



**Preis für Transfusionsmedizin 2005/06
der Blutspendedienste
des Deutschen Roten Kreuzes**

Neues Schloss Stuttgart, 27. Januar 2006

LAUDATIO

für den Preisträger des Jahres 2005/06,

Herrn Professor Dr. med. Gerhard Ehninger,

Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus zu Dresden
und

Präsident der Deutschen Gesellschaft für
Hämatologie und Onkologie (DGHO)



**Sehr geehrte Honoratioren, verehrte Festgäste,
lieber Preisträger: lieber Herr Kollege Ehninger,**

mit dem international ausgeschriebenen Preis für Transfusionsmedizin ehrt die Forschungsgemeinschaft der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes heute zum fünften Mal einen Wissenschaftler und Arzt von hohem Rang, der sich in ganz besonderem Maße wissenschaftlich, klinisch, organisatorisch und politisch um das Gesundheitswesen in Deutschland verdient gemacht hat.

Bevor ich auf den heutigen Preisträger, Herrn Professor Dr. med. Gerhard Ehninger, seinen Lebenslauf und seine Verdienste weiter eingehe, möchte ich kurz einige Worte zum Internationalen Preis für Transfusionsmedizin der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes anmerken:

Dieser Preis für Transfusionsmedizin wurde von den DRK-Blutspendediensten 1995/96 gemeinsam von den Vorständen der DRK-Blutspendedienste und den Präsidenten der DRK-Landesverbände beschlossen und eingeführt. Ziel war und ist es bis heute geblieben, das Fachgebiet der Transfusionsmedizin und seine Bedeutung durch die Preisverleihung gesellschaftlich zu verankern und Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen zur Arbeit auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin und angrenzenden Fachgebieten zu motivieren. Die DRK-Blutspendedienste wollten und wollen durch die Preisverleihung ihr großes Engagement auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin verdeutlichen und zum Ausdruck bringen, dass der wissenschaftlichen Weiterentwicklung auf diesem Gebiet ein besonders großes Augenmerk gewidmet werden soll. Sie wollen weiterhin zum Ausdruck bringen, dass die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes sich der wissenschaftlichen Förderung und der wissenschaftlichen Arbeit zur Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten und der Verbesserung von Behandlungsmöglichkeiten mit Blut- und Zellpräparaten und der dazugehörigen Diagnostik in besonderer Weise verpflichtet fühlen.

Die Forschungsgemeinschaft der Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes folgt heute wieder wie seit der ersten Preisverleihung 1997 der Tradition, diesen hochrangigen Preis für Transfusionsmedizin im Rahmen eines besonderen Kongresses oder einer außergewöhnlichen Feierstunde zu verleihen:

So fand im Jahre 1997 die erste Verleihung des Preises in Frankfurt am Main im Rahmen des gemeinsamen Kongresses der Internationalen Gesellschaft für Blut-Transfusion, ISBT, und der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DGTI, statt. Die damaligen Preisträger, Professor Luc Montagnier, Paris, und Professor Robert C. Gallo, Baltimore/USA, wurden für ihre Verdienste als Entdecker und Erstbeschreiber des Humanen Immundefizienz-Virus, HIV, geehrt.

1999 wurde Professor Rainer Storb vom Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle/USA mit dem Internationalen Preis für Transfusionsmedizin ausgezeichnet. Die Verleihung erfolgte im Kreuzgang der Frauenkirche zu Dresden im Rahmen des jährlichen wissenschaftlichen Symposiums der Forschungsge-



meinschaft der DRK-Blutspendedienste. Professor Storb leistete Pionierarbeit, als er gemeinsam mit dem Nobelpreisträger für Medizin und Physiologie 1990, Professor E. Donnall Thomas, die Basis der modernen Stammzelltransplantation legte. Auf diesen Erkenntnissen Ihrer amerikanischen Kollegen haben alle deutschen Hämatologen, auch Sie, Herr Ehninger, aufbauen können.

Der Preisträger des Jahres 2001, Professor Willem Gerard van Aken, Amsterdam, wurde im Rahmen der Feierlichkeiten anlässlich des 50jährigen Bestehens des DRK-Blutspendedienstes Nordrhein-Westfalen geehrt. Ausgezeichnet wurde er für seine Verdienste um die Versorgung der Bevölkerung Europas mit qualitativ hochwertigen und sicheren Blut- und Plasma-Präparaten.

Im September 2003 wurde dieser Preis zuletzt in der Paulskirche zu Frankfurt am Main im Rahmen der 50-Jahrfeier des DRK-Blutspendedienstes Hessen an den früheren Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts, Langen, Herrn Professor Dr. med. Reinhard Kurth, für seine Verdienste um das öffentliche Gesundheitswesen in Deutschland, insbesondere die Sicherheit von Blut und Blutprodukten, verliehen. Auf die Initiative Kurths ging unter anderem die Einrichtung des Arbeitskreises Blut zurück, welcher sich als Instrument zur Risikoreduktion im deutschen Blutspendewesen bewährt hat. Professor Kurth leitet heute das Robert-Koch-Institut in Berlin und das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM, in Bonn.

Heute ehren wir den Arzt und Wissenschaftler, Internisten und Hämatologen, den derzeitigen Ärztlichen Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus zu Dresden und Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie für seine langjährigen Verdienste im Zusammenhang mit der Knochenmark- und Stammzelltherapie in Deutschland. Darüber hinaus sei der wissenschaftliche und klinische Wissenstransfer in die neuen Bundesländer, in diesem Fall nach Dresden, bedacht.

Ihre ärztliche und wissenschaftliche Laufbahn begannen Sie nach der Schulzeit in Calw, hier in Baden-Württemberg gelegen, und dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen, übrigens während des gesamten Studiums als Stipendiat der Studien-Stiftung des Deutschen Volkes, 1978 als wissenschaftlicher Assistent in der Abteilung Hämatologie/Onkologie der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen bei Professor Waller in der Arbeitsgruppe von Professor Wilms. Sie promovierten 1978 im Bereich der Pharmakotherapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen über die Pharmakokinetik zweier Zytostatika, die bis heute Eckpfeiler in der Therapie der Leukämien, Lymphome und anderer Krebserkrankungen bilden.

Die Arbeitsgruppe um Professor Wilms, der Sie sich in Tübingen anschlossen, etablierte in diesen Jahren die Knochenmark-Transplantation am Universitätsklinikum Tübingen. Sie arbeiteten in der Leukämie-Forschungsgruppe mit, aus welcher später der Sonderforschungsbereich 120 der Deutschen Forschungsgemeinschaft, DFG, an der Universitätsklinik Tübingen entstand.



Nach Ihrer klinischen Ausbildung inklusive röntgenologischer, intensivmedizinischer und nephrologischer Zusatzausbildung habilitierten Sie sich 1985 im Alter von 33 Jahren mit Arbeiten zur Pharmakokinetik, zum Metabolismus und zur klinischen Anwendung von Mitoxantron, einem weiteren wichtigen Zytostatikum in der Krebstherapie und bei der Behandlung der Multiplen Sklerose. Im selben Jahr erhielten Sie auch die Lehrbefugnis der Universität Tübingen für das Fach Innere Medizin, erlangten die Facharzt-Anerkennung als Internist, wurden Oberarzt der Abteilung II der Medizinischen Universitätsklinik und wurden mit der Leitung des Knochenmark-Transplantations (KMT)-Bereichs betraut.

1986 wurde die erste erfolgreiche Fremdspender-Knochenmarks-Transplantation bei einem Patienten mit fortgeschrittener chronisch-myeloischer Leukämie durchgeführt. Obwohl die Bedingungen für diesen Patienten alles andere als günstig waren, hat er diese Transplantation gut überstanden und arbeitet heute als niedergelassener Facharzt. Die Knochenmark-Fremdspender, von denen damals das passende „gesunde Knochenmark“ zur Transplantation gewonnen wurde, stammten überwiegend aus England oder Frankreich, zum Teil auch aus den Vereinigten Staaten.

Sie haben damals mit den Kollegen Professor Goldmann aus Ulm, langjähriger Leiter der Abteilung Transplantationsimmunologie und des HLA-Labors im DRK-Institut Ulm und den Kollegen Professor Grosse-Wilde und Professor Schaefer gemeinsam die Zeichen der Zeit und die Notwendigkeit erkannt, Knochenmark-Fremdspender-Dateien auch in Deutschland aufzubauen und haben mit den genannten Kollegen Goldmann, Grosse-Wilde und Schaefer zusammen einen Antrag an die Krebshilfe zum Aufbau einer solchen Datei gestellt.

Dank dieser und vieler weiterer Bemühungen entstanden schließlich die großen Blut-Stammzellspender-Dateien in Deutschland, allen voran die größte Datei mit über 1,3 Millionen registrierten freiwilligen Spendern, die Deutsche Knochenmarkspenderdatei gGmbH, DKMS, deren Gründungsgesellschafter Sie 1991 waren und in deren Verwaltungsrat Sie den Vorsitz innehaben.

Nach und im Kontext mit Ihrer Initiative wurde die Grundlage dafür gelegt, dass zahlreiche transfusionsmedizinische Einrichtungen und Universitätsklinika, später auch weitere Einrichtungen und Stiftungen Stammzellspenderdateien in Deutschland aufgebaut haben. So verfügen beispielsweise alle Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes über alle Bundesländer hinweg über eigene Knochenmark- bzw. Stammzellspenderdateien und tragen damit zu einem wesentlichen Teil zur Versorgung der Bevölkerung im Falle einer Knochenmark- oder Stammzelltransplantation bei Patienten mit Leukämie und anderen ansonsten tödlichen Krankheiten bei. Gerade dieses deutschlandweit umfassende Netz von Stammzell-dateien garantiert, dass eine große Vielfalt unterschiedlicher Gewebetypen unserer Bevölkerung für die Stammzellspende zur Verfügung steht. Insofern sehen wir die wichtigen Aktivitäten der unterschiedlichen Knochenmark- und Stammzellspendedateien in Deutschland nicht kompetitiv, sondern im Sinne einer möglichst guten Versorgung der Patienten komplementär.



Sämtliche für die Transplantation relevanten Spenderdaten werden von den derzeit 35 Spenderdateien in Deutschland in anonymisierter Weise an das Zentrale Knochenmarkspender Register Deutschland (ZKRD) übermittelt; dieses stellt diesen Datenbestand auf Anfrage in- und ausländischen Sucheinheiten zur Verfügung, damit weltweit den Patienten geholfen werden kann, die auf eine Fremdspender-Transplantation angewiesen sind. Diese vom gesunden Spender freiwillig und unentgeltlich zur Verfügung gestellten, blutbildenden Stammzellen, seien diese nun aus dem Knochenmark oder aus der sogenannten „Peripherie“, dem strömenden Blut nach Stimulation und Apherese, einer Art „Blutwäsche“, gewonnen, stellen für viele, an Leukämien und anderen schweren Krankheiten leidenden Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen die Chance auf Heilung dar – oft genug die einzige.

Allein in Deutschland kann hier momentan auf über 2,6 Millionen freiwilliger, unverwandter Spender zugegriffen werden, mehr als ein Viertel der weltweit verfügbaren Spender! Gestatten Sie, meine Damen und Herren, in diesem Kontext und an dieser Stelle auch einen herzlichen Dank unsererseits an alle Spender und Spendewilligen des Deutschen Roten Kreuzes für diese großzügigen Taten auszusprechen.

Im Jahre 1988 erlangten Sie die Teilgebietsbezeichnung „Hämatologie und Onkologie“ und wurden 1991 zum außerplanmäßigen Professor ernannt. Im Bereich der Blutstammzell-Transplantation forschten Sie intensiv auf den Gebieten der Vorbereitung der Patienten vor der Transplantation, der so genannten Konditionierung und untersuchten die Wirksamkeit und Toxizität der verwendeten Medikamente in Abhängigkeit vom individuellen Stoffwechsel des Patienten, der sog. Pharmakokinetik. Ein weiterer Schwerpunkt Ihrer Arbeit war und ist die Erkennung und Behandlung von Infektionen bei diesen schwerkranken und in ihrer Abwehr von Krankheitserregern durch die Grundkrankheit und die Vorbehandlung stark geschwächten Patienten. In Zusammenarbeit mit Ihrem Kollegen Einsele, heute Lehrstuhlinhaber für Innere Medizin/Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum Würzburg, haben Sie über Jahre hinweg weiterführende Therapiekonzepte entwickelt.

Ein großer Schritt in Ihrem Leben war im Jahr 1994 Ihre Berufung auf den Lehrstuhl für Innere Medizin I an der neu gegründeten medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Mit diesem Ruf war die Leitung einer großen medizinischen Klinik mit beinahe 120 Betten mit den Schwerpunkten Hämatologie/Onkologie, Gastroenterologie, Pneumologie, Infektiologie und Knochenmark-Transplantation verbunden. In den über 10 Jahren Ihres Schaffens in Dresden haben Sie die von Ihnen geleitete Medizinische und Poliklinik I am Universitätsklinikum Dresden zu einer im Bereich der Krankenversorgung, Wissenschaft und Lehre führenden Einrichtung in Deutschland entwickelt. Sie hatten mit einer Klinik in sehr schlechtem Bauzustand zu kämpfen, welche heute in eine moderne Einheit verwandelt ist, die nationaler und internationaler Konkurrenz standhält.

Ihrer Vision, Ihrem Einsatz und Engagement, Ihrem Organisationstalent, Ihrer Überzeugungskraft, letztlich Ihrem klinischen und wissenschaftlichen Renommee ist zu verdanken, dass die Deutsche Krebshilfe im



Vertrauen auf Ihre Leistungskraft einen wesentlichen Beitrag dazu leistete, am Universitätsklinikum Dresden eine neue Klinik für Knochenmark- und Stammzelltransplantation zu errichten. Gemeinsam mit dem großen Stab Ihrer Mitarbeiter, die sich zum Teil aus Ihren ehemaligen Tübinger Kollegen, der in Dresden bestehenden Mannschaft und neuen begabten Kolleginnen und Kollegen zusammensetzt, haben Sie in Dresden Beispielhaftes erreicht.

Im Bereich der klinischen Forschung gelang es Ihnen, durch die Leitung einer großen, bundesweit aktiven Studiengruppe zur akuten myeloischen Leukämie, wesentliche Impulse zur Therapieoptimierung dieser Erkrankung zu geben und mit Begleitforschungsprogrammen Ihrer Arbeitsgruppe auch international bedeutende Beiträge zu Prognosefaktoren und zur Pathogenese, d.h. der Entstehung dieser Leukämieform, zu leisten.

Derzeit reicht das durch Sie in Dresden vertretene Forschungsspektrum von der hämatologischen Stammzell-Transplantation über Lymphome des Magens bis hin zu Tumoren der Bauchspeicheldrüse und des Dickdarmes. Diese Arbeiten werden unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, DFG, der Deutschen Krebshilfe, dem Bundesministerium für Gesundheit, Forschung und Technologie und von der pharmazeutischen Industrie. Das Koordinierungszentrum für Klinische Studien Dresden, KKS, wurde von Ihnen federführend erfolgreich beantragt.

Gemeinsam mit Kollegen aus dem Dresdner Max-Planck-Institut für Zellbiologie und Genetik konnte der Sonderforschungsbereich 655 mit dem Titel „Von der Zelle zum Gewebe“ etabliert werden, dessen Sprecher Sie sind. Im Sommer 2005 wurde der DFG-Forschungszentrumsantrag „Regenerative Therapien“, dessen Vize-Sprecher Sie sind, erfolgreich verteidigt. Gerade dieser Bereich der regenerativen Therapien ist für die Vision einer modernen zellulären Medizin von besonderer Strahlkraft. Hier werden aus Dresden und aus Ihren Arbeitsgruppen in den nächsten Jahren wichtige Impulse für innovative therapeutische Konzepte in den Bereichen Hämatologie, Neurologie, Orthopädie und Kardiologie erwartet. Erst wenn man bedenkt, wie langwierig Veränderungen bestehender und Etablierung neuer Institutionen, Strukturen oder wissenschaftlicher Schwerpunkte in den alten Bundesländern sind, welche Hürden innovativen Aktivitäten entgegenstehen, wird deutlich, welche Leistung Sie in den letzten 10 Jahren für die klinische und wissenschaftliche Förderung der Patientenversorgung in Deutschland, speziell in den neuen Bundesländern, erbracht haben. Es ist Ihnen gelungen, aus einer nicht vorhandenen Infrastruktur innerhalb einer Dekade einen Leuchtturm der klinisch-wissenschaftlichen Arbeit auf dem Gebiet der Knochenmark- und Stammzelltherapie zu gestalten und das Gebiet der zellulären Therapie in einem Netzwerk aus Grundlagenforschung und klinischer Forschung international kompetitiv für die Zukunft anzulegen. Als Sprecher des Sonderforschungsbereichs „Von der Zelle zum Gewebe“ und als Mitglied des Vorstands des DFG-Forschungszentrums „Regenerative Therapien“ haben Sie zukunftsweisende Weichen für das Gebiet der Zelltherapie und damit auch für das Gebiet der Transfusionsmedizin gelegt.



Insofern ist es folgerichtig, dass Ihr Rat und Ihre Mitarbeit in zahlreichen Institutionen und Gremien über Ihre originäre Tätigkeit hinaus gefragt sind: Sie sind von der renommierten wissenschaftlichen Fachgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) zum geschäftsführenden Vorsitzenden gewählt worden. Sie waren bis vor wenigen Tagen Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. Sie sind Vorsitzender des Verwaltungsrates der Deutschen Knochenmark-Spendedatei. Sie sind für viele international renommierte wissenschaftliche Fachzeitschriften, aber auch für die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Mildred-Scheel-Stiftung als Gutachter aktiv. Ihre nationalen und internationalen Mitgliedschaften in medizinischen Fachgesellschaften sind mannigfaltig.

Mit Herrn Professor Dr. med. Gerhard Ehninger ehrt die Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste heute im Rahmen dieser Feierstunde einen Wissenschaftler und Kliniker, der sich auf dem Gebiet der Behandlung bösartiger Erkrankungen, insbesondere der Knochenmark- und Stammzellbehandlung national und international verdient gemacht hat. Wesentliche Impulse zur Verbesserung der Versorgung der Patienten in Deutschland in diesem Zusammenhang gehen auf den Preisträger zurück. Mit der Etablierung und Vernetzung unterschiedlicher wissenschaftlicher Arbeitsgruppen in seinem Arbeitsumfeld hat er einen signifikanten Beitrag zur Weiterentwicklung der zellulären Therapie in Deutschland geleistet.

Mit uns als Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste und den Blutspendediensten des Deutschen Roten Kreuzes verbindet Sie nicht nur die Sorge um die ständige Verbesserung und Verfeinerung der medizinischen Behandlung der uns anvertrauten Patientinnen und Patienten: Auch der Auftrag, den Forschungsstandort Deutschland voranzubringen, nehmen Sie so ernst wie wir.

Wir freuen uns heute, lieber Herr Ehninger, von Ihnen einen Vortrag zum Thema „Perspektiven der modernen Zelltherapie – Vision oder Realität?“ zu hören, in dem Sie uns an Ihren Erkenntnissen und Forschungsergebnissen der spannenden letzten Jahre teilhaben lassen und in welchem Sie uns zeigen, was in der regenerativen Medizin von Morgen alles möglich werden kann.

Meine Damen und Herren, ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit!



Prof. Dr. med. Erhard Seifried
I. Vorsitzender der Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste
Frankfurt am Main, 27. Januar 2006



Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger

Direktor der Medizinischen Klinik
und
Poliklinik I des Universitätsklinikums
Carl Gustav Carus zu Dresden
und

Präsident der Deutschen
Gesellschaft für Hämatologie
und Onkologie (DGHO)

Von der hämatopoietischen Blutstammzelltransplantation zur regenerativen Medizin

Die Entwicklung der hämatopoietischen Blutstammzelltransplantation (HBSZT) – oft genug nach dem Prinzip „Trial-and-Error“ – war durch die Tatsache begünstigt, dass dieses Gewebe einen hohen Zellumsatz aufweist und aus dem Kompartiment Knochenmark relativ einfach in einem Zellgemisch auch Stammzellen mit entnommen werden können, die mit ihrem hohen Proliferationspotential die Blutbildung in einem Empfänger vollständig übernehmen können. Diese Fähigkeit zu autologen oder allogenen Rekonstitution erfordert auch keine Veränderung an den entnommenen Zellen oder eine Verabreichung von Wachstumsfaktoren nach der Übertragung. Ähnliche proliferative Kapazitäten sind noch bei Epithel und Endothel bekannt. Andere Organe haben jedoch im Verlauf der Organentstehung diese Fähigkeit zur „Selbstheilung“ verloren und bei Verlust können ihre Funktionen nur durch Organübertragungen wiederhergestellt werden. In zahlreichen Tierspezies wächst jedoch selbst nach Verlust eine voll funktionsfähige Extremität wieder nach. Ob die Regenera-

tion aus residualen Stammzellen oder aber aus einer De-Differenzierung gewebespezifischer Zellen heraus erfolgt, ist Gegenstand aktueller Kontroversen.

Die Aufklärung der molekularen Prozesse bei der Differenzierung von Zellen zu Geweben und die Überführung dieses Wissens in medizinische Anwendungen stellt eine der größten Herausforderungen der Biomedizin in der postgenomischen Ära dar. Um diesem gerecht zu werden, müssen Medizin und Bioengineering verstärkt zusammenarbeiten und sich der Molekularen Zellbiologie bedienen.

Wenn man die Erfolge in der mechanistischen Dissektion zellulärer Funktionen sieht, dann scheint die Zeit gekommen, die Anstrengungen der Zellbiologen von Zellkultursystemen weg hin zu Geweben zu lenken und die molekulare Medizin, zur Zeit noch stark fokussiert auf die Identifikation von krankheitsspezifischen Genen, auch in Richtung der Bearbeitung zellbiologischer Fragen zu entwickeln.



Regeneration des Schwanzes beim Axolotl
(1: vor Schnitt; 2: nach Schnitt;
3-6: Regeneration des ursprünglichen Zustandes).
Arbeiten von Dr. Elly Tanaka, MPI-CBG, Dresden

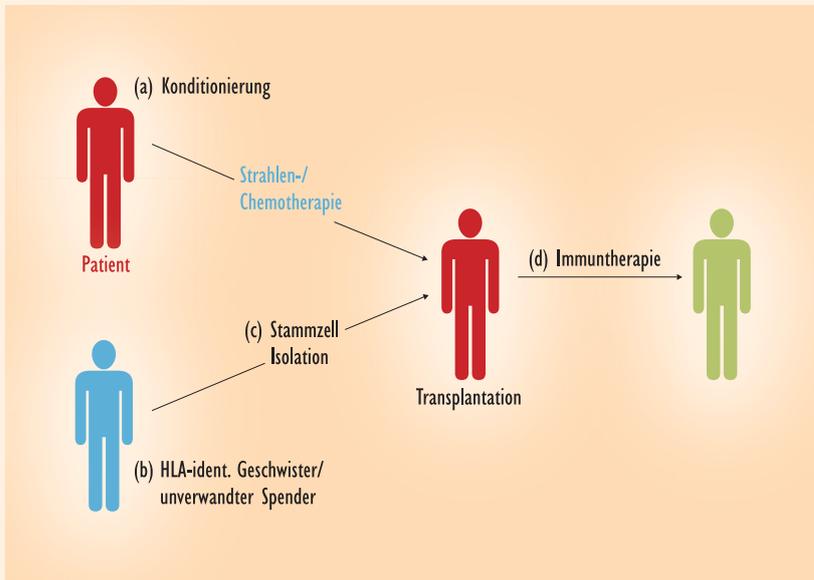
Hämatopoietische Stammzelltransplantation – Von der generellen Therapieoption zur spezifischen Indikationsstellung

Die Übertragung von autologen (vom Patienten selbst stammende Zellen) und allogenen (von einem Familien- oder Fremdsponder stammende Zellen) Blutstammzellen wurde eine wichtige Therapieoption für Patienten mit Leukämien oder anderen malignen oder nicht-

malignen Erkrankungen des lympho-hämatopoietischen Systems. War früher die Indikationsstellung stark von den Besonderheiten eines Transplantationszentrums abhängig, so richten sich heute die Bemühungen darauf, krankheitsspezifische Risikofaktoren für die Entscheidung zwischen konventioneller Chemotherapie, autologer Transplantation oder allogener Transplantation zu identifizieren. So wurden bei der akuten myeloischen Leukämie neben der Zytogenetik molekulare Marker wie die Mutationen von FLT3 oder Nucleophosmin als bedeutsame Prognoseparameter etabliert. In aktuellen Therapiestudien wird nun die Bedeutung einer frühest möglichen allogenen Transplantation bei Hochrisikozytogenetik, Verlust eines Chromosomen 5 oder 7, Nachweis einer FLT3 internen Tandemduplikation oder einem fehlenden Ansprechen auf den ersten Chemotherapiezyklus überprüft. Diese Programme stellen auch höchste Anforderungen an die Fremdsponderdateien, da die Spenderauswahl innerhalb von 1-2 Wochen erfolgen muss.

Auf der anderen Seite konnten wir aktuell nachweisen, dass es akute myeloische Leukämien mit prognostisch günstigen Mutationen gibt, die – wenn sie nicht weitere geneti-

sche Veränderungen aufweisen – wahrscheinlich mit Chemotherapie alleine erfolgreich behandelt werden können. Nucleophosmin (NPM), das normalerweise im Zellkern nach einer Schädigung der DNA zu einer Stabilisierung und Aktivierung der Tumorsuppressorgene p53 und ARF beiträgt, wurde bei 408/1485 (27,5 %) der AML Patienten im Zytoplasma nachgewiesen. Die NPM1-Mutationen war am häufigsten bei Patienten mit normalem Karyotyp (324/709; 45,7 %). Von besonderem Interesse war, dass Patienten mit NPM1-Veränderungen auch signifikant häufiger prognostische ungünstige FLT3-Mutationen aufwiesen. Zur Überprüfung der klinischen Bedeutung dieses Befundes wurden 4 Gruppen gebildet: NPM1-mut/FLT3-ITD neg; NPM1-mut/FLT3-ITD pos; NPM1-wt/FLT3-ITD pos; NPM1-wt/FLT3-ITD neg. Die Gruppe mit alleiniger NPM1-Mutation hatte mit 76 % die beste Überlebensrate; beim zusätzlichen Vorliegen einer FLT-Veränderung ging der günstige Effekt verloren. Dieser Befund weist darauf hin, dass diese Patienten mit einer Chemotherapie alleine behandelt werden sollten, beim Vorliegen einer zusätzlichen FLT3-Veränderung eine frühe Therapieintensivierung erfolgen sollte.



In der letzten Dekade wurden durch eine Reduktion der Konditionierung (a), Optimierung der Logistik der Fremdspendersuche, größeren Auswahlmöglichkeiten unter nun weltweit 10 Millionen Spendern, bessere Typisierungsmethoden und Berücksichtigung von Nicht-HLA-Merkmalen (b), Übertragung von gereinigten Stammzellen (c) und mit der Entwicklung von spezifischen oder unspezifischen Immunstrategien (d) erhebliche Fortschritte erzielt und die Behandlung selbst bei älteren Patienten oder bei eingeschränktem Allgemeinzustand ermöglicht.

Ob dabei die allogene Transplantation das optimale Verfahren darstellt, ist zur Zeit noch ungeklärt. Allgemein kann von diesem Beispiel abgeleitet werden, dass durch ein genetisches Screening vielleicht in Zukunft einmal eine individualisierte Therapieführung möglich werden wird.

Optimierung der Transplantationsverfahren

Die Haupttodesursachen der allogenen Transplantation sind nach wie vor die immunologische Reaktion der übertragenen Zellen gegen den Patienten (Graft-versus-Host-

Erkrankung), Infektionen, Krankheitsrückfall, Transplantatversagen und Toxizitäten der Vorbehandlung.

Präklinische und klinische Daten weisen darauf hin, dass mit aufgereinigten Stammzellen eine schnellere hämatopoietische Erholung und eine breitere Differenzierung erreicht werden kann. In einer Pilotstudie verwendeten wir daher den Stammzellmarker Prominin/CD133, der auf hämatopoietischen als auch auf neuroepithelialen Stammzellen exprimiert wird, in der Hoffnung, neben der Vermeidung der GvH-Erkrankung auch Einblicke in das Transdifferenzia-

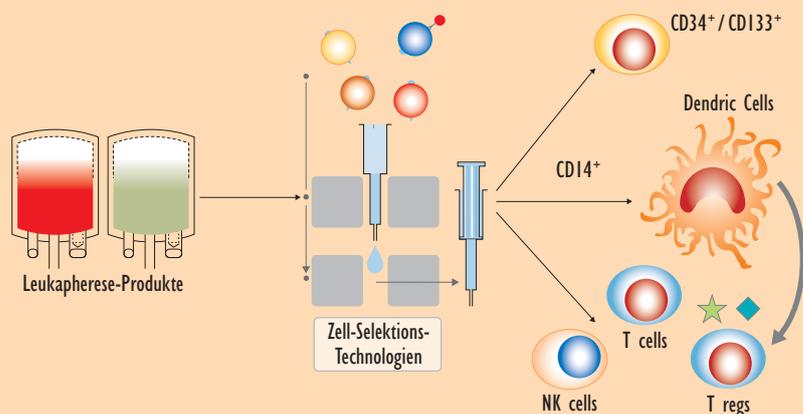
tionspotential dieser Zellen zu bekommen. Mit der dadurch bedingten Elimination von T-Zellen ist wie bei der Übertragung von CD34⁺ Stammzellprodukten eine therapeutische Plattform entwickelt worden, die nachfolgend durch eine Überwachung der Resterkrankung mit molekularen Methoden eine frühzeitige T-Zellgabe oder die Übertragung von ex-vivo hergestellten spezifischen T-Zellen ermöglicht. Durch die Verwendung spezifischer T-Zellen soll die GvHD-Entwicklung, die bei unspezifischen T-Zellen im Rahmen einer Donor-Lymphocyte-Infusion häufig auftritt, vermieden werden. Neben der Herstellung krankheits-spezifischer T-Zellen sind intensive Forschungsbemühungen auch auf die Immuntherapie von mit Medikamenten nicht beherrschbaren CMV- oder Aspergillus-Infektionen ausgerichtet.

Übertragung von in einem HLA-Haplotyp nicht übereinstimmenden Stammzellen (sog. Haploidentische Transplantation)

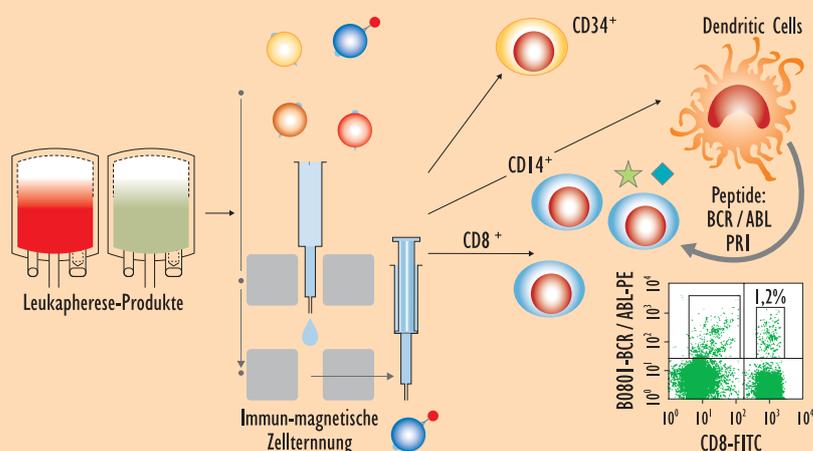
Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet gereinigter Stammzellen ist im Bereich der haploidentischen Transplantation, bei der Spender aus der Familie des Patienten stam-



Graft-Engineering



Das Graft-Engineering ermöglicht eine Isolation von CD34⁺- oder CD133⁺- Stammzellen oder die Herstellung von Produkten für die Immuntherapie (Dendritische Zellen, T-Zellen, NK-Zellen)



Immuntherapeutische Strategie bei Nachweis einer Resterkrankung nach Transplantation am Beispiel der chronischen myeloischen Leukämie

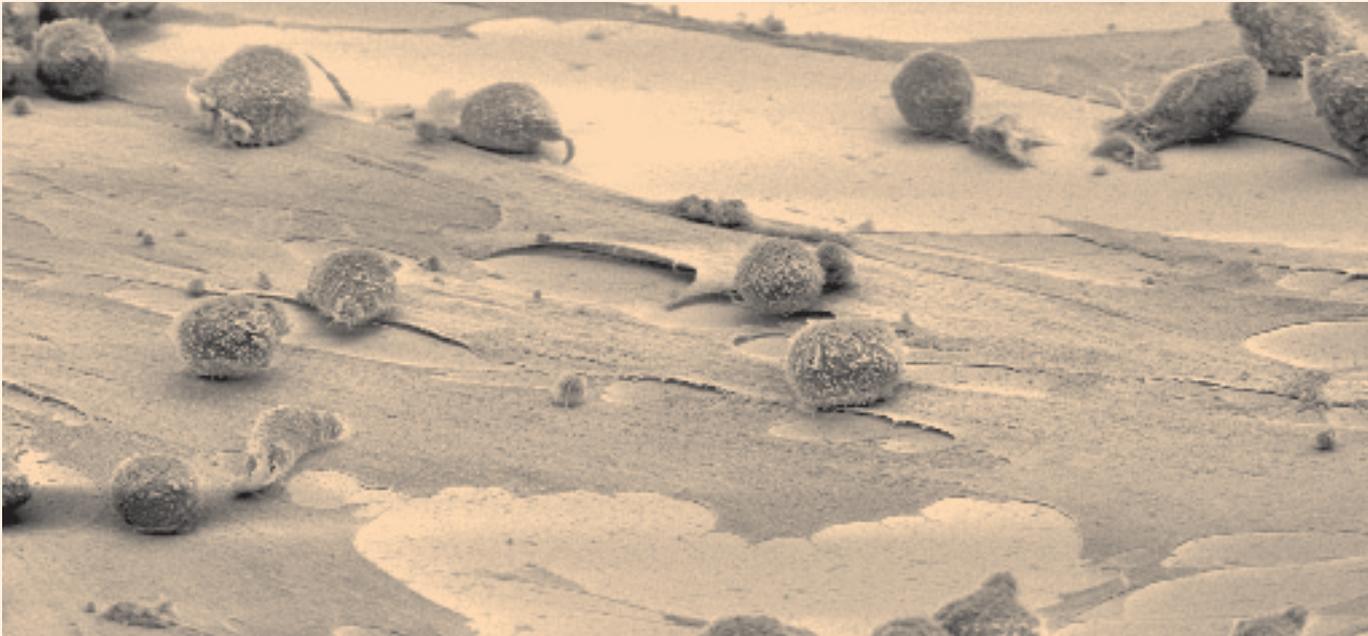
den neben Stammzellen auch NK-Zellen mit übertragen, die den anti-leukämischen Effekt dieser Transplantationsform vermitteln. Diese können besonders stark aktiviert werden, wenn bei einem HLA-C Mismatch inhibitorische NK-Zell-rezeptoren nicht gebunden werden und eine starke NK-Zellaktivierung und Lyse von Tumorzellen die Folge ist. Dieser Effekt kann auch möglicherweise bei Patienten mit soliden Tumoren und Leukämien, die nicht zuvor transplantiert worden waren, Anwendung finden. Allogene NK-Zellen von Familienspendern wurden nach einer Vorbehandlung des Patienten mit Fludarabin und Cyclophosphamid infundiert. Hiernach konnten die NK-Zellen des Spenders für mehr als 4 Wochen nachgewiesen werden und längerfristige Remissionen insbesondere von akuten myeloischen Leukämien beobachtet werden. Demnach könnten haploidente NK-Zellen auch nach wenig intensiver Vorbehandlung für Patienten mit Leukämien therapeutisch interessant werden.

Zelluläre Therapie der Graft-versus-Host-Erkrankung

Das Auftreten einer schwergradigen Graft-versus-Host-Erkrankung

men und die HLA-Merkmale nur zu 50-60% übereinstimmen. Die Transplantation erfolgt zumeist mit CD34⁺ aufgereinigten Stammzelltransplantaten, um schwere GvH-

Reaktionen zu vermeiden. Eine Verbesserung stellt aber wahrscheinlich eine alleinige Depletion von CD3⁺ und CD19⁺ Zellen im Transplantat dar. Hierdurch wer-



(GvHD) nach allogener Blutstammzelltransplantation ist meist mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet. In einer klinischen Studie konnte durch die Infusion von mesenchymalen Stammzellen, die aus dem Knochenmark des Patienten gewonnen wurden, eine GvHD erfolgreich behandelt werden. Hintergrund dieser klinischen Beobachtungen scheint ein immunsuppressiver bzw. tolerogener Effekt zu sein, der durch mesenchymale Stammzellen vermittelt werden kann. So hemmen diese auch in-vitro die Proliferation von allogenen T-Lymphozyten. Auch wenn die genauen Mechanismen nicht in allen Fällen verstanden sind, ergibt sich durch den Einsatz von mesenchymalen Stammzellen, die einfach

aus Knochenmarkaspiraten isoliert und im Labor vermehrt werden können, eine Option für die Prophylaxe und Therapie der GvHD nach allogener Blutstammzelltransplantation. Mesenchymale Stammzellen werden weiterhin in präklinischen Studien zur Zeit hinsichtlich ihres Potentials für regenerative Therapien überprüft.

Eine weitere Möglichkeit die GvHD zu vermeiden stellt der Einsatz von regulatorischen T-Lymphozyten des Spenders ein. Diese regulatorischen Zellen sind CD4 und CD25 positiv und exprimieren starken Transkriptionsfaktor Foxp3. Hierdurch sind sie in der Lage zum einen die Produktion von gamma-Interferon und Interleukin-2 zu un-

terdrücken und über die zusätzliche Produktion von Interleukin-10 das Entstehen von GvHD im Tiermodell zu vermeiden. In der Arbeitsgruppe von M. Edinger konnte eine Methode entwickelt werden, mit der diese CD4⁺/CD25⁺ regulatorischen T-Zellen angereichert und expandiert werden können.

Nabelschnur-Restblut als hämatopoietische Stammzellquelle

1988 wurde über die erste erfolgreiche Übertragung von Stammzellen aus Nabelschnur-Restblut durch E. Gluckman berichtet und 1997 wurden bei pädiatrischen Patienten vergleichbare Ergebnisse



wie nach der Verwendung von Knochenmark vorgestellt. Der Einsatz bei Erwachsenen war aber begrenzt, da eine höhere Stammzellmenge für ein zeitgerechtes Anwachsen und Normalisierung der Blutwerte erforderlich ist. Aus von europäischen und amerikanischen Arbeitsgruppen veröffentlichten Arbeiten lässt sich ableiten, dass der Einsatz von Nabelschnurblut auch bei Erwachsenen mit akuter Leukämie, bei denen kein unverwandter Spender gefunden werden kann, prinzipiell in Erwägung gezogen werden kann. Bei der Analyse der amerikanischen Arbeitsgruppe fand sich eine höhere Rate von chronischen GvHD und therapieassoziierten Todesfällen bei Nabelschnurblut mit einem stärkeren Mismatch in den HLA-Merkmalen im Vergleich zu Transplantationen mit HLA-identischem Knochenmark von unverwandten Spendern. Einige Arbeitsgruppen versuchen ein beschleunigtes Anwachsen der Zellen auch durch eine Gabe mehrerer Nabelschnur-Restblut-Präparate zu erreichen.

Expansion von Stammzellprodukten

Strategien zur in-vitro Expansion von hämatopoietischen Stammzel-

len waren wenig erfolgreich, da unter konventionellen Kulturbedingungen ein Verlust der frühen Stammzellen und nur eine Vermehrung von ausgereiften Vorläuferzellen eingetreten waren. Neue Kulturbedingungen sind erforderlich, um hämatopoietischen Stammzellen eine physiologische „Nische“ anzubieten und sie über einen längeren Zeitraum expandieren zu können und so die Fähigkeit zur Selbst-Erneuerung zu erhalten.

Plastizität der hämatopoietischen Stammzellen

In einigen Publikationen wurde beschrieben, dass transplantierte HSC auch zu nicht-hämatopoietischen Geweben ausdifferenzieren könnten und so eine Möglichkeit zur Verwendung in regenerativen Therapiekonzepten bestehe. Der Einsatz bei degenerativen Erkrankungen von Leber, Herz und Gehirn in Tiermodellen und beim Menschen wurde berichtet. Häufig sind die Anwendungen hämatopoietischer Stammzellen im Rahmen regenerativer Therapien ohne ausreichende tierexperimentelle Voruntersuchungen und zellbiologischen Grundlagenuntersuchungen durchgeführt worden. Die ersten optimistischen Ergebnisse – häufig

aus kleinen Fallgruppen – müssen sehr kritisch betrachtet werden, da zwischenzeitlich einige Publikationen vorliegen, die grundsätzliche Fragen aufwerfen: (1) Knochenmarkzellen, die Mäusen mit Herzinfarkten verabreicht wurden, fusionierten nicht mit Herzzellen und exprimierten kein ortsspezifisches Protein; (2) die Fusion mit Monozyten kann mit einer Transdifferenzierung verwechselt werden; (3) Restenosierung von Koronarstenosis nach G-CSF-Mobilisation und Reinfusion nach Myokardinfarkt; (4) Mikroinfarkte nach intrakoronarer Verabreichung von mesenchymalen Stammzellen und (5) das Risiko der G-CSF-Gabe bei Patienten mit Myokardinfarkten führte zur Beendigung einer Pilotstudie am NIH.

Die Evidenz für eine funktionelle Rolle in diesen Geweben ist gering. Bevor adulte HSC breiter bei diesen Erkrankungen eingesetzt werden, muss man wahrscheinlich im Grundlagenbereich ein besseres Verständnis über das genetische Programm der Zelldifferenzierung bekommen, um es in der Reprogrammierung adulter Stammzellen einsetzen zu können.



Regenerative Therapien

National und international stellt die begrenzte Anzahl von Organen für die Transplantation und die Zunahme degenerativer Erkrankungen die Hauptmotivation für die Entwicklung der regenerativen Medizin dar. Als Zellquelle stehen heute embryonale Stammzellen (ES) und somatische Stammzellen zur Verfügung. ES weisen dabei die höchste Wachstumsrate und breiteste Differenzierungskapazität auf. Gewebe der verschiedenen Keimblätter können gewonnen werden. Unser heutiges Wissen stammt überwiegend aus Tiermodellen. Die Arbeit mit menschlichen ES hat nicht nur ethische und juristische, sondern auch technische Einschränkungen. Wesentlich mehr Forschung ist in diesem Bereich erforderlich, denn wir erwarten wichtige Erkenntnisse über die Entwicklung, Zellalterung und maligne Transformation. Die allogene Herkunft dieser Zellen kann möglicherweise durch die Technik des „therapeutischen Klonens“ vermieden werden, aber nicht nur ethische, sondern auch biologische Hindernisse sind zu überwinden. Der aktuelle koreanische Fall von Wissenschaftsbetrug unterstützt sicher nicht den Versuch der DGHO, Deutschen Gesellschaft für Häma-

tologie und Onkologie, in Deutschland eine Öffnung für dieses Gebiet zu erreichen. Im Stammzellgesetz ist geregelt, dass nur Zelllinien verwendet werden dürfen, die vor dem 1. Januar 2002 gewonnen wurden und in Kultur gehalten werden oder im Anschluss daran kryokonserviert gelagert werden. Diese Zelllinien sind ausnahmslos zusammen mit Zellen tierischen Ursprungs kultiviert worden und deshalb für weiterreichende biomedizinische Anwendungen nicht geeignet. Zudem haben zwischenzeitlich mehrere Institute in Europa neue Zelllinien etabliert, die interessante Perspektiven für Kooperationsprojekte im Rahmen des 6. und 7. Forschungsrahmenprogramms der EU eröffnen. Unter der geltenden Rechtslage sind deutschen Wissenschaftlern Kooperationsprojekte auf Grundlage dieser nach dem Stichtag in Europa etablierten Linien jedoch nicht möglich. Es sollte daher in einer Ergänzung eine nachlaufende Stichtagsregelung eingeführt werden. So könnte die Regelung, dass nur Zelllinien in einem Experiment eingesetzt werden, die z. B. 6 Monate vor Beginn der Untersuchung angelegt wurden, eine Herstellung von Zelllinien speziell zum Zwecke einer wissenschaftlichen Frage verhindern. Auch muss aufgrund der unter-

schiedlichen gesetzlichen Regeln in europäischen und außereuropäischen Ländern klargestellt werden, dass deutsche Wissenschaftler mit Einrichtungen dieser Länder im Bereich der embryonalen Stammzellforschung zusammenarbeiten dürfen.

Das traditionelle Dogma, dass Zellen nach einer Ausdifferenzierung nicht mehr de-differenzieren oder eine neue Identität annehmen können, wird kontrovers diskutiert. Das Phänomen der „Plastizität von somatischen Stammzellen“ mag existieren; viele der Publikationen, die dieses Phänomen beschreiben, weisen aber erhebliche methodische Defizite auf. Die Expression aberranter Zellmarker in der Gewebekultur, die Fusion von Zellen unterschiedlicher Herkunft oder die Einwanderung von Zellen hämatopoietischen Ursprungs wurden fehlerhaft als Plastizität interpretiert.

Nachhaltige Erfolge in der regenerativen Medizin werden nur möglich sein, wenn die Fragen geklärt werden können, wie verschiedene Zellen ihre charakteristische Form und Funktion gewinnen und erhalten. Das Verständnis des komplexen Zwischenspiels von Signaltransduktion, Membrantrans-



port und Zytoskelett-Netzwerk wird eventuell unsere Fähigkeiten verbessern, Zellen in eine bestimmte Differenzierung zu bringen und sie therapeutisch in verschiedenen Gebieten einzusetzen.

Die über mehrere Jahrzehnte sich hinziehende Entwicklung der HBSZT sollte ein Beispiel sein, nicht zu früh über Bahn brechende Ergebnisse im Bereich der regenerativen Medizin zu berichten. Den trotz 40-jähriger Entwicklungszeit im Bereich der HBSZT sind wie beschrieben zahlreiche Probleme die Vermeidung und Behandlung der Graft-versus-Host-Erkrankung, Infektionen nach Transplantation, Rezidive der Grunderkrankung und die Verwendung alternativer Stammzellquellen bei fehlendem Familien- oder Fremdspender noch nicht gelöst.

Gesetzliche Rahmenbedingungen für die zelluläre Therapie

Die Zuordnung von peripheren Blutstammzellen, Knochenmark und anderer zellulärer Therapieverfahren in den Wirkungsbereich des Arzneimittelgesetzes hat zu einer erheblichen Steigerung der Investitions- und Betriebskosten geführt. In allen Transplantationszentren wurden Reinräume eingerichtet, die für die Herstellung von Arzneimitteln vorausgesetzt werden. Die Sicherheit und die hygienischen Anforderungen konnten in der Vergangenheit wie heute noch in vielen anderen Ländern durch wesentlich einfachere Maßnahmen erzielt werden. Die früheren Anforderungen gelten heute noch für Organe wie Herz, Leber und Niere und werden im Transplantationsgesetz geregelt.

Die Umsetzung der EU-Direktive für Gewebebanken ist durch das BMGS im Rahmen des AMG geplant; ein Referentenentwurf wird in Kürze erwartet. Durch die zusätzliche Einordnung von Knochen, Knorpel, Hornhaut, Herzklappen etc. in das AMG werden für diese Bereiche nun auch Überregulierungen getroffen. Es entsteht ein extrem hoher technischer Aufwand

ohne Gewinn und Sicherheit für Patienten zu erreichen. Da ist dringend zu fordern, dass der Umgang mit Geweben (Hornhaut, Knochen, Blutstammzellen etc.) in einem eigenen „Gewebe“-Gesetz geregelt werden sollte. Damit würde vermieden, dass der hohe Regelungsgrad für Herkunft, Herstellung, Lagerung und Abgabe aus dem AMG übernommen wird.



Danksagung:

*Prof. Dr. M. Bornhäuser,
PD Dr. Ch. Thiede und
allen Mitarbeitern der Medizinischen
Klinik I, Dresden, wird für den
unermüdlichen und herausragenden
Einsatz gedankt.*

**(Literaturverzeichnis beim Verfasser
erhältlich)**



Mit dem erstmals 1997 von der Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste verliehenen Preis für Transfusionsmedizin werden alle zwei Jahre international anerkannte Wissenschaftler ausgezeichnet, die sich besondere Verdienste in der Transfusionsmedizin und angrenzenden Fachgebieten erworben haben. Damit folgt die 1996 gegründete Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienste ihrer Zielsetzung, die Weiterentwicklung von Blutpräparaten sowohl in der Herstellung wie auch der Anwendung zu fördern. Der Preis ist mit 25.000 Euro dotiert.

Seit 1952 tragen die Blutspendedienste des Deutschen Roten Kreuzes maßgeblich zur Versorgung der Patienten in den Krankenhäusern mit Blut und Blutpräparaten bei. Jährlich werden in Deutschland knapp 5 Millionen Blutspenden entnommen. Der Anteil der DRK-Blutspendedienste liegt bei etwa 80 Prozent. Das humanitäre Engagement des Roten Kreuzes beschränkt sich dabei nicht nur auf die Beschaffung und Verteilung rund um die Uhr an 365 Tagen im Jahr. Seit Beginn des Rotkreuz-Engagements auf dem Blutspendesektor nehmen die Aktivitäten um

die Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutpräparaten eine herausragende Bedeutung der Arbeit in den DRK-Blutspendediensten ein. Der Rückblick auf die über fünfzigjährige Geschichte der DRK-Blutspendedienste belegt, dass die Blutpräparate des Deutschen Roten Kreuzes zu jeder Zeit zu den sichersten Blutpräparaten gehörten.

In der 1996 gegründeten Forschungsgemeinschaft bündeln die DRK-Blutspendedienste ihre Aktivitäten und vor allem ihr finanzielles Engagement zur Weiterentwicklung der Blutpräparate.

Bei der erstmaligen Verleihung des Preises für Transfusionsmedizin der DRK-Blutspendedienste wurden 1997 die Entdecker des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Professor Robert C. Gallo (Baltimore/USA) und Professor Luc Montagnier (Paris/Frankreich) für ihre grundlegenden Arbeiten geehrt, die maßgeblich zur Erhöhung der Sicherheit von Blutpräparaten beigetragen haben.

Der Preisträger des Jahres 1999 war Professor Rainer Storb vom Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle/USA). Gemeinsam

mit dem Nobelpreisträger für Medizin und Physiologie des Jahres 1990, Professor E. Donnall Thomas hat er in seinen Arbeiten die Basis für die moderne Stammzelltransplantation gelegt.

Im Jahr 2001 wurde Professor Willem Gerhard van Aken (Amsterdam/Niederlande) für seine Verdienste um die Versorgung der Bevölkerung Europas mit qualitativ hochwertigen und sicheren Blut- und Plasmapräparaten ausgezeichnet.

Mit Professor Reinhard Kurth, Präsident des Robert Koch-Institutes (RKI, Berlin), wurden im Jahr 2003 die vielfältigen Verdienste um die Sicherheit von Blut- und Blutpräparaten gewürdigt, die der Preisträger zunächst als Präsident des Paul-Ehrlich-Institutes, seit 2001 als Präsident des Robert Koch-Institutes erworben hat.

Der Preis für Transfusionsmedizin der DRK-Blutspendedienste unterstreicht die Selbstverpflichtung des Deutschen Roten Kreuzes, jederzeit alles zu tun, um eine gesicherte Versorgung mit sicherem Blut und sicheren Blutprodukten zu gewährleisten.



969 1979 1993 2001
1974 1995
58 1956 1995
1964 1957 1987
978 1959 1990
89 1988 2006
981 1991 1980
1968 1999 1957 1985

S17

hämotherapie

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen

**50 Jahre DRK-Blutspende in
Baden-Württemberg**



Die Aufgaben der Institute des DRK-Blutspendedienstes

Der DRK-Blutspendedienst in Baden-Württemberg erbringt in seinen drei Instituten in Baden-Baden, Ulm und Mannheim, zum Teil rund um die Uhr, eine Vielzahl von Leistungen. In den einzelnen Institu-

ten haben sich dabei bestimmte Schwerpunkte im Leistungsspektrum entwickelt. Doch viele der grundlegenden Aufgaben des DRK-Blutspendedienstes werden von allen drei Instituten erfüllt.

So werden von allen drei Instituten ausgehend die regionalen Blutspendetermine des DRK-Blutspendedienstes geplant, organisiert und durchgeführt. Dafür sind an jedem Werktag 19 mobile Entnahmeteams mit ihren Einsatzfahrzeugen in ganz Baden-Württemberg unterwegs. Außerdem stehen dem DRK-Blutspendedienst vor Ort bei der Organisation und Durchführung der Termine die ehrenamtlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Deutschen Roten Kreuzes zur Seite. Im Anschluss an die Blutspendetermine werden die frisch entnommenen Blutspenden in die Institute transportiert, in denen die Verarbeitung der Vollblutspenden zu Gefrorenem Frischplasma sowie zu Konzentraten aus roten Blutzellen (Erythrozytenkonzentrate) und zu Konzentraten aus Blutplättchen (Thrombozytenkonzentrate) erfolgt (**Abbildung 1**). Diese Blutpräparate sichern in Baden-Württemberg



Abbildung 1

Pool-Thrombozyten-Herstellung aus Vollblutspenden im Institut Ulm



Abbildung 2

Stammzellapherese bei einem gesunden Spender im IKT Ulm

rund um das Jahr die gezielte Therapie je nach Bedarf des einzelnen Patienten.

Die Versorgung der medizinischen Einrichtungen mit den getesteten und freigegebenen Blutprodukten erfolgt ebenfalls durch alle drei Institute. Aus logistischen Gründen beliefert jedes Institut die Einrichtungen, die in seinem Versorgungsgebiet liegen, wobei sich die Institute hierin bei Bedarf gegen-



seitig unterstützen. In allen Instituten sind vor planbaren Operationen Eigenblutspenden möglich. Darüber hinaus können mittels besonderer Techniken (Apheresen) spezielle Blutpräparate wie beispielsweise Erythrozyten, Thrombozyten oder Stammzellen gewonnen werden (**Abbildung 2**).

Jedes Institut des DRK-Blutspendedienstes in Baden-Württemberg besitzt ein dem jeweiligen Standort angepasstes Profil in der regionalen Versorgung mit Blutpräparaten und Laborleistungen. Ein maximales Sicherheitsprofil sowohl der Blutprodukte als auch der diagnostischen Laborleistungen im Rahmen der Krankenversorgung ist von zentraler Bedeutung. Das Qualitätsmanagementsystem ist daher in allen Instituten nach DIN EN ISO 9001:2000 zertifiziert und die medizinischen Laboratoriumsuntersuchungen sind nach DIN EN ISO 15189 akkreditiert. Experten der Institute des DRK-Blutspendedienstes stehen somit jederzeit den Kliniken und Praxen mit Beratung und Unterstützung bei allen Fragen der Therapie mit Blutpräparaten und der Labordiagnostik zur Verfügung. Außerdem engagieren sich die Institute intensiv im Bereich der Fortbildung zur Anwen-

dung von Blutprodukten (Hämotherapie). So werden unter anderem Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte zur Erlangung der Qualifikation als Transfusionsverantwortlicher bzw. -beauftragter in Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Baden-Württemberg durchgeführt oder auch eine Fortbildung für medizinisch-technische Assistenten der DVTA Bildungsgesellschaft zur

Fachqualifikation Immunhämatologie. Langjährige Tradition hat auch der Workshop für Blutstammzelltransplantation, der vom Institut Ulm alljährlich für Mitglieder des Berufsverbands Deutscher Transfusionsmediziner (BDT) abgehalten wird und mit praktischen Übungen und Laborbesuchen das gesamte Spektrum der Transplantationsmedizin abdeckt (**Abbildung 3 und 4**).



Abbildung 3

Lehrgang zu Immunphänotypisierung in Ulm



Abbildung 4

Fortbildungsveranstaltung in Ulm (Workshop für Blutstammzelltransplantation)



Das Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Baden-Baden



Das Institut Baden-Baden

Nach der Gründung des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg am 26. Januar 1956 eröffnete am 14. Januar 1958 in Baden-Baden das erste Institut des Blutspendedienstes. Von hier aus wurde die flächendeckende und bedarfsgerechte Versorgung der baden-württembergischen Patienten mit Blut und Blutprodukten aufgebaut.

Heute umfasst das Versorgungsgebiet des Instituts den badischen Raum von Karlsruhe bis Lörrach. Mit seinen insgesamt 241 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern versorgt

das Institut über 130 Krankenhäuser in seinem Einzugsbereich, davon etwa 30 Depotkrankenhäuser, mit Blut und Blutprodukten. Darüber hinaus bietet es diagnostischen Leistungen aus dem Bereich der Transfusionsmedizin und Immunhämatologie.

Das Institut übernimmt seit seiner Gründung bis heute zentrale Versorgungsaufgaben für den DRK-Blutspendedienst. So wurde in den sechziger Jahren die Herstellung von Kryopräzipitat, einer niedrig konzentrierten therapeutischen Zubereitung des Blutgerinnungsfaktors VIII eingeführt. Damit war Baden-Baden damals der zweite Hersteller dieses Medikaments in der

Bundesrepublik, das zur Behandlung der Bluterkrankheit (Hämophilie A) dient. Später wurden Immunglobulin G Präparate (Anti-D) hergestellt und erstmals in der Bundesrepublik das Präparat PPSB produziert. PPSB dient zur Behandlung der Hämophilie B. In den siebziger Jahren wurde ein standardisiertes Hochkonzentrat des Faktors VIII eingeführt. In Baden-Baden wurde auch zentral für Baden-Württemberg das „Virusinaktivierte Gefrorene Frischplasma“ hergestellt.

Heute erfolgt die blutgruppen- und infektionsserologische Diagnostik für die drei Institute in Baden-Württemberg am Institut Baden-Baden. Dies umfasst täglich etwa 2.000



Abbildung 1 >

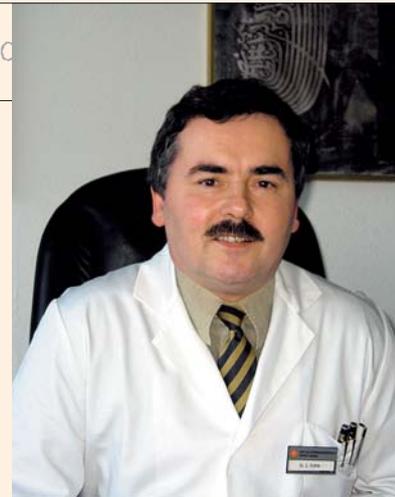
Blutgruppenserologische Diagnostik am Olympus-Automaten im Institut Baden-Baden

Blutspenden, die zentral auf die ABO-Blutgruppen, den Rhesusfaktor, das Hbs-Antigen und Antikörper gegen HIV, HCV und Syphilis untersucht werden (**Abbildung 1**).

Neben den bereits genannten Aufgaben erbringt das Institut Baden-Baden noch vielfältige weitere Leistungen für die medizinischen Einrichtungen und die Bevölkerung des Versorgungsgebiets sowie im Bereich der Forschung und Entwicklung. So können sich hier reiselustige Bürgerinnen und Bürger, natürlich auch unsere Blutspender, vor Auslandsreisen reisemedizinisch beraten und impfen lassen, unter anderem gegen Gelbfieber. Um in diesem Zusammenhang die ärztlichen Kolleginnen und Kollegen auf dem neuesten Stand der Wissenschaft zu halten, findet jährlich der „Baden-Badener Tag der Reisemedizin“ statt.

Das Institut führt in seinem Referenzlabor immunhämatologische Spezialuntersuchungen durch, wie zum Beispiel die Abklärung von Antikörpern gegen die roten Blutzellen, Untersuchungen bei Verdacht auf „Neugeborenen-Gelbsucht“ (Morbus haemolyticus neonatorum) und die Autoimmunhämolytische Anämie, und weitere mehr (**Abbildung 2**). Bei der Versorgung von Patienten mit seltenen Blutgruppen arbeitet das Institut mit vielen renommierten internationalen Einrichtungen zusammen, wie dem New York Blood Center und dem Internationalen Blutgruppen Referenzlabor in Bristol.

Zweimal jährlich tagt unter der Leitung des Instituts Baden-Baden der Arbeitskreis Hämotherapie, ein Treffen mit den Transfusionsverantwortlichen der umliegenden Krankenhäuser, den Anwendern unserer Blutprodukte.



Dr. med. Ekkehard Richter,
der Ärztliche Leiter des Instituts Baden-Baden

Die ausschließlich anwendungsorientierte Forschung betrifft vor allem die Optimierung der Herstellung der Blutpräparate und die Untersuchung und Weiterentwicklung serologischer Techniken und Fragestellungen auch in Zusammenarbeit mit Industriepartnern. Darüber hinaus beteiligt sich das Institut Baden-Baden an der Arbeit der internationalen BEST-Gruppe (Biomedical Excellence of Safer Transfusion). Das Institut beteiligt sich hier an multizentrischen Studien des „Conventional Component Team“. Eine davon befasste sich beispielsweise mit der Testung neuer Additivlösungen für Thrombozyten-Konzentrate. Additivlösungen sind erforderlich, um Blutprodukte haltbar zu machen. Mit den neuen Lösungen kann die Haltbarkeit der Thrombozyten-Konzentrate von bislang 5 auf 7 Tage gesteigert werden.



Abbildung 2

Immunhämatologische Diagnostik
im Referenzlabor



Das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm



◀ Institut Ulm / Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (IKT Ulm)

Das Institut Ulm nahm seinen Betrieb im Mai des Jahres 1971 auf und war nach dem Institut in Baden-Baden die zweite DRK-Blutspendezentrale in Baden-Württemberg.

Im Jahr 1985 übernahm der DRK-Blutspendedienst in Ulm die Aufgaben der bisherigen Blutbank des Universitätsklinikums Ulm. Die jahrelange intensive und erfolgreiche Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum wird auch dokumentiert durch Gründung des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH (IKT Ulm) im Jahr 2001. Das IKT Ulm ist ein Gemeinschaftsunternehmen des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg Hessen gGmbH und

des Universitätsklinikums Ulm AöR. Neben dem Universitätsklinikum Ulm versorgt das IKT Ulm heute viele Einrichtungen in Ostwürttemberg.

Im Institut Ulm werden seit April 2005 außer den Spenden aus den regionalen Blutspendeterminen auch die Vollblutspenden aufgearbeitet, die im Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin (ZKT) in Tübingen abgenommen werden. Insgesamt werden so im Jahr etwa 200.000 Vollblutspenden im Institut Ulm zu Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und Plasmapräparaten aufgearbeitet. Zur Sicherstellung der Versorgung von Patienten mit

seltener Blutgruppen wurde in Ulm auch eine Bank mit tiefgefrorenen Erythrozytenkonzentraten aufgebaut.

In der Zellseparations-Abteilung im IKT Ulm werden spezielle Blutpräparate durch Apherese gewonnen. Hierbei werden aus dem peripheren Blut von Spendern durch besondere Techniken (Apherese) gezielt therapeutisch benötigte Zellen entnommen, unter anderem Thrombozyten, Zellen für die Immuntherapie (Granulozyten, Lymphozyten, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen) und vor allem auch blutbildende Stammzellen.



Die Apherese von Blutplättchen-Präparaten (Thrombozyten) erfolgt bei ausgewählten Einzelspendern mit bestimmten immunologischen Eigenschaften. Diese Präparate werden bei der Behandlung von Patienten benötigt, die auf die aus den Vollblutspenden hergestellten Präparate nicht ausreichend ansprechen. Die Granulozytenkonzentrate enthalten Abwehrzellen gegen Bakterien und Pilzinfektionen für Patienten mit einer Einschränkung der körpereigenen Abwehrleistung (zum Beispiel Leukämie-Patienten). Spezialisierte Zellen des Immunsystems (zum Beispiel Spender-Lymphozytenpräparate) werden eingesetzt, um bösartige Erkrankungen zu behandeln (zum Beispiel bei einem Rückfall nach Stammzelltransplantation).

Ein Schwerpunkt im IKT Ulm ist die Gewinnung und Aufarbeitung von blutbildenden Stammzellen für den Einsatz in der Stammzell- oder Knochenmarktransplantation. Die blutbildenden Stammzellen werden nach Vorbehandlung der Spender aus dem peripheren Blut von gesunden Spendern (allogene Transplantation) oder in manchen Situationen auch vom betroffenen Patienten selbst (autologe Transplantation) gewonnen.

Die Verfügbarkeit autologer Stammzellpräparate ermöglicht beim Patienten eine Hochdosis-Chemotherapie, welche dann von einer Rückgabe der Stammzellen zur raschen Wiederherstellung der geschädigten Blutbildung des Patienten gefolgt wird.

Bei den allogenen Stammzellentnahmen im IKT Ulm war in den letzten 5 Jahren die Entwicklung zu beobachten, dass der relative Anteil der Familienspender zurückging und ein immer größerer Anteil der Stammzellspenden von freiwilligen, nichtverwandten Stammzellspendern entnommen wurde: Im Jahr 2001 lag dieser Anteil bei 17 Prozent, 2005 bereits bei 60 Prozent der am IKT Ulm entnommenen allogenen Stammzellpräparate. Dies ist Ausdruck der steigenden Chance einen nichtverwandten Stammzellspender zu finden, da die Zahl der spendewilligen Personen, die in den Dateien registriert sind, kontinuierlich ansteigt und im November 2005 weltweit die 10-Millionengrenze überschritten hat.

Für viele Anwendungen in der Stammzell- und Immuntherapie erfolgt im IKT Ulm eine weitere Aufbereitung der Zellen. In einem Reinraum können aus den Aphere-

sepräparaten die eigentlichen blutbildenden Stammzellen in hoher Reinheit isoliert werden (Selektion). Bei der Stammzelltransplantation störende Zellen können gezielt aus dem Transplantat entfernt werden (Depletion). Weitere Arbeitsschritte in dem Reinraum können die gezielte Aktivierung von Zellen durch Beladung mit Antikörpern (Opsonisation) umfassen. Ziel dieser Maßnahmen ist die gezielte Anreicherung und Aktivierung der therapeutisch aktiven Zellen. Seit dem Jahr 2005 ist auch die Technologie etabliert und die erforderliche behördliche Herstellungserlaubnis vorhanden, um die genetische Information der Stammzellen zu modifizieren (Transfektion). Die Anwendung von

S23

Ausgabe 6
2006

hämotherapie



GMP-gerechter Reinraum für Aufarbeitung von Zellpräparaten im IKT Ulm



Abbildung 1

Kryokonservierungsbehälter zur Lagerung tiefgefrorener Zellpräparate im IKT Ulm

blutbildenden Stammzellen ist bei vielen Erkrankungen inzwischen ein Routine-Therapieverfahren. In den letzten Jahren gab es zunehmend Befunde, dass Stammzellen aus dem Knochenmark nicht nur zur Wiederherstellung der Blutbildung eingesetzt werden können, sondern dass diese Stammzellen ein sehr viel breiteres Entwicklungspotential besitzen und sich zu verschiedenen Gewebetypen (Herzmuskelzellen, Blutgefäßzellen, Bindegewebszellen und andere) entwickeln können. Dies begründet Hoffnungen für den Einsatz dieser Zellen in der regenerativen Medizin.

Im IKT Ulm werden solche innovativen Zelltherapiepräparate entwickelt und in Kooperation mit den

Abteilungen des Universitätsklinikums Ulm in klinischen Studien untersucht.

Durch den zeitlichen Ablauf der Stammzelltherapie und anderer spezialisierter Zelltherapien ergibt sich oft die Notwendigkeit, die Präparate über einen längeren Zeitraum zu lagern. Hierzu werden die Stammzell- und Zelltherapiepräparate unter Anwendung spezifischer Konservierungsverfahren in Stickstoff bei -130 °C tiefgefroren (Kryokonservierung) (**Abbildung 1**).

Die Virus-PCR-Untersuchungen der Vollblutspenden der drei baden-württembergischen Institute werden im IKT Ulm durchgeführt. Um die Sicherheit der Blutprodukte

zu erhöhen, erfolgt für den Nachweis von Hepatitis C-Virus, Hepatitis B-Virus und das Humane Immundefizienzvirus (HIV) eine Nukleinsäuretestung (NAT), das heißt eine Testung der Blutspenden auf das Vorhandensein von Viruserbsubstanz mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Im IKT Ulm werden pro Jahr ca. 500.000 Blutspenden auf die transfusionsrelevanten Viren untersucht. Die hohe Sensitivität der Tests lässt es zu, Pools von 96 Spenden zu bilden und damit eine hohe Durchsatzrate zu erzielen. Die nachts angelieferten Proben stammen von den DRK-Blutspendeaktionen aus ganz Baden-Württemberg und werden am darauf folgenden Arbeitstag getestet (**Abbildung 2**). Am Abend steht das Ergebnis fest und der Auslieferung der Blutpräparate an die Kliniken steht nichts mehr im Wege.



Abbildung 2

Morgens um 05.30 Uhr stehen die Blutproben für die direkte Virustestung (PCR) bereit.

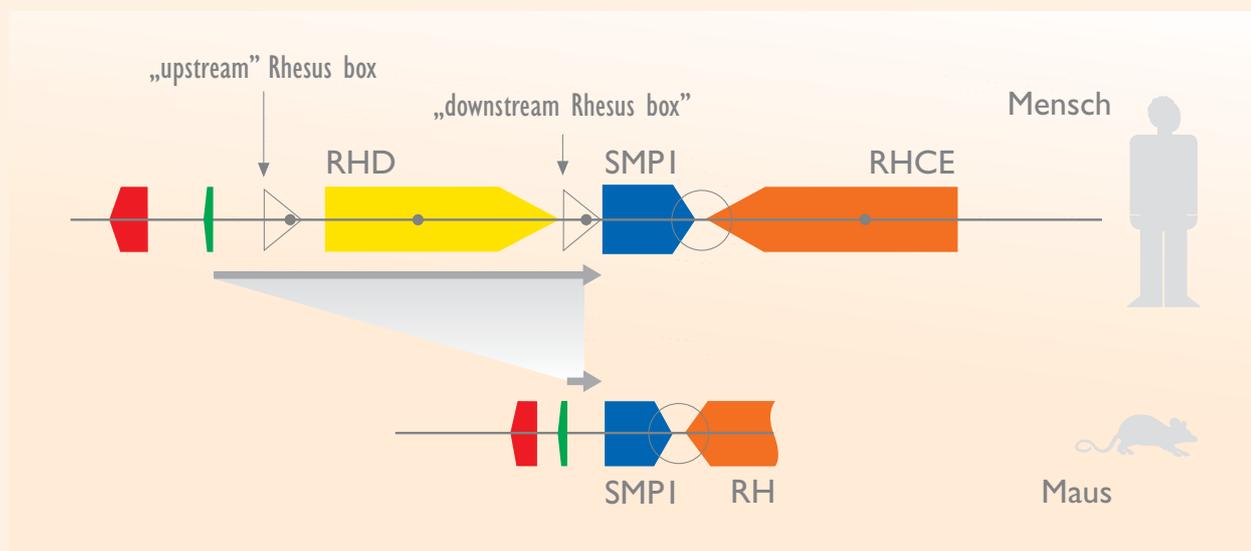


Abbildung 3

Molekulare Mechanismen zur Verdoppelung und zur Deletion der Rhesus-Gene. Säuger tragen im Allgemeinen nur ein Rhesus-Gen (ursprünglicher Zustand z. B. in der Maus). Unter Primaten kam es zu einer Verdoppelung mit Einfügung eines zweiten Rhesus-Gen in Gegenrichtung auf dem kurzen Arm des Chromosom I (RHD positiv). Dabei traten auch zwei hoch homologe DNA-Segmente („Rhesus-Box“) auf. Bei einem späteren Rekombinations-Ereignis zwischen diesen beiden Rhesus-Boxen ging das Rhesus D-Gen wieder verloren (RHD negativ). Diese Deletion des RHD-Gens ist die bei weitem häufigste Ursache für die Rhesus negative Blutgruppe.

Durch die Einführung der direkten Virustestung zusätzlich zu der serologischen Antikörper- bzw. Antigen-testung konnte das virologische Restrisiko für die transfusionsrelevanten Viren weiter gesenkt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer HCV- oder HIV-Übertragung durch eine Bluttransfusion ist kleiner als 1 : 15 Millionen und die für das HBV kleiner als 1 : 500.000. Diese Angaben beziehen sich auf eine NAT-Studie der DRK-Blutspendedienste (Stand Juni 2003).

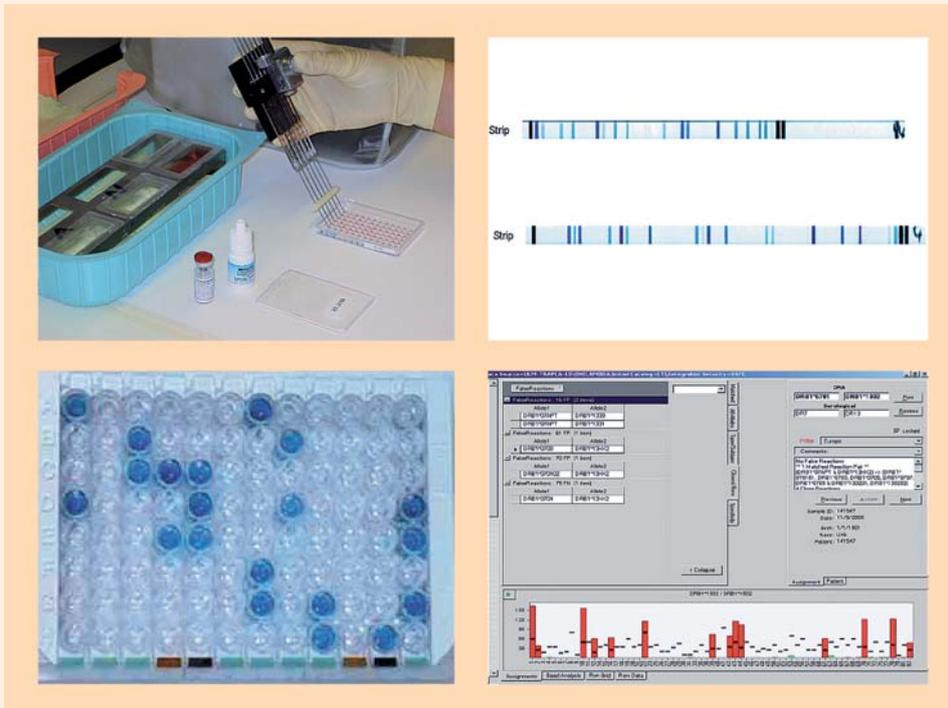
Die Abteilung Blutgruppenserologie und Immunhämatologie des IKT Ulm gliedert sich in die Aufgabenbereiche: Immunhämatologisches Referenzlabor, Blutgruppen-

serologisches Labor und Blutpräparate-Ausgabe für das Universitätsklinikum Ulm und Molekulare Diagnostik von Blutgruppen.

Im Referenzlabor werden Einsendungen aus den versorgten Krankenhäusern im Einzugsgebiet bearbeitet, wenn besondere Untersuchungen erforderlich sind, die im Krankenhauslabor nicht durchgeführt werden. In den Labors des IKT Ulm stehen alle modernen Techniken zur Verfügung. Das Blutgruppenserologische Labor des IKT Ulm erbringt die vollständige blutgruppenserologische Versorgung aller Patienten des Universitätsklinikums Ulm. Jährlich werden mehr als 70.000 Verträglichkeits-

proben durchgeführt, um eine sichere Übertragung von Erythrozytenkonzentraten auf die Patienten zu erreichen.

Im IKT Ulm wurden genetische Methoden zur molekularen Diagnostik von Blutgruppenmerkmalen entwickelt, die internationale Anwendung finden. Basis hierfür war die Aufklärung der genetischen Grundlage von Blutgruppensystemen. Es wurde zum Beispiel die Struktur des menschlichen Rhesus-Genortes und die Mechanismen sowohl der Duplikation als auch des sich anschließenden Deletions-Ereignisses geklärt (**Abbildung 3**).



◀ **Abbildung 4**
HLA-Diagnostik bei freiwilligen Stammzellspendern in der transplantationsimmunologischen Abteilung im IKT Ulm: Initiale HLA-A, -B-Typisierung mittels Serologie oder PCR-SSO (RDB); prospektive HLA-DRB1-Testung mittels PCR-SSO (ELPHA) bzw. Luminex.

Im Bereich Molekulare Diagnostik von Blutgruppen im IKT Ulm werden inzwischen Einsendungen von Laborärzten und Krankenhäusern aus dem ganzen Bundesgebiet, aber auch aus internationalen Einrichtungen mit modernsten, zum Teil selbst entwickelten und patentierten genetischen Methoden untersucht. Dies ermöglicht die sichere Versorgung der Patienten mit Blutprodukten, auch wenn besondere blutgruppenserologische Anforderungen zu lösen sind.

Der zelltherapeutische Schwerpunkt wird ergänzt durch einen großen Laborbereich in der Abteilung Transplantationsimmunologie,

in dem die in der Transplantation bedeutsamen Gewebsverträglichkeitsstrukturen (HLA-Merkmale) untersucht werden. Dabei steht eine Palette moderner Methoden zur Verfügung, die von serologischen Analysen bis hin zur DNA-Sequenzierung reicht und alle nachgefragten Stufen der Auflösungsgenauigkeit abdeckt (**Abbildung 4**). Darüber hinaus wird auf serologischer Basis das Vorliegen von Antikörpern gegen HLA-Antigene vor und nach Transplantation oder Transfusion bestimmt, um so die Verträglichkeit und den Erfolg einer zellulären Therapie zu sichern. Ein Schwerpunkt der Entwicklungsaktivitäten in diesem Bereich liegt in der Eta-

blierung von Verfahren, die eine effiziente hochauflösende Typisierung der HLA-Merkmale erlauben (zum Beispiel durch Sequenzierung, **siehe Abbildung 5**) und die Untersuchung neuer transplantationsrelevanter Strukturen (zum Beispiel Killer-Zell-Rezeptoren oder Wachstumsfaktor-Rezeptoren). Diese Untersuchungen verfolgen das Ziel einer weiteren Optimierung der Spenderauswahl.

In der Ulmer Stammzellspenderdatei sind derzeit über 30.000 potentielle Stammzell- und Knochenmarkspender registriert. Aus dieser Datei werden regelmäßig Spender für Patienten ermittelt, die dringend

auf Stammzellen angewiesen sind und keinen passenden Spender in der eigenen Familie finden. Eine Sucheinheit für Knochenmark- und Stammzellspender am IKT Ulm koordiniert die Suche nach passenden Fremdspendern für mehr als 20 Transplantationskliniken in ganz Deutschland. In den letzten Jahren wurden mehr als 600 Suchen pro Jahr durchgeführt, wobei zuletzt etwa 90 Prozent der Suchen erfolgreich abgeschlossen werden konnten.

Die Abteilung Molekulare Diagnostik, Molekulare Therapie und experimentelle Stammzelltherapie des IKT Ulm erforscht die molekularen Ursachen angeborener Immundefekte und Erkrankungen der Blutbildung und entwickelt darauf aufbauend diagnostische Verfahren zur sicheren Diagnose dieser Erkrankungen. Darüber hinaus werden Möglichkeiten ausgelotet, Immundefekt-Erkrankungen einer molekularen Therapie zuzuführen.

Neugeborene ohne Immunsystem haben gehäuft wiederholte schwerwiegende Infektionen und sterben in der Regel ohne Therapie in den ersten beiden Lebensjahren. Im IKT Ulm steht eine Technologie zur Verfügung, die es ermöglicht, alle etwa 100 derzeit bekannten Gene, die

einem Immundefekt zugrunde liegen können, effizient auf DNA-Ebene per Sequenzierung zu analysieren. Der Status von Eltern, Geschwistern und weiteren Verwandten der Patienten kann überprüft werden und bei einigen Immundefekten kann eine pränatale Diagnostik durchgeführt werden. Die Kinder mit Immundefekt können zum Teil durch eine Stammzelltransplantation geheilt werden. Der Idealfall der Therapie ist jedoch eine erfolgreiche Gentherapie. Im IKT Ulm wird an Modellmethoden gearbeitet, mit welchen die bei den Immundefekt-Kindern veränderten Gene exakt korrigiert werden können. Im Rah-

men der Chimärismusanalyse wird am IKT Ulm bei Knochenmark- und Stammzelltransplantationen mit molekularbiologischen Methoden analysiert, ob und in welchem Ausmaß das Transplantat angenommen wurde und ob für den Erhalt des Transplantates eine zusätzliche Therapie erforderlich ist.

Abstammungsgutachten werden auf gerichtliche Verfügungen oder auf private Beauftragung hin sowohl mit serologischen als auch mit modernen molekularbiologischen Methoden (dem sogenannten genetischen Fingerabdruck, STR-Analysen) durchgeführt.

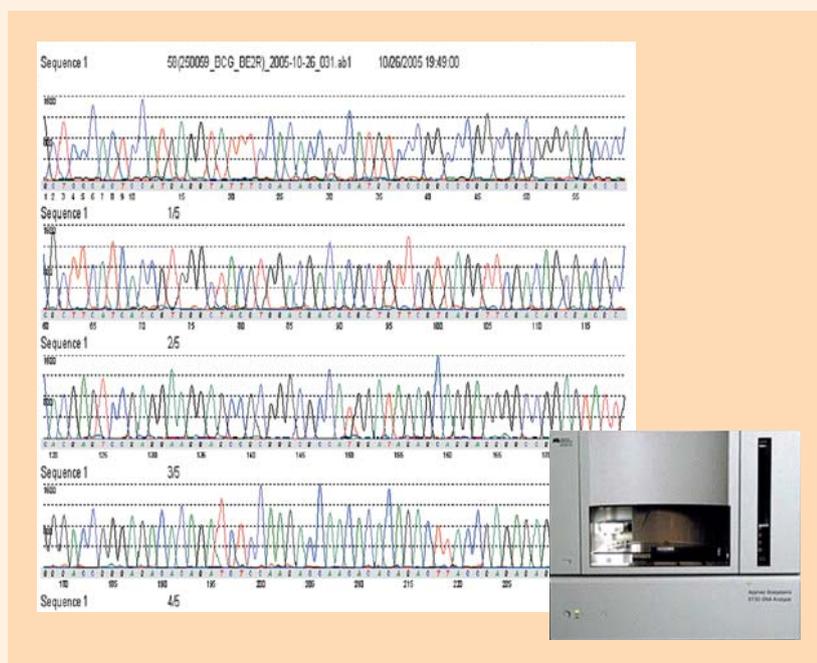


Abbildung 5
 Hochdurchsatzsequenzierer mit
 48 Kapillaren für die hochauflösende HLA-Klasse I Diagnostik mittels SBT (rechts).
 HLA-B exon2, reverse-Sequenz eines BC-Motiv-Amplifikats mit den Ulmer Sequenzier-Reagenzien (links)



Der Ärztliche Leiter des IKT Ulm,
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Im Institut ist auch die Abteilung Transfusionsmedizin der Universität Ulm angesiedelt, die gemeinsam vom DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen und der Universität Ulm getragen wird. Diese Abteilung nimmt die Aufgaben in Lehre und Forschung in der Transfusionsmedizin an der Universität Ulm wahr. Der ärztliche Leiter des IKT Ulm ist gleichzeitig Lehrstuhlinhaber und Leiter der Abteilung Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm.

Das Institut hat den Anspruch, die Transfusions- und Transplantationsmedizin in ihrer ganzen Breite zu vertreten und in enger Zusammenarbeit mit den Kliniken eine patientennahe transfusionsmedizinische Versorgung zu gewährleisten. Die Forschungsprojek-

te verfolgen das Ziel, die Sicherheit in der transfusionsmedizinischen Behandlung weiter zu optimieren und neue zelltherapeutische Behandlungsmöglichkeiten sowie molekulare Diagnostik zu entwickeln. Schwerpunkte der Entwicklungsprojekte sind:

- › Erprobung eines Prototyp-Biochips für die Genotypisierung von Blutgruppen-Merkmalen und Koordination im Rahmen einer europaweiten Validierung.
- › Zusammenhänge zwischen Genotyp, Phänotyp, Struktur und Funktion blutgruppentragender Proteine aufzuklären.
- › Erprobung der Genreparatur mit Oligonukleotiden an primären Zellen und in Tiermodellen. Etablierung und Validierung neuer Verfahren zur molekularen Diagnostik kongenitaler Defekte des Immunsystems und der Blutbildung.
- › Weiterentwicklung von HLA-Untersuchungstechniken und Untersuchung der klinischen Relevanz von Polymorphismen ausserhalb des HLA-Systems.
- › Herstellung von Stammzellen aus Knochenmark zur Anwendung

im Rahmen klinischer Studien zur Stammzellbasierten Gewebereparatur.

- › Weiterentwicklung der Zelltherapie mit Schwerpunkt auf mesenchymalen Stammzellen und gezielter Beeinflussung von Immunzellen.
- › Markierungsstudien an hämopoetischen und nichthämopoetischen Stammzellpopulationen zur Untersuchung des Migrations- und Homingverhaltens

Das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Mannheim

S29

hämotherapie



Das Institut Mannheim wurde am 1. April 1989 als drittes Institut des DRK-Blutspendedienstes in Baden-Württemberg eröffnet. Zeitgleich erfolgte die Übernahme der bis dahin klinikeigenen Blutbank und damit die unmittelbare Versorgung des Universitätsklinikums Mannheim mit Blutprodukten und Laborleistungen.

Das Institut Mannheim versorgt heute im Norden Baden-Württembergs und im Rhein-Neckar-Raum über 30 Krankenhäuser mit Blutprodukten. Mehr als ein Drittel des gespendeten Blutes wird für die beiden Universitätskliniken in

Mannheim und Heidelberg benötigt. Zur Sicherung der Versorgung werden jährlich über 130.000 Blutspenden in Mannheim verarbeitet. Daneben werden im Institut moderne Verfahren zur Gewinnung von Blutplättchenpräparaten, Plasma, Leukozyten und Stammzellen angewendet. Im Verbund der Institute des DRK-Blutspendedienstes werden in Mannheim spezielle Qualitätsuntersuchungen der Blutpräparate, wie zum Beispiel die Bestimmung des Zellgehaltes oder der Sterilität, durchgeführt.

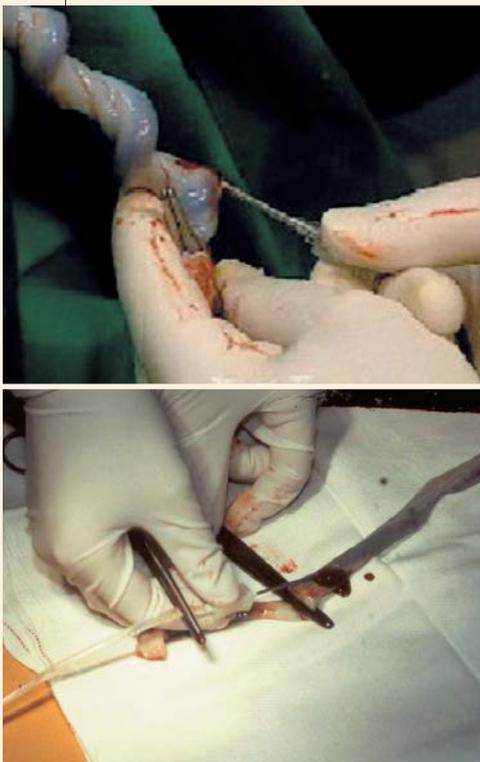
In der zum Institut gehörenden Knochenmark-Spenderdatei Rhein-

Neckar werden über 15.000 freiwillige Knochenmark- bzw. Stammzellspender geführt, die weltweit von Transplantationszentren abrufbar sind. Die Transplantation blutbildender Stammzellen hat sich in den vergangenen 40 Jahren zu einem Verfahren der Wahl für die Behandlung verschiedenster angeborener und erworbener Erkrankungen des hämatopoetischen Systems entwickelt. Dieses Therapiekonzept umfasst sowohl die Übertragung von Stammzellen autologen als auch allogenen Ursprungs, wobei als Quellen allogener Transplantate augenblicklich Knochenmark, peripheres Blut und



S30

Nabelschnurblut (synonym: Plazentarestblut) von verwandten und unverwandten Spendern klinische Anwendung finden. Als Besonderheit im süddeutschen Raum erfolgt im Mannheimer Institut nicht nur die Aufarbeitung von Stammzellen aus dem peripheren Blut, sondern auch aus gespendetem Nabelschnurblut. Das kindliche Nabelschnurblut wird in spezialisierten Geburtskliniken, wie der Mannheimer Universitäts-Frauenklinik, nach der Geburt gewonnen (**Abbildung 1**) und enthält eine große Anzahl unreifer Zellen. Diese stellen, wie die Stammzellen des Knochenmarks, frühe Vorstufen der Blutbildung dar.



In einem Reinraum werden die Stammzellpräparate weiterverarbeitet und anschließend bei $-135\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren (**Abbildung 2**). Diese Spenden können zur Behandlung von Leukämieerkrankungen zum Beispiel bei Kindern eingesetzt werden. Mit knapp 2.000 eingelagerten Plazentarestblut-Präparaten gehört die Mannheimer Nabelschnurblutbank zu einer der größten Einrichtungen dieser Art in Europa.

Das Institut unterhält eine enge Zusammenarbeit mit der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg. Der Ärztliche Leiter des Instituts, Prof. Dr. med. Harald Klüter, ist seit 1999 Lehrstuhlinhaber für das Fach „Transfusionsmedizin und Immunologie“ an der Universität und vertritt diese Fachrichtung in Forschung und Lehre.

Ein Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die Gewinnung von Vorläuferzellen aus Nabelschnurblut zur Zell- und Immuntherapie. Es wird versucht, diese Zellen auch für die Behandlung von Knochen- und Knorpelschäden, zum Beispiel

nach Unfällen oder Alterserkrankungen, einzusetzen (**Abbildung 3**).

Diese Forschungsarbeiten über die sogenannten „mesenchymalen Stammzellen“ werden auch durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung und durch die EU gefördert. Eine jahrelange Zusammenarbeit besteht mit der Universitäts-Hautklinik bei der Behandlung des schwarzen Hautkrebses. Dazu werden den Patienten im Mannheimer Spendezentrum die körpereigenen weißen Blutkörperchen entnommen, im Labor auf die individuelle Tumorabwehr hin „trainiert“ und anschließend transfundiert.

Weitere Forschungsschwerpunkte sind Verfahren zur örtlichen Behandlung mit Blutplättchen zur verbesserten Wundheilung und zum Knochenaufbau sowie die nochmalige Verbesserung der Sicherheit bei der Bluttransfusion. Hier wurde ein neuartiges direktes Verfahren zur Inaktivierung von Bakterien und Viren im Blut wissenschaftlich untersucht und für die Routineanwendung etabliert.

◀ **Abbildung 1**

Entnahme von Plazentarestblut aus der Nabelschnurvene nach der Geburt des Kindes



Abbildung 2

Präparation von Plazentarestblut und Einlagerung des Transplantates bei -135°C .

Die Untersuchung der Eigenschaften und Funktionen der Blutplättchen (Thrombozyten) bildet einen weiteren Forschungsschwerpunkt des Instituts. Diese kleinsten zellulären Bestandteile des Blutes (**Abbildung 4**) spielen eine bedeutende Rolle bei der Blutgerinnung, der Wundheilung und auch bei entzündlichen Prozessen. So gibt es deutliche Hinweise, dass die Thrombozyten an der Entstehung von Herzinfarkt oder Schlaganfall beteiligt sind.

ten Methoden durchgeführt, um Gene zu identifizieren, die im Verdacht stehen die Thrombozytenfunktion zu beeinflussen. Ziel ist unter anderem, genetische Risikofaktoren für die Entstehung von Herzinfarkt oder Schlaganfall zu finden und diese diagnostisch einzusetzen.

Neben der Erstellung von Vaterschaftsgutachten werden im molekularbiologischen Labor auch neue

Methoden für schwierige Fälle der Blutgruppenbestimmung erarbeitet, die ihre Anwendung in der Diagnostik finden. Mit genetischen Verfahren können zudem erbbedingte Neigungen zu bestimmten Bluterkrankungen schon vor ihrem Ausbruch erkannt und durch frühzeitige Behandlung verhütet werden. Ein Beispiel ist die Hämochromatose, eine übermäßige Eisenaufnahme in den Körper, die zu Eisenüberladung, Zuckerkrankheit

Bei diesen Forschungsarbeiten werden in erster Linie molekulargenetische Analysen mit moderns-

Abbildung 3 >

Knorpel gezüchtet aus mesenchymalen Stammzellen aus Nabelschnurblut, links im nativen Zustand im Reagenzglas, rechts als histologischer Schnitt.

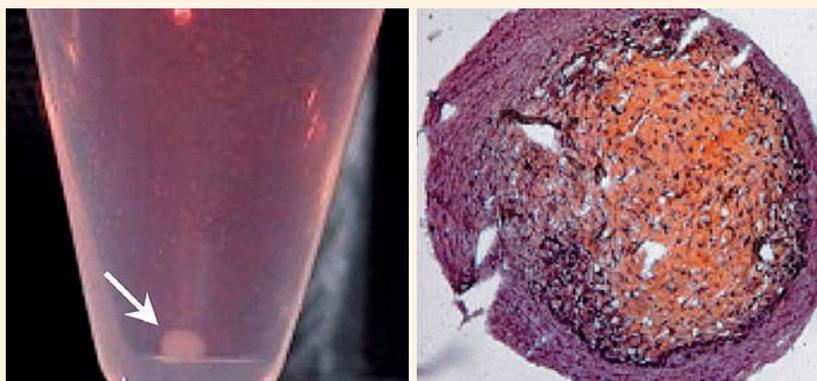




Abbildung 4

Blutzellen (elektronenmikroskopische Falschfarbendarstellung): Erythrozyten (rot), Lymphozyten (gelb), Thrombozyten (grün).

und Leberschäden führt. Durch regelmäßige Aderlässe, die in Kooperation mit den klinischen Kollegen im Institut durchgeführt werden, werden diese Folgeschäden meist vermieden.

Die wissenschaftlichen Projekte und die enge Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Mannheim und der Universität Heidelberg geben dem Institut ein eigenständiges Profil innerhalb des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg - Hessen. Ohne eine anhaltende Bereitschaft zur freiwilligen Blutspende wäre der medizinische Fortschritt jedoch

nicht möglich. Die Anstrengungen der örtlichen ehrenamtlichen Mitarbeiter der DRK-Gemeinschaften und der ungebrochene Spendergeist sind deshalb die Voraussetzung für eine jederzeitige schnelle und sichere Versorgung mit Blutprodukten.



◀ Der Ärztliche Leiter des Instituts Mannheim, Univ.-Prof. Dr. med. Harald Klüter