

Aus der Medizinischen Klinik
der
Westfälischen Wilhelms – Universität Münster
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. K.- H. Rahn -

Die Geschichte der Nierentransplantation

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

vorgelegt von

Martina Maibaum
aus Münster

2002

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms - Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Hohage
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Spieker

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.03

**Aus der Medizinischen Klinik
der
Westfälischen Wilhelms – Universität Münster**

-Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. K.- H. Rahn-

Referent: Priv.- Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Hohage

Koreferent: Prof. Dr. med. C. Spieker

ZUSAMMENFASSUNG

Die Geschichte der Nierentransplantation

Maibaum, Martina

Ziel der vorliegenden medizinhistorischen Arbeit war die Darstellung der Entwicklung der Nierentransplantation von einer zunächst mit hohem experimentellen Charakter behafteten Therapiemöglichkeit bis zu einer Standardtherapie, wobei diese Entwicklung nicht nur medizintheoretischen Einflüssen unterlag, sondern auch von außermedizinischen Faktoren geprägt wurde.

Strukturell ließen sich dabei drei Entwicklungsphasen voneinander abgrenzen. Im Mittelpunkt dieser Betrachtung steht einerseits die Entwicklung der Nierentransplantation von 1880 bis 1930 und andererseits die Etablierung nach dem 2. Weltkrieg bis in die Gegenwart. In den dazwischen liegenden Jahren wurde kaum auf dem Gebiet der Nierentransplantation geforscht, welches als Phase des Niedergangs beschrieben wird.

Die Fortschritte auf dem Sektor der Immunologie hatten einen entscheidenden Anteil an der Entwicklung der Nierentransplantation zur Standardtherapie. Der Mangel an immunologischen Kenntnissen stellte in der ersten Entwicklungsphase den limitierenden Faktor dar.

Nicht zu vernachlässigen ist auch die parallele Entwicklung der Dialyse, welche die Nierentransplantation qualitativ und quantitativ beeinflusst hat.

Der heutige Standard der Nierentransplantation ist zudem durch die Entstehung einer Organisationsstruktur zur Optimierung der Ergebnisse beeinflusst worden. Der Einfluß, den diese komplexe außermedizinische Organisation neben der Entwicklung spezifischerer Immunsuppressiva hat, läßt sich an dem starken Anstieg der Transplantationszahl in den beiden letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts beweisen.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.09.2003

Meinen Eltern in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 2 | Hauptteil..... | 7 |
| 2.1 | Die Geschichte der Nierentransplantation bis 1930..... | 7 |
| 2.2 | Die Geschichte der Nierentransplantation von 1945 bis in die Gegenwart..... | 24 |
| 2.3 | Die Geschichte der Immunologie..... | 36 |
| 2.3.1 | Der Abstoßungsprozeß..... | 36 |
| 2.3.2 | Die Entdeckung und Entwicklung der Immunologie und Immun- suppression..... | 43 |
| 2.3.3 | Die Histokompatibilitätsbestimmung..... | 57 |
| 2.3.4 | Die Auswahl des Empfängers unter immunologischen Gesichtspunkten..... | 61 |
| 2.4 | Die Hämodialyse..... | 63 |
| 2.5 | Zeittafel..... | 67 |
| 2.6 | Kontraindikationen für Nierentransplantationen und alters- spezifische Besonderheiten..... | 69 |
| 2.6.1 | Kontraindikationen..... | 69 |
| 2.6.2 | Die Nierentransplantation bei Kindern..... | 70 |
| 2.6.3 | Die Nierentransplantation bei älteren Patienten..... | 75 |
| 2.7 | Die Organisationsstruktur in der Bundesrepublik Deutschland..... | 76 |
| 2.7.1 | Das Kuratorium für Heimdialyse (KFH), die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) und der Arbeitskreis für Organspende (AKO)..... | 76 |
| 2.7.2 | Die Vermittlung von Spenderorganen durch Eurotransplant..... | 81 |
| 2.7.2 | Heutiger organisatorischer Ablauf: Vom diagnostizierten Hirntod bis zur Transplantation..... | 85 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 2.7.4 | Die Kosten und die Finanzierung der Nierentransplantation..... | 87 |
| 2.8 | Ethik..... | 88 |
| 2.9 | Hirntod..... | 92 |
| 2.10 | Die Organspende..... | 96 |
| 2.11 | Das Transplantationsgesetz (TPG) - Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen..... | 101 |
| 2.12 | Der Stand der Dinge..... | 115 |
| 2.13 | Zukunftsvisionen..... | 123 |
| 3 | Diskussion..... | 125 |
| 4 | Zusammenfassung..... | 136 |
| 5 | Literaturverzeichnis..... | 138 |
| | Danksagung..... | 148 |

1 EINLEITUNG

Die Nierentransplantation stellt heute eine Standardtherapie und eine ideale Ersatztherapie bei verlorengegangener Nierenfunktion dar. Sie ist zur Behandlung von Patienten mit dialysepflichtiger chronischer terminaler Niereninsuffizienz indiziert und besonders bei Kindern, die mit der Dialyse nur unzureichend behandelt werden können. Die Dialyse stellt eine weitere Therapieoption zur Behandlung der Niereninsuffizienz dar, jedoch ist die Gesundheit nach einer Nierentransplantation kompletter und der Gewinn an Lebensqualität höher. Die Entnahme und die Transplantation einer Spenderniere müssen schonend und sehr sorgfältig durchgeführt werden. Nachdem die großen Gefäße der Spenderniere freipräpariert und isoliert worden sind, perfundiert man die Niere mit einer speziellen Perfusionslösung und konserviert die Niere dann bei 4°C. Diese Konservierung, welche als kalte Ischämie bezeichnet wird, sollte nicht länger als 24 Stunden dauern.

Die Niere wird in die kontralaterale Fossa iliaca transplantiert. Die Implantation des Ureters erfolgt in die Blase; Arteria und Vena renalis werden mit der Arteria und Vena iliaca in einer End-zu-End- bzw. End-zu-Seit-Anastomose verbunden.

Bei der Nierentransplantation handelt es sich um eine allogene Transplantation, also um eine Organübertragung zwischen genetisch differenten Individuen der gleichen Art. Es entsteht grundsätzlich eine immunologische Reaktion, die es zu beherrschen gilt, und die lange Zeit einen begrenzenden Faktor für den Erfolg der Nierentransplantation darstellte.

Bedingt wird die immunologische Reaktion vorwiegend durch die Antigene des AB0-Blutgruppensystems, wobei Histokompatibilitätsgene eine große Rolle spielen. Antigene sind Membranbestandteile aller zellkernhaltigen Zellen und werden auch als HLA-System (Human Leukocyte Antigene System) bezeichnet.

Die auf eine Transplantation folgende Immunsuppression wird heute in der Regel mit Ciclosporin A, FK 506, Kortikosteroiden, Azathioprin und Mycophenolatmofetil durchgeführt. Durch Kombination verschiedener Immunsuppressiva können die Nebenwirkungen reduziert werden. Im Verlauf kann die Dosis der Medikamente auf eine niedrigere Erhaltungstherapie herabgesetzt werden. Akute Abstoßungskrisen sowie auch immunologische Risikopatienten werden mit hochdosierten Kortikosteroiden und/ oder Anti-Lymphozyten- oder Anti-Thymozyten-Globulinen behandelt.

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) berichtet von insgesamt 2346 Nierentransplantationen im Jahre 2001 in der Bundesrepublik Deutschland. Trotz der gegenwärtig hohen Anzahl an realisierten Nierentransplantationen im Vergleich zu früheren Jahren besteht eine starke Diskrepanz zum Bedarf an Nieren. Die Indikation zur Nierentransplantation wird heute immer breiter gestellt, und das Durchschnittsalter der auf ein Nierentransplantat wartenden Patienten ist dementsprechend gestiegen. Folglich hat sich die Anzahl der Patienten auf den Wartelisten erhöht. Um die Patienten ausreichend behandeln zu können, wäre laut DSO eine Anzahl von ca. 4500 Nierentransplantationen pro Jahr notwendig. Als limitierender Faktor für das Erzielen ausreichender Nierentransplantationen ist vor allem die geringe Spenderbereitschaft in der Bevölkerung und der daraus resultierende Organmangel anzusehen.

Der Großteil der Organe wird postmortal gespendet. Alternativ dazu besteht heute die Möglichkeit der Lebendnierenspende, um die Niere auf eine verwandte oder nahestehende Person zu übertragen.

Gegenwärtig ist die Niere das einzige Organ, dessen Funktion bei Organversagen längerfristig einerseits von der Dialyse und andererseits von einem Nierentransplantat übernommen werden kann. Beide Therapieoptionen entstanden Mitte des 20. Jahrhunderts. Die Niere wurde zum Leitorgan der Transplantationsmedizin und dominiert die Transplantation bis heute auch zahlenmäßig.

Durch die Zunahme von Mehrorganspenden und durch die Einführung der Splitleber wird der zahlenmäßige Abstand zu den Transplantationen anderer Organe aber immer geringer. Die Zunahme der realisierten Transplantationen postmortal gespendeter Organe in den letzten Jahren kommt folglich den extrarenalen Transplantationen zugute.

Die Entwicklung der Nierentransplantation begann 1880. Den ersten Versuchen folgte bis 1930 eine forschungsintensive Zeit. Die Wissenschaftler sahen in der Transplantation von Organen eine ideale Therapie.

Schon Carrel erkannte aber zu Beginn des 20. Jahrhunderts, daß die Nierentransplantation chirurgischerseits beherrschbar war, jedoch andere Faktoren jenseits der Chirurgie zum Scheitern der Nierentransplantationen führten. Die Morphologie der Abstoßungsreaktion wurde ausführlich beschrieben, wohingegen die Mechanismen der Gewebszerstörung lange Zeit unbekannt blieben. Um die Abstoßungsreaktion des Organempfängers bei allogenen Transplantationen zu vermeiden, wurde in unterschiedlichsten Richtungen geforscht. Durch geeignete Spenderauswahl mit möglichst hohem Verwandtschaftsgrad, durch die Kompatibilität der Blutgruppen von Spender und Empfänger, durch verschiedene Arten der Transplantatvorbehandlung sowie durch Abschwächung der Immunabwehr des Empfängers versuchte man dieser Problematik Herr zu werden.

Ein weiterer Faktor, der neben der mangelnden Kenntnisse der Immunologie zum Scheitern der Nierentransplantation in den frühen Jahren führte, war auch der Mangel an Organen. Der Hirntod wurde zwar schon im Jahre 1800 von Bichat beschrieben, aber erst die Errungenschaften der Intensivmedizin Mitte des 20. Jahrhunderts führten zu Erkenntnissen über den Hirntod. In kurzer Zeit wurde dieser daraufhin neben dem Herzstillstand als Tod des Menschen anerkannt. Die Intensivmedizin ermöglichte es, Zellen und Organe durch die künstliche Beatmung eine gewisse Zeit am Leben zu halten. Die Konservierung und

Transplantation postmortal gespendeter Organe konnte somit auch erst Mitte des 20. Jahrhunderts realisiert und perfektioniert werden.

Der Durchbruch in der Dialyse wurde ebenfalls erst Mitte des 20. Jahrhunderts erreicht, also lange Zeit nach der Idee der Nierentransplantation. Bevor es die Dialyse als alternative Therapieoption zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienzen gab, stellte die Nierentransplantation die „ultima ratio“ dar, einen letzten Versuch um das Leben eines Menschen mit Nierenversagen zu retten. Es existierte bis dahin demnach auch keine Möglichkeit der Überbrückung des Nierenfunktionsverlustes bis eine passende Niere zur Verfügung stand. In der Folge war die Patientenanzahl, welche für eine Nierentransplantation in Betracht kamen, auch sehr viel geringer als heute.

Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit soll sein, die Entwicklung einer zunächst mit hohem experimentellen Charakter behafteten Therapiemöglichkeit bis zu einer Standardtherapie darzustellen. Dabei handelt es sich um eine breit angelegte Betrachtung der Nierentransplantation, welche auch die um die Nierentransplantation herumrankenden Themen behandelt.

Einen Großteil nimmt das Erarbeiten der geschichtlichen Entwicklung der Nierentransplantation ein. Dabei sind zwei wichtige Zeitabschnitte durch eigene Kapitel geteilt worden. Es handelt sich hierbei einmal um den Zeitabschnitt von 1880 bis 1930 und um den Zeitabschnitt von 1945 bis in die Gegenwart. In den 15 Jahren von 1930 bis 1945 wurde kaum auf dem Gebiet der Nierentransplantation geforscht. Es bestand eine Phase der Erfindung der Organtransplantation, eine Phase des Niederganges, in dem keine weiteren Erkenntnisse gewonnen wurden, und eine Phase des Neubeginns nach dem zweiten Weltkrieg.

Den beiden geschichtlichen Kapiteln über die Entwicklung der Nierentransplantation folgt die geschichtliche Erarbeitung der Grenzgebiete. Hierbei handelt es sich einmal um die Geschichte der Immunologie und um die Geschichte der Dialyse. Ohne die Fortschritte auf diesen Gebieten wäre eine Realisie-

rung der Nierentransplantation nicht möglich gewesen. Beide Bereiche sind unabdingbar mit der Nierentransplantation verknüpft. Der Übersicht halber wurden für diese Themenbereiche eigene Kapitel angelegt.

Da der Anspruch der vorliegenden Arbeit die Darstellung der Geschichte der Nierentransplantation bis in die Gegenwart ist, und die Transplantation immer noch mit vielen Problemen wie z. B. die Problematik des Organmangels behaftet ist, folgen aktuelle Themengebiete.

Die bestehenden medizinischen Grenzen werden in einem eigenen Kapitel über Kontraindikationen und über die Besonderheiten bei Kindern und älteren Patienten behandelt.

In der Folge wird die Organisationsstruktur einschließlich der Funktion und Arbeit von Eurotransplant beschrieben.

Ein weiteres Kapitel beschäftigt sich mit der Ethik, die ebenfalls dem Wandel der Zeit unterlag, obgleich heute existierende Fragestellungen die Wissenschaftler auch schon vor über hundert Jahren beschäftigten.

Die Beschreibung des Hirntodes und die Problematik der Organspende werden in den darauffolgenden Kapiteln behandelt.

Zum heutigen Stand der Dinge gehört neben den aktuellen Ergebnissen und Erfolgen der Nierentransplantation auch das im Jahre 1997 verabschiedete Transplantationsgesetz, welches in einem eigenen Kapitel bearbeitet wird. Durch das Gesetz sind Verbesserungen eingetreten, die eine weitere positive Entwicklung der Nierentransplantation, insbesondere die Verfügbarkeit von Spenderorganen betreffend, erhoffen lassen. Die Zahlen aus den folgenden Jahren enttäuschten allerdings die zunächst aufgekeimten Hoffnungen.

Der heutige Stand ist, wie bei allen anderen Therapieformen auch, ebenfalls ein Abschnitt in der Geschichte der Nierentransplantation, so daß ein Blick in die Zukunft gewagt wird.

In der daraufhin folgenden Diskussion werden die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation gewertet und Lösungsansätze formuliert.

Die geschichtliche Erarbeitung des Themas bezieht sich auf die internationale Entwicklung dieser Therapieoption, da diese sich international vollzog. Vorreiter der Transplantationschirurgie, die bis heute im hohen Maße forschungintensiv ist, waren nach dem zweiten Weltkrieg vor allem die USA und Frankreich, obwohl besonders auch deutschsprachige Wissenschaftler grundlegendes Wissen hervorbrachten.

Die Organisationsstruktur, die Ausführungen zur rechtlichen Grundlage sowie auch die gegenwärtige Problemdarstellung beziehen sich vorwiegend auf die Bundesrepublik Deutschland.

Bei der Literaturrecherche zur Geschichte der Nierentransplantation und der Grenzgebiete zeigte sich, daß die geschichtliche Darstellung nicht vorwiegend von Medizinhistorikern geschrieben wurde, sondern von den Transplantationschirurgen selbst. Die Darstellungen befassen sich dabei auch mehr mit Teilabschnitten der Geschichte der Nierentransplantation und mit den medizinischen Fakten.

Der leichten Erfäßbarkeit wegen wurden die Prozentangaben nicht geschrieben, sondern als Zahlen dargestellt.

HAUPTTEIL

2.1 Die Geschichte der Nierentransplantation bis 1930

Der Begriff „Verpflanzung“ hat seinen Ursprung in der Botanik. Hier werden seit langer Zeit Teile von Pflanzen, also organisches Material, auf andere Pflanzen übertragen. Davon ausgehend setzte sich im 19. Jahrhundert der lateinische Begriff Transplantation für die Verpflanzung von Organen und Geweben durch [28].

Zur Terminologie

Autogene Transplantation/ Autotransplantation:

Transplantation eines Organs oder Gewebes von einer Körperregion auf eine andere desselben Individuums. Spender und Empfänger sind hier identisch.

Allogene Transplantation/ Allotransplantation:

Transplantation zwischen genetisch differenten Individuen der gleichen Art. Früher wurden auch die Begriffe „homologes/ homoiologisches Transplantat“ bzw. „Homotransplantat/ Homoiotransplantat“ verwendet.

Isogenes bzw. syngenes Transplantat/ Isotransplantat:

Transplantation zwischen genetisch identischen Individuen. Hierbei kann es sich einmal um monozygote Zwillinge handeln und zum anderen um Individuen eines Inzuchtstammes im Rahmen von Tierexperimenten. Der frühere Terminus lautet isolog.

Xenogene Transplantation/ Xenotransplantat:

Transplantation von Organen und Geweben zwischen Individuen verschiedener Arten. Die früher gebräuchlichen Begriffe lauten „heterologes Transplantat“ bzw. „Heterotransplantat“ [11].

Die Frage, ob lebendes Gewebe überhaupt transplantiert werden kann, blieb lange Zeit offen. Erst im Verlaufe des 19. Jahrhunderts entwickelte sich die Ansicht, daß Transplantationen prinzipiell möglich sind, wobei es hier um die Transplantationsfähigkeit und nicht um den Ersatz einer Organfunktion ging.

Vorläufer der Organtransplantation war die plastische Chirurgie. Hier werden beschädigte Teile der Körperoberfläche chirurgisch wiederhergestellt. Die plastische Chirurgie unterscheidet sich von der Transplantationschirurgie dadurch, daß bei letzterem die Organe oder Organgewebe in das Körperinnere verpflanzt werden [65].

Vor dem 19. Jahrhundert sollen in Indien schon freie Hauttransplantationen durchgeführt worden sein [47]. Die erste belegbare erfolgreiche freie Hauttransplantation am Menschen erfolgte im Jahre 1817 durch Astley Cooper am Guy's Hospital in London. Ihr folgte im Jahre 1819 eine erfolgreiche Nasenplastik durch Bünger in Marburg. 1869 gelang Reverdin die Transplantation von kleinen Stücken oberflächlicher Haut, die als Sproßpunkte für die Deckung eines Hautdefektes dienen sollten. Zwischen 1869 und 1872 wurden Transplantationen von Hautstücken verschiedener Dicken erfolgreich durchgeführt. Der erste Versuch der Hauttransplantation zwischen unterschiedlichen Individuen scheiterte im Jahre 1870. Ollier beschrieb 1872 die gelungene Verpflanzung von Spalthautlappen. Es handelt sich dabei um Hautlappen, welche die Haut nicht in ihrer ganzen Dicke umfassen [78], sondern nur aus der Epidermis und aus verschiedenen dicken Schichten des Koriums bestehen [60]. Zwischen 1870 und 1890 wurde die Transplantation von Vollhaut und Spalthaut weiterentwickelt [78].

Die Berichte über angebliche Knochentransplantationen gehen bis in das 17. Jahrhundert zurück. Ollier verpflanzte Knochen erstmals am Menschen im Jahre 1861, in dem er einen Teil vom Stirnknochen im Rahmen einer Nasenrekonstruktion transplantierte. 1896 verwendete James Israel ein freies autogenes Transplantat aus der Tibia für eine Nasenrekonstruktion. Um 1930 wurden allogene Knochentransplantationen versucht, aber erst nach dem zweiten Weltkrieg wurden sie in größerem Ausmaß durchgeführt [47].

Die Weiterentwicklung der plastischen Chirurgie verlief jedoch weitestgehend unabhängig von der Organtransplantation [50].

Durch die Erfahrungen in der plastischen Chirurgie war zum Zeitpunkt der ersten Versuche von Organtransplantationen größtenteils anerkannt, daß lebendes Gewebe transplantiert werden kann [65].

Die Entwicklung der Hornhauttransplantation verlief ebenfalls relativ unabhängig von der plastischen Chirurgie und der Organtransplantation. Ab 1823 wurde die Transplantation von Hornhaut immer wieder in Tierversuchen durchgeführt, jedoch ohne Erfolg. Das Interesse an der Hornhauttransplantation nahm daraufhin wieder ab. Hornhauttransplantationen, die in den 1870er Jahren direkt am Patienten vorgenommen wurden, führten nicht zu einer Visusverbesserung. Im Jahre 1906 konnte Eduard Zirm dann über die erste dauerhaft erfolgreiche Hornhauttransplantation berichten. Ab 1911 wurde Leichenhornhaut verwendet, wodurch es zu einer endgültigen Verbreitung des Verfahrens kam [65].

Wichtige Voraussetzung für die rekonstruktive Chirurgie ebenso wie für die Organtransplantation war die Entwicklung der Gefäßchirurgie. Um die Blutungen zu beherrschen, wurden die Methoden der Gefäßunterbindung schon früh entwickelt.

Erst Ende des 19. Jahrhunderts erfanden verschiedene Chirurgen erfolgreiche Methoden der Gefäßnaht, obwohl es schon im 18. Jahrhundert vereinzelt Versuche dazu gab [79]. Die Gefäßnaht wurde aber erst Anfang des 20. Jahrhunderts zu einem allgemein akzeptierten Verfahren in der Chirurgie.

Parallel zur Gefäßnaht wurden Gefäßverbindungen mit Hilfe von Ringen und anderen Verbindungsstücken entwickelt. So führte Erwin Payr 1900 die Verwendung von resorbierbaren Magnesiumröhrchen als innere Gefäßstütze und als Verbindungsstück in die Gefäß- und Transplantationschirurgie ein [49]. Bei dieser Methode wurde das von Adventitia befreite zentrale Ende der Arterie mit dem Magnesiumring überzogen. Das zentrale Gefäßende wurde dann über den Ring umgekrepelt und durch einen Faden in einer Rille des Magnesium-

ringes befestigt. Das periphere Stück des Gefäßes wurde in der Folge über das umgestülpte zentrale Gefäßstück geschoben und ebenfalls mit einem Faden in der Rille fixiert. Ziel dieser Methode war es einerseits, einen breiten Kontakt zwischen der Intima der durchtrennten Gefäßstücke herzustellen und andererseits, den Fremdkörper nicht in die Lichtung des Gefäßes zu bringen. Vorteil der Payrschen Methode war die seltene Entwicklung starker Blutungen. Nachteilig war, daß diese Methode bei kleinen Gefäßen nicht angewendet werden konnte. Ferner kam es durch eine Faltenbildung zu einer Einengung des Lumens, welches sekundär zu einer Thrombose führen konnte [9].

Im Jahre 1902 beschrieb Carrel in der Zeitschrift „Lyon Medical“ eine verbesserte Technik der Gefäßanastomose, die noch heute verwendet wird [17].

Mit Hilfe einer Nadel und eines Fadens gelang es ihm zwei Gefäße miteinander zu verbinden. Er demonstrierte die neue Technik anhand von Arterien oder Venen, wobei die Gefäßenden direkt vernäht wurden, während der Blutfluß durch Klemmen vorübergehend unterbrochen wurde. Verletzungen, Geschwulst- und Aneurysmaoperationen wurden in der Folge mit zirkulären Nähten durchgeführt. Ein Vorteil gegenüber der Payrschen Gefäßverbindung bestand darin, daß hier auch kleine Gefäße von 1 mm Durchmesser verbunden werden konnten [9].

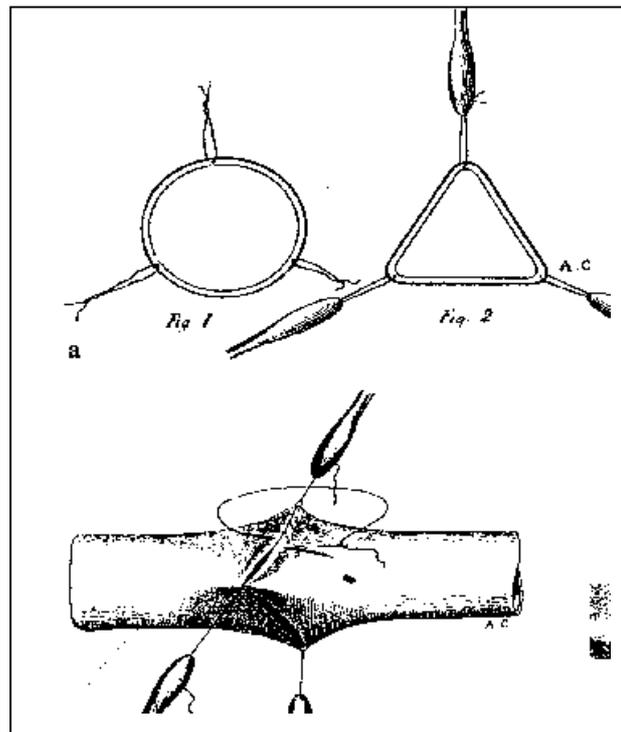


Abb. 2.1.1: Gefäßnahttechnik von Alexis Carrel im Jahre 1902 [17]

Zudem beschäftigte sich Carrel mit der autogenen, allogenen und xenogenen Gefäßtransplantation. Im Jahre 1903 führte er die erste erfolgreiche Arterien-
transplantation im Tierversuch durch, und 1906 folgte die erste erfolgreiche
Venentransplantation durch Carrel und Guthrie [21].

Lexer überbrückte 1907 erstmalig einen Arteriendefekt am Menschen durch
den Einsatz eines autogenen Venenstücks [9,65].

Borst und Enderlen schrieben 1910, daß autogene, allogene und xenogene
Arterientransplantationen gelangen [10].

Die Definition und Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen war ein ent-
scheidender Schritt für die Entwicklun die Schilddrüsenmangelkrankheiten ü-
ber den Ausfall der Organfunktion definiert und mit dem Organersatz thera-
piert, welches als Organersatzkonzept bezeichnet wurde.

Die erste Organtransplantation im heutigen Sinne war die Transplantation einer Schilddrüse durch den Chirurgen Theodor Kocher im Juli 1883. Er transplantierte einem Patienten „frische menschliche Schilddrüse unter die Halshaut“. Die Schilddrüse lieferte somit das Vorbild für die weiteren Organtransplantationen bis hin zur Niere und dominierte die Organtransplantation auch zahlenmäßig bis zum ersten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts [41, 65].

In der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurden die Erkrankungen der Niere definiert, in dem man die klinischen Symptome mit dem pathologischen Befund bei der Sektion verglich. Strukturelle Veränderungen wurden als gemeinsame Ursache für eine ganze Anzahl von klinischen Symptomen des Gesamtorganismus angesehen und als „Brightsche Erkrankung“ bezeichnet [58].

Von 1890 an wurden die Nierenerkrankungen mit funktionellen Methoden und Denkweisen bearbeitet, so daß funktionsbezogene Bezeichnungen wie „Niereninsuffizienz“ und „Nierenversagen“ in die Diskussion der „Brightschen Erkrankung“ Eingang fanden. Folge war eine Verschiebung der Sichtweise, daß Nierenerkrankungen nicht auf einem geschrumpften Organ beruhen, sondern auf einem Funktionsverlust [57]. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde das Organersatzkonzept zur Therapie von Schilddrüsenmangelkrankheiten auf die Niere übertragen [65].

Brown-Séquard berichtete seit 1891, daß die Niere neben ihrer exkretorischen auch eine inkretorische Funktion besitzt. Dieses ergaben seine Experimente, bei denen Tiere nach Entfernung der Nieren nur durch die Injektion einer hergestellten Nierenflüssigkeit überlebten.

Ferner berichtete er, daß die inkretorische und exkretorische Funktion sowohl zusammen oder auch einzeln ausfallen könnten. Eine ausschließliche Anurie verlief relativ symptomarm, während es bei zusätzlichem Versagen der inneren Sekretion zu den typischen Folgen des Nierenversagens käme. Eine Urämie hatte nach Brown-Séquard also ihre Ursache im Ausfall der inneren Sekretion und nicht in der Akkumulation ausscheidungspflichtiger Stoffe. Daraus schloß

er, daß die Anwesenheit eines kleinen funktionstüchtigen Organstücks reiche, um die Organmangelkrankheit zu verhindern [12]. Dieser Organotherapie mit Nierenextrakt wurde von einigen Autoren eine gewisse Plausibilität zugebilligt [44], jedoch blieb es letztendlich bei vereinzelt Versuchen in dieser Richtung [65].

Die Tatsache, daß bestimmte komplexe innere Krankheiten auf dem Versagen eines Organs beruhen können, war Ende des 19. Jahrhunderts nicht so selbstverständlich wie es uns heute erscheint. So warnte der Chirurg Otto Lanz seine Kollegen 1894, daß eine Therapie „welche bestrebt ist, dasjenige Organ, das funktionsuntüchtig geworden ist, dem Organismus zu ersetzen“ nicht von vornherein belächelt werden sollte [44].

Der Nachweis einer spezifischen Organfunktion, die Herstellung des Zusammenhanges zwischen Organschädigung und Krankheit sowie die Frage nach dem Sinn eines Organersatzes nahm bei der Niere jedoch weniger Aufmerksamkeit in Anspruch als bei anderen Organen und war zum Zeitpunkt der ersten Nierentransplantationen akzeptiert [2].

Biedl berichtete 1902, daß er die Versuche Brown-Séquards wiederholt hatte. Er konnte nicht bestätigen, daß die Lebensdauer nierenextipierter Tiere durch die Injektion von Nierensaft verlängert werden konnte. Biedl stellte allerdings eine Besserung des urämischen Atemtypus fest, die möglicherweise durch die intravenöse Nierensaftinjektion beeinflusst wurde [7].

Um Einheilungsvorgänge zu untersuchen, wurden von einigen Pathologen Stückchentransplantationen durchgeführt. Hierbei handelte es sich häufig auch um Nierengewebe [63].

Hans von Haberer stellte 1907 noch nach der Einführung der Transplantation ganzer Nieren fest, daß die bei anderen Organen erfolgreiche Stückchentransplantation sich nicht für die Niere eigne. Seine Untersuchungen zeigten, daß alle Transplantationen von Nierenstücken zu einer vollständigen Resorption des Transplantates führten [34].

Ab 1910 konnte ein Nierenversagen mit der renalen Clearance gemessen werden, so daß die Laboranalyse in den Vordergrund trat. Die Kreatininerhöhung im Serum wurde zu einem Synonym für Nierenerkrankungen [57].

Bis 1914 kam es zu einer raschen Weiterentwicklung des Organersatzkonzeptes [65], so daß es 1918 hieß: „Wir befinden uns in einem Zeitalter der Transplantationen“ [76].

Die eigentliche Geschichte der Nierentransplantation beginnt Anfang des 20. Jahrhunderts. Zu dieser Zeit wurden rasche Fortschritte im Bereich der experimentellen Fähigkeiten und Techniken der Chirurgen, wie oben bereits erwähnt insbesondere auf dem Gebiet der vaskulären Chirurgie, gemacht [81].

Emrich Ullmann berichtete am 13. März 1902 in der "Wiener klinische Wochenschrift" als erster von einer technisch erfolgreichen experimentellen Transplantation ganzer Nieren. Als Vorlage für seine Versuche dienten ihm die zuvor bereits mehrfach durchgeführten Transplantationen der Schilddrüse, des Hodens und der Ovarien [72].

Er übertrug den chirurgischen Ersatz von endokrinen Drüsen somit auf die Niere [65]. Nachdem erste Transplantationsversuche am Schwein aufgrund der zarten Vene des Tieres nicht gelangen, transplantierte Ullmann die Niere eines Hundes an dessen eigenen Hals und verband die Gefäße des Transplantates mit den Halsgefäßen. Für die Gefäßverbindung verwendete er die Payrische Methode der Gefäßnaht. Nach Wiederherstellung der Durchblutung nahm das Transplantat die Funktion der Exkretion wieder auf. Aufgrund der Anschwellung des nach außen abgeleiteten Harnleiters am fünften postoperativen Tag, tropfte der Urin direkt aus der Wunde [72, 73]. Ullmann konnte mit dieser Transplantation zeigen, daß ein autogenes Nierentransplantat unmittelbar nach Anschluß an den Kreislauf seine Funktion der Exkretion wieder aufnehmen und mehrere Tage fortsetzen kann [43].

In weiteren Versuchen wollte Ullmann allogene und xenogene Nierentransplantationen im Tierexperiment durchführen. Zudem wollte er erforschen, ob

das Transplantat die komplette Funktion übernehmen könne, indem er sämtliches Nierengewebe bis auf das Transplantat entfernen wolle [72].

Nach der Veröffentlichung Ullmanns wurde deutlich, daß sich bereits andere Forscher zuvor mit ähnlichen Experimenten beschäftigt hatten. So hatte der Chirurg Alfred Exner vier Jahre zuvor im Prinzip dasselbe Ergebnis erzielt wie Ullmann 1902 [42].

Auch Alfred von Decastello hatte sich bereits 1899 unabhängig von Exner mit ähnlichen Versuchen beschäftigt. Von Decastello führte eine Allotransplantation bei Hunden durch, ebenfalls mit der von Payr entwickelten Gefäßnaht. Die Niere produzierte albuminreichen Urin. Da sich eine Gefäßverbindung gelöst hatte, starb das Tier nach 40 Stunden in Folge einer Blutung in die Bauchhöhle. Aufgrund der großen technischen Schwierigkeiten des Eingriffs führte von Decastello keine weiteren Versuche durch [25].

Später unternahm Ullmann dann allogene Transplantationen von Hund zu Hund und xenogene Transplantationen von der Ziege auf den Hund, wobei es ebenfalls zu einer Urinsekretion kam. Weitere Ergebnisse dieser Transplantationsversuche wurden nicht bekannt [40].

Erkenntnisse über immunologische Vorgänge bei Allo- und Xenotransplantationen ebenso wie über den Einfluß der Temperatur auf die Organüberlebensdauer während der Transplantation, existierten noch nicht [81].

Seit 1902 beschäftigte sich auch Alexis Carrel mit der Nierentransplantation [65]. In den folgenden Jahren führte er die größte Anzahl von Transplantationen durch [9]. Dabei handelte es sich sowohl um autogene, als auch um allogene und xenogene Transplantationen [19]. Er wurde zum Begründer der modernen Gefäßchirurgie und zum Pionier auf dem Gebiet der Nierentransplantation. Der in Frankreich im Jahre 1873 geborene Alexis Carrel begann seine wissenschaftliche Laufbahn zunächst in Lyon, ging dann nach Chicago und später nach New York an das Rockefeller-Institut [43].

1902 transplantierte Carrel Nieren autogen an den Hals und verband die Nierengefäße mit der A. carotis und V. jugularis mit Hilfe von zirkulären Nähten.

Aus der Öffnung des nach außen geleiteten Harnleiters floß klare oder rötliche Flüssigkeit, dessen Zusammensetzung ebenfalls wie bei den Untersuchungen Ullmans nicht analysiert wurde. Genauso wie bei Ullmann kam es bei Carrels Transplantationen jedesmal zu einer septischen Komplikation. Carrel zog aus seinen Versuchen die Schlußfolgerung, daß sich mit Hilfe der zirkulären Naht sowie auch mit Hilfe der Payrschen Methode die Blutzirkulation in der Niere wieder herstellen läßt [19].

Seit 1905 veröffentlichten Carrel und C. C. Guthrie ihre Erkenntnisse über Nierentransplantationen. Neben anderen Organen war die Niere das von ihnen am häufigsten transplantierte Organ [21]. Um die Funktion eines autogenen Nierentransplantates zu überprüfen, transplantierten sie zunächst beim Hund eine Niere an die Halsgefäße und nähten den Ureter in den Ösophagus. Die drei Tage später statt gefundene Freilegung der Niere in situ am narkotisierten Tier zeigte eine gute Durchblutung und eine vier- bis fünfmal höhere Urinproduktion im Vergleich zur nicht transplantierten Niere. Der Urin des Transplantates enthielt Eiweiß und einen verminderten Harnstoffgehalt. Carrel vermutete als Ursache für die unterschiedliche Zusammensetzung des Harns eine Stauung im Transplantat und die ungünstige Lage des Transplantates in der Halsgegend [19].

Der rumänische Physiologe N. Floresco veröffentlichte ebenfalls 1905 seine Ergebnisse über Allotransplantationen am Hund. Inzwischen war deutlich geworden, daß mit Allotransplantationen im Tierversuch keine längerfristigen Erfolge zu erreichen waren. Er hoffte den Faktor, der zum Scheitern von Allotransplantationen führte, isolieren zu können, indem er seit 1902 verschiedene Transplantationsvariationen durchführte.

Floresco isolierte das Organ chirurgisch an seinem ursprünglichen Sitz und bewies so, daß eine Funktion des Organs auch ohne Nerven- und Lymphgefäßverbindungen besteht.

Ferner erprobte er verschiedene Einpflanzungsorte. Er transplantierte Nieren in die Inguinalregion, an den Hals sowie an den ursprünglichen Sitz der Niere

und kam zu dem Ergebnis, daß der ursprüngliche Sitz zwar technisch am schwierigsten durchzuführen war, aber zu den besten Resultaten führte.

Die Überlebenszeit der Nierentransplantate betrug nie mehr als 72 Stunden. Weitere Versuche am lebenden Tier zeigten Floresco, daß die Blutstauung im Transplantat dem Organ schadet. Diesen Faktor versuchte er durch Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung und mit der Lockeschen Infusionslösung (isotonische elektrolythaltige Infusionslösung) auszuschalten. Die Spülungen ebenso wie die intravenöse Gabe von Pepton, Blutegelextrakt und als Antikoagulantien angesehene Stoffe oder auch die Anwendung von Vaseline im Bereich der Gefäßnaht konnten keine besseren Ergebnisse erzielen.

Aufsteigende Infektionen in dem nach außen geführten Harnleiter versuchte Floresco in weiteren Versuchen durch eine Anastomose zwischen Spender- und Empfängerharnleiter zu verhindern und konnte letztendlich von einer 12-tägigen Überlebenszeit eines nephrektomierten und nierentransplantierten Hundes berichten [31].

Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse beurteilte Payr 1906 die Niere als ein schlecht zu transplantierendes Organ. Ullmanns gescheiterten Versuche begründete Payr mit der fehlenden Innervation des Transplantates sowie auch mit der beim Eingriff entstehenden schweren Schädigung des kompliziert gebauten Organs [56].

In weiteren Tierversuchen im Jahre 1906 entnahmen Carrel und Guthrie einem Spendertier die Niere zusammen mit Teilen der Aorta und V. cava und verbanden diese Gefäße mit den gleichen Gefäßen des Empfängertieres. Carrel und Guthrie wollten durch dieses Verfahren die Wände der Nierengefäße schonen und eine Gangrän verhindern [19].

Sie veröffentlichten im selben Jahr ihre Ergebnisse zur Nierentransplantation en masse [23]. Bei diesem Vorgehen wurde nicht nur das Organ, sondern die ganze Körperregion en masse transplantiert. Beide Nieren des Spendertieres wurden mit den Ureteren, mit einem Teil der Blase, mit Gefäßen, Nerven, neuronalen Ganglien, Bindegewebe, Nebennieren, Bauchfell und Teilen von Aorta

und V. cava explantiert und dem Empfängertier an entsprechender Stelle implantiert. Die eigenen Nieren des Empfängertieres wurden entnommen.

Durch die Verpflanzung en masse erhofften sich die Wissenschaftler eine bessere Funktion des Transplantates, vor allem durch den Erhalt der Innervation. Jedoch gab es auch bei dieser Methode spätestens nach einigen Tagen Komplikationen, die mit dem Tod des Versuchstieres endeten. Die längste Überlebensdauer betrug 35 Tage [19] und eine Literaturlauswertung von 1913 zeigt, daß 90% dieser Transplantationsversuche en masse fehlschlügen [49].

Die erste Xenotransplantation einer ganzen Niere am Menschen erfolgte 1906 durch Mattheu Jaboulay in Lyon. Er transplantierte die Niere eines Schweins auf eine an Morbus Bright erkrankte 49jährige Frau mit zunehmendem Nierenversagen. Das Schwein wurde drei Stunden vor der Transplantation getötet. Jaboulay transplantierte das Organ in die linke Ellenbeuge und verband die Nierengefäße mit der Oberarmarterie und V. cephalica. Das Transplantat funktionierte nur für Stunden und war nach drei Tagen abgestorben.

In einer weiteren Xenotransplantation transplantierte Jaboulay die Niere einer Ziege en masse in die Ellenbeuge einer 50jährigen Frau, die an einer eitrigen Nephritis litt. Auch in diesem Fall mußte das abgestorbene Transplantat nach drei Tagen entfernt werden.

Beide Patientinnen überlebten die mißlungenen Transplantationen. Den Grund für das Mißlingen sah Jaboulay in der Thrombosierung der Gefäßverbindungen [39,62].

Stich veröffentlichte 1907 seine Erfahrungen über Nierentransplantationen. Zuerst transplantierte er Nieren autogen in die Halsregion und nähte den Harnleiter in die Haut. Nachdem zunächst Urin produziert wurde, entstand einige Tage später immer eine aufsteigende Nierenentzündung.

Seine zweite Versuchsserie bestand darin, die linke Niere eines Hundes an die A. und V. iliaca der gleichen Seite zu transplantieren und den Ureter in die Blase zu implantieren. Die zweite Niere wurde nicht entnommen. Das Tier starb nach drei Wochen an einer Infektion. Die Autopsie zeigte eine chroni-

sche Bauchfellentzündung und Magenwandgeschwüre. Die Niere hatte eine normale Konsistenz, Farbe und Größe; die Anastomosen waren verheilt [19].

Im Jahre 1908 führte Carrel die Mißerfolge der Allotransplantation noch auf technisch-chirurgische Probleme zurück, wobei er die Möglichkeit der Transplantatschädigung durch das Blutserum des Empfängers nicht völlig ausschloß, ebenso wie eine Schädigung des Stoffwechsels durch das Transplantat [18, 19]. Auf die durch Landsteiner erstmals im Jahre 1900 beschriebenen Blutgruppen bezog man sich noch nicht [65].

Seit 1909 unterschied Carrel eine biologische und eine chirurgische Seite der Transplantation [19]. Durch den systematischen Vergleich von autogenen und allogenen Transplantationen stellte Carrel fest, daß die Autotransplantation einen dauerhaften Erfolg hatte, im Gegensatz zu einer Allotransplantation, die nach kurzer Funktionszeit scheiterte. Chirurgischerseits sei die Nierentransplantation somit realisierbar [21]. Carrel konnte von einer Autotransplantation an einer Hündin berichten, die nach Reimplantation der einen Niere und Nephrektomie der anderen zweieinhalb Jahre lang lebte [20]. Ähnliches berichtete 1914 J. H. Zaaijer von einem Hund, der seit sechs Jahren mit einem Autotransplantat in der Leiste ohne gesundheitliche Einbußen lebte [82]. Bei Allotransplantaten käme es jedoch zu einer Reaktion des Wirtsorganismus gegen das neue Organ, welche das begrenzende Moment sei, schloß Carrel. So schrieb er: „Die Transplantation von Geweben und Organen zwischen zwei scheinbar ganz gleichen Organismen ist nicht möglich. Die Ursachen liegen jenseits der Grenzen der chirurgischen Meisterschaft.“ [21].

Die besten Ergebnisse der Allotransplantationen erreichte er bei Tieren, die an einer schweren Infektion litten. Carrel schlußfolgerte, daß eine Infektion die Reaktion gegen das fremde Organ unterdrücken kann [22].

Zur selben Zeit wurden durch B. Murphy Erkenntnisse gewonnen, daß Benzolgabe, Splenektomie und Röntgenbestrahlung die Reaktion gegen das neue Organ hemmen können [81].

Für seine Arbeiten wurde Carrel 1912 der Nobelpreis zugesprochen [81]. Er arbeitete auf dem Gebiet der Transplantation nicht mehr weiter [65].

Die Gefäßchirurgen Borst und Enderlen veröffentlichten 1909 und 1910 ihre Versuche über autogene und allogene Nierentransplantationen. Als Anschlußstelle verwendeten sie die Gefäße der Milz und sie implantierten den Ureter in die Blase. Die eigenen Nieren der Empfänger wurden in der Regel entfernt, um die Funktionstüchtigkeit der transplantierten Organe beurteilen zu können. Ausnahmen davon stellten vier Transplantationen dar. Hier wurden die eigenen Nieren belassen, so daß die Tiere nun vier Nieren besaßen. Borst und Enderlen konnten über gute Ergebnisse bei den Autotransplantationen berichten, während sämtliche Allotransplantationen fehlschlagen. Für das Mißlingen der Allotransplantationen machten sie biochemische Differenzen zwischen den Geweben unterschiedlicher Individuen verantwortlich. Aufgrund ihrer erfolgreichen Ergebnisse auf dem Gebiet der Autotransplantationen hielten Borst und Enderlen es für möglich, diese beim Menschen durchzuführen, wenn es bei einer Ureterfistel nicht gelingen sollte, das zentrale Ende des Ureters in die Blase zu implantieren [9, 10].

In den Jahren 1909 bis 1910 führte der Berliner Chirurg Ernst Unger Nierentransplantationen zwischen Hunden verschiedener Rassen durch, wobei er die orthotope Transplantation technisch nicht für durchführbar hielt. Bis 1910 konnte Unger über einhundert Transplantationen en masse berichten. Er transplantierte die Nieren an den Hals sowie auch an die Iliakalgefäße. Viele dieser Transplantate, auch allogene, funktionierten zunächst, jedoch gingen nach einiger Zeit alle zugrunde.

Ende 1909 versuchte er, einem Affen die Niere eines totgeborenen Kindes zu transplantieren. Auch dieser Versuch scheiterte, obwohl sich bei der Autopsie eine intakte vaskuläre Anastomose zeigte. Das Mißlingen dieses Versuches einer xenogenen Transplantation führte Unger auf rein technische Probleme zurück.

1910 transplantierte er beide Nieren eines Schweinsaffen aus Borneo auf eine 21jährige Patientin mit zunehmendem Nierenversagen. Er transplantierte die Organe en masse in die Leistengegend der Patientin. Die Segmente der Aorta und V. cava anastomosierte er mit Hilfe der Nahttechnik mit den Gefäßen des Oberschenkels. Die Uretermündungen wie auch einen Teil der Harnblasenwand setzte er etwas weiter distal am Oberschenkel mit einer Ableitung nach außen an. Zeichen der Transplantatfunktion konnten nicht festgestellt werden, und die Patientin starb 32 Stunden nach dem Eingriff an einem Lungenödem. Unger zog die Schlußfolgerung, daß es zwischen Mensch und Affe eine biochemische Barriere geben müsse, welche eine Transplantation scheitern ließe [74, 75].

Georg Schöne formulierte im Jahre 1912 das Konzept der immunologischen Natur der Transplantatabstoßung. Er gab dieser den Namen „immunologische Abstoßungsreaktion“ und schuf den Ausdruck Transplantationsimmunologie.

Schöne immunisierte Kaninchen zunächst, indem er den Tieren allogene Haut, Nieren oder ein Stück der Leber transplantierte. In der Folge führte er an den immunisierten Kaninchen sowie auch an nicht immunisierten Tieren sowohl allogene und autogene Hauttransplantationen durch. Es zeigte sich, daß der Abstoßungsprozeß bei den zuvor immunisierten Tieren schneller und heftiger ablief [66].

Ebenso erfolglos wie die Xenotransplantationen Ungers blieb die Transplantation einer Affenniere auf einen Menschen durch den Chirurgen Schönstadt im Jahre 1913. Er transplantierte das Organ auf den Arm eines jungen Mädchens mit Nierenversagen nach Quecksilbervergiftung. Das Transplantat produzierte nur wenige Tropfen eines eiweißhaltigen Urins und ging dann zugrunde. Die Patientin verstarb einige Stunden nach der Operation [49].

Der Erlanger Chirurg Wilhelm Lobenhoffer entdeckte 1913 keinen wesentlichen Unterschied zwischen normalen Nieren und denervierten Autotransplantaten, als er deren Morphologie histologisch und die Funktion mit Hilfe von Funktionstests verglich [46].

Ab 1914 herrschte die Meinung vor, daß die allogene Transplantation keine Aussicht auf Erfolg habe, und seit dem ersten Weltkrieg befaßten sich nur noch wenige Wissenschaftler mit diesem Thema. Die Überzeugung, daß man in der Organtransplantation eine ideale Therapie gefunden hat, hielt sich allerdings [65].

Ausnahmen stellten Morel und Papin dar, die 1913 die Nierentransplantation „an der Schwelle“ der Anwendung am Menschen sahen, ebenso wie Aurel Avramovici, der in der Zeit von 1921 bis 1923 Auto- und Allotransplantationen an Hunden und Katzen durchführte. Ferner beschrieb er erstmals die Transplantation einer durch Kälte konservierten Leichenniere. Das Transplantat produzierte Harn und das Tier überlebte 36 Tage [4, 49].

Noch 1924 betonte Avramovici, daß die Allotransplantation kurz vor der praktischen Anwendung stehe. Er war der Überzeugung, daß die chirurgische Technik nur noch einer weiteren Verbesserung bedurfte [4].

Im Jahre 1923 wurde eine weitere Xenotransplantation unternommen. Neuhof transplantierte die Niere eines Lamms auf einen Patienten. Dieser starb neun Tage später [54].

Versuchsserien an der Mayo-Klinik in Rochester (Minnesota/ USA) von 1918 bis 1930 führten zu einer weiteren Perfektionierung der operativen Technik und vor allem zu einer besseren Diagnostik. Gleichzeitig zeigten die Versuche jedoch wiederum die Undurchführbarkeit der Allotransplantation [65].

1923 entdeckte Carl Williams an der Mayo-Klinik erstmals das biologische Prinzip, welches bei einer allogenen Transplantation besteht. Heute wird es als immunologisch–bedingte Abstoßungsreaktion bezeichnet. Obwohl ihm die zugrunde liegenden immunologischen Vorgänge nicht bekannt waren, erkannte er als erster Wissenschaftler das Phänomen einer Abstoßungsreaktion als biologisches Prinzip [43].

1933 wurde ein weiterer Versuch einer Nierentransplantation unternommen und 1936 in der spanischen Zeitschrift „El Siglo Medico“ veröffentlicht [77]. Der ukrainische Chirurg Voronoy transplantierte einer 26jährigen Frau, die an einer

durch Quecksilbervergiftung verursachten akuten Niereninsuffizienz litt, das erste Allotransplantat. Das Spenderorgan stammte von einem an Enzephalitis verstorbenen Patienten. Mit Hilfe der Gefäßnahttechnik nach Carrel transplantierte er die Leichenniere an die Gefäße des rechten Oberschenkels. Ziel der Transplantation war die Überbrückung des akuten Nierenversagens, bis sich das eigene Organ wieder erholt hatte. Voronoy hoffte, daß eine durch die Quecksilbervergiftung verursachte Blockade des Immunsystems zu einer besseren Akzeptanz des Allotransplantates führen würde. Nachdem die Niere zunächst sogar Urin ausschied, kam es nach einer blutgruppenfremden Transfusion zum Organversagen, und die Patientin starb 48 Stunden nach dem Eingriff. Die Ursachen des Organversagens lagen neben der AB0-Blutgruppeninkompatibilität unter anderem wahrscheinlich auch in der Ischämie und in der fortdauernden Quecksilbervergiftung. Voronoy führte weitere solcher Nierentransplantationen durch, jedoch mit nur geringem Erfolg [36].

Die Idee des Organersatzkonzeptes war zwischen 1880 und 1930 zwar allgemein akzeptiert und als ideale Therapie angesehen, scheiterte aber an der praktischen Umsetzung [65]. Erst nach der Beendigung des Zweiten Weltkrieges gewann die Nierentransplantation wieder an Aufmerksamkeit [79].

2.2 Die Geschichte der Nierentransplantation von 1943 bis in die Gegenwart

Führend in der Weiterentwicklung der Nierentransplantation nach dem zweiten Weltkrieg war vor allem das Peter Bent Brigham Hospital in Boston, USA [38].

Hier wurde 1945 erstmals wieder eine Nierentransplantation am Menschen vorgenommen. Landsteiner und Hufnagel transplantierten eine Leichenniere an die antekubitalen Gefäße einer schwangeren Frau mit akuter Niereninsuffizienz. Da die Niere nicht vollständig mit der Haut des Armes bedeckt werden konnte, wurde das Transplantat nur in Tücher eingewickelt. Das transplantierte Organ funktionierte nie richtig, obwohl es zu Anfang gut durchblutet war und geringe Mengen Urin produzierte. Es mußte nach 48 Stunden wieder entfernt werden. Die Patientin überlebte die mißlungene Transplantation dank der einige Stunden nach der Transplantation wieder einsetzenden eigenen Nierenfunktion [38, 43].

Trotz dieses Fehlschlages wurde die Niere zum „Leitorgan“ der Transplantationsmedizin, da sie die besten Voraussetzungen bietet: chirurgischerseits lassen sich die großen Gefäße gut verbinden, durch die paarige Anlage kann eine Lebendspende in Betracht gezogen werden und die nierenerkrankten Patienten sind meist jung.

Das Bostoner Klinikum war 1950 eine der ersten Kliniken, die ihre Patienten mit der Dialyse behandeln konnten. Es wurde so in Boston möglich, chronisch niereninsuffiziente Patienten auf eine Nierentransplantation vorzubereiten und notfalls auch postoperativ mit der Dialyse zu behandeln [38].

Sämtliche Versuche der Allotransplantation in der Zeit von 1950 bis 1953, z.B. durch die französischen Chirurgen Küss, Dubost, Michon und Servelle in Paris und durch Hume et al. in Boston, gelangen auch bei hohem Verwandtschaftsgrad nicht [24, 33, 38, 61].

Die durch die Chirurgen in Paris transplantierten Nieren stammten teilweise von lebenden Spendern, denen die Nieren aufgrund einer Erkrankung entfernt werden mußten. Andere Organe stammten von Kriminellen, die zur Todesstrafe verurteilt waren und in die postmortale Organspende eingestimmt hatten. Nach Entnahme der Organe wurden diese dann unmittelbar auf die chronisch niereninsuffizienten Empfänger transplantiert. Die Organempfänger starben innerhalb von Tagen und einigen Wochen nach der Allotransplantation [43]. Die Entwicklung der Immunsuppressiva stand noch am Anfang, und die Eingriffe wurden somit an nicht immunologisch modifizierten Patienten vorgenommen [24, 33, 38, 61].

Die erste Lebendverwandtennierentransplantation wurde Ende 1952 von Michon in Paris durchgeführt. Bei dieser Transplantation einer Niere von der Mutter auf den Sohn handelte es sich um einen Lebensrettingsversuch. Die Behandlung mit der Dialyse war noch nicht ausgereift, um dem Patienten, dem die eigene Solitärniere entnommen werden mußte, am Leben zu halten. Das Transplantat funktionierte 23 Tage lang.

Hume beschreibt 1955 insgesamt neun mißlungene allogene Nierentransplantationen am Menschen aus den Jahren 1951-1953 [38]. Die Organe wurden an den Oberschenkel transplantiert, da Hume diese Stelle für am geeignetsten hielt. Ein Patient überlebte knapp sechs Monate, bei weiteren vier Patienten hatte die Niere ihre Funktion aufgenommen.

Unter anderem transplantierte er am 11.2.1953 eine Leichenniere auf einen 26 Jahre alten Arzt mit chronischer Glomerulonephritis. Bei dem Organspender handelte es sich um einen Patienten, der während einer Herzoperation verstarb. Die Blutgruppe von Spender und Empfänger war A, Rh+ und die Kompatibilität des Blutes war gegeben. Die Niere wurde nach der Entnahme nicht perfundiert und die Ischämie dauerte 180 Minuten. Das Transplantat wurde in einen Polyethylenbeutel gelegt, der jeweils kleine Löcher für den Austritt von Ureter, Arterie und Vene enthielt. Die Arteria und Vena renalis wurden mit den Femoralgefäßen verbunden.

Die postoperative Medikation bestand aus Testosteron und verschiedenen Antibiotika. Die Blutungen konnten zunächst nicht gestoppt werden. In einer Folgeoperation mußte ein um die Spenderniere liegendes Hämatom von insgesamt 3000 ml entfernt werden. Die transplantierte Niere nahm ihre Funktion nicht sofort auf und die eigenen Nieren produzierten nur noch 300 ml Urin pro Tag. Ab dem zwölften postoperativen Tag produzierte das Transplantat zunächst nur wenige ml Urin. Ab dem 37. Tag konnte eine Produktion von 1000 ml festgestellt werden.

Der Patient konnte mobilisiert werden, nahm an Gewicht zu und die Blutwerte verbesserten sich bei einem guten Allgemeinzustand, so daß er am 81. Tag nach der Transplantation entlassen werden konnte.

Alle zwei bis drei Wochen beobachtete man den Patienten wieder stationär. Während der letzten stationären Untersuchung entwickelte der Patient Fieber, einen Hydrothorax und Hämoptyse. Er starb knapp sechs Monate nach der Transplantation. Es handelte sich dabei um die bisher längste Überlebenszeit nach einer allogenen Transplantation.

Sechs von Humes neun Patienten erhielten Kortison und ACTH. Allen Patienten wurde Testosteron verabreicht. Hume folgerte aus seinen Beobachtungen, daß ACTH und Kortison keinen Einfluß auf die Transplantatüberlebensdauer haben.

Humes Ziel war nicht die Therapie der terminalen Niereninsuffizienz. Vielmehr sah er seine Transplantationen als einen Versuch an, um das Verständnis über Nierentransplantationen zu erweitern. Die Patienten und deren Angehörige wurden über das Risiko des Eingriffs ebenso wie über den unsicheren Ausgang des Experiments aufgeklärt.

Er beendet seinen Bericht mit der Feststellung, daß zum damaligen Zeitpunkt die allogene Nierentransplantation zur Behandlung von niereninsuffizienten Patienten nicht gerechtfertigt sei. Um Erfolge auf dem Gebiet der Nierentransplantation zu erreichen, müßten aber bei neuen Erkenntnissen aus Tierversuchen auch weitere klinische Untersuchungen folgen [38].

Die sechs Monate andauernde Transplantatfunktion erbrachte den Beweis, daß eine Nierentransplantation zur Behandlung terminaler Niereninsuffizienzen geeignet ist. Demzufolge bewirkte die Transplantation durch Hume im Februar 1953 einen Schub, so daß in der Folge weitere sechs Nierentransplantationen am Bostoner Klinikum durchgeführt wurden. Jedoch schlugen alle Eingriffe fehl und die Transplantate wurden in kurzer Zeit abgestoßen [52].

Immunologische Mechanismen als Grundlage für den Abstoßungsprozeß rückten im Bewußtsein der Chirurgen immer mehr in den Vordergrund [81]. Die grundlegenden Erkenntnisse im Bereich der Transplantationsbiologie wurden durch Dempster und Simonson gewonnen, auf welche an anderer Stelle näher eingegangen wird (s. Kap. 2.3). Ihre Erkenntnisse ebenso wie die Beobachtungen bei Hauttransplantationen zwischen eineiigen Zwillingen, bei denen es aufgrund der gleichen Blutgruppe und der gleichen Gewebestruktur nicht zu einer Abstoßung des Transplantates kommt, bildeten eine wichtige Grundlage für den im Dezember 1954 erzielten Durchbruch in der Nierentransplantation [48].

Am 23. Dezember 1954 gelang J. E. Murray am Peter Bent Brigham Hospital in Boston die erste Nierentransplantation an monozygoten Zwillingen. Die Transplantation bei eineiigen Zwillingen ist, wie man heute weiß, die einzige Konstellation, in der es nicht zu einer Abstoßungsreaktion durch die körpereigenen Abwehrmechanismen kommt.

Es handelte sich um einen 22 Jahre alten Patienten, der seit 18 Monaten an chronischem Nierenversagen litt und zunächst mit der Dialyse behandelt wurde. Aufgrund der Tatsache, daß es sich bei diesem Patienten um einen monozygoten Zwilling handelte, wurde eine Transplantation in Betracht gezogen.

Um die Zwillinge eindeutig als monozygot zu identifizieren, folgte eine Reihe von Untersuchungen des Spenders und Empfängers. Dazu führte man einen Crossmatch-Test aller bekannten Blutgruppen durch sowie auch eine reziproke Vollhauttransplantation. Das makroskopische und mikroskopische Bild der Hauttransplantate zeigte 31 Tage nach der Transplantation, daß die übertra-

gene Haut überlebt hatte. Dieses brachte den abschließenden Beweis für die monozygoten Zwillinge [48, 52].

Die Operationen an Spender und Empfänger erfolgten simultan in zwei nebeneinander liegenden Operationsräumen. Harrison entnahm dem Spender die linke Niere [64]. Bei der Explantation muß beachtet werden, daß die Dissektion der Nierengefäße sehr vorsichtig vorgenommen wird um eine größtmögliche Länge der A. und V. renalis zu erhalten.

Murray transplantierte dann die Niere nach der durch Küss in Paris erarbeiteten Methode der extraperitonealen Transplantation in die Fossa iliaca mit Gefäßanastomose an den iliakalen Gefäßen. Dieses Vorgehen stellt bis heute die Standardmethode dar:

Die Iliakalgefäße des Empfängers in der rechten Fossa iliaca werden von der Aortabifurkation bis zum Inguinalligament freipräpariert. Dabei sollten alle Gefäßäste seziert werden, um sie bei einer möglichen Gefäßanomalie der Spenderniere verwenden zu können. Die retroperitoneale Region wird in der lateralen Richtung großzügig seziert, um genügend Platz für die Niere zu schaffen. Die linke Niere des Spenders wird umgedreht in die rechte Fossa iliaca des Empfängers implantiert. Die Verbindung der Arteria renalis mit der Arteria iliaca interna erfolgt in einer End-zu-End-Anastomose, die Verbindung der Vena renalis mit der Vena iliaca externa in einer End-zu-Seit-Anastomose. Sollten zwei oder drei Nierenarterien vorhanden sein, so werden diese mit passenden Arterien der Iliakalgefäße verbunden. Der Ureter wird unter einem submucösen Tunnel in die Blase implantiert. Alternativ dazu kann der Ureter des Empfängers auch in das Nierenbecken der Spenderniere eingepflanzt werden. Dieses Verfahren ist jedoch weniger gebräuchlich. Bei einer Leichenniere, bei der sowohl die rechte als auch die linke Niere verwendet werden können, pflanzt man die rechte Niere dementsprechend in die linke Fossa iliaca [52, 53]

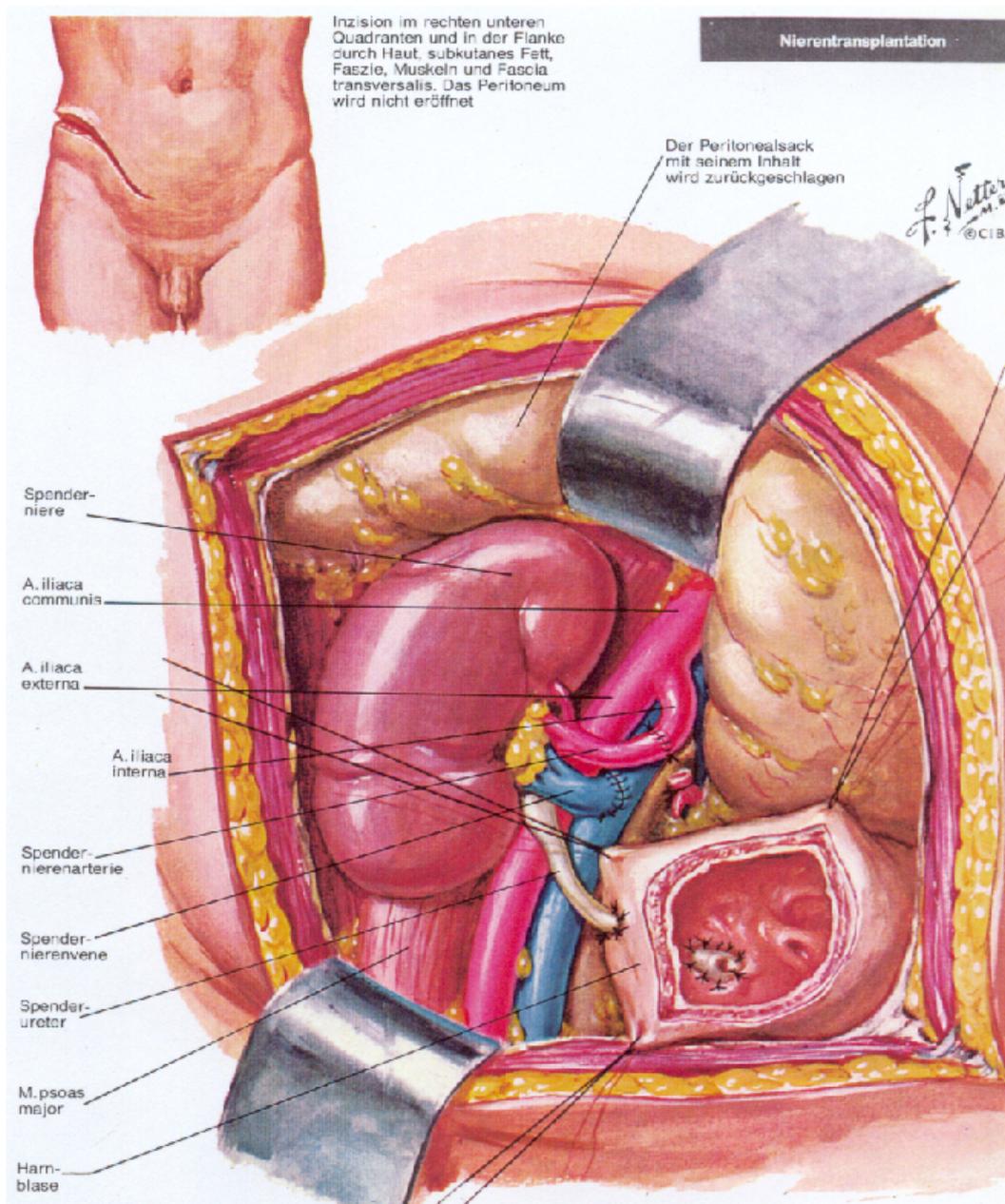


Abb. 2.2.1: Transplantationstechnik – Implantation der Spenderniere in die rechte Fossa iliaca: End-zu-End-Anstomose der A. renalis und A. iliaca interna, End-zu-Seit-Anstomose der V. renalis und V. iliaca externa; Implantation des Ureters in die Blase [53]

Die Ischämie des Transplantates dauerte 82 Minuten. Die transplantierte Niere nahm sofort ihre Funktion auf. Um eine Rotation des Transplantates zu verhindern, wurde die Niere durch Nähte in ihrer Position fixiert, die schräge Bauchmuskulatur und Fascia wurde genäht. Die Operation dauerte dreieinhalb Stunden.

Der Patient erholte sich rasch von Operation und Grunderkrankung und konnte am 37. postoperativen Tag entlassen werden.

Aufgrund des noch bestehenden Hypertonie entfernte man die eigenen Nieren in zwei Folgeoperationen [48]. Der Patient konnte seine Arbeit bald wieder aufnehmen und gründete eine Familie [52]. Er lebte neun Jahre lang bei normaler Funktion des Transplantates und erlag dann einem Herzinfarkt [71].

Bis April 1958 wurden weitere sechs Übertragungen in der selben Weise zwischen monozygoten Zwillingen am Bostoner Krankenhaus durchgeführt. Die Spender überstanden die Eingriffe ohne Probleme. Ein Spender bekam hohes Fieber, welches aber spontan wieder sank. Alle Spender konnten nach 14 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen werden. Eine Spenderin entband ein Jahr später ein Kind nach einer unkomplizierten Schwangerschaft.

Mit Ausnahme eines Transplantates nahmen alle Spendernieren ihre Funktion auf. Ein Patient starb am zwölften postoperativen Tag. Die Ursache lag in einem chirurgischen Fehler. Die Spenderniere besaß hier mehrere Arterien; eine Arterie knickte ab und in der Folge kam es zu einer Thrombose. Eine andere Patientin entwickelte Zeichen der ursprünglichen Nierenerkrankung (Glomerulonephritis) und starb vier Monate nach der Transplantation. Die Spenderniere eines weiteren Patienten zeigte nach neun Monaten Anzeichen einer Nierenerkrankung; es entstand ein steigender Blutdruck, Albuminurie und ein Ödem. Zur Rechtfertigung der Lebendspende bezog sich Murray auf die Untersuchungen von Metrakos und Baxter. Diese stellten fest, daß bei monozygoten und dyszygoten Zwillingen keine Disposition zur Entwicklung der gleichen Krankheiten besteht. Vielmehr ging Murray davon aus, daß der nicht erkrankte Zwilling Zeichen der Immunität gegen die Erkrankung aufweist.

Ferner betonte Murray, daß die Gesundheit des Spenders alle anderen Entscheidungen dominiert. Aufgrund der Kenntnis, daß Personen mit einer unilateralen Anlage der Niere, welches jede tausendste Person betrifft, keine Symptome zeigen und dieser Befund häufig unentdeckt bleibt, wäre eine Lebendspende gerechtfertigt. Zudem unterstrich er, daß bei unilateraler Anlage der Niere die Disposition für Nierenerkrankungen nicht erhöht ist, auch wenn die Folgen einer Erkrankung der unilateralen Niere ernster sind als bei einer doppelten Anlage [52].

Murray et al. entschieden sich im Unterschied zu Hume gegen das obere Bein als Transplantationsort, da der nach außen geführte Harnleiter das Risiko der aufsteigenden Infektionen erhöht hätte [51].

Die Transplantation der Niere in die Fossa renalis hat nach Murray ebenfalls Nachteile. Zum einen verbietet sich hier eine simultane Nephrektomie, wodurch der Umfang der Operation steigt. Zum anderen kann es in Folge der retro-uretralen Anastomose zu einer Verengung des Ureters kommen. Die retro-uretrale Anastomose würde notwendig, da der Spenderureter zu kurz ist, um ihn in die Blase zu implantieren.

Murray bezog sich bei der Entscheidung für die Fossa iliaca als Ort der Transplantation auf die Ergebnisse, die im Tierexperiment gewonnen wurden. Die iliakalen Gefäße passen zu den Gefäßen des Transplantates und der Ureter kann in die Blase implantiert werden. Die Niere wird in einer natürlichen Umgebungstemperatur positioniert und sowohl Nierenbecken als auch Ureter befinden sich in einer physiologischen Lage. Die umgekehrte Transplantation der rechten Niere in die linke Fossa iliaca ermöglicht eine Veränderung der Lage von Arterie, Vene und Harnleiter in anterior-posteriorer Lage. Der Ureter kann so in die Blase implantiert werden, ohne verdreht werden zu müssen [51, 52].

Einem Patienten mußte der Samenstrang durchtrennt werden, da es Schwierigkeiten bei der Implantation des Ureters gab. Die Nichtanlage des rechten Hodens eines weiteren Patienten führte zu der Entscheidung eine linke Spenderniere zu verwenden.

Die Nieren hatten durch die Konkavität des Beckens die Tendenz nach vorne geschoben zu werden. Trotzdem wurden die neuen Nieren durch Bauchmuskulatur und Faszie gut in ihrer Position gestützt, so daß fixierende Nähte nicht notwendig waren; der Peritonealinhalt war ausreichend, um die Nieren zu immobilisieren.

Sechs der sieben Patienten wurden die eigenen Nieren während der Transplantation oder in einer Folgeoperation entnommen. Die frühzeitige Entnahme der eigenen Nieren verhindert Infektionen, Hypertonie und das Aufflammen der Grunderkrankung im Transplantat.

Eine Patientin, deren eigenen Nieren vier Tage vor der Transplantation akute und subakute Glomerulonephritis zeigten, entwickelte in der transplantierten Niere ebenfalls diese Erkrankung. Murray schlußfolgerte, daß es Faktoren im Blut gäbe, welche die Glomerulonephritis auf das Transplantat übertragen können.

Ein anderer Patient, der zum Zeitpunkt der Transplantation chronisch nierenkrank war, zeigte keine Erkrankung in der Spenderniere. Diese Beobachtung führte Murray zu dem Resultat, daß folgende Transplantationen nicht durchgeführt werden sollten, solange die eigenen Nieren akut erkrankt sind. Alternativ dazu sollten die eigenen akut erkrankten Nieren so schnell wie möglich entfernt werden [52].

1990 wurde Murray für seine Leistung der Nobelpreis zugesprochen.

Mit der zunehmenden Anzahl an Transplantationen wuchsen auch die Erkenntnisse der Transplantationschirurgen. Deutlich wurde z. B., daß die transplantierte Niere und der Ureter trotz Denervation voll funktionstüchtig waren, daß die Urämie bei erfolgreicher Transplantation vollständig verschwinden kann und die Korrektur der Anämie zeigte, daß die transplantierte Niere Erythropoetin produziert [81].

1959 fand eine weitere erfolgreiche Nierentransplantation in Paris statt. Es erfolgte eine Transplantation zwischen heterozygoten Zwillingen, wobei der Empfänger mit Röntgenstrahlen vorbehandelt wurde.

1960 gelang Küss in Paris erstmals die Nierentransplantation von der Schwester auf den Bruder, der ebenfalls zuvor mit Röntgenstrahlung behandelt wurde [43].

Nach Einführung des Immunsuppressivums Azathioprin in Kombination mit Kortison sowie nach Entdeckung des humanen Histokompatibilitätskomplexes HLA konnten die ersten längerfristigen Erfolge bei Allotransplantationen erreicht werden [81].

Im Jahre 1963 wurde Azathioprin erstmals bei der Nierentransplantation eingesetzt [61]. Folge des Einsatzes der Immunsuppressiva war eine sprunghafte Zunahme der Nierentransplantationen. Während in der Zeit von 1950 bis zum Einsatz von Azathioprin und Kortison im Jahre 1963 weltweit 153 Nierentransplantationen durchgeführt wurden, transplantierte man in den folgenden 18 Monaten insgesamt 300 Nieren [11].

Bis Mitte der 60er Jahre betrug die 5-Jahres-Patienten-Überlebensrate bei Nierentransplantationen zwischen monozygoten Zwillingen 95%, bei Leichennierenübertragungen 10-20%. Die Ursachen dafür lagen in der irreparablen Schädigung des Organs während des Todes des Spenders, in den geringen Möglichkeiten der Organpräservierung, in der durch die Immunsuppression bedingten Entstehung von schweren Infektionen, in der Organabstoßung und in der noch nicht ausgereiften Dialyse, so daß die Patienten nicht optimal vorbereitet werden konnten [32].

In der Bundesrepublik Deutschland führten Brosig und Nagel im November 1963 in Berlin die erste Nierentransplantation durch [28, 43, 68]. Kurze Zeit später folgten dann Organverpflanzungen am Heidelberger Universitätsklinikum durch das Team von Roehl. Weitere Serien von Nierentransplantationen wurden daraufhin in München von Pichelmayr und Edel vorgenommen [43].

Die erste isolierte Lungentransplantation erfolgte in Deutschland im Jahre 1967 [68], 1969 folgte die erste Lebertransplantation in Bonn und die erste Herztransplantation in München. 1979 wurde in München die erste Nieren-

Pankreas-Transplantation durch das Ärzteteam um Walter Land durchgeführt [27].

Der ersten Nierentransplantation in der BRD folgten bis 2001 insgesamt 62.452 Organtransplantationen, wobei die Niere mit insgesamt 40.080 Übertragungen am häufigsten transplantiert wurde. Die Leber wurde 8.479 mal, das Herz 7.076 mal, das Pankreas 1.578 und die Lunge 1.239 mal transplantiert [26].

Durch die Möglichkeit des Einsatzes der Immunsuppressiva wurde das Interesse an Xenotransplantationen wieder geweckt. Reemtsma veröffentlichte 1964 die Ergebnisse seiner Transplantationen von Schimpansennieren auf sechs niereninsuffiziente Patienten. Mit einer Ausnahme nahmen die Transplantate zunächst ihre Funktion auf.

Da Reemtsma davon ausging, daß die Abstoßung der Xenotransplantate im Vergleich zu Allotransplantaten schneller und heftiger abläuft, arbeitete er mit allen Möglichkeiten der Immunsuppression. Die Patienten wurden mit Azathioprin, Aktinomycin C, Kortikosteroiden und Bestrahlung behandelt. Reemtsma stellte fest, daß die durch hohe Dosen von Immunsuppressiva bedingten Infektionen ein größeres Problem darstellten als die Herstellung der Nierenfunktion. Einer seiner transplantierten Patienten überlebte sechs Monate bei guter Transplantatfunktion [62]. Die Stärke der Abstoßungsreaktion hängt von dem zoologischen Verwandtschaftsgrad ab. In den 80er Jahren konnten z. B. auf den Menschen transplantierte Schimpansen- oder Paviannieren neun bzw. drei Monate überleben und die Funktion der Blutreinigung übernehmen. Eine Schweineniere wird dagegen von Hund und Mensch innerhalb von Minuten aufgrund des geringen Verwandtschaftsgrades abgestoßen und nimmt seine Funktion im fremden Organismus nicht auf [37].

Seit Anfang der 70er Jahre ist die Nierentransplantation als klinische Behandlungsmethode anerkannt und stellt zusammen mit dem Dialyseverfahren einen festen Bestandteil bei der Behandlung terminaler Niereninsuffizienzen dar [59].

Durch Verbesserung der Dialyse wurde eine verbesserte Vorbereitung des Patienten möglich. Die Option der Rückkehr zur Dialyse machte die Nierentransplantation als „ultima ratio“ weitetsgehend unnötig [81].

Durch die Aufklärung in der Bevölkerung und durch bessere Entnahmetechniken am Spender konnte die Organbeschaffung optimiert werden [81].

Mit dem Erhalt einer neuen Niere ist ein hoher Gewinn an Lebensqualität verbunden. Die mit dem Eingriff verbundenen Risiken konnten erheblich gesenkt werden; erfolgreiche Langzeitverläufe sind die Regel.

Im Rahmen der Transplantationsmedizin wurden bisher vier Nobelpreise verliehen. 1909 wurde Theodor Kocher der Nobelpreis für die Aufklärung der Schilddrüsenfunktion verliehen. Im Jahre 1912 wurde Alexis Carrel für seine Methode der Gefäßnaht und für die experimentellen Organtransplantationen ausgezeichnet. Peter Medawar erhielt 1960 den Nobelpreis für den Nachweis der erworbenen Immuntoleranz und Joseph Murray wurde für die erste erfolgreiche Nierentransplantation ausgezeichnet [65].

2.3 Die Geschichte der Immunologie

2.3.1. Der Abstoßungsprozeß

Um die Entwicklung der Immunsuppression sowie die Bedeutung der in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts entdeckten immunsuppressiven Medikamente darzustellen, bedarf es der Kenntnis über den Abstoßungsprozeß, welcher im Folgenden deutlich gemacht wird. Die heute in der Immunsuppression verwendeten Medikamente und deren Angriffspunkte im Transplantatabstoßungsprozeß werden dabei in Abb. 2.3.1.1 eingebracht, deren Wirkungsmechanismus wird in Kapitel 2.3.2 behandelt.

Die verschiedenen Arten der Abstoßungsreaktionen

Hyperakute Abstoßungsreaktion

Hier kommt es noch im Operationssaal direkt nach der Vollendung der arteriellen Anastomose zu einer Abstoßung des Transplantates. Ursache sind die bereits vorgebildeten Antikörper gegen HLA-Antigene. Solche Antikörper können durch zuvor durchgeführte Transplantationen, durch Bluttransfusionen und durch eine Schwangerschaft entstehen.

Bei einer ABO-Blutgruppeninkompatibilität käme es auch zu dieser Art der Abstoßungsreaktion.

Akzelerierte Abstoßungsreaktion

Innerhalb von 24-48 Stunden kommt es zu einer Abstoßung des Transplantates. Die Ursache liegt hier ebenfalls in bereits bestehenden Antikörpern. Die verzögerte Abstoßung kommt durch die geringere Konzentration von Antikörpern zustande oder durch deren geringe Avidität zu den HLA-Antigenen. Eine andere Ursache können präsensibilisierte zytotoxische T-Zellen sein, die häufig nach Zweit- oder Dritt-Transplantationen zu dieser Art der Abstoßung führen.

Akute Abstoßungsreaktion

Sie tritt meist in den ersten Wochen nach der Transplantation auf, kann jedoch auch später entstehen. Man unterscheidet eine zelluläre und eine vaskuläre Abstoßung, die zusammen oder getrennt auftreten können.

Chronische Abstoßungsreaktion

Diese Art der Abstoßungsreaktion entwickelt sich Monate bis Jahre nach der Transplantation. Man unterscheidet die chronisch vaskuläre Abstoßung von der Transplantatglomerulopathie. Ursachen sind durch Antikörper verursachte Arteriopathie sowie glomeruläre Veränderungen [81].

Die an der Abstoßungsreaktion beteiligten Elemente

Die Transplantatabstoßungsreaktion ist ein komplexer Prozeß, der von Zellen (T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen), Molekülen (HLA, Adhäsionsproteine) und autokrinen Faktoren (Interleukine, Prostaglandine) vermittelt wird.

Human Leukocte Antigen (HLA) – der menschliche MHC

Das HLA-System besteht aus polymorphen Membranglykoproteinen und kommt mit Ausnahme von Erythrozyten auf fast allen Zellen des menschlichen Organismus vor. Die Gene, welche diese Proteine kodieren, sind auf dem kurzen Arm des sechsten Chromosoms innerhalb des Major Histokompatibility Complexes lokalisiert.

Es werden zwei strukturell unterschiedliche Arten von Zellmembranmolekülen kodiert, die man als HLA-Moleküle der ersten und zweiten Klasse bezeichnet. Während die HLA-Moleküle der ersten Klasse auf fast allen Zellen des menschlichen Organismus zu finden sind, haben die HLA-Moleküle der zweiten Klasse eine restriktive Verteilung. Sie sind in der Niere vor allem auf dendritischen Zellen, Makrophagen und auf Endothelzellen exprimiert.

Die HLA-Antigene stellen das hauptsächlichste Problem für eine erfolgreiche Nierentransplantation dar, weil sie durch T-Zellen als fremd erkannt werden und eine Immunantwort herbeiführen.

T-Zellen

T-Zellen (Lymphozyten des T-Zellenphänotyps) reifen im Thymus und besitzen die Fähigkeit, ein einziges, bestimmtes Antigen als fremd zu erkennen. Sie haben sowohl Effektor- als auch Regulatorfunktionen.

T-Zellen besitzen eine Vielzahl von Oberflächenmarkern. Solche T-Zellen mit dem Oberflächenmarker CD 4 fungieren als T-Helfer-Zellen (CD 4), T-Zellen

mit dem Oberflächenmarker CD 8 als zytotoxische Zellen (CD 8). Bei der Transplantatabstoßungsreaktion werden vorwiegend zytotoxische Zellen (CD 8) gefunden. Sie stellen die hauptsächlichen pathogenetischen Elemente im Transplantatabstoßungsprozeß dar. T-Helfer-Zellen (CD 4) treten vor allem in der frühen Phase der Transplantatabstoßungsreaktion auf.

Der Abstoßungsprozeß läuft schematisch in zwei Phasen ab:

In der ersten Phase erkennt der T-Zellenrezeptor der T-Helferzellen ein spezifisches durch HLA-2-Moleküle präsentiertes Antigen des Spenders als fremd. Der eng mit dem T-Zellenrezeptor verbundene CD 3-Komplex der T-Helferzelle überträgt daraufhin intrazelluläre Signale, die zu einer Aktivierung der T-Zelle führen. Die aktivierten T-Zellen produzieren daraufhin das Mitogen Interleukin-2 (IL-2) und synthetisieren IL-2-Rezeptoren, welches zu Proliferation und Differentiation der T-Zelle führt.

In der zweiten Phase rekrutieren die aktivierten T-Helfer-Zellen die zytotoxischen T-Zellen (CD 8), die sich durch den Einfluß von Interleukin-2 teilen und klonal vermehren. Diese zytotoxischen T-Zellen wandern in das Transplantat und zerstören die als fremd erkannten Nierenzellen.

B-Zellen

B-Zellen reagieren wie die T-Zellen antigenspezifisch. Um auf ein fremdes Antigen mit der Folge der Zellteilung, Reifung und Antikörperproduktion reagieren zu können benötigen sie die T-Zellenhilfe, welche vor allem durch die Produktion von Interleukin-4 und -5 (IL-4, IL-5) durch aktivierte T-Helferzellen vermittelt wird. Die antigenspezifischen B-Zellen werden dadurch stimuliert und differenzieren sich zu Plasmazellen, welche gegen HLA-Moleküle gerichtete Immunglobuline, vor allem IgM und IgG, produzieren. In Gegenwart von Komplement entsteht eine Zytolyse der als fremd erkannten Zellen. Es kommt zur Zerstörung des Transplantates.

Makrophagen

Aus Monozyten entstandene Makrophagen nehmen vor allem an der späten Phase der Abstoßungsreaktion teil. Sie fungieren als wirkungsvolle antigenpräsentierende Zellen und produzieren das entzündungsfördernde Zytokin IL-1, welches wiederum die Synthese des T-Zellmitogens IL-2 induziert. Ferner kann IL-1 das Transplantat indirekt oder direkt schädigen. Zudem produzieren Makrophagen Sauerstoffradikale, proteolytische Enzyme und Prostaglandine, die eine weitere Schädigung des Transplantates bewirken. Außerdem bauen Makrophagen die durch zytotoxische T-Zellen geschädigten Nierenzellen weiter ab.

Natürliche Killerzellen

Diese heterogene Gruppe von Lymphozyten besitzt die Fähigkeit Zellen unabhängig vom MHC und damit antigenunspezifisch durch Zytolyse zu zerstören. Die Reaktion der natürlichen Killerzellen kann daher sowohl gegen ein Transplantat als auch gegen virusinfizierte Zellen und Tumorzellen gerichtet sein. Sie spielen neben den zytotoxischen Zellen (CD 8) ebenfalls eine große Rolle im Transplantatabstoßungsprozeß.

Zytokine

Hierbei handelt es sich um wichtige immunologisch aktive Proteine, die auf Makrophagen, Lymphozyten und auf das Nierengewebe einwirken. Sie werden in Interleukine, Interferone und Wachstumsfaktoren unterteilt.

Im Abstoßungsprozeß werden eine Vielzahl von Zytokinen durch infiltrierende T-Zellen, Makrophagen und durch das Nierengewebe produziert: antigenpräsentierende Makrophagen produzieren IL-1, welches zur Stimulation der T-Helfer-Zellen führt, die daraufhin IL-2 ausschütten. IL-2 bewirkt eine Aktivierung

der zytotoxischen T-Zellen. Die Ausschüttung der Interleukine-4 und -5 führt zu einer Stimulation der B-Zellen, die ebenfalls schädigend auf das Transplantat einwirken.

Es sind eine Vielzahl von natürlich auftretenden Interleukininhibitoren entdeckt worden, die in Zukunft einen weiteren Angriffspunkt bei der Bekämpfung der Abstoßungsreaktion darstellen könnten.

Das Komplementsystem

Nach Antikörperbindung stellen die Komplementfaktoren die hauptsächlichsten Effektoren der Zytolyse dar. So können IgG-Antikörper ohne Komplement keine zytotoxische Aktivität ausüben. Binden sich im Verlauf einer Abstoßungsreaktion zytotoxische HLA-Antikörper an die Zelloberfläche, so wird Komplement aktiviert, welches dann zur Zytolyse führt. Daraufhin freigesetzte chemotaktische Komplementkomponenten führen zur Aktivierung von weiteren Immunzellen und neutrophilen Granulozyten [81].

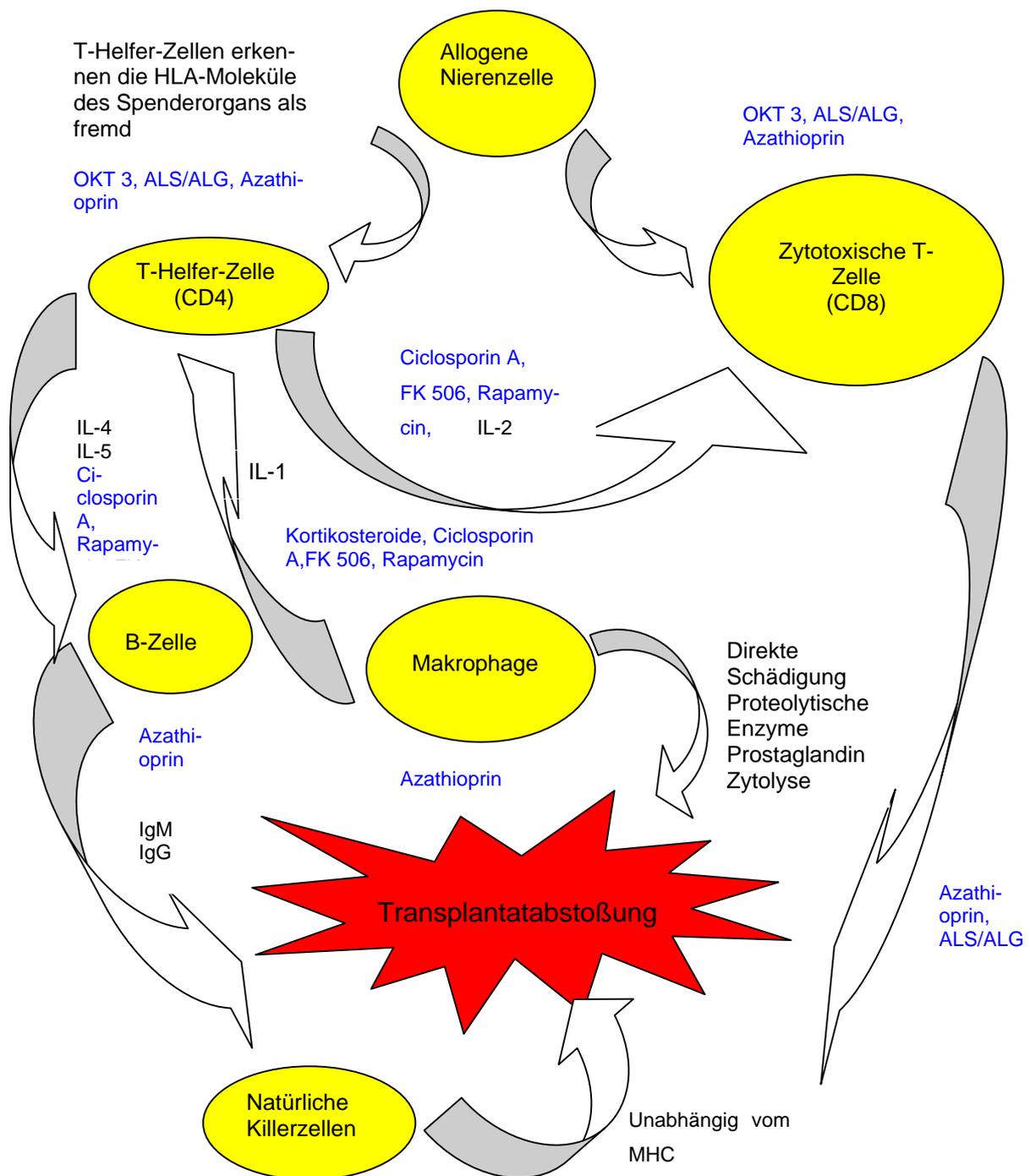


Abb. 2.3.1.1: Schematische Darstellung der am Abstoßungsprozeß beteiligten Zellen, deren Zytokine und die Angriffspunkte der Immunsuppressiva

2.3.2 Die Entdeckung und Entwicklung der Immunologie und Immunsuppression

Die Wirkung von Antikörpern, damals als sogenannte Schutzkörper bezeichnet, wurde erstmals 1890 von Emil von Bering entdeckt. Bei seinen Forschungen im Bereich der Bekämpfung von ansteckenden Krankheiten demonstrierte er zusammen mit seinem japanischen Kollegen Kitasato erstmalig, daß Immunseren die tödliche Wirkung von Tetanustoxin und Diphtherie aufheben können. Er wurde 1901 für diese Leistung mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Die Bezeichnung Antikörper wurde das erste Mal von K. Landsteiner im Jahre 1900 verwendet. Landsteiner entdeckte die Blutgruppen und Blutgruppenantigene A und B sowie deren Vererbungsmodus nach den Mendelschen Gesetzen. Dadurch ermöglichte Landsteiner die immunologische Kompatibilität von Bluttransfusionen. Vor der Entdeckung der Blutgruppen verliefen Bluttransfusionen oft tödlich [61]. Kurze Zeit später stellte man mit Hilfe der Präzipitation fest, daß es sich bei den Antikörpern um Gammaglobuline handelt [37].

Durch die Kenntnisse der Blutgruppen und deren Vererbungsmodus wurde die Allotransplantation allmählich unter dem Aspekt der Gewebeverträglichkeit betrachtet [81], so daß man bei Transplantationen immer häufiger die Blutgruppenübereinstimmung beachtete [65] und ab 1918 forderte man bei Transplantationen eine Berücksichtigung der Blutgruppenübereinstimmung [50].

Emil Hohlmann berichtete 1924 über seine im Rahmen von Hauttransplantationen an durch Verbrennung verletzten Kindern gewonnenen Erkenntnisse. Er stellte fest, daß zum zweiten Mal transplantierte Haut des gleichen Spenders schneller abgestoßen wurde als bei der ersten Transplantation. Die Haut eines dritten Spenders lebte dagegen genauso lange wie die Haut der ersten Transplantation. Hohlmann vermutete immunologische Zusammenhänge, führte allerdings auf diesem Gebiet keine Untersuchungen durch [37].

1944 veröffentlichte der Biologe Peter Medawar seine Untersuchungen auf dem Gebiet der Grundlagenimmunologie. Er wies den Immunvorgang bei der Transplantatabstoßung nach [59].

Medawar behandelte durch Brandbomben verletzte Menschen und konnte so zum einen die Methode der Hauttransplantation verbessern. Zum anderen untersuchte Medawar auch die zerstörten und abgestoßenen Transplantate und entdeckte die Leukozyten als Ursache der Abstoßungsreaktion.

Mittels ingezüchteten Mäusestämmen - einer Bruder-Schwester-Zucht - konnte er feststellen, daß neben der Blutgruppenunverträglichkeit auch weitere genetische Komponenten Einfluß hatten. Mit Ausnahme von eineiigen Zwillingen und hochingezüchteten Geschwistertieren kam es, ähnlich wie bei einer falschen Bluttransfusion, immer in der gleichen Weise zu einer Organabstoßungsreaktion.

Später erhielt er für seine Untersuchungen auf dem Gebiet der Transplantationsimmunologie und Genetik den Nobelpreis [37].

Das Phänomen der immunologischen Natur des Abstoßungsprozesses wurde in den 50er Jahren einerseits durch William Dempster, andererseits durch Morton Simonson untersucht.

Beide erarbeiteten anhand von experimentellen Nierentransplantationen am Hund die wissenschaftlichen Grundlagen der Organtransplantation: Bei der Transplantation eines Organs unterliegt dieses den immunologischen Gesetzen. Demnach wird das Transplantat vom Empfänger aufgrund immunologischer Vorgänge als fremd erkannt, nicht akzeptiert und geht zugrunde.

Beide Forscher dachten bereits über Möglichkeiten nach, diesen Abwehrmechanismus zu unterdrücken. Gleichzeitig mußte erkannt werden, daß die klinische Anwendung der Organübertragung noch in weiter Ferne liegt. Die an chronischer oder akuter Niereninsuffizienz leidenden Patienten konnten allerdings zu diesem Zeitpunkt dank der Entwicklung der Dialyse durch Kolff bereits behandelt werden [43].

1950 wurde die immunsuppressive Wirkung von Kortikosteroiden - ein Hormon der Nebennierenrinde – bekannt [61]. Die Anwendung von Kortikosteroiden wurde erstmals versucht, jedoch ohne eindeutige Resultate.

Kortikosteroide blockieren die Produktion von Interleukin-1, wodurch die antigenstimulierte T-Zellproliferation gehemmt wird und damit die Interleukin-2-Synthese sowie die weitere T-Zellproliferation unterdrückt wird.

Zunächst wurden Kortikosteroide nur zur Therapie von Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Heute werden sie in Form von Prednison oder Prednisolon in Kombination mit Azathioprin und/ oder Ciclosporin A zur Erhaltungstherapie verabreicht. Hochdosierte Kortikosteroide werden immer noch zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen verwendet [81].

1954 beschrieb Dausset, daß nach wiederholten Bluttransfusionen ein Antikörper - das Leukozytenantigen „MAC“ – entsteht. Später wurde „MAC“ als HLA-A 2-Antigen erkannt [24].

Das HLA-System (Human Leukozyt Antigen System) kommt mit Ausnahme von Erythrozyten auf fast allen Zellen im menschlichen Organismus vor. Die HLA-Antigene der Spenderniere bestimmen das Ausmaß der Abstoßungsreaktion, indem sie die T-Zellen des Empfängers direkt aktivieren.

Aus den Forschungsergebnissen Daussets ergab sich die Kenntnis des menschlichen Major Histocompatibility Complex (MHC), zu deutsch großer Gewebeverträglichkeitskomplex. Es wurde deutlich, daß der Major Histocompatibility Complex eine zentrale Rolle in der Transplantationsimmunologie einnimmt, da hier die HLA-Antigene kodiert sind [81]. Diese Entdeckung weckte das Interesse an weiteren Forschungen auf dem Gebiet der Gewebsimmunologie. Für seine Arbeit erhielt auch Dausset den Nobelpreis.

All diese Errungenschaften stellten die Grundlage für die weitere Entwicklung der Transplantationschirurgie und Immunologie dar [61].

In den folgenden Jahren zwischen 1958 und 1962 wurden in Boston und Paris verschiedene Methoden zur Vorbehandlung des Transplantates und Empfängers erforscht.

Es wurde die Ganzkörperbestrahlung entwickelt, die zunächst als einzige Möglichkeit der Immunsuppression galt [35, 81], jedoch häufig zum Tode des Patienten führte. 1959 konnte in Boston eine Abstoßungsreaktion mit einer nicht-tödlichen Strahlendosis verhindert werden.

Weiterhin wurde versucht, die Bestrahlung mit Knochenmarkstransplantationen vom selben Nierenspender zu kombinieren [64]. Die erstmalige Anwendung einer Ganzkörperbestrahlung mit anschließender Injektion von Knochenmarkszellen elf nicht verwandter Spender wurde bei einem Unfallopfer durchgeführt. Dem Patienten mußte die linke verletzte Niere entfernt werden. Aufgrund der Nichtanlage der rechten Niere wurde der Patient notfallmäßig dialysiert. Nach erfolgter Vorbehandlung und Transplantation überlebte der Patient einen Monat auf der Intensivstation, erlag dann jedoch schweren Blutungskomplikationen.

Die histologische Auswertung der transplantierten Niere ergab, daß keine immunologische Abstoßungsreaktion stattgefunden hatte. Damit lieferte diese Untersuchung den Beweis, daß die immunologische Abstoßungsreaktion beim Menschen verhindert werden kann. Daraufhin suchte man nach weniger gefährlichen und mehr spezifischen und praktikablen Methoden der Immunsuppression [43].

Schwarz, Stack und Damashek vom New England Medical Center in Boston entdeckten 1958 die Wirksamkeit des Antimetaboliten 6-Mercaptopurin (6-MP). Versuche zeigten, daß 6-MP die Antikörperreaktion im Kaninchen nach Injektion fremden Albumins unterdrückt [67]. 6-MP wurde zunächst in der Krebstherapie eingesetzt.

Wenig später zeigten R. Calne und C. Zukoski, daß 6-MP die Überlebensdauer nierentransplantierte Hunde steigerte.

Calnes erstes Experiment bestand darin, Hunden eine allogene Niere in den Bauchraum zu transplantieren. Postoperativ behandelte er die Hunde mit 6-MP. Die Tiere überlebten zwar nicht länger als drei Wochen, aber die histolo-

gischen Untersuchungen ergaben, daß keine Abstoßungsreaktionen stattgefunden hatten.

In einer zweiten tierexperimentellen Untersuchungsreihe, die Calne nur wenige Wochen später startete, verabreichte er transplantierten Hunden 6-MP in unterschiedlichen Dosen. Er konnte von einer zuvor noch nie erzielten Überlebensdauer von über 40 Tagen berichten.

Seine Ergebnisse publizierte Calne im Februar 1960 im „Lancet“. Er beendete seine Ausführungen mit dem Hinweis, daß bei der Anwendung dieses Präparates der Versuch einer Nierentransplantation am Menschen gerechtfertigt sein könnte. Insbesondere bei chronisch niereninsuffizienten Patienten, bei denen die Abstoßungsreaktion durch die Urämie schon herabgesetzt ist, könnte der Einsatz von 6-MP zum Erfolg führen.

Ab Juli 1960 arbeitete Calne in Amerika bei den Harvard Surgical Laboratories. In Zusammenarbeit mit J. E. Murray und G. Hitchings, einem Vertreter der pharmazeutischen Firma Burroughs Wellcome in New York, versuchte Calne dem 6-MP ähnliche, weniger toxische Substanzen zu finden [43].

Ihnen gelang die Entwicklung eines Derivats des 6-MP, welches weniger toxisch und wirkungsvoller war: Azathioprin (Imurek®). Durch Verabreichung von Azathioprin im Tierexperiment erreichte man außergewöhnlich lange Überlebenszeiten transplantierten Organe.

Ab 1961 kam es beim Menschen zum Einsatz und wird auch heute immer noch weltweit eingesetzt [81]. Azathioprin ist damit das älteste Medikament der Immunsuppression auf dem Markt [37].

Die erstmalige Anwendung von Azathioprin erfolgte an einem Patienten, dem die Niere eines nicht-verwandten Spenders transplantiert wurde. Nach einmonatiger Transplantatfunktion verstarb der Patient aufgrund toxischer Nebenwirkungen.

Ein weiterer Patient, dem Azathioprin postoperativ in halbiertem Dosierung verabreicht wurde, verstarb innerhalb eines Monats an einer Sepsis. Eine wäh-

rend dieses Monats durchlaufende Abstoßungsreaktion konnte aber durch Azathioprin unterdrückt werden.

Murray verwendete Azathioprin zum dritten Mal im April 1962 bei einem Patienten, der eine Leichenniere erhalten hatte. Der Patient überlebte die Transplantation über ein Jahr. Diese Transplantation wurde dann als erste erfolgreiche Leichennierentransplantation bezeichnet [51].

Durch Anwendung des Azathioprins in Kombination mit Kortikosteroiden konnten längerfristige Erfolge bei Allotransplantationen erzielt werden. Diese Medikation galt längere Zeit als Standardimmunsuppressionstherapie. In allen Transplantationszentren wurde Azathioprin als prophylaktisches Immunsuppressivum eingesetzt, selbst bei Transplantationen zwischen nahen Verwandten. Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wird es nicht eingesetzt [81].

Azathioprin verhindert die Produktion der für die DNS- und RNS-Synthese notwendigen Purinnukleotide in den sich schnell teilenden antigenstimulierten Lymphozyten und stoppt dadurch deren Proteinsynthese und Vermehrung. Die Lymphozytenzahl im Blut nimmt in der Folge rasch ab. Die Zytokinsynthese bereits aktivierter Lymphozyten wird nicht beeinflusst.

Die hemmende Wirkung auf die Produktion von Granulozyten und Monozyten im Knochenmark stellt einen weiteren positiven Effekt dar, weil dadurch die Zahl der Monozyten, die sich in Makrophagen differenzieren können, sinkt.

Gleichzeitig hat Azathioprin allerdings auch eine schädigende Wirkung auf die Knochenmarkszellen, da alle Lymphozyten einschließlich der Thrombozyten in ihrer Proliferation gehemmt werden. Nebenwirkungen stellen daher Neutropenie, Thrombozytopenie und eine erhöhte Infektanfälligkeit dar. Daher muß die Dosis anhand der Bestimmung der peripheren weißen Blutkörperchen mit Hilfe des Immunologischen Monitorings eingestellt werden. Die Dosis kann im Laufe der Zeit reduziert werden, welches einen klaren Vorteil darstellt.

Patienten, die bereits sensibilisiert sind, z.B. bei Zweittransplantationen, können nicht erfolgreich mit Azathioprin behandelt werden. Auch eine höhere Dosierung führt hier nicht zum Erfolg [37].

Ab 1962 wurden Gewebstypisierungen mit Hilfe der von Terasaki erarbeiteten Methode der Lymphozytotoxizität durch Komplementbindung routinemäßig durchgeführt. Die Gewebetypisierung ermöglichte es, den geeignetsten Lebendverwandtenspender zu bestimmen [81].

Seit 1963 war durch die gewonnenen Erkenntnisse der Weg zur Realisierung von Nierentransplantationen am Menschen geebnet. Daraufhin entstanden in Boston, Richmond und Denver sowie in Paris, London und Edinburgh Arbeitsgruppen, die sich intensiv mit der Weiterentwicklung der Organtransplantation beschäftigten [43].

Ende der 60er Jahre wurden Antilymphozytenseren (ALS) und Antilymphozytenglobuline (ALG) entdeckt und weiterentwickelt.

Schon im Jahre 1899, lange vor der Entdeckung der immunologischen Natur der Abstoßungsreaktion, wurde von Metchnikoff der Versuch unternommen, Antikörper, die gegen menschliche Lymphozyten gerichtet sind, in der Leukämietherapie einzusetzen [37].

Chew und Lawrence wiesen schon 1937 nach, daß ALS vom Kaninchen einen Rückgang der Lymphozyten im Blut von Meerschweinchen bewirken [43].

Antilymphozytenseren (ALS) und Antilymphozytenglobuline (ALG) sind polyklonale Immunglobuline, die Antikörper gegen die immunkompetenten menschlichen Lymphozyten enthalten und diese zerstören können. Sie werden hergestellt, indem man Tiere (Pferd, Katze) mit menschlichen Immunzellen (Lymphoblasten, periphere T-Zellen, Thymozyten) immunisiert und die daraufhin aus den Seren der Tiere gewonnene Immunglobulinfraktion präzipitiert.

Die Antiseren enthalten aufgrund der relativ unspezifischen Herstellungsmethode zahlreiche irrelevante Antikörper, die gegen Antigene anderer Gewebe gerichtet sein können.

Als Immunogen verwendet man meistens Lymphoblasten oder Thymozyten. Vorteil der Anwendung von Lymphoblasten ist, daß sie leicht in Kulturen gezüchtet werden können. Somit entstehen keine kontaminierenden Erythrozyten, welche zu einer Produktion von ungewollten Antikörpern führen könnten. Obwohl die Lymphoblasten im allgemeinen von B-Zellen abstammen, die in der Abstoßungsreaktion eine geringere Rolle spielen als T-Zellen, sind gegen Lymphoblasten gerichtete Antilymphozytenserum klinisch sehr wirkungsvoll.

Bei der Gewinnung von Antithymozytenglobulin entstehen unerwünschte Antikörper gegen die im menschlichen Thymusgewebe vorhandenen Erythrozyten und Thrombozyten. Diese Antikörper müssen zunächst absorbiert werden.

Die Blockierung der T-Zellenoberflächenantigene durch das polyklonale Antiserum hat eine Hemmung der T-Zellenaktivität und damit auch eine Hemmung der Proliferation zur Folge. Die Antiseren zerstören die T-Zellen durch Zytolyse. Mit Antikörpern beladene T-Zellen werden im retikuloendotheliale System phagozytiert. Ferner nimmt man an, daß die Abwesenheit von zytotoxischen T-Zellen zu einer Proliferation von Suppressorzellen führt.

Durch die Anwendung von Antiserum entsteht eine Lymphopenie. Nach Beendigung der Therapie nimmt die Lymphozytenzahl allmählich wieder zu, die Proliferation wird aber weiterhin unterdrückt.

Antiseren werden zur Prophylaxe und zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Sie sind wirkungsvoller als Kortikosteroide, haben aber auch schwere Nebenwirkungen. Diese umfassen Thrombozytopenie, Neutropenie, Glomerulonephritis, Serumkrankheit und anaphylaktische Reaktionen [81].

Weltweit wurde auf dem Gebiet der Antilymphozytenserum geforscht.

Im Rahmen der experimentellen Transplantation setzte Woodruff erstmals ALS ein und erreichte eine deutlich längere Überlebenszeit von Hauttransplantaten.

Thomas Starzl wendete ALS erstmals intramuskulär beim Menschen an.

In München begann die Entwicklung 1962, als Pichelmayr untersuchte, welche physikalischen Möglichkeiten zur Reduktion der für die Transplantatabstoßung verantwortlichen T-Zellen bestünden. Er konnte sowohl mit der Ductus thoraci-

cus-Drainage, die daraufhin routinemäßig durchgeführt wurde, als auch mit der Ganzkörperbestrahlung unter homologem Knochenmarkschutz längere Transplantatüberlebensemöglichkeiten von Nieren erreichen. Aufgrund des begrenzten dauerhaften Erfolges der Lymphozytendrainage, Ganzkörperbestrahlung, Thymektomie und Splenektomie konnten sich diese Möglichkeiten der Immunsuppression jedoch nicht durchsetzen.

Zwei Jahre später beschäftigte sich Pichelmayr mit der Entwicklung eines Antilymphozytenserums, wobei er sich auf die Arbeiten von Woodruff und Medawar stützen konnte. Mit den bei der Ductus thoracicus-Drainage gewonnenen Lymphozyten konnte er ein Pferd immunisieren [43] und so polyklonale Immunglobuline gewinnen [81]. Ebenso konnte er mit Anti-Hund-Seren längere Transplantatüberlebenszeiten erreichen.

Noch während der Tierversuche Pichelmayrs wurde mit der Entwicklung von verschiedenen Anti-Mensch-Lymphozytenseren begonnen.

Neben der zu diesem Zeitpunkt ausschließlichen intramuskulären Anwendung erprobten Pichelmayr, Brendel und Zenker auch die intravenöse Anwendung und konnten entgegen der vorherrschenden Meinung keine schweren anaphylaktischen Reaktionen feststellen.

Bei seinem Aufenthalt in Kapstadt während der ersten Herztransplantation im Jahre 1967 durch Barnard hielt Brendel einen Vortrag über seine Forschungsergebnisse im Bereich der Antilymphozytenseren und empfahl die intravenöse Gabe von ALS zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion. Während der zweiten Herztransplantation, die Barnard ein halbes Jahr später in Kapstadt durchführte, entwickelte der Patient eine akute Abstoßungskrise. Nach intravenöser relativ hochdosierter Gabe des in Deutschland entwickelten ALS konnte die Abstoßungsreaktion eingedämmt werden. Das ALS wurde vorher durch Ultrazentrifugation gereinigt. Um allergische Reaktionen des Patienten auszuschließen, wurde die Methode der Toleranzinduktion gegen Pferde-IgG durchgeführt [43]. Resultat dieses Erfolges war, daß auch an anderen Orten die intravenöse Gabe von ALS praktiziert wurde.

Nachteil bei der Anwendung von Pferde-, Mäuse- oder Kanninchen-IgG ist, daß das Leben eines Patienten mit Hilfe der erstmaligen Gabe von Antilymphozytenserum zwar gerettet werden kann, es allerdings in Folge dessen zu einer Antikörperbildung gegen das Eiweißserum vom Tier kommt. Bei einer zweiten Gabe kann es so zu einer lebensgefährlichen Antigen-Antikörper-Reaktion kommen [37].

In den siebziger Jahren wurden die erworbenen Kenntnisse durch groß angelegte Datenerhebungen und durch verbesserte Methoden der HLA-Gewebetypisierung weiterentwickelt [81].

Ab 1972 übernahm die Industrie die weitere Produktion. Die zur Immunisierung der Tiere dienenden menschlichen Lymphozyten werden bei medizinisch notwendigen Lymphozytendrainagen bzw. von Patienten mit T-Zell-Leukämie gewonnen [43].

1973 beschrieb Gerhard Opelz den Transfusionseffekt und zeigte, daß die Überlebensdauer des Transplantates durch Bluttransfusionen verlängert werden kann [55].

Anfang der 70er Jahre wurde auch der immunsuppressive Effekt eines Medikaments mit vollkommen neuartigen Wirkungsmechanismen entdeckt: Ciclosporin A. Es handelt sich dabei um ein Stoffwechselprodukt von in Kulturen wachsenden Pilzen. Die Firma Sandoz in Basel gewann den Pilz [43] *Trichoderma polysporum* [81] aus Bodenproben, die sie an einem norwegischen See genommen hatten und isolierten in den Jahren 1970 und 1971 dessen Stoffwechselprodukte. Zu diesem Zeitpunkt war die immunsuppressive Wirkung noch nicht bekannt. Vielmehr hoffte man zunächst, ein Medikament gegen Pilzinfektionen zu finden.

1972 entdeckte J. Borel dann den Effekt, den Ciclosporin A auf Lymphozyten ausübt. Im Jahre 1974 konnte er diese Wirkung anhand von Hauttransplantationen im Tierversuch beweisen.

Die daraufhin durch Calne durchgeführten Erprobungen von Ciclosporin A im Tierexperiment ergaben ebenfalls hervorragende Ergebnisse. 1978 führte Cal-

ne dann die ersten klinischen Versuche an seinen nierentransplantierten Patienten durch. Gleichzeitig setzte Powels das Präparat erstmals bei einer Knochenmarktransplantation ein. Aufgrund der ausgezeichneten Ergebnisse wurde in Folge dessen eine europäische multizentrische Studie durchgeführt, an der acht europäische Transplantationszentren, darunter auch Hannover und München, teilnahmen. Parallel dazu wurde in Kanada ebenfalls eine Studie durchgeführt. Ergebnis dieser Studien war, daß Ciclosporin A den herkömmlichen Medikamenten Prednisolon und Azathioprin überlegen war. Es konnten 20% bessere Ergebnisse erzielt werden.

Transplantationen multipler Organe, wie z. B. Herz-Lungen-, Leber-Nieren- oder Niere-Pankreas-Transplantationen, wurden durch die Anwendung von Ciclosporin A überhaupt erst möglich [37].

1980 gelang Wenger die synthetische Herstellung von Ciclosporin A. Es wurde ein offizielles Medikament und wird seit dieser Zeit angewendet [43].

Ciclosporin A wirkt spezifischer auf die Transplantatabstoßungsmechanismen als andere Immunsuppressiva. Die Suppressor-T-Zellpopulation wird weitestgehend verschont, während die T-Helferzellen durch Blockade der Interleukin-2-Transkription an der Produktion von Interleukin-2 gehindert werden. Dadurch wird die Lymphozytenproliferation wirkungsvoll unterdrückt. Zudem kann Ciclosporin A auch andere Lymphokine wie z. B. Interleukin-1 unterdrücken. Infolge der Abwesenheit von Interleukin-2 sowie von zytotoxischen T-Zellen wird auch die Produktion von Interleukin-4 und -5 gehemmt. Dadurch werden auch die B-Zellen an ihrer Proliferation gehindert [81]. Mittels dieser spezifischen Wirkung wurden geringere Nebenwirkungen und längere Transplantatüberlebenszeiten erzielt [64].

Durch Kombination mit anderen Immunsuppressiva konnte die Dosis und damit auch die Toxizität der einzelnen Präparate herabgesetzt werden. Ciclosporin A kann ebenso wie Azathioprin nicht zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen verwendet werden.

Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre wurden monoklonale Antikörper gegen eine Vielzahl von T-Zellmarkern entwickelt. Monoklonale Antikörper sind weniger variabel und verlässlicher in ihrer Wirkung.

Der Anti-CD 3-Antikörper OKT 3 wird zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen verwendet. Durch die Blockierung der T-Zellenaktivität von CD 4- und CD 8-positiven T-Zellen wird sowohl die Proliferation als auch die Zytotoxizität gehemmt.

OKT 3 wird durch Immunisierung von Mäusen mit humanen T-Zellen und nachfolgender Fusion mit Mausmyelomzellen hergestellt.

Nach erstmaliger Injektion von OKT 3 entwickeln die meisten Patienten ein „first use syndrome“, welches sich in Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe, Tremor, Nausea und Erbrechen äußert und durch die Zytokinausschüttung der Lymphozyten verursacht wird. Diese Nebenwirkungen verschwinden bei weiterer Gabe von OKT 3 [81].

1990 beschrieb Starzl die klinische Anwendung von FK 506. Diese Substanz ist nicht mit Ciclosporin A verwandt und wird aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen. Die molekulare Struktur des FK 506 unterscheidet sich von Ciclosporin A und enthält ein anderes cytosolisches Bindungsprotein. Trotzdem haben beide Medikamente einen ähnlichen Effekt auf das Immunsystem. FK 506 blockiert wie Ciclosporin A die Lymphokinsynthese, ist jedoch 100-500 mal wirksamer und weniger toxisch. Um eine exakte Anpassung der Dosis zu ermöglichen, wird die Konzentration des Medikaments im Blut gemessen [70, 81].

In seiner Studie gab Starzl 36 Nierentransplantatempfängern FK 506, wobei viele der Empfänger hoch sensibilisiert waren. Zehn Patienten mußten sich einer Zweittransplantation der Niere unterziehen, weitere zehn Patienten waren bereits lebertransplantiert, oder es wurde bei ihnen die Leber und Niere gleichzeitig transplantiert. Zwei Patienten erhielten zusätzlich zu Leber und Niere ein drittes Organ (Herz oder Pankreas).

13 Monate nach den Transplantationen waren zwei Patienten verstorben. 29 Patienten (81%) konnten bei guter Nierenfunktion ohne Dialyse leben. 20 dieser Patienten erhielten nur noch geringe Dosen Prednisolon. Hypertonie kam extrem selten vor, Gingivahyperplasien waren nicht erkennbar, und der Serum-Cholesterin-Spiegel der Patienten war unerwartet niedrig.

Die Nebenwirkungen durch FK 506 umfassen Nephrotoxizität, Neurotoxizität und die Induktion von Diabetes mellitus. Hierbei handelt es sich um die gleichen Nebenwirkungen wie beim Ciclosporin A, sie sind jedoch bei Gabe von FK 506 weniger heftig.

Starzl betont in seiner Veröffentlichung, daß seine Ergebnisse zu weiteren Versuchen in der Nierentransplantation mit FK 506 ermutigen [70].

In der Folge wurde das mit FK 506 strukturell verwandte Medikament Rapamycin entdeckt. Es hat neben der immunsuppressiven Wirkung auch eine fungizide sowie eine antitumoröse Wirkung und hemmt ebenfalls wie Ciclosporin A und FK 506 die Lymphokinsynthese.

Die Ganzkörperbestrahlung, TLI (total lymphoid radiation), Splenektomie, Ductus-thoracicus-Drainage von Lymphozyten und die Plasmapherese nehmen in der heutigen modernen Immunsuppression nur noch einen geringen Platz ein [81].

Seit 1996 wird Mycophenolatmofetil (MMF) als neuer immunsuppressiver Kombinationspartner für Ciclosporin A eingesetzt. Klinische Vergleichsstudien haben gezeigt, daß MMF dem Kombinationspartner Azathioprin überlegen ist. Patienten, die MMF erhalten haben, erlitten weniger Abstoßungsreaktionen. MMF hat keine schädigende Wirkung auf Nieren, Herz und Stoffwechsel und verstärkt nicht die Nebenwirkungen von Ciclosporin A [61].

Grundsätzlicher Nachteil der Immunsuppressiva ist eine durch die Unterdrückung der Immunabwehr bedingte erhöhte Infektionsgefahr. Postoperativ kann es daher zu Pneumonie und Virusinfektionen mit teilweise schwerem Verlauf kommen. Diese müssen durch Früherkennung und fachgerechte Behandlung bekämpft werden. In manchen Fällen muß die Dosis der Immunsuppression

reduziert werden, um eine lebensbedrohliche Gefährdung des Patienten zu vermeiden. Manchmal ist es dann unter Umständen sinnvoller, das Immunsuppressivum abzusetzen und die Abstoßung des Transplantates in Kauf zu nehmen. Die Situation, die für den Patienten und seine Verwandten ebenso wie für das Ärzteteam und Pflegepersonal sehr deprimierend ist, wird notwendig, wenn das Leben des transplantierten Patienten gefährdet ist [43].

2.3.3 Die Histokompatibilitätsbestimmung

Ziel der klinischen Histokompatibilitätsbestimmung ist die Gewährleistung der Gewebeverträglichkeit zwischen Spenderniere und Empfänger. Dieses erreicht man durch eine möglichst gute genetische Übereinstimmung und durch die Abwesenheit von präexistierenden HLA-Antikörpern.

Bei den HLA-Antigenen handelt es sich neben dem ABO-Blutgruppensystem um die hauptsächlichsten Gewebeverträglichkeitsantigene. Sie stellen die primären Angriffsstellen der Abstoßungsreaktion dar.

Nachdem die wichtige Rolle der HLA-Antigene im Abstoßungsprozeß deutlich wurde, entwickelte man immer präzisere Histokompatibilitätsbestimmungsmethoden. Durch den verbesserten Crossmatch-Test zwischen den HLA-Molekülen von Spender und Empfänger konnten erheblich längere Transplantatüberlebenszeiten erzielt werden.

Die klinische Histokompatibilitätsbestimmung umfaßt heute drei Komponenten:

1. Bestimmung der HLA-Antigene von Empfänger und Spender

Als Standardmethode der serologischen Bestimmung der HLA-Antigene wird die Mikrolymphozytotoxizitätsmethode durchgeführt, die auf einer Komplementbindungsreaktion beruht. Serum mit bekannter HLA-Spezifität wird mit Zellen von Spender und Empfänger, meistens mit Lymphozyten, unter Zugabe von Komplement inkubiert. Nach Anfärbung der durch Komplement zerstörten Zellen können diese von den intakten Zellen unterschieden und gezählt werden. Man beurteilt einen Test als positiv, wenn mehr als 20% der Zellen im Vergleich zum Kontrollserum zerstört sind.

Das spezifische Serum stammt von mehrfach schwanger gewesen Frauen. Durch Immunisation mit den väterlichen Genen, die im Fetus exprimiert sind, enthält dieses Serum spezifische Antikörper.

Die Lymphozyten (B- und T-Zellen) des Empfängers sowie eines Lebendspenders werden aus 20 ml Blut gewonnen und zentrifugiert. Leichenspendern werden die Lymphozyten aus Lymphknoten oder Milz entnommen.

Im allgemeinen handelt es sich bei dieser Art der HLA-Antigenbestimmung um ein einfaches Verfahren. Die Bestimmung dauert insgesamt 90-120 Minuten.

Schwierigkeiten können entstehen, wenn die Empfänger mit Kortikosteroiden oder Dialyse behandelt werden, da hier eine Lymphopenie vorliegen kann. Ferner kann es zu Problemen in der Antigen-Bestimmung kommen, wenn die Lymphozyten zu früh nach einer Bluttransfusion gewonnen werden. Durch kontaminierende Leukozyten kann in diesen Fällen ein konfuse Resultat entstehen.

Für das weiter unten erläuterte Crossmatching und Screening wird dieselbe Methode der Mikrolymphozytotoxizität mit Komplementbindung verwendet.

Da die HLA-Moleküle der zweiten Klasse unter normalen Umständen nur auf Makrophagen, B-Zellen und dendritischen Zellen vorhanden sind, müssen die B-Zellen zur Bestimmung der HLA-Antigene der zweiten Klasse zunächst separiert und angereichert werden. Aufgrund dieses zeitraubenden Vorgangs wurden verschiedene Methoden der Separation entwickelt, so z. B. die Inkubation mit monoklonalen Antikörpern, Elisa-Methoden, die zweidimensionale Proteinelektrophorese und das Immunoblotting.

Weil die B-Zellen auch HLA-A-, -B- und -C-Antigene (HLA-Antigene der ersten Klasse) enthalten, wird das Antiserum für die Bestimmung der HLA-Antigene der zweiten Klasse von HLA-A-, -B- und -C- Antikörpern befreit.

Die serologische Bestimmung erfolgt dann ebenfalls mit Hilfe der Mikrolymphozytotoxizitätsbestimmung und Komplementbindung.

2. Gemischte lymphozytäre Reaktion (Mixed Lymphocyte Reaktion, MLR)

Hierdurch wird der Grad der Immunreaktion gegen HLA-D-Differenzen (Klasse-2-Antigene) bestimmt. Es handelt sich dabei um eine komplexe Serie von

zellulären Reaktionen und stellt daher eine aufwendige Methode dar, die nicht routinemäßig durchgeführt wird.

Werden aus dem Blut gewonnene Lymphozyten zweier verschiedener Individuen *in vitro* kultiviert, wandeln sich die Lymphozyten nach Erkennen der fremden HLA-D-Moleküle in Lymphoblasten um, synthetisieren DNS und teilen sich. Die Reaktion kann durch Zugabe von Thymidin, welches in die neue DNS eingebaut wird, quantifiziert werden. Die Thymidininkorporation stellt demnach ein Maß der Lymphozytenproliferation dar. Für die HLA-D-Typisierung werden homozygote Typisierungszellen mit spezifischen bekannten HLA-D-Antigenen verwendet. Proliferieren die Lymphozyten des Spenders und inkorporieren Thymidin in der MLR, so liegt kein gleicher HLA-D-Typ vor.

Kommen im Falle einer Lebendspende mehrere Spender in Betracht, so wird die MLR mit allen Spenderlymphozyten durchgeführt. Entsteht keine Proliferation der Empfängerlymphozyten, geht man von einer HLA-D-Identität aus.

3. Crossmatching und Screening

Mit Hilfe dieser Methoden werden gegen den Spender gerichtete Alloantikörper identifiziert.

Diese Alloantikörper entstehen aufgrund einer Präsensibilisierung des Empfängers durch Bluttransfusionen, Schwangerschaften und vormaliger Transplantation. Sie spiegeln die Prädisposition des Empfängers für eine Transplantatabstoßungsreaktion wieder.

Für die Crossmatchmethode wird das Empfängerserum, welches nicht älter als 30 Tage sein sollte, mit den Spenderlymphozyten inkubiert.

Ein positiver Crossmatch liegt vor, wenn mehr als 20% der Spenderlymphozyten durch die im Empfängerserum vorgeformten HLA-Antikörper zerstört wurden. Der positive T-Zellen-Crossmatch stellt eine Kontraindikation für die Transplantation dieses Organs dar, wohingegen das Vorliegen eines positiven B-Zellen-Crossmatch nicht unbedingt zu einer Abstoßungsreaktion führt.

Mit Hilfe der Screening-Methode wird das Serum des potentiellen Transplantatempfängers monatlich auf lymphozytotoxische Antikörper getestet. Dazu führt man einen Crossmatch zwischen dem Serum des potentiellen Empfängers und einer großen Anzahl von verschiedenen Lymphozyten mit bekanntem HLA-Status (40-100 verschiedene Lymphozyten) durch. Diese Lymphozyten spiegeln die HLA-Verteilung der Normalbevölkerung wieder. Den Prozentsatz der durch Zytolyse zerstörten Zellen bezeichnet man als „Panel Reactive Antibody“ (PRA) und stellt ein Maß für die Wahrscheinlichkeit eines positiven Crossmatch-Test mit einem Transplantat dar, welches eben diese HLA-Antikörper besitzt.

Aufgrund der Kenntnis der Genstruktur des HLA-Komplexes können neuerdings auch molekulare Methoden zur Identifizierung des HLA-Typus eingesetzt werden, wie z. B. Southern Blotting, Restriction Fragment Length Polymorphism oder die Polymerasekettenreaktion [81].

2.3.4 Die Auswahl des Empfängers unter immunologischen Gesichtspunkten

Erstes Kriterium für die Auswahl eines Empfängers unter immunologischen Gesichtspunkten ist die ABO-Blutgruppe. Hier gelten die gleichen Regeln wie bei einer Bluttransfusion. Bei Spendern der Blutgruppe 0 handelt es sich um universelle Spender, Empfänger mit der Blutgruppe AB können ein Organ von Spendern aller Blutgruppen erhalten. Trotzdem werden meist die Transplantate von Spendern der Blutgruppe 0 auch für Empfänger der selben Blutgruppe vorgesehen, um eine optimale Transplantatverwendung sicherzustellen.

Es wurde festgestellt, daß das A₂-Antigen der Blutgruppe A ein schwaches Immunogen ist. Demnach können die Organe von Spendern mit der Blutgruppe A₂ auch erfolgreich auf Empfänger der Blutgruppen B und 0 mit enthaltenen Anti-A-Isoagglutininen übertragen werden. Die Organe von Spendern mit der Blutgruppe A₂B können zudem auch auf Empfänger mit der Blutgruppe AB transplantiert werden. 20-30% der A- bzw. AB-Spender enthalten das A₂-Antigen, so daß die Anzahl der potentiellen Empfänger dieser Organe steigt. Trotzdem wird in den meisten Transplantationszentren eine Transplantation nur bei ABO-Kompatibilität durchgeführt.

Bei jedem potentiellen Empfänger werden zunächst die Blutgruppe, der HLA-Status (HLA-A-, -B-, -C-, -DR- und -DQ-Antigene) und die HLA-Antikörper bestimmt. Bei negativem PRA („Panel Reactive Antibody“) wird der Patient auf die Warteliste aufgenommen. In monatlichen Abständen erfolgt eine Untersuchung der aktuellen Empfängerseren auf HLA-Antikörper.

Ist ein Organ vorhanden, wird ein Crossmatch zwischen den Seren der geeigneten Patienten und den Lymphozyten des Spenders durchgeführt. Bei negativem Crossmatchtest und ABO-Kompatibilität kann eine Transplantation des Organs auf diese Patienten durchgeführt werden.

Viele Patienten haben einen hohen PRA, so daß es häufig zu einem positiven Crossmatch kommt, wodurch lange Wartezeiten entstehen. Trotzdem müssen

auch für diese Patienten kompatible Organe gefunden werden. Zytotoxische Antikörper verschwinden häufig nach einer gewissen Zeit, so daß die Chancen dieser Patienten auf ein Transplantat wieder steigen.

Man versucht ferner die zytotoxischen Antikörper durch Prednison oder durch Absorption des Serums mit Hilfe von Protein A zu eliminieren. Zudem sollten Bluttransfusionen bei chronisch niereninsuffizienten und dialysepflichtigen Patienten möglichst umgangen werden. Dieses wurde z.B. durch die Gabe von Erythropoetin, womit die Anämie der chronisch niereninsuffizienten Patienten heute behandelt wird, erreicht.

Bei der Möglichkeit einer Lebendspende wird die AB0-Blutgruppe und der HLA-Status des Spenders typisiert. Können mehrere Spender in Betracht gezogen werden, so wird derjenige mit der besten HLA-Übereinstimmung ausgewählt. Gibt es daraufhin immer noch mehrere potentielle Spender, so wird derjenige mit der geringsten MLR ausgewählt [81].

2.4 Die Hämodialyse

Die Konstruktion einer ersten künstlichen Niere geht auf das Jahr 1913 zurück. Abel, Rowntree und Turner entwickelten eine Apparatur, die aus einem verzweigten Zelluloidinschlauchsystem bestand und von einem mit isotoner Kochsalzlösung gefülltem Mantel umgeben war. Als Antikoagulantium wurde das aus Blutegeln gewonnene Hirudin verwendet. Um die Dialyse zu verbessern, entwickelte man daraufhin verfeinerte Apparaturen mit verschiedenen Membranmaterialien und verwendete defibriniertes Blut.

1937 benutzte Thalheimer dann erstmals Zellophan als Membran und Heparin als Antikoagulantium [53].

Nach Einführung des Heparins gelang es dem Niederländer Kolff im Jahre 1943 eine für die klinische Anwendung geeignete künstliche Niere zu schaffen. Er führte die erste klinische Hämodialyse durch, indem er ein selbstkonstruiertes einfaches Austauschgerät verwendete, um einen verletzten Soldaten mit akutem Nierenversagen zu therapieren. Kolff ging nach Amerika und entwickelte dort die künstliche Niere weiter [28, 43, 53].

Trotz der Erfindung der Dialyse führte Ende der 50er Jahre ein Funktionsverlust der Niere noch häufig zum unaufhaltsamen Tode. Denn aufgrund der geringen Dialysemöglichkeiten bis in die 60er Jahre konnten nur wenige, nach strengen Kriterien ausgewählte Patienten mit der intermittierenden extrakorporalen Blutreinigung, der Hämodialyse, behandelt werden.

Nach der Etablierung der lebensrettenden Dialyse entstand zunehmend der Wunsch auf eine Steigerung der Lebensqualität durch eine Organtransplantation [28, 43].

Dank der mittlerweile großen Anzahl der Dialysen führen heute die damaligen Kontraindikationen wie z. B. hohes Alter, Zweit- und Dritterkrankungen oder Krebs nicht mehr zum Ausschluß von der Therapie. Dadurch wächst sowohl die Anzahl der Dialysepatienten, ebenso wie die Anzahl auf ein Transplantat

wartender Patienten. Neben der Therapie nierenerkrankter Patienten wird die Dialyse auch zur Behandlung von Vergiftungen eingesetzt [53].

Im terminalen Stadium der chronischen Nierenerkrankung leidet der Patient unter einer Urämie, die mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist. Durch die Dialyse besteht die Möglichkeit, einen Patienten des terminalen Stadiums in das präterminale Stadium zu überführen. Sein Zustand wird somit adaptiert [43].

Das physiologische Grundprinzip der Dialyse besteht in der Diffusion einer gelösten Substanz entlang eines Konzentrationsgefälles durch eine semipermeable Membran. Auf der einen Seite der Membran fließt das Blut in einer möglichst dünnen und gut durchmischten, einheitlichen Schicht entlang. Auf der anderen Seite der Membran befindet sich die Dialyseflüssigkeit, welche die gleiche Zusammensetzung wie die Extrazellulärflüssigkeit haben sollte. Diese Spülflüssigkeit fließt dann in turbulenter Strömung und am besten in einer der Blutströmung entgegengesetzten Richtung entlang der Membran. Im Blut höher konzentrierte gelöste Substanzen diffundieren entsprechend des Konzentrationsgefälles in die Spülflüssigkeit. In der Spülflüssigkeit höher konzentrierte Substanzen wandern bis zu einer bestimmten Größe durch die semipermeable Membran in das Blut. Durch die Dialyse können so Azotämie, Azidose und Elektrolytstörungen korrigiert sowie Glucose zugeführt werden.

Heute existiert eine Vielzahl von verschiedenen Dialysegeräten. Häufig werden Spulen- und Plattensysteme sowie die Kapillarniere verwendet.

Das Kolff-Doppelpulsystem ist der am häufigsten benutzte Spulendialysator. Er besteht aus zwei Zellophanschläuchen, die auf einen Zylinder gewickelt sind. Damit sich die Schläuche nur auf eine geringe Schichtdicke ausdehnen können, und damit die Spülflüssigkeit im Zwischenraum frei hindurch strömen kann, werden die Schläuche in ein Faserglasstütznetz eingebettet. Das Spulensystem wird in einen Behälter mit der Dialysierflüssigkeit eingetaucht. Diese Flüssigkeit strömt dann quer zu der Fließrichtung des Blutes in den Zellophanschläuchen und nimmt die herausdialysierten Stoffe auf. Um die Strömung des Blutes im gesamten Schlauchsystem aufrecht zu halten, sind in der Spule ent-

sprechende Pumpen eingebaut. Damit ein großes Konzentrationsgefälle zwischen Dialysierflüssigkeit und Blut bestehen bleibt, muß ein großes Spüllösungsreservoir von 100-300 l verwendet werden, oder die Spüllösung muß nach einmaliger Passage verworfen werden.

Beim Plattensystem werden die Zellophanmembranen zwischen zwei gerillte Metallplatten geklemmt. Die Dialysierflüssigkeit fließt hier gegenläufig zum Blut in den Rinnen der Metallplatten und nimmt die herausdialysierten Stoffe auf. Auch beim Plattensystem wird ein großes Spülreservoir benötigt.

In der Kapillarniere wird das Blut durch eine Vielzahl von ultradünnen Kapillaren transportiert [53].

Der maschinelle Nierenersatz, der drei- bis viermal die Woche über vier bis sechs Stunden zum Einsatz kommt, bedeutet für den Organismus einen schlagartigen Eingriff im Vergleich zu der kontinuierlichen Entgiftung der gesunden Nieren. Dieses kann sich in Kreislaufstörungen, Hypertonie und Kopfschmerzen während der Dialyse äußern.

Die Peritonealdialyse wird bei Myocardinfarktpatienten verwendet, bei denen plötzliche Blutdruckschwankungen vermieden werden sollten. Ferner wird die Peritonealdialyse zur Überbrückung eingesetzt, bis ein Patient in einem Hämodialysezentrum untergebracht werden kann. Ist die Heparinisierung eines Patienten z. B. aufgrund von frischen Traumen, Operationen, Verbrennungen oder blutenden Ulzera kontraindiziert, so kann einerseits die Peritonealdialyse zum Einsatz kommen oder alternativ eine Hämodialyse mit regionaler Heparinisierung.

Bei der Peritonealdialyse wird das Peritoneum als biologische Membran genutzt. Ca. 2 l Spülflüssigkeit werden durch einen Verweilkatheter oder durch eine großkalibrige Nadel in die Bauchhöhle geleitet. Im Blut gelöste schädliche Substanzen wandern durch das Peritoneum in die Spülflüssigkeit, die dann durch den Verweilkatheter wieder abgelassen wird. Innerhalb von 24 bis 72 Stunden wird der Vorgang laufend wiederholt.

Die Hämodialyse ist im Vergleich zur Peritonealdialyse pro Zeiteinheit ca. sechsmal effektiver [53]. Die Peritonealdialyse in Form einer Dauerspülung bietet zwar eine kontinuierliche Entgiftung, birgt aber die Gefahr einer Infektion, eines Proteinverlustes und einer Glucosebelastung in sich [43, 53].

Um die durch eine Peritonealdialyse bedingten hohen Proteinverluste in Grenzen zu halten, wurde die Rezirkulationsperitonealdialyse entwickelt. Die Spülflüssigkeit wird in einem kontinuierlichen Strom durch eine Zuflußkanüle in den Bauchraum gepumpt und dann über eine weitere Kanüle einem Ultrafiltrationsdialysator zugeführt. Dort werden einerseits die Schadstoffe entfernt, andererseits wird das enthaltene Protein konzentriert. Bei der neuerlichen Zirkulation der mit patienteneigenen Proteinen angereicherten Spülflüssigkeit werden weitere Proteinverluste vermieden [53].

Da die Lebensqualität aufgrund der schweren Symptomatik während der Behandlung mit der Dialyse mangelhaft ist, wird die Dialyse heute zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Transplantation eingesetzt und gewährleistet ebenfalls ein Überleben bei Abstoßungsreaktionen und vor einer eventuellen Zweit- und Dritttransplantation [43]. Ab einer bestimmten Anzahl von Dialysejahren steigt das Risiko, daß auch andere Organe Schaden nehmen [15].

Mittlerweile hat sich auch die Heimdialyse, durch die vor allem Personalkosten gespart werden, entwickelt. Diese Art der Dialyse bedeutet für den Patienten einen Gewinn an Lebensqualität, Unabhängigkeit und bessere Rehabilitation. Alternativ dazu wurde die Methode der „limited-care“-Dialyse ausgebildet. Bei diesem Modell helfen sich die Patienten in besonderen Zentren gegenseitig [53].

2.5 Zeittafel

| | |
|------------------|--|
| 1883 | Erstmalige Anwendung des Organersatzkonzeptes auf ein inneres Organ: die Schilddrüse (Kocher) |
| 1880-1920 | Etablierung des Organersatzkonzeptes |
| 1902 | Erste erfolgreiche experimentelle Nierentransplantation im Tiermodell (Exner, Ullmann, von Decastello) |
| 1902-1914 | Weiterentwicklung der Gefäßnaht; zahlreiche autogene, allogene und xenogene Nierentransplantationen am Tier (Carrel) |
| 1906 | Erste Xenotransplantation beim Menschen (Jaboulay) |
| 1910-1930 | Zahlreiche Nierentransplantationen im Tiermodell mit dem Ziel der technischen Perfektionierung; Beschreibung der Morphologie der Abstoßungsreaktion führt zum Niedergang der Nierentransplantation |
| 1933 | Erste Allotransplantation beim Menschen (Voronoy) |
| 1943 | Klinische Anwendung der Hämodialyse (Kolff) |
| 1944 | Beweis der immunologischen Grundlage der Organabstoßung (Medawar) |
| 1945-1953 | Zahlreiche allogene Nierentransplantationen beim Menschen (Dubost et al., Hume et al., Küss et al., Landsteiner und Hufnagel, Michon et al., Servelle et al.) |
| 1950 | Entdeckung der immunsuppressiven Wirkung von Kortison |
| 1952 | Erste Lebendverwandtennierenspende in Paris (Michon) |
| 1954 | Erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen monozygoten Zwillingen in Boston (Murray, Merrill et al.), weitere solcher Transplantationen folgten |
| 1958 | Einführung von Methotrexat; Beschreibung des humanen HLA-Systems (Dausset) |
| 1959-1962 | Strahlentherapie als Immunsuppression in Boston und Paris (Merrill et al., Küss et al.) |
| 1959 | Erfolgreiche Nierentransplantation bei heterozygoten Zwillingen (Murray, Merrill et al.) Beschreibung des Hirntodes (Molaret, Goulon) |
| | |

| | |
|------------------|--|
| 1960 | Entdeckung der Wirksamkeit von 6-MP im Hundexperiment (Calne, Zukowsky) und darauffolgende Anwendung beim Menschen |
| 1960-1961 | Entdeckung von Azathioprin und erstmalige Anwendung beim Menschen |
| 1962 | Erste erfolgreiche Transplantation einer Leichenniere beim Menschen (Murray et al.); Gewebetypisierung zur Spender- und Empfänger Auswahl |
| 1961-1963 | Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden bei der Transplantatabstoßung (Starzl); Erstmöglicher Einsatz von Azathioprin bei einer Nierentransplantation; Kombinationstherapie Kortikosteroide/ Azathioprin: die Erfolge lösen eine weltweite Zunahme der Nierentransplantationen aus; Erst Nierentransplantation in der BRD (Brosig, Nagel) |
| 1963-1966 | Mißlungene klinische xenogene Nierentransplantationen vom Affen auf den Menschen (Reemtsma) |
| 1964 | Entwicklung des Mikrozytotoxizitätstestes (Terasaki) |
| 1966 | Klinische Anwendung von Anti-Lymphozyten-Globulinen |
| 1967 | Gründung von Eurotransplant; erste erfolgreiche Leber- und Herztransplantation |
| 1968 | Festlegung von Hirntodkriterien durch die Harvard Deklaration |
| 1970 | Entdeckung des Ciclosporin A (Fa. Sandoz) |
| 1973 | Beschreibung des Transfusionseffektes (Opelz) |
| 1978 | Erstmögliche klinische Anwendung von Ciclosporin A (Calne) |
| 1979 | Herstellung monoklonaler Antikörper gegen menschliche T-Zell-Oberflächenantigene |
| 1980 | Einführung von Ciclosporin A: die Ergebnisse der Nierentransplantation werden entscheidend verbessert; Verwendung der ersten monoklonalen Antikörper (OKT 3) bei der Nierentransplantation |
| 1980-1990 | Die Nierentransplantation wird zur Therapie der Wahl bei der Behandlung terminal niereninsuffizienter Patienten |
| 1990 | Klinische Anwendung von FK 506 |
| 1996 | Einführung von Mycophenolatmofetil |
| 1997 | Inkrafttreten des Transplantationsgesetzes (TPG) in der BRD |

2.6 Kontraindikationen für Nierentransplantationen und altersspezifische Besonderheiten

2.6.1 Kontraindikationen

Jede schwere systemische Erkrankung, Infektionen, Krebs und schwere Gefäßschädigungen stellen Kontraindikationen für eine Nierentransplantation dar. Wichtig ist trotzdem, daß jeder Patient individuell auf seine Eignung hin beurteilt wird. Der folgende Kasten gibt die Kontraindikationen wieder, die zum Ausschluß von der Nierentransplantation führen [81].

Kontraindikationen der Nierentransplantation

- Disseminiertes Malignom
- Fortgeschrittene Herzinsuffizienz
- Chronische Ateminsuffizienz
- Progressive Leberinsuffizienz
- Extensive Arteriosklerose (koronar, zerebral, peripher)
- Schwere urologische Abnormalität (z. B. Blasenextrophie)
- Schwere chronische Infektionen (AIDS, Tuberkulose)
- Schwere geistige Behinderung, Dialyседemenz, Psychose, Alkoholismus, Drogenabusus [81]

2.6.2 Die Nierentransplantation bei Kindern

Während man beim erwachsenen Patienten das Stadium des chronischen Nierenversagens abwartet, bevor er zur Nierentransplantation vorgeschlagen wird, macht man bei Kindern Ausnahmen von dieser Regel. Kinder sollten nach medizinischen Gesichtspunkten möglichst schnell transplantiert werden [43]. Dieses wird notwendig, da insbesondere bei Kleinkindern der Mangel an den Hormonen, die in der Niere produziert werden, zu einer Wachstumsstörung führt [15]. Aufgrund der sehr kleinen und zerbrechlichen Gefäße entstehen zudem Schwierigkeiten beim Anschluß der Punktionsnadel für die Dialyse [43]. Außerdem kommt es durch die mehrmals wöchentlich notwendige und über Stunden andauernde Dialyse zu einer Hemmung der psychischen und schulischen Entwicklung [15].

Während in den 70er Jahren Kinder kaum mit der Hämö- oder Peritonealdialyse behandelt wurden, werden heute trotzdem viele Kinder mit schweren Systemerkrankungen oder kongenitalen Nierenanomalien zunächst mit der Dialyse behandelt. Daraus resultiert ein Anstieg der kindlichen Transplantationskandidaten.

Die Anzahl junger dialysepflichtiger und transplantiertes Kinder ist im Vergleich zur Anzahl Erwachsener glücklicherweise gering, da Kinder nur selten unter einer terminalen Niereninsuffizienz leiden.

Kongenitale und vererbte Krankheiten treten häufiger im ätiologischen Spektrum der Kinder auf. Die häufigste Tumorkrankheit, die zu einer kindlichen Niereninsuffizienz führt, ist der Wilms-Tumor [81]. Damit das Risiko eines Rezidivs abgeschätzt werden kann, sollte die Grunderkrankung möglichst immer ermittelt werden.

Um eine Sensibilisierung der Kinder auf HLA-Antigene zu verhindern, versucht man in den meisten pädiatrischen Dialysezentren Bluttransfusionen bei kindlichen Transplantationskandidaten zu vermeiden. Dieses ist durch die Gabe von Erythropoetin heute realisierbar geworden. Aufgrund des günstigen Effekts

einer Bluttransfusion auf die Transplantatüberlebensdauer transfundieren manche Zentren wenige Blutkonserven vor der Transplantation. Das Risiko der Sensibilisierung bei der Transfusion von weniger als fünf Bluteinheiten ist sehr gering.

Die Nierentransplantation bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 20 kg unterscheidet sich nur unwesentlich von der Transplantation Erwachsener. Da die rechte Abdominalgegend durch den rechten Teil der Leber eingeengt wird, bevorzugt man die linke Abdominalgegend. Die Anastomose der Nierengefäße erfolgt mit den Iliakalgefäßen oder mit Aorta und V. cava. Die Ureteranastomose wird ähnlich wie beim Erwachsenen vorgenommen. Kleinen Patienten sollte nach Möglichkeit eine Kinderniere implantiert werden. Kindern, die weniger als 20 kg wiegen, transplantiert man die Niere intraperitoneal.

Die Reperfusion des Transplantates führt zu einer großen Volumensenkung im kindlichen Kreislauf, so daß Hypovolämie, Hypotonie und vermindertes Herzzeitvolumen auftreten können. Daher muß das Kind vor der Reperfusion des Transplantates mit genügend Flüssigkeit perfundiert werden, um den zentralvenösen Druck zu stabilisieren. Auch postoperativ kann es zu großen Flüssigkeits- und Elektrolytschwankungen kommen. Ein Flüssigkeitsverlust führt zu Hypovolämie, Hypokaliämie und Hypernatriämie. Präzises Monitoring der Flüssigkeitsbilanz, des zentralvenösen Drucks und der Elektrolyte wird dadurch notwendig.

Wegen der technisch schwierigeren Operation kommt es bei Kindern häufiger zu urologischen Komplikationen, vor allem zur Obstruktion. Dadurch können Reflux, Harnwegsinfektionen, bis hin zur Hydronephrose und Sepsis auftreten. Dank besserer Erfahrung und besserer chirurgischer Technik nehmen die chirurgischen Komplikationen immer mehr ab.

Eine Abnormalität des Harntraktes stellt keine Kontraindikation für eine Transplantation dar. Die Implantation eines Transplantatureters in eine über längere Zeit nicht funktionelle Blase ist meistens erfolgreich, und die Blase kann wieder funktionstüchtig gemacht werden. Ein intermittierendes Katheterisieren

kann bei einer neurogenen Blase notwendig werden. In Fällen, in denen die Blase als Harnreservoir nicht herangezogen werden kann, muß ein Ileumkonduit oder ein Stück Kolon zu Rekonstruktion eines externen Harnablaufs verwendet werden. Eine abnorme Blasenfunktion stellt ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte und urologische Komplikationen dar.

Da die insuffizienten Nieren noch Erythropoetin und 1,25-Edihydroxyvitamin D₃ synthetisieren können, verzichtet man in der Regel auf die bilaterale Nephrektomie. Sie wird aber notwendig bei schwerer, durch Renin vermittelter Hypertonie, bei massiver Proteinurie, Polyurie oder Hydronephrose mit hochgradigem Reflux und rezidivierenden Infekten.

Eine Splenektomie sollte immer umgangen werden.

Die Immunsuppression von Kindern gleicht der der Erwachsenen. Kortikosteroide, Azathioprin und Ciclosporin A werden zur Erhaltungstherapie eingesetzt; hochdosierte Kortikosteroide, ALG und OKT 3 werden bei Abstoßungsreaktionen verwendet.

Um die Nebenwirkungen der Kortikosteroide (Cushing-Syndrom, Wachstumshemmung, aseptische Hüftnekrose, Kataraktbildung, Hypertonie und Hyperlipidämie) zu vermeiden, werden Steroide nur jeden zweiten Tag eingenommen („alternate day therapy“), und die Dosis wird möglichst gering gehalten. Ferner versucht man die Kortikosteroide nach zweijähriger Behandlung vollständig abzusetzen. Allerdings muß die Therapie häufig aufgrund von Abstoßungsreaktionen wieder aufgenommen werden.

Kurz nachdem Ciclosporin A beim erwachsenen Patienten zum Einsatz kam, wurde es auch bei transplantierten Kindern eingesetzt. Durch die bei Kindern höhere Clearance-Rate und kürzere Halbwertszeit muß Ciclosporin A in höheren Dosen gegeben werden. Seitdem Ciclosporin A verabreicht wird, verordnet man geringere Dosen Prednison, wodurch vor allem eine bessere Wachstumsrate transplantiert Kinder erzielt wird.

Infektionen treten bei transplantierten und immunsupprimierten Kindern genauso oft auf wie bei Erwachsenen. Sie stellen die häufigste Todesursache

dar. Oft entstehen Zytomeglovirusinfektionen, Harnwegsinfekte und Infektionen durch Herpesviren ZMV, Herpes simplex, Varicella Zoster und Epstein-Barr.

Fast 100% der transplantierten Kinder leiden unter Hypertonie. Die Ursachen liegen in der Gabe von Kortikosteroiden und Ciclosporin A, in akuten tubulären Nekrosen, chronischen und akuten Abstoßungsreaktionen, in einer Transplantatnierenarterienstenose und in der rezidivierenden Grunderkrankung. Durch die Reduktion der Kortikosteroid- und Ciclosporindosis in späteren postoperativen Phasen sinkt die Anzahl der unter Hypertonie leidenden Kinder wieder ab. Entsteht eine Hypertonie erst nach einer Transplantation, so kann die Ursache auch in einem Volumenüberschuß begründet sein. Wichtig ist die medikamentöse Kontrolle des Blutdrucks, da eine unkontrollierte Hypertonie in einer hypertensiven Krise enden kann, mit Folge der Enzephalopathie und Epilepsie. Ferner besteht durch eine längerfristige Hypertonie die Gefahr der chronischen Schädigung des Transplantates.

Die Erfolgsrate der Nierentransplantation bei Kindern ist im ersten Lebensjahr gering, insbesondere wenn es sich um eine Leichennierentransplantation handelt [81]. Bei Kindern unter zwei Jahren kommt es häufiger zu immunologisch bedingten Abstoßungskrisen [43]. Die Lebendnierentransplantation hat bei Kindern unter fünf Jahren eine bessere Erfolgsaussicht als die Leichennierentransplantation.

Die Verbesserung der immunsuppressiven Medikamente ebenso wie die Fortschritte im Bereich der Histokompatibilitätsbestimmung in den 80er Jahren haben zu besseren Langzeitresultaten sowohl in der erwachsenen als auch in der pädiatrischen Patientenpopulation geführt. Die Patientenüberlebensrate von Kindern ist ähnlich oder sogar besser als die der Erwachsenen. Zu beachten ist, daß transplantierte Kinder wahrscheinlich mehr als ein Nierentransplantat benötigen werden, um eine Lebensverlängerung bis in das Erwachsenenalter zu erreichen.

Kinder die während des ersten Lebensjahres an Niereninsuffizienz leiden, weisen - wahrscheinlich bedingt durch die Urämie - häufig neurologische Komplikationen wie Entwicklungsstörungen, Mikrozephalie, Hypotonie und Epilepsie auf. Kinder mit Entwicklungsstörungen oder geistiger Behinderung können die komplexe Behandlung kaum verstehen, welches die Compliance der jungen Patienten und damit die gesamte Behandlung der Dialyse und Transplantation erschwert. Allerdings kann es durch die Urämie zu einer reversiblen Beeinträchtigung des geistigen und psychologischen Zustandes eines Kindes kommen. Nach Dialyse und der darauffolgenden Beseitigung der Urämie kann sich der geistige und psychologische Zustand des Kindes verbessern.

Wichtig für den Transplantationserfolg ist die Unterstützung des Kindes durch mindestens ein Familienmitglied, da sonst eine schlechte Compliance resultieren kann, die das Abstoßungsrisiko erhöht [81].

2.6.3 Die Nierentransplantation bei älteren Patienten

In den letzten Jahren wurden die Indikationen zur Nierentransplantation und die Altersgrenzen zunehmend erweitert [81]. Grundsätzlich stellt das Alter der auf ein Transplantat wartenden Patienten heute keine Kontraindikation mehr dar. Auch noch 70jährige Patienten werden zur Transplantation vorgeschlagen. Bei Vorliegen von Zweiterkrankungen wie z. B. koronare Herzerkrankungen oder schwere Lebererkrankungen handelt es sich um Risikopatienten. Trotzdem wird auch in diesen Fällen die Indikation immer großzügiger gestellt, da das Letalitätsrisiko bei Nierentransplantationen erheblich gesenkt werden konnte [43]. Durch die Einführung von Ciclosporin A und der damit verbundenen reduzierten Kortikosteroiddosierung können zunehmend ältere Patienten sowie an Diabetes mellitus erkrankte Patienten transplantiert werden. Bei starken arteriosklerotischen Veränderungen muß eine Transplantation in Frage gestellt werden, wenn schon vor Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz Koronarkrankheiten vorlagen oder Beinamputationen vorgenommen werden mußten, da zum einen die Lebenserwartung gering ist und zum anderen der arteriosklerotische Prozeß durch die Einnahme der Immunsuppressiva beschleunigt wird.

Die Überlebensdauer älterer Patienten ist bei Dialysebehandlung etwas besser als bei der Transplantation, wohingegen die Rehabilitation nach einer Transplantation kompletter ist. Jeder Patient muß individuell hinsichtlich seiner Eignung beurteilt werden. Parallel zur erweiterten Indikationsstellung der Nierentransplantation haben sich die Indikationen zur Dialyse ebenfalls erweitert. In den 60er Jahren gab es nur wenige Dialysen, so daß strenge Indikationen zu stellen waren. Hohes Alter, Zweit- oder Dritterkrankungen und Krebs stellten eine Kontraindikation dar. Dank der heute größeren Anzahl der Dialysen müssen solche Patienten nun nicht mehr von der Therapie ausgeschlossen werden, welches zu einem Anstieg der Anzahl älterer Dialysepatienten und Transplantationskandidaten geführt hat [81].

2.7 Die Organisationsstruktur der Nierentransplantation in der Bundesrepublik Deutschland

2.7.1 Das Kuratorium für Heimdialyse und Nierentransplantation (KfH), die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) und der Arbeitskreis Organspende (AKO)

Ende der 60er, Anfang der 70er Jahre war die Nierentransplantation in Deutschland als Behandlungsmethode zwar schon anerkannt, jedoch wurden im Vergleich zu anderen europäischen Ländern nur wenige Nierentransplantationen durchgeführt. Ursache dafür war der Personalmangel, die fehlende effiziente Organisation und die offenstehende Frage der Finanzierung. Zudem konnten nur wenige Patienten mit der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Dialysegeräte behandelt werden. Strenge Indikationen waren zu stellen [27].

Durch die heute bestehende Organisationsstruktur konnte dieses Defizit weitestgehend ausgeglichen werden.

Das Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation (KfH)

Nachdem im Jahre 1967 Eurotransplant International Foundation gegründet wurde, entstanden ab 1969 in der BRD erste organisatorische Strukturen mit der Gründung des Kuratoriums für Heimdialyse (KfH).

Anlaß zur Gründung des KfH war die Tatsache, daß Ende der 60er, Anfang der 70er Jahre nur wenige Dialysegeräte zur Verfügung standen. So konnten im Jahre 1970 nur ca. 400 Patienten mit der Dialyse behandelt werden, obwohl etwa 3000 Neuerkrankungen jährlich hinzukamen. Vorrangiges Ziel des Kuratoriums war es zunächst, den chronisch nierenkranken Patienten der Frankfurter Universitätsklinik zu helfen. Schrittweise nahm dann die Zusammenarbeit mit anderen Kliniken zu. Nach Verhandlungen mit Krankenhaus -

Trägern, Krankenkassen, Behörden, Banken und Ministerien konnten mit Hilfe eines Darlehens die ersten drei Heimdialysegeräte finanziert werden. Infolgedessen wurden durch das Kuratorium immer mehr Dialysegeräte mit Hilfe von Bankkrediten finanziert.

Nachdem zunächst nur die Heimdialyse gefördert wurde, erweiterte man bald die Unterstützung auch auf die Peritonealdialyse und auf Dialysezentren. Von 1973 an wurden insgesamt 200 Dialysezentren errichtet, die heute ca. 15.000 Patienten betreuen. Dabei handelt es sich um ein Drittel aller Dialysepatienten in Deutschland.

Im Jahre 1970 entwickelte das KfH organisatorische Voraussetzungen für die kontinuierliche Steigerung der Organspende.

1975 übernahm das Kuratorium dann auch die Organisation der Nierentransplantation und wurde so zum Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation.

Im Jahre 1976 entstand das „Organisationsmodell Nieren-Transplantation“. Dieses Modell, welches zwischen dem Kuratorium, den Transplantationszentren und den Krankenkassenverbänden vereinbart wurde, regelte die personelle und organisatorische Hilfe seitens des Kuratoriums.

Demnach richtete das Kuratorium Organisationszentralen in den Transplantationszentren der BRD ein und schuf erforderliche Stellen für Ärzte, Pflegepersonal und medizinisch-technische Assistenten. Es entsand Fachärzte (Neurologen, Radiologen) für die Hirntod-Diagnostik an die kooperierenden Krankenhäuser, sowie ein Ärzteteam zur Organentnahme. Zudem sicherte es die Spender- und Empfängertypisierung ebenso wie den Transport der Organe. Ferner stellte das Kuratorium - falls erforderlich - die Nachsorgebehandlung sicher und organisierte alle administrativen, versicherungsrechtlichen und organisatorischen Probleme und übernahm die daraus entstehenden Kosten [27]. 1984 gründete das KfH dann die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) und übertrug ihr unter anderem auch die aus dem Organisationsmodell Nierentransplantation entstandenen Aufgaben.

Im Jahre 1989 erweiterte sich das Versorgungsgebiet des KfH nach Eröffnung der Grenzen zur DDR. Es wurde ein Soforthilfeprogramm in den heutigen neuen Bundesländern gestartet, um allen nierenerkrankten Patienten die Behandlung mit der Dialyse zu ermöglichen. Vor dem Fall der Mauer konnten in der DDR nur etwa ein Drittel der chronisch nierenerkrankten Patienten behandelt werden.

Die Aufgaben des Kuratoriums bestehen heute darin, chronisch nierenerkrankten Patienten die Heimdialyse oder die Zentrumsdialyse zu ermöglichen. Es stellt die Dialyseeinrichtung bereit, wartet und repariert die Dialyseanlagen und versorgt die Patienten mit Dialysehilfsstoffen und Medikamenten. Das KfH sorgt für eine gute Ausbildung der nierenerkrankten Patienten und deren Partner in der Handhabung der Dialyse und betreut sie regelmäßig durch Ärzte, Pflegepersonal und Techniker. Mittlerweile unterhält das KfH auch zwölf Behandlungseinrichtungen für Kinder und Jugendliche.

Finanziert wird das KfH durch die Krankenkassen.

Zukünftige Aufgaben des KfH sind die dauerhafte Absicherung der Versorgung chronisch nierenerkrankter Patienten, der Ausbau der Heimdialyse, die Unterstützung der Transplantationszentren mit dem Ziel der weiteren Steigerung der Transplantationsfrequenz sowie auch die Förderung von Maßnahmen, die zu einer Verminderung der Häufigkeit von Nierenerkrankungen führen [15].

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO)

Im Jahre 1984 gründete das Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation die Deutsche Stiftung Organtransplantation, welche die Organisation einer Transplantation der Organe Niere, Leber, Pankreas, Lunge und Herz übernimmt. 1997 wurde die DSO vom Gesetz zur Koordinierungsstelle benannt. Die Anzahl der Organisationszentralen stieg bis 1999 auf insgesamt 47 an. Das höchste Ziel der DSO ist die Versorgung eines jeden wartenden Patienten mit der medizinisch notwendigen Transplantation [69].

Die DSO unterstützt die Ärzte und das Pflegepersonal bei der Klärung der Voraussetzung zur Organspende und vermittelt bei Bedarf ergänzende Konsiliardienste. Ein orientierendes Konsil des Krankenhauses mit der DSO ist immer dann erforderlich, wenn bei einem Patienten eine akut primäre oder sekundäre Hirnschädigung eingetreten ist, wenn der Patient kontrolliert beatmet wird und im Verlauf eine therapieresistente pathologische Drucksteigerung mit fortschreitendem Verlust der Hirnstammfunktionen festgestellt werden kann [15].

Ferner wird die Organisation der Explantation zwischen der Klinik und der DSO abgestimmt. Die Entnahme der Organe wird in der Regel durch das regionale Entnahmeteam des Transplantationszentrums durchgeführt.

Zudem betreut die DSO die Krankenhäuser kontinuierlich durch Besuche und Fortbildungen und informiert schwerpunktmäßig über die Verpflichtungen aus dem Transplantationsgesetz, über die Spendererkennung sowie über das Konsil mit der DSO. Ferner dienen die Fortbildungen dazu, Informationen über den Hirntod und die Aufrechterhaltung der Homöostase zu vermitteln und Hilfestellungen für die Betreuung der Angehörigen zu geben.

Finanziert wird die DSO durch die Krankenkassen. Sie erhält gemäß der Anzahl der transplantierten Organe einen Aufwendungsersatz [69].

Der Arbeitskreis Organspende (AKO)

Um eine weitere Erhöhung der Transplantationsfrequenz zu erzielen, mußte die Spenderbereitschaft in der Bevölkerung steigen. Das Informationsdefizit sollte durch die Öffentlichkeitsarbeit des im Jahre 1979 gegründeten Arbeitskreis Organspende (AKO) aufgehoben werden.

Zur Information der Bevölkerung und zur Steigerung der Organspendebereitschaft werden z. B. Publikationen, Unterrichtsmaterial, Ausstellungswände und Plakate herausgegeben. Um die Vielzahl der Spenderausweise zu verringern, wurde ein einheitlicher Spenderausweis verbreitet .

Der Arbeitskreis Organspende steht unter der Schirmherrschaft des Bundesministeriums für Gesundheit und wird durch das KfH sowie durch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung finanziert.

Unter anderem auch durch die Schaffung dieser Organisationsstruktur konnte die Nierentransplantationsfrequenz von insgesamt 100 Nierenstransplantationen im Jahre 1970 auf 2346 Nierentransplantationen im Jahre 2001 gesteigert werden [16, 26].

Das folgende Schema faßt die Aufgaben der verschiedenen Organisationen zusammen:

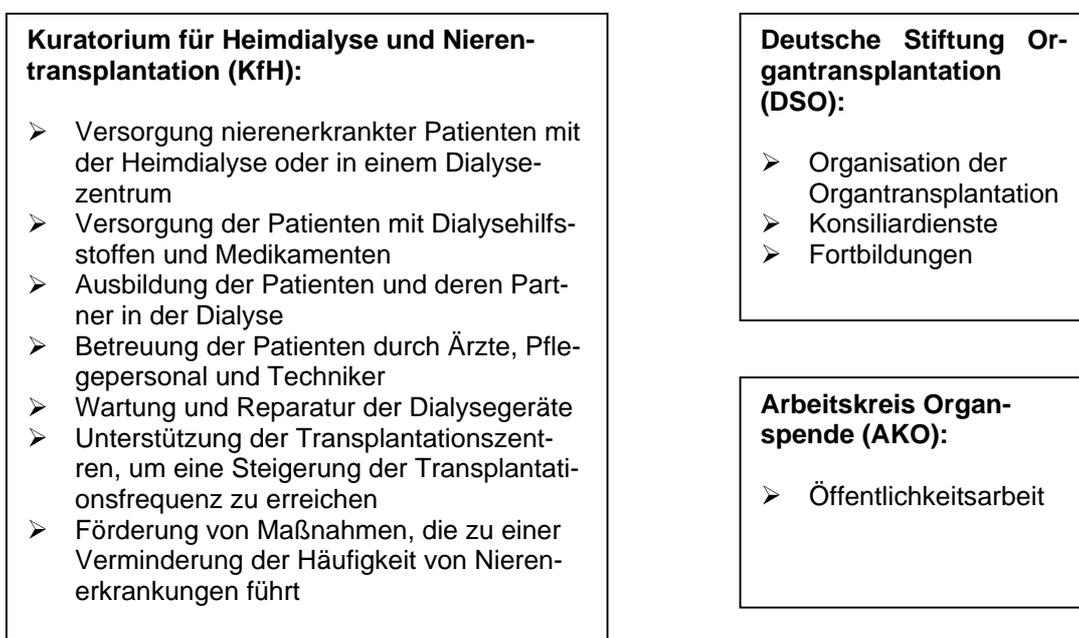


Abb. 2.7.1.1: Die Aufgaben der verschiedenen Einrichtungen der BRD im Rahmen der Nierentransplantation

2.7.2 Die Vermittlung von Spenderorganen durch Eurotransplant

Die internationale Schlüsselstellung in der Vermittlung von Spenderorganen nimmt Eurotransplant International Foundation, kurz Eurotransplant genannt, in Leiden, Niederlanden, ein. Die Stiftung wurde 1967 durch Prof. Dr. Jon J. van Rood, Chef-Internist und Chef-Immunologe des akademischen Krankenhauses Leiden, gegründet. Sie hat sich zum Ziel gesetzt, durch eine zentrale Registrierung aller Spender und Empfänger des Einzugsgebietes eine bessere Verteilung der Organe hinsichtlich der genetischen Kompatibilität zu erreichen. Dadurch sollen die Transplantationsergebnisse wesentlich verbessert werden und eine optimale Verwendung der zur Verfügung stehenden Organe gewährleistet sein [30].

Eurotransplant sind die Niederlande, Belgien, Luxemburg, Deutschland, Österreich sowie seit dem 01.01.2000 auch Slowenien angeschlossen. Diese Länder umfassen ein Einzugsgebiet in dem ca. 118 Millionen Menschen leben [69].

Während sich die zentrale Registrierung zunächst nur auf Nierentransplantationen bezog, hat sich das Spektrum mittlerweile auch auf die Vermittlung der Organe Leber, Herz, Pankreas, Lunge und Zwölffingerdarm erweitert. Derzeit sind ca. 15.000 Patienten auf den Wartelisten von Eurotransplant registriert. In Europa warten zehntausende von Patienten auf ein neues Organ [30, 69].

Die Listen umfassen all jene Patienten, die für eine Transplantation vom Transplantationszentrum vorgeschlagen werden. Erachtet der behandelnde Arzt eine Transplantation für indiziert, ist dieser verpflichtet den Betroffenen umgehend dem Transplantationszentrum zu melden; der Patient muß dazu sein Einverständnis erklären. Das Transplantationszentrum leitet dann die erforderlichen Daten des Patienten an Eurotransplant weiter [6].

In einer zentralen Datenbank speichert Eurotransplant die Daten aller potentiellen Organempfänger. Hier sind die Informationen über die Blutgruppe, den

Gewebetyp, die Erkrankungsursache, die klinische Dringlichkeit und das betreuende Krankenhaus registriert.

Die Zentrale von Eurotransplant ist Tag und Nacht besetzt.

Neben der optimalen Verteilung der Organe verfolgt Eurotransplant weitere Ziele. In erster Linie garantiert die Organisation ein transparentes und objektives Auswahlverfahren, welches auf der bestmöglichen Histokompatibilität beruht. Zudem versucht Eurotransplant aber auch die Ergebnisse der Transplantation durch wissenschaftliche Forschung zu verbessern. Um Faktoren zu identifizieren, die einen großen Einfluß auf den Transplantationserfolg haben, werden die Daten über Gewebegruppen, Lagerungstechniken der Spenderorgane, Alter der Spender und Art der immunsuppressiven Therapie gesammelt und analysiert. Desweiteren setzt sich die Organisation für die Spendebereitschaft in der Bevölkerung ein und unterstützt Initiativen, die um Spender werben. Ferner führt Eurotransplant in Zusammenarbeit mit den örtlichen Transplantationskoordinatoren Informationsveranstaltungen für Pflegepersonal und medizinische Mitarbeiter durch. Eurotransplant übernimmt demnach die Förderung, Unterstützung und Koordination von Transplantationen im weitesten Sinne.

Finanziert wird Eurotransplant durch die Krankenkassen der angeschlossenen Länder, mit denen das Budget jährlich neu ausgehandelt wird.

Steht ein Spender zur Verfügung, so informiert die Koordinierungsstelle Eurotransplant [30]. Angaben über das Organ, die durch die Koordinierungsstelle erteilte Kenn-Nummer und die für die Organvermittlung erforderlichen medizinischen Informationen werden übermittelt [6].

Im folgenden wird das Spenderblut und -gewebe in dem Typisierungslabor analysiert, welches dem Krankenhaus, in dem der Spender liegt, am nächsten ist. Nachdem das Typisierungslabor die ermittelten Daten des Spenders an Eurotransplant weitergeleitet hat, werden die bestgeeigneten Empfänger vom Computer herausgesucht. Die erstgenannten Patienten, Namen sind dabei

durch Codes verschlüsselt, stimmen am besten mit dem Blut- und Gewebetyp des Spenders überein [27].

Bei der Vermittlung der Nieren ist zudem noch die Entfernung und Transportzeit entscheidend, da die Zeitdauer zwischen Explantation und Transplantation den Transplantationserfolg beeinflusst.

Weil deutsche Patienten in der Vergangenheit mehr Organe erhielten als aus Deutschland kommende Spenderorgane für das Ausland zur Verfügung standen, forderten die Transplantationszentren der anderen Mitgliedsstaaten eine gerechte Verteilung. Seit März 1996 wird daher bei der Vermittlung der Nieren die sogenannte Austauschbilanz der Mitgliedsländer berücksichtigt [15].

Die Auswahl des Empfängers wird aber nicht nur von Blutgruppe und Gewebetypus, Entfernung und Austauschbilanz beeinflusst, sondern auch noch durch die Dringlichkeit und Warteliste. Ferner gibt es für jedes Organ weitere spezifische Kriterien. Kleinen Kindern z. B. sollte eine Kinderniere transplantiert werden. Ebenso kann die Größe einer Spenderleber oder eines Spenderherzens die Auswahl des Empfängers beeinflussen [30]. Bei diesen Organen ist eine Übereinstimmung in der Größe von Spender und Empfänger erforderlich. Bei der Transplantation einer Leber kann deswegen z. B. eine Transplantation mit einem kleineren Segment vorgenommen werden, während ein anderer Empfänger das größere Segment erhält (Splitleber) [68].

Eine bestimmte Anzahl der vom Computer ausgewählten Namencodes, insgesamt ca. 40, wird an das Typisierungslabor verschickt. Es erfolgt dann ein Crossmatchtest zwischen Empfängerserum und Spenderleukozyten. Bei positivem Ergebnis kann der an erster Stelle ausgewählte Kandidat nicht transplantiert werden, und der Crossmatchtest des nächsten auf der Liste stehenden potentiellen Empfängers wird beurteilt. Zum Zwecke des Crossmatchtestes werden in allen Typisierungslabors die Blutseren jedes einzelnen potentiellen Transplantationskandidaten gelagert, regelmäßig überprüft und erneuert.

Nachdem die optimalen Empfänger der Organe/ des Organs ermittelt wurden, entschlüsselt Eurotransplant die Namen und informiert die Koordinierungsstel-

le. Daraufhin werden die entsprechenden Kliniken, welche die Patienten betreuen, kontaktiert [27]. Eurotransplant organisiert dann zusammen mit dem regionalen Transplantationskoordinator die Organentnahme, ebenso wie den häufig auch internationalen Transport der Spenderorgane zum entsprechenden Transplantationszentrum.

Neben der Koordination zwischen Eurotransplant, den Koordinierungsstellen, Transplantationszentren und Typisierungslabors, stellt auch die Zusammenarbeit mit der Polizei, den Krankenwagenzentralen und den Luftfahrtgesellschaften einen wichtigen Teil für einen reibungslosen und schnellen Ablauf dar [30]. In den skandinavischen Ländern existiert die Schwester-Organisation „Scandia Transplant“ in Aarhus/ Dänemark, in Frankreich „France-Transplant“ mit Sitz in Paris, in England „United Kingdom Transplant Service Support Authority“ und im Ostblock „Intertransplant“ in Prag/ Tschechoslowakei. Diese Schwester-Organisationen arbeiten schon seit den 70er Jahren eng mit Eurotransplant zusammen. Sollte in einer Zentrale kein passender Empfänger registriert sein, werden die Schwester-Organisationen informiert. In die Länder, die keiner Organisation angehören können ebenfalls Organe vermittelt werden. Umgekehrt gilt natürlich das gleiche. Auch die Vermittlung von Organen zwischen Europa und den USA stellt einen wichtigen Austausch dar [27].

2.7.3 Heutiger organisatorischer Ablauf: Vom diagnostizierten Hirntod bis zur Transplantation

Die Krankenhäuser sind durch das Transplantationsgesetz (TPG) verpflichtet worden, potentielle Organspender dem Transplantationszentrum zu melden. Jeder Patient, bei dem der Hirntod eingetreten ist, wird zunächst einmal als potentieller Organspender betrachtet.

Das Transplantationszentrum meldet den Spender dann der Koordinierungsstelle.

Transplantationszentrum und Koordinierungsstelle prüfen daraufhin, ob die Voraussetzungen für eine Organspende gegeben sind und organisieren die mit einer Transplantation in Zusammenhang stehenden Aktivitäten. Die Personalien des Spenders und die weiteren für eine Organspende erforderlichen personenbezogenen Daten werden aufgenommen und in einem mit den Transplantationszentren abgestimmten Verfahren durch die Koordinierungsstelle mit einer Kenn-Nummer verschlüsselt. Dadurch wird ausschließlich der Koordinierungsstelle der Rückschluß auf die Person des Spenders ermöglicht. Diese Kenn-Nummer wird auch in die Begleitpapiere für ein entnommenes Organ übertragen.

Eurotransplant erhält von der Koordinierungsstelle Informationen, um welches Organ es sich handelt, die Kenn-Nummer und die für die Organvermittlung erforderlichen medizinischen Angaben.

Nach der Vermittlung durch Eurotransplant sendet die Koordinierungsstelle die Begleitpapiere an das Transplantationszentrum, in dem die Transplantation stattfinden soll [6].

Die Entnahme der Organe wird in der Regel durch das regionale Entnahmeteam des Transplantationszentrums durchgeführt [69].

Das folgende Schema macht den organisatorischen Ablauf deutlich.



Abb. 2.7.3.1: Organisatorischer Ablauf einer Organspende – vom eingetretenen Hirntod bis zur Transplantation

2.7.4 Die Kosten einer Nierentransplantation und die Finanzierung

Durch die Förderung und Zunahme der Nierentransplantationen konnte eine Kostensenkung erreicht werden. Die Dialyse-Behandlung kostete 1985 pro Patient und Jahr 50.000 - 100.000 DM, eine einmalige Nierentransplantation inklusive der postoperativen stationären Behandlung ca. 50.000 DM. Bei einer drei Jahre langen Funktionstüchtigkeit des verpflanzten Organs ergab sich eine Einsparung von 25.000 DM pro Transplantation. Bei den damals angestrebten 1.500 Transplantationen pro Jahr stellte dieses eine Einsparung an Dialysekosten von 375 Mio. DM innerhalb von drei Jahren dar [27].

In den 90er Jahren kostet eine Dialysebehandlung jährlich 65.000 DM. Zusätzlich dazu entstehen jedes Jahr Behandlungskosten von ca. 15.000 DM pro Dialyse-Patient. Eine Nierentransplantation kostet einmalig 90.000 DM. Mittel- und langfristig können die Kosten durch die Transplantation eines Organs also stark gesenkt werden [15].

Die Kosten, die durch eine Nierentransplantation entstehen ebenso wie solche Kosten, welche durch die Organisation entstehen, werden vorwiegend von den Krankenkassen getragen.

Eurotransplant wird durch die Krankenkassen der angeschlossenen Länder finanziert, mit denen das Budget jährlich neu ausgehandelt wird [30].

Das KfH wird ebenfalls durch die Krankenkassen finanziert.

Die Kosten des Arbeitskreises Organspende werden einerseits vom KfH und damit wiederum von den Krankenkassen getragen, und andererseits von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [14].

Auch die DSO wird durch die Krankenkassen finanziert. Sie erhält gemäß der Anzahl der transplantierten Organe einen Aufwendungsersatz [69].

2.8 Ethik

Die Nierentransplantation war von Beginn an eine Therapieoption, die nicht nur aus wissenschaftlich-medizinischer Sicht betrachtet wurde, sondern auch aus ethischer Sicht. Die zum Teil noch heute mit der Transplantation in Zusammenhang stehenden Fragen beschäftigten die Ärzte und Wissenschaftler schon seit 1880. So wurde die Frage nach der Herkunft der Transplantate, die Möglichkeiten und Probleme der Erprobung neuer Therapiemöglichkeiten beim Menschen sowie die Aufklärung und Einwilligung von Spender und Empfänger erörtert. Selten aber wurde die gerechte Verteilung der wertvollen Transplantate unabhängig vom sozialen Status sowie die Finanzierung der Transplantationen diskutiert.

Die mit einem experimentellen Charakter behafteten Eingriffe mußten immer wieder vor Kollegen und der Fachöffentlichkeit gerechtfertigt werden. Der Nutzen des Kranken war das oberste Gebot. Die Transplantation stellte eine „ultima ratio“ dar, um das Leben eines Patienten retten zu können.

Wissenschaftliche Tierversuche sowie die Transplantationen tierischen Gewebes waren schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts umstritten und stellten für Tierversuchsgegner eine Zielscheibe der Kritik dar. Viele Mediziner sahen dagegen in der Organgewinnung von Tieren eine Lösung des Problems Organmangel. Für sie stellte sich viel mehr die Frage nach der Akzeptanz von Xenotransplantaten seitens des Empfängers.

Die in heutiger Zeit unumgängliche Selbstbestimmung von Spender als auch Empfänger und die Einwilligung des Patienten in eine Transplantation hatte im 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts nicht den Stellenwert den sie heute besitzt [65]. So rechtfertigte Bircher 1890 eine Transplantation von Schilddrüsengewebe an einer Patientin, ohne ihr Einverständnis einzuholen, mit ihrem schlechten Gesundheitszustand [8]. Auch aus wissenschaftlichem Interesse verschwieg man manchmal eine Transplantation, um die klinische Genesung ohne den Einfluß der Psyche beurteilen zu können [5]. Aufgrund der hohen

Sensibilität des Themas legten die Ärzte aus juristischem Grund jedoch immer mehr Wert auf eine Einverständniserklärung [29]. Selten wurden „Humanvivi-sektionen“, Transplantationen am Menschen aus rein wissenschaftlichem Aspekt, durchgeführt [45].

Schon 1913 wurde die Anlegung einer Organbank vorgeschlagen [49]. Unger betonte jedoch bereits 1910 die Problematik der rechtzeitigen Organentnahme und „dass man solche Nieren nur höchst selten im erforderlichen Falle sofort zur Hand hat“ [75]. Zu diesem Zeitpunkt gab es noch nicht die künstliche Be-atmung und somit auch nicht die Definition und Problematik der Diagnose Hirntod. Daher versuchte man die „Organe möglichst frisch zu entnehmen und zu übertragen“.

Auch die Möglichkeit der Lebendspende wurde schon Anfang des 20. Jahr-hunderts in Betracht gezogen und umgesetzt. In den USA forderte Lydston 1914 ein Gesetz für die Lebendspende. Lydston setzte sich ebenfalls für die Popularisierung der Lebend- und Totenspende in der Bevölkerung ein und thematisierte auch die ungerechte Verteilung der Organe [65].

Die Lebendnierenspende wurde ebenso 1934 von den Amerikanern Wu und Mann als Möglichkeit in Betracht gezogen. Sie sahen die gesundheitlichen Ri-siken des Spenders nach erfolgter Nephrektomie als nicht so schwerwiegend an [80]. Voronoy lehnte dieses jedoch 1936 ab, angesichts der Gefahr für den Spender bei nur geringer Chance für den Empfänger [77].

Die in den Jahren 1951 bis 1953 durchgeführten mißlungenen Versuche der Leichennierentransplantation durch Hume verfolgten nicht das Ziel der Thera-pie von terminalen Niereninsuffizienzen. Vielmehr sah Hume seine Transplan-tationen als einen Versuch an, um das Verständnis über Nierentransplantatio-nen zu erweitern [38].

Vor der ersten an monozygoten Zwillingen vorgenommenen Nierentransplanta-tion im Jahre 1954 wurde die Frage erörtert, ob eine Lebendnierenspende mo-ralisch legitim und ethisch vertretbar sei. Nach Konsultation anderer erfahrener

Kliniker und Geistlicher unterschiedlicher Konfession entschieden sich die beteiligten Ärzte für eine Organentnahme [51].

In Deutschland herrschte zum Zeitpunkt der ersten erfolgreichen Nierentransplantationen eher eine Zurückhaltung in der Transplantationsforschung und in der damit verbundenen ethischen Fragestellung. Dieses wird teilweise mit der geschichtlichen Vergangenheit Deutschlands im zweiten Weltkrieg begründet. Die erste klinische Herztransplantation in Kapstadt im Jahre 1967 durch Barnard wurde unter weltweit großer Anteilnahme durchgeführt. In Deutschland wurde die Transplantation jedoch auch mit Skepsis betrachtet und „von einer eher negativen Öffentlichkeitsdiskussion begleitet“. Resultat dieser Zurückhaltung war eine gründliche, fundierte Bearbeitung der ethischen und rechtlichen Fragen [59].

Bezeugt wird dieses z. B. auch durch die knapp zehn Jahre andauernden Diskussionen bis zur endgültigen Festlegung eines Transplantationsgesetzes im Jahre 1997. Auf der Basis dieser Gründlichkeit entstand ein ethisch fundiertes Gesetz. Deutschland war damit bis 1997 eines der letzten Länder Europas ohne eigenständige gesetzliche Regelung der Organtransplantation [14].

Die beiden großen Kirchen erachten die Organspende als einen Ausdruck von Nächstenliebe und Solidarität mit Kranken und Behinderten und begrüßten das 1997 verabschiedete Transplantationsgesetz. Im Jahr 1990 gaben die katholische Bischofskonferenz und der Rat der Evangelischen Kirche eine gemeinsame Erklärung zur Organtransplantation heraus. In ihrer Erklärung betonten sie, daß das Leben und der Leib nach christlichem Verständnis ein Geschenk des Schöpfers seien. Der Mensch könne über dieses Geschenk zwar nicht nach Belieben verfügen, dürfe dieses aus Liebe zum Nächsten aber einsetzen. Weiter heißt es, daß ein Mensch, der seinen Willen zur Spende zu Lebzeiten äußert, ethisch verantwortlich handelt. Ebenso machen sich Angehörige, die einer Spende nach dem Tode des Verwandten zustimmen, „nicht eines Mangels an Pietät gegenüber dem Verstorbenen schuldig“; auch sie handeln ethisch verantwortlich, da sie trotz des Schmerzes über den Verlust einer nahestehenden

henden Person im Sinne des Verstorbenen eine Entscheidung treffen. Sie stehen damit einem anderem Menschen bei und retten durch die Organspende Leben. Die Erwartung der Auferstehung der Toten und des ewigen Lebens hänge nicht an der Unversehrtheit des Leichnams [15].

2.9 Hirntod

Schon im Jahre 1800 beschrieb der Franzose Bichat den Hirntod als einen im Gehirn beginnenden Gesamttod [2]. Trotzdem stellte bis vor rund 50 Jahren der irreversible Stillstand von Atmung und Herz-Kreislaufsystem das einzige eindeutige Zeichen für den Tod eines Menschen dar [15]. Durch die Entwicklung der künstlichen Beatmung und der damit verbundenen Erhaltung von Atem- und Herzaktivität besteht seit den 50er Jahren die Möglichkeit, einzelne Organe und Zellen des Hirntoten für begrenzte Zeit funktionstüchtig zu erhalten. Bei der Obduktion nach künstlicher Beatmung stellte man eine Auflösung des Gehirns fest; das Gehirn mußte demzufolge vor den anderen Organen abgestorben sein. Aufgrund dessen wurde in Frage gestellt, ob Atem- und Herzstillstand als Todeszeichen ausreichen.

Die Definition Hirntod ergibt sich damit erst aus der Möglichkeit der künstlichen Beatmung und wurde 1959 durch die Franzosen Mollaret und Goulon beschrieben. In kurzer Zeit wurde daraufhin der Hirntod weltweit als Tod des Menschen anerkannt [2].

Das Ad Hoc Comitee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death, eine aus Medizinern, Theologen, Juristen und Ethikern bestehende Kommission, formulierte in der Folge im Jahre 1968 die bis heute gültigen Symptomtrias des Hirntodes: das tiefe irreversible Koma, der Verlust der Hirnstammreflexe und die Apnoe. Zusätzlich forderte das Komitee das Vorliegen eines isoelektrischen EEGs zur Bestätigung des Hirntodes. Ausgeschlossen werden mußte eine Unterkühlung oder Vergiftung. Die Beobachtungszeit sollte 24 Stunden betragen. Zudem forderte man damals das Fehlen spinaler Reflexe [1].

Beim Hirntod liegt eine irreversible Zerstörung des gesamten Gehirns vor. Das Gehirn ist von der Durchblutung abgekoppelt, auch wenn der übrige Körper noch künstlich durchblutet wird und die Herzfunktion weiterbesteht. Der irreversible Ausfall der Gesamtfunktion des Groß- und Kleinhirns sowie des Hirn-

stamms wird als Gesamthirntod verstanden [15, 81]. Der Verlust der Hirntätigkeit ist vom Herz- und Atemstillstand zu unterscheiden [2].

Der Hirntod hat den Verlust des selbständigen Organismus zur Folge sowie auch den Verlust aller geistigen Lebenszeichen. Bei fehlender Hirntätigkeit fehlt also die zentrale Selbststeuerung und damit die Steuerung aller übrigen Organe. Die vom Gehirn gesteuerte Atmung setzt aus, infolgedessen kommt es ohne künstliche Beatmung zu einem Herzstillstand, und in der Folge stellen sich die Tätigkeiten der anderen Körperteile ein. Während der künstlichen Beatmung eines Hirntoten reguliert der Organismus nicht mehr den Blutdruck und Puls, die Körpertemperatur sowie auch die Aktivität der inneren Drüsen. Das Bewußtsein fehlt, es kommt zu keinen spontanen oder durch äußere Einwirkung hervorgerufenen Bewegungen. Der Mensch besitzt nicht mehr die Fähigkeit der Wahrnehmung, des Denkens und Fühlens. Brech- oder Bronchialreflexe sind nicht mehr auszulösen, ebenso wie die Pupillenreaktion, der Kornealreflex, der okulozephaler Reflex oder der kalorische Reflex. Durch die eigenständige Rückenmarkstätigkeit können spinale Reflexe festgestellt werden, die jedoch unabhängig von der Hirntätigkeit ablaufen. Bei noch teilweise erhaltener Hirnfunktion wären immer noch mehr als nur eines der zuvor erwähnten Zeichen festzustellen.

Ursachen, die zum Hirntod führen, sind Hirnverletzungen, Blutungen in der Schädelhöhle, Hirnblutungen, Hirngeschwülste, Verschlüsse von Hirngefäßen, Entzündungen des Gehirns und der Hirnhäute, Störungen der Abflußmöglichkeiten des Nervenwassers, Stoffwechselstörungen des Gehirns durch andere Organerkrankungen sowie Blut- und Sauerstoffmangelschäden. Es entsteht eine Hirnschwellung, die zum Druckanstieg führt, eine Mangeldurchblutung des Gehirns nach sich zieht und letztendlich zum Absterben des Gehirns führt [2].

Die durch eine traumatische Ursache zustande kommenden Organspenden sind weiterhin rückläufig. 2001 lag in über 70% eine atraumatische Ursache für den Hirntod vor und in weniger als 30% eine traumatische Ursache [26].

Die Regelung zur sicheren Feststellung des Hirntodes vor einer Organentnahme ist im Transplantationsgesetz (TPG) festgelegt worden. Sie richtet sich nach dem Stand der Wissenschaft, da es der Politik nicht zusteht, über die Bestimmung des Hirntodes zu urteilen [14].

Die Regelung zur Hirntodbestimmung beruht demnach auf einer Empfehlung des Weltärztebundes und ist im entsprechenden Text des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer festgelegt und im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht worden. Nach der ersten Veröffentlichung im Jahre 1982 folgten in den Jahren 1986, 1991 und 1997 weitere Empfehlungen um die Richtlinien den verbesserten medizinisch technischen Verfahren anzupassen.

Das Grundkonzept dieser Empfehlung beruht auf vier Faktoren:

1. Die Pathophysiologie der Hirntodentwicklung
2. Die exakte Einhaltung von Voraussetzungen
3. Die Feststellung der Symptomtrias Koma, Hirnstamm-Areflexie und Apnoe
4. Der Nachweis der Irreversibilität des Hirnfunktionsverlustes

Pathophysiologisch muß der Nachweis einer primären oder sekundären akuten Hirnschädigung erbracht werden. Andere Ursachen wie Intoxikationen oder primäre Unterkühlung müssen ausgeschlossen werden.

Für die klinische Hirntoddiagnostik erfolgt der gleichzeitige Nachweis eines tiefen Komats, der beidseitige Ausfall aller Hirnstammreflexe wie Pupillenreaktion, okulozephaler Reflex, Kornealreflex, Würgereflex und die fehlende Reaktion auf Schmerzreize im Trigemusbereich sowie der Nachweis der ausgefallenen Spontanatmung. Die Untersuchung muß in bestimmten Zeitabständen wiederholt werden und dient der Prüfung der unterschiedlichen Funktionen in verschiedenen Hirnarealen [13]. Zusätzlich können apparative Untersuchungen eingesetzt werden, wie z. B. die Elektro-Enzephalographie (EEG) oder die

Hirngefäßangiographie [15]. Die Beobachtungszeit beträgt in Deutschland zwölf bis 72 Stunden.

Die Diagnose des Hirntods muß laut TPG durch zwei Ärzte festgestellt werden. Diese dürfen weder dem Transplantationsteam angehören, welches den Eingriff durchführen wird, noch den Weisungen eines Arztes unterliegen, der an der Transplantation beteiligt ist. Durch diese zusätzliche Bestimmung versucht man einen Interessenskonflikt zu vermeiden [6, 15].

Sollte eine Organentnahme nicht möglich sein, wird die Behandlung nach Feststellung des Hirntodes eingestellt. Dafür ist weder die Einwilligung der Angehörigen noch eine Willenserklärung des Verstorbenen notwendig. Im Falle einer Organentnahme wird die Beatmung und Intensivbehandlung bis zum Zeitpunkt der Organentnahme fortgesetzt [2].

Pietät und Respekt dem Verstorbenen gegenüber, Rücksichtnahme gegenüber den Angehörigen sowie auch die beschränkten Ressourcen auf den Intensivstationen ebenso wie die Problematik der Aufrechterhaltung der Homöostase über längere Zeiträume erfordern eine schnelle Organentnahme. 2001 konnten, ähnlich wie in den Jahren zuvor auch, 93% aller Explantationen innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden, 54% schon innerhalb von zwölf Stunden [26].

In den deutschen Krankenhäusern sterben jährlich ca. 500.000 Menschen, jedoch kommen nur rund 5.000 Tote als Organspender in Betracht, da bei ihnen der Hirntod vor dem Herz-Kreislaufstillstand eintritt. In den meisten Sterbefällen tritt der Herz-Kreislaufstillstand vor dem Hirntod ein [15].

2.10 Die Organspende

Seit Juni 1998 gibt es einen bundeseinheitlichen Organspendeausweis [14], der für alle transplantablen Organe gilt. Auf dem Ausweis kann vermerkt werden, ob man im Falle des Todes der Organentnahme uneingeschränkt zustimmt, oder ob die Spende auf bestimmte Organe beschränkt werden soll. Ebenso kann eingetragen werden, daß einer Organentnahme widersprochen wird. Ferner kann man eine Person bestimmen, welche die Entscheidung über die Organspende nach dem Tode treffen soll. Zudem können Zusatzinformationen vermerkt werden, wie z. B. der Hinweis auf eine bestehende Krankheit oder die zu benachrichtigenden Personen [16]. Durch Vernichten des Spenderausweises kann man seinen Entschluß zur Organspende widerrufen [15]. Der Widerspruch kann ab dem vollendeten 14. Lebensjahr erklärt werden. Die Einwilligung in eine Organspende oder die Übertragung der Entscheidung auf eine andere Person kann vom vollendeten 16. Lebensjahr an getroffen werden [6].

Sinnvoll ist es, den Organspendeausweis ständig bei seinen Unterlagen wie Personalausweis und Führerschein aufzubewahren. Ist dieses nicht der Fall, so sollte eine nahestehende Person darüber informiert werden, wo sich der Ausweis befindet.

Hat man seinen Willen den Angehörigen mitgeteilt, so ist es wichtig, diese bei jeder Änderung des eigenen Willen zu unterrichten.

Die testamentarische Festlegung der Spendebereitschaft ist nicht angebracht, da dieses erst nach der Beerdigung eröffnet wird.

Eine Bereitschaftserklärung zur Organspende enthält nicht die Zustimmung, den Körper des Verstorbenen zu wissenschaftlichen Zwecken zu nutzen. Sie dient ausschließlich dazu, die gespendeten Organe auf andere Menschen zu transplantieren [15].

Um Organspender zu werden, sind zu Lebzeiten keine Untersuchungen notwendig. Erst im Falle des Hirntodes wird die Spendertauglichkeit festgestellt.

Weder der mögliche Spender erhält zu Lebzeiten eine finanzielle Vergütung, noch die Angehörigen im Falle der erfolgten Organspende. Den Angehörigen entstehen durch die Organentnahme keine zusätzlichen Kosten. Die mit einer Transplantation in Zusammenhang stehenden Kosten werden von den Krankenkassen und anderen Trägern übernommen [3].

Durch die freiwillige und unvergütete Spende soll sicher gestellt werden, daß jeder Patient ein Spenderorgan erhalten kann und seine Gesundheit nicht daran scheitert, daß er eine mögliche finanzielle Entschädigung für das Organ nicht aufbringen kann. Ferner versucht man, durch diese Regelung einen Organhandel zu unterbinden.

Der Spender kann nicht bestimmen, wer das Organ erhalten soll, mit Ausnahme der Lebendspende. Der Empfänger wird alleine durch Gewebe- und Blutgruppenübereinstimmung sowie durch die Dringlichkeitskategorien von Eurotransplant bestimmt. Um einen Organhandel zu unterbinden sind die Transplantationszentren früher vertraglich und heute gesetzlich dazu verpflichtet, Eurotransplant bzw. dem Transplantationszentrum die mögliche Entnahme eines Organs oder mehrerer Organe mitzuteilen [3, 6].

Für die Organspende ist nicht das kalendarische Alter entscheidend, sondern viel mehr das biologische, also der Funktionszustand der Organe und Gewebe [15]. Das Durchschnittsalter der Organspender hat sich in der Zeit von 1991 bis 1998 von 37 Jahre auf 45 Jahre erhöht. 60% der postmortalen Spender sind männlichen, 40% weiblichen Geschlechts. Bei der Nieren-Lebendspende kehrt sich dieses Verhältnis um [68].

Weder dem Empfänger noch den Angehörigen des Spenders werden die jeweiligen Namen des anderen mitgeteilt. Auf Wunsch der Angehörigen können diese jedoch über den Erfolg oder Mißerfolg der Transplantation informiert werden [15].

Mit der Einführung des Transplantationsgesetzes im Jahre 1997 wurde vorgeschrieben, daß entweder ein eigener Wille des Verstorbenen vorliegen muß oder die Einwilligung der Angehörigen. Sollten die Angehörigen nicht erreich-

bar sein und ein Organspendeausweis nicht vorliegen, so ist eine Organentnahme unzulässig. Diese Bestimmung entspricht der Forderung nach dem eigenen Willen, welcher über den Tod hinaus Gültigkeit besitzt [6].

81% aller Organspenden kamen im Jahre 1999 durch den mutmaßlichen Willen des Verstorbenen zustande, 9% aufgrund eines zu Lebzeiten geäußerten Willens, 6% durch die Entscheidung von Angehörigen über die Organentnahme bei Minderjährigen und 4% durch das Vorhandensein eines Organspenderausweises.

Ein Ziel des 1997 verabschiedeten Transplantationsgesetzes ist es, den Anteil an Organspenden aufgrund einer eigenen Entscheidung zu Lebzeiten zu erhöhen.

Trotzdem darf der Entschluß zur Organspende aufgrund des mutmaßlichen Willens des Verstorbenen nicht als minderwertig angesehen werden, betont die DSO in ihrem vierten Bericht, da die Hinterbliebenen diese Entscheidung mit Hilfe der bekannten Lebenseinstellung des Verstorbenen in seinem Sinne fällen können [69].

Neben der Spende einer Niere nach dem Tode besteht die Möglichkeit der Lebendspende. Aufgrund der paarigen Anlage des Organs und aufgrund der Tatsache, daß man bei gesunden Organen und gutem Gesundheitszustand mit einer Niere leben kann, ist eine Lebendspende realisierbar. Ähnliches gilt unter Umständen für einen Teil der Leber [15].

Eine Lebendorganspende zwischen Menschen, die nicht blutsverwandt sind, wurde in Deutschland um 1985 nicht akzeptiert [43]. Mit der Einführung des Transplantationsgesetzes 1997 wurde es möglich, neben einer Lebendspende zwischen Verwandten ersten Grades, auch eine Lebendspende zwischen Verwandten zweiten Grades sowie zwischen Ehegatten und Verlobten oder zwischen Personen, die sich offenkundig sehr nahe standen, durchzuführen [6].

1998 betrug der Anteil der weiblichen Nieren-Lebendspenden 62%, der Anteil der männlichen 37% [68].

Vorteile der Lebendspende gegenüber der Leichenspende sind einmal die Umgehung der langen Wartezeit und zum anderen die besseren Erfolgsaussichten.

Voraussetzung für eine Lebendspende aus medizinischer Sicht ist die Übereinstimmungen der Blutgruppen von Spender und Empfänger, ein negativer Crossmatch-Test, der gesunde Zustand sämtlicher Organsysteme des Spenders sowie die optimale Funktion seiner beiden Nieren.

Vor einer Lebendspende muß eine exakte Aufklärung des Spenders durch einen Arzt stattfinden. Wichtig ist die Feststellung, daß der Spender aus freien Stücken eine Niere spenden möchte und die Entscheidung nicht unter psychologischen Druck der Familie getroffen hat. Der Spender sollte neben den Gefahren der Organentnahme und den postoperativen Risiken auch über den Gewinn an Lebensqualität seitens des Empfängers aufgeklärt werden, ebenso wie über die Alternativbehandlung mittels Dialyse. Volle Geschäftsfähigkeit im juristischen Sinne ist absolute Voraussetzung [43].

Ein Spender, der zu Lebzeiten eine Niere spendet, ist sein Leben lang auf die Funktionstüchtigkeit seiner einen Niere angewiesen. Durch die Spende können psychische Probleme entstehen, so daß eine Betreuung notwendig ist, die der Gesetzgeber im Transplantationsgesetz festgelegt hat. Demnach müssen sich sowohl Spender als auch Empfänger zur Teilnahme an der Nachbetreuung bereit erklären.

Neben der Niere kann seit einigen Jahren auch ein Teil der Leber gespendet werden, um sie seinem Kind mit schwersten Leberschäden zu übertragen. Der Teil der Leber kann im Körper des Kindes zu einer funktionstüchtigen Leber heranwachsen. Die Leber des Elternteils kann den gespendeten Teil durch Wachstum ausgleichen. Ebenso kann in seltenen Fällen ein Teil der Lunge oder Bauchspeicheldrüse gespendet werden, wobei der gespendete Teil nicht mehr nachwachsen wird [15].

Während die Lebendspende in Amerika schon in den 80er Jahren große „Popularität“ genoß, wobei 50-60% aller durchgeführten Nierentransplantationen

schon damals Lebendspenden waren, betrug ihr Anteil in Europa nur 3-10%. Zu diesem Zeitpunkt wurden in den USA nicht nur Lebendspenden zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt, sondern häufig auch Transplantationen zwischen Geschwistern oder zwischen Eltern und Kindern [37]. Ebenso in Amerika sowie auch in einigen anderen Ländern Europas wurde bereits damit begonnen auch nichtverwandte Spender wie z. B. den Ehepartner zu akzeptieren. Dieses neue Feld mußte in Zukunft unter den Fachleuten sowohl aus medizinischer als auch aus ethischer und juristischer Sicht bearbeitet werden [43]. Mittlerweile ist dieses, wie oben bereits erwähnt, geschehen.

Im Jahre 2001 wurden in Deutschland 382 Nierentransplantationen durch Lebendspenden realisiert. Bei einer Gesamtzahl der Nierentransplantationen von insgesamt 2346 im selben Jahr, haben die Lebendspenden damit einen Anteil von 16,3%. Der Anteil der Lebendspenden ist demnach in den vergangenen 9 Jahren von 3% in 1992 auf 16,3% in 2001 gestiegen [26].

40% der Lebendspenden kamen 1999 durch die Spende der Eltern zustande, 30% durch die Lebendorganspende der Ehepartner, 20% wurden durch die Geschwister ermöglicht, und 6% der Lebendspenden konnten durch andere Familienangehörige realisiert werden. In 3% der Lebendspenden handelte es sich nicht um verwandte Personen, sondern um Menschen, die dem Empfänger sehr nahe standen [69].

Die Gefahr der Lebendspende unter nicht Verwandten sahen die Fachleute schon in den 80er Jahren im Organhandel und in der Kommerzialisierung. So wollte die internationale Transplantationsgesellschaft jedes Mitglied ausschließen, welches unter kommerziellen Begleitumständen eine Nierentransplantation durchführt [43]. Im Transplantationsgesetz ist ein entsprechender Absatz enthalten, welcher eine Kommerzialisierung verbietet und den Organhandel mit einer Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder Geldstrafe bestraft [6].

2.11 Das Transplantationsgesetz - Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen

Schon in der Mitte der 70er Jahre setzte sich eine Bund-Länder-Arbeitsgruppe mit der gesetzlichen Regelung der Transplantationsmedizin auseinander. Die Bundesregierung legte daraufhin 1978 einen vom Bundesjustizministerium erstellten Entwurf vor, dem die Widerspruchslösung zugrunde lag. Diese sah vor, daß jedem Verstorbenen Organe hätten entnommen werden können, der sich zu Lebzeiten nicht ausdrücklich gegen eine Organentnahme ausgesprochen hätte. Der Gesetzesentwurf wurde vom Bundesrat abgelehnt, der sich schon damals für die Einführung einer erweiterten Zustimmungslösung aussprach.

Bis 1997 war Deutschland eines der letzten Länder Europas ohne eigenständige gesetzliche Regelung der Organtransplantation.

Die Zulässigkeit von Organentnahmen wurde zum zentralen Punkt der Diskussionen. Ferner mußte der Hirntod bewertet und die erweiterte Zustimmungslösung beurteilt werden.

Am 1. Dezember 1997 trat das Transplantationsgesetz (TPG) in Kraft, welches knapp einen Monat zuvor mit breiter Mehrheit in Bundesrat und Bundestag verabschiedet wurde [14].

Das Gesetz gilt für die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen, Organanteilen und Geweben sowie für das Verbot des Handelns mit menschlichen Organen. Es gilt nicht für die Transplantation von Blut und Knochenmark sowie für embryonale und fetale Organe und Gewebe [6].

Das Selbstbestimmungsrecht und die erweiterte Zustimmungslösung

Dem Gesetz liegt die erweiterte Zustimmungslösung zugrunde. Demnach sollen die Angehörigen eine Entscheidungsbefugnis im Sinne des Verstorbenen erhalten und als sein Treuhänder über eine Organspende entscheiden, sofern kein eigener Wille des Verstorbenen vorliegt.

Das Selbstbestimmungsrecht der BürgerInnen - also das über den Tod hinaus fortwirkende Persönlichkeitsrecht - bleibt dabei allerdings unantastbar. Das heißt, bei Vorliegen eines eigenen Willen des Verstorbenen für oder auch gegen eine Organspende kann die Entscheidung nicht von den Angehörigen getroffen werden. Der zuletzt geäußerte Wille ist uneingeschränkt bindend.

Sollte der eigene Wille des Verstorbenen nicht bekannt sein, wie es auf die überwiegende Zahl der Fälle zutrifft, wird der nächste Angehörige zur Entscheidung berufen. Entscheidungsberechtigt sind solche Angehörige, die eine Entscheidung im Sinne des Verstorbenen treffen können. Ausgeschlossen werden daher Angehörige, die mit dem möglichen Spender in den letzten zwei Jahren nicht mehr in Kontakt standen. Zur Entscheidung berufen werden die Angehörigen in folgender Reihenfolge, die im Gesetzestext festgelegt worden ist: „Ehegatte, volljährige Kinder, Eltern oder andere Inhaber der Personensorge, volljährige Geschwister und Großeltern“. Eine volljährige Person, die dem Verstorbenen offenkundig sehr nahe gestanden hat, wird neben den nächsten Angehörigen mit der Entscheidung betraut.

Sollte der Verstorbene zu Lebzeiten eine namentlich benannte Person bestimmt haben, die über eine Organspende entscheiden soll - im Organspendeausweis ist eine entsprechende Zeile vorgesehen - so tritt diese Person an die Stelle des nächsten Angehörigen.

Sind die Angehörigen nicht erreichbar, so ist eine Organentnahme nicht zulässig. Ist der zunächst bestimmte Entscheidungsbefugte nicht erreichbar, so tritt der nächste Angehörige laut Rangfolge an seine Stelle. Bei mehreren Angehörigen, die eine Entscheidungsbefugnis gemäß der Rangfolge haben - z. B.

mehrere Geschwister oder beide Elternteile - reicht die Entscheidung einer Person aus [6].

In der Praxis wurde in den mehr als 25 vergangenen Jahren in dieser Weise gehandelt, basierend auf allgemeinen Rechtsgrundsätzen und gerichtlicher Bestätigung [15].

Der Arzt muß die Entscheidungsträger darauf hinweisen, daß eine Entscheidung nach dem mutmaßlichen Willen des Verstorbenen zu treffen ist. Innerhalb einer bestimmten vereinbarten Frist kann die Entscheidung widerrufen werden [6].

Die Feststellung des Todes

Das Gesetz bestimmt, daß die Entnahme von Organen nur bei Verstorbenen vorgenommen werden darf. Die Lebendspende stellt eine Ausnahme dar.

Die Kriterien für die Feststellung des Todes und die Verfahrensregeln zum Nachweis dieser Kriterien beruhen auf naturwissenschaftlichen-medizinischen Erkenntnissen [6], da es der Politik und Gesetzgebung nicht zusteht, den Tod zu definieren [14].

Der Gesetzgeber legt eine Mindestforderung fest, nachdem eine Organentnahme nur zulässig ist, wenn ein endgültiger, nicht mehr behebbarer Ausfall der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms (Gesamthirntod) ärztlich festgestellt werden kann. Die Feststellung muß mit Verfahrensregeln durchgeführt werden, die dem Stand der Wissenschaft entsprechen [6].

Hirntodkritiker wendeten bei den Diskussionen um den Gesetzesentwurf ein, daß der Hirntod zwar den unwiderrufflichen Ausfall der Gehirnfunktion bedeutet, aber nicht, daß der Betreffende schon tot sei. Der Hirntod markiere nur einen unumkehrbaren Abschnitt im Sterbeprozess des Menschen. Hirntodkritiker stellen damit den Gesamthirntod als Todeszeichen in Frage. Sie schlugen

während der Diskussionen um den Gesetzesentwurf vor, eine Organentnahme nur dann nach Feststellung des Gesamthirntodes vorzunehmen, wenn der Spender zu Lebzeiten seine Einwilligung gegeben hat. Sie forderten daher, daß Organe nur bei solchen Sterbenden entnommen werden dürfen, die zu Lebzeiten in eine Organentnahme eingewilligt hätten.

Die Bundesregierung begründet die Ablehnung dieses Vorschlags damit, daß die Transplantationsmedizin in Deutschland ins Zwielicht geraten und international isoliert worden wäre. Außerdem wäre die Rechtsprechung der ordentlichen Gerichte in Deutschland, die den Hirntod bisher als sicheres Todeszeichen anerkannt haben, in Frage gestellt worden. Die ethischen Fundamente unserer Rechtsordnung wären verschoben worden. Hätte man es gesetzlich ermöglicht, Sterbenden lebenswichtige Organe zugunsten Dritter zu entnehmen, wäre die Rechtsprechung zwangsläufig mit der Frage nach aktiver Sterbehilfe - also eine Beendigung des Lebens auf Wunsch des Betroffenen - konfrontiert worden. Die verfassungsrechtliche Unantastbarkeit und Unverfügbarkeit des Lebens, an die auch die Ärzteschaft gebunden ist, verbietet es, eine Grenze in Fragen des Lebensschutzes im Gesetz offenzulassen [15].

Die Untersuchung zur Feststellung des Hirntodes muß von zwei qualifizierten Ärzten unabhängig voneinander durchgeführt werden. Sie dürfen weder mit der Explantation noch mit dem Transplantationsteam in Verbindung stehen. Abweichend davon genügt die Feststellung des Todes durch einen Arzt, wenn ein nicht mehr behebbarer Herz-Kreislaufstillstand eingetreten ist und seitdem mehr als drei Stunden vergangen sind. Die Untersuchungsbefunde werden schriftlich festgehalten und sind von den Ärzten zu unterschreiben [6].

Dokumentationspflicht und die Aufklärung des nächsten Angehörigen

Neben der Dokumentation des diagnostizierten Hirntodes muß der Ablauf und der Umfang der Organentnahme sowie auch die Aufklärung bzw. Beteiligung der Angehörigen schriftlich dokumentiert werden. Der nächste Angehörige muß über die geplante Explantation aufgeklärt werden, und hat das Recht, auch unter Hinzuziehung eines Vertrauten, die Unterlagen einzusehen [6].

Achtung der Würde des Organspenders

Die Organentnahme und alle damit in Zusammenhang stehenden Maßnahmen müssen unter Achtung der Würde des Spenders stattfinden. Die ärztliche Sorgfaltspflicht muß entsprechend durchgeführt werden. Der Spender muß in würdigem Zustand zur Bestattung übergeben werden, und die Angehörigen haben das Recht, den Leichnam zu sehen [6].

Aufklärungspflicht

Das Gesetz verpflichtet Bund, Länder und Krankenkassen die in ihrem Zuständigkeitsbereich liegende Aufklärungsarbeit in der Bevölkerung zu leisten. Die Bevölkerung soll über die Möglichkeiten und die Bedeutung der Organspende und über die Voraussetzung zur Organentnahme aufgeklärt werden. Organspendeausweise sollen mit dem entsprechenden Informationsmaterial bereitgehalten werden. Die Krankenkassen und privaten Versicherungsunternehmen müssen den über 16 Jahre alten Versicherten diese Unterlagen in regelmäßigen Abständen zur Verfügung stellen, verbunden mit der Bitte, eine Erklärung zur Organspende abzugeben [15].

Lebendspende

Eine Lebendspende kann nur dann in Betracht gezogen werden, wenn kein geeignetes Organ eines Verstorbenen zum Zeitpunkt der geplanten Organentnahme zur Verfügung steht. Dabei darf die Spende eines nicht regenerierungsfähigen Organs, wie z. B. die Niere, nur zwischen Verwandten ersten und zweiten Grades, Ehegatten, Verlobten oder anderen offenkundig in persönlicher Verbundenheit nahestehenden Personen erfolgen.

Eine Lebendspende ist nur zulässig bei Personen, die volljährig und einwilligungsfähig sind und die nach ärztlicher Beurteilung als Spender geeignet sind. Über das Operationsrisiko hinaus darf der Spendewillige nicht weiter gefährdet sein.

Das Spenderorgan muß für den vorgesehenen Empfänger geeignet sein, um das Leben des Empfängers zu erhalten, um ihn von einer schweren Krankheit zu heilen, um eine Verschlimmerung der Krankheit zu verhüten oder um die Beschwerden zu lindern.

Die freiwillige Einwilligung des Spenders zur Organentnahme ist absolute Grundvoraussetzung. Der Gesetzgeber schreibt ferner vor, daß der Spender durch einen Arzt, in Anwesenheit eines weiteren Arztes, eingehend über den Eingriff, den Umfang, über mittelbare und Spätfolgen sowie auch über die Erfolgsaussichten der Organübertragung aufgeklärt werden muß. Der Inhalt des Aufklärungsgespräches und die Einwilligung in die Organentnahme sind schriftlich zu dokumentieren und vom Spender, Empfänger und von den aufklärenden Ärzten zu unterzeichnen. Diese Niederschrift soll auch eine Angabe über die versicherungsrechtliche Absicherung der gesundheitlichen Risiken enthalten.

Der Spendewillige kann die Einwilligung schriftlich oder mündlich widerrufen. Spender und Empfänger müssen sich verpflichten, an der ärztlich empfohlenen Nachbetreuung teilzunehmen.

Die Prüfung einer nach Landesrecht zuständigen Gutachterkommission, die aus einem von der Explantation und Implantation unabhängigen Arzt, aus einer Person mit der Befähigung zum Richteramt und aus einer in psychologischen Fragen erfahrenen Person bestehen muß, darf keine Anhaltspunkte dafür hervorbringen, daß der Spender durch Druck oder durch materielle Anreize die Entscheidung zur Spende eines Organs getroffen hat.

Die anonyme Lebendspende wird vom Gesetz nicht zugelassen [6], da zusätzlich zu den gesundheitlichen Risiken für den Spender die Gefahr einer Kommerzialisierung bestünde. Würde der Empfänger dem Spender bekannt, so besteht die Möglichkeit, daß der Spender Geld oder sonstige Vermögen erhält. Ebenso sind die psychischen Folgen seitens des Empfängers, der unter Abhängigkeits- und Schuldgefühlen leiden könnte, nicht abzusehen [15].

Transplantationszentren

Eine Übertragung von Herz, Lunge, Niere, Leber und Bauchspeicheldrüse darf nur in den dafür zugelassenen Transplantationszentren durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um Krankenhäuser oder um Einrichtungen an Krankenhäusern, die nach § 108 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch oder nach anderen gesetzlichen Bestimmungen zur Übertragung der oben genannten Organe zugelassen sind.

Zur Qualitätssicherung und um eine bedarfsgerechte, leistungsfähige und wirtschaftliche Versorgung zu gewährleisten, sind an den Transplantationszentren Schwerpunkte für die Übertragung der oben genannten Organe festzulegen.

Die Transplantationszentren müssen Wartelisten führen und unverzüglich über die Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste entscheiden, ebenso wie über die Abmeldung eines Patienten von der Warteliste. Es ist nach Regeln zu entscheiden, die dem Stand der Wissenschaft entsprechen. Berücksichtigt wer-

den sollen insbesondere die Notwendigkeit und Erfolgsaussicht einer Organübertragung.

Die Dokumentation einer Übertragung muß eine lückenlose Rückverfolgung der Organe vom Spender auf den Empfänger gewährleisten. Um der Koordinierungsstelle eine Rückverfolgung zu ermöglichen, muß bei der Übertragung von vermittlungspflichtigen Organen eine Kenn-Nummer angegeben werden. Vermittlungspflichtige Organe sind die Niere, Leber, Lunge, Bauchspeicheldrüse und das Herz, die einem Spender nach § 3 oder § 4 entnommen wurden.

Die Transplantationszentren müssen die erforderliche psychische Betreuung des Patienten vor und nach erfolgter Organübertragung sicherstellen.

Zum Ziele der Qualitätssicherung haben die Transplantationszentren Maßnahmen durchzuführen, die auch einen Vergleich mit anderen Transplantationszentren zulassen [6].

Die Gemeinschaftsaufgabe Organspende

Das Gesetz verpflichtet die Krankenhäuser zur Zusammenarbeit mit den Transplantationszentren. Sie müssen verstorbene Patienten, bei denen der Hirntod festgestellt wurde und die nach ärztlicher Beurteilung potentielle Organspender sind, dem Transplantationszentrum melden, welches dann wiederum die Koordinierungsstelle informieren muß. Das Transplantationszentrum ermittelt daraufhin in Zusammenarbeit mit der Koordinierungsstelle, ob die Voraussetzungen für eine Explantation gegeben sind. Die dazu notwendigen Daten sind von den Krankenhäusern mitzuteilen [6].

Hintergrund war die Tatsache, daß sich bis zur Einführung des Gesetzes nur 35% der Krankenhäuser mit Intensivbetten an der Zusammenarbeit mit den Transplantationszentren beteiligten. Unter anderem daraus erfolgte das Resultat, daß jährlich nur 13 - 14 postmortale Organspenden pro Mio. Einwohner

realisiert werden konnten. Der Vergleich mit anderen Ländern zeigte, daß Deutschland damit das Schlußlicht darstellte. Spanien z. B., wo die Ärzte in Leitungspositionen an den Krankenhäusern auch mit der Aufgabe der Transplantationskoordination betraut sind und extra dafür geschult werden, kann 27 postmortale Spenden pro Mio. Einwohner aufweisen [15].

Ferner werden die Spitzenverbände der Krankenkassen, die Bundesärztekammer und die Deutsche Krankenhausgesellschaft oder die Bundesverbände der Krankenhausträger verpflichtet, in Zusammenarbeit eine Koordinierungsstelle zu errichten oder zu beauftragen. Diese Koordinierungsstelle soll die Zusammenarbeit bei Spende, Explantation, Vermittlung und Implantation organisieren. Die Aufgaben der Koordinierungsstelle werden vertraglich geregelt [6].

Die gerechte Organverteilung

Über die Aufnahme auf die Warteliste sowie über die Organverteilung an geeignete Empfänger ist nach medizinischen Erkenntnissen zu entscheiden. Kriterien stellen dabei die Notwendigkeit, Erfolgsaussicht und Dringlichkeit dar. Die einzelnen Wartelisten der Transplantationszentren sind als eine einheitliche Warteliste zu betrachten. Die Entscheidung jeder Organvermittlung ist zu begründen und muß sowohl der Koordinierungsstelle als auch dem Transplantationszentrum unter Angabe der Kenn-Nummer mitgeteilt werden [6]. Dadurch sind gleiche Behandlungschancen für alle Wartenden gewährleistet. Die Verteilung der vermittlungspflichtigen Organe wird organisatorisch klar von der Explantation getrennt [15].

Die Spitzenverbände der Krankenkassen, die Bundesärztekammer und die Deutsche Krankenhausgesellschaft oder die Bundesverbände der Krankenhausträger werden gesetzlich dazu verpflichtet, die Organvermittlung nach den gesetzlichen Vorschriften durch einen gesonderten Vertrag mit einer geeigne-

ten Vermittlungsstelle zu regeln [6]. Dadurch soll die Chancengleichheit der Wartenden und eine möglichst große Verteilungsgerechtigkeit gewährleistet werden [15]. Da sich die Vermittlung der Organe durch Eurotransplant bewährt hat, läßt das Transplantationsgesetz zu, daß eine Vermittlungsstelle mit Sitz im Ausland vertraglich mit der Verteilung der Organe beauftragt werden kann. Voraussetzung ist, daß die Organe innerhalb eines internationalen Organ austausches nach den Vorschriften des deutschen Transplantationsgesetzes vermittelt werden [6].

Aufnahme von Patienten auf die Warteliste

Der behandelnde Arzt ist gesetzlich dazu verpflichtet, einen Patienten, bei dem eine Nierentransplantation indiziert ist, dem Transplantationszentrum zu melden. Dieses gilt auch dann, wenn eine Ersatztherapie durchgeführt wird. Für die Meldung ist die Einwilligungserklärung des Patienten notwendig. Die Anmeldung auf die Warteliste kann in Fällen der erhöhten Dringlichkeit jedoch auch ohne die Einwilligungserklärung des Patienten durchgeführt werden; sie ist dann aber unverzüglich nachzuholen. Die Transplantationszentren übermitteln die erforderlichen Daten an Eurotransplant. Der Patient ist darüber aufzuklären, an welche Stellen seine Daten weiter vermittelt werden [6].

Qualitätssicherung

Die Koordinierungsstelle muß jährlich einen Bericht über die Tätigkeit der einzelnen Transplantationszentren im abgelaufenen Kalenderjahr herausgeben und bestimmte festgelegte Informationen enthalten.

Das Transplantationsgesetz verpflichtet die Bundesärztekammer, den Erkenntnisstand der medizinischen Wissenschaft, der maßgeblich für die erforderlichen medizinischen Standards ist, in Richtlinien festzuhalten. Insbesondere gilt diese Verpflichtung für die Festlegung von Regeln,

1. welche die Feststellung des Todes einschließlich des Gesamthirntodes als Voraussetzung für eine Explantation betreffen,
2. zu den Kriterien der Aufnahme auf die Wartelisten,
3. zur Organvermittlung,
4. für Maßnahmen, die dem Schutz des Organempfängers im Zusammenhang mit einer Organentnahme dienen und
5. für die Qualitätssicherungsmaßnahmen bei Organentnahme, Organübertragung und Nachsorge [6].

Organhandel

Das Transplantationsgesetz verbietet den Handel mit Organen. Jede Form des gewinnbringenden Umgangs mit menschlichen Organen wird unter Strafe gestellt. Das bedeutet, daß neben dem Verkauf von Organen auch eine finanzielle Entschädigung für den Organspender verboten ist [6]. Der Handel mit Organen ist „mit der Würde des Menschen und unserer verfassungsrechtlichen Werteordnung nicht vereinbar und daher abzulehnen“ [15]. Ausgeschlossen von dieser Verbotsvorschrift wird die Annahme eines angemessenen Endgeldes für Maßnahmen, die dem Ziel der Heilbehandlung dienen. Darunter versteht das Gesetz ein Endgeld für die Entnahme, Konservierung und Aufbereitung von Organen, ebenso wie für den Infektionsschutz, die Aufbewahrung und Beförderung der Organe.

Die Verbotsvorschrift gilt auch nicht für Arzneimittel, die aus oder unter Verwendung von Organen hergestellt werden und den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes unterliegen.

Wer Organe, die Gegenstände verbotenen Handelstreiben sind, entnimmt, auf einen anderen Menschen überträgt oder sich übertragen läßt, macht sich strafbar. Organhandel wird nach § 18 mit einer Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren bestraft.

Das Gericht kann das Strafmaß von Organspendern und -empfängern nach seinem Ermessen mildern oder von einer Strafe absehen [6].

Weitere Strafvorschriften

Das Gericht stellt ärztliches Handeln unter Strafe, wenn es gegen Regeln zur Organentnahme bei Verstorbenen oder Lebenden verstößt oder gegen Vorschriften zum Schutz personenbezogener Daten.

Demnach macht sich strafbar,

- wer ein Organ entnimmt, ohne daß der Verstorbene oder seine Angehörigen in eine Organentnahme eingewilligt haben,
- wenn der Tod des Verstorbenen nach Regeln, die dem Stand der Erkenntnis der medizinischen Wissenschaft entsprechen, nicht festgestellt wurde
- oder wenn es sich bei der Person, welche die Entnahme vornimmt, nicht um einen Arzt handelt.

Ein Verstoß wird mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft. Fahrlässiges Handeln wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft.

Wer einer lebenden Person ein Organ entnimmt,

- die nicht volljährig oder einwilligungsfähig ist,
- nicht aufgeklärt worden ist,
- in eine Organentnahme nicht eingewilligt hat,
- oder wenn es sich bei der Person, welche die Entnahme durchführt, nicht um einen Arzt handelt oder
- mißachtet, daß nichtregenerierungsfähige Organe nur entnommen werden dürfen, um sie auf Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, Verlobte oder offenkundig sehr nahestehenden Personen zu verpflanzen,

kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu fünf Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft werden. Der Versuch ist ebenfalls strafbar.

Man handelt gesetzwidrig, wenn eine Auskunft aus dem Organspenderegister an eine Person erteilt wird, die nicht auskunftsberechtigt ist. Ferner wird bestraft, wenn der auskunftsberechtigte Arzt die Informationen anderen Personen mitteilt als dem Arzt, der die Explantation vornehmen wird, oder anderen als der Person, die über die Entnahme informiert werden muß. Werden Angaben aus den Begleitpapieren über den Spender an das Transplantationszentrum weitergeleitet, die nicht zur Abwehr einer zu befürchtenden gesundheitlichen Gefährdung des Organempfängers dient, handelt ebenfalls gesetzwidrig. Dieses kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft werden, sofern die Tat nicht im Strafgesetzbuch mit Strafe bedroht ist [6].

Ordnungswidrigkeiten

Ordnungswidrig handelt, wer die Feststellung der Untersuchungsergebnisse hinsichtlich des Hirntodes oder den Zeitpunkt der Feststellung nicht, nicht richtig, unvollständig oder nicht in der vorgeschriebenen Weise dokumentiert oder nicht unterschreibt.

Ferner handelt man ordnungswidrig, wenn außerhalb der zugelassenen Transplantationszentren ein Organ übertragen wird.

Mit einer Geldbuße wird ebenfalls bestraft, wenn eine Organübertragung nicht so dokumentiert wird, daß eine Rückverfolgung der Organe vom Spender auf den Empfänger möglich ist und keine Kenn-Nummer bei vermittlungspflichtigen Organen angegeben wird. Diese Ordnungswidrigkeiten können mit einer Geldstrafe bis zu 50.000 DM geahndet werden.

Mit einem Bußgeld von 5000 DM wird geahndet, wenn eine der folgenden Unterlagen nicht zehn Jahre aufbewahrt wird:

1. Die Dokumentation über den Ablauf, Inhalt und das Ergebnis der Entscheidung der berufenen Personen im Rahmen der erweiterten Zustimmungslösung,
2. die Niederschrift über den Zeitpunkt und die Feststellung der Untersuchungsergebnisse den Hirntod betreffend,
3. die Niederschrift über die Aufklärung des Spendewilligen im Falle einer Lebendspende einschließlich seiner Einverständniserklärung,
4. das Gutachten der Gutachterkommission über die Beurteilung eines Spendewilligen hinsichtlich seiner Bereitschaft im Falle einer Lebendspende,
5. die Dokumentationen der Organentnahme, -vermittlung und -übertragung [6].

2.12 Der Stand der Dinge

Spendermeldung und Organspende

Nach in Kraft treten des Transplantationsgesetzes Ende 1997, sind im Jahre 1998 positive Entwicklungen bezüglich der Anzahl von Transplantationen zu erkennen gewesen. Die Anzahl der Spendermeldungen hat in diesem Zeitraum im Vergleich zum Vorjahr um 12% auf insgesamt 2295 Konsile zugenommen [68].

Bei 61,4% (1111 Organspender) der potentiellen Organspender konnte eine Organentnahme realisiert werden. Die Ursache für das Scheitern der Organspenden lag vor allem in der ablehnenden Haltung der Angehörigen (32,5%) [68].

Im Jahre 1999 mußte dann ein Rückgang der postmortalen Organspende auf 57,3% (1039 Organspender) festgestellt werden, obwohl die Spendermeldungen aus den Kliniken und Krankenhäusern nochmals um 3% zunahmen. Der Grund war auch hier vor allem die ablehnende Haltung der Angehörigen, welche im Vergleich zum Vorjahr um 4,5% auf 37% anstieg [69].

Im Jahre 2001 wurde ein weiterer Anstieg der Konsile festgestellt. Bei 53,8% (1073 Organspender) der potentiellen Organspender konnte eine Organentnahme durchgeführt werden, 39,2% scheiterten aufgrund der ablehnenden Haltung der Angehörigen [26].

Der Vergleich der Anzahl der gesamten Organtransplantationen in der BRD von 1980 und 2001 zeigt trotz der absteigenden Tendenz der realisierten Organspenden im Jahre 1999 und 2001 ein sehr positives Resultat. Während 1980 nur 805 Transplantationen durchgeführt wurden, konnten im Jahre 2001 insgesamt 3863 Organtransplantationen realisiert werden [26, 69].

Todesursachen

Die Todesursachen der potentiellen Spender sind mit einem Anteil von über 70% im Jahre 2001 zu einem großen Teil atraumatisch (internistische und neurologische Erkrankungen) bedingt. Weniger als 30% der Todesursachen sind traumatisch bedingt (äußere Verletzung). Der Anteil der atraumatischen Ursachen liegt in der Altersgruppe der bis einschließlich 54jährigen Spender niedriger als der Anteil der atraumatischen Ursachen bei älteren Spendern [26, 69].

Meldefrequenz

Die Meldefrequenz pro Krankenhaus und Jahr liegt in 2001 zwischen 0,3 und 14,7 Meldungen [26].

Repräsentative Umfrage in der Bevölkerung

Eine repräsentative Umfrage des forsa-Institutes im Auftrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung im Jahre 1999 ergab, daß Befragte, die sich bereits näher mit dem Thema Organspende auseinandergesetzt hatten, eine Organspende zu 78% befürworteten. Die Personengruppe, die sich noch nie mit dem Thema beschäftigt hatte, bejahten eine Organspende hingegen nur zu 44%. Ferner ergab die Studie, daß sich 68% der Befragten kaum oder noch nie mit dem Thema auseinandergesetzt hatten [69].

Die Organspenden im Vergleich der Bundesländer

Der Vergleich der Anzahl an Organspendeaktivitäten in den verschiedenen Bundesländern zeigt eine starke Diskrepanz. In Mecklenburg-Vorpommern wurden im Jahre 2001 25,8 Explantationen pro Mio. Einwohner vorgenommen, im Bundesland Bremen 28,8 Explantationen pro Mio. Einwohner. In Baden-Württemberg fanden mit 12,4 Explantationen pro Mio. Einwohner und in Nordrhein-Westfalen mit nur 9,1 Organentnahmen pro Mio. Einwohner deutlich weniger Aktivitäten statt [26].

Mehrorganspenden

Der Anteil von Mehrorganspenden stieg von 57% im Jahre 1991 auf 73% im Jahre 1998 und 1999. Die Mehrorganspenden sind der Grund dafür, daß die Zahl der Organspenden seit 1991 um 49% zugenommen hat. 1998 konnten aus diesem Grunde insgesamt 3331 postmortal gespendete Organe vermittelt und transplantiert werden, welches das beste Ergebnis der Bundesrepublik Deutschland seit der Wiedervereinigung darstellt.

Aus der Mehrorganspende resultiert auch, daß der Anteil der postmortalen Nierenspenden, der 1988 bei 74,6% lag, sich 1998 auf 59,8% reduzierte. Die Steigerung der Gesamtzahl der Organtransplantationen kommt also den extrarenalen Transplantationen zugute [68, 69].

Die Organspende im internationalen Vergleich

Der Vergleich der an Eurotransplant angeschlossenen Länder zeigt, daß in Österreich und Belgien deutlich mehr Organe gespendet werden als in den Niederlanden und Deutschland. Beide Länder haben in etwa zur gleichen Zeit ein Transplantationsgesetz eingeführt [26, 68, 69].

Zeitlicher Rahmen der Organspende

94% aller Explantationen konnten im Jahre 2001 innerhalb von 24 Stunden nach dem festgestellten Hirntod abgeschlossen werden, 54% innerhalb von zwölf Stunden [26].

Vermittlung der Organe

Im Jahre 2001 konnten insgesamt 3233 postmortal gespendete Organe vermittelt werden, welches im Vergleich zu 1998, in dem 3331 Organe vermittelt werden konnten, einen Rückgang um 3% darstellt.

Die Vermittlung von Herz und Niere ist in den Jahren von 1992 bis 2001 rückläufig, während die Vermittlung der Leberspende eine positive Tendenz aufweist. Dieses positive Ergebnis für die Leber resultiert aus der Einführung der Splitleber, so daß mit einem Spenderorgan zwei Patienten behandelt werden können [26, 69].

Die Ergebnisse der Nierentransplantation

Bedarf an Nieren und durchgeführte Nierentransplantationen

Der jährliche Bedarf an Nierentransplantationen liegt in der BRD zur Zeit bei ca. 4500. Die Anzahl der in 2001 durchgeführten Nierentransplantationen beträgt 2346 und steht einer Anzahl von 9547 Wartelistenpatienten gegenüber. Demnach besteht eine starke Diskrepanz zwischen dem Bedarf an Nierentransplantaten und den realisierten Transplantationen.

Im Jahre 1999 mußten 322 Patienten aufgrund ihres schlechten Gesundheitszustandes durch die lange Wartezeit von der Liste gestrichen werden. Innerhalb von sechs Jahren zwischen 1994 und 1999 waren es insgesamt 1446 Patienten.

397 Patienten verstarben während der Wartezeit im Jahre 1999, in der Zeit zwischen 1994 und 1999 verstarben insgesamt 2122 auf ein Nierentransplantat wartende Patienten [26, 69].

Altersverteilung

Bundesweit sind im Jahre 1999 62% der auf eine Niere wartenden Patienten zwischen 16 und 54 Jahre alt, 37% haben das 54. Lebensjahr überschritten und bei 1% der Wartenden handelt es sich um Kinder.

Die Altersverteilung der Patienten, die eine Niere erhalten haben, gestaltet sich so, daß im Jahre 1999 60,5% der Transplantierten ein Alter zwischen 16 und 54 Jahren haben. 24% der nierentransplantierten Patienten haben ein Alter über 54 Jahre und 5% der Patienten waren unter 16 Jahre alt [69].

Neuanmeldungen zur Nierentransplantation

Die häufigste renale Grunderkrankung die zur Neuanmeldungen führte ist die Glomerulonephritis, wodurch im Jahre 2001 insgesamt 864 Neuanmeldungen erforderlich waren. Interstitielle Nephritiden waren die Ursache für 415 Neuanmeldungen, diabetische Nephropathie führten zu 317 Neuanmeldungen, Zystennieren zu 333 und vaskuläre Erkrankungen zu 209 Neuanmeldungen [26].

Erst-, Zweit-, und Dritttransplantationen

85,2% aller Nierentransplantationen waren 1999 Ersttransplantationen, in 12,2% handelte es sich um Zweittransplantationen und in 2,6% um Dritttransplantationen [69].

Funktionsraten

Laut der CTS-Studie liegen die Funktionsraten der postmortal gespendeten Nierentransplantate im westeuropäischem Kollektiv zwischen 1985 und 1998 bei optimaler Übereinstimmung (0 Mismatches) nach einem Jahr bei 88% und nach fünf Jahren bei 74%.

Im Vergleich mit postmortal gespendeten Nieren sind die Funktionsraten der Lebendspenden mit einer Einjahres-Funktionsrate im CTS-Kollektiv von 92% eindeutig besser. Nach fünf Jahren funktionieren noch 79% der transplantierten Organe. Der Vergleich der Funktionsraten von Nierentransplantaten mit denen der anderen Organe zeigt, daß bei der Nierentransplantation die besten Ergebnisse erzielt werden konnten.

| Organ | 1-Jahresfunktionsrate | 5-Jahresfunktionsrate |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|
| Niere, Lebendspende | 93% | 78% |
| Niere, postmortal | 88% | 72% |
| Herz | 70% | 60% |
| Leber | 68% | 58% |
| Pankreas/ Niere | 73% | 60% |
| Lunge | 65% | 45% |

Abb. 2.12.1: Funktionsrate der Transplantate nach einem und fünf Jahren

Nierenlebendspende

Im Jahre 1991 lag der Anteil der Nierentransplantationen, die durch eine Lebendspende realisiert werden konnten, mit insgesamt 58 Lebendspenden bei 2,6%. Dieser Anteil konnte bis 1999 auf 380 Nierenlebendspenden kontinuierlich gesteigert werden und hat damit einen Anteil von 16,7%. In den folgenden Jahren 2000 und 2001 mußte ein Rückgang bzw. eine Stagnation festgestellt werden (2000: 15,6%, 2001: 16,3%). Im Jahre 1997 konnte der Anteil der Lebendspenden verdoppelt werden und stellt den stärksten Sprung in den letzten Jahren dar.

Bei den Spendern im Jahre 1999 handelte es sich um volljährige Erwachsene, die ihre Organe 19 Kindern und 361 Erwachsenen spendeten. Die Anzahl der Kinder, die eine Niere durch Lebendspende erhielten, blieb in den letzten fünf Jahren mit 14,4-16,5% weitestgehend konstant, während der Anteil der Erwachsenen, die eine Lebendspende erhielten von 3% auf 16% anstieg. 40% der Lebendspender waren 1999 die Eltern, 30% waren die Ehepartner, in 20% der Fälle handelte es sich um die Geschwister und 6% der Lebendspender waren sonstige Familienangehörige. 3% der Spender waren nicht mit dem Empfänger verwandt [26, 69].

Simultane Pankreas – Nierentransplantation

Es wurden 1999 insgesamt 218 Pankreastransplantationen durchgeführt, wobei in 205 Fällen eine simultane Pankreas-Nierentransplantation vorgenommen wurde. Diese Therapieform, welche 1979 eingeführt wurde, hat seit 1996 stark zugenommen ebenso wie die Länge der Warteliste.

Ursachen der Neuanmeldungen sind vor allem die Spätfolgen des Diabetes mellitus Typ I.

97% der Patienten haben ein Alter zwischen 16 und 54 Jahren.

Die Funktionsraten der Pankreas-Nierentransplantation liegen mit 73% nach einem Jahr und 60% nach fünf Jahren deutlich unter den Funktionsraten der Nierentransplantationen [69].

2.13 Zukunftsvisionen

Ziele der Zukunft sind die Entwicklung noch wirkungsvollerer und besserer Methoden in der Nierentransplantation.

Die Erforschungen auf dem Gebiet der Immuntoleranz stellen weitere hohe Anforderungen an die Wissenschaftler. Höhere Wirksamkeit, geringere Morbidität und größere Spezifität wird sich von den neuesten Immunsuppressiva, wie z.B. gegen Lymphozytenantigene gerichtete monoklonale Antikörper, erhofft [81]. Zudem erhofft man weitere geeignete Medikamente mit unterschiedlichem Wirkungsspektrum finden zu können.

Das Wunschziel der Immunsuppressionsforschung ist es, ein therapeutisches Konzept zu erforschen, welches nach begrenzter Anwendung das Immunsystem so umstimmt, daß dadurch ein unbegrenztes Transplantatüberleben möglich ist, ohne weitere Immunsuppressiva verabreichen zu müssen. Mit Hilfe molekularbiologischer Methoden hofft man dieses Ziel vielleicht erreichen zu können [61].

Die Geschichte der Xenotransplantation steht noch am Anfang und wird in den nächsten Jahren und Jahrzehnten hoffentlich Erfolge hervorbringen.

Das oberste Ziel der DSO ist es, jedem Patienten auf der Warteliste die medizinisch erforderliche Transplantation zu ermöglichen. Vor diesem Hintergrund hat sich die DSO vorgenommen, die Einflußfaktoren auf die Einwilligungsbzw. Ablehnungsentscheidung der Angehörigen zu identifizieren, um die hohen Zahlen der Ablehnung zur postmortalen Organspende zu reduzieren. Durch gezielte Untersuchungen will die DSO das Potential der postmortalen Organspende und die Gründe des Scheiterns von Organspenden beschreiben. Durch den Vergleich der historisch und kulturell sehr ähnlichen Länder Deutschland - Österreich und Belgien – Niederlande erhofft die DSO, die Ursachen für die regionalen Unterschiede zu finden und Schlußfolgerungen ziehen zu können.

Durch eine repräsentative epidemiologische Studie zur Häufigkeit primärer oder sekundärer Hirnschädigungen will die DSO ableiten, wie viele Organ-spender theoretisch zur Verfügung ständen.

Die DSO wird versuchen, den zeitlichen Rahmen der Explantation so knapp wie möglich zu gestalten. Daher hat sich die DSO zum weiteren Ziel gesetzt, daß alle Krankenhäuser in Zukunft mit verlässlichen Zeiten bis zur Hilfestellung rechnen können. Ein Koordinator soll demnach innerhalb von 90-120 Minuten im entsprechendem Krankenhaus sein, ein neurologischer Konsiliardienst innerhalb von 120 Minuten. Das Entnahmeteam soll die Explantation innerhalb von drei Stunden abschließen. Die Gesamtzeit von der Spendermeldung bis zur Versorgung des Leichnams nach erfolgter Explantation soll 24 Stunden nicht überschreiten [69].

3 DISKUSSION

Die Entstehung einer modernen Therapie von Nierenerkrankungen ist aus einem medizinhistorischem Prozeß entstanden, der sich in drei voneinander abgrenzende Etappen aufteilen läßt:

1. die Phase der Erfindung der Organtransplantation von 1880 bis 1930,
2. die Etappe von 1930 bis 1945, in der kaum auf dem Gebiet der Nierentransplantation geforscht wurde und die somit als Phase des Niedergangs beschrieben wird und
3. der Zeitabschnitt von 1945 bis in die Gegenwart.

In der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts rückten die pathologischen Nierenveränderungen ins Blickfeld der Mediziner, nachdem Bright pathologische-anatomische Kenntnisse mit während des Lebens registrierten Krankheitssymptomen verband und den Ausdruck „Brightsche Erkrankung“ prägte. Daraus resultierte die Erkenntnis über den Kausalzusammenhang zwischen der Niere und einem bestimmten Krankheitsbild.

Ab Mitte des 19. Jahrhunderts bildeten sich funktionelle Denkweisen heraus, so daß die Funktion eines Organs und nicht dessen Struktur in den Vordergrund rückte. In der Folge wurde die Idee des Organersatzkonzeptes, welche bereits für die Schilddrüse bestand, auf die Niere übertragen. Die Einführung des Organersatzkonzeptes zur Behandlung terminaler Niereninsuffizienzen nahm dabei weniger Aufmerksamkeit in Anspruch als bei anderen Organen.

Die große Anzahl an Nierentransplantationsversuchen zwischen 1880 und 1930 zeigt, daß die Idee des Organersatzkonzeptes allgemein akzeptiert und als ideale Therapie angesehen wurde, aber an der praktischen Umsetzung scheiterte.

Die Nierentransplantation war chirurgischerseits während dieser Zeit bereits beherrschbar, wohingegen die mangelnden immunologischen Kenntnisse und vor allem der Mangel an Möglichkeiten der Immunsuppression ein damals unüberwindbares Hindernis und damit auch den limitierenden Faktor bei der Umsetzung der Nierentransplantation darstellte. Die Morphologie der Abstoßungsreaktion wurde schon früh beschrieben, während man bei den Mechanismen der Gewebeerstörung lange im dunkeln tappte. Nach den ersten aufstrebenden Jahren folgte aufgrund der nicht beherrschbaren Abstoßungsreaktionen der Untergang der Nierentransplantation bis 1945.

Außerdem existierten weitere Faktoren, welche zusätzlich das Scheitern der Nierentransplantation beeinflussten. Organisationsstrukturen, wie sie heute bestehen, gab es in den Anfängen erwartungsgemäß nicht. Dementsprechend herrschte ein Organmangel. Die Lebendspende wurde nur geringfügig in Betracht gezogen, ebenso wie die Möglichkeit der postmortalen Organspende. Zudem wurde der Hirntod erst Mitte des 20. Jahrhunderts weltweit anerkannt, basierend auf neuen Kenntnissen aus dem Bereich der Intensivmedizin.

Die Nierentransplantation war keine standardisierte Behandlungsmethode und es existierte kein etabliertes Feld in der medizinischen Praxis. Die effiziente Umsetzung einer Nierentransplantation, selbst bei vorhandenem Transplantat, war mangels Organisationsstruktur nicht gegeben.

Die auf eine Nierentransplantation wartende Patientengruppe, welche heute existiert, bestand in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts noch nicht, da die Dialyse als überbrückende Behandlungsmethode bei terminaler Niereninsuffizienz noch nicht entwickelt war, so daß die Nierentransplantation als letzte Behandlungsmöglichkeit eingesetzt wurde, und die Patientengruppe demzufolge sehr viel kleiner war als heute.

Die Transplantationschirurgen sahen sich außerdem immer wieder der Kritik ausgesetzt und mußten ihre Eingriffe vor der Fachöffentlichkeit rechtfertigen; die Nierentransplantation mußte unter ethischen Gesichtspunkten bewertet werden.

Das Scheitern der Nierentransplantation hatte also vorwiegend seine Ursache in der immunologischen Problematik, wurde aber zudem auch beeinflusst von weiteren teils außermedizinischen Rahmenbedingungen.

Die in den Jahren 1951 – 1953 von Hume durchgeführten neun mißlungenen Nierentransplantationen am Menschen dienten nicht dem Zweck der Therapie von terminalen Niereninsuffizienzen sondern vielmehr dem Verständnis über Nierentransplantationen. Unter ethischen Gesichtspunkten muß diese Zielsetzung in Frage gestellt werden, auch wenn die Patienten über die Risiken und den unsicheren Ausgang aufgeklärt wurden.

Durch den Einsatz der Dialyse zu Beginn der dritten Etappe des Entwicklungsprozesses der Nierentransplantation in der Mitte des 20. Jahrhunderts erzielte man eine bessere Vorbereitung der Patienten auf eine Nierentransplantation und zudem auch eine bessere postoperative Betreuung. Die Nierentransplantation stellte nunmehr keine ultima ratio dar, sondern eine Therapieoption neben der Dialyse, obgleich heute die Nierentransplantation zur Behandlung chronisch niereninsuffizienter Patienten die Therapie der Wahl darstellt.

Die Fortschritte auf dem Sektor der Immunologie führten im Jahre 1954 zum Durchbruch in der Nierentransplantation. Nach aufwendigen Untersuchungen von Spender und Empfänger, unter anderem mit Hilfe einer reziproken Vollhauttransplantation, gelang Hume die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen monozygoten Zwillingen. Sie brachte den endgültigen Beweis, daß Nierentransplantationen möglich sind, um das Leben eines niereninsuffizienten Patienten zu verlängern und zu verbessern. In den folgenden vier Jahren wurden weitere sechs Transplantationen zwischen monozygoten Zwillingen vorgenommen. Der Wandel der Nierentransplantation von einer theoretischen Behandlungsmethode zur anwendbaren Therapieoption war vollbracht.

Die Anwendung von Azathioprin sowie auch die Entdeckung des Histokompatibilitätskomplexes HLA bewirkten einen weiteren Schub im Etablierungsprozeß der Nierentransplantation, der zu einer sprunghaften Zunahme führte.

Nachdem zunächst nur monozygote Zwillinge transplantiert wurden, folgten weitere Nierentransplantationen zwischen heterozygoten Zwillingen und bald auch zwischen Schwester und Bruder.

Während sich der Zeitabschnitt von der Idee der Nierentransplantation bis zur erstmaligen erfolgreichen Anwendung am Menschen über rund sechs Jahrzehnte ausdehnte, wurde die Nierentransplantation nach erstmaliger erfolgreicher Durchführung im Jahre 1954 in kürzester Zeit vielfach umgesetzt.

Durch die Fortschritte der Nierentransplantation erfolgte in den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts eine Etablierung und eine Entwicklung zu einer Standardtherapie.

Ein grundlegender Unterschied zur Therapie eines chronischen Herz- und Leberversagens besteht darin, daß die chronische Niereninsuffizienz nicht nur mit dem Organersatz behandelt werden kann, sondern auch mit der Dialyse. Der Einsatz beider Therapieansätze, die nicht in Konkurrenz miteinander stehen sondern sich gegenseitig ergänzen, hatte einen entscheidenden Einfluß sowohl auf die Quantität als auch auf die Qualität der Nierentransplantation.

Der Vergleich der Transplantationszahlen in der BRD aus den Jahren 1980 (805 Transplantationen) und 2001 (3836 Transplantationen) bezeugt den Fortschritt im Bereich der Transplantationsmedizin. Beeinflussende Faktoren waren zum einen die Entwicklung neuer und spezifisch wirkender Immunsuppressiva sowie die Entwicklung einer Organisationsstruktur, die einen reibungslosen Ablauf ermöglicht und die dank Eurotransplant eine bestmögliche Verteilung der Organe nach immunologischen Gesichtspunkten garantiert.

Trotz der positiven Entwicklung auf dem Sektor der Transplantation ist die Transplantationsmedizin weit davon entfernt, die wartenden Patienten ausreichend versorgen zu können. Dank des medizinischen Fortschritts, der besse-

ren Diagnosemöglichkeiten sowie auch durch Anhebung des Empfängeralters hat sich die Anzahl der potentiellen Empfänger erhöht.

Beim Vergleich der Organverteilung aller Organtransplantationen aus dem Jahre 1991 und 1998/ 1999 wird deutlich, daß die Steigerung der Anzahl der Transplantationen den extrarenalen Organtransplantationen zugute kommt, während der prozentuale Anteil der Nierentransplantationen abnimmt. Dieses hat seinen Grund in den Mehrorganspenden, die erst im Laufe dieses Zeitraums immer mehr praktiziert wurden.

Die aufgrund der gesteigerten Mehrorganspende resultierende relative Stagnation der Nierentransplantationsfrequenz und die immer weiter steigende Zahl von Neuanmeldungen vergrößert die Diskrepanz zwischen den auf eine Niere wartenden Patienten und den realisierten Transplantationen.

Der Bedarf an Nierentransplantationen liegt in der BRD zur Zeit bei ca. 4500 Transplantationen pro Jahr. Die Anzahl der in 2001 durchgeführten Nierentransplantationen beträgt 2346. In diesen Zahlen spiegelt sich die Diskrepanz zwischen den zur Verfügung stehenden Organen und den eigentlich benötigten Organen wider: um alle Patienten mit einem Organ versorgen zu können, wäre die zweifache Anzahl an Spenderorganen notwendig. Das Mißverhältnis kann nur durch die Zunahme der postmortalen Organspende aufgehoben werden.

Die Nierentransplantation stellt grundsätzlich nicht nur eine lebensrettende Maßnahme eines Patienten dar und unterscheidet sich damit gravierend von anderem ärztlichen Handeln. Sie steht mit Ausnahme der Lebendspende immer mit dem Tode eines Mitmenschen in Zusammenhang, stellt also eine Verknüpfung von Leben und Tod dar, und ist auf die Mitarbeit der Bevölkerung und seiner Nächstenliebe angewiesen. Diese Tatsache ist heute das zentrale Problem bei der Umsetzung der Nierentransplantation in genügender Anzahl.

Durch das Transplantationsgesetz wurden Voraussetzungen geschaffen um den Organmangel zu reduzieren. Zum einen wurden die Krankenhäuser zur Meldung aller potentiellen Spender verpflichtet, welches zu einem Anstieg der

Spendermeldungen geführt hat. Kein Krankenhaus muß dank der gesetzlichen Verpflichtung um seinen Ruf fürchten. Diese Meldeverpflichtung stellt eine der wichtigsten Errungenschaften des Transplantationsgesetzes dar, da sich vor der Gesetzgebung nur rund 35% der Häuser mit Intensivstationen an der Meldung potentieller Organspender beteiligten.

Die geringe Meldefrequenz von potentiellen Organspendern pro Krankenhaus zwischen 0,3 und 14,7 Meldungen pro Jahr macht deutlich, daß eine Spendermeldung in jedem Krankenhaus ein seltenes Ereignis darstellt.

Trotz der Zunahme der Meldungen potentieller Organspender seitens der Krankenhäuser erfolgte im Jahre 1999 und 2001 ein Rückgang postmortalen Spenden im Vergleich zu 1998. Insgesamt scheiterten im Jahre 2001 39,2% der Organentnahmen (782 potentielle Organspender) aufgrund der Ablehnung durch die Angehörigen. Der Großteil der gescheiterten Transplantationen sind demzufolge der mangelnden Einwilligung zuzuschreiben, welches das Hauptproblem darstellt.

Der Rückgang der postmortalen Spenden in den Jahren 1999 und 2001 hatte allerdings nur einen geringen Einfluß auf die Gesamtanzahl der realisierten Transplantationen, da im selben Jahr die Rate der Lebendspenden zunahm.

Um den Anteil persönlich getroffener Entscheidungen zu erhöhen und in der Folge den Anteil der Ablehnungen durch die Angehörigen zu verringern, verpflichtet das Transplantationsgesetz Bund, Länder und Krankenkassen zur Aufklärungsarbeit in der Bevölkerung. Die Bevölkerung soll über die Möglichkeiten und die Bedeutung der Organspende und über die Voraussetzung zur Organentnahme aufgeklärt werden.

Die Tatsache daß rund 70% der Bevölkerung zu einer postmortalen Organspende bereit sind und nur 13% der Organspenden aufgrund eines Organspendeausweises oder eines zu Lebzeiten geäußerten Willens zustande kommen sowie 39% der potentiellen Organspenden aufgrund der ablehnenden Haltung der Angehörigen scheitern zeigt, daß die Öffentlichkeitsarbeit und

die Aufklärung der Bevölkerung einen sehr wichtigen Teil darstellt, um die Organtransplantation weiter auszubauen.

Das Bewußtsein der Bevölkerung für eine Organspende muß gesteigert werden.

Das Thema Tod stellt in der Bevölkerung zu einem Großteil ein Tabuthema dar, mit dem sich besonders jüngere Menschen zu Lebzeiten nicht beschäftigen möchten. Ein Großteil aller Entscheidungen lastet gemäß der erweiterten Zustimmungslösung somit auf den Hinterbliebenen.

Aufgrund der engen Bindung der Angehörigen oder Freunde wird davon ausgegangen, daß diese eine Entscheidung im Sinne des Verstorbenen treffen können und stellt daher keine minderwertige Entscheidung dar. Andererseits wird das Thema Tod zu Lebzeiten häufig nicht behandelt und die Angehörigen besitzen möglicherweise nicht die Fähigkeit sich in den Verstorbenen hineinzuversetzen.

Die Zustimmung der Angehörigen zur Organentnahme kann trotz der Trauer ein großer Trost sein. Sie stellt eine lebensnotwendige Hilfe für einen Fremden dar. Die Trauernden können im Sinne des Toten handeln und durch die Organspende eine Bedeutung im Tod des Verwandten/ Freundes sehen. Dennoch ist die Auseinandersetzung mit diesem Thema während der Trauer sowohl für den betreuenden Arzt als auch für die Trauernden eine starke Belastung. In der Zeit der Trauer lastet der zusätzliche Faktor der Entscheidung auf den Angehörigen und Freunden, und die Trauerarbeit kann unter Umständen noch zusätzlich erschwert werden. Die Entscheidung muß in einer Akutsituation gefällt werden, in der man den Tod des Freundes oder Angehörigen erst einmal verarbeiten muß.

Demzufolge ist es auch aus diesem Grund wichtig, den Anteil an Organspenden aufgrund des zu Lebzeiten geäußerten Willens oder aufgrund eines Organspendeausweises zu erhöhen, um auch den Angehörigen die zusätzliche Belastung in Zeiten der Trauer abzunehmen. Gleichzeitig kann man dadurch sein Selbstbestimmungsrecht ausüben.

Der bereits 1978 vorgestellte Gesetzesentwurf, dem die Widerspruchslösung zugrunde lag, wurde mit breiter Mehrheit abgelehnt, da dem Bürger das über den Tod hinaus bestehende Selbstbestimmungsrecht abgesprochen worden wäre. Dem einzelnen Bürger wäre allerdings eine Eigenverantwortung übertragen worden mit der Konsequenz der Auseinandersetzung mit dem Thema Organspende. Der Organmangel, der heute herrscht, würde dann nicht mehr existieren.

Die Diskrepanz zwischen den pro Bundesland realisierten Organspenden läßt vermuten, daß die „Gemeinschaftsaufgabe Organspende“ mit unterschiedlicher Intensität voran getrieben wird.

Die unterschiedliche Beteiligung an der postmortalen Organspende in den verschiedenen Bundesländern und im Vergleich zu anderen Staaten läßt vermuten, daß in Deutschland noch keine Stabilität bezüglich der Transplantation und Spendebereitschaft vorhanden ist und zeigt ferner, daß die Organspendeanzahl noch gesteigert werden kann.

Es muß auch unterstrichen werden, daß besonders der Aufklärungsauftrag noch besser erfüllt werden muß um die breite Bevölkerung auf dieses Thema aufmerksam zu machen. Das Ergebnis des forsa-Institutes macht deutlich, daß in der breiten Bevölkerung noch Potential vorhanden ist. Die große Anzahl der Ablehnung der Organspende und der große Anteil der Bevölkerung, die sich noch nie mit dem Thema auseinandergesetzt haben (68 %), muß unbedingt reduziert werden. Die Krankenkassen, die ihren Versicherten entsprechende Unterlagen regelmäßig zukommen lassen sollen, müssen ihrem gesetzlich festgelegten Aufklärungsauftrag nachkommen.

Die Ursachen für die ablehnende Haltung in der Bevölkerung müssen analysiert und identifiziert werden - ein Ziel welches sich die DSO vorgenommen hat. Trotzdem darf nicht vergessen werden, daß mehr Organspenden vorgenommen als abgelehnt wurden.

Die Befürchtung Angehöriger, eine Behandlung würde bei vorliegender Einwilligung in eine Organspende frühzeitig abgebrochen, ist unbegründet, da die

Intensivbehandlung sogar länger fortgesetzt wird. Die durch die eigenständige Rückenmarkstätigkeit hervorgerufenen Bewegungen des Hirntoten schüren oft die Hoffnungen der Angehörigen, daß der Hirntod nicht endgültig ist. Beim Hirntod sind zwar noch nicht alle Zellen abgestorben, der entscheidende Einschnitt im Sterbeprozess liegt aber vor. Nach Ausfall der zentralen Steuerung des Organismus ist der Absterbeprozess nicht mehr aufzuhalten. Würde der Hirntod in Frage gestellt werden, so würden Ärzte den Tod von Hirntoten herbeiführen, indem sie Organe entnehmen oder die Behandlung einstellen. Zum Schutze der Ärzte darf der Hirntod nicht in Frage gestellt werden und ist im Transplantationsgesetz als Voraussetzung der Organentnahme festgelegt worden.

Die Definition des Hirntodes resultierte aus den Möglichkeiten der modernen Intensivmedizin und wurde nicht zum alleinigen Zwecke der Organentnahmen festgelegt. Das Abschalten des Beatmungsgerätes ist nicht ein Sterbenlassen, sondern die Beendigung einer medizinischen Maßnahme.

Die Rechtssicherheit, die seit der Einführung des Transplantationsgesetzes im Dezember 1997 gegeben ist, schützt uns alle vor Mißbrauch und gibt uns die Möglichkeit in eine Organspende im Falle unseres Todes einzuwilligen.

Die von Gesetzeswegen in die Entscheidung der Organentnahme mit einzubeziehende nahestehende Person, die nicht mit dem potentiellen Spender verwandt sein muß, entspricht dem Wandel der Zeit. Da heute immer mehr Paare unverheiratet zusammenleben und sich der Kreis der nahestehenden Personen heute nicht mehr nur auf den Familienkreis bezieht, erachte ich die Erweiterung des Personenkreises über die Verwandtschaft hinaus für sehr sinnvoll. Dadurch, daß weder dem Empfänger noch den Angehörigen des Spenders die jeweiligen Namen mitgeteilt werden dürfen, verhindert man ein Abhängigkeitsverhältnis und psychischen Druck seitens der Angehörigen auf den Empfänger.

Die Unzulässigkeit der Organentnahme, wenn weder die Angehörigen zu erreichen sind noch ein Organspendeausweis vorliegt, entspricht der Forderung nach dem Selbstbestimmungsrecht über den Tod hinaus.

Durch das Transplantationsgesetz konnte auch der Kreis der Personen, die für eine Lebendspende in Betracht kommen, erweitert werden. Heute können somit auch nahestehende nicht verwandte Personen eine Lebendspende leisten, sowie verwandte Personen zweiten Grades. Der Grund dafür ist vor allem in den heute besseren immunsuppressiven Möglichkeiten zu finden. In 60% aller Lebendspenden handelte es sich im Jahre 1999 nicht um Verwandte ersten Grades. Der Anteil nahestehender nicht verwandter Personen betrug 3%. Die Möglichkeit der Lebendspende durch nicht verwandte nahestehende Personen, die sich in den USA und auch in anderen europäischen Ländern schon in den 80er Jahren abzeichnete, hat sich gegenwärtig nun auch in der BRD durchgesetzt.

Die Unzulässigkeit der anonymen Lebendspende bleibt dabei allerdings unberührt, um die Gefahr der Kommerzialisierung der eigenen Organe auf Kosten der Gesundheit, den Organhandel und damit eine Verteilung der Organe unter den Vermögenden dieser Welt zu vermeiden. Die Verteilung der Organe erfolgt ausschließlich nach medizinischen Kriterien, so daß sämtliche nichtmedizinische Kriterien wie finanzielle oder soziale Faktoren durch die Gesetzgebung nicht in die Vermittlung von Organen einfließen.

Die Diskussionen bis zur endgültigen Festlegung eines Gesetzes dauerten knapp zehn Jahre, welches eine Zurückhaltung und Vorsicht bezüglich ethischer Themen zeigt, vielleicht begründet in der geschichtlichen Vergangenheit Deutschlands. Gleichzeitig entstand auf der Basis dieser Gründlichkeit ein ethisch fundiertes Gesetz.

Da, wie in Kapitel 2.12.1. erwähnt, die Spendermeldung ein sehr seltenes Ereignis darstellt, bedarf es einer übergeordneten Zentrale, die den Kliniken und Krankenhäusern unterstützend zur Seite steht. Dieses ist mit Hilfe der bundesweit eingerichteten Organisationszentralen gewährleistet, welches einen

großen Schritt in die richtige Richtung „Gemeinschaftsaufgabe Organspende“ bedeutet.

Auch der Anschluß Deutschlands an Eurotransplant stellt einen großen Vorteil für die optimale Gestaltung der Organisationsstruktur dar. Aufgrund des großen internationalen Einzugsgebietes können Organe nach bester genetischer Kompatibilität vermittelt werden.

Da die Anzahl der Organentnahmen in Österreich und Belgien höher ist als in Deutschland und den Niederlanden, profitieren vor allem letztere von der Zusammenarbeit mit Eurotransplant. Um die gerechte internationale Organverteilung zu gewährleisten, sollte dieses Mißverhältnis durch steigende Spendebereitschaft in Deutschland und den Niederlanden ausgeglichen werden. Zur Zeit wird die Austauschbilanz der Mitgliedsländer berücksichtigt, welches den schlechteren Lösungsansatz für dieses Mißverhältnis darstellt.

Die Entwicklung der Nierentransplantation bis zu einer standardisierten Behandlungsoption Ende des 20. Jahrhunderts war gekennzeichnet von vielen Hindernissen, die es zu bewältigen gab. Dank der Unermüdbarkeit der Forschung und Ärzteschaft konnte dieses Ziel in die Realität umgesetzt werden und somit tausenden von Patienten das Leben verlängern und verbessern.

Um weitere Erfolge verzeichnen zu können bedarf es nun vor allem der Steigerung der Spendebereitschaft in der Bevölkerung. Die Aufklärung der Bürgerinnen und Bürger stellt dafür den wichtigsten Ansatzpunkt dar. In der Zeit von 1994 – 1999 verstarben 2122 Menschen während der Wartezeit auf ein Transplantat. Jeder Mitbürger sollte sich mit dem Thema Organspende auseinandersetzen, damit solche Zahlen der Geschichte der Nierentransplantation angehören.

4 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden medizinhistorischen Arbeit war die Darstellung der Entwicklung der Nierentransplantation von einer zunächst mit hohem experimentellen Charakter behafteten Therapiemöglichkeit bis zu einer Standardtherapie, wobei diese Entwicklung nicht nur medizintheoretischen Einflüssen unterlag sondern auch von außermedizinischen Faktoren geprägt wurde.

Strukturell ließen sich dabei drei Entwicklungsphasen voneinander abgrenzen. Im Mittelpunkt dieser Betrachtung steht einerseits die Entwicklung der Nierentransplantation von 1880 bis 1930 und andererseits die Etablierung nach dem zweiten Weltkrieg bis in die Gegenwart.

In den dazwischen liegenden Jahren wurde kaum auf dem Gebiet der Nierentransplantation geforscht, welches als Phase des Niedergangs beschrieben wird.

Fortschritte auf dem Sektor der Immunologie hatten einen entscheidenden Anteil an der Entwicklung der Nierentransplantation zur Standardtherapie. Der Mangel an immunologischen Kenntnissen stellte in der ersten Entwicklungsphase den limitierenden Faktor dar.

Durch Entdeckung des HLA-Systems und der immunsuppressiv wirkenden Substanzen 6-MP/ Azathioprin/ Cicloporin A wurde der Entwicklungsprozeß bedeutend beeinflusst.

Nicht zu vernachlässigen ist die parallele Entwicklung der Dialyse, welche die Nierentransplantation qualitativ und quantitativ beeinflusst hat.

Der heutige Standard der Nierentransplantation ist zudem durch die Entstehung einer Organisationsstruktur zur Optimierung der Ergebnisse beeinflusst worden: Organentnahme, Vermittlung, gerechte Verteilung, Transplantation, Finanzierung und Öffentlichkeitsarbeit sind strukturiert und organisiert worden.

Der Einfluß, den diese komplexe außermedizinische Organisation neben der Entwicklung spezifischer Immunsuppressiva hat, läßt sich an dem starken Anstieg der Transplantationen in den beiden letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts beweisen.

Das 1997 verabschiedete Transplantationsgesetz, welches die Transplantationsmedizin ebenso wie die Grenzgebiete beeinflußt hat, bietet Sicherheit sowohl für die Mediziner als auch für die Bevölkerung und läßt weitere Verbesserungen erhoffen.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. **Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death (1968)**
A definition of Irreversible Coma.
J Am Med Assoc 205:337-340
2. **Angstwurm H (1985)**
Sichere Feststellung des Todes vor der Organspende.
In: **Dietrich E (Hrsg)** Organspende, Organtransplantation, Indikationen-Technik-Resultate, Ein Report des Machbaren.
R. S. Schulz, S 15-29
3. **Arbeitskreis Organspende (1985)**
Fragen und Antworten zur Organspende.
In: **Dietrich E (Hrsg)**
Organspende, Organtransplantation, Indikationen- Technik- Resultate. Ein Report des Machbaren.
R. S. Schulz, S 429-434
4. **Avramovici A (1924)**
Les transplantations du rein (étude expérimentale).
Lyon Chir 21:734-757
5. **Bainbridge, WS (1923)**
Transplantation of Human Ovaries: Present Status and Future Possibilities.
Am J Obstet Gynaecol 5:493-498
6. **BGBI (1997)**
Transplantationsgesetz – TPG. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen.
In: **Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg) (1998)**
Das Transplantationsgesetz.
Bonn, S 39-64
7. **Biedl A (1902)**
Diskussionsbeitrag.
Münch Med Wochenschr 49,1:496
8. **Bircher H (1890)**
Das Myxödem und die cretinische Degeneration.
In: **Volkman R (Hrsg)**
Sammlung klinischer Vorträge: Nr. 357.
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 210

9. **Borst M, Enderlen E (1909)**
Über Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen.
Dtsch Z Chir 99:54-163
10. **Borst M, Enderlen E (1910)**
Beiträge zur Gefäßchirurgie und zur Organtransplantation.
Münch Med Wochenschr 57:1865-1871
11. **Brosig W, Nagel R (1965)**
Nierentransplantation.
de Gruyter, Berlin
12. **Brown-Séguard CE (1889)**
Seconde note sur les effets produits chez l`homme par des injections
souscutanées d`un liquide rétiré des testicules frais de cobaye et de chien.
C R Seance Soc Biol Ses Fil:421-422
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 186
13. **Bundesärztekammer (1982)**
Stellungnahme des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer:
Kriterien des Hirntodes. Entscheidungshilfen zur Festellung des Hirntodes.
Dtsch Ärztebl 79:45-55
14. **Bundesministerium für Gesundheit (1998)**
Das Transplantationsgesetz.
Bonn.
15. **Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (1997)**
Eine Entscheidungshilfe zum Thema Organspende. Daten, Fakten und
Antworten auf die wichtigsten Fragen.
Köln
16. **Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (1999)**
Ihr persönlicher Organspendeausweis
Köln
17. **Carrel A (1902)**
La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des
visceres.
Lyon Med 98:859
18. **Carrel A (1908)**
Transplantation in Mass of the Kidneys.
J Exp Med 10:98-14

- 19. Carrel A (1909)**
Doppelte Nephrektomie und Reimplantation einer Niere.
Arch Klin Chir 88:379-411
- 20. Carrel A (1910)**
Remote Results of the Replantation of the Kidney and the Spleen.
J Exp Med 12:146-150
- 21. Carrel A (1912)**
Suture of Blood-Vessels and Transplantations of Organs. Nobel Lecture.
In: Les prix Nobel en 1912, Stockholm 1913:14-25
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 190, 197
- 22. Carrel A (1914)**
The transplantation of Organs.
New York Medical Journal 99:839-840
- 23. Carrel A, Guthrie CC (1906)**
Successful Transplantation of Both Kidneys from a Dog into a Bitch with Removal of Both Normal Kidneys from the Latter.
Science 23:394
- 24. Dausset J (1980)**
The challenge of the early days of human histocompatibility.
Immunogenetics 10:1
- 25. Decastello A von (1902)**
Ueber experimentelle Nierentransplantation.
Wien Klin Wochenschr 15:317
- 26. Deutsche Stiftung Organtransplantation (2002)**
Organspende und Transplantation in Deutschland 2001.
Neu-Isenburg
- 27. Dietrich E (1985)**
Organspende Organtransplantation, Indikation-Technik-Resultate. Ein Report des Machbaren.
R. S. Schulz
- 28. Eismann R, Konert J, Schabel S (1998)**
Nierentransplantation: Ein Ratgeber für Patienten und Angehörige.
Hüthig GmbH, Heidelberg, 2. Aufl

- 29. Elkeles B (1989)**
Die schweigsame Welt von Arzt und Patient. Einwilligung und Aufklärung in der Arzt-Patient-Beziehung des 19. und frühen 20. Jahrhunderts.
Med Ges Gesch 8:69-71
- 30. Eurotransplant International Foundation (o.J.)**
Eine internationale Schlüsselstellung.
Leiden, Niederlande
- 31. Floresco N (1905)**
Transplantation des organes. Conditions anatomiques et technique de la transplantation du rein.
J Physiol 7:27-34
- 32. Giles GR (1991)**
25 Years of Transplant Surgery.
Br J Hosp Med 46:266
- 33. Groth CG (1972)**
Landmarks in Clinical Renal Transplantation.
Surg Gynecol Obstet 134:323-328
- 34. Haberer H von (1907)**
Ueber Versuche, frisches Nierengewebe zu transplantieren.
Arch Klin Chir 84:1-28
- 35. Hamilton DNH (1994)**
Kidney Transplantation: A History.
In: **Morris PJ**
Kidney Transplantation. Principles and Practice.
Saunders, Philadelphia, 4th Ed., S 1-7
- 36. Hamilton DNH, Reid WA (1984)**
Yu.Yu. Voronoy and the First Human Kidney Allograft.
Surg Gynecol Obstet 159: 289-294
- 37. Hammer C (1985)**
Immunologische Reaktionen bei der Organabstoßung.
In: **Dietrich E (Hrsg)**
Organspende Organtransplantation, Indikation-Technik-Resultate. Ein Report des Machbaren.
R. S. Schulz, S 327-373
- 38. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW (1955)**
Experiences with Renal Homotransplantation in the Human: Report of Nine Cases.
J Clin Invest 34:327-328

39. Jaboulay M (1906)

Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses.
Lyon Med 107:575-577

40. Jeger E (1913)

Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens.

zit. n: **Schlich T (1998)**

Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).

Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 193

41. Kocher T (1908)

Ueber Schilddrüsentransplantation.

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 37:231-237

zit. n: **Schlich T (1998)**

Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).

Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 35

42. Kreidl (1902)

Diskussionsbeitrag.

Münch Med Wochenschr 49,1:469

43. Land W (1985)

Nierentransplantation.

In: **Dietrich E (Hrsg)**

Organspende Organtransplantation, Indikation-Technik-Resultate. Ein Report des Machbaren.

R. S. Schulz, S 91-153

44. Lanz O (1894)

Zur Schilddrüsenfrage.

In: **Volkman R (Hrsg.)**

Sammlung klinischer Vorträge, S 55

zit. n: **Schlich T (1998)**

Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).

Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 7

45. Lederer SE (1995)

Subjected to Science: Human Experimentation in America Before the Second World War (The Henry e. Sigerist Series in the History of Medicine).

zit. n: **Schlich T (1998)**

Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).

Campus Verlag, Frankfurt/New York : S 212

- 46. Lobenhoffer W (1913)**
Funktionsprüfung an transplantierten Nieren.
Mitt Grenzgeb Med Chir 26: 197-238
- 47. Marchand F (1901)**
Der Process der Wundheilung mit Einschluss der Transplantation:
S 391- 439 / 450-504.
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York S 25-26
- 48. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR (1956)**
Successful Homotransplantation of the Human Kidney between Identical Twins.
J Am Med Assoc 160: 277-282
- 49. Morel L, Papin E (1913)**
Les applications physiologiques et chirurgicales des transplantations rénales,
Biologie médicale.
Revue bimestrielle des sciences biologiques considérées das leur Rapports
avec la médecine 11: S 401-411
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York S 27, 191-208
- 50. Moulin AM (1991)**
Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au
Sida (Pratiques Théoriques), Paris
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 27
- 51. Murray JE (1991)**
Nobel Prize Lecture: The first Successful Organ Transplants in Man.
In: **Terasaki PI (Hrsg)**
History of Transplantation: Thirty-five Recollections.
Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, S 112-143
- 52. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH (1958)**
Kidney Transplantation between Seven Pairs of Identical Twins.
Ann surg 148:343-359
- 53. Netter FH (1976)**
Farbatlanten der Medizin.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Bd 2: Niere und Harnwege

- 54. Neuhof H (1923)**
 Transplantation of tissues.
 Appelton and Co., New York, S 260
 zit. n. **Reemtsma K et al. (1964)**
 Renal heterotransplantation in man.
 Ann Surg 160:384
- 55. Opelz G, Sengar DPS, Mickey MR, Terasaki PI (1973)**
 Effect of Blood Transfusions on Subsequent Kidney Transplants.
 Transplant Proc 5:253-259
- 56. Payr E (1906)**
 Transplantation von Schilddrüsengewebe in die Milz; experimentelle
 und klinische Beiträge.
 Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 35:565,591
 zit. n: **Schlich T (1998)**
 Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des
 chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
 Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 191
- 57. Peitzmann SJ (1988)**
 Nephrology in America from Thomas Addis to the Artificial Kidney.
 In: **Maulitz RC and Long DE (Hrsg)**
 Grand Rounds. One Hundred Years of Internal Medicine.
 Philadelphia, S 211-241
 zit. n: **Schlich T (1998)**
 Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirur-
 gischen Organersatzes (1880-1930).
 Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 185
- 58. Peitzmann SJ (1992)**
 From Bright's Disease to End-Stage Renal Disease.
 Rosenberg/Golden: S 10
 zit. n: **Schlich T (1998)**
 Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirur-
 gischen Organersatzes (1880-1930).
 Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 185
- 59. Pichlmayr R (1983)**
 Organtransplantation.
 In: **Carstensen G, Schreiber H W (Hrsg)**
 Chirurgie im Wandel der Zeit 1945-1983.
 Springer, Berlin Heidelberg New York, S 74-76
- 60. Pschyrembel (1990)**
 Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.
 De Gruyter, Berlin; New York, 256. Auflage

- 61. Rass H (1997)**
Wie neu geboren – Lebenschance Organtransplantation.
Thieme, Stuttgart New York
- 62. Reemtsma K, McCracken BH, Schlegel JU, Pearl MA, Pearce CW, DeWitt CW, Smith PE, Hewitt RL, Flinner RL, Creech O (1964)**
Renal heterotransplantation in man.
Ann Surg 160:384-408
- 63. Ribbert H (1898)**
Über Transplantation von Ovarium, Hoden und Mama.
Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen 7: 689
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 188
- 64. Schlich T (1996)**
Chancen und Risiken der Orgentransplantation - Die Nierenverpflanzung eröffnet eine neue Ära.
In: **Schott H (Hrsg)**
Meilensteine der Medizin.
Harenberg, S 510-512
- 65. Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York
- 66. Schöne G (1912)**
Ueber Transplantationsimmunität.
Münch Med Wochenschr 59:457-458
- 67. Schwartz R, Damashek W (1959)**
Drug-induced Immunological Tolerance.
Nature 183:1682-1683
- 68. Smit H, Sasse R, Molzahn M, Schulin B (1999)**
Organspende und Transplantation in Deutschland 1998.
4. Bericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation,
Neu-Isenburg
- 69. Smit H, Molzahn M, Kirste G, Grupp R, Köhler A (2000)**
Organspende und Transplantation in Deutschland 1999.
5. Bericht der Deutschen Stiftung Organtransplantation,
Neu-Isenburg

- 70. Starzl T, Fung J, Jordan M, Shapiro R, Tzakis A, McCauley J, Jonston J, Iwaki Y, Jain A, Alessiani M, Todo S (1990)**
Kidney transplantation under FK 506.
J Am Med Assoc 264: 63-67
- 71. Tilney NL (1989)**
Renal transplantation.
Curr propl Surg 26:603
- 72. Ullmann E (1902)**
Experimentelle Nierentransplantation. Vorläufige Mittheilung.
Wien Klin Wochenschr 15:281-282
- 73. Ullmann E (1902)**
Vorläufige Mittheilung über experimentelle Nierentransplantation.
Münch Med Wochenschr 49,1:469
- 74. Unger E (1909)**
Über Nierentransplantation.
Berl Klin Wochenschr 46:1057-1060
- 75. Unger E (1910)**
Nierentransplantationen.
Berl Klin Wochenschr 47,1:573-578
- 76. Unterberger F (1918)**
Hat die Ovarientransplantation praktische Bedeutung?
Dtsch Med Wochenschr 44,2:903
- 77. Voronoy YY (1936)**
Sobre el bloque del aparato retículoendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación delrinón cadavérico come método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación.
El Siglo Medico 97:296-297
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 194, 205
zit. n: **Wüthrich R (1991)**
Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge,
Langzeitüberwachung. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 5
- 78. Wallace AF (1982)**
The Progress of Plastic Surgery. An Introductory History, Oxford, S 161-175
zit. n: **Schlich T (1998)**
Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).
Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 194, 205

79. Woodruff MFA (1960)

The Transplantation of Tissues and Organs.
Springfield:413

zit. n: **Schlich T (1998)**

Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).

Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 27, 198

80. Wu PPT, Mann FC (1934)

Histologic Studies of Autogenous and Homogenous Transplants of the Kidney.
Arch Surg 28: 889-908

81. Wüthrich R (1991)

Nierentransplantation: Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung.

Springer, Berlin Heidelberg New York

82. Zaaijer JH (1914)

Dauerresultat einer autoplastischen Nierentransplantation bei einem Hunde.

Bruns Beitr Klin Chir 93: 223-227

zit. n: **Schlich T (1998)**

Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880-1930).

Campus Verlag, Frankfurt/New York, S 192

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. C. Spieker danke ich herzlich für die großzügige Förderung und die Beurteilung meiner Dissertationsarbeit als Doktorvater.

Herrn Dr. med. Felix Schulte gilt mein Dank für viele wertvolle Anregungen.

Für die Korrekturarbeiten und Ratschläge danke ich Frau Sandra Tiemann.

Herrn Thorsten van Schelve danke ich für die Unterstützung.