

# **Die Blutstammzell-Transplantation**

DGHO Stuttgart, Oktober 2012

**Martin Körbling**

The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center  
Houston, Texas

Die erstmalige Erwähnung des Begriffs "Stammzelle" wird dem russischen und später nach Chicago emigrierten Hamatologen Alexander Maximow zugeschrieben. 1909 hielt er einen Vortrag vor der Berliner Hamatologischen Gesellschaft mit dem Titel: **.....Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente.....** Sein sogenannter "Demonstrationsvortrag" endete mit der Bemerkung: **...der kleine Lymphozyt zirkuliert mit dem Blut- und Lymphstrom überall im Organismus und erlangt nach einer gewissen Periode der Inaktivität bald wieder die volle Entwicklungsfähigkeit.** Eine sehr treffende Beobachtung. Der zirkulierende Aspekt der Blutstammzelle wird bereits erwähnt.

Ich möchte hier allerdings der historischen Korrektheit halber darauf hinweisen, dass der Begriff der "hamatopoetischen Stammzelle" bereits mehr als ein Jahrzehnt zuvor von Artur Pappenheim im Jahre 1896 erstmals in die Literatur eingeführt wurde; hier sein Differenzierungsdiagramm aus dem Jahre 1905, das die gemeinsame hamatopoetische Vorläuferzelle oder Stammzelle kennzeichnet. Ich möchte hierbei auf einen Artikel verweisen, der in "Cell Stem Cell" im Jahre 2007 publiziert wurde und die historische Entwicklung des Begriffs "hamatopoetische Stammzelle" sehr detailliert beschreibt.

Die Aussagen waren morphologisch begründet und eher hypothetisch; die methodische Beweisführung sollte erst ein halbes Jahrhundert später erbracht werden.

Wie wir heute wissen, steht die Blutstammzelle in einem dynamischen Gleichgewicht zwischen peripherem Blut und den vielen individuellen Knochenabschnitten. Die Blutstammzelle hat somit eine homoostatische Funktion, die eine konstante Stammzellkonzentration in allen Knochenabschnitten aufrechterhält. Auf diesem fundamentalen biologischen Prinzip basiert die Evolution des Konzepts der Blutstammzell-Transplantation.

Die ersten Hinweise auf eine zirkulierende Zelle, die eine regenerative hamatologische Funktion hat, geht auf strahlenbiologische Experimente der frühen 50ziger Jahre in den USA zurück. Sogenannte "shielding" Experimente legten die Vermutung nahe, dass Blutzellen von nicht-bestrahlten Knochenabschnitten über das Blut in bestrahlte Knochenabschnitte einwandern und diese hamatologisch regenerieren.

Wie aus einer Science Publikation aus dem Argonne National Laboratory im Jahre 1951 hervorgeht, wurde folgendermaßen spekuliert:

**...cells migrate out from the shielded tissue and are responsible for the enhancement of recovery...**

Sogenannte Symbiose Experimente bestärkten diese Hypothese. Hierbei wurde der Blutkreislauf eines unbestrahlten Tieres mit dem Kreislauf eines letal bestrahlten Tieres kurzgeschlossen. Die Hamatopoese des bestrahlten Tieres regenerierte vollständig durch Einstrom von normalen Blutstammzellen des nicht bestrahlten Tieres, was in dieser Publikation aus dem Jahre 1951 wiederum zur Hypothese führte:

**...This accelerated regeneration of hemopoiesis may be due to transplantation of blood-forming cells from non-irradiated partner...**

Wie Sie sehen, Co-Autor war Eugene Cronkite, und er war es, der das Konzept der peripheren Blutstammzelle weiterverfolgen sollte. Er kam vom Naval Medical Research Institute in Bethesda und übernahm die Position eines Medical Department Chairman des ersten zivilen Forschungsreaktors der USA in Brookhaven, New York.

Eugene Cronkite war eine herausragende Persönlichkeit, im militärischen Rang eines Rear-Admirals der US Navy. Er wurde bekannt durch seine strahlenbiologischen Untersuchungen an der Bevölkerung der Marshall Islands, die 1954 versehentlich der Strahlung des Castle Atombombentestversuchs auf dem Bikini Atoll ausgesetzt war. Cronkite's Forschungsteam war damals vor allem an zellkinetischen Studien interessiert, und er war es, der das Konzept der zirkulierenden Blutstammzelle auf eine zellbiologische Ebene brachte. Ich selbst hatte Gelegenheit, Eugene Cronkite noch in seinem professionellen Umfeld in New York kennenzulernen.

Der Science Artikel aus seiner Gruppe im Jahre 1958 erbrachte den Beweis, dass in gesunden Personen eine kleine Zellpopulation zirkuliert, die sich teilt. Bis dahin nahm man an, dass zirkulierende Zellen, die sich teilen, ausschliesslich maligne sein müssen.

Die Hypothese wurde somit etwas konkreter:

**...circulating multipotential cells would explain the findings of DNA synthesizing cells...**

Wie Sie sehen, taucht als Co-Autor ein junger Ted Fliedner auf, der aus Freiburg kommend dem Team in Brookhaven beitrug. Und es war Ted Fliedner, der schliesslich später das Konzept der Blutstammzell-Transplantation nach Deutschland bringen sollte.

Blutzell-Transfusionen oder Transplantationen in letal bestrahlte Empfängertiere mit dadurch bedingter Regeneration der Hamatopoese war der nächste folgerichtige Schritt. Der Begriff der "Peripheren Blutstammzelle" wurde in dieser Publikation von Goodman and Hodgson erstmals 1962 in die Literatur eingebracht.

Die Blutstammzell- Transplantationsexperimente wurden nun von E.D. Thomas in einem präklinischen "large animal" Model weiterverfolgt, was wir heute "translational research" nennen. Geboren in Texas durchlief er Harvard und M.I.T. und kam 1955 nach Cooperstown, zur Columbia University. 1965 wechselte er an die University of Washington in Seattle, und 1990 wurde ihm der Nobelpreis für Medizin zuerkannt. Unter seiner Führung und unter wesentlicher Mitarbeit von Roy Epstein und später Rainer Storb begannen nun experimentelle Blutstammzell-Transplantationsstudien, zunächst im autologen, dann im allogenen System. Die Stammzellentnahme-Technik war jedoch umständlich. Es bedurfte zahlreicher Blutzellentnahmen, um ein transplantationsfähiges Blutstammzell-Transplantat zu gewinnen. Das Verfahren schien für klinische Belange ungeeignet.

Hier bot sich nun eine neue Technologie an, die sogenannte Apherese Technologie. E J Freireich brachte diese Technologie aus dem NIH nach Houston zum MD Anderson Cancer Center, wo er Mitte der 60ziger Jahre erste klinische Studien durchführte. Das Interesse galt damals der Reduktion zirkulierender Blasten in Leukämie Patienten, und der Granulozytengewinnung.

Ken McCredie aus Freireich's Gruppe unternahm nun erstmals den klinischen Versuch, mittels der Apherese Technik periphere Blutstammzellen zu sammeln. Die Daten wurden 1971 in "Science" publiziert, ein entscheidender Schritt zur Verwirklichung der Blutstammzell-Transplantation.

Leider wurde damals das klinische Blutstammzell-Transplantationskonzept in den USA nicht weiter verfolgt, und es sollte weitere 15 Jahre dauern, bis die Blutstammzelle als adäquates Transplantat in den USA akzeptiert wurde.

Ted Fliedner brachte das Konzept der Blutstammzell-Transplantation nach Deutschland, erst nach Freiburg, dann nach Ulm, wo er 1967 als Gründungsprofessor am Zentrum für Klinische Grundlagenforschung seine Forschungstätigkeit aufnahm.

Mitte der 70ziger Jahre hatte ich Gelegenheit, seinem Team beizutreten, und meine Aufgabe war es damals, die technischen und klinischen Grundlagen für eine klinische Anwendung der Blutstammzell-Transplantation zu erarbeiten.

Es stand uns ein experimenteller Blutzellseparator der ersten Generation zur Verfügung. Die autologen und allogenen Transplantationsstudien führten wir in einem präklinischen Hundemodell entsprechend dem Seattle Modell durch.

Eine Befürchtung damals war, dass die Stammzellapherese den zirkulierenden Blutstammzellpool schnell erschöpfen konnte, und somit die Entnahme eines funktionsfähigen Stammzelltransplantats nicht möglich wäre. Sogenannte "large volume" Apheresen bis zu 15 Stunden erbrachten den Beweis, dass die Stammzellpool-Grosse im zirkulierenden Blut nahezu konstant bleibt; eine damals wichtige Erkenntnis. Um auf das dynamische Gleichgewicht der zirkulierenden Stammzelle zurückzukommen: die kontinuierliche Entnahme von Stammzellen aus dem peripheren Blut führt zu einem konstanten Einstrom von Stammzellen aus den verschiedenen Knochenmarkabschnitten. Folgerichtig bleibt die periphere Blutstammzellkonzentration trotz Apherese nahezu erhalten.

Hier ein allogener Blutstammzell-Transplantations-Empfänger mit schwerer GVH-Reaktion aus den damaligen Versuchsserien in Ulm.

Das damalige Team im Look der 70ziger Jahre. Ich muss hier noch Frau Fache und Frau Ruber erwähnen, deren technische Expertise viel zum Gelingen der damaligen Transplantationsstudien beitrug.

6 Jahre nach McCredie's "Science" Publikation aus dem MD Anderson Cancer Center waren wir in Ulm die ersten, die seine Daten zu reproduzieren vermochten. Hier ein Foto aus dem Jahre 1979 mit Ted Fliedner im Souterrain der Ulmer Univ. Klinik. Co-Autoren dieser Blood-Publikation waren damals der früh-verstorbene Horst Pflieger und Renate Arnold.

Die Verwirklichung der klinischen Blutstammzell-Transplantation Ende der 70ziger Jahre war uns in Ulm verwehrt. Die klinisch hamatologische Führung in Deutschland stand dem Verfahren skeptisch, wenn nicht ablehnend gegenüber.

Fairerweise muss man sagen, dass die Stammzell-Transplantationswelt damals nach Seattle blickte, und Seattle war an einer klinischen Blutstammzell-Transplantation zu dieser Zeit nicht interessiert.

Weiterhin bezweifelten damals 3 Publikationen die hamatopoetische Regenerationsfähigkeit der zirkulierenden Stammzelle: In einer "Nature" Publikation wurde die zirkulierende Stammzelle als "altersbedingtes Abfallprodukt" bezeichnet:

**"...circulating colony-forming cells are victims of clonal senescence, and have been expelled as waste products from the bone marrow."**

Zwei klinische "case reports" über Blutstammzell-Transplantationen unter eineiigen Zwillingen verliefen negativ: eine "Lancet" Publikation aus UCLA mit Bob Gale als Co-Autor, und eine Publikation der Gruppe um Deisseroth aus dem NIH.

Die Gründe für das nicht-Angehen der syngenen Blutstammzell-Transplantate waren damals technischer Natur.

Meine persönliche Konsequenz war: Ich verließ Deutschland und nahm ein Fellowship-Angebot von George Santos nach Johns Hopkins University in Baltimore an. George Santos war eine charismatische Persönlichkeit, wie wir sagen "a personality larger than life". Er wird einigen von Ihnen noch bekannt sein. 1987 hielt er den Einführungsvortrag anlässlich der 50. Jahrestagung in Würzburg. Die Universität München verlieh ihm die Ehrendoktorwürde. Ich hatte die Gelegenheit und, man muss sagen, die Ehre, 2 Jahre unter seiner ärztlichen und wissenschaftlichen Leitung zu arbeiten. Das Konzept der Blutstammzell-Transplantation faszinierte ihn, der klinischen Anwendung stand er jedoch skeptisch gegenüber. Dennoch gab er mir die Gelegenheit, einen ersten Blutstammzell-Transplantationsversuch an einem Patienten mit CML durchzuführen. Das war im Jahre 1980, vor 32 Jahren.

Wir entnahmen Stammzellen in hamatologischer und zytogenetischer Remission. Die Transplantation erfolgte in der Blastenkrise der CML. Die Absicht war damals, den Patienten in eine stabile chronische Phase zurückzubringen. Die hamatopoetische Rekonstitution erfolgte rasch, eine Beobachtung, die sich später vielfach bestätigte. Eine andauernde Rekonstitution konnte allerdings noch nicht nachgewiesen werden.

Ich kam nach Deutschland zurück und etablierte in Heidelberg die Infrastruktur für ein Stammzell-Transplantationsprogramm.

Hier ein paar stimmungsvolle Bilder aus dieser Zeit vor 25 Jahren.

Anfang 1985 ergab sich dann die Gelegenheit einer ersten Blutstammzell-Transplantation bei einem Patienten mit Burkitt's Lymphom, bei dem eine Knochenmarkentnahme wegen Hyperostose nicht möglich war. Wir sammelten Blutstammzellen mittels 5 Apheresen. Die Gesamt-Stammzellzahl lag um das zehnfache höher als bei unserem ersten Versuch im Jahre 1980. Das gab mir genügend Vertrauen, die Transplantation zu wagen. Der Patient durchlief eine myeloablative Therapie entsprechend dem damaligen CY/TBI Protokoll. Die hamatopoetische Rekonstitution erfolgte rasch und komplett, und der Patient lebt heute nach 27 Jahren ein normales Leben.

Ich habe den "case report" 1985 erstmals auf einem Internationalen Transplantations-Kongress in Italien vorgetragen, dann 1986 in Blood publiziert, eine Arbeit, die die amerikanische Transplantations-Szene überraschte und nahezu 300 mal zitiert wurde.

Die Daten wurden noch im gleichen und folgenden Jahr von Anne Kessinger's Gruppe in Omaha, Nebraska, von Josy Reiffers' Gruppe in Bordeaux, und von Chris Juttner's Gruppe in Adelaide, Australien bestätigt.

Trotz dieser initialen Erfolge bestand in Deutschland weiterhin Skepsis. Ich mochte hier allerdings erwähnen, dass einige jüngere Kollegen mir zur Seite standen und uns damals Patienten aus Hamburg, Kiel, Giessen, Mainz, Saarbrücken und anderen Institutionen zur Transplantation zuwies. Dafür bin ich nachträglich sehr dankbar. Die Daten, die wir damals erfasst haben, bildeten den Grundstock für die EBMT Registry, die damals von Claude Gorin in Paris geleitet wurde.

Eine Hürde bestand nach wie vor: die Stammzellkonzentration im peripheren Blut war unter steady state Bedingungen um 1 log geringer als im Knochenmark. Die Hilfe kam aus Sloan Kettering Cancer Center in New York, wo Karl Welte in der Gruppe von Malcom Moore die Charakterisierung und Synthetisierung des hamatopoetischen granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) gelang; ein weiterer wichtiger Schritt nach vorne. 1988 wurden dann die ersten klinischen Stammzell-Mobilisationsdaten von der Melbourne Gruppe um Don Metcalf publiziert.

Gesunde allogene Stammzellspender waren zunächst von der G-CSF Mobilisation ausgeschlossen, weil man befürchtete, dass myeloische Zytokine eine Leukämie in genetisch-prädisponierten Geschwisterspendern auslösen konnten. Die Befürchtung erwies sich als unberechtigt, und erste Stammzellmobilisationsdaten an gesunden Spendern wurden überraschenderweise 1993 von einer Gruppe in Sapporo, Japan, publiziert. Der Durchbruch erfolgte 1999, als das National Marrow Donor Program der USA G-CSF zur Mobilisation peripherer Stammzellen in nicht-verwandten Spendern freigab. Eine retrospektive Analyse der IBMTR und EBMT Registry Daten machte deutlich, dass das Sicherheitsprofil der Knochenmark und der G-CSF-mobilisierten peripheren Stammzellentnahme vergleichbar ist.

Die letzte Hürde, die der allogenen Blutstammzell-Transplantation entgegengebracht wurde, war die Befürchtung, eine fulminante GVH-D zu induzieren, einfach aus der Überlegung heraus, dass die Zahl der T-Zellen in einem Blutstammzell-Transplantat um 1 log höher liegt als im Knochenmark-Transplantat. Ich erinnere mich noch an sehr intensive und emotionale Diskussionen, unter anderen auch mit Rainer Storb, in denen ich meinen Standpunkt tapfer verteidigte.

Zwei wenig beachtete Publikationen in den Jahren 1989 aus Omaha, Nebraska und 1993 aus Nottingham, UK, wiesen den Weg in die allogene Richtung. In beiden Fällen war die hamatopoetische Rekonstitution nach allogener Stammzell-Transplantation ausschließlich Spender-zugehörig. Die Beobachtungszeiten waren jedoch zu kurz, um weitergehende Aussagen über GVH-D machen zu können.

1995 berichteten dann 3 Gruppen in der gleichen Ausgabe von Blood über erfolgreiche allogene Blutstammzell-Transplantationen:

unsere eigene Gruppe aus MD Anderson Cancer Center in Houston, Bensinger's Gruppe aus Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle und Norbert Schmitz's Gruppe, damals noch in Kiel. Überraschenderweise war die Inzidenz der akuten GVH-D in diesen 3 Studien vergleichbar mit der nach Knochenmark-Transplantation.

Diese unerwartete Beobachtung, die den experimentellen Daten widersprach, bestätigte sich in einer prospektiven, randomisierten, multicenter Studie, an der Fred Hutch in Seattle, Duarte und Stanford in CA teilnahmen. Eine retrospektive vergleichende Analyse der IBMTR und EBMT registry Daten bestätigte im wesentlichen vorausgegangene Beobachtungen, d.h.:

- Eine schnellere hamatopoetische Rekonstitution nach Blutstammzell-Transplantation
- Eine gleiche Inzidenz der akuten stage 2 - 4 GVH-D
- Eine höhere Inzidenz der chronischen GVH-D nach Blutstammzell-Transplantation.

Wie aus den Daten der Internationalen Bone Marrow Transplant Registry ersichtlich, hat die Blutstammzell-Transplantation im autologen System die Knochenmark-Transplantation nahezu vollständig verdrängt. Im allogenen System liegt der Anteil der Erwachsenen Blutstammzell-Transplantationen bei ca. 80%; bei Patienten unter 20 Jahren überwiegt nach wie vor die Knochenmark-Transplantation. Selbst unter nicht-verwandten Erwachsenen Transplantationen überwiegt die Blutstammzell-Transplantation mit 78% Anteil; bei Patienten unter 20 Jahren ist die Cord Blood Transplantation führend.

In den letzten 2 Jahrzehnten wurden weitere zirkulierende Stammzellkategorien identifiziert:

- endothelial progenitor cells
- mesenchymal stem cells
- tumor stem cells
- iPSCs, de-differenziert aus zirkulierenden mononuklearen Zellen

Somit ergeben sich neue Möglichkeiten der Stammzell-induzierten Geweberegeneration und Tumorstammzell-Ablation, momentan Gegenstand intensiver Forschung.

Ich möchte schliessen mit einem interessanten sozial-ethnischen Aspekt der Blutstammzell-Transplantation: Ende der 80ziger Jahre wurde, zu meiner Überraschung, der Blutstammzell-Transplantation in Japan ein ausserordentlich grosses Interesse entgegengebracht. Ich wurde mehrmals, auch zu Medienereignissen, nach Japan eingeladen. Wie sich herausstellte, steht die Bevölkerung Japans der Organ-Spende und – Transplantation weitgehend ablehnend gegenüber, was im Shintu-Glauben verankert ist. Mit der Blutstammzell-Transplantation eröffnete sich ein Transplantationsverfahren, das von der Allgemein-Bevölkerung Japans sofort ohne Vorbehalte akzeptiert wurde. Das war selbst für das medizinische Establishment in Japan überraschend, und heute hat die Stammzellforschung in Japan einen weitaus höheren Stellenwert als in Europa und selbst in den USA.

Die Story der Blutstammzell-Transplantation war ein Unterfangen, das Forschergruppen aus 3 Kontinenten einschloss: den USA, West Europa und Australien. Die Repräsentanten der deutsche hamatologischen Forschung, woimmer sie tätig waren, haben hierbei einen bedeutenden Beitrag zur Etablierung der klinischen Blutstammzell-Transplantation geleistet.