

Stammzellforschung

Von Klonen und schwarzen Schafen





Signal für die Forschung

US-Präsident Obama hat am 9. März 2009 sein Versprechen eingelöst. Wissenschaftsberater, Forscher und Politiker applaudierten dem US-Präsidenten Obama nach der Unterzeichnung einer Verordnung, die die Verwendung staatlicher Gelder für die Stammzellforschung erlaubt. Bereits während des Präsidentschaftswahlkampfes hatte Obama seine Begeisterung für Forschung und Wissenschaft offen bekundet. Die Beschränkungen, die sein Vorgänger Bush der Forschung an embryonalen Stammzellen auferlegt hatte, sind nun zum großen Teil aufgehoben und ermöglichen die Finanzierung von Forschungsprojekten in Höhe von 8,4 Milliarden Euro bis September 2010. Das Geld stammt aus Obamas Konjunkturprogramm. „Wir sind froh, dass dieser Wandel nun kommt“, sagte Richard Young vom Whitehead Institute für biomedizinische Forschung im US-Bundesstaat Massachusetts. Es sei erfrischend nun eine Regierung zu haben, die wünsche, dass Forschung nach der Wahrheit sucht, und nicht dafür da ist, eine politische Agenda zu unterstützen.

James Adjaye vom Berliner Max-Planck-Institut für molekulare Genetik sieht darin auch ein Signal an die deutsche Gesetzgebung. Hierzulande ist die Gewinnung von Stammzellen aus Embryonen verboten, nur Forschung an Zelllinien, die vor dem 1. Mai 2007 eingeführt wurden ist erlaubt, was von vielen Forschern als lauer Kompromiss empfunden wird. Allerdings erlaubt auch die Verfügung Obamas nur die Verwendung Hunderter bereits existierender embryonaler Stammzelllinien (ESZ), die bei Behandlungen mit künstlicher Befruchtung angefallen sind, nicht jedoch deren Herstellung. „Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS), bei denen keine Embryonen zerstört werden müssen, sind ohne Zweifel die Zukunft. Sie wurden aber erst durch die Forschung an embryonalen Stammzellen möglich“ sagte Adjaye im Interview mit Zeit online. Nach Ansicht der Stammzellexperten werden also auch weiterhin ESZ für die Forschung gebraucht. Für viele spezifische Eigenschaften sowie Manipulationen zur Kultivierung und Differenzierung können nur sie als Vergleich dienen. Adulte Stammzellen stellen für diesen Bereich keine Alternative dar.

cp

Stammzellforschung

Von Klonen und schwarzen Schafen



Kein Thema aus der biomedizinischen Forschung hat die Öffentlichkeit so anhaltend und deutlich polarisiert, wie die potenzielle therapeutische Anwendung von Stammzellen. Die medizinischen Begehrlichkeiten und manche Hoffnungen sind mit den neuen Möglichkeiten der genetischen Reprogrammierbarkeit gewachsen - ebenso wie die Debatten um den möglichen Missbrauch. Die Herstellung und der Verbrauch von Embryonen zu therapeutischen Zwecken sind ethisch umstritten und, nicht nur in Deutschland, verboten. Dennoch oder gerade deshalb feierte das US-Fachjournal „Science“ im Dezember die neuesten Fortschritte in der Stammzellforschung – die Reprogrammierung von Körperzellen - als den wichtigsten „wissenschaftlichen Durchbruch des Jahres 2008“.

Durchbruch dank Dolly

Mit der Geburt des geklonten Schafes „Dolly“ in Schottland vor rund zwölf Jahren und der Bekanntmachung dieser Methode in einem kurzen Brief der Zeitschrift „Nature“ Anfang 1997 wurde die ganze Dimension des neuen „Zeitalters biologischer Kontrolle“, wie es die Klonschöpfer um Ian Wilmut und Keith Campbell, Zellbiologen und Embryologen am Roslin-Institut, später formulierten, allen vor Augen geführt. Durch die Übertragung eines Zellkerns in eine zuvor entkernte Eizelle mit der anschließenden „Aktivierung“ bis zur Ausbildung des Embryos lag die Steuerung des genetischen Lebensprogramms scheinbar in der Hand von Labortechnikern.

Die Forschung daran reicht bis ins neunzehnte Jahrhundert zurück. Theodor Boveri etwa hatte in Würzburg Kerne aus Eizellen unterschiedlicher Seeigelarten

im Reagenzglas vermischt. Doch Dolly war eine wissenschaftliche Sensation und markierte den Beginn einer neuen Ära. Aus dem Erbmaterial einer differenzierten, hoch spezialisierten Zelle – einer Milchdrüsenzelle –, die man einem längst verstorbenen Schaf entnommen hatte, wurde ein vollständiger neuer Organismus geschaffen.

Die biologische Uhr war scheinbar zurückgedreht worden. Tatsächlich hatte es für Biologen bis zu diesem Moment gute Gründe gegeben, an der vollständigen Reprogrammierung des Genoms ausgereifter Körperzellen grundsätzlich zu zweifeln. Die Entwicklung vom embryonalen in den differenzierten Zustand bringt es mit sich, dass bestimmte regulatorische epigenetische Prozesse an der DNA zur Abschaltung von Genen führen. Die meisten dieser nachträglichen Prägungen hielt man für irreversibel, und deshalb erklärten namhafte Entwicklungsbiologen die Neuprogrammierung von adulten Zellen zumindest bei den genetisch komplex organisierten Säugetieren für ausgeschlossen. Und die Klonierungsbemühungen an unterschiedlichen Tieren, vom Frosch bis zum Kaninchen in den sechziger bis achtziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts, schienen diese These zu bestätigen.

Keith Campbell und Ian Wilmut dagegen hielten das erfolgreiche Klonen durch Kerntransfer vor allem für eine Frage der richtigen Technik. Sie hatten Glück, denn aus den 277 Kerntransfers, die sie mit ihrer speziellen Klontechnik an Schafen vornahmen, entwickelte sich nur eine einzige künstlich rekonstruierte Eizelle zum lebensfähigen Tier.

Der entscheidende Schritt der schottischen Forscher bestand in der Synchronisierung des Zellzyklus von Spender- und



Empfängerzelle sowie in der Auswahl des richtigen Entwicklungsstadiums: Nur Spenderkerne, die im Ruhestadium (G0) mit der Mikropipette in die entkernte Eizelle injiziert worden waren, ermöglichten eine Reprogrammierung.

Die Dolly-Klontechnik ist inzwischen an mehr als einem Dutzend Wirbeltierarten erprobt. Dennoch gibt es augenscheinlich noch unbekannte biologische Barrieren, die es allen technischen Finissen zum Trotz bisher unmöglich machen, jede beliebige Körperzelle zu einem voll funktionstüchtigen und noch dazu gesunden Embryo oder gar zu einem ausgewachsenen Organismus zu reproduzieren. Grund ist u.a., dass die epigenetischen Muster der somatischen Zellen durch den Kerntransfer nicht vollständig gelöscht werden. Dolly erkrankte bereits in jungen Jahren an Arthritis und zeigte Anzeichen degenerativer Alterserkrankungen. Das gleiche passierte bei Mäusen und Rindern. Nicht zuletzt haben die später als Betrug entlarvten Versuche des sogenannten „therapeutischen Klonens“ von menschlichen Hautzellen, die der Südkoreaner Hwang und seine Kollegen für sich beanspruchten, die biotechnologischen und ethischen Grenzen dieser Entwicklung deutlich gemacht.

Alternative Methoden zur Gewinnung von pluripotenten Zellen wurden parallel weiterentwickelt und trugen zu einem immer detaillierteren Einblick in die Abläufe der Differenzierung und der Reprogrammierung, sowie der daran beteiligten Faktoren bei. Dazu gehören vor allem die Strategien unter Nutzung von Zelllinien, die mit Hilfe von embryonalen Stammzellen (ES-Zellen), gewonnen aus der inneren Zellmasse eines Blastozysten, etabliert wurden. Experimente, basierend

auf Zellfusionen zwischen somatischen und ES-Zellen, brachten Hybriden hervor, die meist den Phänotyp des weniger differenzierten Fusionspartners trugen. Auch wenn permeabilisierte somatische Zellen einem aus Ei- oder ES-Zellen präpariertem Extrakt ausgesetzt oder in speziellen Medien unter Zusatz definierter Faktoren kultiviert wurden, gelang eine zumindest partielle Reprogrammierung. Diese Arbeiten haben der Zellbiologie und Biotechnik eine völlig neue Dynamik verliehen und waren die Voraussetzung für einen entscheidenden Schritt hin zu Körperzellen mit einer Entwicklungspotenz, die derjenigen von Embryonalzellen gleicht.

2006 gelang es dem Japaner Shinya Yamanaka von der Universität Kyoto aus Schwanzzellen von Mäusen induzierte pluripotente Stammzellen (abgekürzt iPS-Zellen) herzustellen, indem er mit Hilfe von Retroviren vier normalerweise abgeschaltete Gene von Transkriptionsfaktoren ins Genom einschleuste und zur Überexpression brachte. Die Namen der vier Gene Oct3/4, Sox2, Klf4 und c-Myc machten Geschichte, sagen aber nur dem Fachmann etwas über ihre spezifischen Funktionen. Vereinfacht kann man sagen, dass Transkriptionsfaktoren Genprodukte sind, die Gruppen anderer Gene steuern und so ganze Entwicklungs- und Stoffwechselwege aktivieren oder lahmlegen können. Einige lösen im Embryonalstadium Wachstum, im erwachsenen Organismus aber Krebs aus.

Ethisch bedenkenlos

Schon ein Jahr später führten mehrere Gruppen dieses und ähnliche Experimente auch mit menschlichen Zellen durch. Aus den so gewonnenen pluripotenten Zellen lassen sich viele verschiedene Gewebetypen entwickeln. Ob alle 200, ist noch unklar, aber das ist angesichts der eminenten Bedeutung der Entdeckung von Yamanaka nachrangig: Sie umschifft sowohl ethische Bedenken als auch Abstoßungsprobleme, da nun zur Herstellung pluripotenter Zellen keine Embryonen mehr verbraucht

werden und Zellen individuell aus dem Patienten gewonnen werden können, der damit therapiert werden soll. Um diese iPS-Zellen verwenden zu können, müssen sie jedoch ohne den Einsatz von potenziell Tumor-induzierenden Genen bzw. Viren hergestellt werden.

Das Schlüsselgen Oct4

Diesem Ziel sind inzwischen mehrere Arbeitsgruppen näher gekommen, die im letzten Jahr die Technik der Gewinnung von iPS-Zellen weiter entwickelten. Den Wissenschaftlern um Sheng Ding am Scripps-Forschungs-Institut in La Jolla, Kalifornien gelang vor einigen Monaten die Reprogrammierung von Körperzellen mit nur zwei Genen und chemischen Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht, so genannten kleinen Molekülen. Der molekulare Mechanismus für diese Prozesse ist noch nicht klar. Die Hypothese des „fleeting access“ geht davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit der Reprogrammierung bei allen experimentellen Ansätzen (somatischer Zellkerntransfer, Zellfusion, iPS usw.) von der Zugänglichkeit regulatorischer Genregionen durch die Dekondensation von Chromatin sowie der Anwesenheit und Konzentration von Transkriptionsfaktoren in der Zelle abhängig ist.

Unter den Vorreitern der Herstellung von iPS-Zellen ist auch die Gruppe von Hans Schöler vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin aus Münster. In ihrer neuesten Publikation vom Februar diesen Jahres berichten sie in der Zeitschrift „Cell“, dass ein einziges Gen aus dem Cocktail, nämlich Oct4, genügt, um die Lebensuhr von neuronalen Stammzellen soweit zurückzudrehen, dass sie sich in Zelltypen aller drei Keimblätter verwandeln konnten. Den Forschern kam dabei die zufällige Entdeckung zu Hilfe, dass einige Zellen im adulten Mäusehirn, die als Nachschubquelle für verschiedene neuronale Zelltypen dienen, bereits drei der vier Gene, Sox2, Klf4 und c-Myc, in einem aktivierten Zustand halten. Die neuronalen Stammzellen befinden sich also

Zwischen zwei Welten

Der 43-jährige Biochemiker James Adjaye ist britischer Staatsbürger und arbeitet in Deutschland. Das ist an sich nichts Besonderes, doch seine Geschichte ging durch die Presse, weil er an Stammzellen forsch. Als Brite ist er Staatsbürger eines der in dieser Hinsicht freizügigsten Staaten: Wissenschaftler dürfen dort fast alles machen, außer Menschen zu klonen. Adjaye hat aber beschlossen, in der Hauptstadt eines der

weltweit restriktivsten Länder zu forschen: in Berlin. Was ihn laut Presseinterview an Deutschland reizt, ist die hervorragende wissenschaftliche



Infrastruktur, was ihn stört ist, dass man hierzulande für Forschung bestraft wird, die in anderen Ländern staatlich gefördert wird.

gh

in einem intermediären Zustand zwischen Pluripotenz und Differenzierung.

Es zeigte sich allerdings, dass man für die Reprogrammierung mit einem einzigen Faktor nicht nur die richtigen Zellen verwenden, sondern auch mehr Geduld aufbringen musste: Der Prozess dauerte 3-4 Wochen statt einer Woche mit vier Genen. Britische und kanadische Wissenschaftler vermeldeten Anfang März zeitgleich einen weiteren Durchbruch. Keisuke Kaji aus Edinburgh, Knut Woltjen aus Toronto und ihren Kollegen gelang es, die Gene kontrollierter in die DNA der Zelle einzubauen und nach der Reprogrammierung wieder herauszuschneiden. Die sich entwickelnden differenzierten Zellen enthalten dem zu Folge keinerlei Fremdgene mehr.

Inzwischen zeichnet sich ab, dass eine experimentelle Reprogrammierung einfacher und sicherer durchzuführen ist, wenn die Zellen noch nicht terminal differenziert sind bzw. wenn die Reprogrammierung nicht vollständig bis zum Erreichen der Pluripotenz durchgeführt wird. Es scheint durchaus sinnvoll zu sein, mit oligopotenten oder sogar unipotenten Zellen zu arbeiten. So gelang Douglas Melton und seinen Kollegen von der Harvard Universität die Umprogrammierung (lineage switching) von exokrinen in endokrine Zellen der Bauchspeicheldrüse. Dazu benutzten sie Gene von drei Transkriptionsfaktoren (Pdx1, Ngn3 und MafA), die auch im Normalfall für die Entwicklung von Langerhans-Zellen erforderlich sind. Dass die so entstandenen Zellen nicht nur morphologisch den beta-Zellen des Pankreas ähnelten, sondern auch tatsächlich Insulin produzierten, sind hoffnungsvolle Daten hinsichtlich einer potenziellen Diabetes-Therapie.

Therapeutischer Einsatz

Eine neue medizinische Disziplin, die Regenerative Medizin, nimmt eine stürmische Entwicklung. Es geht um die Erzeugung von individuellen, auf den Patienten zugeschnittenen Ersatzzellen und die Reparatur von zerstörtem Körpergewebe, wie es bei Alzheimerdemenz, Diabetes, Herzinfarkt und anderen Krankheiten entsteht. Bis zur praktischen Anwendbarkeit von iPS-Zellen sind allerdings noch eine Reihe von Fragen zu beantworten und von Problemen zu klären: (i) Die Stammzellen müssen in ausreichender Menge verfügbar sein. Die Effektivität der Reprogrammierung ist noch sehr gering, sie liegt z.Zt. bei 1 aus 10.000 Zellen. (ii) Die differenzierten Zellen müssen die gewünschte Funktion, d.h. ihre therapeutische Effektivität stabil aufrecht erhalten, auch wenn sie nicht in der gleichen Weise, wie während der normalen Entwicklung, in den Empfängerorganismus

integriert werden können. (iii) Die Zellen müssen ihre typischen Produkte in physiologischer Menge produzieren. (iv) Eine Tumorbildung aus dem Transplantat muss weitestgehend ausgeschlossen sein.

Aber auch schon in naher Zukunft werden viele Patienten von den Entwicklungen der Stammzellforschung profitieren. iPS-Zellen und Zelllinien, die aus erkranktem Gewebe von Patienten gewonnen wurden, können in der Pharmaindustrie beim *drug screening* eingesetzt werden. Durch das Studium der erneuten Differenzierung von reprogrammierten Zellen erhofft man sich weitere Aufschlüsse über die pathophysiologischen und pathobiochemischen Prozesse der Krankheitsentstehung.

Abzusehen ist schon jetzt, dass die Gewinnung von iPS-Zellen eine aufwendige und teure Technik bleiben wird. Ähnlich wie die ES-Zellen aus ethischen Gründen werden iPS-Zellen aus technischen und finanziellen Gründen keine Routineanwendung erfahren. Ganz im Unterschied dazu haben adulte unipotente hämatopoetische Stammzellen, die vergleichsweise leicht aus Knochenmark oder Blut zu isolieren sind, einen breiten Eingang in die klinische Praxis der autologen Transplantation bei verschiedenen hämatopoetischen Malignomen nach myeloablativer Behandlung gefunden. Auch Stammzellen aus Nabelschnurblut werden bereits in Gewebekbanken für therapeutische Zwecke vorrätig gehalten. Die Zukunftsvision der regenerativen Medizin reicht aber noch weiter: Patienten sollen demnach keine Stammzellen erhalten, sondern normale Medikamente, die den Körper anleiten, sich selbst zu heilen und defekte Zellen durch junge Zellen zu ersetzen. Das wäre eine regenerative Medizin ohne fremde Zellen und ohne Embryonenverbrauch.

Schwarze Schafe

Vieles auf dem Gebiet der humanen Stammzellen ist noch Grundlagenforschung. Trotzdem gibt es bereits Therapieveruche, in den USA warten Firmen auf die Genehmigung für Studien mit Stammzellen, und Ärzte stehen dabei unter enormem Druck. Viele Versuche, wie etwa die Transplantation von Knochenmarkszellen ins Herz, sind jedoch wissenschaftlich nicht zu begründen. Zwar finden sich durchblutungsfördernde Effekte, doch seriöse Forscher vermuten, dass sie nichts mit der Differenzierung zu Herz- oder Gefäßzellen zu tun haben; eher könnten Signalstoffe

der Stammzellen im Spiel sein (s.S. 10) oder es sich sogar um Nebenwirkungen der Infusion handeln. Ungeachtet dessen verkauften einige schwarze Schafe angeblich sogar Leistungssportlern bei den olympischen Spielen in China (illegale) Stammzellinfusionen für horrenden Summen als Dopingmittel.

Fragwürdige Einzelbeobachtungen

Im Dezember ging es durch die Medien: Ärzten des International Neuroscience Institute (INI) Hannover sei der Durchbruch bei der Schlaganfall-Behandlung gelungen. Weil die Stammzellen in einen Beutel verpackt eingesetzt werden, war schnell das Schlagwort von der „Teebeuteltherapie“



Klinisch etabliert ist die Verabreichung hämatopoetischer Stammzellen nach Chemotherapie oder Bestrahlung, um die Blutbildung wieder in Gang zu bringen.

geboren. Im vorliegenden Fall erlitt ein 49-jähriger Patient eine zerebrale Blutung, die zunächst operativ behandelt worden war. Anschließend hatte der Patient einen Beutel mit Knochenmarkstammzellen eingesetzt bekommen, der 14 Tage später wieder entfernt wurde. Bei den Stammzellen handelte es sich um eine Stammzelllinie aus dem Knochenmark einer fremden Person, die gentechnisch so verändert worden war, dass sie das Hormon Glukagon Like Peptide (GLP-1) produzierte.

Die Stammzellen wurden von der Cell-Med AG hergestellt, ein Tochterunternehmen der Biocompatibles International mit Sitz in Farnham (England). Die Medien berichteten, dass es dem Patienten eine Woche nach dem Eingriff deutlich besser ging, da die Lähmungserscheinungen weitgehend verschwunden waren und sich die geschädigten Hirnareale durch die Zelltherapie offenbar wieder erholt hatten. Der ursächliche Zusammenhang dieser Besserung und der Therapie ist damit aber nicht gezeigt, denn auch ohne spezielle Behandlung kommt es bei vielen Schlaganfällen im Verlauf zu einer Besserung der Symptome.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und die Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) kritisieren gemeinsam die Öffentlichkeitsarbeit des International Neuroscience Institute (INI) in Hannover, der beteiligten Ärzte und Wissenschaftler sowie der CellMed AG (Alzenau), die das Stammzellgewebe für dieses Experiment hergestellt hatten. Es ist mit guter wissenschaftlicher Arbeit nicht vereinbar, einen Pilotversuch an einem einzigen Patienten in die Öffentlichkeit zu tragen mit der Unterstellung, einen spektakulären Therapieerfolg erzielt zu haben. Die begeisterungsfähigen Medien machen durch ihre Berichterstattung Patienten und Angehörigen Hoffnungen, die nicht erfüllt werden können und schließlich zu Irritationen und mitunter zu großen Enttäuschungen führen. Wissenschaftlich korrekt wäre gewesen, nach gründlichen experimentellen Vorarbeiten den neuen Therapieansatz in einer randomisierten, kontrollierten Studie zunächst auf ihre Sicherheit und ihre tatsächliche Wirksamkeit zu überprüfen. Erst danach ist es vertretbar, an die breite Öffentlichkeit zu gehen. Die Vertreter der Fachgesellschaften weisen darum ausdrücklich darauf hin, dass mindestens 300 Patienten behandelt werden müssen, um den Erfolg einer Therapie bei zerebralen Blutungen beurteilen zu können. Zu der als Erfolg gepriesenen Therapie liegt noch nicht einmal eine Pilotstudie zur Sicherheit vor.

Internationale Studien

Mit ähnlichen Methoden wie bei malignen Erkrankungen wird derzeit im Rahmen von internationalen Studien die Anwendung der intravenösen Stammzelltherapie bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen untersucht, so auch bei multipler Sklerose (MS). Eine Strategie hierbei ist, mit Chemotherapie im ersten Schritt autoreaktive Immunzellen auszulöschen, um danach in einem zweiten Schritt mittels Injektion der Knochenmarks-Stammzellen sozusagen ein neues Immunsystem aufzubauen – ohne die schädlichen autoreaktiven Zellen. Die ersten Veröffentlichungen zu diesen Studien werden in internationalen Fachkreisen durchaus kontrovers diskutiert, da die schon vorhandenen Schäden im Gehirn bei dieser schleichend fortschreitenden Erkrankung nicht repariert werden können und die schweren Behinderungen bleiben. Hinzu kommt eine hohe Nebenwirkungsrate mit z.T. tödlichem Ausgang bei bis zu 8% der behandelten Patienten. Wissenschaftlich umstritten ist nach wie vor die Behauptung, dass eine Differenzierung von Stammzellen in verschiedene Gewebezellen (u.a. auch Nervenzellen

und Markscheiden bildende Oligodendrozyten) nach intravenöser Gabe in vivo überhaupt stattfindet. Der Ärztliche Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft warnt vor einer seit kurzem in Deutschland verstärkt beworbenen „intra-thekalen Stammzelltherapie“. Bei diesem Verfahren werden aus dem Knochenmark von Patienten gewonnene Stammzellen in den Rückenmarkskanal gespritzt. Die Anbieter behaupten eine Wirksamkeit der Therapie bei der Mehrheit der Patienten und zeigen im Internet die Ergebnisse einer wissenschaftlich völlig unzureichenden sog. „Therapie-Studie“. Therapieeffekte sind weder in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert noch in publizierten Studienergebnissen nachvollziehbar.

Krebsgefahr

Die Internationale Gesellschaft für Stammzellforschung (ISSCR) ist über diese Entwicklung sehr besorgt und will nun Richtlinien für den klinischen Einsatz von Stammzellen formulieren sowie einen Patientenratgeber herausgeben. „Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Stammzellen Krebs hervorrufen“, warnt Jürgen Hescheler, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung. „Zahlreiche Kliniken weltweit beuten die Hoffnungen von Patienten aus, indem sie behaupten, Schwerkranke mit neuen und effektiven Stammzelltherapien behandeln zu können“, heißt es in den Richtlinien, und das typischerweise für hohe Geldsummen und ohne zuverlässige Belege oder Patientenabsicherungen.

Die kürzlich veröffentlichte Krankengeschichte eines jungen Patienten mit Louis-Bar-Syndrom (auch Ataxia teleangiectatica) belegt nun endgültig, dass diese Sorgen berechtigt sind. So zeigten sich bei dem Patienten vier Jahre nach Beginn der Injektion neuronaler Stammzellen im Gehirn und Liquor mehrere, langsam wachsende Tumore. Wie die Fachzeitschrift PLoS Medicine in ihrer Februar Ausgabe berichtet, konnte durch molekularbiologische Methoden zweifelsfrei belegt werden, dass das Tumorgewebe des betroffenen Patienten von den transplantierten Zellen abstammte: Im Tumor fanden sich Zellen von zwei Spendern (männliche und weibliche Zellen) und sie trugen nicht den Gendefekt, der für das Louis-Bar-Syndrom verantwortlich ist. Die relative Immunschwäche vieler Patienten mit dieser Erkrankung mag jedoch die Tumorentstehung begünstigen haben.

An der Innsbrucker Universität geriet die Behandlung von Inkontinenzpatienten mit adulten Stammzellen zum Skandal. Patienten fühlten sich um die hohen Be-

handlungskosten betrogen und klagten, weil sich die versprochenen Behandlungserfolge nicht einstellten. Zudem war die Studie offenbar gar nicht genehmigt gewesen.

Lukratives Geschäft

In einer begleitenden Studie in „Cell Stem Cell“ haben sich Wissenschaftler um Timothy Caulfield von der University of Alberta in Kanada die Webseiten von 19 Kliniken angesehen, die Stammzelltherapien anbieten - darunter Einrichtungen in Indien, den Philippinen, Mexiko, Thailand, China, Barbados, Türkei, Costa Rica, Russland und das Xcell-Center in Köln. Die Forscher untersuchten, wie ausgewogen die Kliniken ihre Therapien darstellten. In den meisten Fällen wurde sie für die Behandlung neurologischer und kardiovaskulärer Erkrankungen angeboten. Die eingesetzten Zellen waren körpereigene adulte Stammzellen, fötale Stammzellen, Stammzellen aus Nabelschnurblut oder embryonale Stammzellen. Die durchschnittlichen Kosten einer Therapie lagen bei den untersuchten 19 Kliniken über 20.000 US-Dollar, Reisekosten und Unterkunft nicht inbegriffen.

Das Fazit der Autoren: Risiken würden verschwiegen oder heruntergespielt. Fast immer priesen die Kliniken die Therapien als sicher, effektiv und als Routineeingriff an, obwohl die wissenschaftliche Datenbasis dies nicht stütze. Darüber hinaus bezweifeln Caulfield und seine Kollegen, dass in den meisten Fällen überhaupt Stammzellen zum Einsatz kommen. Es gebe eine Vielzahl an Zelltypen und nur eine begrenzte Zahl an Wissenschaftlern, die überhaupt imstande seien, die richtigen Stammzellen zu erkennen und herauszufiltern. Deshalb, so Caulfield und seine Kollegen, müsse man davon ausgehen, dass die angebotenen Stammzelltherapien gar nicht mit reinen Stammzellen durchgeführt würden - und womöglich sogar ganz ohne Stammzellen.

Allerdings ist die Forderung nach einem generellen Verzicht auf zellbasierte Therapien aufgrund der beschriebenen Rückschläge und Vorkommnisse nicht gerechtfertigt, wenn man die ebenfalls erheblichen Nebenwirkungen vieler anderer, derzeit eingesetzter Therapien und die Schwere sowie den chronischen Charakter vieler Erkrankungen berücksichtigt. Vielmehr zeigt die Studie, wie wichtig internationale Standardisierungen und Optimierungen dieser Therapieform sind. Mit ihr sind weltweit große Hoffnungen auch bei der Therapie von weit verbreiteten Erkrankungen wie Schlaganfall, Parkinson oder Multiple Sklerose verbunden.

cp

Stammzellen statt Medikamente?

Nabelschnurblut gilt als potenzielles Therapeutikum gegen Schlaganfall und Typ-I-Diabetes. Doch ob die Wirkung von den darin enthaltenen Stammzellen ausgeht, ist noch offen.

Stammzellen besitzen einzigartige Fähigkeiten. Sie vermehren sich fast unbegrenzt und können zu den verschiedensten Körperzellen heranreifen. Embryonalen Stammzellen ist es sogar möglich, sich in jeden der 200 Zelltypen des Menschen umzuwandeln. Ethisch bedenklich ist jedoch ihre Gewinnung: Sie stammen aus einem Blasenkeim, der wenige Tage nach der Befruchtung einer Eizelle entstanden ist. Der Blasenkeim geht hierbei zugrunde.

Doch es gibt andere Möglichkeiten, an Stammzellen heranzukommen. Jeder Mensch verfügt, wie im vorigen Beitrag dargestellt, sein Leben lang über Stammzellreservoirs, die vorwiegend im Knochenmark, aber auch in anderen Organen wie Haut und Gehirn angesiedelt sind. Aber Stammzellen kommen auch im Nabelschnurblut in hoher Zahl vor. Nach der Abnabelung bleibt ein Rest des kindlichen Blutes in der Nabelschnur und kann risikolos für Mutter und Kind gewonnen werden. Seit den Neunzigerjahren setzt man Nabelschnurblutstammzellen therapeutisch ein. Inzwischen gibt es Banken, die das Nabelschnurblut eines Menschen aufbewahren können, um es ihm bei Bedarf zur Verfügung zu stellen. Eine davon, die sich vor allem dem Qualitätsmanagement der kostbaren Flüssigkeit verschrieben hat, wird auf Seite 30 vorgestellt.

Es gibt viele Erkrankungen, bei denen Stammzellen hilfreich sein können – beispielsweise Lymphome, Leukämien, Störungen des Immunsystems oder erworbene aplastische Anämie. Vor Kurzem entdeckte man zwei neue Therapieoptionen. Jedes Jahr bringt ein ischämischer Hirninfarkt allein in Deutschland 75 000 Menschen den Tod und lässt noch einmal doppelt so viele mit oft schweren Behinderungen zurück. Doch dies könnte einen besseren Verlauf nehmen. Hirnregionen lassen sich retten, wenn der fatale Embolus, der die Blutzufuhr sperrt, spätestens drei Stunden nach dem Hirninfarkt mit Hilfe von Medikamenten aufgelöst wird. Innerhalb dieser kurzen Zeit kommt jedoch nur einer von vier Schlaganfall-Patienten in ärztliche Behandlung.

„Mit Stammzellen könnten wir diesen schmalen Zeitrahmen von drei Stunden auf drei Tage erweitern“, erklärte Professor Dr. med. Frank Emmrich, Leiter des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie und des Instituts für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin der Universität in Leipzig, im Dezember 2008 auf dem 68. Grünwalder Gespräch in München. Das zeigten Versuche an Ratten. Bei ihnen drosselte die Forschergruppe um Emmrich den Blutfluss durch die mittlere Zerebralarterie und erzeugte so einen künstlichen Schlaganfall.

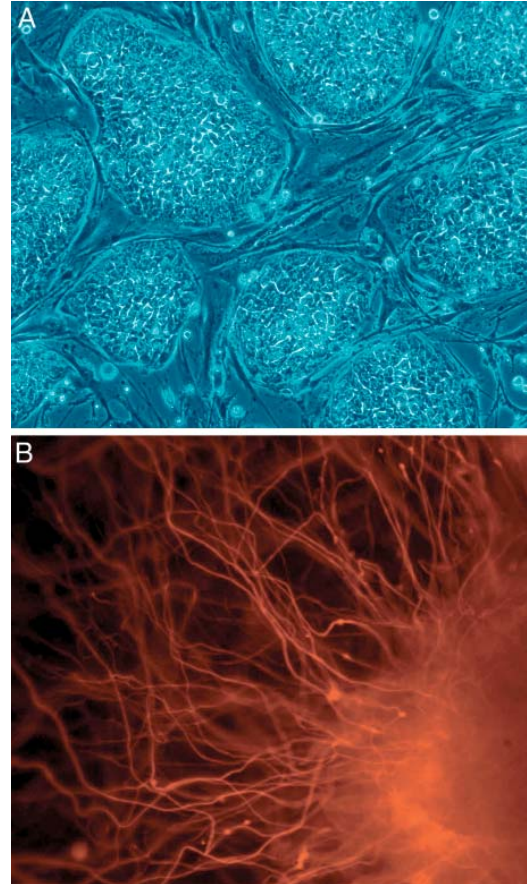
Klare Erfolge beim Hirninfarkt

Einige Stunden erhielten die Tiere eine intravenöse Injektion von Stammzellen. Es zeigte sich, dass sich die behandelten Tiere nahezu vollständig von den neurologischen Ausfallserscheinungen erholten. Bereits nach vier Tagen ging es ihnen merklich besser und nach elf Tagen nahezu fast wieder genauso gut wie vor dem Hirninfarkt. Die Ausfallserscheinungen der unbehandelten Artgenossen besserten sich dagegen nur geringfügig.

Inzwischen hat das Team um Emmrich mit einem Großtiermodell bereits den nächsten Schritt in Richtung klinische Studien am Menschen getan. „Auch Schafen ging es signifikant besser“, erklärte Emmrich. Ein erster gründlicher Versuch mit dem neuen Tiermodell verlief erfolgreich. Sowohl funktionell als auch durch Magnetresonanztomografie und seit Kurzem durch funktionelle Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomografie ließen sich signifikante Besserungen nachweisen.

Unklarer Wirkungsmechanismus

Wie schaffen es die Stammzellen, die Hirnregionen vor einer Zerstörung zu bewahren? „Jedenfalls nicht dadurch, dass sie abgestorbene Nervenzellen ersetzen“, erklärte Emmrich. Zwar könnten die Zellen sich durchaus in funktionsfähige Neurone differenzieren, allerdings nicht in der kurzen Zeit, in denen sich die Tiere vom Infarkt erholen. Offenbar wirken die Stammzellen aus der Ferne, womöglich



Menschliche embryonale Stammzellen. Die mehr oder weniger runden und glatten Zellen im oberen Bild sind noch unspezialisiert. Durch eine asymmetrische Zellteilung entsteht daraus neben einer Stammzelle eine hoch differenzierte Neuron-Tochterzelle (unteres Bild).

mittels Signalstoffen, die Selbstheilungskräfte des Gehirns mobilisieren. Experimente zeigten: Wenn Stammzellen verhindern, dass beschädigte Nervenzellen absterben, ist kein direkter Zellkontakt nötig. „Wir konnten den Untergang der Neurone auch dann verhindern, wenn wir die Stammzellen durch eine Membran von den erkrankten Nervenzellen fernhielten,“ sagte Emmrich.

Möglicherweise entfalten Stammzellen ihre heilende Wirkung unter anderem dadurch, dass sie spezielle Hirnzellen – Astrozyten – beeinflussen. Nach einem Hirninfarkt grenzen die Astrozyten das gesunde gegenüber dem zerstörten Nervengewebe ab. Der Astrozytenwall schützt einerseits die gesunden Nervenzellen, erschwert ihnen jedoch andererseits, sich neu zu organisieren. Stammzellen beschränken den Astrozytensaum auf

ein Minimum, sodass die Neuorganisation nicht mehr behindert wird. Emmrich geht davon aus, dass es bereits in wenigen Jahren erste klinische Studien bei Schlaganfallpatienten geben wird und dass sich der therapeutische Einsatz von Stammzellen in der Therapie beim Schlaganfall durchsetzen wird.

Einsatzgebiet Diabetes

Etwa 1.200 Kinder und Jugendliche erkranken jedes Jahr neu an einem Diabetes Typ 1. Die Betroffenen sind ein Leben lang auf Medikamente angewiesen, und ihre Lebensqualität leidet darunter. Stammzellen könnten eine neue Therapieoption bieten. Dies zeigte eine Studie der American Diabetes Association an der Universität Florida. Die Wissenschaftler untersuchten, ob es möglich sei, Zellen aus dem Nabelschnurblut des Patienten zu benutzen, um die Autoimmunattacke gegen die Bauchspeicheldrüse zu neutralisieren und so die Insulinproduktion wiederherzustellen.

Die Forscher machten Kinder ausfindig, bei denen kürzlich ein Diabetes Typ 1 festgestellt worden war und deren Familie ihr Blut in einer Blutbank aufbewahrten. Die meisten produzierten noch immer eine kleine Menge Insulin. Die Wissenschaftler injizierten den Kindern intravenös Nabelschnurblutzellen. Anschließend wurden die Patienten zwei Jahre lang untersucht: Wie viel Insulin produzierten sie selbst? Wie waren die Blutzuckerwerte? Und wie verhielten sich die Immunzellen?

Die Ergebnisse scheinen Erfolg versprechend: Die mit Nabelschnurblut behandelten Kinder benötigten erheblich weniger Insulin als die anderen. Außerdem zeigten sich in ihrem Blut höhere Konzentrationen an immunsuppressorischen T-Lymphozyten, die die körpereigene Attacke gegen die B-Zellen des Pankreas bremsen.

„In einer ähnlichen Studie wollen wir jetzt erstmals in Deutschland die Wirksamkeit von Nabelschnurblut bei Diabetes Typ 1 untersuchen“, erklärte Annette-Gabriele Ziegler, Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München, auf dem 68. Grünwalder Gespräch. Wie die amerikanischen Wissenschaftler geht Ziegler davon aus, dass es immunsuppressorischen T-Lymphozyten aus dem Nabelschnurblut gelingt, die zerstörerische Immunreaktion gegen die Bauchspeicheldrüsenzellen zu drosseln. „Zurzeit geben wir den Kindern einfach nur Nabelschnurblut“, sagte Ziegler. „Als Nächstes wollen wir daraus aber die Zellen isolieren, die die Zerstörung der Bauchspeicheldrüse verhindern und so unsere Ergebnisse verbessern.“

cbt



Gasteditorial und Folgebeiträge über die neue (interdisziplinäre) Kompetenz

TR 2008 6(4): 147 ff von W. Depner

Als betriebswirtschaftlich orientierte Leserin finde ich es schön, dass der Trillium-Report die medizinische Kompetenz der oft geschmähten „technischen Disziplinen“ wie Labordiagnostik und Radiologie in den Vordergrund stellt und trotzdem stets ein offenes Ohr für kreative Ideen aus der Gesundheitsökonomie hat. Wie wäre es mit folgendem Einfall des Gesundheitsministeriums? Mit der Verabschiedung des nächsten Arzneimittelgesetzes sollen nach dem Willen von Ulla Schmidt die Ärzte dazu verpflichtet werden, ihre Einkünfte aus der Behandlung der Kassenpatienten zu veröffentlichen. Auch die Begründung zeugt von Einfallsreichtum: Der jeweils höchste und niedrigste Umsatz jeder Arztgruppe in den 400 Planungsbezirken der KV soll quartalsweise offen gelegt werden, um Vertrauen zwischen Patienten und Kassenärzten zu schaffen. Mal abgesehen von dem verwaltungstechnischen Aufwand stärkt es mein Vertrauen in meinen behandelnden Arzt nicht, wenn ich die Höhe seines Einkommens kenne. Für mich zählt immer noch Kompetenz. Also bleiben Sie Ihrer Linie ruhig treu.

Heike Lohmeyer, Gebhardshain

Vorgeschichte der Laborreform

TR 2008 6(4): 148 von A. Bobrowski

Leider geht die Story weiter: Ab 1. April (kein Aprilscherz) ist die Transportziffer 40100 neben Leistungen des EBM-Kapitels 32.2 (Allgemeinlabor) nicht mehr ansetzbar. Diese Ziffer wird einmal im Quartal vergütet. Kommt irgendwann im Quartal eine Allgemeinlabor-Ziffer zur Abrechnung (und dies kann auch ein Gram-Präparat sein), so ist die sowieso nur weniger als 50% der anfallenden Kosten deckende GOP 40100 perdu. Bitte lesen Sie hierzu die ausführliche Darstellung aus der Feder des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie e.V. auf S. 39 (Unerwartete Nebenwirkung).

Dr. med. Bernhard Wiegel, Deggendorf

Kongress und Messe – ein Widerspruch ?

TR 2008 6(4): 156 von W. A. Scherbaum

Hinweis der Redaktion: Der Autor dieses Leserbriefs war selbst mit einem Beitrag über Computersimulation auf S. 128-129 vertreten und gleichzeitig Organisator der Tagung GEWITRANS 2009, die wegen mangelnder Beteiligung nicht zustande kam.

Jüngst wird in der Gesundheitswirtschaft intensiv für alle möglichen Arten von Kongressen geworben. Man könnte jede Woche mindestens einen davon besuchen. Doch was erwarten die Teilnehmer – informieren, sich weiterbilden, networken, raus aus dem Alltag? Meistens möglichst viel von allem. Wir haben es mit der GEWITRANS 2009 (Unternehmen Krankenhaus – entdecke die Möglichkeiten) mit einem inno-



vativen Ansatz ohne Sponsoren gewagt, unser Angebot in Form von echt interaktiven Workshops attraktiv zu machen. Wir sind nicht erfolgreich damit gewesen. Das mag viele Gründe haben. Haben wir das Teilnehmerinteresse falsch eingeschätzt? Waren wir zu teuer? Litt unsere Idee unter mangelnder Pressearbeit? Oder unter dem Überangebot? Oder...?

Eine sichere Antwort gibt es nicht, wahrscheinlich auch wieder von allem etwas. Eine Schlussfolgerung lässt sich aber sicher ziehen: ohne Industrieunterstützung geht es nicht, besonders, wenn neue Wege beschritten werden wollen. So „alt“ die Medica nun ist, so modern ist sie mit ihrem Konzept immer noch: Kongress UND Messeausstellung. Ohne Sponsoren geht es in der Gesundheitswirtschaft nicht.

Dr. Klaus Kühn, München
info@iasim.de

Ihre Kommentare und Anregungen senden Sie bitte per E-mail an info@trillium.de. Die Redaktion behält sich das Recht zur Kürzung vor. Langfassungen finden Sie unter www.trillium-report.de/Leserbriefe. Fortsetzung auf Seite 36