

Die Herzklappe aus dem Labor

Mit Hilfe von Tissue Engineering zu mitwachsenden Klappen für das kranke Kinderherz

Ungefähr jedes hundertste Kind wird mit einem Herzfehler geboren. So wie Jan, der vor knapp 10 Jahren mit nur drei, statt vier, Herzklappen auf die Welt kam. Als Ersatz pflanzten die Ärzte ihm eine tierische Herzklappe ein, die über einige Jahre gut funktionierte. Doch gegen Ende der Kindergartenzeit musste Jan sich erneut einer schweren Operation unterziehen. Die tierische Spenderklappe wuchs nicht mit dem jungen Körper mit. Denn der Ersatz aus dem Schweineherzen wird vor der Verwendung mit einer Chemikalie «fixiert» und ist dadurch kein lebendiges, «dynamisches» Gewebe mehr. Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern müssen solche Ersatzklappen daher mehrfach gegen größere Exemplare ausgetauscht werden, bis der Körper ausgewachsen ist.

Mitwachsende Herzklappen

Ideal wäre es, wenn Herzklappen zur Verfügung stünden, die nach dem Einsetzen in das kranke Kinderherz mitwachsen würden. Seit Anfang der 1990^{er} Jahre versucht man dieses Ziel über das so genannte «tissue engineering» zu erreichen. John Mayer und Joseph Vacanti machten vor gut 15 Jahren am Bostoner Massachusetts General Hospital erste Versuche, Herzklappen im Labor mit Hilfe von menschlichen Zellen herzustellen. Simon Hoerstrup, Ende der 1990^{er} Jahre ebenfalls in Boston aktiv, verfolgt seit 12 Jahren – jetzt am Zentrum für Regenerative Medizin der Universität Zürich – das gleiche Ziel.

Abb. 1 Mögliche Vorgeburtsquellen der Zellen

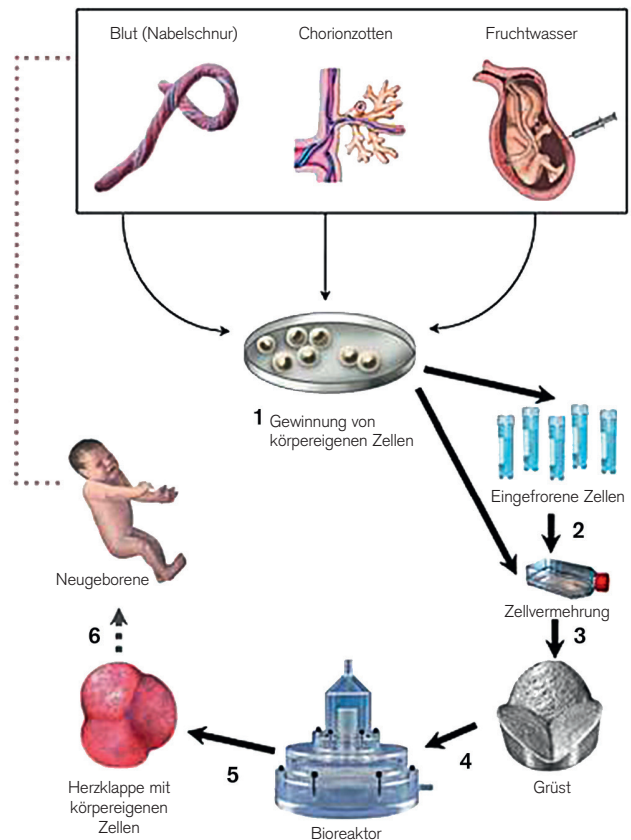


Abb. 1 Aus verschiedenen Quellen (Alternativen oben dargestellt) werden körpereigene fötale Stammzellen gewonnen (1) und wenn nötig, für die weitere Benützung durch Einfrieren konserviert (2). In einer weiteren Stufe (3) werden sie in einer Inkubationsschale mittels üblichen zellbiologischen Methoden vermehrt. In einem Bioreaktor wachsen sie an der Oberfläche eines Kunststoffgerüsts (4). So entsteht eine Herzklappe mit fötus-spezifischen körpereigenen Zellen des Neugeborenen (5), die dann chirurgisch implantiert wird (6). Aus Schmidt D. u.a.: Circulation 2007; Vol. 116 (11 Suppl), S. 164-170 (Text leicht verändert)

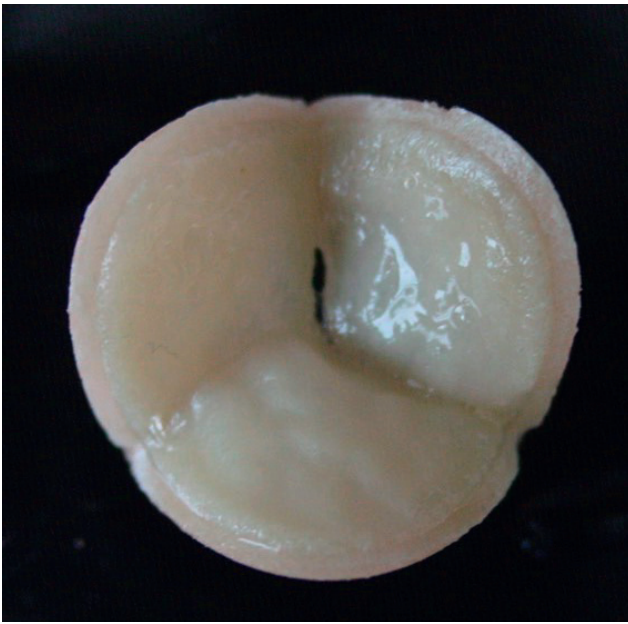


Abb. 2 Herzklappe hergestellt auf Basis von Fruchtwasser-Stammzellen: bioabbaubares synthetisches Gerüst ist dicht mit intakten Zellen bedeckt. Aus Schmidt D. u.a.: Circulation 2007; Vol. 116 (11 Suppl), S. 164-170

Herzklappen müssen Höchstleistungen erbringen

Mediziner und Materialwissenschaftler arbeiten hier zusammen, um die Herausforderung zu meistern. Denn die Herzklappen sind ein stark beanspruchtes Körperteil und ihre Bauweise ist perfekt auf die Funktion ausgerichtet. Das Klappenmaterial muss biegsam und gleichzeitig stabil sein, um der Dauerbelastung (Herzklappen öffnen und schließen sich rund 100'000 Mal am Tag) standzuhalten. Die Klappen sollten sich regenerieren können, im kindlichen Körper mitwachsen und gut vom Immunsystem toleriert werden. Hoerstrups Team nutzt für die Herstellung der künstlichen Ersatzklappen poröse, aus bioabbaubaren Kunststoffen gefertigte, Grundgerüste, die im Labor mit den Zellen des Patienten besiedelt werden. Im Idealfall entsteht dabei ein Gewebe, das einer natürlichen Herzklappe möglichst ähnlich ist.

Erste Erfolge im Schaf

Doch bis diese Klappen tatsächlich beim Menschen zum Einsatz kommen können, werden wohl noch einige Jahre vergehen. Gegenwärtig würden die Klappen noch am Tier getestet. Erst wenn es hier langfristige Erfolge zu verzeichnen gäbe, könnten Studien am Menschen ins Auge gefasst werden, sagt Hoerstrup.

«Im Schafmodell funktionieren die Klappen zunächst schon gut. Sechs Monate nach dem Einsetzen beobachten wir aber gewisse Fehlfunktionen, die durch Veränderungen im Klappendesign und der Einbautechnik noch behoben werden müssen.»

Sollte das schließlich gelingen, steht für die Therapie herzkranker Kinder eine interessante Option in Aussicht. Nach tierexperimentellen Vorarbeiten ist es gelungen, aus kindlichen Stammzellen, die bereits während der Schwangerschaft aus dem Fruchtwasser gewonnen wurden, eine passende Herzklappe herzustellen. «Mit modernen diagnostischen Methoden können Herzfehler häufig schon um die 20 Schwangerschaftswoche herum diagnostiziert werden», erklärt Hoerstrup. Dann hätte man bis zur Geburt genügend Zeit, um eine Herzklappe bei Bedarf aus den kindlichen Stammzellen herzustellen. Die ersten Studien im Labor zeigen zumindest, dass die Idee grundsätzlich umsetzbar ist.

Grundgerüst aus menschlichen und tierischen Spenderklappen

Im Gegensatz dazu ist eine andere Art des «tissue engineering» von Herzklappen bereits in der Klinik, also für die Anwendung am Menschen, angekommen. Als Grundstruktur werden hier keine Kunststoffe genommen, wie im Zürcher Labor, sondern die natürlich gewachsenen Gerüste tierischer oder menschlicher Spenderklappen. Diese werden mit Hilfe einer chemischen Behandlung vorsichtig von den Zellen des Spenders befreit, damit das Immunsystem des Empfängers die eingesetzte Klappe nicht attackiert. Bereits im Jahr 2008 berichtete ein Team von der Medizinischen Hochschule Hannover, dass solche im Labor mit Zellen des Empfängers bestückte Klappen im Versuch an zwei Jugendlichen gut funktioniert hatten. Dreieinhalb Jahre nach dem «Einbau» zeigte sich, dass der Klappendurchmesser um rund vier Millimeter zugelegt hatte. Ein Hinweis, dass auch diese Art des «tissue engineering» mitwachsende Klappen hervorbringen kann.

«Wir sind inzwischen davon abgekommen, die Klappengerüste bereits im Labor mit den Zellen des Patienten zu besiedeln», sagt Payam Akhyari, Leiter der Forschungsgruppe «Experimentelle Chirurgie» am Universitätsklinikum Düsseldorf, dessen Chef Artur Lichtenberg ehemals an der Studie aus Hannover beteiligt war. Das Verfahren sei extrem aufwendig und in der Klinikroutine kaum durchführbar. Jetzt wird das von Zellen befreite Gerüst direkt in den Empfänger verpflanzt. Untersuchungen an Schafen hatten gezeigt, dass die artfremden Klappengerüste, etwa vom Schwein, innerhalb weniger Monate mit den «richtigen» Zellen, die die besondere Struktur und Funktion der Klappe gewährleisten, besiedelt werden.

Experimente in Tieren unerlässlich

Tierexperimente seien hier unerlässlich, weil nur sie zeigen könnten, wie der Körper auf das neue Gewebe reagiere. «Experimente in Zellkultur können das nicht», sagt Akhyari. Nur dank Untersuchungen an Tiermodellen gelang es auch, geeignete Verfahren zu entwickeln, mit denen die Spenderklappen zuverlässig von Zellen befreit werden können.

«Doch das Schafmodell hat auch seine Grenzen», sagt der Düsseldorfer Arzt. Man könne daraus nicht ableiten, wie etwa das menschliche Immunsystem auf die Spenderklappen reagiere. In Düsseldorf ist man inzwischen dazu übergegangen, beim «tissue engineering» allein auf die Gerüststrukturen humaner Spenderklappen zurückzugreifen. Diese sind allerdings nur begrenzt verfügbar. Studien aus Hannover und Curitiba (Brasilien) bescheinigten solchen Klappen auch beim Einsatz ins menschliche Herz eine gute Funktionstüchtigkeit, wobei Langzeitergebnisse noch ausstünden, so Akhyari.

Rasche Besiedelung des Klappengerüsts

Die Arbeitsgruppe um Lichtenberg und Akhyari ist nun dabei herauszufinden, ob eine Vorbehandlung der biologischen Grundgerüste die Neubesiedelung mit Zellen im Empfängerkörper beschleunigen kann. «Wir haben gerade Experimente an Ratten abgeschlossen, die einen positiven Effekt zeigen, wenn die Klappen vor dem Einsetzen mit zusätzlichen Substanzen, zum Beispiel dem Protein Fibronektin, beschichtet werden,» sagt Akhyari. Denn auf eine rasche Besiedelung und die Ausbildung einer vollständigen Klappenstruktur kommt es an: nur dadurch wird das Blut im Herzen optimal fließen und verhindert, dass sich an der Klappenoberfläche gefährliche Blutgerinnsel bilden.

Ideal wäre es, wenn wir ein Verständnis der komplizierten Abläufe in einem Organismus auch ohne belastende Tierversuche gewinnen könnten. Leider ist dies jedoch bis heute nicht möglich. Das Dilemma wird uns aber noch lange Zeit begleiten: Grundlagenforschung ohne Tierversuche würde den Verzicht auf medizinischen Fortschritt bedeuten. Mausclick will über die Hintergründe aufklären und berichtet daher über Erfolgsgeschichten in der Medizin, die nur Dank Tierversuchen möglich waren.

IMPRESSUM

Herausgeberin in Cooperation:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Forschung für Leben

www.forschung-leben.ch

www.recherche-vie.ch

Autorin:

Dr. Ulrike Gebhardt

Redaktion:

Prof. Dr. Vladimir Pliska

Astrid Kugler, dipl. Geographin