

Transplantationsmedizin: Strategien gegen den Organmangel

Philipp C. Nett^a, Georg Stüssi^b, Markus Weber^a, J. D. Seebach^b

^a Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich

^b Labor für Transplantationsimmunologie, Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:

PD Dr. med. Jörg D. Seebach

Medizinische Klinik A

Labor für Transplantationsimmunologie

Departement für Innere Medizin

Universitätsspital

Rämistrasse 100, C HOER 31

CH-8091 Zürich

klinseeb@usz.unizh.ch

Einführung

Organtransplantationen sind zu einem akzeptierten und etablierten Therapieverfahren bei einer Vielzahl von Erkrankungen geworden. Sie werden angewandt, wenn andere Behandlungsmethoden nicht durchführbar sind oder fehlen. Die Transplantationsmedizin verzeichnet jedoch nicht nur medizinische Erfolge, sie hat auch ökonomische Vorteile. Vergleicht man etwa die Mortalität und Kosten von Nierentransplantationen über mehrere Jahre mit jenen der Hämodialyse, erweist sich die Transplantation als viel günstiger [1, 2]. Durch Fort-

schritte im Bereich der Operationstechnik, der Immunsuppression und der Nachbehandlung ist es in den letzten Jahren zu einer Steigerung der Lebenserwartung und einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität nach Transplantationen gekommen [3]. Mit sechs Transplantationszentren verfügt die Schweiz über hohe Kapazitäten (Tab. 1). Seit 1986 wurden 5783 Transplantationen durchgeführt. Betrachtet man die einzelnen Organe, so wurden 3163 Nieren, 895 Lebern, 247 Lungen und 665 Herzen transplantiert. Dem steigenden Bedarf an Organen stehen jedoch stagnierende oder gar rückläufige Spenderzahlen gegenüber. Es stehen jährlich lediglich etwa 100 Leichenspenden zur Verfügung (Tab. 2). Daraus ergeben sich lange Wartezeiten für die Patienten (Abb. 1). Im Jahr 2002 standen insgesamt 1137 Patienten auf der Warteliste, von welchen nur 410 auch ein Organ zur Transplantation erhielten. Die durchschnittliche Wartezeit für eine Leichenniere beträgt momentan über zwei Jahre. Gesamthaft verstarben im Jahr 2002 54 Patienten, während sie auf ein passendes Organ warteten. Mit einer Spenderate von 10,4 pro Million Einwohner pro Jahr belegt die Schweiz im europäischen Vergleich einen der hintersten Ränge (Tab. 3).

Dem Organmangel kann durch verschiedene Massnahmen entgegengetreten werden. Zu den wichtigsten gehören eine klare Gesetzgebung, die Information der Bevölkerung, die Schulung der Ärzte und des medizinischen Personals sowie eine optimale Zuweisung der Organe. Auch durch die Erweiterung des Spenderpools mit Lebendspendern, «non-heart-beating-donors» und suboptimalen Spendern kann eine gewisse Entlastung erzielt werden. Zusätzlich wird bereits seit längerer Zeit über Alternativen zur klassischen Organtransplantation geforscht. In der Biotechnologie und Biomedizin geht die Entwicklung in Richtung künstliche Organe, «tissue engineering», Xenotransplantation und Stammzellforschung. Alle diese Bemühungen zielen letztlich darauf ab, jedem Patienten auf der Warteliste rechtzeitig ein passendes Organersatzverfahren zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Arbeit soll über die Ansätze zur Erhöhung der Spenderzahlen informieren. Zudem werden Forschungsbestrebungen im

Tabelle 1. Die Transplantationszentren der Schweiz.

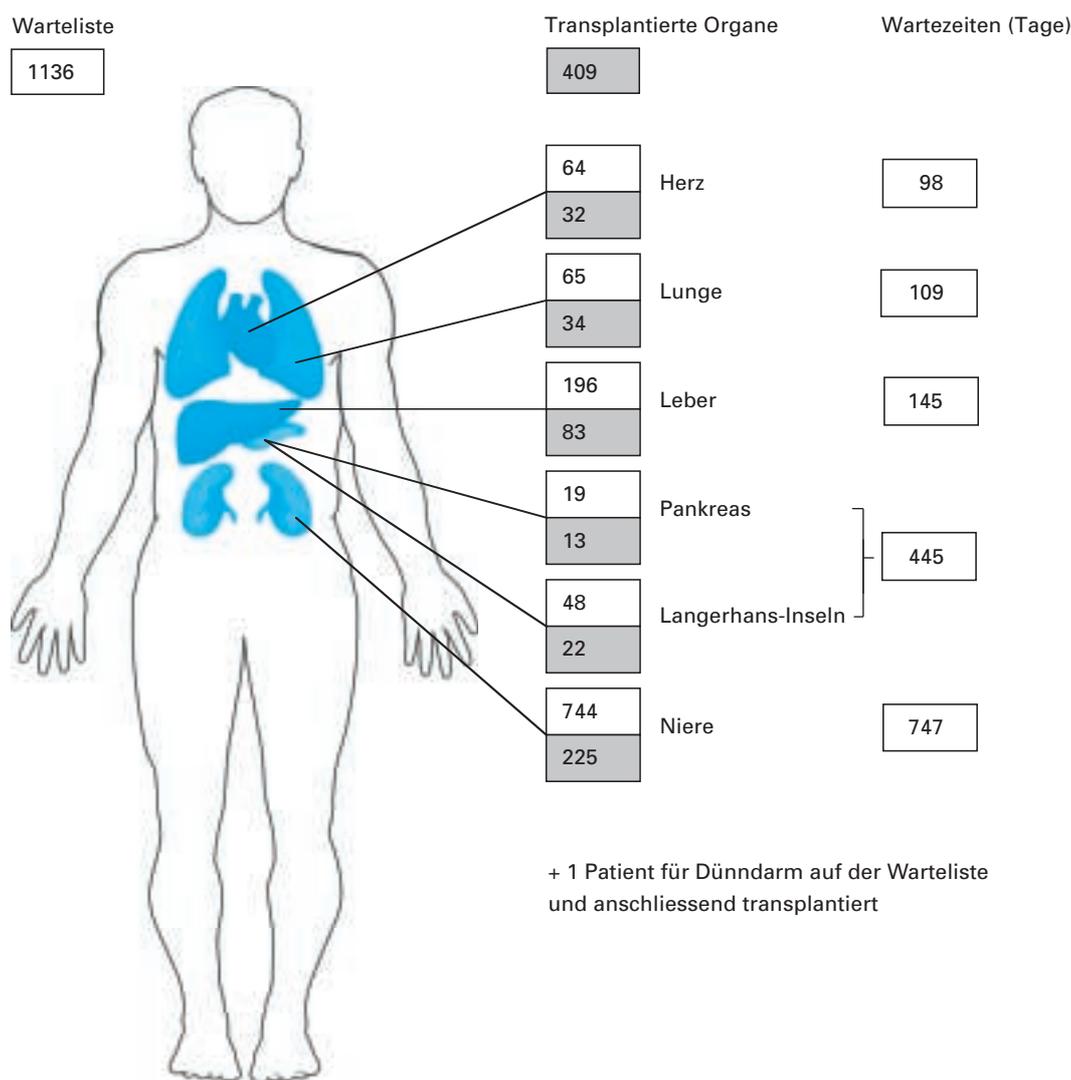
Basel	Niere, Herz, Knochenmark*
Bern	Niere, Herz, Leber
Genf	Niere, Herz, Leber, Lunge, Pankreas, Langerhans'sche Inseln, Knochenmark
Lausanne	Niere, Herz, Leber, Lunge
St. Gallen	Niere
Zürich	Niere, Leber, Herz, Lunge, Pankreas, Langerhans'sche Inseln, Knochenmark

* allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation aus Knochenmark oder peripheren Stammzellen

Tabelle 2. Entwicklung der Anzahl von Leichenspendern in der Schweiz 1990–2002.

Jahr	Spender	Pro Mio. Einwohner	Multi-Organspender %
1990	109	16,10	52,3
1991	106	15,70	59,4
1992	101	14,80	67,3
1993	113	16,50	69,0
1994	111	15,90	78,3
1995	91	13,00	73,6
1996	88	12,57	81,8
1997	100	14,28	75,0
1998	108	15,43	76,8
1999	101	14,42	87,1
2000	98	14,00	76,5
2001	95	13,19	76,8
2002	75	10,4	85,0

Abbildung 1.
Anzahl Patienten auf der Warteliste, transplantierte Organe und Wartezeiten im Jahr 2002.



Bereich der Organersatzverfahren, u.a. Xenotransplantation und Stammzellforschung als mögliche Alternativen zur Allotransplantation hinsichtlich Potential, physiologischer und immunologischer Barrieren sowie der damit verbundenen Risiken und ethischen Bedenken vorgestellt.

Gesetzgebung

Die Frage, ob durch eine klare Gesetzgebung die Spenderzahlen verbessert werden können, wird kontrovers diskutiert [4]. Bis anhin waren die gesetzlichen Bestimmungen der Transplantationsmedizin in der Schweiz auf kantonaler Ebene geregelt. Der Bundesrat wurde mit der Annahme des Verfassungsartikels 24^{decies} zur Transplantationsmedizin in der Volksabstimmung vom 7. Februar 1999 mit der Schaffung einer bundesweiten einheitlichen Regelung beauftragt. Oberstes Prinzip dieses Verfassungsartikels ist der Schutz der Menschenwürde,

der Persönlichkeit und der Gesundheit. Er legt die Unentgeltlichkeit sowie die Anonymität des Spenders nicht nur für Organe, sondern auch für Gewebe und Zellen fest und fordert eine gerechte Zuteilung der Organe. Der Handel mit Organen wird ausdrücklich verboten, was auch jegliche finanzielle Entschädigungen für den Spender oder seine Familie beinhaltet [5, 6]. Dadurch wird der Solidaritätsgedanke bei der Organspende unterstrichen und globalen Entwicklungen entgegengetreten [7, 8]. Die bisherige nationale Rechtszersplitterung soll beendet werden. Bis anhin kannten die Kantone zum Beispiel zwei verschiedene Regelungen bezüglich der Organentnahme: die Widerspruchs- und die Zustimmungslösung. Bei der Widerspruchslösung (stillschweigende Einwilligung) kann eine Entnahme vorgenommen werden, sofern sich der Verstorbene oder seine Angehörigen nicht explizit dagegen ausgesprochen haben. Bei der Zustimmungslösung hingegen dürfen keine Organe entnommen werden, ohne dass der Verstorbene zu Lebzeiten

Tabelle 3. Spenderanzahl in Europa im Vergleich 2001/2002.

Land	Spender	Pro Mio. Einwohner
Spanien	1335/1410	32,5/33,7
Österreich	191/195	23,3/23,8
Belgien	222/223	21,6/21,7
Portugal	200/217	19,3/21,7
Irland	68/78	18,2/20,9
Frankreich	1066/1196	17,8/19,9
Italien	988/1019	17,1/18,1
Schweiz	95/75	13,2/10,4
Grossbritannien	778/765	13,2/13,0
Deutschland	1051/1001	12,8/12,2
Luxemburg	5/3	12,5/7,5
Holland	186/202	11,6/12,6
Slowenien	23/-	11,5/-
Schweden	-/98	-/11,0

oder seine Angehörigen nach dessen Tod einwilligt haben. Das neue Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen wird voraussichtlich die Zustimmungslösung enthalten. Als Todeskriterien gelten entweder der primäre Hirntod oder ein zum sekundären Hirntod führender irreversibler Kreislaufstillstand [9]. Das Gesetz wird auch Artikel über die Zuteilung von Organen, die Lebendspende, die Rolle der Transplantationszentren und zur Xenotransplantation enthalten [10, 11]. In anderen Ländern (z.B. in Belgien, Dänemark) bewährt sich seit Jahren ein zentrales Register für Spendewillige und -unwillige. Auch im Kanton Genf gab es während kurzer Zeit ein solches, es wurde dann aber wegen fehlender Mittel wieder sistiert. Bedauerlicherweise ist ein Register, allenfalls mit Meldepflicht jedes Einzelnen über seine Einstellung, in der endgültigen Fassung des Schweizer Transplantationsgesetzes aus Gründen der Freiwilligkeit, der Kosten und des Datenschutzes nicht vorgesehen. Für viele Betroffene und für uns Mediziner ist es aber unverständlich, wieso die Frage nach der Spendebereitschaft nicht in einem Ausweis (z.B. Führerausweis, Identitätskarte) geklärt werden kann, wie es in einigen Ländern üblich ist. Ein weiterer Ansatz zur Förderung der Spendewilligkeit, das sogenannte «Vorsorgeprinzip», sieht die bevorzugte Zuteilung von Transplantaten an Patienten vor, die bereits vor ihrer Erkrankung eine Spende-Erklärung für den eignen Todesfall abgegeben hatten [12]. Im internationalen Vergleich stehen in Spanien mit 33,7 und in Österreich mit 23,8 pro Million Einwohner pro Jahr deutlich mehr Organspender zur Verfügung [3]. Die gängige Praxis in

Spanien verlangt Zustimmung, während in Österreich die Widerspruchslösung gilt. Dies dürfte daher nicht der ausschlaggebende Punkt sein. In Spanien gibt es sowohl an grossen Zentrumsspitalern wie auch in kleineren Spitälern speziell ausgebildete staatliche Transplantationskoordinatoren, die dafür bezahlt werden, dass sie potentielle Organspender identifizieren [13]. Österreichs bessere Spenderaten stehen möglicherweise mit einem Dekret der Kaiserin Maria Theresia vor über 200 Jahren in Zusammenhang [14]. Damals wurde die Pflicht zur Sektion von Verstorbenen im Interesse der Gesundheit festgeschrieben. Der österreichische Gesetzgeber hat 1982 die Entnahme von Organen ausdrücklich geregelt und entschloss sich dazu, den höherwertigen Rechtsgütern «Rettung menschlichen Lebens und Wiederherstellung der Gesundheit» gegenüber der Pietät «absoluten Vorrang» einzuräumen. Hohe Spendezahlen sind also nicht unbedingt direkt mit der Art der gesetzlichen Regelung erklärbar, sondern hängen eher mit der «Organspendekultur» zusammen.

Information und Dialog

Massgebend für eine hohe Organspendebereitschaft sind breitgefächerte Aktivitäten in der Öffentlichkeit und in Spitälern. Unwissen und Tabuisierung des Themas Organspende in der Bevölkerung sowie eine emotionalisierte Medienberichterstattung sind mögliche Ursachen für den schlechten Rang der Schweiz. Oftmals wissen potentiell Spendewillige zu wenig über die Möglichkeit der Organspende. So ist vielen nicht bekannt, dass gesunde Organe bis ins hohe Alter gespendet werden können [15]. Deshalb kommt Transplantationsorganisationen wie «Swisstransplant» gerade bezüglich Informationspolitik eine grosse Bedeutung zu. Allerdings sind solche Kampagnen finanziell aufwendig und ethisch heikel, denn sie werden von manchen Kreisen als makabere Werbung betrachtet. Dennoch, eine vertiefte Auseinandersetzung der Bevölkerung mit den Themen Hirntod und Organspende ist wesentlich. Nötig wäre eine sachliche Diskussion um Nutzen und Risiken nicht nur unter Betroffenen, sondern in Schulen, Universitäten, Kirchen und Militär. Mehr Menschen sollten sich bereits zu Lebzeiten für oder gegen eine allfällige eigene Spende äussern. Damit entlasten sie ihre Angehörigen im Todesfall davor, eine schwierige Entscheidung zu einem ohnehin emotional belastenden Zeitpunkt treffen zu müssen. Gemäss einer 1995 von «Swisstransplant» durchgeführten Umfrage bezeichnen sich 73% als Befürworter der Organtransplantation. Jedoch nur 10% geben an, einen Spenderausweis zu haben, während weitere 22% dazu bereit wären. Fak-

tisch trug 1995 keiner der 91 Organspender einen Spenderausweis bei sich! Es ist daher fraglich, ob eine grössere Anzahl Ausweisträger von realistischem Ausmass wirklich mit einer entscheidenden Verbesserung der Spendezahlen verbunden wäre. Bei jährlich 300 Hirntoten in der Schweiz ist es statistisch unwahrscheinlich, dass bei einer Verdopplung der Ausweisträgerrate von 10 auf 20% diese Hirntoten auch tatsächlich einen Ausweis haben. Sicher ist, dass die Gespräche mit Angehörigen von potentiellen Organspendern durch eine Meinungsfindung bereits zu Lebzeiten des Hirntoten für beide Seiten, Ärzte und Angehörige, entscheidend erleichtert werden könnten.

Aufklärungsbedarf besteht aber vor allem im Umfeld Spital: Dies gilt sowohl für die grossen Zentren als auch für kleinere Spitäler. Pflegepersonal und Ärzteschaft müssen besser über Nutzen und Wichtigkeit sowie die praktische Durchführung der Organspende informiert werden. Die Spitäler in der Peripherie sollten zudem während einer Organspende personell und logistisch vom Zentrum unterstützt werden. Beispielsweise hebt sich der Kanton Tessin mit hochgerechnet durchschnittlich über 30 Spendern pro Million Einwohner pro Jahr deutlich vom schweizerischen Durchschnitt ab. Damit sind dort die Spenderzahlen aufgrund eines engagierten Programms der Intensivmediziner fast dreimal so hoch wie in der Deutschschweiz. Wie das Tessiner Modell aufzeigt, kann durch Ausbildung, Kongresse, Instruktionen und Zusammenarbeit mit anderen Organisationen die «Organspendekultur» massgeblich verbessert werden [16, 17]. Aufklärungsarbeit und Diskussion müssen aber über Jahre und Jahrzehnte geführt werden, damit ein Gesinnungswandel stattfindet.

Lebendspende

Im Jahr 2002 wurden in der Schweiz insgesamt 86 Lebendspenden durchgeführt, 73 davon

waren Nierentransplantationen, der Rest Lebertransplantationen. Lungen-, Pankreas- und Dünndarmteiltransplantationen von Lebendspendern sind grundsätzlich auch möglich, werden aber in der Schweiz derzeit (noch) nicht durchgeführt. Seit die verwandte und nicht-verwandte Lebendniere spende in den 1980er Jahren in Basel trotz heftigen Widerstands anderswo als zahlenmässig wichtige Spenderquelle ausgebaut worden ist, haben auch die anderen Schweizer Zentren das Konzept übernommen. Die Zahlen sind inzwischen markant angestiegen, und im Jahr 2002 übertraf die Anzahl Lebendspender (83) erstmals die der Leichenspender (75) [18–20]! Das perioperative Mortalitätsrisiko der Nephrektomie ist mit 0,03% äusserst gering [22], und gesunde Spender können mit nur einer Niere gut leben, ohne dass ihre Lebenserwartung gesenkt wird [21]. Über den Langzeitverlauf bei Lebendspendern gibt es weltweit nur retrospektive Studien [22, 23]. Das Risiko, dass der Spender im Verlauf seines Lebens selbst eine dialysepflichtige Nierenerkrankung erleidet, ist nicht grösser als das der Durchschnittsbevölkerung. In der Schweiz wird der Gesundheitszustand der Nieren-Lebendspender seit 1993 weltweit erstmals auch prospektiv erfasst [20, 24]. Die bisherigen Ergebnisse dieses Schweizerischen Lebendspenderregisters (SOL-DHR = Swiss Organ Live Donor Health Registry) sind ermutigend. Die mittleren Kreatininwerte als Ausdruck der Nierenfunktion steigen – wie erwartet – nur gleich nach Nephrektomie an, bleiben aber im weiteren Verlauf stabil (Tab. 4).

Neuerdings kann auch ein Teil der Leber von Lebenden gespendet werden, obwohl diese Operation im Vergleich zur Lebendniere spende ein höheres Mortalitätsrisiko für den Spender beinhaltet (0,3%); zudem erleiden 10–20% Komplikationen [25, 26]. Dieses technisch schwierige Verfahren wird in Genf und Zürich angeboten. Aufgrund des Organmangels wird eine Leberteilspende, meistens eines Elternteils oder Partners, immer häufiger als lebensrettende Alternative diskutiert. Bei 10

Tabelle 4. Plasmakreatinin, Albumin/Kreatinin-Gradient und Blutdruck nach Lebendniere spende.

Jahre nach Spende	Anzahl Spender	Plasma-Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Urin-Albumin/Urin-Kreatinin ($\text{mg}/\mu\text{mol}$) (normal <5)	BD syst. (mm Hg)	BD diast. (mm Hg)
0	434	87 \pm 14	1,8 \pm 4,0	125 \pm 16	78 \pm 10
1	293	113 \pm 19	1,6 \pm 2,8	128 \pm 16	80 \pm 10
3	182	112 \pm 18	2,7 \pm 9,3	130 \pm 17	81 \pm 9
5	92	108 \pm 15	2,1 \pm 3,7	128 \pm 16	80 \pm 9
7	31	100 \pm 15	2,8 \pm 5,8	130 \pm 21	80 \pm 11

Daten des Schweizerischen Lebendspenderregisters (SOL-DHR) von April 1993 bis August 2001.

der 83 im Jahre 2002 in der Schweiz durchgeführten Lebertransplantationen (12%) stammte das Organ von einem Lebenden. Selbst dieses aufwendige Vorgehen ist kosteneffizient, wie eine neue Studie des Universitätsspitals Zürich zeigt [27]. Zur Zeit herrscht jedoch nicht nur eine ethische Debatte über das Operationsrisiko für den Spender und die Indikationen, sondern auch eine Kontroverse um die Bezahlung dieser spitzenmedizinischen Leistung. Krankenkassen, Leistungserbringer und Politiker trugen diese vor einem Jahr in Zürich auch öffentlich in den Medien aus («Zischtigsclub» des Schweizer Fernsehen vom 25.6.2002, Tagesanzeiger vom 6.7.2002). Es ist geplant, den Gesundheitszustand der Lebend-Leberspender ab 2003 ebenfalls im SOL-DHR prospektiv zu erfassen.

Die Lebendspende hat gegenüber der herkömmlichen Leichenspende den Vorteil, dass der Zeitpunkt der Transplantation bestimmt werden kann und die Operation nicht notfallmässig durchgeführt werden muss. Alle erforderlichen medizinischen Abklärungen erfolgen ohne Zeitdruck. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Nieren-Lebendspende liegt darin, dass die Suche nach einem Spender im Familienkreis bei progredienter Nephropathie bereits früh vom Hausarzt angeregt werden kann (empfohlen ca. zwei Jahre vor geschätztem terminalem Nierenversagen) [18]. An Stelle einer Dialysebehandlung kann dann eine Lebendspende-Transplantation durchgeführt werden (sog. «pre-emptive transplantation»). Eine grosse statistische Untersuchung von über 70 000 Nierentransplantationen in den USA hat kürzlich gezeigt, dass durch eine solche «pre-emptive» Transplantation nicht nur der Transplantationserfolg, sondern auch die Lebenserwartung der Empfänger verbessert werden kann [28]. In einer anderen Studie bei über 8000 Lebendspender-Nierentransplantaten wurde festgestellt, dass die «pre-emptive» Transplantation das Risiko eines Langzeit-Transplantat-Verlustes um 86% reduziert [29]. Auch sozioökonomisch bringt die «pre-emptive» Transplantation grosse Vorteile, da die Berufsausübung in der Regel nach wenigen Wochen normal weitergeht und die für Dialysebehandlung übliche Teil-Invalidität vermieden werden kann [18].

Im Vergleich zur Leichenspende sind die Ischämiezeiten bei Lebendspende erheblich kürzer, was ein wichtiger Grund für die besseren Resultate sein dürfte. Dies gilt selbst für nicht verwandte Spender mit einer grösseren immunologischen Unverträglichkeit. Jeder Lebendspender muss sich vor der Operation einer gründlichen Untersuchung unterziehen. Dabei wird er über die Art des Eingriffs und mögliche mittelbare Folgen und Spätfolgen für seine Gesundheit aufgeklärt. Die Lebendspende wirft

neben dem medizinischen Risiko für den Organspender auch eine Reihe von ethischen Fragen auf. Hervorzuheben ist dabei das monetäre und psychosoziale Missbrauchspotential. Bei der Evaluation müssen sich deshalb sowohl Spender als auch Empfänger einer unabhängigen psychologischen Untersuchung unterziehen. Dabei wird überprüft, ob der Spender aus freien Stücken zu diesem Schritt bereit ist und/oder ob finanzielle Interessen im Spiel sind. Im neuen Transplantationsgesetz wird die Lebendspende grundsätzlich erlaubt, auch ohne verwandtschaftliche Beziehung oder enge emotionale Bindungen zwischen Spender und Empfänger. Das ist nötig, um die Spende von je einer Niere zwischen zwei Ehepaaren zu ermöglichen, welche dem eigenen Partner wegen ABO-Blutgruppen-Inkompatibilität keine Niere direkt spenden können, das Problem aber durch Spende «übers Kreuz» lösen können (sog. Crossover-Transplantation oder «paired renal exchange») [30]. Ansonsten werden der Lebendspende bewusst enge gesetzliche Grenzen gesetzt, um den Organhandel sowie kriminelle Machenschaften im Zusammenhang mit Transplantationen zu unterbinden [10]. Rechtlich brisant hingegen ist die Frage, ob ein Lebendspender im seltenen Fall einer eigenen späteren Niereninsuffizienz bevorzugt ein Nierentransplantat erhalten soll. Unserer Meinung nach erscheint dies gerechtfertigt.

«Non-heart-beating-donors»

Eine weitere Möglichkeit, die Anzahl möglicher Spenderorgane zu erhöhen, ist die Verwendung sogenannter «non-heart-beating-donors». Dabei können insbesondere Nieren, neuerdings auch in beschränkter Masse Lebern für die Transplantation gewonnen werden. Dieses Verfahren wurde bereits 1985 von Felix Largiadèr in Zürich eingeführt. Im Jahr 2001 konnte es insgesamt neunmal in der Schweiz angewendet werden. Bei Organen, die erst nach dem Herz-Kreislaufstillstand des Spenders entnommen werden, gilt heute meist das Konzept des «kontrollierten» Todes: d.h. die intensivtherapeutischen Massnahmen werden in bestimmten eindeutig aussichtslosen Situationen abgebrochen, was zum Herzstillstand und anschliessend zum sogenannten sekundären Hirntod führt. Besonderer Wert muss auf die Aufklärung über die bevorstehenden Massnahmen und die Zustimmung der Angehörigen gelegt werden. Unter keinen Umständen wird das Transplantationsteam der Empfängerseite vor dem Entscheid der Therapieeinstellung und der Zustimmung der Angehörigen involviert. Der Tod wird gemäss Maastricht-Protokoll erst nach einer Frist von zehn Minuten festgestellt, um den Übergang vom Patienten zum Organ-

Tabelle 5: Kontraindikationen für eine Organspende.

Alter über 80 Jahre
Maligne Tumore (mit gewissen Ausnahmen z.B. Hirntumoren)
Sepsis (mit gewissen Ausnahmen z.B. Meningitis)
Virale Infekte (z.B. HIV, Hepatitis)
Systemische Pilzinfektionen
Aktiver IV-Drogenabusus

spender klar abzugrenzen [31]. Erst danach kann mit der Entnahme der Organe begonnen werden. Allerdings muss aufgrund der 10minütigen Wartezeit mit einer Verlängerung der warmen Ischämiezeit gerechnet werden. Die Inzidenz eines verzögerten Einsetzens der Transplantatfunktion ist demzufolge bei Organen von «non-heart-beating-donors» doppelt so hoch wie bei Organen von hirntoten Spendern. Erstaunlicherweise besteht jedoch hinsichtlich des langfristigen Resultats von Spenden ohne Herzschlag gegenüber Leichen- und Lebendspender-Nieren kein wesentlicher Unterschied [32, 33]. Durch eine konsequente Verwendung von «non-heart-beating-donors», welche heute in Zürich etwa 11% der Nierentransplantationen ermöglicht, könnte die Anzahl der zur Verfügung stehenden Organe um weitere 20% gesteigert werden. Aber auch dazu braucht es neben den erwähnten Studien, die den möglichen Erfolg aufzeigen, intensive Aufklärungsarbeit, eine gute Infrastruktur und eingespielte Transplantationsteams.

Suboptimale Spender

Auch die Verwendung der Organe von sogenannten suboptimalen Spendern kann den Organmangel vermindern. Die Ausschlusskriterien für Organspender wurden in den letzten Jahren immer weniger eng gefasst [34, 35]. In Tabelle 5 sind die heute geltenden Kontraindikationen für eine Organspende aufgelistet. Mittlerweile werden auch ältere Organspender (bis 80 Jahre), Spender nach Vergiftungen oder mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus akzeptiert. Sogar Hirntote mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz können z.B. eine Leber spenden. Diese Kategorie von Spendern wird unter dem Begriff «suboptimale Spender» oder «marginal donors» zusammengefasst. Anhand einer Studie an lungentransplantierten Patienten konnte gezeigt werden, dass etwa 20–30% aller verwendeten Organe in die Kategorie der «marginal donors» fallen [36]. Einen nicht zu unterschätzenden Anteil am Erfolg solcher Organe haben neuere Perfusionstechniken [37].

Die geringere Lebenserwartung wirft hingegen erneut ethische Fragen auf: Soll ein solches Organ vorzugsweise an ältere Empfänger zugeteilt werden? In der Regel werden heute daher zumindest Organe von älteren Spendern vorzugsweise älteren Empfängern zugeteilt [38].

Bridging

Während beim Diabetes, beim Nierenversagen und bei der respiratorischen Insuffizienz mit Insulintherapie, Hämodialyse oder Hämofiltration bzw. mechanische Beatmung etablierte Ersatzverfahren existieren, ist die Situation beim Leber- und Herzversagen dramatischer. Unter Umständen bleiben nur Stunden oder wenige Tagen bis zur lebensrettenden Transplantation. Trotz «super-urgent»-Listen steht aber nicht immer rechtzeitig ein Transplantat zur Verfügung. Deshalb wurden neue Verfahren entwickelt, um die Leber- bzw. Herzfunktion temporär zu unterstützen (bridging). Dasselbe gilt in eingeschränktem Masse auch für die Lunge mit der Möglichkeit der extrakorporalen Membran-Oxygenierung (ECMO).

Beim akuten Leberversagen wird derzeit eine kombinierte Leber-Nieren-Dialyse (MARS – «molecular adsorbent recirculating system») klinisch erprobt, bei der das Blut mittels Filtersystemen und Albuminabsorption gereinigt wird [39]. Weitere experimentelle Ansätze sind das «bioartificial liver (BAL) HepatAssist device» und «extracorporeal liver assist device» (ELAD), bei welchen humane beziehungsweise porcine Hepatozyten eingesetzt werden [40]. Ebenso werden zelluläre Transplantate mit Hepatozyten und die extrakorporale Leberperfusion erprobt. Die direkte Verwendung lebender Zellen kann theoretisch jedoch zur Übertragung von Krankheiten sowie zur immunologischen Sensibilisierung führen, mit der Gefahr der Antikörperbildung gegen allobeziehungsweise xenogene Gewebe. Weil dadurch eine spätere Transplantation erschwert werden kann, waren die Einsatzmöglichkeiten bislang limitiert. Bei den neueren bioartifiziellen Systemen kommt es daher zu keinem direkten Kontakt zwischen fremden Zellen und den zellulären Blutbestandteilen des Patienten. Diese Systeme müssen allerdings noch als experimentell betrachtet werden. Mit Hilfe all dieser Verfahren beabsichtigt man, die Wartezeit zu überbrücken oder hofft gar auf eine spontane Erholung der Organfunktion, die aufgrund der hohen Regenerationsfähigkeit der Leber nicht selten möglich ist.

Ersatzverfahren für Herztransplantationen sind durch die zunehmende Miniaturisierung elektronischer und mechanischer Komponenten, neue Biomaterialien und das bessere Verständnis der Blutgerinnung zunehmend er-

folgsversprechend. Verschiedene extra- und neuerdings auch intrakorporelle Systeme zur Kreislaufunterstützung wurden entwickelt. Diese kleinen aber leistungsfähigen Geräte können zur Überbrückung bis zur Transplantation verwendet werden, z.B. das «DeBakey left ventricular assist device» (LVAD) oder das «AbioCor® total artificial heart» [41, 42]. Obwohl diese Geräte biologisch inert sein sollten, kommt es erstaunlicherweise – z.B. bei der Anwendung des LVAD – zur Induktion von Alloantikörpern. Auch andere Methoden zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Gasaustausches in Kombination mit der Herzfunktion (ECMO) kommen in ausgewählten Situationen zum Einsatz [43]. Bei der terminalen Herzinsuffizienz existiert jedoch zur Zeit trotz deutlicher Verbesserungen in der konventionellen Therapie in den vergangenen 10 Jahren keine Alternative zur Herztransplantation [44]. Es ist nach vielen Jahren der technologischen Verbesserungen immer noch nicht gelungen, ein langfristig verwendbares künstliches Herz herzustellen.

Verhinderung der chronischen Transplantatdysfunktion

Die chronisch progrediente Dysfunktion ist heute die häufigste Ursache für das Versagen eines Transplantates jenseits des ersten Jahres und ein Hauptgrund für die hohe Rate von Re-transplantationen [45]. Diese beträgt zwischen 15–20% und hängt von einer ganzen Reihe prädisponierender Faktoren ab [46]. Die Halbwertszeit von Leichennieren beträgt heute etwa 10 Jahre, die von Lebendnieren etwa 20 Jahre. Diese wird bestimmt durch immunologische und auch nicht-immunologische (z.B. Toxizität der Immunsuppressiva) sowie spender- und empfangenabhängige Faktoren. Da bis heute eine Behandlung der Transplantatdysfunktion unmöglich ist, steht einzig die Prävention zur Beeinflussung beziehungsweise Reduktion der Risikofaktoren zur Verfügung. In der Forschung versucht man hingegen, die komplexen molekularen und zellulären Mechanismen der chronischen Transplantatdysfunktion aufzuschlüsseln, um diesen Prozess zu verhindern. Bei den präventiven und therapeutischen Strategien wird vor allem auf eine Toleranzinduktion und/oder verbesserte Immunsuppression abgezielt. Durch einen erfolgreichen Einsatz dieser Verfahren könnten vielleicht eines Tages auch die zahlreichen Arzneimittelnebenwirkungen der Immunsuppressiva reduziert werden.

Xenotransplantation

Die Idee, tierische Organe auf den Menschen zu übertragen, ist nicht neu. Bereits vor rund 100 Jahren wurden die ersten Xenotransplantationen durchgeführt [47]. Doch die starken Abstoßungsreaktionen waren nicht beherrschbar. Als Folge des Organmangels wurden in den letzten 10 Jahren erneut grosse Anstrengungen unternommen, um den Einsatz xenogener Organe oder Zellen zu ermöglichen. Mit dieser Quelle könnten die Wartezeiten und das damit verbundene Mortalitätsrisiko für Organtransplantations-Kandidaten vermindert werden. Ausserdem setzt man grosse Hoffnungen in die Verwendung von zellulären Xenotransplantaten zur Behandlung häufiger Krankheiten: z.B. Inselzellen beim Diabetes mellitus, Neuronen beim Morbus Parkinson oder Erythropoietin produzierende Zellen für Nierenkranke.

Aus verschiedenen Gründen wurde das Schwein als mögliche Organquelle für die Xenotransplantation ausgewählt, obwohl andere Tiere, z.B. Affen, dem Menschen phylogenetisch viel näher stehen [48]. Vorteile des Schweins sind unter anderem die Grösse der Organe, die kürzeren Zuchtzeiten und einfache Haltungsbedingungen. Auch wird es bereits seit Jahrtausenden für Nahrungszwecke vom Menschen benutzt, während die meisten Affen entweder zu klein oder vom Aussterben bedroht sind und deshalb aus ethischen Gründen nicht in Frage kommen.

Das grösste Problem beim Übertragen von Xenotransplantaten liegt bei den stark ausgeprägten immunologischen Abstoßungsreaktionen, die nicht allein mit einer unspezifischen Immunsuppression behandelt werden können. Grund dafür sind viele molekulare Inkompatibilitäten. Das Schwein exprimiert etwa eine «Blutgruppe C», die der Mensch nicht kennt. Im menschlichen Blut finden sich präformierte Antikörper gegen porcines Gewebe, entsprechend den Agglutininen des ABO-Blutgruppensystems (z.B. anti-A bei Blutgruppe B). Diese führen zu einer innert Minuten bis Stunden auftretenden hyperakuten Abstoßung. Ausserdem tritt in einer zweiten Phase eine akute vaskuläre Abstoßung auf, an welcher auch zelluläre Bestandteile des Immunsystems beteiligt sind, z.B. natürliche Killerzellen [49].

Zur Überwindung der immunologischen Probleme werden verschiedene Ansätze verfolgt [50, 51]. Im Gegensatz zur Situation in der Alotransplantation besteht dabei grundsätzlich der Vorteil, dass die Spenderorgane hinsichtlich bestimmter Eigenschaften genetisch verändert werden können, um sie für das menschliche Immunsystem weniger fremd werden zu lassen. Beispielsweise lässt sich durch die Verwendung transgener Schweine, welche menschliche Komplement-Regulatoren expri-

mieren [52], die hyperakute Abstossung einigermaßen kontrollieren. Noch mehr verspricht man sich von der Elimination des Gens, das für die «Blutgruppe C» des Schweines verantwortlich ist (aGal1-3Galaktosyl-Transferase). Über das Klonieren solcher Schweine mittels Kerntransfer-Methode wurde kürzlich berichtet [53, 54, 62]. Schliesslich hofft man, dass es eines Tages möglich sein wird, eine immunologische Toleranz zu erzeugen, etwa durch die prätransplantäre Verabreichung von porzinem Spenderknochenmark und/oder Stammzellen zur Erreichung eines hämatopoietischen Chimärismus [55]. Noch kaum verhindern lassen sich hingegen akut vaskuläre Abstossungen – und bei der chronischen besteht noch ein grosser Forschungsbedarf. Neben der Immunologie ist die Xenotransplantation aber auch noch mit weiteren Problemen konfrontiert. Obwohl in Tierversuchen die Funktionstüchtigkeit von Schweinenieren und -herzen in Primaten zumindest über einen Zeitraum von bis zu drei Monaten bestätigt werden konnte, ist es nicht sicher, ob diese Organe im menschlichen Organismus auch über längere Zeit funktionieren oder ob molekulare und physiologische Inkompatibilitäten dies verunmöglichen [56]. Ein anderer wichtiger Punkt ist auch das mögliche Übertragungsrisiko bislang unbekannter Erreger. Diese könnten theoretisch zu sogenannten Xenozoonosen führen, die nicht nur den Empfänger des Xenotransplantates betreffen, sondern eine Bedrohung für das gesamte Umfeld darstellen. Dieser Aspekt wird derzeit an verschiedenen Institu-

ten, u.a. am Nationalen Zentrum für Retroviren der Universität Zürich, untersucht. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es allerdings keine Hinweise auf eine Pathogenität – weder historisch als Folge der mehreren Tausend Xenotransplantationen, die bereits durchgeführt wurden [57] noch aus den vielen experimentellen Studien der letzten Jahre [58]. Eine Infektionsgefahr lässt sich zwar nicht vollständig ausschliessen, das Risiko ist jedoch möglicherweise eher überschätzt worden.

Die Forschung und die dazu benötigten Tiere sind so lange gerechtfertigt, als die Hoffnung besteht, dass Xenotransplantationen dereinst tatsächlich durchführbar sein werden und keine praktikablen Alternativen zur Verfügung stehen. Nicht zu unterschätzen sind auch die wertvollen Erkenntnisse über die prinzipiellen Mechanismen unseres Immunsystems, die wir dabei bereits gewonnen haben.

Stammzellen

Dieses Szenario klingt noch immer nach «Science-fiction»: Aus Stammzellen sollen im Labor Ersatzgewebe gezüchtet werden – neue Nerven, neue Blutgefässe, neue Herzmuskelzellen, ja eines Tages vielleicht sogar ganze Organe. Die Nachfrage gerade nach zellulären Transplantaten wäre immens: Das Alter der Bevölkerung nimmt zu, Krankheiten wie Parkinson, Alzheimer und Diabetes häufen sich. Die momentane Euphorie im Bereich der Stammzellforschung hat zur raschen Einführung eines eidgenössischen Gesetzes über embryonale Stammzellen geführt. Dieses enthält ein Verbot des therapeutischen sowie des reproduktiven Klonens und untersagt die Herstellung von Embryonen zu Forschungszwecken. Eltern, die der Forschung einen Embryo zur Verfügung stellen, müssen eine schriftliche Einwilligung geben.

Im Gegensatz zu spezialisierten Körperzellen, die nur eine einzige Funktion ausüben können, sind Stammzellen zur Bildung verschiedenster Gewebe in der Lage – je nach Gemisch der verwendeten Kulturbedingungen und Wachstumsfaktoren [59]. Eine wichtige Frage bei diesem biotechnologischen Zukunftstraum ist die Quelle der Stammzellen: embryonal oder adult? In den vergangenen Jahren wurde berichtet, dass Zellen aus dem Nabelschnurblut und aus dem Knochenmark Erwachsener so vielseitig sein können, wie man dies bisher nur von embryonalen Stammzellen gekannt hatte [60]. Die Vorteile adulter Stammzellen bestehen im geringeren Risiko einer Tumorentwicklung sowie einer besseren Gewebeverträglichkeit, wenn die Zellen vom Empfänger selbst entnommen werden können. Im weiteren entfielen die ethisch schwierigen Entscheide, die bei der Ge-

Quintessenz

- Durch Fortschritte in der Operationstechnik, Immunsuppression und Nachbehandlung ist die Organtransplantation ein erfolgreiches und etabliertes Verfahren geworden.
- Es herrscht Organmangel mit langen Wartezeiten. Die Schweiz belegt mit 10,4 Spendern pro Million Einwohner einen der hintersten Ränge im europäischen Vergleich.
- Wichtige Massnahmen zur Verbesserung der Organspendekultur sind eine klare Gesetzgebung, Information der Bevölkerung, Schulung der Ärzte und des medizinischen Personals, lokale Transplantationskoordinatoren, die Verwendung von «non-heart-beating donors» und suboptimalen Spendern.
- Durch Bridging-Verfahren wird versucht, in akuten Situationen die Wartezeit, bis ein Organ zur Verfügung steht, zu überbrücken.
- Durch verbesserte Immunsuppressiva oder prätransplantäre Toleranzinduktion soll die chronische Transplantatdysfunktion und die Retransplantationsrate erniedrigt werden.
- Mögliche Alternativen zur klassischen Organtransplantation sind künstliche Organe, «tissue engineering», Stammzellen und die Xenotransplantation. Diese Verfahren sind aber noch experimentell.

winnung von embryonalen Stammzellen auftreten. Fast wöchentlich erscheinen neue Arbeiten zu diesem kontroversen Thema, und es ist deshalb nicht absehbar, wohin sich die Ansätze zum Organersatz mittels Stammzellen entwickeln. Obschon in der Klinik bereits einige vielversprechende Therapieansätze erprobt werden [61], steckt die Vision, insuffiziente Zellfunktionen durch Stammzellen zu ersetzen, noch in den Kinderschuhen. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass ganze Organe gezüchtet werden können. Eher könnten Stammzellen *in vitro* vermehrt und ausdifferenziert werden,

um dann als Zelltransplantate die versagende Organfunktion zu unterstützen.

Danksagung

Herrn Prof. G. Thiel möchten wir für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und seine wertvollen Anregungen ganz herzlich danken. Die statistischen Daten zur Organtransplantation in der Schweiz stammen aus dem Jahresbericht von Swisstransplant; vielen Dank an M. Blum. JDS wird vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützt (Gesuchsnummern 4046-058668/1 und 32-67001.01).

Literatur

- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
- Loubeau PR, Loubeau JM, Jantzen R. The economics of kidney transplantation versus hemodialysis. *Prog Transplant* 2001;11:291-7.
- UNOS, EUROTRANSPLANT, Swisstransplant. Statistiken. 2002. (www.untransplant.org, www.eurotransplant.org, www.swisstransplant.org)
- Gnant MF, Wamser P, Goetzinger P, Sautner T, Steininger R, Muehlbacher F. The impact of the presumed consent law and a decentralized organ procurement system on organ donation: quadruplication in the number of organ donors. *Transplant Proc* 1991;23:2685-6.
- Keller M. Bestattung zahlt Empfänger. *Die Zeit* 13.6.2002;25, 29.
- Schmid T. Wer bleibt, hat schon verloren. *Weltwoche* 6.6.2002;24:46-53.
- Phadke KD, Anandh U. Ethics of paid organ donation. *Pediatr Nephrol* 2002;17:309-11.
- Friedlaender MM. The right to sell or buy a kidney: are we failing our patients? *Lancet* 2002;359:971-3.
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Medizinisch-ethische Richtlinien zur Feststellung des Todes mit Bezug auf Organtransplantationen. *Schweiz Ärztezeitung* 2002;83:1386-1402.
- Bundesamt für Gesundheit. Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen. 2002. www.bag.admin.ch/transpla/gesetz/d/index.htm.
- Seebach JD. Geregelt Xenotransplantation - Übertragung von Tierorganen nach wie vor unrealistisch. *Neue Zürcher Zeitung* 2002; p.17.
- Blankhart CB, Thiel G. Was hat Ökonomik mit Organspenden zu tun. *Neue Zürcher Zeitung* 31.3.2001, p. 28.
- Matesanz R, Miranda B. A decade of continuous improvement in cadaveric organ donation: the Spanish model. *J Nephrol* 2002;15:22-8.
- Blaicher W, Pokorny H, Rockenschaub S, Puhalla H, Muehlbacher F. Organ transplantation in Austria. *Ann Transplant* 1996;1:41-4.
- Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:404-10.
- Gross T, Marguccio I, Martinoli S. Attitudes of hospital staff involved in organ donation to the procedure. *Transpl Int* 2000;13:351-356.
- Gross T, Martinoli S, Spagnoli G, Badia F, Malacrida R. Attitudes and behavior of young European adults towards the donation of organs—a call for better information. *Am J Transplant* 2001;1:74-81.
- Thiel G. Living kidney donor transplantation—new dimensions. *Transpl Int* 1998;11 Suppl 1:S50-6.:S50-S56.
- Weber M, Demartines N, Ambuhl P, Kadry Z, Clavien PA. Kidney transplantation in Switzerland. *Clin Transpl* 2000;14:398-399.
- Dickenmann MJ, Brunner FP, Steiger J. Ich spende eine Niere! Lebendniere spende: eine sinnvolle Option. *Schweiz Med Forum* 2001;1:381-6.
- Najarian JS, Chavers BM, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 1992;340:807-10.
- Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tyden G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997;64:976-8.
- Fehrman-Ekholm I, Brink B, Ericsson C, Elinder CG, Duner F, Lundgren G. Kidney donors don't regret: follow-up of 370 donors in Stockholm since 1964. *Transplantation* 2000;69:2067-71.
- Thiel G. The Swiss Living Kidney Donor Registry since 1993. *Kidney Int* 1996;50:1436.
- Karliova M, Malago M, Valentin-Gamazo C, Reimer J, Treichel U, et al. Living-related liver transplantation from the view of the donor: a 1-year follow-up survey. *Transplantation* 2002;73:1799-1804.
- Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002;346:1074-82.
- Sagmeister M, Mullhaupt B, Kadry Z, Kullak-Ublick GA, Clavien PA, Renner EL. Cost-effectiveness of cadaveric and living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:616-22.
- Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000;58:1311-7.
- Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001;344:726-31.
- Thiel G, Vogelbach P, Gurke L, Gasser T, Lehmann K, et al. Crossover renal transplantation: hurdles to be cleared! *Transplant Proc* 2001;33:811-6.
- Kootstra G. Statement on non-heart-beating donor programs. *Transplant Proc* 1995;27:2965.
- Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *N Engl J Med* 2002; 347:248-55.
- Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. *Kidney Int* 2000;58:2585-91.
- Straznicka M, Follette DM, Eisner MD, Roberts PF, Menza RL, Babcock WD. Aggressive management of lung donors classified as unacceptable: Excellent recipient survival one year after transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:250-8.

- 35 Tullius SG, Volk HD, Neuhaus P. Transplantation of organs from marginal donors. *Transplantation* 2001;72:1341-1349.
- 36 Fisher AJ, Dark JH, Corris PA. Improving donor lung evaluation: a new approach to increase organ supply for lung transplantation. *Thorax* 1998;53:818-20.
- 37 St Peter SD, Imber CJ, Friend PJ. Liver and kidney preservation by perfusion. *Lancet* 2002;359:604-13.
- 38 Smits JM, Persijn GG, van Houwelingen HC, Claas FH, Frei U. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *Am J Transplant* 2002;2:664-70.
- 39 Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Mitzner SR, Bartlett RH. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of pre-clinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs* 2002;26:103-10.
- 40 Boudjema K, Bachellier P, Wolf P, Tempe JD, Jaeck D. Auxiliary liver transplantation and bioartificial bridging procedures in treatment of acute liver failure. *World J Surg* 2002;26:264-74.
- 41 McCarthy PM, Smith WA. Mechanical circulatory support – a long and winding road. *Science* 2002;295:998-999.
- 42 Noon GP, Morley D, Irwin S, Abdelsayed S, Benkowski R, Lynch BE. Turbine blood pumps. *Adv Card Surg* 2001;13:169-91.
- 43 Duncan BW. Mechanical circulatory support for infants and children with cardiac disease. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1670-77.
- 44 Scharf C, Brunner HP, Oechslin E, Kiowski W. Herztransplantation: Indikationen und Resultate. *Ther Umsch* 2000;57:333-8.
- 45 Hariharan S. Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis* 2001;38:44-50.
- 46 Libby P, Pober JS. Chronic rejection. *Immunity* 2001;14:387-97.
- 47 Seebach JD. Xenotransplantation: Was bisher geschah. In: Seebach JD, Candinas D, Largiadèr F. Potential und Risiken der Xenotransplantation. Was Experten dazu meinen. Murten: Luce Verlag; 2000: p. 6-20.
- 48 Cooper DK, Gollackner B, Sachs DH. Will the pig solve the transplantation backlog? *Annu Rev Med* 2002;53:133-47.
- 49 Seebach JD. Interaktionen zwischen humanen NK Zellen und porzinen Endothelzellen. In: Grimm H. Xenotransplantation, Grundlagen, Chancen, Risiken. Stuttgart – New York: F. K. Schattauer Verlag; 2002.
- 50 Candinas D, Seebach JD. Mechanismen der Xenotransplantatabstossung. *Zentralbl Chir* 1999;124:591-9.
- 51 Cascalho M, Platt JL. The immunological barrier to xenotransplantation. *Immunity* 2001;14:437-46.
- 52 Cozzi E, White DJ. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nat Med* 1995;1:964-6.
- 53 Dai Y, Vaught TD, Boone J, Chen SH, Phelps CJ, et al. Targeted disruption of the alpha1,3-galactosyltransferase gene in cloned pigs. *Nat Biotechnol* 2002;20:251-5.
- 54 Lai L, Kolber-Simonds D, Park KW, Cheong HT, Greenstein JL, et al. Production of alpha-1,3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. *Science* 2002;295:1089-92.
- 55 Sykes M. Mixed chimerism and transplant tolerance. *Immunity* 2001;14:417-24.
- 56 Hammer C. Physiological obstacles after xenotransplantation. *Ann N Y Acad Sci* 1998;862:19-27.
- 57 Real J. Voronoff. Paris: Stock, 2001; Voronoff S, Alexandrescu G. Hodentransplantation von Affe auf Mensch, Berlin; Zürich: Eigenbrödler-Verlag, 1920. Wolff E. Paul Niehans bringt den Begriff «Zellulärtherapie» in die Öffentlichkeit. *Schweiz Ärztezeitung* 2000;83:1726-7.
- 58 Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999;285:1236-41.
- 59 Donovan PJ, Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature* 2001;414:92-7.
- 60 Orkin SH, Morrison SJ. Stem-cell competition. *Nature* 2002;418:25-7.
- 61 Gratwohl A, Briner V, Nydegger UE. Beiträge zur Stammzelldiskussion: Zeit für eine nüchterne Betrachtung. *Innere Medizin* 2001, Die Stammzelle – von hier nach dort und retour. *Schweiz Med Forum* 2002;1:865-868, 1269-1270, 1275-6.
- 62 Phelps CJ, Koike C, Vaught TD, Boone J, Wells KD, et al. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient pigs. *Science* 2003;299:411-4.