

PIZA-KATZER, H.: Derzeitiger Stand der Fremdhandtransplantation

chir. praxis 64, 53–67 (2005)  
Hans Marseille Verlag GmbH München

## Derzeitiger Stand der Fremdhandtransplantation

H. PIZA-KATZER

Klinik für Plastische- und Wiederherstellungschirurgie  
(Vorstand: Prof. Dr. HILDEGUNDE PIZA-KATZER)  
der Medizinischen Universität Innsbruck

*Neue Therapiemöglichkeit – Lebensqualität – geringe Morbidität – ethische Aspekte – lebenslange Medikamenteneinnahme – noch fehlende Daten zu Langzeit-Nebenwirkungen – psychologische Probleme – noch kein Routineeingriff*

### Einleitung

Ein Weg der modernen Medizin – mit dem Ziel, Patienten zu helfen – ist die Organtransplantation. In den letzten 50 Jahren war die allogene Organtransplantation für die Verlängerung des Lebens vieler Patienten entscheidend. Die Transplantation eines oder mehrerer Organe gleichzeitig ist in vielen Kliniken zum Routineeingriff geworden. Deshalb kann die Fremdhandtransplantation (im Folgenden nur als Handtransplantation bezeichnet), die am Ende des letzten Jahrtausends Medizingeschichte geschrieben hat, als weiterer Schritt in dieselbe Richtung gewertet werden.

Aus verschiedenen Gründen wurde jedoch eine oft emotionale Diskussion über Sinnhaftigkeit, Notwendigkeit, moralische Vertretbarkeit, damit verbundene Gefahren und Erfolgsaussichten geführt (1). Sobald ein Schritt vorwärts gemacht wird, ist dieser – wie immer in der Medizin – Gegenstand kritischer Betrachtung.

### Entwicklung der allogenen Transplantation von zusammengesetztem Gewebe – ein historischer Überblick

Berichte über die allogene Transplantation von zusammengesetztem Gewebe gibt es aus verschiedenen Kulturkreisen.

So erzählt die Geschichte der Zwillingsbrüder COSMAS und DAMIAN aus dem 3. nachchristlichen Jahrhundert, dass JUSTINIAN mit unheilbaren Geschwüren am Bein eine Kirche der beiden Heiligen aufsuchte und um Hilfe betete. Im Schlaf sah er, wie ihm das Bein amputiert und durch ein von einem Mohren stammendes gesundes Bein ersetzt wurde (7).

Aus dem 16. Jahrhundert wird von GASPARE TAGLIA-COZZI berichtet, dass er einem Mann, der durch einen Schwerthieb einen Teil seiner Nase verlor, einen Lappen aus dem Unterarm eines Sklaven zur Rekonstruktion der Nase verpflanzte.

Es dauerte jedoch bis zum Ende des 19. Jahrhunderts, bis Organtransplantationen mit Gefäßan-

schließen erstmals (im Tierversuch) möglich waren. Die Grundlagen dafür wurden um die Jahrhundertwende in den Laboratorien der Physiologie und der experimentellen Chirurgie gelegt; sie sind u. a. untrennbar mit den Namen HÖPFNER, CARREL, GUTHRIE und JEGER (8) verbunden. CARREL führte eine Reihe von Transplantationen von Gefäßen, Milz, Herz, Lunge, Niere, Ovar, Nebenniere, Schilddrüse, Darm, Gliedmaßen, Kopf und schließlich sogar einer Körperhälfte durch.

Die Entwicklung der chirurgischen Techniken allein reicht aber nicht aus, um ein Organ erfolgreich zu transplantieren. Es gilt, die Abstoßungsreaktion des Empfängers gegen das Spenderorgan durch den Einsatz verschiedener Medikamente hintanzuhalten. In experimentellen Untersuchungen an Nagetieren, Schweinen und Menschenaffen fand man Kombinationstherapien von verschiedenen modernen immunsuppressiven Medikamenten, die – systemisch und topisch angewendet – Abstoßungsreaktionen von zusammengesetztem Gewebe verhindern oder minimieren können (9–13).

Die Transplantation eines zusammengesetzten Gewebes unterscheidet sich wesentlich von der Transplantation eines soliden Organs, da es aus verschiedenen Geweben mit verschiedener Antigenität besteht – u. a. aus Haut, Knochen, Knochenmark, Muskeln, Sehnen, Nerven und Gefäßen. Jedes dieser Gewebe antwortet auf den Empfänger mit einer verschiedenen Immunreaktion und wird auf verschiedene Weise abgestoßen.

1964 wurde, von der Umwelt kaum registriert und erst in den letzten Jahren bekannt, in Ecuador die erste Handtransplantation durchgeführt.

Im September 1998 erfolgte die von vielen als »erste« Handtransplantation bezeichnete Operation in Lyon/Frankreich (14), im Jänner 1999 eine Handtransplantation in Louisville in Kentucky (15). Im September 1999 erhielten in Guangzhou/China 2 Patienten je eine Hand transplantiert. Im Jänner 2000 wurden in Lyon einem beidseitig amputierten Mann 2 Hände transplantiert (16), in Guangxi 2 Männern eine Einhandtransplantation und eine Daumentransplantation. Im März 2000 erfolgte die erste Doppelhandtransplantation in Innsbruck (Abb. 1–20) (17). Im Mai 2000 wurde eine Einhandtransplantation in Kuala-Lumpur, im

September eine Doppelhandtransplantation in Guangzhou und im Oktober eine Einhandtransplantation in Mailand durchgeführt. Im Jänner 2001 folgte eine Doppelhandtransplantation in Harbin, im Februar eine Einhandtransplantation in Louisville, gefolgt von einer in Mailand im Oktober. In Brüssel konnte 2002 erfolgreich eine Hand, im November des gleichen Jahres eine in Mailand transplantiert werden. Im März 2003 erfolgte eine Doppelhandtransplantation in Innsbruck, im April eine weitere in Lyon.

## Ergebnisse

Derzeit leben 18 Patienten mit 24 transplantierten Gliedmaßenanteilen. Die erste in Ecuador transplantierte Hand musste innerhalb von 3 Wochen, die zweite 1998 in Lyon transplantierte Hand musste im Jänner 2000 wegen chronischer Abstoßung abgenommen werden.

Alle handtransplantierten Empfänger sind Männer, das Alter liegt zwischen 21 und 47 Jahren. 5 Patienten hatten eine beidseitige Hand- und Unterarmtransplantation, die Amputationshöhe war bei den meisten im distalen Unterarm, und die mittlere Zeit zwischen Amputation und Transplantation betrug 4 Jahre. Als Komplikationen wurden Hautnekrosen, AV-Fisteln und Osteomyelitis beschrieben. Alle Patienten erhielten neben der Induktionstherapie eine Erhaltungstherapie mit immunsuppressiven Medikamenten; die meisten hatten 1–4 Episoden einer Abstoßungsreaktion. Als Nebenerscheinungen kam es durch die Immuntherapie zu CMV- und Pilzinfektion, Neutropenie und transientem Diabetes mellitus. Bisher traten keine malignen Tumoren auf.

Über die funktionellen Ergebnisse liegen nur wenige detaillierte Berichte vor (4, 15, 17). Diese weisen darauf hin, dass eine hohe Patientenzufriedenheit mit dem Transplantat vorliegt, da es die Rückkehr von Motorik und Sensibilität möglich machte, in den alten Beruf zurückzukehren. Die Beweglichkeit des Handgelenks und die aktive Bewegung der Finger werden von den einzelnen Zentren je nach Re-

habilitationsgrad beschrieben und dokumentiert.

Die Handbinnenmuskulatur, vor allem vom N. ulnaris versorgt, wird am spätesten reinnerviert. Die Sensibilität wird bei allen Patienten als protektive Sensibilität angegeben, Oberflächensensibilität hatten 6 von 10 Patienten, eine 2-Punkte-Diskriminierung konnte nur bei 2 Patienten festgestellt werden. 9 von 10 Patienten mit Transplantaten mit mehr als 12 Monaten Beobachtungszeit gingen zur Arbeit.

Die Rehabilitationsphasen bei Patienten mit einer beidseitigen und bei solchen mit einer einseitigen Handtransplantation sind verschieden lang. Brauchbare funktionelle Ergebnisse sind bei beidseitig Transplantierten auch erst nach 2 Jahren intensiver Rehabilitationsmaßnahmen zu erwarten. Aus diesem Grund ist es derzeit nicht möglich, das Ausmaß der funktionellen Rückkehr oder die zu erwartenden Unterschiede in der Funktion bei ein- und bei beidhändig Transplantierten detailliert anzugeben.

### Ethische Aspekte

In den letzten Jahren sind viele Fragen aufgetaucht, die das Augenmerk auf die ethische Berechtigung einer Handtransplantation lenken:

1. Kritiker meinen, dass die Handtransplantation noch nicht zu den üblichen Heilverfahren zählt.

Im Gegensatz zu Organtransplantationen, die lebensrettende chirurgische Eingriffe sind, ist die Handtransplantation kein lebensnotwendiger Eingriff. Es stellt sich die Frage, ob die potenziellen Gefahren für Gesundheit und Leben als Folge der lebenslang notwendigen Einnahme der Immunsuppressiva – die großen Aufwand und hohe Kosten erfordern – gerechtfertigt sind. Dies wird heute noch zum Teil negativ beantwortet.

2. Es bestehen Zweifel an einer ausreichenden Nervenregeneration.

Diese Zweifel beruhen auf Ergebnissen, die nach Replantation erzielt wurden (18). Obwohl die

Langzeitergebnisse nach Unterarm- und Handreplantationen besser sind als die Versorgung der Amputationsstümpfe mit myoelektrischen Prothesen, stellt sich die Frage, ob es moralisch vertretbar ist, eine solche Operation mit dem Risiko der Komplikationen durch die Immunsuppression durchzuführen (19).

3. Auch der hohe Preis für die erhoffte funktionelle Verbesserung durch die aufwendige Therapie gibt Anlass zur Kritik.

Derzeit ist die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten lebenslang erforderlich. Die Gesundheitsökonomie wird es nicht immer ermöglichen, dass jedem handamputierten Menschen Hände transplantiert werden können. Deshalb stellt sich die Frage, ob man jemandem etwas geben kann, was man anderen vorenthält (20).

4. Es wird die Frage aufgeworfen, ob sich die Identität des Menschen nach einer Transplantation ändert (21).

Diese Frage ist wichtig, weil der Patient vor allem bei sichtbaren transplantierten Körperteilen ständig an die »Fremdheit« erinnert wird, was eine Störung der Identität hervorrufen kann (22).

Die Befürworter einer Handtransplantation betrachten die höhere Lebensqualität, die von den Patienten nach Handtransplantation erreicht wird, als wichtiges Argument. Der Verlust von Händen bedeutet einen derart gewaltigen Verlust von Lebensqualität, physisch wie psychisch, dass dieses Thema nicht ignoriert werden kann.

Wenn der Medizin die Techniken und die Medikamente zur Verfügung stehen, um einem Handamputierten zu helfen, den Tastsinn und die Handmotorik sowie das »Bild« eines »ganzen Wesens« wiederherzustellen, dann erscheint es unverantwortlich, diesem Patienten die Möglichkeit einer Handtransplantation nicht anzubieten.

Die Befürworter machen auch geltend, dass die schwachen Resultate der Replantation (18) viele Ursachen haben. So ist

die Replantation eine Notfallmaßnahme und nicht eine im Vorhinein geplante Operation. Zusätzlich bestehen bei Amputationen oft ausgedehnte Quetschzonen und/oder Avulsionsverletzungen, was bedeutet, dass ein ausgedehntes Débridement vor der Replantation durchgeführt werden muss. Das Ausmaß der Verletzung beeinflusst das endgültige Ergebnis. Es gibt keine Möglichkeit, eine angemessene Behandlung der amputierten Hand, wie die Reduzierung der Ischämiezeit, die Kühlung oder die Reperfusion, zu planen. Alle diese Faktoren müssen bedacht werden, wenn man die Resultate von Replantationen bewertet.

Im Gegensatz dazu ist die Transplantation ein gut vorbereiteter Eingriff, bei dem alle Faktoren, die zum erfolgreichen Endergebnis beitragen, im Vorhinein geplant werden können. Daher kann erwartet werden, dass die Resultate besser ausfallen als bei der Replantation.

In diesem Zusammenhang ist es wert anzumerken, dass es mehrere Berichte von Tierstudien gibt, die gezeigt haben, dass Tacrolimus einen positiven Einfluss auf die Nervenregeneration hat (23, 24). Dies wäre neben den vielfältigen negativen endlich einmal eine positive Nebenwirkung von immununterdrückenden Medikamenten.

Weiters darf die Bedeutung der Hand im menschlichen Leben nicht unterschätzt werden. Wir benützen unsere Hände nicht nur um Dinge anzugreifen und zu halten, sondern auch um zu gestikulieren. Wir verwenden unsere Hände als Kommunikationsmittel, und die Art, wie wir unsere Hände in diesem Zusammenhang benützen, symbolisiert und reflektiert unseren Verstand und unsere Persönlichkeit; aus diesem Grund sind die Hände mit unserer Identität verbunden. Die Hand ist außerdem ein wichtiges Sinnesorgan. Durch den Tastsinn sind wir in der Lage, mit der Außenwelt zu interagieren. Der Verlust von Gliedmaßen hat ein verringertes Selbstbewusstsein, ein gestörtes Körperbild und soziale Isolation zur Folge. Oftmals treten bei handamputierten Patienten schwere Depressionen auf.

## Die Auswahl des Organempfängers

Das Zeitintervall zwischen Amputation und Transplantation lag bei den bisher Handtransplantierten zwischen 2 Monaten und 22 Jahren. Ob ein bestimmtes Mindestintervall zwischen Amputation und Transplantation eingehalten werden soll, ist derzeit noch nicht zu beantworten. Es wäre äußerst interessant, bei den bisher operierten Patienten u. a. auch diese Zeitspanne mit dem funktionellen Ergebnis zu korrelieren. Ein Argument für ein kurzes Zeitintervall zwischen Amputation und Transplantation könnte die bessere Reorganisationsfähigkeit des Gehirns sein.

Das Alter der bisherigen Empfänger lag zwischen 21 und 47 Jahren. Die Höhe der Amputation lag bei keinem Patienten proximal des Ellenbogengelenks. Distal des Handgelenks wurde bisher nur in Guangxi eine Daumentransplantation durchgeführt. Die immunologischen Voraussetzungen für eine allogene Transplantation entsprechen den Richtlinien für alle anderen Organtransplantationen.

Es ist auch erwähnenswert, dass es Patienten gibt, die für eine Handtransplantation nicht infrage kommen. Es handelt sich dabei u. a. um Kinder mit angeborenen Fehlbildungen der Hände, Patienten mit Amputationen durch Selbstmutilation, ferner solche Patienten, die mit dem schlechten Ergebnis einer Replantation unzufrieden sind sowie ältere Patienten, da bei ihnen keine ausreichende Nervenregeneration zu erwarten ist.

### Aufklärung

Der Kandidat für eine Handtransplantation sollte genauen psychologischen Tests unterzogen werden. Im Gegensatz zu transplantierten inneren Organen sind die Hände immer sichtbar und erinnern den Patienten ständig daran, dass es »fremde« Hände sind. Da die Hände eine wichtige Rolle im Körper- und Selbstbild spielen, könnte das Bewusstsein, fremde Hände zu haben, eine massive Beeinflussung der Psyche darstellen.

**Abb. 1**  
Präoperatives Bild eines  
47-jährigen Mannes,  
der bei einer Explosions-  
verletzung beide Hände  
verloren hatte



Handtransplantationen können – wie alle anderen chirurgischen Eingriffe – auch aufgrund technischer Komplikationen oder wegen einer Abstoßung scheitern, sodass die transplantierten Hände wieder reamputiert werden müssen.

Der Patient muss über die potenziellen Risiken des Eingriffs aufgeklärt werden, u. a. über die Nebenwirkungen von abstoßungshemmenden Medikamenten, die er für den Rest seines Lebens einnehmen muss (Pneumonie, Arthritis, Diabetes mellitus, eingeschränkte Nierenfunktion, verschiedene bösartige Hauttumoren usw.). All dies kann eine mögliche Verkürzung seiner »normalen« Lebensspanne bedeuten.

Große Disziplin sowie die Fähigkeit und der Wille, mit seinem Ärzteteam und den Therapeuten eng zusammenzuarbeiten, sind Voraussetzungen, um als Empfänger zu »bestehen«.

Der potenzielle Empfänger muss auch darüber aufgeklärt werden, dass er nicht unmittelbar nach der Operation die Sensibilität und die Beweglichkeit seiner Hände wiedererlangen wird. Bis zur Funktionsrückkehr – diese kann niemals zu 100% wiedererlangt werden – dauert es Jahre. Da erst seit 1998 Handtransplantationen mit dem neuen immunologischen Regime durchgeführt werden, ist es noch nicht möglich, über Langzeitergebnisse, Spätkomplikationen oder die Lebensqualität

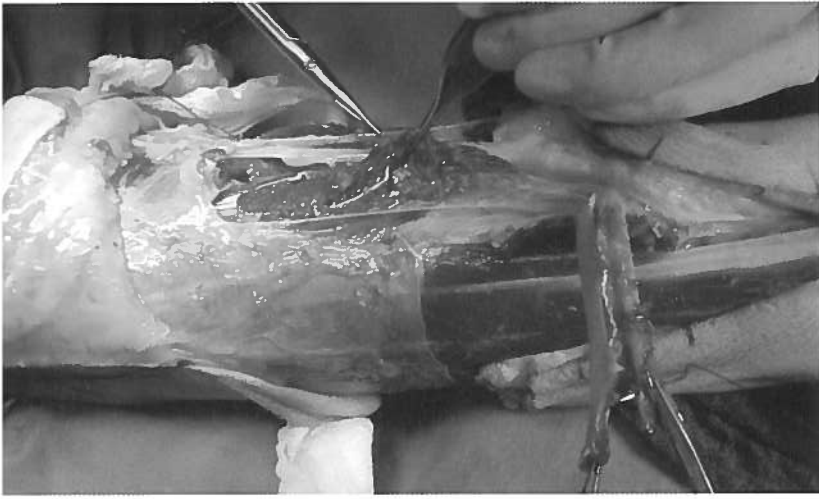
der Patienten allgemeingültige Aussagen zu treffen.

#### **Die Auswahl des Spenders**

Neben den allgemein üblichen Voruntersuchungen für eine Organtransplantation sollte der Spender im selben Krankenhaus wie der Empfänger operiert werden, um die Organisation für synchrone Operationen und damit eine kurze Anoxämiezeit der zu transplanzierenden Extremität zu erreichen. Diese kritische Zeit wurde bei den ersten Handtransplantationen überschritten (16, 25).

Der Spender sollte in etwa gleich alt wie der Empfänger sein, geschlechtsident sowie ähnliche Statur und Hautfarbe aufweisen; auch sein Knochenbau und seine Gelenke sollten sich nicht wesentlich von denen des Empfängers unterscheiden. Er darf kein Handtrauma in der Anamnese aufweisen.

Präoperativ sollten Röntgenuntersuchungen der Hände sowie eine Angiographie durchgeführt werden. In Österreich wird das Einverständnis zur Handentnahme beim Hirntoten von dessen Familie eingeholt (nach der Entfernung der Hände und von Teilen der Unterarme werden die Stümpfe mit Prothesen versorgt, um die Integrität des Verstorbenen wiederherzustellen).



**Abb. 2**  
 Intraoperatives Bild vom  
 rechten Unterarm des  
 Spenders. Die zu trans-  
 plantierenden Sehnen  
 werden exakt präpariert,  
 durchtrennt und markiert



**Abb. 3**  
 Die rechte amputierte Hand  
 mit Teilen des Unterarms

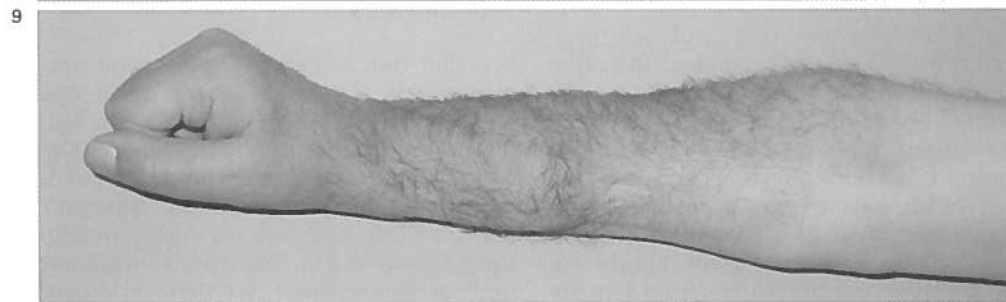
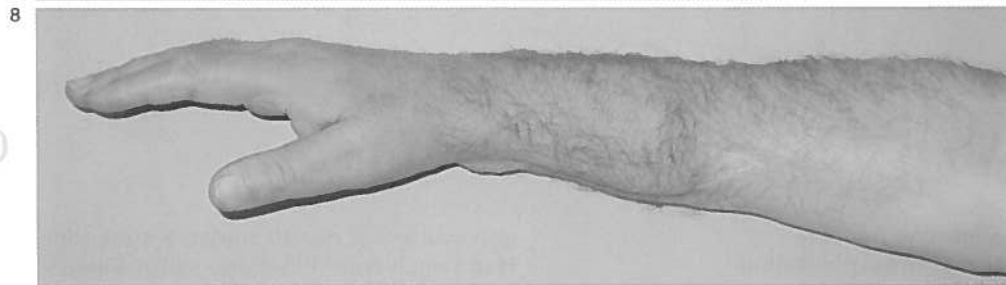
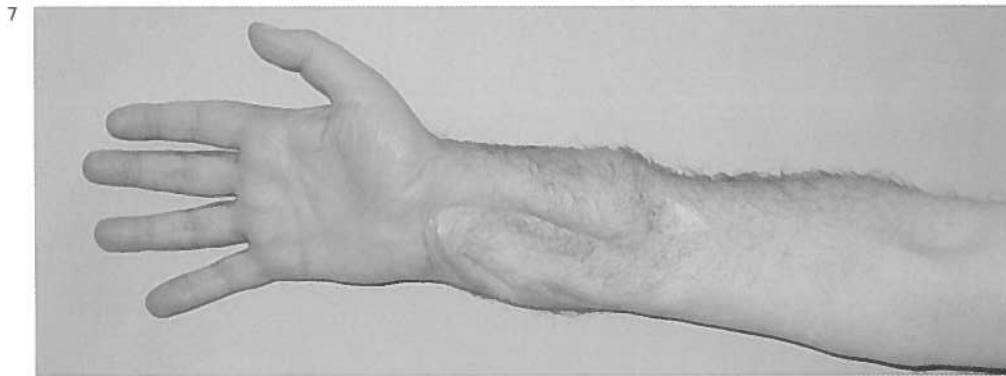
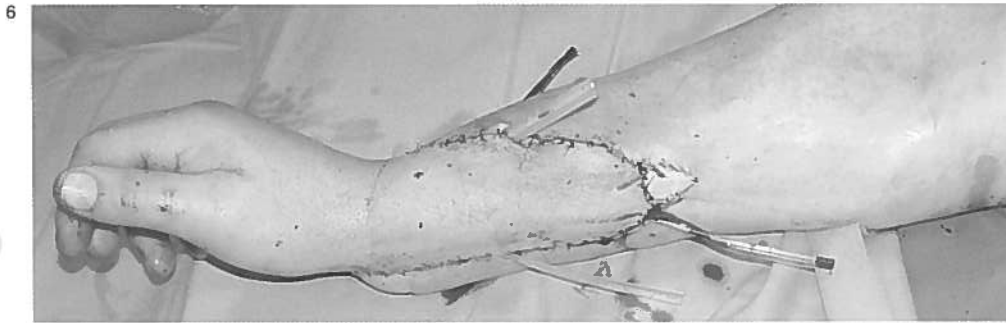
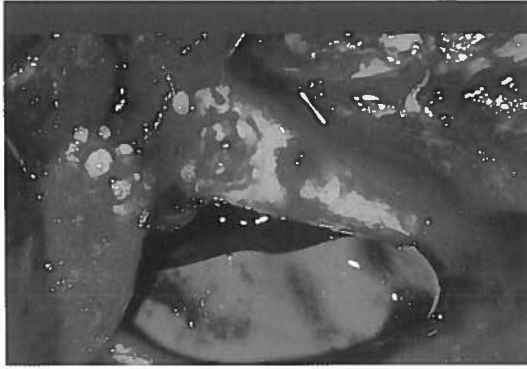


**Abb. 4**  
 Die rechte Hand, nach-  
 dem – außer den Nerven –  
 alle Strukturen zwischen  
 Empfänger und Spender  
 vereint worden waren

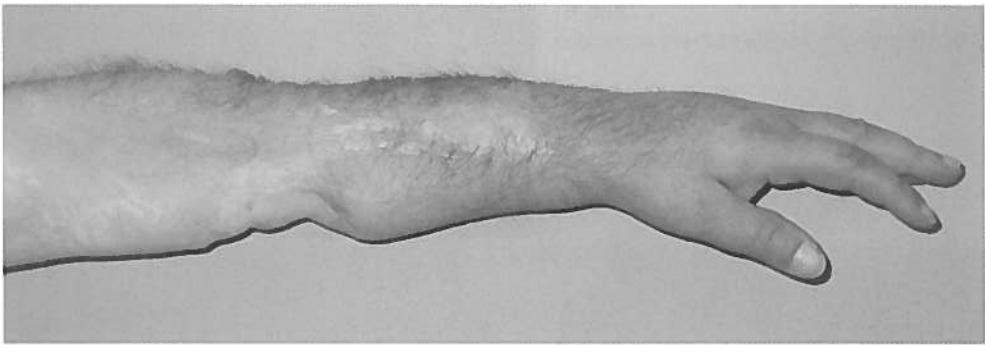
▷  
**Abb. 6**  
 Zustand nach Abschluss  
 der Handtransplantation

**Abb. 7-9**  
 Funktion der rechten Hand  
 4 Jahre nach der  
 Transplantation

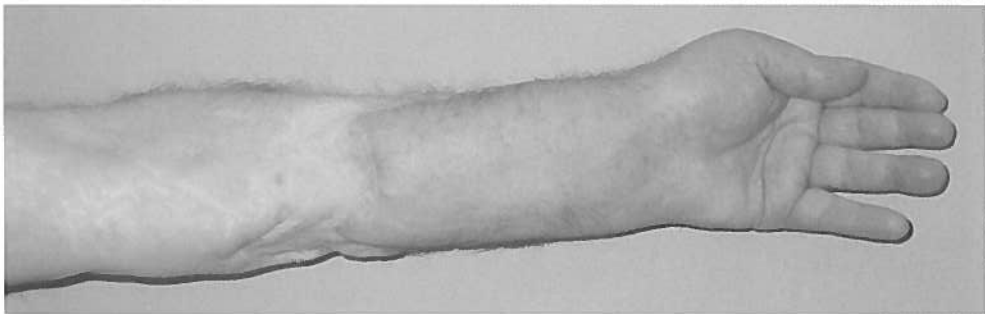
**Abb. 5**  
2 Nervenstümpfe vor der Nervenkoaptation



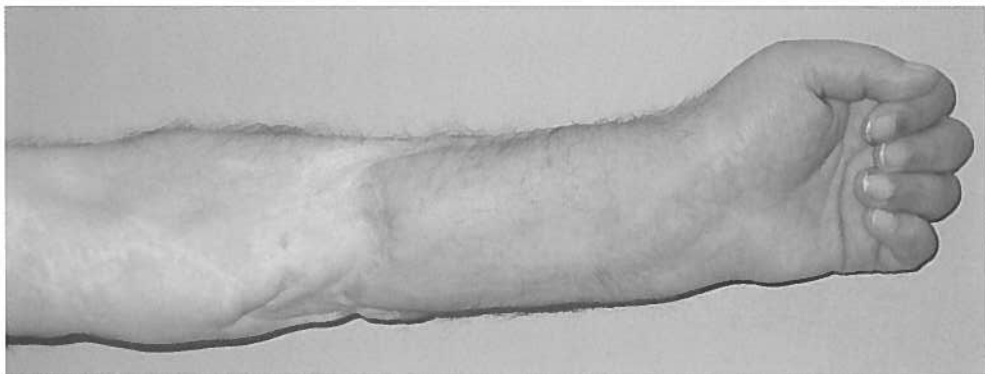
Unfall-, Hand- und  
Plastische Chirurgie  
Orthopädie



10



11



12

### Technische Aspekte der Handtransplantation

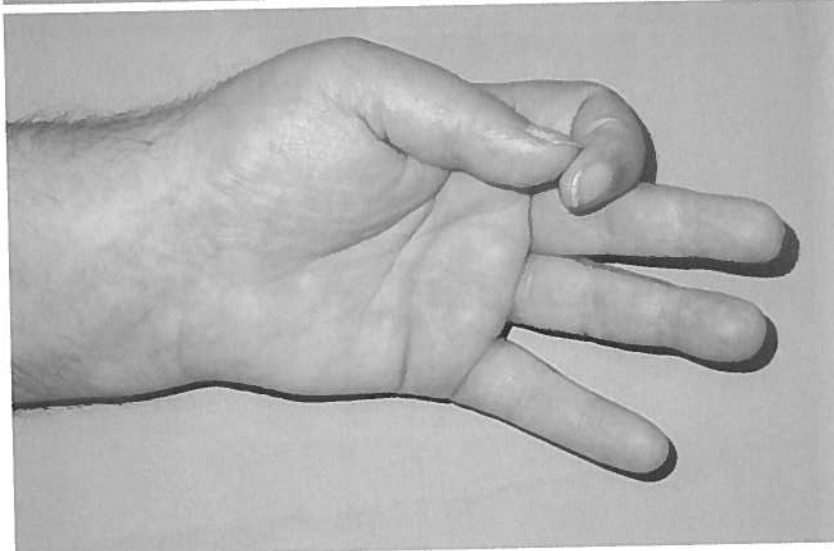
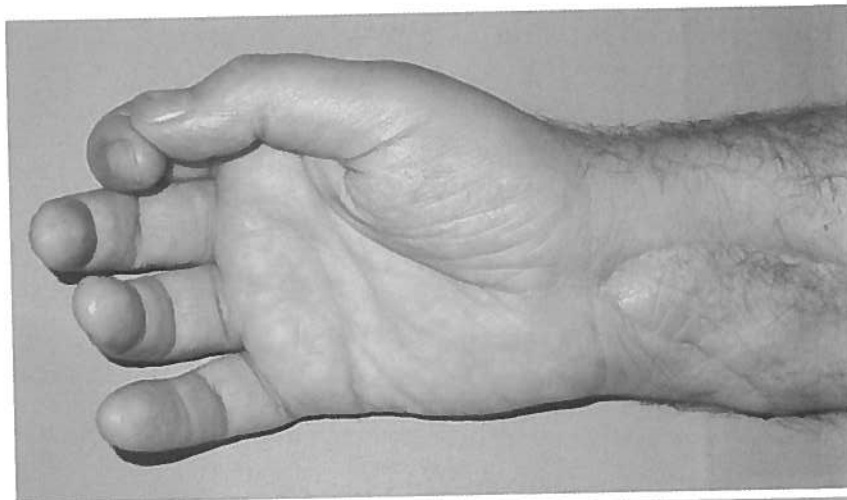
Die chirurgischen und mikrochirurgischen Techniken, die bei dieser Operation zur Anwendung kommen, sind im Wesentlichen die gleichen wie bei einer Replantation von Händen und wurden in den meisten großen chirurgischen Zentren der Welt perfektioniert (18, 26). Die Transplantation ist in gewissem Sinne einfacher, da sie elektiv durchgeführt und sorgfältig geplant werden kann; außerdem lie-

gen weder an der zu transplantierenden Hand noch beim Patienten selbst Begleitverletzungen vor.

Die Zeit der Anoxämie spielt eine entscheidende Rolle für die Funktion des Transplantates. Die Präparation des Amputationsstumpfes mit genauer Markierung der einzelnen Strukturen kann zeitgleich mit der Entnahme der Spenderhand, an der auch alle zur Anastomosierung notwendigen Strukturen präpariert und gekennzeichnet werden, erfolgen.

**Abb. 10-12**  
Funktion der linken Hand  
4 Jahre nach der  
Transplantation

△



▷

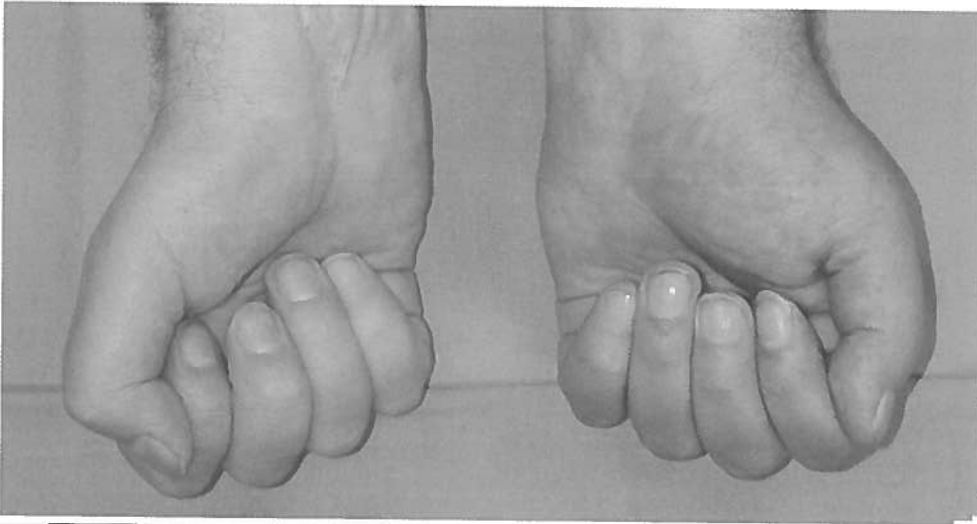
**Abb. 13 und 14**  
Funktionsrückkehr der  
Daumenballenmuskulatur

Zuerst werden die Knochen stabilisiert, die entsprechenden Muskeln oder Sehnen vereinigt und die arterielle Strombahn so rasch wie möglich wiederhergestellt. Erst nachdem das erste venöse Blut aus der Strombahn geflossen ist, werden die Venen rekonstruiert. Bei anfänglicher Hyperämie und letztlich guter Durchblutung hat man dann genügend Zeit, um in Ruhe die erforderlichen Sehnenrekonstruktionen, die Nervenkoaptationen und letztendlich eine exakte Hautadaptation durchzuführen (16, 17).

### **Immunsuppressive Therapie**

Das Hauptproblem bei der Organtransplantation ist die Gefahr einer Abstoßung des transplantierten Organs. Das Immunsystem des Empfängers reagiert auf diese Antigene – es kommt zur Zerstörung und zur Elimination des Spendergewebes. Dies kann nur durch den Einsatz von Immunsuppressiva verhindert werden.

Bei der Handtransplantation, also bei der Einpflanzung von zusammengesetztem



**Abb. 15**  
Faustschluss beider Hände



△

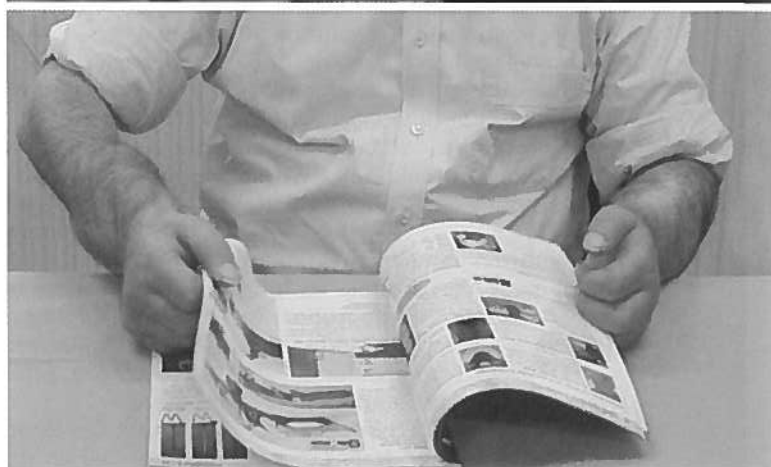
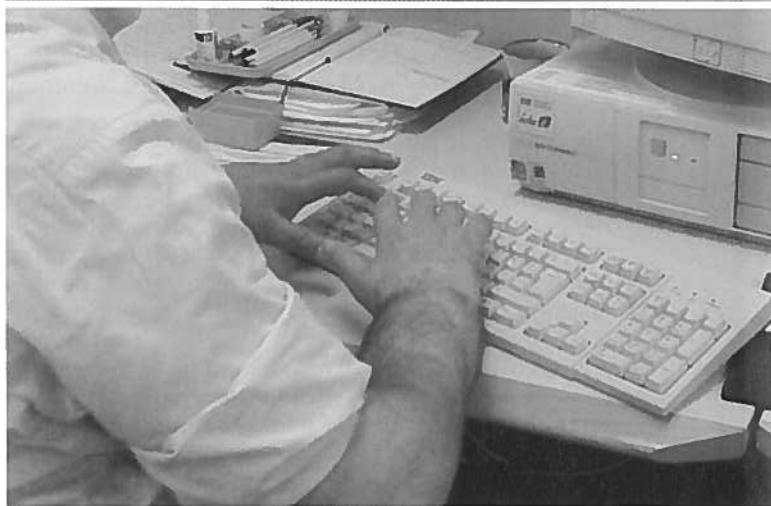
◁

**Abb. 16**  
Gute Trophik an beiden Daumen



**Abb. 17**  
Ansicht der Narben am rechten Unterarm  
streckseitig. Zwischen Spender- und  
Empfängerhaut ist im Haarwachstum  
kaum ein Unterschied zu bemerken

**Abb. 18–20**  
Der Patient kommt mit seinen  
Händen im täglichen Leben sehr  
gut zurecht



Gewebe, hat jedes einzelne Gewebe seine spezielle »Immunogenität«; daher muss man, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern, mehrere verschieden wirkende immunsuppressive Medikamente systemisch verabreichen (27). Zusätzlich kann eine Hautbehandlung mit einer immunsuppressiven Creme nötig sein.

Man unterscheidet eine immunsuppressive Induktionstherapie, eine Basis- oder Erhaltungstherapie und eine Rejektions-(Abstoßungs-)therapie.

Unter Induktionstherapie versteht man die Inaktivierung des Immunsystems vor, während und in den ersten Tagen nach der Transplantation. In den meisten Transplantationszentren wird eine Induktionstherapie mit einem mono- oder polyklonalen T-Zell-Antikörper eingeleitet; mit Antilymphozytenglobulin (ALG) und Antithymozytenglobulin (ATG).

Die Basis- und Erhaltungstherapie besteht in der Regel aus einer 3fach-Kombination aus Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Glukokortikosteroiden. Die Dosis der immunsuppressiven Medikamente kann nach einiger Zeit reduziert werden.

Abstoßungsreaktionen können in einer akuten oder einer chronischen Form erfolgen. Akute Abstoßungsreaktionen treten in den ersten Tagen nach der Transplantation und auch in den folgenden Monaten auf. Die chronische Abstoßung ist die wichtigste Ursache für den Transplantatverlust. Neben immunologischen Veränderungen dürfte auch der primäre Ischämie-Reperfusionsschaden eine Rolle spielen. Die Inzidenz von bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen ist gleichermaßen erhöht.

Die langfristigen Nebenwirkungen stehen in direkter Verbindung zu Immundefekten, d. h. der Verringerung der Immunfunktionen durch die Medikamente, die zu infektiösen Komplikationen und einem vermehrten Auftreten von Malignomen führen. Diese Nebenwirkungen hängen von Intensität und Dauer der Immunsup-

pression ab. Das Ziel der Forschung ist sowohl die Entwicklung von effizienteren und mit weniger Nebenwirkungen behafteten Medikamenten als auch die Bereitstellung von Strategien, die zu einer Toleranz gegenüber dem transplantierten Organ führen, damit keine chronische Immunsuppression mehr notwendig ist (27–29).

## Rehabilitation

Rehabilitationsmaßnahmen spielen nach der Transplantation eine zentrale Rolle. Die entsprechenden Programme für Patienten nach Handtransplantation wurden hauptsächlich nach den Bedürfnissen von Patienten mit replantierten Händen entwickelt. Das Hauptziel aller dieser Maßnahmen ist die Wiederherstellung einer alltagstauglichen Bewegung der Unterarm-, Hand- und Fingergelenke sowie die Wiedererlangung der Sensibilität.

Resensibilisierungsmethoden sind Teil des sensorischen Reeducationsprogramms. Der Patient muss lernen, das neue sensorische Profil mit jenem, das in seinem Gedächtnis gespeichert ist, abzustimmen. Spezifische sensorische Übungen müssen zum richtigen Zeitpunkt im Zuge des sensorischen Heilungsprozesses angewendet werden (30).

Ohne Zweifel ist das Rehabilitationsprogramm langwierig, anstrengend und intensiv. Sein Erfolg hängt von der vollständigen Akzeptanz und Kooperation des Patienten mit seinem Team ab. Unterschiede in den Ergebnissen sind häufig nicht leicht miteinander vergleichbar.

Der zerebrale Kortex verfügt über ein beeindruckendes Selbstorganisationsvermögen. Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (31) ist es möglich, die Veränderungen in den somatosensorischen und den motorischen Bereichen der Hirnrinde zu messen, die nach Amputation von Extremitäten, nach Replantation oder Transplantation (32) auftreten.

Die Reorganisation des Gehirns, die nach einer peripheren Verletzung stattgefunden

den hat, ist nach der Transplantation reversibel. Transplantierte Hände werden durch den Bereich der Sensomotorik im Gehirn reorganisiert und aktiviert. Das deutet darauf hin, dass neue, periphere Inputs eine Remodellierung der kortikalen Gliedmaßenkarte erlauben – und damit eine Umkehr der funktionalen Reorganisation, die durch die Amputation hervorgerufen wurde.

### Schlussfolgerung

Die Erfahrung hat nicht nur gezeigt, dass die Handtransplantation technisch machbar ist, sondern auch, dass die heute verfügbaren Immunsuppressiva nach Handtransplantationen genauso wirksam sind wie nach Organtransplantationen.

Bei den länger zurückliegenden Transplantationen sind die funktionellen Resultate bisher ermutigend. Die Patienten können den Anforderungen des täglichen Lebens gerecht werden und in ihren alten Beruf zurückkehren. Nichtsdestotrotz ist es derzeit viel zu früh, um die Fremdhandtransplantation als allgemein anzuwendendes Heilverfahren anpreisen zu können. Dazu ist eine längere Beobachtungszeit mit größeren Patientenzahlen nötig.

Die Anstrengungen, die weltweit zur Verbesserung der derzeit erhältlichen myoelektrischen Prothesen unternommen werden, sind ebenfalls positiv zu beurteilen. Trotzdem wird eine menschliche Hand niemals durch eine asensible Prothese vollständig zu ersetzen sein.

### Zusammenfassung

Sowohl die Organverpflanzung als auch die Replantationschirurgie gehören weltweit zu Routineeingriffen in großen medizinischen Zentren.

Die Fremdhandtransplantation ist dagegen eine neue Therapiemöglichkeit, um die Lebensqualität von ein- oder beidseitig Amputierten zu verbessern.

Derzeit leben weltweit 18 Patienten mit 24 transplantierten Händen oder Unterarmen. Niemand ist an der Operation oder nachfolgenden Therapie gestorben, die Morbidität ist gering, die Komplikationsrate niedrig und die funktionellen Resultate bei den Patienten, die eine Beobachtungszeit über 2 Jahre haben, besser als erhofft. Die Patientenzufriedenheit ist hoch.

Nichtsdestoweniger gab und gibt die Fremdhandtransplantation Anlass zu Meinungsverschiedenheiten. Es gibt diametral entgegengesetzte Meinungen von Experten betreffend die ethische Vertretbarkeit, die zu erwartenden funktionellen Ergebnisse der transplantierten Extremitätenteile sowie die hohen Kosten, die durch die lebenslang notwendige Einnahme von der Abstoßungsreaktion entgegenwirkenden Medikamenten entstehen und die Gesundheitssysteme belasten. Die Langzeit-Nebenwirkungen dieser Medikamente sind noch nicht abzusehen.

Dazu kommen mögliche psychologische Probleme, die aufgrund des sichtbaren fremden Organs auftreten können. Die Erreichung von Toleranz, z. B. durch die Erzeugung eines Chimerismus oder auch durch die Entwicklung von nebenwirkungsarmen Medikamenten, sollten in der Zukunft die Indikation für die Fremdhandtransplantation erweitern. Die derzeitigen Ergebnisse können die Fremdhandtransplantation noch nicht als Routineeingriff gelten lassen.

---

PIZA-KATZER, H.: Present state of strange hand transplantation

Summary: Organ transplantation has become a routine intervention at major medical centres of the world. Replantation of severed digits and arms is also no longer a novel surgical procedure.

Hand transplantation, however, is a relatively new operation and is still in its initial stages.

To date, 18 patients with 24 transplanted hands are alive. There has been no mortality, a low de-

gree of morbidity, functional results better than expected, particularly in the sensory field and high patient satisfaction.

Nevertheless, the intervention is subject to controversy. Diametrically opposite views are expressed by experts on questions of ethical justification, significant functional results, medical costs, psychological disturbances resulting from visible allograft, and possible long-term morbidity. The last of these is concerned with as yet unknown, severe side-effects of long-term intake of immunosuppressive drugs.

Induction of allograft tolerance by approaches such as chimerism development in a transplanted patient represent a way forward, but are still very much in the early stages of research. Development of drugs with less toxicity is the more realistic path to pursue in the immediate future. Current data do not enable recommendation of hand transplantation as a routine operation for all hand amputated patients.

**Key words:** *Allogenic hand-transplantation*

#### Literatur

1. Lundborg G. Hand transplantation. Editorial. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1999; 33: 369–371.
2. Herndon JH. Composite-Tissue Transplantation – A New Frontier. *N Engl J Med* 2000; 343: 503–505.
3. Hovius SER. Hand transplantation – an opinion. *J Hand Surg Br* 2001; 26: 519–520.
4. Lanzetta M, et al. Hand transplantation: Ethics, immunosuppression and indications. *J Hand Surg Br* 2001; 26: 511–516.
5. Hettiaratchy S, Butler PEM, Lee WPA. Lessons from hand transplantations. *Lancet* 2001; 357: 494–495.
6. Margreiter R, et al. A double-hand transplant can be worth the effort! *Transplantation* 2002; 74: 85–90.
7. Fichtner G. Das verpflanzte Mohrenbein – eine Interpretation der Kosmas und Damian-Legende. *Medizin J* 1968; 3: 87–100.
8. Jeger E. Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens (Reprint v. 1913). Berlin: Springer; 1973.
9. Fritz WD, Swartz WM, Rose S. Limb allografts in rats immunosuppressed with cyclosporin. *Am Ann Surg* 1984; 199: 211–217.
10. Hewitt CW, Black KS, Aguinaldo AM. Pathologic alterations in the skin component of composite tissue and skin allografts treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 1988; 20: 1003–1010.
11. Hovius SER, Stevens HPJD, van Nierop PWM. Allogeneic transplantation of the radial side of the hand in the rhesus monkey: I. Technical aspects. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 700–709.
12. Lee WPA, et al. Use of swine model in transplantation of vascularized skeletal tissue allografts. *Transplant Proc* 1998; 30: 2743–2745.
13. Stark GB, Swartz WM, Narayanan K. Hand transplantation in baboons. *Transplant* 1987; *Proc* 19: 3968–3978.
14. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353: 1315–1320.
15. Jones JW, et al. Successful hand transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 468–473.
16. Francois CG, et al. Hand transplantation: Comparisons and observations of the first four clinical cases. *Microsurgery* 2000; 20: 360–371.
17. Piza-Katzer H, et al. Double hand transplantation: Functional outcome after 18 months. *J Hand Surg Br* 2002; 27: 385–390.
18. Nordzell B. Reimplantation of an amputated hand. Long-term follow-up report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11: 251–253.
19. Lee WP, Mathes DW. Hand transplantation: pertinent data and future outlook. *J Hand Surg Am* 1999; 24: 906–913.
20. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 4. ed. New York-Oxford: Oxford University Press; 1994.
21. Caplan AL. Organ and tissue transplants. III. Ethical and legal issues. In: Reich WT, editor. *Encyclopedia of bioethics*. Vol. 4. New York: MacMillan Schuster; 1995. p. 1888–1894.
22. Illhardt FJ. Probleme in der Biographie: Identität und Organtransplantation? In: Illhardt FJ, Hrsg. *Die Medizin und der Körper des Menschen*. Bern: Huber; 2001. S. 183–192.
23. Fansa H, et al. The effect of the immunosuppressant FK 506 on peripheral nerve regeneration following nerve grafting. *J Hand Surg Br* 1999; 24: 38–42.
24. Gold BG. FK506 and the role of the immunophilin FKBP-52 in nerve regeneration. *Drug Metab Rev* 1999; 31: 649–663.
25. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999; 353: 1315–1320.
26. Graham B, et al. Major replantation versus revision amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J Hand Surg Am* 1998; 23: 783–791.
27. Cendales L, Hardy MA. Immunologic considerations in composite tissue. *Microsurg* 2000; 20: 412–419.

28. Siemionow M, Ozer K. Clinical Perspective Advances in composite tissue allograft transplantation as related to the hand and upper extremity. *J Hand Surg Am* 2002; 27: 565–580.
29. Breidenbach WC, et al. Debate A position statement in support of hand transplantation. *J Hand Surg Am* 2002; 27: 760–770.
30. Lurija AR. *Das Gehirn in Aktion – Einführungen in die Neuropsychologie*. München: Rowohlt; 1998.
31. Foltys H. The representation of the plegic hand in the motor cortex: A combined fMRI and TMS study. *Neuroreport* 2000; 11: 147–150.
32. Giroux P, et al. Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat Neurosci* 2001; 4: 691–692.

## Addendum

Die erste beidseitige Handtransplantation in Innsbruck wäre nicht möglich gewesen ohne die ausgeklügelte Organisation, die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Kliniken und die exzellente Infrastruktur der Universitätsklinik in Innsbruck.

Besonderer Dank gilt den Kollegen der Unfallchirurgie, Univ.-Doz. Dr. S. PECHLANER und Univ.-Doz. Dr. M. GABL, Prof. Dr. R. MARGREITER von der Transplantationschirurgie, Frau Dr. M. NINKOVIC und ihrem Team von der Physikalischen- und Rehabilitationsmedizin, den Anästhesisten unter der Leitung von Frau Univ.-Doz. Dr. R. KORNBERGER, und nicht zuletzt meinen Kollegen von der Universitätsklinik für Plastische- und Wiederherstellungschirurgie – allen voran Prof. Dr. H. HUSSL, Prof. Dr. M. NINKOVIC und unserer Ergotherapeutin Frau D. ESTERMANN.

Prof. Dr. HILDEGUNDE PIZA-KATZER  
 Universitätsklinik für Plastische-  
 und Wiederherstellungschirurgie  
 Anichstraße 35  
 A-6020 Innsbruck  
 hildegunde.piza@uibk.ac.at

## Frage – Antwort

### Kalziumversorgung bei Osteoporose

#### Frage

Der Knochen besteht aus Osteozyten, kollagenen Fasern und einer verkalkten Grundsubstanz. Bekanntlich brechen bei fortgeschrittener Osteoporose die Knochen, statt sich zu verbiegen. Dies weist eher auf einen Mangel an kollagenhaltigem Material, welches für die Biegsamkeit zuständig ist und einen überproportionalen Anteil an Mineralisation hin. Oder sollten die Kollagenfasern brechen und sich die Kalziumkristalle verbiegen?

Die Substitution von Kalzium in hohen Dosen würde eher die Mineralisation und damit die Bruchgefahr erhöhen, wenn nicht parallel gleichzeitig auch die Masse an Kollagenfasern zunehmen würde.

Dies erscheint mir bei der derzeitigen Osteoporosetherapie nicht ausreichend diskutiert.

#### Antwort

Die Frage geht von verschiedenen nicht korrekten Prämissen aus. Der Knochen besteht nicht lediglich aus Osteozyten, kollagenen Fasern und einer verkalkten Grundsubstanz. Vielmehr sind Osteoblasten und Osteoklasten die wesentlich wichtigeren Zellelemente, die in kontinuierlicher Zusammenarbeit (coupling) einen ständigen Umbau des Knochens gewährleisten und damit einen Erhalt der Elastizität des Knochens und eine ständige Materialerneuerung mit Reparatur der Mikrofrakturen der Spongiosa.

Bei mechanischer Belastung verbiegen sich regelmäßig die Knochen – auch die Knochen des Osteoporosepatienten –, bis sie bei einem gewissen kritischen Grad der Verbiegung brechen. Der Knochen des

Osteoporosepatienten ist in Bezug auf die Materialeigenschaften genauso aufgebaut wie der Knochen des Gesunden. Es ist lediglich weniger Knochenmasse pro Volumen vorhanden, und das verbliebene Knochengewebe ist räumlich anders verteilt. Der kortikale Knochen ist verschmälert. Beim spongiosen Knochen geht mit dem Verlust an Masse stets auch ein Verlust an innerer Architektur, beispielsweise an Vernetzung der Trabekelstrukturen, einher.

Bei der genetisch bedingten Osteogenesis imperfecta dagegen liegt eine Störung im Kollagenstoffwechsel vor. Durch defektes Kollagen sind die Biegsamkeit und Elastizität der Knochen reduziert mit entsprechend stark gesteigertem Frakturrisiko.

Die Substitution von Kalzium und Vit. D im Sinne einer Basistherapie der Osteoporose dient einer Sicherstellung des regelmäßigen Angebots beider Substrate. Bei ungenügendem und unregelmäßigem Angebot wird die Kalziumhomöostase im Blut und in den Weichteilgeweben durch erhöhte Parathormonsekretion auf Kosten des Skeletts aufrecht erhalten (= sekundärer Hyperparathyreoidismus).

Kein Osteoporosepatienten behandelnder Arzt sollte die Illusion haben, dass durch orale Kalziumsupplemente die Kalziumdeposition im vorhandenen mineralisierten Knochen wesentlich erhöht werden kann. Ruhendes inaktives Knochengewebe wird nicht durch Kalziumsupplemente zur Mineralisation oder gar Hypermineralisation angeregt werden. Das oral zugeführte Kalzium wirkt antiresorptiv. Es vermeidet phasenweise erhöhte Parathormonsekretion mit Knochenabbau. Überschüssige Kalziummengen werden fäkal und renal ausgeschieden.

**Kalzium wird also nicht durch erhöhte Mineralisation den Knochen gleichsam spröde und damit frakturanfälliger machen. Eine langzeitige konsequente optimale Kalziumzufuhr kann allerdings durch Vermeidung progredienten oder intermittierenden Knochensubstanzverlustes das Frakturrisiko senken.**

Eine völlig andere Situation liegt bei der Osteomalazie oder bei einem Mischbild

aus Osteoporose und Osteomalazie vor. Hier kann durch Kalzium das pathologisch vermehrte nicht mineralisierte Osteoid mineralisiert werden. Dieser Vorgang wird durch die gleichzeitige Vitamin-D-Gabe beschleunigt, da das aktive Endprodukt des Vitamin-D-Stoffwechsels, das Calcitriol (= 1,25-Dihydroxycholecalciferol), die enterale Kalziumresorption steigert und die Kalzium- bzw. Apatitdeposition in der Knochengrundsubstanz begünstigt.

Bei einer Osteoporosetherapie mit osteoanabolen Medikamenten kann eine ähnliche Situation auftreten. Bei der altbekanntesten Fluoridtherapie und bei der seit kurzem zugelassenen innovativen Parathormontherapie (Teriparatid) entsteht neues Knochengewebe. Diese neu gebildete Knochensubstanz ist zunächst relativ gering mineralisiert. Hier kann durch Kalzium und natives Vitamin D (Cholecalciferol) bzw. noch schneller durch Kalzium plus einem aktiven D-Metaboliten (z. B. Alfacalcidol) eine komplette Mineralisation und damit erhöhte Festigkeit erreicht werden.

Um nicht missverstanden zu werden: Das relativ kontinuierlich sezernierte endogene Parathormon stimuliert die Osteoklasten, d. h. den Knochenabbau. Das s.c. injizierte Parathormon als Osteoporosetherapeutikum (Teriparatid 20 µg/d) erzeugt einen hohen kurzen Plasma-Parathormon-Peak und wirkt stark stimulierend auf die osteoblastäre Knochenneubildung.

#### Literatur

1. Ringe JD, Hrsg. Calcium plus Vitamin D – Schlüsselrolle in der Osteoporosebehandlung. Stuttgart: Thieme; 2003.

Prof. Dr. J. D. RINGE  
Allgemeine Innere Medizin  
Medizinische Klinik IV  
Klinikum Leverkusen  
Dhünnberg 60  
51375 Leverkusen

[ringe@klinikum-lev.de](mailto:ringe@klinikum-lev.de)

chir. praxis 64, 67–68 (2005)