

1. Einleitung

1902 erregte ULLMANN mit seinem Bericht vor der Wiener Medizinischen Gesellschaft über eine an einem Schäferhund vorgenommene Nierentransplantation mit 5-tägiger Transplantatfunktion großes Aufsehen [97].

Sein Experiment ist von anderen Chirurgen wiederholt und erweitert worden: So begann CARREL im gleichen Jahr mit der Entwicklung der Gefäßanastomosentechnik und schuf damit die chirurgische Voraussetzung erfolgreicher Organtransplantationen. 1909 versuchten UNGER in Berlin und JABOULAY in Lyon ihren niereninsuffizienten Patienten tierische Nieren zu verpflanzen. Die erste humane Leichen-Nierentransplantation wagte 1933 VORONOV in Kiew [58, 60].

Diese operationstechnisch gelungenen Behandlungen verliefen therapeutisch erfolglos, weil die immunologischen Prozesse bei der Transplantation parenchymatöser Organe noch ungenügend erforscht waren. Erst 1942 beschrieb MEDAWAR den Abstoßungsprozess nach Organverpflanzung als Reaktion eines aktivierten Immunsystems und 1951 den immunsuppressiven Einfluss des Kortisons [58].

Die erste langfristig erfolgreiche Organverpflanzung gelang MURRAY und MERRILL 1954, bei der sie eine Nieren-Lebendspende zwischen eineiigen Zwillingen vornahmen, nachdem die immunologische Identität der Brüder durch Kreuztransplantation von Hautlappen getestet worden war. Ihr folgten 1963 die erste Lebertransplantation durch STARZL und die erste Lungentransplantation durch HARDY sowie 1967 die erste Pankreastransplantation durch KELLY und R. LILLEHEI [58, 60].

Weltweit als Sensation wurde die erste Herztransplantation von BARNARD 1967 beachtet. Sie basiert auf einer mehr als 100-jährigen Wissenschaftsgeschichte der Physiologie und Pathophysiologie des Herzens, deren Anfang in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts die Entdeckung war, dass eine Reaktivierung der Herzfunktion – sogar nach dem Tode - durch Elektrostimulation (Le GALLOIS, 1813) und Reperfusion mit oxygeniertem Blut (BROWN-SEQUARD 1848-1858) möglich ist. Eine zweite wichtige Voraussetzung, die die gesamte Herz-Lungenchirurgie revolutionierte, war die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine zur Pumpoxygenierung des menschlichen Organismus bei Herzstillstand; vom ersten Modell

(FREY und GRUBER, 1885) bis zu ihrem Routineeinsatz in der Herzchirurgie [108]. Der künstliche Ersatz der kardialen Pump- und Perfusionsleistung des Herzens, für den das von De BAKEY 1966 entwickelte Kunstherz[®] ein bekanntes Modell ist, stellte einen Meilenstein bei der längerfristigen, ambulanten Therapie des Herzversagens dar.

Weitere wichtige, jedoch weniger spektakuläre Fortschritte in der Transplantationsmedizin waren differenzierte Erkenntnisse über Konservierungsmöglichkeiten menschlichen Gewebes bei passager sistierender Durchblutung ohne einen Verlust ihrer spezifischen Funktion. Die Forschungen zur Transplantatkonservierung führten zur Entwicklung spezieller, den Zelltod verzögernder Konservierungslösungen, zu deren Pionieren COLLINS (1969) zählt [58]. Nach dem dafür geprägten Begriff der Kalten Ischämiezeit (KIZ), deren organspezifische Zeitintervalle möglichst kurz zu halten sind, richtet sich in erster Linie die gesamte Transplantationslogistik und zum Teil auch die praktizierte Allokation von Organen. Eine aktuell wiederbelebte bzw. erweiterte Konservierungsform ist die permanente Pump-perfusion von Transplantaten während ihrer KIZ. So wird diese – in den 90-er Jahren bei Nierentransplantaten von Spendern ohne Herz-Kreislauf-Funktion (Non-Heart-Beating-Donor) praktizierte Konservierungsmethode – bei marginalen Spendern mit höherem Lebensalter, Vorerkrankungen wie Hypertonus und Diabetes mellitus sowie einer passageren Nierenfunktionseinschränkung zum Explantationszeitpunkt angewandt. Dabei erlaubt der bei der maschinellen Perfusion gemessene Gefäßwiderstandsindex offensichtlich außerdem noch eine Aussage über den zu erwartenden Transplantationserfolg [73, 77]. Auch in der Herztransplantation wird aktuell ein Pump-perfusionssystem erprobt, in dem das explantierte und sich in Kontraktion befindliche Herz mit dem Blut des Spenders perfundiert wird [46]. Mit dieser Konservierungsform könnte in erster Linie die KIZ, für die in der Herztransplantation derzeit maximal vier Stunden akzeptiert sind, verlängert werden.

Für die Verhinderung einer Transplantatabstoßung sind Forschungsergebnisse über das menschliche Immunsystem, speziell Erkenntnisse über den Ablauf des Abstoßungsprozesses und die durch ihn aktivierten Zellpopulationen, essentiell gewesen. Mit der Etablierung der Gewebetypisierung durch TERASAKI (1952), mit der der auf dem Chromosom 6 befindliche Histokompatibilitätskomplex (MHC) speziell für Spender- und Empfängerleukozyten – humane Leukozytenantigene (HLA) – charakterisiert wird, ist die Organallokation nach dieser Gewebeübereinstimmung möglich geworden, wodurch in die Initial- bzw. Er-

kennungsphase des Transplantatabstoßungsprozesses eingegriffen werden kann. Dieses in der Praxis - aus rein logistischen Gründen aber zunächst nur bei der Nierenallokation praktikable Verfahren – hat die Bildung multinationaler Transplantationsverbände gefördert. Retrospektiv ist dieses Vergabekriterium für eine erfolgreiche Nierentransplantation durch OPELZ (1988) Collaborative-Transplant-Studie (CTS) – eines der weltweit größten Transplantationsregister – überzeugend belegt worden und allgemein akzeptiert [22, 58, 60, 74]. Zusätzlich ermöglicht die Technik der Gewebetypisierung humoral vermittelte, hyperakute Organreaktionen durch ihre serologische Testung zwischen Spenderlymphozyten und Empfängerserum (fast) vollständig zu verhindern. Mit der Entdeckung des Ciclosporins durch CALNE 1978 begann die Ära der Immunmodulation, der gezielten Suppression der für die Abstoßung transplantierten Gewebes verantwortlichen Lymphozytenpopulationen. Damit wurde es möglich, das gravierende Infektionsrisiko der Transplantierten zu minimieren und damit die Transplantatüberlebensrate weiter zu erhöhen [58, 60].

Folge dieser Entwicklung war die Erweiterung der Transplantationsindikationen, wodurch einerseits immer älter werdende Patienten mit immer mehr Grund- und Begleiterkrankungen auf die Wartelisten zur Organtransplantation kamen und andererseits sowohl die kombinierten Organ- als auch die Retransplantationen weltweit zunahmen.

Der auch dadurch entstandene Mangel an Spenderorganen bewirkte zwei Tendenzen in der Organspende und -transplantation:

- Durch eine Renaissance der Nieren-Lebendspende seit 1997 und der Etablierung der Leber-Lebendspende seit 2000, bei der der rechte Leberlappen eines Lebendspenders verpflanzt werden kann, sind - nicht nur in Deutschland - zusätzlich Patienten der Nieren- und Leberwarteliste erfolgreich transplantiert worden [22, 74].
- Durch eine Erweiterung der Akzeptanzkriterien bei der Organspende, die sowohl das Alter als auch bestehende Vor- und Begleiterkrankungen eines Spenders umfassen, hat sich vor allem die Anzahl transplantiert Organe, aber auch die der Spender in Deutschland erhöht [22].

Absolute Kontraindikationen bei der Organspende bilden heute neben der HIV-Infektion und dem nicht kurativ behandelten, metastasierenden Malignom nur noch aktive, disseminierte und invasive Infektionen durch Viren, Pilze, multiresistente Bakterien und Prionen. Aber auch in diesen Fällen – speziell bei Viruserkrankungen und Malignomen – ist eine

Organspende unter bestimmten Bedingungen möglich. Sie setzen jedoch eine spezielle virologische Diagnostik mit direktem DNA/RNA-Virus-Nachweis bzw. die Kenntnis der Malignomanamnese (pathologische Befunde, lückenloses Staging) beim Spender voraus, um Organe für Empfänger mit gleicher Anamnese oder unmittelbar lebensrettender Transplantationsindikation akzeptieren zu können.

Im Gegensatz zu den ersten Transplantationen parenchymatöser Organe verlief die erste Gewebetransplantation, bei der der Augenarzt ZIRM 1905 zur Deckung einer penetrierenden Augenverletzung eine Hornhaut verpflanzte, langfristig erfolgreich [58].

Dieser Transplantationserfolg ist der geringeren Immunkompetenz dieses wie auch anderer Gewebe zu zuschreiben: Da keine direkte Gewebedurchblutung besteht, ist es dem Empfängerimmunsystem nur erschwert möglich, das fremde Gewebe als solches zu erkennen und zu zerstören. Seine Sensibilisierung infolge von Blutgruppen- und/oder Gewebeinkompatibilität, die zeitlich begrenzt und/oder moderat verläuft, ist aber sowohl laborchemisch als auch an der Transplantatmorphologie und -funktion nachweisbar [66, 85].

Die Transplantation biologischer und speziell humaner Herzklappen hat in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts Einzug in die Herzchirurgie gehalten, nachdem erstmals humane Aortenklappen 1956 von MURRAY – noch im Tierexperiment – und 1962 von ROSS - als Notfalleingriff an Menschen - verpflanzt worden sind; gefolgt von der ersten Xenotransplantation durch BINET 1965 [6, 72, 81, 82].

Dem vorausgegangen waren Fortschritte in der Herzklappenchirurgie, an deren Anfang die Sprengung von Aorten- (TUFFIER, 1912) und Mitralklappenstenosen (CUTLER, 1926) standen. Dabei erfolgte die Lumenerweiterung entweder manuell-digital oder instrumentell mittels Valvulotom bzw. Dilatator [48, 71, 91].

Den Grundstein für die prothetische Behandlung der Herzklappeninsuffizienz legte 1953 HUFNAGEL mit der Konstruktion einer Kugel(käfig)klappenprothese (z. B. Starr-Edwards-Kugelventil). Sie wurde zur Unterstützung der insuffizienten Aortenklappe als "Zweitklappe" in die Aorta unterhalb des Abgangs der linken Arteria subclavia implantiert [50, 51]. Die Implantation in Aortenposition gelang HARKEN 1960 [43, 44]. Diese erfolgreiche Therapie der Herzklappeninsuffizienz, die zuvor für alle Erkrankten eine infauste Prognose bedeutete, bot aufgrund gravierender hämodynamischer, hämolytischer, thrombembolischer

und infektiöser Komplikationen anfangs noch ein Mortalitätsrisiko von 20%. Die ungünstigen transvalvulären Strömungsverhältnisse der ersten Prothesengeneration – Folge ihres konstruktionsbedingten Platzbedarfes – verbesserten sich mit der Entwicklung der Einzelkippsscheibenprothese (z.B. Björg-Shiley-Prothese) und später der Doppelkippsscheiben- oder (Tür)flügelprothese (z.B. St.Jude-Medical-Prothese). Die Verwendung biologisch verträglichen und mechanisch strapazierfähigen Materials halbierte die Mortalität [3, 11, 52]. Von der Verwendung biologischen Materials versprach man sich neben einer weiteren Senkung dieser Nebenwirkungen, eine natürliche transvalvuläre Blutströmung erreichen und das vom Patienten als lästig empfundene “Klick-Geräusch“ beseitigen zu können. Die Entdeckung von CARPENTIER und HANCOCK Ende der 70-er Jahre, dass die Konservierung tierischen Gewebes mit Glutaraldehyd sowohl ihre Lebensdauer verlängert, als auch ihre Antigenität reduziert, beflügelte die Entwicklung von Bioklappenprothesen. Sie bestanden aus Aortenklappen vom Schwein oder Kälberperikard und wurden zur Stabilisierung – modellabhängig - mit einem Kunststoffgerüst (Stent) verstärkt [14, 15, 53, 71, 103]. Ihre therapeutische Anwendung zeigte jedoch anfangs nur eine begrenzte Haltbarkeit, verglichen mit den künstlichen Prothesen. Ursache für die Degeneration des transplantierten biologischen Materials waren neben der immunologischen Reaktion eine konservierungsbedingte Gewebealteration und eine mechanische Klappenbelastung, die durch Kalzifizierung der Klappensegel, gefolgt von Einrissen, zu Perforationen führt. Aktuell besteht auch bei Bioprothesen und Homografts eine mittlere Haltbarkeit von mehr als 10 Jahren, die sowohl durch Perfektionierung der Konservierungs- und Operationstechniken als auch durch Stabilisierung von biologischen Herzklappen mittels Stents erreicht werden konnte [9, 21].

Die Vorteile humaner Herzklappengrafts sind ihre nahezu identischen hämodynamischen Eigenschaften, ihre geringe thrombembolische Komplikationsrate, ihre Endokarditisresistenz und ihre geringe Antigenität. Dementsprechend umfassen die Transplantationsindikationen zum einen die operative Korrektur (angeborener) komplexer Herz- und Herzklappenfehler und zum anderen den Ersatz sowohl von infizierten Klappenprothesen als auch von eigenen Klappen mit Endokardabszeß [21, 104]. Eine Aktivierung des Empfängerimmunsystems, deren Ausmaß sowohl vom Konservierungsverfahren, das die Vitalität der immunologisch potenten Endothelzellen beeinflusst, als auch von der Blutgruppen-

und Gewebeübereinstimmung abhängt, ist postoperativ passager nachweisbar. Die für eine kürzere Haltbarkeit bzw. Funktionsdauer – gegenüber künstlichen Prothesen – verantwortliche Gewebedegeneration wird als Abstoßungsreaktion interpretiert, da sie sich nur an isoliert transplantierten Herzklappen, nicht jedoch an den Herzklappen transplantierten Herzen manifestiert [75, 90]. Da eine abstoßungsbedingte Funktionseinschränkung transplantierten Herzklappen erst nach Jahren auftreten kann, ist eine immunsuppressive Therapie angesichts ihrer Nebenwirkungen nicht indiziert.

Für die Herstellung von Klappengrafts werden überwiegend Aorten- und Pulmonalarterienklappen verwendet, mit denen auch die anderen Klappen ersetzt werden können. Die Entnahme, Konservierung und Transplantation von Mitral- und Trikuspidalklappengrafts ist wegen ihrer Halteapparate, die Papillarmuskel und Corda tendinea einschließen können, komplizierter. Bei der Transplantation ist wegen dieser anatomischen Besonderheiten und der gewählten Anastomosentechnik verstärkt mit Abstoßungsreaktionen zu rechnen, deretwegen eine HLA-Übereinstimmung berücksichtigt und u. U. eine Immunsuppression gewählt wird. Gleichzeitig erlaubt ihr typischer Halteapparat aber auch die Wiederherstellung einzelner Segel bzw. Segelteile. Auf die Herstellung dieser Klappengrafts haben sich deshalb einzelne Zentren spezialisiert [75, 80, 105].

Die Klappenallografts stammen entweder von Organspendern, deren Herzen zur Organtransplantation aus meist medizinischen Gründen abgelehnt werden mussten, oder von Herzempfängern, deren (kranke) Herzen für eine Homograftspende geeignet sein können. Die Herzklappenspende bei Herz-Kreislauf-Toten, die in Deutschland (noch) keine nennenswerte Rolle spielt, wird international nur von großen Klappenbanken in den Niederlanden, Großbritannien, Nordamerika und Australien, die über eine Entnahmelogistik von maximal 48 Stunden verfügen, praktiziert [66, 85].

Herzklappenbanken auf allen Kontinenten, deren Anzahl PARKER mit 68 beziffert, untersuchten mehrheitlich die Aorten- und Pulmonalarterienklappen von 50 bis 250 Herzen pro Jahr bzgl. ihrer Eignung als Klappengrafts. In Frankreich und Spanien werden auch Mitralklappen gebankt. Für die Spenderauswahl gelten die Standards der internationalen Gewebekbankvereinigungen, nach denen ein Spenderalter von mehr als 60 Lebensjahren, eine Malignomkrankung, eine HIV- sowie eine Hepatitis B- und C-Infektion Kontraindikationen sind. Nationale Unterschiede, die Gesetzescharakter tragen können, betreffen eine diffe-

renzierte Infektionsdiagnostik mit zusätzlicher HTLV- und Tuberkulosestestung sowie die Akzeptanz von Hirntumoren und eines höheren Lebensalters [75, 102].

Bis zur Verabschiedung des Gesetzes über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz) am 24.05.2007 legte das Transplantationsgesetz, das die Organentnahme, -vergabe und –transplantation in Deutschland regelt, auch die Voraussetzungen einer Gewebespende – die Todesfeststellung und die Entnahmeerlaubnis – fest. Für die Herstellung von Gewebetransplantaten und –präparaten galten die Qualitätsstandards des Transplantations- und des Arzneimittelgesetzes. Obwohl für die Gewebedistribution keine gesetzliche Regelung getroffen worden ist, empfiehlt der Gesetzgeber den Fachverbänden eine freiwillig einheitliche Vergabe [35, 36].

Der Bedarf an Gewebegrfts zur Patientenversorgung in Deutschland, über den derzeit noch keine verlässlichen Angaben existieren, wird mit jährlich 8.000 Corneae, 800 Klappengrafts und 500 Gefäßpräparaten beziffert [23].

Zur Herstellung der benötigten Aorten- und Pulmonalarteriengrafts verfügten einige deutsche Transplantationszentren für thorakale Organe von Anbeginn an über Banken für Klappen- und andere kardiovaskuläre Gewebegrfts; zuerst für die eigene Patientenbehandlung. Die Etablierung der Gewebeentnahme als festen Bestandteil einer Organspende und moderner Konservierungstechniken, die zur Bildung von Gewebereservoirs führte, förderten die überregionale Patientenversorgung durch Kooperation der Banken untereinander. Am bekanntesten sind die Bio Implant Services (BIS), die ähnlich der Eurotransplant-Foundation (ET) mitteleuropäische Patientenwartelisten für Aorten- und Pulmonalarterienklappen führen, und die gemeinnützige Gesellschaft für Gewebetransplantation (DSO-G), Tochter der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO). Im Jahre 2006 sind in beiden Verbänden 402 aus Deutschland stammende Klappengrafts prozessiert und zur Allokation freigegeben worden, mit denen der jährlich geschätzte Klappenbedarf zur Hälfte – rechnerisch – hätte gedeckt werden können [7, 23]. Für die andere Hälfte stehen Grafts aus dem Klappenreservoir weiterer deutscher Banken und der Vorjahre sowie internationaler Quellen zur Verfügung. Ein “echter“, zuweilen Wartezeiten verursachender Mangel ist (nur) als Missverhältnis von Angebot und Nachfrage – bezogen auf den Graftdurchmesser von Pulmonalarterienklappengrafts – verbürgt (Abb.37, S.86) [7].