

Gynäkologe 2017 · 50:389–396
 DOI 10.1007/s00129-017-4080-9
 Online publiziert: 15. Mai 2017
 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion

K. Diedrich, Hamburg
 R. Felberbaum, Kempten
 W. Küpker, Bühl



M. W. Beckmann¹ · L. Lotz¹ · S. P. Renner¹ · T. Hildebrandt¹ · R. E. Horch² ·
 A. Weigand² · A. M. Boos² · W. Lang³ · I. Hoffmann¹ · R. Dittrich¹

¹ Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

² Plastisch- und Handchirurgische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

³ Gefäßchirurgische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

Uterustransplantation – Perspektiven und Risiken

Weltweit sind mehr als 1,5 Mio. Frauen von absoluter uteriner Sterilität betroffen. Bisher waren die einzigen Optionen für Frauen mit uteriner Infertilität die Adoption oder Leihmutterchaft. Die Uterustransplantation ist eine neuartige Behandlung der uterinen Infertilität, die Frauen betrifft, die einen fehlenden oder dysfunktionalen Uterus haben und nicht in der Lage sind, ein Kind auszutragen.

Uterine Faktoren stellen eine wesentliche Ursache von weiblicher Infertilität dar. Etwa 3–5% aller Frauen sind von einer absoluten uterinen Infertilität (AUI) betroffen [1]. Mögliche Ursachen sind sowohl benigne als auch seltener maligne Veränderungen des Uterus, die zum Fehlen oder zur Funktionsunfähigkeit bis hin zur Notwendigkeit einer Hysterektomie führen können. So existieren angeborene Malformationen wie das MRKH (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)-Syndrom. Aber auch erworbene Ursachen wie postpartale Blutungen, gutartige Erkrankungen wie Myome als auch bösartige Veränderungen (z. B. Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom) können im Laufe der reproduktiven Zeitspanne von Frauen dazu führen, dass Frauen in jedem Alter ihre Gebärmutter verlieren können.

Für diese Frauen bestanden bis jetzt die einzige Möglichkeiten, einen Kinderwunsch zu erfüllen, in der Adoption oder in der Leihmutterchaft. Während letztgenannte Option, obwohl derzeit einzige

etablierte Möglichkeit auf genetisch von den Eltern abstammende Nachkommen, in Deutschland verboten ist, bleibt auch die Adoption aufgrund strenger Kriterien bei der Vergabe eines Adoptivkindes (z. B. Ausschluss bei Vorliegen einer malignen Erkrankung in der Eigenanamnese) vielen Paaren verwehrt.

» Der Wunsch nach einem Kind gehört zu den grundlegenden Merkmalen der menschlichen Existenz

Dabei stellt die Erfüllung eines Kinderwunsches einen wesentlichen Anteil der Lebensqualität dar, und durch ungewollte Kinderlosigkeit kommt es zu einer deutlichen Einschränkung des physischen wie des psychischen Wohlbefindens. Es ist bekannt, dass ungewollte Kinderlosigkeit häufig zu depressiven Verstimmungen, Niedergeschlagenheit oder unberechtigten Schuldgefühlen führt. Die Sehnsucht nach einem Kind gehört wesentlich zum Menschen, das Streben nach ihrer Erfüllung zu den grundlegenden Merkmalen der menschlichen Existenz [2]. Deshalb spricht die WHO (World Health Organisation) einer physisch bedingten Kinderlosigkeit Krankheitswert zu, sodass ein Anrecht auf Therapie besteht [2].

Uterustransplantationen im Tierversuch

Die ersten wissenschaftlichen Publikationen über eine durchgeführte Uterustransplantation datieren aus den 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts. Damals wurde bei Hunden der Versuch der Entnahme und Transplantation des gesamten weiblichen inneren Genitales, bestehend aus Uterus und Adnexen, unternommen [3]. Im Jahr 2002 gelang bei Mäusen die erste Trächtigkeit nach Transplantation der Gebärmutter [4]. Um die Uterustransplantation vergleichbarer mit der Situation im Menschen bezüglich der immunsuppressiven Therapie zu gestalten, wurde ein Uterustransplantationsmodell in der Ratte entwickelt [5]. Der Uterus wurde hier orthotop mit Anastomosen an die A. iliaca communis transplantiert. Dies ermöglichte eine Spontankonzeption, die ersten erfolgreichen Schwangerschaften nach allogener Uterustransplantation konnten erzielt werden [6]. Tacrolimus erwies sich in diesem Modell effektiver als Ciclosporin zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen [7]. In einem weiteren Experiment konnte gezeigt werden, dass der Uterus sehr resistent gegenüber der warmen Ischämie ist [8]. Die Gruppe um Mats Brännström aus Schweden entwickelte ein Auto-Uterustransplantations-Modell im Schaf, bei dem ein Gebärmutterhorn entfernt wird und ein Gefäßanschluss zwischen A. iliaca interna und den für das Blut von Uterus und Ovarien drainierenden Venen erfolgt [9]. Mithilfe dieses Schafmodells

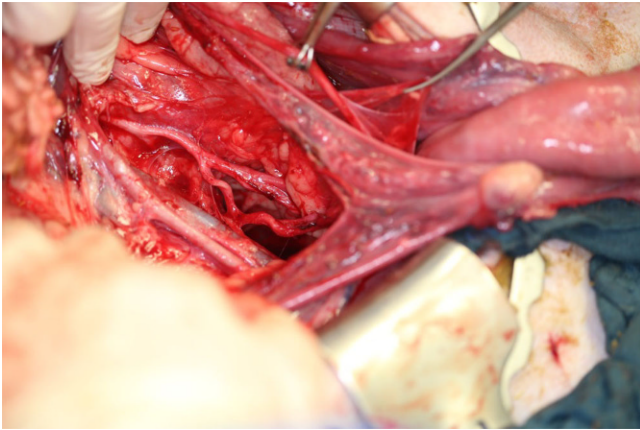


Abb. 1 ◀ Darstellung der uterinen Gefäße während der Explantation eines Schafuterus

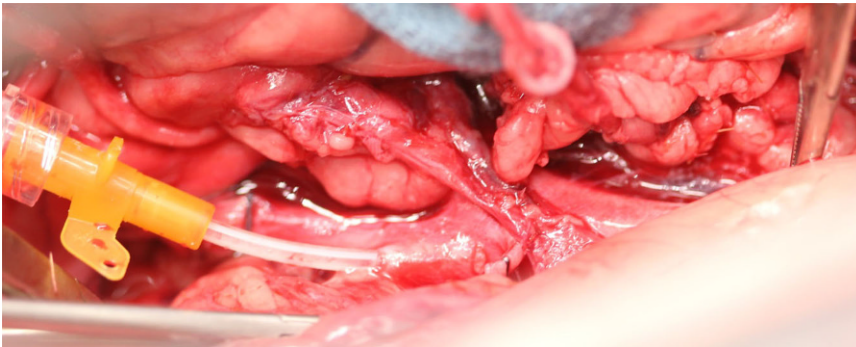


Abb. 2 ▲ Testung der Perfusion am replantierten Uterus

konnten 2011 erstmal an einem größeren Tier Lebendgeburten infolge Autotransplantation des Uterus gezeigt werden [10]. Schafe sind besonders geeignet zur Erprobung der Technik der Uterustransplantation, da Anatomie und Gefäßversorgung des Beckens denen des Menschen sehr ähneln. Dieses Modell dient daher auch an der Frauenklinik des Universitätsklinikum Erlangen als Vorbild, um die Uterusentnahme und -transplantation zu üben sowie zu optimieren (▣ **Abb. 1 und 2**). Von großer Bedeutung im Hinblick auf die Entwicklung bzw. die aktuellen Erfolge der humanen Uterustransplantationen waren auch die Versuche an Primaten. Primaten haben eine große Ähnlichkeit im Hinblick auf die Anatomie des weiblichen Genitale und der Fortpflanzungsphysiologie. Allerdings verliefen die ersten Versuche unbefriedigend, bei nur 20 % der Tiere kam es zu einem Wiederauftreten des Menstruationszyklus [11]. In einem allogenen Transplantationsmodell mit Pavianen konnte ein Überleben der transplantierten Uteri von über 12 Monaten gezeigt

werden [12]. In dieser Studie wurden die Uteri von verstorbenen Tieren verwendet und es erfolgte eine Anastomosierung zwischen der Aorta und V. cava des Transplantats und des Empfängertiers. Um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden erhielten die Tiere eine immunsuppressive Dreifachtherapie mit Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden für einige Monate, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Tacrolimus [12]. Die erste Lebendgeburt nach Uterustransplantation in Primaten erzielte eine japanische Forschungsgruppe mithilfe von Javaneraffen [13]. Bei den Affen erfolgte eine autologe Uterustransplantation durch bilaterale Anastomosenbildung der A. uterina und der A. iliaca externa. Die Entnahme der Uteri benötigte 6–8 h, die Transplantation 4–6 h [13].

Insgesamt wurde, vor allem in Schweden durch Brännström und sein Team, über 15 Jahre Forschung zur Uterustransplantation an zahlreichen Tiermodellen durchgeführt [14] und damit vor Anwendung am Menschen mehr Forschung betrieben, als es beispielsweise bei Herz-,

Leber-, Hand- und Gesichtstransplantationen, aber auch bei In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) der Fall war.

Humane Uterustransplantationen – weltweites Outcome

Im Jahr 2000 erfolgte die erste humane Uterustransplantation in Saudi-Arabien. Die Empfängerin war eine 26-jährige Patientin mit Zustand nach Hysterektomie aufgrund einer postpartalen Blutung, die einen Uterus von einer Lebendspenderin erhielt. Der Uterus musste nach 99 Tagen aufgrund einer Organnekrose wieder entfernt werden [15]. In diesem Zusammenhang wurde häufig als negativ erachtet, dass sich das Transplantationsteam im Vorfeld zu wenig operative Vorkenntnisse angeeignet hatte. In der Türkei gelang im Jahr 2011 die erste Langzeit-Uterustransplantation bei einer 21-jährigen Patientin mit MRKH, die einen Uterus von einer 22-jährigen Postmortem-Spenderin erhielt. Die Patientin entwickelte nach kurzer Zeit wieder einen Monatszyklus, und 18 Monate nach der Transplantation konnten der Patientin Embryonen transferiert werden. In weiterer Folge hatte die Patientin 2 Aborte, eine erfolgreiche Schwangerschaft trat nicht ein [16]. Der Grund hierfür ist unklar, allerdings wurde in diesem Fall ein Uterus einer Nullipara transplantiert, d. h. die Fähigkeit des Uterus eine Schwangerschaft auszutragen war vor der Transplantation nicht bekannt [17].

In Schweden wurden seit 2012 von der Gruppe um Brännström in Rahmen einer klinischen Studie 9 Uterustransplantationen durchgeführt ([18]; ▣ **Tab. 1**). Acht Patientinnen litten an einem MRKH, eine Patientin hatte eine Hysterektomie aufgrund eines Zervixkarzinoms. Bei sämtlichen Spenderinnen handelte es sich um Lebendspenderinnen. In 5 Fällen stammte der Uterus von der eigenen Mutter (50–58 Jahre), in 3 von „nahen Verwandten“ (Schwester, 37 Jahre; Tante, 54 Jahre) und in 2 von „Nichtverwandten“ (Schwiegermutter, 62 Jahre; Freundin, 61 Jahre). Alle Spenderinnen waren mindestens einmal schwanger gewesen und hatten ein Kind ausgetragen [17]. Während der ersten Monate nach der Transplantation

musste eine Patientin aufgrund einer bilateralen Thrombose der A. uterina und eine weitere aufgrund einer schweren intrauterinen Infektion hysterektomiert werden [19]. Die übrigen 7 Patientinnen begannen, Menstruationszyklen etwa 2–3 Monate nach der Transplantation aufzuweisen, und die Uteri blieben funktionsfähig. Milde Abstoßungsreaktionen traten bei 5 der 7 Frauen auf, die jedoch mit Anpassungen bzw. Erweiterung der immunsuppressiven Therapie gut behandelt werden konnten [19].

Im Jahr 2014 erzielte das schwedische Team die erste Geburt eines gesunden Kindes nach Uterustransplantation und Embryonentransfer bei einer 35-jährigen Patientin [21]. Der Spenderuterus stammte von einer postmenopausalen Frau (Para 2), mit der die Patientin gut befreundet war. Während der Schwangerschaft waren die Entwicklungsparameter des Kindes (Femurlänge, Gewicht) jederzeit normal. In der 31 + 5 Schwangerschaftswoche erfolgte aufgrund einer Präeklampsie eine Hospitalisierung. Dort wurde nach Detektion einer abnormalen Kardiotokographie eine Sectio durchgeführt. Ein gesundes, dem Gestationsalter entsprechendes normalgewichtiges Kind (1775 g) wurde geboren (Apgar-Score 9, 9, 10) [21].

Insgesamt sind in Schweden bis jetzt 5 gesunde Kinder nach Uterustransplantation mit extrakorporaler Befruchtung/IVF und Embryotransfer geboren worden [22]. Sämtliche Frauen wurden aufgrund der Anastomosen und der teilweise fehlenden Innervation des Uterus mittels primärer Sectio entbunden. Die ersten Patientinnen haben sich nach erfolgreicher Geburt den Uterus bereits wieder entfernen lassen, da eine lebenslange Immunsuppression nicht tolerabel wäre [22].

Weitere Transplantationen wurden bisher in China, Cleveland, Tschechien, Dallas und Brasilien durchgeführt (Tab. 2). Neben den 11 publizierten Uterustransplantationen wurden unterdessen 13 weitere durchgeführt (persönliche Mitteilung). Allerdings resultierten bisher aus diesen Transplantationen keine Lebendgeburten, und in den meisten Fällen musste der Uterus kurze Zeit

Gynäkologe 2017 · 50:389–396 DOI 10.1007/s00129-017-4080-9
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

M. W. Beckmann · L. Lotz · S. P. Renner · T. Hildebrandt · R. E. Horch · A. Weigand · A. M. Boos · W. Lang · I. Hoffmann · R. Dittrich

Uterustransplantation – Perspektiven und Risiken

Zusammenfassung

Die absolute uterine Infertilität (AUI) betrifft 3–5 % aller Frauen und galt als unheilbar. Zur Erfüllung des Kinderwunsches kam für diese Frauen bisher nur eine (in Deutschland verbotene) Leimutterschaft oder eine Adoption in Frage. Dank der modernen Fortschritte in der Chirurgie und Transplantationsimmunologie ist es heutzutage aber möglich, Frauen mit AUI neue Hoffnung durch eine Uterustransplantation zu geben. Im vergangenen Jahrzehnt wurde die Methodik anhand einer Reihe von Tierversuchen erprobt, und international sind bislang insgesamt 11 Fälle von humanen Uterustransplantationen publiziert. Fünf gesunde Kinder wurden bereits in Schweden nach einer Uterustransplantation geboren.

Die Option, einer Frau eine Gebärmutter zu implantieren und ihr so (zurzeit noch nach außerkörperlicher Befruchtung/In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer) zu einer Schwangerschaft zu verhelfen, hat sich, auch wenn sich das Verfahren noch in einem experimentellen Stadium befindet, als eine realistische Option bei AUI erwiesen. Die Uterustransplantation eröffnet neue Horizonte in der modernen Frauenheilkunde, wirft aber gleichzeitig medizinische und ethische Fragen auf.

Schlüsselwörter

Infertilität · Uterus · Embryotransfer · Schwangerschaft · Medizinethik

Uterus transplantation—perspectives and risks

Abstract

Absolute uterine infertility (AUI) affects 3–5 % of all women and has previously been regarded as incurable. To realize the wish of becoming a parent, the only available options for these women are surrogacy, which is not allowed in Germany, or adoption. With recent advances in surgery and transplant immunology, uterus transplantation can give hope to women with uterine infertility. In the last decade, a number of animal experiments have been used to test the methodology and 11 cases of human uterus transplantations have been published internationally. In Sweden, 5 healthy children have already been

born after uterus transplantation. Although still in an experimental stage, the option of implanting a donor uterus into a woman and helping her to achieve pregnancy after extracorporeal fertilization/in vitro fertilization and embryo transfer has been proven to be a viable option for women with AUI. Uterus transplantation opens new horizons in modern women's health, but at the same time raises medical and ethical questions.

Keywords

Infertility · Uterus · Embryo transfer · Pregnancy · Ethics, medical

nach der Transplantation aufgrund von Komplikationen wieder entfernt werden.

Am 14.10.2016 wurde am Universitätsklinikum Tübingen die erste Uterustransplantation in Deutschland durchgeführt [23]. Eine 23-jährige Patientin mit MRKH erhielt das Transplantat von einer Lebendspenderin. Die Operation erfolgte durch ein multidisziplinäres Ärzteteam des Universitätsklinikums Tübingen in Kooperation mit dem Transplantationsteam des Universitätsklinikums Göteborg, Schweden, unter der Leitung von Mats Brännström. Ein zweiter Transplantationsversuch am Universitätsklinikum

Tübingen scheiterte bereits intraoperativ [23].

Allein innerhalb des Jahres 2016 kam es zu 11 der bisher 22 bekannten Transplantationen bzw. Transplantationsversuchen, was als Beleg für die Forschungsdynamik anzusehen ist. International sind aktuell mehrere Transplantationszentren im Aufbau. Am 09.01.2016 wurde in Göteborg die International Society of Uterus Transplantation (Internationale Gesellschaft für Uterustransplantationen, ISUTx) gegründet, die aus Mitgliedern unterschiedlichen Ländern und Disziplinen besteht und

Tab. 1 Übersicht über die bisher publizierten 11 Fälle von humanen Uterustransplantationen. (Mod. nach [20])

Jahr	Land, Anzahl	Zustand der Empfängerin	Spendermodalität	Komplikationen	Ergebnisse
2000	Saudi-Arabien (n = 1)	Hysterektomie aufgrund einer postpartalen Blutung	Lebendspende	Uterusnekrose	Uterus funktionsfähig für 99 Tage, während dieser Zeit 2 Menstruationszyklen
2011	Türkei (n = 1)	MRKH-Syndrom	Totenspende	Keine	2 Schwangerschaften mit spontanen Aborten vor der 6. SSW
2012	Schweden bis jetzt (n = 9)	MRKH-Syndrom (n = 8) Hysterektomie aufgrund eines Zervixkarzinoms (n = 1)	Lebendspende	Thrombose der A. uterina (n = 1) Schwere intrauterine Infektion/Abszesse (n = 1) Leichte Abstoßungsreaktionen erfolgreich behandelt mit Kortikosteroiden (n = 4)	7 Fälle: Uterus funktionsfähig in der späten postoperativen Periode, mit Fortpflanzungspotenzial ^a

MRKH Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, SSW Schwangerschaftswoche

^aIn 09/2014 wurde das erste Baby nach Uterustransplantation geboren

Tab. 2 Übersicht über die nicht publizierten Fälle von humanen Uterustransplantationen (persönliche Mitteilung)

Jahr	Land (Anzahl der Fälle)	Spendermodalität
2015	China (n = 1)	Lebendspende
2016	USA (Cleveland) (n = 1)	Totenspende
2016	USA (Dallas) (n = 4)	Lebendspende
2016	Tschechien (n = 2)	Lebendspende Totenspende
2016	Brasilien (n = 1)	Totenspende
2016	Deutschland (Tübingen) (n = 2)	Lebendspende

die jedoch nach 3 Monaten erfolgreich saniert werden konnte [21]. Die warme Ischämiezeit lag im Durchschnitt bei 1,5 h, was innerhalb des tolerablen Zeitfensters der Uterusischämie liegt. Die Dauer der Transplantationen war im Vergleich mit 4–6 h deutlich kürzer. Hier erfolgen eine End-zu-Seit-Gefäßanastomose zwischen V. iliaca externa der Patientin sowie der V. iliaca interna des Spenderorganes beidseits und eine Anastomosierung des arteriellen Gefäßanschlusses an die A. iliaca externa beider Seiten. Des Weiteren musste eine Anastomose des Vaginalstumpfes und eine Fixierung des Halteapparates erfolgen [14].

Als Standardprotokoll, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, erfolgte eine immunsuppressive Dreifachtherapie mit Tacrolimus, Azathioprin und Kortikosteroiden, die während der Schwangerschaft sicher ist. Milde Abstoßungsreaktionen wurden mit Kortisonstößtherapien erfolgreich behandelt [19].

Voraussetzung zur Durchführung eines Embryonentransfers war das Erreichen eines suffizienten endometrialen Response mit Einsetzen regelmäßiger Zyklen. Bis zur Durchführung eines Embryonentransfers war zum Nachweis einer sicheren Organfunktion mit einem Zeitfenster von 12 Monaten zu rechnen [21].

künftig verstärkt an der Weiterentwicklung der Uterustransplantation zusammenarbeiten soll [24].

An der Frauenklinik des Universitätsklinikum Erlangen werden intensive Vorbereitungen zur ersten Uterustransplantation getroffen. Aktuell trainiert unser multidisziplinäres Team bestehend aus mehreren erfahrenen operativ tätigen Gynäkologen, einem Gefäßchirurgen und einem Chirurgen für Plastische und Handchirurgie die Operationstechniken am Schafmodell und anhand von Präparationen an weiblichen Spenderleichen (Abb. 3 und 4). Die erste Uterustransplantation am Menschen an der Frauenklinik Erlangen ist für Ende 2017 geplant. Eine intensive Vorbereitung und das Erlernen der operativen Technik sind maßgebend für das Gelingen eines so komplexen operativen Eingriffes.

Technik der Uterusentnahme und -transplantation in Schweden

Die Organentnahme bei den Spenderinnen stellte sich mit der Erhaltung der Uterinarterien und -venen als äußerst aufwendig dar und dauerte zwischen 10

und 13 h [14]. Das operative Vorgehen entspricht dem Vorgehen einer einfachen Hysterektomie unter Präparation entsprechender vaskulärer Verhältnisse, welche die Reanastomisierung ermöglichen, sowie entsprechender ligamentärer und peritonealer Verhältnisse, die eine adäquate Verankerung möglich machen. Das Verfahren zur Entnahme und Transplantation des Uterus wurde von der Arbeitsgruppe um Mats Brännström mehrfach ausführlich veröffentlicht [14, 17, 18, 21, 25].

Ein wichtiger Faktor zum Gelingen einer nachfolgenden Transplantation scheint die Länge der Spenderarterien und -venen bei der Entnahme des Uterus zu sein. Um einen komplikationslosen Gefäßanschluss zu ermöglichen, sollten die Spendervenen mindestens 6 cm lang sein, die Spenderarterien 8 cm [26]. Wie Brännström anmerkte, gab es die Operationszeit betreffend kaum eine Lernkurve in den 9 Fällen in Schweden, was die Komplexität des Eingriffes widerspiegelt. Postoperative Komplikationen bei Lebendspenderinnen traten nur in einem der bekannten Fälle auf. Bei einer Spenderin aus Schweden wurde 2 Wochen nach der Uterusentnahme eine Ureter-Scheiden-Fistel festgestellt,

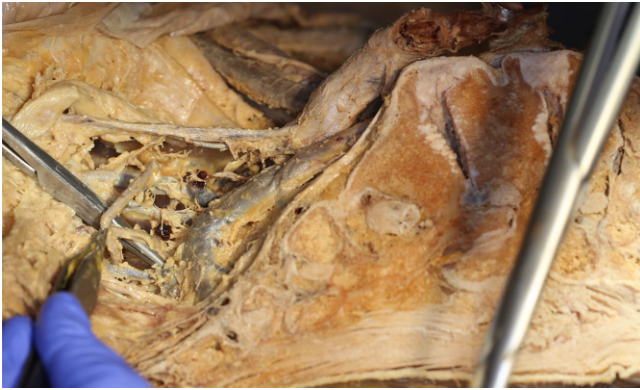


Abb. 3 ▲ Darstellung der uterinen Gefäße am Anatomiepräparat



Abb. 4 ▲ Das Erlanger Team in der Anatomie

Auswahl geeigneter Patientinnen

Für eine Uterustransplantation infrage kommen Patientinnen, bei denen eine absolute uterine Infertilität vorliegt, aber funktionierende Ovarien vorhanden sind. Klassischerweise handelt es sich hierbei um junge Patientinnen, unter 40 Jahren, mit kongenitaler Aplasie oder funktionseinschränkender Hypoplasie des Uterus. Eine weitere Gruppe, für die ein derartiges Vorgehen in Frage kommt, sind Patientinnen mit Zustand nach Hysterektomie. Bei malignen Erkrankungen schließt nach Abschluss der Primärtherapie eine rezidivfreie Nachsorge über mindestens 3 (besser 5) Jahre an.

Ausgeschlossen werden sollten Patientinnen mit Systemerkrankungen, welche das Ergebnis der Retransplantation negativ beeinflussen können. Dabei sind insbesondere schwerwiegende kardiovaskuläre, hepatologische und nephrologische Erkrankungen als Ausschlusskriterien anzusehen.

Zur Reduktion des Risikos postoperativer Abstoßungsreaktionen (Graft-versus-Host-Disease) ist eine präoperative HLA („human leucocyte antigen“)-Typisierung vorzunehmen. Diese wird in einem Lymphozyten-Crossmatching-Test bestimmt. Publizierten Vorerfahrungen entsprechend wird eine mindestens 3/6-HLA-Kompatibilität gefordert. Ziel der Uterustransplantation ist das Erreichen einer Schwangerschaft mit Geburt eines gesunden Neugeborenen nahe am Geburtstermin. Hierzu ist es von Vorteil, wenn von der Patientin bereits im Rah-

men eines IVF-Verfahrens Zygoten kryokonserviert werden, die für einen intrauterinen Transfer zur Verfügung stehen. Nach dem deutschen Embryonenschutzgesetz (ESchG) sind Zygoten noch keine Embryonen und dürfen daher gesetzeskonform eingefroren werden.

Auswahl der Spenderinnen: Lebendspende vs. Postmortem-Spende

Bis dato wurden die einzigen erfolgreichen Uterustransplantationen mit Lebendspenderinnen erzielt.

Lebendspende (Lebendorgan-spende nach § 8 Transplantationsgesetz)

Die Arbeitsgruppe um Mats Brännström aus Göteborg, der weltweit bisher am häufigsten erfolgreich Uteri transplantiert hat, empfiehlt die Lebendspende. Die Lebendspende bietet den Vorteil der guten Planbarkeit. Der Uterus kann direkt vor der Transplantation auf den Empfänger entnommen werden, sodass Ischämiezeiten möglichst gering gehalten werden. Empfehlenswert ist, dass die Lebendspenderin bereits erfolgreich eine Schwangerschaft ausgetragen hat, als Nachweis für die Funktionalität ihrer Gebärmutter. Insbesondere die Mütter der Empfängerinnen kommen hierzu in Betracht, da das Alter des Uterus für den Erfolg der Transplantation und den Verlauf der Schwangerschaft von untergeordneter Bedeutung ist. Hierzu gibt es Erfahrungen aus Eizellspendenprogrammen im Ausland.

Der § 8 des deutschen TPG (Transplantationsgesetz) sieht ausdrücklich die Lebendspende auch zur Verhinderung oder Behandlung von schwerwiegenden Krankheiten und nicht nur zur Lebenserhaltung vor, sodass hier rechtlich keine Hinderungsgründe der Lebendspende vorliegen. Allerdings unterzieht sich die Spenderin eines Uterus einem Operationsrisiko, und die Bekanntheit mit der Empfängerin kann in Zukunft zu zwischenmenschlichen Konflikten zwischen Spenderin und Empfängerin führen.

Totenspende (postmortale Organspende nach § 3 und § 4 TPG)

Gemäß dem deutschen Transplantationsgesetz kommt die Entnahme von Organen nach dem Hirntod in Betracht. Der Uterus ist kein vermittlungsbefähigtes Organ. Auch wenn die Spenderin mit ihrem Spenderausweis keine Organe für eine Spende ausgeschlossen hat, müssen aufgrund der nicht allgemein bekannten Möglichkeit der Uterusspende die Verwandten der Spenderin um Einwilligung gebeten werden. Von einigen Seiten wird in diesem Fall auch eine Änderung der Gesetzeslage hin zu einer engen Zustimmungslösung gefordert [2].

Die Totenspende hat Vor- und Nachteile. Die Vorteile sind, dass der Uterus transplantationsfreundlicher entnommen werden kann und die Risiken sowie die ethischen Bedenken der Lebendspende wegfallen. Nachteile ergeben sich durch die Ischämiezeiten bei der Entnahme (zuerst müssen die Organe entnom-

Tab. 3 Mögliche Vor- und Nachteile einer Lebend- und Totenspende bei humanen Uterustransplantationen. (Mod. nach [27])

	Lebendspende	Totenspende
<i>Spender</i>		
Operationsrisiken	Verletzung der Ureter Potenziell Mortalität	Keine
Operationsdauer	11 h	90 min
Psychologische Risiken	Möglich	Keine
<i>Uterus</i>		
Alter	Älter	Potenziell jünger
Morphologie	Beste Bewertung	Weniger umfangreiche Bewertung
Infektionen	Komplette Bewertung	Keine komplette Bewertung
Länge der Gefäße	Gleich	Gleich
Verletzung der Gefäße	Höher	Geringer
<i>Empfänger</i>		
Risiko einer Abstoßung	Geringer	Höher
Histokompatibilität	Sehr gut	Weniger gut
Psychologische Risiken	Höher	Geringer
<i>Innovation der Operation</i>		
Organisation	Besser	Schwierig
Durchführbarkeit	Besser	Möglich
„Proof of concept“	Ja	Nein
<i>Kind</i>		
Frühgeburtlichkeitsrisiko	Gleich	Gleich
Psychologische Risiken	Möglich	Möglich
<i>Gesellschaft und Ethik</i>		
Kosten	Geringer	Höher
Verwaltung und Justizprozesse	Länger	Kürzer
Kompatibilität mit ethischen Gesetzen	Gleich	Gleich
Ethik	Mehr Fallstricke	Weniger Fallstricke

men werden, die zur Lebenserhaltung dienen) und bei der Notwendigkeit des Transportes des Organs zum Transplantationszentrum. Des Weiteren bietet die Post-mortem-Spende nur bedingt die Möglichkeit, das Organ ausreichend zu testen, wodurch theoretisch auch Uteri mit Sterilität-assoziierten Pathologien transplantiert werden könnten.

Uterus nach Hysterektomie aufgrund medizinischer Indikation

Eine weitere Möglichkeit, einen Uterus für die Transplantation zu erhalten, ist die Hysterektomie, die aufgrund medizinischer Maßnahmen durchgeführt wird, beispielsweise bei Frau-zu-Mann-Transsexualismus im Rahmen der geschlechtsangleichenden Operation. Das TPG sieht in § 8b diese Möglichkeit der

zur Verfügungsstellung eines Spenderorgans durchaus vor (§ 8b Entnahme von Organen und Geweben in besonderen Fällen) und ermöglicht diese rechtlich.

Ein Vergleich möglicher Vor- und Nachteile einer Lebend- und Totenspende bei humanen Uterustransplantationen ist in **Tab. 3** aufgeführt.

Anhand von Studien muss sich letztendlich im Verlauf zeigen müssen, welche Methode der Uterusentnahme am erfolgversprechendsten ist. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass sich die Strategien Lebendspende und Totenspende nicht gegenseitig komplett ausschließen und dass in Anbetracht der gegenwärtigen Knappheit der Uterustransplantate und des erwarteten künftigen Anstiegs der Nachfrage wahrscheinlich beide Verfahren notwendig sein werden.

Genehmigungspflicht der Uterustransplantation

Nach Auffassung der zuständigen Landesbehörde (für den Standort Erlangen) bedarf es für die Entnahme und Übertragung einer Gebärmutter der transplantationsrechtlichen Strukturen und Schutzmechanismen. Nach § 9 Abs. 1 TPG darf die Entnahme eines Uterus nur in einem Entnahmekrankenhaus und nach § 9 Abs. 2 Satz 1 und nach § 10 TPG die Übertragung des Uterus nur in einem entsprechend zugelassenen Transplantationszentrum erfolgen. Zudem ist nach § 9 Abs. 2 Satz 2, § 11 TPG die Koordinierungsstelle, in Deutschland die Deutsche Stiftung Organspende (DSO), einzuschalten. Da die Gebärmutter nicht in der abschließenden Aufzählung des § 1a Nr. 2 TPG genannt ist, handelt es sich nicht um ein vermittlungspflichtiges Organ. Bei einer Lebendspende sind die Voraussetzungen des § 8 TPG sowie des § 9 Abs. 2 Satz 1 einzuhalten und nach § 10 TPG sind Entnahme und Übertragung nur in einem entsprechend zugelassenen Transplantationszentrum durchzuführen. Das Universitätsklinikum Erlangen hat daher bei der zuständigen Landesbehörde, hier das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege, einen Antrag auf Zulassung als Transplantationszentrum für die Uterustransplantation gestellt. Die Entscheidung wird im Einvernehmen mit dem Bayerischen Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst getroffen.

Ethische Aspekte

Die Uterustransplantation stellt innerhalb der Transplantationsmedizin aufgrund ihrer Zielbestimmung eine neue Handlungsart dar [2]. Es erfolgt die Transplantation eines Fortpflanzungsorgans im Rahmen eines mehrstündigen operativen Eingriffs bei sonst gesunden Frauen.

Des Weiteren ist es die erste obligatorisch reversible Transplantation – das Organ sollte nach erreichten Schwangerschaften wieder entfernt werden. Nach Kreiß dient der Eingriff nicht der unabdingbaren Gesundheitsversorgung und dem elementaren Gesundheits-

schutz, sondern der Erfüllung besonderer biographischer Wünsche, dem Kinderwunsch [2]. Die WHO sieht aber die Unfruchtbarkeit bereits seit 2009 als Krankheit. Somit stellt die Uterustransplantation ohne jeden Zweifel eine Behandlungsoption dar, eine schwerwiegende Erkrankung zu heilen. Zudem ist die Leihmutterchaft als Alternative ebenfalls ethisch umstritten und weder ist sie in den meisten europäischen Ländern erlaubt noch könnten sich die meisten Patientinnen eine solche leisten.

» Bei der Uterustransplantation sind komplexe ethische Aspekte zu berücksichtigen

Insgesamt gibt es komplexe ethische Aspekte, die es bei der Uterustransplantation zu berücksichtigen gilt, und eine ethische, internationale Nutzen/Risiko-Analyse ist unerlässlich [28]. Eine vollständige Diskussion der ethi-

schen Fragen liegt jedoch außerhalb der Grenzen dieses Beitrags.

Neben der Betrachtung der komplexen ethischen Fragen sollten aber auch die anfallenden Kosten einer Uterustransplantation nicht außer Acht gelassen werden. Die Uterustransplantation ist teuer, und es stellt sich daher die Frage nach der Finanzierung aus privater oder öffentlicher Hand [29].

Um Abstoßungsreaktionen und die mit Immunsuppressiva verbundenen Risiken sowie die ethischen Fragen im Hinblick auf eine Lebend- oder Totenspende zu lösen, wäre auf lange Sicht idealerweise ein künstlich hergestellter Uterus anzustreben, z. B. aus Stammzellen. Hierzu liegen bereits anfängliche, vielversprechende Ergebnisse im Zellkulturen und Tierversuch vor [30].

Fazit für die Praxis

- Die Uterustransplantation ist eine effektive Option, welche die Grenzen der Fortpflanzungsoperation

neu definiert und Hoffnung für Patientinnen ohne Uterus bzw. mit dysfunktionalem Uterus bietet.

- Die Ergebnisse der schwedischen Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass bei richtig ausgewählten Spenderinnen und Empfängerinnen und nach intensiver Vorbereitung bisher keine besonderen Risiken und Komplikationen für die Spenderin, die Empfängerin und das ungeborene Kind aufgetreten oder zu erwarten sind. Allerdings sind noch einige Fragen zu medizinischen Möglichkeiten und ethischen Grenzen offen.
- Mehrere Transplantationszentren sind international im Aufbau.
- Auch in Deutschland ermöglicht die Uterustransplantation die erfolgreiche Behandlung der AUI und ermöglicht neue, spannende Horizonte in der modernen Frauenheilkunde.

Hier steht eine Anzeige.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. M. W. Beckmann
 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
 Universitätsstr. 21–23,
 91054 Erlangen, Deutschland
 fk.direktion@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.W. Beckmann, L. Lotz, S.P. Renner, T. Hildebrandt, R.E. Horch, A. Weigand, A. Boos, W. Lang, I. Hoffmann und R. Dittrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Milliez J (2009) Uterine transplantation FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. *Int J Gynaecol Obstet* 106(3):270
2. Kreß H (2016) Uterustransplantation und in vitro Fertilisation mit nachfolgender Schwangerschaft: Ethisch-rechtliche Abwägung – Notwendigkeit transplantationsrechtlicher Klärung. *Medizinrecht* 4:242–247
3. Eraslan S, Hamernik RJ, Hardy JD (1966) Replantation of uterus and ovaries in dogs, with successful pregnancy. *Arch Surg* 92(1):9–12
4. Racho El-Akouri R et al (2002) Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse. *J Endocrinol* 174(2):157–166
5. Wranning CA et al (2008) Uterus transplantation in the rat: model development, surgical learning and morphological evaluation of healing. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(11):1239–1247
6. Wranning CA et al (2011) Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. *Hum Reprod* 26(3):553–558
7. Akhi SN et al (2013) Uterine rejection after allogeneic uterus transplantation in the rat is effectively suppressed by tacrolimus. *Fertil Steril* 99(3):862–870
8. Wranning CA et al (2008) Transplantation of the uterus in the sheep: oxidative stress and reperfusion injury after short-time cold storage. *Fertil Steril* 90(3):817–826
9. Dahm-Kahler P et al (2008) Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events. *J Obstet Gynaecol Res* 34(5):784–793
10. Wranning CA et al (2010) Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels. *Hum Reprod* 25(8):1973–1979
11. Enskog A et al (2010) Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation. *Hum Reprod* 25(8):1980–1987
12. Tryphonopoulos P et al (2014) Allogeneic uterus transplantation in baboons: surgical technique

and challenges to long-term graft survival. *Transplantation* 98(5):e51–6

13. Mihara M et al (2012) Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod* 27(8):2332–2340
14. Dahm-Kahler P, Diaz-Garcia C, Brannstrom M (2016) Human uterus transplantation in focus. *Br Med Bull* 117(1):69–78
15. Fageeh W et al (2002) Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 76(3):245–251
16. Ozkan O et al (2013) Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril* 99(2):470–476
17. Brannstrom M (2015) Uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 20(6):621–628
18. Brannstrom M et al (2014) First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril* 101(5):1228–1236
19. Johannesson L et al (2015) Uterus transplantation trial: 1-year outcome. *Fertil Steril* 103(1):199–204
20. Silva AF, Carvalho LF (2016) A meta-analysis on uterine transplantation: Redefining the limits of reproductive surgery. *Rev Assoc Med Bras* 62(5):474–477
21. Brannstrom M et al (2015) Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 385(9968):607–616
22. Bokstrom H et al (2016) Uterus transplantation in Sweden – the 5 first children in the world born. Promising results – all the children are healthy. *Lakartidningen* 113:piiDX6H
23. Ärztezeitung (2016) Weitere Uterustransplantationen geplant. <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/seltene-erkrankungen/article/923331/uniklinikum-tuebingen-weitere-uterus-transplantationen-geplant.html>. Zugegriffen: 20. März 2017
24. Schott S, Sohn C, Rom J (2016) Internationale Gesellschaft für Uterustransplantation. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 01:122–122
25. Brannstrom M et al (2016) One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. *Fertil Steril* 106(2):261–266
26. Johannesson L et al (2012) Vascular pedicle lengths after hysterectomy: toward future human uterus transplantation. *Obstet Gynecol* 119(6):1219–1225
27. Lavoue V et al (2017) Which donor for uterus transplants: brain-dead donor or living donor? A systematic review. *Transplantation* 101(2):267–273
28. Farrell RM, Falcone T (2015) Uterine transplant: new medical and ethical considerations. *Lancet* 385(9968):581–582
29. Wilkinson S, Williams NJ (2016) Should uterus transplants be publicly funded? *J Med Ethics* 42(9):559–565
30. Hellstrom M, Bandstein S, Brannstrom M (2016) Uterine tissue engineering and the future of uterus transplantation. *Ann Biomed Eng*. doi:10.1007/s10439-016-1776-2

Strom vertreibt die Müdigkeit

Eine leichte Elektrostimulation des Gehirns durch transkranielle Gleichstromstimulation verringert das Schlafbedürfnis und steigert die Wachheit. Das haben jetzt Forscher des Universitätsklinikums Freiburg nachgewiesen. Sie führten bei 19 gesunden Probanden vor der Nachtruhe an fünf Tagen im Schlaflabor eine transkranielle Gleichstromstimulation durch, bei der ein sehr schwacher Strom durch den Schädel geleitet wird. Im Schnitt benötigten die Probanden dadurch 25 Minuten weniger Schlaf pro Nacht als ohne Stimulation (Schlafdauer nach Stimulation: 387 Minuten; ohne Stimulation: 412 Minuten). Weder in psychologischen Tests noch in ihrer Selbsteinschätzung zeigten die Probanden einen Unterschied zu Vergleichspersonen, berichten die Forscher. Auch die Schlafarchitektur, also die Zusammensetzung von Leicht-, Tief- und REM-Schlaf, die für die nächtliche Verarbeitung von Informationen wichtig ist, sei unverändert geblieben. Die nichtinvasive Methode könnte sich gut für Patienten eignen, deren Schlafbedürfnis stark erhöht ist wie etwa bei Parkinson, chronischer Depression und Hirnschädigungen. Einen ersten Patienten haben die Ärzte bereits erfolgreich behandelt. Neben der direkten klinischen Anwendung gibt die Studie auch wichtige Hinweise auf die Steuerung von Schlafprozessen im Allgemeinen. Die Freiburger Forscher fanden nun heraus, dass eine Veränderung in der Aktivität der Großhirnrinde den Schlafprozess verändern kann.

Quelle: Universitätsklinikum Freiburg
www.uniklinik-freiburg.de

basierend auf:
Neuropsychopharmacology (2016)
 online 1. Juni