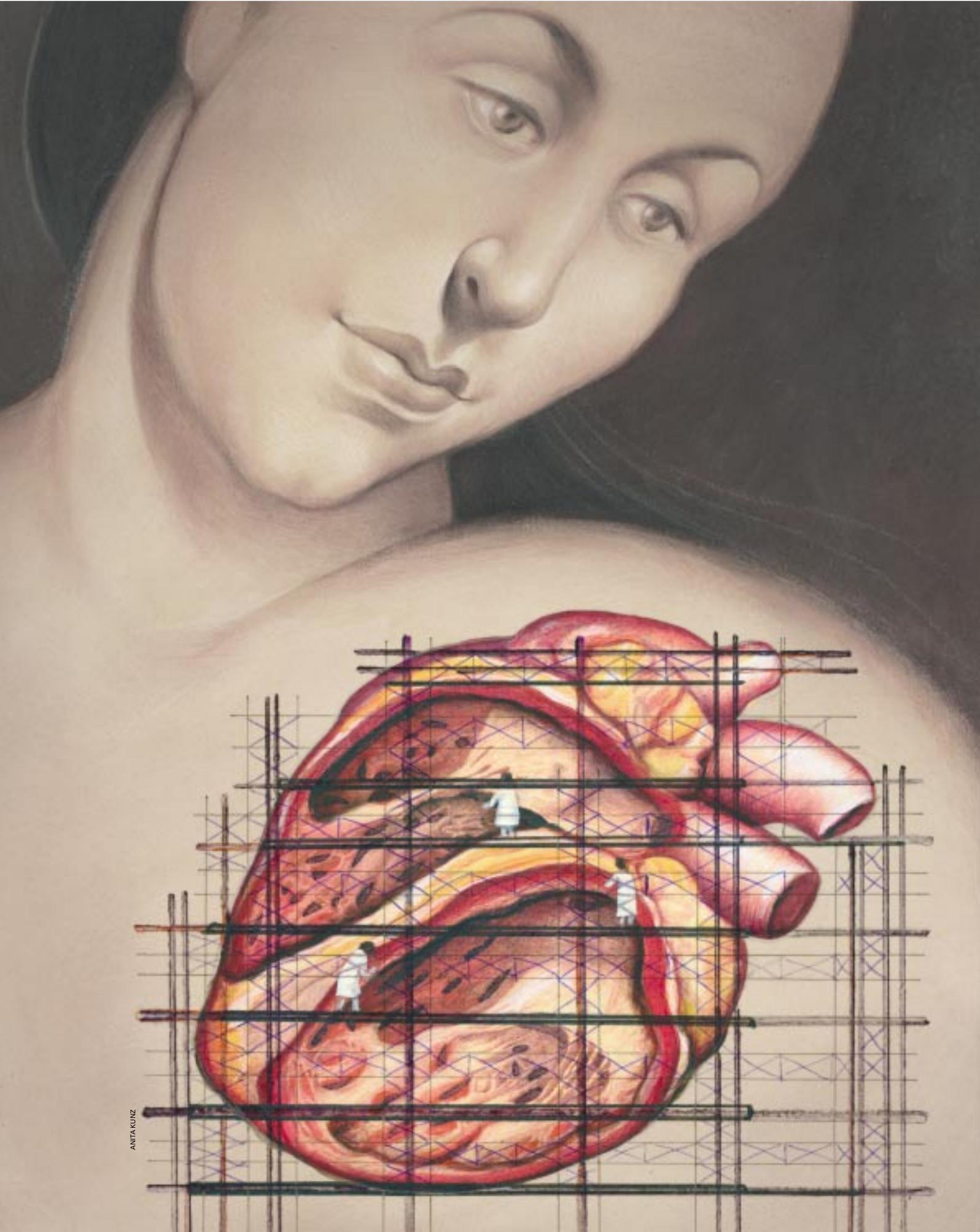


TITEL: HERZINFARKT



Muskelerersatz aus dem Labor

Zukünftig soll ein Muskelimplantat das Infarkt Herz flicken und Folgeschäden abwenden. Das Ziel liegt in greifbarer Nähe.

Von Smadar Cohen und Jonathan Leor

Ein gebrochenes Herz kann heilen. Liebeskummer vergeht – die Schäden eines Herzinfarkts nicht. Im Gegenteil: Bei vielen Betroffenen verschlechtert sich die Herzleistung zusehends. Denn anders als Leber oder Haut kann sich der Herzmuskel nicht aus eigener Kraft regenerieren. Daher entsteht im Infarktareal eine bindegewebige, kontraktionsunfähige Narbenzone, die dem Herzen auf Dauer nur schadet.

Wegen der Infarktnarbe schlägt das Herz nicht mehr »rund«. Die übrige, noch gesunde Muskulatur ist nun chronisch überlastet. Das führt zu einem Teufelskreis: Noch mehr ihrer Zellen gehen zu Grunde. Mit der Zeit wird die beschädigte Stelle dünn und beult aus. In ein paar Monaten kann sich die Infarktzone auf das Doppelte vergrößern.

Heute überstehen dank des medizinischen Fortschritts immer mehr der Patienten einen akuten Herzinfarkt. Doch mindestens bei jedem Dritten baut sich die Herzkraft anschließend weiter ab. Oft bliebe als letzter Ausweg nur eine Herztransplantation. Schon wegen der begrenzten Zahl von Spenderorganen lässt sich der extrem komplizierte und

teure Eingriff nur bei einem Bruchteil dieser Kranken vornehmen. Von den anderen aus dieser Gruppe überleben weniger als vierzig Prozent die ersten fünf Jahre nach dem Infarkt.

Die Medizin hat die Vision, die geschädigte Zone nach der Herzattacke mindestens zu stabilisieren, wenn nicht zu revitalisieren. Idealerweise würde man in das Infarktgebiet neues funktionales Muskelgewebe überpflanzen. Solche Zellverbände mitsamt den sie versorgenden Blutgefäßen im Labor zu züchten, ist allerdings ein besonders anspruchsvolles Ziel. Damit sich die neuen Muskelzellen koordiniert, synchron kontrahieren, müssen sie sich parallel nebeneinander ausrichten sowie untereinander bestimmte physische und neuronale Kontakte herstellen. Haut und Knorpel etwa lassen sich einfacher kultivieren, weil diese Gewebe wesentlich weniger komplex aufgebaut sind und kleinere Implantate keine interne Gefäßversorgung benötigen. Hingegen erfordern voluminösere Strukturen wie der Herzmuskel zur Ernährung und Sauerstoffversorgung ein feines Netz aus Blutkapillaren, welche das Gewebe durchziehen. Diese in einen größeren synthetischen Zellverband zu integrieren ist eine der wesentlichen Herausforderungen des Tissue Engineering, der Konstruktion synthetischer Gewebe.

Noch vor 15 Jahren erschien es vielen völlig abwegig, dass es jemals gelingen könnte, außerhalb des Körpers lebendes Gewebe zu konstruieren. Inzwischen sind einige Projekte schon recht

weit fortgeschritten. Zum einen die Zellbiologie, zum anderen die Materialwissenschaften warten mit neuen Einblicken und Methoden auf, die sogar das ehrgeizige Ziel einer Herzmuskelregeneration und -überpflanzung erreichbar erscheinen lassen. In unserem Fall hat uns die Zusammenarbeit immerhin schon so weit gebracht, dass wir ein synthetisches Gerüst herstellen konnten, in dem Herzmuskelzellen und Blutgefäße sich zum Wachstum anregen lassen. Das Prinzip funktioniert sogar, wenn man diese dreidimensionale Matrix in die Infarktzone pflanzt.

Selbsteilung nicht möglich

Gewöhnlich entsteht ein Herzinfarkt (Myokardinfarkt), wenn plötzlich ein Blutgerinnsel eine der Arterien verstopft, die den Herzmuskel versorgen. In den meisten Fällen trifft es ein Koronargefäß der linken Herzkammer. Dieser Teil des Herzens erhält daraufhin kein frisches Blut mehr, also auch keinen Sauerstoff. Das halten die Muskelzellen nicht lange aus, und sie sterben ab. Die Größe der Infarktzone hängt davon ab, wie groß das Gebiet war, das die verstopfte Arterie versah.

Der versehrte Abschnitt kann sich nicht regenerieren, denn weil Herzmuskelzellen kaum teilungsfähig sind, gibt es an ihnen keinen Nachschub. Einige andere Gewebe verfügen zu dem Zweck über spezifische Stammzellen, doch im Herzen sind bisher schwer welche zu finden. Zumindest können sie den Defekt offenbar nicht aus eigener Kraft behe-

◀ **Infarktgeschädigte Herzen zu reparieren, ist nicht mehr Utopie. Bioingenieure wollen bald neues Herzmuskelgewebe bereitstellen.**

▷ ben. Stattdessen bauen sich dort mit der Zeit nicht-kontraktile Bindegewebszellen ein. Unter Umständen sterben sogar zusätzlich überlebende Herzmuskelzellen vom Rand des Infarktareals ab und vergrößern so die Narbenzone noch. Alles in allem wird die Herzwand an dieser Stelle grundlegend umgebaut. Sie wird dünner, dehnt sich aus und kann sogar reißen (siehe Kasten rechts).

In den letzten Jahren haben Forscher versucht, den Schaden eines Infarkts mit Stammzellen etwa aus dem Knochenmark oder aus Skelettmuskeln zu beheben, die sie ins Herz übertrugen. Man hoffte, diese würden in der neuen Umgebung entweder selbst zu Herzmuskelzellen heranreifen oder sonst möglicherweise doch vorhandene eigene Regenerationskräfte des Herzens stimulieren. Leider brachte das nicht den gewünschten Erfolg. Die Mehrzahl der überpflanzten Stammzellen überlebt die Prozedur nicht. Der Rest konzentriert sich eher an den Rändern des Infarktareals, stellt jedoch keine Kontakte zum benachbarten gesunden Gewebe her und gibt somit auch keine elektrischen Signale weiter.

Eigentlich verwundert das alles nicht. Schließlich fehlt den implantierten Zellen in der Narbenzone vor allem das physiologische Stützgerüst, das normalerweise beim Aufbau eines Gewebes mithilft, weil es sowohl Wachstumsfaktoren bietet als auch den Zellen Halt gibt. In einem gesunden Gewebe besteht diese extrazelluläre Matrix aus Faserproteinen wie Kollagen und aus Polysacchariden, komplexen Zuckermolekülen wie Heparansulfat.

Schon länger suchen Gewebeforscher für das Herz nach einem geeigneten Material, das diese Funktionen erfüllt. Die Zellen sollen sich darin ähnlich wie im natürlichen Umfeld ausbreiten und teilen können und sich zu einem räumlichen Gebilde organisieren, sodass sie

sich aus dem Infarktareal nicht mehr zurückziehen. Später sollte sich die Kunststoffmatrix auflösen, weil die Zellen nun selbst ihr eigenes Haltegerüst produzieren. Ein entscheidender Aspekt wäre auch, dass die Kunststoffmatrix ein rasches Einwachsen von Blutgefäßen ermöglicht oder dies sogar vorantreibt. Eine ausreichende Sauerstoffversorgung und die Abfuhr von Stoffwechselendprodukten sind für das Überleben des neuen Muskelgewebes unverzichtbar.

Erste Voraussetzung: ein künstliches Zellgerüst

Ende der 1980er Jahre konnte eine von uns (Cohen) am Massachusetts Institute of Technology – MIT – in Cambridge bei Robert Langer arbeiten, einem der Pioniere des Tissue Engineering. Damals galt die Konstruktion lebender Gewebe vielerorts noch als unrealisierbar. Zudem hieß es, Chemieingenieure hätten in der Zellforschung nichts zu suchen. Das sollte sich bald ändern, je mehr die Biologen darüber herausfanden, wie Zellen mit verschiedensten Oberflächen interagieren, und die Chemiker lernten, völlig neuartige Polymere zu synthetisieren. Die Forscher haben nun schon mit einer Vielzahl artifizierender und natürlicher Komponenten experimentiert, immer mit dem Ziel, ein Gerüstmaterial für neue Gewebe zu finden.

Zunächst gehörten biologisch abbaubare Polyester wie Polylactide und Polyglykoxide beziehungsweise Kopolymere aus beiden Grundstoffen zu den favorisierten synthetischen Materialien. Vom menschlichen Körper werden diese Substanzen im Allgemeinen zwar gut vertragen, doch sie haben einige Nachteile. Da sie meist wasserabweisend sind, heften sich lebende Zellen schlecht an ihre Oberflächen an. Außerdem werden Matrizes aus diesen Materialien nicht kontinuierlich abgebaut, sondern neigen zum

Zerbröseln. Auch können saure Nebenprodukte ihres Zerfalls lokale Entzündungsreaktionen hervorrufen und dabei die implantierten Zellen noch schädigen.

Günstigere Eigenschaften in dieser Hinsicht zeigen synthetische wasserhaltige Gele. In ihrer räumlichen Struktur ähneln sie der natürlichen extrazellulären Matrix. Doch auch den Hydrogelen fehlen einige funktionell wichtige chemische Eigenschaften natürlicher Matrixproteine. Daher wurde auch die Eignung von Kollagen, Fibronectin und anderen extrazellulären Faserproteinen zum Aufbau synthetischer Gewebegerüste geprüft. Diese Proteine enthalten Aminosäuresequenzen, an denen sich lebende Zellen anheften. Leider sind sie jedoch mechanisch nicht belastbar genug, um größere Zellverbände zu stützen. Zudem wird besonders Kollagen von körpereigenen Enzymen rasch abgebaut. Je nach Herkunft können Fremdproteine außerdem allergische Reaktionen auslösen, die gerade für Patienten mit Herzinsuffizienz gefährlich und belastend sind.

Aus diesen Gründen entschieden wir uns, eine Zellmatrix aus proteinfreiem Material zu entwickeln. Wir verwenden Alginate, aus Algen gewonnene natürliche Polysaccharide. Alginate sind biokompatibel, provozieren folglich im menschlichen Körper keine Immunreaktion. Löst man bestimmte Sorten in Wasser und gibt Kalziumionen zu, vernetzen sich die Polysaccharide und es entsteht ein Hydrogel mit einem Wassergehalt von etwa 98 Prozent. In seiner gelatineartigen Konsistenz und Elastizität ähnelt es der natürlichen extrazellulären Matrix.

Wie lässt sich dieses Hydrogel manipulieren, damit es als Gerüstsubstanz für ein funktionales Gewebe aus Herzmuskelzellen nützt? Zum einen mussten wir ihm eine geeignete Gestalt und innere Struktur verleihen, zum anderen seine mechanische Stärke erhöhen, denn die Form muss der Belastung durch wachsende Zellverbände standhalten. Dazu probierten wir verschiedene Herstellungswege aus und fanden schließlich eine neuartige Methode, das Hydrogel zu verfestigen.

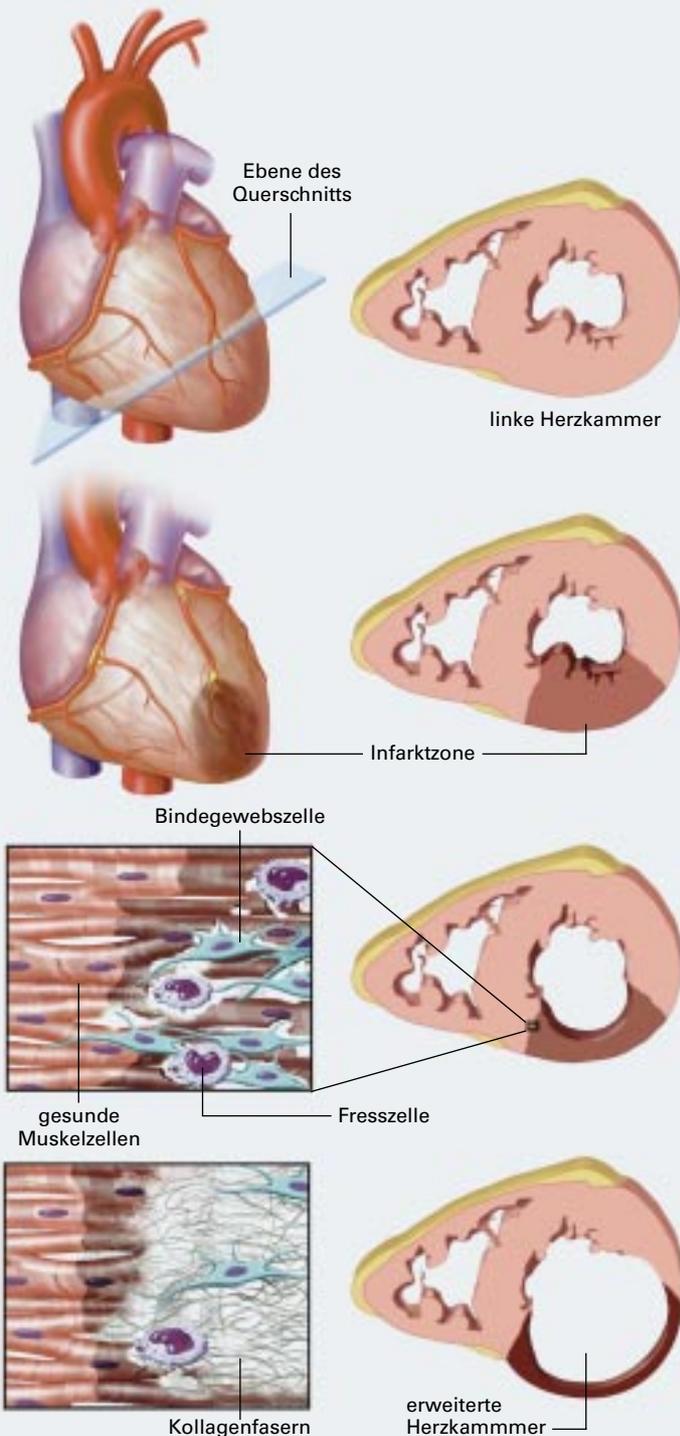
Im Grunde beruht das Verfahren auf einfachen physikalischen Prinzipien. Wenn man die Alginatlösung in eine winzige Form gießt und dann einfriert, bilden sich Eiskristalle in den Poren des Gebildes, also in den Zwischenräumen zwischen den vielen feinen Wänden aus

IN KÜRZE

► Oft entwickelt sich nach einem Herzinfarkt schließlich eine **Herzinsuffizienz**. Denn die Infarktzone vermag sich von allein nicht zu regenerieren, und der Schaden kann sich sogar vergrößern. Die Veränderungen belasten das kranke Herz übermäßig.

► **Gut durchblutete Gewebeimplantate** könnten nachträgliche Zerstörungen verhindern. Materialwissenschaftler und Zellbiologen entwickeln zusammen geeignete Verfahren für ein solches Tissue Engineering. Es gilt, ein künstliches Gerüst bereitzustellen, in dem sich neue Muskelzellen ausdifferenzieren und organisieren und in dem neue Blutgefäße wachsen.

Warum manches Infarkttherz am Ende versagt



Vielen, die einen Herzinfarkt überleben, droht später eine Herzmuskelschwäche. Die Insuffizienz entsteht langsam wegen der schleichenden Umgestaltung des Organs.

gesundes Herz

Die linke Herzkammer pumpt sauerstoffreiches Blut in den Körper. Ihre kräftige Wand bilden besondere Muskelfasern, die Herzmuskelzellen.

akuter Infarkt

Wird ein Blutgefäß, das den Herzmuskel versorgt, plötzlich durch ein Gerinnsel verschlossen, sterben die Muskelzellen in dessen Versorgungsbereich an Sauerstoffmangel.

Vernarbung

Binnen Stunden bis Tagen beginnen Enzyme die extrazelluläre Matrix abzubauen, und Fresszellen räumen die toten Muskelzellen ab. An deren Stelle treten Bindegewebszellen. Die Herzwand wird dünn und starr. Indem im Randbereich weitere Muskelzellen absterben, kann sich das Narbenareal in ein paar Monaten auf das Doppelte ausdehnen.

Umgestaltung

Die starre Narbenzone stört die koordinierte Kontraktion des Herzens. Weil die gesunde Muskulatur mehr leisten muss, werden diese Bereiche unter Umständen zunächst dicker. Durch die Überlastung gehen dann aber weitere Zellen zu Grunde, die Herzkammer erweitert sich und die Wand wird immer dünner.

TERESE WINSLOW

Alginat. Das Eis kann man anschließend durch Gefriertrocknung entziehen. Zurück bleibt eine schwammartige Struktur von gewünschter Gestalt, deren Poren der Form der Eiskristalle entsprechen. Wie wir zeigen konnten, sind für die Porenform die je nach Methode unterschiedlichen Temperaturgradienten ent-

scheidend, die während des Abkühlens auftreten. Wir probierten, neben diversen Gussformen, drei verschiedene Gefrierverfahren aus und konnten so Dichte, Größe, Länge und Ausrichtung der Poren sowie den Grad ihrer Vernetzung untereinander steuern (siehe Kasten auf S. 52).

Wichtig ist besonders, dass die Alginatwände genügend viele – und genügend große – Löcher aufweisen. Diese Lücken haben mehrere Zwecke. Sie sind nötig, damit sich auf die Matrix ausgebrachte Zellen in dem Gerüst überall gut und rasch verteilen können. Man braucht die Löcher auch während der ▶

Gerüst für Herzmuskelgewebe

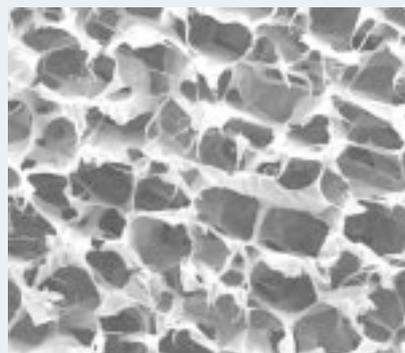
Um sich zu einem funktionalen Gewebe zu organisieren, benötigen Herzmuskelzellen eine Matrix für Halt und Orientierung. Das Gerüst sollte voller offener Poren – mit mindestens 200 Mikrometer Durchmesser – sein, die Zellkontakte ermöglichen und Blutkapillaren Raum geben.

Als günstiges Matrixmaterial erweisen sich Alginat aus Algen, die in Wasser gelöst ein Gel bilden. Mit verschiedenen Gefriertechniken können wir die Porenbildung beeinflussen und feste Gerüste gewinnen (oben links). Beim Einfrieren bildet das Wasser Eiskristalle, deren Aussehen vom Ablauf der Prozedur abhängt

Gerüstformen aus Alginat



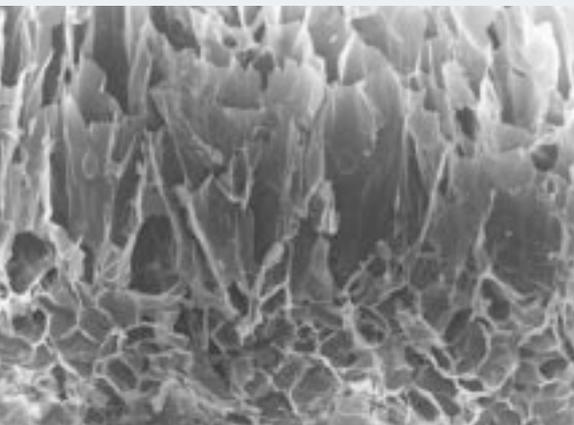
Schwammstruktur im Innern der Form



(siehe unten). Wenn wir das Eis dann sublimieren, sozusagen »trocken ver-

dampfen«, bleibt nur ein porenreiches Alginatgerüst zurück (oben rechts).

Verschiedene Gefriertechniken

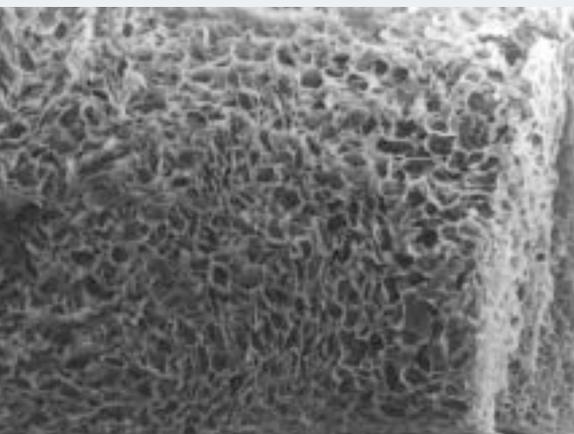
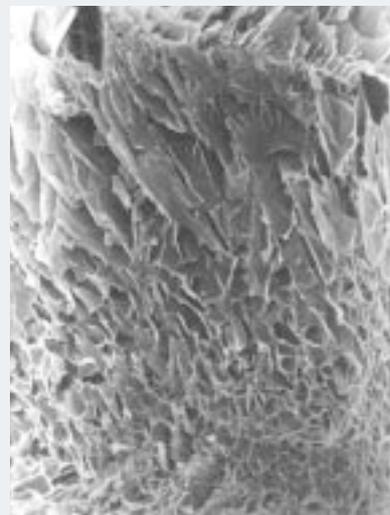


Ölbad von minus 35 °C

Am schnellsten gefriert der Boden der Probe. Dort entstehen dicht gepackte, feine Poren, die zueinander Verbindung haben. Darüber bilden sich dann größere, längliche Poren. Ihre Ausrichtung folgt der Ausbreitungsrichtung der Kältefront (links).

flüssiger Stickstoff, minus 196 °C

Hierbei entsteht ein ähnliches Porenbild wie im Ölbad. Die komplexe Form der Poren im oberen Abschnitt geht vermutlich darauf zurück, dass sich flüssiger Stickstoff leicht verflüchtigt und Kältefronten nun in verschiedene Richtungen ziehen (rechts).

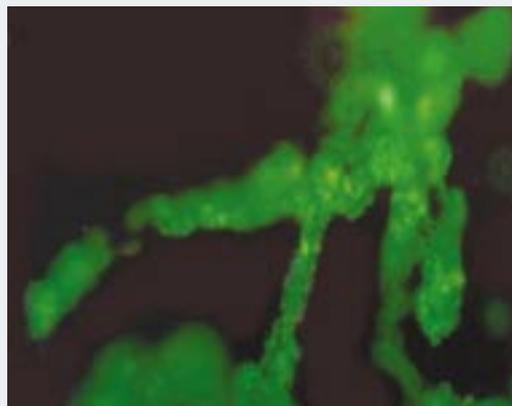


Gefrierschrank bei minus 20 °C

Die Temperatur der Alginatlösung fällt zunächst auf minus 10 °C und steigt dann plötzlich wieder auf minus 2 °C. Erst danach sinkt sie langsam auf minus 20°C ab. Vermutlich kommt der plötzliche Temperatursprung zu Stande, weil das gesamte Wasser gleichzeitig kristallisiert und dabei Wärme abgibt. Den einheitlichen Prozess lassen auch die gleichartigen offenen Poren erkennen (links).

Porenstruktur

Form und Verbindungen der Poren bestimmen maßgeblich, ob ein funktionales Gewebe entsteht. Längliche Poren begünstigen zum Beispiel die Blutgefäßbildung. In einer in flüssigem Stickstoff hergestellten, von kanalartigen Poren durchzogenen Matrix arrangierten sich fluoreszenzmarkierte Endothelzellen (grün) innerhalb von zwei Wochen zu Strukturen, die an Blutkapillaren erinnern (rechts).





▷ Anzuchtphase im Labor, um selbst noch den innersten Zellen zunächst ungehindert Nährstoffe zuzuleiten und Stoffwechselprodukte abzuführen – eine Aufgabe, die später feine Adern übernehmen. Wenn das Transplantat dann ins Herz eingepflanzt ist, entscheidet wesentlich auch das Porenangebot, wie dicht Blutgefäße das neue Muskelstück durchwachsen. Nicht zuletzt hält der so behandelte Alginatschaum einen erheblichen Druck aus, selbst wenn die Poren und Lücken mehr als 95 Prozent des Volumens ausmachen.

Zweite Voraussetzung: Anzucht in der Kunstmatrix

Diese Matrix erfüllte die Vorbedingungen. Sie ließ sich in die gewünschte Form und Struktur bringen, war nicht immunogen und nicht toxisch, außerdem genügend dauerhaft und wurde im Körper doch in einem passablen Zeitraum abgebaut. Nun wurde es spannend: Würden Zellen dieses künstliche Gerüst an Stelle einer natürlichen extrazellulären Matrix akzeptieren, noch dazu in einer Infarktzone mit ihren Verwüstungen?

Dazu führten wir zunächst in Laborgefäßen Vorversuche durch. Wir verwendeten Herzmuskelzellen von Mäuseembryonen, bei denen diese Zellen noch teilungsfähig sind. Nachdem wir sie in

einer Nährlösung aufgeschwemmt hatten, übertrugen wir sie auf kleine runde Scheibchen aus unserem Gerüstmaterial von sechs Millimeter Durchmesser und einem Millimeter Dicke. Mit vorsichtigem Zentrifugieren halfen wir nach, dass die Zellen sich rasch und gleichmäßig in dem Konstrukt verteilen. Das erreichten wir in nicht einmal dreißig Minuten. Für das Überleben der Zellen, die auf Sauerstoffmangel hochempfindlich reagieren, sind schnelle Abläufe entscheidend. Dank ihrer homogenen Verteilung in dem Gerüst erzielten wir trotzdem eine ähnliche Zelldichte wie im gesunden Herzmuskel – hochgerechnet 10^8 Zellen pro Kubikzentimeter.

Die mit Herzzellen beschiedenen Alginatgerüste kultivierten wir einige Tage in einem Bioreaktor – einem speziellen Inkubator, der ideale Wachstumsbedingungen bereitstellt, wie eine optimale Tem-

peratur und eine hohe Luftfeuchtigkeit, und in dem ständig ein nährstoffreiches Medium die Probe durchströmt. Im Weiteren verfolgten wir genau die Stoffwechselprozesse der Zellen. Bereits nach 48 Stunden entdeckten wir Zellen, die sich rhythmisch kontrahierten. Nach sieben Tagen war es Zeit für den nächsten Schritt: die Implantation der Proben in ein lebendes Herz.

Das geschah bei erwachsenen Ratten, denen man sieben Tage vorher an der linken Herzkammer einen Infarkt gesetzt hatte. Als wir den narkotisierten Tieren den Brustkorb öffneten, konnten wir die Stelle gut erkennen. Der vernarbte Bezirk fiel auf, weil er blasser war als die Umgebung und sich nicht kontrahierte. Genau hierhin verpflanzten wir unsere Konstrukte.

Nun hieß es warten. Zwei Monate später legten wir die Herzen erneut frei – und staunten: Zahlreiche Blutgefäße waren aus dem gesunden Teil des Herzens in das Implantat eingewachsen (siehe Bild unten). Die Kunstprodukte hatten sich tatsächlich in das Narbengewebe integriert. Das Alginatgerüst begann sich bereits aufzulösen und einer natürlichen extrazellulären Matrix Platz zu machen. Embryonale Herzmuskelzellen hatten sich zu reifen Muskelfasern entwickelt. Manche waren sogar parallel angeordnet, wie es im gesunden Herzen typisch ist. Zwischen den Fasern bestanden sowohl mechanische Verbindungen als auch elektrische Synapsen, Strukturen für die ▷



▶ Eine zellbesetzte Matrix hat sich zwei Monate nach Einpflanzung in den Herzmuskel einer Ratte in das Gewebe der Infarktzone integriert. Aus der Umgebung sind zahlreiche Blutgefäße eingewachsen. Die Infarktzone ist nicht größer geworden.

▷ Übermittlung des Kontraktionsbefehls. Vor der Implantation hatten wir die Herzfunktion der Tiere mittels Echokardiografie, also mit Ultraschall, gemessen. Zu dem Zeitpunkt arbeiteten die Herzen ähnlich gut – oder schlecht – wie die einer Kontrollgruppe von Ratten, denen man ebenfalls einen Infarkt verpasst hatte, die aber nur scheinoperiert werden sollten, also kein Implantat erhalten würden. Erneute Ultraschallmessungen zwei Monate nach Überpflanzung der angezüchteten Zellen zeigten jedoch deutliche Unterschiede.

Erfolg: Muskelschwund verhindert

Bei den Tieren der Kontrollgruppe bot sich das typische Bild einer beginnenden Herzinsuffizienz: eine beträchtlich erweiterte linke Herzkammer und eine im Vergleich zum Zustand zwei Monate vorher deutlich verminderte Pumpleistung. Dagegen ging es sämtlichen Ratten der Versuchsgruppe nicht schlechter als wenige Tage nach dem Infarkt. Bei ihnen hatten sich Größe und Wandstärke der linken Herzkammer nicht verändert.

Auch die Herzfunktion war bei allen im Großen und Ganzen gleich geblieben.

Das erste gesetzte Ziel hatten wir somit erreicht. Wie wir nun wussten, kann es gelingen, Infarkt Herzen mit einem künstlichen Implantat vor weiteren Folgeschäden zu bewahren und so eine Herzinsuffizienz abzuwehren. Wesentliche Fragen bleiben dennoch zu klären. So wissen wir noch nicht, auf welche Weise das transplantierte Gewebe den Herzmuskel in unseren Versuchen überhaupt schützte. Schließlich trugen die neuen Zellen zu dessen Pumpleistung nichts bei. Offenbar half es schon, wenn das Implantat nur verhinderte, dass sich das Narbenareal weiter ausbreitete, und wenn es mitwirkte, dass die Herzwand an der verletzten Stelle dick genug blieb.

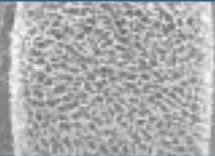
Wir denken, besonders auch die neuen Blutgefäße spielten eine Rolle, um den fatalen Umbau der Herzwand abzufangen. Interessanterweise wuchsen neue Adern auch in zellfreien Implantaten, wenn auch in kleinerer Anzahl und Größe als in den mit Muskelzellen bestückten Gerüsten.

Einfach indem sie einwachsenden Adern Halt gibt, könnte die Kunstmatrix das Einwachsen neuer Blutgefäße in die Infarktzone begünstigen. Wir vermuten aber auch, dass das Alginat körpereigene Stammzellen dazu bringt, bei der Gefäßregeneration mitzuwirken. In der chemischen Struktur ähnelt diese Gerüstsubstanz nämlich ausgesprochen Heparansulfat, einem wichtigen Polysaccharid der natürlichen extrazellulären Matrix. Unsere These haben wir kürzlich geprüft, indem wir schlicht Alginathydrogele direkt in die Infarktzone von Rattenherzen injizierten. Tatsächlich behielt die Herzkammer sogar mit dem amorphen Gel ihre Form und Funktion. Offenbar ersetzte die Substanz die natürliche extrazelluläre Matrix und regte deswegen eine Gefäßneubildung an.

Um Menschen Herzgewebe zu transplantieren, besteht die Hürde, dafür geeignete Zellen zu finden. Wie viele andere Kollegen forschen auch wir nach brauchbaren Quellen für einen Ersatz. Reife Herzmuskelzellen des Patienten kommen nicht in Frage, weil sie sich

Verschiedene Ansätze mit gleichem Ziel

Forscher erproben verschiedene Methoden, um einen geschädigten Herzmuskel zu reparieren. Teils sind die Ansätze verwandt. Alle Erfolge und Fehlschläge bringen uns dem gemeinsamen Ziel näher: zerstörtes Herzgewebe zu ersetzen.

	Technik	Vorteile	Nachteile
	Zellinjektion Stammzellen oder Muskelvorläuferzellen werden via Herzkatheter oder direkte Injektion in das Infarktareal eingebracht	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verabreichung einfach ▶ injizierte Zellen können Bildung extrazellulärer Matrix und Gefäßbildung anregen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ wenige Zellen überleben ▶ es werden keine neuen funktionstüchtigen Muskelfasern gebildet
	Gewegekultur Herzmuskelzellen werden in dünnen Schichten kultiviert, die Schichten übereinander gestapelt und chirurgisch implantiert	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Anzucht im Labor recht einfach ▶ stabileres Implantat als bei Injektion von Einzelzellen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ weil Blutgefäße fehlen, nur kleine, dünne Teile implantierbar ▶ extrem fragil
	poröse Matrix Zellen werden in einem dreidimensionalen Gerüst aus natürlichen oder synthetischen Polymeren ausgesät und in einem Bioreaktor kultiviert, das Konstrukt dann chirurgisch implantiert	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gerüst unterstützt Organisation der Zellen zu gewebeähnlichem Verband ▶ Matrixmaterial fördert Gefäßneubildung 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ problematisch bleibt das Intervall zwischen Implantation und Gefäßversorgung
	Gewebe montage eine Art dreidimensionaler Drucker montiert Formen aus Hydrogelpartikeln mit darin aufgeschwemmten Zellen; dann Kultur der Konstrukte und chirurgische Implantation	<ul style="list-style-type: none"> ▶ räumliche Verteilung verschiedener Zelltypen im Implantat exakt programmierbar ▶ Zellen können sich im Hydrogel frei bewegen und organisieren 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Forschungsansatz steht noch am Anfang; noch keine Daten, ob solche Implantate im Körper funktionieren
	injizierbare Matrix Polymerhydrogele mit oder ohne Zellen werden via Herzkatheter oder direkte Injektion in das Infarktareal eingebracht	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verabreichung einfach ▶ Hydrogele könnten als vorübergehender Ersatz der extrazellulären Matrix die Regeneration fördern 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Kontrolle der Gewebekultur begrenzt

VON OBEN NACH UNTEN: 1: N. DIB, ARIZONA HEART INST. UND J. DINSMORE, GENVEC INC.; 2: AUS: T. SHIMIZU ET AL., CIRCULATION RESEARCH, VOL. 90, NO. 3, PAGE E40, 2002; 3: M. SHACHAR, R. BASHAR, S. COHEN, BEN-GURION UNIV.; 4: B. TEFET, M. FRDL, GEN. VON T. BOLAND, CLEMSON UNIV.; 5: K. STAUB, M. FRDL, GEN. VON K. J. BURG, CLEMSON UNIV.

▶ **Drei Mikrometer große Mikrosphären, die Wachstumsfaktoren für Blutgefäße freisetzen, werden gleichmäßig verteilt in die Matrix eingebaut. Man kann sie der Alginatlösung vor der Gefriertrocknung zugeben.**



ANAT PERETS U. SMADAR COHEN, BEN-GURION UNIVERSITY, ISRAEL

nicht mehr teilen. Im Prinzip könnte man Spenderzellen verwenden, insbesondere embryonale Stammzellen oder auch Stammzellen aus dem Knochenmark oder aus Nabelschnurblut, die man veranlassen müsste, sich zu Herzmuskelzellen auszudifferenzieren. Fremde Zellen würden allerdings vom Immunsystem bekämpft; der Patient müsste dann Medikamente erhalten, die eine Abstoßung unterdrücken. Besser wäre, man könnte patienteneigene Stammzellen oder andere noch nicht ausdifferenzierte Zellen gewinnen, sei es aus dem Knochenmark, dem Muskel- oder dem Fettgewebe – beziehungsweise man würde Stammzellen durch therapeutisches Klonen von Zellen des Patienten erzeugen. Noch geben wir auch die Hoffnung nicht auf, Herzkammern zu finden.

Wie sieht die zukünftige Forschung aus? Vor allem – wann wird es so weit sein, Implantationen an menschlichen Infarkt Herzen zu erproben? Die bisherigen Tierversuche ermutigen. Wir glauben, dass wir wahrscheinlich in drei Jahren soweit sind, zellfreie Alginatimplantate am Menschen zu erproben. Mittlerweile haben sie sich nicht nur an Ratten, sondern auch an Schweinen bewährt – ein Zeichen, dass auch bei größeren Tieren reine Alginatgerüste anscheinend schon den bedenklichen Um- und Abbau der geschädigten Herzwand zu verhüten vermögen. Am günstigsten wäre es, man würde so gleich den Anfängen einer Herzinsuffizienz wehren, möglichst bevor das Organ nach dem Infarkt noch weiteren Schaden nimmt.

Zucht von Herzgewebe im Organ selbst?

Auch die Versuche mit Zellimplantaten werden fortschreiten. Vielleicht können die neuen Zellen besser überleben, wenn man sie erst in das Gerüst überpflanzt, nachdem dieses schon einige Zeit im Körper war und bereits von Adern durchwachsen ist. Entsprechende Studien an Ratten verliefen viel verspre-

chend. Überdies konnten wir die Gefäßbildung beträchtlich durch Hinzugabe von Wachstumsfaktoren steigern, die in das Gerüst integrierte Mikrokapseln kontinuierlich dosiert freisetzen (siehe Bild oben). Doch haben solcherart Tricks Grenzen, denn wie wir auch erkannten, dürfen die Adern den später implantierten Zellen nicht zu viel Raum wegnehmen. Wir versuchen nun, die Gefäßbildung durch Einsatz mehrerer Sorten von Wachstumsfaktoren genauer zu kontrollieren.

Bisher lässt sich ein neues Stück Herzgewebe von gewünschter Form, Zusammensetzung und Funktion am besten außerhalb des Körpers im Kulturgefäß heranzüchten. Sofern ein Patient eine Herzruptur überlebt, wäre ihm mit dem Einbau einer zellfreien Matrix nicht geholfen, sondern man müsste ein größeres Gewebestück einsetzen. Doch noch ist es schwierig, die vorgezüchteten Zellen auch im Körper lange genug am Leben zu halten, bis endlich Gefäße zu ihrer Versorgung gewachsen sind.

Im Augenblick probieren wir darum, aderdurchzogene Herzmuskeltransplantate im Labor herzustellen. Schablonen mit Kapillarnetzen konnten wir im Bioreaktor schon konstruieren. Dazu versetzen wir die Alginatgerüste mit Endothelzellen, die Blutgefäße normalerweise auskleiden. Als Nächstes möchten wir gleichzeitig Endothel- und Herzmuskelzellen in die Matrix einbringen. Falls dies erfolgreich ist, bleibt immer noch unsicher, ob die Kapillarnetze an die umgebenden Gefäße Anschluss finden – und

wenn ja, wie schnell. Schaffen sie es rasch, das Transplantat zu versorgen, hätte dieses sehr gute Überlebenschancen.

Glücklicherweise arbeiten viele andere Wissenschaftler auf das gleiche Ziel hin, und sie erforschen teils ganz verschiedene Verfahren (siehe Kasten links). Je mehr sich die Ansätze gegenseitig befruchten, umso schneller kommen wir voran. Es mag noch fünfzehn Jahre dauern, doch der Traum, das Herz eines Infarktpatienten mit einem Muskelimplantat zu reparieren, erscheint heute durchaus nicht mehr abwegig. ◀



Smadar Cohen und **Jonathan Leor** arbeiten seit sechs Jahren

gemeinsam an der Entwicklung von Herzmuskelimplantaten. Smadar Cohen ist Professorin für Biotechnologie an der Ben-Gurion-Universität des Negev in Beer Sheva (Israel). Jonathan Leor arbeitet als Kardiologe am Sheba Medical Center in Tel-Hashomer (Israel), wo er das Neufeld Cardiac Research Institute der Tel-Aviv-Universität leitet.

Tissue engineering: Current state and perspectives. Von Erin Lavik und Robert Langer in: Applied Microbiology and Biotechnology, Bd. 65, Heft 1, S. 1, Juli 2004

Myocardial tissue engineering: Creating a muscle patch for a wounded heart. Von Jonathan Leor und Smadar Cohen in: Annals of the New York Academy of Sciences, Bd. 1015, S. 312, Mai 2004

The beat goes on. Von Catherine Zandonella in: Nature, Bd. 421, S. 884, 27. Februar 2003

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.