

# Stammzelltransplantation aus der Nabelschnur: Was ist heute schon Realität – was wird in Zukunft möglich?

Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Bern

Stammzellen aus der Nabelschnur werden bereits heute anstelle von Knochenmark bei Kindern und Erwachsenen mit Leukämien transplantiert. Diese Stammzellen können nach der Geburt risikofrei gewonnen und eingelagert werden und stehen bei Bedarf in Stammzellbanken zur Verfügung. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass diese Zellen in Zukunft auch zur Behandlung vieler anderer Krankheiten verwendet werden können. Entsprechende Studien laufen weltweit. Ein Beispiel ist die frühkindliche Hirnschädigung.

## Wertvolle Stammzellen in der Nabelschnur

Nach der Geburt, nachdem das Neugeborene abgenabelt ist, hat die Nabelschnur ihre neunmonatige Aufgabe erfüllt und wird üblicherweise gemeinsam mit der Plazenta entsorgt. Im Nabelschnurblut und im Nabelschnurgeewebe jedes Neugeborenen sind jedoch wertvolle Stammzellen enthalten, da diese für die Entwicklung des Fetus benötigt werden. Diese können nach der Geburt ohne Risiko für Mutter und Kind entnommen, getestet und über Jahre kryopräserviert werden. Später können diese Stammzellen – ähnlich wie bisher Knochenmark-Stammzellen – schwerkranken Patienten mit Leukämie oder genetischen Krankheiten transplantiert werden. Seit der ersten allogenen Nabelschnurstammzell-Transplantation 1988 bei einem Kind mit Fanconi-Anämie sind weltweit über 25 000 Transplantationen von Stammzellen aus Nabelschnur durchgeführt worden. Eine wichtige Voraussetzung für die Transplantation allogener Stammzellen ist ein Spender mit ähnlichem oder gleichem HLA-Typus. Je grösser dabei die Übereinstimmung des HLA-Typus, umso höher ist die Erfolgchance der Transplantation und umso geringer ist das Risiko einer schweren Abstossungsreaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) der transplantierten Immunzellen des Spenders gegenüber dem Empfänger.

Die heute anerkannten und gut etablierten Indikationsgebiete für die Nabelschnurstammzell-Transplantation umfassen in erster Linie Leukämien, schwere Anämien, schwere Immundefizienzen und angeborene Stoffwechselerkrankungen. Bei Kindern werden heute in den USA bereits mehr Stammzellspenden aus Nabelschnur als aus Knochenmark transplantiert.

Proliferationspotential als diejenigen aus Knochenmark. Zudem sind Nabelschnurzellen immunologisch unreif, weshalb Abstossungsreaktionen (GvHD) seltener vorkommen als nach Knochenmarktransplantation. Damit können die Stammzellen aus Nabelschnur auch dann transplantiert werden, wenn der HLA-Typus zwischen Spender und Empfänger weniger gut übereinstimmt. Stammzellen aus Nabelschnurblut sind in der Regel noch frei von infektiösen Erregern wie zum Beispiel Cytomegalieviren. Die Stammzellen können nach der Entnahme über viele Jahre in flüssigem oder gasförmigem Stickstoff gelagert werden, ohne ihr Potential zu verlieren. Dadurch geht bei der Spendersuche keine wertvolle Zeit verloren. Die Entnahme von Stammzellen aus Knochenmark ist immer mit einem Eingriff und somit mit deutlichen Nachteilen für die Spender verbunden. Dasselbe gilt für Spender peripherer Blutstammzellen, weil damit eine medikamentöse Stammzellmobilisation verbunden ist. Im Gegensatz dazu ist die Entnahme von Stammzellen aus Nabelschnurblut für die Spender (Mutter und Kind) risikolos und ohne Eingriff möglich. Die ethische Akzeptanz der Spende von Stammzellen aus Nabelschnurblut ist bei Schwangeren und Müttern sehr gross, wie wir in einer vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Studie zeigen konnten. Fast 90% aller Teilnehmer der Studie stimmten einer Entnahme von Nabelschnurstammzellen für Forschung und Therapie zu.

Ein gewisser Nachteil von Stammzellen aus Nabelschnur ist die begrenzte Menge, die zur Verfügung steht, was vor allem bei erwachsenen Patienten bei der Transplantation ein limitierender Faktor ist. Deshalb ist man mittlerweile dazu übergegangen, sogenannte «double cords» zu transplantieren: Zwei Nabelschnurtransplantate werden gleichzeitig verabreicht. Des Weiteren werden neue Methoden der Stammzellvermehrung in Biokulturreaktoren entwickelt (sogenannte «Ex-vivo-Expansion»). Ein wesentlicher Punkt sind auch die relativ hohen Kosten, die durch die Stammzellentnahme und -einlagerung entstehen (pro Spende ca. Fr. 3500). Diese Kosten werden in der Schweiz durch gemeinnützige Stiftungen getragen (Stiftung Blutstammzellen des SRK, Nabelschnur-Stammzell-Fonds der Universitäts-Frauenklinik Bern usw.), denn die Einlagerungskosten von Fremdspenden übersteigen bei weitem die Entgeltung bei Transplantation einer Spende.

## Stammzell-Transplantation aus Nabelschnur oder aus Knochenmark?

Stammzellen aus Nabelschnur sind phylogenetisch gesehen noch «jung» und haben dadurch ein viel grösseres

## Geschwisterspende, Fremdspende oder Eigenspende

Bei Geschwistern liegt die Wahrscheinlichkeit, dass der HLA-Typus identisch ist, bei 25%. Dies stellt den Ideal-



Daniel Surbek

fall eines Stammzellspenders dar. Deshalb ist es wichtig, Stammzellen aus der Nabelschnur bei Geburt zu entnehmen und einzulagern, wenn in der Familie ein Geschwister an einer Leukämie oder an einer anderen mit Stammzellen behandelbaren Krankheit leidet. Auf diese Weise steht bei Bedarf jederzeit ein ideales Stammzelltransplantat für das Geschwister zu Verfügung.

Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten ist allerdings auf Fremdspenden angewiesen. Die Chance, mit den vorhandenen Knochenmarkspenderregistern einen passenden Fremdspender zu finden, liegt insgesamt nur bei ca. 50%. Deshalb – und aufgrund der Erfolge der Nabelschnurstammzell-Transplantation – wurden weltweit Fremdspender-Banken mit Nabelschnurstammzellen aufgebaut. Mittlerweile existieren weltweit über 100 öffentliche Stammzellbanken mit mehr als 600 000 HLA-typisierten Nabelschnurspenden, die den weltweit über 300 Transplantationszentren den Zugang zu geeigneten Transplantaten ermöglichen. Auch an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Bern haben wir vor wenigen Jahren die Nabelschnurstammzell-Fremdspende etabliert, so dass Eltern bei der Geburt ihres Kindes bei uns die Nabelschnurstammzellen spenden können.

Neben der Fremd- und Geschwisterspende können die Nabelschnurstammzellen bei Geburt für das Kind selbst als Eigenspende eingelagert werden. Diese Möglichkeit wird durch private Nabelschnurbanken angeboten. Das sogenannte «Private banking» ermöglicht den Eltern, das Nabelschnurblut auf eigene Kosten konservieren zu lassen – ohne dass ein Familienmitglied von einer entsprechenden Krankheit betroffen ist, das heisst ohne

aktuelle medizinische Indikation, um im Fall einer späteren Erkrankung des Kindes oder eines anderen Familienmitglieds auf das Nabelschnurblut als Stammzelltransplantat zugreifen zu können. Aktuell wird die Wahrscheinlichkeit für den therapeutischen Einsatz einer solchen Eigenspende auf 1:2000 geschätzt, also sehr gering. Mit der Entwicklung der Stammzellforschung und der regenerativen Medizin ist jedoch abzusehen, dass Eigenspenden zukünftig viel häufiger transplantiert werden. Weltweit sind heute ca. 134 private Banken mit über 1 500 000 eingelagerten Nabelschnurblutspenden registriert. Diese Stammzellspenden sind allerdings nicht HLA-typisiert und stehen auch nicht potentiellen Patienten zur Verfügung.

### Ein neues Modell: Nabelschnurstammzell-Hybridbanking

Einen neuen Weg beschreitet das sogenannte Hybridbanking-Modell. Dahinter steht das Prinzip, Nabelschnurstammzellen als Eigenspende einzulagern, sowohl für den möglichen Eigenbedarf als auch für die öffentliche Bank. Dabei wird die Nabelschnurblutspende privat für die Familie eingelagert, gleichzeitig aber auch HLA-typisiert und so den öffentlichen Spenderregistern zur Verfügung gestellt. Wenn ein geeigneter Empfänger mit passendem HLA-Typus Bedarf für die Stammzellen hat, können die Eltern die Eigenspende bei einer entsprechenden Anfrage als Fremdspende für den Patienten freigeben, und sie erhalten die Kosten der privaten Einlagerung rückerstattet. In einer soeben veröffentlichten



**Abbildung 1**

Entnahme von Stammzellen aus Nabelschnur anlässlich eines Kaiserschnitts.

Studie haben wir zeigen können, dass die grosse Mehrheit der befragten werdenden Eltern dieses Modell der Nabelschnurstammzellspende klar bevorzugen würde [1].

### Aktuelle Entwicklungen in der Stammzellforschung

Die bisher etablierte therapeutische Verwendung von Stammzellen beschränkte sich auf blutbildende Stammzellen. Vor wenigen Jahren wurde bekannt, dass Stammzellen aus bestimmten Geweben des Körpers ein bisher ungeahntes Potential besitzen, sich in unterschiedliche Zellarten zu verwandeln, beispielsweise in Herzmuskelstammzellen, Hirnstammzellen, Knochenstammzellen usw. Diese Zellplastizität steht dem früheren Dogma entgegen, das besagte, dass sich Gewebstammzellen nur in organspezifische Stammzellen verwandeln können. Damit eröffnet sich ein komplett neues medizinisches Gebiet, das der regenerativen Medizin. Mit diesen Stammzellen können im Prinzip verschiedenste degenerative Krankheiten wie Herzinfarkt, Diabetes, Hirnkrankheiten, Augenkrankheiten, Leberzirrhose oder Knochenkrankheiten behandelt werden. Ob diese neuen Behandlungen erfolgreich sind, wird zurzeit in einer Vielzahl von experimentellen und klinischen Studien weltweit untersucht.

Für die regenerative Medizin generell sind Stammzellen aus Nabelschnurgewebe natürlich besonders interessant, da sie eine hohe Plastizität und Vermehrungsfähigkeit besitzen, immunologisch unreif sind und risikolos bei der Geburt entnommen und über viele Jahre eingelagert werden können. Zudem haben die mesenchymalen Stammzellen aus der Nabelschnur immunmodulatorische Eigenschaften, die den Erfolg der Transplantation erhöhen. Mit eigenen experimentellen Studien haben wir vor kurzem zeigen können, dass diese Zellen sich in Zellkulturen nicht nur in funktionelle Knochen-, Knorpel- und Muskelzellen, sondern insbesondere auch in verschiedene Hirnzellen verwandeln lassen [2]. Gerade deswegen eignen sie sich ausgezeichnet für die Therapie degenerativer Hirnkrankheiten des Neugeborenen. Gerade die neurologischen Krankheiten sind ein besonders wichtiger Bereich neuer Behandlungsansätze mit Stammzellen im Rahmen der regenerativen Medizin.

### Stammzelltransplantation als neue Therapie der Zerebralparese

An erster Stelle der neuen Therapieansätze steht die schwerste Form der Hirnschädigung des Neugeborenen, die Zerebralparese, die insbesondere bei sehr kleinen Frühgeburten auf der Basis einer periventrikulären Leukomalazie vorkommt und zur lebenslangen, schwersten Behinderung führt. In einem Tiermodell haben wir in unserem Forschungslabor für pränatale Medizin jetzt nachweisen können, dass mittels Stammzelltransplantation aus Nabelschnur die Regeneration der neonatalen frühgeburtsbedingten Hirnschädigung verbessert wird [3]. Die Stammzellen migrieren nach Transplantation in die betroffene periventrikuläre Hirnzone und führen – vermutlich durch Sekretion von neurogenen Wachstumsfaktoren – zur Stimulation der körpereigenen Regenerationsmechanismen (Manuskript in Vorbereitung). Auch hier scheint eine immunmodulatorische Funktion der transplantierten Zellen eine Rolle zu spielen. Diese und andere vielversprechende experimentelle Ergebnisse werden nun bereits in klinischen Studien bei Neugeborenen mit periventrikulärer Leukomalazie wegen Frühgeburtslichkeit oder einer schweren peripartalen Asphyxie geprüft, und die Hoffnung ist gross, dass daraus eine neue effektive Behandlung dieses schweren, lebenslangen Leidens entsteht.

---

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Daniel Surbek  
Ordinarius und Chefarzt  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Inselspital  
CH-3001 Bern  
[daniel.surbek\[at\]insel.ch](mailto:daniel.surbek[at]insel.ch)

---

#### Literatur

- 1 Wagner AM, Krenger W, Suter E, Ben Hassem E, Surbek DV. High acceptance rate of hybrid allogeneic-autologous umbilical cord blood banking among actual and potential Swiss donors. *Transfusion*. 2012 Oct 15 [Epub ahead of print].
- 2 Portmann-Lanz B, Schoeberlein A, Portmann R, Mohr S, Rollini P, Sager R, et al. Turning Placenta into Brain: Placental Mesenchymal Stem Cells Differentiate into Neurons and Oligodendrocytes. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:294 e1–e11.
- 3 Schoeberlein A, Müller M, Reinhart U, Sager R, Messerli M, Surbek DV. Homing of placental-derived mesenchymal stem cells after perinatal intracerebral transplantation in a rat model. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;277:e1–6.