

MEDIZIN

KUNSTWERK BLUT

Forscher wollen mit Hämoglobin aus Rinderblut, Wattwürmern oder Stammzellen einen sicheren künstlichen Blutersatz entwickeln

Von LEA WOLZ

TEXT: LEA WOLZ

Das Erfolgsrezept für die ganze Welt könnte aus dem Berliner Ortsteil Buch kommen. Dort hat die Firma CC-Ery ihren Sitz, ein Ableger der Berliner Charité. Das ambitionierte Ziel der dortigen Wissenschaftler: Sie wollen einen künstlichen Ersatz für Blut entwickeln, der für alle Blutgruppen verwendbar ist und bei Patienten die Nebenwirkungen von Transfusionen verringert.

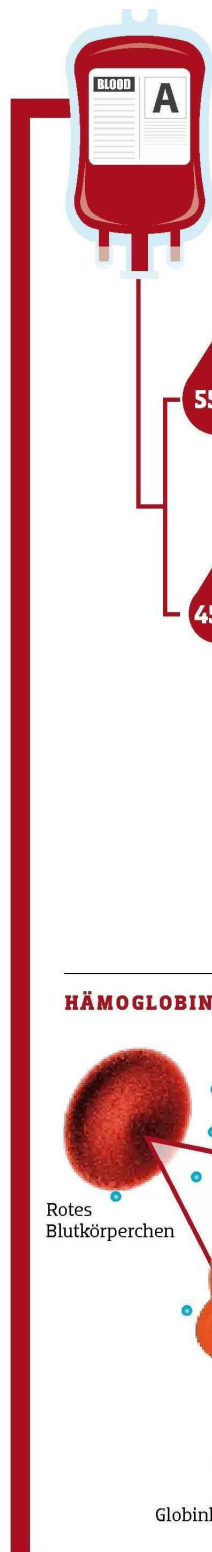
Seit Jahrzehnten versuchen Forscher, das Lebenselixier nachzubauen. Dabei konzentrieren sie sich vor allem auf einen bestimmten Bestandteil des Blutes: "Wer von künstlichem Blut spricht, meint damit eigentlich einen Ersatz für die roten Blutkörperchen, die Sauerstofftransporteure", sagt Hans Bäumler vom Institut für Transfusionsmedizin an der Berliner Charité und Mitbegründer von CC-Ery. Der 74-jährige Biophysiker beschäftigt sich seit fast vier Jahrzehnten mit Blut.

Wie etliche andere Forschungsgruppen auf der Welt versucht sein Team, künstliche Sauerstoffträger herzustellen, die auf dem Blutfarbstoff Hämoglobin basieren - dort sitzen die Bindungsstellen für den Sauerstoff. Die Experten nennen diese künstlichen Sauerstoffträger HBOCs (englisch: "hemoglobin-based oxygen carriers"). Das für ihre Herstellung nötige Hämoglobin gewinnen sie bisher hauptsächlich aus abgelaufenen menschlichen Blutkonserven oder aus Rinderblut. Bäumlers Team präferiert die Tiervariante. "Rinderblut ist die bessere Alternative, es ist reichlich vorhanden", sagt der Wissenschaftler.

In ihren Laboren in Berlin-Buch wollen die Forscher aus dem Rinderhämoglobin eine Art Konzentrat gewinnen. Dafür schütten sie in einem Glaskasten, der in einem keimfreien Raum steht, zwei Salzlösungen zusammen. In einer befindet sich das Hämoglobin. Die zusammengemischten Lösungen pumpen sie in einen Bioreaktor. "Dort wird kräftig gerührt, zentrifugiert und gewaschen - also Überflüssiges von der Lösung entfernt", sagt Bäumler. Am Ende dieser Prozedur fließt aus dem Bioreaktor eine rote Flüssigkeit in einen Beutel. Das erste Etappenziel. "In einem zweiten Schritt könnte diese Flüssigkeit als Pulver gefriergetrocknet werden." Und bei Bedarf wieder verflüssigt werden.

Bedarf gibt es genug: Blut ist ein gefragtes, mitunter knappes Elixier. Ärzte brauchen es vor allem in der Notfallmedizin oder bei größeren Operationen. Auch Krebspatienten sind auf Bluttransfusionen angewiesen, da eine Chemotherapie häufig die Blutbildung stört. Ein schnell verfügbarer Blutersatz - etwa ein mit einer Lösung angerührtes Pulver, wie es Bäumler vorschwebt - könnte in Krisenregionen und Kriegsgebieten oder bei Unfällen viele Leben retten.

Bisher verwenden Mediziner in vielen Situationen Blutkonserven, mit denen der Verlust an roten Blutkörperchen, den Erythrozyten, ausgeglichen werden kann. Doch beispielsweise in Rettungswagen führen Ärzte sie nicht mit. Zu empfindlich ist das Blut etwa in der Lagerung. Es muss gut gekühlt werden, und seine Haltbarkeit ist begrenzt. Und bevor Blut gegeben wird, muss sichergestellt werden, dass der Patient die richtige Blutgruppe erhält. "Das Verfahren ist relativ aufwendig, aber in der Klinik gut möglich. In der Notfallmedizin, wenn es schnell gehen muss, allerdings nicht", sagt Marc Freitag, Chefarzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Israelitischen Krankenhaus in Hamburg. Notärzte behelfen sich im Krankenwagen bisher mit Infusionen aus Elektrolytlösungen, um zumindest das Blutvolumen aufrechtzuerhalten. Doch das ist nur eine Notlösung. "Ein einfach zu handhabender Blutersatz, der den Körper schon am Unfallort mit Sauerstoff versorgt, wäre ein Segen."



Blutkonserven

Unser Blut besteht aus zwei Hauptbestandteilen: der Blutflüssigkeit (dem Plasma) und den festen Komponenten (den Blutzellen). Bis heute ist es Forschern nicht gelungen, einen vollwertigen künstlichen Ersatz herzustellen.

55% PLASMA

SERUM

besteht hauptsächlich aus Wasser. Darin sind Eiweiße, Zucker und Vitamine gelöst.

FIBRINOGEN

ist ein Eiweiß, das bei der Blutgerinnung in Fibrin umgewandelt wird und verklumpt.

45% ZELLEN

ROTE BLUTKÖRPERCHEN (ERYTHROZYTEN)

enthalten den Blutfarbstoff Hämoglobin und transportieren Sauerstoff.

WEISSE BLUTKÖRPERCHEN (LEUKOZYTEN)

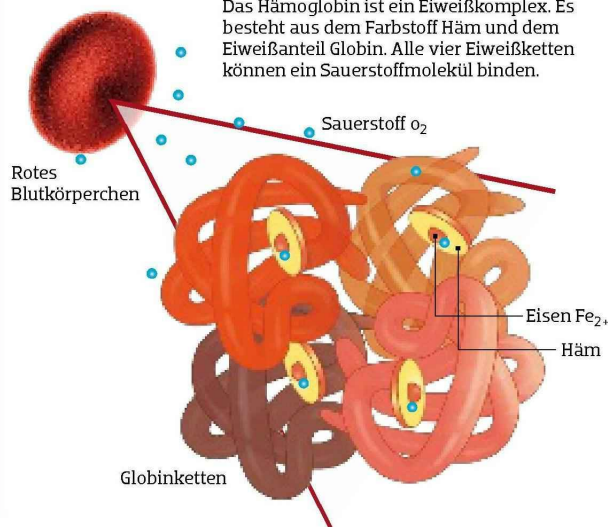
gehören zum Immunsystem und wehren Krankheitserreger ab.

BLUTPLÄTTCHEN (THROMBOZYTEN)

sind entscheidend für die Blutgerinnung und damit für die Wundheilung.

HÄMOGLOBIN – DER ROTE BLUTFARBSTOFF

Das Hämoglobin ist ein Eiweißkomplex. Es besteht aus dem Farbstoff Häm und dem Eiweißanteil Globin. Alle vier Eiweißketten können ein Sauerstoffmolekül binden.



Der Traum der Mediziner: ein Blutersatz, der anders als herkömmliches Blut unbegrenzt verfügbar und für alle Blutgruppen geeignet ist. Lagern lassen sollte er sich bei Raumtemperatur, er müsste mindestens zwei Jahre haltbar sein und frei von Erregern, das Immunsystem würde er möglichst nicht anstacheln.

Doch trotz jahrzehntelanger Forschung: Noch ist ein derart perfekter Blutersatz nicht auf dem Markt. Zu komplex ist der Lebenssaft, die meisten Produkte wurden aus Sicherheitsgründen bisher nicht zugelassen. Einzige Ausnahme: "Hemopure", ein Blutersatz aus Rinderhämoglobin. Das Präparat bekommen allerdings nur Patienten in Südafrika - wo es kein funktionierendes Blutbanksystem gibt und HIV noch ein großes Problem ist - und in Russland. Dabei galt Hemopure als großer Hoffnungsträger, schaffte es bis in klinische Tests, sagt Freitag, der an dem Blutersatz mitgeforscht hat. Doch dann kam die Ernüchterung: "Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA erteilte aufgrund von Sicherheitsbedenken keine Zulassung", erzählt der Intensivmediziner. Bei Patienten, die das Präparat bekommen hatten, traten Schlaganfälle und Herzinfarkte häufiger auf. Es darf nur in Ländern gegeben werden, wo der Nutzen dieses Risiko übersteigt.

So bleiben vorerst nur die Blutkonserven, meist Konzentrate aus roten Blutkörperchen. Allein in Deutschland brauchen Mediziner jährlich etwa vier Millionen dieser Erythrozyten-Konzentrate, die bei schweren Blutungen das Überleben sichern können. Das Blut aus dem Beutel rettet Leben, birgt aber immer ein Infektionsrisiko für den Empfänger. "In Industrieländern ist

das kein großes Problem mehr, die Tests sind gut, Blutkonserven in der Regel sicher", sagt Bäuml. Allerdings: In Entwicklungsländern sieht das anders aus, Virentests sind dort kein Standard. Und auch hierzulande gibt es immer ein Restrisiko: Der Nachweis von Viren im Blut ist erst ein paar Tage nach der Infektion möglich. Viren können sich zudem verändern, oder es können neue auftauchen - wie das Schweinevirus H1N1 oder das Zika-Virus. Auch kann es passieren, dass trotz

aller Vorsicht die falsche Blutgruppe gegeben wird - durch menschliches Versagen. "Das ist selten, endet aber meist tödlich", sagt Bäumler.

Am wichtigsten für die Transfusion sind das AB0-System, das die Blutgruppe bestimmt, und der Rhesusfaktor. Die Merkmale für die Blutgruppen befinden sich auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen. Mediziner sprechen von Antigenen, sie regen die Bildung von Abwehrstoffen im Blut an, den Antikörpern. Bei einer Transfusion müssen die Hauptblutgruppen-Merkmale von Spender und Empfänger übereinstimmen. Ist das nicht der Fall, haften sich die Antikörper im Blut an die Antigene auf der Hülle der übertragenen roten Blutkörperchen - das Blut verklumpt.

Bekannt ist mittlerweile auch: Für den Körper ist eine Transfusion wie eine kleine Transplantation, das Immunsystem reagiert - auch das ist ein Nachteil von herkömmlichem Blut. "Wo immer möglich, sollte man Blut sparen und auf Transfusionen verzichten", sagt Intensivmediziner Freitag.

Und für all die Fälle, wo eine Transfusion unvermeidbar ist, wäre ein Ersatzstoff - ohne all die Nachteile von Spenderblut - die perfekte Lösung. Doch auch wenn Forscher bereits etliche auf Hämoglobin basierende HBOCs herstellen konnten, gilt es doch noch, einige Hürden zu nehmen. Denn das isolierte Hämoglobin zerfällt sehr rasch. Ohne die Schutzhülle des roten Blutkörperchens wirkt es toxisch und schädigt die Nieren. Die in Tierversuchen und am Menschen getesteten HBOCs der ersten Generation und ihre Nachfolger zeigten gravierende Nachteile, wie auch der Hoffnungsträger Hemopure.

So führten sie etwa zu einem Anstieg des Blutdrucks, das Herzinfarkt- und Sterberisiko stieg. Bedingt offenbar dadurch, dass einige Minipartikel durch Spalten in jener Zellschicht gleiten können, die innen die Blutgefäße auskleidet. Dort ziehen sie Stickstoffmonoxid aus dem Verkehr, einen Stoff, der die Gefäße weit hält. Ein anderer Nachteil: Außerhalb der schützenden Hülle der roten Blutkörperchen oxidiert das ans Hämoglobin gebundene Eisenatom. Dieser "oxidative Stress" schädigt nicht nur das Hämoglobin, sondern auch umliegendes Gewebe.

Um solche Nebenwirkungen in den Griff zu bekommen, haben Bäumler und sein Team Hämoglobin aus Rinderblut im Labor zu einem größeren Partikel vernetzt - mithilfe von Salzlösungen fixieren sie das Hämoglobin in einer Art Gitter. Ist das geschehen, wird das so geschaffene Partikel im Bioreaktor vom Überflüssigen der Salzlösung befreit und gleichsam eingewaschen. In einem zweiten Schritt ummanteln sie es mit menschlichem Albumin, einem Eiweiß. "Das Partikel ist wie ein weicher Schwamm, getrocknet ist es klein, in einer Salzlösung oder im Wasser schwillt es an", sagt Bäumler. Erste Ergebnisse aus Tierversuchen seien vielversprechend: Die Gefäße der Ratten verengten sich nicht, die Partikel waren, wenn auch in deutlich geringerer Anzahl, relativ lange im Blut nachweisbar und konnten den Sauerstoff gut binden. Die Vorbereitungen für klinische Studien am Menschen laufen bereits, und die Berliner Forscher haben sich das Verfahren schon patentieren lassen.

Und sie haben noch weitere Ziele mit ihren Verbund-Hämoglobin-Partikeln: "Wir wollen ein Trägersystem schaffen, das nicht nur Sauerstoff transportiert und als Blutersatz funktioniert, sondern etwa auch Krebsmedikamente gezielt zu Tumoren bringen kann." Das wäre anders als bei der herkömmlichen Therapie, bei der die Medikamente in den Blutkreislauf gegeben werden und dort auch gesunde stoffwechselaktive Zellen schädigen - weshalb etwa die Haare ausfallen. Die Mikropartikel hingegen könnten Bäumler zufolge direkt in der Nähe der Krebszellen andocken und dort Medikamente freisetzen. "Zusätzlich gibt es die Möglichkeit, Antikörper gegen Tumorzellen an die Medikamente zu binden, sodass sie in hoher Konzentration auf den Tumor einwirken können", sagt er.

Die Suche nach neuen nebenwirkungsarmen Präparaten geht auch nach diesen Anfangserfolgen weiter. Und seit einiger Zeit avanciert ein weiteres Tier zum begehrten Hämoglobin-Lieferanten: der Wattwurm. Dieser Meeresbewohner lebt in der Gezeitenzone und kann bei Ebbe oft stundenlang keinen Sauerstoff aufnehmen. Dass er trotzdem überlebt, verdankt er seinem unglaublich effizienten Hämoglobin. Das hat der Biologe Franck Zal im französischen Roscoff im Visier. Viele Eigenschaften des Wattwurm-Hämoglobins prädestinieren es für den Einsatz beim Menschen. Es ähnelt dem menschlichen Blutfarbstoff nicht nur zu 95 Prozent, sondern hat laut Zal noch zwei weitere entscheidende Vorteile: Es zirkuliert im Wurm frei und unverpackt, ohne dort Schaden anzurichten. Und verglichen mit der menschlichen Variante ist es 50-mal größer und kann viel mehr Sauerstoff transportieren. Erste Tests mit dem künstlichen Sauerstoffträger an Tieren verliefen Zal zufolge positiv. Abstoßungsreaktionen, wie sie artfremdes Gewebe oder Organe auslösen können, blieben aus. Nun stehen klinische Studien an.

Hämoglobin aus Rindern und dem Wattwurm - damit sind die Forschungsansätze zum Kunstblut noch nicht erschöpft. Andere Wissenschaftler versuchen gleich, die kompletten roten Blutkörperchen aus Stammzellen zu züchten. Das Hauptproblem: "Die Herstellung ist zur Zeit extrem aufwendig und teuer, die Ausbeute gering", sagt Anneliese Hilger vom Paul-Ehrlich-Institut, das in Deutschland für Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Blutprodukten zuständig ist.

Allerdings: Forscher aus Bristol vermeldeten im März vergangenen Jahres, in diesem Punkt einen entscheidenden Schritt weitergekommen zu sein. Sie entnahmen aus dem Knochenmark von Patienten Vorläuferzellen von roten Blutkörperchen, Erythroblasten. Normalerweise haben diese Zellen, die sich aus Stammzellen gewinnen lassen, eine begrenzte Lebensdauer, innerhalb der sie nicht mehr als etwa 50 000 rote Blutkörperchen produzieren. Durch genetische Manipulation ist es den Wissenschaftlern aber gelungen, die Zellen quasi unsterblich zu machen, sodass mit ihrer Hilfe im Prinzip unbegrenzt rote Blutkörperchen geschaffen werden können - zumindest im Labor.

Für die Massenproduktion fehle aber noch die Technologie, räumt das Team aus Bristol ein. Löhnen könnte sich die momentan noch teure Herstellung für ganz bestimmte Patienten - etwa solche mit seltenen Blutgruppen, so die Forscher. Zuvor aber müsste das Produkt seine Sicherheit beweisen: Denn um die Zellen zu manipulieren, nutzten die Wissenschaftler Krebsgene. In den hergestellten roten Blutkörperchen sollten diese zwar nicht mehr enthalten sein, ein Restrisiko bleibt jedoch. Als ersten Schritt wollen die britischen Forscher aber testen, ob im Labor aus Stammzellen hergestellte rote Blutkörperchen im menschlichen Blutkreislauf überhaupt sicher sind. Dafür benutzen sie zunächst noch die auf herkömmlichem Weg direkt aus Stammzellen gewonnenen Erythrozyten.

Wie lange braucht es also noch, bis künstliches Blut durch menschliche Adern zirkuliert? Biophysiker Bäumler und Mediziner Freitag sind überzeugt: Wenn ihre Hoffnungsträger die nötigen Studien durchlaufen haben, könnte es in zehn bis 15 Jahren einen Blutersatz geben. Welcher das Rennen macht? Offen. Ob Bäumler dann in Rente geht? Der 74-Jährige schmunzelt. Die Jagd nach einem Blutersatzstoff hat ihn ein Leben lang nicht losgelassen. "Jetzt sieht es so aus, als ob wir auf dem richtigen Weg sind", sagt er. Wer würde da schon aufhören wollen?

Seit Jahrzehnten sind Wissenschaftler auf der Suche nach dem Rezept für künstliches Blut.

Die Forscher wollen dabei vor allem einen Ersatz für die roten Blutkörperchen finden, die den Sauerstoff transportieren.

Viel Hoffnung setzen sie auf Hämoglobin aus Wattwürmern, Rindern und Stammzellen.

Lea Wolz hat versucht, in diesem Artikel das "Faust"-Zitat zu vermeiden: "Blut ist ein ganz besonderer Saft." Aber natürlich hatte Goethe doch irgendwie recht.

Bildunterschrift:

Blutkonserven: wärmeempfindlich, rar und schlecht zu lagern. Gesucht: ein guter Ersatz.

Blick in die Adern: Die Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme zeigt die scheibenförmigen roten Blutkörperchen, dazwischen Blutplättchen (blau) und die kugeligen weißen Blutkörperchen (grün).

Karl Landsteiner Der österreichische Serologe revolutionierte mit seiner Entdeckung der Blutgruppen die Medizin. 1930 erhielt er den Nobelpreis für seine Forschung, die erstmals sichere Bluttransfusionen ermöglichte.

Die Blutsparer JEDER TROPFEN ZÄHLT Blutkonserven können Leben retten - Transfusionen aber auch riskant sein, denn sie sind quasi kleine Organtransplantationen. Viele Kliniken setzen daher auf ein neues Behandlungskonzept: das "Patient Blood Management", wie etwa das Uniklinikum Frankfurt (links). Zu den über 100 Maßnahmen zählen Eigenbluttransfusionen, Gaben des erythrozytenbildenden Hormons EPO und Geräte, die während der Operation verlorenes Blut reinigen und dem Patienten sofort wieder zuführen. Zwei Studien untersuchten, ob sich so risikolose Blutkonserven einsparen lassen: Demnach sanken durch die Maßnahmen Sterblichkeit, Schlaganfälle und Herzinfarkte um ein Drittel.

Blutkonserven Unser Blut besteht aus zwei Hauptbestandteilen: der Blutflüssigkeit (dem Plasma) und den festen Komponenten (den Blutzellen). Bis heute ist es Forschern nicht gelungen, einen vollwertigen künstlichen Ersatz herzustellen.

PLASMA Serum besteht hauptsächlich aus Wasser. Darin sind Eiweiße, Zucker und Vitamine gelöst.

FIBRINOGEN ist ein Eiweiß, das bei der Blutgerinnung in Fibrin umgewandelt wird und verklumpt.

ZELLEN Rote Blutkörperchen (Erythrozyten) enthalten den Blutfarbstoff Hämoglobin und transportieren Sauerstoff.

Weisse Blutkörperchen (Leukozyten) gehören zum Immunsystem und wehren Krankheitserreger ab.

Blutplättchen (Thrombozyten) sind entscheidend für die Blutgerinnung und damit für die Wundheilung.

HÄMOGLOBIN - DER ROTE BLUTFARBSTOFF Das Hämoglobin ist ein Eiweißkomplex. Es besteht aus dem Farbstoff Häm und dem Eiweißanteil Globin. Alle vier Eiweißketten können ein Sauerstoffmolekül binden.

Eine Handvoll Würmer: Im französischen Roscoff wollen Forscher aus dem Blutfarbstoff von Wattwürmern Kunstblut herstellen. Die Idee, Tiere zu nutzen, ist nicht neu - der Physiologe Robert Lower versuchte das 1667 mit Lämmern.

Kasten:

Grafik: