



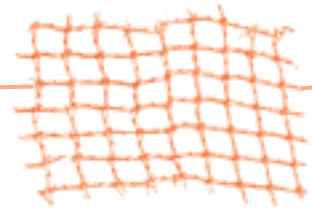
Therapie der Zukunft? Gewebezüchtung in der MHH

(bb) Das Ziel vieler Medizinerinnen und Mediziner ist es, Zellen, Gewebe oder Organe, die nicht mehr funktionieren oder fehlen, ersetzen zu können. Da Spendergewebe und -organe häufig fehlen, forschen sie, wie sie den Körper zur Selbstheilung anregen, beziehungsweise Gewebe und Organe züchten können.

Weltweit sind 180 Unternehmen in der Gewebezüchtung (Tissue Engineering) tätig, 39 davon in Deutschland. Damit steht Deutschland hinter den USA auf Platz zwei. Eine Alternative zur Organspende ist Gewebezüchtung aber nicht. Dies beleuchtet das Titelthema genauer. Zudem zeigt es, welches Wissen sich aus den Forschungen bisher ergeben hat und was MHH-Mediziner der verschiedenen chirurgischen Disziplinen und der Zahnmedizin erforschen und anwenden.

gischen Disziplinen und der Zahnmedizin erforschen und anwenden.

Dabei gibt es ganz unterschiedliche Ansätze: Die Leibniz-Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) haben etwa das Ziel, seriell Herzklappen herzustellen. Der Abteilung Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie geht es um sehr individuelle Lösungen wie beispielsweise um die Wiederherstellung von Form und Funktion der Haut nach Unfällen oder Verbrennungen. Wie auch immer – interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Abteilungen in und außerhalb der MHH sowie Netzwerke zwischen Lebens- und Werkstoffwissenschaftlern, Medizern und Ingenieuren sind hierbei besonders wichtig.



Tissue Engineering – wo sind die Grenzen?

Eine Umfrage von Kristina Weidelhofer

1 Professor Dr. Axel Haverich, Direktor der Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie: »Obwohl es theoretisch ein reizvoller Gedanke ist, dem Gehirn mit Hilfe von Gewebezüchtung eine zusätzliche ‚Festplatte‘ einzubauen, halte ich diese Verwirklichung für falsch. Solche Veränderungen würden das Bewusstsein beeinflussen, ohne dass die Mediziner diesen Prozess steuern könnten.«

2 Professor Dr. Hans Dieter Tröger, Leiter der Abteilung Rechtsmedizin und Vorsitzender der MHH-Ethikkommission: »Bei der klinischen Anwendung von Tissue Engineering ist von großer Bedeutung, dass zweifelsfrei nachvollzogen werden kann, von welchem Spender die Zellen oder auch Schlagadern und Organgerüste stammen und dass die Spende freiwillig und ohne Gewinnabsicht geschehen ist. Die ethische Grenze, die dabei nicht überschritten werden darf, ist Gewebe- oder Organersatz, der die Persönlichkeit des Empfängers beeinflusst oder verändert, also im Extremfall die Züchtung eines menschlichen Gehirns.«

3 Professor Dr. Michael Manns, Leiter der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie: »Wenn Stammzellen für Tissue Engineering verwendet werden, sollte unbedingt sichergestellt sein, dass die gesetzlichen Vorgaben eingehalten worden sind. Dazu gehört auch, dass keine humanen embryonalen Stammzellen verwendet werden. Die Medizinerinnen und Mediziner, die sich zu Forschungszwecken mit Gewebezüchtung befassen, sind auch ethisch verantwortlich für den Gebrauch des Materials.«

4 Professor Dr. Karl Welte, Forschungsdekan und Leiter der Abteilung Kinderheilkunde, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie: »Embryonale Stammzellen sind ‚totipotent‘, das heißt, sie können sich im Prinzip in alle Gewebe differenzieren. Die ethischen Aspekte, beispielsweise die ‚Würde‘ des Embryos, werden allerdings kontrovers diskutiert. Neben den ethischen und juristischen Grenzen ihres Einsatzes, die unter anderem durch das Embryonenschutzgesetz definiert werden, sind auch biologische Aspekte zu berücksichtigen. So können embryonale Stammzellen entarten und potenziell zu Krebszellen werden. Adulte Stammzellen werden bereits heute klinisch bei einer Vielzahl von angeborenen und erworbenen Erkrankungen eingesetzt. Die alleinige Grenze liegt im wissenschaftlichen Know-how. Aus ethischer Sicht ergeben sich kaum Bedenken gegen ihre Verwendung.«

5 Dr. Gerald Neitzke, Mitarbeiter der Abteilung Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin und Vorsitzender des Klinischen Ethik-Komitees (KEK) der MHH: »Ich halte es für wichtig, dass bei den erfreulichen Fortschritten in der Medizin Überlegungen zur Gerechtigkeit von vornherein mit beachtet werden. Wie wollen wir als Gesellschaft – oder auch weltweit – damit umgehen, wenn sich herausstellt, dass individuelle Gewebe- oder Organzüchtungen nur für einen kleinen, wohlhabenden Teil der Bevölkerung bezahlbar sind? Außerdem ist zu befürchten, dass die derzeitige mediale Aufmerksamkeit für Tissue Engineering dazu führt, dass übertriebene Gesundheitserwartungen im Sinne einer Reparaturmedizin gefördert und Präventionsansätze geschwächt werden. Warum sollte ich mich durch meine Lebensführung gesund erhalten wollen, wenn kranke Organe einfach ausgetauscht werden können? Die geweckten Gesundheitsphantasien machen es uns zusätzlich schwerer, unser individuelles Schicksal als begrenztes Lebewesen zu akzeptieren.«





Herzklappenmatrix für Gewebezüchtung: Elektronenmikroskopisches und histologisches Bild (rechts).

Stammzellen: Grundlage für das Tissue Engineering

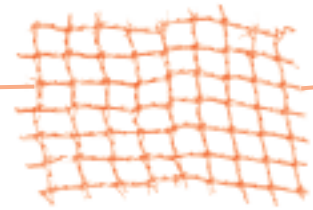
Über Ziele, Probleme und Erfolge der Gewebezüchtung

Beim erwachsenen Menschen gibt es organspezifische Stammzellen, zum Beispiel im Knochenmark, in der Haut oder im Zentralnervensystem. Es sind Zellen mit hohem Vermehrungs- und Differenzierungspotenzial. Aus ihnen werden während der gesamten Lebensdauer des Organismus neue spezialisierte Zellen gebildet. Sie sorgen dafür, dass sich Organe erneuern und heilen. Auch das Herz hat Stammzellen, aber es ist umstritten, ob sie zur Regeneration eines akuten Herzinfarktes entscheidend beitragen können. Theoretisch jedoch könnten solche Herzstammzellen einem Infarkt-Patienten entnommen und dann im Labor vermehrt werden. Da dieser Prozess mehrere Wochen in Anspruch nimmt, und schon nach einigen Tagen das Herzmuskelgewebe im Bereich eines Infarktes abgestorben ist und irreversible Narbenbildung eingesetzt hat, wäre die Behandlung eines akuten Herzinfarktes mit diesen Zellen nicht sehr sinnvoll. Allerdings könnten die Zellen auch genutzt werden, um daraus Gewebe zu züchten. Dieses könnte dann – auch noch mehrere Wochen nach dem Herzinfarkt – verwendet werden, um das abgestorbene Gewebe der entstandenen Infarktnarbe des Herzens zu ersetzen.

Wissenschaftler unterschiedlicher Disziplinen haben das Ziel, mit Gewebezüchtung beschädigte, funktionsbeeinträchtigte oder fehlende Gewebe und Organe durch biologisch aktive Prothesen auszutauschen. Sie wollen es erreichen, indem sie Gerüststrukturen (Matrix) etwa mit körpereigenen Zellen besiedeln. Diese Zellen erkennt das Immunsystem des Empfängers nicht als fremd und stößt sie nicht ab. Bisher sind die Forscher dabei unterschiedlich weit gekommen. Die Entwicklung reicht von der reinen Grundlagenforschung, zum Beispiel bei der Lunge, über präklinische Stadien, wie etwa bei Luftröhre und Herzmuskel, bis hin zum klinischen Einsatz beispielsweise bei Haut und Knorpel.

Probleme der Gewebezüchtung

Künstlich Organe herzustellen birgt Probleme: Die Zellen sind häufig schlecht zu kultivieren, da im Bioreaktor die Bedingungen des menschlichen Körpers nicht hundertprozentig nachempfunden werden können. Außerdem sind Körperzellen nicht leicht zu vermehren, die sich bereits spezialisiert haben. Zudem weiß man häufig zu wenig über Struktur



LEBAO

1996 gründete Professor Haverich, Leiter der Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, die Leibniz-Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO). Die Forschungsprojekte des LEBAO beziehen sich weitgehend auf Herz, Blutgefäße und den Atemtrakt. Ziel war es in den vergangenen Jahren, Herz- und Venenklappen, Herzmuskeln und Luftröhren herzustellen. Daneben unternahmen die Forscher auch große Anstrengungen, das Problem der notwendigen Blutgefäßversorgung zu lösen. Im Bereich der Herzklappen konnten schon erste klinische Erfolge erzielt werden. So implantierten MHH-Chirurgen bei Kindern aus Moldawien weltweit die ersten über Tissue Engineering hergestellten, mitwachsenden Herzklappen. Ebenfalls erstmals klinisch angewendet wurde eine in der Gewebekultur hergestellte Vene. Über Gewebezüchtung hergestellte Luftröhren erproben die Mitarbeiter derzeit im Tierversuch, künstlicher Herzmuskel wird momentan basierend auf adulten und embryonalen Stammzellen entwickelt.

Ulrich Martin

REBIRTH

Die MHH war mit dem Antrag auf Einrichtung eines Exzellenzclusters »REBIRTH« (www.rebirth-hannover.de) in der ersten Runde des bundesweiten Wettbewerbes zur Förderung von Exzellenz an deutschen Hochschulen erfolgreich. »REBIRTH« steht dabei für »Von Regenerativer Biologie zur Rekonstruktiven Therapie«. Tissue Engineering ist essenzieller Bestandteil des beantragten Zentrums. Der erhoffte endgültige Zuschlag für die Einrichtung des beantragten Exzellenzclusters würde dem gesamten Forschungsbereich »Regenerative Medizin« der MHH sicherlich zu enormem Auftrieb verhelfen. Diese Entscheidung fällt am 10. Oktober 2006.

Ulrich Martin

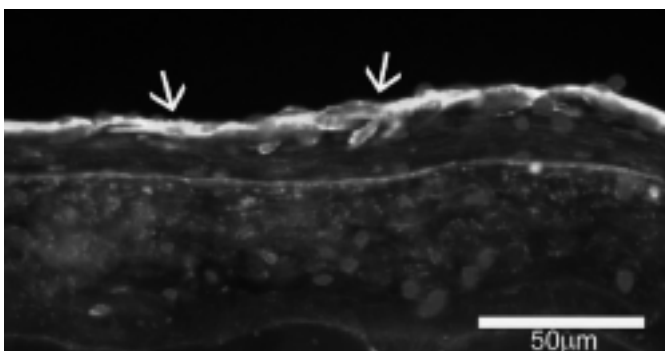
Kontakt:

Professor Dr. Ulrich Martin,

Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Telefon: (0511) 532-8820, E-Mail: martin.ulrich@mh-hannover.de

und Funktion vieler Gewebe. Ein weiteres Problem ergibt sich aus der bisher mangelhaften Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der im Labor hergestellten Gewebe. Für größere Gewebe und komplexere Organsysteme, wie Niere, Blase, Bauchspeicheldrüse oder Herz, ist eine Versorgung mit Blutgefäßen unabdingbar. Nur wenn Gewebe und Organe ein Gefäßnetzwerk besitzen, können sie beim Implantieren mit dem Blutkreislauf des Empfängers verbunden werden.



Herzklappe: Über Gewebezüchtung hergestellt und einem Schaf implantiert

Tissue Engineering: Die Erfolge

Die Gewebezüchtung weist trotz allem bereits beträchtliche Erfolge auf. Beispielsweise kann einem Patienten Knochenmark aus dem Beckenkamm entnommen werden. Diese Zellen werden vermehrt, bis sie zahlreich genug sind für die Besiedlung einer Matrixstruktur. Die 3D-Matrix kann aus resorbierbaren Kunststoffen oder aus Eiweiß bestehen. Während die gezüchteten menschlichen Zellen in die Matrix einwachsen, ersetzen sie dieses Gerüst durch neu gebildete menschliche Substanzen. So kann zum Beispiel eine Herzklappe von einem Tier als Matrix dienen, am Ende entsteht jedoch ein vollständig menschliches Gewebe.

Falls es gelingt, die Probleme der Gewebezüchtung zu lösen, könnte dies für die Medizin ungeahnte Möglichkeiten bedeuten. Langfristig könnte damit der überwiegende Teil aller krankheits- oder verschleißbedingten Organschäden therapiert und wiederhergestellt werden.

Ulrich Martin,

*Mitarbeiter der Abteilung Thorax-,
Herz- und Gefäßchirurgie*

»Ein Herz, gezüchtet aus körpereigenen Zellen – in zehn Jahren ist das denkbar!«

Tissue Engineering zwischen Möglichkeiten und Grenzen – ein Interview mit Professor Dr. Axel Haverich

In der MHH gelten Sie als »Vater der Gewebezüchtung« – vor zehn Jahren gründeten Sie die Leibniz-Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO). Welche Vision hatten Sie damals?

Vor dem Hintergrund, dass wir nicht genügend Transplantate für unsere Patienten hatten, war es notwendig, über Gewebezüchtung an Material, vielleicht sogar an ganze Organe heranzukommen. Nachdem es Forschern Ende der achtziger Jahre gelungen war, Gefäßinnenhautzellen auf Kunststoffe aufzubringen, aus denen man zum Beispiel Gefäßprothesen macht, war ich der Überzeugung, dass man daraus auch Herzmuskel- sowie Herzklappenersatz konstruieren kann.

Und wie sieht der Stand der Dinge im Jahr 2006 aus?

Wir können Herzklappen und Blutgefäße nachbauen und wir treiben diese Arbeit in Bezug auf den Herzmuskel voran – und zwar immer so, dass das Gewebe ausschließlich vom Patienten selbst abstammt oder sich dank biologisch abbaubarer Matrix nach der Operation in patienteneigenes Gewebe umwandelt. Das ist ein immenser Vorteil zur herkömmlichen Transplantation, denn die Patienten müssen nicht mit Medikamenten behandelt werden, die die Abstoßungsreaktionen des Immunsystems unterdrücken.

Sie sind also mit dem bisher Geleisteten zufrieden?

Der zufriedene Chirurg ist ein schlechter Chirurg – man muss immer versuchen, die Situation zu verbessern. Genauso ist es in der Forschung. Trotz der erfolgreichen Arbeit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Leibniz-Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO), kritisiere ich die Zeitspanne, die wir für diese Ergebnisse benötigt haben. Es wäre mir sehr viel lieber gewesen, dies alles wäre in der Hälfte der Zeit passiert.

Für Tissue Engineering werden körpereigene Stammzellen verwendet, was halten Sie vom Einsatz embryonaler Stammzellen?

Zu diesem Thema bin ich geteilter Meinung. Auf der einen Seite haben embryonale Stammzellen das Potenzial, sich in alle möglichen Gewebe zu differenzieren, das heißt, sie können beispielsweise Knochen, Haut und Muskeln bilden. Wir brauchen die embryonalen Stammzellen von Tieren für die Forschung, weil wir von diesem Differenzierungsverhalten sehr viel lernen können in Bezug auf so genannte adulte Stammzellen: Das sind Zellen vom Patienten, die sich nicht so leicht differenzieren lassen. Auf der anderen Seite haben embryonale Stammzellen den immensen Nachteil, dass es sich hierbei nicht um körpereigenes Material handelt. Wenn es beim Patienten implantiert werden würde, unterläge es den gleichen Abstoßungsreaktionen wie herkömmliche Spenderorgane. Wir brauchen die embryonalen Stammzellen für die Forschung – auch, wenn wir sie klinisch nicht einsetzen wollen.

Welches langfristige Forschungsziel haben Sie vor Augen?

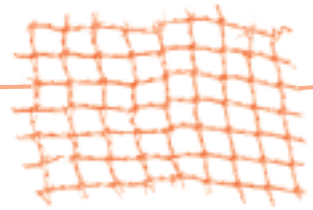
Ich bin der Meinung, dass wir in zehn Jahren aus körpereigenem Gewebe der Patienten Herzen züchten können.

Was ist Ihr nächstes Ziel?

Dass wir, mit den Bioherzklappen, die wir in Hannover entwickelt haben, und die bereits in Moldawien zur klinischen Anwendung gekommen sind, auch in Deutschland arbeiten können.

Was ist der Vorteil dieser Bioherzklappe?

Sie besteht aus einem Grundgerüst aus menschlichen Gewebeteilen, die von allen Zellen befreit worden sind. Es wird im Labor mit patienteneigenen Zellen besiedelt – Gefäßinnenhautzellen, die aus dem Blut der Patienten gewonnen werden. Innerhalb von wenigen Monaten entsteht im Körper aus diesen



Professor Dr. Axel Haverich: Direktor der MHH-Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Zellen und der Matrix eine Herzklappe aus patienteneigenem Material. Vor fünf Jahren entdeckten wir im Tierexperiment mit Schafen, dass diese Herzklappen im Körper mitwachsen. Das hat sich in der klinischen Anwendung bestätigt – mittlerweile sind in Moldawien 13 Kindern diese in Hannover erfundenen Bioherzklappen eingepflanzt worden.

Warum können Sie diese Bioherzklappen in Deutschland nicht einsetzen?

Weil sie noch nicht zugelassen sind. Zunächst müssen wir eine klinische Studie durchführen, damit die Bioherzklappen offiziell geprüft werden können. Die Ethikkommission der MHH hat unserem Antrag dazu bereits zugestimmt. Doch das weitere Vorgehen scheiterte bislang an den in Deutschland herrschenden Regularien: Wir verwenden für die biologischen Herzklappen als Matrix so genannte Homograft, menschliche Gewebeteile von Organspendern, aber auch von Herzempfängern, die wir anschließend von Zellen befreien. In Hannover gibt es seit drei Jahren eine von der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) betriebene Homograftbank, von der wir diese Matrix beziehen. Doch die Bezirksregierung hat für diese Homograftbank keine Zulassung gegeben. Aber für die Weitergabe der im Labor veredelten Organe an andere Kliniken, beispielsweise für eine multizentrische Studie, brauchen wir eine Herstellungserlaubnis, diese haben wir derzeit nicht. Sie bekommen wir nur, wenn wir aufwendige standardisierte Herstellungsverfahren gewährleisten können, die Investitionskosten dafür belaufen sich auf 1,2 Millionen Euro. Dafür habe ich gemeinsam mit einem Medizinprodukte-Hersteller aus Hannover eine Firma gegründet. Bis Anfang April war nicht klar, wer für die Zulassung der Bioherzklappen zuständig ist, weil der Gesetzgeber nicht wußte, ob es sich bei dem Produkt um ein Arzneimittel oder um ein Medizinprodukt handelt. Nun ist entschieden worden, dass Bioherzklappen wie Arzneimittel behandelt werden. Somit ist

das Paul-Ehrlich-Institut für die Zulassung zuständig. Doch es verweist auf die anstehende europäische Gesetzgebung im kommenden Jahr und führt derzeit keine Gespräche. Aus diesem Grund haben wir die Bioherzklappen auch nicht in Deutschland, sondern in Moldawien erprobt.

Wie kam die Kooperation mit Moldawien zustande?

Es ist das Heimatland meines Mitarbeiters Dr. Serghei Cebutari. Er hat mehr als zwei Jahre mit Schafen experimentell an dem Verfahren gearbeitet und in der MHH seine Doktorarbeit zu diesem Thema verfasst. Vor vier Jahren waren wir so weit, dass wir die Bioherzklappen in bestimmten Situationen klinisch hätten einsetzen können – aus besagten Gründen jedoch nicht in Deutschland. Dr. Cebutari stellte den Kontakt zu einer Klinik in seinem Heimatland her. Nach der Einrichtung einer Ethikkommission an der dortigen Klinik, setzten wir die Bioherzklappen im Jahr 2002 zunächst bei zwei Kindern mit angeborenem Herzfehler ein.

Gibt es Möglichkeiten, besagte Regularien in Deutschland zu umgehen?

Wir haben in vergleichbaren Situationen, zum Beispiel beim Herzmuskel-Ersatz, auch ohne eine Zulassung oder Zustimmung operiert. Das ist bei zwei Patienten der Fall gewesen. Einmal haben wir bei einer Tumorerkrankung den gesamten rechten Vorhof des Herzens mit einem per Gewebezüchtung hergestellten Implantat ersetzt. Dies ist möglich beim so genannten Heilungsversuch: Wenn es für den Patienten in Notfallsituationen keine bessere Alternativen gibt. Im April 2006 haben wir in solch einer Situation erstmals eine per Gewebezüchtung hergestellte Vene verpflanzt. Trotzdem denke ich, dass es besser wäre, in Deutschland eine klinische Studie zu initiieren.

Das Gespräch führte Kristina Weidelhofer.



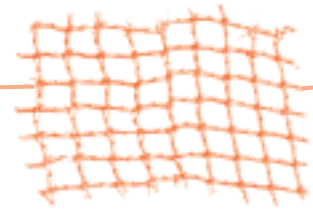
Im OP: Professor Dr. Christian Krettek (links) und Dr. Michael Jagodzinski (zweiter von rechts).

Neues Gewebe, neue Hoffnung

Mitarbeiter der MHH-Abteilung Unfallchirurgie ersetzen im Herbst 2006 erstmals Gelenkfläche mit Hilfe von Tissue Engineering

(ina) Sie hatte Vorfahrt und die Ampel stand auf Grün. Trotzdem wurde Silke Gruber* mit ihrem Fahrrad von einem Lkw erfasst, der rechts abbiegen wollte. Sie landete unter dem Lastwagen, der Fahrer bremste, ein Hinterrad quetschte das Bein der jungen Frau ein, bevor das Fahrzeug zum Stehen kam. Silke Gruber schrie vor Schmerz und Panik. Wenig später war sie im Krankenhaus, Polytrauma lautete die Diagnose: Ihr Becken war mehrfach gebrochen, das linke Bein gequetscht und aufgerissen, Absplitterungen am Knie hatte sie ebenfalls. Nach drei Monaten in einem Krankenhaus, folgte der vierwöchige Aufenthalt in einer Reha-Klinik. Doch ihr linkes Bein machte weiterhin Probleme. Der Knochen des Schienbeins lag frei und die Haut darüber wollte nicht zuwachsen. Weitere Komplikationen und Krankenhausaufenthalte folgten.

Fast vier Jahre ist der Unfall nun her, Silke Gruber ist auf Krücken angewiesen. Nach ihrer Odyssee durch Kliniken und Ambulanzen und nach unzähligen Stunden Krankengymnastik kam sie im Januar 2006 auf Empfehlung in die MHH. Hier hofft sie auf Besserung ihres Zustands: Wenn sie ihr Knie belastet, beginnt es zu schmerzen, eine falsche Bewegung und ein stechender Schmerz ist zu spüren. »Bei dem Unfall wurde der Patientin ein Stück Gelenkfläche am Kniegelenk abgeschert, es fehlt seither«, sagt Professor Dr. Christian Krettek, Leiter der MHH-Abteilung Unfallchirurgie. Mit einer neuen Methode wollen der MHH-Mediziner und sein Chirurgen-Team dem Unfallopfer helfen – mit einem passgenauen Kniegelenk-Implantat aus körpereigenen Zellen. Sie sollen Silke Gruber im Herbst 2006 aus dem Beckenkamm entnommen werden. »Wir vermehren die Zellen in der Petrischale. Sie



Tissue Engineering – Entwicklung und Stand der Dinge in der Abteilung Unfallchirurgie

Entwicklung

2000: Die Mitarbeiter beginnen, mesenchymale Stammzellen im Labor zu kultivieren. Das sind Zellen, die sich aus Knochenmark gewinnen lassen. Sie können sich in Fett-, Knorpel-, Sehnen- und Muskelzellen differenzieren.

2002: Die Forscher arbeiten an dreidimensionalen Knorpel-Knochenimplantaten. Sie bringen menschliche Stammzellen aus dem Beckenkamm auf eine dreidimensionale Matrix auf und testen, wie sich das Zellwachstum im Bioreaktor unter Durchströmung mit Gewebewasser und Bewegung verhält.

2005: Die Forscher beginnen, Sehnen und Bänder zu züchten.

Stand der Dinge im Jahr 2006

Knochen: Die Forscher können Röhrenknochen bis zehn Zentimeter Länge dreidimensional im Bioreaktor erzeugen. Das Problem dabei ist deren Versorgung mit Blutgefäßen. Versuche mit im Bioreaktor erzeugten Blutgefäßen haben gezeigt, dass diese nicht in die Matrix einwach-

sen. Daher muss nach derzeitigem Forschungsstand das Einwachsen neuer Gefäße im menschlichen Körper erfolgen. Den im Bioreaktor maßgefertigten Knochen besiedeln die Wissenschaftler mit menschlichen adulten Stammzellen. Nach dem Anwachsen der Zellen erfolgt die Implantation in den Knochendefekt. Die Forscher arbeiten in sehr gut durchbluteten Bereichen, so dass die Knochenersatzträger oft ohne gezüchtete Blutgefäße einwachsen können.

Knorpel-Knochenimplantate: Diese Implantate können die Mediziner züchten. Sie untersuchen sie biomechanisch und histologisch. Ein mit Stammzellen besiedeltes, massgefertigtes Knochenimplantat bereiten sie zur Implantation im menschlichen Körper vor.

Sehnen: Die Forscher besiedeln Sehnen im Reaktor mit menschlichen Stammzellen.

Meniskus: Die Wissenschaftler besiedeln Meniskus-Implantate aus Kollagen mit menschlichen Stammzellen.

Michael Jagodzinski

kommen dann vor der zweiten Operation auf eine Matrix aus Knochen, die von Zellen und Fett befreit wurde. Diese Matrix ist exakt der Kniegelenksform der Patientin nachempfunden«, sagt Dr. Michael Jagodzinski, Oberarzt in der Abteilung Unfallchirurgie. Die Maße für die Kniegelenk-Matrix erhalten die Mediziner aus den Daten, die bei einer vorausgegangenen Computertomografie erstellt wurden.

Sechs Wochen später steht die zweite Operation an. Nun setzen die Chirurgen die gezüchteten Zellen auf die Matrix und implantieren sie auf die fehlende Gelenkfläche der Patientin. »Wir nutzen den menschlichen Körper als Bioreaktor«, erklärt Dr. Jagodzinski. Dort soll die biochemische Reaktion der Zellteilung fortgesetzt werden, damit sich Matrix und Zellen zur fehlenden Gelenkfläche »umbauen«. Dafür ist es erforderlich, dass Blutgefäße in die implantierte Gewebekon-

struktion hineinwachsen. Das dauert mehrere Wochen. »Wenn alles gut geht, ist die Matrix nach drei Monaten zum Teil mit körpereigenem Knochen durchgewachsen«, sagt Dr. Jagodzinski.

»Mit dieser Methode können wir den Zustand der Patientin verbessern, da wir das Kniegelenk mit körpereigenem Material anfüllen, bei einem künstlichen Kniegelenk müssten wir vorher noch vorhandene Knochen und Knorpel entfernen – außerdem ist die künstliche Variante nie so passgenau wie das Original«, sagt Dr. Jagodzinski: »Die Patientin geht somit kein Risiko ein.« Sike Gruber und die behandelnden Ärzte hoffen, dass mehrere Monate nach den beiden Operationen das Gelenk stabiler ist, die Schmerzen sich verringern und das Laufen leichter fällt.

*Name von der Redaktion geändert.

»12.000 Patienten warten auf ein Organ«

Und weit mehr Menschen hoffen auf gespendetes Gewebe – kann Gewebezüchtung helfen?

Ein Gespräch mit dem geschäftsführenden Arzt der DSO-Zentrale Nord

Gewebe und Organe sind nach wie vor rares Gut, die Wartelisten sind lang. In etwa 50 Kliniken der Bundesrepublik werden Organtransplantationen praktiziert. Jeden Tag werden durchschnittlich elf Organe übertragen. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) organisiert die Organentnahme und -verteilung – Ein Interview mit Privatdozent Dr. Nils Frühauf, dem Geschäftsführenden Arzt der DSO-Organisationszentrale Region Nord.

Zurzeit können Niere, Herz, Leber, Lunge, Bauchspeicheldrüse und Dünndarm gespendet werden. Lebendspenden können Nieren sein oder Teile der Leber. Welche Organe werden am dringendsten gebraucht?

Alle. In Deutschland warten etwa 12.000 Patienten auf ein Spenderorgan, 10.000 von ihnen auf eine Niere. Diese Zahl steigt seit Jahren kontinuierlich an. Immer mehr Menschen werden dialysepflichtig. Obwohl es die Dialyse gibt, sterben auch Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen an den Folgen ihrer Erkrankung während der Wartezeit auf ein geeignetes Transplantat. In Hannover warten zurzeit 497 Patienten auf eine Nierentransplantation. An zweiter Stelle steht die Leber, auf die 226 Menschen warten. Daran schließen sich mit 161 Wartenden die Lungenkranken an.

Warum gibt es so wenig gespendete Organe?

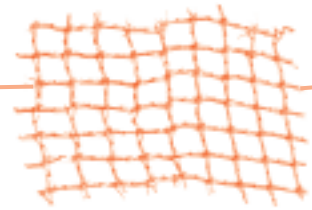
Das hat verschiedene Gründe. Es sprechen sich zwar 90 Prozent der Menschen für eine Organspende aus, aber nur etwa zehn Prozent haben einen Organspendeausweis. Wenn die Angehörigen Verstorbener gefragt werden, ob Organe entnommen werden können, sagen rund 50 Prozent nein. Hinzu kommen die juristischen Rahmenbedingungen: In Deutschland muss der Verstorbene einen Organspendeausweis haben, damit ihm Organe entnommen werden können. Ist der Wille des Verstorbenen nicht bekannt, so entscheiden die Angehörigen – seinem mutmaßlichen Willen folgend. In

anderen europäischen Ländern, beispielsweise in Österreich, Italien oder Spanien gilt, dass man sich zu Lebzeiten gegen eine Organspende aussprechen muss – sonst können nach dem Tod Organe entnommen werden. Bei einer solchen Widerspruchslösung stünden bei uns natürlich auch wesentlich mehr Organe zur Verfügung.

Darüber hinaus sind Ärzte zwar verpflichtet, Verstorbene bei den Transplantationszentren zu melden, tun es aber nicht immer. Hier ist das stetig steigende Arbeitsaufkommen in deutschen Kliniken ein grundsätzliches Problem. Eine Herz-Kreislaufmaschine auszustellen geht schnell, nach einem Telefonanruf bei uns haben die Ärzte etwa zwölf Stunden Mehrarbeit. Sie müssen beispielsweise mit den Angehörigen sprechen, bürokratische Vorgänge regeln, Organe explantieren lassen und sie transportieren lassen.

Der Bedarf an Gewebe – beispielsweise Netzhaut, Herzklappen, Haut und Knochen – ist noch viel höher als der an Organen. Die DSO koordiniert Organspenden, aber wer kümmert sich um Gewebespenden?

Zurzeit sind der Meldeweg und die Vergabe von Geweben nicht bundeseinheitlich geregelt. Es gibt für Gewebe keine Koordinierungsstelle. Angestrebt ist hierzu eine neue gesetzliche Regelung, die Umsetzung einer EU-Richtlinie in nationales Recht. Ein Entwurf hierzu liegt vor, es ist eine Erweiterung des Transplantationsgesetzes. Das Gesetzgebungsverfahren wird wahrscheinlich noch in diesem Jahr durchlaufen. Nach dem vorliegenden Entwurf ist davon auszugehen, dass die Organisation und Verarbeitung von Gewebespenden weitgehend dem Markt überlassen werden und somit »Privatleute« an Gewebe verdienen können. Die DSO möchte die Gewebespende mit koordinieren und sie nicht kommerzialisieren. Ich gehe davon aus, dass nach der neuen gesetzlichen Regelung alle Gewebe-Prozessierungsschritte dem Arzneimittelgesetz unterliegen werden, also etwa bestimmte Aufbewahrungs-



Privatdozent Dr. Nils Frühauf:

Er ist geschäftsführender Arzt der DSO-Zentrale Nord.

vorschriften eingehalten werden müssen. Man könnte dann eine Firma gründen und nach einem entsprechenden Zulassungsverfahren beispielsweise eine private Hornhautbank eröffnen. Dies kann die regionale Versorgung erschweren und wird zwangsläufig wegen entsprechender Vorgaben zur Gewebeprozessierung die Kosten signifikant steigen lassen.

Kann Gewebezüchtung die Gewebe- oder sogar die Organ- spende ersetzen?

Moderne Gewebezüchtung macht in absehbarer Zeit die Vollorganspende nicht entbehrlich. Die Medizin kann manche Organe teilweise ersetzen, um Zeit zu überbrücken für Menschen, die auf ein Organ warten. Ein Beispiel ist die Dialyse, sie übernimmt die Blutwäsche für Nierenkranke. Es gibt auch Kombinationen aus biologischem und synthetischem Material, so genannte Biohybrid-Ansätze. Ein Beispiel hierfür ist die Kunstleber. Hier entgiften Leberzellen von einer Spenderleber auf einer Matrix aus Hohlfasern das Blut des

Patienten außerhalb seines Körpers. Oder es gibt die Möglichkeit einer Zelltransplantation, bei der aus Spenderlebern gewonnene Leberzellen dem Patienten gespritzt werden. Bei der Bauchspeicheldrüse können insulinproduzierende Zellen gespendeten Organen entnommen und Patienten transplantiert werden. Bei der Lunge gibt es keine relevanten Gewebekulturen. Beim Herz gibt es das mechanische Kunstherz sowie Herzklappen beispielsweise vom Spender, die mit Zellen des Patienten besiedelt werden.

Das Interview führte Bettina Bandel.

Kontakt:

Privatdozent Dr. Nils Frühauf

Telefon: (0511) 55 55 30

Fax: (0511) 55 67 47

E-Mail: nils.fruehauf@dso.de oder nord@dso.de

Internet: www.dso.de

Wieso, weshalb, warum ...

... ist es so schwierig, eine Harnröhre zu züchten?

(ina) Die MHH-Abteilung Urologie forscht seit mehr als zwei Jahren auf dem Gebiet des Tissue Engineerings. Ziel der Grundlagenforscher ist es, in Zukunft beispielsweise Harnröhren mit körpereigenen Zellen der Patienten »nachzuzüchten«. »Theoretisch ist dieses Vorhaben einfach«, sagt Privatdozent Dr. Peter-Matthias Kaufmann, Mitarbeiter der Abteilung Urologie. Ausgangsmaterial der Gewebezüchtung sind körpereigene Zellen, die in Kulturen zur Vermehrung gebracht und dann auf eine dreidimensionale, biologisch abbaubare Gewebestruktur aus Kunststoffen (Matrix) aufgetragen werden. Diese Matrix enthält keine eigenen zellulären Strukturen. Das neue Gewebe kann nach Implantation in den Körper nicht abgestoßen werden, da es nur patienteneigene Zellen und Antigene enthält. »Leider sind die dafür notwendigen Urothelzellen –

die Zellen in der Harnröhre – hoch spezialisiert. Sie sind viel komplizierter aufgebaut als beispielsweise Knorpelzellen«, sagt Dr. Kaufmann. Das liegt unter anderem daran, dass der Urin, der durch die Harnröhre fließt, besondere Anforderungen an die Oberflächenstruktur der Harnröhre stellt. »Die Harnröhre ist ausgekleidet mit einer Schutzschicht von Zellen, die verhindern, dass der Urin die Wand der Harnröhre angreift«, erklärt Dr. Kaufmann. Der Chirurg und Facharzt für Urologie ist absolut davon überzeugt, dass es in Zukunft gelingen wird, dieses Gewebe im Bioreaktor herzustellen. »Wir müssen die Zellen nur dazu bringen, das zu tun, was sie schon mal gemacht haben: sich zu spezialisieren.« Voraussetzung dafür sei eine dreidimensionale Matrix – »um es der Zelle gemütlich zu machen.«



Christina Allmeling und Dr. Kerstin Reimers-Fadhlaoui (von links): Sie füttern eine ihrer Spinnen. Die Fäden der Goldenen Radnetzspinne aus Tansania sind so stark, dass die Einheimischen mit den Netzen zum Fischen gehen.

Die spinnen, die Wissenschaftler!

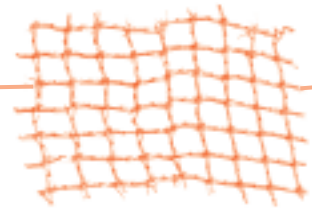
MHH-Forscherinnen und -Forscher nutzen Spinnenfäden für die Züchtung neuer Nerven

(ina) Als Bumbo in die Kiste mit den Bauklötzen fiel, fingen Rebecca, Ruben und Jakob bitterlich an zu weinen. Die Kinder wussten: Die Spinne aus Tansania war tot, an Altersschwäche gestorben. Ihre Mutter, Diplom-Biologin Dr. Kerstin Reimers-Fadhlaoui, hatte sie »der artgerechten Haltung wegen« in das Kinderzimmer unter die Decke gesetzt. Dort bekam sie ihr Gnadensbrot: frische Mücken, Fruchtfliegen und ab und zu einen Käfer, eigens von den drei Geschwistern gefangen. Wenige Monate vorher war Bumbo noch »gemolken« worden – im Dienste der Wissenschaft.

»Spinnen haben am Hinterteil sieben Drüsen mit denen sie Fäden spinnen, einen davon verwenden wir für die Gewebezüchtung«, sagt Christina Allmeling, Mitarbeiterin der Abteilung Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie. Die medizinisch-technische Assistentin und Dr. Reimers arbeiten im Forschungslabor im Oststadtkrankenhaus gemeinsam mit zwei weiteren Kollegen an diesem Projekt. Sie wollen das Entstehen neuer Nervenbahnen anregen. Ein Nerv wächst im Körper einen Millimeter pro Tag. »Wenn

Nervengewebe beispielsweise bei einem Unfall durchtrennt wird, wächst sich der unbehandelte Nerv knotenartig aus. Das führt beim Patienten zum Funktionsausfall und zu Schmerzen. Doch mithilfe des Spinnenfadens ist es möglich, die durchtrennten Nerven zu verbinden und sie wieder zusammenwachsen zu lassen«, sagt Professor Dr. Peter Vogt, Leiter der Abteilung. »Noch verwenden Chirurgen dafür entweder körpereigene Nerventransplantate oder Transplantate aus dünnen Kunstfasern. Doch letztere erzeugen im Körper ein saures Milieu, werden also nicht so gut vertragen«, sagt Dr. Reimers-Fadhlaoui.

Die MHH-Forscher haben die neue Methode bereits an Ratten getestet. Die Spinnenseide ist wachstumsfördernd, sie besteht überwiegend aus Eiweißen, also aus Bestandteilen, die in allen natürlichen Zellen vorhanden sind. Interessanterweise wird sie auch nicht als Fremdkörper erkannt, sondern fördert sogar die »Kommunikation« zwischen den defekten Gewebestrukturen und beschleunigt somit die Heilung. »Warum das so ist, ist noch nicht genau bekannt. Bislang



wissen wir nur, dass dies mit der Oberflächenstruktur der Spinnenseide zu tun hat«, sagt Dr. Reimers-Fadhlaoui. Ein weiterer Vorteil: Wird ein im Labor gezüchtetes Konstrukt aus Spinnenseide und Nervenzellen eingesetzt, bilden sich die Muskeln nicht zurück, sondern bleiben fast vollständig erhalten. Somit sorgt der Spinnfaden auch für eine unmittelbare Weiterleitung der Reize zwischen den Muskelzellen.

Vor zweieinhalb Jahren kamen die Grundlagenforscher auf die Idee mit den Spinnen. »Bereits im Mittelalter wurden Spinnennetze zur Wundabdeckung benutzt – sie haben eine antibakterielle Wirkung«, weiß Christina Allmeling. Im Internet recherchierte sie, welche Spinnen die besten Fäden machen und kam so der Goldenen Radnetzspinne aus Tansania auf die Spur. »Mit Spinnen zu arbeiten war für mich eine Überwindung – ich hatte nämlich eine Phobie.«

Mittlerweile lässt sie die Tiere, die in einem ehemaligen Schwesternzimmer unterbracht sind, sogar auf dem Handrücken laufen. »Momentan haben wir fünf Mädels und drei Jungs«, sagt Dr. Reimers-Fadhlaoui. Damit sich die Tiere wohl fühlen, haben sie in diesem Raum die Möglichkeit – jede im eigenen Revier – ihre Netze zu weben.

Für die Forschung verwenden die MHH-Mitarbeiterinnen den Faden, den die Spinne zum Abseilen benötigt. »Er ist extrem elastisch und fünfmal reißfester als Stahl«, sagt Christina Allmeling. Um an die Fäden zu kommen, erhalten

die Spinnen einen Kälteschock im Gefrierfach. Wenn sie nach wenigen Minuten bewegungslos geworden sind, werden sie behutsam mit etwas Mullverband fixiert. Danach zieht Christina Allmeling der Spinne den Faden aus dem Hinterleib und spult ihn auf ein Reagenzglas auf. So kurbelt sie bis zu einem Kilometer Faden täglich aus dem Tier: »Da kann man schon lange Arme kriegen«, sagt sie.

Bis dieses Verfahren in einer klinischen Studie getestet werden kann, werden allerdings noch einige Spinnengenerationen das Forschungslabor durchlaufen. »Ich denke, in etwa fünf Jahren ist es soweit«, sagt Professor Vogt. Da diese Spinnenart zirka ein Jahr alt wird, müssen sich seine Mitarbeiterinnen noch eine Menge Namen für die Tiere ausdenken.

Nach dem Kälteschock:

Die Spinne wird mit Stecknadeln und Mullband fixiert; danach wird der Faden aus dem Hinterleib auf ein Reagenzglas aufgespult.



Tissue Engineering – Entwicklung und Stand der Dinge in der Abteilung Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Entwicklung

2001: Einrichtung eines Forschungslabors unter Professor Dr. Peter M. Vogt, Leiter der Abteilung Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie.

2002: Herstellung von Sehngewebe durch mechanische Stimulation von menschlichen Stammzellen im speziell entwickelten Bioreaktor. Genterapeutische Veränderung von Hautzellen als Vorbereitung zur Transplantation fremder Spenderhautzellen.

2003: Polymerbesiedlung mit fettgewebsisolierten Stammzellen zur Differenzierung in Knochenzellen.

2004: Tissue Engineering von Nervenimplantaten basierend auf Spinnenseide und Venen.

Isolation von Gefäßbäumen zur Versorgung von Fettzellimplantaten.

2005: Transplantation spezieller Nervenzellen zur Verbesserung der peripheren Nervenregeneration.

Gewinnung zellfreier Grundsubstanz aus Fettgewebe als Basisstruktur für gezüchtete Gewebe mit Gefäßanschluss.

2006: Weitere Untersuchungen zur Spinnenseide als biologisches Material für Gewebezüchtung mit verschiedenen Anwendungen.

Stand der Dinge im Jahr 2006

Sehne: Experimentelle Züchtung mechanisch belastbarer Sehnen aus mesenchymalen Stammzellen in einer Kollagenmatrix. Die gezüchteten

Sehnen zeigen die typischen Genmuster und das mikroskopische Aussehen menschlicher Sehnen.

Knochen: Aus dem Fettgewebe isolierte Zellen zeigen ein hohes Differenzierungspotenzial zu Knochen- und Knorpelzellen. In Polycaprolactonpolymeren mit wabenförmiger Porenstruktur kommt es zu Bildung von Knochengewebe.

Nerv: Gezüchtete Nerven aus Venen und Spinnenseide werden nicht abgestoßen und übernehmen die natürliche Funktion. Transplantierte Nervenzellen fördern die Regeneration bei peripheren Nervenschädigungen.

Haut: Gentechnisch veränderte Hautzellen werden durch die Immunzellen des Körpers nicht angegriffen. Die Zellen sind vital, teilungsfähig und siedeln sich auf künstlichem Hautersatz an.

Kerstin Reimers-Fadhlaoui

Klinische Perspektiven

Sie bestehen in den kommenden Jahren für die Anwendung gezüchteter Nerventransplantate und Knochenersatz aus Stammzellen, vor allem auf dem Gebiet des peripheren Nervenersatzes und der Handchirurgie. Gezüchtete, blutgefäßenthaltende (vaskularisierte) Fett- und Weichgewebstransplantate sollen langfristig die Defekte durch Entnahme körpereigener Lappentransplantate minimieren.

Peter Vogt

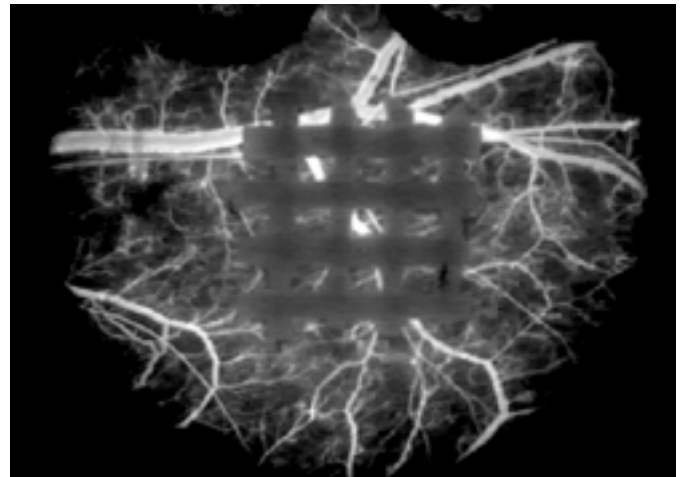
Passgenau und abbaubar

Noch ist das Knochenrezept nicht fertig. Doch Mediziner wissen schon jetzt:
Man nehme stützendes Material, körpereigene Zellen und eine gute Durchblutung

(bb) Knochen aus körpereigenen Zellen des Patienten im Labor herzustellen ist für Forscher und Kliniker eine Herausforderung. »Das A und O ist der Sauerstoff, den Knochen wie jedes Gewebe zum Leben braucht«, sagt Privatdozent Dr. Dr. Martin Rücker aus der Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Zwar gelang es schon in einem Gemeinschaftsprojekt mit Professor Dr. Dr. Nils-Claudius Gellrich, noch vor dessen Berufung als Direktor der Abteilung an die MHH, mit Knochenzellen beschichtete Plättchen herzustellen. Weil sie nur sehr dünn waren, erhielten die Zellen den Sauerstoff aus dem benachbarten Gewebe über Diffusion. Doch sobald der Knochen ein oder mehrere Zentimeter dick ist, brauchen die Zellen eine eigene Versorgung mit Sauerstoff, also eine eigene Blutversorgung. »Es müssen Gefäße in den Knochen einwachsen«, sagt Dr. Rücker. Hierzu implantierten die Wissenschaftler beispielsweise drei mal drei Millimeter große Knochengerüststrukturen aus dem Labor in die Rückenhaut von Mäusen. Bereits nach wenigen Tagen konnten sie beobachten, wie zahlreiche Blutgefäße aus der Rückenhaut in die Knochenstrukturen einwuchsen.

Wird derzeit ein Knochenstück bei einem Patienten benötigt – beispielsweise nach einem Unfall oder nach einer Tumoroperation – entnehmen Mediziner ein Stück Knochen aus einer anderen Region seines Körpers und setzen es an der Defektstelle ein. Der verpflanzte Knochen regt die körpereigene Knochenbildung als »Gerüst« an und wird nach etwa einem Jahr durch neu gebildeten Knochen ersetzt. Um dem Patienten die Knochenentnahme zu ersparen, versuchen die Forscher, dieses Gerüst künstlich herzustellen – etwa aus so genanntem modifiziertem Hydrogel oder aus Polymeren. Anschließend besiedeln sie es mit körpereigenen Zellen. Das Trägergerüst muss dafür einerseits stabil sein, sich andererseits jedoch nach und nach in Knochen umwandeln lassen. »Wir arbeiten daran, so einen Träger herzustellen – und zwar passgenau«, sagt Dr. Rücker.

Passgenau bedeutet, dass jeder Patient das Stück Knochen bekommt, das ihm fehlt. Bereits jetzt ist es den Medizinern um Professor Gellrich möglich, anhand von Computertomografien verletzte Stellen des Gesichtes oder der Kiefer dreidimensional zu vermessen und das Ersatzstück auf den Millimeter genau am Computer darzustellen. Derzeit testen sie unterschiedliche Materialien auf ihre Eignung als Gerüst-



Implantierte Gerüststruktur: Die Blutgefäße sind hinter dem Gitter zu sehen.

struktur für ein derartiges Ersatzstück. Die Materialien müssen das Anwachsen von Knochenzellen und das Entstehen von Blutgefäßen unterstützen. »Die Entwicklung eines Gefäßsystems in den neuzubildenden Knochenstrukturen stellt für uns die Herausforderung der nächsten Jahre dar«, sagt Dr. Rücker.

Kontakt:

Privatdozent Dr. Dr. Martin Rücker
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Telefon: (0511) 532-4752
E-Mail: ruecker.martin@mh-hannover.de

Forschungsverbund »Knochenregeneration«

(bb) Knochen zu entwerfen – diese Arbeit befindet sich vorwiegend im experimentellen Stadium. Ebenso muss erforscht werden, wie Knochen im Körper regenerieren kann. Dies stellt Herausforderungen für viele chirurgischen Fachrichtungen dar. Daher will eine klinische Forschergruppe auf Anregung des Forschungsdekans Professor Dr. Karl Welte die Knochenregeneration erforschen. Die Gruppe besteht aus MHH-Ärzten der Unfallchirurgie, der Plastischen, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, der Orthopädie, der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Kieferorthopädie, der Zahnerhaltung und der Zahnärztlichen Prothetik ebenso wie aus Pädiatrischen Onkologen, Neuroanatomen und Nuklearmedizinern. Hinzu kommen Forscher der Universität Hannover und der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover sowie Chemiker der Technischen Universität Braunschweig.

Anzeige