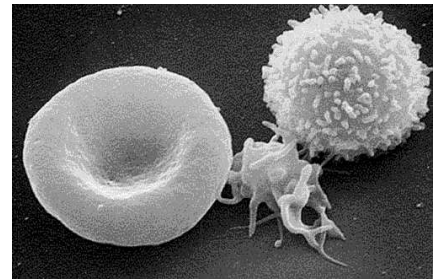


STELLENWERT DER STAMMZELLTRANSPLANTATION

Dritter wissenschaftlicher Nachmittag mit Herrn Prof. Suttorp in der Villa Sonnenstrahl

Über Chemotherapien gegen Krebs bei Kindern hatte Herr Prof. Suttorp im November vorgetragen und dabei auch von den zum Teil schlimmen Nebenwirkungen berichtet. So ist infolge der Störung der Blutbildung durch Knochenmarkdepression das Immunsystem der Patienten betroffen. Einigen Kindern kann durch die Transplantation von blutbildenden Stammzellen aus Knochenmark geholfen werden - was dabei geschieht, darüber sprach Herr Prof. Suttorp am 1. März im Konferenzraum der Villa Sonnenstrahl und beantwortete anschließend Fragen der interessierten Zuhörer.



Erythrozyt, Thrombozyt und Leukozyt im Elektronenmikroskop (aus Wikipedia)

Alle Blutzellen (s. Kasten), die im zirkulierenden Blut und in den Geweben und Organen des Körpers ihre lebenswichtigen Aufgaben erfüllen, gehen aus ein und derselben Art von Stammzellen hervor. In 20 Teilungsschritten können aus einer blutbildenden Stammzelle ca. 1 Million reife Blutzellen entstehen. Ein fein abgestimmtes Regelsystem von blutbildenden Wachstumsfaktoren und Zytokinen sorgt lebenslang für die ständige Erneuerung der Blutzellen durch Teilung und Differenzierung.

Ein günstiges Milieu für die Entwicklung der Stammzellen bietet das **Knochenmark**, das im Wesentlichen aus Struktur- und Gerüstzellen, so genannten Stromazellen, und einem Netzwerk von feinsten Blutgefäßen besteht. Stammzellen, die einem Patienten intravenös infundiert werden, siedeln sich nach kurzer Zirkulation im Blutkreislauf im Knochenmark an - dies ist der erste Schritt und die Grundlage der Stammzelltransplantation. Stammzellen können aus dem Knochenmark, aus dem zirkulie-

renden Blut oder aus Nabelschnurblut gewonnen werden. Allerdings kommt auf 1 000 bis 10 000 Zellen im Knochenmark nur eine Stammzelle. Das Knochenmark-Blut-Gemisch wird durch zahlreiche Punktionen unter Vollnarkose aus den hinteren Beckenknochen des Spenders abgesaugt. Innerhalb weniger Wochen bildet sich das Mark neu. Auch die Zahl der Stammzellen, die vom Knochenmark ins periphere Blut ausgeschwemmt werden, ist normalerweise sehr gering (1 von ca. 1 Million Zellen), kann jedoch

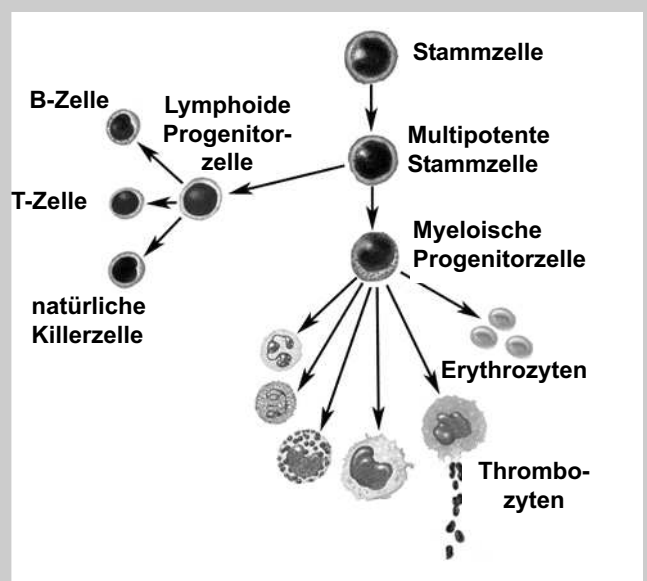
Verschiedene Zellarten im menschlichen Blut

Die roten Blutkörperchen (**Erythrozyten**) transportieren Sauerstoff zu allen Geweben und Organen des Körpers und haben eine Lebensdauer von etwa 120 Tagen.

Die weißen Blutkörperchen (**Leukozyten**) bekämpfen die für den Organismus schädlichen Stoffe und Krankheitserreger, wie Bakterien, Viren, Würmer und Pilze, aber auch Tumorzellen und Toxine. Sie spielen außerdem eine wichtige Rolle bei Entzündungen und Autoimmunkrankheiten. Bei der Immunabwehr übernehmen die einzelnen Leukozytenarten unterschiedliche Aufgaben: Granulozyten und Makrophagen z. B. sind Fresszellen, sie können Fremdmaterial aufnehmen und mit Hilfe gespeicherter Enzyme zerstören, während Lymphozyten speziell gegen bestimmte Erreger gerichtete Antikörper bilden (spezifische Abwehr) oder der Koordination von spezifischer und unspezifischer Abwehr dienen.

Thrombozyten sind die Blutplättchen, die für die Blutgerinnung zuständig sind. Sie haben eine Lebensdauer von vier bis acht Tagen.

Sämtliche Blutzellen entstehen durch Teilung und Differenzierung aus Stammzellen, die im Knochenmark angesiedelt sind. Lymphozyten durchlaufen im Prozess ihrer Entwicklung eine so genannte Schulung im Lymphsystem, wo sie lernen, welche Stoffe zum Körper gehören und welche als fremd anzusehen sind (Lymphopoese). Die Reifung der übrigen Blutzellen erfolgt im Knochenmark (Myelopoese).



ansteigen, wenn das Knochenmark stark wächst, z. B. in der Erholungsphase nach einer Chemotherapie. Auch durch die Gabe von bestimmten blutbildenden Wachstumsfaktoren (Granulozyte-Colony-Stimulating Factor - G-CSF) können Stammzellen aus dem Knochenmark mobilisiert werden, ihre Konzentration im Blut erhöht sich dann auf das ca. Hundertfache. Mit einem speziellen Zellseparator werden sie aus dem fließenden Blut gewonnen (Leukapherese).

Je nach **Herkunft der Blutstammzellen** unterscheidet man die **autologe** Transplantation, bei der dem Patienten die eigenen, zu einem früheren Zeitpunkt entnommenen Zellen infundiert werden, von der **allogenen** Transplantation; hier werden die Stammzellen von einem anderen Menschen gespendet und auf den Empfänger übertragen. Aus ihnen entstehen dann im weiteren Verlauf wieder gesunde Blutzellen.

Bei der **Suche nach einem geeigneten Spender** spielen Aspekte der Gewebeerträglichkeit eine entscheidende Rolle. Bestimmte Zellen des Immunsystems sind darauf „geeicht“, körpereigene Zellen von fremden zu unterscheiden, und zwar aufgrund von charakteristischen Eiweißbausteinen auf den Oberflächen der Leukozyten und anderen Geweben. Von diesen Eiweißbausteinen, den so genannten HLA (Humane Leukozyten Antigene) gibt es viele Gruppen mit wiederum einer Vielzahl von Antigenen, die zu über einer Million verschiedener Gwebemuster kombiniert werden können. Sie machen die immunologische Einzigartigkeit eines jeden Menschen aus.

Das HLA-Muster wird von Vater und Mutter jeweils zur Hälfte auf die Kinder vererbt. Geschwister stimmen mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent in ihrem HLA-Muster überein; in diesem Fall ist dann auch eine weitgehende Gewebeerträglichkeit gegeben.



Stammzellgewinnung aus dem fließenden Blut

Die Wahrscheinlichkeit der HLA-Übereinstimmung bei anderen Familienangehörigen liegt bei etwa 5 Prozent.

Findet sich in der Familie des Patienten kein passender Spender, wird die Suche nach einem nicht-verwandten, freiwilligen Spender eingeleitet, die heute dank großer Spenderdateien in Deutschland und im Ausland mit mehreren Millionen potentieller Spender bei etwa 80 Prozent der Fälle Erfolg hat.

Die Stammzelltransplantation erlaubt eine maximale Bekämpfung der Krebszellen durch Hochdosis-Chemotherapie und ggf. Ganzkörperbestrahlung, bei der die normale Blutbildung völlig zum Erliegen kommt und die Zahl der Blutzellen stark abfällt. Bei dieser so genannten **Konditionierungstherapie** muss das Knochenmark zerstört werden, um Platz für das Anwachsen der Spenderzellen zu schaffen. Auch die anderen Organe werden dabei stark belastet, schnell wachsende Gewebe - dazu gehören neben dem Knochenmark die Haut mit den Haarwurzeln und alle Schleimhäute - geschädigt.

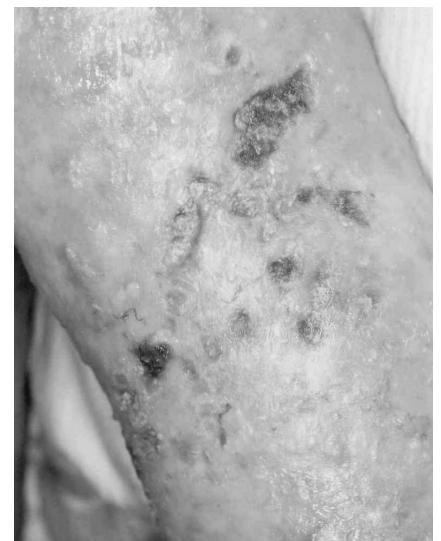
Wenn sich keine Wirkstoffe der Chemotherapie mehr im Körper befinden, die die Stammzellen

schädigen könnten, werden diese als Infusion wie eine Bluttransfusion übertragen.

Bis die transplantierten Stammzellen angewachsen sind und die Produktion neuer Blutzellen aufgenommen haben, müssen über zwei bis drei Wochen häufig Transfusionen erfolgen, um den Verlust an roten Blutkörperchen und Blutplättchen auszugleichen. Die weißen Blutkörperchen, für die Immunabwehr zuständig, können nicht ersetzt werden. Deshalb sind die intensive Infektionsüberwachung und -prophylaxe in dieser Zeit so extrem wichtig.

Bei Organtransplantationen im Allgemeinen müssen Spender- und Empfängergewebe möglichst gut übereinstimmen, damit das Spenderorgan nicht vom Immunsystem des Empfängers abgestoßen wird. Deshalb wird auch bei der allogenen Stammzelltransplantation das Immunsystem des Empfängers durch Medikamente geschwächt, damit das Transplantat anwachsen kann.

Umgekehrt wird aber auch Gewebe des Empfängers von Spenderzellen angegriffen. Diese Komplikation der Stammzelltransplantation, die **Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung** (Graft versus Host Disease - **GvHD**), rührt



Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung: Hautläsionen am Arm

daher, dass mit dem Transplantat nicht nur die blutbildenden Stammzellen übertragen werden, sondern auch T-Lymphozyten (oder T-Zellen) vom Immunsystem des Spenders. Sie haben im Lymphsystem (genauer: in der Thymusdrüse) des Spenders „gelernt“, fremde von körpereigenen Stoffen zu unterscheiden und zu vernichten. Sie erkennen nun auch die Körperzellen des Empfängers als fremd* und attackieren sie. Betroffen sind dabei vor allem die Haut (Rötung, in schweren Fällen bis zur Blasenbildung), die Leber (nichtinfektiöse Gelbsucht) und der Darm (Durchfall, Blutung). Naturgemäß verläuft die GvHD um so heftiger, je größer die Gewebe-

* Auch bei HLA-Übereinstimmung unterscheidet sich das Knochenmark zwischen Spender und Empfänger in Details, die gegenwärtig im Labor nur schlecht charakterisiert werden können.

differenz zwischen Spender und Empfänger ist, und kann tödlich verlaufen.

Andererseits vernichten die transplantierten T-Zellen auch eventuell noch vorhandene Krebszellen - ein durchaus erwünschter Aspekt der GvHD. Man hat auch festgestellt, dass die T-Lymphozyten für ein besseres Anwachsen des Transplantats sorgen.

Die Herstellung einer Balance zwischen der Linderung der unerwünschten Wirkungen der Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion und dem günstigen Anti-Tumor-Effekt ist eins der größten Probleme bei der Stammzelltransplantation. Abwehrschwächende (immunsuppressive) Medikamente können die T-Zellen in ihrer Funktion hemmen und damit die Transplantat-gegen-Empfänger-Erkrankung eindämmen, der Patient ist dann aber Infektionen gegenüber erhöht anfällig.

Die transplantierten T-Zellen zirkulieren jedoch nur begrenzte Zeit im Blut des Empfängers. Neugebildete T-Zellen werden in der Thymusdrüse des Empfängers dann schon auf die neue Umgebung geprägt. Daher kann nach einigen Monaten die immunsuppressive Medikation beendet werden. Wenn dann die transplantierten Stammzellen ihre Arbeit aufgenommen haben, die Zahl der Leukozyten wieder ansteigt, wird der Fortschritt der Behandlung offensichtlich.

Die Transplantation blutbildender Stammzellen trägt dazu bei, dass heute drei von vier leukämiekranken Kindern geheilt werden können, auch wenn die Patienten wegen eines eventuellen Rückfalls und wegen möglicher therapiebedingter Spätkomplikationen noch für viele Jahre in der regelmäßigen Nachsorge des Transplantationszentrums bleiben.