



Prof. Dr. med. Hermann Eichler

Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes

66421 Homburg/Saar
hermann.eichler@uks.eu

Zusammenfassung

Seit mehr als 15 Jahren werden weltweit Nabelschnurblut-Transplantate unverwandter Spender eingelagert. Es werden Methoden und Ergebnisse der Nabelschnurblut-Sammlung sowie des medizinischen Einsatzes dieser Präparate geschildert. Daneben wird auf den arzneimittelrechtlichen Hintergrund der Nabelschnurblut-Spende und -Verarbeitung eingegangen.

Die Transplantation blutbildender Stammzellen hat sich in den vergangenen 40 Jahren zu einem unverzichtbaren Behandlungsver-

Gewinnung und Anwendung blutbildender Stammzellen aus Nabelschnurblut

fahren einer Vielzahl von angeborenen und erworbenen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems entwickelt. Dieses Therapiekonzept umfasst sowohl autologe als auch allogene Stammzellen, wobei für eine allogene Transplantation schon seit längerem Präparationen aus dem Knochenmark und dem peripheren Blut genutzt werden. Neben der Transplantation von allogenen (= vom Fremdspendler gewonnenen) Stammzellen im Rahmen der Therapie von malignen Erkrankungen des blutbildenden Systems stehen seit Anfang der 90er Jahre auch Stammzell-Präparate aus Nabelschnurblut (synonym: Plazentarestblut, engl. cord blood) zur Verfügung. Schon seit längerem war bekannt, dass menschliches Nabelschnurblut in großer Zahl sehr unreife blutbildende Zellen enthält, die in einer Zellkultur zur Ausreifung befähigt sind. 1988 wurde dann von Eliane Gluckman in Paris die erste erfolgreiche Transplantation eines Kindes mit einer Fanconi-Anämie mit Nabelschnurblut des Geschwisters durchgeführt (10). Anschließend setzte eine rasante Entwicklung bei der klinischen Anwendung dieser

Stammzellquelle ein, so dass bisher weltweit mehr als 3.500 Patienten, vornehmlich Kinder, mit Stammzell-Präparaten aus Nabelschnurblut behandelt werden konnten. Wurden zunächst vor allem Nabelschnurblut-Transplantationen zwischen Verwandten durchgeführt, so konnte bald gezeigt werden, dass auch mit Nabelschnurblut von nichtverwandten Spendern eine vollständige hämatopoetische Rekonstitution nach intensiver Chemo/Radiotherapie zu erzielen ist. Seither wurden große Anstrengungen unternommen, um Nabelschnurblut-Präparate für die unverwandt-allogene Transplantation zu sammeln und einzulagern (19,20).

Nach der gegenwärtigen Auflistung stehen in der Datenbank Bone Marrow Donor Worldwide (www.bmdw.org) weltweit ca. 200.000 allogene Präparate zur klinischen Anwendung bereit. Allerdings ist der Anteil an Nabelschnurblut-Transplantaten im Vergleich zu den insgesamt mehr als 9,6 Millionen registrierten freiwilligen Blutstammzell-Spendern immer noch sehr gering. Zudem wurden die Präparate wegen der relativ ge-

ringen Dosis an CD34⁺ Progenitorzellen vornehmlich für die Behandlung von Kindern eingesetzt (13,21). Aufgrund der Möglichkeit einer Nabelschnurblut-Transplantation bei Gewebe-Teilidentität zwischen Spender und Patient sowie der unmittelbaren Verfügbarkeit von tiefkühlkonserviertem Nabelschnurblut können auch solche Patienten von diesen neuartigen Transplantaten profitieren, für die entweder kein passender Fremdspender gefunden wird oder für die die Dauer der Spendersuche wegen der Dringlichkeit zur Transplantation ein hohes Risiko darstellen würde (11,20). Für diese Patientengruppe kann auch die Bereitstellung von in der Familie gezielt gesammelten und aufbereiteten (= gerichteten) Nabelschnurblut-Transplantaten erwogen werden. Hierbei handelt es sich um Spenden von gewebeidenten Geschwistern, die mit guten klinischen Ergebnissen für eine familiär-allogene Transplantation eingesetzt werden können (11,18,21).

Auch in öffentlichen deutschen Nabelschnurblut-Banken wurde seit Anfang der 90er Jahre damit begonnen unverwandt-allogenes Nabelschnurblut einzulagern und für die Patientenversorgung weltweit zur Verfügung zu stellen (3). Im Folgenden soll über Ergebnisse zur Sammlung und Aufarbeitung von



Entnahme von Nabelschnurblut im Kreißsaal

Transplantaten aus Nabelschnurblut sowie über arzneimittelrechtliche Aspekte der Herstellung berichtet werden.

Rechtliche Grundlagen für das Entnahme- und Verarbeitungszentrum

Sowohl allogene (verwandte oder unverwandte) als auch autologe Transplantate aus Nabelschnurblut sind Arzneimittel aus Humanblut und unterliegen somit den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG) (8) und des Transfusionsgesetzes (TFG) (9). Daher ist vom pharmazeutischen Hersteller nach §13 AMG eine Herstellungserlaubnis zu beantragen, die auch die Geburtsklinik als externe Entnahmestelle mit einzubeziehen hat. Die Voraussetzungen für die Erteilung einer Herstellungserlaubnis sind im §14 AMG festgelegt, wobei neben organisatorischen Regelungen vor allem die Sachkunde

des an der Arzneimittelherstellung beteiligten Personals sowie die Eignung der Räumlichkeiten zu prüfen sind. Um die Herstellung eines qualitativ hochwertigen Produkts zu gewährleisten, sind bei der Entnahme und Präparation von Nabelschnurblut darüber hinaus die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) und der Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel (GMP) zu berücksichtigen (1,15). Für die Einlagerung und spätere Weitergabe von unverwandt-allogem Nabelschnurblut an Dritte ist darüber hinaus eine Zulassung beim Paul-Ehrlich-Institut als der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen.

Spenderauswahlkriterien

Sammlungen sollen nur bei Reifgeborenen durchgeführt werden. Im Einzelnen richtet sich die Spenderauswahl nach den Vor-



gaben der „Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut“ (16) sowie den „Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie)“ (17). So muss die Schwangere volljährig und in der Lage sein, die Anamneseerhebung und Aufklärung sprachlich und inhaltlich zu verstehen. Darüber hinaus muss sie der Sammlung, Lagerung und Freigabe des Nabelschnurblut-Transplantates sowie der vorgeschriebenen infektionsserologischen Untersuchung ihrer Blutprobe schriftlich zustimmen. Schwangere, bei denen aufgrund der Anamnese oder durch Komplikationen während der Schwangerschaft oder Geburt Hinweise auf Erkrankungen bestehen, werden von der Sammlung von Plazentarestblut ausgeschlossen. Hierunter fallen im Prinzip auch solche akuten oder chro-

nischen Infektionskrankheiten, die gemäß den Richtlinien (17) ein Ausschlusskriterium für eine Blutspende darstellen würden.

Information und Anamneseerhebung bei der Schwangeren

Drei bis fünf Wochen vor der Entbindung wird die Schwangere im Rahmen der Geburtsvorbereitung mit einem Informationsbogen über die Möglichkeit der Spende informiert. Bei der Aufnahme zur Entbindung wird die Schwangere vom Arzt nach Ausschlusskriterien für eine Nabelschnurblut-Spende befragt. Die Anamnese schließt die Erhebung von Angaben in der Familienlinie des biologischen Vaters mit ein. In der Regel ist hierfür ein Zeitaufwand von 20 Minuten erforderlich. Der Verlauf der Geburt sowie der gesundheit-

liche Zustand des Kindes wird von Mitarbeitern des Kreißsaales ebenfalls schriftlich dokumentiert.

Sammlung des Nabelschnurblutes

Die Sammlung wird ausschließlich von solchen Hebammen und Ärzten durchgeführt, die für das Verfahren entsprechend einer Standard-Handlungsanweisung (SOP) geschult wurden. Das Kind wird zwei bis drei Minuten nach vollständiger Entwicklung abgenabelt. Das distale Ende der Nabelschnur wird auf eine sterile Unterlage gelegt und die Punktionsstelle ausreichend desinfiziert. Anschließend wird die Nabelvene am distalen Ende der Nabelschnur mit einem speziellen Blutbeutel-Sammelsystem für Nabelschnurblut punktiert und dessen Schlauchklemme geöffnet. Das Plazentarestblut fließt in den tiefer liegenden Sammelbeutel und wird unter ständiger manueller Durchmischung mit dem vorgelegten Antikoagulans des Sammelbeutels antikoaguliert. Durch die Entnahme von Nabelschnurblut aus der noch nicht geborenen Plazenta wird der Ablauf der Geburt nicht beeinflusst. Das verschlossene Beutelsystem wird in einen thermoisolierten Transportbehälter verbracht und bis zur Übersendung des Materials bei Raumtemperatur im Kreiß-



Beutelsystem zur Sammlung von Nabelschnurblut

saal gelagert. Der Transport in die Nabelschnurblutbank erfolgt in der Regel am gleichen Tag und sollte bis 40 Stunden nach der Blutentnahme abgeschlossen sein, um eine zeitgerechte Aufarbeitung zu gewährleisten.

Verarbeitung der Spende in der Nabelschnurblutbank

Probenmaterial für Freigabeuntersuchungen

Als Testmaterial für die infektionsserologische Untersuchung werden 20 ml mütterliches Serum zum Zeitpunkt der Entbindung (\pm 48 Stunden) entnommen (16) und auf die Parameter HIV I/II, HBsAg, HCV, HTLV I/II, Anti-HBc, Anti-CMV, Treponema pallidum sowie auf Virusgenom von Hepatitis-Viren, HIV, HBV und Parvo-B19 getestet. Weiterhin erfolgt aus dem Nabelschnurblut eine ABO- und Rhesus D-Blutgruppenbestimmung, eine Gewebe-Typisierung sowie eine Sterilkontrolle. Daneben wird der Zellgehalt einschließlich Leukozytensubtypen bestimmt (12). Die Quantifizierung der koloniebildenden Zellen (colony forming units (CFU)) erfolgt durch Inkubation von Leukozyten in ein Zellkulturme-

dium über 14 Tage. Nach den Richtlinien (16) werden nur Nabelschnurblut-Sammlungen kryokonserviert und gelagert, die eine Mindestzahl kernhaltiger Zellen beinhalten. Für Nachuntersuchungen werden Rückstellproben aus mütterlichem Serum und EDTA-Blut sowie aus der Nabelschnurblut-Spende vorgehalten.

Präparation und Kryokonservierung

Die Präparation erfolgt als Vollblut oder durch eine Zentrifugation und Gewinnung der leukozytenreichen Schicht (Buffy Coat). Das gewonnene Zellkonzentrat wird dann mit einer Kryokonservierungslösung tiefgefroren. Prinzipiell ist jedoch auch eine Kryokonservierung des nicht volumenreduzierten Vollblutes möglich. Anschließend lagert das

Transplantat bis zu seiner Abgabe an des Transplantationszentrum Flüssigstickstoff bei unter $-135\text{ }^{\circ}\text{C}$ (14).

Übermittlung der Präparatedaten für die Patientensuche

Die Daten der eingelagerten Transplantate werden z. B. über das Zentrale Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD) den nationalen und internationalen Transplantationszentren für Spendersuchen zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse der Sammlung

Im Folgenden sollen einige Ergebnisse zur Sammlung und Aufarbeitung von Nabelschnurblut vorgestellt werden, die im Rahmen der Tätigkeit des Autors



Präparation von Nabelschnurblut im Reinraum



in der Nabelschnurblutbank Mannheim des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg-Hessen erzielt wurden.

Das Gewicht der Neugeborenen lag bei 3.492 ± 477 g (Mittelwert \pm SD, $n = 1.300$), das Alter der Mütter bei 29 ± 5 Jahren. Es konnten Nabelschnurblut-Präparate mit einem Volumen von 86 ± 21 ml (51-174) gesammelt werden. Die Transplantate enthielten im Mittel $8,87 \pm 3,41 \times 10^8$ kernhaltige Zellen, $3,40 \pm 1,35 \times 10^8$ MNC und $2,05 \pm 1,49 \times 10^6$ hämatopoetische Vorläuferzellen. Der Gehalt an koloniebildenden Zellen in den Transplantaten lag bei $4,15 \pm 3,72 \times 10^5$ CFU.

Da die Dosis an transplantierten kernhaltigen Zellen den wichtigsten prädiktiven Parameter für eine erfolgreiche Transplantation darstellt (11), wurden die eingelagerten Präparate bezüglich ihres Gehaltes an kernhaltigen Zellen analysiert. Bei einer empfohlenen Transplantationdosis von $3,0 \times 10^7$ kernhaltigen Zellen pro kg KG lag das mittlere Gewicht von suffizient zu versorgenden Patienten lag bei 29,6 kg, wobei die Anzahl verfügbarer Präparate für Patienten mit mehr als 30 kg Körpergewicht deutlich abnahm.

Nichtverwendung gesammelter Spenden

Etwa 45 % der gesammelten Proben eigneten sich nicht für die Einlagerung. Als Gründe für eine fehlende Verwendung fand sich ein zu geringes Sammelvolumen von unter 60 ml (30 %), bakterielle Kontamination (3 %), Präparationsprobleme (1%), inadäquate Kennzeichnung der zugesandten Blutbehältnisse (6 %) sowie verspäteter Probentransport (5 %).

Diskussion

Der Einsatz von Nabelschnurblut als Quelle blutbildender Stammzellen etabliert sich zunehmend als wichtige Alternative zur Knochenmark (KM)- oder Blutstammzell-Transplantation. Neueste Daten zeigen, dass bei einer Übertragung von Nabelschnurblut-Stammzellen gewebemerkmaleidenter Geschwister im Vergleich zur Gabe von KM-Zellen gewebemerkmaleidenter Geschwister mit einem geringeren Auftreten von Abstoßungsreaktionen zu rechnen ist (18). Auch bei der Transplantation von Nabelschnurblut-Präparaten allogener Fremdspender, die in Banken gesammelt wurden, zeigten sich auch bei nicht gewebeidenten Spender-/Empfängerpaaren weniger schwere Abstoßungsreakti-



Langzeitlagerung im Flüssig-Stickstoff

onen als nach vergleichbaren KM-Übertragungen (11,13).

Es ist nur sinnvoll, Präparate mit einem Volumen von mehr als 60 ml für die aufwändige Untersuchung und Verarbeitung vorzusehen, um die in den Richtlinien festgelegte Zelldosis zu erreichen (16). Dies bedeutet, dass etwa ein Drittel des gesammelten Blutes nicht dem eigentlichen Zweck zugeführt werden kann. Auch unter den Präparaten, die die geforderte Zellmenge enthielten und eingelagert wurden, finden sich nur selten ausreichend zellhaltige Transplantate für Patienten über 40 kg Körpergewicht.

Die Sammlung und Verarbeitung von allogenen und autologen Nabelschnurblut-Spenden für eine spätere Transplantation unterliegt den Vorgaben des Arzneimittel- und Transfusionsgesetzes (8,9). So-

mit sind vom pharmazeutischen Hersteller, der das Arzneimittel in Verkehr bringt, als auch von der an der Herstellung beteiligten Geburtsklinik alle notwendigen rechtlichen Voraussetzungen vor der ersten Entnahme von Nabelschnurblut zu erfüllen. Hierzu gehören nach §13 AMG die Beantragung einer Herstellungserlaubnis bei der zuständigen Landesbehörde. Die Herstellung ohne Erlaubnis ist nach §96 Abs. 4 AMG grundsätzlich strafbar. Wird die Erteilung einer Herstellungserlaubnis angestrebt, so setzt dies eine umfassende Qualifikation aller an der Herstellung beteiligten Mitarbeiter voraus (z. B. Ärzte und Hebammen). Daneben ist eine Vereinbarung über die Verantwortlichkeiten zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem Entnahmезentrum durch einen schriftlichen Kooperationsvertrag erforderlich. In den Aufgabenbereich der Behörde fällt auch die Prüfung der Eignung der für die Sammlung genutzten Räumlichkeiten. Weiterhin muss ein funktionierendes Qualitätssicherungssystem etabliert sein, um auftretende Fehler bei der Sammlung von Nabelschnurblut, wie etwa Verwechslungen und Fehlbeschriftungen (4), frühzeitig erkennen zu können. Gängige Instrumente hierfür sind u. a. die Erstellung von schriftlichen Hand-

lungsanweisungen, die Durchführung und Dokumentation interner Audits sowie die regelmäßige Mitarbeiterschulung.

Bei der Herstellung von unverwandt-allogenen Nabelschnurblut-Transplantaten sind die Empfänger dieser Präparate, anders als bei der gerichteten Präparation, noch nicht bekannt. Dies gilt auch für eine erwogene spätere Verwendung innerhalb der Familie des Spenders bei einem zum Zeitpunkt der Herstellung noch nicht erkrankten Angehörigen. Bei der Herstellung solcher sogenannter Fertigarzneimittel müssen daher die Vorgaben des §21 AMG beachtet werden. Dieser sieht vor, dass vor dem „in den Verkehr bringen“ (hierunter fällt auch schon die Bevorratung) eine Zulassung des Fertigarzneimittels vom Paul-Ehrlich-Institut erteilt sein muss. Diese Zulassung setzt aber wiederum eine zum Zeitpunkt der Herstellung gültige Herstellungserlaubnis voraus.

Zur Zeit existiert kein etabliertes Therapieverfahren, das auf die Verwendung autologer Nabelschnurblut-Stammzellen zurückgreift. Molekularbiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass bereits im Nabelschnurblut von später an akuter lymphatischer Leukämie erkrankten Kindern verschiedene präleu-

kämische genomische Veränderungen nachweisbar sind (6,7,22,23). Es ist daher davon auszugehen, dass diese pathologischen Veränderungen bereits in utero erworben wurden. Gegen eine autologe Nabelschnurblut-Transplantation bei malignen hämatologischen Erkrankungen steht auch der im Unterschied zur allogenen Transplantation fehlende „graft versus leukemia“ (GVL)-Effekt. Dieser hat einen wesentlichen Anteil an der biologischen Kontrolle oder Eradikation des malignen Zellklons (5). Vor diesem Hintergrund scheint die Transplantation von **autologen** Präparaten für die Behandlung von kindlichen Leukämien derzeit kein realistischer Ansatz zu sein (26). Aufgrund der dosisabhängig relativ langen Aplasiezeit von Erwachsenen nach Transplantation (11) eignen sich solche Präparate aus heutiger Sicht auch nicht für supportive Maßnahmen im Rahmen von Hochdosis-Chemotherapie-Protokollen, da sie höchstwahrscheinlich keinen Vorteil gegenüber der Anwendung von autologen peripheren Blutstammzellen bieten.

Sinnvoll ist dagegen die Sammlung von familiär-allogenem Nabelschnurblut bei bereits transplantationspflichtigen und gewebeidenten Geschwistern. In 25 % dieser Fälle findet sich eine Gewebeidentität



zwischen den Geschwistern, wobei dann nach einer zu empfehlenden pränatalen Diagnostik (2) die Sammlung des Plazentarestblutes in einem spezialisierten Zentrum gerechtfertigt ist.

Augenblicklich wird intensiv an einer Erweiterung des klinischen Einsatzes von Nabelschnurblut gearbeitet, wie etwa der Transplantation ex vivo expandierter Stammzellen oder dem Einsatz von mesenchymalen Stammzellen aus Nabelschnurblut für die Zelltherapie (24,25). Es ist

daher zu erwarten, dass trotz der beschriebenen präparativen und rechtlichen Anforderungen die Sammlung und Einlagerung von Stammzellpräparaten aus Nabelschnurblut zukünftig faszinierende neue Therapieoptionen eröffnen wird.

Personalie

PD Dr. Thomas Zeiler neuer ärztlicher Leiter im Zentrum für Transfusionsmedizin Ratingen-Breitscheid

Zum 1. Januar 2007 übernimmt PD Dr. med. Thomas Zeiler (46) die ärztliche Leitung des Zentrums für Transfusionsmedizin in Ratingen-Breitscheid. Dr. Zeiler war zuletzt als Oberarzt im Institut für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie des Universitätsklinikums Gießen-Marburg am Standort Marburg tätig und übte dort zuletzt die Funktion des Leiters der Qualitätskontrolle aus.

München, Berlin und Marburg sind die Stationen der beruflichen und fachlichen Entwicklung von Dr. Thomas Zeiler, der in Köln geboren wurde. Mehr zufällig wurde er durch das Thema seiner medizi-

nischen Doktorarbeit an das Fachgebiet Transfusionsmedizin herangeführt. Unter der Betreuung von Prof. Dr. Eckstein promovierte Dr. Zeiler 1989 in Berlin über das Thema „Immunfunktionelle Untersuchungen bei Patienten mit hochmalignen T- und B-Zell-Lymphomen oder Morbus Hodgkin im Vergleich zu Gesunden“.

Während sich Dr. Zeiler in Berlin vorwiegend mit der allogenen und autologen Knochenmarkstransplantation beschäftigte, bildete die Herstellung von Blutkomponenten, sowie die transfusionsmedizinische und hämostaseologische Betreuung den Schwerpunkt seiner Arbeit in



PD Dr. med. Thomas Zeiler

Marburg. Im Jahre 2003 habilitierte sich Dr. Zeiler in Marburg unter Prof. Dr. Kretschmer mit einem Beitrag zur Validierung von Herstellungsmethoden für Blutkomponenten.

Literatur

1. Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrv, zuletzt geändert durch das Transfusionsgesetz vom 1.7.1998). BGBl. I 1985:546.
2. Bugert P, Zieger W, Klüter H, Eichler H. Prenatal HLA typing by PCR-SSP of uncultured amniocytes prior to the collection of related allogeneic cord blood. *Tissue Antigens* 2001;58:103-106
3. Eichler H, Richter E, Leveringhaus A, Zieger W, Watz E, Friedmann G, Kerowgan M, Goldmann SF. The Mannheim cord blood project: experience in collection and processing of the first 880 banked unrelated cord blood transplants. *Infusionsther Transfusionsmed* 1999;26:110-114
4. Eichler H, Wölpl A, Schwarz K, Richter E, Goldmann SF. Samples identification errors observed within a study for molecular cord blood HLA typing. *Infusionsther Transfusionsmed* 2001;28:16-18
5. Fefer A, Sullivan KM, Weiden P, Buckner CD, Schoch G, Storb R, Thomas ED: Graft versus leukemia effect in man: the relapse rate of acute leukemia is lower after allogeneic is lower than after syngeneic marrow transplantation. *Prog Clin Biol Res* 1987;244:401-408
6. Ford AM, Bennett CA, Price CM, Bruin MC, Van Wering ER, Greaves M. Fetal origins of the TEL-AML1 fusion gene in identical twins with leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4584-4588
7. Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB, Greaves MF. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13950-13954
8. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, zuletzt geändert durch das 14. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29.8.2005). BGBl. I 2005:2570
9. Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz, zuletzt geändert durch das 1. Gesetz zur Änderung des Transfusionsgesetzes vom 10.02.2005). BGBl. I 2005:234
10. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD: Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from a HLA-identical sibling. *New Engl J Med* 1989;321:1174-1178
11. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C: Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 1997;337:373-381
12. Gutensohn K, Serke S: Durchflusszytometrische Analyse CD34-exprimierender hämatopoetischer Zellen in Blut und Zytaphereseprodukten. *Infusionsther Transfusionsmed* 1996;23 (suppl 2):1-23
13. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, Ciocchi G, Carrier C, Stevens CE, Rubinstein P: Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *New Engl J Med* 1996;335:157-166
14. Richter E, Kerowgan M, Zieger W, Nebe CT, Goldmann SF: Cryopreserved umbilical cord blood for allogeneic stem cell transplantation. *Cryobiology* 1994;31:558
15. Richtlinie der Kommission zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (GMP) für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel (91/356/EWG) vom 13.6.1991
16. Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB=Cord Blood). Aufgestellt vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer und vom Paul-Ehrlich-Institut. *Dt. Ärztebl* 1999;96:B-1010-B1016 (Heft 19)
17. Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. *Gesamtnovelle 2005*, Deutscher Ärzteverlag Köln
18. Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, Gluckman E. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 2000;342:1846-1854
19. Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens CE: Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 1993;81:1679-1690
20. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NKC, McGlave PB, Sender L, Cairo MS: Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88:795-802
21. Wagner J, Kernan NA, Steinbuch M, Broxmeyer HE, Gluckman E: Allogeneic sibling umbilical cord blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet* 1995;346:214-219
22. Wiemels JL, Ford AM, Van Wering ER, Postma A, Greaves M. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. *Blood* 1999;94:1057-1062
23. Yagi T, Hibi S, Tabata Y, Kuriyama K, Teramura T, Hashida T, Shimizu Y, Takimoto T, Todo S, Sawada T, Imashuku S: Detection of clonotypic IGH and TCR rearrangements in the neonatal blood spots of infants and children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96:264-268
24. Bieback K, Kern S, Klüter H, Eichler H. Evaluation of Critical Parameters for Efficient Isolation of Mesenchymal Stem Cells from Umbilical Cord Blood. *Stem Cells* 2004;22:625-634
25. Eichler H, Zieger W, Klüter H. Ex vivo expansion of umbilical cord blood cells generated from CD34+ progenitors by using a megakaryocyte-active cytokine combination. *Infusionsther Transfusionsmed* 2001;28:318-325
26. Eichler H, Burkhart J, Sputek A, Wiesneth M; Stellungnahme der Sektion Transplantation und Zelltherapie der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI). Gewinnung und Langzeitlagerung von autologen und allogenen Stammzellpräparaten aus Nabelschnurblut: Indikationen und Grenzen. *Transfus Med Hemother* 2005;32:274-282