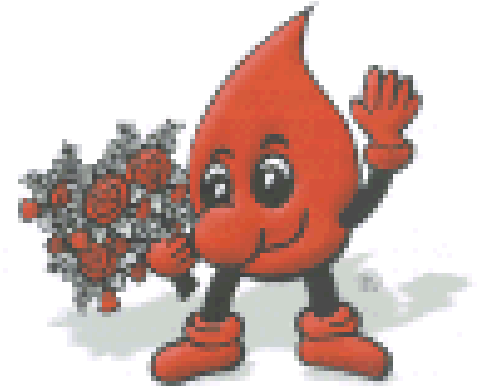




# ***Seminar - der Künstliche Mensch***



## ***Künstliches Blut***

***Marco Kranz & Marian Sliwa***



# ***Künstliches Blut***

## Der Plan des Vortrags:

- Das Blut ist ein flüssiges Organ
- Funktion
- Blut unter dem Mikroskop
- Hämoglobin
- Warum ist Blut so wichtig?
- Künstliche Blut – Was ist das?!
- Alternative Sauerstoffträger
- Hämoglobinbasierende Ersatzstoffe
- Synthetische Ersatzstoffe
- Methoden der Stabilisierung
- Stand der Entwicklung
- Blutdoping
- Künstliche Thrombozyten



# ***Das Blut ist ein flüssiges Organ***

- Unterstützung des *Herz-Kreislauf-Systems* die Funktionalität der restlichen Körpergewebe über vielfältige Transport- und Verknüpfungsfunktionen gewährleistet.
- Blut wird vornehmlich durch mechanische Tätigkeit des Herzmuskels in einem Kreislaufsystem durch die Blutgefäße des Körpers gepumpt.
- Das Gefäßsystem des menschlichen Körpers enthält ca. 5 - 6 Liter Blut.

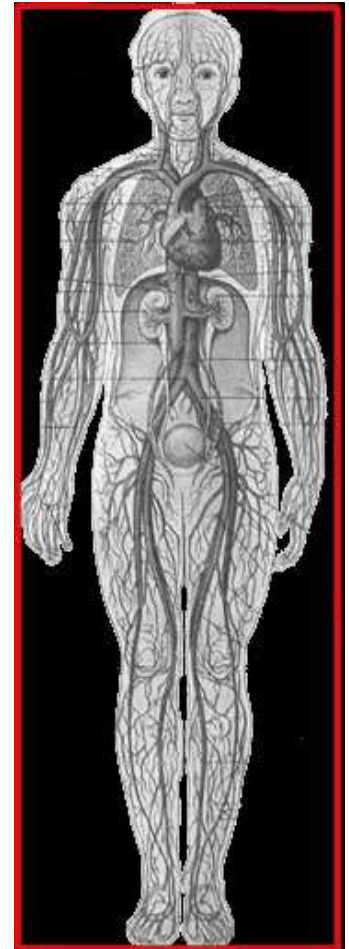


*Bild 1.  
Das Herz*



# ***Funktion***

- **Transport:** Sauerstoff, Endprodukte des Stoffwechsels, Hormone und andere Agentien.
- **Regulation:** Wasserhaushalt, Elektrolythaushalt, Thermoregulation, pH-Wert.
- **Schutz:** Abwehrfunktion durch Phagozyten und Antikörper,  
Blutgerinnung und Fibrinolyse.
- **Stützwirkung:** Flüssigkeitsdruck



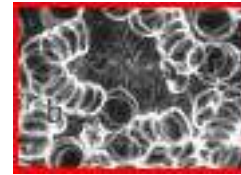
*Bild 2.*  
Das Kreislaufsystem



# ***Blut unter dem Mikroskop***

## **1. Flüssige Plasma (ca. 50% - 55 %)**

- 90% H<sub>2</sub>O
- 2% Zucker und Salze
- 8% Proteine



*Bild 3.*  
*Das Plasma*

## **2. Zelluläre Bestandteile (ca. 45% - 50%)**

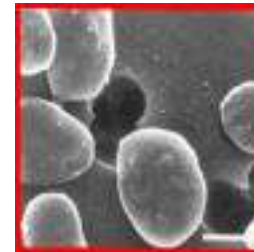
- Erythrozyten, 5 Mio/ $\mu$ l - „rote Blutkörperchen“
- Leukozyten, 5.000/ $\mu$ l - „weiße Blutkörperchen“
- Thrombozyten, 200.000/ $\mu$ l - „Blutplättchen“



*Bild 4.*  
*Erythrozyten*



*Bild 5.*  
*Leukozyten*



*Bild 6.*  
*Thrombozyten*

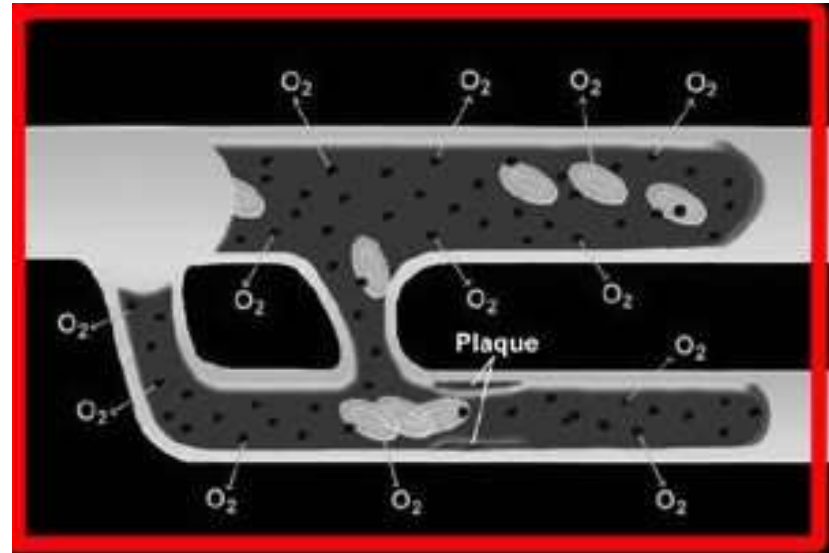


# Hämoglobin

***Es ermöglicht den Sauerstoff-Transport im Körper !***



*Bild 7.*  
3-dimensionale Struktur des Hämoglobins



*Bild 8.*  
Sauerstoff Transport



# ***Warum ist Blut so wichtig?***

Viele Krankheiten lassen sich aus bestimmten Veränderungen der Blutbestandteile im Blutbild erkennen und in ihrem Schweregrad einordnen, weshalb das Blut die am häufigsten untersuchte Körperflüssigkeit in der Labormedizin ist.

## **Krankheit:**

- Hämophilie
- Leukämie
- Anämie
- Thalassämie
- AIDS

***Problem: Bei allen Chemotherapien müssen meist Bluttransfusionen durchgeführt werden!!!***



*Bild 9.  
Die Operation*



# ***Künstliches Blut – Was ist das?!***

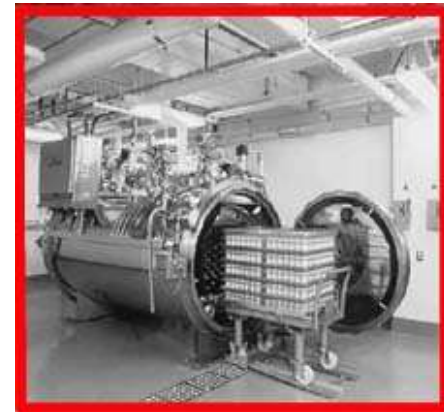
*„To begin, it should be clarified that the term “artificial blood” is really a misnomer. The complexity of blood is far too great to allow for absolute duplication in a laboratory.”*

*Lesley Kresie , 2001*

Artificial blood: an update on current red cell and platelet substitutes



*Bild 10. 11.  
Die Fertigung des Bluts*







# ***Alternative Sauerstoffträger***

## **Eine Alternative zu Roten Blutkörperchen:**

Die größte Bedeutung bei der Entwicklung künstlicher Blutbestandteile fällt den alternativen Sauerstoffträgern zu.

## **Bei alternativen Sauerstoffträgern unterscheidet man zwischen zwei verschiedenen Gruppen:**

### **1. Hämoglobinbasierende Ersatzstoffe (HBOCs)**

1.1 menschliches Hämoglobin

1.2 tierisches Hämoglobin

1.3 gentechnisch modifiziertes Hämoglobin

### **2. Synthetische Ersatzstoffe (PFCEs)**



# ***Hämoglobinbasierende Ersatzstoffe***

## **1.1 menschliches Hämoglobin**

Menschliches Hämoglobin für die Verwendung in Blutersatzstoffen wird hauptsächlich aus abgelaufenen Blutspenden gewonnen.

### **Vorteile:**

- ist an die Bedürfnisse des menschlichen Körpers angepasst

### **Nachteile:**

- Steht nur in begrenzter Menge zur Verfügung
- Birgt das Risiko von Krankheitsübertragungen



# ***Hämoglobinbasierende Ersatzstoffe***

## **1.2 Tierisches Hämoglobin**

Wird momentan hauptsächlich aus Rinderblut gewonnen. Es gibt jedoch seit kurzem auch Versuche mit extrazellulärem Hämoglobin aus Anneliden (Meereswürmern).

### **Vorteile:**

- Ist in großen Mengen verfügbar

### **Nachteile:**

- Birgt das Risiko der Übertragung tierischer Krankheitserreger auf den Menschen



*Bild 12.*

*Die Kuh*

## **1.3 Gentechnisch modifiziertes Hämoglobin (Recombinant Hemoglobin)**

Es wurden erste Versuche durchgeführt, mit Hilfe von modifizierten Bakterienstämmen wie E.Coli oder Hefe gentechnisch verändertes Hämoglobin zu erzeugen.

### **Vorteil:**

- Eigenschaften lassen sich fast nach Belieben verändern



# Synthetische Ersatzstoffe

## 2. Die synthetische Alternative:

Seit den sechziger Jahren wird an einer Möglichkeit gearbeitet, die von Hämoglobin komplett unabhängig ist, den so genannten *PFCEs* (*Perfluorcarbon emulsions*).

### Vorteile:

- Bessere chemische Eigenschaften (höherer O<sup>2</sup>-Transport, bessere O<sup>2</sup>-Abgabe)
- Vergleichsweise einfache Herstellung und Lagerung
- Wesentlich längere Haltbarkeit (bis zu 2 Jahre)
- Keine Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern

### Nachteile:

- Sind nicht wasserlöslich, müssen daher als Emulsion verabreicht werden
- Sie weisen eine Reihe von Nebenwirkungen auf und sind vom Körper nicht ohne weiteres abbaubar

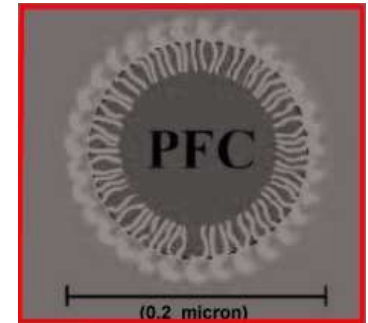


Bild 13.  
PFC



# ***Hämoglobinbasierende Ersatzstoffe***

## **Unbehandeltes Hämoglobin ist keine Lösung:**

Direkte Zufuhr von Hämoglobin in den Blutkreislauf führt zu Problemen.

### **Auftretende Probleme:**

- Hämoglobinmoleküle werden aufgrund zu geringer Größe zu schnell ausgeschieden.
- Molekülstruktur zerfällt.
- Sauerstofftransportfähigkeit sinkt.
- Zerfallsprodukte des Hämoglobins haben toxische Wirkung.

Mit der Zeit wurden unterschiedliche Methoden entwickelt, um das Hämoglobin vor Zerfall und frühzeitigem Abbau zu schützen.



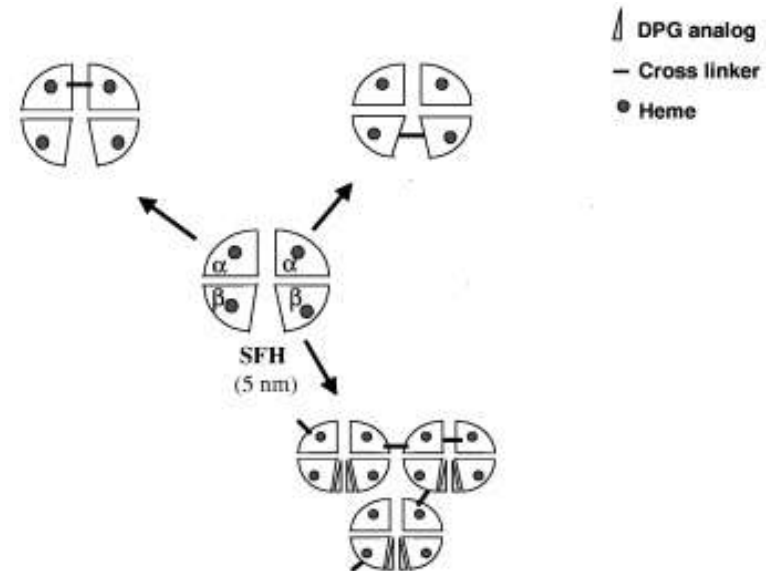
# Methoden der Stabilisierung

## Intramolecular cross-linking:

Um die Tetramerstruktur des Hämoglobins zu verstärken, wird jeweils zwischen zwei Dimeren des Moleküls eine ‚Brücke‘ aus Zuckermolekülen erzeugt.

## Polymerisation / Intermolecular cross-linking:

Durch den Einsatz sog. Dialdehyde ist es möglich, mehrere Hb-Moleküle miteinander zu verbinden. Dadurch nimmt die Größe der Moleküle um das 5- bis 10-fache zu, was dazu führt, dass sie wesentlich länger im Blutkreislauf verbleiben.





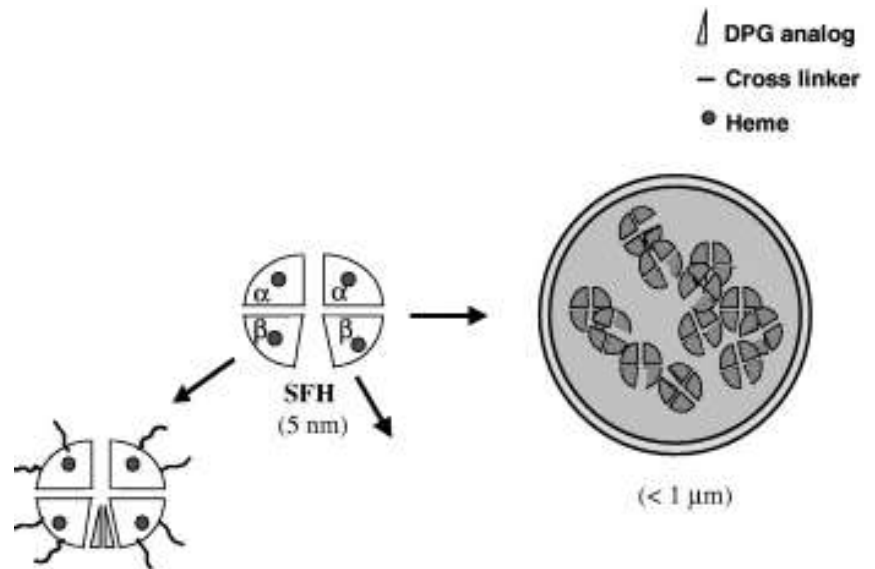
# Hämoglobinbasierende Ersatzstoffe

## Encapsulation:

Durch Kapselung von Hb wird versucht, eine Art künstliche Rote Blutkörperchen zu erzeugen, jedoch ohne die negative Eigenschaft der Blutgruppenantigene. Dabei wird eine größere Menge von Hb-Molekülen in eine Polymermembran eingeschlossen.

## Conjugation / Surface modification:

Als Conjugation bezeichnet man das Anbinden biokompatibler Polymere an Hb-Moleküle. Dabei werden die Moleküle ebenfalls deutlich vergrößert.





# ***Stand der Entwicklung***

## **Stand der Entwicklung alternativer Sauerstoffträger:**

Obwohl schon seit Jahrzehnten an der Entwicklung alternativer Sauerstoffträger gearbeitet wird, haben es erst wenige Mittel bis zur Marktreife gebracht.

### **Auf menschlichem Hämoglobin basierende Mittel:**

#### **Hemospan:**

Technologie:

*surface modification*

Stand der Entwicklung:

2004: Erfolgreiche klinische Tests an 90 Patienten in Schweden, hauptsächlich in der Notfallmedizin und bei Operationen.

#### **PolyHeme:**

Technologie:

*polymerization*

Stand der Entwicklung:

Als bisher einziges Mittel in der außerklinischen Testphase (ambulante Versorgung bei Notfällen) in den USA.



*Bild 14.*

*Die Operation*





# ***Stand der Entwicklung***

## **Auf tierischem Hämoglobin basierende Mittel:**

### **Hemopure:**

Technologie:

*cross-linking, polymerization*

Stand der Entwicklung:

2001 Zulassung in Südafrika für den Einsatz bei Operationen.

Seit 2002 läuft das Zulassungsverfahren für verschiedene Einsatzgebiete in den USA und der EU.

### **(Oxyglobin):**

Mittel zur Behandlung von Anämie bei Hunden



Bild 15.  
Oxygent

## **Mittel auf Perfluorcarbonbasis:**

### **Oxygent:**

Stand der Entwicklung: Es wurden bisher 20 Studien an rund 1500 Patienten durchgeführt, darunter eine Phase III Studie zum Einsatz in der Chirurgie in der EU.



# ***Blutdoping***

## **In falschen Händen:**

Die rasche Entwicklung im Bereich künstlicher Sauerstoffträger hat scheinbar auch an anderen Stellen Interesse geweckt.

## **Radsport:**

So gab es bereits wiederholt Vermutungen über Blutdoping mit **Hemassist** und **Oxyglobin** bei großen Radsportveranstaltungen wie dem Giro d'Italia und der Tour de France.

## **Olympia 2004:**

Pünktlich zu den Olympischen Sommerspielen 2004 kündigte dann auch Dick Pound, Vorsitzender der Welt-Antidoping-Agentur, neue Testverfahren an, die unter anderem auch die Möglichkeit der Feststellung von Sauerstoffträgern wie **Hemopure** beinhalten sollten.



*Bild 16.  
Der Sportler*



# ***Künstliche Thrombozyten***

## **Künstliche Blutplättchen (Thrombozyten):**

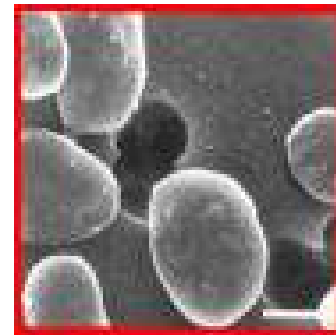
Obwohl schon seit 1950 in diesem Bereich geforscht wird, gibt es bis heute noch keine Marktreifen Medikamente.

## **Anwendungsmöglichkeiten:**

bei krankheitsbedingtem Mangel an körpereigenen Thrombozyten (vor allem während einer Chemotherapie).

## **Lösungsansätze:**

- Infusible platelet membranes
- Thrombospheres
- Lyophilized human platelets



*Bild 17.  
Thrombozyten*



**Vielen Dank!**