



Offizielles Organ der  
Deutschen Gesellschaft für  
Regenerative Medizin e.V.

# Regenerative Medizin

Heft 1

3. Jahrgang 2010

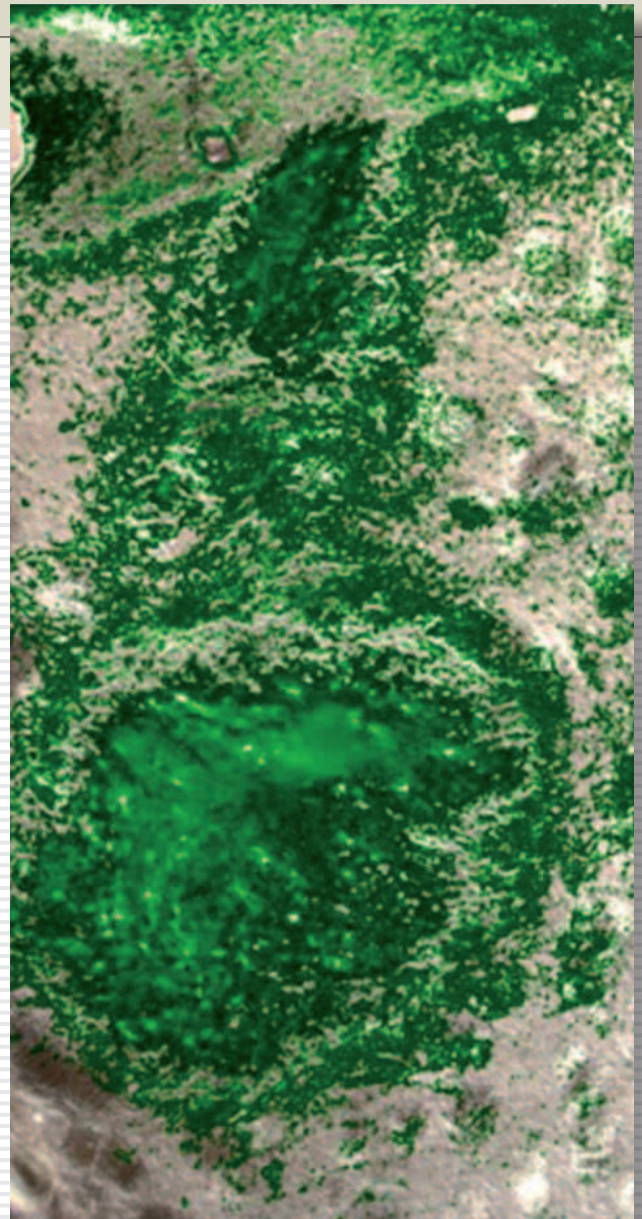
Seite 1 – 40

Zellersatz nach fokalen  
Gehirnläsionen

Humane Schweißdrüsen als  
Quelle für  
Nestin-positive Stammzellen

Regeneration des adulten  
Herzmuskels

Organlebenspende:  
Vergesst die Spender nicht!



W. Zuckschwerdt  
Verlag GmbH

Offizielles Organ der  
Deutschen Gesellschaft für  
Regenerative Medizin e.V.

# Regenerative Medizin

## Herausgeber

Prof. Dr. Guido Nikkhah  
(verantwortlicher Herausgeber)  
Ärztlicher Direktor  
Abt. Stereotaktische Neurochirurgie  
Neurozentrum  
Breisacher Straße 64, 79106 Freiburg  
guido.nikkhah@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Frank Emmrich  
Institut für klinische Immunologie  
und Transfusionsmedizin  
Universität Leipzig  
Johannisallee 30, 04103 Leipzig  
frank.emmrich@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Jürgen Hescheler  
Institut für Neurophysiologie  
Medizinische Fakultät der Universität zu Köln  
Robert-Koch-Straße 39, 50931 Köln  
j.hescheler@uni-koeln.de

Prof. Dr. Anthony D. Ho  
Ärztlicher Direktor  
der Medizinischen Klinik V  
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg  
sekretariat.ho@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. C. James Kirkpatrick  
Institut für Pathologie  
Johannes-Gutenberg-Universität  
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz  
kirkpatrick@pathologie.klinik.uni-mainz.de

Prof. Dr. Konrad Kohler  
Universitätsklinikum Tübingen  
Zentrum für Regenerationsbiologie  
und Regenerative Medizin (ZRM)  
Paul-Ehrlich-Straße 15, 72076 Tübingen  
konrad.kohler@regmed.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Hans R. Schöler  
Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin  
Von-Esmarch-Straße 56, 48149 Münster  
h.schoeler@mpi-muenster.mpg.de

Prof. Dr. Thomas Skutella  
Anatomisches Institut der  
Eberhard Karls Universität Tübingen  
Abteilung für Experimentelle Embryologie,  
Tissue Engineering und Klinische Anatomie  
Österbergstraße 3, 72074 Tübingen  
tskutella@anatom.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Gustav Steinhoff  
Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
Medizinische Fakultät der Universität Rostock  
Schillingallee 35, 18057 Rostock  
gustav.steinhoff@med.uni-rostock.de

**Chefredaktion** (presserechtlich verantwortlich)  
Ulrike Schwemmer  
Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin  
Laubstraße 34, 60594 Frankfurt/M.  
dgrm@gesellschaft-regenerative-medinin.de

**Regenerative Medizin** bietet aktuelle Informationen aus dem interdisziplinären Querschnittsfach der Regenerativen Medizin. Viel diskutierte Bereiche wie die Stammzellforschung finden ebenso Berücksichtigung wie etablierte Anwendungen z. B. in der Transplantationsmedizin. Die Zeitschrift widmet sich dabei sowohl den wissenschaftlichen Aspekten wie auch Fragestellungen der aktuellen Politik und Gesetzgebung.

**Regenerative Medizin** hat es sich zum Ziel gesetzt, als Kommunikationsforum die Vernetzung im Bereich der Regenerativen Medizin in Deutschland zu fördern.

## Manuskripte

Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte übernimmt der Verlag keine Haftung. Über die Annahme zur Publikation entscheiden die Herausgeber und der Verlag. Mit der Annahme gehen alle Rechte an Nach- und Sonderdrucken und an Übersetzungen an den Verlag über. Der Autor gewährleistet, dass sein Manuskript oder Teile daraus nicht dem Urheberrecht Dritter unterliegen bzw. dass gegebenenfalls dem Autor die Genehmigung des Copyright-Inhabers vorliegt.

Fälle höherer Gewalt, Streik, Aussperrung und dergleichen entbinden den Verlag von der Verpflichtung auf Erfüllung von Aufträgen und Leistungen von Schadenersatz.

Der Verlag behält sich alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung jeglicher Art sowie der Übersetzung vor. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des Verlags.

## Wichtiger Hinweis

Vor der Verwendung eines jeden Medikaments müssen der zugehörige wissenschaftliche Prospekt und der Beipackzettel mit den Angaben in dieser Publikation verglichen werden. Neue Erkenntnisse über Toxizität, Dosierung, Applikationsart und Zeitpunkt können jederzeit zu anderen Empfehlungen, auch zum Verbot bisheriger Anwendungen, führen. Außerdem sind Druckfehler trotz aller Sorgfalt nicht sicher vermeidbar.

## Bezugsbedingungen

Der Bezug der Zeitschrift ist für Mitglieder der Gesellschaft für Regenerative Medizin im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Einzelheft: Euro 18,00  
im Abonnement: Euro 16,00  
(inkl. MwSt., zuzüglich Versandpauschale innerhalb Deutschlands Euro 2,00)

## Verlag

W. Zuckschwerdt Verlag GmbH  
für Medizin und Naturwissenschaften  
Industriestraße 1  
D-82110 Germering/München  
Tel.: +49 (0) 89 - 89 43 49 0  
Fax: +49 (0) 89 - 89 43 49 50  
post@zuckschwerdtverlag.de  
www.zuckschwerdtverlag.de

Anzeigenleitung (verantwortlich)  
Manfred Wester  
W. Zuckschwerdt Verlag GmbH  
wester@zuckschwerdtverlag.de

Titelbild aus:  
Marcel Dihné: Zellersatz nach fokalen Hirnläsionen durch neurale Populationen, abgeleitet aus embryonalen Stammzellen. RegMed 1, 2010: 3

Printed in Germany  
by Grafik & Druck München

© Copyright 2010 by  
W. Zuckschwerdt Verlag GmbH

Beteiligungsverhältnisse gem. § 8 Abs. 3 BayPrG:  
100% Werner Zuckschwerdt, Verleger,  
D-82110 Germering/München



## Editorial



In einer vergangenen Ausgabe der Zeitschrift *Nature* schreibt der Senior Editor: „Das Leben ist regenerativ, per Definition.“ Ist es somit nun ein neues oder altes Forschungsgebiet? Wenn wir zurückblicken, tauchen tatsächlich schon die ersten Beispiele der regenerativen Medizin in der griechischen Mythologie bei Prometheus auf, der sein Schicksal an die regenerative Fähigkeit seiner Leber gefesselt sah. Tatsächlich ist die regenerative Kapazität in der Pflanzen- und Tierwelt wesentlich ausgeprägter als bei uns Menschen. Innerhalb unseres Körpers gibt es auch große Unterschiede zwischen Regionen, die sehr regenerationsfreudig sind, wie die Haut und die Leber, und anderer Organe, die von Regeneration „bislang nur wenig gehört haben“, wie das Gehirn.

Ähnlich vielfältig sind die Beiträge in der vorliegenden Ausgabe der Regenerativen Medizin, die ein eindrucksvolles Spektrum von den molekularbiologischen Grundlagen bis hin zu den Zulassungs- und Erstattungsprozessen dieser innovativen Methoden abdecken. Es ist faszinierend zu sehen, dass es immer mehr gelingt mit zell- und molekularbiologischen Methoden, das Differenzierungs- und Integrationspotential von humanen Stammzellen zu steigern. Darüber hinaus liefert die biotechnologische Forschung interessante Ansätze zur Erstellung von Körperersatzgeweben und Trägerstoffen. Neuartige Quellen, wie die humanen Schweißdrüsen, zeigen neue Wege der ethisch unproblematischen Stammzellgewinnung auf.

Neben der Euphorie in der Grundlagenforschung bleibt für die Translation in die klinische Umsetzung aber noch einiges zu tun. Dazu gibt es in der vorliegenden Ausgabe interessante Arbeiten über die zunehmende Transparenz in den Zulassungs- und Erstattungsprozessen für „regenerative Therapeutika“, aber auch über die Rolle der Organlebendspender. Die regenerative Medizin ist also ein faszinierendes Forschungsgebiet mit Wurzeln in der Antike und Herausforderungen in der Gegenwart und Zukunft.

Viel Spaß bei der Lektüre!

*Prof. Dr. med. Guido Nikkhah*  
Herausgeber

## Inhalt

Inhalt	
<i>Prof. Dr. med. Guido Nikkhah</i> : Editorial .....	1
Zellersatz nach fokalen Gehirnläsionen durch neurale Populationen, abgeleitet aus embryonalen Stammzellen ( <i>M. Dihné</i> ) .....	3
Humane Schweißdrüsen: eine viel versprechende Quelle für Nestin-positive Stammzellen ( <i>A. E. Petschnik, B. Fell, J. E. Kloepper, L. H. Evers, Ch. Kruse, S. Danner</i> ) ...	8
Regeneration des adulten Herzmuskels: Neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, neue klinische Ansätze ( <i>M. W. Bergmann, K. Jaquet, Korff Krause, L. Zelarayan, M.-P. Zafiriou, C. Noack, A. Renger, R. Dietz, K.-H. Kuck</i> ) .....	12
Wie sich Stammzellen ins Herz locken lassen Rostocker Forschung für kardiale Stammzelltherapie ausgezeichnet .....	17
Osbone® eine neue, synthetische Biokeramik für den Knochenersatz ( <i>F. Peters, A. Bernhardt, A. Lode, M. Gelinsky</i> ) .....	18
Neue Chancen der regenerativen Biomedizin und Stammzellforschung made in Dresden: Das Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD) ( <i>M. Brand, N. Galfe</i> ) .....	23
Lost in Translation – Anerkennung regenerativer Therapien als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode in Deutschland ( <i>H. Walles, U. Brucklacher, T. Walles</i> ) .....	25
Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMP): Erste Erfahrungen mit dem neuen europäischen Zulassungsprozess ( <i>S. Kloth</i> ) .....	30
Die Welt, in der die Zellen wachsen: Scaffolds als Zellträgermaterialien für Tissue Engineering ( <i>A. Gerber</i> ) .....	31
„Timely Decisions“ – Von rechtzeitigen, zeitgerechten und zeitgemäßen Entscheidungen zwischen Nabelschnurblutspende und Eigenvorsorge ( <i>S. Haars</i> ) .....	33
Organlebenspende: Vergesst die Spender nicht! ( <i>J.-O. Reichardt</i> ) .....	38
Mitteilungen der Gesellschaft .....	40

## Zellersatz nach fokalen Gehirnläsionen durch neurale Populationen, abgeleitet aus embryonalen Stammzellen

Marcel Dihné, Düsseldorf<sup>1</sup>

### Zusammenfassung

Eine Vielzahl akuter neurologischer Erkrankungen, darunter auch der Schlaganfall, führt zu einem irreversiblen Zellschaden des Zentralen Nervensystems und damit zu einem dauerhaften Funktionsausfall [1]. Einmal eingetreten, lässt sich der Funktionsausfall nur durch erhebliche rehabilitative Anstrengungen kompensieren, welche darauf abzielen, nicht geschädigte Bereiche des Gehirns für die partielle Kompensation der funktionellen Defizite zu rekrutieren [2–3]. Eine kausale Therapie einmal geschädigter Gehirnbereiche ist bisher nicht möglich und würde bedeuten, untergegangene Neurone elektrophysiologisch-funktionell zu ersetzen. Darüber hinaus müsste die elektrophysiologische Aktivität neuer Neurone zu einem Funktionsgewinn führen und das bestehende, aber läsiionierte neuronale Netzwerk in seiner funktionellen Leistungsfähigkeit unterstützen. Die in den letzten Jahren entdeckte Möglichkeit, aus Stammzellen in vitro Neurone zu generieren und in ein geschädigtes Zentrales Nervensystem zu transplantieren, hat die Hoffnung auf eine kausale Therapie von Schädigungen des Gehirns neu entfacht. Neben Knochenmarkstammzellen oder Stammzellen aus dem Nabelschnurblut stehen adulte Stammzellen des Gehirns und auch embryonale Stammzellen als Quelle neuralen Gewebes zu Verfügung [4]. Die bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet haben gezeigt, dass embryonale Stammzellen der Maus und auch des Menschen in hoch funktionelle Neurone differenziert werden können [5–9].

In der hier beschriebenen Arbeit wurde die Möglichkeit eines funktionellen Gewebersatzes bei fokalen Gehirnläsionen durch ESZ-abgeleitete neurale Populationen untersucht. Zuerst wurde das Problem der Teratom-Entstehung untersucht und minimiert, welches auftreten kann speziell nach homologer bzw. syngener Transplantation neuralen Gewebes, das aus embryonalen Stammzellen differenziert wurde

[10]. Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit sich die hohe Funktionalität von aus embryonalen Stammzellen der Maus in vitro generierten Neuronen in ein durch einen Schlaganfall geschädigtes Gehirn übertragen lässt [11].

### Das Problem der Teratom-Entstehung

Während in den anfänglichen größeren Publikationen über Transplantationen von neuralem Gewebe, welches aus embryonalen Stammzellen (ESZ) der Maus generiert wurde, über kein größeres Teratom-Problem berichtet wurde [12–13], wurden im Jahr 2003 bei der Transplantation ESZ-abgeleiteter neuraler Zellen in ein Schlaganfallmodell der Maus erstmalig Teratome, also Keimzelltumoren, welche sich in Gewebe aller drei Keimblätter entwickeln können, in über 70 % der transplantierten Tiere gesehen [14]. In den darauf folgenden Jahren wurden vornehmlich zwei Aspekte diskutiert, die im Kontext der Teratom-Entstehung entscheidend sein könnten: a) Da bei vielen früheren Experimenten ESZ-abgeleitetes Gewebe der Maus in Ratten-Empfänger transplantiert wurde, könnte eine trotz bestehender Immunsuppression mit Ciclosporin auftretende Transplantatabstoßung das Tumorwachstum unterdrückt haben. b) Wichtig ist, eine optimale Reinheit und Reife der zu transplantierenden Zellen in vitro zu erzielen, um auch noch die wenigen unreifen ESZ, die möglicherweise der neuronalen Vordifferenzierung entgangen sind, zu eliminieren.

In der hier zusammengefassten Arbeit wurde ein Differenzierungsprotokoll für murine ESZ entwickelt, welches es ermöglicht, eine ausreichend reine Population junger neuronaler Vorläuferzellen zu generieren, die auch nach syngener Transplantation keine Teratome entstehen lassen. Hierzu wurde ein bereits etabliertes Protokoll weiterentwickelt, mit welchem proliferierende, neurale Vorläuferzellen (Stadium 4) bzw. weiter differenzierte Zellen wie Astrozyten, Oligodendrozyten oder Neurone (Stadium

5) aus embryonalen Stammzellen der Maus zuverlässig hergestellt werden konnten [15]. Nach syngener Transplantation der Zellen im Stadium 4 oder 5 zeigte sich jedoch ein teilweise erhebliches Teratomwachstum. Es gelang dann auf der Grundlage dieses Protokolls, sogenannte Substrat – adhärenzte – embryonale Stammzell-abgeleitete – neurale Aggregate (SENAs) zu generieren. Überraschenderweise zeigte sich, dass die innerhalb von SENAs befindlichen Zellen zu über 90 % in junge, postmitotische Neurone differenzieren können und keine Teratome bilden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der genaue Zeitpunkt der Zellernte in vitro hinsichtlich Reife und Proliferationsrate für die Teratom-Entstehung nach Transplantation ESZ-abgeleiteten Gewebes von herausragender Bedeutung ist. Es konnte gezeigt werden, dass eine Zellgewinnung in einem Reifestadium, welches weiter fortgeschritten ist und weniger proliferierende Zellen enthält, zu einer Verringerung der Wahrscheinlichkeit einer Teratom-Entstehung führt. Das hier vorgestellte Protokoll beschreibt gewissermaßen die Erzeugung einer hohen Synchronisierung bzw. Homogenität jungneuronaler differenzierter Zellen und deren Transplantation im Gegensatz zu der Transplantation proliferierender neuraler Vorläuferzellen. Diese Synchronisierung wurde durch die Generierung von SENAs erreicht, welche sich im sogenannten prolongierten Stadium 4 unter Einfluss des Wachstumsfaktors FGF-2 bilden. Vor Transplantation wurden SENAs selektiv von den sie umgebenden unreifen Zellen getrennt. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass ESZ-abgeleitete neurale Populationen Teratome generieren können, nach entsprechender Differenzierung und Selektion aber durchaus sichere Transplantate erzeugen, welche im Wirtsgewebe integrieren ohne Teratome zu bilden.

<sup>1</sup> Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

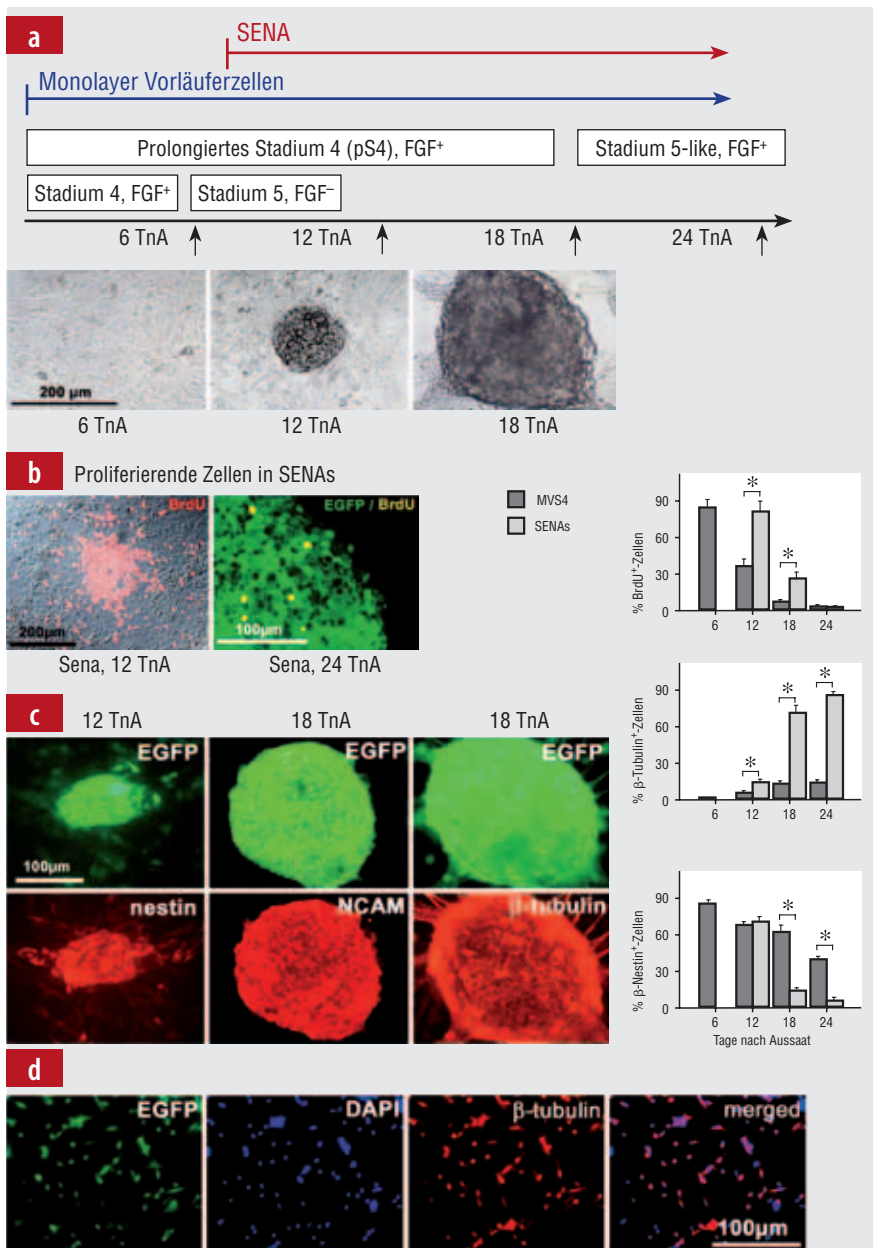
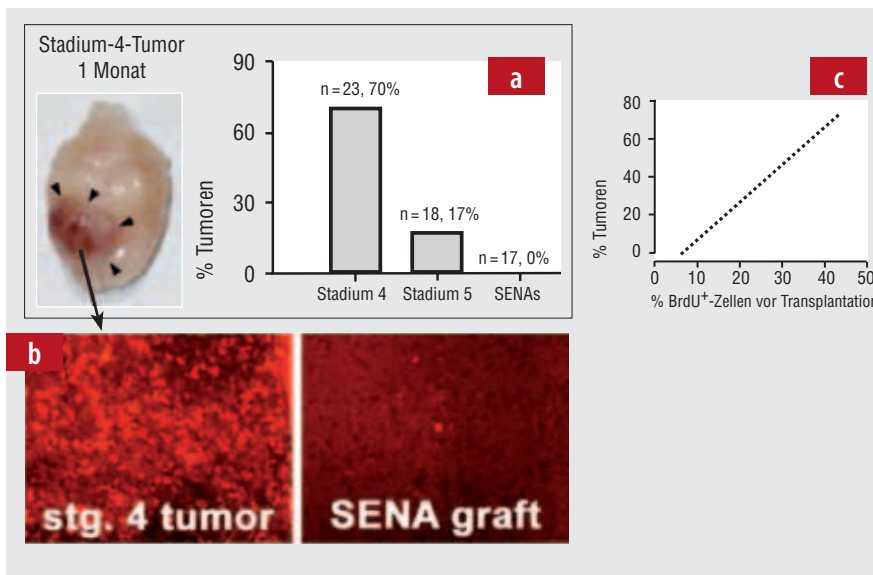


Abbildung 1: Generierung von SENAs im sogenannten prolongierten Stadium 4 unter Einfluss des Wachstumsfaktors FGF-2. a) Generierung von SENAs aus Nestin<sup>+</sup>-ESZ-abgeleiteten neuronalen Vorläuferzellen 12 und 18 Tage nach Aussaat in Anwesenheit von FGF-2. Das Zeitschema zeigt die Entwicklung von SENAs während des prolongierten Stadiums 4 (pS4; Tage nach Aussaat: TnA; Kulturmedium mit FGF: FGF<sup>+</sup>; Kulturmedium ohne FGF: FGF<sup>-</sup>). Im Hellfeld-Bild sieht man typische SENAs auf einem Monolayer neuraler Vorläuferzellen. b) Im Hellfeld-Bild sieht man einen proliferierenden Zell-Cluster, der ein SENa während des prolongierten Stadiums 4, 12 Tage nach Aussaat bildet (hier ist das Hellfeld-Bild in Kombination mit einer immunzytochemischen BrdU-Färbung illustriert). Das Fluoreszenz-Bild zeigt ein EGFP<sup>+</sup>-SENA-Aggregat, 24 Tage nach Aussaat, immunzytochemisch gefärbt gegen BrdU (1 µm optische Schichtdicke, gelber Overlay). Prozent BrdU<sup>+</sup>-Monolayer-Vorläuferzellen, welche im prolongierten Stadium 4 (MVS4) generiert wurden, oder SENa-Zellen. Die ersten 18 Tage wurden immer in Anwesenheit von FGF-2 (18<sup>+</sup>) kultiviert, die letzten 6 Tage wurden in Abwesenheit von FGF-2 kultiviert (18<sup>+</sup>/6<sup>-</sup>). Gezeigt wird hier der Mittelwert ± der Standardabweichung von 3 unabhängigen Experimenten, \*p<0,001. c) Die Fluoreszenz-Bilder zeigen die Entwicklung EGFP<sup>+</sup>-SENAs, ausgehend von Nestin<sup>+</sup>-Vorläuferzellen (12<sup>+</sup>) bis hin zu beta-Tubulin<sup>+</sup>-Neuronen (18<sup>+</sup>). Die neuronalen Vorläuferzellen exprimieren auch NCAM. Prozent beta-Tubulin<sup>+</sup> oder Nestin<sup>+</sup>-Monolayer-Vorläuferzellen, welche im prolongierten Stadium 4 (MVS4) generiert wurden, oder SENa-Zellen zu unterschiedlichen Tagen nach Aussaat. d) Dissoziierte einzelne SENa-Zellen wurden bei geringer Dichte ausgesät und sofort immunzytochemisch gegen beta-Tubulin (rot) gefärbt. Die blaue Färbung zeigt eine DAPI-Kernfärbung zur Detektion der Gesamtheit aller Zellen. Die grüne Färbung zeigt das EGFP-Signal.

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Reife des Transplantats und Tumorentstehung. a) Ein makroskopisch sichtbarer Tumor einen Monat nach Transplantation von Stadium 4 Zellen (6<sup>+</sup>) in ein mit Quinolinsäure geschädigtes Striatum der Maus. Das Diagramm zeigt die prozentuale Häufigkeit von Teratomen einen Monat nach Transplantation von Stadium-4-Zellen (6<sup>+</sup>), Stadium-5-Zellen (6<sup>+</sup>/4<sup>-</sup>) oder SENAs (18<sup>+</sup>/3<sup>-</sup>). Die Tumor-Transplantate und SENa-Transplantate wurden hinsichtlich neuropathologischer Kriterien überprüft. b) Ki-67<sup>+</sup> und damit proliferierende Zellen innerhalb der Stadium 4 (6<sup>+</sup>) oder SENa (18<sup>+</sup>/3<sup>-</sup>)-Transplantate (Graft), 1 Monat nach Transplantation. c) Korrelation zwischen der prozentualen Häufigkeit BrdU<sup>+</sup>, also proliferierender Zellen in neuronalen Populationen des Stadiums 4 (6<sup>+</sup>), Stadiums 5 (6<sup>+</sup>/4<sup>-</sup>) oder im SENa-Stadium (18<sup>+</sup>/3<sup>-</sup>) zum Zeitpunkt der Zellernte kurz vor der Transplantation und der Häufigkeit von Tumoren einen Monat nach Transplantation der entsprechenden Populationen (Korrelationskoeffizient: 0,999).



### Neuronale Funktionalität ESZ-abgeleiteter Zellen nach Transplantation in ein Schlaganfallmodell

In einer anderen Arbeit wurde eine weitere grundsätzliche Frage beantwortet: Können sich ESZ-abgeleitete Zellen nach Trans-

plantation in ein Gebiet einer zerebralen Ischämie, welches sich durch eine Nekrose neuronalen Gewebes und multiple sekundär entzündliche Prozesse auszeichnet und damit ein unwirtliches Milieu für ein Transplantat darstellt, in funktionelle Neurone entwickeln? Während, wie in der Einlei-

tung erwähnt, ESZ-abgeleitete Neurone in Zellkultur in hoch funktionelle Neurone differenzieren können, war dies bisher in einem adulten, durch eine zerebrale Ischämie läsierten Gehirn noch nicht erforscht. Gerade innerhalb eines Gebietes einer zerebralen Ischämie mit Degenerati-

Abbildung 3: Aufnahme mit geringer Vergrößerung eines SENA- und Stadium-5-Transplantates, 1 Monat nach Transplantation. Das Transplantat ist in grün innerhalb des korrespondierenden Hellfeld-Bildes des Empfängergerahns sichtbar. Während das Stadium-5-Transplantat relativ abgekapselt und verdrängend wächst, wächst das SENA-Transplantat nicht verdrängend, und man sieht Zellen in das umliegende Gewebe migrieren.

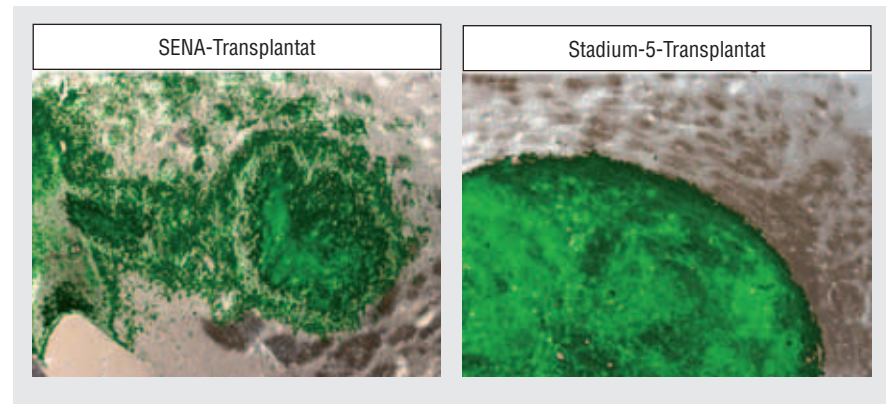
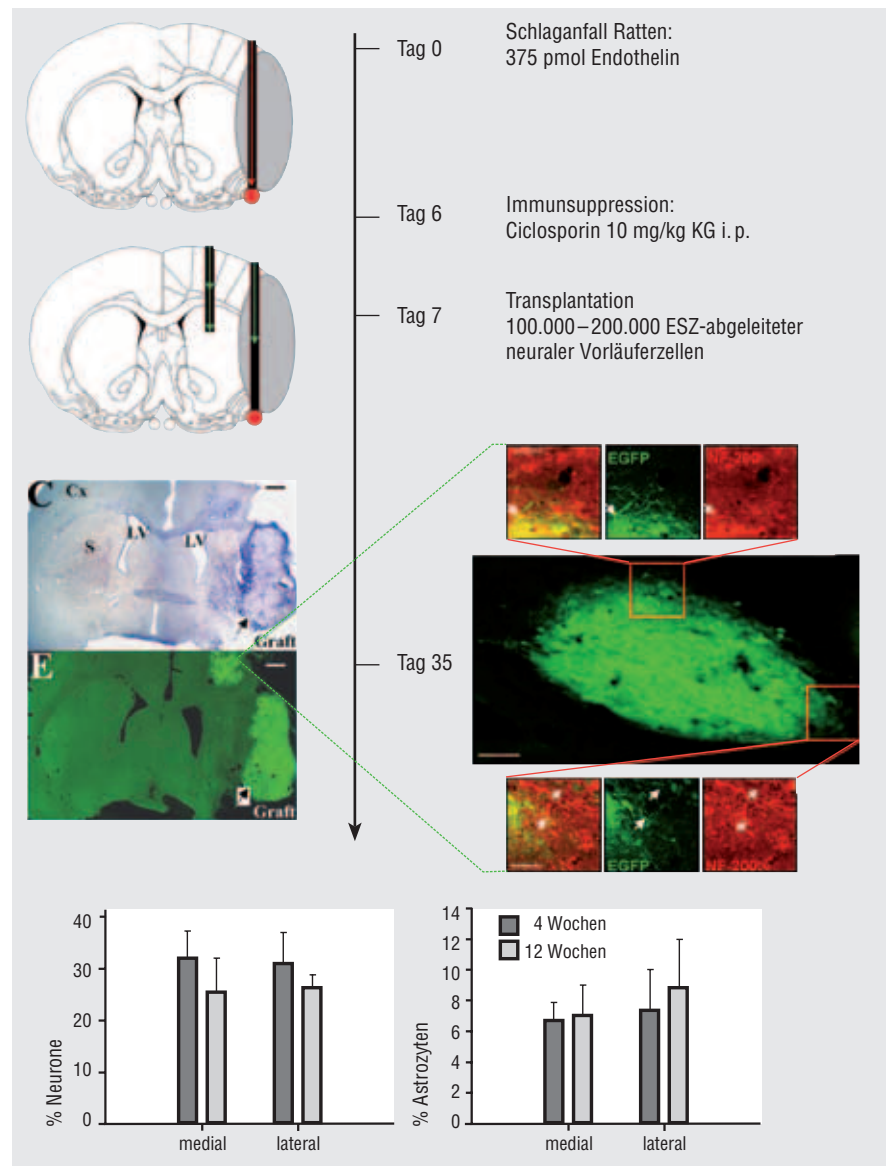


Abbildung 4: Frontaler Schnitt durch ein Rattegehirn; in grau unterlegt die Gehirnregion, welche durch die fokale zerebrale Ischämie, hervorgerufen durch eine Endothelin-Injektion an die Arteria cerebri media, welche durch die Schädelbasis läuft und durch die Injektion (roter Pfeil) vorübergehend okkludiert wird, betroffen ist. 7 Tage nach der Ischämie wurden 100 000 bis 200 000 aus ESZ der Maus differenzierte neurale Vorläuferzellen in verschiedene Regionen der betroffenen Hemisphäre transplantiert. Es zeigte sich auch nach einigen Wochen ein großes Transplantat, sodass hier von einem guten Überleben der Zellen ausgegangen werden kann. Die quantitative Analyse der Transplantate nach 4 und 12 Wochen erbrachte einen stabilen, bei ca. 25–30% liegenden Anteil an Neuronen und bei 6–9% liegenden Anteil an Astrozyten. Die Analyse des Transplantates hinsichtlich des Überlebens zeigte jedoch, dass trotz einer Immunsuppression mit Ciclosporin ein größerer Teil des Transplantates nach 12 Wochen in Folge einer Immunreaktion zugrunde geht (Daten nicht gezeigt).



on von Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten sowie von Blutgefäßen und mit gewebeständigen oder aus dem Blut eingewanderten Entzündungszellen erschien die funktionelle Differenzierung in Neurone eher fraglich. Gerade diese Abläufe stellen aber innerhalb der klinischen Neurologie eine realistische Situation dar, welcher sich eine Zelltherapie stellen muss. In der hier zusammenfassend dargestellten Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch innerhalb des oben beschriebenen unwirtlichen Milieus ESZ-abgeleitete neurale Vorläuferzellen in funktionelle Neurone differenzieren und mindestens 3 Monate überleben können. Deren Aktionspotentiale reiften im Verlauf der Zeit nach erfolgreicher Transplantation aus, und es konnten spannungsabhängige Natrium- und Kalium-Kanäle nachgewiesen werden. Exzitatorisch postsynaptische Potentiale der transplantierten Zellen zeigten zudem, dass transplantierte Zellen synaptischen Input bekommen und somit mit anderen Neuronen verschaltet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit den vorliegenden Untersuchungen die Funktionalität ESZ-abgeleiteter Neurone, auch innerhalb einer fokalen zerebralen Ischämie, hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Aktivität bewiesen wurde. Es zeigte sich auch, dass ESZ-abgeleitete neurale Populationen durch geeignete Zellkultur-Techniken an therapeutischer Sicherheit gewinnen können. Zukünftige Untersuchungen müssen zeigen, in welchem Ausmaß sich transplantierte Zellen in das Wirtsgewebe synaptisch integrieren können, um eine funktionelle Verbesserung der Tiere durch neue neuronale Aktivität zu bewirken.

#### Literatur

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8(4): 355-69.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet.* 2008; 371(9624): 1612-23.
3. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist.* 2003; 9(1): 64-75.
4. Bliss TM, Andres RH, Steinberg GK. Optimizing the success of cell transplantation therapy for stroke. *Neurobiol Dis.* 2009.
5. Carpenter MK, Inokuma MS, Denham J, Mujtaba T, Chiu CP, Rao MS. Enrichment of neurons and neural precursors from human emb-

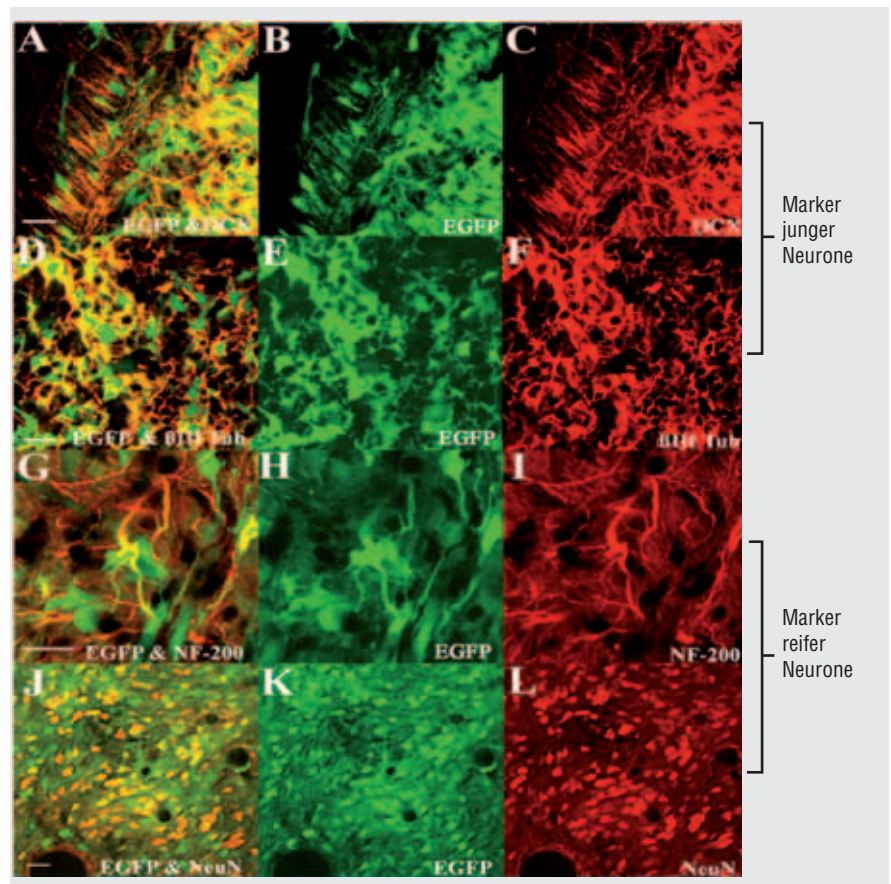


Abbildung 5: Immunhistochemische Charakterisierung der transplantierten Zellen (grün). Es konnten transplantierte Zellen nachgewiesen werden, die sich in reife Neurone, welche die Marker Neurofilament (NF) und NeuN (jeweils in rot) exprimieren, entwickelt haben.

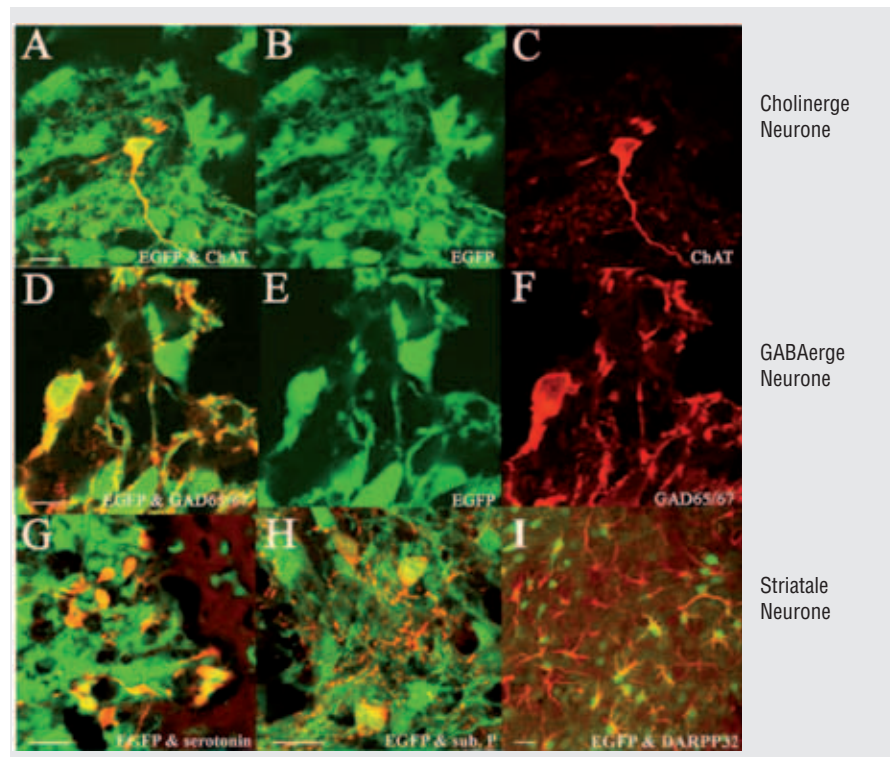


Abbildung 6: Transplantierte Zellen in die angezeigten Neurotransmitter-spezifischen oder Orts-spezifischen Neurone differenzieren.

- ryonic stem cells. *Exp Neurol.* 2001; 172(2): 383-97.
6. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, Pera ME, Reinhart E, Itzik A, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2001; 19(12): 1134-40.
  7. Koch P, Opitz T, Steinbeck JA, Ladewig J, Brustle O. A rosette-type, self-renewing human ES cell-derived neural stem cell with potential for in vitro instruction and synaptic integration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(9): 3225-30.
  8. Perrier AL, Tabar V, Barberi T, Rubio ME, Bruses J, Topf N, et al. Derivation of midbrain dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(34): 12543-8.
  9. Johnson MA, Weick JB, Pearce RA, Zhang SC. Functional neural development from human embryonic stem cells: accelerated synaptic activity via astrocyte coculture. *J Neurosci.* 2007; 27(12): 3069-77.
  10. Dihne M, Bernreuther C, Hagel C, Wesche KO, Schachner M. Embryonic stem cell-derived neuronally committed precursor cells with reduced teratoma formation after transplantation into the lesioned adult mouse brain. *Stem Cells.* 2006; 24(6): 1458-66.
  11. Buhemann C, Scholz A, Bernreuther C, Malik CY, Braun H, Schachner M, et al. Neuronal differentiation of transplanted embryonic stem cell-derived precursors in stroke lesions of adult rats. *Brain.* 2006; 129(Pt 12): 3238-48.
  12. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature.* 2002; 418(6893): 50-6.
  13. Brustle O, Spiro AC, Karam K, Choudhary K, Okabe S, McKay RD. In vitro-generated neural precursors participate in mammalian brain development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(26): 14809-14.
  14. Erdo F, Buhle C, Blunk J, Hoehn M, Xia Y, Fleischmann B, et al. Host-dependent tumorigenesis of embryonic stem cell transplantation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23(7): 780-5.
  15. Okabe S, Forsberg-Nilsson K, Spiro AC, Segal M, McKay RD. Development of neuronal precursor cells and functional postmitotic neurons from embryonic stem cells in vitro. *Mech Dev.* 1996; 59(1): 89-102.

#### Korrespondenzadresse:

PD Dr. Marcel Dihne  
 Facharzt für Neurologie  
 Neurologische Klinik  
 Heinrich-Heine-Universität  
 Moorenstraße 5  
 D-40225 Düsseldorf

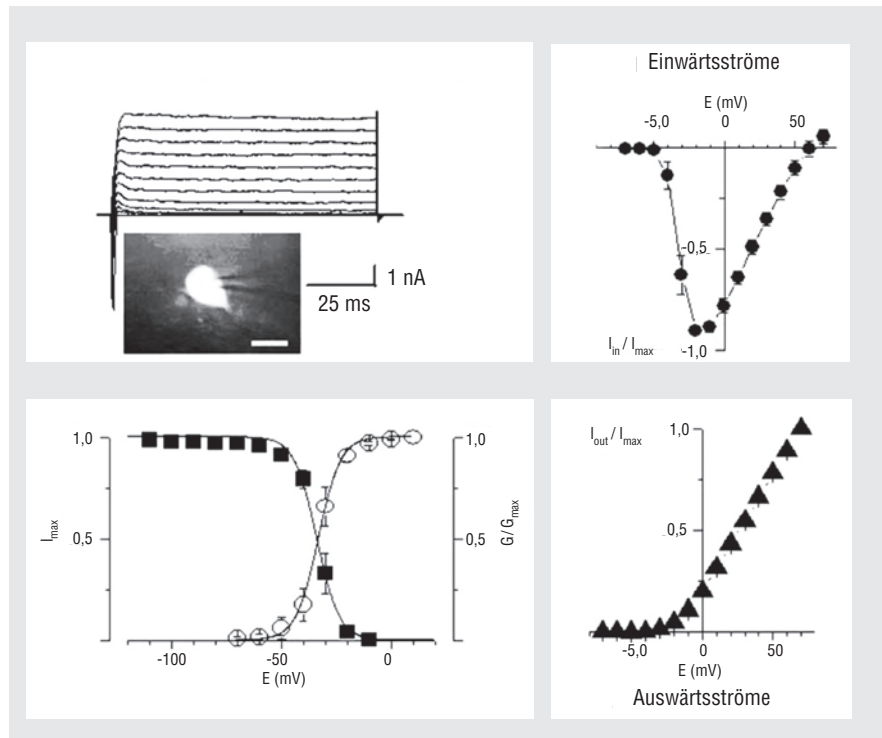


Abbildung 7: Ein in sogenannter Voltage-Clamp-Konfiguration abgeleitetes transplantiertes Neuron mit schnellem Einwärts- und langsameren Auswärtsstrom, typisch für Aktionspotentiale. In den nebenstehenden Abbildungen sind die normalisierten Strom-/Spannungs-Kurven für die Einwärts- und Auswärtsströme abgebildet sowie die Aktivierungs-/Inaktivierungskurve für die Einwärtsströme.

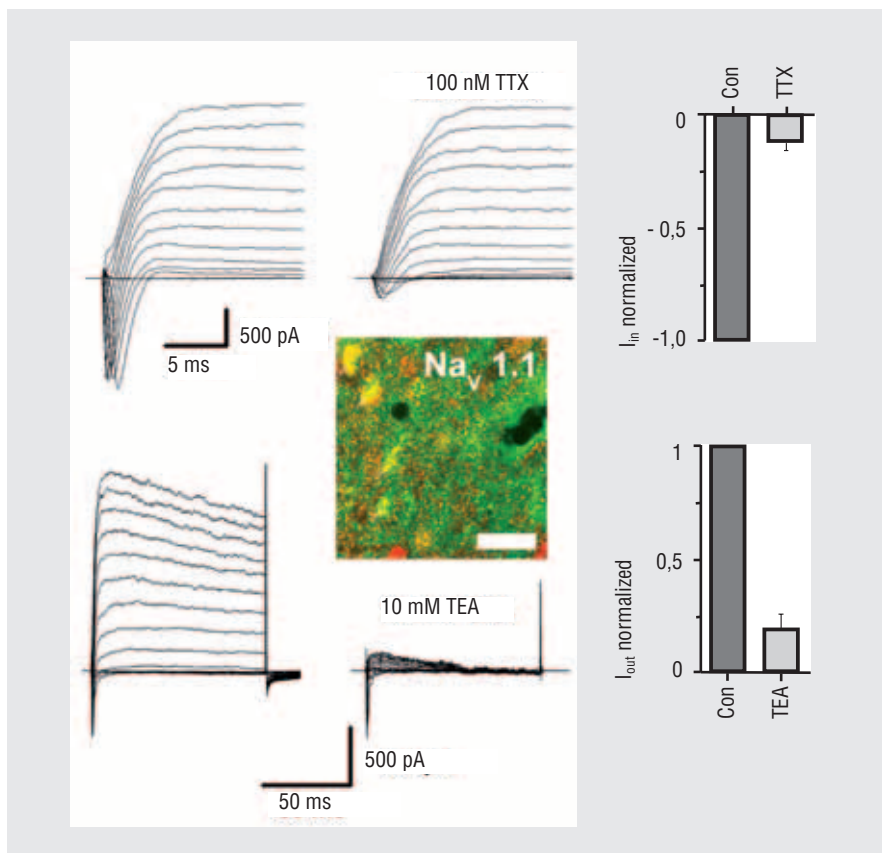


Abbildung 8: Effekte von TTX, einem Natrium-Kanal-Blocker, und TEA, einem Kalium-Kanal-Blocker, auf die Einwärts- und Auswärtsströme transplantierter Zellen.

## Humane Schweißdrüsen: eine viel versprechende Quelle für Nestin-positive Stammzellen

Anna E. Petschnik<sup>1</sup>, Benjamin Fell<sup>1</sup>,  
Jennifer E. Kloepper<sup>2</sup>, Lars H. Evers<sup>3</sup>,  
Charli Kruse<sup>1</sup>, Sandra Danner<sup>1</sup>

### Zusammenfassung

In humaner Haut ist die Expression des Neuroprogenitor- und Stammzellmarkers Nestin auf verschiedene mesenchymale Kompartimente begrenzt wie z. B. Haarfollikel oder das Stroma exokriner Schweißdrüsen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass aus verschiedenen exokrinen Drüsen, wie Pankreas und Speicheldrüse in vitro multipotente Stammzellpopulationen gewonnen werden können. Eine Isolation und Charakterisierung Nestin-positiver Zellpopulationen aus humanen Schweißdrüsen erschien daher naheliegend und erfolgversprechend. Die Isolationsmethode basiert auf einem mechanischen und enzymatischen Verdau humaner Achselhaut. Das Auswachsen von Zellen aus den vereinzelt Schweißdrüsen wurde auf Kollagen-beschichteten Zellkulturgefäßen durchgeführt und die daraus resultierende

Zellpopulation letztendlich auf Protein- und mRNA-Ebene analysiert. Dabei zeigte sich, dass die auswachsenden Zellen eine hohe Proliferationsaktivität aufwiesen und in mehr als 80 % der Zellen der Stammzellmarker Nestin exprimiert wurde. Ebenso konnte die problemlose Langzeitkultivierung dieser aus Schweißdrüsen gewonnenen Zellen gezeigt und eine spontane In-vitro-Differenzierung in unterschiedliche Zelltypen aller drei Keimblätter nachgewiesen werden. In dieser Arbeit wird die Bedeutung der Schweißdrüse als besonders ergiebige Quelle für Nestin-positive Zellen in der Haut hervorgehoben.

### Einleitung

Verschiedene Kompartimente der menschlichen Haut sind als Nische für Stammzellen beschrieben worden. Neben Epidermis, Dermis und subkutanem Fettgewebe

[1, 2, 3] gelten vor allem Bestandteile des Hautanhangsgewebes wie die dermale Papille und die äußere Bindegewebsscheide der Haarfollikel oder das Stroma von Talg- und Schweißdrüsen als viel versprechende Quellen für die Gewinnung von Stammzellen [4, 5, 6].

In-situ-Färbungen haben gezeigt, dass im Mesenchym dieser Hautanhangsgebilde Zellen zu finden sind, die das Intermediärfilament Nestin exprimieren [5]. Nestin wurde erstmals in Verbindung mit Neuralrohr-assoziierten Stammzellen beschrieben [7]. Daher galt Nestin lange Zeit ausschließlich als Marker für neurale Stammzellen [8]. Seit kurzem hat Nestin jedoch auch als allgemeiner Marker für adulte Stamm- und Vorläuferzellen Akzeptanz gefunden [9, 10, 11, 12]. Aufgrund der einfachen Zugänglichkeit und des hohen, keimblattübergreifenden Differenzierungspotenzials sind Nestin-positive Stammzellen aus der Haut in den Fokus der Wissenschaft gerückt [13]. Insbesondere im Hinblick auf eine autologe Zellbasierte Therapie sind diese Zellen von großem Interesse, wobei ihre Fähigkeit, in neurale Zellen differenzieren zu können, hierbei besonders erwähnenswert ist. Es stellt sich jedoch die Frage, welches der Hautkompartimente den größten Anteil Nestin-positiver Zellen besitzt und bei der Isolierung somit die größtmögliche Ausbeute dieser Zellen ermöglichen würde.

Wir konnten zeigen, dass eine grobe Isolierung von Stammzellen aus der Gesamthaut zu relativ geringen Ausbeuten (10–20 %) Nestin-positiver Zellen geführt hat [5] (Abb. 1). Andere Publikationen beschreiben die Isolation Nestin-positiver Zellen aus Haarfollikeln, jedoch ohne konkrete Angaben zum Anteil dieser Zellen an

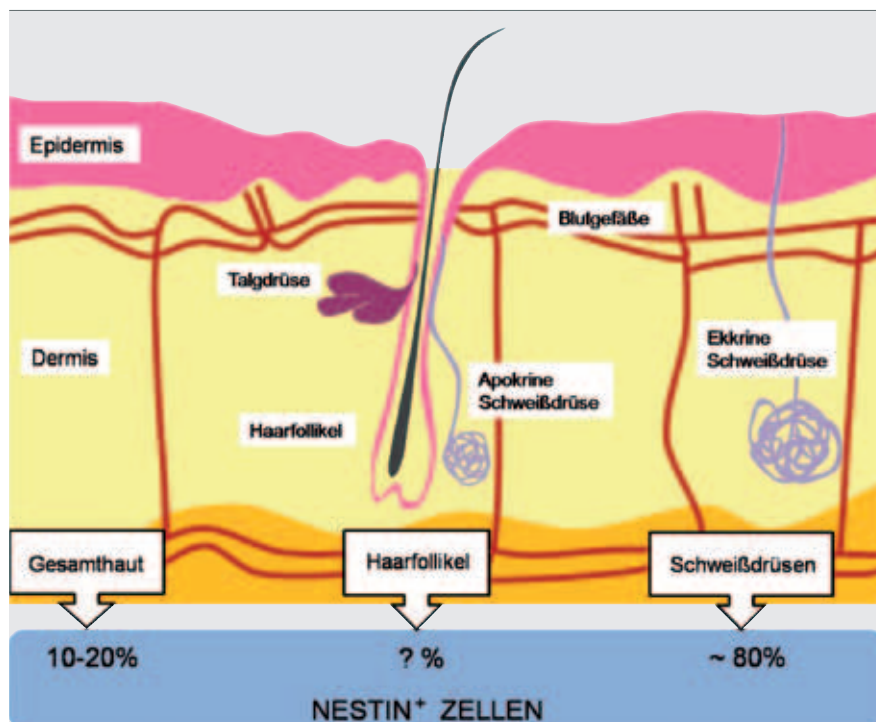


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der menschlichen Haut. Aus den verschiedenen Kompartimenten der Haut können Stammzellpopulationen mit unterschiedlich hohen Anteilen Nestin-positiver Zellen isoliert werden.

<sup>1</sup> Fraunhofer Einrichtung für Marine Biotechnologie, Lübeck

<sup>2</sup> Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, UK S-H, Universität zu Lübeck

<sup>3</sup> Klinik für Plastische Chirurgie, UK S-H, Universität zu Lübeck

der Gesamtpopulation zu machen [13, 14]. Wir konnten bereits nachweisen, dass im Stroma von Schweißdrüsen eine überdurchschnittlich starke Nestin-Expression vorhanden ist [5]. Da andere exokrine Gewebe wie das Pankreas oder die Speicheldrüsen anerkannte Quellen multipotenter Stammzellen darstellen [15, 16, 17], haben wir den Fokus auf das humane Schweißdrüsenstroma gelegt und gezeigt, dass man aus diesem Hautanhangsgebilde mit einfachen Mitteln eine hochproliferative Nestin-positive Stammzellpopulation isolieren kann [18] (Abb.1).

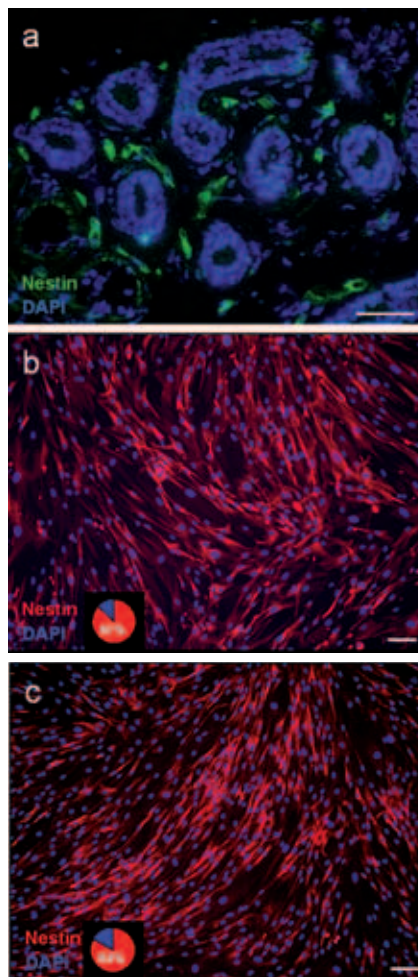
## Material und Methoden

### Isolation und Charakterisierung Nestin-positiver Zellen aus humanen Schweißdrüsen

Eine Biopsie humaner Achselhaut wurde bei der Operation eines Patienten mit inverser Akne entnommen. Alle Versuche wurden gemäß der Deklaration von Helsinki in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien zur experimentellen Nutzung menschlichen Gewebes durchgeführt.

Zur Lokalisierung Nestin-positiver Zellen in humaner Achselhaut wurden entsprechende Kryoschnitte (6–8 µm dick) immunhistochemisch ausgewertet, wobei ein Protokoll nach Kloeppe et al. [19] zur Färbung verwendet wurde.

Um Schweißdrüsen zu isolieren, wurde zunächst von der Biopsie ein gesund erscheinendes Hautfragment (2 cm<sup>3</sup>) abgetrennt, in kleine Stücke geschnitten und anschließend zweimal (20 min, 15 min) in einem kollagenasehaltigen Medium (0,2 mg/ml Kollagenase; NB8; Serva, Heidelberg) unter konstantem Schütteln (150 UpM) bei 37 °C verdaut. Durch Auf- und Abpipettieren wurde das Gewebe weiter zerkleinert, durch eine Nylonmembran (Porengröße: 250 µm) gefiltert und in eine mit Wachstumsmedium (Dulbecco's modified Eagle's Medium (DMEM)); Gibco, Karlsruhe) und 20 % fötalem Kälberserum (FKS; PAA Laboratories, Linz, Österreich) gefüllte Zellkulturschale überführt. Mittels Neutralrot angefärbte Schweißdrüsen (100 µg/ml) wurden dann unter einem Lichtmikroskop mechanisch isoliert, von umgebendem Bindegewebe der Haut befreit und in eine mit Kollagen Typ IV beschichtete



**Abbildung 2:** Nestin-Expression in humanen Schweißdrüsen und aus Schweißdrüsen isolierten Zellen. Die immunhistochemische Anfärbung von Kryoschnitten humaner Achselhaut zeigte eine Expression von Nestin im Schweißdrüsen-Mesenchym auf (a). Die aus den Schweißdrüsen ausgewachsene Zellpopulation war zu 87 % Nestin-positiv (b) und auch nach fünf Passagierungen auf Zellkultur-behandelten Schalen waren weiterhin 83 % der Zellen positiv für dieses Intermediärfilament (c). Zellkerne sind mit DAPI angefärbt; Maßstabsbalken betragen 100 µm.

Zellkulturschale überführt (BD Biosciences, Heidelberg). Um die Schweißdrüsen zu immobilisieren, wurden diese mit Hilfe von Kanülen auf dem Boden der Schale fixiert. Die Kultivierung fand in DMEM Medium mit 20 % FKS und 1 U/ml Penicillin und 10 mg/ml Streptomycin (beides von PAA Laboratories) bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> statt. Das Medium wurde alle 3–4 Tage erneuert, und die Zellen wurden bei Erreichen der Konfluenz unter Verwen-

dung von 0,1 % Trypsin (PAA Laboratories) gesplittet. Nach vier Passagen wurden die Zellen in DMEM mit 10 % FKS kultiviert.

Zur weiteren Charakterisierung der Zellen wurde die transkriptionale Aktivität mittels Reverse Transkription – PCR ermittelt. Hierzu wurde die GesamtRNA in einem automatisierten Verfahren (QIAcube) unter Verwendung des RNA Plus Mini Kits isoliert, wobei in diesem Protokoll der Verdau genomischer DNA enthalten ist, und in cDNA umgeschrieben (Quantitect Reverse Transcription Kit). Die PCR wurde mit 1 µl cDNA und Komponenten des QuantiFast SYBR Green PCR Kits sowie jeweils eines der folgenden QuantiTect Primer durchgeführt: Nestin (77 bp), Oct-4 (75 bp), Sox2 (64 bp), Klf-4 (72 bp), c-myc (129 bp), Nanog (90 bp), CD9 (95 bp), Cytokeratin 18 (CK18, 97 bp), Neurofilament light chain (NF (L), 99 bp), Neurofilament medium chain (NF (M), 74 bp), S100β (64 bp), α-SMA (83 bp), Myocyte-specific enhancer factor 2D (MEF2D, 85 bp), Peroxisome proliferator-activated factor γ (PPARγ, 113 bp), Secreted phosphoprotein 1 (SPP1, 115 bp), von Willebrandt-Faktor (vWF, 108 bp) und Ki67 (86 bp). Die generierten PCR-Produkte wurden mit Hilfe einer Kapillargelelektrophorese aufgetrennt (QIAxcel) (alle Reagenzien und Geräte von Qiagen, Hilden).

Mittels Immunocytochemie wurde des Weiteren die Proteinexpression der Zellen charakterisiert, wobei im Anschluss an eine Methanol-Aceton(7:3)-Fixierung und des Blockens mit Ziegennormalserum eine einständige Inkubation mit human-spezifischen Erstantikörpern gegen Nestin (Maus, 1:100, Chemicon), Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP, Kaninchen, 1:100, DAKO), Neurofilamente (NF, Kaninchen, 1:500, Serotec), alpha-Smooth Muscle Actin (α-SMA, Maus, 1:100, DAKO) und Vigilin (Kaninchen, 1:200, C. Kruse) für 60 min bei 37 °C erfolgte. Anschließend wurde mit Fluoreszenz-markierten Zweitantikörpern (Cy3-anti-Maus IgG, 1:400; FITC-anti-Kaninchen IgG, 1:200; beide Dianova, Hamburg) für ebenfalls 60 min bei 37 °C inkubiert. Die Zellen wurden in Vectashield (Vector, U.S.A.) eingedeckt und unter einem Fluoreszenzmikroskop (Axioscope 2, Zeiss, Göttingen) analysiert.

## Ergebnisse

Die Herkunft Nestin-exprimierender Zellen innerhalb humaner Achselhaut wurde mittels immunhistochemischer Färbung von Kryoschnitten im mesenchymalen Schweißdrüsenewebe lokalisiert (Abb. 2a). Um diese Nestin-positiven Zellen zu isolieren, wurden Schweißdrüsen explantiert und auf Kollagen-IV-beschichteten Schalen kultiviert, was zu einem Auswachsen von Zellen innerhalb von 10 Tagen führte. Bei der Verwendung von normalen Zellkultur-behandelten sowie Gelatine-beschichteten Schalen konnte kein vergleichbares Auswachsen erzielt werden. Eine Beschichtung der Kulturgefäße mit Kollagen Typ IV war daher für eine erfolgreiche Isolierung der Zellen absolut notwendig. Das letztendliche Isolierungsverfahren resultierte in einer hoch proliferativen Zellpopulation, welche im Schnitt einen Anteil von 87% Nestin-positiver Zellen enthielt (Abb. 2b). Diese Zellen konnten bis Passage 31 in Kultur gehalten werden. Während eine Kollagen Typ-IV-Beschichtung zum Auswachsen der Zellen unabdingbar war, konnte gezeigt werden, dass die Folgekultivierung auf Zellkultur-behandeltem Plastik zum einen möglich war und zum anderen zu keiner signifikanten Verringerung des Anteils Nestin-exprimierender Zellen führte. So konnten auch nach fünf Passagen auf normalen Zellkulturschalen durchschnittlich 83% der Zellen positiv für Nestinfilamente angefärbt werden (Abb. 2c).

Weiterführende Untersuchungen der isolierten Zellpopulation wiesen die Fähigkeit zur spontanen In-vitro-Differenzierung in Zelltypen aller drei Keimblätter auf. So konnte eine neuroektodermale Differenzierung mittels eines immunocytochemischen Nachweises von GFAP (Abb. 3a) und Neurofilamenten (Abb. 3b) belegt werden, während die Anfärbung von  $\alpha$ SMA-Filamenten (Abb. 3c) als Indikator für eine mesodermale Richtung gilt. Ebenso wie diese Marker konnte vWF, als Nachweis endodermaler Differenzierung, mittels RT-PCR auf mRNA-Ebene detektiert werden (Abb. 4). Zusätzlich wurden hierbei Marker für einen undifferenzierten, „Stammzell-artigen“ Zustand (Nanog, Oct-4, CD9) aufgezeigt. Die Viabilität und translationale Aktivität der Zellen wurde darüber hinaus durch eine positive Vigilin-Färbung nachgewiesen (Abb. 3d).

Vergleichende Experimente mit Schweißdrüsen abgeleiteten Stammzellen aus der Achselhaut eines weiteren Patienten (zurzeit in Passage 20) lieferten ähnliche Ergebnisse zu den bereits beschriebenen.

## Diskussion

In der menschlichen Haut können im Mesenchym der Hautanhangsgebilde Nestin-positiv Zellen lokalisiert werden. Neben bisher beschriebenen Populationen die aus Skalphaut isoliert worden sind [2, 5], ist es uns gelungen mit einfachen Mitteln eine hochproliferative, multipotente Stammzellpopulation aus humanem Schweißdrü-

sengewebe zu isolieren. In der weiterführenden Charakterisierung zeigte diese Zellpopulation eine beständig hohe Nestin-Expression (>80% der Zellen), die als Indikator für die Stammzellartigkeit dieser Zellen betrachtet werden kann.

In der menschlichen Haut gibt es zwei Arten von Schweißdrüsen, ekkrine und apokrine, welche zur Thermoregulierung beitragen. Apokrine Schweißdrüsen sind hierbei ausnahmslos mit Haarfollikeln assoziiert und münden mit ihren Sekretionskanälen in den Haarfollikelkanal (Abb. 1). Diese Art von Schweißdrüsen existiert hauptsächlich in der Achselhaut; ekkrine Drüsen, die in der Achsel zu gleichen An-

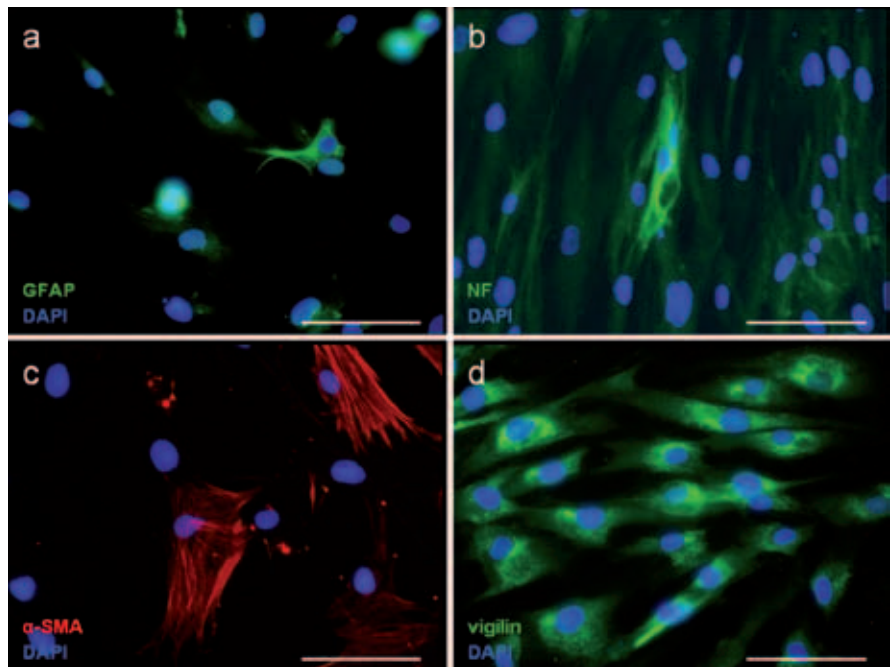


Abbildung 3: Spontane Differenzierung der aus Schweißdrüsen abgeleiteten Stammzellen in vitro. Ein immunocytochemischer Nachweis von GFAP (a) und NF (b) konnte eine spontane Differenzierung in die neuroektodermale Richtung belegen. Ebenso wurde  $\alpha$ SMA als Marker für eine mesodermale Differenzierung detektiert (c). Vigilin, ein Marker für eine aktive Biosynthese, konnte in beinahe allen Zellen nachgewiesen werden (d). Zellkerne sind mit DAPI angefärbt; Maßstabsbalken betragen 100  $\mu$ m.

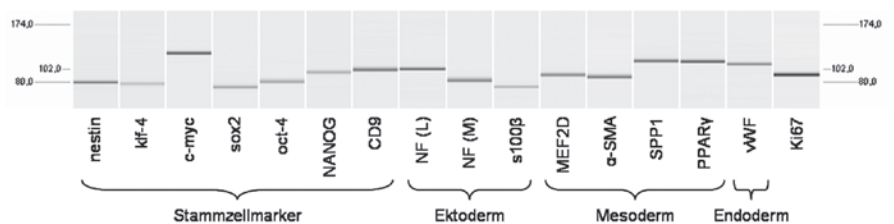


Abbildung 4: Charakterisierung der aus Schweißdrüsen gewonnenen Zellen mittels RT-PCR. Neben diversen Stammzellmarkern, konnten Marker für alle drei Keimblätter (Ecto-, Meso- und Endoderm) sowie der Proliferationsmarker Ki67 detektiert werden.

teilen vorhanden sind, sind hingegen zusätzlich über die gesamte Körperfläche verteilt [20]. Obwohl die beiden Drüsenarten hinsichtlich Innervierung, Antigenexpression, Größe und ihres Sekretionsprodukts unterschiedlich sind, können sie sowohl mikro- als auch makroskopisch nur sehr schwer unterschieden werden [21]. Folglich war es uns nicht möglich mittels unserer Isolierungsmethode gezielt einen Schweißdrüsentyp zu entnehmen; weiterführende Experimente zur genaueren Zuordnung der Nestin-positiven Zellen sind daher unabdingbar.

Um ein Auswachsen von Zellen aus dem glandulären Explantgewebe zu ermöglichen, wurden Zellkulturschalen mit einer Kollagen-Typ-IV-Beschichtung verwendet. Typ-IV-Kollagen ist ein wichtiger Bestandteil der Basallamina und nachweislich in der Lage die Isolierung von human epithelialen Stammzellen [22] sowie in unserem Fall von Nestin-positiven Zellen aus humanen Schweißdrüsen zu verbessern.

Es ist uns damit gelungen, eine effiziente Methode zur Gewinnung von multipotenten Nestin-positiven Zellpopulationen aus humanen Schweißdrüsen zu etablieren [18] und somit eine viel versprechende Quelle autologer Stammzellen für die Zellersatztherapie zu erschließen. Dennoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die von uns zuvor beschriebene Zellpopulation, welche aus Gesamthaut gewonnen wird [5], ebenfalls für zelltherapeutische Ansätze interessant sein kann, da sie neben Nestin-positiven Stammzellen auch weitere Stammzellpopulationen enthält, die für regenerative Prozesse wichtig sein könnten. Die Eignung der jeweiligen Stammzellpopulationen für verschiedene zelltherapeutische Verfahren wird dementsprechend in zukünftigen In-vivo-Versuchen untersucht.

#### Danksagung

Dieses Projekt wird gefördert durch die Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE)

#### Referenzen

- Jones PH, Harper S, Watt FM (1995) Stem cells patterning and fate in human epidermis. *Cell* 80(1) 83-93
- Ernst N, Tiede S, Tronnier V, Kruse C, Zechel C, Paus R (2010) An improved, standardized protocol for the isolation, enrichment and targeted neural differentiation of Nestin+ progenitors from adult human dermis. *Exp. Dermatol.* (Epub ahead of print)
- Sengenès C, Lolmède K, Zakaroff-Girard A, Busse R, Bouloumié A (2005) Preadipocytes in the human subcutaneous adipose tissue display distinct features from the adult mesenchymal and hematopoietic stem cells. *J Cell Physiol.* 205(1) 114-122
- Fuchs E (2007) Scratching the surface of skin development. *Nature.* 445(7130) 834-842
- Kruse C, Bodó E, Petschnik AE, Danner S, Tiede S, Paus R (2006) Towards the development of a pragmatic technique for isolating and differentiating nestin-positive cells from human scalp skin into neuronal and glial cell populations: generating neurons from human skin? *Exp Dermatol.* 15(10) 794-800
- Tiede S, Klopper JE, Bodó E, Tiwari S, Kruse C, Paus R (2007) Hair follicle stem cells: walking the maze. *Eur J Cell Biol.* 86(7) 355-376
- Yaworsky PJ, Kappen C (1999) Heterogeneity of neural progenitor cells revealed by enhancers in the nestin gene. *Dev Biol.* 205(2) 309-321
- Fu L, Zhu L, Huang Y, Lee TD, Forman SJ, Shih CC (2008) Derivation of neural stem cells from mesenchymal stem cells: evidence for a bipotential stem cell population. *Stem Cells Dev.* 17(6) 1109-1121
- Gingras M, Champigny MF, Berthod F (2007) Differentiation of human adult skin-derived neuronal precursors into mature neurons. *J Cell Physiol.* 210(2) 498-506
- Hoffman RM (2007) The potential of nestin-expressing hair follicle stem cells in regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther.* 7(3) 289-291
- Kruse C, Kajahn J, Petschnik AE, Maass A, Klink E, Rapoport DH, et al. (2006) Adult pancreatic stem/progenitor cells spontaneously differentiate in vitro into multiple cell lineages and form teratoma-like structures. *Ann Anat.* 188(6) 503-517
- Wiese C, Rolletschek A, Kania G, Blyszczuk P, Tarasov KV, Tarasova Y (2004) Nestin expression – a property of multi-lineage progenitor cells? *Cell Mol Life Sci.* 61(19-20) 2510-2522
- Amoh Y, Li L, Campillo R, Kawahara K, Katsuoka K, Penman S (2005) Implanted hair follicle stem cells form Schwann cells that support repair of severed peripheral nerves. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(49) 17734-17738
- Yu H, Kumar SM, Kossenkov AV, Showe L, Xu X (2009) Stem Cells with Neural Crest Characteristics Derived from the Bulge Region of Cultured Human Hair Follicles. *J Invest Dermatol.* (Epub ahead of print)
- Gorjup E, Danner S, Rotter N, Habermann J, Brassat U, Brummendorf TH, et al. (2009) Glandular tissue from human pancreas and salivary gland yields similar stem cell populations. *Eur J Cell Biol.* 88(7) 409-421
- Kajahn J, Gorjup E, Tiede S, von Briesen H, Paus R, Kruse C, et al. (2008) Skin-derived human adult stem cells surprisingly share many features with human pancreatic stem cells. *Eur J Cell Biol.* 87(1) 39-46
- Kruse C, Birth M, Rohwedel J (2004) Pluripotency of adult stem cells derived from human and rat pancreas. *Applied Physics A.* 79, 1617-1624
- Petschnik AE, Klatte JE, Evers LH, Kruse C, Paus R, Danner S (2009) Phenotypic indications that human sweat glands are a rich source of nestin-positive stem cell populations. *Br J Dermatol* (Epub ahead of print)
- Klopper JE, Tiede S, Brinckmann J, Reinhardt DP, Meyer W, Faessler R, Paus R (2008) Immunophenotyping of the human bulge region: the quest to define useful in situ markers for human epithelial hair follicle stem cells and their niche. *Exp Dermatol* 17(7) 592-609
- Folk GE, Semken HA (1991) The evolution of sweat glands. *Int J Biometeorol.* 35(3) 180-186
- Lonsdale-Eccles A, Leonard N, Lawrence C (2003) Axillary hyperhidrosis: eccrine or apocrine? *Clin Exp Dermatol.* 28(1) 2-7
- Li DQ, Chen Z, Song XJ, de Paiva CS, Kim HS, Pflugfelder SC (2005) Partial enrichment of a population of human limbal epithelial cells with putative stem cell properties based on collagen type IV adhesiveness. *Exp Eye Res.* 80(4) 581-590

#### Korrespondenzadresse:

M. Sc. Anna Emilia Petschnik  
Fraunhofer Einrichtung für  
Marine Biotechnologie  
AG Zelldifferenzierung  
Paul-Ehrlich-Straße 1-3  
D-23564 Lübeck  
Tel.: +49 (0)451 384448-16  
Fax: +49 (0)451 384448-12  
anna.petschnik@emb.fraunhofer.de

## Regeneration des adulten Herzmuskels: Neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung, neue klinische Ansätze

Martin W. Bergmann<sup>1,2</sup>,  
Kai Jaquet<sup>2</sup>, Korff Krause<sup>2</sup>,  
Laura Zelarayan<sup>1</sup>, Maria-Patapia  
Zafiriou<sup>1</sup>, Claudia Noack<sup>1</sup>, Anke Renger<sup>1</sup>,  
Rainer Dietz<sup>1</sup>, Karl-Heinz Kuck<sup>2</sup>

### I. Einleitung

Die Herzinsuffizienz des erwachsenen, insbesondere älteren, Menschen ist zu über 90 % auf eine Ischämie und/oder einen arteriellen Hypertonus zurückzuführen (Dickstein et al. 2008). Die Inzidenz der Herzinsuffizienz wird mit dem steigenden Durchschnittsalter weiter zunehmen. Umso wichtiger ist es, das Verständnis der pathophysiologischen Hintergründe sowie die therapeutischen Möglichkeiten zu erweitern. Das therapeutische Ziel, einen Verlust von funktionellem Myokardgewebe auszugleichen, wird mit den aktuell zur Verfügung stehenden Methoden nicht erreicht. Die regenerative Therapie wird daher vielfach als der nächste Schritt angesehen, um die Symptome der Herzinsuffizienz kausal behandeln zu können. Damit rücken die Mechanismen der körpereigenen Regeneration in das Zentrum des Interesses; zumindest in einem geringen Ausmaß ist die Existenz dieses Phänomens auch im Herzen inzwischen unumstritten.

Auf zellulärer Ebene werden bei der Regeneration des Herzens zwei Ziele angestrebt: die Verbesserung der mikrovaskulären Durchblutung sowie die Entstehung von neuem Muskelgewebe (Dimmeler et al. 2005). Im Gegensatz zu ersten, methodisch noch unausgereiften Beobachtungen wissen wir heute, dass eine Umwandlung von körpereigenen Blutstammzellen in Herzmuskelzellen kaum stattfindet. Die klinisch inzwischen mehrfach erprobte Therapie mit Stammzellen aus dem Knochenmark scheint jedoch die mikrovaskuläre Durchblutung so zu verbessern, dass indirekt auch die Leistung des Herzmuskels verbessert werden kann. Dieser Effekt ist jedoch noch minimal (Schachinger et al. 2006; Wollert et al. 2004). Nächster Meilenstein der Stammzelltherapie ist daher, die Effektivität, neues Muskelgewebe mittels Zelltherapie zu generieren, deutlich zu verbessern. Die regenerative Behandlung ist dabei aktuell in einer sehr spannenden Phase der engen Verknüpfungen

von neuen Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung sowie der parallelen Weiterentwicklung klinisch-therapeutischer Ansätze. Das viel zitierte Konzept „bench-to bedside“ wird aktuell erweitert durch den Fortsatz „back-to-bench“. Dementsprechend verfolgt die Arbeitsgruppe Bergmann verschiedene Projekte im Bereich der Grundlagenforschung, die am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin durchgeführt werden. Diese werden durch klinische Forschungsprojekte der Abteilung für Kardiologie an der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg komplementiert.

Unsere Arbeitsgruppe verfolgt die Idee, die körpereigene Herzmuskelregeneration so zu verstärken, dass eine funktionelle Reparatur des geschädigten Herzmuskels möglich wird. Dabei konzentrieren wir uns auf Signalmoleküle, die die Herzentwicklung in der Embryonalphase steuern. Wir vermuten, dass diese Genschalter auch die Regeneration des adulten Herzmuskels regulieren. Beispielhaft konnten wir durch die Untersuchung des WNT/ $\beta$ -Catenin-Signalweges neue Erkenntnisse zur körpereigenen Regenerationsfähigkeit des Herzmuskels gewinnen. Parallel testen wir in klinischen Pilotstudien neue Ansätze, die über die Verstärkung der endogenen Regeneration eine verbesserte Effektivität der Zelltherapie mit Knochenmarkszellen versprechen.

### II. Herzmuskel-Vorläuferzellen im embryonalen und adulten Herzen

Um eine Neubildung von Herzmuskelgewebe bei Erwachsenen zu erreichen, müssen die komplexen Mechanismen der embryonalen Herzbildung genau verstanden werden. Die Bildung des Herzens im Embryo lässt sich in drei Phasen unterteilen: Zunächst werden Zellen des Mesoderms und der Neuralleiste zu herzspezifischen Vorläuferzellen; anschließend differenzieren diese Zellen zu funktionstüchtigen Herzmuskelzellen; diese bilden dann über

verschiedenen Faltungen und Rotationen die vier Herzkammern. Zunächst untersuchten wir die Hypothese, dass Herzvorläufer-Zellen der ersten embryonalen Phase auch im erwachsenen Herzen existieren. Im nächsten Schritt haben wir dann im adulten Herzen das Wachstum dieser Zellen über den Genschalter  $\beta$ -Catenin verändert. Dies bewirkte einen entscheidenden Effekt auf die Regeneration des Herzgewebes nach Myokardinfarkt, der Rückschlüsse auf die Bedeutung der endogenen Regeneration generell erlaubt.

#### a) Identifikation embryonaler, linksventrikulärer Stammzellen im adulten Herzen

Die erste Phase der Herzentwicklung benötigt die koordinierte Rekrutierung von zwei unterschiedlichen Herzvorläufer-Zellpopulationen, die dem sogenannten ersten oder zweiten Herzfeld entspringen. Die Zellen beider Herzfelder entstammen einer gemeinsamen Vorläufer-Zellpopulation des Mesoderms, sind allerdings für die Bildung unterschiedlicher Strukturen des Herzens verantwortlich. Mit fortschreitender Entwicklung des Organs differenzieren die Zellen des ersten Herzfeldes zu Nkx2.5<sup>POS</sup>-, Tbx5<sup>POS</sup>- und Hand1<sup>POS</sup>-Zellen. Hierbei handelt es sich um charakteristische Markerproteine dieser Zellpopulation, welche den muskelstarken linken Ventrikel bildet, der entscheidend für die Pumpleistung des Herzens ist.

Bis vor Kurzem war nicht bekannt, ob diese Stammzellen im adulten Herzen angesiedelt sind oder von einem anderen Gewebe wie zum Beispiel dem Knochenmark dorthin wandern. Zudem war die Existenz von Vorläuferzellen speziell des linken Ventrikels im erwachsenen Herzen unklar. Über die genetische Markierung von Vorläuferzellen ist es uns gelungen, typische linksventrikuläre Vorläuferzellen auch aus adul-

1 AG Klinische Kardiologie, Max Delbrück Centrum & Charité Campus Buch, Berlin

2 Medizinische Klinik II, Kardiologie, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

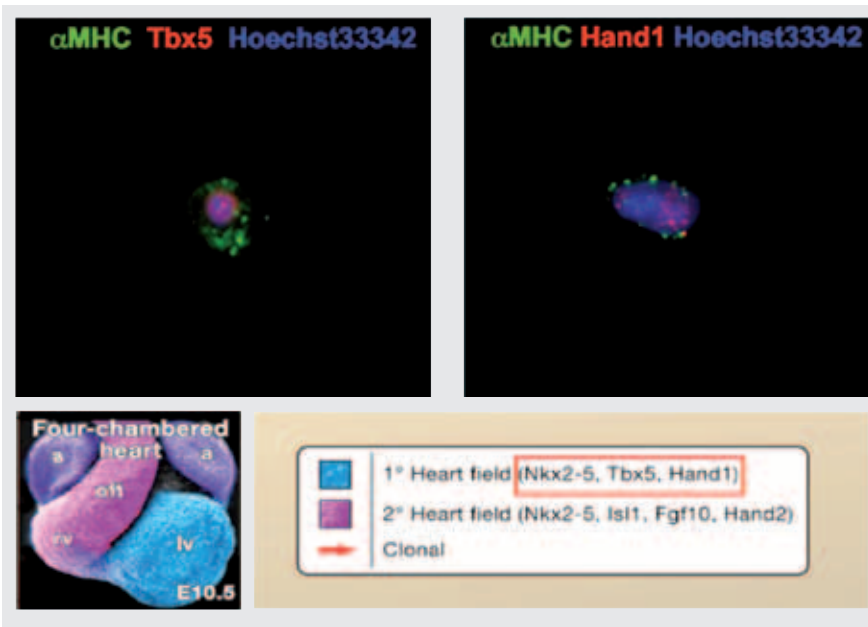


Abbildung 1: Vorläuferzellen des linken Ventrikels mit den Markern Tbx5, Hand1 und  $\alpha$ MHC. Die Hoechst 33342-Färbung markiert den Zellkern. Die Zellen wurden aus der linken Herzkammer von genetisch markierten, adulten Mäusen isoliert. Die Marker sind spezifisch für Vorläuferzellen des ersten Herzfeldes, das den linken Ventrikel (lv, blaue Markierung) sowie Anteile des Herzohres (lila Farbkodierung) bildet.

ten Mauserherzen zu isolieren (Abb. 1). Die unserer Ansicht nach spezifischen Marker von Vorläuferzellen des ersten Herzfeldes sind die Faktoren Tbx5 und Hand1 (Buckingham et al. 2005).

#### b) Rolle des Genschalters $\beta$ -Catenin bei der Myokardregeneration

Als einer der wichtigen molekularen Signalwege der Zelle ist die WNT/ $\beta$ -Catenin-Kaskade auch essentiell an der Steuerung der embryonalen Herzentwicklung beteiligt. Um die Rolle dieses Genschalters im adulten Herzen zu untersuchen, wurden Mäuse mit herzspezifischer  $\beta$ -Catenin-Modulation entwickelt. Echokardiographische Analysen dieser Tiere zeigten, dass die Mäuse mit myokardial abbaugeschütztem und somit stabilisiertem  $\beta$ -Catenin eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion unter Stress aufwiesen. Interessanterweise war im entgegengesetzten Mausmodell mit herzspezifisch reduziertem  $\beta$ -Catenin eine moderate Hypertrophie des Herzmuskels ohne Verlust der Pumpfunktion zu beobachten (Baurand et al. 2007). Aus diesem Befund ließ sich ableiten, dass die myokardiale Inhibition von  $\beta$ -Catenin für die adaptive Form der Herzhypertrophie, welche mit Erhalt der systolischen Pumpfunktion verbunden ist, notwendig ist.

Zunächst war allerdings der Mechanismus dieser Reparatur des Herzmuskels durch vermindertes  $\beta$ -Catenin unklar. Daher wurden im nächsten Schritt genetisch veränderte Mäuse mit herzspezifisch reduziertem  $\beta$ -Catenin nach experimentellem Infarkt untersucht. Eine semi-automatische Auswertung zeigte in der Infarkt Narbe eine signifikante Zunahme kleiner TroponinT<sup>POS</sup>-Herzmuskelzellen in den  $\beta$ -Catenin-verminderten Mäusen, insbesondere in den Bereichen der Innen- und Außenwand (Abb. 2). TroponinT ist als charakteristisches Strukturprotein von Herzmuskelzellen bekannt.

In diesem Bereich (Endokard, Epikard) lässt sich durch immunhistologische Untersuchungen des Herzens schon basal die Existenz von herzspezifischen Stammzellen nachweisen: Zellen negativ auf TroponinT, aber positiv für den kardialen Transkriptionsfaktor GATA4 mit einem Zytoplasma-zu-Nukleus-Verhältnis von nahezu 1 sind hier angesiedelt. Als neuen, bisher nicht be-

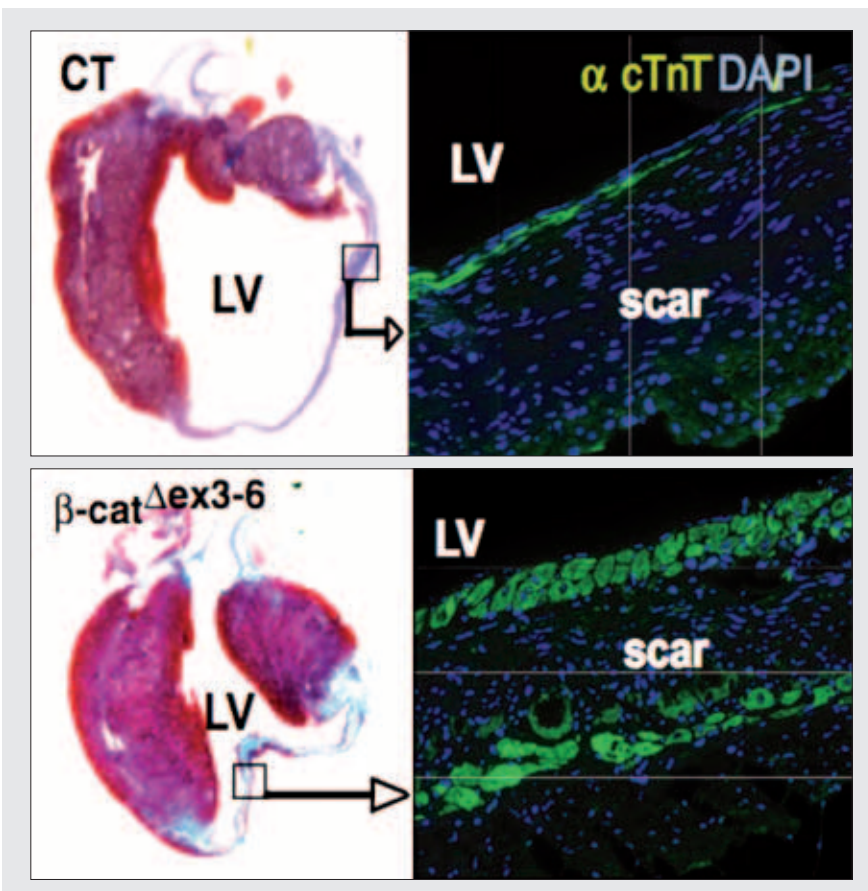


Abbildung 2: Veränderung der Infarkt Narbe 4 Wochen nach Infarkt in genetisch veränderten Mäusen mit  $\beta$ -Catenin-Reduktion. Deutliche Zunahme kleiner TroponinT<sup>POS</sup> Herzmuskelzellen ( $\alpha$ cTnT, grün) in der Innen- und Außenschicht der Infarkt Narbe bei Tieren mit herzspezifischer Verminderung von  $\beta$ -Catenin (unten) im Vergleich zu Kontrolltieren (oben) (Zelarayan et al. 2008).

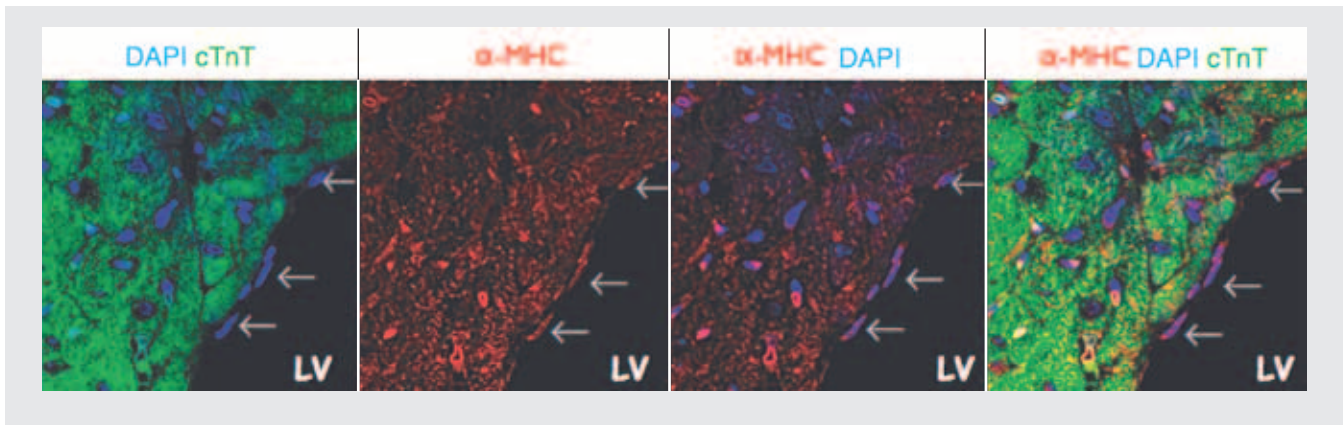


Abbildung 3: Nachweis von Herzstammzellen ( $\alpha\text{MHC}^{\text{pos}}$ ,  $\text{cTnT}^{\text{neg}}$ ) im Bereich des Endokards (LV: linker Ventrikel). Diese Zellen befinden sich in dem Bereich, in dem nach Schädigung durch Infarkt eine Regeneration beobachtet wird (Abb. 2).

kannten Marker, fanden wir in diesen Zellen die Aktivierung des herzspezifischen Strukturproteins  $\alpha\text{MHC}$  schon ohne zusätzliche Aktivierung durch einen Stress-Stimulus (Abb. 3) (Zelaryan et al. 2008).

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass eine Sub-Population von kardialen Vorläuferzellen („Stammzellen“) nach Verminderung von  $\beta$ -Catenin eine verbesserte Regeneration des Herzmuskels erlaubt. Dies ist der Situation in der embryonalen Entwicklung des Herzens tatsächlich sehr ähnlich: Hier wird durch Unterdrückung von  $\beta$ -Catenin die Differenzierung von Herzmuskelzellen aus den Vorläuferzellen des ersten Herzfeldes initiiert (Tzahor, 2007). Zusätzliche Experimente beweisen, dass auch im adulten Herzen die verbesserte Regeneration nach Unterdrückung von  $\beta$ -Catenin nicht durch eine Vermehrung der Zellen erreicht wird, sondern über eine gesteigerte Differenzierung von Stammzellen zu Herzmuskelzellen. Dieser Aspekt erfordert weitere Untersuchungen, da die aktuelle Zelltherapie vor allem von der Hypothese ausgeht, dass ein Mangel an Herzmuskelvorläufer-Zellen die fehlende Regeneration dieses Organs erklärt.

Im nächsten Schritt war nun die Frage zu klären, ob die geringe Vermehrung von Herzmuskelzellen in der Infarkt Narbe (Abb. 2) ausreicht, um die Pumpfunktion des Herzmuskels zu verbessern. Um diese Frage zu klären, wurde wie bei der Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz die Echokardiographie eingesetzt. Die Bestimmung der Pumpfunktion per Ultraschall zeigte tatsächlich vier Wochen nach Infarkt eine weiterhin verminderte, aber signifikant bessere Pumpfunktion der Tie-

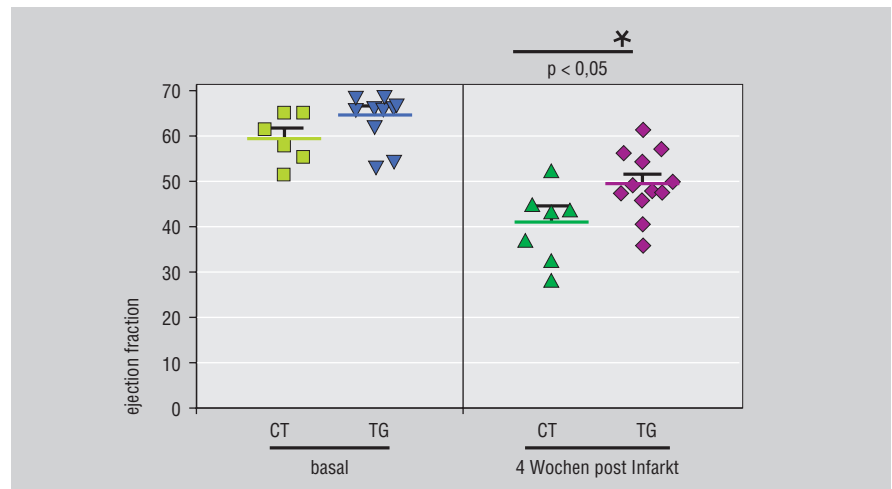


Abbildung 4: Messung der Auswurfleistung (ejection fraction, EF) vor und 4 Wochen nach Infarkt. Transgene Tiere mit herzspezifisch vermindertem  $\beta$ -Catenin weisen 4 Wochen nach Infarkt eine signifikant bessere Pumpfunktion auf.

re mit Unterdrückung des  $\beta$ -Catenins im Vergleich zu Kontrolltieren (Abb 4). Weitere Untersuchungen deuten darauf hin, dass dies vor allem durch eine verbesserte Abheilung der Infarkt Narbe erreicht wurde: In Kontrolltieren verschlechterte sich die Pumpfunktion des Herzens auch nach dem initialen Ereignis über mehrere Wochen. Dieser Prozess wird durch die Muskelregeneration im Bereich der Infarkt Narbe bei  $\beta$ -Catenin-verminderten Tieren offensichtlich unterdrückt.

Zusammenfassend deuten diese Daten auf eine körpereigene Regenerationsfähigkeit des Herzmuskelgewebes hin. Vorläuferzellen des Herzmuskels, die sich in bestimmten Bereichen des gesunden Herzens befinden und den linksventrikulären Herzstammzellen des Embryos sehr ähn-

lich – wenn nicht identisch – sind, differenzieren nach Infarkt und Veränderung des Genschalters  $\beta$ -Catenin zu funktionell aktiven Herzmuskelzellen.

### III. Klinische Ansätze der kardialen, regenerativen Therapie

Der Nachweis der körpereigenen Regenerationsfähigkeit des Herzens auch bei Säugtieren wirft die Frage auf, inwieweit sich dieser Prozess therapeutisch so verstärken lässt, dass eine symptomatische Herzschwäche korrigiert werden kann. Eine Reihe von klinischen Studien sowohl aus Deutschland als auch anderen europäischen Ländern hat bisher vor allem gezeigt, dass die Behandlung von Patienten mit chronischer oder akuter Herzschwäche aufgrund von Durchblutungsstörun-

gen mit Knochenmarkszellen sicher ist. Die Effektivität ist zwischen den Studien sehr unterschiedlich. Die Mehrzahl der Studien findet mit der aktuellen Therapieform durch Gabe von Zellen über die Herzkranzgefäße keinen signifikanten therapeutischen Nutzen bezüglich der globalen Herzpumpfunktion. Daher konzentrieren sich viele Arbeitsgruppen jetzt auf die Verbesserung der Effektivität dieser

Therapie: einerseits durch Verwendung spezifischerer Zellen, zum anderen durch effektivere Methoden der Zuführung der Zellen. Letzteres kann durch die kathetergestützte Injektion der Zellen direkt in den Herzmuskel erreicht werden. Die klinische Arbeitsgruppe an der Asklepios Klinik St. Georg hat diese Technik zunächst auf ihre Machbarkeit untersucht, in aktuellen Studien wird die Effektivität überprüft.

#### a) Elektrisches Mapping und direkte Zellinjektion des linken Ventrikels bei ischämischer Herzinsuffizienz

Für die Gabe von Knochenmarks-Stammzellen direkt in den Herzmuskel wird im ersten Schritt erfasst, welche Gebiete der linken Herzkammer noch elektrisch aktiv sind. Für diese exakte Evaluierung von Größe und Schweregrad des Infarktes wird eine Art „Landkarte“ des Herzens erstellt. Dazu wird das sog. NOGA™-System (Biologics Delivery Systems, BDS) eingesetzt. Die Kartierung des ischämischen Areals des Patienten erfolgt minimalinvasiv mithilfe eines Spezialkatheters, der durch einen Zugang in der Leistenarterie bis in die linke Herzkammer vorgeschoben wird. Durch manuelle Bewegung des Katheters wird die linke Herzkammer an ca. 150 Punkten abgetastet, eine Magnetfeldortung erlaubt dabei die exakte Positionsbestimmung der Katheterspitze. Auf diese Weise erfolgt zunächst die exakte Vermessung der elektromechanischen Aktivität des linken Herzmuskels (das „Mapping“). Die „Landkarte“ erlaubt dann die Einteilung des Herzmuskels in drei Bereiche: dem elektrisch inaktiven Narbenbereich, der elektrisch noch teilweise aktiven „Randzone“ sowie dem gesunden Muskelbereich. Das System erlaubt dann mithilfe eines weiteren speziellen Katheters, der eine dünne Injektionskanüle enthält, die Gabe der Stammzellen insbesondere in den Narbenrandbereich.

#### b) Klinische Ergebnisse der kathetergestützten, intramyokardialen Zellinjektion

Auf der Grundlage vorangegangener tierexperimenteller Befunde an Schweinen wurde ein klinisches Pilotprojekt für die Stammzelltransplantation bei 20 Infarkt-patienten durchgeführt. Patienten mit einer eingeschränkten Pumpfunktion (EF <45%) trotz erfolgreicher interventioneller Revaskularisierung in einer Messung 5–7 Tage nach Infarkt wurden mittels NOGA-Technik einer autologen Zelltherapie in der kardiologischen Abteilung der Asklepios Klinik St. Georg zugeführt. Die Patienten wurden bezüglich klinischer und echokardiographischer Messwerte für 6 Monate nachverfolgt. Die Gewinnung des Knochenmarks, die Separation der zu transplantierenden Zellen und deren Injektion in den Randbereich des minderdurchbluteten Areals wird in diesem Pro-

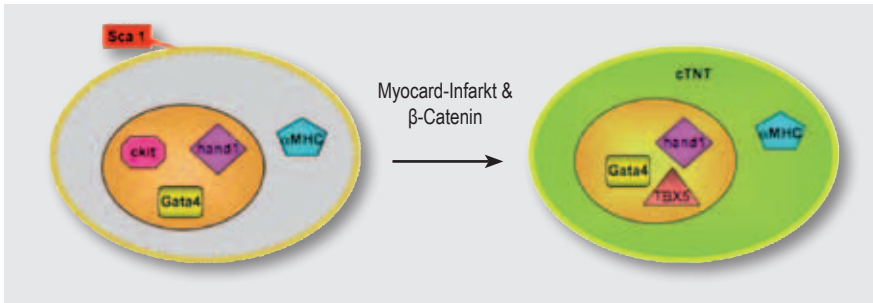


Abbildung 5: Schematische Darstellung von linksventrikulären Herzstammzellen des adulten Herzens. Nach Infarkt und mit Unterdrückung von  $\beta$ -Catenin werden die Zellen zu Troponin-positiven Herzmuskelzellen.

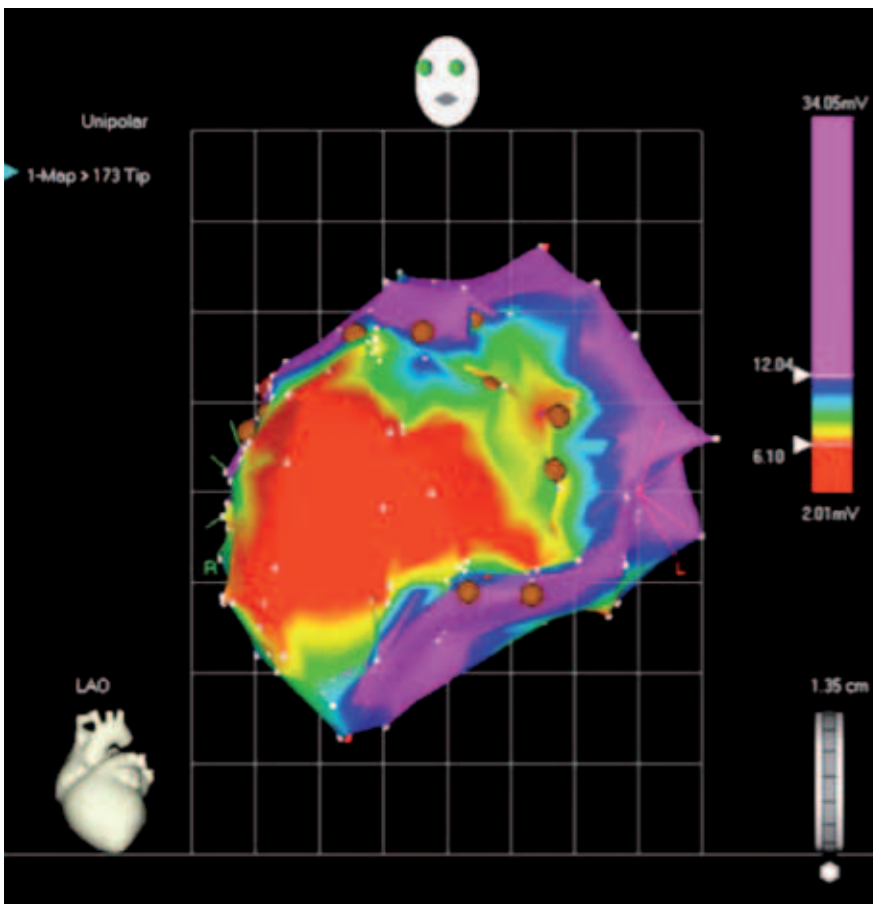


Abbildung 6: Darstellung einer linksventrikulären Karte bei einem Patienten nach Vorderwandinfarkt: Rot: Narbenareal mit einer unipolaren elektrischen Aktivität < 6mV; Violett: gesundes Myokard mit einer unipolar gemessenen Aktivität > 12mV; farblich gelb/grün/blau: Narben-Randzone.

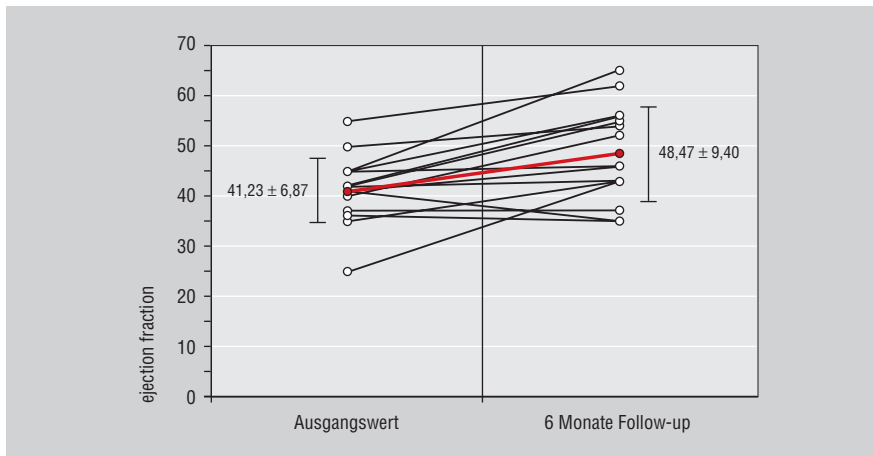


Abbildung 7: Veränderung der Ejektionsfraktion über 6 Monate nach intramyokardialer Zelltherapie mittels NOGA-Technik in 20 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Krause et al. 2009).

tokoll in einer Sitzung durchgeführt. Durch Einsatz des oben beschriebenen, computergestützten Mappings sowie der Injektionssysteme konnte eine zielgenaue intramyokardiale Injektion in den Narbenrandbereich durchgeführt werden. Die Knochenmarks-Zellseparation verläuft zeitlich parallel zu dem NOGA-Mapping in einem geschlossenen System. Hierzu wurde die „SPECTRA therapeutic platform“ (Gambro BCT, USA), die normalerweise zur Durchführung von Peripherblut-Apherese eingesetzt wird, für die Auftrennung kleiner Mengen von Knochenmark modifiziert und optimiert. Dieses spezielle, in unserer Abteilung entwickelte Verfahren ist mittlerweile patentrechtlich geschützt (Deutsches Patent- und Markenamt, Nr. 102006031872). Die inzwischen abgeschlossene und veröffentlichte Studie konnte die Sicherheit und Machbarkeit der direkten intramyokardialen Transplantation von Progenitorzellen nachweisen (Krause et al. 2009). Die Patienten zeigten eine Verbesserung der Pumpfunktion über die beobachteten 6 Monate. Dies ist bemerkenswert, da die Ausgangsmessung außerhalb der Phase des myokardialen „stunning“ nach Infarkt und Revaskularisierung erfolgte (Abb. 7). Die Effektivität dieser Therapie wird sich aber erst in der jetzt begonnenen, kontrollierten Studie zeigen: hier werden pro Gruppe 25 Patienten eingeschlossen. Weitere Studienansätze mit mesenchymalen Zellen sowie dem randomisierten Vergleich der intrakoronaren mit der intramyokardialen Therapie sind in Vorbereitung.

#### IV. Zusammenfassung

Die aktuelle Therapie der Herzinsuffizienz kann zwar die Symptome lindern und das Voranschreiten der Erkrankung verzögern, bisher ist es jedoch nicht möglich, die zugrunde liegende Einschränkung der Pumpfunktion kausal zu beheben. Regenerative Ansätze sind hier notwendig. Erste größere klinische Studien mit der Gabe von Stammzellen aus dem Knochenmark in die Herzkranzgefäße weisen diese Therapie als sicher, aber bisher wenig effektiv aus. Um die Mechanismen einer möglichen myokardialen Regeneration besser zu verstehen, hat die Arbeitsgruppe Bergmann untersucht, ob sich im adulten Herz neue Herzmuskelzellen nach den gleichen Prinzipien wie in der embryonalen Herzentwicklung neu bilden. Diese Hypothese konnte zum Teil bestätigt werden. Interessanterweise war die Verstärkung der körpereigenen Regeneration im Tierversuch sogar ausreichend, um auch das Überleben nach Herzinfarkt sowie die Pumpfunktion des geschädigten Herzens wieder deutlich zu verbessern. Es ist noch unklar, wieweit diese Erkenntnis auch auf den Menschen übertragen werden kann.

Im klinischen Bereich ist möglicherweise die Gabe von Herzstammzellen direkt in den Herzmuskel notwendig; aber auch die Anregung der endogenen Regeneration durch Wachstumsfaktoren oder Knochenmarkszellen ist ein potenziell effektiver Ansatz. Solch eine Therapie ist mit der sogenannten „NOGA-Technik“ möglich, bei der nach elektromechanischer Kartierung des geschädigten Herzmuskels eine Injek-

tion gezielt in die Randzone des Infarkt-narbenareals erfolgt. Diese Therapie ist bei Einsatz von konzentrierten mononukleären Zellen aus dem Knochenmark sicher; die Effektivität wird in laufenden Studien untersucht.

Zusammenfassend sind die aktuellen Erkenntnisse um die Regenerationsfähigkeit des Herzmuskels sehr viel versprechend, um auf diesem Wege eine verbesserte klinische Therapie herzinsuffizienter Patienten zu entwickeln. Aktuell sind diese Therapieformen jedoch noch im Stadium der klinischen Entwicklung. Es ist noch nicht absehbar, wann und in welcher Form eine derartige Therapie tatsächlich Eingang in die Routineversorgung finden wird.

#### Literatur

- Baurand A, Zelarayan L, Betney R, Gehrke C, Dunger S, Noack C, Busjahn A, Huelsken J, Taketo MM, Birchmeier W, Dietz R, and Bergmann MW (2007) Beta-catenin downregulation is required for adaptive cardiac remodeling. *Circ Res* 100, 1353-1362.
- Buckingham M, Meilhac S, and Zaffran S (2005) Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nature reviews* 6, 826-835.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, and Zamorano JL (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29, 2388-2442.
- Dimmeler S, Zeiher AM, and Schneider MD (2005) Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J Clin Invest* 115, 572-583.
- Krause K, Jaquet K, Schneider C, Haupt S, Lioznov MV, Otte KM, and Kuck KH (2009) Percutaneous intramyocardial stem cell injection in patients with acute myocardial infarction: first-in-man study. *Heart* 95, 1145-1152.
- Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, Yu J, Corti R, Mathey DG, Hamm CW, Suselbeck T, Assmus B, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM, and the R-AMII (2006) Intracoronary Bone Marrow-Derived Progenitor Cells in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 355, 1210-1221.
- Tzahor E (2007) Wnt/beta-catenin signaling and cardiogenesis: timing does matter. *Dev Cell* 13, 10-13.

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, Fichtner S, Korte T, Hornig B, Messinger D, Arseniev L, Hertenstein B, Ganser A, and Drexler H (2004) Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 364, 141-148.

Zelarayan L, Noack C, Sekkali B, Kmecova J, Gehrke C, Renger A, Zafriou MP, Nagel Rvd, Dietz R, Windt Ljd, Balligand J-L, and Bergmann MW (2008) beta-catenin downregulation attenuates ischemic cardiac remodeling through enhanced resident precursor cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 19762-19767.

#### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Martin W. Bergmann  
Ltd. Oberarzt der II. Med. Abteilung, Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. K.-H. Kuck  
Asklepios Klinik St. Georg  
Lohmühlenstraße 5  
D-20099 Hamburg  
Tel.: +49 (0) 40 181885-2450 / -2305  
Fax: +49 (0) 40 181885-4444  
Mobil: + 49 (0) 175-2052566  
dobergmann@mac.com

## Wie sich Stammzellen ins Herz locken lassen

### Rostocker Forschung für kardiale Stammzelltherapie ausgezeichnet

Gleich zwei Rostocker Ärzte sind am Wochenende von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) mit Preisen für ihre wissenschaftliche Arbeit zum Thema Stammzell-Zielwanderung ausgezeichnet worden: Dr. Christian Klopsch erhielt den Wissenschaftspreis der Ulrich-Karsten-Stiftung für seine Doktorarbeit, in der er untersuchte, inwiefern die Gabe von Erythropoetin (auch als Dopingmittel EPO bekannt) Stammzellen aus dem Knochenmark dazu anregt, sich in das infarktgeschädigte Herz zu begeben. Dr. Peter Donndorf bekam den Nachwuchspreis der DGTHG für seine Doktorarbeit, in der er sich mehr grundlegend mit der Frage befasste, welche Enzyme und Signalmoleküle die Zielwanderung von Knochenmark-Stammzellen hin zu einem entzündlich veränderten Gewebe beeinflussen.

Der Wissenschaftspreis der Ulrich-Karsten-Stiftung wird alle zwei Jahre an junge Wissenschaftler vergeben, die bereits hervorragende wissenschaftliche Arbeiten im Bereich Herz- und Kreislauferkrankungen vorgelegt haben und in ihren Fachgebieten weiterforschen wollen. Mit dem Nachwuchspreis zeichnet die DGHTG jährlich experimentelle und klinisch relevante Promotionsarbeiten der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie aus. Die Preise wurden am Sonntag, 14. Februar, anlässlich der Jahrestagung der DGHTG in Stuttgart verliehen.

Dass körpereigene Stammzellen ein durch Infarkt geschädigtes Herz heilen helfen, ist bekannt. Die bisherigen klinischen Studien zu dieser Therapie nutzen dafür Stammzellen des Patienten, die ihm aus dem Knochenmark, in der Regel am Beckenkamm, entnommen werden. Diese Stammzellen werden dann direkt per Injektion oder über einen Herzkatheter zum geschädigten Herzmuskelgewebe geleitet. Die Möglichkeit, die Stammzellen dazu anzuregen, selbst vermehrt in Richtung Herz zu wandern, wenn sie dort zur Regeneration geschädigten Gewebes gebraucht werden, wäre für die Patienten auf jeden Fall angenehmer. Dr. Christian Klopsch konnte in seinen Studien an Ratten nachweisen, dass sich nach einer Injektion von EPO ins infarktgeschädigte Herz vermehrt bestimmte Stammzellen dort nachweisen lassen. Dies führt zu einer deutlichen Verbesserung der Herzfunktion, außerdem lässt sich die Bildung von neuem Gewebe beobachten. Die Analyse verschiedener Organe der Versuchstiere gaben keinerlei sichtbare Hinweis auf schädliche Nebenwirkungen der Behandlung, wie beispielsweise Thrombosen.

Dr. Peter Donndorf hingegen beobachtete im Rahmen seiner Promotion das Verhalten von injizierten Knochenmark-

Stammzellen im Gefäßsystem der Maus mit Hilfe eines sog. Intravitalmikroskops unter verschiedenen Bedingungen. Im Fokus seiner Aufmerksamkeit stand dabei das Enzym eNOS (endotheliale Stickoxidsynthase). Dabei konnte er nachweisen, dass dieses Enzym eine besondere Bedeutung bei der Interaktion von Stammzellen mit den Zellen der Gefäßwand hat und damit auch einen entscheidenden Einfluss auf die erfolgreiche Zielwanderung von Stammzellen in entzündlich verändertes Gewebe.

Beide Ärzte arbeiten an der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität Rostock. Der 26-jährige Christian Klopsch hat dort im Januar seine Promotion erfolgreich abgeschlossen und ist derzeit in der Facharztausbildung, Peter Donndorf (28) hat bereits 2009 promoviert und ist als Prüfarzt auch in der klinischen Forschung aktiv. Der Direktor der Herzchirurgie, Prof. Dr. Gustav Steinhoff, ist stolz auf seinen wissenschaftlichen Nachwuchs: „Bereits im letzten Jahr ist eine unserer Ärztinnen mit dem Nachwuchspreis der DGHTG ausgezeichnet worden. Das zeigt, dass Rostock gerade auf dem Gebiet der kardialen Stammzellforschung in Deutschland ganz oben dabei ist.“



v.l.n.r.: Dr. Gerhard Fempell (Vertreter der Ulrich-Karsten-Stiftung), Dr. Peter Donndorf, Dr. Christian Klopsch  
Foto: Thomas Merz ([www.merz-foto.de](http://www.merz-foto.de))

## Osbone® eine neue, synthetische Biokeramik für den Knochenersatz

Fabian Peters<sup>1</sup>, Anne Bernhardt<sup>2</sup>,  
Anja Lode<sup>2</sup>, Michael Gelinsky<sup>2</sup>

### Einleitung

Die Anzahl der knochenaugmentativen Maßnahmen hat in den letzten Jahren nicht nur in der zahnärztlichen Chirurgie deutlich zugenommen, sodass der Knochenersatz einen hohen Stellenwert in vielen medizinischen Disziplinen erlangt hat. Körperfremde Materialien, die in diesem Zusammenhang zur Anwendung kommen, werden stets unter dem Aspekt der reizlosen Integration im Knochen bewertet. Dabei werden in den meisten Fällen Substrate verwendet, die das Hartgewebe vorübergehend oder dauerhaft ersetzen.

Bislang gelten autogene Transplantate als der „goldene Standard“ für den Gewebeerersatz, wobei der Nachteil eines Zweiteingriffs und die damit erhöhte Belastung des Patienten limitierende Faktoren darstellen. Ferner ist die benötigte Menge vom autogenen Knochen nicht immer vorhanden, sodass der Wunsch nach einem Knochenersatz- oder Knochenaufbausubstrat gerade in der ambulanten Therapie verständlich ist. In den vergangenen Jahren wurden erhebliche Fortschritte in der Entwicklung bzw. Herstellung von Knochenersatzmaterialien gemacht, welche im großen Umfang die an diese Stoffe gestellten Anforderungen erfüllen, sodass ihr klinischer Einsatz gerechtfertigt erscheint. Aus den Erfahrungen mit diesen Materialien kann die Schlussfolgerung abgeleitet werden, dass Füllungen kleinerer Knochendefekte mit diesen synthetischen Substraten allein oder auch in Verbindung mit autogenen Knochentransplantaten zu ebenso günstigen Ergebnissen führen wie die Transplantation des autogenen Knochens allein. Die Anzahl der angebotenen Produkte ist sehr umfangreich, sodass jeder Operateur eine Auswahl von Präparaten treffen muss, mit denen er Augmentationsmaßnahmen vornehmen wird.

Der Einsatz von autogenen oder allogenen (von anderen Menschen) und xenogenen (von Tieren) vorbehandelten – dezellulari-

sierten und proteinfreien – Knochen stellt aufgrund der Materialeigenschaften und der Mikrostruktur des Materials für den Operateur eine relativ sichere Möglichkeit einer Behandlung von Knochendefekten dar. Eine interkonnektierende Mikroporosität, welche die natürliche Knochenstruktur imitiert, erlaubt ein Einsprossen von vaskulären Strukturen in solch ein Material, das im Allgemeinen als eine Zubereitung von Partikeln von der Korngröße von 0,5 bis 3 mm Durchmesser vorliegt. Allogene Knochenersatzstoffe bergen aufgrund ihrer biologischen Herkunft gewisse Risiken hinsichtlich einer möglichen Übertragung von Krankheitserregern oder wegen einer möglichen Sensibilisierung gegen Fremdeiweiße, sodass in der Anwendung trotz der weitestgehend, aber letztendlich nicht völlig ausschließenden Kontamination oder Krankheitsübertragung zunehmend Zurückhaltung geübt wird. Die gleiche Problematik betrifft xenogene Knochenzubereitungen.

Synthetische Materialien sind dagegen völlig frei von einer Kontaminations- und Allergisierungsproblematik und sind seit vielen Jahren als Knochenersatz (z. B. als Hydroxylapatitkeramiken  $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ ) in der Zahnmedizin bekannt, wobei deren physikalisch-chemische Eigenschaften unterschiedliche biologische Reaktionen und Integrationsverhalten im Knochen bedingen.

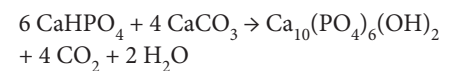
Ziel der hier vorgestellten Untersuchung war, die In-vitro-Biokompatibilität eines nach den aktuellen Erkenntnissen der optimalen Materialeigenschaften entwickelten und rein synthetisch hergestellten Knochenersatzmaterials mit humanen Osteoblasten zu untersuchen. Hierbei sollten vor allem Erkenntnisse zur initialen Adhäsion der Zellen sowie zu ihrer Proliferation und osteogenen Differenzierung auf dem Material gewonnen werden.

### Material und Methodik

#### 1. Herstellung

Das neue Knochenersatzmaterial Osbone® wurde unter der Maßgabe entwickelt, die spongiöse Knochenstruktur möglichst genau nachzuahmen, um dem Organismus bestmögliche Strukturen zur Osseointegration zu bieten. Ältere Knochenersatzmaterialien aus Hydroxylapatit, der schwerlöslichen Phase des Calciumphosphat-Systems, wiesen eine geringere Porosität und demnach größere Bereiche mit dichter Keramik auf. Dieses führte in der Vergangenheit bei diesen Materialien zu erheblich dichteren und festeren Bereichen im Augmentationsgebiet, die bei der Bohrung zur Vorbereitung einer Implantatinsertion zu Komplikationen führen konnten. Daher war eine hohe Porosität mit trabekulärer Struktur gefordert, um die Menge an Fremdmaterial pro Knochendefekt zu minimieren.

Hydroxylapatit wurde in einem thermischen Sinterprozess bei 1000 °C aus Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat (Merck p.a.) gemäß folgender Reaktionsgleichung hergestellt:



Das Material wurde auf eine durchschnittliche Korngröße von ca. 1–3 µm vermahlen. Durch die Einmischung von ca. 65 Gew.-% dieses Materials in eine wässrige Lösung wurde ein Schlicker erzeugt, der thixotrope Eigenschaften aufweist.

Die retikulierten Schwämme, welche als Matrix dienen, wurden vom Hersteller folgendermaßen hergestellt: Polyurethanschaum (PU) wird mit Knallgas (Mischung aus zwei Teilen Wasserstoff und einem Teil Sauerstoff) geschäumt. Wird

<sup>1</sup> Curasan AG, Lindigstraße 4, D-63801 Kleinostheim  
<sup>2</sup> Institut für Werkstoffwissenschaft und Max-Bergmann-Zentrum für Biomaterialien, Technische Universität Dresden, Budapester Str. 27, 01069 Dresden

nach erfolgter Schäumung das Knallgas entzündet, so zerplatzen die Wände der Schaumblasen, nur die Stege bleiben zurück. So erhält man einen sehr stark interkonnektierend-makroporösen Kunststoffschäum. Dieses Verfahren, das sogenannte Schwartzwalder-Verfahren, ist in den 1960er Jahren entwickelt worden. Die offenzelligen Schwämme weisen eine hohe Regelmäßigkeit der Porenstruktur auf. Die Porengröße wird in „pores per inch“ (ppi) berechnet. Angaben zu den Porenweiten, die aufgrund der offenzelligen Struktur eher als Stegabstände bezeichnet werden sollten, gibt Tabelle 1.

Poren per Inch (ppi)	Durchmesser [ $\mu\text{m}$ ]
35	1100
45	1000
65	800
80	500

Der keramische Schlicker wurde in das Material eingeknetet. Dabei musste darauf geachtet werden, dass die Poren nicht durch zu viel Feststoff verschlossen werden, was vereinzelt geschehen kann. Abbildung 1 zeigt beschlickerte Schwämme, die neben rechteckigen Platten auch in anderen Geometrien (Würfel, Zylinder) erhältlich sind.

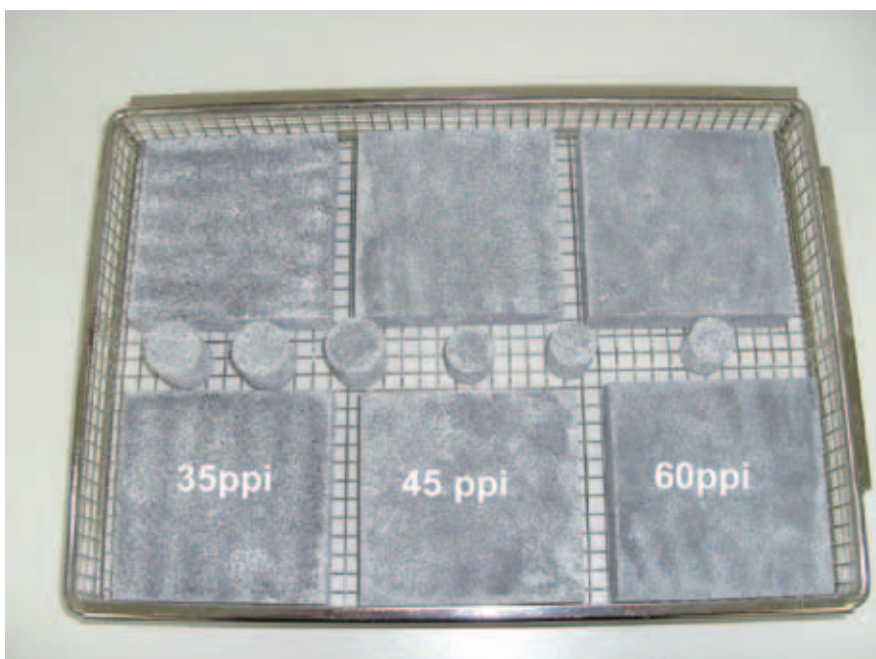


Abbildung 1: Beschlickerte offenzellige PU-Schwämme mit verschiedenen Porenweiten.

Durch einen thermischen Sinterprozess verbrennt der offenzellige PU-Schwamm rückstandslos, die Flüssigkeit des Schlickers verdunstet und die Keramikpartikel versintern miteinander. Zurück bleibt eine reine HA-Keramik in der Gestalt des Schwammes und mit ebendieser offenzelligen Porosität. Beim Sintern erfolgt ein Schrumpfungsprozess von 40–45 % in allen Raumrichtungen, sodass die Porengröße bei den ehemals 80-ppi-Schwämmen nunmehr 250–300  $\mu\text{m}$  beträgt, bei den 45-ppi-Schwämmen ca. 400–450  $\mu\text{m}$ .

Die quaderförmigen Rohlinge wurden zu Granula zerkleinert, die eine knochenähnliche offenzellige spongiöse Struktur aufwies. Die Granula wurden mittels einer Siebmaschine (Analysette 2, Fritsch, Idar-Oberstein) in die handelsüblichen Korngrößen 250–1000  $\mu\text{m}$  und 1000–2000  $\mu\text{m}$  klassiert.

## 2. $\mu$ -CT-Aufnahmen und Porositätsmessungen

Zur Ermittlung der Porengrößenverteilung und der Stegbreiten sowie zur Visualisierung des Innenlebens der Granulatschüttungen wurde ein Mikro-CT 42 der Firma SCANCO Medical AG, Schweiz verwendet. Mittels der Auswertesoftware  $\mu$ -CT40-80 Version 4.05de können die Porengrößen und Stegbreiten vermessen werden.

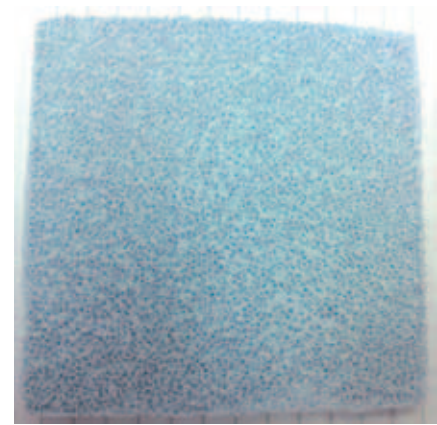


Abbildung 2: Osbone® Formteil vor dem Zerkleinern.

Die Gesamtporosität wurde nach Ermittlung der Schüttdichten aus der theoretischen Dichte von Hydroxylapatit ( $3,16 \text{ g/cm}^3$ ) berechnet.

## 3. Zellkulturuntersuchungen

### 3.1 Zellbesiedlung

SaOS-2-Zellen (ATCC 243, DSMZ, Braunschweig, Deutschland) wurden in McCoy's 5A Medium (Biochrom, Berlin, Deutschland), unter Zusatz von 15 % fetalem Kälberserum (FCS), 10 U/ml Penicillin, 100  $\mu\text{g/ml}$  Streptomycin und 2 mM Glutamin (alles von Biochrom) bei 37°C und 5 %  $\text{CO}_2$  expandiert.

Von Osbone®-Granulat der Korngröße 1–2 mm wurden 28 Proben von jeweils 0,120  $\text{cm}^3$  mit je  $1,6 \times 10^5$  SaOS-2-Zellen in 600  $\mu\text{l}$  Zellkulturmedium besiedelt. Die Besiedlung aller Proben erfolgte kombiniert im Zellkulturflachröhrchen (Biochrom). Einen Tag nach der Besiedlung wurden die Proben in 96-well Zellkulturplatten umgesetzt bzw. die Proben für den Zeitpunkt d1 entnommen. Nach weiterer Kultivierung über 7, 14, 21 bzw. 28 d unter Zusatz von 5 mM  $\beta$ -Glycerophosphat und 0,05 mM Ascorbinsäure-2-phosphat (beides von Sigma, Taufkirchen, Deutschland) wurden weitere Proben entnommen und für Mikroskopie sowie Zellzahl- und Enzymaktivitätsbestimmung präpariert.

### 3.2 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Die zellbesiedelten Granulate wurden zweimal mit PBS gewaschen und für 60 min mit 2 % Glutaraldehyd (Sigma) in PBS fixiert. Nach Waschen mit destilliertem Wasser wurden die Proben in einer aufsteigenden Ethanolreihe entwässert und Kritisch-

Punkt getrocknet (CPD 030, BAL-TEC, Liechtenstein). Die Proben wurden auf REM-Träger aufgeklebt und mit Gold bedampft. REM-Untersuchungen wurden an einem Philips XL 30/ESEM im REM-Modus durchgeführt.

3.3 Messung der Aktivität von Laktatdehydrogenase (LDH) und alkalischer Phosphatase (ALP), Bestimmung des DNA-Gehalts

Pro Entnahmezeitpunkt (d1, 7, 14, 21, 28) wurden fünf zellbesiedelte Granulatportionen mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen, und bei 80°C eingefroren. Zur Analyse wurden die Proben für 20 min auf Eis angetaut, und mit 1% Triton X-100 in PBS für 50 min auf Eis lysiert. Während der Zellyse wurde jede Probe für 10 s einer Ultraschallbehandlung ausgesetzt (Ultraschallprozessor UP 100H, Dr. Hielscher GmbH, Teltow, Deutschland). Pro Probe wurde ein Aliquot des Zellysats mit ALP-Substratpuffer (1 mg/ml p-Nitrophenylphosphat (Sigma), 0,1 M Diethanolamin, 1% Triton X-100 (pH 9,8), 1 mM  $MgCl_2$ ) vermischt und für 10 min bei 37°C inkubiert. Nach Abstoppen der Enzymreaktion mit 1 M NaOH wurde der Reaktionsansatz bei 16000 g für 10 min zentrifugiert. Die Überstände wurden in Mikrottestplatten pipettiert und die Absorption wurde bei 405 nm mittels eines Mikrottestplattenlesers (Spectra fluor plus, Tecan, Crailsheim, Deutschland) bestimmt. Eine Kalibriergerade wurde mit p-Nitrophenol verschiedener Konzentrationen erstellt.

Ein weiteres Aliquot des selben Zellysats wurde in einer Mikrottestplatte mit LDH-Reaktionspuffer (Cytotox96 Kit, Promega, Madison, USA) vermischt und 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Abstoppen der Enzymreaktion mit 1 N Essigsäure wurde die Absorption der Proben bei 492 nm bestimmt. Die LDH-Aktivität einer Reihe von Zellysaten unterschiedlicher Zellzahl wurde ebenfalls bestimmt und zur Ermittlung der Zellzahlen in den Lysaten herangezogen.

Picogreen ds DNA quantitation reagent (Molecular Probes, Eugene, USA) wurde 1:800 mit TE buffer (= 10 mM TRIS und 1 mM EDTA) verdünnt, in einer schwarzen Mikrottestplatte (Nunc, Wiesbaden, Deutschland) mit einem weiteren Aliquot des Zellysats versetzt und 5 min im Dunkeln inkubiert. Die Intensität der Fluores-

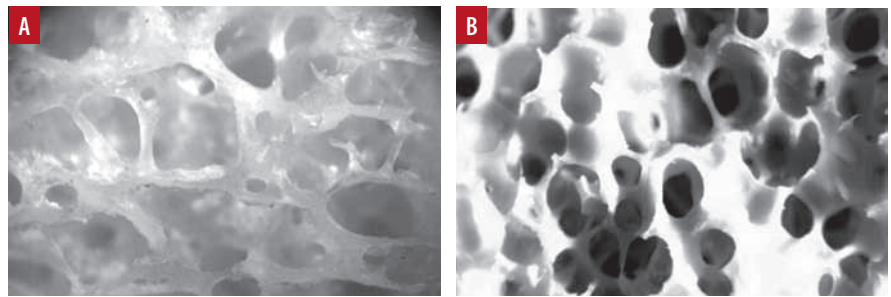


Abbildung 3 A: Humaner Knochen, B: Osbone®. Die Kontrastunterschiede werden durch den Kollagengehalt des Knochens verursacht. Deutlich sind die sehr ähnlichen trabekulär-spongiösen Strukturen erkennbar. Vergrößerung 10×.

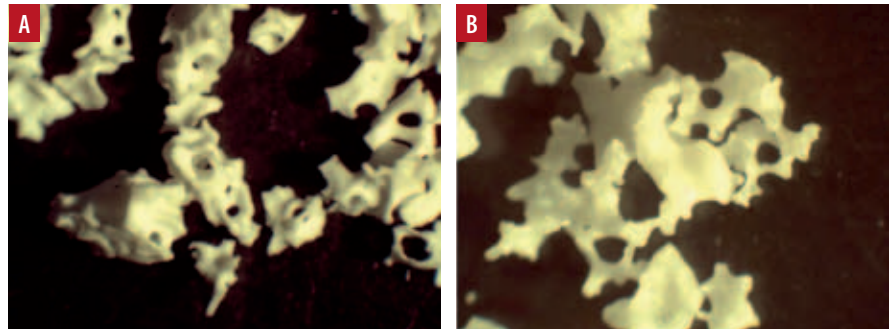


Abbildung 4 links: Hydroxylapatit-Granulat bovinen Ursprungs, rechts: Osbone®-Granulat. Vergrößerung 10×.

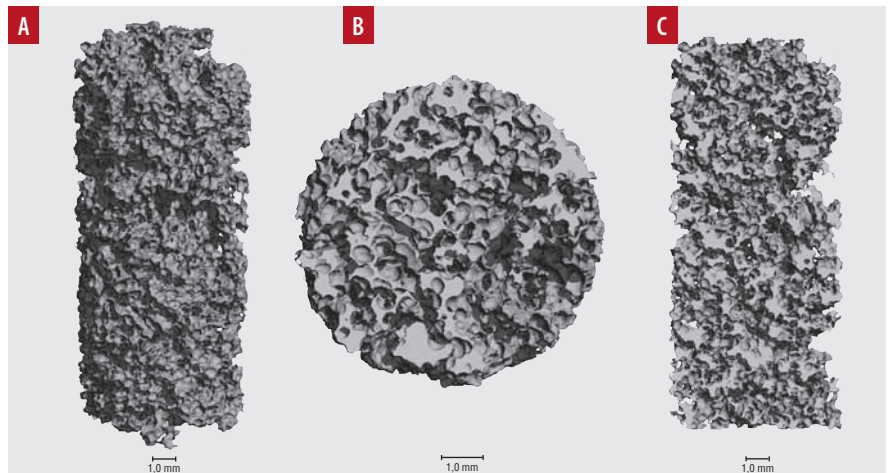


Abbildung 5: µ-CT-Aufnahmen einer Granulatschüttung von Osbone®. A: perspektivische 3D-Darstellung, B: Horizontaler Schnitt durch die Probenmitte, C: Vertikaler Schnitt durch die Probenmitte. Die Maßstabsbalken unten entsprechen der Länge von 1 mm.

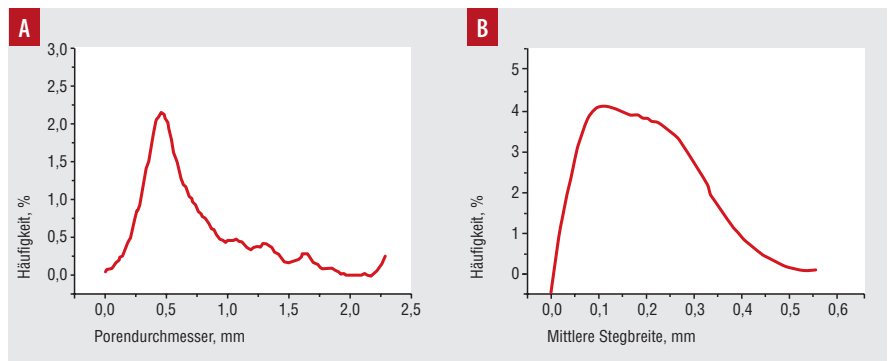


Abbildung 6 A: Porengrößenverteilung und, B: Stegbreitenverteilung von Osbone®-Granulat.

zenz wurde bei einer Anregungswellenlänge von 485 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm gemessen (Spectra fluor plus, Tecan, Crailsheim, Deutschland). Relative Fluoreszenzeinheiten wurden mit der Zellzahl korreliert, wobei eine Kalibriergerade aus Zellysaten bekannter Zellzahl verwendet wurde.

## Ergebnisse

Es konnte eine offenzellig-hochporöse Keramik gewonnen werden, die eine adäquate mechanische Stabilität aufweist. Die offenzellig-trabekulär-poröse Struktur des PU-Schaummaterials konnte einwandfrei auf die Hydroxylapatitkeramik übertragen werden (siehe lichtmikroskopische Auf-

nahmen aus Abbildung 3). Im Vergleich zu humanem Knochen bzw. Hydroxylapatit-Keramiken bovinen Ursprungs konnten strukturell keine Unterschiede festgestellt werden.

Die  $\mu$ -CT-Aufnahmen zeigen eine hochporöse und von biologischen Strukturen von Knochen und Knochenersatzmaterialien nicht zu unterscheidende Schüttung. Aus den Schüttdichten lässt sich eine Gesamtporosität von bis zu 76% errechnen. Dieses entspricht jener der Spongiosa des natürlichen Knochens. Aus den  $\mu$ -CT-Aufnahmen ist weiterhin zu erkennen, dass der mittlere Porendurchmesser bei 500  $\mu$ m liegt, bei Stegbreiten von durchschnittlich 150  $\mu$ m.

Die synthetischen Hydroxylapatit-Keramiken sind hochporös und weisen durch das Versintern der Kleinstpartikel auch eine Mikroporosität auf (Abbildung 7 B). Feinstpartikel, die zu aseptischen Entzündungsreaktionen durch phagozytären Abbau von Makrophagen führen könnten, sind nicht erkennbar. Die Partikel sind fest versintert und bilden ein mechanisch stabiles Gefüge.

## Zelladhäsion und Proliferation

Einen Tag nach der Besiedlung konnten auf den Osbone®-Granulaten in den REM-Untersuchungen deutlich adhärenente Zellen mit langgestreckter Morphologie nachgewiesen werden (Abbildung 8).

Die quantitative Bestimmung der Zellzahl ergab einen Tag nach der Besiedlung Zellzahlen zwischen  $6,5 \times 10^4$  und  $1,5 \times 10^5$  Zellen pro 0,12 cm<sup>3</sup> Granulat. Für die Bestimmung der Zellzahl wurden zwei verschiedene Methoden angewandt. Während durch Bestimmung des DNA-Gehalts nach Zellyse alle Zellen erfasst werden, spiegelt die Aktivität der intrazellulären LDH die Anzahl der vitalen Zellen wider. Im Gegensatz zu anderen In-vitro-Studien mit granulatformigen Biomaterialien wurden in der vorliegenden Studie nur die Zellen untersucht, die direkt auf dem Material adhärenierten und proliferierten. Zellen, die hingegen auf den Oberflächen der Zellkulturtestplatten adhärenierten und proliferierten, und somit lediglich in Gegenwart des Biomaterials kultiviert wurden, wurden durch Umsetzen und Waschen der Proben vor der biochemischen Analyse von den Untersuchungen ausgeschlossen.

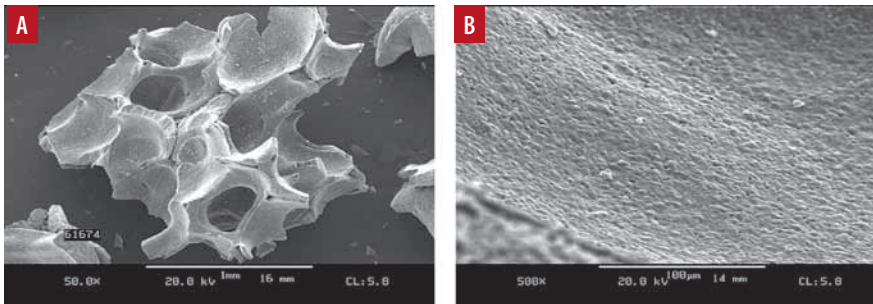


Abbildung 7: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen des Hydroxylapatit-Knochenersatzmaterials Osbone®. A: Vergrößerung 50 X, B: Vergrößerung 500 X.

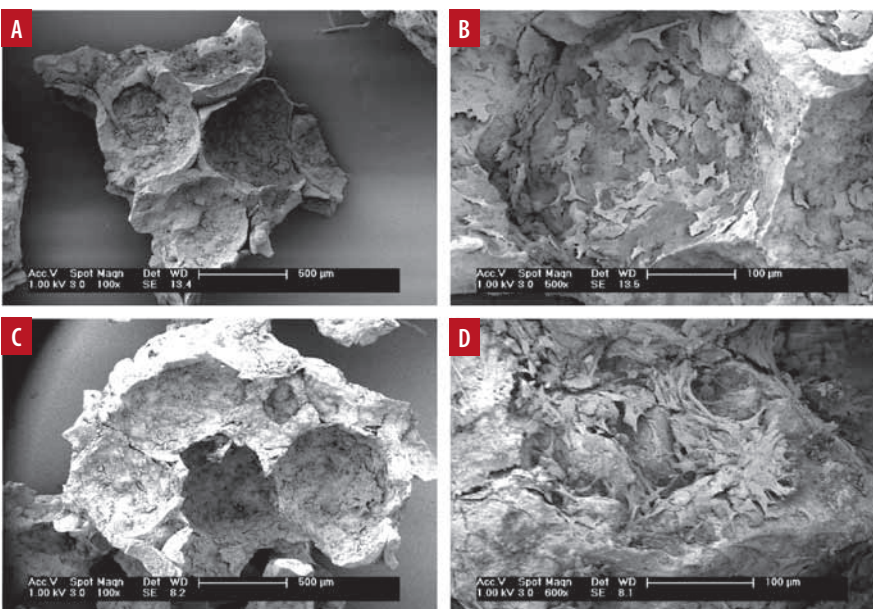


Abbildung 8: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von SaOS-2-Zellen auf Osbone®-Granulat, einen Tag nach der Besiedlung (A, B) und nach 28 Tagen Kultivierung (C, D).

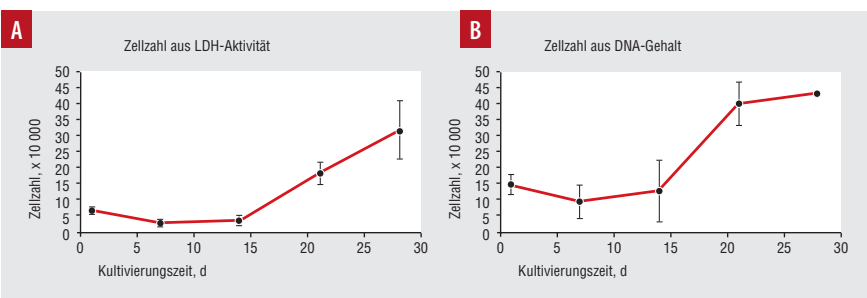


Abbildung 9: Zellzahl von SaOS-2-Osteoblasten während einer 4-wöchigen Kultivierung auf Osbone®-Granulat, n = 5 ( $\pm$  Standardabweichung vom Mittelwert). Die Zellzahl wurde aus der LDH-Aktivität (A) sowie aus dem DNA-Gehalt (B) unter Verwendung einer Kalibriergerade mit Zellysaten bekannter Konzentration bestimmt.

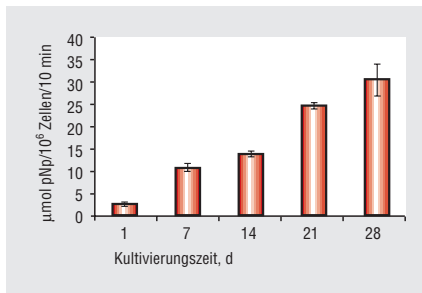


Abbildung 10: Spezifische ALP-Aktivität von SaOS-2-Osteoblasten während einer 4-wöchigen Kultivierung auf Osbone-Granulat,  $n = 5$  ( $\pm$  Standardabweichung vom Mittelwert). Die ALP-Aktivität wurde auf die Zellzahl bezogen, die durch DNA-Quantifizierung ermittelt wurde.

Nachdem am Tag 7 der Kultivierung etwas geringere Zellzahlen, verglichen zum Tag 1, ermittelt wurden, wurde im weiteren Verlauf der Kultivierung durch beide Methoden eine stetige Zunahme der Zahl der Osteoblasten auf dem Material detektiert (Abbildung 9). Die nachgewiesene Zell-

zahl am Tag 28 der Kultivierung betrug das 3- bis 5-fache verglichen zum Tag 1. Übereinstimmend wurde auch durch REM-Untersuchungen eine deutliche Zunahme der Osteoblasten auf dem Material zwischen dem ersten und 28. Tag der Kultivierung gezeigt (Abbildung 8).

### Osteogene Differenzierung

Die osteogene Differenzierung der SaOS-2-Osteoblasten auf Osbone-Granulat wurde durch Bestimmung der Aktivität der ALP, die als einer der wichtigsten Osteoblastenmarker gilt, analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass die spezifische ALP-Aktivität der Zellen (ALP-Aktivität bezogen auf die Zellzahl) über den gesamten Kultivierungszeitraum hin anstieg (Abbildung 10). Somit ist das untersuchte Material nicht nur in der Lage, die Adhäsion und Proliferation, sondern auch die osteogene Differenzierung von humanen Osteoblasten zu unterstützen.

### Literatur

- Bernhardt A, Lode A, Mietrach C, Hempel U, Hanke T, Gelinsky M. In vitro osteogenic potential of human bone marrow stromal cells cultivated in porous scaffolds from mineralised collagen. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2009, 90A, 852-862.
- Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements, *Injury* 2000, 31, Suppl 4, 37-47
- Elliott, JC. Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates, *Studies in Inorganic Chemistry Vol. 18*, Elsevier 1994
- Epple M, Dorozhkin SV. Die biologische und medizinische Bedeutung von Calciumphosphaten. *Angew. Chem.* 2002, 114, 3260-3277.
- Koutsoukos PG, Nancollas GH. Crystal Growth of calcium phosphates-epitaxial considerations, *Journal of crystal Growth* 1981, 53, 10-19
- Peters F. Biologische Kristallisation von Calciumphosphaten – Untersuchung und Simulation, *Dissertation*, Hamburg 2001
- Schwartzwalder K. "Method of making porous ceramic articles", *US-Patent Nummer 3090094*, 1963
- Wippermann BW. Hydroxylapatitkeramik als Knochenersatzstoff, Hefte aus „Der Unfallchirurg“ 260, Springer Berlin, Heidelberg 1997

### Korrespondenzadresse:

Dr. Fabian Peters  
Curasan AG, Lindigstraße 4  
D-63801 Kleinostheim  
fabian.peters@curasan.de

## Neue Chancen der Regenerativen Biomedizin und Stammzellforschung made in Dresden: Das Center for Regenerative Therapies Dresden (CRTD)

Michael Brand<sup>1</sup> und  
Nadine Galfe, Dresden<sup>1</sup>

Wenn man einen Nicht-Dresdner danach fragt, was er mit der sächsischen Hauptstadt verbindet, würde er sicher einige der vielen kulturellen Vorzüge nennen, wie die wieder aufgebaute Frauenkirche oder den Zwinger. Seit einigen Jahren jedoch wird das öffentliche Bild der Stadt nicht nur durch die kulturelle Attraktivität, sondern maßgeblich auch durch den steigenden Bekanntheitsgrad der Stadt als Zentrum biotechnologischer und biomedizinischer Forschung geprägt.

Welches Potenzial in der Biomedizin und ihren Therapieverfahren liegt, wurde in Dresden bereits vor einem Jahrzehnt erkannt, als die sächsische Landesregierung mit der im Sommer 2000 gestarteten Biotechnologie-Offensive die ersten Impulse für das Wachstum der Bioregion Sachsen setzte. Ein besonderes Augenmerk lag dabei von Anfang an auf der Entwicklung völlig neuartiger Therapien, die sich das Selbstheilungspotenzial des Körpers zunutze machen: die sogenannten regenerativen Therapien.

Um solche Therapien entwickeln zu können, mussten zunächst die molekularen und zellulären Grundlagen des Selbstheilungspotenzials des Körpers erforscht werden. Deshalb wurde 2006 das DFG-Forschungszentrum „Center for Regenerative Therapies Dresden“ (CRTD), das bisher einzige Exzellenzcluster in den ostdeutschen Bundesländern, gegründet. Das CRTD steht im Mittelpunkt eines Netzwerkes, welches durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit international herausragender Forschungseinrichtungen wie des BIOTEchnologischen Zentrums (BIOTECH), des Medizinisch-Theoretischen Zentrums, des Max-Planck-Institutes für Molekulare Zellbiologie und Genetik oder des Max-Bergmann-Zentrums für Biomaterialien gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Carl Gustav Carus gekennzeichnet ist. Diese Interdisziplinarität erlaubt es, den gesamten Innovationszyklus von der



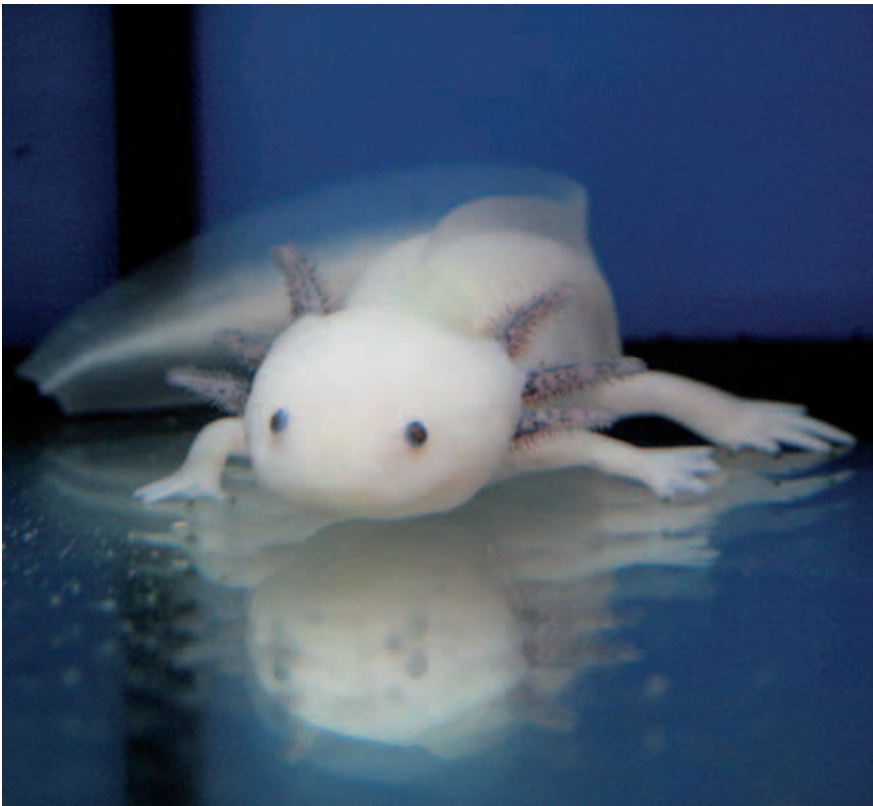
Grundlagenforschung über die angewandte Forschung und Entwicklung bis zur Vermarktung der Forschungsergebnisse effektiv zu gestalten. Nach internationaler Evaluierung finanziert die Deutsche Forschungsgemeinschaft das CRTD als Forschungszentrum seit Beginn 2006 und als Exzellenzcluster der Technischen Universität Dresden seit November 2006. Erst Ende vergangenen Jahres bewertete die DFG die Entwicklung des CRTD als außerordentlich positiv und bewilligte die nächste Förderperiode von vier Jahren.

Ziel des CRTD ist es, das regenerative Potenzial des menschlichen Körpers zu erforschen und anhand der gewonnenen Erkenntnisse regenerative Therapien zu entwickeln. Das Forschungszentrum ist als

dicht verwobenes Netzwerk konzipiert, in dem Forscher aus Grundlagenforschung und Klinik in den fünf Bereichen Hämatologie, Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen, Knochen-/Knorpelerkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gemeinsam forschen. Zurzeit sind es 16 Gruppen im Kern des Zentrums und über 80 Mitglieder aus sieben Dresdner Forschungsinstituten, die von diesem Netzwerk durch enge Kooperationen und kurze Wege profitieren.

Den Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit im CRTD-Netzwerk bildet dabei die Stammzellforschung. Dabei arbeiten die Forscher nicht nur an den „gewöhnli-

<sup>1</sup> DFG-Center for Regenerative Therapies Dresden  
Cluster of Excellence/TU Dresden



Das Axolotl – ein für sein Regenerationspotenzial berühmten Schwanzlurch, der seinen Schwanz, seine Gliedmaßen und sogar Teile des Nervensystems wieder nachwachsen lassen kann.

chen“ Modellorganismen wie Maus und Zebrafisch, sondern auch am Axolotl – einem für sein Regenerationspotenzial berühmten Schwanzlurch, der seinen Schwanz, seine Gliedmaßen und sogar Teile des Nervensystems wieder nachwachsen lassen kann. Dabei konnte die CRTD-Professorin Elly Tanaka im letzten Jahr nachweisen, dass diese nachwachsenden Gliedmaßen nicht wie bisher angenommen aus pluripotenten Alleskönnern entstehen, sondern aus Zellen, die – ähnlich wie beim Säugetier – in ihrer Entwicklungsfähigkeit eingeschränkt sind, wodurch sich völlig neue Perspektiven für die Regenerative Medizin eröffnen.

Ob und wie schnell regenerative Therapien für verschiedene Volkskrankheiten wie Diabetes, Alzheimer oder Parkinson entwickelt werden, hängt stark davon ab, wie gut der Translationsprozess „from bench to bedside“, vom Labortisch ans Krankenbett, funktioniert. Durch aktive Kooperationen zwischen den Wissenschaftlern kann dieser Prozess optimiert und dadurch Erkenntnisse schneller in die Klinik umgesetzt und so eher für den Patienten

verfügbar gemacht werden. Erste Erfolge dieser effektiven Gestaltung des Translationsprozesses kann das CRTD bereits vorweisen: Neuartige Behandlungen für Patienten werden im CRTD-Netzwerk bereits mit hämatopoetischen und mesenchymalen Stammzellen durchgeführt. Hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark oder Nabelschnurblut werden Patienten nach einer Therapie z. B. für akute myeloische Leukämie transplantiert. Mesenchymale Stammzellen werden in der GMP-Facility isoliert und bereits in Pilotstudien für die Wiederherstellung von Knochendefekten oder die Behandlung von Abstoßungsreaktionen (Graft-versus-Host-Disease) verwendet.

Mit der ersten erfolgreich in Dresden durchgeführten Inselzell-Transplantation konnte außerdem durch Unterstützung des CRTD eine zelluläre Therapie durchgeführt werden, mit der der Blutzuckerspiegel bei Typ-1-Diabetes-Patienten erfolgreich stabilisiert wurde. Einer der Professoren des CRTD, Prof. Ezio Bonifacio, koordiniert zudem die internationale Pre-POINT-Studie zur Untersuchung einer vorbeugenden Impfung mit Insulin

gegen den Typ-1-Diabetes, einer Autoimmunerkrankung, die entgegen dem weit verbreiteten Typ-2-Diabetes vor allem kleine Kinder und Jugendliche betrifft. Zusätzlich bieten verschiedene zentrale Technologieplattformen dem CRTD-Netzwerk Zugang zu Spitzentechnologien.

Neben der Translation von Forschungsergebnissen in die Klinik ist ein weiteres wichtiges Ziel des CRTD, neuartige Karriereoptionen für junge Forscher zu schaffen sowie insbesondere weibliche Wissenschaftler zu unterstützen. Um den Nachwuchs in den Lebenswissenschaften speziell im Bereich der regenerativen Medizin zu fördern, beteiligt sich das CRTD auch an der Dresden International Graduate School for Biomedicine and Bioengineering (DIGS-BB).

Zurzeit sind die Wissenschaftler des CRTD vorübergehend in den Laboren der Partnerinstitute des CRTD-Netzwerks, dem BIOTEC, MTZ und dem Max-Planck-Institut, untergebracht. Der Neubau des eigenen CRTD-Gebäudes ist jedoch in vollem Gange. Die Fertigstellung und der Einzug aller Gruppen werden im Frühjahr 2011 erwartet.

Der hohe Bekanntheitsgrad Dresdens als kulturelles Zentrum und die hohe internationale Attraktivität haben es den Entscheidungsträgern und Forschern in ihrer Entscheidung sicherlich leicht gemacht, sich hier anzusiedeln. Jetzt gilt es, der Biomedizin weiterhin zu verhelfen, ein ähnlich starkes Gewicht zu verleihen. Und in einigen Jahren werden dann vielleicht Künstler auch durch den guten Ruf der biomedizinischen Forschung und Versorgung von Dresden angezogen.

#### Korrespondenzadresse:

Katrin Boes  
Public Relations Officer  
DFG-Center for Regenerative Therapies  
Dresden  
Cluster of Excellence/TU Dresden  
Tatzberg 47/49  
D-01307 Dresden  
Tel.: +49 (0) 351463 40347  
Fax.: +49 (0) 351463 40348  
katrin.boes@crt-dresden.de

## Lost in Translation – Anerkennung regenerativer Therapien als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode in Deutschland

Heike Walles<sup>1,2</sup>Ulrike Brucklacher<sup>3</sup>Thorsten Walles<sup>2,4</sup>

An die Regenerative Medizin (RegMed) knüpfen sich große Erwartungen: Zell- und Stammzelltherapien, die gesteuerte Geweberegeneration (guided tissue regeneration) und die Gewebezüchtung (Tissue Engineering) sollen in Zukunft die Behandlung zahlreicher Erkrankungen verbessern und mitunter neue Therapien für derzeit nicht heilbare Erkrankungen darstellen [1]. In nahezu allen medizinischen Fachdisziplinen wird intensiv an der Entwicklung dieser Technologien geforscht. Nicht zuletzt dank der nachhaltigen Förderprogramme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) findet die Technologieentwicklung derzeit großteils in öffentlichen Forschungseinrichtungen und „Spin-off“-Unternehmungen statt [2].

Die Translation, also der Transfer dieser neuen RegMed-Entwicklungen vom Forschungslabor in die Klinik, wird durch ein neues, komplexes und für die Beteiligten zeit- und kostenintensives Zulassungsverfahren und die fehlende Erstattungsfähigkeit im deutschen Gesundheitssystem erschwert [2–4]. Letztere setzt voraus, dass die neuen Behandlungen gemäß §17b Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) im deutschen DRG-System (Diagnosis Related Groups) berücksichtigt werden [5]. Aufgrund der Vorgabe, eine für alle deutschen Kliniken durchgängige, leistungsorientierte und pauschalierende Vergütung zu gewährleisten, dauert dieser Implementierungsprozess derzeit durchschnittlich 2 bis 5 Jahre. Dies hat in der Vergangenheit in deutschen Kliniken – nicht nur für Anwendungen aus der Regenerativen Medizin – aufgrund der in diesem Zeitraum nicht gegebenen Erstattungsfähigkeit zu einer Innovationsblockade geführt [2, 6].

### Das NUB-Verfahren

Um diese Innovationsblockade aufzulösen, wurde 2005 eine Zwischenfinanzierung in

Tabelle 1: Statureinteilung des Institutes für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für Neue Untersuchungs- und Behandlungsverfahren (NUB).

Status	Definition	Erstattungsfähigkeit
1	Angefragte Methoden/Leistungen, welche die Kriterien der NUB-Vereinbarung der Vertragsparteien erfüllen	Vereinbarung eines krankenhausindividuellen Entgeltes möglich; Integration in DRG-System für das Folgejahr wird geprüft
2	Angefragte Methoden/Leistungen, welche die Kriterien der NUB-Vereinbarung der Vertragsparteien nicht erfüllen	nicht gegeben
3	Angefragte Methoden/Leistungen, die innerhalb der festgesetzten Frist nicht vollständig bearbeitet werden konnten und für die daher keine Information nach § 6 Abs. 2 KHEntgG vorliegt	nicht gegeben, aber von den Kliniken individuell vor Ort verhandelbar
4	Die mit der Anfrage gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG übermittelten Informationen haben die Kriterien der NUB-Vereinbarung zur Bewertung der angefragten Methode/Leistung im Sinne des Verfahrens nicht ausreichend dargestellt	nicht gegeben; Vereinbarung eines krankenhausindividuellen Entgeltes in begründeten Einzelfällen möglich

novativer „Neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ (NUB) eingeführt [7]. Hierzu melden Kliniken, die im DRG-System bisher nicht aufwandsgerecht berücksichtigte Behandlungsverfahren anbieten, diese jährlich an das nationale Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Die Meldung muss spätestens bis zum 31. Oktober erfolgen, wenn das Krankenhaus im Folgejahr eine gesonderte Vergütung für das neue Behandlungsverfahren mit den Kostenträgern vereinbaren möchte. Grundlage für die Bewertung ist eine Darstellung 1. der Neuheit der Methode und 2. der Mehrkosten im Vergleich zu bisher etablierten Methoden. Das InEK bewertet die Anträge der Kliniken und weist Ihnen einen Status von 1 bis 4 zu, der die Erstattungsfähigkeit der neuen Leistungen regelt (Tab. 1). Im Folgejahr veröffentlicht das InEK eine Aufstellung aller geprüften Verfahren mit Nennung der sich um die Erstattung bemühen Anzahl der Kliniken. Die Bewertung mit Status 1 ist die Voraussetzung, dass die Krankenhäuser in einem zweiten Schritt unabhängig von den jährlichen Budgetverhandlungen kranken-

hausindividuelle Entgelte für diese neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit den Kostenträgern vereinbaren können. Jede NUB-Bewertung gilt nur für ein Jahr und muss im Folgejahr neu beantragt werden.

Parallel zum NUB-Verfahren sollte die reguläre Aufnahme in den Fallpauschalenkatalog betrieben werden. Hierzu gehört ein Antrag auf Einführung entsprechender ICD- und OPS-Kodes bis zum 28. Februar eines Jahres für das jeweilige Folgejahr beim DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), sofern noch keine entsprechenden Codes vorhanden sind. Sind die Codes vorhanden und haben genügend Krankenhäuser die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode angewendet und kodiert, sollte ein

1 Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin, Würzburg

2 Fraunhofer Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik, Stuttgart

3 Voelker & Partner – Rechtsanwälte, Steuerberater, Wirtschaftsprüfer, Reutlingen

4 Robert-Bosch-Krankenhaus, Klinik Schillerhöhe, Gerlingen

Vorschlag zur Weiterentwicklung des DRG-Systems jeweils bis zum 31. März beim InEK erfolgen [8].

Die jährliche Aufstellung des InEK aller beantragten NUB-Verfahren stellt damit eine Quelle für die Analyse der Innovationsaktivität der bundesdeutschen Kliniken – auch für die klinische Einführung von neuen Behandlungsverfahren aus dem RegMed-Bereich – dar und wurde für die Jahre 2005 bis 2010 ausgewertet [9–14]. Therapien aus dem RegMed-Bereich wurden anhand ihrer Verfahrensbeschreibung identifiziert und als Anwendung der Zelltherapie, der gerichteten Geweberegeneration (guided tissue regeneration) oder der Gewebezüchtung (Tissue Engineering) kategorisiert. Für die Auswertung wurden die einzelnen Anwendungen für die Organsysteme 1. muskuloskeletal, 2. kardiovaskulär, 3. Haut, 4. andere zusammengefasst. Um einen Anhalt für die Verbreitung der beantragten NUB-Verfahren zu bekommen, wurde für jede Anwendung die Anzahl der sie beantragenden Krankenhäuser erfasst.

### Erstattungsfähigkeit innovativer RegMed-Entwicklungen

Mit Einführung des NUB-Verfahrens durch das InEK im Jahre 2005 wurden von den bundesdeutschen Kliniken 983 neue Untersuchungs- und Behandlungsverfahren angemeldet (Abb. 1A). Diese hohe Zahl ist sicherlich ein Indiz für die bis dahin bemängelte Innovationsblockade in deutschen Kliniken. Mit 12 Anmeldungen stellten Verfahren aus dem Bereich der Regenerativen Medizin hierbei 1,2% des Antragsvolumens. Aufgrund der mit Einführung des NUB-Verfahrens hohen bürokratischen Hürden konnten 512 Anträge vom InEK in der festgesetzten Frist nicht vollständig bearbeitet werden. Erfreulicherweise ist nach 2005 der damit verbundene Status 3 für kein beantragtes Verfahren mehr vergeben worden (Abb 1B).

Leider hat sich gezeigt, dass NUB-Verfahren, die nach Bewertung des InEK die Kriterien der Vertragsparteien zur Erstattungsfähigkeit erfüllen (Status 1), in nur 60% der Fälle von den Kostenträgern tatsächlich auch erstattet werden [15, 16]. Die Erstattung dieser Verfahren muss nämlich im Anschluss von den Kliniken mit den Kostenträgern verhandelt werden – und die sind vor dem Hintergrund eines erhöh-

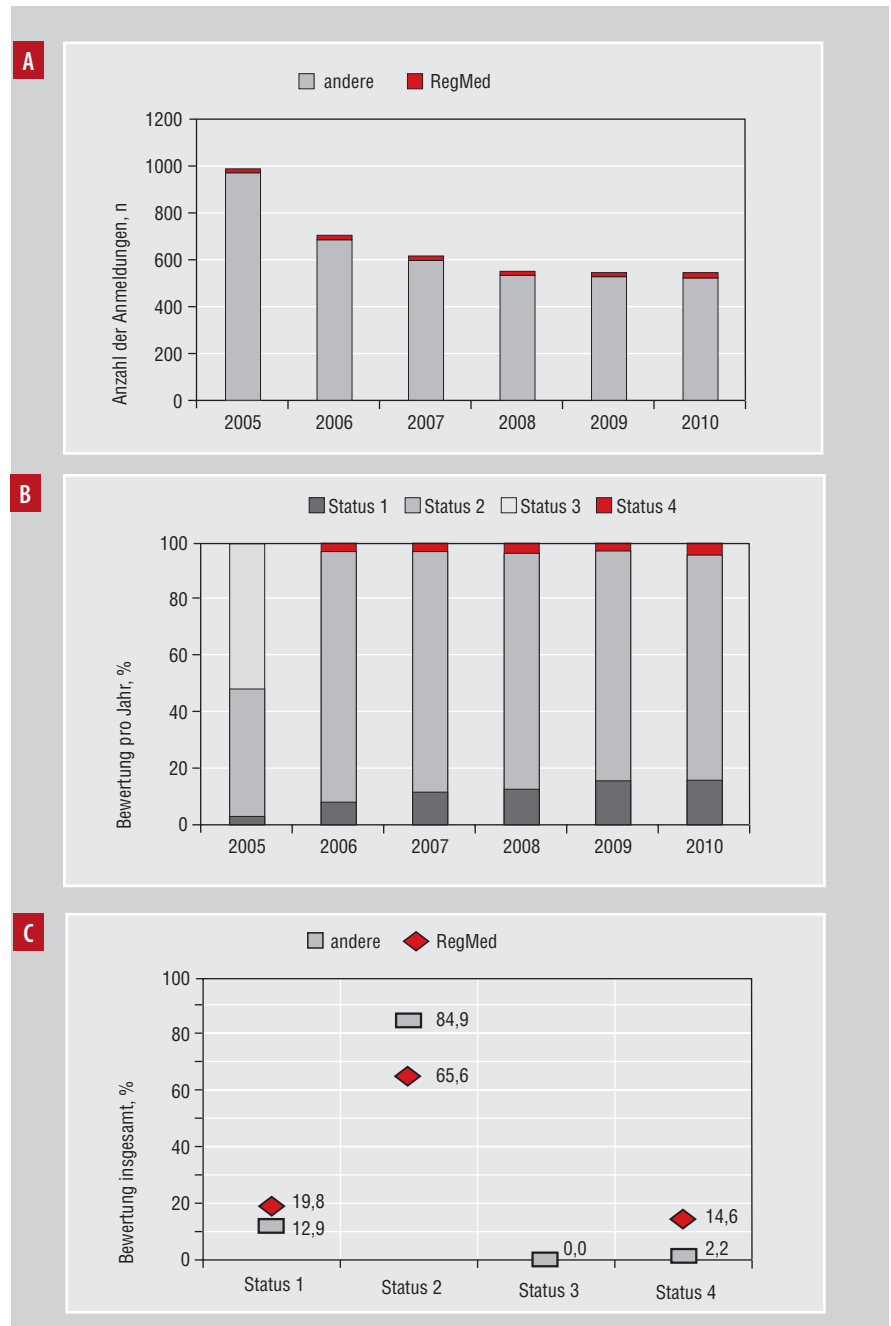


Abbildung 1: Bewertungen der Anträge zur Anerkennung als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) in Deutschland zwischen 2005 und 2010. A: Summe aller gestellten Anträge. B: Bewertung der gestellten Anträge gemäß zugewiesenem Status. C: Vergleich der Bewertungsergebnisse von Anträgen aus dem Bereich der Regenerativen Medizin mit allen anderen NUB-Anträgen.

ten Wettbewerbsdrucks und einer veränderten Finanzierungssystematik durch Einführung des Gesundheitsfonds 2009 sehr zurückhaltend, diese bei unklarem bzw. (noch) nicht gesichertem Kosten-Nutzen- oder -effizienz-Nachweis anzuerkennen [15, 17].

Seit 2005 ist die Anzahl der von den Kliniken angemeldeten NUB-Verfahren kontinuierlich rückläufig. Interessanterweise

hat in der gleichen Zeit der absolute und relative Anteil von Anmeldungen aus dem RegMed-Bereich kontinuierlich auf 4,6% zugenommen (Abb. 1A). So kann für diesen Entwicklungsbereich sicherlich keine Innovationsmüdigkeit oder eine Resignation aufgrund einer ausstehenden Kostenerstattung unterstellt werden. Insgesamt 6 Entwicklungen wurden seit Einführung des NUB-Verfahrens wiederholt mit dem Status 1 bewertet.

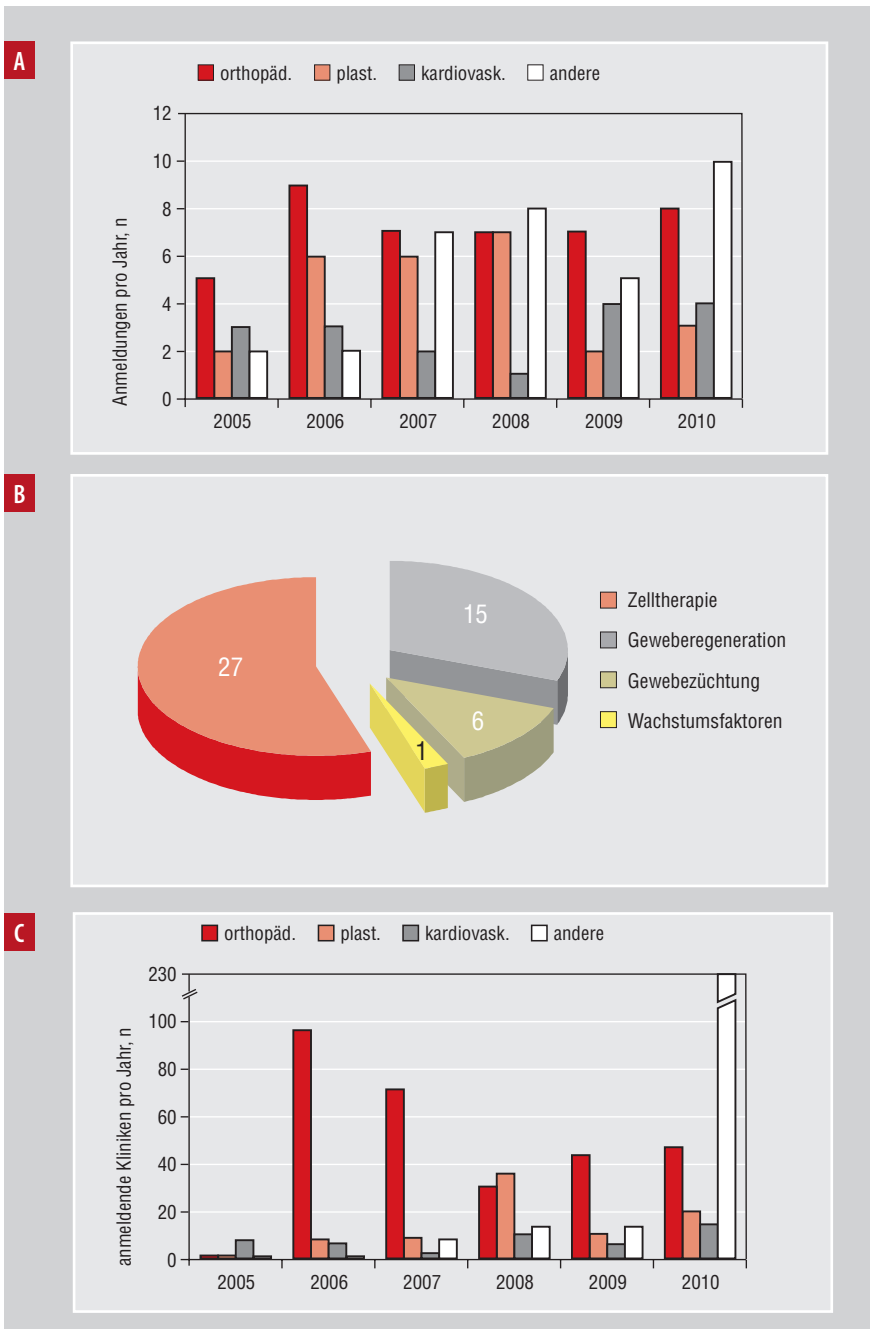


Abbildung 2: Klinische Aktivität im Bereich Regenerative Medizin in Deutschland. A: Anmeldungen aus den einzelnen medizinischen Fachdisziplinen. B: Aufschlüsselung der im Zeitraum 2005–2010 beantragten Verfahren. C: Anzahl der an den Anmeldungen beteiligten Kliniken.

Im jährlichen Vergleich zwischen angemeldeten Verfahren aus der Regenerativen Medizin und anderen Innovationsbereichen fällt auf, dass  $20 \pm 5\%$  der ersteren mit dem Status 1 bewertet wurden, von den letzteren jedoch nur  $13 \pm 3\%$ . Gleichzeitig wurden nur  $66 \pm 4\%$  der RegMed-Entwicklungen abgelehnt (Status 2), während die Ablehnungsquote in den anderen Bereichen bei  $85 \pm 4\%$  liegt (Abb. 1C). Dies kann ein Hinweis dafür sein, dass die Regenerative Medizin von den Vertragspar-

teien als ein überdurchschnittlich starkes Innovationsfeld angesehen wird, dessen Entwicklungen dazu beitragen, die Krankenversorgung zu verbessern und deren Kosten-Nutzen-Verhältnis als effizient angesehen wird [4, 17].

Vor dem Hintergrund der aufgezeigten tendenziell positiven Bewertung von Verfahren aus dem Bereich der Regenerativen Medizin scheint das Antrags- und Prüfungsverfahren für die Bewertung dieser innovativen Anträge jedoch Schwächen zu

haben: Während die übermittelten Informationen von den angemeldeten NUB-Verfahren aus Innovationsbereichen außerhalb der Regenerativen Medizin bei durchschnittlich nur 2,2% nicht ausreichten, um die Neuerung ausreichend darzustellen, ist diese Quote bei Anwendungen aus dem RegMed-Bereich mit 14,6% fast 7-mal höher (Abb. 1C). Da die NUB-Anträge im RegMed-Bereich in der Regel von Kliniken gestellt werden, die auch in anderen medizinischen Bereichen NUB-Anträge stellen, und daher von einer vergleichbaren Qualität der Antragstellung ausgegangen werden muss, ist zu vermuten, dass viele Beteiligte bei der Prüfung und Bewertung der Anträge im RegMed-Bereich nicht über ausreichende Kenntnisse verfügen, um die hochinnovativen Zell- und Gewebetherapien zu verstehen und einzuordnen. Hier wäre eine Modifikation des Antragsverfahrens für Anwendungen aus der Regenerativen Medizin wünschenswert, damit die komplexen neuen Technologien in Zukunft besser darstellbar und bewertbar sind.

### Translationsprozess in den unterschiedlichen medizinischen Fachdisziplinen

Die Analyse der klinischen Fachgebiete, die Regenerative Therapien als NUB-Verfahren anmeldet, weisen die Orthopädie und die Plastische Chirurgie als beständigen Motor für den Translationsprozess aus. Zunehmend werden auch mehr neue Verfahren aus den anderen Bereichen der Medizin angemeldet (Abb. 2A).

Im Vordergrund stehen Behandlungsverfahren, bei denen Zelltherapeutika zum Einsatz kommen (Abb. 2B). Zellfreie medizinische Implantate, die eine Regeneration geschädigter Körpergewebe unterstützen sollen, folgen. Für die Therapie eingesetzte, künstlich aus einer bioaktiven Trägerstruktur und Zellen hergestellte Gewebe (Tissue Engineering) stellen insgesamt nur 12% der Anmeldungen dar.

Obwohl die Orthopädie als Fachgebiet, wie oben angeführt, ein Motor des Translationsprozesses ist, nimmt die Anzahl der an diesem Prozess beteiligten Kliniken kontinuierlich ab (Abb. 2C). Für Anwendungen aus den Bereichen Plastische Chirurgie und Kardiovaskuläre Chirurgie stagniert die Anzahl der an den NUB-Anmeldungen beteiligten Kliniken, während in den

anderen medizinischen Anwendungsbe-  
reichen über die Jahre 2005 bis 2010 eine  
Zunahme zu verzeichnen ist.

### Bewertung des Translationsprozesses für RegMed-Verfahren mittels NUB

Das NUB-Verfahren ist ein ordnungspoliti-  
sches Instrument, das die Erstattungsfähig-  
keit innovativer Therapien aus dem Bereich  
der Regenerativen Medizin ermöglicht und  
so hilft, ein großes Hemmnis für den Trans-  
lationsprozess abzubauen. Im Vergleich mit  
anderen Innovationsbereichen wurden  
neue Verfahren aus der Regenerativen Me-  
dizin bisher überdurchschnittlich gut be-  
wertet. Das Beantragungs- und Prüfungs-  
verfahren scheint bei der Bewertung der  
hochinnovativen komplexen neuen Thera-  
pieverfahren jedoch oft überfordert zu sein,  
sodass eine Modifikation des Beantra-  
gungsprozesses für Regenerative Therapien,  
das eine detailliertere und für den Fach-  
fremden besser nachvollziehbare Darstel-  
lung des neuen Behandlungsverfahrens er-  
möglicht, wünschenswert ist. Zunehmend  
mehr bundesdeutsche Kliniken setzen Re-  
generative Therapien in der Krankenversor-  
gung ein. Im Vorgriff auf die Implementie-  
rung dieser neuen Therapien in den  
Leistungskatalog der gesetzlichen Kranken-  
versicherungen (GKV) sollten alle klini-  
schen Anwender Daten erheben, die für  
eine Kosten-Nutzen-Bewertung der Ver-  
fahren geeignet sind.

#### Literatur

1. Fuchs, JR; Nasser, BA; Vacanti, JP. Tissue engi-  
neering: A 21st century solution to surgical re-  
construction. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 577.
2. Capgemini Deutschland GmbH. Abschlussbe-  
richt „Regenerationstechnologien für Medizin  
und Biologie – Beiträge für ein strategisches  
Förderkonzept“. Stuttgart, Januar 2007
3. Mertsching H, Walles T. Europe's advanced  
therapy medicinal products: Chances and chal-  
lenges. *Exp Rev Med Dev*. 2009; 6: 109-10.
4. Mertsching H, Walles T. Regenerative Medizin  
in Deutschland: Großer Innovationssektor trifft  
auf hohe Hürden. *Regenerat Med*. 2009; 1: 1.
5. Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG). Gesetz  
zur wirtschaftlichen Sicherung der Krankenhä-  
user und zur Regelung der Krankenhauspflegesät-  
ze vom 29. Juni 1972 (BGBl. I S. 1009) in der  
Fassung der Bekanntmachung vom 10. April  
1991 (BGBl. I S. 886), zuletzt geändert durch das  
Gesetz zum ordnungspolitischen Rahmen der  
Krankenhausfinanzierung ab dem Jahr 2009 vom  
25. März 2009 (Krankenhausfinanzierungsre-  
formgesetz – KHRG) (BGBl. I S. 534).
6. VDI/VDE Innovation und Technik GmbH.  
Identifizierung von Innovationshürden in der

Medizintechnik. Studie im Auftrag des BMBF.  
Berlin, Oktober 2008.

7. Krankenhausentgeltgesetz (KHEntG). Gesetz  
über die Entgelte für voll- und teilstationäre  
Krankenhausleistungen vom 23. April 2002  
(BGBl. I S. 1412, 1422), zuletzt geändert durch  
das Gesetz zum ordnungspolitischen Rahmen  
der Krankenhausfinanzierung ab dem Jahr 2009  
vom 25. März 2009 (Krankenhausfinanzie-  
rungsreformgesetz – KHRG) (BGBl. I S. 534).
8. Brucklacher U. Möglichkeiten der Erstattung  
für regenerative Medizin in der gesetzlichen  
Krankenversicherung. *Regenerat Med*. 2009, 1:  
34-36.
9. [http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek\\_](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2010/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntG_fuer_2010)  
[site\\_de/G-DRG-System\\_2010/Neue\\_Untersuchungs-  
\\_und\\_Behandlungsmethoden\\_NUB/  
Aufstellung\\_der\\_Informationen\\_nach\\_6\\_  
Abs.\\_2\\_KHEntG\\_fuer\\_2010](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2010/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntG_fuer_2010). (letzter Zugriff:  
07.03.2010).
10. [http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek\\_](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2009/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntG_fuer_2009)  
[site\\_de/G-DRG-System\\_2009/Neue\\_Untersuchungs-  
\\_und\\_Behandlungsmethoden\\_NUB/Aufstellung\\_  
\\_der\\_Informationen\\_nach\\_6\\_Abs.\\_2\\_KHEntG\\_  
\\_fuer\\_2009](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2009/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntG_fuer_2009). (letzter Zugriff: 07.03.2010).
11. [http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek\\_](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2008/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntG_fuer_2008)  
[site\\_de/G-DRG-System\\_2008/Neue\\_Untersuchungs-  
\\_und\\_Behandlungsmethoden\\_NUB/  
Aufstellung\\_der\\_Informationen\\_nach\\_6\\_  
Abs.\\_2\\_KHEntG\\_fuer\\_2008](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2008/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntG_fuer_2008). (letzter Zugriff:  
07.03.2010).
12. [http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek\\_](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/Archiv/Systemjahr_2007_bzw._Datenjahr_2005#sm9)  
[site\\_de/Archiv/Systemjahr\\_2007\\_bzw.\\_  
Datenjahr\\_2005#sm9](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/Archiv/Systemjahr_2007_bzw._Datenjahr_2005#sm9). (letzter Zugriff: 07.03.  
2010).
13. [http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek\\_site\\_de/  
Archiv/Systemjahr\\_2006\\_bzw.\\_Datenjahr\\_2004  
#sm9](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/Archiv/Systemjahr_2006_bzw._Datenjahr_2004#sm9). (letzter Zugriff: 07.03.2010).
14. [http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek\\_](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/Archiv/Systemjahr_2005_bzw._Datenjahr_2003#sm9)  
[site\\_de/Archiv/Systemjahr\\_2005\\_bzw.\\_  
Datenjahr\\_2003#sm9](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/Archiv/Systemjahr_2005_bzw._Datenjahr_2003#sm9). (letzter Zugriff: 07.03.  
2010).
15. Bundesverband Medizintechnologie e.V. Inno-  
vationstransfer im Krankenhaus. [http://www.  
bio-pro.org/magazin/index.html?lang=de &  
artikelid=/artikel/04353/index.html](http://www.bio-pro.org/magazin/index.html?lang=de&artikelid=/artikel/04353/index.html). (letzter Zu-  
griff: 07.03.2010).
16. Blum K, Offermanns M. Anspruch und Realität  
von Budgetverhandlungen zur Umsetzung  
medizintechnischer Innovationen – Gutachten  
des Deutschen Krankenhausinstituts (DKI) im  
Auftrag des Bundesverbandes Medizintechno-  
logie (BVMed). Deutsches Krankenhausinsti-  
tut e.V., November 2009.
17. Altmayer MM, Walles T. Bioartifizielle Trans-  
plantate in der rekonstruktiven Chirurgie: Trans-  
lation und ökonomische Vorteile in der Kranken-  
versorgung. *Regenerat Med*. 2009; 1: 23-25.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thorsten Walles, FETCS  
Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH  
Klinik Schillerhöhe, Abteilung Thoraxchirurgie  
Solitudestraße 18  
D-70839 Gerlingen  
Tel.: +49 (0) 7156 203-2244  
thorsten.walles@klinik-schillerhoehe.de



## Neuer Impuls für die Regenerative Medizin in München

*Professor Dr. med. Matthias Schieker, Leiter der Experimentellen Chirurgie und Regenerativen Medizin (Experi-Med) an der Chirurgischen Klinik Innenstadt, Klinikum der LMU München, hat zum 1. Februar 2010 den Ruf auf die neue Professur für Regenerative Medizin mit Schwerpunkt Stütz- und Bewegungsapparat an der LMU München angenommen.*

Das Spezialgebiet von Professor Schieker ist die Untersuchung regenerativer und degenerativer Prozesse des muskuloskeletalen Systems mit besonderem Fokus auf adulte, mesenchymale Stammzellen zur Therapie von Erkrankungen von Knochen, Knorpel und Sehnen. Durch die Berufung macht die LMU einen wesentlichen Schritt nach vorne in der Repräsentation des jungen Feldes der regenerativen Medizin in Forschung, Lehre und Krankenversorgung.

Nach dem Medizinstudium in München, London und Boston, startete Professor Schieker 1996 im Rahmen seiner Doktorarbeit mit seiner Forschung auf dem Gebiet der Knochenregeneration an der medizinischen Fakultät der LMU. Im Jahr 2000 gründete er die Forschungsgruppe „Tissue Engineering von Knochen“. 2005 wurde er Forschungsleiter der Chirurgischen Klinik Innenstadt und gründete das Labor „Experimentelle Chirurgie und regenerative Medizin“ (ExperiMed). Professor Schieker wird sich neben seiner klinischen Tätigkeit als Leiter der Spezialsprechstunde für Osteologie und Alterstraumatologie in großen Teilen seiner Tätigkeit der Erforschung von neuen regenerativen Therapie-  
verfahren für muskuloskeletale Erkrankungen besonders von älteren Patienten widmen.



**IMMUNOTHERAPY:  
THE CUTTING EDGE OF STEM CELL APPLICATIONS**

[www.fs-leipzig.com](http://www.fs-leipzig.com)

**Fraunhofer  
Life Science Symposium  
Leipzig 2010**

October 29<sup>th</sup> – 30<sup>th</sup>, 2010

**Main Topics**

- Cell Therapy for Immune Disorders (GvHD, Tissue Tolerance)
- Cell Therapy for Inflammatory Disease
- Cell Therapy for Autoimmune Disorders (Multiple Sclerosis, Diabetes)
- Cell Therapy for Haematological Disease (Regulation and Therapy)
- Cell Therapy for Oncological Disease

**Confirmed Speakers**

- Dr. Götz U. Grigoleit  
*Würzburg, Germany*
- Prof. Dr. Philippe Halban  
*Geneva, Switzerland*
- Prof. Dr. Dietger Niederwieser  
*Leipzig, Germany*
- Dr. Ornella Parolini  
*Brescia, Italy*
- Dr. John Snowden  
*Sheffield, United Kingdom*
- Prof. Dr. Hans-Joachim Staus  
*London, United Kingdom*

**Conference Venue**  
Fraunhofer Institute  
Cell Therapy and Immunology  
Perlickstraße 1  
D-04103 Leipzig

**Conference Office**  
event lab. GmbH  
Dufourstraße 15  
D-04107 Leipzig  
Phone: +49 341 4011936  
[info@fs-leipzig.com](mailto:info@fs-leipzig.com)

**Coordination**  
Fraunhofer Institute  
Cell Therapy and Immunology  
Prof. Frank Emmrich

**Fraunhofer  
IZI**

This years **Fraunhofer Life Science Symposium (FLS)** will shine a light on a subset of stem cell therapies that are currently being applied in the clinic. With the title “Immunotherapy: The Cutting Edge of Stem Cell Applications” the 2010 FLS addresses the recent breakthroughs in the application of stem cell solutions to immunological problems.

In the area of stem cells therapies, with the costs and complexity of clinical trials, many assume that wide scale application is far away from reality. The speakers will however demonstrate that cell therapy is here and now, across many clinics; in particular, in the area of immunologic disease and disorders it represents a wide-open and particularly applicable therapeutic area. Many chronic difficult-to-treat diseases of aging have their roots in immunological imbalance. These include autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. However, cell therapy for immunomodulation also includes inducing tissue tolerance in organ transplant, inducing immune cells to attack cancerous tissue, and preventing the immune system from damaging its own tissues as in type II diabetes. The 5th Fraunhofer Life Science Symposium brings together clinicians and researchers, active in the field of Stem Cells for Immunotherapy.

The positive feedback from the previous Fraunhofer Life Science Symposia which focused on topics as varied as Tissue Regeneration in Veterinary Medicine and Rapid Prototyping was enormous and has encouraged the Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology IZI to continue the series. From October 29th – 30th, 2010 you are cordially invited to Leipzig.

## Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMP): Erste Erfahrungen mit dem neuen europäischen Zulassungsprozess

Sabine Kloth<sup>1</sup>

Das innovative Forschungsfeld der Lifesciences hat die Herstellung völlig neuartiger Therapeutika möglich gemacht. Die neue Produktgruppe der ATMPs unterscheidet sich wesentlich von herkömmlichen Arzneimitteln und stellt Hersteller und Zulassungsbehörden vor große Herausforderungen.

Im Jahr 2009 wurde das erste ATMP unter der Verordnung 1394/2007 für den freien Verkauf auf dem europäischen Markt zugelassen. Die Erfahrungen aus diesem Pilotverfahren sind in neue Dokumente der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingeflossen, die als Opinion Papers auf der Internetseite der EMA (siehe Literaturliste) veröffentlicht werden. Außerdem wurden weitere Serviceangebote der EMA speziell für ATMPs entwickelt. Besonders wertvoll für die Hersteller sind die Angebote zur Klärung der korrekten Klassifizierung der Produkte sowie zur Erläuterung des Zulassungsverfahrens.

Auf der Internetseite der EMA finden sich auch Informationen zur Anzahl der erwarteten neuen Produkte in den kommenden Jahren. Eine Reihe weiterer Produkte sind bereits angekündigt, darunter auch erste Kombinationsprodukte, die aus humanen Zellen und einem Medizinprodukt zusammengesetzt sind.

Im einfachsten Fall besteht ein Kombinationsprodukt aus Zellen und einem Zellträger, welcher bereits als Medizinprodukt zugelassen ist. Die Zuständigkeiten im Zulassungsverfahren sind eindeutig durch die ATMP-Verordnung geregelt. Die EMA bewertet das finale Produkt und gibt eine Empfehlung für die Marktzulassung. Alle Produkte, die als integralen Bestandteil eine lebende, substanziiell manipulierte Zelle enthalten, fallen in den Geltungsbereich der Verordnung. Eine Definition für substanziielle Manipulation findet sich im Anhang I der ATMP-Verordnung.

ATMPs, die hier in Betracht kommen, sind z. B. Hüftprothesen oder Stents, die mit lebenden Zellen beschichtet werden um ihre Wirksamkeit positiv zu beeinflussen. Dabei ist es unerheblich, wann die Zellen mit der zweiten Produktkomponente kombiniert werden. Nach Maßgabe der Richtlinie

2009/120/EG sind Zellen grundsätzlich als integraler Bestandteil des Endproduktes zu betrachten. Dies gilt auch für den Fall, dass die Zellen erst im Rahmen des operativen Eingriffes mit dem Träger, Hüftimplantat oder Stent kombiniert werden.

Für die Bewertung der Medizinproduktkomponente eines Kombinationsproduktes wird die EMA eine Benannte Stelle konsultieren, wenn die Experten des CAT (Comittee for ATMPs) nicht anders entschieden haben. Im Hinblick auf die Bewertung der Medizinproduktkomponente eines Kombinationsproduktes sind zwei Szenarien denkbar. Der Medizinproduktanteil kann bereits eine europäische Marktzulassung haben (Beispiel 1). Im zweiten Fall findet ein Produkt Anwendung, das unter die Definition eines Medizinproduktes fällt, jedoch keine Marktzulassung hat (Beispiel 2).

*Im ersten Beispiel* wurde das Medizinprodukt bereits in der Vergangenheit durch eine Benannte Stelle bewertet, die die Übereinstimmung des Produktes mit den generellen Anforderungen der Medizinprodukterichtlinien (RL 90/383/EWG, RL 93/42/EWG) bestätigt und zertifiziert. Das Produkt hat damit eine Marktzulassung für die Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft. Gemäß ATMP-Verordnung wird die EMA in diesem Fall die bestehende Bewertung der Benannten Stelle in ihre Bewertung des Endproduktes einfließen lassen und gebührend berücksichtigen.

Hierbei wird zu berücksichtigen sein, dass die Bewertung der Benannten Stelle sich auf eine Zweckbestimmung des Medizinproduktes bezog, welche nicht unbedingt der Verwendung im ATMP-Kombinationsprodukt entsprochen haben muss. Die Benannte Stelle hat 30 Tage Zeit, um der EMA die notwendigen Informationen zur Verfügung zu stellen.

*Im zweiten Beispiel* fehlt dem Kombinationspartner eine Zulassung als Medizinprodukt. Hier wird die EMA gemeinsam mit dem Hersteller eine Benannte Stelle für die Konsultation auswählen und die Benannte Stelle mit der Bewertung der Medizinpro-

duktkomponente beauftragen. Diese prüft die Übereinstimmung des Medizinproduktanteils mit den generellen Anforderungen der Medizinprodukterichtlinien und legt der EMA das Ergebnis der Prüfung vor.

Derzeit gibt es noch keine Erfahrung mit diesem neuen Konsultationsprozess. Ein Leitfaden zum Konsultationsverfahren für ATMP-Kombinationen wird von allen beteiligten Partnern dringend erwartet. Hersteller und Benannte Stellen benötigen Hinweise im Hinblick auf das Verfahren, Art und Umfang der einzureichenden Unterlagen und der Bewertung sowie die Anforderungen an die Dokumentation der Bewertungsergebnisse.

*Hinweis:* Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) war bisher bekannt unter dem Kürzel EMEA. Name und Logo haben sich vor Kurzem geändert. Die Abkürzung EMA reflektiert nun den etablierten Namen European Medicines Agency.

### Literatur

- EMEA/CHMP/410869/2006: Guideline on human cell-based medicinal products.
- EMEA/149995/2008: Guideline on safety and efficacy follow-up risk management of advanced therapy medicinal products.
- RL 90/383/EWG: Richtlinie des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (90/385/EWG).
- RL 93/42/EWG: Richtlinie 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte vom 14. Juli 1993.
- RL 2009/120/EG: Richtlinie 2009/120/EG der Kommission vom 14. September 2009 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien.
- Verordnung 1394/2007/EG: Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Webseite EMA: [http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced\\_therapies/intro.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/intro.htm)

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Sabine Kloth  
TÜV SÜD Product Service GmbH  
Ridlerstraße 65  
80339 München  
sabine.kloth@tuev-sued.de  
www.tuev-sued.de

<sup>1</sup> TÜV SÜD Product Service GmbH, München

## Die Welt, in der die Zellen wachsen: Scaffolds als Zellträgermaterialien für Tissue Engineering

Andrea Gerber<sup>1</sup>

Menschliches Gewebe erfolgreich mit zellbasierten Techniken in 3D herstellen und damit Strukturen geschädigter Organe und Körperteile rekonstruieren: Bis zu diesem Ziel war es ein weiter Weg, der etwa zwei Jahrzehnte dauerte. So genial die Idee war und ist, zentrale Faktoren und Herausforderungen dabei sind die Vaskularisierung (Angiogenese) und die Trägermaterialien, die Scaffolds.

Verschiedene Materialien werden mit menschlichen Zellen besiedelt, um autologen Gewebeersatz wachsen zu lassen, wie zum Beispiel Herzklappen. Je nach Zweck werden Polymere, Calciumphosphat-Keramiken, Gele oder in einem speziellen Fall auch ein Darmexplantat verwendet.

### Poren in Polymeren

Eine Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Herstellung einer 3D-Zellkultur ist die gleichmäßige Besiedelung mit den gewebefördernden Zellen und ihre Versorgung mit Nährstoffen während der gesamten Kultivierungszeit. Dazu müssen die Scaffolds möglichst porös sein, damit die Zellen genügend Raum haben, um das regenerative Gewebe aufzubauen.

Eine wichtige Voraussetzung für die Nährstoffversorgung des neuen Gewebes ist ein offener Kontakt der Porenräume, also eine ausreichende Permeabilität. Materialien für geeignete Zellträger sind zum Beispiel nicht wasserlösliche, bioabbaubare Polymere. Eine einfache Variante ist die Mischung von Salzkristallen mit einer organischen Polymerlösung. Das Lösungsmittel wird schließlich eliminiert, das feste Polymer verbindet sich mit den Salzpartikeln. Nachdem anschließend das Salz herausgelöst wurde, entsteht ein Scaffold, dessen Porosität sich durch den Salzgehalt des Blends einstellen lässt. Allerdings ist die Interkonnektivität der Poren dieser Scaffolds, die mit diesem Salt-Leaching-Verfahren hergestellt wurden, häufig nicht ausreichend.

Michaela Schulz-Siegmund, Inhaberin des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie an der Universität Leipzig, und ihre Arbeitsgruppe haben ein Verfahren entwickelt, mit dem die mangelnde Poreninterkonnektivität deutlich verbessert wird. Anstelle von Salzpartikeln verwenden die Wissenschaftler Lipidmikropartikel als Porenogene, die durch Schmelzdispersion und Siebfractionierung die gewünschte Größe bekommen. Diese Partikel werden in einer organischen Lösung des bioabbaubaren Polymers dispergiert. Anschließend wird die Dispersion in eine Form extrudiert. Nachdem das Polymer ausgefällt wurde, entstehen interkonnektive Porenstrukturen, die eine gleichmäßige Besiedelung und eine verbesserte Nährstoffversorgung ermöglichen. ([http://www.uni-leipzig.de/~pharm/phatech/content/Forschung/bioabbaubare\\_zelltraeger.php](http://www.uni-leipzig.de/~pharm/phatech/content/Forschung/bioabbaubare_zelltraeger.php))

### Keramiken für Knochen

Calciumphosphat-Keramiken wie Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat eignen sich sowohl als Knochenersatzmaterial als auch für das Tissue Engineering. Da sie als Scaffold-Material der chemischen Zusammensetzung natürlicher Knochen sehr ähnlich sind, haben sie sich als höchst biokompatibel erwiesen. Sowohl für den Knochenersatz als auch für das Tissue Engineering muss das Material eine bestimmte Porosität und Porengröße aufweisen, damit das Gewebe in den Scaffold einwachsen kann. Die Porencharakteristika der keramischen Scaffolds können mit verschiedenen Rapid-Prototyping-Verfahren eingestellt und angepasst werden. Diese hat die Arbeitsgruppe von Ulrike Deisinger am Friedrich-Baur-Forschungsinstitut für Biomaterialien der Universität Bayreuth für die Verarbeitung von Keramiken optimiert. So lassen sich neben Porosität, Porengröße und Porengeometrie vor allem auch die äußere Geometrie des Scaffolds oder Implantats festlegen. Über CAD-Software oder eine CT-Aufnahme des Patienten wird der entsprechende Datensatz erzeugt. Damit wird eine individuelle

Anpassung an den Knochendefekt oder an die Anforderungen des Tissue Engineering möglich.

### Gele für Gelenke

Ulrich Nöth, Arzt und Wissenschaftler am Orthopädischen Zentrum für Muskuloskeletale Forschung der Universität Würzburg (OZMF) forscht mit seiner Arbeitsgruppe Tissue Engineering zur Geweberegeneration von Knorpeln und Knochen. Als Trägermaterial für Knorpel bevorzugt Nöth Gele auf Kollagen-Basis, deren Textur nicht so dicht ist wie die von Vliesen und Membranen. Bei größeren Knochendefekten hängt vieles davon ab, wie stabil und wie stark resorbierbar die Trägermaterialien sind. Biphasische Keramiken zum Beispiel sind damit ebenfalls in vielen Fällen geeignet, denn sie sind weder zu stabil noch werden sie zu schnell resorbiert.

Für eine der Therapien, die matrix-gekoppelte, autologe Chondrozyten-Transplantation (ACT) gibt es unterschiedliche Trägermaterialien. Laut Nöth haben vor allem Kollagen-Hydrogele entscheidende Vorteile: Sie sind zum einen viskoelastisch, womit sie dem Gelenkknorpel ähneln, zum anderen ist nur in einer gelartigen Matrix eine homogene Besiedelung des Trägermaterials mit Zellen erfolgreich.

### Darm für Defekt der Atemwege

Ein spezielles Medium für ein Scaffold als Basis für vaskularisierte Transplantate zur Rekonstruktion einer Luftröhre verwendete Heike Walles, Inhaberin des Lehrstuhls für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universität Würzburg. Für den klinischen Einsatz entwickelte sie mit ihrer Arbeitsgruppe und der Klinik Schillerhöhe ein bioartifizielles Transplantat mit einem eigenen Gefäßsystem und einem bei Transplantation anschlussfähigen Gefäßbaum.

Für die Implantatherstellung entnahm die Arbeitsgruppe einem Schwein ein Stück einer Dünndarmschlinge und azellularisierte sie. Damit entstand ein Scaffold als vaskularisiertes Trägermaterial (BioVaSc). Die vorgezüchteten Zellen des Patienten wurden anschließend im zellfreien Gefäßbaum und

<sup>1</sup> Forum MedTech Pharma e.V.

Geschäftsstelle: Bayern Innovativ GmbH, Nürnberg

früherem Darmlumen ausgesiedelt und kultiviert. BioVaSc soll nun aufgrund der Seltenheit des speziellen Atemwegdefekts gemäß der EMEA-Bestimmungen (Orphan Medicinal Produkt) als Produkt eingeführt werden.

### Netzwerk für Medizintechnik und Pharma

Biomaterialien sind ein Schwerpunktthema des Forum MedTech Pharma. Das Forum ist eines der größten Netzwerke und Plattformen für Medizin und Gesundheitswesen in Deutschland. Es ist ein gemeinnütziger Verein, in dem Unternehmen, wissenschaftliche Institutionen und öffent-

liche Einrichtungen Mitglied sind. Das Forum bietet allen Akteuren in der Medizin und dem Gesundheitswesen eine interdisziplinäre, marktübergreifende Plattform. Als neutrales Netzwerk für Information, Kommunikation und Kooperation hat es wirkungsvolle Förderstrukturen für seine Mitglieder entwickelt. Zudem managt das Forum MedTech Pharma mit der Bayern Innovativ GmbH, der geschäftsführenden Stelle des Vereins, den Bayerischen Cluster Medizintechnik.

Die nächste bedeutende Veranstaltung des Forums ist der Kongress MedTech Pharma 2010 – Medizin Innovativ vom 30. 6. bis zum 1. Juli 2010 in Nürnberg.

Nähere Informationen unter:  
<http://www.medtech-pharma.de/deutsch/kongress-2010/kongress-2010.aspx>

#### Korrespondenzadresse:

Dipl.-Biol. Andrea Gerber  
 Forum MedTech Pharma e.V.  
 Geschäftsstelle: Bayern Innovativ GmbH  
 Gewerbemuseumsplatz 2  
 D-90403 Nürnberg  
 Tel.: +49 (0)911 206 71-337  
 Fax: +49 (0)911 206 71-788  
[gerber@medtech-pharma.de](mailto:gerber@medtech-pharma.de)  
[www.medtech-pharma.de](http://www.medtech-pharma.de)

**25. bis 27. 11. 2010**



## 20. Jahrestagung des Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR)

Freiburg. Seit vielen Jahren gibt es dieses Netzwerk führender neurowissenschaftlicher Arbeitsgruppen aus mehr als 15 europäischen Ländern, die sich intensiv und interdisziplinär mit Fragen der Neuroregeneration im zentralen Nervensystem beschäftigen. Auf der diesjährigen Jahrestagung in Freiburg werden insbesondere experimentelle und klinische Untersuchungen zu Neuroprotektion und Stammzelltransplantation bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson- und Huntingtonenerkrankung sowie beim Schlaganfall vorgestellt und diskutiert. Die Tagung ist offen auch für Teilnehmer außerhalb der NECTAR-Arbeitsgruppen und interessant für alle Neurowissenschaftler, die sich mit der Plastizität im ZNS beschäftigen. Für weitere Informationen siehe: <http://www.nectar-org.eu>

## „Timely Decisions“ Von rechtzeitigen, zeitgerechten und zeitgemäßen Entscheidungen zwischen Nabelschnurblutspende und Eigenvorsorge<sup>1</sup>

Sandra Haars, Stockport UK

### Einführung

Seit Ende der 1990er Jahre die ersten Transplantationen erfolgreich durchgeführt wurden, hat sich die hämatologische Behandlung mit allogenen Nabelschnurblut (NSB)-Stammzellen zunehmend, vor allem bei Leukämien, als Alternative zur Knochenmarktransplantation etabliert, und es entstanden weltweit – wenn auch nicht flächendeckend und in ihrer Organisation meist abhängig von den jeweiligen nationalen Gesundheitsversorgungssystemen – öffentliche NSB-Banken, die vor allem auf Spenden angewiesen sind. Gleichzeitig wurden zahlreiche private Banken gegründet, die werdenden Eltern die autologe Einlagerung des Nabelschnurblutes ihres Neugeborenen kostenpflichtig anbieten. Diese „Gesundheitsvorsorge“ ist allerdings aufgrund der statistisch geringen Wahrscheinlichkeit von Erkrankungen im Kindesalter, bei denen autologe Transplantate zum Einsatz kommen, umstritten, und Anwendungen im Bereich der regenerativen Medizin befinden sich überwiegend noch im Stadium klinischer Studien, auch wenn Fachpresse und Massenmedien regelmäßig mit Meldungen über neue potenzielle oder experimentell erfolgreiche Behandlungen an die Öffentlichkeit treten. In diesem Spannungsfeld verschiedener politischer sowie wirtschaftlicher Interessenslagen, zwischen sich stetig mehrendem biomedizinischen Wissen (und Nichtwissen) über NSB, kognitiver Ungewissheit und unterschiedlichen Zurechnungen sich teilweise widersprechender Verantwortlichkeiten für Spende und Eigenvorsorge, entwickeln werdende Eltern spezifische soziale Praktiken des reflektiven Umgangs mit dem Unbekannten, die teilweise auf selektivem Wissensmanagement und Kompensationsstrategien beruhen, aber auch die Entwicklung von Rollen freiwilliger Mit- und Eigenverantwortung zur Folge haben. Diese Strategien sind einerseits eine Frage verfügbarer Zeit sowie sozialer (und finanzieller) Ressourcen, und andererseits eingebettet in ein politisches und

soziales Umfeld mit divergierenden Diskursen darüber, was die verschiedenen sozialen Akteure und Akteursgruppen – nicht nur Eltern, sondern insbesondere auch Frauenärzte, Hebammen, Krankenkassenversicherungen, Berufsverbände oder öffentliche und private NSB-Banken – wissen sollten, was sie nicht zu wissen brauchen und wann ihnen welche Aufgaben zukommen. Die unterschiedliche lokal- und gesellschaftsspezifische Dynamik zeigt sich am Beispiel eines qualitativ-empirischen Vergleichs zwischen Deutschland und Großbritannien, wobei NSB hier für die kulturanthropologische Forschung eine interessante „biomedizinische Plattform“ [Keating, Cambrosio 2000] darstellt, da sie eine Vielzahl von Diskursen, temporären Konstruktionen und Praktiken von sozialen Akteuren und Artefakten koordiniert, vereint, und hierdurch aktuelle gesellschaftliche Transformationsprozesse im Bereich der Biomedizin und Gesundheitsvorsorge widerspiegelt.

### Theoretischer Hintergrund

Bereits Ende der 1960er Jahre führte der britische Sozialpolitologe Titmuss umfangreiche vergleichende Studien zwischen den Blutspendensystemen in Großbritannien und den USA nach dem Zweiten Weltkrieg durch, in welcher er u. a. die Bedeutung von Blut bei der Entwicklung sozialer Beziehungen, Tendenzen zur Kommodifizierung von Blut und menschlichem Gewebe sowie das Entstehen einer „Spendenökonomie“ herausarbeitete [Titmuss 1970]. Seine Arbeit bildet die Grundlage für eine Vielzahl neuerer sozialwissenschaftlicher Forschungen in diesem Bereich, welche von der Kommerzialisierung einzelner Zelllinien bis hin zu Organhandel reichen [u. a. Andrews, Nelkin 2001, Cooper 2006, Franklin 2003, 2005, 2007, Gold 1996, Hogle 2003, Landecker 2000, Lock 2007, Sharp 2006, 2007, Schepers-Hughes 2005] und sich auch mit den aus biotechnologischen Entwicklungen ergebenden Verschiebungen in der Ontologie von Blut und

menschlichem Gewebe beschäftigen, welche von linearen Spender-Empfänger-Verhältnissen in ein komplexes Netzwerk transnationaler Beziehungen zwischen „alten“ und „neuen“ Akteuren münden [Waldby, Mitchell 2007]. Diese von dem amerikanischen Kulturanthropologen Paul Rabinow [2004, 2008] als „Biosozialitäten“ bezeichneten Formen von Sozialitäten und Identitäten richten sich an den Arten biomedizinischer Wissensproduktion und Macht aus – sowohl auf Seiten von Forschern, medizinischem Personal, Politikern, Vertretern von pharmazeutischen Unternehmen, Blut- und Gewebebanken oder NGOs als auch von Laien (Patienten, privaten Interessenverbänden, Eltern) – und können sowohl formelle als auch vielfältige informelle und hybride Formen annehmen. Beispielhaft seien hier die Forschungen zu den entstehenden gender- oder lokalspezifischen Praktiken und Sozialitäten im Zusammenhang mit In-vitro-Fertilisation [Nahman 2008, Roberts 2008], die umfassende Ethnografie der britischen Soziologinnen Franklin und Roberts zur Präimplantationsdiagnostik [2006] oder Biosozialitäten als Mittel der Einflussnahme von Patienten und Laien auf die wissenschaftliche Forschung [u. a. Dixon-Woods 2008 et al., Gibbon, Novas 2007, Heath 1998, Novas 2008, Rapp 2000, 2003, Rose,

<sup>1</sup> Der vorliegende Aufsatz basiert auf einem Vortrag im Rahmen der Tagung „Medikale Zeiten“: zur zeitlichen Dimension von Krankheitserfahrung und Gesundheitshandeln des Netzwerkes Gesundheit und Kultur in der volkswissenschaftlichen Forschung in Würzburg vom 24.-26. März 2010.

Bei dem vorgestellten Thema handelt es sich um einen Teilaspekt im Rahmen meines Dissertationsprojektes „Umbilical Cord Blood Socialities“ – Identities and Socialities between Bio-Cosmopolitanism and Gift Economy (Institut für Kulturanthropologie und Europäische Ethnologie, Goethe-Universität Frankfurt a.M.); die empirischen Ergebnisse basieren auf rund sechsmonatiger Feldforschung (teilnehmende Beobachtung und 76 halboffene Interviews) in Großbritannien und Deutschland bei verschiedenen öffentlichen und privaten Nabelschnurblutbanken sowie Krankenhäusern von 2009–2010. Die Interviews wurden mit Eltern, Hebammen, Ärzten, Forschern, Krankenkassenvertretern, Politikern sowie Mitarbeitern öffentlicher und privater Banken geführt.

Novas 2005] genannt – vor allem letztere im Kontext einer „Economy of Hope“ [Brown 2006, Brown, Kraft 2006, Novas 2006, Rose 2007], in der sich wirtschaftliche, politische und biologische Hoffnungen und Ängste als dicht ineinander verflochtene Komponenten präsentieren, wobei Risiko (als Konzept im Sinne der „Risikogesellschaft“ des deutschen Soziologen Ulrich Beck [1986]) bzw. individuelle und kollektive Risikowahrnehmung das Verbindungselement zwischen Biosozialität und „Biokapital“ darstellt [Rajan 2008]. Gleichzeitig kommt jedoch auch den Grenzen dieses Konzeptes im Spannungsfeld zwischen bereits bestehenden Sozialitätsformen und der Unsicherheit biomedizinischer Entwicklungen (z. B. Lock [2008] am Beispiel der DNA-Bestimmung im Zusammenhang mit Alzheimer-Krankheit) oder in Konkurrenz zu bestehenden Ideologien und normativen Erwartungen (Bharadway [2008] zu IVF und Stammzellenforschung in Indien) eine wesentliche Bedeutung zu. Eine ebenso spezifische wie allgemeine Form von Biosozialität schließlich stellt „biological citizenship“ [Rose, Novas 2005] dar: diese umfasst sowohl biomedizinische Wissensproduktion und Macht als auch die individuellen (und kollektiven) Rechte und Pflichten hinsichtlich der eigenen biologischen Zukunft und steht damit für aktiv-reflexive Konstruktionen eines „biologisch verantwortlich handelnden Bürgers“ – ein Konzept, das somit nicht nur autoritär aufgesetzt ist, sondern, auch in seinen Begrenzungen, in Bezug steht zu individuellen und kollektiven Identifikationsprozessen. Hinsichtlich NSB wurde jedoch im sozialwissenschaftlich-medizinanthropologischen Diskurs bislang mit wenigen Ausnahmen [z. B. Waldby, Mitchell 2007, Brown 2006] vor allem die Thematik der Kommodifizierung menschlicher Gewebe sowie die elterliche Motivation für privates NSB-Banking behandelt und auf die Bedeutungszunahme von Beziehungen zwischen privaten Konsumenten und biomedizinischen Dienstleistern hingewiesen; darüber hinaus gibt es keine aktuellen sozialwissenschaftlichen Forschungen zu den in diesem Kontext entstehenden biologischen Identitäten und Biosozialitäten – insbesondere nicht als „kulturvergleichende“ Studien, welche die jeweiligen lokalen biomedizinischen, bioethischen und rechtlichen Gegebenheiten mit einbeziehen.

### Vorsorge und Versorgung

Ein wesentlicher Grund für die Wahl der Forschungsfelder bzw. -gesellschaften Deutschland und Großbritannien ist deren grundlegender Unterschied sowohl in ihrer institutionellen Aufstellung als auch der sozialen Wahrnehmung von Gesundheitsvorsorge und -versorgung: Während diese in Deutschland eine Pflicht des Einzelnen zur Krankenversicherung darstellt, die auch im Gesetz Verankerung findet, repräsentiert sie in Großbritannien ein Recht des Bürgers gegenüber dem Staat. Dies mündet nicht nur in unterschiedliche Denkweisen über private Vorsorge, sondern auch in unterschiedlich aktive bzw. passive Handlungsweisen und Machtzuschreibungen als Patient oder – im Kontext von Nabelschnurblutvorsorge bzw. Spende – als werdende Eltern. Während deutsche Patienten in hohem Maße den Anspruch eines Mitspracherechts als gleichberechtigte oder sogar vorrangige Entscheidungsträger bei Behandlungsentscheidungen erheben [Coulter, Jenkinson 2005], bestätigten alle von mir befragten britischen Interviewpartner ein tief verwurzeltes Vertrauen in deren staatliches Gesundheitssystem, das auch als „altruistisches System“ wahrgenommen wird, und so können bei dem Gedanken an private Krankenversicherungen Gewissenskonflikte entstehen: *„If I did private health care, I would feel like bypassing the system ... like cheating the people“* (Mutter, Interview 64/2009). Es besteht ein gewisses „kulturelles Unbehagen“, und da in Großbritannien Vorsorge und Versorgung im Kontext von Gesundheit sowohl sprachlich als auch inhaltlich und gedanklich verschwimmen, gilt dieses „Unbehagen“ auch für die private NSB-Einlagerung. Gleichzeitig resultiert der unterschiedlich freie bzw. eingeschränkte Zugang zu Vorsorge bzw. Spende in staatlichen oder privaten Krankenhäusern in einer unterschiedlich dynamischen Entwicklung von Beziehungsgeflechten, Wissensbeständen und (Informations-)Praktiken bei Ärzten, Hebammen und Eltern, welche darauf hinweist, dass vermeintlich „altruistisches“ oder „egoistisches“ Verhalten vor allem als in die gegebenen institutionellen Strukturen eingebettet betrachtet und analysiert werden muss [vgl. Healy 2000, 2006].

### Der Weg zur autologen Einlagerung

Ich beginne zunächst mit einem einführenden generellen Vergleich hinsichtlich des Ablaufs der Schwangerschaft: In Deutschland stellt der Frauenarzt die Schwangerschaft fest, im Anschluss gibt es regelmäßige Untersuchungstermine und Vorsorgeleistungen, bei denen die werdende Mutter selbst entscheiden kann, ob sie diese zu weiten Teilen bei ihrem Frauenarzt oder einer Hebamme wahrnimmt. Ebenso kann – bzw. muss – sie auch die Entscheidung treffen, ob und in welchem Krankenhaus sie gebären und welche kostenpflichtigen Zusatzvorsorgeleistungen sie gegebenenfalls in Anspruch nehmen will. Während des gesamten Verlaufes der Schwangerschaft ist die werdende Mutter in Deutschland also immer wieder dazu gezwungen, Informationen aufzunehmen, gegebenenfalls zusätzliche Informationen einzuholen, diese zu verarbeiten und *selbst* Entscheidungen zu treffen. Ganz anders in Großbritannien: Hier geht die Schwangere zu ihrem Hausarzt, der die Schwangerschaft feststellt und sie an ein Krankenhaus überweist, wobei die Kontaktaufnahme und Planung der verschiedenen Untersuchungen durch die zuständigen Krankenhaus- bzw. Gemeindehebammen erfolgt. Nur wenn eine Risikoschwangerschaft festgestellt wird, erfolgt die Überweisung an einen Frauenarzt. Bei einer „normal“ verlaufenden Schwangerschaft wird die werdende Mutter demzufolge nie einen Gynäkologen zu Gesicht bekommen, denn „normale“ Geburten finden in den staatlichen Krankenhäusern *ausschließlich* unter der Leitung von Hebammen statt. Somit besteht weder hinsichtlich der Schwangerenbetreuung noch in Bezug auf die zu erhaltenden Leistungen Wahlfreiheit; die Schwangerschaft nimmt einen deutlich „passiveren“ Verlauf, da in der Regel keine eigenen Entscheidungen getroffen werden müssen.

Hinsichtlich des Entscheidungsprozesses zum Thema NSB findet der „Erstkontakt“ in Deutschland meist über Freunde, Familienmitglieder oder Bekannte statt, die selbst gespendet oder privat eingelagert haben, wobei eine besonders wichtige Rolle das emotionale „Miterleben“ des Vorgangs im nahen Umkreis spielt. In dessen Rahmen entstehen Erzählungen, die dann immer wieder weitergegeben werden und

narrative Identitäten begründen können. Die „Diskussion beim Abendbrot“ und Krankheitsfälle im Familienkreis sind hier von besonderer Bedeutung, und spätestens über die Beschäftigung mit Anamnesefragebögen bekommen Großeltern auch die Gelegenheit, alte Familiengeschichten zu erzählen, die als „kollektive Leidengeschichten“ den familiären Zusammenhalt stärken und zur Entscheidungsfindung beitragen können. Gleichzeitig wird in Familiengesprächen über die relativ hohe HLA-Kompatibilität zwischen Geschwistern eine Form besonders enger und *gegenseitiger* Geschwisterbindung und Verantwortung konstruiert: „Das [NSB] ist für alle da“ (werdende Eltern, Interview 32/2009). Damit wird NSB der Symbolgehalt eines Familienwertes zugeschrieben, auch wenn sich die gesellschaftliche Anerkennung desselben ggf. nur auf den Kreis der eigenen Familie beschränkt.

Erst wenn die fachliche Informationsbeschaffung abgeschlossen und eine Grundentscheidung getroffen ist, wird telefonischer Kontakt mit den verschiedenen Anbietern aufgenommen – dann werden „logistische“ Aspekte wie Preise, Prozesse und Lagerung oder Insolvenzversicherung relevant. Wenn sich in dieser Phase noch fachliche Fragen ergeben, konzentrieren diese sich meist auf *einen* Aspekt – z. B. die Behandlungsmöglichkeit einer spezifischen Erkrankung – der den Eltern besonders wichtig erscheint. Hier findet eine *Reduzierung von Komplexität* im Hinblick auf die Entscheidungsfindung statt, wobei in dieser Phase auch Verwirrung entstehen kann, wenn in Verbindung mit einem vermeintlich „einfachen“ Preisvergleich Themen wie Mehrortlagerung oder Volumenreduzierung versus Vollbluteinlagerung zur Diskussion kommen; in diesen Fällen finden dann eine *Komplexitätsausweitung* anstelle der beabsichtigten Reduzierung statt.

Grundsätzlich wurde mir von den befragten Eltern darüber hinaus beschrieben, dass sie sich während dieser Entscheidungsphase bewusst vor Freunden und Bekannten zurückziehen, und insbesondere diejenigen, die sich für ein Kombinationsmodell aus privater Einlagerung und öffentlicher Spende entschlossen haben, beschrieben hierbei einen längeren und intensiven Entscheidungsprozess, in dessen Verlauf sie sich zwar zurückzogen, es

danach jedoch als ihre Pflicht betrachteten, andere Eltern über das erworbene Wissen zu informieren: „Die *Verpflichtung meinem Kind gegenüber, die spüre ich schon irgendwie. Wenn man sich damit beschäftigt hat und so entschieden hat wie wir, fühlt man sich schon irgendwie in der Pflicht, die Information auch weiterzugeben, damit vielleicht auch mehr öffentlich gespendet wird*“ (werdende Mutter, Interview 18/2009). Diejenigen Befragten, die sich sehr schnell entschieden, waren finanziell eher besser gestellt, hatten weniger Zeit in zusätzliche Informationsbeschaffung investiert, weniger hinterfragt und sich weniger faktisches Wissen angeeignet. Generell jedoch kamen meine Gesprächspartner eher aus einer mittleren bis unteren „Mittelschicht“, einem mittlerem Bildungsniveau und einer mittleren bis niedrigeren Einkommensklasse. Entgegen den gängigen Vorurteilen weist dies darauf hin, dass private NSB-Einlagerung in Deutschland *nicht* unmittelbar von einem höheren Einkommens- und Bildungsniveau abhängt, sondern eher in Zusammenhang mit dem Grad an *Aufklärung* und *Informationszugang* steht.

Dies erscheint auf den ersten Blick als ein wesentlicher Unterschied zu Großbritannien, wo mir von Vertretern verschiedener privater Banken mitgeteilt wurde, ihr Klientel rekrutiere sich überwiegend aus der gut bis sehr gut verdienenden und gut ausgebildeten Mittel- und Oberklasse. Die Ergebnisse meiner Feldforschung zeigen jedoch ein differenzierteres Bild: Wenn britische Eltern sich für eine private NSB-Einlagerung entscheiden, ist von diesen zunächst zu klären, ob das jeweilige Krankenhaus, in dem die Geburt stattfindet, eine Abnahme überhaupt zulässt. Sollte dies, wie in vielen der dortigen staatlichen Krankenhäuser, nicht der Fall sein, hängt es von der Durchsetzungskraft der Eltern ab; hierbei wurde mir beschrieben, dass vor allem Eltern, die bereits Erfahrung mit dem Ablauf einer Geburt haben, eher in der Lage sind, sich durchzusetzen, da sie „wissen, was auf sie zukommt“, während bei einer Erstgeburt die Eltern häufig generell verunsichert sind – oder die Diskussionen mit der Krankenhausverwaltung dauern so lange, dass eine Vereinbarung nicht mehr *rechtzeitig* vor dem Geburtstermin getroffen werden kann. Die Alternative einer privaten Geburt, wo die NSB-Abnah-

me von den in der Privatklinik die Geburtshilfe leitenden Frauenärzten meist kostenlos durchgeführt wird, ist sehr teuer und großbritannienweit räumlich auf zwei Kliniken in London (sowie einige private „Flügel“ in öffentlichen Krankenhäusern) beschränkt, und die Zahl selbstständiger Hebammen, die eine Hausgeburt begleiten könnten, ist sehr gering. Damit stellt sich die Frage, ob der Grund für die weniger statistisch belegte als vielmehr „gefühlte“ Mehrzahl finanziell sehr gut gestellter Eltern, die private Einlagerung in Großbritannien betreiben, nicht eher auf der strukturellen Konzentration privater Geburtshilfe in Großraum London beruht, darauf, dass die Einkommen in London grundsätzlich deutlich über dem Landesdurchschnitt liegen, und dass „erfahrenere“ Eltern neben dem finanziellen vor allem auch das „intellektuelle“ Kapital besitzen, um eine Abnahme durchzusetzen.

### Der Weg zur Spende

Wie sieht es nun aber auf der „Spendenseite“ aus? Hier findet der Erstkontakt sowohl in Großbritannien als auch in Deutschland vorwiegend über Flyer und Poster in Krankenhäusern, wo gespendet werden kann, oder über Mundpropaganda statt (in Deutschland auch über Frauenärzte). Hinsichtlich der Mundpropaganda besteht dabei jedoch ein wesentlicher Unterschied: Bei der Eigeneinlagerung wird die Information auf private Initiative der Eltern weitergetragen, Spendenbanken dagegen ermuntern ihre „Kunden“ *zusätzlich* dazu, die Information weiterzugeben – insbesondere auch solche Eltern bzw. Mütter, die zum Beispiel aufgrund von Anamneseausschlüssen selbst nicht spenden können – mit dem Verweis, dass die Informationsweitergabe an andere werdende Eltern hinsichtlich der Spendenmöglichkeit in gewisser Weise die beabsichtigte „gute Tat“ ersetze.

Die Entscheidung zur Spende selbst wird vergleichsweise schnell getroffen, in der Regel werden keine Fragen zur allogenen Anwendung von Nabelschnurblut gestellt – es scheint, dass das Wesen der Spende selbst als „altruistischer Akt“ mögliche Fragenstellungen zur faktischen medizinischen Anwendbarkeit überlagert bzw. übrig: „As a mother – as long as someone can be helped with it I didn't bother“ (Mutter, Interview 45/2009). Schwieriger

als bei der Entscheidung zur Eigeneinlagerung ist dann allerdings der tatsächliche Zugang zur Spende: Während in Deutschland immerhin in rund einem Drittel aller Geburtskliniken NSB für die Spende abgenommen werden kann, sind dies in Großbritannien nur sechs von rd. 450 Geburtshilfestationen. Darüber hinaus wird auch dort nicht allen werdenden Müttern die Möglichkeit aktiv angeboten. So sind es zum Beispiel in einem der staatlichen Krankenhäuser, wo ich einen Teil meiner Feldforschung durchgeführt habe, nur drei (von weit über 100) Hebammen, die separat von der öffentlichen NSB-Bank bezahlt werden und über die Spendenmöglichkeit informieren. Da diese drei Hebammen aber aus Zeitgründen nicht mit allen werdenden Müttern persönlich sprechen können, wurde bei Auflage des Spendenprogramms entschieden, dass diese sich vor allem auf die Geburten mit geplantem Kaiserschnitt konzentrieren, da in diesen Fällen ohnehin ein intensiveres Vorgespräch geführt werden muss, und Kaiserschnitte zeitlich besser planbar sind. Deshalb ist es selbst bei denjenigen Frauen, die ihr Kind in diesem „Spendenkrankenhaus“ zur Welt bringen, meist von deren eigener Aufmerksamkeit und aktiver Nachfrage abhängig, ob sie spenden oder nicht, und selbst wenn eine Spendenvereinbarung rechtzeitig getroffen wurde, ist nicht sichergestellt, dass eine NSB-Abnahme tatsächlich erfolgt, da die drei „Spendenhebammen“ bereits gleichzeitig bei einer anderen Geburt beschäftigt sein können. Auch die räumliche Organisation hat einen wesentlichen Einfluss auf die tatsächliche Spende: in den sogenannten „Vorgeburtstationen“ der staatlichen britischen Krankenhäusern liegen die Frauen häufig verhältnismäßig eng beieinander in großen Räumen und sind nur durch Vorhänge voneinander getrennt – die Privatsphäre ist eingeschränkt, jeder hört durch die Vorhänge mit, was beim Bettnachbarn gesprochen wird. Dementsprechend hören die Frauen auch – ungewollt – bei den Aufklärungsgesprächen zur NSB-Spende mit, und auf diese Weise können unmittelbare „Kettenreaktionen“ zugunsten der Spende stattfinden; gleichzeitig belegt dies jedoch auch den „Zufälligkeitscharakter“ der Spendenentscheidung.

Gründe für eine Nicht-Spende sind – neben dem eingeschränkten Zugang – vor allem mangelndes Verständnis bzw. Desinte-

resse, was nach den Beschreibungen meiner Gesprächspartner häufig auf mangelnder Bildung beruhe, vor allem aber auf der *fehlenden persönlichen Information*: Die schriftliche Information in Form von Flyern und Postern reiche häufig nicht aus, sondern das Wissen müsse im persönlichen Gespräch vermittelt werden, da – abhängig vom Bildungsgrad der potenziellen Spenderinnen – selbst einfache Broschüren häufig zu komplex seien; das Lesen von unbekanntem und als abstrakt wahrgenommenen Inhalten falle grundsätzlich schwer.

Generell lässt sich die Aussage treffen, dass in Deutschland die Erstinformation häufig über private Banken erfolgt, und über deren Werbeaktivitäten oder Kooperation mit Spendenbanken wird dann auch das Interesse an der Spendenmöglichkeit geweckt, sodass die Spende zum „Nebenprodukt“ der Werbung für private Einlagerung werden kann: *„Die, die sich praktisch informieren wegen der Stammzellen, das sind dann eher Menschen, die das dann auch einlagern wollen zur Zeit. Ich glaube, die, die spenden wollen, das sind gar nicht Menschen, die sich so sehr auf dem Gebiet auskennen bzw. sich zur Zeit informieren... Ich glaube schon, dass die, die sich das gut leisten können, es dann auch machen. Die, die es sich nicht so leisten können, überlegen eher lange und genau, und die machen dann vielleicht jetzt wenigstens die Spende“* (Hebamme, Interview 38/2009). In Großbritannien dagegen wurde mir von Vertretern privater Banken eine eher umgekehrte Situation beschrieben: man zähle in gewisser Weise darauf, dass durch die generelle Ausweitung der Spendenmöglichkeit auch ein stärkeres und breiteres Interesse an der privaten Einlagerung als zeitgemäßer Vorsorgeform geweckt würde.

### Fazit

*„They should know why, the uses of the cord, why it is important or not, the rough options, of course – public and private – the risk for the mother, even though there is not much of a risk, all the process, everything, even showing them how we're processing in a bank, the whole history of a cord unit – knowing the whole idea, the global idea ... of course, you have to give them some initial information, but then when they're interested give them the whole informa-*

*tion, everything“* (Laborleiterin öffentliche NSB-Bank, Interview 61/2009).

Was aber wird tatsächlich über Nabelschnurblut und dessen verschiedene Einlagerungs- und Anwendungsformen „gewusst“? Und was soll – oder soll gerade nicht – darüber gewusst werden? Gerade auf Seiten der privaten Einlagerung ist der Umgang mit Unsicherheit und Nichtwissen aufgrund der zuvor beschriebenen kritischen Auseinandersetzung und Erläuterung wissenschaftlicher Fragen, die sehr zeitaufwendig sein kann, ein wesentliches Thema. Damit stellt sich die Frage, ob und wie viel Vereinfachung der verfügbaren Informationsmenge zulässig oder sinnvoll ist, um eine zeitgerechte Entscheidung zu treffen. Hierzu gab es eine klare Aussage der befragten Eltern sowohl in Großbritannien als auch in Deutschland: Man wolle die Auswahl, welche Information relevant sei und welche nicht, selber treffen, und zumindest bei britischen Eltern bin ich auf mehrere Fälle getroffen, wo Vereinfachungen zum Fehlverständnis der tatsächlichen medizinischen Möglichkeiten geführt haben (in der Regel die autologe Anwendbarkeit bei Leukämie). Daneben wiesen vor allem deutsche Eltern darauf hin, dass sie sich durchaus in der Lage sehen, mit „unsicherem Wissen“ umzugehen – d.h. sowohl mit der Unsicherheit bei weitgehend etablierten medizinischen Verfahren als auch der Unsicherheit zukünftiger biomedizinischer Forschungserfolge. Gerade eine Offenheit von privaten Banken hinsichtlich dieser Unsicherheit wurde von den Eltern als besonderer Wert betrachtet. NSB-Einlagerung im elterlichen Verständnis einer *Vorsorge* kann so durch die intensivere Beschäftigung mit biomedizinischer Forschung und Wissenschaft, und deren Vielzahl an „Wahrheiten“, Anlass zum Nachdenken über generelle Themen wie Wissen, Nichtwissen, oder den Umgang mit Unsicherheit geben. Eltern werden zu „Experten“, deren „Bildung“ über die Aneignung reinen Fachwissens hinaus geht: der Entscheidungsweg wurde mir gerade von denjenigen, die aktiv versuchten, Kompromisse zwischen Vorsorge und Spende einzugehen, als „Selbstbildungsprozess“ beschrieben, in dem Affinität zu biomedizinischem Wissen sowie Gesundheits- und Vorsorgebewusstsein bewusst neben soziale Verantwortung gestellt und in direkte Verbindung

damit gebracht wird. Damit umfasst NSB alle drei Aspekte einer „timely decision“: Es ist eine Entscheidung, die aufgrund des häufig eingeschränkten Zugangs *rechtzeitig* getroffen werden muss, die ein *zeitgemäßes* Wissensmanagement erfordert – und die selbst, im Sinne eines „wertes“, als *zeitgemäß* konstruiert wird.

### Literatur

- Andrews L, Nelkin D (2001) *Body Bazaar: The Market for Human Tissue in the Biotechnology Age*. New York: Crown.
- Beck U (1986) *Risikogesellschaft. Auf dem Weg in eine andere Moderne*. Berlin: Suhrkamp.
- Bharadway A (2008) Biosociality and biocrossings: encounters with assisted conceptions and embryonic stem cells in India. In: Gibbon S, Carlos Novas (eds) *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences. Making Biologies and Identities*. New York: Routledge, 98-118.
- Brown N (2006) Shifting tenses – from ‘regimes of truth’ to ‘regimes of hope’. SATSU Working Paper No. 30 / 2006.
- Brown N, Kraft A (2006) Blood Ties: Banking the Stem Cell Promise. In: *Technology Analysis & Strategic Management*, Vol.18 Nos.3/4, 313-327.
- Brown N, Kraft A, Martin P (2006) The Promissory Past of Blood Stem Cells. In: *BioSocieties* 2006-1, 329-348.
- Cooper M (2006) Resuscitations: Stem Cells and the Crisis of Old Age. In: *Body and Society* 12 (1) 1-23.
- Coulter A, Jenkinson C (2005) European patients' views on the responsiveness of health systems and healthcare providers. In: *The European Journal of Public Health*, Vol. 15 No. 4, 355-360.
- Dixon-Woods M, Wilson D, Jackson C, Cavers D, Pritchard-Jones K (2008) Human Tissue and 'the Public': The Case of Childhood Cancer Tumour Banking. In: *BioSocieties* 2008-3, 57-80.
- Franklin S (2007) *Dolly Mixtures. The Remaking of Genealogy*. Durham, London: Duke University Press.
- Franklin S (2003) Ethical Biocapital. *New Strategies of Cell Culture*. In: Franklin S, Lock M (eds) *Remaking Life & Death. Toward an Anthropology of the Biosciences*. Santa Fé: School of American Research Press, 97-127.
- Franklin S (2005) Stem Cells R Us: Emergent Life Forms and the Global Biological. In: Ong A, Collier SJ. (eds) *Global Assemblages. Technology, Politics, and Ethics as Anthropological Problems*. Malden, Oxford: Blackwell, 59-78.
- Franklin S, Roberts C (2006) *Born and Made: An Ethnography of Preimplantation Genetic Diagnosis (In-Formation)*. Princeton.
- Gibbon S, Novas C (2008) Introduction: biosocialities, genetics and the social sciences. In: Gibbon S, Novas C (eds) *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences. Making Biologies and Identities*. New York: Routledge, 1-18.
- Gold ER (1996) *Body Parts: Property Rights and the Ownership of Human Biological Materials*. Washington: Georgetown University Press.
- Healy K (2000) Embedded Altruism: Blood Collection Regimes and the European Union's Donor Population. In: *AJS* Vol. 105 No. 6, 1633-1657.
- Healy K (2006) Last Best Gifts. Altruism and the Market für Human Blood and Organs. Chicago, London: University of Chicago Press.
- Heath D (1998) Locating Genetic Knowledge: picturing Marfan Syndrome and its travelling constituencies. In: *Science, Technology, and Human Values*, 23 (1) 71-97.
- Hogle LF (2003) Life/Time Warranty: Rechargeable Cells and Extendable Lives. In: Franklin S, Lock M (eds) *Remaking Life & Death. Toward an Anthropology of the Biosciences*. Santa Fé: School of American Research Press, 61-96.
- Keating P, Cambrosio A (2000) Biomedical Platforms. In: *Configurations* 2000 (8) 337-387.
- Landecker H (2000) Immortality, In Vitro. A History of the HeLa Cell Line. In: Brodwin PE (ed) *Biotechnology and Culture. Bodies, Anxieties, Ethics*. Bloomington, Indianapolis: Indiana University Press, 53-72.
- Lock M (2007) Alienation of Body Parts and the Biopolitics of Immortalized Cell Lines. In: Lock M, Farquhar J (eds) *Beyond the Body Proper. Reading the Anthropology of Material Life*. Durham, London: Duke University Press, 567-583.
- Lock M (2008) Biosociality and susceptibility genes: a cautionary tale. In: Gibbon S, Novas C (eds) *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences. Making Biologies and Identities*. New York: Routledge, 56-78.
- Lock M (2007) Human Body Parts as Therapeutic Tools: Contradictory Discourses and Transformed Subjectivities. In: Lock M, Farquhar J (eds) *Beyond the Body Proper. Reading the Anthropology of Material Life*, Durham, London: Duke University Press, 224-231.
- Nahman M (2008) Synecdochic ricochets: biosocialities in a Jerusalem IVF clinic. In: Gibbon S, Novas C (eds) *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences. Making Biologies and Identities*. New York: Routledge, 117-135.
- Novas C (2008) Patients, profits and values: Myozyme as an exemplar of biosociality. In: Gibbon S, Novas C (eds) *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences. Making Biologies and Identities*, New York: Routledge, 136-156.
- Novas C (2006) The Political Economy of Hope: Patients' Organizations, Science and Biovalue. In: *BioSocieties* 2006-1, 289-305.
- Rabinow P (2008) Afterword: concept work. In: Gibbon S, Novas C (eds) *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences. Making Biologies and Identities*. New York: Routledge, 188-192.
- Rabinow P (2004) *Anthropologie der Vernunft*. Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Rajan Kaushik Sunder (2008) Biocapital as an emergent form of life: speculations on the figure of the experimental subject. In: Gibbon S, Novas C (eds) *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences. Making Biologies and Identities*. New York: Routledge, 157-187.
- Rapp R (2000) Extra chromosomes and blue tulips: medico-familial interpretations. In: Lock M et al (eds) *Living and Working with the New Medical Technologies: Intersections of Inquiry*. Cambridge: Cambridge University Press, 184-208.
- Rapp R (2003) *Cell Life and Death, Child Life and Death. Genomic Horizons, Genetic Diseases, Family Stories*. In: Franklin S, Lock M (eds) *Remaking Life & Death. Toward an Anthropology of the Biosciences*. Santa Fé: School of American Research Press, 129-164.
- Roberts Elizabeth FS (2008) Biology, sociality and reproductive modernity in Ecuadorian in-vitro fertilization: the particulars of place. In: Gibbon S, Novas C (eds) *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences. Making Biologies and Identities*. New York: Routledge, 79-97.
- Rose N (2007) *The Politics of Life Itself. Biomedicine, Power, and Subjectivity in the Twenty-First Century*. Princeton, Oxford: Princeton University Press.
- Rose N, Novas C (2005) Biological Citizenship. In: Ong A, Collier SJ. (eds) *Global Assemblages. Technology, Politics, and Ethics as Anthropological Problems*. Malden, Oxford: Blackwell, 439-463.
- Scheper-Hughes N (2005) The Last Commodity: Post-Human Ethics and the global Traffic in „Fresh“ Organs. In: Ong A, Collier SJ (eds) *Global Assemblages. Technology, Politics, and Ethics as Anthropological Problems*. Malden, Oxford: Blackwell, 145-167.
- Sharp LA (2007) *Bodies, Commodities & Biotechnologies. Death, Mourning & Scientific Desire in the Realm of Human Organ Transfer*. New York: Columbia University Press.
- Sharp LA (2006) *Strange Harvest. Organ Transplants, Denatured Bodies, and the Transformed Self*. Berkeley, Los Angeles, London: University of California Press.
- Titmuss RM (1970) *The Gift Relationship: From Human Blood to Social Policy*. London: Allen and Unwin.
- Waldby C, Mitchell R (2007) *Tissue Economies: Blood, Organs and Cell Lines in Late Capitalism*. Durham: Duke University Press.

### Korrespondenzadresse:

Sandra Haars (M. A.)  
8 Hampton Works  
Stockport, SK3 8SY  
Großbritannien  
Tel.: +44 (0) 795 0155395  
Mobil:+49 (0) 176 20427937  
shaars@rz.uni-frankfurt.de

## Organlebenspende: Vergesst die Spender nicht!

Jan-Ole Reichardt, Leipzig<sup>1</sup>

Weltweit steigt die Zahl der Organlebenspenden, während die Bedürfnisse vieler Lebendspender sträflich vernachlässigt werden. Wer einen Teil seines Körpers aufgibt, um das Überleben anderer zu sichern und die damit verbundenen Risiken und Entbehrungen schultert, der verdient Respekt – und für Nachteile kompensiert zu werden. Die Grenze zwischen moralisch gebotener Kompensation und strittigem „Netto-Anreiz“ ist dabei zwar fließend, aber die systematische Übervorteilung der Lebendspender zur Anreiz-Prophylaxe ist eine unnötige Barriere für die Fairness der Lebenspende – eine Barriere, die wir schleunigst beseitigen sollten.

### Die Bedeutung der Organlebenspende

Dank des beständigen Fortschritts im Bereich der Immunsuppression kann die Transplantationsmedizin ihren Patienten heute zu einem bedeutend längeren und besseren Leben verhelfen, als dies mit allen Alternativen der Fall wäre. Die Entdeckung des Cyclosporin und die Fortschritte in der Behandlung von Abstoßungsreaktionen haben es ermöglicht, die Quote der länger als zwei Jahre funktionstüchtigen Transplantate auf 80 – 90 % zu steigern. Seit auf diese Weise mehr Menschen besser geholfen werden kann, ist die Nachfrage nach Transplantaten deutlich gestiegen, und zwar so stark, dass sie nun ein Vielfaches des faktischen Aufkommens erreicht hat. Tausende Patienten haben sich in nationale Wartelisten eingeschrieben, über die jene chronisch knappen Ressourcen typischerweise verteilt werden. Allein das deutsche Register zählt 12 000 Wartende, in den USA sind es knapp 100 000. Von diesen sterben Jahr für Jahr 8000 Menschen – 1000 in Deutschland und 7000 in den USA – noch bevor sich ihre Hoffnung auf Zuteilung erfüllt; nicht mitgerechnet jene, die wegen ihres sich verschlechternden Zustands als „aussichtslos“ von den Listen gestrichen werden oder wegen „zu geringer Gefährdungslage“ gar nicht erst

aufgenommen wurden. Von jenen 12 000 in Deutschland Wartenden werden in diesem Jahr etwa 4000 ein postmortal gespendetes Transplantat erhalten und weitere 700 eine Lebenspende. Etwa 6800 Patienten werden sich neu in die Wartelisten einschreiben, und nur weil – wie jedes Jahr – etwa tausend von ihnen sterben, wird die Zahl der Bedürftigen dabei „netto“ nur um etwa 300 steigen. Dieser auf Dauer unbefriedigende Status quo ließe sich deutlich zugunsten erfolgreich transplantierten Patienten verschieben, würde das vorhandene Potenzial postmortal explantierbarer Organe hierzulande besser genutzt. Aber den tatsächlichen, auf keiner Warteliste vollständig erfassten Organbedarf könnte selbst eine 100%ige Ausschöpfung dieses Potenzials nicht befriedigen: ohne Lebenspenden und biotechnische Substitute ist dieses Ziel nicht mehr zu erreichen. Im Bewusstsein dieser Problematik haben sich viele zu deren Entschärfung entschlossen und gesetzliche, institutionelle, prozessuale und medizinisch-technische Optimierungspotenziale identifiziert, artikuliert und – in eingeschränktem Maße – auch implementieren können. In der Entwicklung biotechnischer Substitute hat die regenerative Medizin die Führung übernommen: hier wird mit Hochdruck an den ersehnten Innovationen gearbeitet. Tissue engineering und die Xenotransplantationsforschung blicken optimistisch in die Zukunft und stehen doch, was die Bereitstellung funktionsfähiger Organe zu klinisch akzeptablen Bedingungen betrifft, noch in den Kinderschuhen. Ein Ende des Tunnels scheint in Sicht, aber es liegen noch Jahre zwischen uns und voll einsatzreifem Organersatz. Jahre, in denen die postmortale Organspende die wichtigste Säule der Transplantationsmedizin bleiben wird und das Überleben tausender am Zustandekommen zusätzlicher Lebenspenden hängt. Dieses Lebenspendepotenzial wird bislang kaum ausgeschöpft, was den internationalen Trend erklären mag, sich der Anwerbung „spendetauglicher“ Ange-

höriger offensiver zuzuwenden und den Druck auf die Politik zu erhöhen, die Möglichkeiten zur Lebenspende auszuweiten. Die Proponenten einer solchen Ausweitung haben dabei gute Argumente auf ihrer Seite: 1. Nieren-Lebenspenden führen im Schnitt zu besseren Ergebnissen, 2. Lebenspenden verkürzen die Wartezeit nachrangiger Patienten und 3. sie bewahren ihre Empfänger vor der euphemistisch „transplant tourism“ genannten Versuchung, auf einer Auslandsreise die weithin illegalen Dienstleistungen eines Organmaklers für sich in Anspruch zu nehmen und von der skrupellosen Ausbeutung armer Menschen kannibalistisch zu profitieren. Neben diesen individuellen und kollektiven Vorteilen hat die Lebenspende leider auch eine Schattenseite: sie ist mit unvermeidbaren Lasten und Risiken für die Spender verbunden. Diese Lasten so gering wie möglich zu halten und den Spenderschutz groß zu schreiben, sollte eine Selbstverständlichkeit sein und ist doch keine. Denn bei der Umsetzung dieser Selbstverständlichkeit bleiben viele Nationen – Deutschland eingeschlossen – hinter ihren Möglichkeiten weit zurück.

### Warum Organlebenspender inadäquat kompensiert werden

Die effektive Verhinderung einer skrupellosen Ausbeutung ist für die Legitimität der Transplantationsmedizin von maximaler Wichtigkeit. Dazu gehören der Schutz in Armut lebender Menschen vor den Versprechungen der Organmafia, die Sicherstellung einer autonomen Entscheidung zur (Nicht-)Spende sowie der kompromisslose Schutz vulnerabler Spender vor einer Ausbeutung ihrer freizügigen Grundhaltung. Unglücklicherweise wird der Spenderschutz dabei häufig beschnitten: Während die Gewährleistung der Spenderautonomie besondere Priorität ge-

<sup>1</sup> Promotionsstudent der Philosophie und Medizinethiker am Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM) der Universität Leipzig

nißt, werden darüber hinausgehende Schutzaspekte gerne vernachlässigt. Nirgends ist eine komplette Erstattung aller mit Lebendspenden assoziierten Kosten vorgesehen, weder in Entwicklungsländern noch im weit entwickelten Deutschland. So wird kein Spender für die Übernahme von Risiken entschädigt, die sich nicht unmittelbar nach der Spende als tatsächliche Folgeschäden bemerkbar machen, denen er aber Zeit seines Lebens ausgesetzt bleibt. Das gleiche gilt für die nicht monetären Lasten, die mit dem Spendenprozess typischerweise verbunden sind: Lediglich der Iran hat dafür seit 1997 eine (wenn auch geringe) finanzielle Kompensation vorgesehen. Üblicherweise haften Spender auch für die finanziellen Folgen im Arbeitsunfähigkeits- oder Todesfall (aufgrund chirurgischer Komplikationen) selbst – nach den Abschlüssen für sie kostenloser Arbeitsunfähigkeits-, Risikolebens- oder Krankenzusatzversicherungen sucht man trotz Mortalitätsrisiken von etwa 0,03% bei Nierenspenden und 1% bei Leberteilspenden vergeblich. Auch auf eine priorisierte Zuteilung von Transplantaten, falls die verbliebenen Organ ausfallen, können Lebendspender bislang allenfalls hoffen – gesetzlich geregelt ist sie nirgends. Und dort, wo das Gesundheitssystem überwiegend in privater Trägerschaft organisiert ist (z. B. den USA) sind die privaten Kranken- und Lebensversicherungen weder dazu verpflichtet, Organspendern reguläre Verträge anzubieten, noch dazu, sie überhaupt zu versichern oder weiterzuversichern. So bekannte sich 2002 immerhin ein Lebensversicherer dazu, von Lebendnierenspendern einen 10%igen Aufschlag zu verlangen und 11% der befragten Versicherungen hielten Organspenden für ein nachhaltiges Gesundheitsrisiko und zogen daraus ihre Konsequenzen. Keine einzige Versicherung gewährte Lebendspendern Rabatte, und das, obwohl diese für die Zulassung zur Spende bereits über eine überdurchschnittlich gute Konstitution verfügen müssen. Ihren statistischen Gesundheitsvorteil scheinen Organspender – zumindest aus Sicht der Versicherungen – demnach vollständig einzubüßen. Zusätzlich zu dieser standardgemäßen Nicht-Erstattung finanzieller Verluste wird die Kompensation nicht finanzieller Lasten gar nicht erst diskutiert. Obwohl eine finanzielle Entschädigung für die mit einer Spender

verbundenen Schmerzen daraus keinen Quasi-Verkauf machen würde, wird in einer monetären Kompensation der mit Lebendspenden verbundenen disincentives regelmäßig eine Organhandelförderungsmaßnahme gesehen. Die Suche nach nicht monetären Alternativen wird gleichwohl unterlassen und damit die Chance vertan, einen faireren Rahmen für die Lebendspende zu erarbeiten.

### Was ist zu tun?

#### Eine politische Agenda zur Anhebung institutioneller Fairness

Mit der Vielfalt einzelstaatlicher Regelungen variiert auch das Ausmaß, in dem Lebendspender übervorteilt, ausgenutzt und hinsichtlich ihrer Bedürfnisse übergangen werden. Dennoch ähneln sich ihre Risiken und Lasten genug, um gemeinsam und länderübergreifend die Rahmenbedingungen einer fairen Spendepraxis herauszuarbeiten. Der legitime Einsatz gegen eine kommerzielle Ausbeutung des Menschen sollte uns die legitimen Interessen der Organlebenspender nicht vergessen lassen. Wer angesichts des Leidens und Sterbens, aus Zuneigung und Angst um seine Nächsten, zu Lebzeiten einen Teil seines Leibes herschenkt, sollte nicht noch zusätzlich belastet werden: nicht mit administrativer Bürokratie und nicht mit institutioneller Ignoranz. Sein Recht auf Unterstützung und Kompensation dieser Lasten sollten wir deutlicher als bislang als Pflicht anerkennen. Diese Lasten zu evaluieren und zu überlegen, wie sie sich abmildern und adäquat kompensieren lassen, ist deshalb die wichtigste Aufgabe der heutigen Transplantationsethik. Was die Adäquatheit einer solchen Kompensation ausmacht, ist noch in vieler Hinsicht unklar – und gerade deshalb zu diskutieren, wenn wir die Erfolgsgeschichte der Lebendspende guten Gewissens fortschreiben wollen.

#### Literatur

- Assion M (2007) Versicherungsrechtliche Fragen der Lebendspende von Organen. Peter Lang Frankfurt/Main; ISBN: 978-3-631-56940-5
- Bagheri A (2006) Compensated kidney donation: An ethical review of the Iranian model. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 16 (3) 269-282; doi: 10.1353/ken.2006.0017
- Beckmann, JP et al. (2000) Xenotransplantation von Zellen, Geweben oder Organen. *Wissenschaftliche Entwicklungen und ethisch-rechtli-*

- che Implikationen.* Band 8 der Reihe *Wissenschaftsethik und Technikfolgenbeurteilung*, Hg.: Gethmann CF; Springer Berlin u.a.
- Breyer F et al. (2006) Organmangel. Ist der Tod auf der Warteliste unvermeidbar; Springer Heidelberg 2006, p. VII; doi: 10.1007/3-540-33055-0
- Budiani-Saberi DA and Delmonico FL (2008) Organ trafficking and transplant tourism: A commentary on the global realities. *AmJTransplantation* 2008 vol. 8 (5) 925-9299; doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02200.x
- Cozzi E (2009) On the road to clinical xenotransplantation. In: *Transplant Immunology* (2009) vol. 21 (2) 57-59; doi: 10.1016/j.trim.2009.05.002
- Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) *Organspende und Transplantation in Deutschland 2008. Jahresbericht*; Frankfurt am Main 2009. URL: [http://www.dso.de/pdf/dso\\_jb\\_2008\\_deutsch.pdf](http://www.dso.de/pdf/dso_jb_2008_deutsch.pdf)
- Eghtesad B, Jain AB, and Fung JJ (2003) Living donor liver transplantation: ethics and safety. *Transplantation Proc* 35 (1) 51-2; doi: 10.1016/S0041-1345(02)03995-7
- Eurotransplant International Foundation (hg. 2009) *Annual Report 2008*. Ed: Oosterlee A and Rahmel A; URL: [http://www.eurotransplant.nl/files/annual\\_report/ar\\_2008.pdf](http://www.eurotransplant.nl/files/annual_report/ar_2008.pdf)
- Glannon W (2008) Underestimating the risk in living kidney donation. *JMed Ethics* 34 (3) 127-8; doi:10.1136/jme.2007.020958
- Macchiarini P et al. (2008) Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *The Lancet* 372 (9655) 2023-2030; doi: 10.1016/S0140-6736(08)61598-6
- Maple NH et al. (2010) Understanding risk in living donor nephrectomy. *JMedEthics* (2010) 36 (3) 142-147; doi: 10.1136/jme.2009.03174
- Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) of the Health Resources and Services Administration (HRSA) of the U.S. Department of Health & Human Services (HHS). URL: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/viewDataReports.asp>
- Pichlmayr R (1993) Möglichkeiten in der Nieren- und Lebertransplantation. In: Nagel E, Fuchs C: *Soziale Gerechtigkeit im Gesundheitswesen. Ökonomische, rechtliche, ethische Fragen am Beispiel der Transplantationsmedizin*, Springer Berlin, Heidelberg, New York; S. 82-96.
- Rittner ChK, Besold A, and Wandel E (2003) A proposal for an anonymous living organ donation in Germany. *Legal Med* 5 (Suppl. 1) 68-71; doi: 10.1016/S1344-6223(02)00126-8
- Roodnat JJ et al. (2003) The superior results of living-donor renal transplantation are not completely caused by selection or short cold ischemia time: a single-center, multivariate analysis. *Transplantation* 75 (12) 2014-2018; PMID: 12829903
- Scheper-Hughes N (2006) Organs trafficking: the real, the unreal and the uncanny. *Annals Transplantation* 2006 11 (3) 16-30; ICID=497001
- Schulz-Baldes A and Delmonico FL (2007) Improving institutional fairness to live kidney donors: Donor needs must be addressed by safeguarding donation risks and compensating donation costs. *Transplant Int* 20 (11) 940-946; doi: 10.1111/j.1432-2277.2007.00542.x

Spital A and Jacobs Ch (2002) Life insurance for kidney donors: another update. *Transplantation* 74 (7) S. 972; PMID: 12394839

Steering Committee of the Istanbul Summit (2008) Organ trafficking and transplant tourism and commercialism: the Declaration of Istanbul. [Dort zu finden unter „Webappendix“] *The Lancet* 372 (9632) 5-6; doi: 10.1016/S0140-6736(08)60967-8

Valdes-Gonzalez R et al. (2010) No evidence of porcine endogenous retrovirus in patients with type 1 diabetes after long-term porcine islet xenotransplantation. *JMedViro* 82 (2)331-334; doi: 10.1002/jmv.21655

Yang RC et al. (2007) Insurability of Living Organ Donors: A Systematic Review. *AmJTransplantation* 7 (6) 1542-51; doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01793.x

#### Korrespondenzadresse:

Jan-Ole Reichardt, M. A.  
 Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM) der Universität Leipzig  
 Forststraße 5  
 D-04229 Leipzig  
 Tel.: +49 (0) 341 6045850  
 Fax: +49 (0) 341 9725500  
 joreichardt@trm.uni-leipzig.de



## Mitteilungen der Gesellschaft

### Rückblick

13. November 2009

#### Und sie erneuern sich doch!

#### 7. GRM-Herbstforum: Neuronale Regeneration – Status Quo und Perspektiven

Berlin. Was auf dem Gebiet der neurologischen Rehabilitation inzwischen geleistet wird, ist erstaunlich. Auf dem letztjährigen Herbstforum der Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin wurden die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiet der neuronalen Regeneration vorgestellt. Es diskutierten in 3 Panels: Dr. Johannes Boltze (Leipzig), PD Dr. Ahmet Bozkurt (Aachen), Prof. Dr. Marcel Dihné (Düsseldorf), Prof. Dr. Günter Höglinger (Marburg), Prof. Dr. Guido Nikkhah (Freiburg), Prof. Dr. Burkhard Schlosshauer (Reutlingen), Prof. Dr. Alexander Storch (Dresden), Prof. Dr. Christian Winkler (Freiburg), Prof. Dr. Jürgen Winkler (Erlangen). Eröffnet wurde die Veranstaltung mit einem Grußwort von Dr. Wolfram Kreisler, Fachreferent für Wissenschaft, Forschung und Technikfolgenabschätzung der FDP-Bundestagsfraktion.

13. November 2009

#### Neuer Wissenschaftlicher Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin e.V.

Berlin. Im Anschluss an das 7. GRM-Herbstforum hat die Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin e.V. mit einem einstimmigen Votum Prof. Dr. Guido Nikkhah vom Universitätsklinikum Freiburg zum neuen Wissenschaftlichen Sprecher der GRM gewählt. Die Versammlung entsprach damit dem Vorschlag des GRM-Vorstandes und besetzte die Position abermals mit einem prominenten Vertreter aus dem interdisziplinären Gebiet der Regenerativen Medizin. Prof. Nikkhah ist Ärztlicher Direktor der Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie am Neurozentrum des Universitätsklinikums Freiburg und arbeitet hauptsächlich auf dem Gebiet stereotaktischer, funktioneller und restaurativer Neurochirurgie, insbesondere Tiefenhirnstimulation, Neurotransplantation und -navigation. Seine Amtszeit als Wissenschaftlicher Sprecher der GRM beträgt zwei Jahre.

2. März 2010

#### GRM-Dinner Debate: Politik und Wissenschaft für Abbau gesetzlicher Hürden und mehr Innovation für Patienten

Berlin. Zu einem Expertengespräch kamen in der Deutschen Parlamentarischen Gesellschaft Vertreter aus Forschungspolitik, Universitätskliniken, forschenden Biotechfirmen und Kapitalunternehmen zusammen. Eingeladen hatte die Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin e. V. (GRM), um gemeinsam herauszuarbeiten, welches die derzeit größten Hindernisse im Hinblick auf mehr innovative Therapieverfahren für Patienten und marktaugliche zellbasierte Arzneimittel und Medizinprodukte sind. Deutlich wurde, dass in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte bei der staatlichen Forschungsförderung gemacht wurden. Der Transfer innovativer Therapieverfahren in die praktische Anwendung wird jedoch durch regulatorische und finanzielle Hürden gebremst. Zur aktuellen Position der Bundesregierung nahmen Prof. Dr. Martin Neumann, forschungspolitischer Sprecher der FDP-Bundestagsfraktion und der stellvertretende Vorsitzende der CDU/CSU-Bundestagsfraktion für Bildung und Forschung, Michael Kretschmer, Stellung. Dr. Ernst-Dieter Rossmann, Sprecher der Arbeitsgruppe Bildung und Forschung der SPD-Bundestagsfraktion, betonte den parlamentarischen Konsens, die Regenerative Medizin kontinuierlich in der Debatte zu halten und das Thema weiter zu fördern.

23. April 2010

#### GRM-Symposium: „Chirurgie der Zukunft: Regenerative Therapien. Rahmenbedingungen, Herausforderungen und Perspektiven“

Berlin. Im Internationalen Congress Centrum diskutierten anlässlich des Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie: Prof. Dr. Heike Walles „Auswirkungen des Gewebegesetzes auf die experimentelle Forschung im Bereich der regenerativen Therapien“ – Dr. Ulrike Brucklacher „Rechtliche Rahmenbedingungen für Zulassung und Erstattung von Regenerativer Medizin“ – PD Dr. Thorsten Walles „Das neue Gewebegesetz: Bedeutung für die chirurgische Therapie und Forschung“.

**NEUERSCHEINUNG**

200 Seiten, viele Grafiken,  
15,5 x 23,5 cm, Hardcover,  
Euro 29,90  
ISBN 978-3-88603-959-3

[www.zuckschwerdtverlag.de](http://www.zuckschwerdtverlag.de)

Klaus Linneweh, Armin Heufelder, Monika Flasnöcker

**Balance statt Burn-out**

Der erfolgreiche Umgang mit Stress und Belastungssituationen

Burn-out, der Erschöpfungszustand von Körper, Geist und Psyche, kann jeden treffen – in jedem Alter, in jedem Beruf, Frauen ebenso wie Männer.

**Nächste Veranstaltungen**

26. Mai 2010

**Neue Veranstaltungsreihe: GRM-Patientenveranstaltungen**

Hannover. In diesem Jahr startet die GRM eine neue, öffentliche Veranstaltungsreihe, die sich explizit an Patienten richtet. Startschuss ist ein Vortragsabend zum Thema Regenerative Medizin und Haut, die gemeinsam mit Prof. Dr. Rennekampff von der Medizinischen Hochschule Hannover organisiert wird. In der Folge wird das Format bundesweit zu verschiedenen Indikationen, wie zum Beispiel Herz, Knorpel oder Knochen ausgebaut.

17. Juni 2010

**GRM-Dinner Debate: „Regenerative Medizin im Spannungsfeld der Gesundheitsreform – Können wir uns medizinischen Fortschritt noch leisten?“**

Berlin. Die GRM setzt ihre Reihe gesundheitspolitischer Dinner Debates in der Deutschen Parlamentarischen Gesellschaft fort. Als Hauptreferentin konnte die gesundheitspolitische Sprecherin der FDP-Bundestagsfraktion, Ulrike Flach, gewonnen werden, die sich mit großem Engagement bisher für die Belange der zukunftsweisenden Forschungsfelder Regenerative Medizin und Stammzelltherapie eingesetzt hat. Tatsächlich sind in der Regenerativen Medizin in Deutschland in den letzten Jahren große Fortschritte im Hinblick auf Forschungsfreiheit und -förderung erzielt worden. An die exzellenten Forschungsergebnisse aus den unterschiedlichen medizinischen Fachdisziplinen, die sich mit Zell- und Stammzelltherapien, gesteuerter Geweberegeneration und Gewebezüchtung beschäftigen, knüpft sich nun die Hoffnung, in Zukunft neue Behandlungsformen und Therapieoptionen für Patienten zu generieren. Der Transfer neuester Forschungsergebnisse in die Klinik (Translation on Research) wird aber durch ein komplexes und für die Beteiligten zeit- und kostenintensives Zulassungsverfahren erschwert. Hinzu kommt die bisher fehlende Erstattungsfähigkeit im deutschen Gesundheitssystem.

Ziel der Veranstaltung ist es, konkrete Handlungsstrategien zu entwickeln, wie der Innovationstransfer auf dem Gebiet der Regenerativen Medizin beschleunigt und die Patientenversorgung in

Deutschland in einem effizienten Kosten-Nutzen-Verhältnis verbessert werden kann.

13.-15. Oktober 2010

**Biostar 2010 – Science in Exchange:****4th Congress on Regenerative Biology and Medicine**

Stuttgart. Auch auf dem diesjährigen Biostar, den die BioRegion STERN alle zwei Jahre ausrichtet, wird die GRM vertreten sein und erstmals den neuen GRM-Messestand vorstellen.

29.-30. Oktober 2010

**Fraunhofer Life Science Symposium 2010:****„Immunotherapy: The Cutting Edge of Stem Cell Applications“**

Leipzig. Zum diesjährigen Fraunhofer Life Science Symposium, das das Translational Centre for Regenerative Medicine Leipzig (TRM) veranstaltet, wird die GRM mit ihrem eigenen Stand und einem eigenen Symposium vertreten sein.

12. November 2010

**8. GRM-Herbstforum:****„Bausteine der Regenerativen Medizin“**

Berlin. Auch in diesem Jahr richtet die GRM ihre jährliche Herbsttagung im Presse- und Besucherzentrum des Bundespresseamtes aus. Auf der Ganztagesveranstaltung werden die neuesten Ergebnisse aus der Grundlagenforschung der Regenerativen Medizin vorgestellt. Im Anschluss tagt die GRM-Mitgliederversammlung.

Weitere Informationen rund um die Aktivitäten der Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin finden Sie wie immer unter:

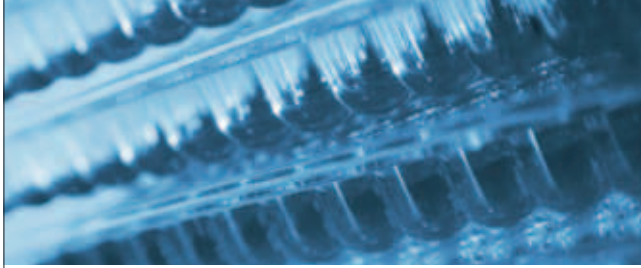
[www.gesellschaft-regenerative-medin.de](http://www.gesellschaft-regenerative-medin.de)

[www.diestammzelle.de](http://www.diestammzelle.de)

[www.regmedinvest.com](http://www.regmedinvest.com)

**BioStar 2010**  
Science in Exchange

[www.biostar-congress.de](http://www.biostar-congress.de)



## 4<sup>th</sup> Congress on Regenerative Biology and Medicine

**October 13 – 15, 2010**  
Stuttgart, Germany

**BioStar 2010**  
will highlight topics on

- ▶ stem cell sources
- ▶ stem cell differentiation and reprogramming
- ▶ tissue engineering for cell therapies
- ▶ clinical applications of tissue engineering products
- ▶ non-invasive transplant characterization and imaging techniques
- ▶ biomaterials and scaffolds
- ▶ product development for regenerative medicine

[www.biostar-congress.de](http://www.biostar-congress.de)

# BEITRITTSERKLÄRUNG

Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin e.V.



GRM

Deutsche Gesellschaft für Regenerative Medizin e.V.  
Ulrike Schwemmer - I. Vorsitzende  
Laubstraße 34  
D-60594 Frankfurt/Main  
Tel : +49 (0) 69 - 61 99 51 19  
Fax : +49 (0) 69 - 62 36 17  
Mail : [info@grm-aktuell.de](mailto:info@grm-aktuell.de)  
[www.gesellschaft-regenerative-medin.de](http://www.gesellschaft-regenerative-medin.de)

Hiermit trete ich der  
Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin e.V. (GRM) bei:

Anrede  Herr  Frau  Institutionen  Firma

Titel/Institut

Vorname

Nachname

Straße

PLZ/Ort

Telefon

Telefax

eMail

Geburtstag

**Ich/Wir zahlen als:**

- Einzelmitglied  
 Studenten/Auszubildende  
 Universitäten,  
Forschungseinrichtungen,  
Kliniken  
Staatliche Institutionen  
 Firmen / Industrie  
 Fördermitglieder

**einen Jahresbeitrag von:**

150,00 Euro  
75,00 Euro  
300,00 Euro  
500,00 Euro  
ab 500,00 Euro

### Einzugsermächtigung

Hiermit ermächtige ich Sie widerruflich, die von mir zu entrichtenden Beiträge von meinem Konto mittels Lastschrift einzuziehen. Wenn mein Konto die erforderliche Deckung nicht aufweist, besteht seitens der kontoführenden Bank keine Verpflichtung zur Einlösung. Aufgrund eines Austritts sind mir auf Anforderung zu viel gezahlte Beiträge zurückzuzahlen.

Name des Kontoinhabers

Wohnort

Kontonummer

Bankleitzahl

Bank

Ort/Datum

Unterschrift

Den Jahresbeitrag überweise ich auf das Konto der Deutschen Gesellschaft für Regenerative Medizin e.V.: Kto.-Nr.: 0 191 300 100, BLZ: 500 800 00, Dresdner Bank, Frankfurt/Main

Ort/Datum

Unterschrift/Stempel