

Link

www.transplantation.med.tu-muenchen.de

Ankerplatz für Inseln gesucht

Wenn bei Diabetes die Zellen der Langerhansschen Inseln kein Insulin bilden, kann die Transplantation solcher Zellen schwere Schäden verhindern. Doch das Verfahren ist noch nicht ausgereift. Mediziner der TUM arbeiten an seiner Optimierung

Im vergangenen Jahr machte das TUM-Klinikum rechts der Isar Schlagzeilen mit einer ganz besonderen Operation: Einem Landwirt, der sechs Jahre zuvor bei einem Arbeitsunfall beide Arme verloren hatte, wurden in einer 15 Stunden dauernden Operation die Arme eines Spenders transplantiert. Transplantationen, vor allem innerer Organe, sind heute schon beinahe ärztliche Routine. Doch einerlei, ob Arm oder Niere – das große Problem ist und bleibt wohl noch lange die notwendige Unterdrückung des Immunsystems, das davon abgehalten werden muss, das fremde Gewebe anzugreifen und abzustoßen. Die Substanzen, die das bewirken, die Immunsuppressiva, schädigen Leber und Nieren. Große Forschungskapazitäten werden deswegen darauf verwandt, neue, verträglichere Immunsuppressiva zu finden. Weniger im Brennpunkt, aber nicht minder wichtig sind Entwicklungen auf anderen Ebenen der Transplantationsmedizin.

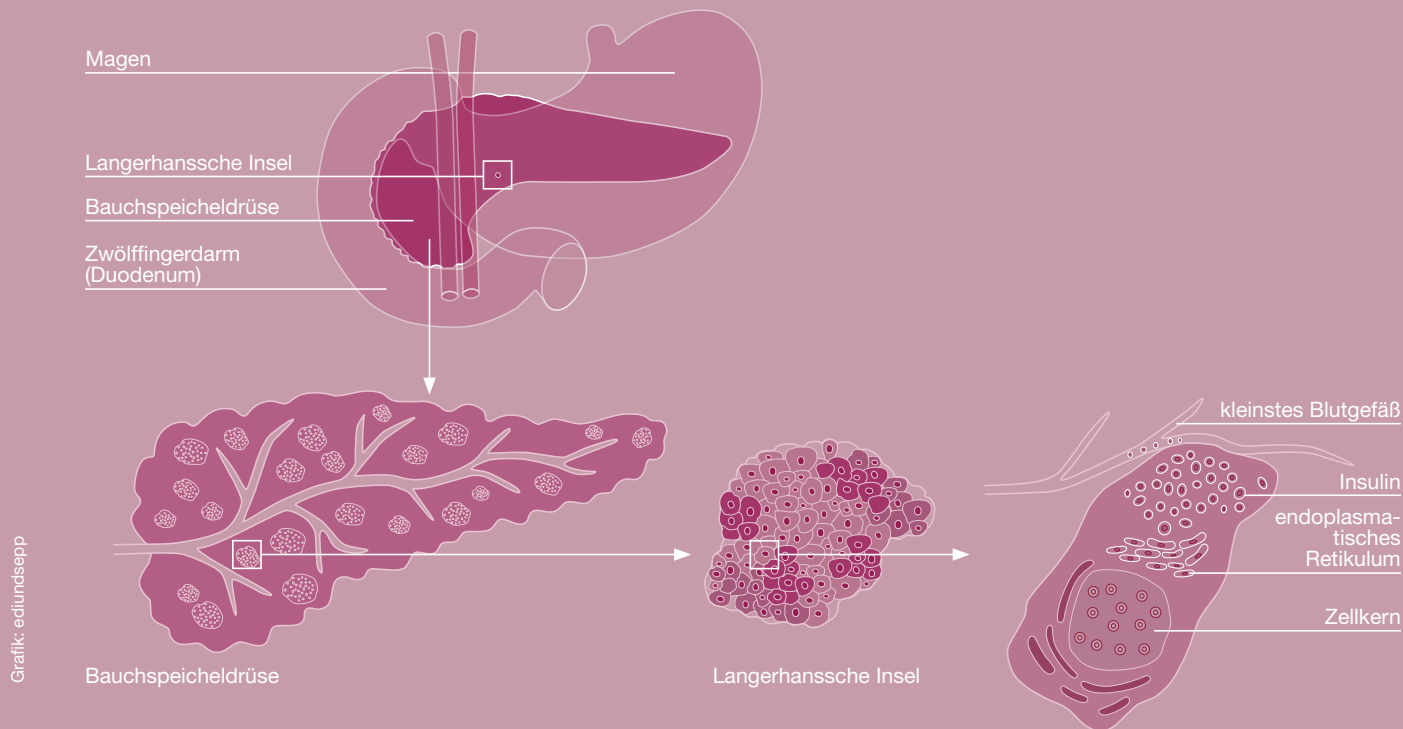
Auch im Rechts der Isar steht daher zwar Forschung an immunsuppressiven Substanzen auf dem Plan, die Mediziner der TU München tüfteln aber ebenso an der Lösung grundlegenderer Probleme. Dr. Alice Schwarznau zum Beispiel hat sich dem Pankreas verschrieben. Vor wenigen Monaten kam die junge Ärztin der Klinik und Poliklinik für Chirurgie von einem zweijährigen Forschungsaufenthalt an der University of Wisconsin, USA, zurück. Dort gibt es eines der größten Transplan-

tationszentren in Nordamerika, Schwerpunkt Pankreas. Und von dort hat sie viel Erfahrung und viele neue Ideen für ihre Forschung mitgebracht.

Das Pankreas, die Bauchspeicheldrüse, liefert zum einen Verdauungsenzyme, zum anderen produzieren seine „Langerhansschen Zellen“ das lebensnotwendige Insulin. Bei Patienten mit Diabetes Typ 1 arbeiten diese Zellen nicht, das Insulin muss von außen zugeführt werden – über Jahrzehnte hinweg, denn dieser Diabetes tritt zumeist in jungen Jahren auf. Trotz aller Fortschritte gelingt es jedoch bis heute nicht, die Patienten so gut auf ihr Insulin-Medikament einzustellen, dass sie nicht über kurz oder lang Beschwerden bekommen. Es können gravierende Schäden an nahezu allen Organsystemen und -funktionen auftreten: schwere Durchblutungsstörungen etwa, die eine Amputation nötig machen können, Erblinden und Nierenschäden bis zum Versagen des Organs.

Ausgefeilte Präparationstechnik

Solchen Diabetikern ist mit einer Pankreastransplantation geholfen. Dabei muss nicht das gesamte Organ verpflanzt werden, möglich ist es auch, nur Langerhans-Inseln zu übertragen, um die Insulinversorgung zu erhalten. Das allerdings setzt die Beherrschung einer ausgefeilten Technik voraus. Die Präparation der Inselzellen ist äußerst kompliziert und aufwendig, viele der



Die Bauchspeicheldrüse

Die Bauchspeicheldrüse bzw. das Pankreas ist ein quer im Oberbauch liegendes Drüsennorgan. Grundsätzlich erfüllt die Bauchspeicheldrüse zwei Aufgaben: sie ist wichtig für die Verdauung (exokrine Funktion) und sie steuert die Blutzuckerregulation (endokrine Funktion).

Die Bauchspeicheldrüse produziert mehr als 20 Verdauungsenzyme, die die Nahrung in kleinste Bausteine zerlegen. Sie werden aus dem Pankreas in den Zwölffingerdarm (Duodenum) abgegeben, wo sie gemeinsam mit der Gallensaft aus der Leber die Verdauung regulieren. Nur so kann die Nahrung aus dem Darm ins Blut aufgenommen werden.

Die Bauchspeicheldrüse produziert neben den Verdauungsenzymen die Hormone Insulin und Glukagon für die Blutzuckersteuerung.

Diese werden in spezialisierten Zellen produziert, welche in kleinen Gruppen (sog. Langerhansschen Inseln) angeordnet sind. Wenn der Blutzuckerspiegel nach dem Essen steigt, kommt Insulin ins Spiel. Es öffnet dem Zucker gewissermaßen die Türen zu allen Körperzellen. Ist zu wenig oder gar kein Insulin mehr vorhanden, kann der Zucker nicht vom Blut in die entsprechenden Körperzellen gelangen. Dadurch steigt der Zuckergehalt im Blut immer weiter an. Folge ist der Diabetes Mellitus (Zuckerkrankheit). Der Gegenspieler des Insulins ist das Glukagon. Es wird auch in den Inselzellen gebildet. Wenn durch einen zu niedrigen Blutzucker Gefahr für die Funktion der Zellen entsteht, setzt Glukagon aus Reserven im Körper, besonders in der Leber, Glukose frei und der Blutzuckerspiegel steigt.

sensiblen Zellen sterben vorzeitig ab. Deshalb reicht ein Spenderorgan oft nicht aus, um einen Empfänger zu versorgen. Zunächst gilt es, die Langerhansschen Zellen aus dem Pankreasgewebe herauszufischen. Die Ausbeute ist gering, zumal nicht einzelne Zellen, sondern kleine, zusammenhängende und von einer gemeinsamen Hülle umgebene Inseln als physiologische Einheiten übertragen werden sollen. Rund eine halbe Million Inselzelläquivalente, wie es im Fachjargon heißt, sind pro Transplantation nötig. Das entspricht etwa

300.000 aus einzelnen Zellen bestehenden Inseln. Nach der Separation bleiben die Inseln sechs bis zwölf Stunden lang in einer speziellen (und teuren) Kulturlösung, wo sie sich erholen sollen. Etliche aber gehen zugrunde, und von den überlebenden sterben noch rund 60 Prozent in den ersten Tagen nach der Transplantation ab. Im Verlauf gehen wegen immunologischer Vorgänge weitere Inseln zugrunde, sodass nach fünf Jahren ca. 95 Prozent der Patienten wieder auf eine exogene Insulinzufuhr angewiesen sind. ▷

Autologe Transplantation

Derzeit im Aufbau ist am Klinikum rechts der Isar ein Verfahren, das in den USA bei chronischer Pankreatitis bereits angewendet wird: die autologe Transplantation, die Übertragung eigener Inselzellen.

Die gar nicht so seltene chronische Pankreatitis, bei der sich das Pankreas selbst zerstört, ist mit extremen Schmerzen verbunden. Eine Lösung ist, das Pankreas zu entfernen. Die dann fehlenden Verdauungsenzyme lassen sich problemlos über Tabletten substituieren; nahezu unmöglich ist es aber, den Zuckerhaushalt in den Griff zu bekommen. Hier kann die autologe Transplantation helfen.

In einer einzigen Operation wird das Pankreas entnommen, die Inseln im Labor isoliert – das dauert zwei bis drei Stunden – und dem Patienten wieder über die Pfortader zugeführt. Ziel dabei: Der Patient soll mit geringer Zufuhr von exogenem Insulin leben, mit Glück vielleicht sogar ganz ohne.

Inseln finden Anschluss

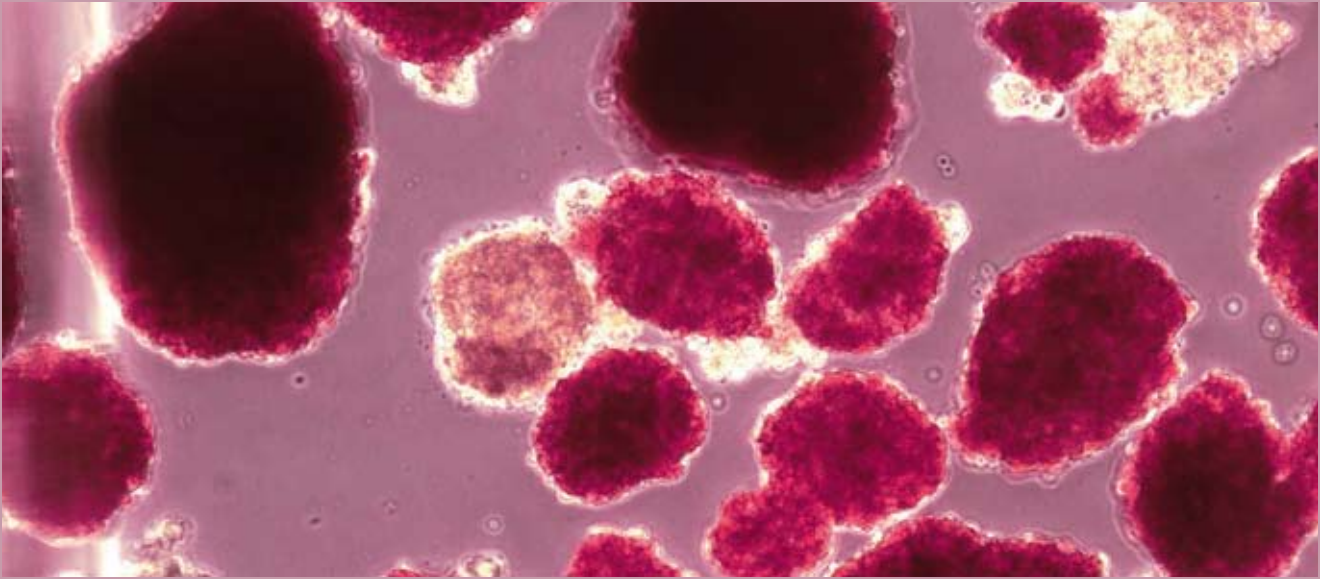
Standard ist es heute, die isolierten Inseln als Suspension in die Pfortader zu injizieren, sodass sie sehr schnell in die Leber gelangen. Auch unter physiologischen Bedingungen wird das Insulin in dieses große venöse Blutgefäß ausgeschüttet, das Blut von Magen-Darm-Kanal, Milz und Pankreas in die Leber führt. Dort bauen Hepatozyten das Insulin in einem „first pass effect“ teilweise ab, damit nicht zu viel davon in den Organismus gelangt. Im gut ausgebildeten Gefäßsystem der Leber finden die transplantierten Inseln relativ schnell Anschluss. Doch die Sache hat zwei Haken: Zum einen gehören die Gefäße der Leber zum venösen System, das Blut ist also relativ arm an Sauerstoff, die frisch transplantierten Inseln werden nur suboptimal versorgt. Zum anderen fungiert gerade die Leber als „Wächter“. Sie verfügt über immunkompetente Zellen. Aufgabe dieser Kupferschen Sternzellen ist es, aktiv gegen körperfremde Substanzen vorzugehen und sie zu eliminieren. Sie attackieren auch die frisch transplantierten Zellen. Überdies werden Zytokine freigesetzt, die extrem schädlich auf die Inseln wirken.

Forscher suchen die beste Andockstelle

Die Chancen der Inseln, rechtzeitig Blutgefäße auszubilden und sich möglichst rasch ans Gefäßnetz anzukoppeln, kann man z. B. durch die gleichzeitige Übertragung von Stammzellen aus dem Knochenmark erhöhen.

Noch besser wäre es, das Transplantat aus Langerhans-Inseln in Kombination mit Stammzellen an einem sauerstoffreicheren Ort zu platzieren. In vielen Labors wird nach solchen Stellen gesucht. Zwei erwiesen sich in Tierversuchen als recht gut geeignet: Knochenmark als Ort der Blutbildung und der besonders leicht zugängliche Muskel. Wie die Erfahrung zeigt, nehmen in einen Armmuskel gepflanzte Zellen von Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse ohne Problem die Produktion und Ausschüttung des Parathormons auf. Getestet wird auch, die Inseln unter die Magenschleimhaut zu spritzen. Alice Schwarznau experimentiert noch mit einer ganz anderen Stelle – „eine, an die außer uns sonst keiner denkt“ – und hofft auf einen Volltreffer. Mehr verrät sie einstweilen nicht.

Suche nach dem besten Transplantationsort, Unterstützung bei der Ausbildung von Blutgefäßen, Blockierung der schädlichen Zytokine – für Wissenschaftler bietet das Thema Inselzelltransplantation ein weites Feld. Alice Schwarznau verbringt die wenige freie Zeit, die ihr die Facharztausbildung zur Chirurgen lässt, im Forschungslabor. Was sie anspornt, ist die Gewissheit, bei einem Erfolg sehr vielen Menschen helfen zu können: „Diabetes ist weltweit die chronische Krankheit schlechthin und hat wirklich schlimme Folgen, die prognostisch kaum vorhersehbar sind. Auch wenn es nur langsam vorangeht und es viele Stolpersteine gibt – die Forschung auf diesem Gebiet ist einfach sehr sinnvoll.“



In den Langerhansschen Inseln – hier eine Mikroskopaufnahme – wird das Insulin gebildet, ein wichtiger Regler im Zuckerstoffwechsel

Laborratten mit Diabetes

Durch Gabe einer toxischen Substanz, die die Inselzellen zerstört, löst die junge Ärztin bei ihren Laborratten Diabetes aus. Das dauert nur wenige Tage. Eine Woche später wird die Inselzellsuspension transplantiert – glücklicherweise reichen bei den kleinen Nagern rund 1.000 Inseln. Von jedem Transplantat erhält je ein Tier Inseln in die Leber – das liefert den Referenzwert –, in den Oberschenkelmuskel, in eine kleine Höhle im Knochenmark des Oberschenkels – und an den Geheimort. Dann werden die Ratten vier Wochen lang genauestens beobachtet, täglich werden Blutzuckerspiegel und Gewicht bestimmt. Nach 28 Tagen folgt ein Insulinbelastungstest, wie ihn auch menschliche Patienten kennen: Nach dem Trinken einer definierten Zuckerlösung (die Ratten bekommen sie gespritzt) wird in bestimmten Zeitabständen die Menge an Insulin und Glucose im Blut gemessen. Nachgewiesen wird konkret das C-Peptid, eine Vorläufersubstanz des Insulins. An seiner Menge lässt sich ablesen, ob der Organismus angemessen auf die Belastung mit Zucker reagiert.

Es bleibt das Problem der Zytokine. Diese körpereigenen Mediatorsubstanzen sind für die Regulierung von Wachstum und Differenzierung von Zellen nötig. Einige, wie Interleukine und Interferone, spielen eine wichtige Rolle bei immunologischen Reaktionen. Interleukin 1 etwa ruft Fieber, Schwellungen, Rötungen und Entzündungen hervor, indem es Abwehrzellen

aktiviert, die Fremdgewebe angreifen. Vor allem drei Zytokine machen den Transplantationsmedizinern das Leben schwer: der Tumornekrosefaktor, Interleukin1 β und Interferon γ . Ihre Attacken auf das transplantierte Gewebe müssen unterdrückt werden. Bei der Transplantation eines ganzen Organs wie der Niere, die ans Gefäßsystem angeschlossen wird, kann man entsprechende Hemmstoffe ins Blut geben, sodass sie schnell ins Transplantat gelangen.

Bei einer Inselzellübertragung müssen die Wissenschaftler anders vorgehen, da die Inseln anfangs ja noch keinen Zugang zum Gefäßsystem haben. Denkbar ist, blockierende Substanzen gleich mit zu übertragen. Bewährt hat sich vor allem ein Medikament, das zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird: Anakinra. Anakinra hemmt besonders das Interleukin1 β und im Fall der Inselzelltransplantation zeigt es gute Wirkung. Bei ihren Tests an kultivierten Inselzellen der Ratte stellten die TUM-Mediziner allerdings überraschend fest, dass alle drei Zytokine blockiert wurden. „Das kann beim Menschen aber natürlich ganz anders sein“, relativiert Alice Schwarznau den Befund. „Überhaupt wird noch sehr viel Zeit vergehen und eine Menge Forschung nötig sein, ehe man Patienten langfristig erfolgreich Langerhanssche Inseln eines Fremden wird übertragen können.“ Und wer weiß, vielleicht hat sich bis dahin der Geheimort aus dem Klinikum rechts der Isar als bestens geeignet entpuppt. *Sibylle Kettenteil*