



Herzchirurg Bruno Reichart (l.) pflanzte Pavianen die Herzen von Schweinen ein, die Eckhard Wolf dafür gentechnisch angepasst hat.



Unbefugten  
Zutritt verboten

S1 Gentechnische  
Anlage  
Unbefugten Zutritt  
verboten.

Foto: Wolf Häider/Sawell/Zeit

## Spende **aus dem Stall**

In Deutschland hoffen rund 10 000 Menschen auf ein neues Organ. Die meisten warten vergebens. Könnten **Organe von Schweinen** sie retten? Nun stehen erste klinischen Studien bevor.

VON EDDA GRABAR

**S**tatistik kennt keine Schicksale. Sie weiß nichts von der Angst und dem Leid der Menschen, deren Krankheiten sie abbildet. Sie kennt auch Mark Freche nicht, den nur 48 Jahre jungen Ehemann und Vater dreier Kinder, von denen das jüngste erst wenige Wochen alt ist. Er ist Teil einer besonders tragischen Statistik: Freche braucht eine neue Leber, denn sein Immunsystem greift das lebenswichtige Organ an und zerstört es Stück für Stück. Wenn Freche, der eigentlich anders heißt, in den Spiegel schaut, blickt ihm oft ein gelbes Gesicht entgegen. Die Ärzte bekommen seine zerstörerischen Leberentzündungen nicht in den Griff. Ob er angesichts des Mangels an Spender-

organen jemals eine neue Leber erhält, ist ebenso ungewiss wie die Chance vieler anderer Patienten auf ein neues Herz, eine neue Niere oder Bauchspeicheldrüse.

Es sei denn, die Idee mit Ersatzorganen aus Schweinen klappt. Jahrzehntlang haben Forscher nach Wegen gesucht, tierische Organe so weit zu vermenschlichen, dass sie transplantiert werden können. Speziell für den Ersatz gezüchtet, sollen sie zunächst einfachere Organe wie Herzen, Nieren und Teilorgane wie insulinproduzierende Bauchspeicheldrüsenzellen für Diabetiker liefern (siehe Kasten S. 32). Später dann, so die Hoffnung, könnten auch komplexere Organe wie Lebern und komplette

Bauchspeicheldrüsen möglich werden. In der Medizin spricht man von Xenotransplantationen. Nach mehreren Rückschlägen kamen sie fast zum Erliegen. Nun aber sind klinische Studien näher als je zuvor. Und so ist die Geschichte nicht nur die eines Durchbruchs, sondern auch eine darüber, sich nicht unterkriegen zu lassen.

**Der Anlass für den Optimismus** steht friedlich grunzend in einem Stall bei München. „Typische Vertreter der ‚Deutschen Landrasse‘“, sagt Eckhard Wolf, Schweinezüchter der besonderen Art und Leiter des Lehrstuhls für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Seine Ferkel haben es vor wenigen Monaten zu einiger wissenschaftlicher Berühmtheit gebracht. Die Herzen von fünf ihrer einstigen Stallgenossen schlugen drei Monate, im längsten Fall sogar sechs Monate in Pavianen. So lange hatte es noch kein fremdes Herz in einem Primaten durchgehalten.

Entsprechend einhellig bejubelte die Welt der Xeno-Forscher die Veröffentlichung im Fachmagazin „Nature“ (DOI:10.1038/s41586-018-0765-z). „Ich denke, es ist eine extrem wichtige Arbeit. Sechs Monate sind ein enormer Sprung nach vorn“, bestätigt David Sachs vom Columbia University Medical Center in New York. Der Immunologe hatte vor mehr als 15 Jahren den bis dahin größten Durchbruch der Xenotransplantation erreicht: Er konnte die schlimmste Abwehrreaktion des menschlichen Körpers auf tierisches Gewebe reduzieren. Zuvor waren sämtliche Versuche innerhalb weniger Stunden gescheitert.

Der Bedarf an lebensrettenden Organen ist groß, wie die Grafiken auf dieser und den folgenden Seiten zeigen. „Doch durch menschlichen Ersatz wird man ihn niemals decken können – weder für Leber, Herz oder Lunge und vor allem nicht für Nieren“, sagt Axel Haverich von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), einer der renommiertesten deutschen Transplantationsmediziner. Selbst dann nicht, wenn jeder mit einem Spenderausweis diesen auch bei sich trüge, jede Klinik einen Transplantationsbeauftragten hätte, der Angehörige berät, und Kliniken personell wie finanziell besser für Organspenden ausgestattet wären – wenn Politik und Medizin also sämtliche von ihnen beeinflussbaren Ursachen des Organmangels lösen würden. Auch ein zweiter Ausweg hat sich mittlerweile als unzureichend herausgestellt: die Züchtung von Ersatzhaut und -gewebe im Labor. Den zunächst vielversprechenden Erkenntnissen folgten bisher keine durchschlagenden Fortschritte. „Die Not, Alternativen zur Organspende zu finden, ist größer denn je“, sagt Haverich.

Die Idee, Tiere als Ersatzteillager für Menschen zu nutzen, ist mehrere Jahrhunderte alt. Bereits 1682 sollen russische Ärzte einem Adeligen nach einer Schädelverletzung die Knochenstücke eines Hundes eingesetzt haben. 1905 übertrug ein französischer Chirurg einem nierenkranken Kind eine Kaninchenniere. US-

Ärzte verpflanzten in den 60er-Jahren erstmals ganze Nieren und Lebern von Affen in den Menschen. Bis auf eine Probandin, die mehrere Wochen mit einer Primatenniere überlebte, starben die meisten innerhalb weniger Stunden bis Tage.

Der Grund für die sogenannte hyperakute Abstoßung ist ein Enzym namens alpha-1,3-Galaktosyltransferase. Es platziert Zuckermoleküle mit der Bezeichnung alpha-Gal auf der Oberfläche von Zellen. Nahezu alle Säugetiere bilden es in ihren Organen, nur einige Primaten und Menschen nicht. Der Zucker dient ihrem Immunsystem daher als Erkennungssignal für alles, was fremd ist. Etwa 80 Prozent der akuten Abwehrreaktion richten sich dagegen. Die einfachste Abhilfe wäre, Menschenaffen als Spendertiere zu verwenden. Sie aber scheiden aus zwei Gründen aus: Sie stehen dem Menschen schlicht zu nahe. Sie als Ersatzteillager zu nutzen, wäre ethisch kaum vertretbar. Zudem vermehren sie sich ähnlich langsam wie der Mensch, und die Größe der Organe stimmt nicht immer mit denen des Menschen überein. Also ziehen Forscher Schweine vor und schalten in ihrem Erbgut gezielt das Gen für alpha-Gal aus.

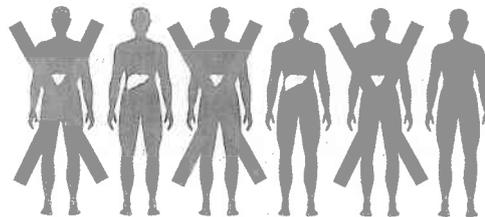
Erstmals gelang dies 2003 David Sachs, der damals an der Harvard University in Cambridge forschte. Die Überlebenszeit von Empfängertieren wie Affen stieg dadurch von Stunden auf Wochen. Doch die Hoffnung auf schnelle Erfolge währte nicht

lang, denn kurz zuvor war eine weitere Gefahr bekannt geworden: die Übertragung von Schweineviren. „In Tieren wurde diese Übertragung bislang zwar nicht beobachtet“, sagt Ralf Tönjes, Fachgebietsleiter am Paul-Ehrlich-Institut, dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Doch da die Infektiosität der Viren in menschlichen Zellkulturen seit 1997 bekannt ist, ließe sich das Risiko nicht gänzlich ausschließen.

Danach verfolgten nur noch die hartnäckigsten Forscher-Communitys das Ziel vom tierischen Spender-

organ, obwohl der Bedarf an neuen Organen immer weiter stieg. Während in Deutschland ein Netzwerk mit drei größeren Zentren an den Unikliniken in München, Hannover und Dresden vornehmlich an der Übertragung von Herzen und Inselzellen forsch, konzentrierten sich die US-Forschung neben dem Herzen auf die Übertragung von Nieren aus dem Schwein.

**13 Jahre dauerte die Durststrecke** ohne große Durchbrüche. Dann endlich gelang einem US-Forscherteam 2016 der nächste bedeutende Schritt: Sie verpflanzten genmodifizierte Schweineherzen aus München in die Bauchhöhle von Pavianen, wo sie über 900 Tage überlebten. Wolfs Team hatte bei den Schweinen nicht nur das Enzym-Gen aus dem Erbgut entfernt, sondern auch zwei menschliche Gene eingefügt: den Bauplan für ein abwehrhemmendes Protein sowie für den humanen Gerinnungshemmer Thrombomodulin, der verhindert, dass sich nach der Transplantation Blutgerinnsel bilden. „Das war der Beweis, dass ein Organ vom Schwein über einen langen Zeit-



Laut der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) erhielt 2017 nur etwa jeder zweite Leberkranke auf der Warteliste für Organspenden die Chance auf ein neues Leben.

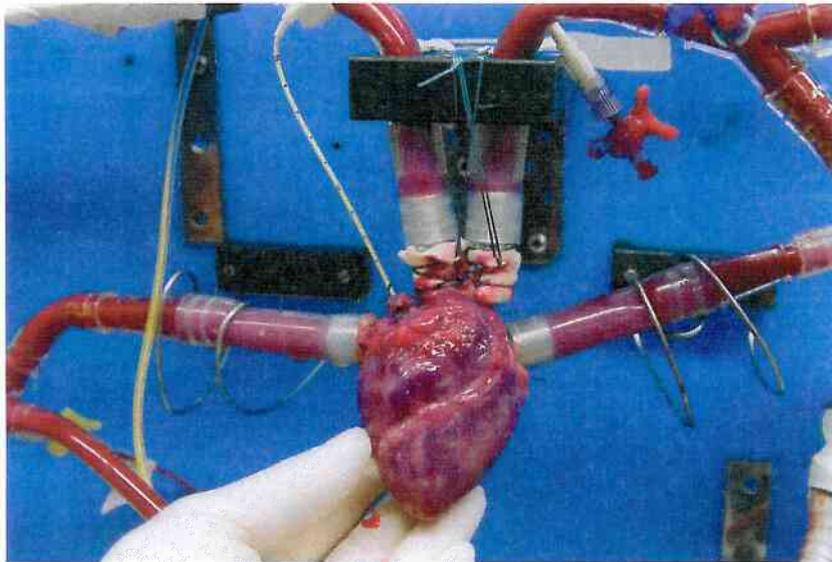


Foto: Lemnart Preiss/Dapd/Dap Images

Ein Schweineherz ist zu Forschungszwecken an einen künstlichen Blutkreislauf angeschlossen.

der Affen weiterwachsen. Über einige Monate konnten die Forscher das Wachstum medikamentös in Schach halten. Aber schließlich wurden sie doch zu groß. Über kurz oder lang, so Wolf, wären alle Affen daran gestorben. „Beim Menschen würden wir die Herzen von ausgewachsenen Schweinen einsetzen, damit ließe sich diese Komplikation umgehen“, sagt er.

Knapp 8000 Kilometer weiter westlich bereiten Wolfs Forscherkollegen Joseph Tector und David Cooper von der University of Alabama in Birmingham eine andere Studie vor. Sie planen ebenfalls, dreifach genmodifizierte

raum in einem Primaten akzeptiert wird“, sagt Wolf. Aber ein Manko hatten die Experimente: „In der Bauchhöhle übernahm das Organ keine lebenserhaltenden Funktionen.“

**Diesen Schritt schafften erst** Wolfs Team und der Münchener Herzchirurg Bruno Reichart. Sie übernahmen die dreifach genetisch angepassten Spenderschweine und verbesserten darüber hinaus die Konservierung der Schweineherzen von der Entnahme bis zur Verpflanzung, um die Organe möglichst ohne Schäden übertragen zu können. Statt sie in einer eiskalten Lösung zu bewahren, hielten sie das Herz bei acht Grad in einer Flüssigkeit, die neben Nährstoffen auch Hormone und Blutkörperchen enthielt. So lebten drei der fünf Affen drei Monate, zwei sogar sechs Monate. Danach wurden sie gemäß Versuchsprotokoll eingeschläfert, damit sie untersucht werden konnten.

Damit rücken klinische Versuche am Menschen in greifbare Nähe. Bis es so weit ist, werden in München zwar im besten Fall noch mindestens zwei Jahre vergehen. Denn die Internationale Gesellschaft für Herz-Lungen-Transplantationen schreibt vor, dass klinische Studien erst dann zu rechtfertigen sind, wenn in einer Versuchsreihe mit zehn oder mehr Tieren mindestens 60 Prozent der Tiere mehr als drei Monate überleben und die neue Therapie besser verträglich ist als Alternativbehandlungen wie eine künstliche Herzpumpe. Wie bei menschlichem Ersatz bräuchten sie Medikamente, um die Abstoßung zu verhindern.

Doch Wolf ist zuversichtlich, diese Vorgaben zu erreichen. Er glaubt sogar, dass es bei Menschen zu weniger Komplikationen kommen wird als bei Affen. Denn für ihre Versuche hatten die Forscher Herzen junger Schweine benutzt, die im Körper

Schweinenieren schwer kranken Dialysepatienten zu verpflanzen, wollen dabei aber noch einen Schritt weitergehen: Sie prüfen mit einem Verträglichkeitstest, welche Schweineniere am besten zu welchem Organempfänger passt. In Pilotversuchen überlebten Affen, die auf diesem Weg Spendernieren erhalten hatten, fast ein Jahr. Zwar halten Experten wie LMU-Forscher Wolf die Ergebnisse noch nicht für konstant genug, um schon klinische Tests zu starten. Tector aber ist zuversichtlich, denn erstens geht es in der Studie um Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustands nicht für eine menschliche Spenderniere infrage kämen. Zweitens bliebe diesen Patienten, anders als bei

anderen Organen, der Weg zurück zur Dialyse, falls ihr Körper die Schweinenieren nicht annimmt.



Für Patienten mit unheilbaren Nierenleiden ist die Lage ebenfalls schlecht: Von mehr als

**7600**

Betroffenen erhielten 2017 nur

**1360**

eine neue Niere.

**Die Vorstellung**, Organe oder Gewebe vom Schwein eingesetzt zu bekommen, mag für die breite Öffentlichkeit noch abwegig erscheinen. Das aber gilt laut einer frühen Studie 1999 nur für Menschen, die nicht auf solchen Ersatz angewiesen sind. Wer auf ein Organ wartete, habe keine Bedenken, wenn der Ersatz sicher sei und funktionieren würde. Eine

aktuelle, wenn auch nicht repräsentative Befragung von zehn Diabetes-Patienten kommt zu ganz ähnlichen Ergebnissen. „Für die Patienten war es weniger relevant, woher die möglichen transplantierbaren Inselzellen kommen. Wichtig war ihnen, dass das Verfahren sicher und wirksam ist“, sagt Georg Marckmann vom Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin von der LMU. Auch Beispiele aus der medizinischen Praxis stützen die Akzeptanz.

Schon heute verpflanzen Ärzte tierische Gewebe, ohne dass es zu breiter Gegenwehr kommt. Der 14-jährige Chinese, dem



Mediziner 2016 erstmals mithilfe von Schweinehornhaut das Augenlicht wiedergegeben haben, ist nur ein aktuelles Beispiel. Darüber hinaus pumpen bereits seit Jahrzehnten Herzklappen-gerüste vom Schwein Blut durch den menschlichen Körper. „Diese Transplantate wurden zuvor von allen wesentlichen Merkmalen befreit. Ich halte das Risiko für vertretbar, weil nach einigen Jahren von zellfrei eingesetzten Herzklappen nichts mehr übrig bleibt. Der menschliche Körper ersetzt sie vollständig“, sagt Haverich.

Er selbst forscht ebenfalls an Schweineherzklappen, die beim Menschen mitwachsen können. Bei Kindern konnte er dies mit der Verpflanzung menschlicher Herzklappen bereits zeigen. Sie müssten somit nicht alle paar Jahre erneut operiert werden. Doch auch hier deckt das Angebot längst nicht den Bedarf.

**Zum klinischen Alltag gehören** in Deutschland auch Schweinehaut-Transplantate, sagt Hans-Oliver Rennekampf, Leiter der Plastischen Chirurgie und Verbrennungschirurgie am Rhein-Maas Klinikum in Aachen. Sie bedecken bei schwersten großflächigen Verbrennungen die Wunden so lange, bis die patienteneigene Haut nachgewachsen ist. Alternativ werden auch temporäre

menschliche Hauttransplantate verpflanzt, die allerdings teuer sind. Die Euroskin-Vermittlungszentrale verlangt einen Euro pro Quadratzentimeter. Die Schweine-Alternative kostet nur ein Zehntel.

**Warum also sollte sich eine** plötzliche Abwehrhaltung gegenüber tierischen Herzen, Nieren oder Lebern herausbilden? Zumal Organe aus Schweinen einen weiteren, nicht zu unterschätzenden Vorteil hätten: Sie könnten die Zeit überbrücken helfen, bis ein menschliches Spenderorgan zur Verfügung steht, und den Ausschluss von der Transplantationsliste verhindern, wenn bei den Patienten weitere lebensbedrohliche Krankheiten auftreten. Diese Vergaberegulierung soll sicherstellen, dass vor allem jene Patienten ein neues Organ bekommen, die auch möglichst lange etwas von ihm haben.

Doch für die Betroffenen sind diese Entscheidungen dramatisch. So zerstob die Hoffnung von Mark Freches Klinikzimmer-Nachbarn nach dreijähriger Wartezeit auf eine neue Leber in allerletzter Sekunde, als bei ihm ein Krebsgeschwür entdeckt wurde. „Das ist eine Katastrophe“, sagt Axel Haverich, „einem Patienten zu sagen, dass er von der Warteliste gestrichen wurde.“



**1/3**

der dringend benötigten Herzen konnten 2017 übertragen werden.

## Es muss nicht immer ein Organ sein

**Auf der Wunschliste** der Transplantationsforscher stehen auch Bauchspeicheldrüsen. Weil das ganze Organ noch zu komplex und die Abweichung zwischen Schwein und Mensch zu groß sind, wollen Forscher zunächst eine Teilfunktion des Organs wiederherstellen: die Insulinproduktion durch Inselzellen. Das Hormon hält den Blutzuckerspiegel konstant. Bei Diabetes-Patienten versagen diese Inselzellen, Forscher wollen sie daher durch Schweinezellen ersetzen. Entsprechende Anträge wurden bereits bei den Regulatorbehörden der USA und Deutschlands gestellt.

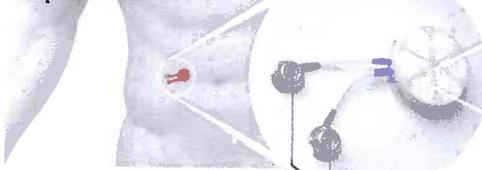
Bei knapp zehn Prozent der Diabetiker lässt sich das Leiden nicht mit Insulingaben in den Griff bekommen. „Eine Lösung ist, ihnen fremde Inselzellen zu transplantieren“, sagt Stefan Bornstein, Direktor des Zentrums für Innere Medizin an der Uniklinik in Dresden. Doch diese sind noch schlechter verfügbar als ganze Bauchspeicheldrüsen. Für einen Patienten sind Inselzellen aus zwei bis drei Bauchspeicheldrüsen nötig. Zudem müssen die Patienten Medikamente gegen die Abstoßung einnehmen und können nur selten auf Insulin verzichten, weil die verpflanzten Zellen zu wenig des Hormons produzieren.

**Mit Schweine-Inselzellen** wäre der Nachschub gelöst. Damit sie nicht als fremd erkannt werden, ist es essenziell, sie zu verkapseln. Dann bleiben Patienten die abwehrhemmenden Medikamente erspart, durch die einfachste Infektionen zur Gefahr werden können. In Neuseeland bettet die Firma Diatranz die Zellen in kleinen Gelkissen ein, aus denen das Insulin austreten kann, die Zellen aber nicht in Kontakt mit dem Körper des Empfängers kommen. „Doch das funktioniert nur bedingt, weil die Zellen nicht mit Sauerstoff versorgt werden“, sagt Bornstein. Mit der israelischen Medizintechnikfirma

Beta O<sub>2</sub> Technologies hat er 2017 eine künstliche Bauchspeicheldrüse vorgestellt. Hier schützt ein membranumhülltes Gehäuse mit Sauerstoffzufuhr die Zellen.

„**Einem Patienten haben wir** die künstliche Bauchspeicheldrüse mit menschlichen Inselzellen für ein Jahr eingesetzt“, sagt Bornstein. Er habe keine Medikamente gebraucht, um eine Abstoßung zu verhindern. Als Nächstes testete Bornsteins Team die verkapselten Inselzellen erfolgreich in Affen. Nun wartet er auf die Vorgaben der zuständigen Regulatorbehörden, um erste klinische Tests mit Schweine-Inselzellen zu starten.

**Künstliche Bauchspeicheldrüse: Die Inselzellen vom Schwein liegen in den Kompartimenten, verpackt in Alginat. Eine Membran trennt sie vom Körperinneren.**



Sauerstoff-Zugänge

