

*Kryotechnologie treibt die personalisierte Medizin voran*

# FROSTIGE ARCHIVE

In Biobanken ruht die Medizinforschung der Zukunft: Die verborgenen Informationen in Gewebe-, Tumor- oder Stammzellen sollen eine genauere Diagnose von Krankheiten ermöglichen – und individuelle Therapien. Diese Zellen müssen so aufbewahrt werden, dass sie sich mehrfach für unterschiedliche Analysen nutzen lassen: Linde bietet die erforderliche Kryotechnologie für die gesamte Kühlkette, damit die Proben auch einen jahrzehntelangen Kälteschlaf unbeschadet überstehen.

In den Bibliotheken vieler Wissenschaftler ist es eisig kalt: Millionenfach lagern menschliche Zellen in so genannten Biobanken. Blutproben, Stammzellen und Tumorgewebe warten bei einer Temperatur von minus 196 Grad Celsius im frostigen Schlaf auf ihren Einsatz. Das organische Material lässt sich tiefgefroren über Jahrzehnte aufbewahren und steht der Nachwelt dann als vitale Bioressource wieder zur Verfügung. Denn obwohl die Zellen im frostigen Tiefschlaf liegen, leben sie weiter – und können so nach dem Auftauen helfen, Krankheiten zu erforschen oder Verbrechen aufzuklären. Denn die Zellen speichern wichtige Informationen. Wissenschaftler können beispielsweise anhand von Gewebeproben verschiedene Krankheitsstadien verfolgen, Untersuchungsbefunde zuordnen oder auch Therapien entwickeln.

Möglich macht das die Kryolagerung – abgeleitet von dem griechischen Wort „kryos“ für „kalt“. Seit der Mitte des letzten Jahrhunderts befassen sich Forscher intensiv damit, wie organische Materialien auf extrem niedrige Temperaturen reagieren. Bei kryokonservierten Zellen kommen sämtliche Stoffwechselfprozesse in ihrem Innern zum Erliegen: Für die Dauer der Unterkühlung altern, wachsen und teilen sie sich nicht mehr. Die Zellaktivität ist auf dem absoluten Nullpunkt. Voraussetzung: Konstante Eiseskälte über die gesamte Speicherzeit der Zell-Konserven. „Kryokonservierung ist ohne zuverlässige und exakt dosierte Kälte nicht möglich“, erklärt Peter Mawle, Global Business Manager für Kryolagerung bei Linde. Die notwendige Kälte von beispielsweise minus 196 Grad Celsius liefert flüssiger Stickstoff. „Auf diesem Gebiet hat Linde umfangreiches Know-how zu bie-

ten“, erklärt Mawle. Und das könnte vor allem bei der so genannten personalisierten Medizin von großer Bedeutung sein. Den eisigen Bio-Datenbanken kommt dabei eine wichtige Rolle zu: Aus der Kombination des genetischen Profils der Kranken, detaillierten tiefgefrorenen Gewebeproben und -analysen sowie gespeicherten Biodaten entsteht ein individuelles Krankheitsbild – aus dem sich dann eine individuelle Therapie ableiten lässt. Denn Krebs ist nicht gleich Krebs: Jede Tumorerkrankung hat ihren ganz eigenen Werdegang.


Dank der Kryoforschung nutzen Ärzte heute weltweit Gewebeproben von Patienten zur Diagnose und Therapie: Tiefgefrorene Knochenmarkstammzellen ermöglichen, Leukämie zu bekämpfen.

Spenderherzklappen können noch Jahre, nachdem sie eingefroren wurden, Menschenleben retten. Samenbanken gibt es längst. Und auch Eizellen und Eierstockgewebe legen Reproduktionsmediziner inzwischen auf Eis. Eines der größten Erfolgsbeispiele der Kryotechnologie auf dem Gebiet der Fortpflanzungsmedizin gelang bereits 2004 in Louvain, Belgien: Die Geburt eines Kindes,

das aus zuvor tiefgefrorenem Eierstockgewebe entstanden ist. Das gibt Frauen Hoffnung, die beispielsweise wegen einer Krebsbehandlung eine Chemotherapie erhalten müssen, die ihre Eizellen schädigt. So können sie sich dennoch ihren Kinderwunsch erfüllen. An diesen und weiteren medizinischen Fortschritten arbeiten weltweit vor allem Universitäten und Forschungsinstitutionen.

Aber: „Der Umgang mit biologischen Proben ist nicht einfach, weil das Material extrem sensibel ist. Die Kryotechnik erlaubt, dass sie unbeschadet transportiert werden können – und ihre





*Schatztruhe im Tiefkühlager:  
Biobanken archivieren Gewebeproben.  
Die gefrorenen Zellen können noch  
Jahrzehnte später eine wichtige Rolle  
für die Medizinforschung spielen.*

Qualität behalten“, sagt Shivan Ahamparam, Marktsegmentleiterin Chemie und Energie bei Linde. Linde stattet Kryobanken rund um den Globus nicht nur mit Flüssigstickstoff aus und liefert das komplette Spektrum von großen Probenlagern bis hin zu kleinen Transportbehältern. Die Kälteexperten planen auf Wunsch auch komplette Anlagen mit speziell ausgestatteten Gefriertruhen, die an automatische Nachfüllanlagen für Flüssigstickstoff angeschlossen sind. Mithilfe seiner Biobank im holländischen Hedel bietet Linde Unikliniken, Blutbanken, biomedizinischen und pharmazeutischen Unternehmen in Belgien und den Niederlanden den kompletten Katalog an Kryoleistungen an. „Das reicht vom gesicherten Transport über die materialgerechte Lagerung bis hin zur Überwachung rund um die Uhr“, sagt Will Kremers, Kaufmännischer Projektleiter Hospital-/Cryocare bei Linde Healthcare Benelux.

„Gewebe- und Biomaterialien reisen beispielsweise in speziellen Tieftemperaturcontainern“, erklärt Mawle. In den ständig kontrollierten Lagern der Kryobanken wartet das gefrostete Material dann sicher gekühlt. Neueste Technik und geschultes Personal sorgen dafür, dass die biologischen Schätze permanent innerhalb der vorgeschriebenen Temperatur bleiben, Stickstoff automatisch nachgefüllt wird und sich der Weg jeder Probe vom Einfrieren bis zur Entnahme stets genau zurückverfolgen lässt. Angesichts der gestiegenen

## EXAKT DOSIERTE KÄLTE FÜR SENSIBLE GEWEBEPROBEN.

Bedeutung von Biobanken – die zudem international vernetzt sind – ist es wichtiger denn je, dass sie weltweit denselben hohen Qualitätsstandards folgen. Nur so lässt sich ein reibungsloser Austausch mit Wissenschaftlern, Industrie und Krankenhäusern gewährleisten. „Deshalb bietet es sich für Betreiber der Biobanken an, ihre Archive vor Ort von einem Kryospezialisten betreuen zu lassen“, erklärt Linde-Expertin Ahamparam. Das garantiert, dass die wertvollen Proben nicht vorzeitig aus dem Kälteschlaf geweckt werden. Linde stellt auch biologische Lagerbehälter bereit, die Flüssigstickstoff in der Gasphase nutzen. Durch die kalte Dampfatmosfera werden die Proben gleichmäßig gekühlt, sie sind leichter zu handhaben, und auch das

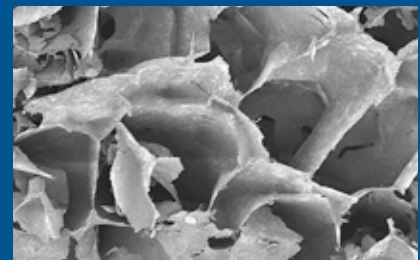
Risiko von Kreuzkontaminationen reduziert sich. Das so genannte „DryStore®“-Kältesystem ist eine weitere Aufbewahrungsoption, das beispielsweise Lindes lokale Konzerngesellschaft BOC in ihrer Kryobank in Großbritannien nutzt: Die Behälter sind mit einer Doppelwand ausgestattet, in der sich eiskalter Flüssigstickstoff befindet und der die Proben wie ein Kühlmantel umschließt. Der Vorteil: weniger Risiko einer Verunreinigung durch das Kältemittel. „Linde ist natürlich keine Biotechfirma“, sagt Mawle. „Doch wo auch immer jemand in der Biotech-Industrie, an Universitäten oder Forschungsinstituten Kryolagerung braucht, können wir mit unserer innovativen Technologie Unterstützung bieten und stehen als Ansprechpartner bereit.“

### GEFRIERENDER NEBEL FÜR PHARMA-PRODUKTE

Arzneimittel basieren häufig auf Proteinen. Diese müssen während der Produktion ihre Effektivität bewahren und später im Körper des Patienten die gewünschte Wirkung erzielen. Die Substanzen sind meist teuer und empfindlich – und können während der Lagerung ihre Aktivität verlieren. Durch Gefriertrocknen, auch Lyophilisation, lassen sich Wirkstoffe stabilisieren und ihre Haltbarkeit verlängern. Zwar ist das Verfahren aufwendig und kostspielig, aber besonders schonend: Es werden mehrere Ampullen mit der Substanz eingefroren und das gefrorene Wasser verdunstet. Vor allem die Keimbildungstemperatur des Eises ist ein kritischer Parameter, der die Dauer der Lyophilisation und die Produktqualität beeinflusst. Bisher gibt es keinen kommerziellen, praktikablen Weg, mit dem sich eine gleichmäßige Eisbildung in der gesamten Charge erreichen lässt. Die

Folge: Lange Produktionszyklen, geringe Ausbeute und uneinheitliche Serien. „Hier greift die kryogene Expertise und das Prozess-Know-how von Linde“, erklärt Beatrice Chinh, Segmentleiterin Pharmazeutische Industrie bei Linde. „Wir bieten Lösungen, die stabilere Lyophilisationszyklen gewährleisten und die Produktqualität verbessern“, so Chinh. Linde hat jetzt mit dem Gefriertrocknungsspezialisten IMA Life, ehemals BOC Edwards, ein neues Verfahren entwickelt: Eingesetzt wird keimfreier, gefrierender Nebel, der sich rasch in der Lyophilisationskammer verteilt. Der Vorteil: Alle Ampullen frieren zur gleichen Zeit und bei der gewünschten Temperatur ein. Es lässt sich eine höhere Homogenität über alle Proben erzielen und der Ausschuss ist geringer. Dank der Kontrolle über die Keimbildungstemperatur bildet sich im Produkt die gewünschte Eis-Struktur – das beschleunigt den Trock-

nungsprozess. Das Verfahren eignet sich von kleinen bis hin zu großen, sterilen Fertigungsanlagen. Prerona Chakravarty, Projektmanager Arzneimittel, Fein- und Spezialchemikalien, erklärt: „Das Gefriertrocknen ist ein kritischer nachgelagerter Produktionsprozess. Die neue von Linde entwickelte Lösung ermöglicht Forschern und Pharmafirmen die Qualität in der Arzneimittelproduktion weiter zu erhöhen.“



*Froststrukturen unter dem Mikroskop: Mit der Linde-Technologie bildet der Zuckeralkohol größere Poren – das erlaubt kürzere Prozesszyklen.*



**Eisekälte mit Flüssigstickstoff:**  
*In Kryolagern und Kältetanks wartet das Biomaterial unbeschadet auf den späteren Einsatz (oben). Tauchen die Proben in minus 196 Grad Celsius kalten Flüssigstickstoff, stoppen alle Lebensprozesse in den Zellen (rechts). Jahrzehnte später können Wissenschaftler die Biomaterialien auftauen und für die Medizinforschung verwenden (links).*



Ein wichtiger Kunde der Kryospezialisten von Linde ist Cryo-Save, eine der führenden Stammzellen-Banken Europas.

### Kontrollierte Kälte für Stammzellen

Stammzellen benötigen ein besonderes Gefrier-Rezept. Damit die Proben exakt eingefroren werden, bietet Linde computergestützte Kältetechnologie. Gerade auf diese Zellen richtet sich die Hoffnung vieler Mediziner, um Therapien gegen Krankheiten zu entwickeln. Auch die Pharmaindustrie nutzt gefrorenes Biomaterial – zum Beispiel bei der Suche nach neuen Medikamenten und dem so genannten Hochdurchsatz-Screening. Dabei laufen tausende Experimente parallel, die beispielsweise untersuchen, wie ein medizinischer Wirkstoff mit bestimmten Zellen reagiert. „Der Bedarf für qualitativ gute Gewebeproben nimmt ständig zu“, erklärt Stephen Thibodeau, Professor für Labormedizin an der renommierten Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, USA. Die meisten Kühlarchive in den Forschungseinrichtungen sind zwar klein und häufig nur eine Gefriertruhe im Tiefgeschoss. Doch immer öfter kooperieren Wissenschaftler mit externen Kryobanken, die etwa auf Volkskrankheiten wie Krebs oder Alzheimer spezialisiert sind. In der Nähe von Boston, Massachusetts, USA, am McLean Hospital, findet sich beispielsweise das Harvard Brain Tissue Resource Center: das größte Gehirnarhiv der Welt. Mithilfe von Biobanken

können die Mediziner in Zukunft sehr systematisch nach den Ursachen und biologischen Mustern von Krankheiten fahnden – und dann auch besser angepasste, individuelle Therapien entwickeln.

Doch trotz des hohen Standards der Kryotechnologie steht die Wissenschaft des Lebens weit unter dem Gefrierpunkt großen Herausforderungen gegenüber: „Es ist bislang nicht möglich, ganze Körper oder auch nur Organe dauerhaft einzufrieren. Herzen für eine Transplantation werden zum Beispiel nur gekühlt transportiert“, erklärt Mawle. Der Grund: Organe und größere Zellgebilde lassen sich viel langsamer und ungleichmäßiger einfrieren als etwa rote Blutkörperchen oder Stammzellen. Bislang ist es zudem nicht erlaubt, reguläre Bluttransfusionen mit kryokonserviertem Material durchzuführen, weil es nicht genügend einschlägige Studien gibt. Doch das kann sich noch ändern. Fest steht jedenfalls: Richtig dosierte Kälte und kryogene Lagerung ist für die Fortschritte in der Medizin ebenso wichtig wie die moderne Biotechnologie – die Erfolgsgeschichte der Kryobiologie hat also gerade erst begonnen.

.....  
 LINK:

[www.cryo-save.com](http://www.cryo-save.com)  
 .....