

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

IMHOF M, HUBER JC, LIPOVAC M, UNFRIED G
Cord blood sampling: Die Rolle des Gynäkologen

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (3) (Ausgabe
für Schweiz), 31-35*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (3) (Ausgabe
für Österreich), 22-26*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



CORD BLOOD SAMPLING: DIE ROLLE DES GYNÄKOLOGEN

Summary

Medical headlines concerning stem cells are published periodically. Stem cell therapy is supposed to improve efficiency of medical treatment and life quality. It is imaginable in various medical professions (for example tissue engineering derived liver cells). Stem cell techniques are a further step leaving classical symptomatic medicine and turning towards a philosophy of causal treatment. Cord blood is an alternative and productive stem cell source. Compared with bone-marrow derived stem cells medical risk of collection is minor and financial afford low. Cord blood stem cells can be provided within a few days to any place in the world. They are predominantly free of infections and comparatively vital. Stem cells are derived after delivery of the baby by puncture of the umbilical vein. Approximately 80 (\pm 25) ml cord blood can be gained. Blood procession includes virological and bacteriological examination, cell count and computer controlled freezing proce-

dure down to minus 190°C. Finally, they are stored in autologous or allogenic specialized blood banks. The activity spectrum of the women's physician is a wide one. During the "Mutter-Kind-Pass" investigations, he has the possibility to mediate to the becoming family the current state of medical research and the value of stem-cell storage for personal provision. He is also responsible for the coordination of withdrawal, preparation and provision of the samples to a special institute. If technically simply, the opportunity of stem-cell extraction is unique and requires a careful removal. Also in the area of basic research and use of stem cells, the gynecologist is a decisive factor – the sexual steroids and their influence on the stem-cell evolution represent an essential focal point. The social effects of this new procedure cannot yet be estimated today, nevertheless one should not leave this chance unused in the interest of coming generations.

nahme und Versorgung der Präparate. Auch wenn sich der Vorgang technisch einfach darstellt, ist die Gelegenheit zur Stammzellextraktion einmalig und bedarf einer sorgfältigen Abnahme. Im Bereich der gynäkologischen Basisforschung spielen die Sexualsteroiden und ihr Einfluß auf die Stammzellentwicklung eine entscheidende Rolle. Die medizinischen Auswirkungen dieses neuen Verfahrens können heute noch nicht abgeschätzt werden. Dennoch sollte man im Interesse kommender Generationen diese Chance nicht ungenutzt lassen.

EINLEITUNG

Die Möglichkeit, Stammzellen aus der Nabelschnur risikofrei und mit niedrigem finanziellem Aufwand zu gewinnen und anschließend über mehrere Jahre tiefgekühlt zu lagern, prägt eine medizinische Revolution mit, die ob ihrer weitreichenden Konsequenzen viele Fachgebiete der klinischen Medizin betrifft. Diese führt zu völlig neuen Behandlungsansätzen und prägt nachdrücklich den Wandel von der „Nachsorge-“ zur „Vorsorgemedizin“.

In immer kürzeren Intervallen dringen wissenschaftliche Sensationsmeldungen über neue Anwendungsbereiche von frühen multipotenten Zellen (= Stammzellen) an die Öffentlichkeit. Auch wenn sich vieles noch im Entwicklungsstadium befindet, scheinen sich die Möglichkeiten der Anwendung deutlich über die „traditionelle“ Knochenmarkstransplantation – richtiger Stammzellentransplantation – hinaus zu erweitern.

Waren in den letzten Jahrzehnten vor allem Transfusionsmediziner, Hämatologen und Onkologen in der Erforschung und Anwendung von Stammzellen tätig, eröffnen heute neue Erkenntnisse den Zugang für praktisch alle Fachbereiche der klinischen Medizin. Wegbereitend für diese Entwicklung war eine Erkenntnis aus

ZUSAMMENFASSUNG

Sensationsmeldungen über neue medizinische Errungenschaften im Zusammenhang mit Stammzellen gehören beinahe zum Alltag. So erhofft man sich, die Effizienz medizinischer Behandlungstechniken deutlich zu verbessern und somit Lebenserwartung und Lebensqualität des Menschen steigern zu können. Die Anwendung von Stammzellen ist praktisch in jedem Spezialbereich der Medizin denkbar, wie z. B. durch Nachzüchtung von Organgeweben zur Behandlung einer Leberzirrhose ebenso wie eines Diabetes mellitus, und erscheint somit als ein weiterer Schritt im Wandel weg von der klassischen Nachsorge- hin zur Vorsorgemedizin.

Stammzellen aus der Nabelschnur können im Vergleich zur Knochenmarkspunktion völlig risikofrei und vergleichsweise günstig gewonnen werden. Sie sind weitgehend frei von Infektionen und teilungspotent. Die Entnahme der Stammzellen findet nach Abnabelung des Kindes durch Punktion der Umbilicalvene statt. Ungefähr 80 (\pm 25) ml Blut werden, nach virologischer und bakteriologischer Austestung sowie Zellzählung auf ca. minus 190°C abgekühlt und eingelagert.

Das Tätigkeitsspektrum des Frauenarztes ist breit. Zunehmend wird er im Zuge der Mutter-Kind-Paß-Untersuchungen mit Fragen der Patienten zum Thema Stammzelleinlagerung und Vorsorgemedizin im allgemeinen konfrontiert. Es obliegt ihm die Koordination von Vorbereitung, Ent-

den achtziger Jahren, wonach Blut, das unmittelbar nach der Geburt aus der Nabelschnur gewonnen wird, besonders reich an hämatopoetischen Stammzellen ist. Diese Zellen der frühen Hämatopoese sind als Ausgangszellen für alle Zelllinien des Blutes verwendbar und erfüllen damit ähnliche Kriterien wie Stammzellen, die durch eine Knochenmarkspunktion gewonnen werden können. Die Punktion des Knochenmarks ist allerdings für den Spender aufwendig, schmerzhaft, teuer und nicht vollkommen risikofrei.

Hier bietet die Stammzellgewinnung aus der Nabelschnur eindeutige Vorteile. Der gesamte Vorgang ist im Gegensatz zur Knochenmarkspunktion für Mutter und Kind völlig risikofrei und gänzlich schmerzlos. Die gewonnenen Stammzellen sind weitgehend frei von Infektionen und besonders teilungspotent. Ein passender Spender muß nicht erst gefunden werden, da die geeigneten Stammzellen vorsorglich auf Lager gelegt und im Bedarfsfall in kürzester Zeit zur Verfügung gestellt werden können. Autologe (für den Eigenbedarf gelagerte Zellen) Stammzellen sind zusätzlich vollkommen erbident, die gefürchtete „Graft-versus-Host Disease“ (GvHD) daher ausgeschlossen.

Abbildung 1: Entnahme von Nabelschnurblut aus der Nabelvene.



STAMMZELLENTNAHME

Die Entnahme von Stammzellen findet unmittelbar nach Abnabelung des Kindes und noch vor der Entwicklung der Plazenta statt. Hierzu wird die Nabelschnurvene mittels eines geschlossenen, drucklosen Systems punktiert (Abb. 1) und das Nabelschnurblut durch einen Zitratzusatz an der Gerinnung gehemmt (Abb. 2).

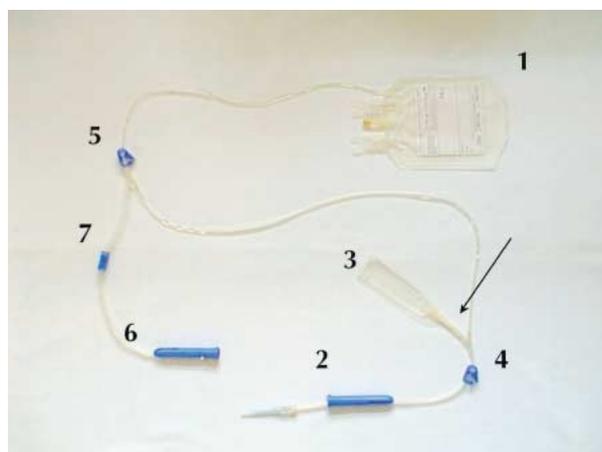
Durchschnittlich können etwa 80 (± 25) ml Nabelschnurblut gewonnen werden. Nach der Abnahme wird das Nabelschnurblut, wie auch das Blut der Mutter, virologisch und bakteriologisch untersucht sowie im Falle einer allogenen Einlagerung (= als Fremdspende) zusätzlich HLA-typisiert. Die Anzahl der CD34-positiven Zellen wird bestimmt und die Probe danach computergesteuert auf etwa minus 100°C abgekühlt und in einem „Quarantänelager“ bis zum Eintreffen der Bakteriologie- und Virologiebefunde zwischengelagert. Sind die Befunde in Ordnung, wird das Präparat in das Endlager übersiedelt und kann bei der üblichen Lage-

rungstemperatur von ca. minus 190°C zumindestens für einige Jahrzehnte, wahrscheinlich aber fast unbegrenzt gelagert werden.

Die Verzögerung, mit der medizinische Errungenschaften tatsächlich zur praktischen Anwendung gelangen, stellt einen limitierenden Faktor und einen Prüfstein für jede medizinische Innovation dar. Diese Tatsache gibt der Frauenheilkunde als dem „Link“ zur Patientin ein wichtiges Instrument in die Hand. Der gynäkologische Bezug zur Praxis und die Nähe zum Patienten könnte bei der Etablierung des „Cord-Blood-Samplings“ eine entscheidende Rolle spielen – ähnlich der Laparoskopie, die durch Anwendungen im gynäkologischen Bereich einen bedeutenden diagnostischen und therapeutischen Stellenwert erreichen konnte. Der Umgang mit Fragestellungen betreffend embryonaler Zellen sowie deren Bewertung und Lagerung ist dem Gynäkologen als Thema nicht ganz neu, beschäftigt er sich doch seit langem im Rahmen der in vitro-Fertilisation, aktuell aber auch dem „Ovarian Tissue Banking“ mit embryonalem Gewebe.

Abbildung 2: Bestandteile des Abnahmesets: Blutbeutel mit Abnahmesystem

1 Blutbeutel, 2 Abnahmenadel mit Schutzhülle, 3 Zitratbeutel (Ventil = Pfeil), 4+5 Klemmenverschluss, 6 Reservennadel (nicht verwenden!) 7 Ventil Reservennadel



Der Frauenarzt betreut die werdende Mutter und das heranwachsende Kind von Anfang an und hat somit die Gelegenheit, das Gedankengut der Vorsorgemedizin zum frühest möglichen Zeitpunkt zu etablieren. Der erste Kontakt im Rahmen der „Mutter-Kind-Paß“-Untersuchung bietet Anlaß, der werdenden Familie den aktuellen Stand der Wissenschaft und deren Wert für die persönliche Vorsorge zu vermitteln.

Die Situation ist heikel, da beim momentanen Wissensstand die Sinnhaftigkeit einzelner Vorsorgemaßnahmen nicht sicher bewertet werden kann und der informierende Arzt sich zwischen dem Vorwurf der unterlassenen Aufklärung und der übertriebenen Verunsicherung bewegen muß. Für den Laien scheint hier der behandelnde Arzt für die ersten Schritte, aber auch für die einzelnen Fehlritte der Vorsorgemedizin alleine verantwortlich zu sein. Verschärft wird dieser Umstand besonders durch die Tatsache, daß Vorsorgeleistungen von den Sozialversicherungsträgern praktisch nicht und von Privatversicherungen erst zögernd und bis dato nur in Einzelfällen finanziert werden. Die Familie muß also meist mit eigenen Mitteln ihre Vorsorge über zumeist privat organisierte Institute durchführen. Da der Erfolg dieser Vorsorgemaßnahmen durch routinemäßige Anwendung noch nicht bewiesen ist, sehen Kritiker hier ein weites Feld für skrupellose Geschäftsleute, die an der Angst der Bevölkerung verdienen wollen. Der Arzt des Vertrauens einer Frau/Familie spielt somit eine entscheidende Rolle, da er die betroffene Familie in einem ehrlichen Gespräch über Sinn und Risiko einer Vorsorgemaßnahme aufklären kann.

Sollen Stammzellen abgenommen werden, sei es als Spende oder zur autologen Einlagerung (Selbstvorsorge), trägt der Frauenarzt bzw. der Geburtshelfer maßgeblich zur Koordination von Abnahme und Einlagerung bei. Er führt ein Infektionsscreening der Mutter durch, das mit

Ausnahme von HepC deckungsgleich zu den Untersuchungen des österreichischen Mutter-Kind-Paßes ist, und vermittelt zu einem weiterverarbeitenden Institut. Vor allem aber muß seitens des Arztes bzw. der Hebamme die Abnahme des Nabelschnurblutes erfolgreich durchgeführt werden. Auch wenn die Abnahme aus der Nabelschnurvene keiner besonderen klinischen Fertigkeiten des Arztes oder der Hebamme bedarf, handelt es sich doch um eine einmalige Situation, die ein Mißlingen der Abnahme aus technischen Gründen nicht zuläßt.

GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE UND STAMMZELLFORSCHUNG

Dem Fachgebiet der endokrinen Gynäkologie kommt allerdings auch eine entscheidende Rolle bei der Basisforschung und Anwendung von Stammzellen zu. Der bekannte Einfluß der Steroide auf hämatopoetische Stammzellen und reife Blutzellen gibt den Erfahrungen der gynäkologischen Endokrinologie eine besondere Bedeutung. Viele Zeichen deuten auf einen entscheidenden Einfluß der Sexualsteroiden auf die Hämatopoese hin. Wie bereits gezeigt werden konnte, wirken Östrogene über den Östrogenrezeptor alpha und beta inhibierend auf die Lymphopoese ein [1]. Dies konnte im Mausmodell durch eine östrogenabhängige Veränderung des Mikroenvironments im Knochenmark sowie durch den Nachweis einer Produktion von suppressiven Substanzen durch Stromazellen in Zellkulturen nachgewiesen werden [1]. Des weiteren nimmt die B-Zell-Vorläuferzellen-Konzentration im Knochenmark von schwangeren oder östrogenbehandelten Mäusen dramatisch ab. Dieselbe B-Zellpopulation ist allerdings in hypogonadalen oder männlichen kastrierten Mäusen erhöht. Führt man jedoch eine Östrogenbehandlung von hypogonadalen

Mäusen durch, kommt es wiederum zu einer Erniedrigung der B-Vorläuferzell-Konzentration [1]. Folglich spielen wahrscheinlich Östrogenrezeptoren, die in stromalen Zellen des Knochenmarks zu finden sind, eine entscheidende Rolle in der östrogenmedierten Suppression der B-Lymphopoese.

Bestätigt wird diese Annahme dadurch, daß bei schwangeren Frauen eine Erniedrigung der Lymphozyten bedingt durch systemisch erhöhte Östrogenspiegel gefunden werden konnte [2]. Von dem in der Schwangerschaft dominierenden Progesteron wird auch eine Stimulation der T2-Fraktion angenommen. Ein Einfluß des Progesterons und von DHEA auf CD34-positive Stammzellen – aus Nabelschnur gewonnen – konnte in einer Pilotstudie der Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie/AKH Wien nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse bestärken den Verdacht, daß Androgene ähnlich den weiblichen Sexualsteroiden einerseits die Hämatopoese – speziell die Erythropoese – durch erhöhte Produktion von Erythropoetin und Verstärkung der Sensitivität auf erythroide Vorläuferzellen beeinflussen und andererseits die Lymphopoese über einen Androgen-Rezeptor, der bei Mäusen nachgewiesen werden konnte [3], anregen.

Steroide scheinen also eine entscheidende Rolle bei der Steuerung des blutbildenden Systems einzunehmen – und damit auch auf die hämatopoetische Stammzelle. Die Vermutung, daß Sexualsteroiden auch auf die Differenzierung der multipotenten embryonalen Stammzelle Einfluß haben, liegt nahe und wurde ebenfalls bereits in Publikationen aufgestellt.

In einigen Punkten ist die Routineanwendung von autologen Stammzellen bei der Behandlung von Tumorerkrankungen allerdings noch umstritten. Theoretisch besteht die Möglichkeit, durch autologe Stammzellretransplantation einer Erberkrankung erneut zum Ausbruch zu verhelfen. Die bei autologer Stammzelltransplantation nicht vorhandene GvHR ist in man-

chen Fällen von Leukämie therapeutisch sogar erwünscht, da eventuelle Resttumorzellen angegriffen werden. Um diesen Effekt zu erzielen, muß allerdings auch die gefürchtete Graft-versus-Host-Disease in Kauf genommen werden. Sie führt zur chronischen Abstoßungserkrankung und auch zum Tod vieler transplantierte Patienten – ein Problem, das bei autologen Stammzellen nicht existiert. Wieviel Bewegung in dieser Diskussion steckt, zeigen aktuelle Publikationen wie z.B. Rocha et al. [4], der zeigen konnte, daß Stammzellen aus der Nabelschnur deutlich geringere Abstoßungsreaktionen hervorrufen als vergleichbare aus dem Knochenmark gewonnene Zellen. Verlässliche Daten über die notwendige Mindestmenge von Nabelschnurstammzellen pro Kilogramm Körpergewicht zur erfolgreichen Knochenmarkstransplantation sind noch ausständig. Bei niedriger Stammzellkonzentration im Nabelschnurblut ist das Körpergewicht des potentiellen Empfängers nach oben hin beschränkt. An einer Expansion der Stammzellen (= Vermehrung ohne Ausdifferenzierung) wird intensiv geforscht. Bisher konnte eine erfolgreiche Expansion nicht bewiesen werden, ein wissenschaftlicher Durchbruch aber ist absehbar.

Die Wahrscheinlichkeit, eigene Stammzellen aus der Nabelschnur zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen heranzuziehen, liegt etwa bei 1:70.000. Wirklich sinnvoll erscheint deren Einlagerung erst unter dem Aspekt neuester Erkenntnisse, wie der Möglichkeit der Herstellung von spezifischem Körpergewebe aus Stammzellen oder der Verwendung als ein Tor zur klinischen Anwendung der Genterapie. Methoden, die heute noch im Labor erprobt werden, wie die Therapie der Leberzirrhose, des M. Alzheimer oder eines Herzmuskel-schadens durch entsprechend differenzierte Stammzellen, könnten schon in 5–10 Jahren medizinische Routine sein.

Die wichtige Rolle der Stammzelle scheint außer Diskussion, offen bleibt nur die Frage nach der Quelle



Dr. Martin Imhof

Geboren 1965. Studium der Medizin an der Universität Wien, Promotion 1994 und Dissertation an der Transplantationsabteilung der Universitätsklinik für Herz-Thoraxchirurgie. Von 1994 bis 1998 allgemein-chirurgische, plastisch-chirurgische und unfall-chirurgische Assistententätigkeit bei Prof. Fritsch und Prof. Mühlbacher, Universität Wien. Ab 1998

Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung bei Prof. DDr. J. Huber, Universität Wien. Publikationen und Vorträge zu den Themen Transplantationsimmunologie, Endoskopie, in vitro-Fertilisation, Ovarian Tissue Banking und Stammzellen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Martin Imhof
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
e-mail: martin.imhof@akh-wien.ac.at

derselben und da scheint das Blut aus der Nabelschnur ein wichtiger Hoffnungsträger zu sein.

KONKLUSION

Der Gynäkologe nimmt bei der Etablierung des Cord-blood Samplings eine entscheidende Rolle ein. Er ist maßgeblich an der Gewinnung von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut und an der Koordination für Aufbereitung und Einlagerung der Präparate verantwortlich. Weiters hat er die Möglichkeit, durch intensive Aufklärung die Stammzelltherapie einem großen Teil der Bevölkerung näher zu bringen.

Trotz intensiver und ambitionierter Mitarbeit aller Beteiligten erweist es sich als schwierig, breite Akzeptanz für diese neue Technik zu finden. Letzten Endes werden Erfolge in der klinischen Anwendung die Stammzellgewinnung und Einlagerung zu einer medizinischen Routinehandlung werden lassen. Die gesellschaftlichen Konsequenzen dieser Verfahren können heute noch nicht abgeschätzt werden. Die Chance für zukünftige Generationen ist groß, allerdings ist

darauf zu achten, daß alle Patienten, egal welcher sozialen Schicht sie entstammen, Zugang zu dieser Behandlungstechnik erhalten. Um Patienten, aber auch behandelnde Ärzte optimal informieren zu können, sowie zur Koordination der Stammzellabnahme wurde in Wien der Verein „International Society for the Research on Cord Blood Sampling and Stem Cell Therapies“ gegründet. Fachkundige Informationen können unter der Telefonnummer 01/532 43 25, Faxnummer 01/ 532 45 54 sowie unter der E-mail-Adresse stammzell.therapie@mmc.at bezogen werden.

Literatur:

1. Smithson G, Couse JF, Lubahn D, Korach KS and Kincade P. The role of estrogen receptors and androgen receptors in sex steroid regulation of B lymphopoiesis. *J Immunol* 1998; 161: 27–34.
2. Held TK, Cross AS. Role of hematopoietic growth factors in non-neutropenic infection and sepsis. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 176–83.
3. Rondini G, Chirico G. Hematopoietic growth factor levels in term and preterm infants. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 192–7.
4. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 2000; 342: 1846–54.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)