

# Regenerationsfähige Ersatzventile für das Herz

*Vor allem junge Patienten könnten von mitwachsenden Herzklappen profitieren*

Defekte Herzklappen lassen sich mittlerweile zwar problemlos austauschen. Insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen stossen die Implantate jedoch an Grenzen. Einen Ausweg erhofft man sich vom Tissue-Engineering, der Gewebezucht.

*Nicola von Lutterotti*

Bereits im Mutterleib beginnt es zu schlagen und kommt erst beim letzten Atemzug zur Ruhe: Tagtäglich pumpt das Herz etwa 100 000 Mal Blut durch den Kreislauf - das sind rund 36 Millionen Mal im Jahr und ungefähr 3 Milliarden Mal in einem 80-jährigen Leben. Genauso häufig öffnen und schliessen sich seine vier Ventile. Denn diese müssen sicherstellen, dass das Blut nur vorwärts und nicht zurück fliesst. Sind sie dazu nicht in der Lage, etwa, weil ein angeborener Herzfehler oder starke Kalkablagerungen ihre Funktion behindern, wird die Kreislaufpumpe übermässig beansprucht. Die Implantation eines neuen Herzventils ist dabei oft die einzige Möglichkeit, die Not der Betroffenen zu lindern und sie vor einem akuten Herzversagen zu bewahren.

## **Schwierige Entscheidung**

Zur Wahl stehen dabei mechanische und biologische Systeme: Erstere bestehen aus einem widerstandsfähigen Material wie Kohlenstoff oder Titan und Letztere aus natürlichem Gewebe, und zwar entweder von einem menschlichen Spender oder einem Tier.

Welches Verschlussystem in Betracht kommt, hängt vom Alter, aber auch von den Vorlieben des Patienten ab. So bleiben mechanische Ventile zwar bis zu 300 Jahre in Betrieb. Da ihre künstlichen Oberflächen aber die Ausbildung von Gerinnseln stimulieren, müssen die Patienten dauerhaft Blutverdünner einnehmen. Sie tragen daher ein erhöhtes Risiko für teilweise schwere Blutungen.



*Foto: Andreas Dengs/Pixelio.de*

Viele, insbesondere körperlich aktive Personen wollten daher lieber ein biologisches Implantat, sagt der Kinderkardiologe Samir Sarikouch von der Medizinischen Hochschule Hannover. Denn dabei könne man auf Gerinnungshemmer verzichten. Dafür besitzen die natürlichen Verschlussysteme eine begrenzte Haltbarkeit. Je jünger zudem der Patient, desto rascher werden sie vom Immunsystem zerstört. Da keines der gängigen Ersatzventile mitwächst, müssen sich Kinder mit angeborenen Herzklappendefekten teilweise wiederholten Eingriffen unterziehen. Da es dabei zur Narbenbildung und zu teilweise schweren Verwachsungen kommt, steigt die Gefahr von Komplikationen mit jeder weiteren Operation steil an.

### Spontane Zellbesiedelung

Einen Ausweg aus dieser Situation erhofft man sich vom Tissue-Engineering. Beim klassischen Vorgehen modelliert man das zu ersetzende Körpergewebe zunächst aus langkettigen Zuckermolekülen oder einem anderen Material, das sich mit der Zeit zersetzt. Das so geformte Ebenbild (Biomatrix) besiedelt man dann mit Zellen des Patienten und lässt diese wachsen. Hat sich schliesslich genügend neues Gewebe gebildet, ist das Konstrukt einsatzbereit.

Was in der Theorie einfach klingt, stellt in der Praxis freilich eine Herausforderung dar. Das beginnt schon mit der Biomatrix. So sollte der Unterbau weder zu rasch noch zu langsam abgebaut werden, stabil sein und zugleich porös, damit sich darin Zellen absetzen können. Auch sollte die Matrix nicht in den Radar des Immunsystems geraten und vor allem in der Lage sein, die «richtigen» Zellen anzulocken: Bei den Herzklappen sind dies einerseits die Bindegewebe erzeugenden Fibroblasten oder Myofibroblasten und andererseits die Endothelzellen, die dafür sorgen, dass Entzündungszellen und andere Unruhestifter abgleiten. Beide Zellarten kommen auch in den Blutgefässen vor.

Das Tissue-Engineering von Herzklappen gelingt offenbar sehr viel besser, wenn es in einer pulsierenden Flüssigkeit erfolgt und der Strömungsdruck dabei zuneh-

mend erhöht wird. Denn die mechanische Vorbehandlung im Bioreaktor bewirkt, dass die Fibroblasten mehr Bindegewebe produzieren und das gezüchtete Verschlussystem den Strapazen im Kreislauf damit besser standhält.

### Erst bei Tieren eingesetzt

Ein vergleichbarer Prozess findet im Mutterleib statt. So werden auch die Herzventile des Fötus nicht von Anfang an hohen Drucken ausgesetzt, sondern haben vielmehr Zeit, sich nach und nach darauf einzustellen. Solche im Labor erzeugten Herzklappen sind zwar noch nicht am Krankenbett angelangt; das heisst, bis anhin wurden sie nur bei Tieren, aber noch nicht beim Menschen getestet. Bei ihrer Entwicklung konnten in den letzten Jahren allerdings merkliche Fortschritte verzeichnet werden.

Massgeblich beigetragen haben dazu Simon Hoerstrup vom Zentrum für Regenerative Medizin der Universität Zürich und sein Team. Wie der Herzchirurg sagt, hatten sie ursprünglich vor, Herzklappen individuell, also nur nach Bedarf anzufertigen. Dieses Vorgehen sei jedoch viel zu aufwendig. Denn der gesamte Herstellungsprozess, von der Gewinnung der körpereigenen Gefässzellen bis zur Implantation des gezüchteten Ersatzventils, dauere sechs bis acht Wochen. Einmal fertig, müsse die Herzklappe zudem innert 48 Stunden implantiert werden. «Hat der Patient in der Zeit eine Grippe, muss man den Eingriff verschieben – und die ganze Prozedur wiederholen», sagt Hoerstrup.

Um dieser Schwierigkeit zu begegnen, haben die Zürcher Gewebsingenieure einen neuen Weg beschritten. Sie züchten die Herzklappe zwar ebenfalls so lange, bis die ausgesäten Fibroblasten genügend Bindegewebe erzeugt haben. Danach lösen sie den Zellbewuchs allerdings vollständig ab und konservieren das zurückbleibende Fasergerüst in flüssigem Stickstoff bis zur Operation. Sie implantieren es dabei allerdings in «nackter» Form, besiedeln es also nicht erneut mit Zellen. Denn was sie selbst überrascht hat: Befindet sich das Herzklappengerüst erst im Blutkreislauf,

reichern sich die richtigen Zellen von allein darin an. Diesen Nachweis konnten die Wissenschaftler jedenfalls bei Schafen erbringen – Tieren, die als die «letzte Instanz» vor der ersten Anwendung beim Menschen gelten.

Der spontane Zellbewuchs liess sich offenbar selbst dann beobachten, wenn das Herzklappengerüst nicht mit Zellen desselben (autologen), sondern jenen eines anderen Schafs (homologen) angefertigt worden war. Wichtig sei nur, dass das Ventil kein körperfremdes Zellmaterial mehr enthält, sagt Anita Driessen-Mol von der University of Technology in Eindhoven, die an den Untersuchungen beteiligt war. Sonst werde es vom Immunsystem angegriffen und zerstört.

Wie aus einer gemeinsamen Studie der niederländischen und der Zürcher Forscher hervorgeht, wird das von einem anderen Schaf stammende Fasergerüst rasch in das neue Umfeld integriert. Wenige Stunden nach der Implantation setzten sich darin schon die ersten Zellen ab, und 24 Wochen später enthielt das Ventil dann ähnlich viele Endothelzellen und Bindegewebsproteine wie eine originale Herzklappe. Seine Funktion liess mit der Zeit allerdings nach, aber offenbar ohne Anzeichen für eine Degeneration. Bevor das Verfahren beim Menschen erprobt werden kann, müssen somit noch einige Hindernisse überwunden werden. Langfristiges Ziel dabei ist es, Herzklappen auf Vorrat zu züchten, und zwar mit menschlichen Zellen, die etwa bei einer Bypass-Operation anfallen. Laut Hoerstrup wäre man damit zeitlich nicht gebunden und auch für Notfälle gerüstet.

### Aussichtsreiche Ergebnisse

Das gleiche Ziel, aber mit unterschiedlichen Mitteln, verfolgen Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule in Hannover. Als Grundgerüst für die Besiedlung mit körpereigenem Gewebe verwenden Axel Haverich und sein Team die Herzklappe eines menschlichen Spenders, aus der sie – zur Vermeidung von Immunreaktionen – alle Zellen entfernt haben. Der Prozess der Dezellularisierung sei ausgesprochen heikel, sagt Haverich. So hätten sie an die

70 unterschiedliche Verfahren getestet und mittlerweile eines gefunden, das die stützenden Bindegewebsfasern nicht beschädigt.

Ob die damit behandelten Herzklappen mitwachsen, lässt sich bis anhin aber noch nicht mit Sicherheit sagen. Die Ergebnisse von Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren, etwa der Kernspintomografie, deuten zwar in eine solche Richtung. So sprechen sie dafür, dass die dezellularisierten Herzklappen von sehr jungen Spendern eine solche Fähigkeit besitzen. Detaillierte Analysen der eingesetzten Implantate stehen allerdings noch aus – aus einem erfreulichen Grund. Denn von den 160 grösstenteils jungen Patienten, denen die Hannoveraner Herzchirurgen seit 2002 ein solches Herzventil eingebaut haben, sind bis jetzt nur zwei verstorben, und das offenbar nicht am Versagen des Implantats. Laut Sarikouch seien die Ersatzventile bereits mit Gefässzellen bewachsen gewesen und hätten keinen Kalk enthalten.

Ob nun regenerationsfähig oder nicht: Nach den bisherigen Beobachtungen scheint die Haltbarkeit der dezellularisierten

menschlichen Herzklappen deutlich besser zu sein als jene der gängigen biologischen Herzventile, und zwar gleichermaßen jene von Mensch und Tier. Nun wird das Verfahren der Hannoveraner Wissenschaftler, die wegen ihrer ersten Patiententests in Osteuropa erheblich unter Druck kamen, in einer von der EU finanzierten, grossen europäischen Studie geprüft. Beteiligt sind daran unter anderem das Universitätsspital und das Kinderspital Zürich.

### Artfremde Proteine als Gefahr

Auch andere Forschergruppen entwickeln derzeit Methoden, mit denen sich die Lebensdauer von menschlichen Herzklappen verlängern lässt. Im Gegensatz zum reinen Tissue-Engineering hat dieses Vorgehen den entscheidenden Nachteil, dass man dabei menschliche Spenderherzen benötigt. Da deren Zahl extrem gering ist, lag der Gedanke nahe, «nackte» Tierherzklappen in der Medizin zu verwenden. Was sich im Tiermodell als aussichtsreich erwies, mündete beim Menschen allerdings in ein Desaster. So implantierten österreichische Herzchirurgen im Jahr 2001 vier Kindern eine dezellularisierte Schweineherzklappe, woraufhin drei der kleinen Patienten verstarben. Hef-

tige Entzündungsprozesse hatten die Implantate vollkommen zerstört.

Wie der Herzchirurg Pascal Dohmen von der Charité in Berlin sagt, stimulieren die artfremden Bindegewebsproteine das menschliche Immunsystem auch dann noch, wenn sie keine Zellen mehr enthalten. Die gängigen Herzersatzventile von Tieren werden daher auch chemisch fixiert, ihre Eiweissstoffe also gleichsam «eingeschweisst». Anders als die Herzklappen menschlicher Spender bestehen sie somit aus leblosem Gewebe und gehen daher mit der Zeit zugrunde.

Ob es einmal gelingen wird, lebens- und damit potenziell regenerationsfähige Tierherzklappen in der Humanmedizin zu nutzen, ist derzeit offen. Die bitteren Erfahrungen der österreichischen Chirurgen zeigen jedenfalls einmal mehr, wie wichtig es ist, beim Übergang vom Labor in die Klinik behutsam vorzugehen.

*Mit freundlicher Genehmigung der Neuen Zürcher Zeitung. Erschienen in der „Neuen Zürcher Zeitung“ am 3. Dezember 2014, Nicola von Lutterotti*

## Information zum Mitgliedsbeitrag 2015

Am 26. Februar werden wir den fälligen Mitgliedsbeitrag für 2015 von Ihrem Konto per Lastschrift einziehen. Hat sich Ihre Bankverbindung im letzten Jahr geändert? Bitte teile Sie uns diese Ände-

rungen umgehend mit. Sorgen Sie bitte für eine ausreichende Deckung auf Ihrem Konto. Ihr Kreditinstitut berechnet für jede nicht eingelöste Lastschrift wegen falscher oder fehlerhafter Konto-



daten oder nicht ausreichender Kontodeckung eine Gebühr in Höhe von 3.00 bis 5.00 Euro.



## Wir werden volljährig!

Es ist soweit, das nächste Jubiläum steht an: die Bundesvereinigung JEMAH e.V. wird 18 Jahre! Dies muss natürlich gross gefeiert werden – das Jubiläum, bestehend aus Symposium und abendlicher Party, wird am **26.09.15** in **Erfurt** stattfinden.

Wir arbeiten gerade eifrig am Programm, das eine Art Rückschau auf die vergangenen 18 Jahre sein wird: Was hat sich in dieser Zeit alles verändert? In der Medizin, der Versorgung, aber natürlich auch im Verein – mehr wird aber noch nicht verraten. Genaueres wird dann noch

rechtzeitig auf unserer Homepage [www.jemah.de](http://www.jemah.de) und bei Facebook bekannt gegeben. Wir würden uns freuen, Euch bei uns begrüßen zu können!

*HERZliche Grüße von der AG Jubiläum*