

MÜNCHNER GEN-TIERE SOLLEN HERZEN FÜR TRANSPLANTATIONEN LIEFERN

A

Am 13. Februar vor 53 Jahren wurde in München

Geschichte geschrieben: Herzchirurgen verpflanzten erstmals ein Herz in Deutschland. Auch wenn der Patient nur 27 Stunden überlebte: Es war der Beginn eines neuen Zeitalters. Nun steht der nächste Meilenstein an: Münchner Forscher züchten Schweine als Organspender. *Susanne Stockmann*



Die Lebensretter aus dem Schweinestall



Hunderte Frauen und Männer sterben jedes Jahr, weil es kein Spenderorgan gibt. 9200 Schwerkranke stehen auf den Wartelisten für Herz, Niere, Leber & Co., doch 2020 gab es nur 913 Organe. Kürzlich berichteten wir vom US-Amerikaner David Bennett (57), dem in Maryland ein Schweineherz eingesetzt wurde – das weckt neue Hoffnung! Auch in München werden jetzt Schweine als Lebensretter gezüchtet. Unser Stall-Besuch.

Sie sind kleiner als normale Hausschweine und haben ein dunkles, struppiges Fell: Mit 20 Auckland Island Pigs, die in einem Stall der Ludwig-Maximilians-Universität in Oberschleißheim aufwachsen, beginnt ein neues Kapitel in der Organ-Transplantation. Mit ihnen sollen Herzen, später auch Nieren oder Bauchspeicheldrüsenzellen gezüchtet werden, um todkranke Menschen zu retten.

Seit 27 Jahren leitet Professor Eckhard Wolf den Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie am Genzentrum und an der Tierärztlichen Fakultät der LMU. Er erforscht die Möglichkeiten

» Es ist wichtig, dass die Tiere artgerecht leben.

Professor Wolf, Lehrstuhl-Inhaber für Molekulare Tierzucht, LMU

der Xenotransplantation – der Verpflanzung artfremder Organe – also auch vom Tier auf den Menschen. Ob er in seinem Berufsleben die Anwendung in Deutschland noch erleben werde? Da lacht der Professor kurz auf: „Ich bin sehr zuversichtlich!“

Da die Auckland-Schweine nur rund 80 Kilo wiegen, entspricht die Größe ihres Herzens dem menschlichen Organ. Damit ersparen sich die Forscher eine Genveränderung, mit der das Wachstum eingeschränkt wird. Weiterer Vorteil: Da sich die Tiere 200 Jahre lang auf einer kleinen Insel vermehrt haben,

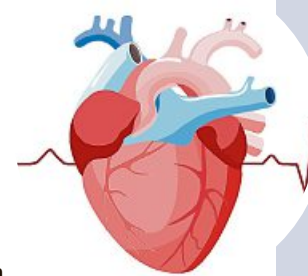
sind sie einander genetisch sehr ähnlich und frei von bestimmten Viren im Erbgut, die den Forschern früher große Sorgen bereiteten.

Zwei Zell-Linien haben sich die Münchner aus Neuseeland schicken lassen, daraus entstanden per Klonen drei Eber und vier Sauen, die sich wieder vermehrt haben.

Die Züchtung der ersten Xenotransplantations-Schweine einer neuen Generation hat begonnen.

Von außen sieht die Versuchsanlage aus wie ein großer Tierstall: weiße Wände, leuchtend rotes Ziegeldach. Rund 350 Schweine verschiedener Rassen leben im Moorversuchsgut. Es sind die wohl saubersten Schweine in Deutschland: Wer sie besuchen will, muss sich im Stall duschen und sterilisierte Kleidung überziehen. „Wir wollen keine Krankheitserreger einschleppen“, erklärt Wolf. „Aber natürlich ist auch wichtig, dass die Schweine artgerecht leben.“ Aus hygienischen Gründen werden sie nie an die frische Luft kommen oder sich im Erdreich suhlen. „Unsere Tiere bekommen neben anderem Spielzeug Heu und Erde, die vorher sterilisiert wurden“, so Wolf.

Während die Eber einzeln in großzügigen Einzelbuchten mit Sicht- und Geruchskontakt zu Artgenossen leben, sind die Sauen in Gruppen untergebracht. „Die Tiere haben



Sozial und reinlich

Schweine sind im Wald daheim. Studien zeigen, dass sich ihr typisches Verhalten trotz Zucht kaum verändert hat. Wenn die Tiere dürfen, wie sie mögen, schieben sie Blätter, Gras oder Stroh zu einem weichen Nest zusammen, wo sie in Gruppen die Nacht verschlafen. Je kühler, desto enger kuscheln sie sich aneinander. Der Vormittag vergeht mit Nahrungssuche, indem der Boden nach Essbarem wie Nüssen, Schnecken oder Wurzeln durchwühlt wird.

Dann ist Ruhezeit, bevor am Nachmittag wieder gewühlt wird. Schweine sind reinlich! Niemals würden sie ihr Geschäft dort erledigen, wo sie fressen oder schlafen.



Zwei Schweine im Stall der LMU. Fotos: LMU

ihre Ruhebereiche und die Möglichkeit, sich frei im Laufbereich zu bewegen.“ Nimmt eine Sau ihre Ferkel nicht an, können die kostbaren Tiere vollautomatisch im Brutkasten mit Wärme und Nahrung versorgt werden.

Etwa zwei Drittel der Schweine lebt mit Veränderungen im Erbgut. Die Tiere werden den Menschen genetisch angeglichen, sodass ihre Organe später vom menschlichen Immunsystem besser akzeptiert werden. „Das spüren sie nicht, und man sieht es ihnen auch nicht an“, so Professor Wolf. Im Labor neben dem Stall werden in Zellen Gene ausgeschaltet oder neue Gene in den Zellkern eingebaut. Für den Einsatz am Menschen müssen mindestens ein Schweine-Gen ausgeschaltet und zwei menschliche Gene eingefügt werden. So ist es etwa wichtig, die Oberfläche des Schweineherzens von dem Zuckermolekül Gal zu befreien. Gegen Gal hat jeder Mensch Antikörper im Blut, die sofort zu einer massiven Abstoßung führen.

Eines der hinzugefügten menschlichen Gene vermindert die Abstoßung, das andere verhindert Gerinnsel. Ob die neuen Gene korrekt arbeiten, muss zuverlässig nachgewiesen werden – anhand einer „größeren Zahl von Tieren“, erläutert der Experte. Die meisten Schweine werden nach etwa sechs bis sieben Monaten getötet, wenn die Testreihen zu Ende sind. Sogenannte Gründertiere, also genveränderte Sauen und Eber, die für Nachkommen sorgen, leben mehrere Jahre. Die Schweine werden schmerzlos eingeschläfert und in der Tierbeseitigung entsorgt. Denn es darf kein genverändertes Fleisch in die Lebensmittelkette gelangen.

Bei den Auckland-Island-Pigs werden derzeit die ersten genetisch veränderten Zellkerne fürs Klonen verwendet. Die dabei entstehenden Schweine werden zu Gründertieren der neuen Kolonie. Die daraus entstehenden Ferkel tragen die veränderten Gene in sich, wären also schon geeignete Organspender.

Der erste Patient

Am 7. Januar wurde David Bennett (57) ein Schweineherz eingesetzt – sechs Wochen später ist wach und bei Bewusstsein, schon vor vier Wochen wurde er von der Herz-Lungen-Maschine genommen. „Wenn wir uns sehen, fragt er immer, wann er nach Hause gehen darf“, so Professor Bartley Griffith vom Maryland Medical Center Baltimore.

Tatsächlich schlägt das Schweineherz so stark in Davids Brust, dass es mit Medikamenten sogar beruhigt werden muss.

Griffith: „Wir sehen keine Abstoßungsreaktionen und sind zuversichtlich.“

Bennett bekommt ein noch nicht zugelassenes Medikament, das sein Immunsystem von Angriffen auf das Herz abhalten soll. Ein Team aus Pflegern und Ärzten kümmert sich rund um die Uhr um den Patienten. Schon jetzt gilt als Erfolg, dass er als erster Mensch mit ei-



nem Tierherzen länger lebt als der erste Mensch mit einer Herztransplantation im Jahr 1967, der nach 18 Tagen verstorben war. Nun bemühen sich Physiotherapeuten darum, ihn wieder auf die Beine zu bekommen. Wann darf Bennett heim zu seiner Familie? Griffith: „Das ist noch ein sehr langer Prozess.“



Seit Jahren erforscht Professor Eckard Wolf an der LMU in München Transplantationen von Tier zu Mensch.

Wunder der Technik

PROFESSOR ERKLÄRT DIE GEN-THERAPIE FÜR DIE TIERE

Herr Professor Wolf, warum kommen Schweine als Organspender für Menschen in Betracht?

Professor Eckhard Wolf: Das Schwein ist dem Menschen in vielen anatomischen und physiologischen Merkmalen sehr ähnlich, und es lässt sich sehr leicht züchten. Die Trächtigkeitsdauer beträgt nur drei Monate, drei Wochen und drei Tage. Die Tiere sind bereits im Alter von sechs bis sieben Monaten wieder geschlechtsreif und haben viele Nachkommen.

Wie haben Sie die Reaktion der Öffentlichkeit auf die erste Schweineherz-Transplantation in den USA empfunden?

Wolf: Die Reaktionen waren sehr positiv und ermutigend. Es war ein wichtiger Schritt, um die Gesellschaft auf diesen neuen Therapieansatz vorzubereiten. Es ist hinreichend bekannt, dass wir einen großen Organmangel haben. Jeder kennt Menschen, die an Typ-1-Diabetes leiden, nieren- oder schwer herzkrank sind.



Professor Eckart Wolf von der LMU in München.

Warum wird das Herz und nicht eine Niere als Erstes verpflanzt?

Wolf: Die Niere ist ein extrem kompliziertes Organ. Gerade bei der Niere wird es sehr entscheidend sein, dass die eingeführten menschlichen Gene an der richti-

gen Stelle, das heißt in den richtigen Zelltypen aktiv sind. Nach dem Herzen ist die Niere mit Sicherheit der nächste Kandidat für klinische Studien.

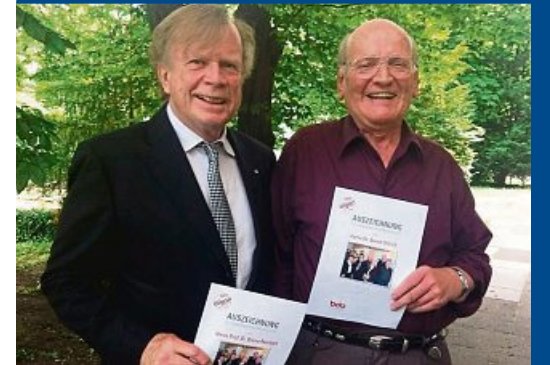
Im US-amerikanischen Baltimore wurden bei dem eingesetzten Schweineherzen zehn Genveränderungen vorgenommen. Müssen Sie Ihre Schweine noch stärker verändern?

Wolf: Nein, wir wollen so wenig Veränderungen wie möglich vornehmen, daher setzen wir ja auch auf die kleinen Auckland Island Pigs und ersparen uns das Ausschalten eines Wachstumsgens. In Baltimore wurde das Organ eines geklonten Tieres eingesetzt. Wir jedoch verwenden geklonte Tiere nur als Gründertiere und züchten mit ihnen die Schweine, die als Organspender infrage kommen werden. Bei Klon-Tieren weiß man, dass Genveränderungen auf Molekularebene nicht immer ganz zuverlässig arbeiten. Daher wurden in den USA mögliche Probleme mehrfach abgesichert.

Die gefürchtete starke Abstoßung direkt nach der Operation ist ausgeblieben. Das ist wohl schon ein Erfolg?

Wolf: Natürlich, aber es war klar, dass das funktionieren würde. Nun wird man sehen, wie es weitergeht. Wir stehen in direktem Kontakt mit den Kollegen in Baltimore und konferieren einmal in der Woche. Die Mediziner dort haben viele Techniken übernommen, die hier in München von Professor Bruno Reichart entwickelt wurden, etwa wie das Tierorgan gekühlt und mit einer speziellen Lösung perfundiert werden muss. Ich möchte in diesem Zusammenhang die Deutsche Forschungsgemeinschaft loben, die die Xenotransplantation in einem Stadium gefördert hat, als viele Wissenschaftler sie für unmöglich gehalten haben. So haben wir es geschafft, dass Deutschland in dieser Thematik ganz vorne mit dabei ist. Nun geht es darum, systematische klinische Studien vorzubereiten.

MÜNCHNER PIONIER



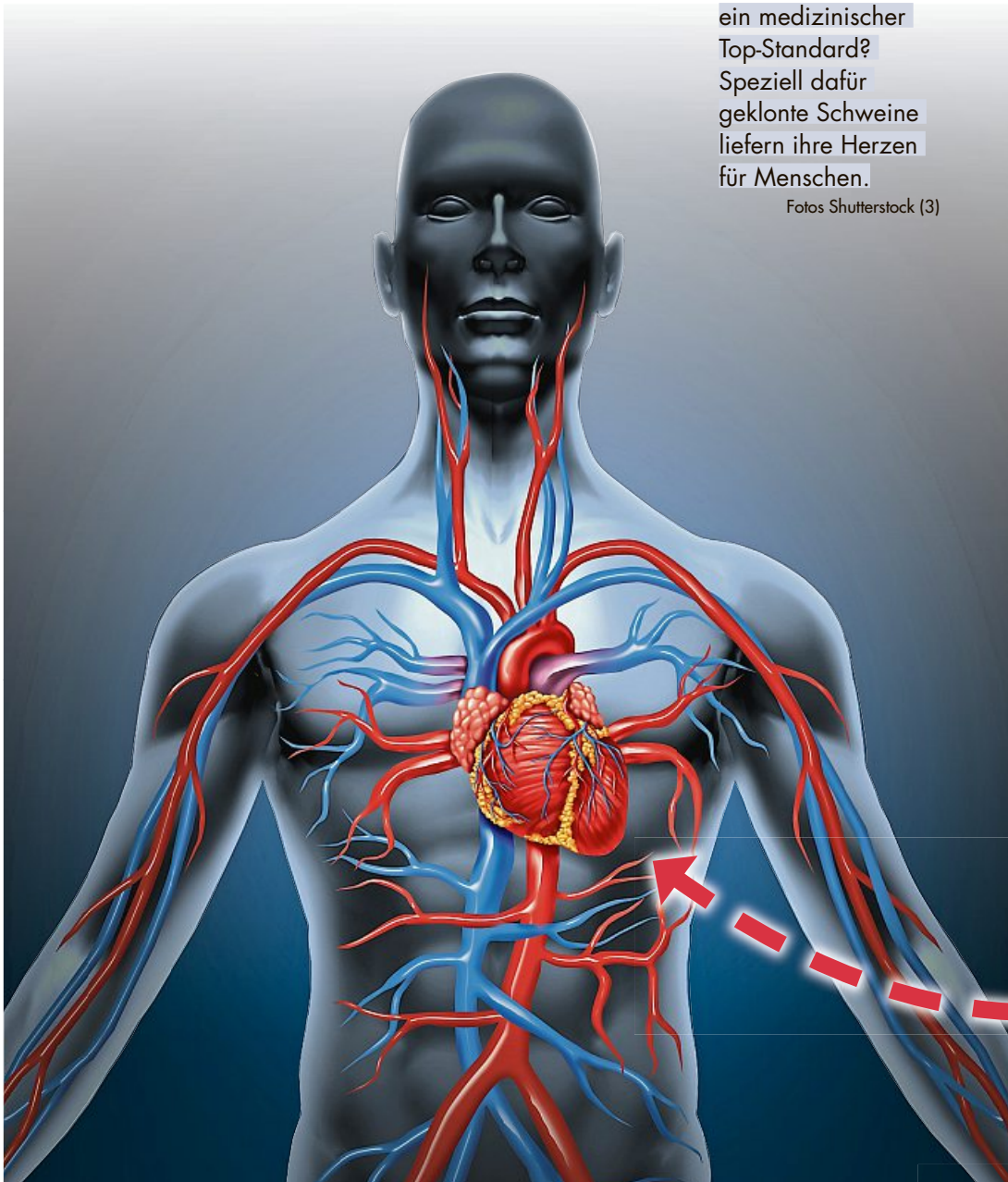
Prof. Dr. Bruno Reichart (li.) mit seinem glücklichen Patienten Dr. Ullrich, 2017

Der Top-Chirurg

Hoffnung muss man sich erarbeiten, davon ist Professor Dr. Bruno Reichart (79) felsenfest überzeugt. Über Jahrzehnte hat der legendäre Herzchirurg seinen Patienten neben Zuversicht stets Disziplin eingepflegt. Wer von ihm gerettet werden wollte, der musste auch selbst etwas dafür tun: „Ich habe von meinen Patienten immer erwartet, dass sie kämpfen. Sie dürfen niemals aufgeben. Diese Einstellung ist entscheidend“, sagte er uns im Interview. Dr. Bernd Ullrich hat genau das beherzigt. „Ich habe ein geschenktes Leben“, erzählte er uns vor fünf Jahren. Damals lebte er bereits 34 Jahre mit einem künstlichen Herzen, das ihm Prof. Reichart eingepflanzt hatte. „In all den Jahren durfte ich so viel Schönes erleben, da wird man dankbar und demütig.“ Weil es nie genügend Spender geben wird, setzt Reichart seine Hoffnung auf Xenotransplantationen. Anlässlich des 50. Jubiläums der ersten Herztransplantation 1967 in Südafrika hat der Experte ein Buch geschrieben: *Herzengangelegenheiten* (Fischer-Verlag). Keiner ist für so ein Buch prädestinierter – schließlich hat Reichart 1984 das Chefarzt-Erbe von Prof. Dr. Christiaan Barnard in Kapstadt angetreten. **BEZ**

Wird das in Zukunft ein medizinischer Top-Standard? Speziell dafür geklonte Schweine liefern ihre Herzen für Menschen.

Fotos Shutterstock (3)



Das Klonschaf Dolly

Am kommenden Dienstag vor genau 25 Jahren wurde Klonschaf Dolly geboren – und erschütterte die Welt der Wissenschaft. Es folgte eine riesige Debatte: Ist es moralisch vertretbar, ein ausgewachsenes Säugetier zu klonen? Dolly entstand am Roslin-Institut der Universität Edinburgh aus einer am Euter entnommenen Zelle eines sechs Jahre alten Schafs. Befürchtungen, das Klonen von Menschen werde sich nicht aufhalten lassen, haben sich (noch?) als falsch herausgestellt.

Geklont wird inzwischen vor allem im kommerziellen Bereich. Es geht unter anderem darum, Nutztiere mit besonders begehrten Merkmalen und Eigenschaften zu reproduzieren, beispielsweise bei der Zucht von Renn- oder Polo-Pferden. Auch Haustiere werden geklont. Ein Hund gibt es für ca. 44 000 Euro.



Geklont: Dolly.

Foto: dpa/Curtis

PAVIAN-VERSUCHE



Paviane (hier in Australien) als Versuchstiere: Tierschützer laufen Sturm. **F: dpa**

Kritische Stimmen

Seit 1998 wurden die Herzen von 99 Ferkeln aus dem Moorversuchsgut bei Oberschleißheim in Paviane eingesetzt. Die Operationen am Walter-Brendel-Zentrum der LMU werden von Professor Bruno Reichart angeführt, einem Pionier der Herz-Lungen-Transplantation (siehe oben). Bis zur OP leben die Paviane in kleinen Gruppen zusammen, anschließend in Gitterkäfigen auf Rollen. Die Organisation Ärzte gegen Tierversuche prangert diese Experimente als grausam an. Die Tiere hätten keine Möglichkeit, sich artgerecht zu verhalten. Zudem müssten sie starke Schmerzen und großes Leiden ertragen. Jedes Tier würde mit einem Tabletten-Cocktail gegen Abstoßungsreaktionen gefüttert, dessen Nebenwirkungen keinem Menschen zugemutet werden würden. Die Sprecherin der Organisation, Dr. Gabby Neumann, fordert seit Jahren ein sofortiges Ende der Tests. „Man muss davon ausgehen, dass es verzögerte Abstoßungsreaktionen geben wird. Deshalb wird der Organempfänger auf jeden Fall immunsenkende Mittel einnehmen müssen, die weit über das Maß hinausgehen, das man von der Transplantation eines menschlichen Herzens kennt.“

NEUE HOFFNUNG FÜR DIABETIKER

Rund 35 000 Herzklappen werden jedes Jahr in Deutschland ausgetauscht. Ein großer Teil der Patienten erhält einen biologischen Ersatz vom Schwein oder Rind. Das ist möglich, weil die Klappen chemisch gereinigt werden, sodass nur das Bindegewebskelett übrig bleibt. Die Pharmaindustrie setzt bei der Behandlung vom Typ-1-Diabetes auf die Herstellung von insulinproduzierenden Stellen aus Stammzellen. Professor Eckhard Wolf sieht jedoch in einer zukünftigen Xenotransplantation von Inselzellen der Bauchspeicheldrüse Vorteile, da dadurch nicht nur das Insulin, sondern auch sein Gegenspieler, das Glukagon, produ-

ziert würde und so eine natürlichere Regulierung des Zuckerspiegels möglich wäre. Bei Patienten mit schwersten Brandverletzungen kommt auch die die Haut der Tiere zum Einsatz. Vom Schwein stammen zudem Kollagen-Membranen, die in der Gewebe- und Knochenregeneration eingesetzt werden.

Xenotransplantation – daher kommt's: Unter Xenotransplantation (von griechisch xenos = fremd) bezeichnet man die Verpflanzung artfremder Organe, also von einer Tierart auf die andere oder vom Tier auf den Menschen.

