organisation von Hirnorganoiden und ihre Integration in das Nervensystem des Wirts sind momentan allerdings noch schwer abzuschätzen. Einerseits könnten artspezifische Unterschiede zwischen Wirtsumgebung und Hirnorganoiden deren Entwicklungsmöglichkeiten nach wie vor beschränken, andererseits könnte aus der Verbindung von Systemen unterschiedlicher Spezies aber auch ein heute noch nicht klar zu prognostizierendes Erkenntnispotenzial erwachsen.

Eine Transplantation von menschlichen Hirnorganoiden in einen lebenden Organismus wurde bislang an verschiedenen Säugetieren (insbesondere Mäuse, aber auch Ratten und Makaken) durchgeführt (siehe Kapitel 2.1.3).¹⁰⁷ Bei solchen Versuchen existieren allerdings einige natürliche Grenzen: Zum einen ist die Ausdehnung eines menschlichen Hirnorganoids im Körper eines Nagers durch den zur Verfügung stehenden Platz sehr begrenzt. Ein zu starkes Größenwachstum würde also zur Schädigung des Wirtsgewebes führen. Zum anderen haben zum Beispiel Mäuse eine Lebensspanne von maximal drei Jahren, wobei Hirnorganoiden bislang ausschließlich in adulte Mäuse transplantiert wurden, weshalb ihre Entwicklung lediglich über einige Monate hinweg beobachtet werden konnte.¹⁰⁸

Gleichwohl gibt es bereits realistische Szenarien, deren Umsetzung eine sehr lange Reifung des Organoids im Spenderorganismus ermöglichen könnten. Ein solches Szenario wäre die Transplantation eines Hirnorganoids in das Gehirn eines großen, langlebigen Organismus. In einem solchen Organismus – beispielsweise ein Hausschwein oder ein Primat – könnten sich Hirnorganoiden über viele Jahre entwickeln und sie hätten für ihre dreidimensionale Ausdehnung deutlich mehr Raum zur Verfügung. Es ist anzunehmen, dass Hirnorganoiden in einem entsprechenden Organismus vollständig vaskularisiert werden würden und es zu intensiven neuronalen Verschaltungen zwischen Wirt und Transplantat käme. Allerdings ist im Moment noch nicht absehbar, ob solche Experimente tatsächlich auch eine bessere strukturelle und funktionelle Ausbildung der Organoiden erlauben und welche Komplexität sowie Reifegrade der Zellen und Schaltkreise sich dabei erreichen lassen. Ein weiteres Szenario – das auch in Kom-

¹⁰⁷ Mansour et al. (2018) ; Kitahara et al. (2020) ; Wang et al. (2020).

¹⁰⁸ Mansour et al. (2018).

bination mit dem ersten Szenario vorstellbar wäre – betrifft die Transplantation des Organoids in den Wirtsorganismus in einem sehr frühen Entwicklungsstadium, zum Beispiel die intrauterine Transplantation in ein fötales Tiergehirn. Dies könnte zu einer deutlich stärkeren Integration der menschlichen Zellen in funktionelle Schaltkreise des Tiergehirns führen. Beide Szenarien werfen allerdings unterschiedliche ethische Probleme auf, die bei der Abwägung geeigneter Verfahren zu berücksichtigen sind (siehe Kapitel 4.2.3 sowie Box 3).

Eine Vaskularisierung *in vitro* würde diese Probleme vermeiden. Entsprechende Forschungen finden bereits statt. Ein möglicher Ansatz in diesem Zusammenhang besteht darin, mechanische Pumpsysteme in Assembloide aus Hirn- und Blutgefäßorganoiden zu integrieren. Ein anderes Verfahren zielt hingegen darauf ab, Blutgefäße *in vitro* herzustellen und mit den Hirnorganoiden zu kombinieren. Allerdings ist es auch mit diesem Ansatz bislang noch nicht gelungen, ein vollständig geschlossenes, funktionierendes Blutgefäßsystem erfolgreich in ein Hirnorganoid zu integrieren.¹⁰⁹

109 Cakir et al. (2019).

4 Moralische und rechtliche Schutzansprüche

4.1 Begründungen von Schutzansprüchen

Im Umgang mit Hirnorganoiden stellt sich in ethischer Hinsicht primär die Frage, ob wir ihnen selbst gegenüber irgendwelche moralischen Verpflichtungen haben könnten. Diese Thematik wird in der Bioethik zumeist unter dem Stichwort des moralischen Status debattiert. In der Öffentlichkeit wird zudem schon die bloße Erzeugung von Hirnorganoiden bisweilen als widernatürlicher Umgang mit menschlichen Zellen bezeichnet und schon deshalb als problematisch betrachtet. Auch wenn wir selbst solche Bedenken nicht teilen und entsprechende Argumente nicht für stichhaltig erachten, wollen wir sie hier kurz behandeln.

4.1.1 Natürlichkeit versus Künstlichkeit

Hinter der Auffassung, es sei problematisch, menschliche Hirnorganoiden zu produzieren und zu beforschen, können – neben Sorgen um mögliche Schutzansprüche oder um problematische Forschungsziele – Bedenken gegenüber der Unnatürlichkeit der betreffenden Forschungsobjekte stehen, zumal die Organoiden von Menschen abstammen.

Klärungsbedürftig sind hier zunächst die Begriffe von Natur und Natürlichkeit, die besagter Kritik zugrunde liegen.¹¹⁰ Ein erster Naturbegriff bezieht sich auf die vorfindliche Verfasstheit *alles* dessen, was existiert. Ein zweiter Naturbegriff bezieht sich auf das Wesen dessen, was jeweils existiert. Wenn es in diesem letztgenannten Sinn um die Natur des Menschen geht, treffen unterschiedliche Auffassungen darüber aufeinander, welche Bedürfnisse, Eigenschaften, Fähigkeiten oder Lebensformen für Menschen konstitutiv und typisch – ihrer *Natur* gemäß – sind. Ein dritter wichtiger Begriff, der gerade in bioethischen Kontexten eine prominente Rolle spielt, ist schließlich der Begriff der prozeduralen Natürlichkeit: Hier geht es um den Gegensatz zwischen Naturbelassenheit und menschlicher Lenkung bestimmter biologischer Vorgänge und Phänomene – etwa den zwischen der naturbelassenen Vererbung von biologischen Eigenschaften und der technologischen Manipulation des Vererbungsprozesses. Am Beispiel der Gegenüberstellung von herkömmlicher Pflanzenzüchtung und Geneditierung wird deutlich, dass eine solche Grenzziehung bereits in rein beschreibender Hinsicht schwierig ist. In bewertender Hinsicht steht sie hinter den großen grünen wie roten Gentechnik-Kontroversen der Gegenwart.

Der in diesem Zusammenhang besonders relevante Kontrastbegriff zu dem der Natürlichkeit ist der der Künstlichkeit. Die Zuordnung von Eigenschaften als natürlich oder künstlich und erst recht deren Bewertung hängen dabei nicht selten vom Kontext der Beurteilung ab. Im Vergleich mit Robotern, Androiden oder einer Cyborg-Maschinerie im eigenen Gehirn ist der Mensch *Natur*, nicht nur als ein Teil der äußeren Natur,

110 Birnbacher (2006).

sondern auch im – nicht selten als schützenswert betrachteten – *Wesenskern*. In anderen Zusammenhängen hingegen wird unsere Überlegenheit über die Natur betont. Ein erhellendes Beispiel hierfür ist die verbreitete Vorstellung, unsere Fähigkeit des *freien Willens* entziehe uns (glücklicherweise) naturkausalen Zwängen. Ein abstrakt-generelles Kriterium zur Einordnung solcher Eigenschaften gibt es nicht. Deshalb erfolgt sie im Einzelfall oft im Modus kontrastierender Vergleiche: *das Natürliche versus das Göttliche* – hier gehört der Mensch zur Natur; in anderen Vergleichen wie dem zwischen *natürlichen* und *intellektuellen* (kreative, spirituelle) oder dem zwischen *natürlichen* und *kulturellen* Eigenschaften wird er jenseits der Natur verortet.

Zwischen diesen Naturbegriffen und ihren logischen Bezügen spannt sich ein breites Spektrum verschiedener Positionen auf. Dass Hirnorganoide in der vorfindlichen Ordnung unseres Daseins keinen ausgewiesenen Platz haben, dass sie neue Entitäten mit neuen, menschenähnlichen Teileigenschaften sind und dass sie künstlich hergestellt werden müssen, ist unbestreitbar. Doch was folgt daraus für die Ethik?

Anders als es die Autorität der großen metaphysischen Begriffe von Natur und Natürlichkeit suggeriert, lassen sich schwerlich Pauschalargumente aus ihnen ableiten. Gewiss ist es einerseits richtig, dass die Eindämmung „kosmischer Gefahren“ der menschlichen Umwelt schon immer zu den selbstverständlichen Aufgaben menschlichen Tuns gehört hat: Die Bekämpfung von Naturkatastrophen gehört dabei ebenso zu den viel zitierten Belegen wie weite Teile ärztlicher Tätigkeit. Zudem gehört ein Interesse an Selbstveränderung der menschlichen Natur durch körperliche Eingriffe, Erziehung und Training offenkundig zu eben dieser Natur selbst. Andererseits ist es unbestritten ratsam, bei allen Eingriffen in die äußere und innere Natur (deren exakte Abgrenzung gegenüber dem Artifizialen in der modernen Welt immer schwieriger wird) eine „Heuristik der Furcht“¹¹¹ walten zu lassen – sie also stets mit Vorsicht und Skepsis zu bedenken und zu begleiten –, weil wir ihre vielleicht gefährlichen Folgen meist kaum einschätzen können. Zu solchen möglichen Folgen können auch Auswirkungen in den sozialen Dimensionen von Gerechtigkeit, Freiheit und Anerkennung gehören, wie sie etwa im Kontext der medizinisch-technischen Verbesserung des Menschen kontrovers diskutiert werden.¹¹² Und schließlich können Verweise auf Natur und Natürlichkeit wohl auch intuitive und argumentative Entlastung bieten. Doch im Ganzen gilt, dass Handlungsverbote sich nicht kohärent und daher nicht einleuchtend mit bloßen Verweisen auf die kosmische Ordnung, die Natur des Menschen oder die Natürlichkeit von Prozessen begründen lassen. Allenfalls mögen diese Konzepte als Richtlinien dienen, von denen abzuweichen begründungsbedürftig sein kann und je nach Fall mehr oder weniger gut zu begründen ist. In diesem Sinne ist die Produktion von Hirnorganoiden als Forschungsinstrument nicht grundsätzlich bedenklicher als die Entwicklung artifizierlicher Modelle von menschlichen Organen oder zur Imitation menschlicher Fähigkeiten mentaler bzw. physischer Art.

Ein anderer Aspekt für mögliche intuitive Bedenken gegenüber der Forschung an Hirnorganoiden könnte sich auf den Nenner eines „symbolischen Wertes“ bringen lassen, der sich aus der physiologischen Abstammung solcher Entitäten von Menschen oder aus ihrer biologischen Nähe zu menschlichen Gehirnen ergebe.¹¹³ Bei näherem Hin-

¹¹¹ Jonas (1984).

¹¹² Buchanan (2011); Habermas (2001); Haraway (1991); Merkel et al. (2007); Schöne-Seifert & Talbot (2009).

¹¹³ Ebenfalls kritisch Koplin et al. (2021), S. 261 ff.

sehen leuchtet jedoch nicht ein, warum diesen Aspekten eine *moralische* Bedeutung zukommen sollte, die wir bei der Produktion und bei der forschenden Nutzung anderer menschlicher Zell- und Gewebekulturen mit gutem Grund auch nicht geltend machen.

4.1.2 Moralischer Status: allgemein und speziell

In der Bioethik der letzten Jahrzehnte ist der moralische Status zu einem Schlüsselbegriff geworden, wenn der ethisch legitime Umgang mit verschiedenartigen Entitäten zur Diskussion steht. Er markiert zumeist den Punkt, an dem es um die – häufig kontroverse – Zuschreibung und systematische Begründung moralischer Anrechte geht, die diesen Entitäten aufgrund ihres eigenen intrinsischen Werts – die Standardformulierung lautet: „um ihrer selbst willen“ – zuzubilligen seien.¹¹⁴ Bisherige Statuskontroversen bezogen sich überwiegend auf menschliche Embryonen und auf Tiere;¹¹⁵ in der Forschung werden jedoch in letzter Zeit zunehmend Statusüberlegungen auch für neuartige Entitäten wie Chimären (siehe Box 3), hypothetische posthumane Personen, künstliche Intelligenzen der Zukunft¹¹⁶ oder eben für menschliche Hirnorganoide angestellt.

Der moralische Status wird in der Regel als ein Attribut verstanden, das geborenen Menschen in vollem Umfang, unbelebten Dingen oder Produkten hingegen gar nicht zukommt. Was dazwischen liegt, wird sehr unterschiedlich bewertet und der mutmaßliche Status entsprechend unterschiedlich begründet. Divergenzen beginnen mit der Frage, ob moralischer Status ein Schwellen- oder ein gradueller Begriff ist, und sie setzen sich mit der Frage der Statusbegründung fort.¹¹⁷

Frühe menschliche Embryonen sind ein anschauliches Beispiel für die Unterschiedlichkeit der Statusauffassungen:¹¹⁸ Während ihnen etwa die katholische Amtskirche von Anfang an einen vollen moralischen Status – den Würde- und Lebensschutzanspruch eines geborenen Menschen – einräumt, gestehen andere ihnen schwächere, im Laufe ihrer Entwicklung allerdings zunehmende Schutzansprüche zu. Wiederum andere wollen ihnen allenfalls symbolischen Respekt gezollt wissen, aber keinen Anspruch auf Schutz ihrer Existenz zubilligen. Begründet werden diese Positionen mit so unterschiedlichen Argumenten wie einer göttlichen oder naturrechtlichen Bestimmung, mit der Zugehörigkeit zur Gattung Mensch und – besonders häufig – mit dem aktuellen oder aber dem künftigen Besitz bestimmter Fähigkeiten wie subjektiver Empfindungsfähigkeit (*sentience*), Selbstbewusstsein, Rationalität, Moral- oder Autonomiefähigkeit.

Ein weithin geteiltes allgemeines Verständnis von moralischem Status und dem, was aus ihm folgt, bindet diesen Status an den Besitz subjektiver Interessen der entsprechenden Entität und lässt ihn mit zunehmend komplexen Interessen gewichtiger werden.¹¹⁹ Hiernach hat etwa ein schmerzempfindliches Wesen ein subjektives Interesse

114 Exemplarisch Jaworska & Tannenbaum (2021), S. 1: „An entity has moral status if and only if it or its interests morally matter to some degree for the entity’s own sake.“ Gelegentlich werden Statuszuschreibungen auch mit nichtintrinsic Qualitäten der jeweiligen Entität begründet: im Falle von Embryonen etwa mit den sozialen Beziehungen zu ihren Spenderinnen und Spendern oder künftigen Eltern; vgl. Warren (1997). Für Hirnorganoide wird dieser Aspekt, soweit wir sehen, nirgends geltend gemacht.

115 Damschen & Schönecker (2003); Steinbock (2007); DeGrazia (2008).

116 Vgl. entsprechende Kapitel in Clarke, Zohny & Savulescu (2021); Müller (2021).

117 Vgl. etwa Buchanan (2009); Clarke & Savulescu (2021); Jaworska & Tannenbaum (2021).

118 Siehe Damschen & Schönecker (2003).

119 DeGrazia (2008, 2021).

an und damit ein entsprechendes Anrecht auf Schmerzvermeidung, das nur aus gewichtigeren Gegengründen verletzt werden darf. Komplexere Interessen begründen aus dieser Sicht einen entsprechend gewichtigeren Interessenschutz. So kontrovers hier die anstehenden Bewertungen und Abwägungen im Einzelnen ausfallen können – beispielsweise bei Konflikten zwischen Menschen- und Tierinteressen im Kontext von Tierversuchen –, so einstimmig sehen Vertreterinnen und Vertreter dieser Auffassung bei künstlichen Entitäten ebenso wie bei nichtmenschlichen natürlichen Wesen Empfindungsfähigkeit als notwendige Minimalbedingung für jeglichen moralischen Status an. Bezogen auf Menschen wird die Empfindungsfähigkeit dagegen nach verbreiteter Auffassung nicht oder nur nachrangig als entscheidend angesehen, und zwar sowohl am Lebensende als auch am Lebensanfang: Von denjenigen, für die der Hirntod im ethischen und/oder rechtlichen Sinn nicht der Tod eines Menschen ist, wird das irreversible Erlöschen der vormals vorhandenen Empfindungsfähigkeit häufig für unerheblich erklärt; stattdessen spielt unter anderem das Andenken an den Verstorbenen, das auch für die Rechtsfigur des postmortalen Persönlichkeitsrechts von Bedeutung ist, eine besondere Rolle. Vor allem aber wird menschlichen Embryonen, wie bereits erwähnt, nicht selten ein voller moralischer Status zugeschrieben, lange bevor sie empfindungsfähig werden. Freilich gelingt dies allenfalls über das umstrittene Potenzialitätsargument,¹²⁰ das für Hirnorganoide aufgrund des ihnen fehlenden entsprechenden Entwicklungsvermögens von vornherein keine Bedeutung hat.

Ungeachtet dieser Unterschiede besteht zum moralischen Status von Hirnorganoiden¹²¹ weitgehende Einigkeit darüber, dass diesen dann und nur dann begründete Schutzansprüche zugeschrieben werden könnten und sollten, wenn sie die Schwelle minimaler Fähigkeit zu subjektiv positiven oder negativen Empfindungen (*sentience*) überschreiten würden (siehe Kapitel 4.2). Erst mit dem Vorliegen dieser Fähigkeit könne man in einem plausiblen Sinn davon sprechen, dass Hirnorganoide eigene Interessen und somit ein eigenes Wohlergehen hätten, das etwa durch die Zufügung von Schmerzen beeinträchtigt werden könnte. Nicht selten wird an dieser Stelle auf das weiter gefasste Kriterium subjektiver *Wahrnehmungsfähigkeit* abgestellt, die auch als phänomenales oder Qualia-Bewusstsein bezeichnet wird (siehe Kapitel 4.2). Doch in der Sache scheint es überzeugender – wenngleich wohl nicht ausdiskutiert –, subjektives Wahrnehmen ohne begleitendes Gefühlsvermögen (*valence*), wie man es zumindest in Gedankenexperimenten postulieren kann, nicht für statusrelevant zu halten.¹²²

Hierauf aufbauend geht die vorliegende Stellungnahme davon aus, Hirnorganoiden dann und nur dann einen moralischen Status zuzuschreiben, wenn diese empfindungsfähig werden sollten. Es ist weitgehender Konsens, dass Hirnorganoide, wie sie nach gegenwärtigem Forschungsstand herstellbar sind, von dieser Schwelle weit entfernt sind. Gleichzeitig gewinnt die Frage an Bedeutung, wie eine mögliche zukünftige Empfindungsfähigkeit beziehungsweise Schmerzempfindlichkeit überhaupt und rechtzeitig

120 Vgl. etwa Damschen & Schönecker (2003); McMahan (2002) S. 302–316; Merkel (2002) S. 161–178; Stier & Schöne-Seifert (2013).

121 Überblick über Veröffentlichungen zum moralischen Status von Hirnorganoiden bei Lavazza (2021a) und Koplin et al. (2021).

122 So auch Koplin et al. (2021), S. 255 ff.

festgestellt werden könnte.¹²³ An dieser Stelle wird von verschiedenen Ethikerinnen und Ethikern diskutiert, bei künftigen Fortschritten in der Hirnorganoidforschung ein Vorsichtsprinzip walten zu lassen, statt in eine Grauzone zu geraten, in der Empfindungsfähigkeit nicht mehr mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden könnte.¹²⁴

Mit Blick auf die für die Zukunft nicht auszuschließende Möglichkeit zur Herstellung empfindungsfähiger Hirnorganoiden stellen sich dann allerdings Fragen nach den hypothetischen Forschungskonsequenzen. Hier wird von einer Minderheit im ethischen Diskurs die Forderung formuliert, auf die Herstellung und Nutzung solcher Entitäten ganz zu verzichten.¹²⁵ Mehrheitlich wird hingegen vorgeschlagen, diese Forschung analog zu Tierversuchen zu regeln,¹²⁶ bei denen Schmerzzufügung vermieden oder auf ein Mindestmaß reduziert werden muss – ein Ethikthema, zu dem allerdings bekanntlich einmal mehr unterschiedliche Positionen vertreten werden.¹²⁷ Als eine konstruktive, aber aus heutiger Sicht utopische Strategie wird schließlich auch diskutiert, Hirnorganoiden gegebenenfalls genetisch so zu manipulieren, dass sie empfindungsunfähig wären.¹²⁸

Ein schon beschrittener Weg, Hirnorganoiden mit Blutgefäßen zu versorgen und ihnen so eine längere Entwicklung zu ermöglichen, besteht, wie oben erläutert (siehe Kapitel 3.3), darin, sie in das Gehirn von Versuchstieren zu implantieren. Auf diese Weise entstehen, wenn man eine breite Definition dieses Begriffs zugrunde legt, sogenannte Chimären (siehe Box 3). Die Produktion und Nutzung solcher Mensch-Tier-Mischwesen wirft fundamentale normative Fragen nach den Grenzen und Konsequenzen einer „Vermenschlichung“ von Empfängertieren auf; sie werden aber in der vorliegenden Stellungnahme nicht weiterverfolgt, weil Hirnorganoidtransplantationen nach derzeitigem Wissensstand in absehbarer Zukunft keine relevanten Veränderungen des tierischen Wirtsgehirns bewirken. Die besonderen kognitiven Funktionen des menschlichen Gehirns verdanken sich nämlich nicht speziellen strukturellen und funktionellen Eigenschaften menschlicher Nervenzellen, sondern der einzigartigen funktionellen Architektur des Gesamtgehirns.

Ebenfalls nicht behandelt werden müssen an dieser Stelle die ethischen Fragen, die sich für ein Spezialgebiet des hier nicht weiter erörterten Forschungsbereichs stellen, zu dessen Praxis es gehört, menschliche Nerven(Vorläufer)-Zellen (und nicht Hirnorganoiden) zu implantieren. Prinzipiell scheint es jedoch möglich, dass derart entwicklungsfähige Implantate die Empfängertiere in ihren hirnbasierten Fähigkeiten mehr

123 So schreibt der Neuroethiker Cheshire: „How many neurons it would take to generate a human thought is a question that no mathematical formula can adequately answer. In what configuration or at what stage of development a cerebral organoid would begin to have limited sentience might be detectable with future technology, but probably not in advance of the threshold being reached and the problem already upon us. Ethical decisions to guide cerebral organoid research cannot wait for these questions to be answered definitively. There may be no more difficult question in current neuroethics than what to do with wondrous wisps of grey matter that want to become brains.“ Cheshire (2020), S. 33.

124 Birch & Browning (2021); Żuradzki (2021).

125 Exemplarisch Hostiuc et al. (2019).

126 Exemplarisch Koplin & Savulescu (2019).

127 Vgl. etwa Ach & Borchers (2018).

128 So etwa Koplin et al. (2021).

oder weniger verändern könnten, sodass hier Statusdebatten durchaus anstehen mögen. Entsprechende Konsequenzen werden insbesondere für die Implantation von menschlichen Nervenzellen in Primatengehirne diskutiert.¹²⁹

4.2 Bewusstsein als Grundlage ethischer und rechtlicher Bewertungen

Wie schon in Kapitel 4.1.1 erläutert, wird die Zuschreibung eines mentalen Innenlebens (Bewusstsein) in der Regel als wichtiger oder sogar entscheidender Aspekt dafür angesehen, ob und in welchem Maße eine Entität um ihrer selbst willen schützenswert ist. Das unterschiedliche Maß der vorgeschlagenen Zuschreibungen spiegelt sich in historischen Konzepten einer *scala naturae* ebenso wider wie in den Schutzabstufungen, die gemeinhin zwischen Menschen und Tieren, zwischen höher und niedriger entwickelten Tieren oder zwischen Tieren und Pflanzen sowie der unbelebten Natur vorgenommen werden. Auch wenn diese Grundprämisse von manchen Seiten kritisiert wird, setzen wir sie hier voraus.

4.2.1 Bewusstsein: Zugänge und Fragen

Bewusstseinserfahrungen, zum Beispiel die subjektive Wahrnehmung eines Blumen-dufts, das Gefühl von Traurigkeit oder die Überzeugung, ein bestimmter Sachverhalt sei wahr, sind konstitutive Bestandteile menschlichen Daseins und liefern mannigfache Gründe für menschliches Handeln. Zur bewussten Informationsverarbeitung gehört, Erlebtes im Gedächtnis abzuspeichern und wieder erinnern zu können, Gewusstes mit neuen Sinneseindrücken zu verbinden und für anstehende Entscheidungen und Handlungen nutzbar zu machen, Informationen aus den verschiedenen Sinnessystemen miteinander zu verknüpfen und die zu erwartenden Folgen eines Vorhabens abzuwägen. Dabei gilt für den Menschen in erster Näherung, dass Inhalte, die ins Bewusstsein dringen, im Gegensatz zu unbewussten Vorgängen sprachlich gefasst und berichtet werden können.

Diese Beschreibung greift jedoch zu kurz, da man weder Menschen, die ihre Sprachfähigkeit bislang nicht ausgebildet oder diese eingebüßt haben, noch Tieren, die nur über begrenzte Kommunikationsmöglichkeiten verfügen, allein deswegen die Fähigkeit abstreiten würde, Reize bewusst zu verarbeiten. Zwar ist unklar oder strittig, in welchen Varianten und in welchem Ausmaß verschiedene Tierarten ein mentales Innenleben besitzen; Bewusstseinserfahrungen, wie wir sie kennen und unterstellen, sind jedoch zweifellos Phänomene der natürlichen Welt und als solche Objekte neurowissenschaftlicher und psychologischer Forschung. Zugleich sind sie Gegenstand philosophischer Theorien, weil sie sich als geistige und zudem genuin private Erlebnisse nur subjektiv – durch Introspektion – oder indirekt – durch Kommunikation und Verhalten – erfassen und einteilen lassen. Überdies stehen sie in engen theoretischen Zusammenhängen mit fundamentalen philosophischen Kontroversen etwa über das Selbst, über Willensfreiheit oder über die moralische Bedeutung der unterschiedlichen mentalen Ausstattung von Lebewesen.

Trotz großer Fortschritte bei der Identifizierung der erforderlichen neurobiologischen Voraussetzungen von Bewusstsein bestehen intra- wie interdisziplinär tiefgreifende Wissenslücken und Meinungsverschiedenheiten unter anderem darüber,

¹²⁹ Hierzu Hyun et al. (2020); Lavazza (2021a); Taupitz (2021); Deutscher Ethikrat (2011), S 110 ff.; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine & Committee on Ethical, Legal, and Regulatory Issues Associated with Neural Chimeras and Organoids (2021).

- wie unterschiedliche Bewusstseinszustände am sinnvollsten zu klassifizieren und zu bezeichnen sind;
- ob Bewusstsein (in seinen verschiedenen Varianten) letztlich durch bestimmte kausal wirksame anatomische Hirnstrukturen¹³⁰ oder aber durch bestimmte Hirnfunktionen¹³¹ bewirkt wird;
- auf welche Weise physisch realisierte Informationsverarbeitung Phänomene subjektiver Wahrnehmung verursachen oder gar mit diesen identisch sein kann – scheinen doch beide Arten von Ereignissen oder Zuständen unterschiedlichen Kategorien des Seienden anzugehören;¹³²
- worin der anzunehmende evolutionäre Vorteil von Bewusstsein gegenüber nichtbewusster Wahrnehmung besteht;
- wie bewusste mit nichtbewussten mentalen Zuständen „zusammenarbeiten“.

Keines dieser Probleme kann hier näher behandelt werden; in der Zusammenschau signalisieren sie aber, wie groß und bedeutsam künftige Vorhaben auf dem Gebiet der Bewusstseinsforschung sind. Dabei ist allerdings wichtig zu berücksichtigen, dass es bei allen Unklarheiten in der Wissenschaftsgemeinschaft zumindest weitgehende Übereinstimmung darüber gibt,

- dass überzeugende (auch philosophische) Bewusstseinstheorien zumindest in einem schwachen Sinn naturalisierend, das heißt mit naturwissenschaftlichen Grundüberzeugungen und empirischen Befunden vereinbar sein müssen.¹³³ Das gilt etwa mit Blick auf Erkenntnisse aus der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Gehirnverletzungen und -schädigungen, aus der Narkosemedizin, der Neurophysiologie oder der menschlichen und nichtmenschlichen Entwicklungsbiologie und Verhaltensforschung;
- dass (i) qualitatives Erleben (phänomenales oder Qualia-Bewusstsein, zu dem auch die Fähigkeit gehört, subjektiv positive oder negative Wahrnehmungen zu unterscheiden) der Sache nach etwas anderes ist als (ii) das Bewusstsein von Gedanken- oder Entscheidungsinhalten, (iii) Ich-Bewusstsein und (iv) Wachheit;¹³⁴
- dass Bewusstsein graduell realisiert sein kann;
- dass phänomenales Bewusstsein, das mit Gefühlswahrnehmungen einhergeht, moralisch relevant ist (insbesondere Schmerz- und Leidempfindungen sind Zustände, vor denen wir uns und andere – aus moralischen Gründen – schützen sollten);
- dass in der Alltagsmoral wie in der Ethik die Fähigkeiten zu bestimmten Bewusstseinszuständen eine wichtige Rolle bei der Zuschreibung eines intrinsischen Wertes, von Schutz- oder Würdeansprüchen (dem sogenannten moralischen Status) von Entitäten spielen.

4.2.2 Neurobiologische Voraussetzungen für Bewusstsein

Nach allem, was wir wissen, erfordert Bewusstsein die Kooperation zahlreicher, funktionell spezialisierter Gehirnzentren und ihrer Dynamik präzise abgestimmter Interak-

¹³⁰ In das Lager dieser Auffassungen gehören zum Beispiel die aktuell prominente Integrated Information Theory (IIT) und die Higher Order Theory, vgl. Singer (2019).

¹³¹ Hier ist die bekannte Global Workspace Theory (GWS) anzusiedeln; vgl. Baars (1988).

¹³² Dies ist das Problem der sogenannten Gehirn-Geist-„Erklärungslücke“; siehe Levine (1983).

¹³³ Carruthers & Gennaro (2020).

¹³⁴ Für einen bekannten Klassifikationsvorschlag vgl. Block (2002).

tionen von Nervenzellen. Damit Funktionen ausgebildet werden können, die wir mit dem Attribut „bewusst“ belegen, müssen die beteiligten biologischen Strukturen eine hinreichende Größe, Komplexität und Differenziertheit aufweisen.

Alle Hypothesen über die neuronalen Korrelate von Bewusstsein gehen davon aus, dass bewusste Zustände auf der Integration von Informationen beruhen, die durch Verarbeitungsprozesse in unterschiedlichen Hirnregionen bereitgestellt werden. Hierfür, so die Annahme, bedarf es bestimmter Verschaltungsarchitekturen. Solche sind in der Großhirnrinde verwirklicht, finden sich aber in abgewandelter Form auch in Gehirnen von Spezies, die keine Großhirnrinde besitzen, etwa bei Vögeln und Reptilien. Deshalb sind auch in diesen Spezies die Voraussetzungen für bewusste Zustände erfüllt. Einigkeit besteht ferner darüber, dass die für die Erzeugung bewusster Vorgänge zuständigen Nervennetze in einem kritischen, sehr fein regulierten Erregungszustand gehalten werden müssen. Diese Aufgabe übernehmen in allen Gehirnen, denen die Fähigkeit bewusstseinserzeugender Informationsverarbeitung zugeschrieben wird, spezielle Strukturen, die die Erregbarkeit des gesamten Gehirns kontrollieren und die unter anderem für die Kontrolle von Schlaf- und Wachzuständen verantwortlich sind. Fallen diese Strukturen aus, können bewusste Vorgänge nicht ablaufen. Die für bewusste Verarbeitung erforderliche Integration von Informationen erfolgt jedoch nicht in diesen lediglich die Erregbarkeit kontrollierenden Strukturen.

Die Suche nach einem singulären Areal der Großhirnrinde, das für die Integration aller Inhalte zuständig sein könnte, die im Bewusstsein aufscheinen, verlief bislang ergebnislos. Es werden deshalb gegenwärtig Theorien bevorzugt, die postulieren, dass die notwendige Integration der Inhalte über dynamische Wechselwirkungen zwischen sehr vielen Hirnregionen realisiert wird. Erste experimentelle Befunde erlauben es, enge Korrelationen herzustellen zwischen bewussten Prozessen und dem Auftreten hochkomplexer, zeitlich und räumlich strukturierter Erregungsmuster. Diese Muster beziehen weite Bereiche der Großhirnrinde mit ein, weisen ein besonders hohes Maß an zeitlicher Koordination auf und spiegeln die Besonderheiten der funktionellen Architektur der sie hervorbringenden Nervennetze wider. Sie entsprechen in ihrer individuellen Ausprägung der Gesamtheit aller genetisch festgelegten und durch Erfahrung überformten Eigenheiten des jeweiligen Gehirns.

Der Bauplan für die Verbindungsarchitektur von Gehirnen ist zwar genetisch festgelegt, sie muss aber durch die Interaktion mit der Umwelt angepasst werden, damit sich höhere kognitive Funktionen ausbilden können. Die Nervennetze müssen also mit der Umwelt des Organismus über Sinnesorgane in Verbindung stehen und über sogenannte Effektoren Einfluss auf diese nehmen können. Die Kaskaden der sich selbst organisierenden Entwicklungsschritte des Organismus und seines Nervensystems sind hier nach fein aufeinander abgestimmt und bedingen sich gegenseitig.

Erst durch ihre Einbettung in den sie tragenden Organismus und die dadurch möglichen Interaktionen mit der Umwelt erwerben Gehirne die Fähigkeiten, von denen wir annehmen, dass sie auf bewusster Verarbeitung beruhen. Für die besonderen Ausprägungen menschlichen Bewusstseins ist es ferner erforderlich, dass sich Hirnfunktionen durch Anpassung an das entsprechende soziale und kulturelle Umfeld weiter differenzieren können.

4.2.3 Könn(t)en Hirnorganoide Bewusstsein entwickeln?

Die Frage, ob Hirnorganoide Bewusstsein entwickeln können, muss abhängig davon beantwortet werden, ob sie auf Hirnorganoide (i) unter gegenwärtigen und derzeit absehbaren Erzeugungsbedingungen oder (ii) unter hypothetischen Umständen, wie sie sich in weiter Zukunft ergeben könnten, zielt. Jedenfalls für die Gegenwart und die absehbare Zukunft gilt unter den an dieser Debatte beteiligten Expertinnen und Experten das Entstehen von Bewusstsein in Hirnorganoiden als ausgeschlossen.¹³⁵ Dies gilt unbeschadet der oben beschriebenen teilweisen funktionalen Ähnlichkeiten mit fötalen Gehirnen. Hirnorganoiden fehlen nämlich die ebenfalls oben skizzierten neurobiologischen Voraussetzungen von Bewusstsein in gleich dreierlei Hinsicht: Weder reicht die Anzahl ihrer Nervenzellen auch nur entfernt aus, um die komplexen Leistungen bewusster Vorgänge zu ermöglichen,¹³⁶ noch bilden sich die verschiedenen, dafür erforderlichen Arten differenzierter Zellen aus.¹³⁷ Vor allem aber fehlt Nervenzellnetzen, die sich in Hirnorganoiden ausbilden, die strukturelle und funktionelle Differenziertheit, die sie nur unter dem strukturierenden Einfluss von Wechselwirkungen mit einem sich gleichzeitig entwickelnden Organismus erlangen können.

Dadurch unterscheidet sich die Selbstorganisation von Hirnorganoiden grundsätzlich von der Hirnentwicklung in Föten. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass Hirnorganoide in absehbarer Zukunft Verschaltungen ausbilden werden, die auch nur annähernd die extrem differenzierte funktionelle Architektur fötaler Gehirne nachbilden. Allerdings gehen die Nervenzellen miteinander organotypische Verbindungen ein und entwickeln Spontanaktivität. Auch werden sie auf Reize antworten, wenn sie mit Sinnesorganen verbunden werden, die sich ebenfalls *in vitro* entwickeln lassen. Die dabei entstehenden Aktivitätsmuster ähneln daher, wie oben beschrieben, bereits jetzt in einigen Aspekten denen, die auch normal entwickelte Gehirne aufweisen. Und sie könnten dies unter weiter verbesserten Kulturbedingungen in verstärktem Maße tun. Es werden diesen Aktivitäten aber all jene Attribute fehlen, die als minimale Voraussetzung für die sinnvolle Verarbeitung sensorischer Informationen gelten. Damit wäre ausgeschlossen, dass Hirnorganoide absehbar Funktionen entwickeln werden, die Empfindungen, Gefühle, Absichten oder anderes bewusstes Erleben ermöglichen könnten.

Die Frage, ob dies anders werden könnte, wenn tatsächlich eines Tages – etwa, wie oben angesprochen, durch erfolgreiche Vaskularisierung – größere und komplexere Hirnorganoide herstellbar wären, lässt sich nach heutigem Wissensstand weder verneinen noch bejahen.

Die Sorge, Hirnorganoide, wie sie derzeit und nach gegenwärtigem Kenntnisstand absehbar in der Forschung verwendet werden, könnten ein – und sei es nur rudimentäres – mentales Innenleben entwickeln, ist auf der Basis der vorangehenden Überlegungen eindeutig unberechtigt. Dennoch sind solche Bedenken aus Laiensicht verständlich. Sie werden durch die irreführende populärwissenschaftliche Bezeichnung „Mini-Gehirn“ ebenso beflügelt wie durch das Faktum der nach wie vor großen Wissenslücken und die Uneinigkeit von Expertinnen und Experten bei der Erklärung von Bewusstsein (siehe Kapitel 4.2.1). Daher ist es an dieser Stelle wichtig zu betonen, dass zumindest über biologische Minimalbedingungen von Bewusstsein ein breiter wissenschaftlicher Kon-

¹³⁵ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine & Committee on Ethical, Legal, and Regulatory Issues Associated with Neural Chimeras and Organoids (2021).

¹³⁶ Hirnorganoide bestehen aus circa 1 Millionstel der Zellen eines entwickelten Menschengehirns.

¹³⁷ Sie bilden zudem bisher nur Neuronen und Astrozyten aus.

sens besteht und dass Hirnorganoide diese Bedingungen gegenwärtig wie auch auf absehbare Zeit nicht erfüllen können. Mögliche Schutzansprüche können auf dieser Grundlage daher nicht begründet werden.

Dennoch bleibt zu überlegen, welche Forderungen sich für die weitere Zukunft ergeben könnten.¹³⁸ Dies gilt umso mehr, als die Herstellung und Nutzung immer komplexerer Hirnorganoide für sich betrachtet ja durchaus im Interesse der Forschung liegt. So wird beispielsweise darauf gedrungen, die Forschung zur möglichen Feststellung neurophysiologischer Bewusstseinskorrelate, also gewissermaßen die Entdeckung der äußerlich erkennbaren Zeichen von Bewusstsein, voranzutreiben.¹³⁹ Dieses Unterfangen erweist sich im Hinblick auf Hirnorganoide gegenwärtig allerdings als wenig zielführend. Um das Vorhandensein eines bewussten Zustandes zu diagnostizieren, bedarf es der Analyse von Verhaltensleistungen und im Idealfall der Berichte des betreffenden Organismus über seinen inneren Zustand. Solange Hirnorganoide in sich geschlossene Systeme darstellen, die nicht über Sinnesorgane und Effektoren mit der Umwelt kommunizieren können, stehen solche verhaltensbasierte Diagnosemethoden nicht zur Verfügung. Es ist zwar möglich, elektrophysiologische Korrelate bewusster Hirnzustände zu bestimmen, deren Validierung erfordert aber eine verhaltensbasierte Klärung der entsprechenden Bewusstseinszustände. Und der Umkehrschluss, dass bestimmte Aktivitätsmuster von Nervennetzen das Vorhandensein eines bewussten Zustandes anzeigen würden, ist nicht überzeugend. Sollten Hirnorganoide eines fernen Tages Aktivitätszyklen aufweisen, die etwa einer zirkadianen Rhythmik, also einem 24-Stunden-Ablauf folgen, dann kann daraus nicht geschlossen werden, dass sie zwischen unbewussten Schlaf- und bewussten Wachstadien fluktuieren. Es würde lediglich bedeuten, dass die in allen Zellen vorhandenen zirkadianen Oszillatoren auch in den Zellen von Hirnorganoiden wirksam sind. Genauso wenig ließe sich aus den Reaktionen von Zellen in Hirnorganoiden auf elektrische oder chemische Reize schließen, dass diese Reaktionen mit Empfindungen korrelieren. Dies gilt im Übrigen auch für Reizreaktionen von einfachen Organismen, die nicht in der Lage sind, ihre inneren Zustände auf eine Weise auszudrücken, die für uns als Zeichen von Empfindung gewertet werden können. Bloße Reaktionen auf Reize, die auch in Nerv-Muskel-Präparaten auftreten, sind keine Indikatoren für das Vorliegen von Empfindungen oder gar Bewusstsein.

Dennoch sollte zumindest hypothetisch darüber nachgedacht werden, welche ethischen Konsequenzen es hätte, wenn Hirnorganoide in ferner Zukunft ein mentales Innenleben hätten. Die hierzu bislang veröffentlichten Ansichten divergieren: Während die einen mit der Entstehung auch nur minimalen Bewusstseins eine rote Linie ziehen, die jede weitere Forschung mit solchen hypothetischen Gebilden verbieten würde, vertreten andere eine sehr vorsichtige, aber weniger restriktive Position:¹⁴⁰ Sie postulieren eine gegebenenfalls bestehende Pflicht zur Schmerzstillung, aber kein grundsätzliches Forschungsverbot. An dieser Stelle gibt es zumindest entfernte Parallelen zur ethischen Beurteilung von Tierversuchen. Auch dort geht es darum, die Belastungen von Organismen zu beurteilen, denen Empfindungsfähigkeit zugeschrieben wird. Die Frage nach der Bewusstseinsfähigkeit ist demgegenüber nach geltenden gesetzlichen und ethischen Kriterien sekundär. Allenfalls gehen in die Beurteilung der Zumutbarkeit Abschätzungen einer möglichen Differenziertheit bewusster Zustände ein. Dies gilt etwa

¹³⁸ Baertschi et al. (2020); Lavazza & Massimini (2018b); National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine & Committee on Ethical, Legal, and Regulatory Issues Associated with Neural Chimeras and Organoids (2021).

¹³⁹ Lavazza & Massimini (2018a).

¹⁴⁰ In diesem Sinne restriktiv Lavazza (2021b); weniger restriktiv Koplin & Savulescu (2019).

für die Frage, ob der betrachtete Organismus über die Fähigkeit verfügt, Angst und Trennungsschmerz zu empfinden oder sich seiner eigenen Endlichkeit bewusst zu sein.

Eine dritte Gruppe von Diskursbeteiligten legt sich nicht fest, dringt aber auf eine detaillierte Debatte.¹⁴¹ In dieser Debatte wird zwischen verschiedenen Varianten und Graden von Bewusstsein zu unterscheiden sein – nicht anders als in der Debatte über den Umgang mit dem hypothetischen Bewusstsein künstlicher Intelligenzen (siehe Box 5).

Box 5: Bewusstsein im Rahmen künstlicher Intelligenz

Auch im Kontext von künstlicher Intelligenz (KI) wird von philosophischer und von KI-Expertenseite aus seit Jahrzehnten intensiv diskutiert, ob und gegebenenfalls unter welchen Bedingungen Computer oder Roboter Bewusstseinszustände entwickeln können und was daraus ethisch folgen würde. Seit der Jahrtausendwende streben zudem einige Forscherinnen und Forscher sowie Ingenieurinnen und Ingenieure ausdrücklich an, informationstechnischen Systemen Bewusstsein zu verleihen – zum einen, um dadurch besser zu verstehen, was Bewusstsein eigentlich ist, zum anderen aber auch, um die Interaktion von Menschen mit solchen Systemen auf eine neue Ebene zu heben.¹⁴²

Als nichtbiologische Systeme gehören Computer und Roboter kategorial nicht zu den Entitäten, denen wir bisher moralische Schutzansprüche zugestanden hätten. Das würde sich unter Umständen ändern, falls KI-Systemen Bewusstsein zuzuschreiben wäre. In dieser Hinsicht gibt es Parallelen zu den entsprechenden Debatten über Hirnorganoide: Hier wie dort geht es um die Charakterisierung, Zuschreibung und Bewertung subjektiver Wahrnehmungszustände bei neuartigen Entitäten. Für KI-Systeme werden folgende vier, zunehmend anspruchsvollen Kriterien für das Vorliegen eines – unterschiedlich verstandenen – Bewusstseins diskutiert:

(i) Sensoren, mit denen das System Informationen über seine Umgebung wahrnehmen kann, um sie sodann zu analysieren und zu nutzen – unter Umständen sogar durch interaktive Steuerung. Dieses außerordentlich schwache Kriterium wird bereits von Temperaturreglern mit einfachen Rückkopplungsschleifen und erst recht von unterschiedlichsten Vorhersagesystemen auf der Basis maschinellen Lernens erfüllt. Die meisten Autorinnen und Autoren sprechen hier von Intelligenz statt von Bewusstsein, und wohl niemand würde Systemen auf dieser Grundlage einen intrinsischen Wert und damit einen moralischen Status zuschreiben.

(ii) Verhaltensweisen des Systems, die auch sonst typischerweise auf Bewusstsein zurückgeführt werden. Hierzu zählt insbesondere die Kommunikation von Empfindungen, aber vielleicht auch die Unterscheidungsfähigkeit zwischen Selbst und Außenwelt, zwischen eigener Gegenwart und Vergangenheit. Die Kritik dieses behavioristischen Kriteriums verweist unter anderem mit dem Argument des „Chinesischen Zimmers“¹⁴³ auf die notorische Lücke zwischen unterstellter und echter subjektiver Wahrnehmung eines Systems.¹⁴⁴

¹⁴¹ Greely (2021); Lavazza & Massimini (2018b).

¹⁴² Franklin et al. (2012); Haikonen (2011); Takayama & Takeno (2017).

¹⁴³ Damit ist ein von John Searle (1984), S. 31 ff., entwickeltes Gedankenexperiment gemeint, bei dem ein Mensch aus einem geschlossenen Raum heraus mit der Außenwelt nur über beschriebene Zettel kommuniziert. Es werden ihm Fragen auf Chinesisch gestellt, die er mithilfe muttersprachlich verfasster Anleitungen mit Zetteln beantwortet, die ebenfalls auf Chinesisch beschrieben sind. Außerhalb des Raumes entsteht in der Folge der falsche Eindruck, der Mensch könne den Sinn der auf Chinesisch gestellten Fragen erfassen.

¹⁴⁴ Walach (2013). Von nicht wenigen Philosophinnen und Philosophen wird die Schlüssigkeit dieses Arguments allerdings infrage gestellt.

(iii) Interne Strukturen des Systems, die den Fähigkeiten unter (ii) entsprechen oder sie erklärbar machen.¹⁴⁵ Hier geben diejenigen Bewusstseinstheorien, die in biologischen Systemen lediglich strukturelle – und nicht genuin biologische – Komponenten für maßgebliche Voraussetzungen halten, Raum für „Optimismus“ im Hinblick auf die Möglichkeit von KI-Bewusstsein. Doch auch die Optimisten müssten sich am Ende wohl zum nachfolgenden Kriterium (iv) bekennen, wenn sie dem Vorrang des Mentalen für die Frage der moralischen Bewertung zustimmen.

(iv) Phänomenales Bewusstsein, also die Fähigkeit subjektiv-qualitativer Wahrnehmung, wobei Art und Ausmaß entsprechender Zustände dabei noch gänzlich unbestimmt bleiben können. Zahlreiche Autorinnen und Autoren sprechen diese Fähigkeit allen digitalen Systemen ab¹⁴⁶ – sei es vorläufig oder aus grundsätzlichen Erwägungen. Andere meinen, dass bestimmte strukturelle Komponenten bei künstlichen *ebenso* wie bei biologischen Systemen phänomenales Bewusstsein hervorrufen.¹⁴⁷ Für die Zuschreibung eines möglichen intrinsischen Werts an künstliche Systeme erscheint allein diese Position plausibel. Doch in jedem Fall steht zu erwarten, dass der Zeitpunkt, zu dem künstliche Intelligenzen phänomenales Bewusstsein entwickeln könnten, noch weit in der Zukunft liegt – wenn er denn überhaupt je eintritt.

4.3 Rechtliche Schutzansprüche

Das deutsche Recht ist anthropozentrisch ausgerichtet¹⁴⁸ und unterscheidet vor diesem Hintergrund Rechtssubjekte und Rechtsobjekte. Der Mensch als Rechtssubjekt kann Träger von Rechten und Pflichten sein. Rechtsobjekte, zum Beispiel Sachen, können dem Menschen von der Rechtsordnung zugeordnet werden, auf sie können sich also Rechte beziehen.¹⁴⁹

Tiere sind im Sinne des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) Rechtsobjekte. Sie sind nach § 90a S. 1 BGB zwar keine Sachen, aber auf sie sind nach § 90a S. 3 BGB die für Sachen geltenden Vorschriften entsprechend anzuwenden, soweit nicht etwas anderes bestimmt ist. Im Übrigen werden sie durch besondere Gesetze – vor allem das Tierschutzgesetz (TierSchG) – geschützt.

Vor diesem Hintergrund muss auch bei neuen Entitäten deren rechtliche Zuordnung gemäß der Dichotomie Rechtssubjekt/Rechtsobjekt erfolgen. Eine Zwitterstellung, etwa zwischen Mensch und Tier im Fall von Chimären, ist nach geltendem Recht¹⁵⁰ nicht möglich. Um eine Aussage darüber zu treffen, ob einem Wesen Grundrechtsschutz zukommt oder ob es unter den Tierschutz fällt, muss also eine Einordnung als „Mensch“ oder als „Tier“ erfolgen. Nach welchen Kriterien dies zu geschehen hat, dazu gibt das Grundgesetz (GG) keine Hinweise.¹⁵¹

¹⁴⁵ Krauss & Maier (2020); Reggia et al. (2016); Sloman & Chrisley (2003).

¹⁴⁶ Haladjian & Montemayor (2015, 2016); Hildt (2019); Reggia (2013).

¹⁴⁷ Sloman & Chrisley (2003).

¹⁴⁸ Herdegen in: Maunz et al. (2020), Art. 1 Abs. 3 Rdnr. 6.

¹⁴⁹ Nur vordergründig stellt die Rechtsfähigkeit von juristischen Personen eine Durchbrechung dieser Gegenüberstellung dar. Denn auch die Zuerkennung von Rechtsfähigkeit an eine Organisation, in der oder mit der natürliche Personen ihre grundrechtliche Freiheit ausüben, zielt darauf ab, deren individuelle Freiheit zu stärken. Vgl. Remmert in: Maunz et al. (2020), Art. 19 Abs. 3 GG Rdnr. 37; auch sie ist Ausdruck eines personalen Elements Goldhammer & Sieber (2018), S. 22 f.

¹⁵⁰ Deutscher Ethikrat (2011), S. 34 f. In ethischer Hinsicht kann die Beurteilung anders ausfallen, siehe Deutscher Ethikrat (2011), S. 67 f.

¹⁵¹ Deutscher Ethikrat (2011), S. 35 f.

Die Zuordnung einer Entität zur Kategorie des Rechtsobjekts hat allerdings nicht zur Folge, dass diese Entität keinerlei rechtlichen Schutz genießen würde. Artikel 20a GG beispielsweise bezieht Tiere und die Umwelt ausdrücklich in einen verfassungsrechtlichen Schutzauftrag ein, ohne dass ihnen damit zugleich eigene Rechte zugesprochen würden.¹⁵² „Zwischen dem Menschen und Gegenständen der Natur, bis hin zu Tieren, kann es keine gleichsam ‚bilateralen Rechtsbeziehungen‘ geben, die folgerichtig auf beiden Seiten eigene Personalität und damit eigene Rechtssubjektivität voraussetzen würden.“¹⁵³

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die Zuordnung zum Rechtssubjekt oder aber zum Rechtsobjekt also solche noch keine abschließende Aussage zum Umfang des damit verbundenen Rechtsschutzes enthält. Das Tierschutzgesetz enthält beispielsweise unterschiedlich strenge Vorschriften für (ihrerseits differenziert in den Schutz einbezogene¹⁵⁴) Wirbeltiere (unter anderem §§ 4, 5, 6 TierSchG), für warmblütige Tiere (unter anderem § 4a TierSchG) und für kaltblütige Tiere (unter anderem § 4b TierSchG). Für Menschen, also Rechtssubjekte, sind nach der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts zudem unterschiedliche Schutzvorschriften etwa für geborene und ungeborene Menschen zulässig und im geltenden Recht auch enthalten.¹⁵⁵

Um die Frage zu beantworten, welche möglichen Schutzansprüche für menschliche Hirnorganoiden geltend gemacht werden können, werden im Folgenden zunächst die geltenden Schutzansprüche für menschliche Embryonen skizziert; denn schon insoweit, also bezüglich früher Stadien unzweifelhaft menschlichen Lebens, das auf die Entwicklung geborener Menschen hin angelegt ist, ist die Rechtslage keineswegs klar. Danach wird dann auf mögliche Schutzansprüche künstlich hergestellter Entitäten einzugehen sein. Abschließend wird dargelegt, inwieweit denjenigen Menschen, deren Zellen für die Herstellung von Hirnorganoiden verwendet werden, ein Mitbestimmungsrecht bei der Herstellung zukommt.

4.3.1 Embryonen *in vitro*

In der internationalen Fachliteratur wird gelegentlich dafür plädiert, jedenfalls weit entwickelten Hirnorganoiden einen vergleichbaren Schutz wie Embryonen zuzusprechen. Sofern man die beginnende Entwicklung des Nervensystems als entscheidend für den Schutz von Embryonen ansieht,¹⁵⁶ liegt es aus diesem Blickwinkel auch nahe, weit entwickelte Hirnorganoiden Embryonen gleichzustellen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, welche Entitäten *in vitro* als menschliche Embryonen Grundrechtsschutz oder jedenfalls objektiv-rechtlichen Schutz genießen. Diese Frage ist heftig umstritten:¹⁵⁷ Das Bundesverfassungsgericht hat sich bisher lediglich im Zusammenhang mit Fragen des Schwangerschaftsabbruchs, also bezogen auf Embryonen und Föten *in utero*, mit dem verfassungsrechtlich vorgegebenen Schutzauftrag befasst und insoweit

¹⁵² Näher (auch zum Streit um die anthropozentrische Ausrichtung des Art. 20a GG) Schulze-Fielitz in: Dreier (2015), Art. 20a GG Rdnr. 29 ff., 56; Epiney in: Mangoldt et al. (2018), Art. 20a GG Rdnr. 24 ff., 88.

¹⁵³ Scholz in: Maunz et al. (2020), Art. 20a GG Rdnr. 75.

¹⁵⁴ Etwa § 4 Abs. 3 TierSchG zu Hunden, Katzen und Primaten.

¹⁵⁵ Siehe dazu Dederer (2020b), S. 61.

¹⁵⁶ Näher Taupitz (2021).

¹⁵⁷ Umfangreiche Nachweise bei Dederer (2020b), S. 62; Merkel (2002).

eine gewisse Schutzpflicht des Staates für die Leibesfrucht bejaht.¹⁵⁸ Das Gericht hat allerdings für die Entwicklungsphase nach der Nidation (Einnistung des Embryos in der Gebärmutter) sehr deutlich betont: „Der Gesetzgeber ist grundsätzlich nicht verpflichtet, die gleichen Maßnahmen strafrechtlicher Art zum Schutze des ungeborenen Lebens zu ergreifen, wie er sie zur Sicherung des geborenen Lebens für zweckdienlich und geboten hält.“¹⁵⁹ Und das Gericht hat ausdrücklich offengelassen, ob „menschliches Leben bereits mit der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle entsteht.“¹⁶⁰ In der Literatur wird vor diesem Hintergrund zu Recht darauf hingewiesen, dass dem Gesetzgeber ein sehr weites Regelungsermessen dahingehend zukommt, welche Entitäten außerhalb des menschlichen Körpers er in welcher Weise für schutzwürdig hält.¹⁶¹

Auf einfachgesetzlicher Ebene, also unterhalb der Verfassung, schützt das Embryonenschutzgesetz (ESchG) Entitäten als menschliche Embryonen, sofern sie durch Befruchtung entstanden sind, ab der sogenannten Kernverschmelzung (§ 8 Abs. 1 Alt. 1 ESchG)¹⁶², also ab der Auflösung der Membranen der Vorkerne. Als Embryo im Rechtsinne des ESchG gilt außerdem jede einem solchen Embryo entnommene totipotente Zelle (§ 8 Abs. 1 Alt. 2 ESchG), also jede Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag. Ob auch nicht durch Befruchtung entstandene Entitäten und daraus entnommene Zellen, etwa Entitäten nach Zellkerntransfer, vom Embryonenschutzgesetz erfasst sind, ist umstritten.¹⁶³ Nach inzwischen überwiegender Meinung ist dies unter Hinweis auf den Strafrechtscharakter des ESchG, der eine Auslegung über den Wortlaut des Gesetzes hinaus zulasten eines möglichen Täters verbietet, abzulehnen.¹⁶⁴ Das Gleiche gilt nach überwiegender Auffassung auch für das Verbot des Klonierens gemäß § 6 ESchG.¹⁶⁵ Nach überwiegender Auffassung ist zudem erforderlich, dass sich aus der jeweiligen Entität ein ganzheitlicher Organismus zumindest bis zur Ausprägung des sogenannten Primitivstreifens entwickeln kann.¹⁶⁶

4.3.2 Embryoide

Vor dem Hintergrund des Streits über die Frage, ob und in welcher Weise sich der verfassungsrechtliche Schutz auf menschliche Embryonen *in vitro* erstreckt, kann erst recht keine klare Aussage zu Entitäten gemacht werden, die sich von durch Befruchtung entstandenen menschlichen Embryonen mehr oder weniger deutlich unterscheiden. Embryoide, die nach neueren Erkenntnissen bis zu Blastoiden kultiviert werden können, also zu künstlich hergestellten Strukturen, die Blastozysten ähneln,¹⁶⁷ sind auf

158 Wobei allerdings unklar ist, ob das Gericht den *nasciturus*, also den Embryo ab dem Zeitpunkt seiner Einnistung in der Gebärmutter (später Fötus), in seiner Eigenschaft als Grundrechtsträger oder nur vom objektiv-rechtlichen Gehalt der grundrechtlichen Normen her als geschützt angesehen hat. Im ersten Schwangerschaftsurteil hat das Gericht dies ausdrücklich offengelassen; BVerfGE 39, 1 (41 f.). Im zweiten Schwangerschaftsurteil (BVerfGE 88, 203 ff.) hat sich das Gericht zu dieser Frage nicht klar verhalten, siehe Dederer (2020b), S. 54.

159 BVerfGE 39, 1 (45). Näher zu den Gestaltungsfreiheiten des Gesetzgebers Dederer (2020b), S. 63 ff.

160 BVerfGE 88, 202 ff. Rdnr. 151.

161 Dederer (2020b), S. 63 ff.

162 „Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.“

163 Zum Streitstand Taupitz in: Günther et al. (2014), C. II. § 8 Rdnr. 49 ff.; Kersten (2004), S. 36 ff.; Gassner/Opper in: Opper et al. (2020), S. 255 ff., 272 f. Siehe ferner die Nachweise in der folgenden Anmerkung.

164 Dederer (2020b), S. 56 f., mit weiteren Nachweisen; Faltus (2021), S. 128; Müller-Terpitz (2017).

165 Faltus (2021), S. 128.

166 Taupitz (2021), S. 409; speziell zu Embryoide Faltus (2021), S. 128.

167 Liu et al. (2021); Yu et al. (2021); siehe zum Sachstand auch Faltus (2021), S. 125 ff.

einfachgesetzlicher Ebene, insbesondere im Embryonenschutzgesetz, jedenfalls nicht ausdrücklich thematisiert. Nach überwiegender Auffassung sind sie von dem Gesetz nicht erfasst, weil sie nicht durch Befruchtung entstehen und sich aus ihnen kein ganzheitlicher Organismus bis zur Ausprägung des Primitivstreifens entwickeln kann (siehe oben).¹⁶⁸

4.3.3 Hirnorganoide

Der lebende Mensch ist Rechtssubjekt; sein Körper ist kein Rechtsobjekt, insbesondere keine eigentumsfähige Sache. Aber mit der Trennung vom Körper unterfällt die nun selbstständige (nicht totipotente) Körpersubstanz dem Sachenrecht des BGB.¹⁶⁹ An ihr kann Eigentum bestehen. Wenn durch „Verarbeitung oder Umbildung eines oder mehrerer Stoffe [der Ausgangszellen] eine neue bewegliche Sache“, hergestellt wurde, erlangt der herstellende Forscher gemäß § 950 BGB (spätestens in diesem Moment¹⁷⁰) originär das Eigentum daran.¹⁷¹ Dies gilt auch, wenn es sich bei der neuen Sache um ein Organoid handelt, also um einen *in vitro* aus Stammzellen kultivierten dreidimensionalen Zellverband, der in Zelltypen, Aufbau und Funktion mehr oder weniger deutlich einem Organ ähnelt.¹⁷²

Menschliche Hirnorganoide bestehen aus humanen Zellen. Für sie gilt also das zuvor zu Zellen menschlichen Ursprungs und allgemein zu Organoiden Gesagte. Da sich Hirnorganoide anders als Embryonen auch nicht zu einem ganzheitlichen Organismus¹⁷³ oder gar Menschen entwickeln können,¹⁷⁴ ist ein gleichartiger Schutz, wie er für Embryonen im ESchG vorgesehen ist, weder aus dem geltenden Recht ableitbar noch verfassungsrechtlich geboten.¹⁷⁵ Ein so starker rechtlicher Schutz wäre wegen der im Vergleich andersartigen Herstellungsweise unter Vermeidung einer Befruchtung, wegen der Entstehung in einem völlig anderen Kontext und mit einem ganz anderen Ziel als der Erzeugung von Nachkommen,¹⁷⁶ wegen der gänzlich unterschiedlichen Gestalt¹⁷⁷ und wegen der auch nicht ansatzweise vorhandenen Fähigkeiten eines voll entwickelten menschlichen Gehirns, für einen Organismus zentrale Integrations-, Regulations- und Koordinationsleistungen zu vollbringen, nicht überzeugend.¹⁷⁸ Höhere Hirnaktivitäten oder gar ein Bewusstsein werden die Hirnorganoide auf absehbare Zeit nicht entwickeln können (siehe Kapitel 2.1). Hirnorganoide *in vitro* können vermutlich allenfalls die Funktion einzelner Zentren nachbilden. Selbst wenn dies in Zukunft einmal anders sein sollte, gilt, dass der Mensch nicht auf einzelne Merkmale wie Schmerzempfinden oder Bewusstsein reduziert werden kann und ein verfassungsrechtlicher Schutz-

¹⁶⁸ Siehe speziell zu Embryoiden Faltus (2021), S. 128.

¹⁶⁹ Auf die umstrittene Frage, wie die Entstehung des Eigentums zum Zeitpunkt der Trennung vom Körper begründet werden kann, muss hier nicht eingegangen werden, siehe dazu Schreiber (2019), S. 41 ff.

¹⁷⁰ Wer zum Zeitpunkt der Trennung vom Körper (zunächst) Eigentum an den Körpersubstanzen erwirbt, ist umstritten, siehe Schreiber (2019), S. 42 ff.

¹⁷¹ Schreiber (2019), S. 42 ff.; Zech (2007), S. 99 ff.

¹⁷² Bartfeld et al. (2020).

¹⁷³ Faltus (2021), S. 133.

¹⁷⁴ Siehe dazu aus der ethischen Diskussion: Schick Tanz (2020), S. 200; Koplin & Savulescu (2019), S. 762.

¹⁷⁵ Taupitz (2021); in diesem Sinn auch Dederer (2020a), S. 43: „Klar ist zu diesem Zeitpunkt [...], dass Gehirn-Organoid nicht als Mensch einzustufen sind.“

¹⁷⁶ Vgl. zu derartigen Gesichtspunkten für die Beurteilung künstlich hergestellter Entitäten Taupitz (2001), S. 3440; ähnlich später Deutscher Ethikrat (2011), S. 100; weitere Nachweise zu entsprechenden Überlegungen in der angelsächsischen Literatur im Hinblick auf den moralischen Status früher Embryonen bei Hostiuc et al. (2019), S. 119.

¹⁷⁷ Zur Bedeutung der Ebenbildlichkeit für die Anerkennung einer Entität als „Mensch“ im Sinne der Menschenwürdegarantie: Dederer (2020b), S. 74.

¹⁷⁸ Aus der ethischen Diskussion: Baertschi et al. (2020), S. 14; Hyun et al. (2020), S. 5; Koplin & Savulescu (2019), S. 761.

auftrag deshalb nicht an einzelne derartige Merkmale anknüpfen kann.¹⁷⁹ Insgesamt ist Hirnorganoiden damit keinesfalls ein vergleichbarer Status wie Embryonen *in vitro* zuzuschreiben. Das gilt auch für sehr weit entwickelte Hirnorganoiden. Sie sind keine Rechtssubjekte¹⁸⁰, sondern Rechtsobjekte.

4.3.4 Weitere Entitäten: Tiere und Chimären

Wie einleitend bereits dargestellt, werden Tiere und der Umgang mit ihnen in differenzierter Weise vom Tierschutzgesetz erfasst. Für die Transplantation von (menschlichen) Hirnorganoiden in lebende Tiere existieren allerdings keine speziellen Vorschriften. Für die Erzeugung und Verwendung von Mensch-Tier-Chimären werden daher verschiedentlich Regulierungen empfohlen, die geltendes Recht ergänzen sollen. Insbesondere wird geraten, entsprechende Forschungsvorhaben durch spezialisierte, interdisziplinär besetzte Ethik-Kommissionen bewerten zu lassen.¹⁸¹ Dies scheint auch uns überaus vernünftig.

4.3.5 Bestimmungsrecht der Spenderinnen und Spender von Zellmaterial

Menschen, deren Zellen für die Erzeugung einer neuen Entität verwendet werden sollen, haben ein mehr oder weniger starkes Entscheidungs- oder zumindest Mitbestimmungsrecht bezüglich der Verwendung der Zellen. Das ist dann offenkundig, wenn menschliche Keimzellen (Gameten) zur künstlichen Befruchtung und damit zur Erzeugung eines Kindes verwendet werden. Hierfür verlangt das ESchG die ausdrückliche Einwilligung der Gametenspenderinnen und -spender (§ 4 ESchG).

Aber auch für andere Körperzellen gilt: Wenn Körpersubstanzen vom (lebenden) menschlichen Körper getrennt werden, setzt sich jedenfalls dann, wenn genetisches Material darin vorhanden ist, das allgemeine Persönlichkeitsrecht der ursprünglichen Trägerin bzw. des ursprünglichen Trägers daran fort.¹⁸² Es bestehen dann an dem Körpermaterial gegebenenfalls zwei Rechte mit unterschiedlichem Geltungsbereich. Sofern die Forscherin oder der Forscher Eigentum daran erworben hat, ermöglicht ihr oder ihm dieses Recht, andere von der Nutzung auszuschließen und selbst nach Belieben damit zu verfahren – allerdings nur, so fügt das Gesetz in § 903 BGB zu den „Befugnissen des Eigentümers“ selbst hinzu, „soweit nicht Rechte Dritter entgegenstehen“.

Ein solches Recht ist das allgemeine Persönlichkeitsrecht der Spenderin oder des Spenders des Körpermaterials. Ob dieses Recht durch die Verwendung des Körpermaterials verletzt wird, ist aufgrund einer umfassenden Interessenabwägung zu bestimmen. Konkret schlägt aufseiten der Forscherin oder des Forschers im vorliegenden Zusammenhang insbesondere die Forschungsfreiheit zu Buche; aufseiten der Spenderin oder des Spenders geht es darum, wie stark er von der Verwendung betroffen ist. Sofern er zum Beispiel identifizierbar ist und damit Rückschlüsse aus dem Körpermaterial auf ihn gezogen werden könnten, ist sein Recht auf informationelle Selbstbestimmung tangiert und deshalb seine Einwilligung erforderlich.

¹⁷⁹ Taupitz (2021).

¹⁸⁰ Wobei die Einordnung als Rechtssubjekt selbst bezogen auf Embryonen *in vitro* umstritten ist, s. oben 4.3.1.

¹⁸¹ Taupitz (2021); Deutscher Ethikrat (2011), S. 119 ff.; Taupitz & Weschka (2009), S. 435 ff., 455 ff.

¹⁸² Schröder & Taupitz (1991), S. 42 ff. Eine ausführliche Übersicht über die in Nuancen unterschiedlichen Auffassungen findet sich bei Schreiber (2019), S. 41 ff.

Aber auch in anderen Fällen der Betroffenheit der Spenderin oder des Spenders – besonders offensichtlich in Fällen gesellschaftlich kontrovers diskutierter oder ethisch umstrittener Forschung, zu der die Spenderin oder der Spender möglicherweise mit ihrem oder seinem Material nicht beitragen möchte – muss die Spenderin oder der Spender über die Verwendung angemessen aufgeklärt werden und ihr zustimmen. Wegen der besonderen – nicht zuletzt anthropologischen – Bedeutung, die menschlichen Gehirnzellen zugesprochen wird, gilt dies auch für die Herstellung von Hirnorganoiden.¹⁸³ Um der Spenderin oder dem Spender von Ausgangszellen eine informierte Zustimmung zu ermöglichen, ist es notwendig, die Grundzüge und Ziele der Forschung mit Hirnorganoiden einschließlich der zu erwartenden Eigenschaften dieser Entitäten zu skizzieren. Da sich aus den verwendeten Zellen genetische Informationen über die Spenderinnen und Spender ableiten lassen, sind darüber hinaus entsprechende Datenschutzmaßnahmen sowie nach Möglichkeit die Anonymisierung beziehungsweise zumindest die Pseudonymisierung unter sicherer Verwahrung des Schlüssels erforderlich.

¹⁸³ Taupitz (2021), S. 411.

5 Schlussfolgerungen

Die Forschung an und mit Hirnorganoiden bietet neue Möglichkeiten, ein besseres Verständnis einzelner Prozesse und Funktionen des menschlichen Gehirns zu erlangen. Darüber hinaus erlaubt diese Forschung die Bearbeitung konkreter, anwendungsorientierter Fragen, beispielsweise zur Entstehung früher Entwicklungsstörungen, die zu neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen führen können, zum Wirkmechanismus viraler Infektionen oder zur Aufklärung neurodegenerativer Prozesse. Auf solcher Grundlage, so die Erwartung, könnten eines Tages auch neue Therapieansätze ermöglicht werden. Als vereinfachtes Modellsystem für sich entwickelnde menschliche Gehirnstrukturen eröffnen Hirnorganoiden damit einen experimentellen Zugang zu Fragen, die mit anderen Modellsystemen kaum oder gar nicht untersucht werden können.

Mit gegenwärtigen Technologien erzeugbare Hirnorganoiden bilden gleichwohl nicht das menschliche Gehirn als Ganzes ab, sondern nur einzelne Teilfunktionen, Strukturen und Prozesse. Insbesondere ist auf absehbare Zeit nicht zu erwarten, dass Hirnorganoiden Schmerzempfinden oder andere, auch nur rudimentäre Bewusstseinszustände entwickeln können. Zugleich ist die Hirnorganoidforschung aber ein Forschungsfeld mit einer hohen Dynamik, in dem in den vergangenen Jahren substantielle Fortschritte gelungen und weitere für die Zukunft zu erwarten sind.

Vor diesem Hintergrund kommen die Autorinnen und Autoren dieser Stellungnahme zu den folgenden Schlussfolgerungen:

1. Die Forschung an und mit Hirnorganoiden *in vitro* bedarf im Moment und für die nähere Zukunft keiner zusätzlichen spezifischen Regulierung. Auch die Bedingungen, unter denen menschliche Zellen zur Erzeugung von Hirnorganoiden verwendet werden dürfen, sind hinreichend reguliert.
2. Die Forschung *in vivo*, bei der Hirnorganoiden aus menschlichen neuronalen Zellen in Tiere transplantiert werden, ist durch das Tierschutzgesetz reguliert. Die danach vorgesehenen Ethikkommissionen sollten für die Bewertung der hier thematisierten Forschung über Expertise auf dem Gebiet der Hirnforschung verfügen.
3. Die aktuellen Grenzen des Funktionspotenzials von Hirnorganoiden könnten sich aufgrund der Dynamik des Forschungsfeldes in Zukunft möglicherweise verschieben. Solche Entwicklungsmöglichkeiten und ihre ethische, rechtliche und gesellschaftliche Relevanz müssen (i) kontinuierlich sowie realistisch eingeschätzt und (ii) gegebenenfalls frühzeitig reguliert werden. Für den ersten Aspekt können nur die Verfahren der wissenschaftsinternen und wissenschaftsöffentlichen Diskussion in die Verantwortung genommen werden. Für den zweiten Aspekt könnten eines Tages Regulierungs- und Aufsichtsaufgaben erforderlich werden, die entsprechenden Gremien, beispielsweise nach dem Vorbild der Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung (ZES), zu übertragen wären.

6 Mitwirkende

Mitglieder der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Dr. Elisabeth Binder	Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Abteilung Translationale Forschung in der Psychiatrie, München
Prof. Dr. Oliver Brüstle	Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Universitätsklinikum Bonn
Prof. Dr. Magdalena Götz	Helmholtz Zentrum München, Institut für Stammzellforschung
Prof. Dr. Christine Hauskeller	Professor of Philosophy, University of Exeter (Großbritannien)
Prof. Dr. Moritz Helmstaedter	Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt am Main
Prof. Dr. Claus C. Hilgetag	Institut für Computational Neuroscience, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. Jürgen Knoblich	Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW), Institut für molekulare Biotechnologie (IMBA), Wien (Österreich) (Sprecher)
Prof. Dr. Philipp Koch	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI), Abteilung Translationale Hirnforschung, Mannheim
Prof. Dr. Dr. Thomas Lengauer	Max-Planck-Institut für Informatik, Saarbrücken
Prof. Dr. Reinhard Merkel	Professor emeritus für Strafrecht und Rechtsphilosophie, Universität Hamburg
PD Dr. Thomas Rauen	Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Abteilung Zell- und Entwicklungsbiologie, und MPG White Paper Emeritus-Gruppe, Münster
Prof. Dr. Hans Schöler	Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Abteilung Zell- und Entwicklungsbiologie, und MPG White Paper Emeritus-Gruppe (Sprecher), Münster
Prof. Dr. Bettina Schöne-Seifert	Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, Universität Münster
Prof. Dr. Wolf Singer	Ernst Strüngmann Institute for Neuroscience in Kooperation mit der Max-Planck-Gesellschaft (ESI), Frankfurt am Main
Prof. Dr. Jochen Taupitz	Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim

Gutachterinnen und Gutachter

Prof. Dr. Ansgar Beckermann	Fakultät für Geschichtswissenschaft, Philosophie und Theologie, Abteilung Philosophie, Universität Bielefeld
Prof. Dr. Hans-Georg Dederer	Lehrstuhl für Staats- und Verwaltungsrecht, Völkerrecht, Europäisches und Internationales Wirtschaftsrecht, Universität Passau
Prof. Dr. Wieland Huttner	Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden
Prof. Dr. Saskia K. Nagel	Lehr- und Forschungsgebiet Angewandte Ethik, RWTH Aachen
Prof. Dr. Ludwig Siep	Philosophisches Seminar, Universität Münster

Wissenschaftliche Referentinnen und Referenten

Dr. Mona Garvert	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Johannes Mengel	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Dr. Henning Steinicke	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Dr. Stefanie Westermann	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Matthias Winkler	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina

Grafiken

Henrik Hofmeister	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
-------------------	--

7 Literatur

- Ach, J. S. & Borchers, D. (2018). *Handbuch Tierethik*. J. B. Metzler.
- Andrews, M. & Kriegstein, A. R. (2022). Challenges of organoid research. *Annual Review of Neuroscience*, 45(1), 23–39. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-090812>
- Ankeny, R. A. & Wolvetang, E. (2021): Testing the correlates of consciousness in brain organoids. How do we know and what do we do. *American Journal of Bioethics*, 21(1), 51–53. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1845869>
- Arzua, T., Yan, Y., Jiang, C., Logan, S., Allison, R. L., Wells, C., ... & Bai, X. (2020). Modeling alcohol-induced neurotoxicity using human induced pluripotent stem cell-derived three-dimensional cerebral organoids. *Translational Psychiatry*, 10(1), 347. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01029-4>
- Baars, B. (1988). *A cognitive theory of consciousness*. Cambridge University Press.
- Baertschi, B., Atlan, H., Botbol-Baum, M., Bed'hom, B., Combrisson, H., Dosquet, C., ... & Remy-Joue, I. (2020). Organoids Research. What are the ethical issues? *Inserm*, 03117706. <https://www.hal.inserm.fr/inserm-03117706>
- Bagley, J. A., Reumann, D., Bian, S., Lévi-Strauss, J., & Knoblich, J. A. (2017). Fused cerebral organoids model interactions between brain regions. *Nature Methods*, 14(7), 743–751. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4304>
- Barker, R. A., Götz, M., & Parmar, M. (2018). New approaches for brain repair. From rescue to reprogramming. *Nature*, 557(7705), 329–334. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0087-1>
- Barnhart, A. J. & Dierickx, K. (2020). The many moral matters of organoid modes. A systematic review of reasons. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 25(3), 545–560. <https://doi.org/10.1007/s11019-022-10082-3>
- Bartfeld, S., Schickl, H., Alev, C., Koo, B.-K., Pichl, A., Osterheider, A., & Marx-Stöltzing, L. (Hrsg.) (2020). *Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft*. Nomos. <https://doi.org/10.5771/9783748908326>
- Beaulieu, C., Kisvarday, Z., Somogyi, P., Cynader, M., & Cowey, A. (1992). Quantitative distribution of GABA-immunopositive and -immunonegative neurons and synapses in the monkey striate cortex (area 17). *Cerebral Cortex*, 2(4), 295–309. <https://doi.org/10.1093/cercor/2.4.295>
- Beaulieu-Laroche, L., Toloza, E. H. S., van der Goes, M.-S., Lafourcade, M., Barnagian, D., Williams, Z. M., ... & Harnett, M. T. (2018). Enhanced dendritic compartmentalization in human cortical neurons. *Cell*, 175(3), 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.045>
- Beed, P., Ray, S., Velasquez, L. M., Stumpf, A., Parthier, D., Swaminathan, A., ... & Schmitz, D. (2020). Species-specific differences in synaptic transmission and plasticity. *Scientific Reports*, 10(1), 16557. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73547-6>
- Benavides-Piccione, R., Regalado-Reyes, M., Fernaud-Espinosa, I., Kastanauskaite, A., Tapia-González, S., León-Espinosa, G., ... & DeFelipe, J. (2019). Differential structure of hippocampal CA1 pyramidal neurons in the human and mouse. *Cerebral Cortex*, 30(2), 730–752. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz122>
- Benito-Kwiecinski, S., Giandomenico, S. L., Sutcliffe, M., Riis, E. S., Freire-Pritchett, P., Kelava, I., ... & Lancaster, M. A. (2021). An early cell shape transition drives evolutionary expansion of the human forebrain. *Cell*, 184(8), 2084–2102. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.050>
- Bergmann, S., Lawler, S. E., Qu, Y., Fadzen, C. M., Wolfe, J. M., Regan, M. S., ... & Cho, C.-F. (2018). Blood-brain-barrier organoids for investigating the permeability of CNS therapeutics. *Nature Protocols*, 13(12), 2827–2843. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0066-x>
- Beul, S. F., Goulas, A., & Hilgetag, C. C. (2018). Comprehensive computational modelling of the development of mammalian cortical connectivity underlying an architectonic type principle. *PLOS Computational Biology*, 14(11), e1006550. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006550>
- Bhaduri, A., Andrews, M. G., Mancía Leon, W., Jung, D., Shin, D., Allen, D., ... & Kriegstein, A. R. (2020). Cell stress in cortical organoids impairs molecular subtype specification. *Nature*, 578(7793), 142–148. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1962-0>
- Bian, S., Repic, M., Guo, Z., Kavirayani, A., Burkard, T., Bagley, J. A., ... & Knoblich, J. A. (2018). Genetically engineered cerebral organoids model brain tumor formation. *Nature Methods*, 15(8), 631–639. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0070-7>
- Birch, J. & Browning, H. (2021). Neural organoids and the precautionary principle. *American Journal of Bioethics*, 21(1), 56–58. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1845858>

- Birnbacher D. (2006). *Natürlichkeit*. De Gruyter.
- Block, N. (2002). Concepts of consciousness. In: D. Chalmers (Hrsg.), *Philosophy of mind. Classical and contemporary readings* (206–218). Oxford University Press. <https://www.nedblock.us/papers/2002.concepts.pdf>
- Braitenberg, V. & Schüz, A. (2014). *Cortex. Statistics and geometry of neuronal connectivity*. Springer.
- Brancati, G., Treutlein, B., & Camp, J. G. (2020). Resolving neurodevelopmental and vision disorders using organoid single-cell multi-omics. *Neuron*, 107(6), 1000–1013. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.001>
- Brandler, W. M., & Sebat, J. (2015). From de novo mutations to personalized therapeutic interventions in autism. *Annual Review of Medicine*, 66(1), 487–507. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-091113-024550>
- Brandner, S., Isenmann, S., Kühne, G., & Aguzzi, A. (1998). Identification of the end stage of scrapie using infected neural grafts. *Brain Pathology*, 8(1), 19–27. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1998.tb00130.x>
- Browne, S., Gill, E. L., Schultheiss, P., Goswami, I., & Healy, K. E. (2021). Stem cell-based vascularization of microphysiological systems. *Stem Cell Reports*, 16(9), 2058–2075. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.03.015>
- Buchanan, A. (2009). Moral status and human enhancement. *Philosophy & Public Affairs*, 37(4), 346–381. <https://doi.org/10.1111/j.1088-4963.2009.01166.x>
- Buchanan, A. (2011): *Beyond humanity? The ethics of biomedical enhancement*. Oxford University Press.
- Buchsbaum, I. Y., Kielkowski, P., Giorgio, G., O'Neill, A. C., Di Giaino, R., Kyrousi, C., ... & Cappello, S. (2020). ECE2 regulates neurogenesis and neuronal migration during human cortical development. *EMBO Reports*, 21(5), e48204. <https://doi.org/10.15252/embr.201948204>
- Cakir, B., Xiang, Y., Tanaka, Y., Kural, M. H., Parent, M., Kang, Y.-J., ... & Park, I.-H. (2019). Engineering of human brain organoids with a functional vascular-like system. *Nature Methods*, 16(11), 1169–1175. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0586-5>
- Camp, J. G., Wollny, D., & Treutlein, B. (2018). Single-cell genomics to guide human stem cell and tissue engineering. *Nature Methods*, 15(9), 661–667. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0113-0>
- Camp, J. G., Badsha, F., Florio, M., Kanton, S., Gerber, T., Wilsch-Bräuninger, M., ... & Treutlein, B. (2015). Human cerebral organoids recapitulate gene expression programs of fetal neocortex development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(51), 15672–15677. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520760112>
- Carruthers, P. & Gennaro, R. (2020). Higher-order theories of consciousness. In: *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. <https://plato.stanford.edu/entries/consciousness-higher/>
- Cederquist, G. Y., Ascioia, J. J., Tchieu, J., Walsh, R. M., Cornacchia, D., Resh, M. D., & Studer, L. (2019). Specification of positional identity in forebrain organoids. *Nature Biotechnology*, 37(4), 436–444. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0085-3>
- Cederquist, G. Y., Tchieu, J., Callahan, S. J., Ramnarine, K., Ryan, S., Zhang, C., ... & Studer, L. (2020). A multiplex human pluripotent stem cell platform defines molecular and functional subclasses of autism-related genes. *Cell Stem Cell*, 27(1), 35–49. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.004>
- Cenini, G., Hebisch, M., Iefremova, V., Flitsch, L. J., Breitreuz, Y., Tanzi, R. E., ... & Brüstle, O. (2021). Dissecting Alzheimer's disease pathogenesis in human 2D and 3D models. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 110, 103568. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103568>
- Cheffer, A., Flitsch, L. J., Krutenko, T., Röderer, P., Sokhranyaeva, L., Iefremova, V., ... & Brüstle, O. (2020). Human stem cell-based models for studying autism spectrum disorder-related neuronal dysfunction. *Molecular Autism*, 11(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00383-w>
- Cheshire, W. P. Jr. (2020). Cerebral organoids and the threshold of consciousness. *Ethics & Medicine* (36)1, 27.
- Clarke, S. & Savulescu, J. (2021). Rethinking our assumptions about moral status. In: S. Clarke, H. Zohny & J. Savulescu (Hrsg.), *Rethinking moral status* (1–22). Oxford University Press.
- Clarke, S., Zohny, H., & Savulescu, J. (Hrsg.) (2021). *Rethinking moral status*. Oxford University Press.
- Cline, H. (2005). Synaptogenesis. A balancing act between excitation and inhibition. *Current Biology*, 15(6), R203–R205. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.03.010>
- Cuomo, A. S. E., HipSci Consortium, Seaton, D. D., McCarthy, D. J., Martinez, I., Bonder, M. J., ... & Stegle, O. (2020). Single-cell RNA-sequencing of differentiating iPSCs reveals dynamic genetic effects on gene expression. *Nature Communications*, 11(1), 810. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14457-z>
- Damschen, G. & Schönecker, D. (2003). *Der moralische Status menschlicher Embryonen. Pro und contra Spezies-, Kontinuums-, Identitäts- und Potentialitätsargument*. De Gruyter.
- Dang, J., Tiwari, S. K., Agrawal, K., Hui, H., Qin, Y., & Rana, T. M. (2021). Glial cell diversity and methamphetamine-induced neuroinflammation in human cerebral organoids. *Molecular Psychiatry*, 26(4), 1194–1207. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0676-x>
- Daviaud, N., Friedel, R. H., & Zou, H. (2018). Vascularization and engraftment of transplanted human cerebral organoids in mouse cortex. *ENEURO*, 5(6), ENEURO.0219-18.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0219-18.2018>

- Dederer, H.-G. (2020a). Über die Rechte von Gehirn-Organoiden. *Laborjournal*, 5, 42–43.
- Dederer, H.-G. (2020b). Der manipulierbare Embryo. Konsequenzen für das Recht. *Jahrbuch für Recht und Ethik/Annual Review of Law and Ethics*, 28(1), 53–82. <https://doi.org/10.3790/jre.28.1.53>
- DeGrazia, D. (2008). Moral status as a matter of degree? *The Southern Journal of Philosophy*, 46(2), 181–198. <https://doi.org/10.1111/j.2041-6962.2008.tb00075.x>
- DeGrazia, D. (2021). An interest-based model of moral status. In: S. Clarke, H. Zohny, & J. Savulescu (Hrsg.), *Rethinking moral status* (40–56). Oxford University Press.
- Deutscher Ethikrat (2011). *Mensch-Tier-Mischwesen in der Forschung* [Stellungnahme]. Berlin.
- Dezonne, R. S., Sartore, R. C., Nascimento, J. M., Saia-Cereda, V. M., Romão, L. F., Alves-Leon, S. V., ... & Gomes, F. C. A. (2017). Derivation of functional human astrocytes from cerebral organoids. *Scientific Reports*, 7, 45091. <https://doi.org/10.1038/srep45091>
- Dong, X., Xu, S.-B., Chen, X., Tao, M., Tang, X.-Y., Fang, K.-H., ... & Liu, Y. (2021). Human cerebral organoids establish subcortical projections in the mouse brain after transplantation. *Molecular Psychiatry*, 26, 2964–2976. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00910-4>
- Dreier, H. (Hrsg.). (2015). *Grundgesetz. Kommentar* (3. Auflage). Mohr Siebeck.
- Faltus, T. (2021). Organoide, Assembloide, Gastruloide, SHEEFs & Organ-on-Chip. Rechtliche und medizin-ethische Aspekte künstlich erzeugter Organ- und Embryomodelle. *Medizinrecht*, 39(2), 125–134. <https://doi.org/10.1007/s00350-020-5787-5>
- Farrell, J. S., Nguyen, Q.-A., & Soltesz, I. (2019). Resolving the micro-macro disconnect to address core features of seizure networks. *Neuron*, 101(6), 1016–1028. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.043>
- Ferster, D. & Miller, K. D. (2000). Neural mechanisms of orientation selectivity in the visual cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 441–471. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.441>
- Fischer, J., Heide, M., & Huttner, W. B. (2019). Genetic modification of brain organoids. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 558. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00558>
- Ford, M. C., Alexandrova, O., Cossell, L., Stange-Marten, A., Sinclair, J., Kopp-Scheinpflug, C., ... & Grothe, B. (2015). Tuning of Ranvier node and internode properties in myelinated axons to adjust action potential timing. *Nature Communications*, 6(1), 8073. <https://doi.org/10.1038/ncomms9073>
- Franklin, S., Strain, S., Snaider, J., McCall, R., & Faghihi, U. (2012). Global workspace theory, its LIDA model and the underlying neuroscience. *Biologically Inspired Cognitive Architectures*, 1, 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.bica.2012.04.001>
- Gabriel, E., Albanna, W., Pasquini, G., Ramani, A., Josipovic, N., Mariappan, A., ... & Gopalakrishnan, J. (2021). Human brain organoids assemble functionally integrated bilateral optic vesicles. *Cell Stem Cell*, 28(10), 1740–1757. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.07.010>
- Giandomenico, S. L., Mierau, S. B., Gibbons, G. M., Wenger, L. M. D., Masullo, L., Sit, T., ... & Lancaster, M. A. (2019). Cerebral organoids at the air-liquid interface generate diverse nerve tracts with functional output. *Nature Neuroscience*, 22(4), 669–679. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0350-2>
- Goldhammer, M. & Sieber, F. (2018). Juristische Person und Grundrechtsschutz in Europa. *Juristische Schulung*, 58(1), 22–27.
- Gomes, A. R., Fernandes, T. G., Vaz, S. H., Silva, T. P., Bekman, E. P., Xapelli, S., ... & Diogo, M. M. (2020). Modeling Rett syndrome with human patient-specific forebrain organoids. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 610427. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.610427>
- Gordon, A., Yoon, S.-J., Tran, S. S., Makinson, C. D., Park, J. Y., Andersen, J., ... & Geschwind, D. H. (2021). Long-term maturation of human cortical organoids matches key early postnatal transitions. *Nature Neuroscience*, 24(3), 331–342. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00802-y>
- Goulas, A., Betzel, R. F., & Hilgetag, C. C. (2019). Spatiotemporal ontogeny of brain wiring. *Science Advances*, 5(6), eaav9694. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav9694>
- Greely, H. T. (2021). Human brain surrogates research. The onrushing ethical dilemma. *American Journal of Bioethics*, (21)1, 34–45. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1845853>
- Günther, H.-L., Taupitz, J., & Kaiser, P. (Hrsg.). (2014). *Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen* (2., neu bearbeitete Auflage). Kohlhammer.
- Habermas, J. (2001). *Die Zukunft der menschlichen Natur*. Suhrkamp.
- Haikonen, P. O. A. (2011). XCR-1. An experimental cognitive robot based on an associative neural architecture. *Cognitive Computation*, 3(2), 360–366. <https://doi.org/10.1007/s12559-011-9100-9>
- Haraway, D. (1991). *Simians, cyborgs and women. The reinvention of nature*. Routledge.

- Haladjian, H. H., & Montemayor, C. (2015). On the evolution of conscious attention. *Psychonomic Bulletin & Review*, 22(3), 595–613. <https://doi.org/10.3758/s13423-014-0718-y>
- Haladjian, H. H., & Montemayor, C. (2016). Artificial consciousness and the consciousness-attention dissociation. *Consciousness and Cognition*, 45, 210–225. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2016.08.011>
- Heide, M. & Huttner, W. B. (2020). Grundlagen und Mechanismen der Neocortex-Expansion. *BIOspektrum*, 26(4), 393–397. <https://doi.org/10.1007/s12268-020-1411-5>
- Helmstaedter, M. (2013). Cellular-resolution connectomics. Challenges of dense neural circuit reconstruction. *Nature Methods*, 10(6), 501–507. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2476>
- Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers. A linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3(31). <https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009>
- Hildt, E. (2019). Artificial intelligence. Does consciousness matter? *Frontiers in Psychology*, 10, 1535. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01535>
- Hornung, J.-P., & Tribollet, N. (1994). Distribution of GABA-containing neurons in human frontal cortex. A quantitative immunocytochemical study. *Anatomy and Embryology*, 189(2), 139–145. <https://doi.org/10.1007/BF00185772>
- Hostiuc, S., Rusu, M. C., Negoi, I., Perlea, P., Dorobanțu, B., & Drima, E. (2019). The moral status of cerebral organoids. *Regenerative Therapy*, 10, 118–122. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.02.003>
- Hyun, I., Scharf-Deering, J. C., & Lunshof, J. E. (2020). Ethical issues related to brain organoid research. *Brain Research*, 1732, 146653. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146653>
- Hyun, I., Clayton, E. W., Cong, Y., Fujita, M., Goldman, S. A., Hill, L. R., ... & Knoblich, J. A. (2021). ISSCR guidelines for the transfer of human pluripotent stem cells and their direct derivatives into animal hosts. *Stem Cell Reports*, 16(6), 1409–1415. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.05.005>
- Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) und German Stem Cell Network (GSCN) (2020). *Organoide. Von der Stammzelle zur zukunftsweisenden Technologie [White Paper]*. Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften. https://www.gentechnologiebericht.de/fileadmin/user_upload/Webseitendateien/Dokumente/GSCN-White-Paper_dt_11-2020_web.pdf
- James, O. G., Selvaraj, B. T., Magnani, D., Burr, K., Connick, P., Barton, S. K., ... & Chandran, S. (2021). iPSC-derived myelinoids to study myelin biology of humans. *Developmental Cell*, 56(9), 1346–1358. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.04.006>
- Jaworska, A. & Tannenbaum, J. (2021). The grounds of moral status. In: *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. <https://plato.stanford.edu/archives/spr2021/entries/grounds-moral-status/>
- Jonas, H. (1984). *Das Prinzip Verantwortung. Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation*. Suhrkamp.
- Kadoshima, T., Sakaguchi, H., Nakano, T., Soen, M., Ando, S., Eiraku, M., & Sasai, Y. (2013). Self-organization of axial polarity, inside-out layer pattern, and species-specific progenitor dynamics in human ES cell-derived neocortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(50), 20284–20289. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315710110>
- Karzbrun, E. & Reiner, O. (2019). Brain organoids. A bottom-up approach for studying human neurodevelopment. *Bioengineering*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.3390/bioengineering6010009>
- Kersten, J. (2004). *Das Klonen von Menschen. Eine verfassungs-, europa- und völkerrechtliche Kritik*. Mohr Siebeck.
- Khan, T. A., Revah, O., Gordon, A., Yoon, S.-J., Krawisz, A. K., Goold, C., ... & Paşca, S. P. (2020). Neuronal defects in a human cellular model of 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Medicine*, 26(12), 1888–1898. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1043-9>
- Kim, S. W., Woo, H.-J., Kim, E. H., Kim, H. S., Suh, H. N., Kim, S., ... & Lee, S.-H. (2021). Neural stem cells derived from human midbrain organoids as a stable source for treating Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 204, 102086. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102086>
- Kirwan, P., Turner-Bridger, B., Peter, M., Momoh, A., Arambepola, D., Robinson, H. P. C., & Livesey, F. J. (2015). Development and function of human cerebral cortex neural networks from pluripotent stem cells in vitro. *Development*, 142(18), 3178–3187. <https://doi.org/10.1242/dev.123851>
- Kitahara, T., Sakaguchi, H., Morizane, A., Kikuchi, T., Miyamoto, S., & Takahashi, J. (2020). Axonal extensions along corticospinal tracts from transplanted human cerebral organoids. *Stem Cell Reports*, 15, 467–481. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.06.016>
- Klaus, J., Kanton, S., Kyrousi, C., Ayo-Martin, A. C., Di Giaino, R., Riesenberger, S., ... & Cappello, S. (2019). Altered neuronal migratory trajectories in human cerebral organoids derived from individuals with neuronal heterotopia. *Nature Medicine*, 25(4), 561–568. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0371-0>

- Klingler, E., Francis, F., Jabaudon, D., & Cappello, S. (2021). Mapping the molecular and cellular complexity of cortical malformations. *Science*, 371(6527), eaba4517. <https://doi.org/10.1126/science.aba4517>
- Koplin, J. J. & Savulescu, J. (2019). Moral limits of brain organoid research. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 47(4), 760–767. <https://doi.org/10.1177/1073110519897789>
- Koplin, J. J., Carter, O., & Savulescu, J. (2021). Moral status of brain organoids. In S. Clarke, H. Zohny & J. Savulescu (Hrsg.), *Rethinking moral status* (250–268). Oxford University Press.
- Krauss, P. & Maier, A. (2020). Will we ever have conscious machines? *Frontiers in Computational Neuroscience*, 14, 556544. <https://doi.org/10.3389/fncom.2020.556544>
- Kubota, Y., Karube, F., Nomura, M., & Kawaguchi, Y. (2016). The diversity of cortical inhibitory synapses. *Frontiers in Neural Circuits*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00027>
- Kunz, A. & Wolff, H., Hirnorganoid. Ethische Herausforderungen und ihre Berücksichtigung und Umsetzung im Recht. *Medizinrecht*, 39(9), 800–809. <https://doi.org/10.1007/s00350-021-5977-9>
- Lago, S. G., Tomasik, J., & Bahn, S. (2021). Functional patient-derived cellular models for neuropsychiatric drug discovery. *Translational Psychiatry*, 11(1), 128. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01243-8>
- LaMarca, E. A., Powell, S. K., Akbarian, S., & Brennand, K. J. (2018). Modeling neuropsychiatric and neurodegenerative diseases with induced pluripotent stem cells. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 82. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00082>
- Lampert, A., Bennett, D. L., McDermott, L. A., Neureiter, A., Eberhardt, E., Winner, B., & Zenke, M. (2020). Human sensory neurons derived from pluripotent stem cells for disease modelling and personalized medicine. *Neurobiology of Pain*, 8, 100055. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100055>
- Lancaster, M. A., & Knoblich, J. A. (2014). Organogenesis in a dish. Modeling development and disease using organoid technologies. *Science*, 345(6194), 1247125. <https://doi.org/10.1126/science.1247125>
- Lancaster, M. A., Renner, M., Martin, C.-A., Wenzel, D., Bicknell, L. S., Hurler, M. E., ... & Knoblich, J. A. (2013). Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*, 501(7467), 373–379. <https://doi.org/10.1038/nature12517>
- Lavazza, A. (2020). Human cerebral organoids and consciousness. A double-edged sword. *Monash Bioethics Review*, 38(2), 105–128. <https://doi.org/10.1007/s40592-020-00116-y>
- Lavazza, A. (2021a). Potential ethical problems with human cerebral organoids. Consciousness and moral status of future brains in a dish. *Brain Research*, 1750, 147146. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147146>
- Lavazza, A. (2021b). „Consciousnessoids“. Clues and insights from human cerebral organoids for the study of consciousness. *Neuroscience of Consciousness*, 2021(2), niabo29. <https://doi.org/10.1093/nc/niabo29>
- Lavazza, A. & Massimini, M. (2018a). Cerebral organoids. Ethical issues and consciousness assessment. *Journal of Medical Ethics*, 44(9), 606–610. <https://doi.org/10.1136/medethics-2017-104555>
- Lavazza, A. & Massimini, M. (2018b). Cerebral organoids and consciousness. How far are we willing to go? *Journal of Medical Ethics*, 44(9), 613–614. <https://doi.org/10.1136/medethics-2018-104976>
- Lee, C.-T., Chen, J., Kindberg, A. A., Bendriem, R. M., Spivak, C. E., Williams, M. P., ... & Freed, W. J. (2017). Mediates effects of cocaine on human neocorticalogenesis. Studies using an in vitro 3D self-organized hPSC model with a single cortex-like unit. *Neuropsychopharmacology*, 42(3), 774–784. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.156>
- Letzkus, J. J., Wolff, S. B. E., Meyer, E. M. M., Tovote, P., Courtin, J., Herry, C., & Lüthi, A. (2011). A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. *Nature*, 480(7377), 331–335. <https://doi.org/10.1038/nature10674>
- Levine, J., (1983). Materialism and qualia. The explanatory gap. *Pacific Philosophical Quarterly*, 64(4), 354–361. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0114.1983.tb00207.x>
- Li, Y., Muffat, J., Omer, A., Bosch, I., Lancaster, M. A., Sur, M., ... & Jaenisch, R. (2017). Induction of expansion and folding in human cerebral organoids. *Cell Stem Cell*, 20(3), 385–396. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.11.017>
- Liu, X., Tan, J. P., Schröder, J., Aberkane, A., Ouyang, J. F., Mohenska, M., ... & Polo, J. M. (2021). Modelling human blastocysts by reprogramming fibroblasts into iBlastoids. *Nature*, 591(7851), 627–632. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03372-y>
- Lo Sardo, V., Ferguson, W., Erikson, G. A., Topol, E. J., Baldwin, K. K., & Torkamani, A. (2017). Influence of donor age on induced pluripotent stem cells. *Nature Biotechnology*, 35(1), 69–74. <https://doi.org/10.1038/nbt.3749>
- Long, K. R., Newland, B., Florio, M., Kalebic, N., Langen, B., Kolterer, A., ... & Huttner, W. B. (2018). Extracellular matrix components HAPLN1, lumican, and collagen I cause hyaluronic acid-dependent folding of the developing human neocortex. *Neuron*, 99(4), 702–719. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.013>

- Luo, L. (2016). *Principles of neurobiology*. Garland Science.
- Mangoldt, H. von, Klein, F., & Starck, C. (Hrsg.). (2018). *Grundgesetz. Kommentar* (7. Auflage). C. H. Beck.
- Mansour, A. A., Gonçalves, J. T., Bloyd, C. W., Li, H., Fernandes, S., Quang, D., ... & Gage, F. H. (2018). An in vivo model of functional and vascularized human brain organoids. *Nature Biotechnology*, *36*(5), 432–441. <https://doi.org/10.1038/nbt.4127>
- Marchetto, M. C., Hrvovj-Mihic, B., Kerman, B. E., Yu, D. X., Vadodaria, K. C., Linker, S. B., ... & Gage, F. H. (2019). Species-specific maturation profiles of human, chimpanzee and bonobo neural cells. *eLife*, *8*, e37527. <https://doi.org/10.7554/eLife.37527>
- Maricic, T., Helmbrecht, N., Riesenberger, S., Macak, D., Kanis, P., Lackner, M., ... & Paabo, S. (2021). Comment on „Reintroduction of the archaic variant of NOVA1 in cortical organoids alters neurodevelopment“. *Science*, *374*(6565), eabi6060. <https://doi.org/10.1126/science.abi6060>
- Marín, O. (2012). Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(2), 107–120. <https://doi.org/10.1038/nrn3155>
- Marshall, J. J. & Mason, J. O. (2019). Mouse vs man. Organoid models of brain development & disease. *Brain Research*, *1724*, 146427. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146427>
- Marton, R. M., Miura, Y., Sloan, S. A., Li, Q., Revah, O., Levy, R. J., ... & Paşca, S. P. (2019). Differentiation and maturation of oligodendrocytes in human three-dimensional neural cultures. *Nature Neuroscience*, *22*(3), 484–491. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0316-9>
- Marton, R. M. & Paşca, S. P. (2020). Organoid and assembloid technologies for investigating cellular crosstalk in human brain development and disease. *Trends in Cell Biology*, *30*(2), 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.11.004>
- Matos, M. R., Ho, S.-M., Schrode, N., & Brennand, K. J. (2020). Integration of CRISPR-engineering and hiPSC-based models of psychiatric genomics. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *107*, 103532. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2020.103532>
- Maunz, T., Dürig, G., & Badura, P. (Hrsg.) (2020). *Grundgesetz. Kommentar* (92. Auflage). C. H. Beck.
- McMahan, J. (2002). *The ethics of killing. Problems at the margins of life*. Oxford University Press.
- McMahan, J. (2021). Suffering and moral status. In: S. Clarke, H. Zohny & J. Savulescu (Hrsg.), *Rethinking moral status* (23–39). Oxford University Press.
- McTeague, L. M., Huemer, J., Carreon, D. M., Jiang, Y., Eickhoff, S. B., & Etkin, A. (2017). Identification of common neural circuit disruptions in cognitive control across psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, *174*(7), 676–685. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16040400>
- McTeague, L. M., Rosenberg, B. M., Lopez, J. W., Carreon, D. M., Huemer, J., Jiang, Y., ... & Etkin, A. (2020). Identification of common neural circuit disruptions in emotional processing across psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, *177*(5), 411–421. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18111271>
- Menuchin-Lasowski, Y., Schreiber, A., Lecanda, A., Mecate-Zambrano, A., Brunotte, L., Psathaki, O. E., ... & Schöler, H. R. (2022). SARS-CoV-2 infects and replicates in photoreceptor and retinal ganglion cells of human retinal organoids. *Stem Cell Reports*, *17*, 789–803. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.02.015>
- Merkel, R. (2002), *Forschungsobjekt Embryo. Verfassungsrechtliche und ethische Grundlagen der Forschung an menschlichen embryonalen Stammzellen*. DTV.
- Merkel, R., Boer, G., Fegert, J., Galert, T., Hartmann, D., Nuttin, B., & Rosahl, S. (2007). Treatment, prevention, enhancement. Normative foundations and limits. In: R. Merkel, G. Boer, J. Fegert, T. Galert, D. Hartmann, B. Nuttin & S. Rosahl (Hrsg.), *Intervening in the brain* (Bd. 29, 289–382). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-46477-8_7
- Ming, G., Song, H. & Tang, H. (2017). Racing to uncover the link between Zika virus and microcephaly. *Cell Stem Cell*, *20*, 749753. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.05.010>
- Monzel, A. S., Smits, L. M., Hemmer, K., Hachi, S., Moreno, E. L., van Wuelen, T., ... & Schwamborn, J. C. (2017). Derivation of human midbrain-specific organoids from neuroepithelial stem cells. *Stem Cell Reports*, *8*(5), 1144–1154. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.03.010>
- Mora-Bermúdez, F., Badsha, F., Kanton, S., Camp, J. G., Vernot, B., Köhler, K., ... & Huttner, W. B. (2016). Differences and similarities between human and chimpanzee neural progenitors during cerebral cortex development. *eLife*, *5*, e18683. <https://doi.org/10.7554/eLife.18683>
- Mostajo-Radji, M. A., Schmitz, M. T., Montoya, S. T., & Pollen, A. A. (2020). Reverse engineering human brain evolution using organoid models. *Brain Research*, *1729*, 146582. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146582>
- Motta, A., Berning, M., Boergens, K. M., Staffler, B., Beining, M., Loomba, S., ... & Helmstaedter, M. (2019). Dense connectomic reconstruction in layer 4 of the somatosensory cortex. *Science*, *366*(6469), eaay3134. <https://doi.org/10.1126/science.aay3134>
- Müller, V. C. (2021). Is it time for robot rights? Moral status in artificial entities. *Ethics and Information Technology*, *23*, 579–587. <https://doi.org/10.1007/s10676-021-09596-w>

- Müller-Terpitz, R. (2017). Embryonenbegriffe im deutschen und europäischen Recht. Rechtsgutachten erstattet auf Bitten der Ethisch-Rechtlich-Sozialwissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft des Kompetenznetzwerks Stammzellforschung NRW. *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik*, 22(1), 87–156. <https://doi.org/10.1515/jwiet-2017-0005>
- Namba, T. & Huttner, W. B. (2017). Neural progenitor cells and their role in the development and evolutionary expansion of the neocortex. *WIREs Developmental Biology*, 6(1), e256. <https://doi.org/10.1002/wdev.256>
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine & Committee on Ethical, Legal, and Regulatory Issues Associated with Neural Chimeras and Organoids. (2021). *The emerging field of human neural organoids, transplants, and chimeras. Science, ethics, and governance*. National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26078>
- Niikawa T., Hayashi, Y., Shepherd, J., & Sawai, T. (2021) Human brain organoids and consciousness. *Neuroethics*, 15(1), 5. <https://doi.org/10.1007/s12152-022-09483-1>
- Nowakowski, T. J., Bhaduri, A., Pollen, A. A., Alvarado, B., Mostajo-Radji, M. A., Di Lullo, E., ... & Kriegstein, A. R. (2017). Spatiotemporal gene expression trajectories reveal developmental hierarchies of the human cortex. *Science*, 358(6368), 1318–1323. <https://doi.org/10.1126/science.aap8809>
- Nzou, G., Wicks, R. T., VanOstrand, N. R., Mekky, G. A., Seale, S. A., EL-Taibany, A., ... & Atala, A. J. (2020). Multicellular 3D neurovascular unit model for assessing hypoxia and neuroinflammation induced blood-brain barrier dysfunction. *Scientific Reports*, 10(1), 9766. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66487-8>
- Opper, J., Rolfes, V., & Roth, P. H. (Hrsg.) (2020). *Chancen und Risiken der Stammzellforschung*. Berliner Wissenschafts-Verlag.
- Paşca, A. M., Sloan, S. A., Clarke, L. E., Tian, Y., Makinson, C. D., Huber, N., ... & Paşca, S. P. (2015). Functional cortical neurons and astrocytes from human pluripotent stem cells in 3D culture. *Nature Methods*, 12(7), 671–678. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3415>
- Paşca, S. P. (2018). The rise of three-dimensional human brain cultures. *Nature*, 553(7689), 437–445. <https://doi.org/10.1038/nature25032>
- Pasteuning-Vuhman, S., De Jongh, R., Timmers, A., & Pasterkamp, R. J. (2021). Towards advanced iPSC-based drug development for neurodegenerative disease. *Trends in Molecular Medicine*, 27(3), 263–279. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.09.013>
- Pellegrini, L., Albecka, A., Mallery, D. L., Kellner, M. J., Paul, D., Carter, A. P., ... & Lancaster, M. A. (2020). SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell*, 27(6), 951–961. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.001>
- Pollen, A. A., Bhaduri, A., Andrews, M. G., Nowakowski, T. J., Meyerson, O. S., Mostajo-Radji, M. A., ... & Kriegstein, A. R. (2019). Establishing cerebral organoids as models of human-specific brain evolution. *Cell*, 176(4), 743–756. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.017>
- Pouille, F. (2001). Enforcement of temporal fidelity in pyramidal cells by somatic feed-forward inhibition. *Science*, 293(5532), 1159–1163. <https://doi.org/10.1126/science.1060342>
- Power, J. D., Fair, D. A., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2010). The development of human functional brain networks. *Neuron*, 67(5), 735–748. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.017>
- Qian, X., Song, H., & Ming, G. (2019). Brain organoids. Advances, applications and challenges. *Development*, 146(8), dev166074. <https://doi.org/10.1242/dev.166074>
- Qian, X., Su, Y., Adam, C. D., Deutschmann, A. U., Pather, S. R., Goldberg, E. M., ... & Ming, G. (2020). Sliced human cortical organoids for modeling distinct cortical layer formation. *Cell Stem Cell*, 26(5), 766–781. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.02.002>
- Quadrato, G., Nguyen, T., Macosko, E. Z., Sherwood, J. L., Min Yang, S., Berger, D. R., ... & Arlotta, P. (2017). Cell diversity and network dynamics in photosensitive human brain organoids. *Nature*, 545(7652), 48–53. <https://doi.org/10.1038/nature22047>
- Rakic, P. (2009). Evolution of the neocortex. A perspective from developmental biology. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(10), 724–735. <https://doi.org/10.1038/nrn2719>
- Reggia, J. A. (2013). The rise of machine consciousness. Studying consciousness with computational models. *Neural Networks*, 44, 112–131. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2013.03.011>
- Reggia, J. A., Katz, G., & Huang, D.-W. (2016). What are the computational correlates of consciousness? *Biologically Inspired Cognitive Architectures*, 17, 101–113. <https://doi.org/10.1016/j.bica.2016.07.009>
- Renner, H., Grabos, M., Becker, K. J., Kagermeier, T. E., Wu, J., Otto, M., ... & Bruder, J. M. (2020). A fully automated high-throughput workflow for 3D-based chemical screening in human midbrain organoids. *eLife*, 9, e52904. <https://doi.org/10.7554/eLife.52904>
- Renner, M., Lancaster, M. A., Bian, S., Choi, H., Ku, T., Peer, A., ... & Knoblich, J. A. (2017). Self-organized developmental patterning and differentiation in cerebral organoids. *The EMBO Journal*, 36(10), 1316–1329. <https://doi.org/10.15252/embj.201694700>
- Rifes, P., Isaksson, M., Rathore, G. S., Aldrin-Kirk, P., Möller, O. K., Barzaghi, G., ... & Kirkeby, A. (2020). Modeling neural tube development by differentiation of human embryonic stem cells in a microfluidic WNT gradient. *Nature Biotechnology*, 38(11), 1265–1273. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0525-0>

- Rivetti di Val Cervo, P., Romanov, R. A., Spigolon, G., Masini, D., Martín-Montañez, E., Toledo, E. M., ... & Arenas, E. (2017). Induction of functional dopamine neurons from human astrocytes in vitro and mouse astrocytes in a Parkinson's disease model. *Nature Biotechnology*, *35*(5), 444–452. <https://doi.org/10.1038/nbt.3835>
- Rubenstein, J. L. R. & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism. Increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. Model of autism. *Genes, Brain and Behavior*, *2*(5), 255–267. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x>
- Samarasinghe, R. A., Miranda, O. A., Buth, J. E., Mitchell, S., Ferando, I., Watanabe, M., ... & Novitsch, B. G. (2021). Identification of neural oscillations and epileptiform changes in human brain organoids. *Nature Neuroscience*, *24*, 1488–1500. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00906-5>
- Sanders, S. J., Sahin, M., Hostyk, J., Thurm, A., Jacquemont, S., Avillach, P., ... & Bearden, C. E. (2019). A framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nature Medicine*, *25*(10), 1477–1487. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0581-5>
- Sawai, T., Hayashi, Y., Niikawa, T., Shepherd, J., Thomas, E., Lee, T.-L., ... & Sakaguchi, H. (2022) Mapping the ethical issues of brain organoid research and application. *AJOB Neuroscience*, *13*(2), 81–94. <https://doi.org/10.1080/21507740.2021.1896603>
- Schickanz, S. (2020). Sind menschliche zerebrale Organoide moralisch schützenswert? Ein kommentierter Überblick über die aktuelle internationale Ethikdiskussion. In: S. Bartfeld, H. Schickl, C. Alev, B.-K. Koo, A. Pichl, A. Osterheider, & L. Marx-Stölting (Hrsg.), *Organoide. Ihre Bedeutung für Forschung, Medizin und Gesellschaft* (190–211). Nomos.
- Schöne-Seifert, B. & Talbot, D. (Hrsg.) (2009). *Enhancement. Die ethische Debatte*. Mentis Verlag.
- Schreiber, M. (2019). *Die medizinische Forschung mit abgetrennten Körpersubstanzen Minderjähriger*. LIT Verlag.
- Schrode, N., Ho, S.-M., Yamamuro, K., Dobbyn, A., Huckins, L., Matos, M. R., ... & Brennand, K. J. (2019). Synergistic effects of common schizophrenia risk variants. *Nature Genetics*, *51*(10), 1475–1485. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0497-5>
- Schröder, M. & Taupitz, J. (1991). *Menschliches Blut. Verwendbar nach Belieben des Arztes? Zu den Formen erlaubter Nutzung menschlicher Körpersubstanzen ohne Kenntnis des Betroffenen*. Enke.
- Searle, J. R. (1980). Minds, brains, and programs. *Behavioral and Brain Sciences*, *3*(3), 417–457.
- Selten, M., van Bokhoven, H., & Nadif Kasri, N. (2018). Inhibitory control of the excitatory/inhibitory balance in psychiatric disorders. *F1000Research*, *7*, 23. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12155.1>
- Shaker, M. R., Pietrogrande, G., Martin, S., Lee, J.-H., Sun, W., & Wolvetang, E. J. (2021). Rapid and efficient generation of myelinating human oligodendrocytes in organoids. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *15*, 631548. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.631548>
- Shepherd, J. (2021). The moral status of conscious subjects. In: S. Clarke, H. Zohny & J. Savulescu (Hrsg.), *Rethinking moral status* (57–63). Oxford University Press.
- Shi, Y., Kirwan, P., Smith, J., Robinson, H. P. C., & Livesey, F. J. (2012). Human cerebral cortex development from pluripotent stem cells to functional excitatory synapses. *Nature Neuroscience*, *15*(3), 477–486. <https://doi.org/10.1038/nn.3041>
- Shi, Y., Sun, L., Wang, M., Liu, J., Zhong, S., Li, R., ... & Wang, X. (2020). Vascularized human cortical organoids (vOrganoids) model cortical development in vivo. *PLOS Biology*, *18*(5), e3000705. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000705>
- Shirure, V. S., Hughes, C. C. W., & George, S. C. (2021). Engineering vascularized organoid-on-a-chip models. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *23*(1), 141–167. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-090120-094330>
- Singer, W. (2019). A naturalistic approach to the hard problem of consciousness. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00058>
- Sloman, A. & Chrisley, R. L. (2003). Virtual machines and consciousness. *Journal of Consciousness Studies*, *10*(4–5), 133–172.
- Spemann, H. & Mangold, H. (1924). Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Archiv für Mikroskopische Anatomie und Entwicklungsmechanik*, *100*(3–4), 599–638. <https://doi.org/10.1007/BF02108133>
- Stange-Marten, A., Nabel, A. L., Sinclair, J. L., Fischl, M., Alexandrova, O., Wohlfrom, H., ... & Grothe, B. (2017). Input timing for spatial processing is precisely tuned via constant synaptic delays and myelination patterns in the auditory brainstem. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(24), E4851–E4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.1702290114>
- Steinbock, B. (2007). Moral status, moral value, and human embryos. Implications for stem cell research. In: B. Steinbock (Hrsg.), *The Oxford Handbook of Bioethics* (416–440). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199562411.003.0019>
- Stier, M., & Schoene-Seifert, B. (2013). The argument from potentiality in the embryo protection debate. Finally „depotentialized“? *American Journal of Bioethics*, *13*(1), 19–27. <https://doi.org/10.1080/15265161.2012.743619>
- Struzyna, L. A. & Watt, M. L. (2021). The emerging role of neuronal organoid models in drug discovery. Potential applications and hurdles to implementation. *Molecular Pharmacology*, *99*(4), 256–265. <https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000142>

- Sullivan, P. F. & Geschwind, D. H. (2019). Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell*, *177*(1), 162–183. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.015>
- Suzuki, I. K. & Vanderhaeghen, P. (2015). Is this a brain which I see before me? Modeling human neural development with pluripotent stem cells. *Development*, *142*(18), 3138–3150. <https://doi.org/10.1242/dev.120568>
- Szebényi, K., Wenger, L. M. D., Sun, Y., Dunn, A. W. E., Limegrover, C. A., Gibbons, G. M., ... & Lakatos, A. (2021). Human ALS/FTD brain organoid slice cultures display distinct early astrocyte and targetable neuronal pathology. *Nature Neuroscience*, *24*(11), 1542–1554. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00923-4>
- Takayama, Y. & Takeno, J. (2017). A conscious robot that can venture into an unknown environment in search of pleasure. In: A. V. Samsonovich & V. V. Klimov (Hrsg.), *Biologically inspired cognitive architectures (BICA) for young scientists. Advances in Intelligent Systems and Computing* (Bd. 636, 186–191). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63940-6_26
- Tang, H., Hammack, C., Ogden, S. C., Wen, Z., Qian, X., Li, Y., ... & Ming, G. (2016). Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*, *18*(5), 587–590. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>
- Taupitz, J. (2001). Der rechtliche Rahmen des Klonens zu therapeutischen Zwecken. *Neue Juristische Wochenschrift*, *54*(47), 3433.
- Taupitz, J. (2021). Der rechtliche Status von Hirnorganoiden. *Medizinrecht*, *39*(5), 407–415. <https://doi.org/10.1007/s00350-021-5873-3>
- Taupitz, J. & Weschka, M. (Hrsg.) (2009). *CHIMBRIDS. Chimeras and hybrids in comparative European and international research. Scientific, ethical, philosophical and legal aspects*. Springer.
- Trujillo, C. A., Gao, R., Negraes, P. D., Gu, J., Buchanan, J., Preissl, S., ... & Muotri, A. R. (2019). Complex oscillatory waves emerging from cortical organoids model early human brain network development. *Cell Stem Cell*, *25*(4), 558–569. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.08.002>
- Trujillo, C. A., Rice, E. S., Schaefer, N. K., Chaim, I. A., Wheeler, E. C., Madrigal, A. A., ... & Muotri, A. R. (2021). Reintroduction of the archaic variant of NOVA1 in cortical organoids alters neurodevelopment. *Science*, *371*(6530), eaax2537. <https://doi.org/10.1126/science.aax2537>
- Venkataraman, L., Fair, S. R., McElroy, C. A., Hester, M. E., & Fu, H. (2020). Modeling neurodegenerative diseases with cerebral organoids and other three-dimensional culture systems. Focus on Alzheimer's disease. *Stem Cell Reviews and Reports*, *18*, 696–717. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-10068-9>
- Vogel, A. C., Power, J. D., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2010). Development of the brain's functional network architecture. *Neuropsychology Review*, *20*(4), 362–375. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9145-7>
- Walach, H. (2013). The problem of consciousness. In: *Encyclopedia of Sciences and Religions* (476–483). Springer Netherlands.
- Wang, Z., Wang, S.-N., Xu, T.-Y., Hong, C., Cheng, M.-H., Zhu, P.-X., ... & Miao, C.-Y. (2020). Cerebral organoids transplantation improves neurological motor function in rat brain injury. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *26*(7), 682–697. <https://doi.org/10.1111/cns.13286>
- Warren, M. A. (1997). *Moral status. Obligations to persons and other living things*. Oxford University Press.
- Watanabe, M., Buth, J. E., Vishlaghi, N., De la Torre-Ubieta, L., Taxisidis, J., Khakh, B. S., ... & Novitsch, B. G. (2017). Self-organized cerebral organoids with human-specific features predict effective drugs to combat Zika virus infection. *Cell Reports*, *21*(2), 517–532. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.047>
- Wehr, M. & Zador, A. M. (2003). Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature*, *426*(6965), 442–446. <https://doi.org/10.1038/nature02116>
- Yakoub, A. M. (2019). Cerebral organoids exhibit mature neurons and astrocytes and recapitulate electrophysiological activity of the human brain. *Neural Regeneration Research*, *14*(5), 757–761. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.249283>
- Yu, L., Wei, Y., Duan, J., Schmitz, D. A., Sakurai, M., Wang, L., ... & Wu, J. (2021). Blastocyst-like structures generated from human pluripotent stem cells. *Nature*, *591*(7851), 620–626. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03356-y>
- Zafeiriou, M.-P., Bao, G., Hudson, J., Halder, R., Blenkle, A., Schreiber, M.-K., ... & Zimmermann, W.-H. (2020). Developmental GABA polarity switch and neuronal plasticity in bioengineered neuronal organoids. *Nature Communications*, *11*(1), 3791. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17521-w>
- Zech, E. (2007). *Gewebebanken für Therapie und Forschung. Rechtliche Grundlagen und Grenzen* (1. Auflage). Cuvillier.
- Zuradzki, T. (2021) Against the precautionary approach to moral status. The case of surrogates for living human brains. *American Journal of Bioethics*, *21*(1), 53–56. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1845868>

Ausgewählte Publikationen der Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung

2022

Frauen in der Wissenschaft: Entwicklungen und Empfehlungen

Wie sich russisches Erdgas in der deutschen und europäischen Energieversorgung ersetzen lässt (Ad-hoc-Stellungnahme)

2021

Kinder und Jugendliche in der Coronavirus-Pandemie:
psychosoziale und edukative Herausforderungen und Chancen (Ad-hoc-Stellungnahme)

Digitalisierung und Demokratie

Neubewertung des Schutzes von In-vitro-Embryonen in Deutschland

Resilienz digitalisierter Energiesysteme

Den offenen Zugang zu Digitalen Sequenzinformationen erhalten (Ad-hoc-Stellungnahme)

2020

Ad-hoc-Stellungnahmen zur Coronavirus-Pandemie (1–7)

Biodiversität und Management von Agrarlandschaften – Umfassendes Handeln ist jetzt wichtig

Additive Fertigung – Entwicklungen, Möglichkeiten und Herausforderungen

Zentrale und dezentrale Elemente im Energiesystem

2019

Wege zu einer wissenschaftlich begründeten, differenzierten Regulierung genomeditierter Pflanzen in der EU

Über eine CO₂-Bepreisung zur Sektorenkopplung: Ein neues Marktdesign für die Energiewende

Klimaziele 2030: Wege zu einer nachhaltigen Reduktion der CO₂-Emissionen

Luftverschmutzung und Gesundheit

Fortpflanzungsmedizin in Deutschland – für eine zeitgemäße Gesetzgebung

Warum sinken die CO₂-Emissionen in Deutschland nur langsam, obwohl die erneuerbaren Energien stark ausgebaut werden?

Welche Bedeutung hat die Kernenergie für die künftige Weltstromerzeugung?

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V.
– Nationale Akademie der Wissenschaften –

Jägerberg 1
06108 Halle (Saale)
Tel.: (0345) 472 39-600
E-Mail: politikberatung@leopoldina.org

Berliner Büros:

Reinhardtstraße 14	Unter den Linden 4
10117 Berlin	10117 Berlin

Die 1652 gegründete Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina ist mit ihren rund 1.600 Mitgliedern aus nahezu allen Wissenschaftsbereichen eine klassische Gelehrten-gesellschaft. Sie wurde 2008 zur Nationalen Akademie der Wissenschaften Deutschlands ernannt. In dieser Funktion hat sie zwei besondere Aufgaben: die Vertretung der deutschen Wissenschaft im Ausland sowie die Beratung von Politik und Öffentlichkeit.

Die Leopoldina tritt für die Freiheit und Wertschätzung der Wissenschaft ein. Sie trägt zu einer wissenschaftlich aufgeklärten Gesellschaft und einer verantwortungsvollen Anwendung wissenschaftlicher Erkenntnisse zum Wohle von Mensch und Natur bei. Im interdisziplinären Diskurs überschreitet sie thematische, fachliche, politische und kulturelle Grenzen. Die Leopoldina setzt sich für die Achtung der Menschenrechte ein.

Als Nationale Akademie der Wissenschaften setzt die Leopoldina im Austausch mit anderen Institutionen, auch auf internationaler Ebene, Themen in der wissenschaftlichen Kommunikation und Politikberatung. In ihrer Politik beratenden Funktion legt die Leopoldina fachkompetent, unabhängig, transparent und vorausschauend Empfehlungen zu gesellschaftlich relevanten Themen vor. Sie begleitet diesen Prozess mit einer kontinuierlichen Reflexion über Voraussetzungen, Normen und Folgen wissenschaftlichen Handelns

DOI: https://doi.org/10.26164/leopoldina_03_00514

www.leopoldina.org