

Editor-in-Chief:
Prof. Dr. med. Arno-E. Lison
Direktor der Med. Klinik III
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH
St.-Jürgen-Straße
D-28205 Bremen
Tel. ++ 49 (0) 4 21/49 73 647
Fax ++ 49 (0) 4 21/49 73 310
E-mail:
arno.lison@klinikum-bremen-mitte.de

Advisory-Board:
"Wissenschaftlicher Beirat der DTG"
sowie
R. G. Bretzel, Gießen
Ch. Broelsch, Essen
Sir R. Calne, Cambridge
J. M. Campistol, Barcelona
M. C. Deng, New York
K. Dreikorn, Bremen
H. Grosse-Wilde, Essen
H. Haller, Hannover
J. Hauss, Leipzig
U. Heemann, München
U. Hopt, Freiburg
S. A. Hunt, Stanford
J. Klempnauer, Hannover
W. Land, München
H. Lange, Marburg
J. Lerut, Brüssel
A. S. MacDonald, Halifax
F. Mühlbacher, Wien
P. Neuhaus, Berlin
G. Offermann, Berlin
G. Persijn, Leiden
N. Senninger, Münster
Y. Vanrenterghem, Leuven
F. A. Zantvoort, Bremen

PABST SCIENCE PUBLISHERS
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich
Tel. ++ 49 (0) 54 84/308
Fax ++ 49 (0) 54 84/550
E-mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.com
Konto-Nr. 709772411
BLZ 26580070

Erscheinungsweise: 4x jährlich, zuzüglich 1 Supplement
Einzelheft: 10,- € Inland, 12,- € Ausland, inkl. Versand und
MwSt.
Jahresabonnement: 32,- € Inland, 35,- € Ausland, inkl. Versand
und MwSt.

Covered in
EMBASE/Excerpta Medica

19. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie

Wilsede, 29. bis 31. Mai 2008

Abstracts

Inhaltsverzeichnis

Poster	3
Organallokation und MELD	24
Experimentelle LTx	26
Komplikationen / Komplikationsmanagement nach LTx	29
Experimentelle LTx II / Zelltransplantation	30
Klinische LTx	33
Update klinische LTx	34
Verzeichnis der Vorsitzenden und Referenten	35

Vorwort

Es ist uns eine große Freude, Sie zum 19. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie am 29. - 31. Mai 2008 in die Lüneburger Heide nach Wilsede einzuladen.

Gemäß der langen Tradition dieses Ortes in der Lüneburger Heide, der bereits 1287 erstmalig urkundlich erwähnt wurde, soll auch der 19. Wilsede Workshop seiner Tradition folgend Gelegenheit zum klinisch-wissenschaftlichen Austausch, aber auch durch seinen einmaligen, individuellen Charakter, Gelegenheit zum Knüpfen und Vertiefen persönlicher Kontakte ermöglichen. Der museale Charakter des Veranstaltungsortes, eingebettet in eine der schönsten Naturlandschaften Deutschlands, bietet eine einmalige Atmosphäre für eine kritische Reflektion und andererseits eine Stimulation, neue Ziele für die Zukunft zu artikulieren.

Inhaltlich haben wir folgende Schwerpunktthemen gewählt:

- Organallokation (MELD/PELD, marginale Spender, Auditing, Zentrumsangebote, Qualitätssicherung)
- Organsplitting/Leberlebendspende
- experimentelle Lebertransplantation (Organkonservierung, Ischämie-/Reperfusionsschaden, experimentelle Immunsuppression, Zelltransplantation)
- Rezidiverkrankung und Re-Transplantation
- Komplikationsmanagement

Zur besonderen Würdigung von wissenschaftlichen Spitzenleistungen wird neben den Posterpreisen auch eine Dissertation ausgezeichnet. Hierzu bitten wir, ab 2006 eingereichte Promotionsarbeiten zur Begutachtung an die Organisatoren einzusenden.

Unserer besonderer Dank gilt Herrn Mario Medri und dem gesamten Team der Fa. Biotest, die neben der Kongressorganisation auch das besondere Ambiente des Wilsede Workshops in den zurückliegenden 18 Jahren mitgestaltet und geprägt haben. Auch in diesem Jahr steht die Tagung unter der Schirmherrschaft der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG).

PRIV- DOZ. DR. CHRISTIAN GRAEB

PROF. DR. ALEXANDER GERBES

PROF. DR. DR. KARL-WALTER JAUCH

Poster

Standard Interferon-alpha and Pegylated Interferon-alpha Combined with Ribavirin in HCV Liver Transplant Recipients: Efficacy and Predictors of Response

S. Beckebaum¹, S. Iacob², C. G. Klein³,
H. A. Baba⁴, G. Gerken⁵, V. R. Cicinnati³
¹Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen
²Gastroenterology and Hepatology Center, Fundeni Clinical Institute, Bucharest, Romania
³Interdisziplinäre Lebertransplantationsambulanz, Universitätsklinikum Essen
⁴Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Essen
⁵Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen

Introduction: Optimal dose, duration and timing of antiviral treatment of hepatitis C virus (HCV) recurrence after orthotopic liver transplantation (OLT) have not been established yet.

Aims: To investigate the efficacy and the tolerability of two combined interferon (IFN) and RBV treatment strategies in liver transplant recipients with established HCV reinfection and to identify factors predictive of response to antiviral therapy.

Methods: In this prospective study, 26 OLT patients were treated with standard IFN-alpha (IFN-alpha)-2b (2 MU daily) for 12 mo or standard IFN-alpha-2b for 3 mo followed by pegylated IFN (PEG-IFN)-alpha-2b (1.5 mcg/kg/wk) for 9 mo. IFN was combined with ribavirin (10-12 mg/kg/d) in all patients.

Results: The sustained virological response (SVR) rate in the standard IFN group and in the PEG-IFN group was 27.3% and 26.7%, respectively. Interestingly, only 2 of 7 (28.6%) patients with SVR had concomitant end of treatment histological response (EOTHR), whereas 9 of 19 (47.4%) viral non-responders showed EOTHR. Univariate analysis indicated that HCV genotype non-1, presence of high baseline alanine aminotransferase (ALT) value and the time interval between OLT and IFN therapy predicted SVR. In the multivariate model, baseline ALT remained a significant predictor of SVR. The body mass index was negatively correlated

with EOTHR in the univariate and multivariate analysis.

Conclusions: The efficacy of both antiviral treatment regimens has been shown to be markedly lower after OLT as compared to the non-transplant setting. Histological response does not mirror virological response. Thus, failure to eradicate HCV should not necessarily lead to treatment discontinuation if serial liver biopsies demonstrate histological response.

Charakterisierung unabhängiger Risikofaktoren für extrahepatische chirurgische Eingriffe bei Leberzirrhose

M. Rentsch*, S. Sautmann, W. E. Thasler,
M. K. Angele; C. Graeb, C. Bruns,
F. Löhe, K.W. Jauch

*Chir. Klinik und Poliklinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Chirurgische Eingriffe bei Leberzirrhose sind nach wie vor mit einem hohen perioperativen Risiko behaftet. Während dieses für Operationen an der Leber klar charakterisiert ist und entsprechende Therapiealternativen bei unverträglich hohem Operationsrisiko bestehen, liegen für extrahepatische Eingriffe bei Zirrhose keine vergleichbaren Daten vor. Ziel der Arbeit war daher, an unserem gemischten Patientengut die Risikofaktoren für postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von Art und Ausmaß des Eingriffs zu analysieren.

Patienten und Methoden: Die perioperativen Verläufe bei extrahepatischen Eingriffen von 216 Patienten mit Leberzirrhose zwischen 01/99 und 10/2005 wurden analysiert. 63 prä-, intra- und postoperative Untersuchungsvariablen wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die perioperative Morbidität und Krankenhausletalität untersucht. Die Eingriffe wurden zusätzlich hinsichtlich Art der Operationen kategorisiert (endoskopisch – konventionell, Thorax/Abdomen, Extremitäten, Weichteile), und einzeln analysiert. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem χ^2 - bzw. Fisher's Exact Test bzw. weiterführend mit logistischer Regression.

Ergebnisse: Es wurden 105 Weichgewebs-, 98 Abdomen- und 13 Thorax-Eingriffe durchgeführt, wobei in 39 und 7 ein Child-B- bzw. -C-Status vorlag. 47 Eingriffe wurden unter Notfallbedingungen operiert. Die Gesamtletalität lag bei 9,25%, Revisionspflicht bestand in 16,5%, bei 8% waren mehrfache Revisionen erforderlich. Bei 20 Patienten kam es zu einer Sepsis, in 11-16% der Patienten zu einer respiratorischen, renalen oder hepatischen Dysfunktion. Abdominelle und Notfall-OPs, pulmonale, renale, hepatische oder hämodynamische Dysfunktion, Sepsis und intraoperativer Blutumsatz zeigten sich signifikant ($p < 0,02$) mit perioperativer Morbidität und Letalität assoziiert. In der logistischen Regression bestätigten sich der Blutverlust, die postoperative hepatische Dysfunktion und erniedrigter präoperativer Quickwert als unabhängige Prädiktoren für einen letalen Ausgang.

Schlussfolgerung: Extrahepatische Eingriffe in Leberzirrhose sind von einem deutlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko begleitet. Die für Lebereingriffe in Zirrhose bereits charakterisierten Risikofaktoren Blutverlust, postoperative Leberdysfunktion und präoperative Einschränkung der Gerinnung bestätigen sich anhand unserer Zentrumsanalyse.

Second Liver Retransplantation: Indications and Outcome

F. Ulrich, A. Pascher, S. Weiss, S. Kohler, G. Puhl, O. Guckelberger, U. Neumann, P. Neuhaus, J. Pratschke

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

Introduction: Although the outcome of liver retransplantation (re-LT) is still limited, it is the only available therapy option for irreversible liver graft dysfunction. The purpose of this study was to evaluate the role of second re-LT and to analyze indications, outcome and specific problems.

Methods: Between 1989 and 2007, we performed 1912 (88,8%) LTs, 217 (10%) re-LTs and 25 second re-LTs (1,2%) in 1924 patients. Patients were analyzed for demographic and clinical variables, indication for re-LT, postoperative complications and treatment outcome. Statistical analysis was performed with ANOVA or Mann-Whitney U test, Kaplan Meier curves and log-rank test.

Results: The main indications for a second re-LT were thrombosis of the hepatic artery (24%), initial nonfunction (20%) and acute or chronic rejection (20%). The second re-LT was performed after a median period of 70 (2-5320) days and the mean age of the recipients was $41,5 \pm 10,1$ years. There was no significant difference concerning mean operation time or course of serum aspartate aminotransferase (AST). Merely serum alkaline phosphatase (AP) was significantly higher 6 months after second re-LT. The main causes of death were cardiopulmonary complications (26,7%) as well as multiorgan failure and bleeding complications (13,3% each). Overall, 15 out of 25 patients (60%) died after second re-LT. Patient survival after second re-LT was 62% after 1 year, 53% after 5 years and 46% after 10 years. In comparison to the patient survival of primary LT (5-year-survival: 83%) or first re-LT (5-year-survival: 68%), these inferior results differ significantly.

Conclusion: Second re-LT offers significantly reduced patient and graft survival rates. Although it is the only therapy option for this patient group, indication should be limited to carefully selected cases.

Regeneration der Leberfunktionskapazität (LiMAX-Test) im ersten Jahr nach Lebertransplantation

J. F. Lock, E. Schwabauer, N. Videv, P. Neuhaus, M. Stockmann

Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin

Einleitung: Die orthotope Lebertransplantation (OLT) ist ein etabliertes Verfahren zur Therapie der terminalen Leberinsuffizienz und verschiedener Tumore. Die Überlebensrate und die Lebensqualität der Patienten konnten durch verbesserte chirurgische Techniken, optimale Intensivtherapie und eine wirksame, nebenwirkungsarme Immunsuppression in den letzten Jahrzehnten weiter verbessert werden. Dennoch sind schwere postoperative Komplikationen keine Seltenheit. Welchen Einfluss schwere Komplikationen auf den Langzeitverlauf haben, ist noch nicht endgültig geklärt. Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss verschiedener schwerer Komplikationen auf die Regene-

ration der Transplantatfunktion bis zu einem Jahr postoperativ.

Methode: 99 Patienten wurden vor OLTX in eine prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren: Primäre LTX, Single-Organtransplantation, keine Splitleber. Die Leberfunktionskapazität wurde vor OP, 6Std. nach Reperfusion und an Tag 1,3,5,10,14, sowie nach 6 und 12 Monaten mittels LiMAX-Test (Testsystems zur Bestimmung der Leberfunktionskapazität) gemessen und die gängigen Laborparameter untersucht. Der LiMAX-Test beruht auf der kinetischen Analyse nach intravenöser Bolusinjektion von ^{13}C -Methacetin (2mg/kg KG). Der einzige geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Demethylierung durch das CYP1A2. Das entstehende $^{13}\text{CO}_2$ wird in der Ausatemluft online mit der nichtdispersiven isotopenselektiven Infrarotspektroskopie (NDIRS) direkt am Patientenbett gemessen. Primärer Endpunkt der Untersuchung war die 1-Jahres-Kontrolluntersuchung. Weitere Endpunkte waren Retransplantation, Tod sowie Abbruch der Studie. Die letzten Patienten werden im Mai 2008 die Studie beenden.

Ergebnis: Am Ende des ersten postoperativen Jahres waren noch 87 Patienten am Leben. In 9 Fällen ist eine Retransplantation erfolgt, 8 Patienten entwickelten eine frühe Thrombose der A. hepatica, 10 zeigten eine initial schlechte Transplantatfunktion bei guter Perfusion. Patienten mit einer primär schlechten Transplantatfunktion zeigen 6 Monate nach LTX tendenziell schlechtere LiMAX-Werte. Patienten mit einer primären Nichtfunktion konnten bereits direkt nach der LTX anhand des LiMAX-Tests erkannt werden ($p < 0,05$). Patienten, die eine Thrombose der A. hep. erlitten und erfolgreich operativ revidiert werden konnten, zeigen gleiche LiMAX-Werte wie komplikationsfreie Patienten. Insgesamt zeige sich, dass der LiMAX nach 6 und 12 Monaten vergleichbare Normalwerte liefert, falls keine Komplikation eingetreten ist.

Efficiency of Microsurgical Training: Personal Experience with a New Training Concept

H. Jin¹, O. Dirsch², H. Huang¹,
U. Dahmen¹

¹AG Experimentelle Chirurgie, Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen

²Institute of Pathology, University Hospital Cologne

Introduction: Rat liver transplantation is a complex microsurgical procedure that requires extensive surgical training. It was stated in the literature that 60 to 100 procedures were necessary to master the technique (1,2). The newly developed training program aims for increasing the efficiency and productivity of surgical training thereby reducing the number of laboratory animals required. Here the personal experience with this training concept is reported.

Methods: As a first step the trainee has to get a thorough 3-dimensional understanding of rat lobar and vascular anatomy using plastinates and corrosion casts. Surgical understanding of the topographical relationship has to be acquired by surgical preparation of important structures in rat cadavers and finally in the living animal. The trainee has to document all anatomic structures using a digital camera and to demonstrate his findings on a weekly basis to the group members. As a second step the trainee has to learn and improve his manual skills by training individual surgical steps needed in the transplant procedure. These steps include handling of the liver as needed in the donor procedure by generation of corrosion casts and partial hepatectomy. In addition vascular anastomosis and cuff procedures have to be performed. Wherever possible, training is started using surrogate materials ("plastic surgery") or cadavers before touching living animals. In the third step of the training procedure the full transplantation procedure is practiced. All surgical procedures and results have to be thoroughly documented in detailed descriptions and digital images to allow an in-depth analysis by the trainee and the supervisor. Based on this analysis the training goals for the subsequent operative procedure are defined. Completion of each training step was defined by benchmarks such as survival time and rate, complication rate (e.g., lower limb paralysis after anastomosis of the infrahepatic vena cava), quality of surgical result (e.g., constriction of anastomosis) and operation time (anastomosis time, anhepatic time).

Whenever possible a step accomplished was further trained in an experimental project needing this surgical procedure.

Results: In the first step, five surgical identifications and thirteen corrosion casts were performed. At the end of the first step, the trainee had reached a thorough 3D-understanding of hepatic ligaments and vessels, including intrahepatic vessels. In the second step, 40 anastomoses (infrahepatic cava n=36 and renal vein n=4) were needed to reach the training goal of performing the infrahepatic inferior vena cava anastomosis in less than 10 minutes without any leakage, stenosis and thrombosis. The major problem in this step was to maintain a high surgical quality when increasing the speed of anastomosis. Slight stenosis with an estimated constriction of <10% of the vessel diameter happened frequently (8/40 procedures) during the training when the speed was accelerated. In parallel, 44 extended 90% hepatectomies were performed in this step, 21 to master the surgical procedures, 23 within a project. Four different problems were identified. Bleeding occurred in the stump of liver lobes (7/44); outflow obstruction of the paracaval portion (5/44), inflow obstruction of portal vein (6/44), and identification of the resection plane when resecting the right superior lobe. In the third step, 17 rat liver transplantations were performed up to now in 2 training periods (9 operations, 8 operations). The first immediate postoperative survival was achieved with the second transplant procedure, the first 1-w survival after 9 operations. The 1w-survival rate was increasing from 0% in the first period to 63% (5/8) in the second periods. The most frequent complication encountered was a leakage in the suprahepatic inferior vena cava (4/17).

Conclusion: Rat liver transplantation is a complex procedure requiring a thorough understanding of the 3D-topographical anatomy of the rat liver. Separate training of key steps is facilitating learning the complex transplantation procedure and enhancing the productivity of the trainee. Detailed documentation of surgical steps and results in writing and in digital photographs were essential for a thorough analysis and the definition of precise surgical goals. Careful analysis helps to increase the efficiency of the training and to decrease the number of laboratory animals needed to master a complex surgical technique.

References:

1. Holzen JP, Palmes D, Langer M, Spiegel HU (2005) *Microsurgical training curriculum for learning kidney*

and liver transplantation in the rat. Microsurgery 25: 614-623

2. Kobayashi E, Kamada N, Goto S, Miyata M (1993) *Protocol for the technique of orthotopic liver transplantation in the rat. Microsurgery 14: 541-546*
3. Schemmer P, Bunzendahl H, Klar E, Thurman RG (2000) *Reperfusion injury is dramatically increased by gentle liver manipulation during harvest. Transpl Int 13 (Suppl. 1): S525-S527*
4. Kamada N, Calne RY (1979) *Orthotopic liver transplantation in the rat. Technique using cuff for portal vein anastomosis and biliary drainage. Transplantation 28: 47-50*
5. Delriviere L, Gibbs P, Kobayashi E, Goto S, Kamada N, Gianello P (1998) *Technical details for safer venous and biliary anastomoses for liver transplantation in the rat. Microsurgery 18: 12-18*
6. Delriviere L, Gibbs P, Kobayashi E, Goto S, Kamada N, Gianello P (1996) *Detailed modified technique for safer harvesting and preparation of liver graft in the rat. Microsurgery 17: 690-696*

JNK Activation by TRAIL Represents a Negative-feedback Regulated Antiapoptotic Effect Causing TRAIL Resistance in Cancer Cells but not in Primary Hepatocytes

S. Mucha, A. L. Gerbes, U. Schnabel,
A. Rizzani, W. E. Thasler*, B. Göke,
F. T. Kolligs, E. N. De Toni
Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum Großhadern, Universität München
**Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, Universität München*

Introduction: Failure to induce apoptosis is a hallmark of cancer. Exogenous TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) administration has therefore been proposed as novel approach for the treatment of tumors. While first clinical reports confirm the safety of TRAIL administration, the issue of resistance of many tumors to TRAIL still represents an obstacle to its clinical application. Since JNK is frequently constitutively activated in hepatocellular carcinoma (HCC), we assessed whether this kinase could specifically cause resistance to apoptosis in these tumors.

Methods: The effect of JNK inhibition on receptor-mediated apoptosis was comparatively investigated by pharmacologic inhibition or RNA-interference in cancer cells or non-tumor cells isolated from human liver or JunA/A mice.

Results: TRAIL administration in both cancer and non-tumor cells caused JNK/Jun activation which could be reverted by addition of SP600125. However, while JNK inhibition greatly sensitized HCC cells to TRAIL resulting in enhanced

caspase-8 recruitment, inhibition of this kinase did not affect apoptosis in normal hepatocytes.

Conclusion: JNK activation by TRAIL administration represents a negative-feedback regulated antiapoptotic effect causing TRAIL resistance in cancer cells but not in primary hepatocytes. JNK inhibition is therefore a novel target to sensitize HCC cells to TRAIL. By inhibiting JNK TRAIL could be tapered to non toxic, yet therapeutically effective concentrations opening promising therapeutic perspectives.

Focal Hepatic Venous Outflow Obstruction can Recover Spontaneously after Right Median Hepatic Vein Ligation in Rats via Formation of Vascular Canals

H. Huang¹, M. Deng¹, O. Dirsch², H. Jin¹, U. Dahmen¹

¹AG Experimentelle Chirurgie, Universität Klinikum Essen

²Institute of Pathology, University of Cologne

Introduction: Focal hepatic venous outflow obstruction occurs frequently after major liver resection or living liver donation when median hepatic vein can not be preserved (1,2). We aim to investigate the mechanism of recovery from focal hepatic venous outflow obstruction after right median hepatic vein (RMHV) ligation in rats.

Methods: RMHV ligation was performed in Lewis rats as outflow obstruction model. Animals were sacrificed at 0, 24 and 48 hours, 1 week and 4 weeks after ligation. Macro- and microcirculation of the liver was evaluated by in vivo microscopy (orthogonal polarization spectral imaging), determination of portal blood pressure and portal blood flow. Release of liver enzymes was taken as indicator of liver damage. The liver was assessed by histology, corrosion cast and immunohistochemistry (IHC).

Results: The experimental model of focal outflow obstruction was established successfully. Portal venous pressure significantly increased immediately after the RMHV ligation comparing with normal value. At 24 hours and 48 hours after RMHV ligation, obstruction zone (discoloration and no visible blood flow), border

zone (demarcation and dilated sinusoids) and normal zone (normal color and blood flow) could be clearly distinguished. Sinusoids were significantly dilated whereas intersinusoidal space was compressed in border zone compared to normal zone using in vivo microscopy. 1 week after RMHV ligation, macroscopic difference between three different zones was not obvious. Several big vascular canals were observed in the border zone. Obstruction zone, border zone and normal zone could not be differentiated macroscopically and microscopically four weeks after RHV ligation.

Conclusion: Drainage of obstructed hepatic vein territory reestablished spontaneously via development of vascular canals from related sinusoids.

References:

1. Ghobrial RM et al. (2001) Technical challenges of hepatic venous outflow reconstruction in right lobe adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 7: 551-555
2. Lee SG (2006) Techniques of reconstruction of hepatic veins in living-donor liver transplantation, especially for right hepatic vein and major short hepatic veins of right-lobe graft. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13: 131-138
3. Morsiani E, Aleotti A, Ricci D (1998) Haemodynamic and ultrastructural observations on the rat liver after two-thirds partial hepatectomy. *J Anat* 192: 507-515
4. Sano K et al. (2002) Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg* 236: 241-247

Nebennierenmetastasen des Hepatozellulären Karzinoms (HCC): Auftreten und Therapie

S. Minouchehr, M. Hoppe-Lotichius, S. Winter, G. Otto
Transplantationschirurgie, Universität Mainz

Einleitung: Nebennierenmetastasen (NN-Metastasen) gehören zu den seltenen extrahepatischen Manifestationen eines Hepatozellulären Karzinoms mit einer Häufigkeit zwischen 3 und 17 % in der Literatur. Die Therapieoptionen beinhalten chirurgische und interventionelle Maßnahmen wie die Transarterielle Chemoembolisation (TACE), perkutane Ethanolinjektion (PEI) und Radiofrequenzablation (RFA). Einheitliche Therapieschemen existieren bis heute jedoch nicht. Wir berichten über die NN-Metastasen des HCC aus unserem Transplantationszentrum.

Methode: Im Zeitraum von 09/97 bis 12/07 wurden 661 Patienten wegen eines HCC in unserem Zentrum behandelt. Es

erfolgte bei 144 Patienten eine Lebertransplantation (LTX), bei 132 Patienten eine Leberteilesektion, bei 368 Patienten TACE und bei 20 Patienten eine RFA, wobei auch kombinierte Therapien vorkamen. Nach Therapie des Primärtumors entwickelten 15 Patienten (2,3 %) unseres Kollektivs eine NN-Metastase. Es handelte sich hierbei um 14 Männer und 1 Frau mit einem Altersdurchschnitt von 61,4 Jahren +/- 10,1 Jahre. Die Genese des HCC war in 5 Fällen alkoholisch, 6-mal durch eine HCV-Infektion, 3-mal kryptogen und einmal durch eine Hämochromatose bedingt. Die NN-Metastasierung trat überwiegend einseitig (33 % rechts- und 40 % linksseitig) und in 27 % der Fälle beidseitig auf. In 67 % der Fälle wurden die NN-Metastasen simultan mit dem HCC und in 33 % mit einer Latenz zwischen 287 und 1250 Tage entdeckt. Die Behandlung des Primärtumors erfolgte durch LTX bei 2 Patienten (13 %), durch Leberteilesektion bei 5 Patienten (33 %), durch TACE bei 7 Patienten (47%) und durch systemische Chemotherapie bei 2 Patienten (13 %). Nach kurativer Resektion bzw. LTX traten die NN-Metastasen im Durchschnitt nach 521 Tagen (+/- 409 Tage) auf. Das 1-Jahres-Überleben dieser Patienten betrug 100 % und das 3-Jahres-Überleben 53 %. Die Therapie der aufgetretenen NN-Metastasen erfolgte chirurgisch mittels Adrenalektomie in 3 Fällen (20 %), TACE ebenfalls in 3 Fällen (20 %), RFA in 2 Fällen (13 %) und palliativer Chemotherapie in 7 Fällen (47 %).

Ergebnis: Das Überleben nach invasiver Therapie der NN-Metastasen (Resektion, TACE, RFA) betrug nach 1 Jahr 67 % und 33 % nach 2 Jahren. Das Überleben der Patienten mit systemischer Chemotherapie betrug 44 % nach einem Jahr und 0 % nach 2 Jahren.

Schlussfolgerung: Im Falle einer Nebenierenmetastasierung bei HCC sind die Therapieoptionen individuell abzuwägen. Häufig ist ein interdisziplinäres Vorgehen angezeigt. Ein aggressives Vorgehen scheint dem Patienten einen Überlebensvorteil zu sichern und sollte gegenüber konservativen Maßnahmen bevorzugt werden.

Literatur:

1. Natsuzaka M. et al. (2005) *Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. Journal of Gastroenterology and Hepatology* 20: 1781-1787
2. Momoi et al. (2002) *Management of Adrenal Metastasis from Hepatocellular Carcinoma. Surgery Today*: 32: 1035-1041

Ischaemic and Pharmacological Preconditioning Protect Liver via Adenosine Following Hepatic Ischaemia-reperfusion in Rats

H. Ajamieh, E. Candelario-Jalil,
L. Fernandez, O. Sonia, A. L. Gerbes
Munich

Introduction: Hepatic ischaemia-reperfusion (HI/R) is the main cause of hepatic damage in many settings such as trauma, liver resection and transplantation and may lead to local and remote organ failure that compromises the patient's life and enhances the ratio of morbidity and mortality (Bilzer and Gerbes, 2000). Although Ischaemic Preconditioning (IPC) is considered as protective strategy in hepatic ischaemia-reperfusion (HI/R), the mechanisms for this effect are not fully elucidated.

Methods: Wistar rats underwent IPC and long-term HI/R. Another set of animals were pharmacologically preconditioned with the A1R-agonist 2-chloro-N6-cyclopentyladenosine (CCPA; 0.1 mg/kg i.p.) 24-h before HI/R. In other groups, rats received an A1R-antagonist, 1,3-dipropyl-8-cyclopentylxanthine (DPCPX; 0.1 mg/kg i.p.) 24-h before HI/R. Hepatic damage was evaluated by transaminase (AST, ALT) release; inflammation was assessed by hepatic myeloperoxidase (MPO) and serum Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) and Nitric Oxide (NO); oxidative stress estimated by malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals (MDA+4-HDA), superoxide dismutase (SOD) activity, glutathione (GSH) and adenosine deaminase (ADA) as adenosine metabolism.

Results: Both preconditionings protected liver and lung against HI/R as evidenced by the reduction in transaminases, MPO, MDA+4-HDA, NO, TNF-alpha and ADA activity as compared to HI/R ($p < 0.05$). However, pre-treatment with DPCPX abolished the protective effects of IPC and PPC. Preconditionings induced a significant increase in hepatic MnSOD activity and NO generation compared with the sham-group, which was abolished by DPCPX pre-treatment. A1R activation induces hepatic delayed-preconditioning and blockade A1R abolished hepatic IPC. IPC as well as PPC were able to prevent lung damage.

Conclusion: The results of the present study indicate for the first time that transient activation of hepatic A1R induces late hepatoprotection. Both precondition-

ings protected against HI/R injury and this protection is associated with enhanced MnSOD activity and by regulating NO generation. The results of this investigation also strengthen the concept that preconditioning at distance can occur after remote ischaemia and is possibly related, in part, to adenosine. Further investigation should be performed to elucidate how the activation of the A1R triggers molecular mechanisms that lead to cytoprotection effect against HI/R injury with special attention on MnSOD activity.

References:

1. Bilzer M, Gerbes AL (2000) Preservation injury of the liver: mechanisms and novel therapeutic strategies. *J Hepatol* 32: 508-515
2. Dana A, Jonassen AK, Yamashita N, Yellon DM (2000) Adenosine A1 receptor activation induces delayed preconditioning in rats mediated by manganese superoxide dismutase. *Circulation* 101: 2841-2848
3. Andresen BT, Gillespie DG, Mi Z, Dubey RK, Jacjson EK (1999) Role of Adenosine A1 Receptor in Modulating Extracellular Adenosine Levels. *J Pharmacol Exp Ther* 291: 76-80

Steatosis hepatis begünstigt T-Helferzellen 1 verursachte Hepatitis über STAT4-T-bet-Signaltransduktion

M. Kremer¹, P. Schemmer¹, R. J. Milton², M. D. Wheeler², I. N. Hines³

¹Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg

²Center for Alcohol Studies, University of North Carolina, USA

³Department of Medicine, University of North Carolina, USA

Einleitung: Hepatozelluläre Akkumulation von Lipiden resultiert in Steatosis hepatis. Die klassische Fettleber ist vor allem in westlichen Industrienationen eine immer häufiger auftretende Entität. Sekundäre Leberschädigungen wie Ischämie/Reperfusion, Hepatitis oder Leberchirurgie werden durch die Präsenz von Hepatosteatois signifikant verstärkt. Ziel dieser Arbeit ist, den Einfluss von hepatozellulärer Steatose auf T-Zellen, die auch eine beträchtliche Rolle in den oben genannten Leberpathologien spielen, zu untersuchen.

Methode: Männliche C57Bl/6 Mäuse erhielten eine Cholin-defiziente Diät für 6 Wochen, um Steatosis hepatis auszubilden oder eine Cholin-suffiziente Diät zur Kontrolle. T-Zell-verursachte Hepatitis wurde durch Concanavalin A (ConA, 15mg/kg, i.v.) induziert. Nach 3, 9 und 24 Stunden

wurden die Mäuse euthanasiert, Blut und Lebergewebe asserviert. Proteine und RNA wurden zur Bestimmung der Aktivität von Transkriptionsfaktoren mittels EMSA sowie zur Quantifizierung der Genexpression mittels quantitativer RT-PCR extrahiert.

Ergebnis: ConA resultierte in den Kontrolltieren in einen signifikanten Leberschaden mit einem Anstieg der proinflammatorischen T Helferzellen 1 assoziierten Zytokine TNFalpha, Interferon gamma und Interleukin (IL)-12, während T-Helferzellen-2-assoziierte Zytokine IL-4 und IL-10 keine signifikanten Veränderungen zeigten. Mäuse mit Fettleber präsentierten einen über den beobachteten Leberschaden bei Kontrolltieren hinausgehenden signifikanten Leberschaden, der auch mit einem weiteren Anstieg der proinflammatorischen Zytokine vergesellschaftet war. Als Ursache konnte eine signifikante Aktivierung der T-Helferzellen-1-assoziierten Transkriptionsfaktoren STAT4 und T-bet festgestellt werden, während STAT6 und GATA-3 als kritische Transkriptionsfaktoren für eine T-Helfer-2-Antwort unverändert blieben.

De novo Hepatocellular Carcinoma in a Liver Allograft Associated with Ischemic Type Biliary Lesions

M. Heise¹, G. Otto¹, C. Düber², M. Schuchmann³

¹Abt. f. Transplantationschirurgie, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

²Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

³I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Introduction: Recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) is well described following liver transplantation. However, de novo HCC in the allograft liver is rare. Ischemic type biliary lesions are severe complications following liver transplantation and a source of morbidity and even mortality. De novo HCC arising in a cirrhotic allograft due to ITBL has not been described previously. This report is intended to summarize the clinical features of a case of de novo HCC arising in an allograft liver 17 years after first transplantation.

Clinical History: A 23 years-old female received orthotopic liver transplantation in 1989 for acute hepatic failure of unknown origin. The postoperative course was complicated by an anastomotic leakage of the bile duct. A revision and neo-anastomosis were performed two weeks after transplantation. The further postoperative course was uneventful. In 1993, approximately 4 years after transplantation, multiple dilations of nonanastomotic strictures of bile ducts occurred due to ITBL. In 1994, she delivered a healthy son after an uneventful pregnancy. One year after delivery portal vein thrombosis and splenomegaly were diagnosed. In December 1996, a liver biopsy demonstrated the histological features of a fibrous liver parenchyma. At the same time, balloon dilatation due to biliary stricture was performed. Since October 1999, the patient was treated by percutaneous transhepatic drainage (PTD) for recurrent cholangitis and obstruction of intrahepatic bile ducts. In February 2000, a liver biopsy demonstrated histological appearance of liver cirrhosis due to ITBL. Between October 1999 to November 2003, PTD was replaced routinely every 6 to 8 weeks or in the case of cholangitis. In April 2001, the patient experienced hepatic decompensation after hernioplasty of an incisional hernia. After recompensation, the course was characterized by the moderately impaired liver function but largely stable until March 2006. At the time, Ct-scan revealed a nodule of 2.8cm in diameter in the transitional zone of segments 4 and 8 suspicious for HCC. The AFP was 25 ng/ml (upper limit of normal 10 ng/ml). HCC was confirmed by biopsy and histological examination. As the Milan criteria were fulfilled, the patient was listed for retransplantation. During waiting time, transarterial chemoembolization (TACE) was performed every 6 weeks. Between May and November 2006, the patient received a total of 5 TACE cycles, and neither local tumor progress nor tumor dissemination was observed. In November 2006, the patient was retransplanted 17 years following the previous transplantation. Examination of the explant disclosed HCC of 2 cm in diameter in the aforementioned location graded as G1. The AFP was 9ng/ml at the time of retransplantation. The postoperative course was uncomplicated. An episode of acute rejection (RAI 6) 8 days after retransplantation was successfully treated with intravenous steroid bolus therapy. The patient was discharged from hospital 3 weeks after retransplantation.

Conclusion: De novo HCC arising in liver cirrhosis due to ITBL has not been described previously. The unusual case of a de novo HCC in a patient with no previous history of specific malignancy or liver disease leading to liver cirrhosis emphasizes the risk of malignant degeneration in liver allografts with long standing ITBL.

References:

1. Penn I (1998) Primary malignancies of the hepatobiliary-pancreatic system in allograft recipients. *J Hep Bil Pancr Surg* 5: 157-164
2. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayón M, Mir J, Segura A, Berenguer J (2004) De novo internal neoplasma after liver transplantation: increased risk and aggressive behaviour in recent years? *Am J Transplant* 4: 596-604
3. Saxena R, Ye MO, Emre S, Klion F, Nalesnik MA, Thung SN (1999) De novo hepatocellular carcinoma in a hepatic allograft with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver Transpl Surg* 5: 81-82
4. Sieja K, Everson GT (2006) De Novo Hepatocellular Carcinoma in a Patient with Chronic Hepatitis C 5 Years After Sustained Virologic Response to Interferon/Ribavirin Therapy. *Digestive Diseases and Sciences* 51: 600-602
5. Torbenson M, Grover D, Boitnott J, Klein A, Molmenti E (2005) De Novo Hepatocellular Carcinoma in a Liver Allograft Associated with Recurrent hepatitis B. *Transplant Proc* 37: 2205-2206
6. Otto G, Roeren T, Golling M, Datsis K, Hofmann WJ, Herfarth C, Theilmann L (1995) Ischemic type biliary lesions of the bile ducts after liver transplantation: 2 years results. *Zentralbl Chir* 120: 450-454
7. Sanchez-Urdazapal L, Gores G, Ward E, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB et al. (1992) Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 16: 49-53
8. Nakamura N, Nishida S, Neff GR, Vaidya A, Levi DM, Kato T, Ruiz P, Tzakis AG, Madariaga JR (2005) Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: An analysis of 1,113 liver transplantation at a single center. *Transpl* 79: 427-432
9. Theilmann L, Kueppers B, Kadmon M, Roeren T, Notheisen H, Stiehl A et al. (1994) Biliary tract strictures after orthotopic liver transplantation: diagnosis and management. *Endoscopy* 26: 517-522
10. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR (2003) Risk factors for and clinical course of nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 3: 885-890
11. Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, Gonzales FX et al. (2001) Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation *Transpl Int* 14: 129-134
12. Sankary HN, McChesney L, Frye E, Cohn S, Foster P, Williams J (1995) A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 21: 63-69
13. Li S, Stratta RJ, Langnas AN, Wood RP, Marijo W, Shaw BW Jr (1992) Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 164: 536-40
14. Torras J, Llado L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Fabregat J et al. (1999) Biliary tract complications after liver transplantation: type, management, and outcome. *Transplant Proc* 31: 2406
15. Noack K, Bronk SF, Kato A, Gores GJ (1993) The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. *Transplantation* 56: 495-500
16. Canelo R, Hakim NS, Ringe B (2003) Experience with histidine tryptophan ketoglutarate versus University of Wisconsin preservation solutions in transplantation. *Int Surg* 88: 145-51

17. Pirenne J, Van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiba T et al. (2001) Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 7: 540-5
18. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G (2003) Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transpl* 9: 285-9
19. Moench C, Uhrig A, Lohse AW, Otto G (2004) CC chemokine receptor 5Δ32 polymorphism – a risk factor for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 10: 434-439

Effektive Antigenpräsentation durch ‘passenger leukocytes’ - Funktionelle Untersuchungen des Microchimärismus nach Mausebertransplantation

I. Klein¹, N. Polakos², A. Thiede¹,

I. N. Crispe², U. Steger¹, H.-J. Gassel³

¹Chirurgische Klinik I, Chirurgische Universitätsklinik Würzburg

²Center for Vaccine Biology and Immunology, University of Rochester

³Chirurgische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Mülheim

Einleitung: Microchimärismus, die Zirkulation hämatogener Zellen des Spenders nach Organtransplantation ist ein vielfach beschriebenes Phänomen, dem sowohl tolerogene als auch immunogene Fähigkeiten zugeschrieben werden. Aufgrund minimaler Zellzahlen ist der Nachweis von ‘passenger leukocytes’ eine Domäne molekularbiologischer Methodik. Eine Identifizierung der beteiligten Zelltypen bzw. deren funktionelle Analyse, insbesondere bezüglich ihrer Fähigkeit zur Antigenpräsentation konnte bisher nicht untersucht werden. Zur Untersuchung funktioneller Aspekte des Microchimärismus wurde ein Mausebertransplantationsmodell entwickelt, in dem durch Verwendung definierter Inzuchtstämme und deren Knochenmarkchimären die antigenpräsentierenden Eigenschaften auf Spenderleukozyten und somit auf spätere ‘passenger leukocytes’ beschränkt wurden.

Methode: Als Indikator-Zellpopulation dienten OT-I-Zellen, eine CD8-Zelllinie, deren transgener T-Zellrezeptor nur das Modellantigen SIINFEKL in Zusammenhang mit dem MHC I des Inzuchtmausstammes BL6 erkennt. Der Mausstamm bm8 verfügt gegenüber B6-Mäusen im Bereich des MHC I über eine Punktmutation und ist daher nicht zur Präsentation von SIINFEKL fähig. Mausebertransplantation

erfolgte als syngene Transplantation in der Stammkombination bm8->bm8, wobei in den Spendertieren 4 Wochen vor Transplantation eine Knochenmarkstransplantation mit wildtyp B6-Knochenmark erfolgte. In diesem Transplantationsmodell waren somit nur Leukozyten der Spenderlebern zur Antigenpräsentation fähig. Vier Wochen nach Lebertransplantation erfolgte der adoptive Zelltransfer von OT-I-CD8-Zellen, deren Aktivierung, Proliferation und Effektorfunktionen nach Applikation des Modellantigens mittels unterschiedlicher Methoden untersucht wurden.

Ergebnis: Obwohl Mikrochimärismus von wildtyp B6-Zellen durch herkömmliche durchflusszytometrische Methoden nicht sicher nachweisbar war, kam es nach Antigenapplikation zur Aktivierung und massiven Proliferation der OT-I-Indikatorzellpopulation. Darüber hinaus erfolgte eine komplette Differenzierung zu Effektorzellen mit antigenspezifischer Zytokinproduktion und Zytotoxizität, welche sich in einem neu entwickelten 4-Parameter in-vivo Zytotoxizitätstest nachweisen ließ. Die Zytotoxizität war hierbei antigenspezifisch sowohl gegenüber einem Drittantigen als auch gegenüber einem Drittstamm (Balb/C) und ist daher auf spezifische Aktivierung der OT-I-Indikatorzellpopulation durch ‘passenger leukocytes’ zurückzuführen.

Schlussfolgerung: Im vorliegenden Modellsystem konnte erstmalig die funktionelle Kapazität von ‘passenger leukocytes’ im Rahmen des Microchimärismus nach Lebertransplantation gezeigt werden. Eine direkte tolerogene Wirkung durch Antigenpräsentation von ‘passenger leukocytes’ war hierbei nicht nachweisbar.

Reziproke Aktivierung von CD4+ T-Zellen und Kupferzellen bei Ischämie-Reperfusion der Leber

A. Khandoga¹, M. Hanschen², S. Zahler³, K.-W. Jauch¹, F. Krombach²

¹Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, Universität München

²Institut für Chirurgische Forschung, Klinikum Großhadern, Universität München

³Department Pharmazie, Pharmazeutische Biologie, Universität München

Fragestellung: Die Mechanismen der Aktivierung von CD4+ T-Zellen bei „Alloantigen-unabhängiger“ Ischämie-Reperfusion

on (I/R) der Leber sind weitgehend ungeklärt. In-vitro-Studien geben Hinweise darauf, dass CD4⁺ T-Zellen durch freie Sauerstoffradikale bzw. bestimmte Entzündungsmediatoren, wie z. B. TNF-alpha oder IL-6, aktiviert werden könnten. Da aktivierte Kupffer-Zellen während hepatischer I/R sowohl reaktive Sauerstoffspezies als auch Entzündungsmediatoren freisetzen, stellten wir die Hypothese auf, dass Kupffer-Zellen mit CD4⁺ T-Zellen interagieren können.

Methoden: In C57Bl/6-Mäusen wurde die Rekrutierung von frisch isolierten und fluoreszenzmarkierten CD4⁺ T-Zellen nach warmer hepatischer I/R (90min/30-120min) mittels intravitaler Videofluoreszenzmikroskopie analysiert. Es wurde eine scheinoperierte Gruppe, eine Gruppe nach I/R sowie eine I/R-Gruppe nach Depletion von Kupffer-Zellen mit GdCl₃ untersucht. In drei zusätzlichen I/R-Gruppen wurde die Akkumulation von CD4⁺ T-Zellen nach Behandlung mit dem Antioxidans Glutathion, die Rekrutierung von TNF-R1-defizienten CD4⁺ T-Zellen in Wildtyp-Mäusen sowie die Akkumulation von CD4⁺ T-Zellen in IL-6-defizienten Tieren quantifiziert (n=6 je Gruppe). In einem In-vitro-Ansatz wurde die Aktivierung von isolierten CD4⁺ T-Zellen bzw. sinusoidalen Endothelzellen nach Inkubation mit relevanten Konzentrationen von TNF-alpha und IL-6 mittels Durchflusszytometrie analysiert. Schließlich wurde die Kinetik der Latex-Bead-Clearance als Marker der Phagozytoseaktivität von Kupffer-Zellen in scheinoperierten Tieren sowie nach I/R in Wildtyp- bzw. CD4^{-/-} Tieren quantifiziert (n=6 pro Gruppe).

Ergebnisse: Hepatische I/R führte zu einer signifikant verstärkten Akkumulation von CD4⁺ T-Zellen in Sinusoiden bereits während der frühen Reperfusion. Im Gegensatz dazu wurde die postischämische Akkumulation von CD4⁺ T-Zellen nach Depletion von Kupffer-Zellen nahezu vollständig verhindert. Sowohl das Abfangen freier Radikale als auch die Unterbrechung der TNF-alpha- und IL-6-Signalwege gingen mit einer signifikanten Abnahme der Anzahl akkumulierter CD4⁺ T-Zellen nach 30 min und nach 120 min Reperfusion einher. Darüber hinaus waren in den mit GdCl₃ vorbehandelten Tieren die I/R-induzierte Hochregulation von Vascular Adhesion Molecule-1 (VAP-1) am Endothel hepatischer Mikrogefäße sowie die GOT/GPT-Aktivität im Plasma signifikant reduziert. Die In-vitro-Analyse der zellulären Aktivitätsparameter von CD4⁺ T-Zellen (CD62L, CD69) und von sinusoidalen

Endothelzellen (CD106, VAP-1) zeigte, dass die von Kupffer-Zellen freigesetzten Mediatoren TNF-alpha und IL-6 auf beide Zelltypen direkt aktivierend wirken. Die postischämische Kinetik der Latex-Beads-Clearance war in CD4^{-/-} Tieren im Vergleich zu Wildtyp-Tieren signifikant verlangsamt.

Zusammenfassung: Diese Studie zeigt, dass die postischämische Rekrutierung von CD4⁺ T-Zellen in hepatischen Mikrogefäßen durch Kupffer-Zellen, wahrscheinlich über die Freisetzung von Sauerstoffradikalen, TNF-alpha und IL-6, vermittelt wird. Dabei sind TNF-alpha und IL-6 in der Lage, sowohl CD4⁺ T-Zellen zu aktivieren als auch die Expression T-Zell-relevanter endothelialer Adhäsionsmoleküle hochzuregulieren.

Entwicklung eines hochstandardisierten Leberperfu-sionsmodells zur Untersuchung des Ischämie-Reperfusionsschadens der Rattenleber

K. Lehne¹, R. Nobiling², J. Ludwig³,
M.W. Büchler¹, J. Schmidt¹, P. Schemmer¹
¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

²Institut für Physiologie und Pathophy-siologie

³Analysezentrum Medizinische Klinik I,
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Einleitung: Die isolierte Perfusion der Rattenleber ist ein gängiges Modell zur Studie von Physiologie und Pathophy-siologie der Leber. Eine Standardisierung ist aufgrund von komplexer Methodik und Empfindlichkeit des Organs schwierig. Zielsetzung war es daher, ein optimiertes, hochstandardisiertes Perfusionsmodell zu etablieren.

Methodik: Als Versuchstiere dienten weibliche Sprague-Dawley-Ratten (200-250g). Zunächst erfolgte die Etablierung und Validitätsprüfung des Perfusionsmodells. Hierzu wurden Lebern nach Explantation für 1h in 4°C kalter HTK-Lösung gelagert und anschließend über 90 Minuten in einem mit Filtern und Luftfälle versehenen rezirkulierenden System mit 250 ml Krebs-Henseleit-Puffer perfundiert (Fluss 3,4±0,1 ml/min*g; Temperatur 37,0±0,1 °C). Viertelstündlich wurden LDH, GOT und GPT entnommen. Des Weiteren wurden Galleproduktion und

Sauerstoffverbrauch ermittelt. Nach 90-minütiger Perfusion wurde mit Trypanblau perfundiert. Die zu Perfusionsende gemessenen Enzymwerte wurden auf das Blutvolumen der Spenderratten umgerechnet und mit den Normwerten für SD-Ratten verglichen. In einer zweiten Versuchsreihe wurde entsprechend das Ausmaß der Leberschädigung nach 26-stündiger Lagerung in 4°C kalter HTK-Lösung untersucht. Als relatives Maß des Standardisierungsgrades wurde aus Mittelwert und Standardabweichung der LDH-Werte die prozentuale Standardabweichung berechnet, was einen direkten Vergleich mit in der Literatur beschriebenen Leberperfusionsmodellen ermöglichte. 10 Veröffentlichungen konnten hierzu aufgrund ihres Perfusionsprinzips und ihrer angegebenen Messwerte miteinander verglichen werden.

Ergebnisse: Nach einstündiger kalter Ischämie und anschließender Perfusion lagen die Laborwerte im Normbereich. Die errechneten prozentualen Standardabweichungen der Laborwerte nach 26-stündiger kalter Ischämie und Reperfusion lagen je nach Messzeitpunkt zwischen 11,8% und 25,5% mit einem Mittelwert von 17,2%. In der Literatur reichten die Werte von 20,6% bis 84,4% bei einem Mittelwert von 50,2%.

Schlussfolgerung: Es wurde ein hochstandardisiertes Perfusionsmodell etabliert, das aufgrund seiner geringen Standardabweichung exzellente Möglichkeiten zur Untersuchung von Physiologie und Pathophysiologie der Leber bieten kann.

Die direkt postoperative Leberfunktionskapazität gemessen mit dem LiMax-Test ist der einzige signifikante Parameter, der die Entstehung einer Leberinsuffizienz vorhersagt

*M. Stockmann, J. Lock, B. Riecke,
M. Fricke, P. Neuhaus
Transplantationschirurgie, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin*

Einleitung: Ein postoperatives Leberversagen ist weiterhin eine gefürchtete Komplikation speziell nach ausgedehnten Leberteilresektionen. Eine Reihe von Einflussfaktoren wie das Resektionsausmaß, Lebererschädigung, Operationszeit oder Alter sind beschrieben worden, die eine postoperative Leberinsuffizienz bedingen können. Ziel dieser Studie war, die Wertig-

keit eines neuen Testsystems zur Bestimmung der Leberfunktionskapazität (LiMax-Test) für die Vorhersage einer Leberinsuffizienz zu untersuchen.

Methode: 64 Patienten, die eine Leberteilresektion unterschiedlichen Ausmaßes erhielten, wurden in diese Untersuchung eingeschlossen. Die Leberfunktion wurde mittels des neuen LiMax-Tests vor und direkt nach der Operation gemessen. Weiterhin wurden Verlaufsmessungen über 10 Tage postoperativ durchgeführt. Der LiMax-Test beruht auf der kinetischen Analyse nach intravenöser Bolusinjektion von ¹³C-Methacetin (2mg/kg KG). Der einzige geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Demethylierung durch das CYP1A2. Das entstehende ¹³CO₂ wird in der Ausatemluft online mit der nichtdispersiven isotopenselektiven Infrarotspektroskopie (NDIRS) direkt am Patientenbett gemessen. Als Vergleich wurde der Indozyaninrön (ICG)-Test mitgeführt.

Ergebnis: Die LiMax-Messungen waren in jeder klinischen Situation zuverlässig durchführbar. Alle in der Literatur beschriebenen Faktoren sowie der LiMax-Wert und ICG vor der Operation und am postoperativen Tag (POD) 1 wurden in eine multivariate logistische Regressionsanalyse zur Vorhersage eines Leberversagens (Tod) und einer schweren Leberinsuffizienz einbezogen. Einziger signifikanter Faktor für die Vorhersage war für Leberversagen und schwere Leberinsuffizienz der LiMax-Wert am POD 1. Weitergehende ROC-Analysen für LiMax POD 1 ergaben hohe AUROC-Werte von 0,98 (95% CI 0,94-1,0) für Leberversagen und 0,99 (95% CI 0,96-1,0) für Leberinsuffizienz, die eine Bestimmung von relevanten Cut-off-Werten erlaubten.

Schlussfolgerung: Die postoperativ verbleibende maximale Leberfunktionskapazität gemessen mit dem LiMax-Test ist der entscheidende Faktor für das Auftreten von postoperativer Leberinsuffizienz oder Leberversagen. Alle anderen Faktoren spielen dagegen keine Rolle. Durch eine präoperative Volumen-/Funktionsplanung mit Hilfe von Resektions-Planungs-Tools kann zukünftig ein sicheres Resektionsausmaß im individuellen Fall zuverlässig festgelegt werden.

Einfluss der akuten Cholestase auf den Indocyaningrün (ICG) Test: Ein relevanter Faktor in der postoperativen Überwachung von lebertransplantierten Patienten?

M. Malinowski, D. Seehofer, J. Lock,
P. Neuhaus, M. Stockmann
Transplantationschirurgie, Charité, Cam-
pus Virchow Klinikum, Berlin

Einleitung: Der ICG-Test wird zur Bestimmung der Leberfunktion schon seit mehr als 40 Jahren benutzt. Leber-Blutfluss, ICG-Dosis und Hyperbilirubinämie sind bekannte Einflussfaktoren auf den ICG-Test. Patienten mit Cholestase haben eine reduzierte ICG-Plasma-Verschwinderate (ICG-PDR). In dieser Studie wurde untersucht, ob eine akute Gallengangsstenose ohne bedeutenden Hepatozytenschaden zu einem falsch beeinträchtigten ICG-Test-Ergebnis führen könnte.

Methode: ICG-PDR und ICG Retention nach 15 Minuten (R15) wurden mit Hilfe der „Pulse Dye Densitometry“ bestimmt. Ratten wurden entweder scheinoperiert oder der Ductus hepaticus communis unterbunden (BDL). Der ICG-Test wurde vor, sowie 30 und 60 Min. nach der Operation durchgeführt. Die gewöhnlichen Leberserumparameter (ALT, Bilirubin) als auch die Leberhistologie (H-E) wurden zwischen den Gruppen verglichen. Zusätzlich haben wir den Verlauf von zwei lebertransplantierten Patienten mit einer frühpostoperativen akuten Cholestase und folgender ERCP analysiert.

Ergebnis: ICG-PDR in der BDL-Gruppe war bereits nach 30 min signifikant reduziert und dementsprechend R15 erhöht ($p < 0.005$). Nur eine geringe Erhöhung von ALT und Bilirubin ebenso wie kein Unterschied in der Histologie wurden festgestellt. Die bei den transplantierten Patienten vorgekommene Gallengangsaneurysmenstenose wurde mittels ERCP diagnostiziert und mit einer Stentanlage behandelt. Reduzierte ICG-PDR verbesserten sich direkt nach der Intervention.

Schlussfolgerung: Eine akute Cholestase führt zu einem direkten ICG-PDR-Abfall und R15-Anstieg, noch bevor ein Hepatozytenschaden in der Ratenleber stattfindet. In der klinischen Situation könnte also ein signifikanter ICG-PDR-Abfall direkt durch eine akute Cholestase verursacht werden. In der frühen postoperativen Phase nach der Lebertransplantation wäre daher bei normalen Syntheseparametern oder

metabolischen Leberfunktionstests ein cholestatisches Problem mit dem ICG-Test diagnostizierbar.

Fallbericht: Erste Erfahrungen mit Sorafenib zum Downstaging und Bridging des HCC vor Lebertransplantation

J. P. Hölzen¹, J. G. Brockmann¹,
N. Senninger¹, L. Kebschull¹, C. August²,
H. Schmidt³

¹Klinik und Poliklinik für Allg. Chirurgie,
UK Münster

²Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie

³Medizinische Klinik B, Transplantations-
hepatologie, UK Münster

Einleitung: Sowohl zum Downstaging für eine mögliche Lebertransplantation als auch zum Bridging während der Wartezeit auf einer Transplantationsliste sind multimodale Behandlungsansätze beim HCC erforderlich. Unter den Chemotherapien gibt es erst jetzt mit Sorafenib eine weitere Option, ein HCC zu therapieren. Der Einsatz des Multi-Kinase-Inhibitors Sorafenib hat beim fortgeschrittenen HCC in einer Phase-II-Studie Effizienz erwiesen und erweist Potential für Kombinationstherapien. Wir berichten von einem sechzigjährigen männlichen Patienten mit Zustand nach zweifacher atypischer Leberresektion der Segmente VII und VIII sowie II und IV aufgrund eines HCC bei chronischer Hepatitis B, bei dem sich im Rahmen der Nachsorge multiple, nicht-resezierbare hepatozelluläre Karzinome in der Restleber darstellten. Die vier größten Tumoren hatten eine Größe von 1,5 cm, 1 cm, 0,8 cm und 0,6 cm. Nach Ausschluss extrahepatischen Wachstums erfolgte die Listung zur Lebertransplantation.

Methode: Zum Downstaging erfolgten initial im Abstand von 4 Wochen zwei transarterielle Chemoembolisationen mit Lipiodol, Doxorubicin und Cisplatin. Zusätzlich erhielt der Patient Sorafenib in einer Dosierung von 400 mg p.o. täglich.

Ergebnis: Im CT zeigte sich im Verlauf eine Größenregredienz, weshalb von weiteren Chemoembolisationen abgesehen wurde. Nach einer Wartezeit von 24 Wochen erfolgte die OLT nach Allokation einer Leber durch ein Zentrumsangebot. In der Histomorphologie der Eigenleber fanden sich von den mehr als 10 beschriebenen Tumoren nur noch 3 mit Durchmessern

von 1,3 cm und zweimal 0,7 cm. Sämtliche Herde waren nekrotisch. Während der Sorafenib-Therapie wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Postoperativ blieb der Patient rezidivfrei. Der Verlauf zeigte aber schwerwiegende Wundheilungsstörungen im Bereich einer neu aufgetretenen Duodenalleckage, an deren Folgen der Patient verstarb.

Schlussfolgerung: Die beobachteten postoperativen Komplikationen führen uns zu der Strategie, Sorafenib in einem zeitlichen Fenster von z.B. mindestens 4 Wochen präoperativ abzusetzen, was im Rahmen einer Bridging-Therapie berücksichtigt werden müsste.

Increased COX-2 Expression in Fibrotic Livers: Kupffer Cells Play a Pivotal Role in Hemodynamics

C. J. Steib¹, M. Bystron¹, J. Härtl¹, I. Liß¹, J. Wagner², A. L. Gerbes¹

¹Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Klinik II, Universität München

²Institut für Pathologie

Introduction: Recently we have shown that Kupffer cell (KC) activation increases PP in normal and fibrotic livers via thromboxane A2 (J Hepatol. 2007;47(2):228-238). We therefore investigated the role of COX-2 in the generation of thromboxane, effects on portal pressure (PP) and COX-2 expression in fibrotic livers.

Methods: Fibrosis was induced by bile duct ligation (BDL). 2 weeks after BDL or sham operation 2 different experimental settings were employed: Firstly the isolated liver perfusion system and on the other an in vivo setting. KC were activated by Zymosan A (perfused livers: 75µg/ml over 6 minutes; in vivo setting: stock solution of 32 mg Zymosan/ml over 6 minutes, infusion rate 100µl/min). COX-2 expression in Kupffer cells was estimated by immunostaining. Thromboxane B2 (TxB2) was measured in effluent perfusate by ELISA.

Results: (mean x±/SD, PP and MAP in mmHg, TxB2 in pg/min*g liver, p<0.05) KC activation in the perfused liver resulted in a more significant increase of PP in BDL (from 7.3±/0.9 to 15.2±/1.8) than in sham (from 4.3±/0.9 to 7.5±/1.3) paralleled by augmentation of TxB2 (sham: 1284±/382, BDL:6769±/2825). COX-1 inhibition by SC560 (0.4µM) reduced sig-

nificantly increase of PP in sham and in BDL about 50% associated with significant reduction of TxB2 (sham:626±/143, BDL:2748±/375). COX-2 inhibition by Dup 697 (1.0µM) reduced increase of PP in BDL also about 50% (accompanied by reduced TxB2 efflux to 3147±/429), but in contrast not in sham operated animals. In the in vivo setting KC activation also increased PP in sham (from 6.1±/1.3 to 12.2±/2.7) and in BDL (from 11.4±/1.1 to 19.5±/2.8). Interestingly, the COX-2 inhibitor Parecoxib (5mg/kg KG) reduced increase of PP about 45% in BDL but not in sham. COX-2 expression was significantly increased in BDL livers, but not in sham. The combined staining of COX-2 and ED2 showed rise of COX-2 in KC. ALT, AST and Bilirubin were actively evaluated in serum and showed no manifestations for parecoxib-induced liver injury by one-time infusion.

Conclusion: An increased expression of COX-2 in Kupffer cells plays a functional role in fibrotic livers: inhibition of COX-2 reduces portal pressure increase in the isolated liver and in the in vivo setting indicating COX-2 inhibition as pharmacological option in acute deterioration of microcirculation.

Glycine Protects Livers from Reperfusion Injury due to Pneumoperitoneum

A. Nickkholgh¹, M. Al-Saedi¹, C. Flechtenmacher², H. Bruns¹, M. Zorn³, R. Liang¹, M. W. Büchler¹, C. N. Gutt¹, P. Schemmer¹

¹Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Universitätsklinikum Heidelberg

²Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg

³Zentrallabor, Universitätsklinikum Heidelberg

Introduction: Experimental pneumoperitoneum induces ischemia / reperfusion injury (IRI) in liver most likely via activation of Kupffer cells. Glycine has been shown to ameliorate reperfusion injury in various animal models. Thus, this study was performed to assess its effects on liver after pneumoperitoneum.

Methods: Sprague-Dawley rats (200-230 g) underwent CO2 pneumoperitoneum (12 mmHg) for 90 minutes. Some rats received i.v. glycine (1.5 ml, 300 mM) 10 min be-

fore pneumoperitoneum. Controls were given the same volume of Ringer's solution. Subsequently, transaminases, hepatic microcirculation, and latex beads phagocytosis to index both liver injury and Kupffer cell activation were investigated. Analysis of variance (ANOVA) followed by t test or χ^2 (or Fisher's exact) test were performed as appropriate. Results are presented as mean \pm SEM.

Results: Glycine significantly decreased AST, ALT, and LDH at 1 hr after desufflation from 145 ± 19 U/L, 53 ± 5 U/L, and 500 ± 58 U/L in controls to 94 ± 4 U/L, 40 ± 2 U/L, and 334 ± 27 U/L, respectively ($p < 0.05$). In parallel, glycine significantly blunted the permanent adherence of leukocytes to the endothelium by up to 35 % of controls ($p < 0.05$) while the rate of phagocytosis decreased by more than 50% ($p < 0.05$).

Conclusion: Glycine decreased IRI after CO₂ pneumoperitoneum most likely via inactivation of Kupffer cells and an improved hepatic microperfusion.

Danshen Improves Hepatic Microperfusion after Warm Ischemia in Rat

R. Liang¹, A. Nickkholgh¹, M. Kern²,
M. W. Buechler¹, P. Schemmer¹

¹Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Chirurgische Universitätsklinikum Heidelberg

²Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg

Introduction: Danshen, a potent antioxidant, has been used to treat a variety of ischemic diseases. Since oxidative stress plays the pivotal role in the pathophysiology of ischemia/reperfusion injury (IRI), this study was designed to investigate the effects of danshen on liver after warm ischemia.

Methods: Sprague Dawley rats (230-250g) were given 1.5 ml danshen (1.5 g/ml, i.v.) 10 min before clamping of the left liver lobe. Controls were given Ringer's solution. Livers were reperfused after 90 min. Transaminases, histology, in vivo microscopy (IVM), and immunohistochemistry were performed to index liver injury and to compare the expression of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), superoxide dismutase (SOD) and inducible nitric oxide synthase (iNOS). One-way analysis of variance (ANOVA) or Fisher's

exact test were used as appropriate. Results are presented as mean \pm SEM.

Results: Danshen decreased ALT, AST, and LDH at various timepoints to 40-70% of control values after reperfusion ($p < 0.05$). Further, the expression of TNF- α was reduced by 33% of control values while expression of iNOS and SOD increased by 36% and 39%, respectively ($p < 0.05$). Danshen markedly improved hepatic microperfusion in both sinusoids and venules ($p < 0.05$) while both phagocytic activity of Kupffer cells and the leukocyte-endothelium interaction were significantly reduced ($p < 0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that Danshen decreases liver injury after warm ischemia via mechanisms including hepatic microcirculation and Kupffer cells.

Präoperative Darstellung der Lebergefäßanatomie und ihrer Varianten und die Bedeutung für die Leberlebendspende – Ein interaktiver Online-Tutor

K. Ringe¹, J. Weidemann¹, H. Shin¹,
H. Bourquain², M. Galanski¹

¹Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover

²MeVis Research GmbH

Einleitung: Die präoperative bildgebende Diagnostik der Leber kann mit Hilfe moderner Segmentierungstechniken dem Chirurgen die individuelle Gefäßanatomie aufzeigen. Besondere Bedeutung hat die (nicht-invasive) präoperative Diagnostik der Segment- und Gefäßanatomie der Leber im Evaluationsprozess von potenziellen Spendern im Rahmen der Leberlebendspende. Wir stellen einen Online-Tutor zur Gefäßanatomie der Leber vor, der auf segmentierten Daten von Patienten beruht.

Methode: Die CT-Datensätze werden zunächst mit dem Softwareassistenten HepaVision der Firma Mevis (Bremen, Deutschland), einem Programm, das speziell für die 3D-Visualisierung der Leber entwickelt wurde, aufgearbeitet. Unter Verwendung unterschiedlicher Segmentierungstools wird die arterielle, venöse und portalvenöse Gefäßanatomie anhand realer computertomographischer Patientendaten dargestellt. Die exportierten Bilddateien werden als interaktiver Quicktime VR-Movie (Apple Computer, Kalifornien) zusammen mit erklärenden Tutor-Movies in dem Online Content Management System

ILIAS (www.ilias.de) abgelegt. Die Quicktime VR-Movies vermitteln einen 3D-Eindruck des Gefäßsystems. Alternativ werden die gefäßbezogenen Lebersegmente auf axialen Bildern dargestellt. Ein Tutor-Movie (erstellt mit einem Screen-Movie Programm) kommentiert die jeweilige anatomische Szene mit Mauszeigerbewegungen gestisch und auditorisch.

Ergebnis: Anhand typischer Fallbeispiele werden die normale hepatische Gefäßanatomie sowie die häufigsten arteriellen, venösen und portalvenösen Gefäßvarianten unter Verwendung realer Patientendaten dargestellt und kommentiert. Begleittexte geben eine Einführung und vermitteln den klinischen Bezug.

Schlussfolgerung: Der vorgestellte Online-Tutor zur Lebergefäßanatomie erlaubt ein schnelles Erlernen der wichtigsten Gefäßvariationen der Leber. Über einen Web-basierten Zugang steht er auch anderen Instituten zur Verfügung. Primäre Zielgruppe sind anatomisch und chirurgisch interessierte Studenten und ärztliche Mitarbeiter.

Literatur:

1. Chaib E, Ribeiro MAF, Saad WA, Gama-Rodrigues J (2005) The main hepatic anatomic variations for the purpose of split liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 37: 1063-1066
2. Dirisamer A, Friedrich K, Schima W (2005) Anatomie und Normvarianten der Segmente, Gefäße und Gallengänge der Leber. *Radiologe* 45: 8-14
3. Erbay N, Raptopoulos V, Pomfret EA, Kamel IR, Kruskal JB (2003) Living donor liver transplantation in adults: Vascular variants important in surgical planning for donors and recipients. *AJR* 181: 109-114
4. Gallego C, Valesco M, Marcuello P, Tejedor D, De Campo L, Frieria A (2002) Congenital and acquired anomalies of the portal venous system. *Radiographics* 22 (1): 141-159
5. Michels NA (1966) Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg* 112 (3): 337-347
6. Sahani D, Saini S, Pena C, Nichols S, Prasad SR, Hahn PF, Halenpr EF, Tanabe KK, Mueller PR (2002) Using multidetector CT for preoperative vascular evaluation of liver neoplasms: technique and results. *AJR* 179 (1): 53-59
7. Schroeder T, Ruehm SG (2005) Bildgebende Diagnostik bei Lebertransplantationen. Präoperative Evaluation und postoperative Komplikationen. *Radiologe* 45: 34-43
8. Soyer P (1993) Segmental anatomy of the liver. *AJR* 161: 572-573

Phenprocoumon-Induced Acute Liver Failure - Single Center Experiences and Implications for Monitoring and Therapy

O. Habrecht

Chirurgie- Lebertransplantation, Klinikum FSU Jena

Introduction: Phenprocoumon (PC)-induced acute liver failure is a very rare event. Pathogenesis and most-beneficial therapy of this entity is widely unknown. We report about our center experiences with PC-induced liver failure, in comparison with other entities, and thereby established implications for monitoring and treatment.

Methods: We retrospectively reviewed all liver transplantations (LT) performed for high urgency (HU) acute liver failure since 1994. Decision-making was based on the Kings College criteria. Suggested outcome variables (Child, MELD, renal function, age, cold/warm ischemia time, indication) impacting survival after HU liver transplantation were assessed. All patients have initially received a calcineurin-inhibitor-based immunosuppressive regimen. Causes of liver failure were re-analyzed and re-classified according to anamnestic, serological and morphological criteria. Survival rates were calculated with Kaplan-Meier method.

Results: Since 07/95 a total of 342 LT have been performed. Twenty-nine patients (8,5%) underwent LT due to acute liver failure (ALF), in 18 patients (5,3%) allograft dysfunction was the reason for HU-re-transplantation (RTx). A total of 4 patients (13,8%) were identified with PC-induced acute liver failure. Mean maximum bilirubin-level in the PC-cohort ($541 \pm 138 \mu\text{mol/L}$) and aminotransferases did not differ from other entities ($p=n.s.$). MARS-therapy was used as bridging to LT in one patient, and complete regeneration in another patient. Finally, 3 patients underwent HU-LT. In all of them, explant histology demonstrated micronodular cirrhosis, which was not evident pre-LT. Calculated 5-year survival in the PC-subcohort was 75% (mean survival: 34,5 mo, range: 2-96 mo), and tended to be higher compared to HU-liver recipients with other indications (ALF: 64%, RTx: 49%).

Conclusion: In PC-patients with slightly deteriorating liver function, a concise morphological evaluation seems to be indicated.

References:

1. Schimanski C, Burg J, Lohse AW (2004) Phenprocoumon-induced liver disease ranges from mild acute hepatitis to (sub-) acute liver failure. *J Hepatol* 41: 67-74
2. Mix H, Manns MP (1999) Subacute Liver Failure Induced by Phenprocoumon Treatment. *Digestion* 60: 579-582
3. Bulang T, Porst H (2004) Akutes Leberversagen durch Phenprocoumon – drei Fallberichte. *Z Gastroenterol* 42: 1055-1058

Iloprost Reduces Ischemia-reperfusion Injury after Orthotopic Liver Transplantation – Preliminary Results of a Cytokine Analysis

K. Semmling¹, F. Rauchfuß², E. Bärthel², O. Habrecht², A. Koch², U. Settmacher², A. Kornberg²

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena, Zeitz

²Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena

Introduction: Ischemia reperfusion injury (IRI) after liver transplantation (LT) is associated with increased risk of primary allograft dysfunction. Prostacyclines demonstrate positive in vitro efficacies on extent of IRI by improving liver perfusion and by protecting endothelial cells. The aim of this ongoing prospective randomized placebo controlled clinical trial is to analyze the impact of a prostacyclin analogue Iloprost on allograft viability after LT, reflected by posttransplant cytokine patterns.

Methods: Twenty liver recipients were included in this study, so far. Nine patients received Iloprost (Ilomedin[®], Bayer-Schering GmbH, Berlin, Germany; 1ng/kgKG/min), systemically administered for 7 days post-LT, eleven patients served as controls. Blood samples were obtained directly after LT, as well as 12, 24 and 48 hours post-transplantation. Apart from liver function tests, the plasma concentrations of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, TNF-alpha and IFN-gamma were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (R&D Systems, Minneapolis, USA). Differences between both groups were calculated using a MWU-Test, a p-value < 0,05 was considered to be significant.

Results: Twelve hours post-LT, the levels of IL-6 were significantly decreased in the Iloprost group compared to the controls

(Iloprost: 18,26 pg/ml \pm 10,21; control: 128,63 pg/ml \pm 74,02; p = 0,048). IL-2 levels were significantly higher in the treatment group at 24 hours post-LT (Iloprost: 70,1 pg/ml \pm 45,42; control: 29,56 pg/ml \pm 21,93; p = 0,05). The levels of transaminases were comparable between both groups. We noticed a better liver synthesis (Faktor V: p=0,016 at POD 1 and p=0,04 at POD2) and a better bile production (POD 1: p=0,007) for patients treated with Iloprost.

Conclusion: Our results indicate a beneficial effect of Iloprost on the cytokine level. IL-6 values are decreased in the Iloprost group. Liver synthesis and bile production proved to be ameliorated in the treatment group. The clinical importance of elevated IL-2 levels in patients treated with Iloprost has to be analyzed concisely.

Biliary Indocyanine Green Excretion – An Additional Useful Tool for the Assessment of Allograft Function after Liver Transplantation

F. Rauchfuß¹, E. Bärthel¹, M. Paxian², M. Siering², A. Kortgen², A. Kornberg¹, M. Bauer², U. Settmacher¹

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena

²Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Jena

Introduction: The assessment of the indocyanine plasma disappearance rate (ICG-PDR) is a common tool for evaluating the liver function after major liver surgery. The uptake of the dye (ICG) takes place at the hepatocyte's basolateral membrane and ICG will be excreted into the bile. The aim of this study was to correlate the ICG-bile excretion with the allograft function after liver transplantation (LT).

Methods: Eleven liver recipients were included in this study, so far. The post-LT ICG-PDR measurement was performed in standard practice twelve hours after reperfusion. Moreover, we quantified the dye excretion in the bile fluid. Spectrophotometric assessment of the ICG concentration (wave length 800 nm) was read using a NanodropTM spectrophotometer (Nanodrop Technologies, Wilmington, USA). The allograft function was evaluated at day one post-LT using the following criteria: Good liver viability: GOT max. < 1000

U/l; spontaneous PT > 50% and no need for clotting factor substitution; bile production > 100 ml/day; Fair graft function: GOT 1000-2500 U/l; clotting factor support < 2 days; bile production < 100 ml/day; Poor graft function GOT > 2500 U/l, clotting factor support > 2 days, bile production < 20 ml/day. Statistical analysis was performed using a MWU-Test, a p-value < 0,05 was considered to be significant.

Results: Two patients had a good graft function (18,8%), six had a fair one (54,54%) and three had a poor graft function (27,27%), one of them needed a retransplantation. Biliary ICG-excretion was significantly different between patients with fair and poor graft function (fair graft function: 229,28 ng/μl ± 282,33; poor graft function: 8,37 ng/μl ± 14,5; p=0,024). There was no difference between patients with good and fair graft function (p=0,143).

Conclusion: Our first results of an ongoing study are very encouraging. We assume that the analysis of the biliary ICG-excretion can be a helpful additional tool for early identification of liver transplant patients with poor initial allograft function.

Organempfänger mit Metastasen eines undifferenzierten neuroendokrinen kleinzelligen Karzinoms, das vom Spender übertragen wurde

D. Foltys¹, I. Ruth¹, A. Heumann¹,
M. Hoppe-Lotichius¹, M. Heise¹,
A. Schad², J. Schneider³, K. Bender⁴,
M. Schmid⁵, D. Mauer⁵, A. Hinkelmann⁶,
G. Otto¹

¹Abteilung für Transplantationschirurgie, Chirurgie von Leber, Gallenwegen und Pankreas, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

²Institut für Pathologie, Johannes-Gutenberg-Universität

³Klinik und Poliklinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Johannes-Gutenberg-Universität

⁴Institut für Rechtsmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität

⁵DSO Region Mitte

⁶Klinik für Nephrologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel

Einleitung: Die Übertragung von Karzinomen durch einen tumorerkrankten Organspender ist selten, das Risiko vor dem

Hintergrund eines zunehmenden Spenderalters allerdings erhöht. Das undifferenzierte neuroendokrine kleinzellige Karzinom ist ein aggressiver Tumor, mit Metastasierungsneigung. Die Herkunft maligner Tumoren, ob vom Spender oder vom Empfänger, hat eine enorme Bedeutung für die weitere Therapie. An zwei Fällen zeigen wir die unterschiedlichen Behandlungsstrategien in Abhängigkeit vom transplantierten Organ (Leber/Niere) auf.

Ergebnis: Fall 1: 4 Monate nach Lebertransplantation wegen HCC zeigten sich bei dem 60-jährigen Empfänger hypodense Leberherde im CT-Abdomen. Es handelte sich um eine postmortale Organspende, nach standardisierter Spendervorbereitung. Anamnestisch ergaben sich keine Hinweise auf eine maligne Grunderkrankung des Spenders. Röntgen-Thoraxaufnahme und sorgfältige Exploration im Rahmen der Organspende ergaben ebenfalls keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Karzinoms. Die Leberbiopsie erbrachte ein vom Spender stammendes kleinzelliges Karzinom (DNA-Fingerprinting). In der folgenden explorativen Laparotomie, welche unter Transplantationsbereitschaft durchgeführt wurde, zeigte sich eine Peritonealkarzinose als Kontraindikation zur Retransplantation. Die Immunsuppression wurde minimalisiert und eine Chemotherapie (CTx) begonnen. Trotz intensiver Therapie verstarb der Patient 7 Monate nach LTx.

Fall 2: Da es sich um eine Multiorganentnahme gehandelt hatte, wurden alle anderen Empfänger systematisch nachuntersucht. Ein Jahr nach der Nierenspende erkrankte der Empfänger der rechten Niere ebenfalls an Lebermetastasen. Histologisch konnte auch hier ein kleinzelliges Karzinom, welches vom selben Spender übertragen wurde (DNA-Fingerprinting), nachgewiesen werden. Anders als beim Leberempfänger konnte die Immunsuppression nach Nephrektomie beendet werden. Eine CTx wurde zur Sicherheit eingeleitet. Die Lebermetastasen sind regredient.

Schlussfolgerung: Das therapeutische Vorgehen beim Nachweis eines vom Spender stammenden Karzinoms hängt wesentlich vom transplantierten Organ ab. Beim Nierenempfänger kann das transplantierte Organ entfernt und die Immunsuppression beendet werden. Hierdurch wird der Tumor als Fremdkörper abgestoßen. Die Erfolgsaussichten sind gut, beim lebertransplantierten Patienten dagegen schlecht. Um das Risiko maligner Tumoren bei der Organspende zu minimieren, sollte immer ei-

ne ausgiebige Exploration erfolgen. Über eine CT-Untersuchung vor der Organspende - besonders bei älteren Spendern - kann diskutiert werden.

Comparison of Histidine-Tryptophan- Ketoglutarate Solution (HTK) and University of Wisconsin Solution (UW) in Adult Liver Transplantation

F. Rayya, M. Bartels, D. Uhlmann, J. Hauss, J. Fangmann

Department of Abdominal, Transplantation, Thoracic and Vascular Surgery, University Leipzig

Background: A safe and effective preservation solution is a precondition for successful liver transplantation (LTx). This study compares University of Wisconsin (UW) and Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate HTK solutions in liver transplantation

Patients/Methods: We retrospectively reviewed medical records of 137 primary cadaveric LTx performed between January 2003 and December 2006 at our institution. 68 grafts were harvested using UW and 69 using HTK. Recipients were managed similarly with regard to operative techniques and immunosuppression. Donor data including serum transaminases, serum sodium, ICU stay and assessed macroscopic liver quality were collected. Recipient serum transaminases were collected at postoperative days 1, 7, 14 and 30. Biliary and vascular complications, patient and graft survival were compared.

Results: Mean serum transaminase levels were slightly higher in the HTK group at day 1 (NS) but were comparable thereafter. Primary non-function occurred in 1 patient in each group. 6 patients in the UW and 7 patients in the HTK group were retransplanted. Biliary complication rates were similar in the UW and HTK groups (26.5% and 30.8%, respectively). There were 5 (7.2%) arterial complications in the HTK and 2 (2.9%) in the UW group ($p < 0.05$). Mean follow-up was 25 months. Graft survival at 1, 12, and 36 months was 90%, 78%, 75%, and 90%, 71%, and 71% in the UW and HTK group, respectively. 1, 12, 36 months patient survival was 93%, 78%, 75% and 93%, 78%, 78%, in the UW and HTK group, respectively.

Conclusions: There were no significant differences in graft and patient survival between the two groups. Biliary and arterial complication rates were also comparable. UW and HTK solutions seem to be equally safe.

Mycophenolic Acid Impedes Antigen Presenting and Lymph Node Homing Capacities of Human Blood Myeloid Dendritic Cells

V. Cicinnati¹, J. Hou², M. Lindemann³, C. G. Klein¹, G. Gerken⁴, S. Beckebaum¹

¹Interdisziplinäre Lebertransplantationsambulanz, Universitätsklinikum Essen

²Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen

³Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Essen

⁴Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen

Background: Mycophenolic acid (MPA) is the pharmacologically active compound of mycophenolate mofetil, a recently introduced immunosuppressive drug which inhibits the inosine monophosphate dehydrogenase and thereby constrains lymphocyte proliferation. Alloantigen-presenting dendritic cells (DC) are the key for initiating and priming the adaptive immune response leading to graft rejection. We investigated the effects of MPA on DC homeostasis with a particular emphasis on DC trafficking properties.

Methods: Isolated peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from healthy donors were cultured with MPA for 48 hours without the addition of exogenous growth factors. Flow cytometric techniques were used for phenotypic and functional analysis of MDC within the cultured PBMC population. Freshly isolated MDC were employed for assessment of endocytotic and allostimulatory properties.

Results: MPA exposure lowered the expression of CC chemokine receptor (CCR) 7 and increased the expression of CCR1 in MDC. In line with their CCR expression profile, MPA treated MDC lessened their response to lymph node chemokines and at the same time showed an increasing migration towards inflammatory chemokines. MDC cultured in the presence of MPA exhibited an immature phenotype

with higher endocytotic capacity. MPA impaired also MDC activation in response to toll-like receptor 3 ligation and abrogated their capacity to stimulate allogenic T cells in mixed lymphocyte reaction.

Conclusions: MPA interferes with the initiation of acquired immunity by abating lymph node homing and allostimulatory capacity of MDC. MPA treatment of patients after solid organ transplantation may promote allograft tolerance.

Hemmung der p38 MAPK führt zu einer Verbesserung der Transplantat-assoziierten Arteriosklerose.

M. Thomas^{1,2,3}, R. Öllinger², P. Kogler²,
M. Hermann², H. Weiss², W. Mark²,
M. Bilban³, J. Troppmair², F. H. Bach³,
R. Margreiter²

¹Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum Großhadern, LMU München

²Abteilung für Allgemein- und Transplantationschirurgie, D. Swarovski Forschungslabor, Medizinische Universität Innsbruck, Austria

³Department of Surgery, Immunobiology Research Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School

Einleitung: Das Langzeitüberleben von transplantierten Organen ist maßgeblich durch die Entstehung chronischer Transplantatabstoßung beeinträchtigt. Dabei kommt es zu einer Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen der Media und einer so entstehenden Neo-Intima-Formation, der sogenannten Transplant-Arteriosklerose (TA). Die TA führt zu einer Minderperfusion des transplantierten Organs und endet im Verlust des Transplantats. Zurzeit bestehen nur wenige Therapieansätze, um diesem Ereignis entgegenzusteuern. In vorherigen Arbeiten wurde beschrieben, dass durch die Inhibition der Phosphorylierung der Mitogen-aktivierten Protein-Kinase (MAPK) p38 die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen gehemmt werden kann. Die Hypothese dieser Arbeit war, dass die In-vivo-Inhibition der p38 MAPK in einem allogenen Aortentransplantationsmodell zu einer Verbesserung der TA führen würde.

Methoden: Aorten männlicher Balb/c-Mäuse wurden mittels der non-suture-cuff-Technik an die Karotiden männlicher C57Bl/6J-Mäuse End-zu-End anastomosiert. Die Mäuse wurden randomisiert in 2

Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe (n=8) wurde mit dem Vektor (DMSO) allein, mittels einer intraperitoneal lokalisierten osmotischen Pumpe (ALZET) therapiert. Die zweite Gruppe (n=8) erhielt den spezifischen p38-MAPK Inhibitor SB-239063 (7,5µg/kg/Tag) in DMSO. Die transplantierten Aorten wurden zu definierten Zeitpunkten entnommen und zur weiteren histologischen Nachbefundung fixiert. Immunhistochemische Färbungen für CD4, CD8, F4/80 positive Zellen sowie SM22 und pp38 im Transplantat wurden durchgeführt und die Intima/Media Ratio der sequentiell geschnittenen Aorten wurde mittels Image J quantifiziert. Die Proteinexpression der p38 MAPK im Transplantat wurde mittels Western Blot Analyse quantifiziert.

Resultate: Aorten der Kontroll Gruppe zeigten massive Neointimaformation nach 4 Wochen, die vornehmlich aus glatten Gefäßmuskelzellen bestand. Durch systemische Inhibition der Phosphorylierung von p38 kam es zu einer signifikanten Reduktion der Neo-Intima-Formation (1.15 ± 0.79 vs. 2.44 ± 0.93 , $p < 0.05$). Western Blot Analyse der Aorten zeigte eine Hochregulierung von pp38 in den Kontroll-Aorten und eine signifikante Inhibition von pp38 in den therapierten Aorten.

Diskussion: Die pharmakologische Inhibition der Phosphorylierung der MAPK p38 führt zu einer signifikanten Verbesserung Transplant-assoziiierter Arteriosklerose und könnte eine neue Strategie darstellen, um das Langzeitüberleben transplanterter Organe zu verbessern.

Verwendung von neu modifizierten HTK-Lösungen zur maschinellen Konservierung von Lebertransplantaten

J. Stegemann
Sektion Chirurgische Forschung, Uniklinikum Bonn

Hintergrund: Infolge des gravierenden Spendermangels werden weltweit immer häufiger auch Organe nicht herzschlagender Spender, sog. non-heart beating donor (NHBD) zur Transplantation herangezogen. Als geeignete Konservierungsmethode für solche Organe gilt die aerobe hypotherme Maschinenperfusion (HMP). Basierend auf neuen Erkenntnissen kalte-induzierter Zellschädigung, wurde eine verbesserte Modifikation der herkömmlichen

HTK-Lösung entwickelt, welche besonders O₂-induzierte und Radikal-abhängige Alterationen verhindern soll. Der nahe liegende Vorteil dieser Lösung (N46) (1) für die HMP soll hier untersucht werden.

Methoden: 30 Minuten nach Induktion eines Kreislaufstillstandes durch Phrenotomie in männlichen Wistar-Ratten erfolgte die Leberentnahme in standardisierter Technik. Nach flush-out über die Portalvene wurden die isolierten Organe in eine rezirkulierende Maschinenperfusionanlage verbracht, und über 18 h mit einer Flussrate von 0.5mL/g/min mit oxygenierter (pO₂ > 500 mmHg) Konservierungslösung perfundiert. Dabei wurde in randomisierter Weise jeweils eine der folgenden Lösungen verwandt:

HTK, N46 (= modifizierte HTK-Lsg.) sowie N46 mit Zusatz von zwei Eisenchelatoren (0.1mM Deferoxamin + LK614 [Hydroxamsäurederivat mit verbesserter Membranpermeabilität]) in hoher (7.5 µM) bzw. reduzierter (2.5µM) Konzentration: N46++ bzw. N46+.

Die Qualität der Konservierung wurde anschließend in einer normothermen In-vitro-Reperfusion nach zuvor validierter Technik ausgewertet.

Ergebnisse: Die Verwendung von N46 führte zu einer signifikanten und deutlichen (ca. 50%) Minderung des hepatozellulären Enzymverlustes (ALT, LDH, GLDH) während HMP sowie unter der anschließenden normothermen Reperfusion. Eine weitergehende (bis zu 75% Reduktion) Verbesserung der Leberqualität war unter Verwendung von Eisenchelatoren in den Gruppen N46++ und besonders N46+ zu beobachten.

Unter Verwendung von N46+ zeigten die Lebern überdies eine signifikante Steigerung der funktionellen/metabolischen Erholung während der Reperfusion mit einer um durchschnittlich ~25% erhöhten Ammoniak-Clearance, Galle- und O₂-Produktion gegenüber den anderen Gruppen.

Die mitochondrial getriggerte Aktivierung der zellulären Apoptosekaskade war in der Gruppe N46+ am geringsten ausgeprägt mit signifikant (<1/3) gegenüber HTK verminderter Spaltung von Caspase 9 (Western Blot) sowie negativem Befund in Bezug auf immunhistochemische Fluoreszenzsignale vollendeter Apoptose (TUNEL-Test score $0.7 \pm 1.0^*$ vs. HTK: 10.3 ± 2.6 ; N46: $2.6 \pm 0.8^*$; N46++: $3.0 \pm 1.5^*$; * p < 0.05 vs HTK).

Fazit: N46 verbessert die Organintegrität während und nach HMP, wobei der Zusatz von Eisenchelatoren prinzipiell zusätzlichen Schutz bietet. Bei Dauerperfusion ist

jedoch eine Dosisanpassung membrangängiger Chelatoren indiziert.

Literatur:

1. Fingas C, de Groot H, Rauw U: Längeres Überleben nach Lebertransplantation in Ratten unter Verwendung modifizierter HTK-Lösungen. Essen

Langzeitverlauf nach Lebertransplantation 1997-2007 – Ergebnisse am Zentrum München Großhadern

F. Bäuerlein, R. Zachoval und die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Lebertransplantation

Medizinische Klinik II, Institut für Anästhesiologie und Chirurgische Klinik, Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München

Ziel der Studie: Dokumentation des Patienten- und Transplantatüberlebens bei Patienten nach Lebertransplantation (LTX) 1997-2007 am Klinikum Großhadern und Erfassung sowie Klassifizierung von Komplikationen.

Patienten und Methoden: An unserem Zentrum wurden im oben genannten Zeitraum 349 Lebern bei 311 Patienten transplantiert [m:w 209:102, mittleres Alter 49J], eine Re-LTX war bei 39 Patienten (12,5%) notwendig – eine ReRe-LTX bei 2 Patienten. 17 Patienten kombiniert Leber/Niere (5,5%) - 2 Patienten Leber/Herz/Lunge (0,6%).

Retrospektive Datenerhebung und Eingabe in eine speziell entwickelte FileMaker Pro 8.0v1 Datenbank. Statistische Analyse mit SPSS (Version 11.5). Dokumentiert wurden Stammdaten des Empfängers, CMV-Status, HCC-Charakteristika zum LTX-Zeitpunkt; im Langzeitverlauf Erfassung von 12 Labor-Parametern incl. CNI/Sirolimus-Spiegeln, BMI, internistische Komplikationen/Begleiterkrankungen (Diabetes, Hypertonie, Niereninsuffizienz, Infektionen, Hyperlipidämie, Osteopenie), Gallenwegs- und chirurgische Komplikationen sowie de-novo Tumor-Erkrankungen.

Ergebnisse: Primärindikationen zur Lebertransplantation: alkoholische Leberzirrhose (26%), Hepatitis C (20%), akutes Leberversagen (13%), HCC (10%) und PBC/PSC (13%) - Andere (18%).

Insgesamt sind 89 (29%) Patienten verstorben - Haupt-Todesursachen waren in der Hälfte der Fälle entweder eine Sepsis mit Multi-Organ-Versagen(30%) meist im ersten halben Jahr post-OP oder im späte-

ren Verlauf eine Tumorerkrankung (20%). Das 1/5/10-Jahres-Überleben der Empfänger / des Transplantats betrug 86,5% - 77,5% - 63,7% / 81,8% - 66,4% - 44,0%. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 8,5 Jahre bei einer max. Beobachtungszeit von 11,2 Jahren. 12 (3,9%) Patienten sind Lost-to-FollowUp.

Die initiale Immunsuppression wurde mit Tacrolimus (90%), Ciclosporin (8%) oder Sirolimus (2%) durchgeführt.

Im Beobachtungszeitraum wurden hauptsächlich folgende Komplikationen/Begleiterkrankungen beobachtet:

- a) Niereninsuffizienz (normierte GFR < 60): Prävalenz 54% - davon in 29% vorbestehend - Dialysepflichtigkeit bei 2,3% der Patienten
- b) Arterielle Hypertonie: Prävalenz 43% - davon in 30% vorbestehend
- c) Infektionen: Prävalenz 39% - davon 27% CMV
- d) Osteopenie: Prävalenz 27% - davon in 45% vorbestehend
- e) Insulinpflichtiger Diabetes: Prävalenz 23% - davon in 44% vorbestehend
- f) Behandlungswürdige akute Transplantatreaktion: Prävalenz 23%
- g) De-novo Tumore: Prävalenz 8% - davon 46% Hauttumore, GI-Tumore (13%), Prostatatumore (10%), PTLD (10%), Andere (21%)

Erneute abdominelle chirurgische Eingriffe wurden im Verlauf nach 143/349 (41%) Transplantationen durchgeführt.

Nach 112/349 (32%) Transplantationen traten Komplikationen an den ableitenden Gallenwegen auf – Leckagen 49/349 (14%) und Strikturen 84/349 (24%).

Gallengangsleckagen konnten in 49% der Patienten mit endoskopischer Stenteinlage behandelt werden - in 51% war primär od. sekundär eine chirurgische Intervention notwendig.

Gallengangstrikturen waren vorwiegend an der Anastomose lokalisiert (72%), hilär 16% und intrahepatisch (\pm hilär) 12% – und in der Regel endoskopisch therapierbar, wobei im Mittel 4,9 Interventionen notwendig waren.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Die Lebertransplantation als etabliertes Behandlungsverfahren des akuten Leberversagens und chronischer Lebererkrankungen im Endstadium hat eine gute Prognose – dies bestätigen auch die Ergebnisse an unserem Zentrum über einen Zeitraum von 11 Jahren. Der Langzeitverlauf ist belastet durch eine Vielzahl von Komplikationen, vorwiegend bedingt durch die immunsuppressive Therapie, die ein regelmäßiges Screening, vorbeugende Maßnahmen und eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig machen.

Karsten Conrad, Werner Lehmann, Ulrich Sack, Uwe Schedler (Hrsg.)

Multiparameteranalytik - Methoden, Applikationen, Perspektiven

Die Veröffentlichung ist der Begleitband des Innovationsforums "Multiparameteranalytik" 2008 in Senftenberg, organisiert und ausgerichtet durch die HomogenAss GmbH in Zusammenarbeit mit dem Netzwerk Multiplex, dem Wachstumskern BioResponse der Fachhochschule Lausitz, dem Institut für Immunologie der TU Dresden und der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik (GFID) e.V. Das Innovationsforum wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Innovationsinitiative für die Neuen Länder "Unternehmen Region" gefördert mit dem Ziel, eine interdisziplinäre Plattform zum Erfahrungsaustausch zu schaffen und neue Akzente in der Entwicklung und Anwendung von multiparametrischen Technologien zu setzen. Neben der pharmazeutischen Wirkstoffforschung und der medizinischen Diagnostik wurde ein besonderer Fokus auf die Ergebnisse und Entwicklungen im BioResponse-Verbund gelegt. Dieser Verbund wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung über das Programm "Innovative regionale Wachstumskerne" im Zeitraum 2004-2007 gefördert. Die Ergebnisse, die bis zu ersten Produktanwendungen geführt wurden, sind in dieser Schrift dargestellt. Die durch die Partner entwickelte Plattform BioResponse®, bestehend aus dem VideoScan und dem Bead- bzw. Zellarray, kann durch Integration weiterer Testsysteme technologisch erweitert und an eine Vielzahl von Anwendungen und Anwendungsgebieten angepasst werden. So sollen mit dieser Publikation auch Anregungen für künftige Optionen gegeben und für deren Umsetzung notwendige Partnerschaften angeregt bzw. vertieft werden.

336 Seiten, ISBN 978-3-89967-461-3, Preis: 40,- Euro

PABST SCIENCE PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de – Internet: www.pabst-publishers.de

Organallokation und MELD

Donor Treatment with Steroids Reduces Inflammation and Improves Graft Function and Outcome Following Deceased Liver Transplantation

F. Ulrich¹, K. Kotsch², A. Reutzel-Selke¹, A. Pascher¹, O. Kuecuk³, A. Lun⁴, S. G. Tullius⁵, P. Neuhaus¹, J. Pratschke¹
¹Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplant.chirurgie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin
²Institut für Medizinische Immunologie, Charité, Campus Mitte, Berlin
³Deutsche Stiftung Organtransplantation - Region Nord-Ost
⁴Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin
⁵Division of Transplant Surgery, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital

Introduction: Brain death (BD) as a central nervous catastrophe is a dynamic process associated with major hemodynamic, hormonal and immunological alterations. Induction of inflammatory cytokines leads to an intensified I/R injury and an increased rate of primary non-function or acute rejection after liver transplantation (LT).

Methods: In a prospective randomized treatment-versus-control study in 100 BD donors we investigated whether corticosteroid treatment of the deceased donor is able to attenuate BD-associated damage in clinical LT. Donor treatment (n=50) consisted of 250 mg methylprednisolone at time of BD diagnosis and a subsequent infusion of 100 mg/h until recovery of organs. A liver biopsy was taken immediately after laparotomy and blood samples were obtained after BD diagnosis and before organ recovery.

Results: Following steroid treatment, cortisol plasma levels were significantly higher (p<0.05). In contrast, serum steroid levels in the untreated group demonstrated a decrease until organ recovery (p<0.05). By investigating soluble cytokines in the serum, significantly lower concentrations for the inflammatory markers IL-6, TNF-alpha, IL-2 and the IL-2R-alpha were observed in the steroid treatment group compared to untreated donors immediately be-

fore organ recovery (p<0.01). Furthermore, increased levels for the chemoattractive chemokines including MCP-1 and IP-10 were observed for the untreated group (p<0.01). Corticosteroid treatment resulted in a significant downregulation of ICAM-1, TNF-alpha, MHC class II, FasL, IP-10 and CD68 intragraft mRNA expression. Significantly lower AST and bilirubin levels in the posttransplant course were accompanied by a decreased incidence of acute rejection and ischemic type biliary lesion.

Conclusion: Our present study verifies the protective effect of steroid treatment in deceased donor LT, suggesting it as a potential therapeutical approach especially for marginal donor livers. However, implications for long-term graft alterations have to be examined in further follow-up studies.

Einfluss des Allokationssystems auf das 3-Monatsüberleben nach Lebertransplantation: erste Erfahrungen nach Einführung der MELD-basierten Organallokation

T. J. Weismüller¹, S. Pischke¹, T. Becker², M. P. Manns¹, C. P. Strassburg¹

¹Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

²Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Einleitung: Seit dem 16. Dezember 2006 erfolgt im Eurotransplant-Raum die Organallokation bei der Lebertransplantation (LTX) nach einem neuen System, basierend auf dem „Model for end stage liver disease“ (MELD). Bestimmten Erkrankungen, deren Schwere durch MELD nicht ausreichend dargestellt wird, wird darüber hinaus ein definierter „standard-exceptional-MELD (SE-MELD) zugewiesen. Ziel der Umstellung war die dringlichkeitsorientierte Organvergabe, die Patienten mit am weitesten fortgeschrittener Lebererkrankung bevorzugt. Das vorherige T-Klassifikations-System basierte hingegen auf Wartezeit und Child-Pugh-Score. Kreatinin als einer der wichtigsten Para-

meter des MELD-Score korreliert eng mit der Mortalität nach LTX. In früheren retrospektiven Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Patienten mit einem höheren MELD-Score vor Transplantation ein reduziertes Überleben nach LTX aufwiesen. Ein Einfluss der Umstellung des Allokationssystems mit bevorzugter Transplantation von Patienten mit höherem MELD auf die Ergebnisse nach LTX ist daher zu erwarten. In den bislang vorliegenden Studien aus Ländern, die die MELD-basierte Organallokation bereits seit einigen Jahren praktizieren, konnte ein solcher Effekt jedoch nicht gefunden werden.

Methode: Nach Ausschluss von Patienten mit akutem Leberversagen, Mehrfach-Organtransplantation und Lebendspende-LTX, wurden die Daten aller erwachsenen Patienten analysiert, die zwischen dem 01/01/2003 und dem 16/08/2007 in der Medizinischen Hochschule Hannover transplantiert wurden (n=373). Das 3-Monats-Überleben sowie Patientenfaktoren wie Alter, Geschlecht, Lebererkrankung und biochemische Parameter wurden erfasst und mittels Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse, Mann-Whitney-Test und Fisher-Test wurden die prae-MELD-Kohorte (n=311) und die post-MELD-Kohorte (n=62) miteinander verglichen.

Ergebnis: Empfänger aus der post-MELD-Kohorte hatten vor LTX einen signifikant höheren MELD-Score ($18 \pm 9,6$ vs. $14,4 \pm 5,6$, $p=0,023$). Diese Erhöhung basierte in erster Linie auf einem signifikant erhöhten Serumkreatinin ($107,4 \pm$

$72,7$ vs. $91,8 \pm 98,9 \mu\text{mol/l}$, $p<0,001$) und einer höheren INR ($1,59 \pm 0,6$ vs. $1,39 \pm 0,39$, $p=0,035$). Serumbilirubin (150 vs. $73 \mu\text{mol/l}$) und Alter ($50,4$ vs. $47,9$ Jahre) waren in der post-MELD-Kohorte ebenfalls erhöht, jedoch nicht signifikant. Die Hauptindikationen zur LTX in der prae-MELD- und der post-MELD-Kohorte waren: PSC ($16,5\%$ vs. $12,9\%$), Hepatitis C ($16,1\%$ vs. $16,13\%$), Hepatitis B (11% vs. $12,9\%$), alkoholtoxische Leberzirrhose ($15,5\%$ vs. $17,7\%$) und hepatozelluläres Karzinom (HCC) ($12,9\%$ vs. $25,8\%$, $p = 0,01$); mit Ausnahme des HCC unterscheiden sich die Indikationen zwischen beiden Kohorten nicht signifikant. Der Anteil weiblicher Empfänger sank nach Umstellung des Allokationssystems knapp nicht signifikant ($27,4\%$ vs. $38,9\%$, $p = 0,057$). Das 3-Monatsüberleben sank von $89,1\%$ vor auf $75,8\%$ nach Umstellung auf das neue MELD-basierte Allokationssystem ($p = 0.004$).

Schlussfolgerung: In unserem Zentrum führte die Umstellung auf ein dringlichkeitsorientiertes Allokationssystem zu einem höheren Anteil an Empfängern mit fortgeschrittener Leber- und Niereninsuffizienz und zu einer signifikanten Abnahme des 3-Monatsüberlebens. Um dieser Entwicklung entgegenzusteuern und damit die Gesamtmortalität zu vermindern, sollte bei der Organallokation nicht nur die Dringlichkeit, sondern auch die Überlebenschance nach Transplantation berücksichtigt werden.

Thomas Fuchs, Kai Vogeley, Martin Heinze (Hrsg.)

Subjektivität und Gehirn

Nachdem das neuzeitliche Subjekt im Laufe der letzten 150 Jahre einige Kränkungen (z.B. durch Darwin, Freud oder die so genannte Postmoderne) erfahren hat, scheint ihm die jüngste neurowissenschaftliche Forschung den Todesstoß zu versetzen. Will man aber das Projekt einer aufgeklärten Gesellschaft nicht aufgeben, in der Menschen als freie und bewusste Subjekte handeln, muss Subjektivität restituiert und reformuliert werden.

In diesem Band stellen renommierte Philosophen und Psychiater unterschiedliche Konzeptionen von Subjektivität vor, die nicht nur die Herausforderungen der Neurowissenschaften am Beginn des 21. Jahrhunderts annehmen, sondern auch zwischen den oftmals verhärteten Fronten produktiv vermitteln. Der Band ist aus der Jahreskonferenz 2006 der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) im Berliner ICC hervorgegangen und schließt an den Vorjahresband "Willensfreiheit - eine Illusion" an.

302 Seiten, ISBN 978-3-89967-433-0, Preis: 25,- Euro

PABST SCIENCE PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Experimentelle LTX

Funktionelle In-vivo-Analyse der intrahepatischen T-Zell-Anreicherung im Rahmen systemischer Immunantworten durch auxiliäre Mauslebertransplantation

I. Klein¹, N. Polakos², I. N. Crispe²,
U. Steger¹, A. Thiede¹, H.-J. Gassel³

¹Chirurgische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg

²Center of Vaccine Biology and Immunology, University of Rochester

³Chirurgische Klinik, Evangelisches Krankenhaus Mülheim

Einleitung: In der Leber werden aktivierte T-Zellen abgefangen und in Apoptose überführt. Diese Fähigkeit scheint eine der Grundlagen für die Tolerogenität des Organs zu sein und wird durch ICAM-1, VCAM-1 sowie TLR-4 vermittelt. Durch gegenseitige Kompensation ist die Untersuchung der funktionellen Bedeutung dieser Mechanismen in gängigen Modellen nicht möglich. Zur kompetitiven Analyse wurde daher ein Transplantationsmodell entwickelt, in dem sich zwei genetisch unterschiedliche Leberlappen parallel zueinander in der portalvenösen Strombahn befinden.

Methode: Zur auxiliären Mauslebertransplantation wurden Größenreduzierte ICAM-1 knock-out (ICAM-1^{-/-}) Lebern neben Teillebern von C57BL/6-Tieren transplantiert. Die Implantation erfolgte durch Pfortader-End-zu-Seit-Anastomose sowie End-zu-End-Anastomose der Spender-Vena cava mit der linken Lebervene des Empfängers. Vier Wochen nach auxiliärer MLTx erfolgte die Analyse intrahepatischer T-Zell-Anreicherung mittels Durchflusszytometrie und Immunhistologie.

Ergebnis: In Tieren nach auxiliärer MLTx zeigte sich, im direkten Vergleich von ICAM-1^{-/-} Teillebertransplantaten mit Wildtyp-Lebern, eine Reduktion des intrahepatischen T-Zell-Trappings um 95% gegenüber nur 50% Reduktion bei orthotoper Transplantation von ICAM-1^{-/-} Lebern. Diese Ergebnisse wurden durch syngene auxiliäre MLTx, in der sich keine unterschiedliche T-Zell-Retention zeigte, validiert.

Schlussfolgerung: Das dargestellte In-vivo-Modell ermöglicht eine differenzierte Untersuchung intrahepatischer Adhäsionsmechanismen im direkten Vergleich im Rahmen derselben Immunreaktion. Systemische zytotoxische Immunreaktionen werden in ihrem Ausmaß durch intrahepatische T-Zell-Retention reguliert. Ein zentraler Mechanismus kommt hierbei dem Adhäsionsmolekül ICAM-1 zu, welches gegenüber anderen Retentionsmechanismen (TLR-4, VCAM-1, TNF-alpha-Rezeptor) dominant erscheint.

In vitro Labelling of Transformed Human Peripheral Monocytes with Supraparamagnetic Iron Oxides does not Alter Viability and Biochemical Characteristics

A. Benesic¹, F. Berger², S. Ernst¹,
E. DeToni¹, V. Gülberg¹, A. L. Gerbes¹

¹Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Universität München

²Institut für klinische Radiologie - Radiologie/NMR

Introduction: We previously described biochemical and immunological characteristics of peripheral human monocytes transformed by a culture protocol that involves growth in a conditioning medium containing IL-3 and M-CSF followed by cultivation in a FGF-4 containing medium. These cells are characterized by expression of CD 90 and after the transformation exhibit several properties of hepatocytes. Among these, similar specific enzyme activities of ALT, DPP IV, gammaGT, as well as enhancement of glucose secretion by glucagon are found.

Methods: In the present study, we investigated the effect of labelling with supraparamagnetic iron oxides (SPIO) on cell viability (Protein content, LDH-release, Caspase-3 activity) and functional characteristics (DPP IV and gammaGT specific activities) of these cells. SPIO labelling enables MR detection of these cells.

Results: Labelling with SPIO did not reduce protein content, nor increase LDH-release or caspase-3 activity in transformed human monocytes. Metabolic activity of

transformed monocytes (assessed by paracetamol toxicity) was also unaltered after SPIO-labelling. After labelling cells were scraped and cast in gelatin, followed by NMR analysis. Cells were investigated in dilutions from 1×10^6 cells/ml to 1×10^5 cells/ml.

Conclusion: Labelling of cells with SPIO before cell transplantation can enable cellular NMR detection with little effects on the labelled cells. First transplantation experiments using these cells and NMR detection are currently performed.

Morphologische und funktionelle Leberbildgebung in der Maus

C. von Falck¹, T. Rodt¹, R. Halter²,
M. Galanski¹, J. Borlak²

¹Diagnostische Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover

²Fraunhofer ITEM, Molekulare Medizin

Einleitung: An transgenen Mausmodellen des hepatozellulären Karzinoms wurde sowohl die kontrastmittelverstärkte microCT als auch die F18-FDG microPET im Hinblick auf ihre Eignung als nicht-invasive Verfahren zur Visualisierung und Verlaufsbeurteilung primärer Lebertumoren untersucht. Darüber hinaus wurde evaluiert, inwiefern die microCT unter Verwendung geeigneter Kontrastmittel in der Lage ist, die intraabdominelle Gefäßsituation im Tiermodell abzubilden.

Methode: Sämtliche Untersuchungen erfolgten in Isoflurannarkose. EGF2B-transgene Mäuse (n=12) wurden in gleicher Sitzung einer kontrastmittelverstärkten microCT nach Injektion eines leberspezifischen Kontrastmittels (350ul Fenestra LC) sowie einer microPET nach Injektion von 10MBq F18-FDG unterzogen. Eine Subgruppe von 5 Mäusen wurde nach 2 Wochen einer Verlaufskontrolle unterzogen. Die resultierenden Datensätze wurden rekonstruiert und fusioniert. Der F18-FDG Tumor-to-non-Tumor Ratio wurde für alle in der microCT detektierbaren Läsionen bestimmt und mit der Läsionsgröße korreliert. Histologische Aufarbeitungen erfolgten nach Einbettung in Paraffin und HE-Färbung.

Ergebnis: In der microCT konnten 57 Läsionen detektiert werden, deren Größe zwischen 0,9 und 23mm variierte. Der mittlere Läsionsdurchmesser betrug 2,3(+1,1mm) für kleine Tumoren (<5mm), 6,9(+1,6mm) für mittlere Tumoren (5-10mm) und 14,5 (+ 4,1mm) für große Tu-

moren (>10mm). Der Tumor-to-non-Tumor-Quotient betrug 1,05 (+0,27) für kleine, 1,21 (+0,33) für mittlere und 1,87 (+0,53) für große Tumoren. Der Unterschied zwischen großen zu mittleren und großen zu kleinen Herden war statistisch signifikant. Die Tiere unter Verlaufskontrolle zeigten einen mittleren Anstieg der Tumordurchmesser von 86.6% (+71,5%, p<0,05). Die FDG-Aufnahme im microPET stieg korrespondierend um 23,9% (+29,4%)

Schlussfolgerung: Die kombinierte microCT / microPET ist als nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung der Tumorlast und zur Verlaufskontrolle in murinen Modellen des HCC geeignet. Die FDG-Aufnahme in der microPET zeigt eine Abhängigkeit von der Läsionsgröße, die in erster Linie auf den Differenzierungsgrad zurückzuführen ist.

Literatur:

1. Borlak J, Meier T, Halter R et al. (2005) Epidermal growth factor-induced hepatocellular carcinoma: gene expression profiles in precursor lesions, early stage and solitary tumours. *Oncogene* 24:1809-1819
2. Trojan J, Schroeder O, Raedle J et al. (1999) Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 94: 3314-9
3. Weber SM, Peterson KA, Durkee B et al. (2004) Imaging of murine liver tumor using microCT with a hepatocyte-selective contrast agent: accuracy in dependent on adequate contrast enhancement. *J Surg Res* 119: 41-45

AEE788, a Novel Multiple Growth Factor Receptor Inhibitor and Antiproliferative Drug, can Mitigate Liver Regeneration after 70% Partial Hepatectomy in Rats

M. Deng¹, H. Huang¹, O. Dirsch²,
U. Dahmen¹

¹AG Experimentelle Chirurgie, Universität Klinikum Essen

²Institute of Pathology, Universität Köln

Introduction: Resection of metastatic liver cancer improves the survival in patients (1); however, no drug is available for preventing the recurrence of metastatic cancer during the period of liver regeneration (2). AEE788, a multiple tyrosinekinase inhibitor, was found to have antiproliferative and antiangiogenic effects in diverse tumor models in mice (3). These effects were attributed to the specific inactivation of EGF and VEGF receptors and pathways (3). We hypothesized that EGF and VEGF mediated signaling might be of minor im-

portance for liver regeneration. Therefore inhibition of this pathway by AEE 788 treatment might not affect the regenerative process after liver resection.

Methods: Rats treated with or without 50mg/kg AEE788 thrice per week orally were subjected to 70% PH. Animals were sacrificed at 1, 2, 7 and 28 days after PH. Side effects on bone marrow and liver were assessed using blood count and clinical chemistry. Liver regeneration was evaluated using liver weight recovery, BrdU staining and mitotic index. Liver remodeling was assessed using hemodynamic measurements, histology, immunohistochemistry and orthogonal polarization spectroscopy (OPS).

Results: Firstly, no obvious drug related bone marrow and liver toxicity was observed. Secondly, the livers regenerated at a different pace in the two groups. On day 1, the BrdU-Proliferation Index in the control group was almost twice as high as in the treatment group (18.9% vs 11.1%). In contrast, the mitotic index in the control group only reached half of that in the treatment group (1.1% vs 0.5%) on day 2.

However, liver weight recovery was complete in both groups at day 28. Thirdly, restoration of liver architecture during liver regeneration was not obviously impaired even after a 4 weeks course of AEE-treatment, but needs further investigation.

Conclusions: Our result demonstrated that AEE788 could not inhibit liver regeneration, although it decelerated regeneration. Therefore, AEE788 could be a candidate for adjuvant treatment of metastatic colorectal liver cancer immediately after PH, as there is no contraindication in terms of adverse effect and impairment of liver architecture.

References:

1. Lau WY, Lai EC (2007) Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Singapore Med J* 48: 635-639
2. Zakaria S, Donohue JH, Que FG et al. (2007) Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg* 246: 183-191
3. Traxler P, Allegrini PR, Brandt R et al. (2004) AEE788: a dual family epidermal growth factor receptor/ErbB2 and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer Res* 64 (14): 4931-4941
4. Taub R (2004) Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 836-847
5. Fausto N (2000) Liver regeneration. *J Hepatol* 32: 19-31

Felix Tretter

Ökologie der Person

Auf dem Weg zu einem systemischen Menschenbild

Perspektiven einer Systemphilosophie und ökologisch-systemischen Anthropologie

Ein ökosystemisches Menschenbild ist eine Weiterentwicklung des dreidimensionalen "biopsychosozialen" Menschenbildes und - im klinischen Kontext bedeutsam - eines dreidimensionalen Krankheitsbildes. Es betont den ökosystemischen Aspekt des "Umwelt-Beziehungs-Haushalts" des Menschen und ist so ein Gegenentwurf zu den überhand nehmenden reduktionistischen und eindimensionalen Menschenbildern, die einzelne Disziplinen wie die Biologie, die Psychologie, die Soziologie oder die Ökonomie propagieren.

Steuerungsfaktoren menschlichen Verhaltens sind nicht nur die "egoistischen" Gene, das Gehirn, die soziale Lage, der monetäre Nutzen oder die physische Umwelt alleine, sondern das Zusammenspiel all dieser und anderer Faktoren.

Es wird gezeigt, dass die wissenschaftliche Rationalität derartiger Ansätze sowohl empirisch wie auch theoretisch begrenzter ist, als es ihre Protagonisten behaupten. Darüber hinaus ist es in Arbeitsfeldern mit Menschen, wie beispielsweise im klinischen Bereich, nicht sinnvoll, die Komplexität des Gefüges all dieser Wirkfaktoren konzeptuell zu reduzieren, sondern es ist nötig, einen wenigstens dreidimensionalen biopsychosozialen Betrachtungsrahmen zu bewahren, um der Individualität und Subjektivität der einzelnen Menschen gerecht werden zu können. Die Verbindungen zwischen den Dimensionen "Bio", "Psycho", und "Sozial" sind "zirkulär". Diese Zirkularität von Kausalketten erfordert es, die modernen (naturwissenschaftlichen) Theorien der Komplexität und der nichtlinearen Dynamik in einen anthropologischen Rahmen einzubeziehen. Ein Konzept, das den konkreten Menschen als Produkt seiner bisherigen Person-Umwelt-Interaktionen wahrnimmt, ist realistischer als personologische Konzepte oder Umwelt-Determinismen.

Neben einer solchen "ökologischen" Perspektive soll verdeutlicht werden, dass das systemische Denken die Antwort auf die intellektuelle Herausforderung bietet, Komplexität und Entwicklung in einem Denkansatz zu verbinden. Dazu werden wichtige Arbeitsergebnisse systemischen Denkens in der jüngeren Wissenschaftsgeschichte herangezogen und vor allem die Methode des systemischen Denkens vorangestellt. Hinzu kommt die ausdrückliche Einbindung konkreter Umweltbereiche, um das Sosein und das Dasein der Menschen, vor allem im klinischen Kontext, besser zu verstehen.

272 Seiten, ISBN 978-3-89967-432-3, Preis: 25,- Euro

PABST SCIENCE PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de - Internet: www.pabst-publishers.de

Komplikationen / Komplikationsmanagement nach LTx

Combined Mycophenolate Mofetil and Minimal Dose Calcineurin Inhibitor in Stable Liver Transplant Patients is Nephro- and Hepatoprotective

V. Cicinnati¹, Z. Yu², C. G. Klein¹,
G. Sotiropoulos³, F. Saner³, G. Gerken⁴,
S. Beckebaum¹

¹Interdisziplinäre Lebertransplantations-
ambulanz, Universitätsklinikum Essen

²Department of Surgery, Beijing Tongren
Hospital, Capital University of Medical
Sciences, Beijing, China

³Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie, Universitäts-
klinikum Essen

⁴Klinik für Gastroenterologie und Hepato-
logie, Universitätsklinikum Essen

Background: Calcineurin inhibitor (CNI)-
related nephrotoxicity significantly con-
tributes to chronic renal failure after liver
transplantation (LT).

Methods: In this prospective study, LT pa-
tients with renal dysfunction were random-
ized to either receive mycophenolate
mofetil (MMF) followed by stepwise re-
duction of CNI with defined minimal CNI-

trough levels (MMF group) or to continue
their maintenance CNI dose (control
group). Immune monitoring was per-
formed in a subgroup of the patients.

Results: In the MMF group (n=50), renal
function assessed by serum creatinine im-
proved >10% in 62% of patients, was sta-
ble in 36% and deteriorated >10% in 2%
after 12 months compared with baseline
values. Mean serum creatinine levels (+/-
SD) significantly decreased from 1.90+/-
0.44 mg/dL to 1.61+/-0.39 mg/dL and the
corresponding calculated glomerular filtra-
tion rate significantly increased from
48.7+/-14.1 mL/min to 57.6+/-16.9
mL/min over a 12-month follow-up peri-
od. Blood pressure and levels of liver en-
zymes significantly decreased. In the con-
trol group (n=25), there were no signifi-
cant changes with respect to the investigat-
ed parameters. The MMF group had sig-
nificantly lower numbers of circulating cy-
totoxic T cells compared with the controls;
whereas regulatory T cells significantly in-
creased.

Conclusions: Combined MMF and mini-
mal dose CNI therapy after LT is nephro-
and hepatoprotective, and may also pro-
mote allograft tolerance.

Karl-Uwe Petersen, Dietmar Abendroth
(Hrsg.)

Austauschbarkeit von Pharmaka kritischer Dosierung: Bestandsaufnahme am Beispiel Ciclosporin

Einsparungen im deutschen Gesundheitswe-
sen sollen insbe-sondere im Arzneimittelbe-
reich erzielt werden. Der Preis eines Medika-
mentes erhält einen überhöhten Stellenwert,
die Therapiehoheit des Patienten und des
Arztes bleibt auf der Strecke.

Die Autoren dieses Buches haben sich mit
dem speziellen Problem der Generika in der
Transplantationsmedizin intensiv beschäftigt,
da hier Wirkstoffe mit engem therapeuti-
schem Fenster, so genannte "critical dose"-
Pharmaka, besonders häufig eingesetzt und
eine ganze Reihe von Generika für transplan-
tierte Patienten auf den Markt kommen wer-
den.

Ciclosporin ist eines der besten Beispiele: Sei-
ne therapeutische Breite ist gering, bei Über-
dosierung sind toxische Effekte, bei Unterdo-
sierung Therapieversagen (z.B. Abstoßungs-

reaktionen) zu erwarten. Da auch die inter-
und intraindividuelle Variabilität in der Phar-
makokinetik hoch ist, gehören regelmäßige
Blutspiegelbestimmungen zur Routine.

Dieses Buch stellt die Problematik bei der Zu-
lassung von Generika auf unterschiedlichsten
Gebieten dar. Neben pharmakokinetischen
Betrachtungen, der Messmethodik, der Im-
munologie, dem klinischen Einsatz bei Er-
wachsenen und Kindern ist auch die rechtli-
che Situation im Rahmen des Transplantati-
onsgesetzes beschrieben. Die Bedeutung die-
ses Themas lässt sich auch daran messen,
dass Ende 2006 in Kanada die Richtlinien zur
Bioäquivalenz bei Generika erheblich ver-
schärft worden sind.

108 Seiten, ISBN 978-3-89967-440-8,
Preis: 15,- Euro

PABST SCIENCE PUBLISHERS
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich,
Tel. ++ 49 (0) 5484-308,
Fax ++ 49 (0) 5484-550,
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.de

Experimentelle LTx II / Zelltransplantation

Eine Leber für vier Kinder: Langzeitverlauf nach Leberzell- transplantation bei neonatalen Harnstoffzyklusdefekten

J. Meyburg¹, A. M. Das², A. Burlina³,
H. Kriegbaum⁴, F. Hörster¹, J. Schmidt⁵,
J. Weitz⁵, G. Engelmann¹, M. Ott⁶,
G. F. Hoffmann¹

¹Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinik
für Kinder- und Jugendmedizin, Heidel-
berg

²Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Medizinische Hochschule Hannover

³Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen,
Universitäts-Kinderklinik

⁴Forschung und Entwicklung, Cytonet
GmbH & Co KG

⁵Viszerale Chirurgie und Transplanta-
tionschirurgie, Chirurgische Universitäts-
klinik

⁶Gastroenterologie, Hepatologie und En-
dokrinologie, Medizinische Hochschule
Hannover

Einleitung: Während der letzten 15 Jahre hat sich die Leberzelltransplantation zu einer viel versprechenden Therapie für zahlreiche Stoffwechselerkrankungen mit hepatischem Enzymdefekt entwickelt. Durch ihren minimalinvasiven Charakter ist die Methode insbesondere für den Einsatz in der Pädiatrie interessant. Hier sind vor allem neonatale Harnstoffzyklusdefekte, die unter konventioneller Therapie eine sehr schlechte Prognose haben, eine geeignete Indikation.

Methode: Zur Zelltherapie wurden kryokonservierte Leberzellen verwendet, die unter GMP-Bedingungen aus der nicht transplantablen Leber eines 9 Tage alten Spenders isoliert wurden. Zwischen Dezember 2006 und Mai 2007 wurden vier Kinder mit schweren neonatalen Harnstoffzyklusdefekten (Alter 1 Tag bis 3 Jahre) mit repetitiven intraportalen Leberzelltransfusionen ($0,56-1,37 \times 10^9$ bzw. $0,10-0,23 \times 10^9$ /kg vitale Zellen in 2-6 Applikationen) behandelt. Bei zwei Neonaten wurde ein Nabelvenenkatheter unmittelbar nach Geburt im Pfortadersystem platziert, bei zwei größeren Kindern erfolgte die chirurgische Anlage eines Hickmankatheters über die Vena colica media. Die Zellapplikationen wurden mittels Dopplerso-

nographie und Pfortaderdruckmessung überwacht. Die Immunsuppression erfolgte mit Steroiden, einem CNI-Inhibitor und Induktion mit Basiliximab entsprechend dem pädiatrischen OLT-Protokoll des jeweiligen Zentrums.

Ergebnis: Die Durchführung war bis auf transiente neurologische Symptome 10 Stunden nach der letzten Zellapplikation bei einer Patientin problemlos. Insbesondere bestand kein Anhalt für eine Pfortaderthrombose oder Übertritt von Zellen in die Lungenstrombahn. Bei allen Patienten kam es nach der Zelltransplantation zu einer metabolischen Stabilisierung. Drei der Kinder zeigten einen sehr positiven Verlauf mit Normalisierung der Ammoniakspiegel und Ausbleiben klinisch relevanter Krisen während eines Überwachungszeitraums von 8-13 Monaten. Ein Patient mit pränatal diagnostiziertem OTC-Mangel starb im Alter von 4 Monaten im Rahmen einer infektionsassoziierten metabolischen Krise. Eine Abstoßung der Zellen wurde vermutet.

Regeneration der Rattenleber durch transplantierte Hepatozyten in Abhängigkeit vom Alter des Zellspenders und -empfängers

B. Christ, P. Stock, M. Hempel,
S. Ebensing

*Innere Medizin I - Molekulare Hepatolo-
gie, Halle*

Einleitung: Die therapeutische Nutzung von Hepatozyten aus marginalen Spenderlebern ist durch deren mangelnde Funktionalität eingeschränkt. Da die Zellen vorwiegend aus Lebern älterer Spender isoliert werden, scheint die verminderte proliferative Kapazität der Zellen für die mangelnde Repopularisierungseffizienz einer Empfängerleber durch transplantierte Hepatozyten aus seneszenten Spenderlebern ursächlich verantwortlich zu sein.

Methode: Das proliferative Potenzial von Rattenhepatozyten wurde in vivo nach Transplantation der isolierten Zellen in die Lebern von Empfängertieren untersucht.

Dabei wurden sowohl Hepatozyten aus juvenilen und seneszenten Tieren einerseits, andererseits aber auch juvenile und senescente Empfängertiere verwendet. Zur Wiederfindung der transplantierten Hepatozyten in der Empfängerleber wurden Zellen aus Wildtyptieren in CD26-defiziente F344-Ratten transplantiert und histochemisch detektiert. Repopularisierungsraten wurde flowcytometrisch ermittelt. Die Funktionalität der transplantierten Zellen wurde anhand der Einlagerung von Glycogen mittels PAS-Färbung nachgewiesen. Weiterhin wurden die Proliferationsrate und die Funktionalität der zu transplantierenden Hepatozyten in vitro bestimmt.

Ergebnis: Es konnte gezeigt werden, dass im Wesentlichen das Alter der Empfängerleber die Proliferation transplantiert Hepatozyten im Wirtsorgan bestimmt. Sowohl Hepatozyten aus juvenilen als auch aus seneszenten Spenderlebern bildeten in juvenilen Empfängerlebern signifikant größere und häufigere Zellcluster als in einer seneszenten Empfängerleber aus. 6 Wochen nach Transplantation war die Repopularisierungsrate in juvenilen Empfängerlebern ca. 10-fach höher (20 %) als in seneszenten Empfängerlebern (2 %). In Bezug auf die Funktionalität (Glycogeinlagerung) zeigten senescente und juvenile transplantierte Hepatozyten unabhängig vom Alter der Empfängertiere keine Unterschiede im Empfängerlebergewebe. Untersuchungen zur Proliferation und Funktion seneszenter und juveniler Zellen in vitro zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Expression der Proliferationsmarker PCNA und Cyclin D1, die Proliferationsrate und die Harnstoffsyntheserate als Funktionsparameter waren in beiden Zelltypen gleich.

Schlussfolgerung: In der Ratte ist das Alter der Empfängerleber kritisch für die effiziente Repopularisierung durch transplantierte Hepatozyten und unabhängig vom Alter der Spenderhepatozyten. Die molekularen Ursachen dafür müssen identifiziert und Methoden zur „Verjüngung“ der Empfängerleber als Vorbereitung zur Hepatozytentransplantation entwickelt werden.

Einsatz muriner mesenchymaler Stammzellen zur Expression spenderspezifischer MHC-Klasse-I-Moleküle zur spenderspezifischen Immunsuppression in der allogenen Organtransplantation

*P. Camaj, J. Andrassy, C. Heeschen, K.-W. Jauch, E. K. Geissler, C. Graeb
Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, Universität München*

Einleitung: Die Organabstoßung ist vor medikamentenbedingten Nebenwirkungen eines der Hauptprobleme der Transplantation. Lange besteht der Wunsch nach einer spenderspezifischen Immunsuppression (IS) ohne bzw. mit stark reduzierter medikamentöser IS. In früheren Arbeiten konnten wir zeigen, dass lösliche MHC-Moleküle eine spenderspezifischen IS induzieren können. Es fehlten jedoch geeignete Vektoren, die Moleküle in ausreichender Menge im Empfänger zu exprimieren. Insbesondere virale Vektoren haben die hohen Erwartungen nicht erfüllt. In den aktuellen Versuchen beschreiben wir die Möglichkeit, spenderspezifische MHC-Moleküle mittels immortalisierter muriner Stammzellen (mMSC), die ihrerseits die Potenz einer immunsuppressiven Wirkung besitzen können, zu exprimieren.

Material und Methoden: Genkonstrukt: PCR-Klonierung des Maus-MHC-Klasse-I-Gens H2Dd spezifisch für den Mausstamm DBA2. Isolierung von RNA aus Mausmilzpräparaten, amplifiziert durch RT-PCR mit Superscript III one step RT-PCR system, Klonierung mittels Platinum High Fidelity Taq und TOPO in den Vektor pcDNA3.2 GW/V5.

Lösliches H2Dd-Genkonstrukt: Fusion der Genfragmente H2Dd mit der Region für das lösliche Ratten-MHC-Molekül Q10a mittels PCR (H2DdQ10a), nach Identifizierung durch Proteinsequenzanalyse. Analog erfolgte die Klonierung der membrangebundenen Form H2Dd. Anschließend erfolgte die Transfektion der mMSC mit linearer DNA.

Western Blotting: Membrangebundene MHC-Moleküle wurden aus Zelllysaten in Complete M EDTA-free lysis buffer präpariert, die lösliche Form wurde aus mittels Ultrafiltration durch Vivaspin 500 Säulen angereicherten Kulturüberständen isoliert. Die Proteine wurden mit 12% SDS-PAGE separiert, auf PVDF-Membrane transferiert und mit anti-H2Dd-Antikör-

per (Ak) und HRP-Anti-Maus-Ak detektiert.

FACS: Die FACS-Analyse der Zellen erfolgte mit anti-H2Dd-Ak und FITC-Anti-Maus-Ak-Färbung sowie antiidiotypische Ak-Negativkontrolle.

ELISA: Zur Konzentrationsbestimmung löslicher und membrangebundener H2Dd-Moleküle aus Gewebe/Serum bzw. Lysaten und Kulturüberständen entwickelten wir zudem einen mittels biotinylierte-Anti-H2Dd-Ak spezifischen ELISA.

Ergebnisse: Mittels o.g. Methodik war es möglich, durch PCR-Klonierung sowohl eine lösliche (H2DdQ10a) als auch eine membrangebundene Form des Maus-MHC-Klasse-I-Moleküls H2Dd zu generieren und dies mittels Sequenzierung zu bestätigen. Die anschließende stabile Transfektion immortalisierter, spenderspezifischer mMSC (C57 BL/6) konnte durch Western Blotting und FACS-Analyse bestätigt werden. Die Quantifizierung der Molekülexpression in den Kulturschalen

erfolgte mittels Antigen-spezifischen ELISA, wobei die Expressionmenge der Stammzellen die von Hepatozytenkulturen aus Vorversuchen erreichte (1000-1600 ng/ml/1x10⁶ Zellen). Nach i.v. Zellinjektion GFP-transfizierter mMSC war neben dem Nachweis der Zellen in Leber, Lunge und Milz auch ein Nachweis in peripheren Lymphknoten möglich.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass mMSC geeignet sind spenderspezifische MHC-Klasse-I-Moleküle sowohl in löslicher als auch in membrangebundener Form in adäquater Menge zu exprimieren. Immortalisierte MSC bieten dabei den für einen immunsuppressiven Effekt löslicher Antigene wichtigen Vorteil, dass sie sowohl als syngener als auch als allogener Vektor vor einer Transplantation generiert werden könnten, selbst wenig immunogen sind und unter Umständen einen immunmodulativen Effekt unterstützen.

R. Stefan Roß, Michael Roggendorf (Hrsg.)

Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal

2. Auflage

Berufsbedingte Infektionen mit dem Hepatitis B- (HBV), Hepatitis C- (HCV) und dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) sind seit langem gut dokumentiert. Der umgekehrte Weg einer möglichen HBV-, HCV- und HIV-Übertragung von infiziertem medizinischem Personal auf Patienten hat bislang weit weniger Beachtung gefunden. In den letzten Jahren wird man sich jedoch dieses Problems zunehmend bewußter, wie eine nicht nur in der medizinischen Fachwelt kontrovers geführte Diskussion zeigt.

Die durchgehend aktualisierte und erweiterte 2. Auflage der Schrift bündelt das zum Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal derzeit existierende Fachwissen. Die einzelnen Beiträge gehen zunächst auf verschiedene virologische Aspekte der Thematik ein und beschäftigen sich dann ausführlich mit der Epidemiologie perkutaner Verletzungen bei medizinischem Personal, möglichen expositionsprophylaktischen Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer Virusübertragungen sowie schließlich der komplexen und bislang wenig normierten arbeitsrechtlichen Problematik. Eine auszugsweise Kompilation nationaler und internationaler Empfehlungen zum Umgang mit HBV-, HCV- und HIV-positivem medizinischem Personal beschließt den Band.

Dieses Sammelwerk soll helfen, die teilweise noch immer sehr emotionale Auseinandersetzung um die Beschäftigung virusinfizierten medizinischen Personals zu versachlichen und darüber hinaus einen Beitrag zur Entwicklung zukünftiger verbindlicher Regelungen leisten, die sich um einen möglichst fairen Ausgleich der divergierenden Interessen aller Beteiligten bemühen und insbesondere auch die Belange der berufsbedingt infizierten Mitarbeiter im medizinischen Bereich berücksichtigen müssen.

212 Seiten, ISBN 978-3-89967-411-8, Preis: 15,- Euro

PABST SCIENCE PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308,

Fax ++ 49 (0) 5484-550, E-Mail: pabst.publishers@t-online.de

Internet: www.pabst-publishers.de

Klinische LTx

De novo Malignome nach Lebertransplantation – Auswertung von 641 Lebertransplantationen

C. Graeb, M. Franki, M. Angele,
M. Rentsch, M. Guba, C.H.J. Bruns,
R. Zachoval, K.-W. Jauch, F. Löhe
Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, Universität München

Einleitung: Die Entwicklung von de novo Tumoren nach Lebertransplantation (LTx) stellt eine erhebliche Bedrohung für die Patienten unter chronischer Immunsuppression dar. Durch die stetige Verbesserung der immunsuppressiven Therapie ist ein immer längeres Patienten- und Organüberleben möglich, was andererseits zu einem stetig wachsenden Malignomrisiko führt. Zudem tragen Patienten aufgrund der Indikationen zur Lebertransplantation (äthyltoxische Zirrhose, Hepatitis, primär sklerosierende Cholangitis = PBC, etc.) oft ein zusätzliches Risikoprofil. In der aktuellen Analyse haben wir die Inzidenz und mögliche Risikofaktoren bei den an unserer Klinik lebertransplantierten Patienten untersucht.

Methode: Im Zeitraum von 1985 bis 2005 wurden an unserer Klinik 641 LTx in 537 Patienten durchgeführt. Die Auswertung erfolgte anhand der peri- und postoperativen Datenbankfassung sowie der regelmäßigen Nachsorgekontrollen und der Datenerhebung des Tumorzentrums München.

Ergebnisse: Das kumulative Tumorrisiko nach 20 Jahren lag mit 13,8% signifikant über der Rate eines vergleichbaren Kollektives (Tumorregister München, 9%). Von 537 Patienten entwickelten 49 ein Malignom (ohne präop. HCC) mit insgesamt 74 Tumoren. Das mediane Follow-up lag bei 9 Jahren. Die Tumorprävalenz stieg dabei

von 1,3 (1. Jahr post LTx) auf 20,0 (15 Jahre nach LTx). Das mediane Zeitintervall von der LTx bis zur Tumordiagnose lag bei 6 Jahren (Range 1-17 Jahre). 19 Pat. verstarben an ihrer Tumorerkrankung, 30 Pat. sind nach Diagnosestellung derzeit noch am Leben. Von den 19 verstorbenen Pat. verstarben 11 Pat. (57,9%) innerhalb der ersten 2 Jahre nach LTx. Die häufigsten Tumore waren Basaliome (37%), Plattenepithelkarzinom der Haut, SCC, (22%), lymphatische Erkrankungen (7%), HNO-Tumore (7%) und Urogenitaltumore (6%). Auffallend bei den Hauttumoren ist das relativ frühere Auftreten der Basaliome (Mittel 52 Monate) im Vergleich zu den SCC (Mittel 72 Monate). Insgesamt waren Plattenepithelkarzinome (57%) häufiger als Adenokarzinome (37%). Zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Malignomentstehung in Bezug auf die verwendeten Immunsuppressiva. Auch wenn die verschiedenen Substanzen gleich häufig eingesetzt wurden (Cyclosporin (CyA)-Mono 32%, Tacrolimus (TAC)-Mono 37%, CyA + Steroide 14%, TAC + Steroide 7%), bleibt zu bedenken, dass CyA im Vergleich zu TAC signifikant länger appliziert wurde (124 vs. 64 Pat.-Jahre). Als Primärdiagnosen mit relativ höherem Risiko für die Entstehung eines Malignoms wurden äthyltox. Zirrhosen, Hepatitis C und die PBC identifiziert.

Schlussfolgerung: Die chronische Immunsuppression führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung von de novo Malignomen nach LTx im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die kumulative Tumorzinidenz macht eine engmaschige Kontrolle der Patienten, auch viele Jahre nach LTx, in einem Zentrum zwingend erforderlich.

unser zusätzliches Informationsangebot:
www.transplantation.de

Update klinische LTx

Erweiterung der Indikationskriterien durch die Leber-Lebendspende beim Lebermalignom

A. Kornberg
Allgemein-, Viszeral-, Gefäßchirurgie,
FSU Jena

Einleitung: Das Ziel dieser Studie war es den Stellenwert der Leber-Lebendspende beim nichtresektablen Lebermalignom an einem Transplantationszentrum zu analysieren.

Methode: Zwischen 1999 und 2002 sowie 2004 und 2007 wurden insgesamt 29 adulte Leber-Lebendspenden (LDLT) unter Verwendung des rechten Leberlappens (Segmente V-VIII) sowie 146 Full-Size-Transplantationen (FS) durchgeführt. Als neoadjuvante Vorbehandlung erfolgte beim Malignom TACE, wenn möglich.

Adjuvant wurden alle Tu-Patienten auf eine Sirolimus-basierte Immunsuppression konvertiert. Das Langzeitüberleben wurde mittels Kaplan Meier analysiert.

Ergebnis: In der LDLT-Gruppe zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit einem Malignom (66%, n=10 HCC, n=8 CC, n=1 colorektale MTS) als in der FS-Gruppe (23%; $p<0,001$). Insgesamt wurden 45% der Patienten in der LDLT-Gruppe und nur 14% in der FS-Population als „extended criteria“ klassifiziert ($p<0,001$). In der FS-Gruppe zeigten sich 63% der Patienten im Child C-Status, im Gegensatz zur LDLT-Population (17%, $p<0,001$). Das 5-Jahresüberleben beim HCC lag nach LDLT bei 90% und bei 73% nach FS (log rank = 0,3). Auch die Rate an Re-Transplantationen war in beiden Gruppen vergleichbar (LDLT: 13,%; FS: 8%; $p=0,2$).

Karsten Conrad, Werner Schöbler, Falk Hiepe, Marvin J. Fritzler

Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases A Diagnostic Reference

2. Edition

Autoantibodies are a very heterogeneous group of antibodies with respect to their specificity, induction, effects, and clinical significance. Testing for autoantibodies can be helpful or necessary for the diagnosis, differential diagnosis, prognostication, or monitoring of autoimmune diseases. In case of limited (forme fruste) disease or a single disease manifestation, the detection of serum autoantibodies can play an important role in raising the suspicion of evolving disease and forecasting prognosis. This book and reference guide is intended to assist the physician in understanding and interpreting the variety of autoantibodies that are being used as diagnostic and prognostic tools for patients with systemic rheumatic diseases. Autoantibodies observed in systemic autoimmune diseases are described in alphabetical order in Part 1 of this reference guide. In Part 2, systemic autoimmune disorders as well as symptoms that indicate the possible presence of an autoimmune disease are listed. Systemic manifestations of organ-specific autoimmune diseases will not be covered in this volume. Guide marks were inserted to ensure fast and easy cross-reference between symptoms, a given autoimmune disease and associated autoantibodies. Although the landscape of autoantibody testing continues to change, this information will be a useful and valuable reference for many years to come.

300 pages, ISBN 978-3-89967-420-0, Price: 40,- Euro

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308,
Fax ++ 49 (0) 5484-550, E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.de

Verzeichnis der Vorsitzenden und Referenten

Dr. Hussam Ajamieh

Medizinische Klinik II
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. J. Andrassy

Chirurgische Klinik und Poliklinik
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstrasse 15
81377 München

Dr. Felix Bäuerlein

Medizinische Klinik II
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

PD Dr. Susanne Beckebaum

Klinik für Allgemein- und
Transplantationschirurgie
Universität Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

PD Dr. T. Becker

Klinik für Allgemein-, Viszeral und
Transplantationschirurgie Medizinische
Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30623 Hannover

PD Dr. T. Beckurts

Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Unfallchirurgie
Krankenhaus der Augustinerinnen
Jakobstr. 27-31
50678 Köln

Dr. Andreas Benesic

Medizinische Klinik II
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Prof. Dr. D. Bröring

Klinik für Allgemeine Chirurgie und
Thoraxchirurgie
CAU Kiel
Arnold-Heller Str. 7
24105 Kiel

Prof. Dr. M. Burdelski

Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein -
Campus Kiel
Schwanenweg 20
24105 Kiel

Prof. Dr. Bruno Christ

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Martin-Luther Universität Halle
Halle Wittenberg
06097 Halle

Dr. Vito Cicinnati

Interdisziplinäre Lebertransplantations-
ambulanz
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

PD Dr. U. Dahmen

Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Dr. Meihong Deng

AG Experimentelle Chirurgie
Universität Essen
Virchowstr. 171
45147 Essen

PD Dr. H. Diepolder

Klinik und Poliklinik II. Medizinische
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. Christian Falck

Diagnostische Radiologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. Fred Fändrich

Klinik für Allgemeine Chirurgie und
Thoraxchirurgie
CAU Kiel
Arnold-Heller-Str. 7
24105 Kiel

Dr. Daniel Foltys

Abteilung für Transplantationschirurgie -
Chirurgie
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55101 Mainz

Dr. Lorenz Frey

Klinik für Anästhesiologie
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Prof. Dr. A.L. Gerbes

Med. Klinik II
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstrasse 15
81377 München

Prof. Dr. G. Gerken

Klinik Gastroenterologie und Hepatologie
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Universitätsklinik Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

PD Dr. Christian Graeb

Chirurgische Klinik und Poliklinik
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. V. Gülberg

Medizinische Klinik II
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. Olaf Habrecht

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Alle 101
07743 Jena

Dr. Michael Heise

Abt. f. Transplantationschirurgie
Klinikum der Johannes-Gutenberg-
Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Dr. Jens Peter Hölzen

Klinik und Poliklinik für Allg. Chirurgie
UK Münster
Waldeyerstr. 1
48149 Münster

Dr. Hai Huang

AG Experimentelle Chirurgie
Universität Essen
Virchowstr. 171
45147 Essen

Prof. Dr. K.-W. Jauch

Chirurgische Klinik und Poliklinik
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. Hao Jin

AG Experimentelle Chirurgie
Universität Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Dr. A. Khandoga

Chirurgische Klinik und Poliklinik
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Prof. Dr. E. Klar

Chirurgische Klinik und Poliklinik
Universität Rostock
Schillingallee 35
18057 Rostock

Dr. Ingo Klein

Chirurgische Universitätsklinik Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg

Prof. Dr. J. Klempnauer

Klinik für Allgemein-, Viszeral und
Transplantationschirurgie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30623 Hannover

PD Dr. Arno Kornberg

Allgemein, Viszeral, Gefäßchirurgie
FSU Jena
Erlangerallee 101
07740 Jena

Dr. Michael Kremer

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Hauke Lang

Klinik und Poliklinik für Allgemein-
und Abdominal-Chirurgie
Klinikum der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Dr. K. Lehne

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Dr. Rui Liang

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Dr. Johan Friso Lock

Klinik für Allg., Visz. und Transplant.
Chirurgie
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin

PD Dr. Florian Löhe

Chirurgische Klinik und Poliklinik
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. Maciej Malinowski

Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantchirurgie
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. Jochen Meyburg

Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin - Allgemeine Pädiatrie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 150
69120 Heidelberg

Shahin Minouchehr

Transplantationschirurgie
Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55133 Mainz

Dr. Simon Mucha

Medizinische Klinik und Poliklinik II
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. Arash Nickkholgh

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

PD Dr. Andreas Pascher

Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantchirurgie
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburgerplatz 1
13353 Berlin

PD Dr. J. Pratschke

Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantationschirurgie
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburgerplatz 1
13353 Berlin

Dr. A. Rahmel

-Medical Director-
Eurotransplant International Foundation
Plesmanlaan 100
NL - 2332 CB Leiden
Niederlande

Dr. Falk Rauchfuß

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07747 Jena

PD Dr. U. Rauen

Institut für Physiologische Chemie
Universität Essen
Universitätsstr. 2
45141 Essen

Dr. Fadi Rayya

Chirurgische Klinik und Poliklinik
Universität Leipzig
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

PD Dr. Markus Rentsch

Chirurgische Klinik und Poliklinik
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. Kristina Ringe

Medizinische Hochschule Hannover
Radiologie
Carl-Neuberg Str. 1
30625 Hannover

PD Dr. Peter Schemmer

Abteilung für Allgemein, Viszeral- und
Unfallchirurgie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Prof. Dr. H. J. Schlitt

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

Prof. Dr. J. Schmidt

Chirurgische Klinik der Universität
Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 672
69120 Heidelberg

Prof. Dr. H. Schmidt

Medizinische Klinik und Poliklinik
Universität Münster
Schlossplatz 2
48149 Münster

Dr. Katrin Semmling

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Gefäßchirurgie
Erlanger Allee 101
07747 Jena

Dr. J. Stegemann

Sektion Chirurgische Forschung
Uniklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Dr. Christian J. Steib

Medizinische Klinik II
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. Peggy Stock

Innere Medizin I
Universität Halle
Heinrich-Damerow-Str. 1
06120 Halle

Dr. Martin Stockmann

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantchirurgie
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. C. P. Strassburg

Abteilung f. Gastroenterologie,
Hepatology und Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Dr. M. Thomas

Chirurgische Klinik und Poliklinik
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

Dr. Frank Ulrich

Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantchirurgie
Charité, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. T. J. Weismüller

Medizinische Hochschule Hannover
Gastroenterologie - Hepatologie und
Endokrinologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Prof. Dr. R. Zachoval

Medizinische Klinik II
LMU München - Klinikum Großhadern
Marchioninstr. 15
81377 München

PD Dr. Carl Zülke

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg



www.modernes-antiquariat.net
Bücher aus Belletristik, Mathematik, Medizin,
Musik, Psychologie, Recht, Religion, Soziologie,
Wirtschaft, Zeitgeschichte ...

Transplantationsmedizin

The Official Journal of the German Transplant Society

Guidelines to authors

Transplantationsmedizin is an international peer reviewed journal open to all scientists and fields of transplant medicine and related research. We welcome all contributions that enhance or illuminate relevant practice and science.

All material is assumed to be submitted exclusively to *Transplantationsmedizin*: hard copy plus disc. The Editor expects adherence to the principles outlined by the committee on Publication Ethics (www.publicationethics.org.uk).

The manuscripts are written in clear, grammatical English or German.

1.

Full-length reports of completed research in experimental or clinical transplantation should not exceed 6,000 words of text, with an abstract of not more than 300 words, no more than 50 references and a combined total of no more than 10 tables or figures.

Rapid or Brief Communications should not exceed 3,000 words of text, with an abstract of not more than 250 words, no more than 30 references, and a combined total of no more than 6 tables or figures.

Overviews should include a 250-word summary, text not exceeding 5,000 words, 100 references, and a combined total of no more than 10 tables or figures; the text

is not to be divided into the usual sections.

Letters comment on articles appearing in *Transplantationsmedizin* or provide information on other pertinent subjects. Single case reports of high interest are suitable for submission as a letter. When a letter consists of commentary on a previous article, it may be sent to the original author(s) for a response, which may also be published. Letters should not exceed 500 words in length, no more than 5 references and a single table or figure.

2.

Full-length reports of completed research must conform to the following format:

Page 1: Title page. This page contains the title (preferably not more than 15 words). *Transplantationsmedizin* prefers expressive titles to neutral ones; for example: „Low rate of acute rejection episodes within the first year after pediatric renal transplantation using MMF“ instead of „Immunosuppression after pediatric renal transplantation with MMF“

Authors: The full first name, middle initials, and family name of each author, as well as the name(s) of the department(s) and institution(s) to which the work should be attributed, with address(es) including postal codes. Please supply 5-10 keywords. The mailing address, telephone and fax numbers, and e-mail address for the corresponding author should be added.

Page 2: Footnotes. These should be designated by superscript arabic numbers and should include the footnotes to the title, giving sources of support, and to authors' names, giving current addresses and an address for correspondence from readers. Authors should indicate clearly any source of funding for work reported in the journal as well as any potential conflict of interest. This page should also include all footnotes to the text, given in numerical sequence.

Page 3: Abbreviations. This page should list abbreviations not likely to be familiar to the reader. They should be listed alphabetically with their meanings. Please do not abbreviate terms unless they are used frequently.

Page 4: The abstract page is separate from the text, with a separate word count. The abstract should – if appropriate – at least consist of four paragraphs, labeled Aim/Background, Material/Methods, Results, and Conclusions. They should briefly describe the problem being addressed in the study, how the study was performed, the salient results, and what the authors conclude from the results. The abstract for Rapid and Brief Communications need not be divided into sections.

Page 5, pp: Text.

The *introduction* contains a statement of the purpose of the work, the problem that stimulated it, and a brief summary of relevant published investigations. *Materials and methods* must be presented in sufficient detail to

enable other investigators to repeat the work.

The *results* should be described concisely, avoiding redundant tables and figures illustrating the same data.

The *discussion* should interpret results, with minimal recapitulation of findings.

New page:

References are typed double-spaced starting on a separate page. *Transplantationsmedizin* uses the Vancouver System of reference formatting, with sequential numbering in the text, and respective ordering within the list. All references should be verified by the authors. Consult Index Medicus for standard journal abbreviations.

Provide names of all authors when there are six or fewer; if there are seven authors or more, list only the first three, followed by „et al“.

Examples:

1. Kuhlmann U, Lenhard R, Persijn G, Lange H. HLA incompatibility and cold ischemia period as risk factors for renal allograft survival. *Transplantationsmedizin* 2000; 12: 85
2. Stamm C. Bone marrow stem cell transplantation for regeneration of infarcted myocardium. In: Steinhoff G, Freund M, Jansson V, Rolfs A, eds. *Stem cells in tissue regeneration*. Lengerich: Pabst 2003; 127
3. Schmid DO, Buschmann HG, Hammer C. Blood groups in animals. Lengerich: Pabst 2003

Type each *table*, double-spaced throughout (including column headings, footnotes, and data), on a separate page. Number the tables in sequence in arabic numerals and supply a concise, informative title for each one. Each

column in the tables should carry a concise heading describing the data in the column. Use lower-case superscript letters to designate footnotes, and type the footnotes below the tables to which they refer. Tables are cited in the text in numerical order. Each table should be able to be understood without consulting the text.

Black/white or colour *images* must be in digital format, appended to the text document. All *image/figure files* must be sent on a disk separate from the text files. Additionally we need hard copies.

Legends should be supplied for all figures. They are numbered to correspond with the figures and typed double-spaced on a separate page.

Supporting information for the web: Additional substantive material may be submitted for review along with the manuscript, but instead of appearing in the print edition of the journal it will appear in the electronic version on the Web site Transplantation.de. Authors should clearly state in their cover letter that supporting information for the web site is being included with their manuscript.

3.

1. *Preview* (if necessary): One to three weeks after submission of the manuscript, the author may receive Editor's letter with a copy of the manuscript in which the required corrections are indicated. The author should revise the manuscript and return three copies as soon as possible.
2. *Peer review:* One to two months after submission of the manuscript, the authors will receive one or two

anonymous review(s). In principle, the instructions, objections and requests made by the reviewers should be strictly followed. In this respect, the editor's accompanying letter will give clear general instructions for further work on the manuscript.

After the paper has been accepted for publication, authors are required to submit the *final accepted* version to the publishers office as hard copy and disc. After arrival, the material will be published online (www.transplantation.de) within a week, in print within one to three months.

Contributors do not pay page charges. The publisher provides, free of charge, the corresponding authors with five hardcopies and a pdf-file of the respective issue.



PABST PUBLISHERS

Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien, Zagreb
Eichengrund 28

D-49525 Lengerich (Germany)

Tel. + 49 (0) 5484-97234

Fax + 49 (0) 5484-550

E-mail:

pabst.publishers@t-online.de

www.pabst-publishers.com

www.transplantation.de

Editor:

Prof. Arno-E. Lison, M.D., Ph.D.

Klinik für Innere Medizin III

Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

St.-Jürgen-Straße

D-28205 Bremen (Germany)

E-mail:

arno.lison@klinikum-bremen-mitte.de