

Neues aus Wissenschaft und Lehre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010

Heinrich Heine

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press

**Neues aus
Wissenschaft und Lehre
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2010**

**Neues aus
Wissenschaft und Lehre
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010**

Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper

Konzeption und Redaktion:
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth

d|u|p

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer
Titelbild: Blick in den Konrad-Henkel-Hörsaal
Redaktionsassistenz: Sonja Seippel
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Celeste
ISBN 978-3-940671-71-4

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Hochschulrat	13
Rektorat	15
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	19
SASCHA FLOHÉ und JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bessere Schwerstverletztenprognose in Deutschland – von der <i>Damage-Control</i> -Chirurgie bis zum Traumanetz	23
PETER FEINDT und ARTUR LICHTENBERG Neue Wege – alte Ziele: Was macht moderne Herzchirurgie im Jahr 2010 aus?	31
STEFANIE RITZ-TIMME, ULRIKE BRUNENBERG-PIEL, VOLKER WEUTHEN, ULRICH DECKING, ALFONS HUGGER und MATTHIAS SCHNEIDER O.A.S.E.: Raum und Symbol für eine neue Lern- und Lehrkultur an der Medizinischen Fakultät	51
ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY Chemokine im Tumor-Mikromilieu	65
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL und JAN SCHULTE AM ESCH Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion	85
S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK, H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING, T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI, W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN, D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie	111
JOHANNES SIEGRIST und ANDREA ICKS Gesundheit und Gesellschaft – eine neue Initiative an der Medizinischen Fakultät	141
THOMAS BEIKLER Parodontitis – Einblicke in eine unterschätzte Biofilmerkranung	159
MATTHIAS SCHOTT Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen	179

JENS SAGEMÜLLER

- Der Neubau der Krankenhausapotheke
des Universitätsklinikums Düsseldorf 193

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Dekanat 213

SABINE ETGES und PETER WESTHOFF

- Biodiversität – Vielfalt des Lebens
Die Vielfalt der Pflanzen und ihre Zukunft 217

EVELYN VOLLMEISTER, ELISABETH STRATMANN und
MICHAEL FELDBRÜGGE

- Langstreckentransport im Mikroorganismus *Ustilago maydis* 235

HELMUT RITTER, MONIR TABATABAI und GERO MAATZ

- Funktionsmaterialien in der Dental- und Augenheilkunde 249

VLADA B. URLACHER und KATJA KOSCHORRECK

- Biokatalyse für die selektive Oxidation 265

HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS

- Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen
und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien 283

FRANK MEYER und REINHARD PIETROWSKY

- Risikopotential der exzessiven Nutzung von Online-Rollenspielen:
Fortschritte in der klinischen Diagnostik 295

HOLGER GOHLKE

- Strukturbasierte Modellierung der
molekularen Erkennung auf multiplen Skalen 311

Philosophische Fakultät

Dekanat 329

FRANK LEINEN

- Mexiko 1810 – 1910 – 2010:
Entwicklungen, Perspektiven, Problemfelder 333

SHINGO SHIMADA

- Zum Konzept von Natur im Japanischen – das Eigene und das Fremde.
Eine Skizze..... 355

GERHARD SCHURZ

- Wie wahrscheinlich ist die Existenz Gottes?
Kreationismus, Bayesianismus und das Abgrenzungsproblem 365

RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG

- Liegt der Rheinschatz in Düsseldorf? 377

PETER INDEFREY	
Wie entsteht das gesprochene Wort?	391
HARTWIG HUMMEL	
Europa als Friedensprojekt: Der internationale Masterstudiengang <i>European Studies</i> an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	401
SUSANNE BRANDT und BEATE FIESELER	
Zum Projekt „Studierende ins Museum“	411
GABRIELE GLOGER-TIPPELT	
Warum wir Bindung brauchen – Empirisches Wissen und einige Mythen	427
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	445
NADINE MÜLLER und BERND GÜNTER (Dekan)	
Kunstvermittlung und Marketing für Kunst – ein interdisziplinäres Fachgebiet	449
Gastbeitrag	
CHRISTOPH INGENHOVEN	
Rede anlässlich der Eröffnungsfeier des Oeconomicum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30. November 2010	463
RAIMUND SCHIRMEISTER	
Der MBA Gesundheitsmanagement als innovativer Weiterbildungsstudiengang	469
STEFAN SÜSS	
Fassaden, Mythen und Symbole? Wie Managementkonzepte eingesetzt und bewertet werden	481
JUSTUS HAUCAP	
Eingeschränkte Rationalität in der Wettbewerbsökonomie	495
HANS-THEO NORMANN	
Experimentelle Ökonomik für die Wettbewerbspolitik.....	509
RÜDIGER HAHN	
Corporate Responsibility in betriebswirtschaftlicher Diskussion – Kritische Reflexion und Begründungsgrundlagen unternehmerischer Gesellschaftsverantwortung	525
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	541
RALPH ALEXANDER LORZ	
Die neue Blaupause für Europa Der Vertrag von Lissabon und seine wesentlichen Neuerungen.....	543

CHRISTIAN KERSTING Wettbewerb der Rechtskulturen: Der Kampf um das beste Recht.....	557
ANDREAS FEUERBORN, SUSANNE LEITNER und SUSANNE SCHILLBERG Fünf Jahre integrierter Grundstudienkurs Rechtswissenschaften Düsseldorf/Cergy-Pontoise – eine erfolgreiche Basis für den neuen deutsch-französischen Aufbaustudienkurs im Wirtschafts-, Arbeits- und Sozialrecht	583
JOHANNES DIETLEIN und FELIX B. HÜSKEN Spieterschutz im gewerblichen Automatenpiel Rechtsprobleme der Bauartzulassung neuartiger Geldspielgeräte	593
CHRISTIAN KERSTING Zur Zweckmäßigkeit eines Entflechtungsgesetzes	613
Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.	
OTHMAR KALTHOFF Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.....	625
Private Stiftungen und die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ESTHER BETZ Ziele und Arbeit der Anton-Betz-Stiftung der Rheinischen Post	631
Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“	637
Sofja Kovalevskaja-Preisträger	
PHILIPP ALEXANDER LANG Wie man virale Infektionen untersuchen kann.....	649
Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
AXEL GÖDECKE und URSULA KESSEN Strukturierte Promotion an der Medizinischen Fakultät: Die <i>Medical Re- search School Düsseldorf</i>	661
CHRISTIAN DUMPITAK, ANDREAS WEBER und CHRISTEL MARIAN Shaping the Future of Doctoral Training: iGRAD – Interdisciplinary Graduate and Research Academy Düsseldorf ..	671

SIGRUN WEGENER-FELDBRÜGGE, RÜDIGER SIMON und ANDREAS P. M. WEBER iGRAD-Plant – An International Graduate Program for Plant Science „The Dynamic Response of Plants to a Changing Environment“	679
Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
M. BEURSKENS, S. KEUNEKE, M. MAHRT, I. PETERS, C. PUSCHMANN, A. TOKAR, T. VAN TREECK und K. WELLER Wissenschaft und Internet	693
Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
CORD EBERSPÄCHER Kennen Sie Konfuzius? Über 300 Konfuzius-Institute verbreiten chinesische Kultur und Sprache weltweit – das Düsseldorfer Institut gehörte zu den ersten	705
Ausstellungen	
STEFANIE KNÖLL Narren – Masken – Karneval Forschungsprojekt und Ausstellung der Graphiksammlung „Mensch und Tod“	721
Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ULRICH KOPPITZ, THORSTEN HALLING und JÖRG VÖGELE Geschichten und Geschichtswissenschaft: Zur Historiographie über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	739
Forum Kunst	
STEFAN SCHWEIZER Gartenkunst als Städtebau Zur Konvergenz der Disziplinen im Diskurs um den sozialhygienischen Beitrag urbaner Grünanlagen 1890–1914	759
Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
ROLF WILLHARDT Chronik 2010	783



Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel

Nach Ausbildung an den Universitäten Hamburg, Lausanne und Harvard Medical School sowie klinischer und wissenschaftlicher Tätigkeit an den Universitätskliniken der Ludwig-Maximilians-Universität München, der Harvard Medical School und der Universität Hamburg ist Wolfram Trudo Knoefel seit 2003 Inhaber des Lehrstuhls für Allgemeine und Viszeralchirurgie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Er leitet dort die Chirurgische Klinik (A). Seine klinischen Schwerpunkte liegen in der onkologischen, hepatobiliären, endokrinen Transplantations- und Thorax-Chirurgie. Seine wissenschaftlichen Arbeiten befassen sich vornehmlich mit den Grundlagen dieser klinischen Schwerpunkte. Hier sind vor allem die Leberregeneration, die minimale Tumorzell dissemination, die Charakterisierung und Definition molekularer Marker bei onkologischen Erkrankungen und die Mikrozirkulationsforschung zu nennen. Darüber hinaus führt Wolfram Trudo Knoefel zahlreiche klinische Studien zur Etablierung neuer Therapieverfahren in diesen Bereichen durch.



Prof. Dr. Jan Schulte am Esch

Jan Schulte am Esch, geboren am 4. November 1967, promovierte nach medizinischem Staatsexamen (1993) an der Universität Hamburg (1994). Von 1996 bis 1998 war er Post-doctoral fellow und Instructor am BIDMC der Harvard Medical School, Boston. Nach Fortsetzung seiner Arbeiten in Hamburg wechselte er 2003 in die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Hier habilitierte er 2005, wurde 2010 zum außerplanmäßigen Professor ernannt und ist seitdem Leitender Oberarzt der Klinik. Einer seiner wissenschaftlichen Schwerpunkte ist die Rolle von extrahepatischen Stammzellen und Thrombozyten für die hepatische Regeneration. Die von ihm hierzu etablierte Arbeitsgruppe hat ein neuartiges Behandlungskonzept unter Verwendung von adulten Knochenmarkstammzellen zur Förderung der klinischen Leberregeneration hervorgebracht und wurde 2010 mit dem Forschungspreis der Christiane und Claudia-Hempel-Stiftung für Klinische Stammzellforschung ausgezeichnet.

Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion

Mechanismen der hepatischen Regeneration und Formen der Leberstammzellen

Die Leber hat eine ausgeprägte Regenerationskapazität, um auf biochemische zelluläre Schädigung oder zellulären Verlust, beispielsweise nach chirurgischer Resektion, zu reagieren. Diese organisierte Leberregeneration schließt einschneidende Änderungen bezüglich der hepatischen, morphologischen Struktur, Genexpression und dem Spektrum an Mediatoren wie Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Hormonen und deren Produktion mit ein.¹

Es gibt verschiedene experimentelle Modelle der Leberschädigung, in denen spezifische an der Regeneration beteiligte Zellpopulationen aktiviert oder vermehrt werden.² Die drei potentiell in der Unterstützung der Regeneration nach Leberschädigung involvierten Zellpopulationen sind: 1. reife Hepatozyten, 2. intrahepatische (Leber-)Progenitorzellen (LPC) und 3. extrahepatische Leber-Stammzellen, welche unter anderem von zirkulierenden Hämatopoetischen Stammzellen (HSC) oder Knochenmarkstammzellen (KMSZ) herrühren.

Welche spezifischen Zelltypen involviert sind und welche biochemischen Abläufe relevant sind, ist jedoch immer noch wenig untersucht. Verschiedenste Zelltypen werden für das selbsterhaltende und regenerierende Potential als verantwortlich diskutiert. Hierzu gehören Hepatozyten an sich, welche einige Voraussetzungen des Selbsterhaltens mit sich bringen, zu denen die unlimitierte Proliferationskapazität gehört. Diese in der ruhenden Leber hoch differenzierten Zellen spielen eine große Rolle im Rahmen der Leberregeneration, insbesondere auch im chirurgischen Kontext. Neben diesen differenzierten und reifen Hepatozyten scheint die Leber bestimmte separate lokale Stammzellkompartimente innezuhaben. So werden unterschiedliche Zelltypen in potentiellen hepatischen Stammzellnischen postuliert: Der Kanal von Hering, welcher sich um den proximalen Gallenwegsbaum anordnet, intralobuläre Gallenwege, periductuläre mononukleäre Zellen, peribuläre Hepatozyten und hepatische Sternzellen, welche im Dissé'schen Raum lokalisiert sind.³

¹ Vgl. Fausto *et al.* (2006), Krieg *et al.* (2006) sowie Michalopoulos (2007).

² Vgl. Walkup *et al.* (2006).

³ Vgl. Kuwahara *et al.* (2008) sowie Sawitza *et al.* (2009).

Hepatozyten

Reife Hepatozyten proliferieren im Rahmen physiologischer Gewebeerneuerung sowie nach geringen Formen des Leberschadens und der Leberteilentfernung. Auch nach einer partiellen hepatischen Ischämie, induziert durch eine portalvenöse Embolisation der rechten Lebersegmente I und IV bis VIII, konnte gezeigt werden, dass die Replikation von Hepatozyten einen großen Anteil an der Vergrößerung des ungestört perfundierten linken Anteils der Leber (Segmente II und III) hatte.⁴ Aufgrund der extensiven, selbsterhaltenden Kapazität von adulten Hepatozyten werden diese auch als unipotente Stammzellen bezeichnet, die sich normalerweise im Ruhezustand befinden, sich aber bei Bedarf durch ausgeprägte Proliferationen an der Lebergeneration beteiligen.⁵

Leberprogenitorzellen

Im letzten Jahrzehnt haben diverse Untersuchungen zeigen können, dass Leberprogenitorzellen (LPC) eine wichtige alternative Quelle für Zellen zur Lebergeneration darstellen. Diese intrahepatische Stammzellpopulation übernimmt insbesondere dann die Aufgabe der Leberregeneration, wenn die Replikation von Hepatozyten gestört ist oder versagt. Dieses trifft speziell für Szenarien von ausgeprägteren hepatozytären Schädigungen zu.⁶ Diese Zellen sind auch als zelluläre Vorläufer des hepatozellulären Karzinoms identifiziert worden. Die Begriffe LPC und *oval cells* sind austauschbar von diversen Autoren verwendet worden, während andere den Begriff *oval cells* für LPC im Nager reserviert haben.⁷ Die Beschreibung *oval cells* ist auf ein ausgedehntes Nukleus-zu-Zytoplasma-Verhältnis und eine oval konfigurierte Morphologie in der Histologie zurückzuführen. Auch wenn die genaue Lokalisation der *oval cells* Gegenstand von Diskussionen war, besteht inzwischen weitgehend Konsens über die Position dieser Zellen nahe der portalen Trias, direkt benachbart zu den terminalen Gallengängen. LPCs können als bipotente Vorläuferzellen angesehen werden, welche befähigt sind, in zwei hepatische Linien auszudifferenzieren. Sie können nach Ausdifferenzierung zum einen Expressionsmarker von Gallengangszellen (CK7) als auch Marker von fötalen und adulten Hepatozyten, wie Albumin und Alpha-feto-Protein, exprimieren.⁸ Insbesondere nach ausgedehnten Formen der Leberschädigung findet sich eine sogenannte duktale Reaktion, bei der LPCs, welche in der ruhenden Leber kaum nachweisbar sind, massiv um die Gallengänge proliferiert zu finden sind.

Aktuell werden hepatische Sternzellen als Kandidaten für intrahepatische Stammzellen im Raum zwischen sinusoidalen Endothelzellen und den Hepatozyten, dem Dissé'schen Raum, diskutiert. Sie zeigen zum einen molekulare Marker von Stammzellen, wie CD133. Zum anderen exprimieren die angrenzenden sinusoidalen Endothelzellen den parakrinen Stammzell-Lockstoff SDF-1 und üben über direkte physische Kontakte eine stammzellbindende Wirkung auf Sternzellen aus, wie sie in für Stammzell-Nischen typischen Umgebungen zu finden sind.⁹

⁴ Vgl. Duncan *et al.* (1999).

⁵ Vgl. Zhang *et al.* (2003).

⁶ Vgl. Gordon *et al.* (2000) sowie Fausto (2000).

⁷ Vgl. Knight *et al.* (2005) sowie Roskams *et al.* (2004).

⁸ Vgl. J. Wang *et al.* (2003).

⁹ Vgl. Sawitza *et al.* (2009).

Extrahepatische adulte Stammzellen – Hämatopoetische versus Mesenchymale Stammzellen

Stammzellen können allgemein definiert werden als solche, die *clone*-bildend, selbst-erhaltend und befähigt sind, sich in unterschiedliche Zelllinien auszudifferenzieren. Zwei Typen von adulten extrahepatischen Stammzellen werden im Knochenmark gefunden: Hämatopoetische (HSC) und mesenchymale Stammzellen (MSC).

HSC aus dem Knochenmark sind bezüglich ihres Potentials, eine Quelle für solche Leberstammzellen darzustellen, welche sich an der hepatischen Regeneration beteiligen, intensiv evaluiert worden.¹⁰ So bringen humane HSC, wie beispielsweise CD133+/CD14+-Leukozyten die Kapazität mit sich, *in vitro* in eine hepatische Linie zu differenzieren. Ferner werden sie nach partiellem Verlust von Lebergewebe infolge der klinisch durchgeführten partiellen Hepatektomie peripher mobilisiert. Eine Mobilisation dieser Art zeigte sich nicht für andere große abdominelle chirurgische Eingriffe. Auch CD34+-HSC waren in ähnlicher Form in vorangegangenen Untersuchungen mit der partiellen Hepatektomie vergesellschaftet. Es wurde postuliert, dass HSC in der Lage sind, sowohl in Hepatozyten als auch Gallengangsepithelien zu transdifferenzieren.¹¹ Knochenmark-abstammende Hepatozyten vermögen die regenerierende Leber durch Transdifferenzierung zu besiedeln, ohne dass eine Fusion stattfindet.¹² Andererseits wird von einigen Autoren die Hypothese vertreten, dass HSC intrahepatische Stammzellnischen substituieren und sich so direkt oder über parakrine Mechanismen an der Leberregeneration beteiligen. Vereinzelt beschreiben HSC als Quelle für LPC.¹³

MSC sind vielversprechende Kandidaten für zellbasierte Behandlungen von Lebererkrankungen, da sie leicht aus adultem Knochenmark zu gewinnen sind und *in vitro* unproblematisch expandiert werden können. Erst kürzlich konnte für knochenmark-abstammende MSC gezeigt werden, dass sie in einem präklinischen Modell therapeutisch gegeben die Mortalität signifikant reduzieren können. Wenn mit Leberzellen co-kulti-viert, können MSC Albumin, CK-18, CK-19 und AFP auf Transkriptionsebene über drei Wochen exprimieren.¹⁴ MSC wurden in einem Ratten-Modell nach CCL4-vermitteltem Leberschaden gegeben und waren in der Lage, die hepatische Schädigung zu minimieren und die darauf folgende Erholung zu verbessern.¹⁵ Nichtsdestotrotz haben MSC die Neigung, myofibroblasten-ähnliche Zellen (sogenannte narbenbildende Zellen) in geschädigten Bereichen der Leber hervorzubringen. Dieses ist von besonderem Interesse, da MSC eine der Hauptquellen für Knochenmark-abstammende Myofibroblasten sind. Diese Daten zeigen Vorteile, aber auch potentielle Probleme von MSC für die therapeutische Gabe zur Verbesserung der Regenerationsprozesse nach hepatischer Schädigung. Insbesondere bei zukünftigen klinischen Studien, welche auf MSC-Basis als Therapie zur Verbesserung des Leberschadens bei Leberzirrhose ausgelegt sind, sollte darauf geachtet werden, dass die genannten negativen Auswirkungen hinsichtlich der Leberfibro-

¹⁰ Vgl. Alison *et al.* (2000) sowie Petersen *et al.* (1999).

¹¹ Vgl. Crosby *et al.* (2001) sowie Lagasse *et al.* (2000).

¹² Vgl. Jang *et al.* (2004).

¹³ Vgl. Petersen *et al.* (1999) sowie Oh *et al.* (2007).

¹⁴ Vgl. Sato *et al.* (2005).

¹⁵ Vgl. Kuo *et al.* (2008).

se und Zirrhose nicht zum Tragen kommen. Ob diese Zellpopulation zur hepatischen Regeneration überhaupt beitragen kann, ist derzeit noch Gegenstand von Diskussionen.¹⁶

KMSZ zeigten das Potential, sich an der Substitution von nicht parenchymatösen Zellen innerhalb der Leber, wie zum Beispiel Neutrophilen, Lymphozyten und andere Entzündungszellen, zu beteiligen. Daher könnte ihnen auch eine wichtige Rolle in der Immunregulation der Leber unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen zukommen. Andere Hypothesen sprechen Knochenmarkstammzellen die Fähigkeit zum Austausch beziehungsweise der Förderung der Regeneration endothelialer Zellen innerhalb der Leber zu, welche für die effiziente Heilung der geschädigten Leber essentiell sind. Sie stellen auf diese Art eventuell entscheidende Faktoren parakriner Natur bereit, welche für die effektive Heilung der geschädigten Leber unablässig sind.¹⁷

Knochenmarkstammzellen als Dirigenten im Konzert der Leberregeneration?

Grundsätzlich sind zwei Hypothesen, wie KMSZ sich eventuell an der Regeneration der geschädigten Leber nach therapeutischer Applikation beteiligen könnten, in Betracht zu ziehen:

- A) Das Konzept, Hepatozyten oder deren Vorstufen zu applizieren, welche in der regenerierenden Leber die lokale Masse an primären Leberzellen rekonstituieren.¹⁸
- B) Die Theorie, die lokale Regenerationskapazität der Leber zu modellieren. So kann das ausgeprägte selbsterneuernde Potential der Leber durch direkte und/oder humorale Interaktionen beziehungsweise durch horizontalen Gentransfer mit am hepatischen Heilungsprozess beteiligten leberstationierten Zellen und deren Infrastruktur optimiert werden.¹⁹

Wenn auch beide Phänomene stattfinden sollten, so würde doch Hypothese B einen relevanten Teil des Widerspruchs erklären, dass KM zum einen als Teilnehmer von extensiven Formen der Lebergeneration erkannt wurden, dass aber zum anderen die Zahl der nachweisbaren KM-abstammenden primären Leberzellen nach Regeneration der geschädigten Leber klinisch nur sporadisch nachweisbar sind.²⁰ Ob KMSZ indirekt durch die Koordination der örtlichen Regenerationsprozesse zur Heilung der Leber beitragen oder direkt durch Transdifferenzierungen in (modifizierte) Hepatozyten (hervorgehend aus Transdifferenzierung oder Fusion), bleibt unklar und bedarf der weiteren Evaluation. Schließlich mag beides simultan eine Rolle spielen – dies würde dann die Frage aufwerfen, ob diese zwei Modalitäten der KMSZ-Beteiligung unabhängig voneinander oder als eine Allianz im Rahmen der Lebergeneration parallel stattfinden.

¹⁶ di Bonzo *et al.* (2008).

¹⁷ Vgl. Grompe (2003).

¹⁸ Vgl. Almeida-Porada *et al.* (2004), Fiegel *et al.* (2006), Okumoto *et al.* (2006) sowie Thorgeirsson *et al.* (2006).

¹⁹ Vgl. Grompe (2003), Brulport *et al.* (2007) sowie Forbes *et al.* (2008).

²⁰ Vgl. Cantz *et al.* (2004) sowie Fausto *et al.* (2003).

Stammzell-homing, Proliferation und Differenzierung

Die geschädigte Leber ist bekannt für die Expression von Chemokinen und chemotaktisch wirkenden Faktoren, wie *stroma-derived-factor-1* (SDF-1), *stem cell factor* (SCF), hepatischem Wachstumsfaktor (HGF), Interleukin 8 (IL-8) und andere, welche potentiell am hepatischen *homing* von extrahepatischen Stammzellen beteiligt sind.²¹ Hepatisches Einnisten von extrahepatischen Vorläuferzellen ist im Rahmen von Leberschädigung ausgeprägter als im ruhenden Lebergewebe.²² Die geschädigte Leber zeigt eine verstärkte Expression des SDF-1, welcher CD133+KMSZ anlocken kann. Diese wiederum sind positiv für den SDF-1-Rezeptor CXCR4. CD133+KMSZ folgen vermutlich einem SDF-1-Gradienten und können so nach Mobilisation in das periphere Blut nachfolgend an der hepatischen Regeneration teilhaben.²³ *In-vitro*-Daten suggerieren, dass die SDF-1-CXCR4- und HGF-c-met-Achsen wie auch G-CSF, EGF und FGF eine Rolle für das Rekrutieren von (*ex vivo* expandierten) MSCs zu geschädigtem Gewebe, beziehungsweise für die Differenzierung zu Hepatozyten-artigen Zellen spielen.²⁴

Behandlung von chronischer Lebererkrankungen mit Stammzellen am Menschen

Experimentelle Daten haben eine wachsende Zahl von klinischen Untersuchungen zur Stammzelltherapie diverser Pathophysiologien des Menschen stimuliert.

Im Bereich der Kardiologie werden zunehmend kontrollierte und zum Teil doppelverblindete Studien unter Verwendung von KMSZ zur therapeutischen Verbesserung der links-ventrikulären, systolischen Funktion bei Patienten mit myokardialer Infarktzuführung durchgeführt. Die Erfolgsquote ist variabel. Im Kontrast hierzu sind klinische Untersuchungen unter Zuhilfenahme von KMSZ im Bereich der Therapie von Patienten mit Lebererkrankungen derzeit weitgehend auf dem Level unkontrollierter kleiner Machbarkeits- und Sicherheitsstudien angesiedelt. Die meisten dieser Studien untersuchen die mögliche klinische Verbesserung von Patienten mit *chronischen* Lebererkrankungen. Der Effekt solcher Studien wurde im Wesentlichen an Parametern wie Serum-Albumin-Spiegeln, Serum-Bilirubin, der hepatischen Gerinnungsfaktoren-Synthese (internationale normalisierte Ratio (INR)) sowie *Child-Pugh* und/oder dem Modell zur *End-Stage*-Lebererkrankung (MELD)-Score festgemacht.

In einer kritischen Übersichtsarbeit wurden diese Studien zusammengefasst.²⁵ So wurde in einer dieser Untersuchungen die Mobilisation von KMSZ im peripheren Blut nach G-CSF bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen evaluiert. Die Ergebnisse waren vielversprechend bezüglich der Verbesserung des *Child-Pugh-Scores* um mindestens 2 Punkte bei vier von acht behandelten Patienten, während ein weiterer Patient sich verschlechterte und die drei übrigen Patienten unverändert in ihrem Erkrankungsstatus waren. Anders konzipierte Studien beruhen auf der Verwendung von autologen KMSZ, welche entnommen und entweder in die periphere Venenstrombahn oder in

²¹ Vgl. Krieg *et al.* (2006), Dalakas *et al.* (2005), Hatch *et al.* (2002) sowie Kollet *et al.* (2003).

²² Vgl. X. Wang *et al.* (2003).

²³ Vgl. Ratajczak *et al.* (2004).

²⁴ Vgl. Miyazaki *et al.* (2002), Fujii *et al.* (2002), Lange *et al.* (2005) sowie Tang *et al.* (2005).

²⁵ Vgl. Houlihan *et al.* (2008).

die Leberarterie appliziert wurden. Patienten mit etablierter Zirrhose oder dekompensierter Zirrhose auf einer Warteliste zur Lebertransplantation wurden in diese Studien eingeschlossen. Bis auf eine Studie, welche vorzeitig nach dem Tod von zwei Patienten abgebrochen wurde, zeigten die drei übrigen Studien einen Vorteil für die behandelten Patienten bezüglich der eingangs genannten klinischen und laborchemischen Parameter. In einer dritten Kategorie von Studien wurde der Effekt von entnommenen KMSZ, welche zum Teil im Rahmen von *In-vitro*-Zwischenkulturen manipuliert und danach re-infundiert wurden, untersucht. In einer präliminären, nicht kontrollierten Studie an fünf Patienten mit Zirrhose konnte so eine vorübergehende Verbesserung von Serum-Bilirubin und Albumin-Spiegeln nach Infusion über die *V. porta* oder die *A. hepatica* von autologen CD34+KMSZ gezeigt werden. Einer der in dieser limitierten Studie untersuchten Patienten zeigte eine komplette Rückläufigkeit des hepatisch bedingten Aszites. Eine *Follow-up*-Studie dieser Patienten zeigte einen Trend hinsichtlich Reduktion der erhöhten Serumbilirubin-Level und eine Steigerung des Serum-Albumins. In einem Doppelfallbericht konnten bei Patienten mit dekompensierter Alkoholzirrhose nach Aphaese von G-CSF mobilisierten, autologen Stammzellen und deren Re-Infusion ohne eine weitere Aufgereinigung die Verbesserung der *Child-Pugh*- und MELD-Scores beobachtet werden. Auch Zytokin-Level wie Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor-Alpha-Rezeptor, welche mit dem ungünstigen Verlauf der alkoholischen Zirrhose positiv korreliert werden können, waren bei diesen Patienten nach Therapie reduziert. Schließlich wurde in jüngster Vergangenheit die (bezüglich der Patientenzahl) bisher größte Studie als Single-Center-Erfahrung an 140 Patienten mit Post-HCV-Zirrhose publiziert, bei der 90 Patienten randomisiert der Behandlungsgruppe mit G-CSF-Applikation plus portalvenöse Gabe von autologen, für CD34 und für CD133 angereicherten KMSZ zugeordnet wurden. Marker der hepatozellulären Schädigung (Transaminasen im Serum) und Syntheseparameter, wie Gerinnungsfaktoren und Bilirubin, verbesserten sich im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung in über 50 Prozent der Fälle ab dem zweiten Monat nach Behandlung. Keiner der Kontrollpatienten zeigte eine derartige Verbesserung.²⁶

Obwohl diese bisherigen Untersuchungen vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von Patienten mit chronischer Lebererkrankung liefern, bleiben diese Studien den Beweis, dass KMSZ zuverlässig die Organregeneration *in vivo* fördern, bis dato schuldig. Daher sind weitere, randomisierte, kontrollierte, multizentrische und – wo ethisch vertretbar – doppelt verblindete Stammzellstudien notwendig, um diese Daten zu überprüfen und zu sichern.

Die Therapie mit autologen CD133+-Knochenmarkstammzellen zur Förderung der klinischen Leberproliferation

Die klinische Ausgangslage

Bei bis zu 45 Prozent der Patienten mit primären oder sekundären malignen Lebertumoren ist eine erweiterte Hemihepatektomie (mehr als vier Segmente) erforderlich, um tumorfreie Resektionsränder zu erreichen.²⁷ Onkologische Leberteilresektionen mit

²⁶ Vgl. Salama *et al.* (2010).

²⁷ Vgl. Iwatsuki *et al.* (1988) sowie Vauthey *et al.* (1993).

einem funktionalen Restlebervolumen nach Resektion unter 20 bis 25 Prozent gehen mit einer deutlich erhöhten postoperativen Mortalitäts- und Morbiditätsrate einher.²⁸ Nach Resektion sollte entsprechend der Datenlage das verbleibende Leberrestvolumen bei Patienten mit gesundem Lebergewebe entweder mindestens 0,5 Prozent des Körpergewichtes oder mindestens 25 Prozent des initialen funktionalen Lebervolumens betragen.²⁹

Für diese Gruppe von Patienten wird das Konzept der präoperativen Induktion einer Hypertrophie des nach Resektion verbleibenden Anteils der Leber (Prospektives Leber-Restvolumen (FLRV)) vermehrt genutzt und eingesetzt. So wird in Fällen der erweiterten rechten Hemihepatektomie die selektive portalvenöse Embolisation (PVE) der später im Rahmen einer sogenannten Trisegmentektomie zu entfernenden Segmente I und IV bis VIII eingesetzt, um ein ausreichendes FLRV zu erreichen, beziehungsweise eine sichere chirurgische Intervention zu ermöglichen. Als ein inzwischen klinisch etabliertes Konzept, erzeugt die PVE durch eine partielle Ischämie der embolisierten Segmente einen Proliferationsstimulus für die verbleibenden, portal perfundierten links-lateralen Segmente II und III.³⁰ Letztgenannte Segmente bilden den links-lateralen Leberlappen, der das FLRV nach erweiterter rechter Hemihepatektomie darstellt.

Das Zeitfenster zwischen PVE und dem Erreichen eines ausreichenden FLRV liegt bei bis zu 150 Tagen.³¹ Für Patienten mit zum Teil großen und schnell wachsenden malignen Tumoren der Leber ist dieser Zeitraum jedoch häufig zu lang, als dass ein kurativer chirurgischer Eingriff mit adäquat großem FLRV möglich wäre.

Die Rationale für CD133+-Knochenmarkstammzellen zur Therapie

Studien zeigen, dass hämatopoetische Stammzellen eine wichtige Rolle in der Leberregeneration einnehmen³² und zur Augmentation und Beschleunigung von hepatischer Proliferation beitragen können. Die therapeutische Applikation von KMSZ mag daher ein vielversprechender Ansatz zur Förderung der Leberregeneration nach akuter und chronischer Schädigung sein.³³ Es ist nachgewiesen, dass die Anzahl von peripheren HSC nach ausgedehnter Leberteilektomie um bis zu zehnmal höher ist als nach einer vergleichbar großen abdominalen Operation ohne Manipulation der Leber.³⁴ Wir konnten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Leberresektion die periphere Mobilisation von CD133+/45+-Stammzellen zeigen.³⁵ Dies ist mit anderen Daten vereinbar, die eine Erhöhung von peripheren Zellen mit Positivität für den Stammzellmarker CD133 nach ausgedehnten Leberresektionen zeigen.³⁶ CD 133+-KMSZ wurden in weiteren Studien bereits zur Regeneration von Myokardzellen nach einem Myokardinfarkt verwendet.³⁷

²⁸ Vgl. Bozzetti *et al.* (1992), Brancatisano *et al.* (1998), Cunningham *et al.* (1994) sowie Hemming *et al.* (2003).

²⁹ Vgl. Schindl *et al.* (2005) sowie Truant *et al.* (2007).

³⁰ Vgl. Abdalla *et al.* (2002), Broering *et al.* (2002), Kubota *et al.* (1997) sowie Madoff *et al.* (2002).

³¹ Vgl. Broering *et al.* (2002).

³² Vgl. Alison *et al.* (2000) sowie Petersen *et al.* (1999).

³³ Vgl. Forbes *et al.* (2002) sowie Theise *et al.* (2003).

³⁴ Vgl. De Silvestro *et al.* (2004).

³⁵ Vgl. Schulte am Esch *et al.* (2009).

³⁶ Vgl. Gehling *et al.* (2005).

³⁷ Vgl. Ghodsizad *et al.* (2004), Ghodsizad *et al.* (2006), Klein *et al.* (2004) sowie Stamm *et al.* (2003).

Erste eigene klinische Anwendungen an Patienten, denen CD133+KMSZ im Anschluss an eine PVE der Lebersegmente I und IV bis VIII portalvenös in die Lebersegmente II und III appliziert wurden, zeigen eine deutliche Steigerung der täglichen Leberproliferationsrate der Segmente II und III.³⁸

Patienten

Die Studie wurde durch die Ethikkommission unseres Klinikums geprüft. Alle KMSZ-behandelten Patienten wurden zuvor ausführlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Diese elf Patienten wurden aufeinander folgend für eine PVE vor Leber- teilresektion vorbereitet. Alle erfüllten die folgenden Kriterien: FLRV unter 25 Prozent des totalen Lebervolumens (TLV) – abzüglich des Tumolvolumens; technisch durchführbare Trisegmentektomie und keine Tumoranteile in den Segmenten II und III; offene *Vena portae* und *D. hepaticus sinister*. Bei diesen elf Patienten kamen weitere Kriterien hinzu, die die Regenerationsfähigkeit fraglich erscheinen ließen, wie unten spezifiziert. Daher wurde bei diesen Patienten die PVE mit einer portalvenösen Applikation der CD133+KMSZ vor erweiterter Hemihepatektomie kombiniert durchgeführt, da eine PVE alleine wahrscheinlich nicht ausgereicht hätte, um eine suffiziente Proliferation des links-lateralen Leberlappens in einer annehmbaren Zeitspanne herbeizuführen.³⁹ Diese Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 63,8 (\pm 10,79) Jahren, vier Patienten waren weiblich. Die initiale sGOT betrug $55,0 \pm 31,3$ U/L, das Bilirubin $1,11 \pm 1,24$ mg/dL und die INR $1,04 \pm 0,13$.

Die elf KMSZ-behandelten Patienten hatten, wie alle Teilnehmer dieser Studie, große und/oder zentrale Leberläsionen mit einem FLRV von unter 25 Prozent des TLV. Bei drei Fällen aus der Gruppe mit zusätzlicher KMSZ-Behandlung handelte es sich um kolorektale Lebermetastasen, bei drei Patienten um einen Klatskin-Tumor, bei drei Patienten um ein hepatozelluläres Karzinom und bei jeweils einem Patienten um ein intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom beziehungsweise eine Metastase eines neuroendokrinen Tumors. Mit Hilfe einer Reihe von Kriterien, welche darauf hinwiesen, dass die Leberregenerationsfähigkeit eingeschränkt sein könnte, wurden diese Patienten der Gruppe 1 zugewiesen. Drei Patienten hatten eine verminderte Leberparenchymqualität aufgrund von Fibrose, Steatose und hepatotoxischer Chemotherapie in der Eigenanamnese, bei welchen bekannt ist, dass sie die Leberregenerationsfähigkeit beeinträchtigen.⁴⁰ Vier Patienten zeigten ein ungewöhnlich kleines relatives Volumen des links-lateralen Leberlappens von unter 15 Prozent des TLV. Ein Patient hatte einen sehr schnell wachsenden Tumor (Verdopplung der Tumorgröße in nur drei Monaten). Die übrigen drei Patienten zeigten eine Kombination aus geringem FLRV und fraglicher Leberparenchymqualität, die nach individueller Beurteilung den Erfolg des regenerativen Stimulus fraglich erscheinen ließ.

In die Kontrollgruppe wurden insgesamt elf Patienten einbezogen, welche eine PVE ohne Applikation von Stammzellen vor einer geplanten Trisegmentektomie bekamen. Diese Patienten hatten ein Durchschnittsalter von $64,6 (\pm 5,15)$ Jahren, sieben Patien-

³⁸ Vgl. Fürst *et al.* (2007) sowie Schulte am Esch *et al.* (2005).

³⁹ Vgl. Broering *et al.* (2002).

⁴⁰ Vgl. Nagasue *et al.* (1987).

ten waren weiblich. Die initiale sGOT betrug $41,5 \pm 28,2$ U/L, das Serum-Bilirubin $0,75 \pm 0,4$ mg/dl und die INR $0,95 \pm 0,05$. Die PVE alleine schien für die Patienten in dieser Gruppe, welche keinen Anhalt für eine eingeschränkte Leberregenerationsfähigkeit oder einen schnell wachsenden Tumor zeigten, angemessen zu sein, um eine adäquate Proliferation des links-lateralen Lappens zu induzieren.⁴¹ Diese Patienten dienten als nicht-randomisierte Kontrollgruppe. Fünf Patienten in dieser Gruppe litten unter kolorektalen Metastasen, zwei unter einem Klatskin-Tumor, zwei unter einem Gallenblasenkarzinom und jeweils ein Patient litt unter einem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom, beziehungsweise einem hepatozellulären Karzinom. Bei einem der Patienten handelte es sich um eine fibrosierende Cholangitis, die als Klatskin-Tumor gedeutet worden war.

Volumetrie

Alle Patienten wurden mittels helikaler Computertomographie (CT) untersucht, um das Lebervolumen berechnen zu können. Die Untersuchungszeitpunkte waren vor PVE, zwei Wochen nach PVE und folgten dann in ein- bis zweiwöchigen Intervallen bis zu fünf Wochen nach PVE, um den Grad der induzierten Hypertrophie abschätzen zu können. Wenn innerhalb von zwei Wochen kein FLRV von über 25 Prozent des TLV erreicht wurde und somit noch keine Trisegmentektomie durchgeführt werden konnte, wurden nachfolgende Untersuchungen in ein- bis zweiwöchigen Abständen durchgeführt, bis ein adäquates Volumen erreicht wurde. Alle CT-Untersuchungen wurden mit dem gleichen Gerät⁴² durchgeführt. Die Messungen wurden manuell nach der Lebersegmenteinteilung nach Couinaud vorgenommen. Die Volumetrie wurde unabhängig voneinander durch zwei erfahrene Radiologen (17 beziehungsweise acht Jahre CT-Erfahrung) durchgeführt, ohne Kenntnis der Patientenidentität oder des Ergebnisses des anderen Beobachters.

Die Differenz des absoluten, relativen und täglichen Zuwachses an FLRV nach PVE und der Zeitspanne bis zur Resektion wurden berechnet.

Portalvenöse Embolisation

Die PVE wurde mittels digitaler Subtraktionsangiographie⁴³ durchgeführt. Für die PVE wurde bei den Patienten ein transileocolischer portalvenöser Zugang mit direkter Kanülierung einer Mesenterialvene in Allgemeinanästhesie gewählt. In der Kontrollgruppe erfolgte dies bei sieben Patienten, bei den übrigen wurde die PVE perkutan transhepatisch durchgeführt.

Nach Einbringen eines 5-F-Gefäßkatheters⁴⁴ in die Portalvene, welche nach außen ausgeleitet wurde, wurden Faszie und Haut verschlossen. Eine Flushportographie wurde mit dem 5-F-Angiographie-Kobrakatheter⁴⁵ in der *V. portae* durchgeführt. Polyvinyl-

⁴¹ Vgl. Broering *et al.* (2002) sowie Madoff *et al.* (2002).

⁴² Somatom Emotion von Siemens (Erlangen, Deutschland).

⁴³ Multidiagnost 4 von Philips (Hamburg, Deutschland).

⁴⁴ Von Terumo (Leuven, Belgien).

⁴⁵ Von Terumo (Leuven, Belgien).

Alkohol-Partikel⁴⁶ mit einer Größe von 300 bis 1.000 Mikrometer, microcoils⁴⁷ und eine Histoacryl/Lipiodol-Mischung⁴⁸ wurden für die selektive Okklusion der portalvenösen Abgänge zu den Lebersegmenten I und IV bis VIII verwendet. Die erfolgreiche Embolisation wurde mittels einer finalen Flushportographie überprüft und dokumentiert.

Präparation und Charakterisierung der CD133+-KMSZ

Nach Überprüfung durch unsere Ethikkommission und ausführlicher Aufklärung und Einholung der Einwilligung des Patienten, wurde die Knochenmarkgewinnung für die Verabreichung von selektierten Zellen in einem geschlossenen System durchgeführt. Autologes Knochenmark wurde nach Einleitung der Anästhesie aus dem hinteren Beckenkamm aspiriert und in heparinisierte Spritzen abgefüllt. Während der Minilaparotomie zur Kathetereinlage und der PVE wurden das Knochenmark aufgereinigt und mittels Zellseparation⁴⁹ eine mit CD133+ angereicherte Suspension hergestellt.⁵⁰

Nach durchschnittlich 160 Minuten waren die präparierten Zellen bereit zur portalvenösen Applikation. Wie auch in früheren Studien beschrieben, wurden Aliquots vom Aspirat und von der injizierten Suspension im Durchflusszytometer untersucht. Die Zahl der mononukleären Zellen wurde mittels *cell counter*⁵¹ bestimmt. Die aspirierte Gesamtmenge an Knochenmark in Millilitern, die Reinheit der Zellen zur Applikation in Prozent, und die absolute Anzahl an CD133+-Zellen wurden berechnet. Die Stammzellpräparationen wurden aus 220 bis 440 Millilitern aspiriertem, nativem Knochenmark hergestellt und zeigten nach Aufreinigung eine gemessenen Gesamtzahl von 7,3 bis 12,8 Millionen vitaler Zellen. Lediglich für eine Patientin, bei der im Rahmen einer ausgeprägter Kachexie technisch nur 60 Milliliter Knochenmark aspiriert werden konnten, lag die verabreichte Zellzahl bei 2,4 Millionen. Die flusszytometrisch bestimmte Reinheit der Zellen für CD133 lag im Median bei 89 Prozent (12 bis 95 Prozent).

Applikation der CD133+-KMSZ

Nach PVE wurde ein 5-F-Kobrakatheter⁵² unter fluoroskopischer Führung⁵³ in die Segment-II- und III-Portalvenenweige eingebracht. Hierüber wurden die CD133+-Zellen selektiv in die nicht embolisierten Segment-II- und III-Äste der Portalvene appliziert; diese Prozedur dauerte durchschnittlich acht Minuten. Hiernach wurde der Katheter entfernt. Für das gesamte Verfahren benötigten wir zwischen 3,5 und 5,5 Stunden. Die Zeit, die benötigt wurde, um eine FLRV zu erreichen, um die Resektion durchführen zu können, wurde exklusive des Tages der PVE und inklusive des Tages der Operation berechnet. Nach der Applikation der KMSZ war keine spezielle Medikation erforderlich.

⁴⁶ Contour von Boston Scientific (Cork, Irland).

⁴⁷ VortX von Boston Scientific (Cork, Irland).

⁴⁸ Von Braun (Tuttlingen, Deutschland) und Guerbet (Roissy, Frankreich).

⁴⁹ CliniMACS von Miltenyi Biotec (Bergisch-Gladbach, Deutschland).

⁵⁰ Vgl. Ghodsizad *et al.* (2004), Ghodsizad *et al.* (2006) sowie Klein *et al.* (2004).

⁵¹ Von Sysmex (Düsseldorf, Deutschland).

⁵² Von Terumo (Leuven, Belgien).

⁵³ Exposcop 8000 von Ziehm (Nürnberg, Deutschland).

Ergebnisse

Die Ausgangsvolumina sowohl des FLRV als auch des TLV unterschieden sich nicht signifikant unter den Gruppen. Das TLV betrug in der PVE-Gruppe mit Applikation von KMSZ 1426,01 Milliliter \pm 353,64 Milliliter (Standardabweichung). Dies war nicht unterschiedlich von der Gruppe mit alleiniger PVE (1516,45 Milliliter \pm 338,19 Milliliter). Das FLRV betrug in der PVE Gruppe mit Applikation von KMSZ 239,3 Milliliter \pm 103,5 Milliliter. Dies war nicht unterschiedlich von der Gruppe mit alleiniger PVE (286,3 Milliliter \pm 77,1 Milliliter).

Die durchschnittliche Zunahme des absoluten FLRV war nach PVE mit Applikation von KMSZ 239,3 Milliliter \pm 103,5 (Standardabweichung) auf 417,1 Milliliter \pm 150,4. Dies war signifikant höher als die Zunahme nach PVE alleine (von 286,3 Milliliter \pm 77,1 auf 395,9 Milliliter \pm 94; $p < 0,05$).

Auch die relative Zunahme des FLRV war bei den Patienten nach PVE mit BMSZ-Applikation hervorragend (77,3 Prozent \pm 38,2 Prozent). Nach PVE alleine nahm das relative Volumen zwar ebenfalls gut zu, jedoch signifikant schlechter als unter zusätzlicher BMSZ-Applikation (39,1 Prozent \pm 20,4 Prozent; $p = 0,039$).

Wir konnten daher bei Patienten mit PVE in Kombination mit der Anwendung von CD 133+-Zellen nach 27 ± 11 Tagen die Resektion durchführen, nach PVE alleine erst nach 45 ± 21 Tagen ($p = 0,02$). Das Überleben war dabei weder in der frühen postoperativen Phase, noch im Langzeit-Follow-up durch die kürzere Wartezeit negativ beeinflusst. So konnten wir zeigen, dass es sich um ein sicheres Verfahren handelt.⁵⁴ Die Leberfunktion des nach Stammzellbehandlung schneller proliferierten Leberparenchyms zeigte sich klinisch und laborchemisch dem regulär wachsenden hepatischen Gewebe nach alleiniger portalvenösen Embolisation ebenbürtig.⁵⁵ Gesamtüberlebensuntersuchungen zeigten, dass die Präkonditionierung von später verbleibendem Lebergewebe mittels portaler Embolisation einen unabhängigen Überlebensvorteil mit sich bringt. Subgruppenanalysen ergaben ein tendenziell besseres Überleben der zusätzlich mit Stammzellen behandelten Patienten, wenn diese mit nicht zusätzlich Stammzell-behandelten Patienten verglichen wurden.⁵⁶ Eine randomisierte, multizentrische Studie zur Überprüfung der Effektivität dieses Verfahrens ist nun in Vorbereitung.

Diskussion

Kürzliche Erfolge in der Stammzellforschung und Zelltransplantation haben unseren Versuch, die präoperative Leberregeneration zu verbessern und somit die Wartezeit auf ein ausreichendes Erreichen der FLRV zu verkürzen, stimuliert. CD133+ stellt sich dabei als ein vielversprechender Selektionsmarker für therapeutisch nutzbare KMSZ in der Leberregeneration dar, da wir⁵⁷ wie andere beobachten, dass CD133+-Stammzellen im Serum von Patienten nach großer Leberteilresektion deutlich erhöht waren, jedoch nicht bei kleinen Leberresektionen, beziehungsweise nach vergleichbaren großen abdominalen Operationen.⁵⁸ In zuletzt zitierter Studie wurde gezeigt, dass sich diese Zellen

⁵⁴ Vgl. Fürst *et al.* (2007), Schulte am Esch *et al.* (2005) sowie Schulte am Esch *et al.* (2008).

⁵⁵ Vgl. Schulte am Esch *et al.* (2008).

⁵⁶ Vgl. Schulte am Esch *et al.* (2008).

⁵⁷ Vgl. Schulte am Esch *et al.* (2009).

⁵⁸ Vgl. Gehling *et al.* (2005).

in vitro in eine hepatische Zelllinie differenzieren können. Bisher ist noch nicht geklärt, welche Faktoren dazu führen, dass diese Zellen mobilisiert werden oder sich einnisten. Auch die Umstände, die zur organspezifischen Differenzierung dieser Zellen führen, sind nur teilweise bekannt. Verschiedene Rezeptor-Ligand-Interaktionen, welche die Adhäsion und Fusionierung von Stammzellen beeinflussen könnten, werden aktuell noch untersucht. Es ist bekannt, dass eine geschädigte Leber Chemokine wie den *stoma-derived-factor-1* exprimiert. Diese Faktoren scheinen an der Zielsuche von extrahepatischen Progenitorzellen teilzunehmen.⁵⁹ Der Prozess des Aktivierens und der Adhäsion von hepatischen Stammzellen könnte bei einer Verletzung der Leber beschleunigt sein.

Die PVE der Lebersegmente I und IV bis VIII setzt einen sehr starken Proliferationsstimulus für die nichtembolisierten links-lateralen Segmente II und III, dem folgend dann aufgereinigte autologe CD133+KMSZ appliziert werden.⁶⁰ Die direkte portalvenöse Applikation von hohen Konzentrationen von CD133+KMSZ könnte das Einnisten in die links-lateralen Segmente vereinfachen. Die Rationale für diesen Applikationsweg wird durch eine Studie unterstützt, in der berichtet wird, dass ein hoher prozentualer Anteil der KMSZ bei portalvenöser Applikation einem *first-pass entrapment* in der Leber unterläuft.⁶¹

In unserer Untersuchung fanden wir eine im Median mehr als zweifach höhere tägliche hepatische Wachstumsrate bei Patienten, die sowohl eine PVE als auch eine Behandlung mit CD133+KMSZ bekamen, wenn mit Patienten, die nur eine PVE erhielten, verglichen wurde. Daraus resultierte eine Reduktion der Wartezeit auf eine Operation im Mittel um 18 Tage.⁶² Obwohl das links-laterale Volumen vor PVE in der Gruppe, die mit KMSZ und PVE behandelt wurde, im Median deutlich geringer war, als in der Gruppe, die nur mit PVE behandelt wurde, war der relative Zuwachs an Volumen der links-lateralen Anteile der Leber in der KMSZ-Gruppe fast doppelt so hoch.⁶³ Für beide Gruppen gilt, dass geringe Erhöhungen von routinemäßig durchgeführten Laborparametern (ASAT, ALAT, INR, Bilirubin) sich innerhalb von vier bis fünf Tagen nach der Prozedur auf die präinterventionellen Werte normalisierten, was darauf hinweist, dass kein nachhaltiger Effekt auf den Stoffwechsel oder die Syntheseleistung der Leber verbleibt.⁶⁴ Funktionelle Parameter wie Bilirubin im Serum und INR am siebten Tag zeigten eine qualitative Vergleichbarkeit des nach Stammzell-Zusatztherapie schneller proliferierenden Lebergewebes im Vergleich zur PVE-Standard-Interventionsgruppe. Die onkologische Sicherheit war bei dem heterogenen und zahlenmäßig begrenzten Patientenkollektiv nur eingeschränkt beurteilbar. Es zeigte sich aber zumindest in einer weiteren Auswertung der Ergebnisse in der multivariaten Analyse im Cox-Regressionsmodell nach Resektion ein Überlebensvorteil für präoperativ mit PVE konditionierte Patienten (mit und ohne Stammzelltherapie (n = 9 und n = 8) im Vergleich zu nicht

⁵⁹ Vgl. Hatch *et al.* (2002).

⁶⁰ Vgl. Fürst *et al.* (2007), Schulte am Esch *et al.* (2005) sowie Schulte am Esch *et al.* (2008).

⁶¹ Vgl. Fan *et al.* (2001).

⁶² Vgl. Fürst *et al.* (2007).

⁶³ Vgl. Fürst *et al.* (2007) sowie Schulte am Esch *et al.* (2005).

⁶⁴ Vgl. Fürst *et al.* (2007) sowie Schulte am Esch *et al.* (2005).

vorbehandelten Patienten (n = 18).⁶⁵ Dieser Vorteil war nach Post-HOC-Analyse insbesondere für Patienten mit zusätzlicher Stammzelltherapie am stärksten ausgeprägt.

Unsere Studie hat jedoch ihre Grenzen. Wir haben zum Beispiel bisher nicht zeigen können, welche Mechanismen dazu führen, dass es zu diesem Zuwachs an Lebervolumen kommt. Insbesondere können wir gegenwärtig nicht den Verbleib der injizierten KMSZ nachweisen. Auch wenn wir nachweisen konnten, dass die FLRV bei den Patienten, die mit CD133+-Zellen behandelt wurden, signifikant höher war ($p < 0,05$),⁶⁶ haben wir experimentell noch nicht nachgewiesen, ob und/oder wie dieser Effekt der Zellen vermittelt wird und *in vivo* zu einer verstärkten Leberregeneration führt. Die zur Zeit diskutierten Mechanismen der Stammzell-induzierten Leberregeneration beinhalten – wie zuvor erwähnt – Zellfusion, Stammzellkonversion zu Leberzellen als Transdifferenzierung ohne Fusion zum einen und Förderung der endogenen Leberregeneration durch die Stammzellen und deren parakrinen Mediatoren beziehungsweise durch direkte Zell-Zell-Kontakte zum anderen. Auch die Substitution intrahepatischer Stammzell- und Progenitor-Populationen ist denkbar.

Schlussfolgerung

Wir zeigen in dieser Studie das erste klinisch-therapeutische Konzept zur Förderung der Leberregeneration durch autologe KMSZ. Trotz der kleinen Fallzahl und der nicht randomisierten Kontrollgruppe weisen unsere Daten darauf hin, dass das Konzept der PVE mit portalvenöser CD133+-KMSZ-Applikation, im Gegensatz zur PVE alleine, das Potential birgt, die Proliferation des FLRV zur Vorbereitung auf eine erweiterte Leberresektion zu beschleunigen oder gar zu erhöhen. Das Verfahren scheint sicher und auch gut im klinischen Alltag durchführbar. CD133+-KMSZ könnten eine gute Ergänzung zur PVE bei Patienten mit sehr kleinem links-lateralen Lebervolumen, einem großen und schnell wachsenden Tumor und/oder verminderter Qualität des Leberparenchyms sein. Eine klinische Studie wird derzeit mit größeren Fallzahlen durchgeführt, um die Effektivität des Verfahrens unter prospektiven, kontrolliert-randomisierten Bedingungen zu überprüfen.

Dieses innovative Verfahren hat das Potential zur Verbesserung der chirurgischen Therapie von onkologischen Patienten, die eine ausgedehnte Leberteilektomie benötigen. Perspektivisch bietet es darüber hinaus aber auch klinische Behandlungsansätze zur Förderung der hepatischen Regeneration bei anderen akuten und chronischen Formen der Leberschädigung.

Literatur:

- ABDALLA, E. K., C. C. BARNETT, D. DOHERTY, S. A. CURLEY und J. N. VAUTHEY (2002). „Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization“, *Archives of Surgery* 137, 675–680; discussion 680–671.
- ALISON, M. R., R. POULSOM, R. JEFFERY, A. P. DHILLON, A. QUAGLIA, J. JACOB, M. NOVELLI, G. PRENTICE, J. WILLIAMSON und N. A. WRIGHT (2000). „Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells“, *Nature* 406, 257.

⁶⁵ Vgl. Schulte am Esch *et al.* (2008).

⁶⁶ Vgl. Fürst *et al.* (2007), Schulte am Esch *et al.* (2005) sowie Schulte am Esch *et al.* (2008).

- ALMEIDA-PORADA, G., C. D. PORADA, J. CHAMBERLAIN, A. TORABI und E. D. ZANJANI (2004). „Formation of human hepatocytes by human hematopoietic stem cells in sheep“, *Blood* 104, 2582–2590.
- BOZZETTI, F., L. GENNARI, E. REGALIA, P. BIGNAMI, F. MONTALTO, V. MAZZAFERRO und R. DOCI (1992). „Morbidity and mortality after surgical resection of liver tumors. Analysis of 229 cases“, *Hepatology* 39, 237–241.
- BRANCATISANO, R., A. ISLA und N. HABIB (1998). „Is radical hepatic surgery safe?“ *American Journal of Surgery* 175, 161–163.
- BROERING, D. C., C. HILLERT, G. KRUPSKI, L. FISCHER, L. MUELLER, E. G. ACHILLES, J. SCHULTE AM ESCH und X. ROGIERS (2002). „Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant“, *Journal of Gastrointestinal Surgery* 6, 905–913; discussion 913.
- BRULPORT, M., W. SCHORMANN, A. BAUER, M. HERMES, C. ELSNER, F. J. HAMMERSEN, W. BEERHEIDE, D. SPITKOVSKY, W. HARTIG, A. NUSSLER, L. C. HORN, J. EDELMANN, O. PELZ-ACKERMANN, J. PETERSEN, M. KAMPRAD, M. VON MACH, A. LUPP, H. ZULEWSKI und J. G. HENGSTLER (2007). „Fate of extrahepatic human stem and precursor cells after transplantation into mouse livers“, *Hepatology* 46, 861–870.
- CANTZ, T., A. D. SHARMA, A. JOCHHEIM-RICHTER, L. ARSENIJEV, C. KLEIN, M. P. MANNS und M. OTT (2004). „Reevaluation of bone marrow-derived cells as a source for hepatocyte regeneration“, *Cell Transplant* 13, 659–666.
- CROSBY, H. A., D. A. KELLY und A. J. STRAIN (2001). „Human hepatic stem-like cells isolated using c-kit or CD34 can differentiate into biliary epithelium“, *Gastroenterology* 120, 534–544.
- CUNNINGHAM, J. D., Y. FONG, C. SHRIVER, J. MELENDEZ, W. L. MARX und L. H. BLUMGART (1994). „One hundred consecutive hepatic resections. Blood loss, transfusion, and operative technique“, *Archives of Surgery* 129, 1050–1056.
- DALAKAS, E., P. N. NEWSOME, D. J. HARRISON und J. N. PLEVRIS (2005). „Hematopoietic stem cell trafficking in liver injury“, *The FASEB Journal* 19, 1225–1231.
- DE SILVESTRO, G., M. VICARIOTO, C. DONADEL, M. MENEGAZZO, P. MARSON und A. CORSINI (2004). „Mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells following liver resection surgery“, *Hepatology* 51, 805–810.
- DI BONZO L. Valfrè, I. FERRERO, C. CRAVANZOLA, K. MARESCHI, D. RUSTICHELL, E. NOVO, F. SANAVIO, S. CANNITO, E. ZAMARA, M. BERTERO, A. DAVIT, S. FRANCICA, F. NOVELLI, S. COLOMBATTO, F. FAGIOLI und M. PAROLA (2008). „Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential“. *Gut* 57(2). 223–231.
- DUNCAN, J. R., M. E. HICKS, S. R. CAI, E. M. BRUNT und K. P. PONDER (1999). „Embolization of portal vein branches induces hepatocyte replication in swine: a potential step in hepatic gene therapy“, *Radiology* 210, 467–477.
- FAN, T. X., H. HISHA, T. N. JIN, C. Z. YU, Z. X. LIAN, S. B. GUO, Y. Z. CUI, B. FENG, G. X. YANG, Q. LI und S. IKEHARA (2001). „Successful allogeneic bone marrow transplantation (BMT) by injection of bone marrow cells via portal vein: stromal cells as BMT-facilitating cells“, *Stem Cells* 19, 144–150.
- FAUSTO, N. (2000). „Liver regeneration“, *Journal of Hepatology* 32, 19–31.
- FAUSTO, N. und J. S. CAMPBELL (2003). „The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation“, *Mechanisms of Development* 120, 117–130.
- FAUSTO, N., J. S. CAMPBELL und K. J. RIEHLE (2006). „Liver regeneration“, *Hepatology* 43, 45–53.
- FIEGEL, H. C., C. LANGE, U. KNESER, W. LAMBRECHT, A. R. ZANDER, X. ROGIERS und D. KLUTH (2006). „Fetal and adult liver stem cells for liver regeneration and tissue engineering“, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 10, 577–587.

- FORBES, S., P. VIG, R. POULSOM, H. THOMAS und M. ALISON (2002). „Hepatic stem cells“, *Journal of Pathology* 197, 510–518.
- FORBES, S. J. (2008). „Stem cell therapy for chronic liver disease – choosing the right tools for the job“, *Gut* 57, 153–155.
- FÜRST, G., J. SCHULTE AM ESCH, L. W. POLL, S. B. HOSCH, L. B. FRITZ, M. KLEIN, E. GODEHARDT, A. KRIEG, B. WECKER, V. STOLDT, M. STOCKSCHLADER, C. F. EISENBERGER, U. MODDER und W. T. KNOEFEL (2007). „Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience“, *Radiology* 243, 171–179.
- FUJII, H., T. HIROSE, S. OE, K. YASUCHIKA, H. AZUMA, T. FUJIKAWA, M. NAGAO und Y. YAMAOKA (2002). „Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice“, *Journal of Hepatology* 36, 653–659.
- GEHLING, U. M., M. WILLEMS, M. DANDRI, J. PETERSEN, M. BERNA, M. THILL, T. WULF, L. MULLER, J. M. POLLOK, K. SCHLAGNER, C. FALTZ, D. K. HOSSFELD und X. ROGIERS (2005). „Partial hepatectomy induces mobilization of a unique population of haematopoietic progenitor cells in human healthy liver donors“, *Journal of Hepatology* 43, 845–853.
- GHOZSIZAD, A., H. M. KLEIN, A. BOROWSKI, V. STOLDT, N. FEIFEL, T. VOELKEL, Ch. PIECHACZEK, E. BURCHARDT, M. STOCKSCHLADER und E. GAMS (2004). „Intraoperative isolation and processing of BM-derived stem cells“, *Cytotherapy* 6, 523–526.
- GHOZSIZAD, A., A. RUHPARWAR, R. MARKTANNER, A. BOROWSKI, M. R. MOHAMMAD HASANI, L. POLL, I. VSHIVKOV, V. STOLDT, T. VOELKEL, C. PIECHACZEK, E. R. BURCHARDT, M. STOCKSCHLAEDER, C. SUCKER, E. GAMS und H. M. KLEIN (2006). „Autologous transplantation of CD133+ BM-derived stem cells as a therapeutic option for dilatative cardiomyopathy“, *Cytotherapy* 8, 308–310.
- GORDON, G. J., W. B. COLEMAN, D. C. HIXSON und J. W. GRISHAM (2000). „Liver regeneration in rats with retrorsine-induced hepatocellular injury proceeds through a novel cellular response“, *American Journal of Pathology* 156, 607–619.
- GROMPE, M. (2003). „The role of bone marrow stem cells in liver regeneration“, *Seminars in Liver Disease* 23, 363–372.
- HATCH, H. M., D. ZHENG, M. L. JORGENSEN und B. E. PETERSEN (2002). „SDF-1alpha/CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the injured liver of rats“, *Cloning Stem Cells* 4, 339–351.
- HEMMING, A. W., A. I. REED, R. J. HOWARD, S. FUJITA, S. N. HOCHWALD, J. G. CARIDI, I. F. HAWKINS und J. N. VAUTHEY (2003). „Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy“, *Annals of Surgery* 237, 686–691; discussion 691–683.
- HOULIHAN, D. D. und P. N. NEWSOME (2008). „Critical review of clinical trials of bone marrow stem cells in liver disease“, *Gastroenterology* 135, 438–450.
- IWATSUKI, S. und T. E. STARZL (1988). „Personal experience with 411 hepatic resections“, *Annals of Surgery* 208, 421–434.
- JANG, Y. Y., M. I. COLLECTOR, S. B. BAYLIN, A. M. DIEHL und S. J. SHARKIS (2004). „Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion“, *Nature Cell Biology* 6, 532–539.
- KLEIN, H. M., A. GHOSZSIZAD, A. BOROWSKI, A. SALEH, J. DRAGANOV, L. POLL, V. STOLDT, N. FEIFEL, C. PIECHARCZEK, E. R. BURCHARDT, M. STOCKSCHLADER und E. GAMS (2004). „Autologous bone marrow-derived stem cell therapy in combination with TMLR. A novel therapeutic option for endstage coronary heart disease: report on 2 cases“, *Heart Surgery Forum* 7, E416–419.
- KNIGHT, B., V. B. MATTHEWS, J. K. OLYNYK und G. C. YEOH (2005). „Jekyll and Hyde: evolving perspectives on the function and potential of the adult liver progenitor (oval) cell“, *Bioessays* 27, 1192–1202.

- KOLLET, O., S. SHIVTIEL, Y. Q. CHEN, J. SURIAWINATA, S. N. THUNG, M. D. DABEVA, J. KAHN, A. SPIEGEL, A. DAR, S. SAMIRA, P. GOICHBURG, A. KALINKOVICH, F. ARENZANA-SEISDEDOS, A. NAGLER, I. HARDAN, M. REVEL, D. A. SHAFRITZ und T. LAPIDOT (2003). „HGF, SDF-1, and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34+ stem cell recruitment to the liver“, *Journal of Clinical Investigation* 112, 160–169.
- KRIEG, A., J. SCHULTE AM ESCH, 2nd, M. SCHMELZLE, R. Y. TUSTAS, A.b.A. EL-KARMI, Stefan B. HOSCH, Wolfram T. KNOEFEL. (2006). „Stem Cell Factor (SCF) levels do increase in patients subsequent to hepatectomy with the extend of parenchymal loss“, *Transplantation Proceedings* 38, 3556–3558.
- KUBOTA, K., M. MAKUUCHI, K. KUSAKA, T. KOBAYASHI, K. MIKI, K. HASEGAWA, Y. HARIHARA und T. TAKAYAMA (1997). „Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors“, *Hepatology* 26, 1176–1181.
- KUO, T. K., S. P. HUNG, C. H. CHUANG, C. T. CHEN, Y. R. SHIH, S. C. FANG, V. W. YANG und O. K. LEE (2008). „Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells“, *Gastroenterology* 134, 2111–2121, e2111–2113.
- KUWAHARA R., KOFMAN A.V., LANDIS C.S., SWENSON E.S., BARENSWAARD E., THEISE N.D.(2008). „The hepatic stem cell niche: identification by label-retaining cell assay“, *Hepatology* 47, 1994–2002.
- LAGASSE, E., H. CONNORS, M. AL-DHALIMY, M. REITSMA, M. DOHSE, L. OSBORNE, X. WANG, M. FINEGOLD, I. L. WEISSMAN und M. GRÖMPE (2000). „Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo“, *Nature Medicine* 6, 1229–1234.
- LANGE, C., P. BASSLER, M. V. LIOZNOV, H. BRUNS, D. KLUTH, A. R. ZANDER und H. C. FIEGEL (2005). „Hepatocytic gene expression in cultured rat mesenchymal stem cells“, *Transplantation Proceedings* 37, 276–279.
- MADOFF, D. C., M. E. HICKS, J. N. VAUTHEY, C. CHARNSANGAVEJ, F. A. MORELLO, Jr., K. AHRAR, M. J. WALLACE und S. GUPTA (2002). „Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations“, *Radiographics* 22, 1063–1076.
- MICHALOPOULOS, G. K. (2007). „Liver regeneration“, *Journal of Cellular Physiology* 213, 286–300.
- MIYAZAKI, M., I. AKIYAMA, M. SAKAGUCHI, E. NAKASHIMA, M. OKADA, K. KATAOKA und N. H. HUH (2002). „Improved conditions to induce hepatocytes from rat bone marrow cells in culture“, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 298, 24–30.
- NAGASUE, N., H. YUKAYA, Y. OGAWA, H. KOHNO und T. NAKAMURA (1987). „Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis“, *Annals of Surgery* 206, 30–39.
- OH, S. H., R. P. WITEK, S. H. BAE, D. ZHENG, Y. JUNG, A. C. PISCAGLIA und B. E. PETERSEN (2007). „Bone marrow-derived hepatic oval cells differentiate into hepatocytes in 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy-induced liver regeneration“, *Gastroenterology* 132, 1077–1087.
- OKUMOTO, K., T. SAITO, H. HAGA, E. HATTORI, R. ISHII, T. KARASAWA, A. SUZUKI, K. MISAWA, M. SANJO, J. I. ITO, K. SUGAHARA, K. SAITO, H. TOGASHI und S. KAWATA (2006). „Characteristics of rat bone marrow cells differentiated into a liver cell lineage and dynamics of the transplanted cells in the injured liver“, *Journal of Gastroenterology* 41, 62–69.
- PETERSEN, B. E., W. C. BOWEN, K. D. PATRENE, W. M. MARS, A. K. SULLIVAN, N. MURASE, S. S. BOGGS, J. S. GREENBERGER und J. P. GOFF (1999). „Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells“, *Science* 284, 1168–1170.
- RATAJCZAK, M. Z., M. KUCIA, R. RECA, M. MAJKA, A. JANOWSKA-WIECZOREK und J. RATAJCZAK (2004). „Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells ‘hide out’ in the bone marrow“, *Leukemia* 18, 29–40.

- ROSKAMS, T. A., N. D. THEISE, C. BALABAUD, G. BHAGAT, P. S. BHATHAL, P. BIOULAC-SAGE, E. M. BRUNT, J. M. CRAWFORD, H. A. CROSBY, V. DESMET, M. J. FINEGOLD, S. A. GELLER, A. S. GOUW, P. HYTIROGLOU, A. S. KNISELY, M. KOJIRO, J. H. LEFKOWITZ, Y. NAKANUMA, J. K. OLYNYK, Y. N. PARK, B. PORTMANN, R. SAXENA, P. J. SCHEUER, A. J. STRAIN, S. N. THUNG, I. R. WANLESS und A. B. WEST (2004). „Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers“, *Hepatology* 39, 1739–1745.
- SALAMA, H., A. R. ZEKRI, A. A. BAHNASSY, E. MEDHAT, H. A. HALIM, O. S. AHMED, G. MOHAMED, S. A. AL ALIM und G. M. SHERIF (2010). „Autologous CD34+ and CD133+ stem cells transplantation in patients with end stage liver disease“, *World Journal of Gastroenterology* 16, 5297–5305.
- SATO, Y., H. ARAKI, J. KATO, K. NAKAMURA, Y. KAWANO, M. KOBUNE, T. SATO, K. MIYANISHI, T. TAKAYAMA, M. TAKAHASHI, R. TAKIMOTO, S. IYAMA, T. MATSUNAGA, S. OHTANI, A. MATSUURA, H. HAMADA und Y. NIITSU (2005). „Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion“, *Blood* 106, 756–763.
- SAWITZA, I., C. KORDES, S. REISTER und D. HÄUSSINGER (2009). „The niche of stellate cells within rat liver“, *Hepatology* 50, 1617–1624.
- SCHINDL, M. J., D. N. REDHEAD, K. C. FEARON, O. J. GARDEN und S. J. WIGMORE (2005). „The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection“, *Gut* 54, 289–296.
- SCHULTE AM ESCH, J., 2nd, W. T. KNOEFEL, M. KLEIN, A. GHODSIZAD, G. FUERST, L. W. POLL, C. PIECHACZEK, E. R. BURCHARDT, N. FEIFEL, V. STOLDT, M. STOCKSCHLADER, N. STOECKLEIN, R. Y. TUSTAS, C. F. EISENBERGER, M. PEIPER, HÄUSSINGER, D. und S. B. HOSCH (2005). „Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration“, *Stem Cells* 23, 463–470.
- SCHULTE AM ESCH, J., M. SCHMELZLE, S. TOPP, R. Y. TUSTAS, A. KRIEG, A. ALEXANDER, M. KLEIN, G. FÜRST und W. T. KNOEFEL (2008). „Ergebnisse nach erweiterter Rechtsresektion der Leber – Einfluss präoperativer portalvenöser Embolisation mit und ohne CD133+ Stammzell-Therapie (Outcome of extended right hepatic resection – the role of pre-operative portal venous embolisation with and without CD133+ bone marrow therapy; german)“, *Presented on the 125th annual meeting of the German Society of Surgery* A9670.
- SCHULTE AM ESCH, J., M. SCHMELZLE, A. ALEXANDER, M. RALEMSKA, G. FÜRST, D. BLONDIN, R. Y. TUSTAS, A. KRIEG, M. KLEIN, I. BRUNS, R. HAAS, C. F. EISENBERGER, S. A. TOPP, S. B. HOSCH und W. T. KNOEFEL (2009). „Partial Hepatectomy is paralleled by peripheral, resection-volume depending mobilisation of CD133+ stem cells“, *Chirurgisches Forum* 38, 191–193.
- STAMM, C., B. WESTPHAL, H. D. KLEINE, M. PETZSCH, C. KITTNER, H. KLINGE, C. SCHUMICHEN, C. A. NIENABER, M. FREUND und G. STEINHOFF (2003). „Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration“, *Lancet* 361, 45–46.
- TANG, L. J., Y. GAO, Z. ZHANG, H. LI und Y. Q. SHAN (2005). „[Human bone marrow multipotent adult progenitor cells differentiate into hepatocyte-like cells with hepatocyte growth factor plus fibroblast growth factor-4 in vitro]“, *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 13, 652–655.
- THEISE, N. D. (2003). „Liver stem cells: the fall and rise of tissue biology“, *Hepatology* 38, 804–806.
- THORGEIRSSON, S. S. und J. W. GRISHAM (2006). „Hematopoietic cells as hepatocyte stem cells: a critical review of the evidence“, *Hepatology* 43, 2–8.
- TRUANT, S., O. OBERLIN, G. SERGENT, G. LEBUFFE, L. GAMBIEZ, O. ERNST und F. R. PRUVOT (2007). „Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver“, *Journal of the American Collage of Surgeons* 204, 22–33.

- VAUTHEY, J. N., H. U. BAER, T. GUASTELLA und L. H. BLUMGART (1993). „Comparison of outcome between extended and nonextended liver resections for neoplasms“, *Surgery* 114, 968–975.
- WALKUP, M. H. und D. A. GERBER (2006). „Hepatic stem cells: in search of“, *Stem Cells* 24, 1833–1840.
- WANG, J., J. B. CLARK, G. S. RHEE, J. H. FAIR, L. M. REID und D. A. GERBER (2003a). „Proliferation and hepatic differentiation of adult-derived progenitor cells“, *Cells Tissues Organs* 173, 193–203.
- WANG, X., S. GE, G. MCNAMARA, Q. L. HAO, G. M. CROOKS und J. A. NOLTA (2003b). „Albumin-expressing hepatocyte-like cells develop in the livers of immune-deficient mice that received transplants of highly purified human hematopoietic stem cells“, *Blood* 101, 4201–4208.
- ZHANG, Y., X. F. BAI und C. X. HUANG (2003). „Hepatic stem cells: existence and origin“, *World Journal of Gastroenterology* 9, 201–204.

ISBN 978-3-940671-71-4



9 783940 671714