

Xenotransplantations- forschung – Frankensteins Erbe?

G. Stüssi, J. D. Seebach

Einleitung

Vor beinahe 200 Jahren schrieb die junge Engländerin Mary Shelley am Ufer des Genfersees einen Roman, der unsere Gesellschaft bis zum heutigen Tage in zahlreichen Filmen und Artikeln beschäftigt hat. Dieser Roman, Frankenstein, war als Gruselgeschichte zur Erheiterung des literarischen Kreises um Lord Byron gedacht, wurde aber seit seiner Veröffentlichung zu einem Sinnbild der menschlichen Hybris, dem Streben des Menschen, Gott ähnlich zu sein. Victor Frankenstein, ein junger Schweizer Wissenschaftler, ist während seiner Studienjahre von Physiologie und Anatomie besessen, da er mit diesem Wissen Schöpfer eines neuen, aus Leichenteilen zusammengesetzten Menschen zu werden hofft. Ohne Rücksicht auf potentielle Gefahren arbeitet er an seinem Meisterwerk. Im Moment der Fertigstellung aber, als das Monster plötzlich lebendig wird und nicht mehr bloss eine wissenschaftliche Idee darstellt, merkt Frankenstein, dass er zu weit gegangen ist. Durch seine Hässlichkeit bleibt das Monster von der Gesellschaft ausgeschlossen und bittet Frankenstein deshalb, ihm eine Gefährtin zu erschaffen. Aus Angst, dadurch den Grundstein einer neuen, schrecklichen Spezies zu legen, verweigert er ihm diesen Wunsch. Das Monster rächt sich an seinem Erschaffer und löscht dessen gesamte Familie aus. Frankenstein realisiert, dass die einzige Möglichkeit, seiner Kreatur wieder Herr zu werden, deren Vernichtung ist. Er verfolgt das Monster über alle Kontinente, bis er am Ende am Nordpol vor Erschöpfung stirbt und das Monster sich in die Einsamkeit zurückzieht [1].

Was aber hat diese Geschichte mit moderner Forschung und im speziellen mit der Xenotransplantation zu tun? Einerseits widerspiegeln sich darin Ängste und Befürchtungen der Bevölkerung gegenüber den oftmals unverständlichen Techniken und Über-

legungen der Forschung, andererseits werden bei der Lektüre die gleichen Fragen aufgeworfen, die auch in der Forschung und eventuellen klinischen Anwendung der Transplantation von tierischen Organen in den Menschen auftreten und denen sich Victor Frankenstein früher hätte stellen müssen. Gefährden wir durch unser Handeln das Leben oder die Gesundheit von unbeteiligten Menschen? Ist die Erforschung der Xenotransplantation relevant? Müssen wir uns selbst Einschränkungen auferlegen? All diese Fragen, seien sie ethischer oder wissenschaftlicher Natur, müssen unbedingt diskutiert werden. Dabei ist es Aufgabe aller Wissenschaftler, die in diesem Bereich arbeiten, mit Kollegen darüber zu reden und vor allem auch die Bevölkerung über Sinn und Zweck sowie den Stand der Xenotransplantationsforschung zu informieren. Dieser Artikel soll einen Beitrag dazu leisten, auch wenn er in keiner Weise Antworten auf alle Fragen geben kann.

Die Aktualität der Diskussion um die Xenotransplantation wird durch die zurzeit stattfindenden gesetzgeberischen Aktivitäten verdeutlicht, nämlich die kürzlich vorgenommene Änderung des Bundesbeschlusses und der entsprechenden Verordnungen über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten [2], sowie die bevorstehende Einführung eines eidgenössischen Transplantationsgesetzes [3], welches weltweit erstmalig Artikel zur Xenotransplantation enthält. Auch in der Schweizerischen Ärztezeitung wurden nach einer Stellungnahme der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zur Xenotransplantation, welche inzwischen in einer revidierten Fassung vorliegt [4, 5], teils sehr optimistische [6], teils sehr kritische [7] Meinungsäußerungen zu diesem Thema veröffentlicht. Als Mitglieder einer Forschungsgruppe am Universitätsspital Zürich, die sich mit den immunologischen Grundlagen der Xenotransplantation befasst, möchten wir aus unserem Blickwinkel Stellung beziehen.

Die Probleme der Xenotransplantation spielen sich auf zwei verschiedenen, jedoch nicht voneinander unabhängigen Ebenen ab. Aus diesem Grunde ist der Artikel im folgenden in medizinische und gesellschaftliche Gesichtspunkte unterteilt, wobei in einem letzten, zusammenfassenden Abschnitt der Versuch einer Synthese unternommen werden soll.

Medizinische Gesichtspunkte

Der weltweite Mangel an Spenderorganen führt zum Tod von Patienten, denen durch eine Organtransplantation hätte geholfen werden können. Für diese unerfreuliche Situation gilt die Xenotransplantation als eine mögliche Lösung. Um einen erfolgreichen Einsatz xenogener Organe oder Zellen – neben alternativen Ansätzen wie dem Einsatz artifizierlicher Organe oder neuerdings von Stammzelltechnologien – zu ermöglichen, wurden in den letzten 10 Jahren grosse Anstrengungen unternommen. Im Falle eines Erfolges der Xenotransplantation könnten die Wartezei-

Korrespondenz:

Dr. med. Jörg D. Seebach
Universitätsspital Zürich
Departement für Innere Medizin
Transplantationslabor, Medizinische Klinik A
Rämistrasse 100, C HOER 31
CH-8091 Zürich
E-mail: klinseeb@usz.unizh.ch



ten und das damit verbundene Mortalitätsrisiko für Transplantationskandidaten vermindert und die Operationen elektiv durchgeführt werden. Bereits mit dem temporären Einsatz eines xenogenen Organes, sei es als Transplantat oder zur Ex-vivo-Perfusion, könnte die Zeit überbrückt werden, bis ein passendes menschliches Organ zur Verfügung steht oder sich das erkrankte menschliche Organ erholt hat, was vor allem beim akuten Leberversagen möglich ist. Im optimalen Falle könnte mittels neuer Verfahren prätransplantär gezielt eine Toleranz des menschlichen Empfängers gegen die Organe des Spendertiers induziert werden. Dann könnte allenfalls auf die bei Allotransplantaten notwendige unspezifische Immunsuppression mit den bekannten Folgen der erhöhten Inzidenz von Infekten und Malignomen verzichtet werden. Sollte dies gelingen, auch wenn es utopisch erscheint, wären Xenotransplantate den heute gebräuchlichen Allotransplantaten sogar überlegen. Schliesslich setzt man grosse Hoffnungen in die Verwendung von zellulären Xenotransplantaten zur Behandlung von häufigen Krankheiten wie z.B. Diabetes oder Parkinson. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Xenotransplantation für den Menschen von grossem Nutzen sein könnte, sie ist jedoch wie jede experimentelle Therapie auch mit einer ganzen Reihe von Risiken und Problemen behaftet. Diese sollen in der Folge kurz diskutiert werden.

Das grösste Problem bei vaskularisierten Xenotransplantationen liegt bei den stark ausgeprägten immunologischen Abstoßungsreaktionen, die nicht allein mit einer unspezifischen Immunsuppression behandelt werden können [8]. Trotz grosser Fortschritte in der Überwindung der hyperakuten Abstoßung, welche durch präformierte Antikörper gegen porcines Gewebe zustande kommt, tritt in einer zweiten Phase eine akute vaskuläre Abstoßung auf. Die Mechanismen, die zu dieser Abstoßung führen, sind zurzeit Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten. Sie werden aber noch nicht vollständig verstanden, weshalb es bis heute auch nur teilweise möglich ist, sie zu verhindern. Weitgehend unerforscht sind zudem chronische Abstoßungsreaktionen.

Zur Überwindung der genannten immunologischen Probleme werden in der aktuellen Forschung verschiedene Ansätze verfolgt, wie beispielsweise die Produktion transgener Schweine [9], das Klonieren von gentechnologisch veränderten Schweinen [10, 11] oder die Erzeugung eines gemischten hämatopoetischen Chimärismus zur Toleranzinduktion durch prätransplantäre Verabreichung von Spenderknochenmark [12]. Im folgenden sollen einige der zurzeit angewendeten Verfahren erläutert werden, die detaillierte Beschreibung aller Strategien würde jedoch den Rahmen dieses Artikels sprengen. Im Gegensatz zu der Situation in der Allotransplantation besteht bei der Xenotransplantation grundsätzlich der Vorteil, dass die Spenderorgane hinsichtlich bestimmter Eigenschaften genetisch verändert werden können. Bei Mäusen ist es seit längerer Zeit möglich, Gene zusätzlich zum normalen Genom einzuführen (transgene Mäuse) oder gezielt zu inaktivieren (Knock-out-Mäuse). Das Prinzip der Produktion transgener Tiere beruht auf einer Mikroinjektion von genetischem Material in eine befruchtete Eizelle. Dabei wird mit einer sehr feinen Nadel das gewünschte Transgen in einen der beiden Pronuclei der Eizelle injiziert. Die genetisch veränderten Zellen werden einige Tage im Reagenzglas kultiviert und danach in ein Muttertier implantiert. Seit einiger Zeit wird dieses Verfahren auch erfolgreich bei Schweinen angewendet, wodurch der Xenotransplantation eine Fülle neuer Möglichkeiten eröffnet wurde. So konnte beispielsweise die hyperakute Abstoßung, bei der die Aktivierung des Komplementsystems eine wichtige Rolle spielt, durch Überexpression von menschlichen komplementregulierenden Faktoren auf porcinen Endothelzellen verhindert werden [13]. Weitere transgene Ansätze zielen darauf ab, bestimmte Zuckermoleküle zu verändern, die für die hyperakute Abstoßung verantwortlich sind, oder die Aktivierung von porcinen Endothelzellen zu modulieren. Da im weiteren natürlichen Killerzellen (NK) bei der zellulären Abstoßung von Xenotransplantaten eine wichtige Rolle zu spielen scheinen [14], wird zusätzlich die Expression von menschlichen MHC-Klasse-I-Molekülen zur Inaktivierung von NK-Zellen sowie die Expression von humanem Fas-Liganden zur Induktion von Apoptose in aktivierten T- und NK-Zellen untersucht [15–17]. In Zukunft werden somit eine ganze Reihe transge-

ner Schweine zur Verfügung stehen, die miteinander gekreuzt werden können, um mehrfach transgene Tiere zu erhalten. Es ist bis heute jedoch nicht klar, wie viele verschiedene Transgene in ein Tier gebracht werden können. Sicher ist aber, dass sich bei über 100 000 Genen eines Genoms nur eine äusserst begrenzte Anzahl einführen oder inaktivieren lassen wird.

Ein wichtiger Nachteil dieser Technik besteht darin, dass nur zusätzliche Gene in das Genom eines Tieres eingeführt werden können. Zur Inaktivierung eines Gens («knock-out») bedarf es der in neuester Zeit entwickelten Kerntransfertechnologie. Im Gegensatz zu der oben erwähnten Technik wird dabei das gesamte genetische Material einer Körperzelle in eine Eizelle hineingebracht, deren Zellkern zuvor entfernt worden ist. Dadurch erhält die Eizelle die genetische Identität der Spenderzelle. Diese Technik wurde erstmals bei Dolly erfolgreich angewendet, einem klonierten Schaf, das 1997 hergestellt worden ist und für viel Aufsehen in der Presse sorgte [18]. Mittlerweile wurde dieses Verfahren auch erfolgreich in Schweinen angewendet. Die Körperzellen können vorher *in vitro* gezielt durch homologe Rekombination genetisch verändert werden. Theoretisch ist es durch die Kerntransfertechnologie auch möglich, genetisches Material in pluripotente Stammzellen anstelle von Oozyten einzuführen, die dann zum Beispiel für zelluläre Xenotransplantate zur Verfügung stünden. Gelänge dies, müssten die Zellen nicht mehr in ein Muttertier hineingebracht, sondern könnten direkt *in vitro* gezüchtet werden.

Beide oben genannten Technologien zielen darauf ab, das Spenderorgan den Bedürfnissen des Empfängers anzupassen. Die umgekehrte Strategie wird bei der prätransplantären Verabreichung von Spenderknochenmark verfolgt. Durch den dabei entstehenden hämatopoietischen Chimarismus werden Spenderantigene im Thymus des Empfängers präsentiert und es entwickelt sich eine zentrale Toleranz gegenüber dem Spender. Das Empfängerimmunsystem hat also gelernt, die Antigene des Spenders als eigen zu akzeptieren. Im Idealfalle könnte dann vollständig auf eine Immunsuppression verzichtet werden. Vor der Verabreichung des Spenderknochenmarks muss allerdings eine relativ toxische Konditionierung des Patienten durchgeführt werden, die sicher nicht allen Patienten zugemutet werden kann und die auch nicht bei allen Krankheiten zu rechtfertigen sein wird. Ein weiterer Ansatz zur Induktion einer immunologischen Toleranz ist die Blockade der Kostimulation von Lymphozyten. T-Zellen brauchen nebst einer Stimulation durch ein Antigen gleichzeitig eine Kostimulation durch bestimmte Oberflächenmoleküle auf der antigenpräsentierenden Zelle. Fehlt dieses kostimulatorische Signal, werden T-Zellen abgeschaltet und werden inaktiv gegenüber dem präsentierten Antigen [19]. So könnten gezielt die gegen das Transplantat gerichteten T-Zellen inaktiviert werden, während T-Zellen anderer Spezifität nicht beeinträchtigt würden. Nur am Rande erwähnt sei hier eine weitere Technik, die vor allem bei zellulären Xenotransplantaten zur

Anwendung kommt und auch schon beachtliche Erfolge gezeigt hat. Xenogenes Gewebe kann auch in eine Kapsel aus immunologisch inertem Material gepackt und dadurch vor dem Immunsystem geschützt werden. Die Kapsel verhindert zwar das Eindringen von Zellen, stellt aber für die Diffusion von Molekülen keine Barriere dar. Diese Therapie könnte beispielsweise bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson oder multipler Sklerose oder Diabetes mellitus zur Anwendung kommen [20].

Voraussichtlich wird keine dieser Techniken für sich alleine zu einer Lösung führen. Dies kann nur durch eine Kombination von verschiedenen Ansätzen erreicht werden. Die Bedeutung der einzelnen Ansätze in Kombination ist dabei noch weitgehend unbekannt und bis zur genauen Entschlüsselung bedarf es sicherlich noch einiger Jahre intensiver Arbeit. Vorher lassen sich klinische Versuche mit xenogenen Organen nicht rechtfertigen.

Das Infektionsrisiko im Zusammenhang mit Xenotransplantaten wurde in den letzten Jahren zu einem dominanten Diskussionsthema [21, 22]. Das posttransplantäre Infektionsrisiko bei Alлотransplantationen ist bekanntermassen durch die nötige Verabreichung von Immunsuppressiva erhöht. Zusätzlich kann es bei Organempfängern zur Einschleppung von Infektionserregern durch das transplantierte Organ kommen. Dieses Risiko wird auch im Falle der Xenotransplantation sehr ernst genommen und ist Gegenstand vieler wissenschaftlicher Arbeiten und Konferenzen. Es kann dadurch minimiert werden, dass die Tiere in einer keimfreien Umgebung aufgezogen und vor der Transplantation einer intensiven Suche nach pathogenen Organismen unterzogen werden, vollkommen ausschliessen lässt sich das Infektionsrisiko jedoch nicht. Obwohl zum Beispiel bei Schweinen keine durch infektiöse Retroviren verursachte Erkrankungen bekannt sind, finden sich im porzinen Genom retrovirale Sequenzen, die von einer Generation auf die nächste übertragen werden und sich *in vitro* auch auf humane Zelllinien übertragen lassen [23]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 160 Patienten, die mit porzinen Zellen oder Geweben in Kontakt gekommen sind, fanden sich jedoch keinerlei Hinweise auf eine Pathogenität dieser endogenen Retroviren [24]. Zusammenfassend lässt sich deshalb sagen, dass eine Infektionsgefahr zwar nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, das Risiko jedoch möglicherweise eher überschätzt worden ist. Selbstverständlich muss die Infektionsproblematik weiter untersucht und insbesondere an der Entwicklung von Testverfahren zum Nachweis möglicher pathogener Erreger gearbeitet werden [25].

Schliesslich ist die physiologische Kompatibilität zwischen Spenderorgan und Empfänger eine weitere Unbekannte auf dem Weg zu klinischen Versuchen mit Xenotransplantaten [8]. Obwohl in Tierversuchen die Funktionstüchtigkeit von Schweinenieren und -herzen in Primaten zumindest über einen Zeitraum von bis zu drei Monaten bestätigt werden konnte [13], ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht sicher, ob porcine Organe im menschlichen Organismus über längere

Zeit funktionieren werden oder ob molekulare und physiologische Inkompatibilitäten dies verunmöglichen. Seit längerer Zeit ist bekannt, dass Schweineinsulin den Blutzuckerspiegel im Menschen regulieren kann. Porzines Erythropoietin hingegen scheint in Primaten nicht wirksam zu sein und muss demzufolge substituiert werden. Es bleibt die Erkenntnis, dass jeder einzelne metabolische oder hormonelle Kreislauf auf seine Kompatibilität untersucht werden muss, was besonders im Falle der Leber zu Schwierigkeiten führen könnte, da dieses Organ an einer Vielzahl solcher Prozesse beteiligt ist.

Gesellschaftliche Gesichtspunkte

Eine Diskussion gesellschaftlicher und ethischer Fragen ist in der Transplantationsmedizin besonders vonnöten, da dabei neuartige Konzepte zur Anwendung kommen, die die bisherigen Grenzen therapeutischer Interventionen in Frage stellen. Dies ist bereits in der Allotransplantation der Fall, spitzt sich jedoch in der Xenotransplantation um ein Vielfaches zu. Die Fragen, die sich dabei stellen, können nicht von Medizinern alleine, sondern nur im interdisziplinären Austausch mit anderen Experten aus Ethik, Religionswissenschaft, Jurisprudenz und Politik beantwortet werden [19].

Auch muss ermittelt werden, wie die Bevölkerung momentan zur Xenotransplantation steht. Dies geschieht in der Schweiz zum Beispiel durch ein Publikforum, bei dem interessierte Bürger einem Expertengremium Fragen stellen können. Diese Diskussion kann auch im Internet verfolgt werden [26]. Verschiedene Studien aus Schweden und den USA haben gezeigt, dass die Akzeptanz in der Bevölkerung zwischen 50% und 70% liegt [27, 28]. Wie nicht anders zu erwarten, erhöht sich diese noch zusätzlich bei Patienten, die eine Organtransplantation benötigen. In Anbetracht der Hindernisse, die es noch zu überwinden gilt, bevor klinische Versuche gewagt werden können, ist dies eine erstaunlich hohe Zahl und widerspiegelt ein – mit aller Vorsicht zu beurteilendes – Einverständnis der Bevölkerung zur Xenotransplantation. Einige Patienten betonen sogar, dass sie die Transplantation eines xenogenen Organes bevorzugen würden, da diese nicht mit Schuldgefühlen dem Organspender gegenüber verbunden sei. Wichtig ist auch zu erwähnen, dass die Wahl zu einer Xenotransplantation – wie es auch in der Allotransplantation Brauch ist – immer auf freiwilliger Basis geschehen muss, dass also kein Patient gegen seinen Willen zu einer Transplantation gezwungen werden kann.

Ferner stehen die Vertreter der grossen Weltreligionen der Transplantation über die Speziesgrenze prinzipiell befürwortend gegenüber. So äusserte sich Papst Johannes Paul II. anlässlich des im August dieses Jahres in Rom abgehaltenen Kongresses der Internationalen Transplantationsgesellschaft, wie 1956 auch schon sein Vorgänger Pius XII., eindeutig positiv zur Xenotransplantation. Dies steht in einem

klaren Gegensatz zu der von P. Ryser [7] geäusserten Ansicht, dass sich die Xenotransplantation nicht mit einem christlich-humanistischen Weltbild vereinbaren lasse. Mit dem von ihm vorgebrachten Vorwurf des Machbarkeitswahns, der reparativen Lebensrettung und der mangelnden Anerkennung der Endlichkeit unseres Daseins durch die Medizin wird der therapeutisch-interventionelle Aspekt der ärztlichen Tätigkeit an sich in Frage gestellt. Wir sind jedoch der Überzeugung, dass eine Transplantation, gleichwohl sie selbstverständlich eine Lebensverlängerung zum Ziele hat, nicht mit einer prinzipiellen Negierung der Endlichkeit menschlicher Existenz gleichgesetzt werden kann.

Eine weitere Frage besteht darin, ob die Xenotransplantation angesichts der Risiken für das Individuum, aber auch für die ganze Gesellschaft, überhaupt verantwortbar sei [19]. Diese Frage lässt sich nicht abschliessend beantworten, da sich Erfahrungen aus Tiermodellen zum Beispiel bezüglich der Infektionsgefahr nur beschränkt auf den Menschen übertragen lassen. Wir werden in Zukunft deshalb nicht ohne klinische Versuche auskommen, um endgültige Aussagen über die Gefahren machen zu können. Solche Versuche müssen selbstverständlich einer Bewilligungspflicht unterliegen und dürfen nur unter strengster Kontrolle durchgeführt werden. Das bedeutet eine genaue prä- und posttransplantäre Untersuchung des Empfängers, dessen Einverständnis, sich bis zum Tode regelmässigen medizinischen Kontrollen zu unterziehen, und zusätzlich die schriftliche Zustimmung, dass eine Obduktion nach dem Tode durchgeführt werden darf. Dennoch ist es illusorisch zu glauben, dass sich eine Nachbetreuung zu hundert Prozent sicherstellen lässt. Es wird immer Patienten geben, die den Nachkontrollen fernbleiben, weshalb auch klar gesagt werden muss, dass die Verantwortung dafür juristisch nicht auf der Seite des Arztes liegen darf. Ebenso wenig ist es realistisch, Untersuchungen aller nahestehenden Personen eines Transplantatempfängers und deren schriftliches Einverständnis zur Xenotransplantation zu verlangen. Hingegen ist es aber zu begrüessen, dass die nächste Umgebung des Patienten genau über die Risiken und Anforderungen im Zusammenhang mit der Xenotransplantation aufgeklärt wird. Ausserdem sollten alle Patienten, die ein Xenotransplantat erhalten, in einer zentralen Datenbank registriert werden, die, unter Einhaltung des Datenschutzes, mit der Erfahrung anderer Länder verglichen werden kann. Zu diesem Zwecke müssen gemeinsame Kriterien ausgearbeitet werden, damit Daten zwischen verschiedenen Zentren und Ländern auch vergleichbar sein werden. Diesen Umständen wurde in der endgültigen Stellungnahme der SAMW zur Xenotransplantation und der Transplantationsgesetzgebung umfassend Rechnung getragen.

Neben diesen Aspekten aus den Bereichen der Humanethik und der Gesetzgebung führt die Erforschung der Xenotransplantation zu einem weiteren Bereich ethischer Probleme, da auch tierethische Aspekte in Betracht gezogen werden müssen [19].

Diese behandeln die Stellung des Tieres und die Frage, inwieweit der Mensch Tiere zu seinen Zwecken instrumentalisieren und ihnen Leid zufügen darf. Das Tierschutzgesetz der Schweiz räumt dem Tier eine natürliche Würde ein. Dieser Begriff ist äusserst schwierig zu interpretieren, heisst aber in einer praktischen Auslegung, dass der Mensch Tiere nicht einfach zu seinem Vergnügen töten darf, sondern dass eine Notwendigkeit zu dieser Handlung im Sinne einer Güterabwägung vorhanden sein muss. Diese Auffassung wird vom sogenannten gemässigten Anthropozentrismus vertreten, der besagt, dass vitale Interessen des Menschen als wichtiger zu werten sind als vitale Interessen des Tieres. Nicht vitale Interessen, wie beispielsweise die Herstellung von Pelzmänteln, dürfen aber nicht zur Tötung eines Tieres führen. Es gilt in diesem Zusammenhang auch zu bemerken, dass die Anzahl der Tiere, die zur Erforschung der Xenotransplantation geopfert werden, in keiner Relation zu der Anzahl steht, die jeden Tag für unseren Fleischkonsum getötet wird. Das ist kein ethisches Argument, d. h., unser Fleischkonsum alleine kann nicht zur Rechtfertigung der Xenotransplantation dienen, wohl aber einer Relativierung des Verbrauchs an Tieren. Viel wichtiger ist aber, dass die völlige Sistierung der Xenotransplantationsforschung zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu rechtfertigen wäre, da wir auch eine Verpflichtung haben, mögliche Therapien zu erforschen, um uns nicht dem Vorwurf der unterlassenen Hilfeleistung auszusetzen.

Zusammenfassung

Um nicht Gefahr zu laufen, mit Victor Frankenstein verglichen zu werden, ist es unsere Pflicht als Ärzte und Forscher, uns während des gesamten Prozesses der Entwicklung und eventuellen klinischen Anwendung der Xenotransplantation immer wieder die fundamentalen ethisch-moralischen Fragen zu stellen und den Stand der Forschung gegenüber dem Staat und der Bevölkerung transparent zu machen. Transparenz ist notwendig, damit auch in Zukunft ein Klima kreativer Freiheit vorherrschen kann, in dem die Forschung eine Chance erhält, solche Fragen zu untersuchen. In diesem Zusammenhang halten wir es für kontraproduktiv, Verbote auszusprechen. Viel eher bedarf es regulativer Massnahmen, um die Gefahr eines Missbrauches einzudämmen, ganz im Sinne der von der SAMW ausgearbeiteten Richtlinien. Da im Gegensatz zu menschlichen Spenderorganen bei Xenotransplantaten aufgrund der hohen

Investitionskosten kommerzielle Interessen von seiten der Industrie vorliegen, ist es zu befürworten, dass die Forschung auch in Zukunft zumindest zu einem Teil durch öffentliche Gelder finanziert wird. Nur so lässt sich die notwendige Unabhängigkeit zur Beurteilung der Möglichkeiten und Grenzen der Xenotransplantation gewährleisten.

Ethische Gesichtspunkte basieren zu einem beträchtlichen Teil auf der potentiellen Machbarkeit der Xenotransplantation und müssen deshalb immer wieder aufs neue geprüft werden. Ebenso sehr muss der Stand der Forschung nach alternativen Methoden berücksichtigt werden. Sollte sich eine dieser Techniken in der Klinik erfolgreich durchsetzen, wäre die Erforschung der Xenotransplantation sicher nicht mehr gerechtfertigt. Bis anhin haben aber vorgebrachte Alternativen zur Xenotransplantation, nämlich die Ermutigung der Bevölkerung zur vermehrten Organspende, die Entwicklung von künstlichen Organen und die Prävention der zum Organversagen führenden Erkrankungen trotz intensiver Bemühungen den herrschenden Organmangel nicht beheben können. Die häufig angeführten künstlichen Organe und neuerdings die Stammzelltherapie sind immer noch weit von einer klinischen Anwendbarkeit entfernt. Die vermehrte Aufforderung zu Lebendspenden kann Druck auf die Spender ausüben, was eine Abweichung der bisher gültigen Regeln bedeutet, dass eine Spende aus freiem Antrieb geschehen soll.

Wir haben versucht, auf verschiedene Aspekte und Probleme der Xenotransplantation einzugehen. Es ist klar, dass es zum jetzigen Zeitpunkt mehr Fragen als Antworten gibt. Bei all diesen Fragen sollte aber das grosse Potential, das die Anwendung xenogener Organe und Zellen mit sich bringen kann, nicht aus den Augen verloren werden, auch wenn es sich nicht innerhalb der nächsten paar Jahre realisieren lässt. Die Xenotransplantationsforschung und die dazu benötigten Tiere sind solange gerechtfertigt, als berechtigte Hoffnung besteht, dass Xenotransplantationen dereinst tatsächlich durchführbar sein werden und keine praktikablen Alternativen zur Verfügung stehen. Die Möglichkeit, eine Therapie für eine Gruppe todkranker Menschen zu entwickeln, sollte uns Ansporn genug sein, auch wenn wir dabei mit einer gewissen Ambivalenz in unseren Gefühlen hinsichtlich der Xenotransplantation leben müssen.

Unterstützung: Jörg D. Seebach ist Empfänger eines SCORE-Stipendiums des Schweizerischen Nationalfonds, Georg Stüssi Empfänger eines Stipendiums der Heuberg-Stiftung.

Literatur

- 1 Shelley M. Frankenstein oder Der moderne Prometheus. Frankfurt am Main: Insel Verlag; 1988.
- 2 Bundesamt für Gesundheit. Bundesbeschluss vom 22. März 1996 und die Verordnung vom 26. Juni 1996 über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten (Blut-Kontrollverordnung) sowie die Änderung des Bundesbeschlusses über die Kontrolle von Blut, Blutprodukten und Transplantaten vom 8. Oktober 1999.
- 3 Bundesamt für Gesundheit. Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz). Siehe dazu folgende Webseite: <http://www.admin.ch/bag/transpla/gesetz/d/index.htm>
- 4 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Medizinisch-ethische Grundsätze zur Xenotransplantation. Schweiz Ärztezeitung 1999;80:1896-1903.
- 5 Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Medizinisch-ethische Grundsätze zur Xenotransplantation. Schweiz Ärztezeitung 2000;81:1717-30.
- 6 Bühler L, Sachs DH. Xénotransplantation, entre rêve et réalité. Bull Med Suisses 2000;81:747-50.
- 7 Ryser P. Meinungsäusserung zu den medizinisch-ethischen Grundsätzen zur Xenotransplantation. Schweiz Ärztezeitung 2000;81:339-46.
- 8 Auchincloss HJ, Sachs DH. Xenogeneic transplantation. Annu Rev Immunol 1998;16:433-70.
- 9 Cozzi E, White DJ. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. Nat Med 1995;1:964-66.
- 10 Onishi A, Iwamoto M, Akita T, Mikawa S, Takeda K, Awata T, et al. Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei. Science 2000;289:1188-90.
- 11 Polejaeva IA, Chen SH, Vaught TD, Page RL, Mullins J, Ball S, et al. Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. Nature 2000;407:86-90.
- 12 Wekerle T, Sykes M. Mixed chimerism as an approach for the induction of transplantation tolerance. Transplantation 1999;68:459-67.
- 13 Cozzi E, Bhatti F, Schmoeckel M, Chavez G, Smith KG, Zaidi A, et al. Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts. Transplantation 2000;70:15-21.
- 14 Seebach JD, Waneck GL. Natural killer cells in xenotransplantation. Xenotransplantation 1997;4:201-11.
- 15 Forte P, Matter-Reissmann UB, Strasser M, Schneider MK, Seebach JD. Porcine aortic endothelial cells transfected with HLA-G are partially protected from xenogeneic human NK cytotoxicity. Hum Immunol 2000;in press.
- 16 Seebach JD, Comrack C, Germana S, LeGuern C, Sachs DH, DerSimonian H. HLA-Cw3 expression on porcine endothelial cells protects against xenogeneic cytotoxicity mediated by a subset of human NK cells. J Immunol 1997;159:3655-61.
- 17 Seebach JD, Sonntag KC, Reissmann UB, Gilli UO, LeGuern C, Sachs DH. Protection of Porcine Endothelial Cells From Human NK Cell-mediated Rejection by FasL? 18th International Congress of the Transplantation Society, Rome, Italy, 2000.
- 18 Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 1997;385:810-3.
- 19 Seebach JD, Candinas D, Largiadèr F. Potential und Risiken der Xenotransplantation. Was Experten dazu meinen. Murten: Luce Verlag; 2000.
- 20 Peduto G, Rinsch C, Schneider BL, Rolland E, Aebischer P. Long-term host unresponsiveness to encapsulated xenogeneic myoblasts after transient immunosuppression. Transplantation 2000;70:78-85.
- 21 Weiss RA. Xenografts and retroviruses. Science 1999;285:1221-2.
- 22 Weiss RA, Magre S, Takeuchi Y. Infection hazards of xenotransplantation. J Infect 2000;40:21-5.
- 23 Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. Nature Med 1997;3:282-6.
- 24 Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM, et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. Science 1999;285:1236-41.
- 25 Fishman JA. Infection in xenotransplantation. Br Med J 2000;321:717-8.
- 26 Schweiz. Wissenschafts- und Technologierat. Publiforum-Bürger melden sich zu Wort. Siehe dazu folgende Webseite: <http://www.admin.ch/bag/transpla/publifo/d/index.htm>
- 27 Cosimi AB. Public perception of Xenotransplantation. 18th International Congress of the Transplantation Society, Rome, Italy, 2000.
- 28 Hagelin J, Carlsson HE, Hau J. Students' acceptance of clinical xenotransplantation. Clin Transplant 2000;14:252-6.