



120 April 2004

Die Anna Seilerin und ihr Spital

[UNIPRESS](#) – [Heft 120](#) – [Impressum](#)

Weiterentwicklung der Leberchirurgie durch Aktivierung von adulten Leber-Stammzellen

Neue Forschungsergebnisse – Hoffnung für Leberpatienten

Die Leber kann nach chirurgischer Teilentfernung zum ursprünglichen Volumen zurückwachsen, regenerieren. Allerdings ist diese Regenerationsfähigkeit bei kleinem Leberrest limitiert. Die Unterstützung der Regenerationsfähigkeit durch Leber-Stammzellen würde die Leberchirurgie fundamental verändern. Grosse Lebertumoren, die heute noch als inoperabel gelten, wären chirurgisch entfernbar, und auch die Lebertransplantations-Teams könnten mit Hilfe der adulten Leber-Stammzellen neue Behandlungskonzepte realisieren.

Leberregeneration und die Bedeutung von adulten Leber-Stammzellen

Die Leber besitzt die ausserordentliche Fähigkeit, nach Teilentfernung (Resektion) zum ursprünglichen Volumen zurück zu wachsen, zu regenerieren. Im Tiermodell kann eine Leberresektion von 60% nach jeweils zehn Tagen Regenerationszeit mehrfach wiederholt werden, und das Organ rekonstituiert sich problemlos. Während der Regeneration ist die Leber jederzeit zur Aufrechterhaltung des Zuckerstoffwechsels und zur Synthese von ca. 2500 verschiedenen lebenswichtigen Eiweissen fähig. Jede einzelne Leberzelle kann sich mindestens dreissigmal teilen und damit die für den Gesamtorganismus notwendige Lebergrösse wieder herstellen. Während die Leber nach 60%iger Resektion beim Menschen in aller Regel problemlos regeneriert, kann nach erweiterter Resektion (z.B. wegen schwerster Verletzung der Leber oder nach Resektion bei grossen bösartigen Lebertumoren) der lebenswichtige Metabolismus nicht mehr aufrecht erhalten werden. Die Leber regeneriert zu langsam und der Patient verstirbt im Leberkoma, da die Entgiftungsfunktion der Rest-Leber versagt. Dies geschieht typischerweise am dritten oder vierten Tag nach der Operation.

Vor kurzem ist es uns gelungen, aus dem Knochenmark von erwachsenen Nagern Leber-Stammzellen zu isolieren. Es stellt sich jetzt die Frage, ob

diese adulten Leber-Stammzellen des Knochenmarkes die Leberregeneration massgeblich beeinflussen und insbesondere nach erweiterten Leberresektionen die erfolgreiche Regeneration unterstützen könnten. Adulte Stammzellen können durch den Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor (G-CSF), einen durch Injektion unter die Haut verabreichten Stammzellwachstumsfaktor, zur Zellteilung und zur Ausschüttung in die Blutstrombahn angeregt werden. G-CSF ist beim Menschen gut untersucht und wird klinisch bei der Transplantation von Stammzellen des Blutes routinemässig angewandt.

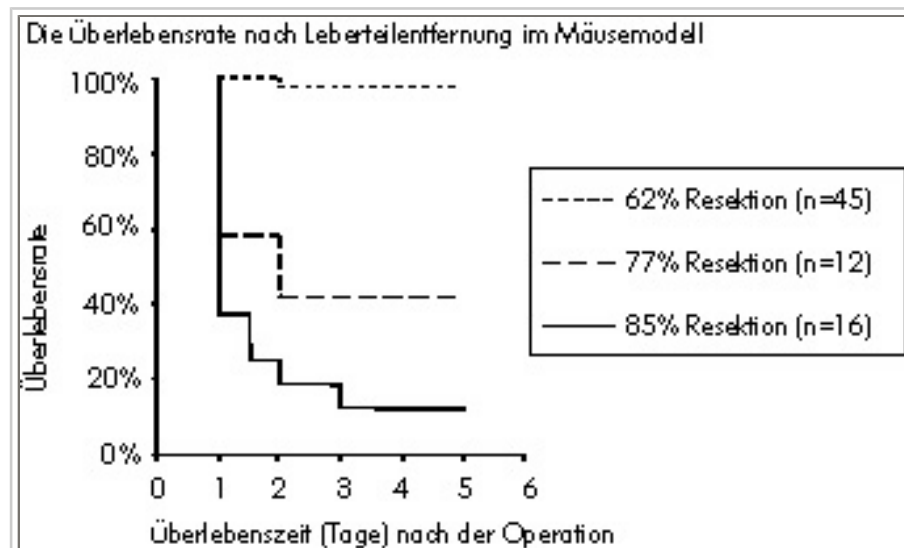


Abb.1: Bei der Maus wurden 62%, 77% und 85% der Leber entfernt. Abgebildet sind die Überlebenskurven. Erwartungsgemäss haben die Tiere nach einer 62% Resektion in nahezu 100% der Fälle überlebt. Die Überlebensrate nach 77% und 85% Resektion ist deutlich niedriger. Diese Tiermodelle erlauben uns im experimental-chirurgischen Labor viel versprechende Massnahmen zur Unterstützung der Leberregeneration zu testen. (n = Anzahl der operierten Tiere)

Das experimental-chirurgische Leberresektionsmodell

Um zu untersuchen, ob sich Stammzellwachstumsfaktoren positiv auf die Leberregeneration und das Überleben auswirken, haben wir bei der Maus ein mikrochirurgisch anspruchsvolles Leberresektionsmodell entwickelt. Die Überlebensrate der Tiere betrug erwartungsgemäss nach 62% Resektion nahezu 100%. Bei den erweiterten Resektionen (77% und 85%) war hingegen eine niedrige Überlebensrate zu verzeichnen (Abb. 1). Mit dem 85% Resektionsmodell können wir jetzt im experimental-chirurgischen Labor vielversprechende Massnahmen zur Verbesserung der Überlebensrate bei zu kleiner Restleber (weniger als 0,8% des Körpergewichtes) untersuchen.

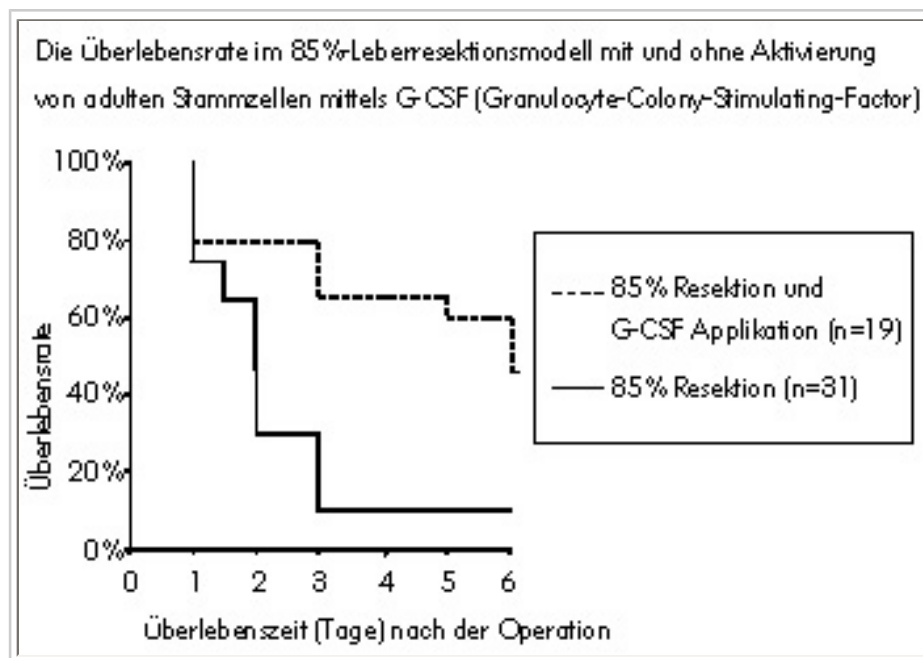


Abb. 2: Abgebildet ist die Überlebensrate nach 85%-Leberteilresektion im Mäusemodell. Kontrolltiere (n=31) verstarben erwartungsgemäss am zweiten oder dritten Tag nach der Leberresektion am Leberversagen im Leberkoma. Nach Aktivierung von adulten Stammzellen durch Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor (G-CSF, n=19) überlebten signifikant mehr Tiere.

Die Aktivierung von adulten Stammzellen vor und nach der Leberresektion

Im nächsten Experiment wurden durch Injektion von G-CSF fünf Tage vor und fünf Tage nach der 85%-Leberresektion die adulten Stammzellen des Knochenmarkes angeregt. Die mit G-CSF injizierte Gruppe zeigte eine deutlich bessere Überlebensrate als die Kontrollgruppe (Abb. 2). Bei der mikroskopischen Untersuchung des Lebergewebes zeigte sich 48 Stunden nach der Operation Erstaunliches. Mit einer speziellen Färbung (BrDU) lassen sich Leberzell-Kerne während der Zellteilung anfärben. Nur eine sehr aktive Zellteilung am zweiten Tag kann zur erfolgreichen Leberregeneration führen. Bei den Kontrolltieren ohne Stammzellaktivierung (Abb. 3) zeigten sich keinerlei Hinweise für Zellteilung und Leberregeneration, und die Tiere verstarben im Leberkoma. Im Gegensatz dazu fanden wir nach Gabe von G-CSF bei jeder zweiten Maus eine sehr aktive Zellteilung (Abb. 4). Die Analyse des Knochenmarkes ergab weitere Hinweise für die Unterstützung der Leberregeneration durch adulte Stammzellen.



Abb. 3: Die mikroskopische Untersuchung (Vergrößerung 100x) des Lebergewebes 48 Stunden nach 85% Resektion zeigt keine Hinweise (keine Färbung der Leber-Zellkerne) für eine aktive Zellteilung. Die Maus verstirbt am Leberversagen.

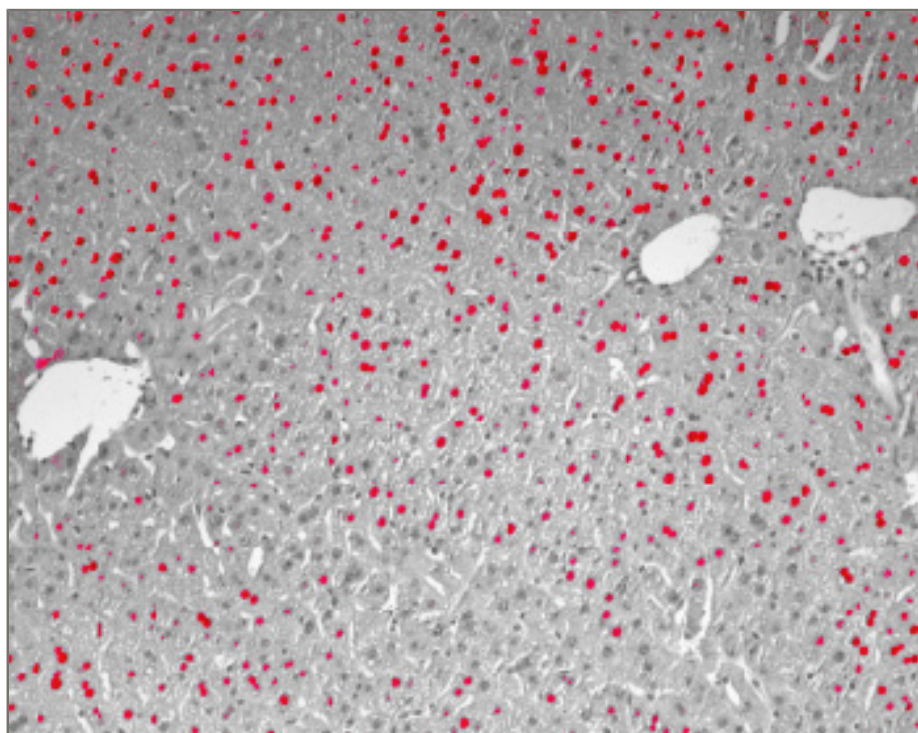


Abb. 4: Die mikroskopische Spezial-Untersuchung (Vergrößerung 100x) des Lebergewebes 48 Stunden nach 85% Resektion und Behandlung mit Granulozyte-Colony-Stimulating-Factor (G-CSF) zeigt eine deutliche Färbung bei ca. 45% der Leber-Zellkerne (in der Abbildung in roter Farbe). Dies entspricht einer sehr aktiven Zellteilung. Diese Leber kann vollständig regenerieren und die Maus überlebt.

Die Bedeutung der Forschungsergebnisse für die Leberchirurgie

Heute ist die Leberchirurgie aufgrund der eingeschränkten Regeneration bei kleinem Leberrest limitiert. Bei bösartigen Tumoren gilt zur Zeit, dass der nicht resezierte Teil der gesunden Leber mindestens 0,8%–1,0% des Körpergewichtes des Patienten betragen soll (d.h. bei einem Körpergewicht von 70 kg und einem Lebergewicht von 1500 g sollten ca. 600 g der Leber erhalten bleiben). Auf Grund der erhobenen tierexperimentellen Daten ist zu hoffen, dass bei Lebertumoren ein höheres Ausmass der Resektion nach Anregung der adulten Stammzellen mit G-CSF möglich sein wird. Somit könnten in Zukunft möglicherweise Patienten geheilt werden, die heute noch als inoperabel gelten und an ihrem Tumorleiden versterben.

Auch für die Verwandten-Leber-Spende (z.B. Vater —> Tochter) haben die Resultate der vorgestellten Studie wesentliche Bedeutung. Momentan muss das Leber-Transplantat mindestens 40% des benötigten Leber-Gesamtvolumens ausmachen, damit die Leberregeneration unter medikamentöser Immunsuppression beim leberkranken Patienten gelingt. (Zur Verhinderung der Abstossungsreaktion ist die teilweise Unterdrückung der Immun-Antwort auf das körperfremde Lebertransplantat beim Organ-Empfänger notwendig.) Aus chirurgisch-anatomischen Gründen kann die Leber nur entlang der Grenze zwischen rechtem und linkem Leberlappen geteilt werden. Die rechte Leber (65% des Organs) wird dem kranken Empfänger transplantiert. Dieser Leberteile stellt wegen der zahlreichen Varianten der Blutgefässversorgung sowie der häufig anormal verlaufenden Gallengänge höchste Ansprüche an die chirurgische Technik. Weltweit wird bei über 700 erfolgten Verwandten-Leber-Spenden eine Mortalität der Leberspender von 1% beschrieben. Könnte die linke Leber (ca. 35% des Organs) erfolgreich transplantiert werden, wäre die Operation für den gesunden Spender deutlich weniger gefährlich.

Zusammenfassend ist uns wichtig, die Physiologie der adulten Stammzellen im menschlichen Körper zu verstehen und die regenerativen und reparativen Eigenschaften dieser erstaunlichen und faszinierenden Zellen zu erforschen. Damit hoffen wir, Krankheiten der Leber vor dem totalen Leberversagen und vor der Notwendigkeit der Lebertransplantation erfolgreich behandeln zu können.

*Dr. med. Daniel Inderbitzin,
Prof. Dr. med. Daniel Candinas
Klinik für Viszerale und
Transplantationschirurgie
Inselspital*

[UNIPRESS – Heft 120](#)

[Stelle für Öffentlichkeitsarbeit](#)

[Universität Bern](#)

Patricia Maragno

E-Mail: [press@press.unibe.](mailto:press@press.unibe.ch)

[ch](#)

Last update: 06.04.2004