

# Spitzenmedizin aus der Medizinischen Hochschule Hannover

*Gute Nachricht für herzkrankte Kinder: ihnen könnten in Zukunft einige Operationen erspart bleiben. MHH-Forscher haben eine besondere Herzklappe entwickelt. Im Gegensatz zu den üblichen biologischen und mechanischen Transplantaten wachsen sie mit. Bislang lebensnotwendige Folgeoperationen werden so überflüssig.*

Für die Transplantationsmedizin und vor allem für die Patienten ist es sozusagen der heilige Gral: künstlich hergestellte Organe, die nicht abgestoßen werden und die ein Leben lang halten. Eine Forschergruppe der MHH Hannover ist diesem Traum nun ein Stückchen näher gekommen, auch wenn der Weg dahin noch weit ist. Der Direktor der MHH – Abteilung für Herzchirurgie, Prof. Axel Haverich und sein Team, haben im Labor eine Herzklappe mit überragenden Eigenschaften gezüchtet. Sie wird vom Körper des Empfängers voll akzeptiert und bei Kindern wachsen die Pulmonalklappen sogar mit. Als erster Patient in Deutschland profitiert der kleine David Plöger, aus der Nähe von Stuttgart, von dem neuen Verfahren. Heike Plöger, die Mutter des 4-jährigen zur Krankheitsgeschichte ihres Sohnes: „Mit sechs Tagen wurde festgestellt, dass er einen angeborenen Herzfehler hat, also vier Fehler eigentlich am Herzen. Die große Korrektur im OP wurde mit acht Monaten gemacht und es ging ihm aber immer sehr gut, also man hat es ihm nie angemerkt. Wir mussten ein mal jährlich zur Kontroll-Untersuchung und da wurde jetzt ein Aneurysma festgestellt und dass die Klappe halt nicht mehr funktioniert.“ In dieser Situation blieb nur eins, die Herzklappe musste ersetzt werden. Normalerweise hätten sich die Eltern von David jetzt entscheiden müssen, zwischen einer mechanischen oder einer biologischen Herzklappe. Aber beide Optionen haben entscheidende Nachteile, sagt Prof. Axel Haverich: „Wenn ich eine mechanische Klappe implantiere,



dann muss man das Kind lebenslang mit blutverdünnenden Medikamenten behandeln, was im Kindesalter hoch riskant ist: wenn die Kinder Rollschuh laufen und Radfahren und fallen hin und bekommen im Zweifelsfall lebensbedrohliche Blutungen, dann will man keine mechanischen Klappen bei Kindern. Die biologischen Klappen degenerieren, das heißt, sie vermindern sich in ihrer Funktion in Windeseile. Bei so kleinen Kindern, 4 Jahre alt, muss man in 2–3 Jahren mit einer Degeneration rechnen, also dass eine Re-Operation notwendig wird.“ Bei

größer werdenden Kindern waren solche Folgeoperationen bislang unausweichlich. „Die Kinder wachsen aber auch, wie aus den Schuhen, aus dieser Klappe heraus, d.h. das typische Schicksal ist: 3–4 Operationen bis zum Erreichen des Erwachsenenalters.“ Und mit jeder neuen OP steigt auch das Risiko auch für die kleinen Patienten. Dieses Schicksal bleibt dem 4-jährigen David nun dank der in Hannover entwickelten mitwachsenden Herzklappe erspart. Dazu die Mutter: „Im August, wurde das neue Verfahren vorgestellt und wir haben uns dafür entschieden, weil er eigentlich nur Vorteile darin haben kann und da haben wir die Chance genutzt und sind im September hier nach Hannover gekommen. Die OP lief super, er ist 3 Tage nach der OP schon aufgestanden, gelaufen. Nach 10 Tagen Krankenhausaufenthalt waren wir zu Hause und seitdem war alles wie zuvor.“ Die mitwachsende Herzklappe ist das Ergebnis jahrelanger Forschungsarbeit. Angefangen hatte es 1995, damals erhielt Prof. Haverich den Leibnitz-Preis der deutschen Forschungsgesellschaft, der nicht von ungefähr auch als 6er im Lotto für Wissenschaftler gilt, denn, der Preis ist hoch dotiert. Plötzlich standen dem Transplantations – Chirurgen drei Millionen DM zur Verfügung



für ein Forschungsprojekt seiner Wahl. Prof. Haverich: „Ich habe überlegt, dass in die Transplantationsforschung einzuspielen, und dass ist einen anderen Weg außer der plastischen Transplantation geben müsste, um der zunehmenden Anzahl von Patienten überhaupt helfen zu können. Da gab es eine sehr interessante Situation, dass nämlich ein Oberarzt aus der Bauchchirurgie und ich uns trafen, vor dem Aufzug, und ich sagte „wir haben wieder zwei chronische Abstoßungen eines Herzens“ und da sagte er „das haben wir bei der Leber nicht“ und ich sagte „warum eigentlich nicht?“ Und dann haben wir uns am Mikroskop getroffen und haben gesehen, dass diese Lebern Gefäßinnenhautzellen über das gesamte Transplantat entwickelt haben.“ Die Schlussfolgerung, dieser Gefäßinnenhautzellen, die sogenannten Endothelzellen, verhindern offenbar Abstoßungsreaktionen. Prof. Haverich: „Da kam mir die Idee, dieses natürliche Phänomen zu übertragen auf die Laborbedingungen und das Herz z.B. mit patienteneigenen Endothelzellen zu besiedeln. Weil das ganze Herz zu schwierig war, haben wir mit den Klappen angefangen und das waren die Ursprünge für unseren experimentiellen Entwicklung.“ Diese Nachzüchten von Gewebe oder Organen im Labor ist heute unter dem Begriff „Tissue Engineering“ bekannt und in der Medizin ein viel diskutiertes und viel beachtetes Gebiet. Die Forscher aus Hannover gehen bei der Züchtung der mitwachsenden Herzklappe folgendermaßen vor: Als Grundgerüst dient zunächst einmal eine Herzklappe von einem Spender. Diese wird von sämtlichen Zellen gereinigt, so dass zum Schluss nur das Collagengerüst, die sogenannte Matrix, übrigbleibt. Ein großer Vorteil dieses Verfahrens, die Herzklappen stammen oft von Patienten, die ein neues Herz bekommen haben und für deren geschädigten Organe gibt es sonst kaum Verwendung, d.h. es werden keine intakten Organe benutzt, auf die anderen Patienten warten und die Organempfänger helfen mit der Klappenspende ihrerseits wieder andere Menschen. Prof. Haverich: „Das Gerüst bekommen wir entweder von Herzempfängern oder Herz-Lungen Transplantatempfängern, deren Herzklap-

pen in der Regel intakt sind. Diese Patienten, immer wenn man sie fragt – dürfen wir ihre Klappen weiterverwenden – die jublieren, also die sind ganz begeistert und dann haben wir schon ganz große Anzahl von Klappenspenden, die wir für dieses Verfahren verwenden können.“ Das Collagengerüst wird in einem nächsten Schritt mit patienteneigenen Gefäßinnenhautzellen besiedelt. Diese Zellen werden aus dem Blut des Patienten gewonnen und dann im Bioreaktor vermehrt. So entsteht im Labor eine mitwachsende Bioherzklappe, die nur wenige Monate nach der Implantation nicht mehr von der eigenen Herzklappe zu unterscheiden ist. Der 4-jährige David Plöger ist das erste Kind in Deutschland, dass mit so einer Herzklappe aufwachsen kann.

Die Ärzte haben aber bereits 18 Kinder in Moldawien helfen können. Schon seit 2002 lebt der heute 17-jährige Alexandro Maneher, mit der in Hannover entwickelten Pulmonalklappe. Er hat sich seit der OP völlig normal entwickelt, spielt sogar Fußball.

Alexandro: „Vor der Operation ging es mir nicht so gut, weil ich so kurzatmig war, konnte nicht so viel laufen, hat so Herzrasen. Nach der Operation ging es mir am Anfang wie wahrscheinlich allen anderen herzoperierten Menschen: ich wollte überhaupt keine Unterschied zwischen mir und meinen Fußballkameraden, alles was die treiben können, dass kann ich genauso gut.“ Die Zusammenarbeit der MHH mit der Universitätsklinik der moldawischen Hauptstadt Chisinau ist seit den 80iger Jahren gewachsen. Das die Bioherzklappen aus Hannover dort erstmalig zum Einsatz kamen, ist auf bürokratische Hindernisse und rechtliche Unklarheiten in Deutschland zurückzuführen. So musste zunächst geklärt werden, ob gezüchtete Herzklappen Arzneimittel oder Medizinprodukte sind. Das Team um Prof. Haverich hat sich die Entscheidung für Moldawien nicht leicht gemacht. Erst nachdem verschiedene Ethik – Kommissionen und auch deutsche Behörden „grünes Licht“ gegeben hatten, bekam Alexandro Maneher als erstes Kind überhaupt die mitwachsende Herzklappe und jetzt, 6 Jahre später ist der Weg auch in

Deutschland frei. Die Eltern von David Plöger sind jedenfalls überglücklich, dass sie ihrem Sohn so weitere Operationen ersparen können. Und dem 4-Jährigen geht es, wie er selbst sagt „GUT“. In der Zwischenzeit hat sich herausgestellt, dass das Verfahren offenbar noch einmal deutlich vereinfacht werden kann. Denn die aufwendige Besiedlung der Herzklappenmatrix mit den Gefäßinnenhautzellen des Patienten scheint gar nicht zwingend erforderlich zu sein. Prof. Haverich: „Ja wir haben es nicht gewusst. Wir haben gedacht, wir müssen diese Endothelzellen aufbringen und das war auch genau genommen unser Standardverfahren, und haben dann in den Tierexperimenten gesehen, dass junge Schafe diese Besiedlung von sich aus gemacht haben, und zwar in den ersten Wochen nach Implantation solcher Klappen. Die Ergebnisse waren bei den Schafen nach 6 Monaten identisch, egal, ob wir besiedelt haben oder wir sie sozusagen nackt implantiert haben.“ Wissenschaftliche Studien sollen nun die Anfangserfolge der mitwachsenden Herzklappen belegen. Das Ziel ist eine



Zulassung als Arzneimittel 2011. Das Verfahren ist dabei nicht nur für Kinder interessant sondern zum Beispiel auch für jungen Frauen mit Kinderwunsch. Für sie kommen die haltbaren mechanischen Herzklappen in der Regel nicht in Frage, denn die dann notwendigen Blutverdünner, wie etwa Marcumar vertragen sich nicht mit einer Schwangerschaft. Prof. Haverich: „Ich erinnere mich an viele viele Gespräche, wo ich gesagt habe, wir machen jetzt eine biologische Herzklappen-Operation und dann ganz schnell die Kinder kriegen, weil in 7 oder 8 Jahren muss diese Klappe dann noch einmal ausgetauscht werden. Das heißt, auch hier gibt es bei jüngeren Erwachsenen eine große Anzahl, die extrem profitieren würden von einer solchen

Klappe.“ Die Erfolge im Bereich der Pulmonalklappe sind ein Beleg für das Potenzial des Tissue Engineering. Eine Alternative zur Organspende sind Gewebezüchtungen im Labor aber nicht. Prof. Axel Haverich ist trotzdem überzeugt: die mitwachsende Herzklappe war erst der Anfang. Weitere Projekte sind bereits angelaufen. Prof. Haverich: „Also, wir haben dieses Verfahren des Auswaschens von allen Zellen, auf Herzmuskelgewebe übertragen und haben ge-

sehen, dass das in den Tierversuchen, die wir gemacht haben, extrem gut funktioniert. Wir haben soeben eine Kooperation mit einer schwedischen Firma begonnen, die unsere Matrix auf die Bauchspeicheldrüse übertragen werden und damit eine Neubehandlung für den Diabetes anfassen wollen. Das ist alles in den Kinderschuhen, aber die Möglichkeiten, die sich in diesem Kontext ergeben, ich glaube die schätzen wir heute noch nicht ausreichen ein.“



*Text und Fotos: MH Hannover*  
Sie können dieses Interview auch als podcast hören: <http://www.mh-hannover.de/mhh-podcast-009.html>