

Herzklappen – fast so gut wie das Original

Rebirth

Hannovers Forschung für die Medizin von morgen

1. Zellen statt Organe
2. Wunderwaffe Genterapie
3. Lungentransplantation
4. Neuer Schwung fürs Herz
5. Knochenmarkstransplantation
6. Geklont – gewonnen?
7. Alles nano!
8. Alles eine Verfahrensfrage
9. Ersatzteile fürs Herz
10. Forschung in Deutschland
11. Die Grenzen der Medizin

Lebensbedrohliche Organschäden, Gendefekte, Zivilisationskrankheiten – wie wird die Medizin mit den Herausforderungen der Zukunft fertig? Wissenschaftler in Hannovers Laboren forschen unter dem Motto „Rebirth“ (Wiedergeburt) an innovativen Heilmethoden. „Rebirth“ steht dabei für biologische Ansätze zur Wiederherstellung der Gesundheit. An welchen Projekten die Medizinische Hochschule, die Leibniz Universität und andere Institute arbeiten, lesen Sie in unserer Serie.

IM PORTRÄT



Der Moldawier

Serghei Cebotari ist vorbelastet. Die Mutter Kinderärztin, der Vater Herzchirurg – mit diesen Erbanlagen konnte aus dem gebürtigen Moldawier eigentlich nur das werden, was er ist: ein Vollblutmediziner. Doch neben seinen Aufgaben als Arzt hat der 32-jährige noch eine andere Leidenschaft. In der Arbeitsgruppe von Prof. Axel Haverich forscht er an der Entwicklung und Optimierung von Bioherzklappen.

Der renommierte MHH-Chirurg war es auch, der den jungen Mediziner aus Moldawien nach Deutschland holte. Mit einem Forschungsstipendium der Europäischen Gesellschaft für Herzchirurgie in der Tasche, wechselte der frisch promovierte Mediziner an die MHH. Ein Jahr sollte der Aufenthalt ursprünglich dauern. Mittlerweile ist Cebotari bereits acht Jahre in Hannover. Dort ist Cebotari die Arbeit in der Klinik wichtig.

Dennoch hängt sein Herz an der Forschung. Mit ihren Ergebnissen könne man dem Patienten langfristig mehr helfen, sagt er. Er arbeitet an der Entwicklung gut verträglicher Herzklappen aus den Zellen von Patienten. In seiner Heimat haben er und Haverich herzkranken Jungen und Mädchen bereits Bioherzklappen eingesetzt, die aus Zellen ihres eigenen Blutes gezüchtet wurden. Sie haben den großen Vorteil, dass sie vom Körper nicht abgestoßen werden und mit dem Kind mitwachsen.

Bislang funktioniert die Züchtung und das Implantieren jedoch nur mit Pulmonalklappen. Diese leiten das Blut in den Lungenkreislauf und sind nicht so stark belastet. Jetzt versuchen sich Cebotari und seine Kollegen auch an Aortenklappen. „Das Problem hierbei ist, dass es sich um ein Hochdrucksystem handelt“, sagt der Mediziner. Die Forscher testen das Verfahren derzeit an Schafen. Wenn alles klappt, können dann die ersten gezüchteten Aortenklappen beim Menschen implantiert werden.

Serghei Cebotari hat also noch viel zu tun. Er will weiter forschen, seine Facharztprüfung ablegen und möglichst viel Erfahrung als Chirurg sammeln. Dann allerdings möchte er wieder in seine Heimat zurückkehren. Mit seiner Frau und seinem kleinen Sohn, der abends oft schon schläft, wenn der Arzt nach einem langen Tag im Operationssaal und im Labor endlich nach Hause kommt.

GLOSSAR

Endothelzellen: Endothelzellen kleiden als Endothelium die Innenräume von Herz, Blut- und Lymphgefäßen aus. Für eine Vermehrung im Labor werden sie aus dem Blut des Patienten gewonnen.

Homograft: Mit dem englischen Wort Homograft bezeichnet man ein „allogenes“ Transplantat. Das ist ein Organ oder Gewebe, das von einem genetisch unterschiedlichen Individuum derselben Art stammt, also Fremdgewebe.

Tissue Engineering: Tissue Engineering ist die Züchtung von Gewebe, um beschädigte Gewebe und Organe wiederherzustellen. Ausgangspunkt für die Gewbezüchtung sind patienteneigene Zellen, die in einer speziellen Kultur vermehrt werden. Der Vorteil besteht darin, dass die gezüchteten Implantate vom Immunsystem des Patienten als „eigene“ Zellen akzeptiert werden.

Mehr im Internet unter: www.haz.de/rebirth.html

Kinder mit Herzfehlern brauchen Herzklappen, die mitwachsen. Das Team von Prof. Haverich züchtet solche Organe an der MHH, darf sie aber hier noch nicht nutzen.

VON KIRSTEN ALLÉE

Erfolg hat zumeist viele Väter. Doch das hervorragende Abschneiden der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) bei der Exzellenzinitiative von Bund und Ländern im vergangenen Jahr steht in besonderer Verbindung zu einem Menschen: Prof. Axel Haverich, Direktor der Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie an der Hochschule. Der Mediziner koordiniert nicht nur den MHH-Exzellenzcluster, der sich mit neuen Heilmethoden auf Grundlage biotechnologischer und klinischer Forschung auseinandersetzt. Er ist auch zugleich treibende Kraft bei der erfolgreichen Gewbezüchtung mit dem Ziel, künstliche Organe aus körpereigenen Zellen herzustellen.

„Tissue Engineering“ heißt die Methode im Medizinerdeutsch. „Einfach ausgedrückt versuchen wir, aus Körperzellen des Patienten verschiedene Strukturen im Herz-Kreislauf-System und in der Lunge nachzubauen“, erklärt Haverich. Die Mediziner experimentieren bereits mit biologischen Ersatzteilen für Venen, Venenklappen, Herzmuskel- und Luftröhrengewebe. Besonders weit fortgeschritten ist die Arbeit an gezüchteten Herzklappen. Haverich und sein Team haben inzwischen ein Bioimplantat entwickelt, das gegenüber künstlichen Ventilen und auch herkömmlichen Bioprothesen deutliche Vorteile hat.

Bislang gab es noch keine optimale Lösung. Im Gegensatz zu mechanischen Klappen aus Kunststoff bilden sich an biologischen Herzklappen keine Gerinnsel. Die Gefahr von Embolien, bei denen sich die Blutgefäße verschließen könnten, ist dadurch gebannt. Menschliche Herzklappen aus Spenderherzen und Bioprothesen aus tierischem Gewebe haben gleichwohl den Nachteil, dass sie vom Körper des Patienten als fremd erkannt und daher abgestoßen werden.

Die Mediziner aus Hannover umgehen diese Probleme mit einem genialen Trick: Sie nutzen die menschliche Spenderherzklappe lediglich als Grundgerüst. Aus diesem sogenannten Homograft entfernen

die Forscher alle Zellen, sodass lediglich die Kollagenmatrix erhalten bleibt. Das Gerüst wird später mit Gefäßinnenhautzellen des Patienten besiedelt. Diese Endothelzellen stammen aus Patientenblut und werden zunächst im Labor vermehrt. Im Bioreaktor wachsen dann das formgebende Stützgerüst aus Kollagen und die Endothelzellen zu einer vollständigen Herzklappe heran. In den Körper des Patienten transplantiert, wird die Herzklappe vom Immunsystem als körpereigen akzeptiert.



13 Jahre alt war das Mädchen, elf Jahre der Junge, als Herzspezialist Prof. Axel Haverich (Bild unten) diesen beiden moldawischen Kindern eine Bioherzklappe einsetzte.



Spannend wird es für Forscher, wenn neue Entwicklungen in die Klinik kommen. Prof. Axel Haverich (Mitte) bei einer Herzoperation.

Susanne Czichos (2), Archiv

Vor allem für Kinder ist das Bioimplantat ideal. Denn herkömmliche Spenderherzklappen haben nur eine begrenzte Lebensdauer von maximal zehn bis 15 Jahren. Bei Kindern müssen sie sogar deutlich früher ausgetauscht werden, denn ihr Körper wächst sozusagen aus den implantierten Klappen heraus. „Das bedeutet eine Folge belastender Operationen“, sagt Haverich. Ein Problem, dass auch Kunststoffklappen betrifft. Nichtbiologische, sogenannte mechanische Herzklappen halten zwar lebenslang. Sie erfordern allerdings wegen der Emboliegefahr die Einnahme blutverdünnender Medikamente.

Der Patient wird damit also zum potenziellen Blutkranken, bei dem jede Wunde unkontrollierte Blutungen nach sich zieht. Ein Umstand, der kaum tragbar ist, weil bei einem Kind die Verletzungsgefahr viel größer ist als beim Erwachsenen. Doch es gibt auch kritische Stimmen. Auf einem Kardiologiekongress vor einem Jahr in Bad Reichenhall vertraten manche Herzspezialisten die Meinung, die gezüchteten Herzklappen seien noch nicht ausgereift. Es müsse noch mehr Grundlagenforschung

geben, bevor die Bioimplantate eingesetzt werden könnten. Diese Haltung kann Haverich jedoch nicht verunsichern. „Je kritischer die Leute hinterfragen, desto besser“, findet der Mediziner. Allerdings sei längst belegt, dass seine Bioimplantate funktionierten – sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen.

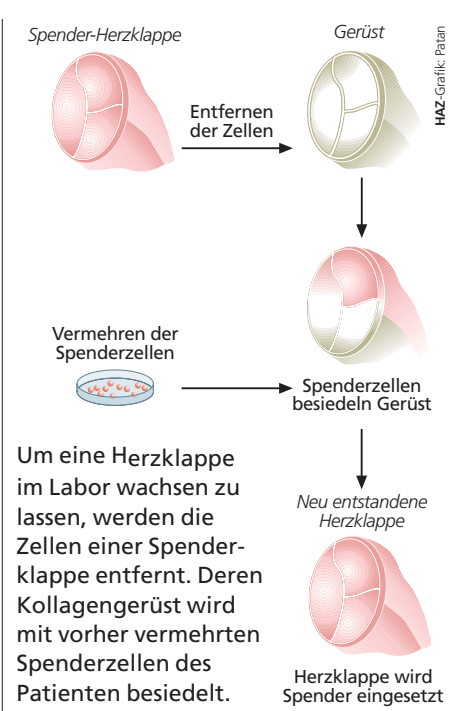
Vor fünf Jahren hat der Chirurg den entscheidenden Schritt gewagt und drei Kindern im Alter zwischen neun und 13 Jahren gezüchtete Herzklappen eingesetzt. Die Operation führte er in Moldawien durch, ein Kontakt, der durch seinen moldawischen Mitarbeiter Serghei Cebotari entstanden war. „Mittlerweile haben 15 Kinder aus Moldawien neue Herzklappen“, sagt Cebotari. „Wir kontrollieren die Patienten regelmäßig, allen geht es ausgezeichnet“, sagt der Arzt. Ultraschalluntersuchungen hätten sogar gezeigt, dass die implantierten Herzklappen gleichmäßig mit den Kinderherzen wachsen. Ein aufsehenerregendes Ergebnis, das Haverich und Cebotari in der renommierten Wissenschaftszeitung „Circulation“ veröffentlicht haben.

Gleichwohl sind die Mediziner nicht zufrieden. Denn operieren dürfen sie bislang lediglich in Moldawien. In Deutschland ist das Transplantat nicht zugelassen. „Die Situation ist mehr als skurril“, klagt Haverich. „Wir haben es, wir können es, aber wir dürfen es noch nicht.“ Dass Haverichs Team die Hände gebunden sind, liegt an der Gesetzgebung. In Deutschland ist der Umgang mit Gewebespenden nicht eindeutig geregelt. Mittlerweile gibt es dazu eine EU-Richtlinie, die aber noch in nationales Recht umgesetzt werden muss. Solange das nicht geschieht, dürfen die zuständigen Behörden keine Genehmi-

gung für die Verwendung der Homografts aussprechen. „Wir brauchen aber dringend menschliches Ausgangsgewebe, um die Bioimplantate zu züchten“, sagt Haverich. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation betreibt in Hannover eine Organbank mit etwa 100 Spenderherzklappen, die sie momentan zum Zwecke des Tissue Engineerings weder an die MHH noch an andere Nutzer weitergeben darf.

Haverich hofft indes, dass die Politiker in Berlin im Laufe dieses Jahres ein Gesetz auf den Weg bringen werden. Denn der Bedarf an Bioimplantaten sei da, pro Jahr kämen allein in Deutschland etwa 200 Kinder für eine solche Transplantation in Betracht. „Wir haben zahlreiche Anfragen interessierter Eltern, die unbedingt eine gezüchtete Herzklappe für ihr krankes Kind haben möchten“, sagt der Mediziner. Einige Eltern gingen in ihrer Verzweiflung sogar so weit, notfalls auch eine Operation in Moldawien in Kauf zu nehmen.

Bis zum Jahresende wird es nach Einschätzung des Chirurgen noch dauern, bis die Behörden grünes Licht geben und ersten Operationen mit gezüchteten Herzklappen in Deutschland möglich sein werden. Dann stehen Haverich und seine Kollegen an anderen Uni-Kliniken in den Startlöchern, um zu beweisen, wie effektiv und haltbar die Bioimplantate sind. Mit Kinderherzchirurgen aus Tübingen, Stuttgart und Kiel will der Mediziner aus Hannover eine klinische Studie ins Leben rufen. Sie soll den Erfolg der neuen Methode untermauern und einen genaueren Einblick verschaffen, für welche Patienten das Tissue Engineering der goldene Weg ist. „Gezüchtete Herzklappen sind vor allem für Kinder die



Um eine Herzklappe im Labor wachsen zu lassen, werden die Zellen einer Spenderklappe entfernt. Deren Kollagengerüst wird mit vorher vermehrten Spenderzellen des Patienten besiedelt.

Prothesen der Zukunft“, betont Haverich. Bei einigen älteren Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern könnte dagegen eine mechanische Klappe unter Umständen sinnvoller sein. Derweil geht in Hannover die Forschung zum Tissue Engineering weiter. In fünf Jahren möchte Haverich mit der Züchtung von Herzmuskelgewebe so weit vorangekommen sein, dass sich Bioimplantate aus Herzvorhof inklusive Herzklappen aus patienteneigenem Zellmaterial herstellen lassen. Das große Ziel des Chirurgen ist jedoch noch um einige Dimensionen ehrgeiziger. „Bevor ich irgendwann einmal in den Ruhestand gehe, möchte ich ein komplettes Herz wachsen lassen können.“

Stammzellen – die schwierigen Alleskönner

Auf neuen Therapieformen ruhen viele Hoffnungen, aber noch weiß man zu wenig darüber

VON KIRSTEN ALLÉE

Die regenerative Medizin träumt von einem umfangreichen Ersatzteillager für den Menschen. Ein neues Herz für den Infarktpatienten, eine neue Lunge für den Krebs erkrankten Raucher, eine Niere statt Dialyse – das alles gibt es zwar schon, aber nur als Organspende eines verstorbenen Menschen. Die Spenden selbst sind rückläufig. Spenderorgane können zudem vom Empfänger abgestoßen werden und daher ruht die Hoffnung auf der Züchtung von Gewebe aus körpereigenen Zellen des Patienten.

Das Problem dabei ist unter anderem die Zellquelle. Denn um ein vollständiges Organ oder zumindest einen Teil davon zu züchten, müssen zunächst einmal die Ausgangszellen dazu gebracht werden, sich ausreichend zu vermehren. Im Fall der Herzklappen etwa, die an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) im sogenannten Tissue-Engineering-Verfahren produziert werden, ist das gelungen. Die Wissenschaftler entnehmen dem Patienten ein Stück Vene, isolieren daraus die Gefäßinnenhautzellen und vermehren sie anschließend in Nährlösung. Auch in einer Blutprobe befinden sich Vorläuferzellen dieses Zelltyps, die zu den gewünschten Endothelzellen heranwach-

sen. Doch nicht immer zeigen die Zellen so viel Eigeninitiative. „Dieses Phänomen ist eher eine Ausnahme“, sagt Prof. Ulrich Martin, Leiter der Leibniz-Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (Lebao) der MHH. In den meisten Fällen greifen die Forscher auf Stammzellen zurück, um daraus unterschiedliche Gewebearten zu züchten.

Stammzellen kommen im Menschen in ganz unterschiedlichen Regionen vor. Sie befinden sich in allen Organen, die sich im Körper selbst erneuern und heilen können. Dazu gehören etwa Haut, Knochen und das blutbildende System. Diese organspezifischen, adulten Stammzellen sind sehr vermehrungsfreudig und bilden unser ganzes Leben lang neue spezialisierte Zellen. Nur so ist es möglich, dass die Haut nach Verletzungen heilt, gebrochene Knochen wieder zusammenwachsen oder Stammzellen des Knochenmarks einen Blutverlust ausgleichen können.

Doch was im Körper funktioniert, bereitet im Labor Probleme. Die Zellen wachsen im Bioreaktor nicht so wie im lebenden Organismus, sind nicht immer genetisch stabil oder bilden gar nicht erst das aus, was sie sollen. „Ganz so einfach, wie wir zu Beginn hofften, ist es nicht“, sagt Martin. „Wir wollen wissen, was in der Zelle abläuft.“



Stammzellen mögen es gemütlich. Prof. Martin mit einer Kulturflasche vorm Brutschrank.

Hinzu kommt, dass einige Organe nahezu gar nicht regenerieren. Um diese Gewebearten zu züchten, greifen die Wissenschaftler auf embryonale Stammzellen zurück. Diese unreifen Zellen sind genetisch noch nicht festgelegt und haben das Potenzial, sich in jede Art von Gewebe entwickeln zu können. In dieser Vielfalt besteht jedoch

gleichzeitig ihre Gefahr, denn das aus ihnen entstandene Gewebe kann entarten und einen Tumor entwickeln. Darüber hinaus gibt es auch ein rechtliches Problem. In Deutschland dürfen Wissenschaftler nur solche Stammzelllinien verwenden, die bis zum Jahr 2002 entstanden sind. Während etwa in Großbritannien oder Spanien embry-

nale Stammzellen zu Forschungszwecken kloniert werden dürfen, müssen sich deutsche Forscher mit den importierten Linien arbeiten, die aufgrund ihres Alters den Forschungsansprüchen oft nicht mehr genügen.

Martin und seine Mitarbeiter arbeiten mit embryonalen Stammzellen. Allerdings stammen diese nicht vom Menschen sondern vom Rhesusaffen und unterliegen demzufolge keinerlei Beschränkungen. Aus diesen Zellen züchten die Wissenschaftler Herzmuskelzellen, um eines Tages ein komplettes Herz künstlich erzeugen zu können. Und das könnte dann eines Tages vielleicht auch mit adulten Stammzellen aus dem menschlichen Herzen funktionieren.

„Mit den Informationen aus unserer Forschung lernen wir die Funktionsweise der Stammzellen immer besser verstehen“, sagt Martin. Irgendwann möchte er auch wissen, was genau in der Zelle abläuft und welche molekularen Schalter nötig sind, um aus einer embryonalen Stammzelle eine Herzmuskelzelle zu machen. Dann ließe sich diese Erkenntnis vielleicht auch auf adulte Zellen anwenden. Die gereifte Zelle könnte dann quasi zurückprogrammiert und der blockierte Schalter mithilfe eines genetischen Kunstgriffs wieder gängig gemacht werden. Doch das sei, so betont Martin, momentan noch Zukunftsmusik.