

S. Hagl

## Herztransplantation in Deutschland: Vom Experiment zur Routine

Als Zeitzeuge, der praktisch vom ersten Tage an die Entwicklung der Herztransplantation in Deutschland begleitet und mitgetragen hat, möchte ich in diesem Beitrag über die frühe Geschichte der Herztransplantation berichten. Es werden folglich auch einige subjektive Elemente zu erkennen sein.

Wenn wir in den Geschichtsbüchern zurückblättern, dann finden wir Anfang des letzten Jahrhunderts die ersten Einträge, die ersten wissenschaftlichen Publikationen zur Herztransplantation (Abb. 1). Es war der Franzose Alexis Carrel, der ursprünglich in Lyon und dann später in Chicago zusammen mit Gasry die erste heterotope Herztransplantation durchführte. Dazu schloss er ein Spenderherz eines Hundes an die Halsgefäße eines anderen Hundes an. Die bei der Transplantation dahinterstehende Problematik war ihm zu diesem Zeitpunkt natürlich nicht klar. Sein Hauptinteresse galt eigentlich einer Verbesserung und einer Perfektionierung der Gefäßnaht-Techniken. Für seine Arbeiten erhielt er dann im Jahr 1912 den Nobelpreis.

Durch den ersten Weltkrieg und die danach folgenden Wirren in den anschließenden Jahren stagnierte die Forschung im Bereich der Herztransplantation wie auch in anderen Bereichen praktisch vollständig. Erst 1933 finden wir die

nächsten wissenschaftlichen Publikationen zur Herztransplantation. Es war F.C. Mann an der Mayo Clinic, der in dem gleichen Modell, wie Carrel es beschrieben hatte, die Wirkung von Hormonen am denervierten Kaninchenherz untersuchte. Die Transplantate überlebten etwa 4 bis 8 Tage und – was erstaunlich war zu diesem Zeitpunkt – die ersten histologischen Beschreibungen zeigten, dass im Myokard massenhaft Lymphozyten saßen, Monozyten und polymorphkernige Granulozyten, also Zellen, wie wir sie bei der Abstoßung auch heute kennen und was das typische Bild der Abstoßung charakterisiert. Aus heutiger Sicht erstaunlicherweise wurde das in keinerlei Beziehung gebracht zur Transplantation als solcher und F.C. Mann kommentierte das Ganze, indem er schrieb: „... es war auf den ersten Blick klar, dass die Ursache des Herzstillstandes nicht auf einem chirurgisch-technischen Fehler beruhte, vielmehr auf einem unbekanntem Faktor, der das Überleben von Organen bzw. Geweben in fremden (Wirts-)Körpern verhindert.“ F.C. Mann et al. haben also alles sehr gut beschrieben, ohne über die Mechanismen zu wissen.

Die nächste Stufe in der Entwicklung der Herztransplantation sehen wir dann Mitte der 40er Jahre (siehe Abb. 2). Es war der Russe V.P. Demikhov in Mos-

Klinik für Herzchirurgie, Chirurgische  
Klinik der Universität Heidelberg

Hagl S (2010) Herztransplantation in  
Deutschland: Vom Experiment zur  
Routine. Tx Med 22: 19-28

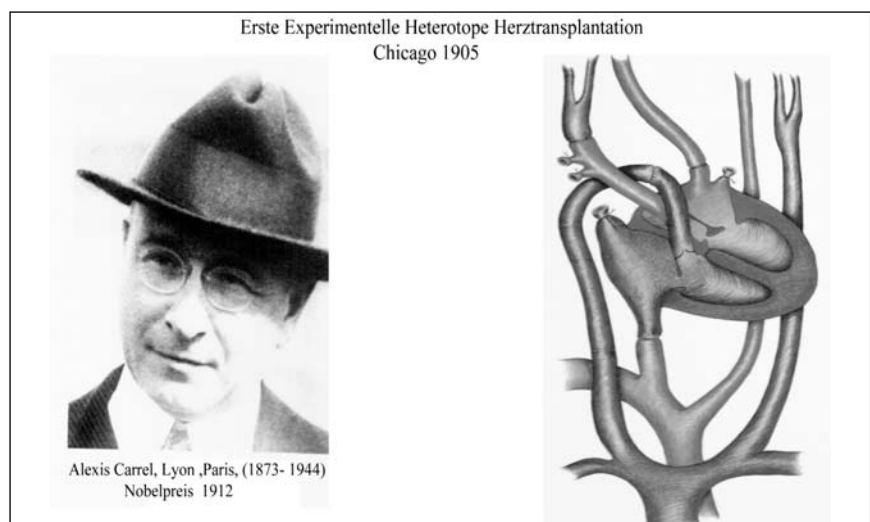


Abbildung 1

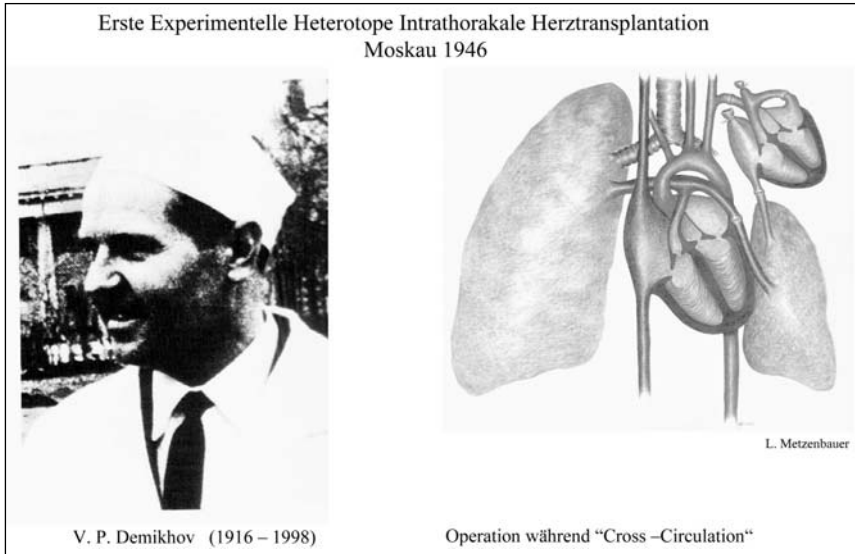


Abbildung 2

Experimentelle Herztransplantation  
„frühe Zeit“ (1)

Orthotope Herztransplantation

Golberg et al.	(1958)	Konnektion der linken Vorhöfe
Webb et al.	(1959)	Konnektion aller Herzgefäße
Cass, Brock	(1959)	Direkte Konnektion beider Vorhöfe
Demikhov	(1960 ?) :	Direkte Konnektion aller Strukturen

Abbildung 3

Experimentelle Herztransplantation  
„frühe Zeit“ (2)

Orthotope Herztransplantation

Lower, Shumway	(1960)	Erste Standardisierung der Operationstechnik, erste erfolgreiche Langzeitergebnisse
Kondo et al.	(1965)	Erste Herztransplantationen bei Jungtieren
Lower, Dong, Shumway	(1965)	Einführung der Immunsuppressiven Therapie

Abbildung 4

kau, der die erste intrathorakale Transplantation durchführte, mit einer heterotopen Technik, also nicht am Ort des eigentlichen Herzens, sondern im Nebenschluss. Der Grund für dieses Vor-

gehen war seine Ansicht, dass das Herz nur im Brustkorb richtig funktionieren könnte und er hat insgesamt 270 verschiedene Techniken beschrieben, die alle erst 1962 in einer Monographie

veröffentlicht wurden. Interessanterweise hatte er, um das Spenderherz während der langwierigen Implantation am Leben zu halten, einen dritten Spenderhund verwendet, der verbunden mit dem Spenderherzen dieses perfundierte. Ebenfalls in den 40er Jahren sehen wir dann eine erste hohe Zeit der immunologischen Grundlagenforschung. Viele Wissenschaftler haben hier die Grundlagen für die spätere Transplantationsmedizin geschaffen. Ich möchte nur drei Namen nennen: Sir P.B. Medawar (London), W. J. Dempster (London) und S. G. Simonson (Kopenhagen). Im Zusammenhang mit dieser Grundlagenforschung tauchten dann die ersten immunsuppressiven Substanzen auf. Die Kortikoide waren schon relativ lange bekannt, trotzdem wurden sie zum ersten Mal von W. J. Dempster im Zusammenhang mit einer Transplantation von Nieren eingesetzt. Es kam dann das 6-Mercaptopurin und später das Azathioprin, das aus der heutigen immunsuppressiven Therapie bekannt ist.

Wie sah die experimentelle Herztransplantation in der frühen Zeit aus? Erst 1958 begann die orthotope Transplantation, also der wirkliche vollständige Herzersatz (Abb. 3). Wie man aus der Aufstellung sehen kann, rang man lange darum, die richtige Technik zu finden, entscheidend aber waren die Arbeiten um Lower und Shumway an der Stanford University, die etwa 1960 begannen. Dann wurde eine erste Standardisierung der Operationstechnik erreicht und unter Anwendung der immunsuppressiven Therapie, die ebenfalls von dieser Gruppe eingeführt wurde, wurden erste erfolgreiche Langzeitergebnisse erreicht (Abb. 4).

Die Technik wurde standardisiert. Im linken Teil der Abbildung 5 sehen Sie das explantierte Herz, es sind noch Reste der Empfänger-Vorhöfe und die beiden großen Gefäße vorhanden. Die Implantation beginnt mit Konnektion auf Vorhofebene und anschließend erfolgt die Konnektion der großen Gefäße. Modifikationen dieser Technik wurden erst sehr viel später diskutiert und letztendlich auch in die Klinik eingeführt. Aufgrund ihrer fundierten konsequenten Vorarbeiten dürfen eigentlich Norman E. Shumway und Richard R. Lower als die Väter der Herztransplantation bezeichnet werden. Wie sah es in Deutschland aus? Natürlich durch den zweiten Weltkrieg und die in den Folgejahren katastrophalen Mittelbeschrän-

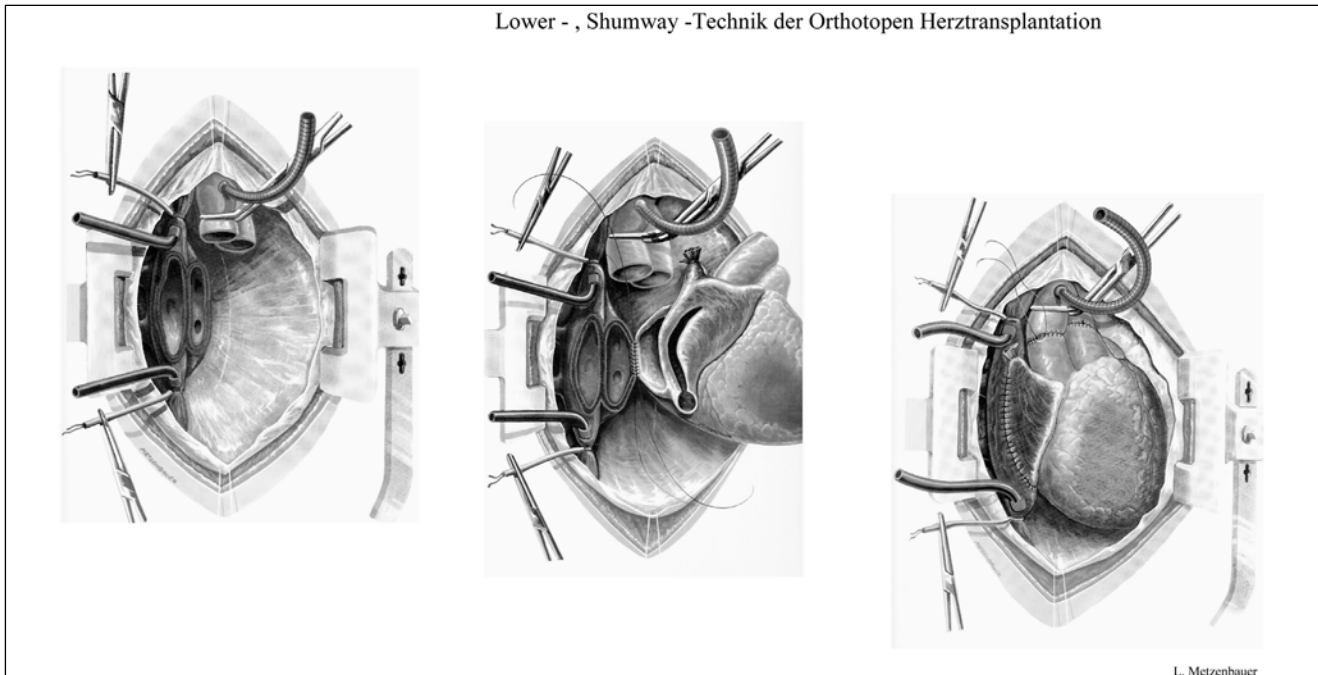


Abbildung 5

Experimentelle Herztransplantation LMU 1965 - 1973	
120	Heterotope Cervikale Herztransplantationen
a)	Allogenes System : Hund - Hund
	1) ausgewachsene Tiere
	2) Welpen
b)	Xenogenes System : Schwein - Hund
	Fuchs - Hund
50	Orthotope Herztransplantationen
a)	Allogenes System : Hund - Hund
	1) im hypothermen Herz - Kreislaufstillstand
	2) während Extrakorporaler Zirkulation

Abbildung 6

kungen war die Forschung in Deutschland erheblich verzögert gegenüber z. B. den USA. Neue Perspektiven ergaben sich nicht nur durch die Zeit, die verstrich, sondern letztendlich auch durch Menschen, die hier aktiv waren. Einer von diesen war Rudolf Zenker, der Direktor der Chirurgischen Klinik an der LMU München, der 1962 erkannte, dass klinische Entwicklung nur in Begleitung von Forschung möglich ist und die erste experimentelle chirurgische Abteilung einrichtete und die Leitung dieser Abteilung dem Physiologen Walter Brendel übertrug. 1963 begannen dann Herr Brendel, Herr

Pichlmayr und Herr Land, sich auf die Transplantationsforschung bzw. -immunologie zu konzentrieren. Damit war natürlich auch der Boden für die Herztransplantation geschaffen. Durch intensive Kooperation von Professor F. Sebening, der damals Oberarzt in der Herzchirurgie war und die Transplantation vorwärtstriebe, und Professor W. Brendel war es jetzt möglich, hier auch eine richtige Herztransplantation zu entwickeln.

Wir haben dann in den Labors der Herzchirurgie im Zeitraum von 1965 bis 1973 etwa 120 heterotope Transplantationen im allogenen System (unter glei-

chen Tieren) durchgeführt (Abb. 6). Wir haben auch xenogene Transplantationen (über die Speziesgrenzen hinaus) und orthotope Transplantationen im Hund-Hund-System mit verschiedenen Techniken durchgeführt. Ab 1969 wurde dann das Programm durch den Sonderforschungsbereich 37, der „Restitution und Substitution innerer Organe“ genannt wurde, gefördert.

Was waren die Fragestellungen? Sowohl in allogenen als auch xenogenen Modellen waren es hier wieder chirurgische Aspekte, es waren Fragen der Organkonservierung, wobei damals schon die Idee aufkam, dass diese Organe langzeitkonserviert werden müssen. In diesem Bereich war es besonders in München Herr Prof. Mandler, der alle möglichen Maschinen entwickelt hatte, um diese Herzen lange am Leben zu erhalten, was aber jedes Mal mit einem erheblichen Funktionsverlust des Transplantats einherging.

Ein zweiter, ganz wichtiger Punkt war die Testung neuer immunsuppressiver Substanzen, die an dem Brendel'schen Institut entwickelt wurden, wie das Antilymphozyten-Serum, das Antilymphozyten-Globulin und letztlich auch das Antithymozyten-Globulin.

Wir waren natürlich auch an der Morphologie der Abstoßung interessiert, was damals ein wesentlicher Faktor war. Es gab eine Menge von verschiedenen Abstoßungs-Diagnostikinstrumenten. Diese wurden alle getestet, iso-

liert und kombiniert, und – um es kurz zu machen – übrig blieb eigentlich nur die endomyokardiale Biopsie (siehe Aufzählung in Abb. 7), die als relativ sicherer Indikator weiter Bestand behielt. Die Pathologen versorgten uns mit einem zur damaligen Zeit hervorragenden Untersuchungsmaterial, d.h. die Auswertung dieser Biopsien mit diesen faszinierenden Bildern (siehe Abbildung 8). Abbildung links oben zeigt eine leichte Abstoßung, rechts oben eine mäßige, links unten eine schwere Abstoßung und rechts unten eine besondere Färbung, die diese toxischen Zellen zeigt. Das Problem damals war, dass wir diese Bilder zwar kannten, aber die Interpretation, besonders in Bezug auf die therapeutischen Konsequenzen äußerst kontrovers war. Ich erinnere mich an Streitgespräche mit den Pathologen, die gesagt hatten, wir müssten nichts machen – wir haben folglich nichts gemacht und dann die Quittung bekommen – und umgekehrt. Es war also eine Zeit, in der noch vieles unklar war. Erst sehr viel später in den 80er Jahren kam man dann auf der Basis einer sehr viel größeren, breiteren Erfahrung dazu, dass man die Abstoßungsreaktionen klassifizieren konnte (Abb. 9). Damit war schon ein erster Schritt gemacht, darauf konnten Empfehlungen aufgebaut werden, wie man in den einzelnen

- Abstoßungsdiagnostik**
- **Oberflächen - EKG**
  - **Echokardiographie**
  - **Cyto-Immunologisches Monitoring**
  - **Messung der Myokardialen Impedanz (Permanenter Schrittmacher)**
  - **Analyse des Myokardialen EKG's (Permanenter Schrittmacher)**
  - **Radionuklid Szintigraphie**
  - **Endomyokardiale Biopsie**

Abbildung 7

Fällen therapeutische Ansätze zur Wirkung bringt. In München verfolgten wir dann noch eine andere Methode, um zu verstehen, was eigentlich während dieser Abstoßungsreaktion passiert, und wir setzten ein neues Verfahren ein, die sog. Rasterelektronenmikroskopie, das ist eine Oberflächenmikroskopie. Abbildung 10 zeigt links oben ein geöffnetes Koronargefäß zum Zeitpunkt Null nach Transplantation. Diese langgezogenen Zellen sind Endothelzellen, die Zellen der Innenschicht des Gefäßes, und aufgelagert sind Blutzellen zu erkennen, z. B. Plasmazellen, Erythrozyten, insgesamt sehr faszinierende Bilder. Etwas

später nach Transplantation sahen wir dann plötzlich, dass sich auf diesem Endothel weiße Blutzellen abgelagerten, in feste Verbindung traten und vor allen Dingen Pseudopodien, also Füßchen, ausgebildet hatten (rechts oben). Noch später im Transplantationsverlauf kam es dann zu einer Ablagerung von Eiweiß (links unten) in diesem Gefäß, und immunhistologische Bilder hatten uns damals gezeigt, dass es sich hier um Immunglobulin G handelte. Im Endstadium (siehe rechts unten) haben wir dann eine dicke Eiweißschicht inkrustiert mit Blutzellen, und man kann sich unschwer vorstellen, dass das zu Gefäßverschlüssen führt und dass die Mikro-

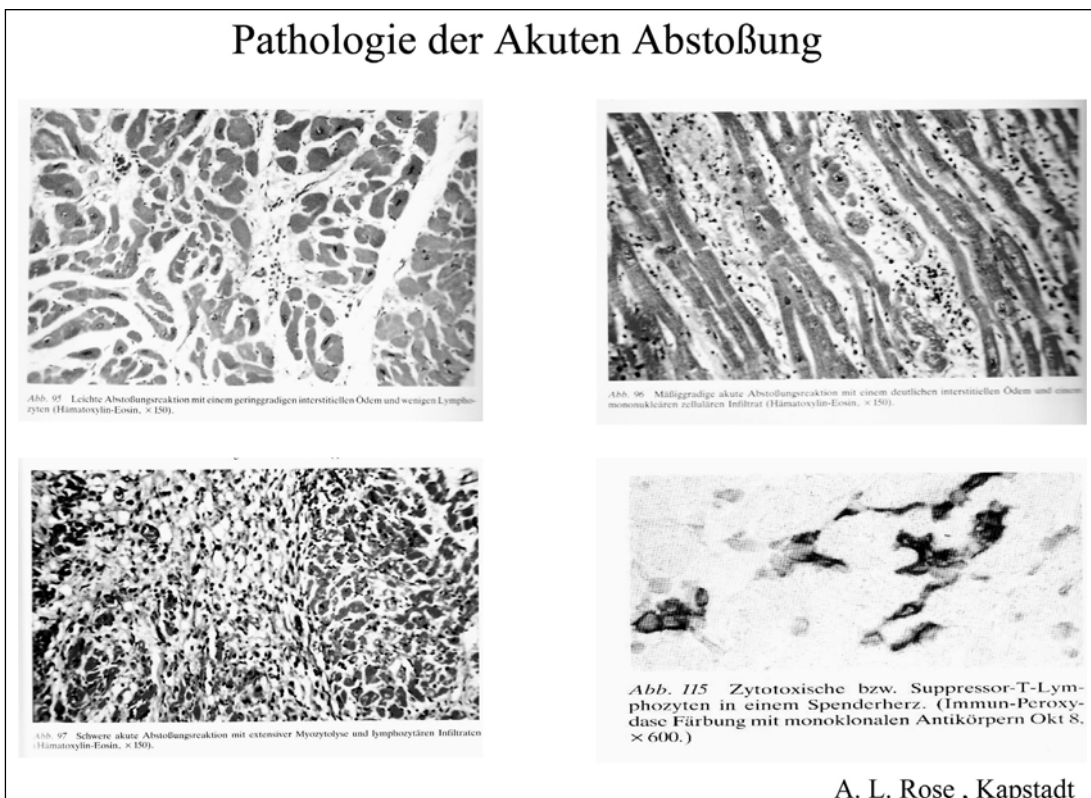


Abbildung 8

Klassifikation der akuten Abstoßung "Working Formula" ISHLT		
Grad	Bewertung	Histologie
0	keine Abstoßung	
1A	fokale milde Rejektion	fokale Infiltrationen ohne Myozytolyse
1B	diffuse milde Rejektion	fokale Infiltrate mit Myozytolyse
2	fokale moderate Rejektion	1 aggressives Infiltrat mit Myozytolyse
3A	multifokal moderate Rejektion	aggressives Infiltrat (>1) mit Myozytolyse
3B	diffuse "borderline" Rejektion	diffuse Infiltrate in großen Biopsiearealen
4	schwere Rejektion	massive Infiltrate, Nekrosen, Ödeme, Hämorrhagien, Vaskulitis

Abbildung 9

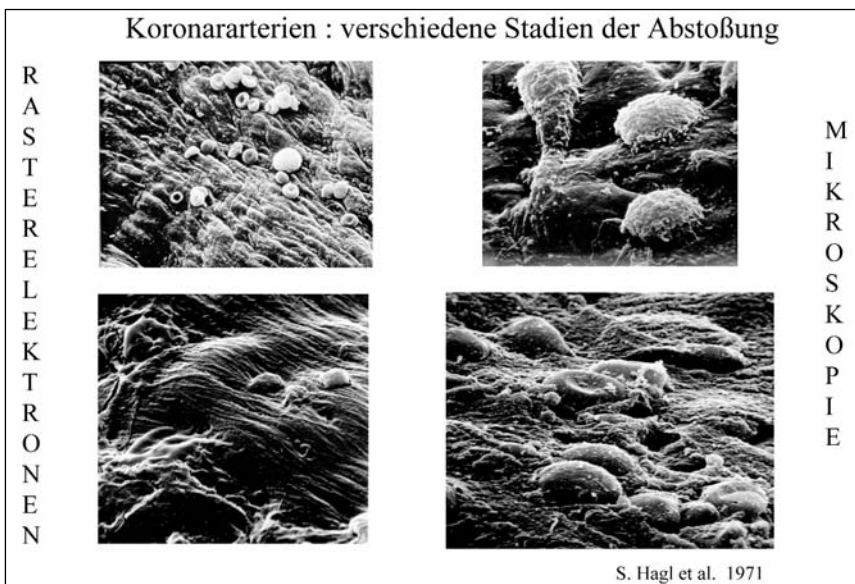


Abbildung 10

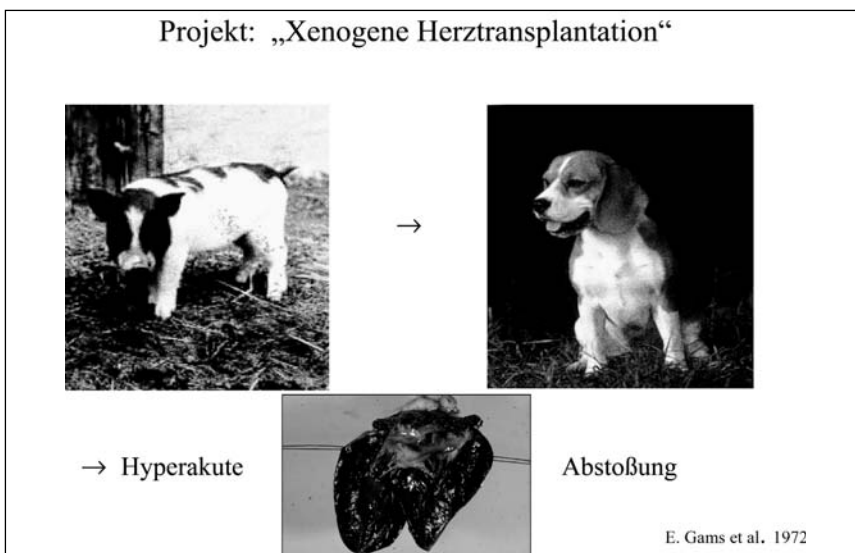


Abbildung 11

zirkulation in hohem Maße tangiert wird.

Wir widmeten uns dann in dieser frühen Phase auch der Xenotransplantation (Ende der 60er Jahre), weil die Idee bestand, dass man natürlich letztlich dem Traum nahe kommen möchte, Organbanken aufzubauen. Die ersten Transplantationen von Schwein auf Hund führten zu einer hyperakuten Abstoßung innerhalb von Stunden (siehe Abb. 11). Teilweise kam es nach 30 Minuten zu schweren Myokardschäden, Permeabilitätsschäden der Gefäße und zu massiven Einblutungen in das Herz bei den unbehandelten Tieren. Es war klar, dass zu diesem Zeitpunkt also eine Transplantation zumindest im entfernten System nicht möglich war.

Wir gingen dann davon aus, nachdem die Vorarbeiten bereits in der experimentellen Chirurgie durch Herrn Land und Herrn Hammer gemacht worden waren, dass wenn wir in das nah-stammesverwandte System gehen, die Ergebnisse eigentlich besser werden müssten. Dies war auch tatsächlich so. Im Vergleich zu den xenogenen Transplantationen am Schwein sahen wir hier Ergebnisse, die vergleichbar waren zu Transplantationen im allogenen System. Die Tiere überlebten etwa 8 bis 20 Tage und histologisch sah man ähnliche Bilder wie bei der allogenen Transplantation (siehe Abbildung 12), also nicht vergleichbar mit den schweren Abstoßungen, die wir bei der Transplantation von Schwein auf Hund gesehen haben. Auf der Basis der wesentlichen Vorarbeiten von Lower und Shumway kamen beide in 1964/1965 zu dem Schluss, dass die Beobachtungen, die sie gemacht hatten, vermuten lassen, dass das Transplantat für den Rest des Lebens ausreichend weiter funktionieren würde, vorausgesetzt, es gelänge, die Immunmechanismen effektiv zu hemmen. Das mag heutzutage etwas platt vorkommen, war aber damals natürlich eine Erkenntnis, die zumindest noch von niemand anderem zuvor geäußert worden war. 1965 wurde dann die erste immunsuppressive Therapie eingeführt mit Kortison und Mercaptopurin. Die Tiere überlebten bis zu 250 Tage. Das waren Ergebnisse, die nur noch von der Gruppe um Kantrowitz in New York erreicht wurden.

Vor der ersten klinischen Transplantation schien der Boden dann soweit stabilisiert, dass man an der Stanford University in Palo Alto die erste klinische

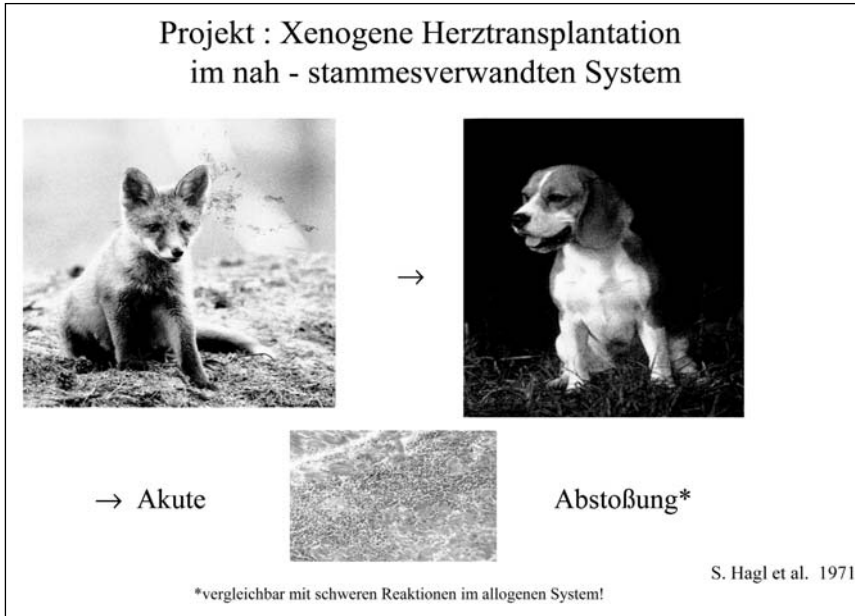


Abbildung 12

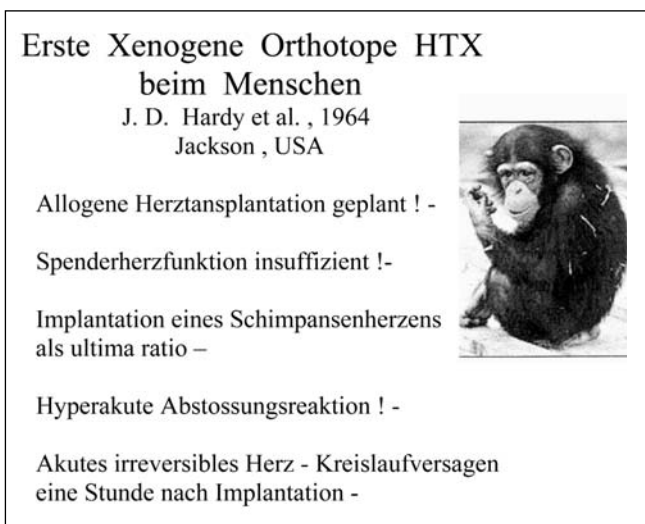


Abbildung 13

Transplantation vorbereitet. Als Presse und Rundfunk Kenntnis davon bekamen, entschied der Chairman des Departments, die Öffentlichkeit fürchtend, die Versuche aus ethischen Gründen einzustellen. Was diese Entscheidung für die Gruppe, die jahrelang an diesem Projekt gearbeitet hatte, bedeutete, zeigte sich später in einer Bemerkung Shumways, als er sagte: „... weder der Hund noch der Department-Chef überlebten lange, so dass vielleicht in gewisser Weise eine höhere Gerechtigkeit erzielt wurde ...“.

Dies waren die Vorbereitungen zur ersten Transplantation. Aus chronologischen Gründen soll eine erste xenogene orthotope Herztransplantation beim Menschen erwähnt werden: Bereits 1964 plante J.D. Hardy ursprünglich ei-

ne allogene Herztransplantation. Als er intraoperativ feststellte, dass die Spenderherzfunktion insuffizient war, also das Herz nicht geeignet war, nahm er aus dem Stall ein Schimpansenherz als ultima ratio (Abb. 13). Das Ergebnis war das, was weiter oben aus experimentellen Befunden geschildert wurde: Es kam zu einer hyperakuten Abstoßung und ein akutes irreversibles Herzkreislaufversagen stellte sich bereits eine Stunde nach Transplantation ein.

Am 3. Dezember 1967 führte dann Christiaan Barnard die erste Herztransplantation durch. In der Tat hatte eigentlich die ganze Fachwelt darauf gewartet, dass Lower und Shumway, die eigentlich die Entwicklung soweit vorangetrieben hatten, diesen Eingriff durchführten. Barnard hatte im Vorfeld

Shumway und Lower zweimal kurz besucht und sich über den Stand der klinischen Forschung und auch über die experimentelle Forschung informiert, fuhr dann nach Hause und führte Transplantationen durch, also ein mutiger Mann. Es bestand eine enge Kooperation mit der Münchner Gruppe zwischen Barnard und vor allem Professor Brendl, und das Hauptinteresse Barnards lag im Bereich des Antilymphozyten-Globulins.

Was waren die Reaktionen auf diese erste Transplantation? Die Medien überschlugen sich, teilweise waren es enthusiastische Berichte, teilweise auch negative Berichte. Die Newsweek schrieb damals: „Das ist die Eröffnung einer neuen Zeit, vergleichbar etwa mit dem Atomzeitalter“. Andere sagten, dass diese Eingriffe ein mutiger und spannender Ansatz in der Kardiologie seien und ein Meilenstein in der Medizin und Chirurgie.

Abbildung 14 zeigt den zweiten Patienten von Professor Barnard, Herrn Bleiberg. Der Künstler nannte dieses Bild: „Bleiberg, der erste Mensch, der sein eigenes Herz betrachten kann“. Dieses Bild spiegelt die Atmosphäre wider, die damals bestand. Auf dem Bild steht die Weltkugel auf dem Kopf, Kapstadt ist natürlich ganz oben, und Sie sehen mit dem Bild im Hintergrund, dass eine Brücke geschlagen wurde auch zu ethisch-religiösen Problemen, zumindest wurden diese Themen tangiert, was ja auch ausführlichst in der Presse diskutiert wurde.

Einige meinten, die Einführung der Transplantation sei zu früh, man sollte doch zunächst Organe verwenden, die bei Funktionsverlust nicht zum Tod führten oder wo Ersatzverfahren zur Verfügung stünden, und wieder andere sagten, dass diese Transplantationen nicht als Statussymbol gesehen werden sollten. Drei Tage nach der Transplantation von Barnard in Kapstadt führte der Chirurg Kantrowitz in New York die ersten Transplantationen bei Babys durch. Das Problem dabei war, dass er als Spender anenzephele Babys verwendet hatte – also lebende Kinder, denen das Herz explantiert wurde. Dies hatte natürlich einen großen Aufruhr verursacht, als dieser Fall auf der ganzen Welt durch die Medien ging, und eine der berühmtesten Kinderkardiologinnen, Helen Taussig vom John Hopkins Hospital, sagte: „... the medical profession is hurt no end by taking un-



Abb. 14: "Bleiberg, der erste Mensch, der sein eigenes Herz betrachten kann"



Abbildung 15

necessary chances and playing for the gallery...". Viele Leute auf der Straße sagten natürlich, diese Doktors versuchen hier, den lieben Gott zu spielen. Andere, die die Sache etwas realistischer ansahen, erinnerten daran, dass bereits mit Beginn der Herzchirurgie ähnliche Ressentiments vorhanden waren. Der Nobelpreisträger Peter Medawar, ein Immunologe, sagte: „the transplantation of organs will be assimilated into ordinary clinical practice ... and there is no need to be philosophical about it. This will come about for the single and sufficient reason that people are so constituted that they would rather be alive than dead“. Eine sehr lapidare Aussage, mit der er aber den Finger in die Wunde gelegt hatte.

Die Bilder in Abbildung 15 zeigen ebenfalls, was damals los war. Sie sollen jedoch unkommentiert bleiben.

Die erste klinische Transplantation in Stanford, der eigentlichen Wiege der Herztransplantation, erfolgte dann erst im Januar 1968. Diese erste Transplantation von Barnard triggerte eine weltweite Welle von Transplantationen an vielen Stellen, die vorher nie an eine Transplantation gedacht hatten und an denen dann plötzlich ein Transplantationsprogramm aufgelegt wurde. Norman Shumway kommentierte diese Entwicklung mit folgenden Worten: „Plötzlich wurden Herztransplantationen an Orten durchgeführt, wo man zögern würde, sich seinen Vorhofseptumdefekt schließen zu lassen.“

Die erste Herztransplantation in Deutschland erfolgte dann in München nach – wie ich denke und selbst erlebt habe – guter und exakter Vorbereitung über viele Jahre. Am 13. Februar 1969 führten Herr Sebening und Herr Kliner

unter der Leitung von Prof. Zenker diese Operation durch. Diese erste Operation war insofern ein unglückliches Zusammentreffen von verschiedenen Dingen. Wir hatten diesen Patienten betreut und sahen ein zunehmendes Rechts-herzversagen unmittelbar postoperativ, ohne dass wir verstanden, was eigentlich dahinter steckte. Er starb dann unter unseren Händen innerhalb von 27 Stunden postoperativ, wir hatten keine Möglichkeit, ihn in irgendeiner Weise zu unterstützen. Die Autopsie zeigte eine Thrombose der rechten Koronararterie. Es wurde vermutet, dass es durch dieses Thoraxtrauma zu einer Endothelschädigung im Bereich der rechten Koronararterie gekommen war. Ob das wirklich so war, wissen wir nicht. Zenker führte dann im März die zweite Transplantation durch, und auch diese war letztendlich zum Scheitern verurteilt, wie sich später herausstellte. Es war eine technisch schwierige Implantation des Spenderherzens, zumindest aus damaliger Sicht. Inzwischen kennen wir diese Probleme von präoperativ nicht diagnostizierter Transposition der großen Gefäße beim Empfänger. Es kam zu einer mechanischen Irritation, wahrscheinlich durch Störung der systolischen und diastolischen Funktion, und der Patient starb uns unter den Händen weg. Die dritte Transplantation in Deutschland in 1969 wurde von Bücherl in Berlin durchgeführt. Sie war ebenfalls in Bezug auf das Ergebnis eine Katastrophe. Es bestanden postoperativ instabile Herzkreislaufverhältnisse bei primär technisch bedingten Blutungskomplikationen und sekundär nicht beherrschbaren Gerinnungsproblemen. Der Patient verstarb 9 Stunden postoperativ.

Die Abbildung 16 (zur Verfügung gestellt von E. Struck) zeigt, dass die frühen Ergebnisse wirklich ernüchternd und belastend für beide Seiten waren, für die Kardiologen/Chirurgen und für die Patienten. In 1969 wurden weltweit 52 Herztransplantationen durchgeführt mit einem durchschnittlichen 1-Jahres-Überleben von 20% und selbst im Jahr 1974 lag man erst bei 35% bei insgesamt 260 Herztransplantationen.

Diese ernüchternden Ergebnisse führten dazu, dass die meisten Kliniken ihre Transplantationsprogramme wieder einstellten. Man kann vielleicht sagen, glücklicherweise, denn die Voraussetzungen waren noch nicht gegeben. Einige Gruppen versuchten dann, durch

Anfänge der Herztransplantation		
3.12.1967	Capetown	Überleben 18 d
6.12.1967	New York	Überleben 6 d
27.4.1968	Paris	Überleben 53 h
13.01.1969	München	Überleben 22 h
1969: 52 Htx weltweit 1 Jahres Überleben 20%		
1974: 260 Htx weltweit 1 Jahres Überleben 35%		

Abbildung 16

erneut in ihrer Bedeutung abgewogen. Neben chirurgisch-technischen Problemen kamen ethische, moralische Themen auf (siehe Abb. 18). Moralphilosophen und viele andere meldeten sich zu Wort gemeldet, um die Transplantation grundsätzlich zu kritisieren. Es gab juristische Probleme, da es zu diesem Zeitpunkt noch keine exakte Definition des Hirntodes gab. Es gab keine gesetzlichen Regelungen. Dazu eine ganz kurze absurde, aber ganz amüsante Geschichte: 1974 wurde in Kalifornien ein Gerichtsverfahren durchgeführt. Die Verteidigung des Angeklagten, der sein Opfer mit einem Kopfschuss getötet hatte, versuchte dabei dem Chirurgen, der das Herz entnommen und transplantiert hatte, den Mord anzulasten. Eine etwas wilde Konstruktion, sie hatte aber eines bewirkt, dass im Jahr 1974 in Kalifornien ein Transplantationsgesetz zur Verabschiedung gebracht wurde.

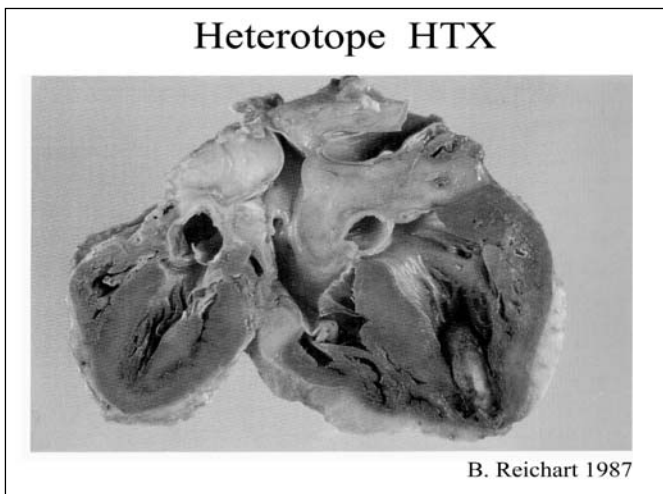


Abbildung 17

Diese emotionalen Hürden waren damals gewaltig, man kann sich das heute nicht mehr vorstellen. Das Herz als Sitz der Seele, das Herz als Zentrum der Gefühle und all diese Dinge standen uns im Weg und behinderten unsere Arbeit massiv. Die einzige Gruppe, die konsequent die Herztransplantation weitergeführt hatte, war letztendlich die Gruppe von Shumway und Lower, die in den Jahren bis 1977 114 Transplantationen durchführten.

Hürden auf dem Weg zur Akzeptanz der Herztransplantation beim Menschen	
„Medizinische“:	...chirurgisch - technische Probleme ...immunologische Barrieren ...Grenzen der Indikation und Kontraindikation
„Ethische“:	
„Juristische“:	...fehlende Definition des „Hirntodes“ ...fehlende „gesetzliche Regelungen“
„Emotionale“:	...„Symbolkraft des Herzens“

Abbildung 18

In München setzten wir die klinische Forschung fort, führten aber keine Transplantation durch. Es wurde natürlich weiter experimentell gearbeitet, jedoch gab es diese verschiedenen Fragestellungen, wie in Abbildung 19 aufgeführt.

Der entscheidende und wichtige Schritt war dann die Erfindung und Beschreibung des Cyclosporin A. 1976 hatte J.F. Borel in einer pharmakologischen Zeitschrift (Agent Actions 1976; 6(4):468) diese Substanz erstmals beschrieben und dann 1977 im Tierversuch eingesetzt (Immunology 1977; 32: 1017). Die Firma SANDOZ baute dieses dann zum klinikreifen Präparat aus und es wurde 1980 in die Klinik eingeführt.

heterotope Transplantationen, bei denen das Herz mehr oder weniger als assist system im Parallelschluss implantiert wurde, das Problem zu lösen und vor allem sich nicht der Gefahr auszusetzen, dass durch eine Insuffizienz des Herzens das Leben praktisch beendet ist. Man hoffte, dass das eigene Herz während einer Abstoßungsreaktion noch eine Restfunktion aufbringen könnte. Dass dem nicht so war, wurde wieder-

holt gezeigt. Die Abbildung 17 (B. Reichert, 1987) zeigt an einer heterotopen Transplantation, dass im erkrankten Herzen nahezu der ganze Ventrikel mit einem Thrombus ausgefüllt ist, der letztendlich zu tödlichen Embolien führte.

Es gab eine Zeit, in der noch weniger transplantiert wurde und wieder versucht wurde nachzudenken. Plötzlich wurden dann früher gesehene Hürden

Es waren dann F. Sevensing und E. Struck, inzwischen am Deutschen Herzzentrum in München, wohin ich mitging, die dann 1981 die erste erfolgreiche Transplantation am Menschen durchführten. Dieser Patient hatte einen initial völlig unauffälligen Vorhof, wir behandelten ihn nach den Richtlinien, die inzwischen zumindest mündlich

**Herztransplantation :  
Experimentelle und Klinische Forschung\***  
DHZ München 1973 – 1981

Festlegung der Grenzen von Indikation und Kontraindikation zur Transplantation -

Langzeitkonservierung von potentiellen Spenderherzen-

Konditionierung des Organspenders -

Reduktion des Ischämie induzierten Reperfusionsschadens –

Erfassung von Funktionsparametern des Transplantats-

\* gefördert durch SFB 37

Abbildung 19

**Meilensteine  
der Klinischen Herztransplantation**

1967 Erste erfolgreiche humane orthotope HTX

1972 Endomyokardbiopsie zur Abstossungsdiagnostik

1974 Antithymocytenglobulin ( ATG )

1974 Transplantationsgesetz in den USA  
(1997 in Deutschland! )

1978 Hirntod als Todeszeitpunkt definiert

1979 Erster Langstreckentransport eines Spenderherzens

1980 Einführung von Cyclosporin A

1984 Erste HTX bei Säuglingen und Kleinkindern

Abbildung 20

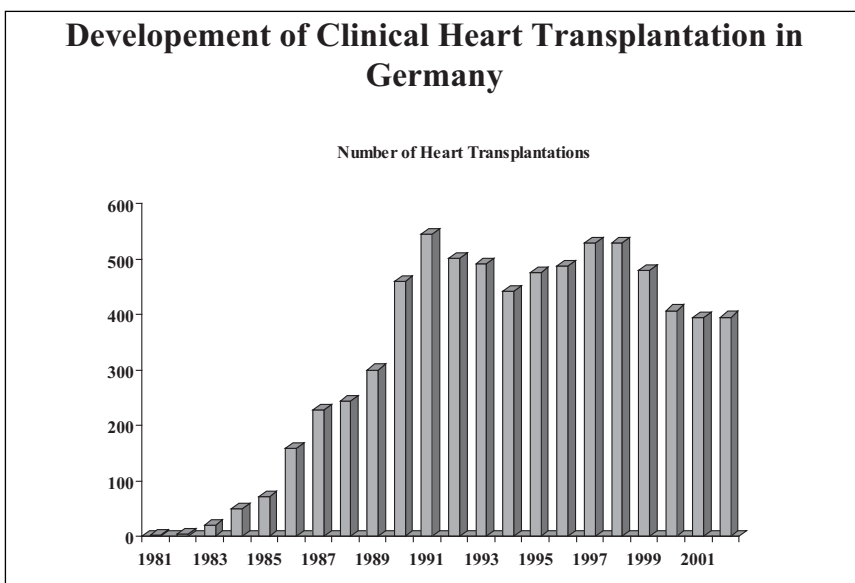


Abbildung 21

weitergegeben wurden, und hatten aber eine furchtbare Angst bei dieser Gratwanderung – auf der einen Seite in Richtung Rejektion, auf der anderen Seite in Richtung Infektion. Wir hatten den Patienten vollständig isoliert, eine komplette totale Isolation: Alles, was in dieses Zimmer bzw. in diese Einheit eingebracht wurde, musste zuerst durch den Autoklaven, auch alles Essbare, sogar der Salat – was heute alles ein bisschen absurd erscheint. Wenn der Patient sich ein bisschen unwohl fühlte, wurde er mit Kortison therapiert. Das hatte Folgen: Etwa drei Wochen später erlitt er eine Perforation im Duodenumbereich, er wurde erfolgreich operiert. Letztendlich zeigte sich ein guter Verlauf, der Patient überlebte dann weitere zwei Jahre und starb dann nach einer Reise in den vorderen Orient, wo er sich eine Virusinfektion zugezogen hatte.

Die Meilensteine auf dem Weg der klinischen Herztransplantation wurden im Wesentlichen angesprochen (siehe Abb. 20). Die Einführung des Cyclosporins war sicherlich entscheidend: In Deutschland gingen ab 1981 mit der Einführung des Cyclosporins die Transplantationszahlen nach oben. Nach dem deutschen Herzzentrum in München war es Großhadern in München, also die LMU, dann kam meines Wissens Hannover, Berlin und Bad Oeynhausen hinzu, es sind mehr und mehr Transplantationszentren neu entstanden. Die gleiche Tendenz der Entwicklung zeigte sich auch weltweit: Es kam zu einem Anstieg der Transplantationszahlen auf 62.000 über diesen gesamten Zeitraum (Abb. 21).

In Heidelberg führten wir die erste Transplantation am 26. Juni 1989 durch. Wir wurden kurz darauf durch den Forschungsschwerpunkt Transplantation mit verschiedensten Projekten gefördert. Dieser erste Patient war vollständig mobilisiert, wir verloren ihn aber am nächsten Tag an einer, und das zeigt auch die Problematik eines Neuaufbaus, nicht erkannten humoralen Abstoßung. Drei Wochen später wurde hier der nächste Patient transplantiert, der dann auch im Langzeitverlauf ein hervorragendes Ergebnis hatte.

Die Forschungen in Heidelberg sind in Abbildung 22 zusammengefasst.

1997 wurde in Heidelberg auch ein Lungentransplantationsprogramm begonnen, das dann durch das Sozialministerium und die Umverteilung der Transplantationsaktivitäten zwischen

**Herztransplantation**  
**Experimentelle und klinische Forschung**  
**Heidelberg 1988 ...**

Spenderkonditionierung: Auswirkungen der Hirntod-assozierten neuro-humoralen Dysregulation auf die Organfunktion –  
G. Szabo et al.

Apoptose und strukturelle Integrität des Spenderherzens vor und nach Htx –  
Ph. Schnabel, F. U. Sack et al.

Genexpression im rechten Ventrikel  
Ph. Schnabel, F. U. Sack et al.

Strukturprotektion der koronaren Endstrombahn des transplantierten Herzens –  
Ph. Schnabel, R. Lange et al.

Modifikation der HTX - Technik-  
„Total Orthotope HTX“ –  
S. Hagl et al., F.U. Sack et al.

... gefördert durch den „Forschungsschwerpunkt Transplantation“  
des Universitätsklinikums Heidelberg seit 1989 – 1997


1997 Gründung des SFB 405 „Immuntoleranz und ihre Störungen“

Abbildung 22

der State University of New York at Buffalo, Dezember 1986).  
Meiner Überzeugung nach ist das nicht das Ende der Xenotransplantation, obwohl wir im Augenblick Moratorien im Europarat in Bezug auf die xenogene Transplantation haben.  
Ich möchte mit diesem Satz von Plato: “Man sollte niemanden entmutigen, der ständig Fortschritte macht, unabhängig, wie lange es auch dauert!“, dafür sprechen, dass die Forschungen zur Xenotransplantation weitergeführt werden.  
Zusammenfassend ist die Herztransplantation in Heidelberg – ein Projekt zusammen mit Kardiologie, Herzchirurgie und vielen anderen – besonders in Bezug auf die Ergebnisse, aber auch zahlenmäßig ein respektables und sehr erfolgreiches Programm.

**First Infant “Cross -Species“ Heart-Transplantation**  
**„Baby Fae“**

L. Bailey, Loma Linda, Oct. 26, 1984



“Heart replaced by a Baboon- Heart“

Abbildung 23

den einzelnen Universitäten leider verloren ging und im Austausch zur Lebertransplantation nach Freiburg übertragen wurde. Es war ein kleines, winziges Programm, wir führten 5 Einzellungen- und Doppellungen-Transplantationen erfolgreich durch und hofften, diese Arbeit weiterführen zu können.  
Noch ein kurzer Nachtrag zur xenogenen Transplantation: Barnard führte in 1977 eine orthotope Transplantation und eine heterotope Transplantation unter Verwendung eines Pavian- bzw. Schimpansenherzens durch. Beide

Transplantationen endeten mit einer hyperakuten Abstoßung.

Baby Fae war das erste Kind, das am 26. Oktober 1984 ein Herz eines Pavians bekam (Abb. 23). Das Ergebnis: Nach 20 Tagen kam es zur verzögerten, aber massiven Abstoßung und das Kind verstarb. Die Reaktion auf diese Operation war, weil es ein Kind war, natürlich massiv. Die Stimmung war erheblich emotionsgeladen, z. B.: „The Baby Fae Case: Treatment, Experiment or Animal Abuse?“ (Überschrift einer Meldung

*Prof. Dr. Siegfried Hagl  
Chirurgische Klinik der  
Universität Heidelberg  
Klinik für Herzchirurgie  
Im Neuenheimer Feld 110  
69120 Heidelberg  
siegfried\_hagl@med.uni-heidelberg.de*