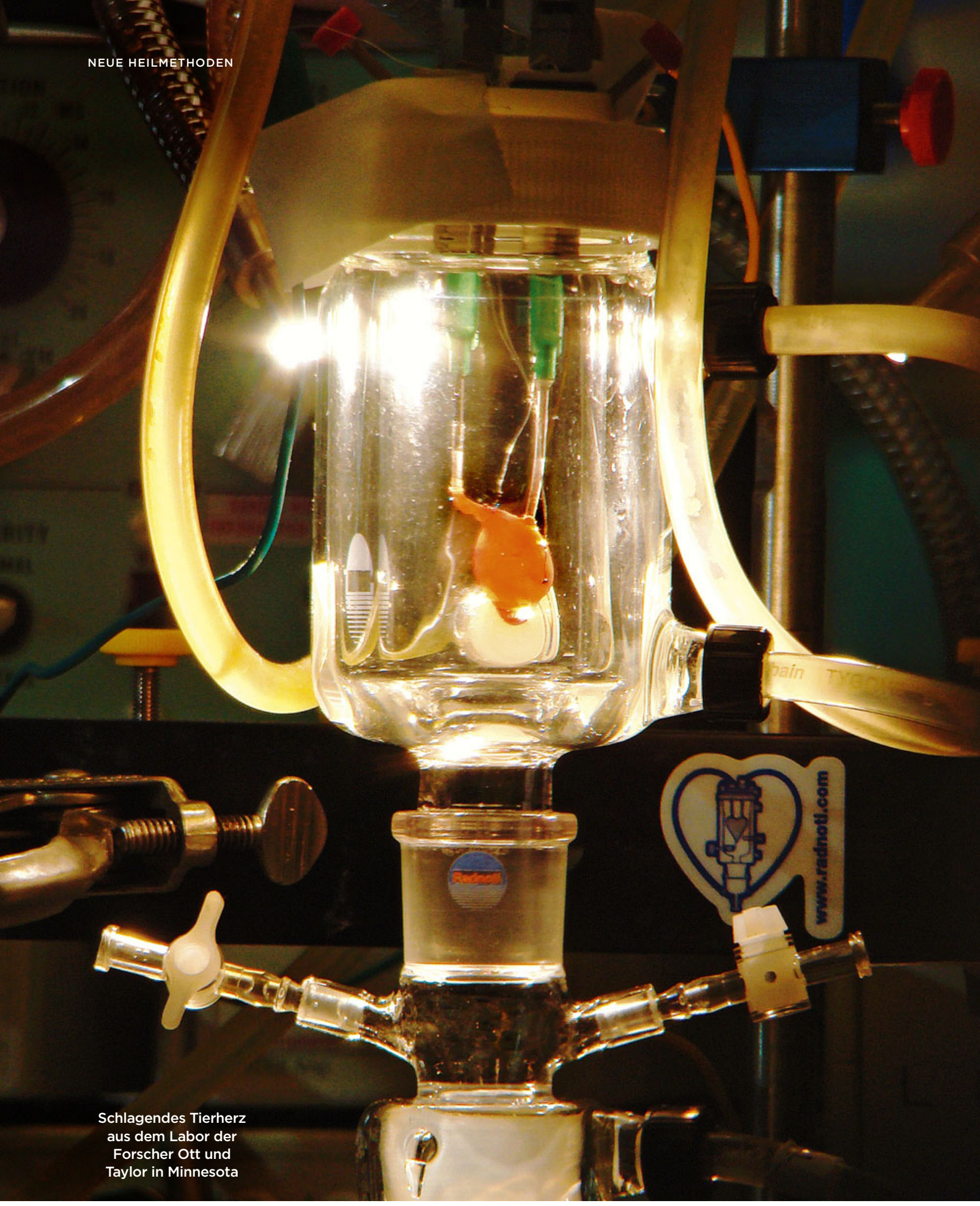


Schlagendes Tierherz aus dem Labor der Forscher Ott und Taylor in Minnesota

Elixier des Lebens

Medizinern ist es gelungen, ein schlagendes Herz im Labor zu züchten. Sie eröffnen damit eine neue Runde im Wettlauf um die Herstellung maßgeschneiderter Implantate.

VON JÖRG BLECH

Es gehört zum Job des Chirurgen Harald Ott, seinen Patienten etwas nehmen zu müssen, gerade hat er zum Beispiel einem Mann einen halb abgestorbenen Fuß amputiert.

Doch als Ott grimmig die Säge führt, denkt er an seinen Traum, kranken Menschen dereinst etwas schenken zu können: im Labor gezüchtete Lungen, Nieren, Lebern oder Herzen.

Als Assistenzarzt lernt der gebürtige Tiroler gegenwärtig am Massachusetts General Hospital in Boston die „Brot-und-Butter-Chirurgie“, wie er es nennt: Männer mit Stichwunden, Verletzte nach Autounfällen, eine Frau, die vom Pferd getreten wurde – seine Dienste in der Notaufnahme dauern 24 Stunden.

Doch wenn die Schicht morgens um acht Uhr vorbei ist, geht der junge Mann nicht etwa ins Bett. In seinen blaugrünen OP-Sachen läuft er aus dem Krankenhaus quer über den Parkplatz, betritt ein Nachbargebäude und nimmt den Aufzug zum Center for Regenerative Medicine.

Auf einer Laborbank hat Ott Zylinder, Kolben, Schläuche und Pumpen aufgebaut; im Regal steht ein Becher mit der Lunge einer Ratte – es sind die Ingredienzen für eine zukünftige Form von Medizin: Ott versucht, sogenannte biologisch-künstliche Organe zu bauen.

Die Experimente an der Lunge hat Ott gerade erst begonnen. Doch was das Herz angeht, kann er bereits auf erstaunliche Ergebnisse verweisen. Denn er hat eine Methode entwickelt, einzig aus Herzzellen, Kohlenhydraten und Proteinen einen dreidimensionalen Beutel zu basteln – der dann im Laboratorium tatsächlich zu schlagen beginnt.

„Als wir die ersten Kontraktionen sahen, waren wir sprachlos“, sagt Ott, der das biologisch-künstliche Herz gemeinsam mit Doris Taylor von der University of Minnesota entwickelt hat.

Das Verfahren basiert auf dem Prinzip der sogenannten Dezellularisierung: Mit einer Waschlösung entfernen die Forscher sämtliche Zellen aus einem Organ; übrig bleibt nur ein leichenblasses Gerüst aus Proteinen und Kohlenhydraten. Dieses wird dann mit neuen Zellen bespült, die an dem Gerüst festwachsen, wuchern und schließlich, so die Hoffnung, ein neues, funktionstüchtiges Organ bilden.

„Auf diese Weise könnten wir zukünftig Ersatzteile für den Körper herstellen“, hofft Ott. Denn ein Organ-Gerüst, mit Zellen des Patienten beimpft, lässt sich irgendwann vielleicht in ein vollwertiges Implantat verwandeln, das



Vacanti-Brüder Charles (l.), Joseph (r.)

Herz, Leber oder Nieren von Kranken ersetzen kann.

Zwar gelang das Experiment zunächst nur mit Herzen von Ratten. Und auch diese erreichen bisher nur zwei bis fünf Prozent der vollen Leistungsfähigkeit. Experten sind dennoch beeindruckt. Dass diese Konstrukte überhaupt fähig sind, Flüssigkeit zu pumpen, hätten sie kaum gedacht.

„Ein sehr, sehr vielversprechender Ansatz“, urteilt der Arzt und Stammzellforscher Markus Grompe aus Portland im US-Bundesstaat Oregon. „Diese Experimente zeigen, dass Hoffnung besteht, eine so komplexe Struktur wie das menschliche Herz und andere lebenswichtige Organe neu herzustellen“, meint Joseph Vacanti, der das Tissue Engineering and Organ Fabrication Laboratory am Massachusetts General Hospital leitet.

Vacanti und sein Bruder Charles gehören zu den Pionieren der Gewebezucht und wurden bekannt, als sie einer Maus eine ohrförmige Struktur auf den Rücken pflanzten. Das Foto ging um die Welt, denn es versinnbildlichte das Prinzip der Gewebeherstellung („Tissue Engineering“): Zunächst formten die Wissenschaftler ein anatomisches Gebilde, dann besiedelten sie es mit Zellen.

Beim neuartigen Prinzip der Dezellularisierung funktioniert etwas anders: Das Gerüst wird nicht von Menschenhand nachgebaut, sondern Mediziner nehmen es direkt aus dem Körper eines Spenders. Entfernt man behutsam die Zellen aus einem Organ, bleibt am Ende eine tote Struktur übrig, genannt Matrix, welche die benötigte anatomische Form bereits perfekt vorgibt. Die Matrix besteht aus Kollagen, Fibronectin und anderen Proteinen sowie Kohlenhydraten, die von den Zellen des Körpers abgesondert wurden.

Und da sich die Bestandteile der Matrix, etwa das Kollagen, bei Mensch, Rind und Schwein ähneln, kommt es kaum zu Abstoßungsreaktionen, wenn die Chirurgen einem Menschen etwa eine Herzklappe aus Schweine-Kollagen einpflanzen.

Hunderttausenden Menschen sind tierische Matrizen bereits implantiert worden. Neben dezellularisierten Harnblasen werden auch Därme von Schweinen eingesetzt; sie sollen Wunden und chronische Geschwüre verschließen.

Gewebezüchter Stephen Badylak in Pittsburgh wiederum fertigt Matrizen aus dem Dünndarm von Schweinen und rekonstruiert damit Harnröhren, die aufgrund von Krebs zerstört wurden. Auch dienen sie dazu, die Harnblase von Menschen zu verstärken, die den Urin nicht halten können.

Patienten mit verkalkten Gefäßen soll dereinst ebenfalls geholfen werden: In

EMILY JENSEN / UNIVERSITY OF MINNESOTA (L.); RICK FRIEDMAN / CORBIS (R.)

AN DER WUNDE

Ein Biomediziner plant eine neue Stammzelltherapie.

Vor nicht langer Zeit machte Augustinus Bader, Professor für Zelltechniken an der Universität Leipzig, eine verblüffende Entdeckung: Stammzellen, die er in neues Gewebe verwandeln wollte, vermehrten sich schneller im menschlichen Körper als im Hightech-Bioreaktor – und zwar immer dann, wenn sie dort Kontakt mit einer Wunde hatten.

Baders Entdeckung soll jetzt bei einer Luftröhrentransplantation, geplant im Herbst in Kalifornien, einen rasanten Fortschritt ermöglichen: War die erste Luftröhre, die Thoraxchirurg Paolo Macchiarini im Juni 2008 in Barcelona verpflanzte, noch zuvor sechs Wochen lang dezellularisiert und dann vier Tage lang im Bioreaktor mit Zellen der Empfängerin besiedelt worden, so sollen diese Prozesse dann entfallen. Von der Entnahme bis zum Aufbringen der Stammzellen soll es gerade eine Dreiviertelstunde dauern – während der Operation.



Bader

„Den Stammzellen, die während der Operation dem Knochenmark des Patienten entnommen werden, gebe ich eine Art Rezeptur mit, um sich in das Zielgewebe zu verwandeln“, erklärt Bader. „Dann kommen sie in und an die Luftröhre des Spenders. An den Schnittstellen der entnommenen kranken Röhre ist nun das Gewebe verletzt und leidet unter Sauerstoffmangel. Diese Bedingungen nutze ich, sie unterstützen die Aktivierung der Stammzellen.“

Darüber hinaus hat Bader entdeckt, dass der Körper selber in der Lage ist, die toten Zellen des Spenderorgans zu entsorgen und die körpereigenen Stammzellen die Lücken füllen können. Ein chemisches Dezellularisieren sei nicht nötig, „wir testeten jetzt an Tieren beide Varianten, mit und ohne vorherige Zellauswaschung“.

Die Stammzellen setzen ihr Werk im Körper nach der Operation fort. „Aber nur so lange, bis alles verheilt und gut durchblutet ist“, freut sich Bader. Das funktioniere wie bei der natürlichen Heilung einer Schnittwunde, bei der die Stammzellen der Haut nur so lange aktiv sind, wie ein Bedarf besteht. „Die Gefahr, dass die Stammzellen krebsähnlich weiterwuchern, gibt es bei natürlicher Wundheilung nicht. Diesen Schutzmechanismus machen wir uns zu eigen, wenn wir den Körper als Bioreaktor nutzen.“

Außerdem hätten die Stammzellen in der kurzen Zeit zwischen Entnahme und Implantierung keine Zeit, sich zu teilen – was außerhalb des Körpers immer risikoreich ist.

Weiterer Vorteil seiner Methode sei, dass es sich nicht um „clonierte“ Zellen handle. „Stammzellen sind Teamplayer“, sagt der Biomediziner. „Außerdem erzielen wir viel bessere Ergebnisse. Bei Knochen, die wir in vitro aus Stammzellen gezüchtet haben, gab es oft Fibrosen. Die beobachten wir nicht, wenn wir Stammzellen im Körper Knochen regenerieren lassen.“

Baders In-vivo-Methode der Stammzellbesiedlung von Luftröhren wird derzeit an Schweinen getestet. Bei Menschen sind seine Verfahren, die das Leipziger Team „bionic tissue engineering“ nennt, zur Heilung schwerer Hautwunden sowie von Knochendefekten schon erfolgreich zum Einsatz gekommen.

„Dieses Verfahren ist für die Medizin, was die Erfindung des Fließbands für die Automobilproduktion war“, glaubt der Erfinder. „Ein höchst individualtherapeutischer Prozess wird zu Kosten und Bedingungen möglich, die sogar afrikanische Busch-Krankenhäuser leisten können – Stammzelltherapie für jedermann.“

ANNETTE BRUHNS

einer Studie haben Forscher Matrizen aus Schweinedarm hergestellt und damit bei 13 Hunden je ein fünf Zentimeter langes Stück der Schlagader ersetzt. Prompt wurden die eingepflanzten Röhrchen von Endothel- und Muskelzellen der Hunde besiedelt und waren in der Lage, zu kontrahieren wie normale Arterien.

Doch nicht nur aus tierischem Material, sondern auch aus menschlichen Geweben stellen Forscher inzwischen biologisch-künstliche Implantate her. Ärzte der Medizinischen Hochschule Hannover etwa verwandeln Spender-Herzklappen in Matrizen, die sie im Labor mit Endothelzellen des jeweiligen herzkranken Patienten besiedeln.

Rund 30 Kinder haben die Hannoveraner bereits erfolgreich behandelt. Die Herzklappen werden als körpereigen akzeptiert und wachsen mit. Den Ärzten zufolge benötigen die kleinen Patienten keine weiteren Operationen mehr, wenn sie heranwachsen.

In Barcelona wiederum haben Ärzte voriges Jahr ein neuartiges Luftröhren-Implantat im Bioreaktor hergestellt. Es ging um eine damals 30-jährige Frau, die als Folge einer schweren Tuberkulose kaum mehr Luft bekam: Ihr linker Hauptbronchus, also die Verbindung zwischen Luftröhre und dem linken Lungenflügel, war krankhaft verengt.

Der Standardeingriff wäre eigentlich gewesen, der Frau den linken Lungenflügel zu entfernen – doch die Ärzte entschlossen sich zu einer Premiere: Sie schnitten ein sieben Zentimeter langes Stück Luftröhre aus einer toten Organspenderin und wuschen sämtliche Zellen aus. Sie besiedelten das Stück mit Zellen der Patientin: Auf die Außenseite der Röhre kamen Knorpelzellen, auf die Innenseite Zellen aus dem gesunden rechten Hauptbronchus.

Dieses Implantat setzten Chirurgen der Frau ein – wo es wie ein eigenes Stück Fleisch angewachsen ist. Die Patientin Claudia Castillo, Mutter von zwei Kindern und Zahnarzthelferin, geht mittlerweile wieder arbeiten. „Ich habe gerade angefangen, regelmäßig zu schwimmen“, erzählt sie. Mit nur einem Lungenflügel wäre sie dazu kaum in der Lage.

Die an dem Projekt beteiligten Ärzte und Biologen, die in Spanien, Italien und England arbeiten, hoffen nun, die Technik ausweiten und auch andere Gewebe und Organe auf diese Weise herstellen zu können. Martin Birchall von der Uni-

WALTRAUD GRUBITZSCH / PICTURE-ALLIANCE / DPA

versity of Bristol in England etwa prophezeit: „In 20 Jahren wird das die häufigste Form der Chirurgie sein."

Doch so imposant die Fortschritte sind, bisher gelangen sie nur mit einfachen Strukturen wie Röhren und Klappen – das Herz mit all seinen Hohlräumen und Verästelungen ist eine viel anspruchsvollere anatomische Struktur. Das Pumporgan selbst zu konstruieren galt bisher als so gut wie unmöglich. Andres Hilfiker, der an der Medizinischen Hochschule Hannover künstliche Organe zu entwickeln versucht, drückte es einmal so aus: „Tatsächlich wollen wir eine Maschine reparieren und neu zusammenbauen, die nicht wir gebaut haben und deren Bedienungsanleitung ebenfalls fehlt."

Umso enthusiastischer werden die biologisch-künstlichen Rattenherzen begrüßt. Dank der Dezellularisierung öffnet sich ein fast simpel scheinender Weg, ganze Organe im Labor entstehen zu lassen. Dabei waren die Forscher regelmäßig am ersten Schritt gescheitert, nämlich Zellen aus komplexeren Organen herauszulösen – offenbar nur deshalb, weil sie die falschen Chemikalien benutzten.

Es war der junge Österreicher Ott, damals noch an der University of Minnesota, der sich des Problems auf unbekümmerte Art annahm. „Ich habe mich einfach durch alle Chemikalien im Labor gearbeitet und geguckt, was passiert", erzählt er. Irgendwann hielt er einen Kanister mit Natriumdodecylsulfat in der Hand, einer Substanz, die Bestandteil von Shampoos und Zahnpasten ist.

Ott und seine damaligen Kollegen spülten die Waschlösung nun durch die Blutgefäße von Herzen, die sie getöteten Ratten entnommen hatten – und sahen endlich den gewünschten Effekt: Die Lösung ließ Zellen zerplatzen und spülte deren Trümmer hinweg. Übrig blieb eine feine Matrix, sogar die Bahnen der einzelnen Gefäße waren zu sehen.

Dann entnahmen die Forscher Herzen aus neugeborenen Ratten und zerkleinerten sie zu einem Brei, der Herz- und Endothelzellen sowie noch teilungsfähige Zellen enthielt. Diesen Mix, eine Art Elixier des Lebens, spritzten Ott und Taylor in die linke Herzkammer der Matrix und spülten eine Lösung mit Sauerstoff und Nährstoffen hinterher.

Was dann geschah, mutet an wie ein Vorgang aus dem Labor des Doktor Frankenstein: Nach vier Tagen fingen die Herzen plötzlich an zu schlagen; nach vier weiteren Tagen waren die Kontraktionen kräftig genug, um Flüssigkeit durch die Hauptschlagader zu pumpen.

Während sich die Herzen entwickelten, regten die Forscher sie mit Schrittmachern an. Als sie den Strom abschalteten, wummerten einige der Kunstorgane noch volle 40 Tage vor sich hin.

Überdies ist es Harald Ott und Doris Taylor gelungen, Schweineherzen in Matrizen zu verwandeln, womit ein weiterer Schritt zur medizinischen Anwendung getan ist. Denn Schweineherzen sind ungefähr so groß wie Menschenherzen, aber viel einfacher in großer Zahl zu beschaffen. Aus diesem Grund sollen die Borstentiere dereinst als Spender dienen: Die Matrizen ihrer Herzen könnten mit Zellen des jeweiligen Patienten besiedelt werden.

Aber auch Lungen, Lebern und Nieren wollen die Forscher erschaffen – was ihnen sogar leichter fallen könnte, da diese Organe im Unterschied zum Herz keine Muskelarbeit leisten.

Nach seinem Wechsel nach Boston hat Harald Ott Experimente mit Lungen von Ratten gestartet. Durch die blasse Matrix einer Lunge spülte er eine mit Sauerstoff angereicherte, klare Kulturlösung hindurch. Dann schüttete er Zellen hinterher, dann wieder Kulturlösung. Vier Tage blubberte die Apparatur vor sich hin, doch dann wurde die klare Flüssigkeit plötzlich trüb – Bakterien waren in den Bioreaktor gelangt.

Die Infektion hat Ott erst entdeckt, als er morgens nach einem seiner 24-Stunden-Dienste aus der Notaufnahme an seine Laborbank eilte. Doch trotz des Rückschlags gibt sich der Jungforscher optimistisch. Obwohl er noch vier Jahre als Assistent in der Chirurgie arbeiten muss, um seinen Facharzt zu bekommen, hat ihm das Massachusetts General Hospital soeben den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe zugebilligt.

Zu den Problemen, die Ott nun mit einer eigenen Arbeitsgruppe angehen will, gehört die Frage, wo die Zellen zur Besiedlung der Matrizen herkommen sollen. Für ein einziges Gramm Herzmuskelgewebe etwa würden 20 bis 40 Millionen Zellen benötigt; allein für den Nachbau einer Lunge braucht man mehr als 40 verschiedene Zelltypen.

Eine Quelle hat Ott jedoch bereits ausgemacht: Es sind jene künstlich hergestellten Stammzellen, die gegenwärtig die Medizinforschung in Aufregung versetzen. Biologen sind immer besser in der Lage, gewöhnliche menschliche Körperzellen gleichsam zu verjüngen, indem sie bestimmte Gene hinzufügen. Diese induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) wiederum ließen sich dann gezielt in all jene Zelltypen verwandeln, die es braucht, um den im Labor hergestellten Organen Leben einzuhauchen.

