

Inhaltsverzeichnis

Vorträge

DRG und Qualitätskontrolle	2
Herz/Lunge	3
Immunologie	8
Immunsuppression	11
Leber	18
Niere	25
Organspende und -konservierung	32
Pankreas	39
Psychosomatik und Lebensqualität	42
Varia	45

Poster

Herz/Lunge	51
Immunologie	55
Immunsuppression	59
Leber	65
Niere	74
Organspende und -konservierung	88
Pankreas	94
Pharmakogenomik, Biomarker	96
Psychosomatik und Lebensqualität	97
Varia	100
Zellen und Gewebe	104
Autorenindex	107

Impressum

Gast-Herausgeber:

Prof. Dr. G. Otto
Abt. für Transplantationschirurgie
Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstr. 1
D-55131 Mainz
Tel. 06131-17-3613
Fax 06131-17-5554
E-Mail: otto@transplantation.klinik.uni-mainz.de

Herausgeber:

Prof. Dr. Arno-E. Lison

PABST PUBLISHERS

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

Verlagsredaktion: Erika Wiedenmann
Herstellung: Armin Vahrenhorst
Druck: KM-Druck, Groß-Umstadt

VORTRÄGE

DRG und Qualitätskontrolle

Ist die Nierentransplantation unter DRG-Bedingungen noch bezahlbar?

H. Loertzer¹, D. Oheim², A. Hamza²,
R. Zell¹, P. Fornara¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Urologie, Halle/Saale; ²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Nierentransplantationszentrum, Halle/Saale

Für die Vergütung der allgemeinen Krankenhausleistungen wird für alle Krankenhäuser, für die die Bundespflegesatzordnung gilt, ein durchgängiges, leistungsorientiertes und pauschalierendes Vergütungssystem - DRG - Diagnosis Related Groups - angewandt.

Auch die Nierentransplantation wird nach einem festgelegten DRG berechnet. Die endgültige Entlohnung des Krankenhausaufenthaltes ergibt sich aus dem Relativge-

wicht der entsprechenden DRG und wird multipliziert mit dem Basisfall. Der Basisfall wird länderspezifisch festgeschrieben. Die Vergütung der Nierentransplantation erfolgt nach der DRG A 17B oder nach der DRG A 17A. Das relative Gewicht der DRG A17B beträgt 6,67 und das relative Gewicht der DRG A17A beträgt 10,149.

Wir stellen unsere Erfahrungen nach 3 Jahren DRG-Abrechnung vor. Unser Vortrag enthält Tipps und Tricks für eine effiziente Abrechnung der Nierentransplantation (unter Berücksichtigung der korrekten Kodierung der Diagnosen und Prozeduren sowie der MDK-spezifischen bzw. kassenspezifischen Empfehlungen).

Denn nur bei einer sinnvollen und effizienten Kodierung und genauer Dokumentation sowie im Rahmen strenger klinischer Abläufe ist die Nierentransplantation heute noch bezahlbar.

Matthias Glanemann, Thomas Henneberg

Therapiestandards der chirurgischen Intensivstation

Das Buch beinhaltet neben intensivmedizinischen Grundlagen eine Ansammlung operationsspezifischer Behandlungspläne, die zu einem besseren Verständnis und zur Vereinheitlichung der postoperativen Therapie führen sollen. Es richtet sich vor allem an Neuankommlinge auf der Intensivstation, um die ersten Tage und Wochen klarer und hoffentlich stressfreier zu erleben. So ist das Buch in drei Abschnitte gegliedert. Im ersten Teil soll grundlegendes intensivmedizinisches Verständnis vermittelt werden, wohingegen im zweiten Teil besonderes Augenmerk auf die chirurgischen Besonderheiten und postoperativen Implikationen der einzelnen Operationen gelegt wird. Im dritten Abschnitt werden die wichtigsten Notfälle beschrieben.

2007, 160 Seiten, ISBN 978-3-89967-402-6, Preis: 20,- Euro



PABST PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich

Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550, pabst@pabst-publishers.de
www.pabst-publishers.de, www.pabst-science-publishers.com

Herz/Lunge

Interstitial leukocytes in right ventricular endomyocardial biopsies after heart transplantation with complicated versus uneventful postoperative course

A. Koch¹, S. Feucht², B. Helmke²,
T.J. Dengler³, M. Haass⁴, F.-U. Sack¹,
M. Karck¹, P.A. Schnabel²

¹ Herzchirurgie, Universität Heidelberg; ²Pathologie, Universität Heidelberg; ³ Kardiologie, Universität Heidelberg; ⁴ Kardiologie, Theresienkrankenhaus Mannheim

Objective: Infections and rejections play a key role in morbidity and mortality in the early postoperative period after orthotopic heart transplantation. The aim of this study was therefore to evaluate if qualitative and quantitative analysis of different interstitial leukocytes in endomyocardial biopsies during the first two weeks after HTx provides early information on these complications.

Patient and methods: During and after HTx endomyocardial biopsies were obtained in 51 patients. By immunohistochemistry the CD 3, CD 4, CD 8, CD 15, CD 20, CD 57 and CD 68 positive cells were determined, the cell numbers counted and projected to the planimetrically measured area. To compare the morbidity in the postoperative course the patients were subdivided after three months into two groups: complicated and uncomplicated.

Results: In the uncomplicated group the cell counts of CD 3, CD 8, CD 57 and CD 68 positive cells were significantly lower than in the complicated group. CD 3, CD 4 and CD 8 positive cell numbers showed a significant decrease in the first week in the uncomplicated group. In the complicated group the cell counts increased significantly in the second week. The numbers of the CD 57 positive cells were significantly lower during the first and the second week in the uncomplicated group.

Conclusions: Increased T-lymphocytes, natural killer cells and macrophages in the second week after heart transplantation indicated an increased morbidity. A reduction in CD 3 positive cells in the first week indicated a low morbidity risk; an increase indicated a higher risk.

Implantierbares Hämodynamik-Monitoring auf der elektiven Herztransplantations-Warteliste: ohne ICD nutzlos?

M. Schmoedel¹, P. Lamm¹, M. Wolf¹,
I. Kaczmarek¹, P. Reiters², M.R.S. Hill²,
B. Reichart¹

¹LMU München, Herzchirurgische Klinik, München; ²Medtronic Inc., Bakken Research Centre, Maastricht, NL

Hintergrund: In Deutschland werden überwiegend Patienten im HU-Status herztransplantiert. Seit 2005 überwachen wir daher Patienten auf der elektiven Warteliste mit einem permanenten implantierbaren Hämodynamik-Monitor, um Dekompensationen rechtzeitig zu erkennen.

Methoden: 25 Patienten (52,9 ± 10,6 Jahre, NYHA 3,2 ± 0,4, LVEF 21,4 ± 7,5%) erhielten einen Chronicle (Medtronic, Inc.). Das Aggregat wird wie ein Schrittmacher implantiert und speichert RV-Drucke, Herzfrequenz und Aktivität des Pat. Die Daten werden wöchentlich von zu Hause per Telefon übertragen und sind vom Arzt via Internet abrufbar.

Ergebnisse: Die Datenübertragung war in allen Fällen erfolgreich. 3 Patienten zeigten während des Follow-up (2-19 Mon.) Episoden kardialer Dekompensationen, teilweise mit ventrikulären Arrhythmien, die vom implantierten ICD terminiert wurden. Alle 3 Patienten wurden daraufhin HU-gelistet, 2 davon erfolgreich transplantiert. Weitere 2 der verbleibenden 22 Patienten wurden elektiv transplantiert. Zyklische Variationen der Herzfrequenz, das typische Muster des Schlafapnoe-Syndroms, wurden bei 8 Patienten (32%) detektiert. 3 Patienten (alle ohne ICD) starben im Beobachtungszeitraum am plötzlichen Herztod.

Schlussfolgerung: Kontinuierliches Hämodynamik-Monitoring erlaubt die engmaschige invasive Überwachung von Patienten auf der elektiven HTX-Warteliste und liefert die notwendigen Daten für eine Dringlichkeitslistung. Die Kombination der Technologie mit einem ICD erscheint notwendig, um die Mortalität auf der Warteliste zu senken.

myfortic® 180 mg/-360 mg magensaftresistente Filmtabletten

Wirkstoff: Mycophenolsäure (als Na-Salz). **Zus.:** 1 Tbl. enth. 180/360 mg Mycophenolsäure. **Sonst. Bestandteile.:** Maisstärke, Povidon, Crospovidon, Lactose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellosephthalat, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E-172). Nur *myfortic* 180 mg: Indigocarmin (E 132). Nur *myfortic* 360 mg: Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwend.:** Prophylaxe d. akuten Transplantatabstoßung nach allogener Nierentransplant. b. erwachsenen Pat. in Komb. mit Ciclosporin u. Kortikost. **Gegenanz.:** Überempf. ggü. Mycophenolat-Natrium, Mycophenolsäure od. Mycophenolatmofetil od. einen d. sonst. Bestandt. **Schwangerschaft:** Strenge Ind.stell. (effektive Verhütung bis 6 Wo. nach Behandl.ende). **Stillzeit:** Kontraind. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Vir., bakt. und Pilzinfekt., Leukopenie, Diarrhö. *Häufig:* Anämie, Thrombozytopenie, Kopfschmerzen, Husten, Bauchblähung, abdominelle Schmerzen, Verstopfung, Dyspesie, Blähungen, Gastritis, weiche Stühle, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Fieber, abnorm. Leberfcts.tests, Anstieg d. Blut-Kreatinins. *Gelegentl.:* Wundinfekt., Sepsis, Osteomyelitis, Lymphozele, Lymphopenie, Neutropenie, Lymphadenopathie, Tremor, Schlaflosigkeit, Lungenstauung, Stenoseatmung, schmerzhafte Bauchdeckenspannung, Aufstoßen, Mundgeruch, Ileus, Lippenulzeration, Ösophagitis, Subileus, Zungenverfärbung, trockener Mund, gastroösophagale Refluxkrankheit, Gingiva-Hyperplasie, Pankreatitis, Verstopfung des Ohrdrüsenausführgangs, peptisches Ulcus, Peritonitis, Influenza-artige Erkrank., Ödeme a. d. unt Extremitäten, Schmerzen, Rigor, Durst, Schwäche, Anorexie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypophosphatämie, Alopezie, Kontusion, Tachykardie, Lungenödeme, ventrikul. Extrasystolen, Konjunktivitis, verschwomm. Sehen, Arthritis, Rückenschm., Muskelkrämpfe, Papillom d. Haut, Basalzellkarzinom, Kaposi-Sarkom, lymphoprolif. Erkr., Plattenepithelkarzinom, ungewöhnliche Träume, Wahnwahrnehmung, Hämaturie, renale tubul. Nekrose, Harnröhrenkomplikationen, Impotenz. *Zusätzl. Nebenw. Immunsuppression allg.:* Erhöhtes Risiko von Lymphomen u. anderen Malignomen, insbes. d. Haut, u. von opportunist. Infekt., vor allem CMV, Candidiasis, Herpes simplex. *Zusätzl. Nebenw. - Klassen-Effekte d. Mycophenolsäure-Derivate:* Kolitis, CMV-Gastritis, intest. Perforation, Magenulcera, Duodenalulcera, schwere, manchmal lebensbedr. Infekt. einschl. Meningitis, infektiöser Endokarditis, Tuberkulose u. atyp. mykobakt. Infekt., Neutropenie, Panzytopenie. **Hinw.:** Behandlg. mit *myfortic* sollte nur von entspr. qualifiz. Transplantationsspezialisten initiiert u. fortgeführt werden. Nur begrenzte Info. b. Kindern u. Jugendl. **Warnhinw.:** Enthält Lactose. **Weit. Angaben** s. Fach- u. Gebrauchsinfo. **Verschreibungspflichtig.**

Stand: August 2007 (MS 03/7.3).

Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg.

Tel.: (09 11) 273-0, Fax: (09 11) 273-12 653.

www.novartispharma.de

- 1 Budde K et al., American Journal of Transplantation 2003; 4: 237-243.
- 2 Salvadori M et al., American Journal of Transplantation 2003; 4: 231-236.
- 3 Vogt B et al., Transplantation Proceedings 2006; 38: 1301-1306.
- 4 Budde K et al., Clinical Nephrology 2006; 66: 103-111.

 **NOVARTIS**

my life
myfortic®
Na-Mycophenolat –
magensaftresistent



Tacrolimus mit Sirolimus oder Mycophenolat Mofetil (MMF) im Vergleich mit CNI-freier Immunsuppression (Sirolimus/MMF/ATG) nach HTx – 2-Jahres-Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie

I. Kaczmarek, S. Michel, P. Petrakopoulou, M. Schmoeckel, P. Ueberfuhr, B. Meiser, B. Reichart

Universitätsklinikum Großhadern, Herzchirurgie, München

Hintergrund: Nach der Einführung neuer Immunsuppressiva herrscht Unklarheit über die Kombinationsmöglichkeiten dieser Substanzen. Wir führten eine prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von drei Kombinationstherapien durch.

Methoden: Von 04/2003 bis 10/2005 wurden 78 Empfänger in einer 2:2:1-Randomisierung folgenden Schemata zugeordnet: Steroide mit Tacrolimus (TAC) und MMF (n=32), TAC und Sirolimus (SRL) (n=31) oder SRL/MMF/ATG (n=15).

Ergebnisse: Die Abstoßungsfreiheit nach 2 Jahren verteilte sich wie folgt: TAC/MMF: 92.9%; TAC/SRL: 92.7%; SRL/MMF: 80% (p=ns). Das 2-Jahres-Überleben betrug: TAC/MMF: 90.6%; TAC/SIR: 100%; SIR/MMF: 93.3% (p=ns). Die Freiheit von Transplantatvaskulopathie betrug: TAC/MMF: 81%; TAC/SIR: 87.5% und SIR/MMF: 100% (p=ns). Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zeigten sich bei der Nierenfunktion (Kreatinin in mg/dl TAC/MMF: 1,7; TAC/SIR: 1,6; SIR/MMF: 1,3; p<0,05), dem Gesamtcholesterin (TAC/MMF: 160±44mg/dl; TAC/SIR: 185±40mg/dl; SIR/MMF: 197±36mg/dl; p<0,05), und bei Freiheit von CMV-Infektionen (TAC/MMF: 72%; TAC/SIR: 96%; SIR/MMF: 90%; p<0,05). In den Sirolimus-Gruppen kam es häufiger zum Studienabbruch.

Schlussfolgerung: Die drei Kombinationen sind wirksam in der Verhinderung akuter Abstoßungsreaktionen. In der CNI-freien Gruppe konnte die Nierenfunktion erhalten bleiben. Es traten weniger CMV Infektionen unter Sirolimus auf. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil führte zu mehr Studienabbrüchen in den Sirolimus-Gruppen.

Spenderspezifische Anti-HLA-Antikörper sind ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation

I. Kaczmarek¹, M.-A. Deutsch¹, M. Schmoeckel¹, T. Kauke^{1,2}, P. Ueberfuhr¹, B. Meiser¹, B. Reichart¹

¹Universitätsklinikum Großhadern, Herzchirurgie, München; ²Universitätsklinikum Großhadern, Labor für Immunogenetik, München

Hintergrund: Spenderspezifische HLA-Antikörper (DSA) nach HTx scheinen mit humoralen Abstoßungen und der Entstehung der Transplantatvaskulopathie assoziiert zu sein. Wir führten ein Screening-Programm DSA durch und untersuchten die klinischen Konsequenzen von DSA-Positivität an herztransplantierten Patienten.

Methoden: Die Sera von 213 Herztransplantierten wurden mittels ELISA auf Anti-HLA-Antikörper untersucht. Die Spenderspezifität der HLA-AK wurde mit einem LUMINEX-Essay nachgewiesen. Klinische Parameter wie Überleben, Vaskulopathie und Abstoßungen wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse und Log-Rank-Test verglichen. Eine Multivariate Cox-Regression verglich den Einfluss von DSA mit weiteren Risikofaktoren.

Ergebnisse: Das mittlere Follow-up betrug 7±4,9 Jahre nach HTx. 10,8% (23 von 213) aller Proben wiesen DSA auf. DSA-positive Patienten zeigten eine Freiheit von Vaskulopathie nach 1-, 5- und 10 Jahren von 95,2%, 78,3% und 43,1% im Vergleich zu 96,2%, 83,4%; 67,3% in der DSA-negativen Gruppe (p=0,007). Die Freiheit von zellulärer Abstoßung im Follow-up betrug 40,7 % bei DSA-Positivität gegenüber 68,6% in der DSA-negativen Gruppe (p=0,06). Die multivariate Analyse identifizierte das Auftreten von DSA als unabhängigen Risikofaktor für das Entstehen einer Transplantatvaskulopathie.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse demonstrieren einen Zusammenhang zwischen der Detektion von DSA und der Entstehung einer Transplantatvaskulopathie. Die Identifikation von DSA-positiven Risikopatienten eröffnet Möglichkeiten zur klinischen Intervention und zur Modifikation der Immunsuppression.

Lung transplantation in cystic fibrosis: A single center experience

C. Kühn¹, G. Warnecke¹, J. Gottlieb²,
A. Meyer¹, B. Gohrbandt¹, C. Hagl¹,
M. Strüber¹, A. Haverich¹, A.R. Simon¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, HTTG-Chirurgie, Hannover; ²Medizinische Hochschule Hannover, Pneumologie, Hannover

Background: Cystic fibrosis (CF) is one diagnosis in patients (pts.) undergoing lung transplantation (LTx). These pts. present an extremely wide range of the severity of disease, including mechanical ventilation and extra corporeal membrane oxygenation support. Here, we present the results of 95 pts. undergoing LTx for CF at our institution between 2001 and 2006.

Methods: All Pts. undergoing LTx between 2001 and 2006 were included in the analysis. Analyses included standard parameters (e.g. age, survival) as well as surgical approach, use of ECC, operation and ICU time etc.

Results: Out of more than 400 pts. undergoing LTx we performed 95 LTx in CF pts. in 2001-2006. All CF pts. underwent double LTx (DLTx), if necessary with size reduced grafts. In 64 pts. a minimally invasive (min-inv) approach could be used, the remaining pts. underwent clam-shell incision. Extracorporeal circulation was necessary in 35 cases (25 pts. via min-inv and 10 pts. via a clam shell thoracotomy). 9 pts. were on invasive ventilation, 6 of these on ECMO support prior to LTx. Mean duration of stay on the ICU was 10 days. Overall 30 day survival for CF pts. was 87%, 3 year survival was 73% vs. 63% (CF, ISHLT) and 70% 3 year survival for all CF pts. after DLTx at our institution. 30 day survival for pts. on invasive ventilation was 78 %, however, in-house mortality in this group was 55%.

Conclusions: LTx in CF patients yields excellent short and medium term results. The results in this group justify transplantation in all subgroups, even with significant comorbidities and perioperative high-risk constellations.

Intrakardiale Injektion von Epoetin- α induziert Hochregulierung von Genen chemoattraktiver Moleküle zur Rekrutierung von Stammzellen nach akutem Myokardinfarkt in Ratten

C. Klopsch¹, D. Furlani¹, R. Gaebel¹, K. Wagner², W. Wang¹, L.L. Ong¹, W. Li¹, H. Nizze³, U. Titzel³, K. Lützwow⁴, A. Lendlein⁴, R.-K. Li⁵, N. Ma¹, G. Steinhoff¹

¹Universität Rostock, Klinik für Herzchirurgie / FKGO, Rostock; ²Klinikum Südost, Klinik für Anästhesiologie, Rostock; ³Universität Rostock, Institut für Pathologie, Rostock; ⁴GKSS Forschungszentrum, Institute of Polymer Research, Teltow; ⁵Toronto General Hospital and University of Toronto, Division of Cardiovascular Surgery, Toronto, Canada

Forschungsergebnisse verdeutlichen, dass Erythropoetin (EPO) das Herz vor ischämischem Schaden schützt und den Remodellingprozess verbessert. Wir behaupten, dass Stammzellhoming und Proliferation moduliert durch EPO zu dessen kardioprotektiven Effekten beitragen könnten. Nach permanentem Myokardinfarkt (MI) wurde Epoetin- α (3000 U/kg) entlang der Infarktgrenze injiziert. Nach sechs Wochen wurde die Herzfunktion durch Druck-Volumen-Kurven im linken und rechten Ventrikel gemessen. Infarktgröße und Angiogenese wurden bewertet. Die Genexpressionen von EPO-R, SDF-1 α , CXCR-4, c-kit, eNOS und CdK4 wurden durch RT-PCR in der ersten Woche analysiert. Unsere Ergebnisse zeigen eine verbesserte linksventrikuläre Funktion unter Normalbedingungen und Dobutamin-Stress (dp/dt max und min, tau, HZV und EF; p<0.05) sowie verringerte Belastungen im rechten Ventrikel (Pmax und Pes; p<0.05). Die Infarktgröße wurde reduziert (p<0.01). Die Kapillardichte wurde verbessert (p<0.05). Die Mortalität sank von 29.0% auf 22.2% (n=53-69). Zu allen Zeitpunkten wurde EPO-R herunterreguliert (p<0.05). SDF-1 α , CXCR-4 und eNOS waren nach 24 h gesteigert. In mit EPO behandelten Herzen war c-kit nach 48 h im Vergleich zu 24 h signifikant erhöht. In unbehandelten Herzen blieb c-kit konstant. CdK4 war nach 24 h im Nichtinfarktgewebe erhöht. Zusammenfassend demonstrieren wir, dass die intramyokardiale Injektion von Epoetin- α durch eine frühere Hochregulierung von Genen der Stammzellhomingfaktoren und eine verbesserte Angiogenese zum Erhalt einer suffizienten Herzfunktion nach MI beiträgt.

Three year analysis of a prospective randomized international multi-center investigator driven study comparing Tacrolimus and Cyclosporin A, both in combination with MMF and steroids after lung transplantation in 249 patients

H. Treede¹, A. Glanville², W. Klepetko³,
C. B⁴, M. Estenne⁵, J. Aubert⁶,
C. Aboyou², The European and
Australian Investigators in Lung

¹Universitäres Herzzentrum Hamburg, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Hamburg; ²Universitätsklinikum Sydney, Sydney; ³Universitätsklinikum Wien, Wien; ⁴Universitätsklinikum Barcelona, Barcelona; ⁵Universitätsklinikum Brüssel, Brüssel; ⁶Universitätsklinikum Lausanne, Lausanne

Objective: 274 patients were included in this prospective randomized study comparing the efficacy and safety of two immunosuppressive regimens (Tac, MMF, steroids vs. CsA, MMF, steroids) after lung transplantation. Primary objective was the incidence of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). Secondary objectives were incidence of acute rejection and infection, survival and adverse events. 249 patients with a complete 3 year follow-up were analysed.

Patients and Methods: Patients were computer randomized to treatment group A: Tac/MMF or group B: CsA/MMF. Stratification for cystic fibrosis was performed. MMF was administered according to trough levels. No induction therapy was given. Intention to treat analysis was performed in switched patients. Source data verification was performed.

Results: There was no difference in demographics and CMV match between groups. 3 of 125 patients in the Tac group and 45 of 124 patients in the CsA group were switched to another immunosuppressive regimen. 12 patients in the Tac group and 21 patients in the CsA group developed BOS (10.7% vs. 19.6%, $p=0.066$). Incidence of acute rejection was 66.9% in the Tac group and 72.9% in the CsA group ($p=0.157$). 1 and 3 year survival rates were not different (83.9% Tac vs. 86.9% CsA and 78.6% Tac vs. 81.3% CsA, $p=n.s.$). Incidence of bacterial, viral and fungal infections and renal failure was similar in both groups ($p=n.s.$).

Conclusion: Both regimens have an excellent immunosuppressive potential and offer a similar safety profile with very good one and three year survival rates. There was a clear trend towards less BOS in the Tac group. Number of acute rejections was similar in both groups. Incidence and spectrum of infections and renal failure showed no difference.

Immunologie

Inhibition of CD26 significantly reduces rejection after orthotopic single lung transplantation in the rat

C. Riemer¹, S. von Hoersten²,
T. Hoffmann³, Y. Li¹, C. Moerike¹,
A. Haverich¹, A.R. Simon¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Hannover; ²Universität, Anatomie, Heidelberg; ³Probiodrug AG, Halle

Dipeptidyl-Peptidase IV (CD 26, EC 3.4.14.5) is a transmembrane bound serine protease with broad tissue properties that is mainly distributed on endothelial and epithelial cells. CD 26 functions as co-stimulatory molecule in the initiation of T-Cell responses and is expressed upon activation on T- and natural killer cells. Since blockade of co-stimulatory molecules has been shown to inhibit rejection, we analyzed the possible effect of dipeptidyl peptidase inhibition on graft survival in a model of single orthotopic lung transplantation (sLTx) in the rat.

Methods: sLTx was performed in a MHC disparate combination (BN to Lew). Recipients received ciclosporin A (5 mg/kg) until post operative day (POD) 7. One group received a specific CD26 inhibitor (n=12), controls NaCl (n=12). The CD26 inhibitor was administered from POD 7 until sacrifice. Animals were sacrificed at specific timepoints and grafts analyzed for rejection and cellular infiltration via histochemistry and two color immunohistochemistry.

Results: Using system, based on the ISHLT system for grading of pulmonary rejection, we could demonstrate that inhibition of CD26 resulted in significantly decreased grades of acute pulmonary rejection when compared to controls. Also, specific differences in leukocyte infiltration were observed.

Conclusions: Our results demonstrate that treatment with the specific dipeptidyl peptidase inhibitor significantly reduces rejection in our model of single orthotopic lung transplantation in the rat. Since the inhibitory molecule is available for clinical use, we propose to analyze the effects after clinical lung transplantation.

Die Bedeutung transplantat-infiltrierender Zellen für die Immunogenität von Transplantaten älterer Spender

A. Reutzel-Selke¹, A. Zernitzky¹,
A. Jurisch¹, M. Francuski¹, A. Pascher¹,
S.G. Tullius², P. Neuhaus¹, J. Pratschke¹

¹Charité, Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Virchow-Klinikum, Berlin; ²BHW, Harvard Medical School, Div. of Transplant Surgery, Boston

In früheren Untersuchungen beobachteten wir eine verstärkte chronische Transplantatnephropathie nach Transplantation älterer Spenderorgane. Im folgenden untersuchten wir den altersabhängigen Einfluss transplantat-infiltrierender Zellen.

Nieren von 3 bzw. 18 Mon. alten DA-Spenderratten wurden in 3 Mon. alte Lewis-Empfänger transplantiert. Anzahl und Aktivierung von B-Zellen (CD45RA+) und dendritischen Zellen (OX62+ DCs) von Spender (RT1A^{ab+}) und Empfänger wurden durchflusszytometrisch in Transplantat und Peripherie an Tag 3 und 10 post Tx bestimmt.

Nach 10 Tagen zeigten Transplantate älterer Spender verstärkte Anzeichen akuter Abstoßung (p<0.05). Alloreaktivität (ELISPOT) sowie IFN- γ IL-6 und IL-4 Konzentrationen (ELISA) waren deutlich angestiegen (p<0.05). Der Anteil aktivierter Spender-DCs (RT1A^{ab+}CD86+/MHCII+) war in Transplantaten älterer Spender signifikant angestiegen (p<0.05). Die Gesamt-B-Zellfrequenz war bei älteren Spendern an Tag 3 im Transplantat sowie an Tag 10 in der Milz signifikant erhöht (Transplantat: 15 \pm 3% vs. 10 \pm 4%, p<0.05). Gleichzeitig konnte eine gesteigerte Frequenz spender-spezifischer B-Zellen (Transplantat: 5.0 \pm 3.4% vs. 2.3 \pm 0.8%) sowie eine signifikant erhöhte Anzahl ICAM-1+ B-Zellen (Transplantat: 14 \pm 2 vs. 5 \pm 1%, p<0.01; Milz: 30 \pm 2 vs. 14 \pm 2%, p<0.0001) nachgewiesen werden.

Die gesteigerte Immunogenität von Transplantaten älterer Spender kann auf eine verstärkte Präsenz spenderspezifischer B-Zellen und dendritischer Zellen zurückgeführt werden.

PD-1 expression on CMV specific CD4 T cells is associated with viremia and reversible functional anergy

U. Sester¹, D. Presser¹, J. Dirks¹,
H. Wilkens², H. Köhler¹, M. Sester¹

¹Universität des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Homburg; ²Universität des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin V, Homburg

Recently, chronic infections with LCMV, HIV or HCV were shown to be associated with anergic T cells expressing high levels of PD-1. We have previously shown that uncontrolled CMV replication after transplantation correlates with a drop in CMV specific T cells. This study was extended to analyse whether functional anergy of specific T cells in individuals with and without CMV viremia may affect control of CMV replication.

CMV specific T cells from 12 controls, 25 hemodialysis patients, 43 renal and 14 lung-transplant patients were quantified using flow cytometry and analysed for their expression of PD-1 and cytokines IFN γ and IL2. Specific proliferation was analysed using CFDA-SE. CMV-DNA was quantified by PCR.

In viremic patients, a significantly higher proportion of CMV specific CD4 T cells were PD-1 positive (median 42.3%) as compared to non-viremic patients (7.4%), hemodialysis patients (8.8%) or controls (3.1%, $p=0.001$). In line with functional impairment, PD-1 positive T cells produced significantly less IFN γ as compared to PD-1 negative cells (MFI 101 vs. 210, $p<0.0001$). Moreover, the majority of specific T cells from viremic patients produced IFN γ exclusively, whereas non-viremic patients had an additional fraction of T cells coexpressing IL2. Interestingly, functional anergy during viremia was reversible in that antibody-mediated blockade of PD-1 with its ligands PD-L1/-L2 led to a 10fold increase in CMV specific proliferation.

In conclusion, expression of PD-1 defines a reversible defect of CMV specific T cells. The PD-1 pathway is operative during CMV infection after transplantation and blocking PD-1 signaling may provide a potential target for enhancing the function of exhausted T cells in chronic CMV infection.

Die natürliche Toleranz zu einem murinen Herztransplantat, das "nicht vererbte maternale Antigene (NIMAs)" exprimiert wird durch CD4+CD25+, latentes TGF- β exprimierende Tregs und IL-10 induziert

J. Andrassy¹, M.D. Molitor², L. Haynes²,
K.-W. Jauch¹, W. Burlingham²

¹Ludwig-Maximilians-Universität, Chirurgie, Großhadern, München; ²University of Wisconsin, Dept. of Surgery, Madison

Ein tolerogener Effekt der nicht vererbten maternalen Antigene (NIMA) konnte bereits in klinischen (NEJM 1998) und experimentellen Studien (JI 2003) nachgewiesen werden. Mäusejunge aus einer Zucht bestehend aus einem B6-Männchen (bxb) und einem B6D2F1-Weibchen (bxd) werden dem H-2d-Antigen ausgesetzt. Werden die so exponierten, homozygoten Tiere (bxb) mit komplett allogenen Herzen von DBA/2 (dxd) transplantiert, erhält man eine Toleranz in 25-50%. Kontrollmäuse aus einer NIPA-Zucht (nicht vererbte paternale Antigene), bestehend aus B6D2F1-Männchen und B6-Weibchen stoßen die Transplantate ab (MST= 10 d).

Hier haben wir die zugrunde liegenden Mechanismen untersucht:

Wir konnten zeigen, dass die NIMA-Exposition in den toleranten Tieren vor der Transplantation NIMA-spezifische CD4+CD25+ T regs induziert, die durch eine verstärkte Expression von Foxp3, IL-10 und Oberflächen-gebundenem latentem TGF- β gekennzeichnet sind. Im Vergleich zu den „NIMA-rejectors“ und den NIPA-Kontrollen sind diese Werte signifikant erhöht. Die T regs konnten in Lymphknoten, in der Milz und in den Transplantaten selbst nachgewiesen werden. Zusammenfassung: Der Toleranz-induzierende NIMA-Effekt wird durch CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen getriggert.

Untersuchungen zur Auswirkung kompensatorischer Homing-Mechanismen auf das Migrationsverhalten von aktivierten T-Lymphozyten durch auxiliäre Mauslebertransplantation

I. Klein^{1,2}, N. Polakos², I.N. Crispe², H.-J. Gassel³

¹Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik und Poliklinik I, Würzburg; ²University of Rochester, School of Medicine and Dentistry, David H. Smith Center for Vaccine Biology and Immunology, Rochester, NY USA; ³Evangelisches Krankenhaus, Chirurgische Klinik, Mülheim/Ruhr

Einleitung: In der Leber werden aktivierte T-Zellen abfangen 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.

Methodik: Zur auxiliären Mauslebertransplantation (A-MLTx) 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 A-MLTx erfolgte die Analyse intrahepatischer T-Zell Anreicherung mittels Durchflusszytometrie und Immunhistologie.

Ergebnisse: In Tieren nach A-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 A-MLTx, in der sich keine unterschiedliche T-Zell-Retention zeigte, validiert.

Schlussfolgerung: Das dargestellte In-vivo-Modell ermöglicht erstmals eine differenzierte Untersuchung intrahepatischer Adhäsionsmechanismen im direkten Vergleich.

Bessere Nierenfunktion und weniger chronisch histologische Veränderungen in p16INK4a Knockout-Mäusen nach Ischämie-Reperfusion

H. Braun, M. Raiss, J.H. Westhoff, S. Oberle, D. Mircea-Constantin, A. Melk
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Nephrologie, Heidelberg

Tubuläre Atrophie (TA) und interstitielle Fibrose (IF) sind Hauptmerkmale der chronischen Transplantatnephropathie (TN). Es ist wahrscheinlich, dass TA/IF eine Zunahme von Zellen widerspiegelt, die die Fähigkeit zur Replikation und Regeneration verloren haben und deshalb als seneszent bezeichnet werden. Wir haben die besondere Bedeutung des Seneszenz-Mediators p16^{INK4a} (p16) für die Entstehung der TN aufgezeigt und zeigten, dass p16 durch Ischämie-Reperfusion (IR), akute Abstoßung und Hypertonie induziert wird.

Unsere Hypothese ist, dass fehlende p16-Expression zu einem besseren Langzeitverlauf nach IR führt. Wir untersuchten Nieren von Wildtyp (WT) und p16 Knockout (p16KO) Mäusen am Tag 7 (WT:n=8; p16KO:n=8), 30 (WT:n=9; p16KO:n=9) und 60 (WT:n=9; p16KO:n=9) nach IR. Akute Veränderungen im Sinne einer akuten Tubulusnekrose fanden sich v.a. am Tag 7, ohne Unterschied zwischen WT- und p16KO-Nieren. Chronische Veränderungen (TA/IF) waren erst an den Tagen 30 und 60 nachweisbar und in p16KO-Nieren signifikant geringer ausgeprägt. Die Nierenfunktion am Tag 30 nach IR war signifikant besser in p16KO-Mäusen als in WT-Mäusen.

Unsere Daten zeigen, dass fehlende p16-Expression die Entstehung von TA/IF reduziert und die Nierenfunktion verbessert. Dies ist mit der besseren replikativen und regenerativen Kapazität der Nieren von p16KO-Mäusen zu erklären. Unsere Daten weisen damit auf eine pathogenetische Rolle von Seneszenz-Mechanismen bei der Entstehung von TA/IF bei der TN hin.

Immunsuppression

Induktionstherapie mit ATG: Immunologische Langzeiteffekte 2 Jahre nach Nieren- transplantation

R. Weimer¹, S. Deisz¹, H. Dietrich¹,
C. Süsal², S. Yildiz¹, A. Staak¹, F. Renner¹,
S. Pelz², S. Kamali-Ernst³, W. Ernst⁴,
W. Padberg⁵, G. Opelz²

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg,
Zentrum für Innere Medizin, Gießen; ²Universi-
tät Heidelberg, Institut für Immunologie, Hei-
delberg; ³Nephrologische Praxis, Wetzlar;
⁴Dialysezentrum, Langenselbold; ⁵Universitäts-
klinikum Gießen und Marburg, Zentrum für
Chirurgie, Gießen

Um immunologische Langzeiteffekte 2 Jahre nach ATG-Induktion zu untersuchen, verwendeten wir die sensitivere intrazelluläre Zytokinanalyse anstelle von ELISA-Techniken in einer prospektiv randomisierten Studie an 84 de-novo nierentransplantierten Patienten (ATG, n=44).

Die ATG-Induktionstherapie war mit einer erhöhten Inzidenz schwerer Infektionen (20/44 (46%) vs. 9/40 (23%) Patienten, P=0,03), jedoch nicht von CMV-Erkrankungen assoziiert. ATG ging mit einer persistierenden Downregulation der CD4⁺ T-Zellen einher (P<0,0001). Dies war assoziiert mit signifikant verminderter T-Zell-Proliferation (CD69-Expression, P=0,01) und intrazellulärer CD4-Zell-Zytokinantwort (IL-2, P=0,04 und IL-10, P=0,004). Während die verminderte IL-10-Antwort durch eine erhöhte IL-10R Expression auf CD4-Zellen gegenreguliert wurde (P=0,002), fanden wir keinen Anstieg der IL-2R (CD25) Expression. Die Expression von kostimulatorischen Liganden war nicht beeinträchtigt. Die Monozyten-IL-10-Antwort zeigte sich vermindert (P=0,04), während keine Langzeiteffekte auf IL-4/IL-6-Antwort, CD4-Helferaktivität oder sCD30-Spiegel nachweisbar waren.

Unsere Ergebnisse zeigen immunologische Langzeiteffekte selbst 2 Jahre nach ATG-Induktionstherapie. Die verminderte CD4-Zell-Konzentration, -Proliferation und IL-2-Antwort kann das erhöhte Risiko für schwere Infektionen und Posttransplantationslymphome durch unzureichende T-Zell-Kontrolle erklären. Potentiell Transplantatprotektive Effekte einer verminderten IL-10-Antwort werden durch eine erhöhte IL-

10R-Expression auf CD4-Zellen gegenreguliert.

Einfluss verschiedener Immunsuppressionsregime auf klinisch relevante Immunparameter

S. Deisz¹, H. Dietrich¹, S. Yildiz¹,
A. Staak¹, F. Renner¹, V. Daniel²,
S. Kamali-Ernst³, W. Ernst⁴, W. Padberg⁵,
G. Opelz², R. Weimer¹

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg,
Zentrum für Innere Medizin, Gießen; ²Universi-
tät Heidelberg, Institut für Immunologie, Hei-
delberg; ³Nephrologische Praxis, Wetzlar;
⁴Dialysezentrum, Langenselbold; ⁵Universitäts-
klinikum Gießen und Marburg, Zentrum für
Chirurgie, Gießen

Im Rahmen der Symphony-Studie konnten die besten Transplantationsergebnisse im Tacr/MMF-Arm erzielt werden. Um Effekte unterschiedlicher Immunsuppressionsregime auf klinisch relevante immunologische Parameter zu analysieren, bestimmten wir die intrazelluläre Zytokinantwort, die Expression von Zytokinrezeptoren und kostimulatorischen Liganden in einer randomisiert prospektiven Studie an 84 nierentransplantierten Patienten 2 Jahre nach Transplantation.

Eine Tacr-basierte Immunsuppression ging im Vergleich zu CsA mit einer erhöhten IL-2-Antwort einher (CD4-Zellen, P<0,0001; CD8-Zellen, P=0,007). MMF-behandelte Patienten zeigten eine verminderte CD4-Zell-IL-4 (P=0,01) und IL-10-Antwort (P=0,001) sowie Monozyten-IL-6-Antwort (P=0,03) im Vergleich zu Aza. Die höchste T-Zell-Antwort des B-Zell-Faktors IL-10 wurde unter Tacr/Aza beobachtet (P=0,005, CD4-Zellen; P=0,02, CD8-Zellen) und war mit drei Transplantatverlusten durch akute vaskuläre Rejektion assoziiert. Nur unter Tacr/MMF fand sich eine Downregulation der CD28- (CD4-Zellen, P=0,005) und CD25-Expression (CD8-Zellen, P=0,02).

Unsere Daten zeigen, dass Tacr/MMF die potentesten immunsuppressiven Effekte aufwies mit Downregulation von CD28, der CD25-Expression auf CD8-Zellen und der CD4-Zell-IL-10-Antwort. Zuvor gezeigte Transplantatprotektive Effekte einer

erhöhten CD4-Zell-IL-4 und verminderten IL-10-Antwort konnten unter steroidfreier Behandlung (IL-4) bzw. MMF (IL-10) erreicht werden. Die für chronische Transplantatdysfunktion relevante Monokinantwort (IL-6) wurde nur unter MMF supprimiert.

Effekt der Immunsuppression durch Rapamycin und MMF auf UV-induzierte Hauttumore im Mausmodell: Implikationen für Transplantationspatienten

F. deGruijl¹, G. Koehl², A. Strik¹, H. Rebel¹, J. Bouwes Bavinck¹, A. Gaumann³, E. Geissler²

¹Leiden University Medical Center, Department of Dermatology, Leiden, NL; ²Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Experimentelle Chirurgie, Regensburg; ³Universität Regensburg, Institut für Pathologie, Regensburg

Immunsuppressiva, wie CsA, werden zusammen mit UV-Exposition für hohe Hauttumorinzidenz bei Transplantationspatienten verantwortlich gemacht. Aber Substanzen, wie Rapamycin (Rapa) und Mycophenolat Mofetil (MMF) können zugleich tumorreduzierend wirken. Damit ergibt sich die Möglichkeit, Hauttumore unter Immunsuppression zu bekämpfen.

Um den Langzeiteffekt (200d) von Rapa und MMF auf UV-Karzinogenese zu untersuchen, wurden 4 Gruppen hairless/SKH1-Mäuse (Rapa, MMF, Rapa+MMF, Kontrollgruppe; n=10-12) UV bestrahlt (250 J/m²/d; TL12). Die Medikamente wurden in mäusetypischer immunsuppressiver Dosierung über das Futter verabreicht (Blutspiegelkontrolle). Entstehungszeit, Zahl und Größe der Hauttumoren (v. a. Plattenepithelzellkarzinome und Vorstufen) wurde analysiert.

Auftreten und Zahl kleiner Tumore (<2mm) wurde nicht beeinflusst. Große Tumore (>4mm) traten in den Rapa und Rapa/MMF-Gruppen deutlich später auf (mediane Latenzzeit: Rapa 190d, Rapa/MMF 165d, MMF 140d, Kontrolle 125d). Die durchschnittliche Zahl großer Tumoren war in der Rapa-Gruppe signifikant reduziert (1,5 vs 4,0 in der Kontrollgruppe; 200d); MMF hatte keinen signifikanten Effekt.

Während durch MMF keine Verbesserung erzielt werden konnte, zeigen diese experimentellen Daten, dass die anti-tumor-Wir-

kung von Rapa genutzt werden könnte, um die Entwicklung von UV-induzierten Hauttumoren in Transplantatempfängern zu reduzieren und somit sowohl Lebensqualität als auch Überleben dieser Patienten deutlich zu verbessern.

Einsatz von mTOR-Inhibitoren bei Langzeit-lebertransplantierten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

P. Arrenberg¹, C. Hillert², L. Fischer², M. Sterneck²

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, Hamburg

Die mTor-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus könnten aufgrund fehlender Nephrotoxizität eine Alternative zu den Calcineurininhibitoren (CNI) darstellen. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist die Analyse der Effektivität der mTOR-Inhibitoren in Bezug auf Nierenfunktionsverbesserung und Sicherheit bei Lebertransplantierten. Aufgrund von Niereninsuffizienz wurden 17 Pat. im Median 60 Mo. (Spannweite: 12-110 Mo.) nach Lebertransplantation (LTX) von CNI auf Everolimus (n=5) oder Sirolimus (n=12) umgestellt. Insgesamt besserte sich die GFR (nach MDRD-Formel) nach 6 Mo. oder bei früherem Therapieabbruch signifikant um durchschnittlich 16,0% ± SEM 5,3% von 39,3 ml/min ± SEM 2,9 ml/min auf 46,5 ml/min ± SEM 4,2 ml/min. Bei alleiniger CNI-Toxizität als Ursache der Niereninsuffizienz (n= 8) besserte sich die GFR signifikant um 29,8% ± SEM 6,0% von 40,5 ml/min ± SEM 2,9 ml/min auf 53,3 ml/min ± SEM 5,5 ml/min. Dahingegen kam es bei Niereninsuffizienz multifaktorieller Genese (n= 9) nur zu einer minimalen Verbesserung der GFR um 3,8% ± SEM 5,9%. Rejektionen oder Transplantatversagen wurden nicht beobachtet. Unter Sirolimus kam es bei 3 von 12 Pat. zum Therapieabbruch (25%), unter Everolimus bei 3 von 5 Pat. (60%), davon einmal wegen Pneumonitis. Insgesamt sind mTor-Inhibitoren nach LTX sicher in Bezug auf Verhinderung von Abstoßungsreaktionen und effektiv in Bezug auf Nierenfunktionsverbesserung, insbesondere bei Patienten mit CNI-Toxizität.

MMF-basierte Erhaltungsmmunosuppression nach Lebertransplantation schützt vor terminaler Niereninsuffizienz im Langzeitverlauf

B. Küpper, E. Bärthel, J. Wilberg,
K. Thrum, U. Settmacher, A. Kornberg
FSU Jena, Allgemeine, Viszerale und Gefäß-
chirurgie, Jena

Hintergrund: Ziel dieser prospektiven Studie war es den Einfluss einer MMF-basierten Erhaltungsmmunosuppression auf die Nierenfunktion im Langzeitverlauf bei Patienten mit CNI-assoziiierter Nephropathie nach Lebertransplantation (LTX) zu analysieren.

Patienten und Methoden: 43 Patienten nach LTX mit einer CNI-assoziierten Nephropathie wurden in diese Studie eingeschlossen. Nach Immunaugmentation mittels MMF (Cell Cept[®], Roche) bis zu 2000 mg/Tag erfolgte die schrittweise Reduktion des CNI bis in den Zielbereich. Der initiale (12 Monate post-Konversion) und langfristige (48 Monate post-Konversion) Effekt auf die Nierenfunktion wurde bestimmt. Mittels Cox-Regression wurde der Einfluss multipler klinischer Variablen auf die Entwicklung der Nephropathie analysiert.

Ergebnisse: mol/L; $\mu\text{mol/l}$ versus 10,6 $\mu\text{mol/L}$; HST: 16,0 $\mu\text{mol/L}$ versus 155 μ . Die MMF-Therapie wurde 8-98 Monate post-LTX initiiert. Es kam zu keiner Rejektion. Initial (12 Monate nach Konversion) zeigte sich eine signifikante Reduktion der Nierenretentionswerte (Krea: 197 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$). Bei 74% der Patienten blieb die Nierenfunktion 48 Monate post-Konversion stabil. Nur der Grad der Niereninsuffizienz (Serum-Krea $> 200 \mu\text{mol/L}$) zeigte sich zum Zeitpunkt der Immunkonversion als unabhängiger prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer progressiven Nephropathie ($p = 0,007$).

Schlussfolgerungen: Eine MMF-basierte Erhaltungsmmunosuppression ist bei über 70% der Patienten mit CNI-assoziiierter Nephropathie nach LTX effektiv, um die Nierenfunktion ohne wesentliches immunologisches Risiko langfristig zu verbessern.

2-Jahres-Follow-up-Daten stabiler Nierentransplantatempfänger nach Konversion von Prograf (zweimal tägliche Einnahme) auf Tacrolimus MR zur Einmalgabe

J. van Hooff
Universität Maastricht

Tacrolimus (Prograf) ist eine zweimal täglich (BID) einzunehmende Medikamentenformulierung. Eine Tacrolimus-Depotformulierung (Modified release, MR) wurde entwickelt, um eine Einmalgabe (QD) zu ermöglichen.

Die vorliegende offene, multi-zentrische, Crossover-Studie (4-Perioden Replicate) untersuchte die Tacrolimus-Exposition bei stabilen Nierentransplantatempfängern, die von Prograf auf MR umgestellt wurden; anschließend folgte eine 2-jährige Follow-up-Phase.

Eingeschlossen wurden Patienten (18-65), die ein Nierentransplantat mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss erhielten und stabil auf Prograf eingestellt waren. Die Patienten erhielten Prograf BID an Tag 1-14 und Tag 29-42 und wurden auf die gleiche Gesamttagesdosis von MR QD am Tag 15-28 und Tag 43-56 umgestellt.

60/69 Patienten entsprachen den Kriterien für die PK-Evaluation. Die AUC von Tacrolimus war für Prograf und MR innerhalb der Äquivalenzgrenzen (80%-125%) vergleichbar.

Sowohl bei Einnahme von MR als auch von Prograf war eine gute Korrelation der AUC und C₂₄ zu verzeichnen, und die Talblutspiegel waren vergleichbar.

67/69 Patienten wurden für die anschließende Follow-up-Phase ausgewählt; 59 Patienten blieben in der Studie bis 2 Jahre nach Konversion. Es gab keine akute Abstoßungsperiode, das Patienten- und Transplantatüberleben war 95,4%. Nach einer 1:1 Konversion (mg:mg) stabiler Nierentransplantatempfänger war die Tacrolimus-Exposition unter MR und Prograf vergleichbar. Patienten zeigten einen stabilen Verlauf über 2 Jahre hinweg; MR wurde gut vertragen und das Verträglichkeitsprofil war mit dem von Prograf vergleichbar.

2-Jahres-Follow-up-Daten von Tacrolimus modified release für die Einmalgabe bei *de novo* Lebertransplantat-Empfängern

L. Fischer¹, P. Truneka², B. Gridelli²,
A. Roy², D. D'Amico², A. Valdivieso²,
E. Varo², J. Langrehr², S. Lynch²,
D. Samuel², B.-G. Ericzon², K. Boudjema²,
G. McCaughan², R. Margreiter²,
J. Tchervenko², C. Scudamore²,
C. Magarit², G.-P. Pageaux², J. O'Grady²,
L. Bäckman², M. Meurisse²

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie, Hamburg; ²Modified Release Tacrolimus Liver Study Group, Deutschland

Tacrolimus (Prograf[®]) wird zweimal täglich (BID) verabreicht. Eine neue Tacrolimus-Depotformulierung (Modified release, MR) soll eine Einmalgabe (QD) ermöglichen.

Die vorliegende offene, multizentrische, randomisierte, 6-wöchige Studie verglich die Gabe von MR QD und Prograf BID nach primärer Lebertransplantation. Pat. zwischen 18 und 65 Jahren mit normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin < 175 mol/L) erhielten entweder Prograf BID oder MR QD (initiale Tagesdosis 0.10 - 0.15 mg/kg, Zieltalspiegel 10 - 20 ng/mL). PK-Profile (24-Stunden) wurden nach erster Tacrolimuseinnahme (Tag 1) und zweimal unter Steady-State-Bedingungen (Tag 14, Woche 6) erhoben. 77/129 eingeschlossene Pat. erfüllten die Kriterien für die 6-wöchige PK-Evaluation (45 MR, 32 Prograf). Die mittlere AUC von Tacrolimus am Tag 1 nach Einnahme von MR bzw. Prograf war 145.97 bzw. 263.82 ng.h/mL; die Steady-State-Werte (Tag 14, Woche 6) waren vergleichbar. AUC und C_{min} zeigten unter MR und unter Prograf eine gute Korrelation mit vergleichbaren Talblutspiegeln für beide Formulierungen. 47/67 MR-Pat. wurden für die Follow-up-Phase ausgewählt; 36 Pat. schlossen das 2 Jahres-Follow-up ab (4 Pat. verstarben, 3 Pat. schieden wegen unerwünschter Ereignisse und 4 wegen anderer Gründe aus). Das 2-Jahres-Pat.- und Transplantatüberleben unter MR betrug 90.9%. Es traten 2 akute Abstoßungsepisoden auf.

Eine Tacrolimus-Therapie kann mit der MR-Formulierung nach primärer Lebertransplantation initiiert werden. Über einen Zeitraum von 2 Jahren war die MR-Therapie effektiv und sicher und zeigte ein mit Prograf vergleichbares Verträglichkeitsprofil.

Nierenfunktion nach Nierentransplantation ist gleich gut, unabhängig davon, ob Tacrolimus mit Sirolimus oder Mycophenolatmofetil kombiniert wird

T. Becker

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover

Ziel: Randomisierte, offene vergleichende Multizenterstudie (Phase III) untersucht zwei unterschiedliche Tacrolimus-basierte Regime auf die Nierenfunktion (Kreatinin-clearance nach Cockcroft-Formel).

Methode: Im Full Analysis Set (FAS) erhielten 316 Patienten (Alter 18-60 Jahre) in der Sirolimus-Gruppe (TAC-SRL) 2mg/Tag mit einer 6mg loading dose für 28 Tage, danach 1mg/Tag; 318 Patienten in der Mycophenolatmofetil-Gruppe (TAC-MMF) erhielten 2g/Tag für 14 Tage und 1g/Tag danach. Beide Gruppen hatten eine initiale Tacrolimusdosis 0.2 mg/kg/Tag, die Steroidgabe war identisch und wurde bis zum Monat 3 beendet.

Ergebnisse: Die mittlere 6 Mo-Kreatinin-clearance war bei TAC-SRL besser als bei TAC-MMF (69.7 vs. 65.6 mL/min). Die Gesamtrate akuter Abstoßungen betrug 25.8% (TAC-SRL) vs. 24.4% (TAC-MMF); die BPAR-Rate betrug 15.1% bzw. 12.3%. Das 6-Mo-Patientenüberleben war 99.0% in beiden Gruppen; das Transplantatüberleben war 92.7% (TAC-SRL) und 93.3% (TAC-MMF). Der Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse betrug 15.1% in der TAC-SRL-Gruppe gegen 6.3% in der TAC-MMF-Gruppe.

Schlussfolgerung: Die Nierenfunktion war in beiden Gruppen gleich gut. Die Rate akuter Abstoßungen und Patienten- / Transplantatüberleben waren vergleichbar, in der der TAC-SRL-Gruppe wurde die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse vermehrt abgebrochen.

	TAC-MMF	TAC-SRL	p-Wert Fisher's exact test
Hyperkaliämie	8.9%	4.7%	p=0.041
CMV- Infektion	12.0%	2.8%	p<0.001
Nasopharyngitis	6.0%	2.2%	p=0.017
Leukopenie	8.5%	1.6%	p<0.001
Diarrhoe	18.0%	11.9%	p=0.035
Hypercholesterinämie	5.7%	11.0%	p=0.021
Hyperlipidämie	4.7%	10.7%	p=0.007
periphere Ödeme	3.2%	6.9%	p=0.044

Immunsuppression mit Everolimus bei CNI-assoziiierter Nierenfunktionsstörung – Erfahrungen nach Herztransplantation

L. Baholli, F. Wagner, B. Sill, J. Schirmer, H. Reichenspurner, A. Costard-Jäckle

Universität, Medizin, Hamburg

Ziel der Untersuchung war, bei Ptn nach Herztransplantation (Htx) mit Calcineurin-inhibitor (CNI)-assoziiierter Nierenfunktionsstörung den Effekt einer Umstellung der Immunsuppression auf Everolimus im Hinblick auf Nierenfunktion und Komplikationsprofil zu prüfen. 24 Ptn (Alter 60±11 Jahre) mit einem Serumkreatinin (Crea) >2mg/dl wurden eingeschlossen. Die Zeit nach Htx betrug im Mittel 10 Monate (Medianwert; range 2-185), bei 13 Ptn erfolgte die Umstellung im ersten Jahr post Htx. Die Immunsuppression bestand zuvor aus Cya-MMF-Prednison (P) (n=15) oder FK-MMF-P (n=9). In beiden Gruppen hatte eine Dosisreduktion des CNI zu keiner Besserung der Nierenfunktion < 2,0mg/dl geführt. Bei 14 Ptn erfolgte die Umstellung auf Everolimus CNI-frei, bei 10 Ptn wurde low dose Cya (Spiegel 25-40ng/dl) fortgeführt.

Ergebnisse: Binnen 6 Wochen besserte sich die Nierenfunktion bei allen Ptn. Das Crea sank von 2,7± 0,5 (range 2,1-3,6) auf 1,7±0,4 (range 0,8-2,4) mg/dl (p<.0001) und blieb über einen Follow-up von 13±7 (range 3-25) Monaten (M) stabil: Krea 3 M: 1,6±0,4 mg/dl; 6 M: 1,6±0,3 mg/dl; 9M: 1,7±0,3 mg/dl; 12M: 1,6±0,3mg/dl). Bei einem Ptn entwickelte sich nach 6 M ein angioneurotisches Ödem, 1 Ptn entwickelte eine Rejektionsepisode. Bei den 14 Ptn mit > 1 Jahr Follow-up konnte eine relevante Koronarvaskulopathie ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerung: CNI-assoziierte Nierenfunktionsstörungen können durch Umstellung auf Everolimus erheblich gebessert werden. Auch für ein CNI-freies Therapieregime zeigt sich ein vertretbares Nebenwirkungsprofil.

Alemtuzumab (Campath-1H) induction followed by tacrolimus monotherapy vs. tacrolimus based triple drug immunosuppression in cadaveric renal transplantation – results of a EUROPEAN multicenter trial

J. Klempnauer¹, P. Neuhaus², F. Mühlbacher³, C. Bösmüller⁴, R. Calne⁵, R. Margreiter⁴

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover; ²Universitätsklinikum Charité Berlin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin, Berlin; ³Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Transplantation, Wien; ⁴Universitätsklinik für Chirurgie, Klin. Abteilung für Allgemein- und Transplantationschirurgie, Innsbruck; ⁵University of Cambridge, Cambridge

Alemtuzumab (Campath-1H) has been successfully used for induction after solid organ transplantation.

Prospective randomised trial including four major European centres. Group A recipients of cadaveric renal allografts (n=65) received Campath-1H induction (20mg on days 0 and 1) after 250 mg of methylprednisolone. Tacrolimus was started on day 3 with targeted trough levels of 8-12 ng/ml for the first 6 months and 5-8 ng/ml from month 7-12. Group B patients (n=66) were given Tacrolimus from day 0 on with trough levels as group A, MMF 1-1,5 g orally and steroids according to the centers discretion.

Primary endpoint was the incidence of biopsy proven acute rejection (PBAR) during the first 6 months, secondary endpoints included PBAR, patient and graft survival as well as adverse events during the first year following transplantation. All patients have been followed for at least 12 months. At 12 months in group A 17/64 (26,1%) patients were treated for rejection vs 21/65 (31,8%) in group B. In group A 2 (3,1%) grafts were lost (acute rejection, chronic rejection) vs. 6 (9,1%) (ruptured arterial anastomosis n=2, recurrent glomerulonephritis n=2, recurrent HUS, rejection). One patient died in group B from sepsis. Serum creatinine was 1,6 (0,9-3,0) mg% in group A and 1,6 (0,9-3,2) mg% in group B. No further severe infections, cardiovascular or neurological complications were seen but 1 intraabdominal PTLD in group A. Actual patient and graft survival at 1 year were 100% and 96,9% in group A and 98,5% and 90,9% in group B respectively.

Tacrolimus monotherapy following Campath-1H induction is safe and at least as effective in preventing rejection as Tacrolimus based triple drug immunosuppression and generates excellent results.

Graft Weight/Recipient Body Weight Ratio (GW/RBW Ratio) korreliert mit Tacrolimus-Dosis und Nierenfunktion nach rechter Leber-Lebendspende

J. Wilberg, B. Küpper, K. Thrum,
E. Bärthel, O. Habrecht, U. Settmacher,
A. Kornberg

Universitätsklinikum Jena, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena

Hintergrund: Das Ziel dieser Studie war es den Einfluss klinischer Faktoren auf Tacrolimusspiegel u. -dosis sowie Nierenfunktion nach rechter Leber-Lebendspende (LDLT) unter einer Tac-basierten Immunsuppression zu analysieren.

Patienten und Methoden: Insgesamt wurden 55 Patienten nach Fullsize-LTX (Gruppe 1, n=29) und LDLT (Gruppe 2, n=26) in diese prospektive klin. Studie eingeschlossen. In beiden Gruppen erfolgte eine Tac-basierte Quadruple-Induktions-Immunsuppression. Der initiale Tac-Nüchternzielspiegel (T0) lag bei 12-15 ng/dl. ID gibt die initiale Dauer bis zum Erreichen T0 an, ED beschreibt die täglich notwendige Tac-Erhaltungsdosis. Der Einfluss unterschiedlicher klinischer Parameter auf ID und ED sowie auf die initiale und späte Nierenfunktion wurde mittels Regressionsanalyse bestimmt.

Ergebnisse: Die Nierenfunkt. vor Transplantation war in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der mittleren ID (Gruppe 1: $5,1 \pm 2,8$ Tage; Gruppe 2: $2,9 \pm 1,3$ Tage; $p=0,001$) und ED (Gruppe 1: $10,8 \pm 3,4$ mg/d; Gruppe 2: $6,1 \pm 3,1$ mg/d; $p<0,001$). Die frühe Dosisanpassung konnte in Gruppe 2 in den ersten 3 Wochen nach Tx die beginnende Nephropathie nicht verhindern ($p<0,05$). Die Nephropathierate lag in Gruppe 2 bei 52% und in Gruppe 1 bei 31% zum Zeitpunkt des letzten Follow-up (Mittel 38 Mo post-Tx).

Schlussfolgerung: Die initiale Tac-Dosis sollte nach rechter LDLT signifikant niedriger sein als nach konventioneller Fullsize Transplantation. Die frühe Dosisanpassung entsprechend der GW/RBW Ratio könnte die Rate an CNI-induzierter Nephropathie reduzieren.

Everolimus with reduced Cyclosporine A exposure in comparison to MMF and conventional Cyclosporine A following de novo heart transplantation

H. Lehmkuhl¹, U. Livi², P. Boissonat³,
T. Dengler⁴, F. Sack⁴, M. Rothenburger⁵,
Y. Gazahegen⁶, R. Hetzer¹

¹Deutsches Herzzentrum, Berlin; ²University, Udine/Italy; ³University, Lyon/France; ⁴Universität, Heidelberg; ⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg; ⁶Novartis Pharma AG, Basel/Schweiz

Purpose: This multicenter study investigates prospectively reduced Cyclosporin A (CsA) in combination with concentration controlled Everolimus (EVL) compared to MMF/conventional dose CsA and analyzes renal function and incidence of biopsy proven acute rejection (BPAR).

Methods: 176 recipients of HTx received either EVL (0.75mg BID starting dose) (trough level: 3-8 ng/mL) with CsA (CO) (d1-30: 200-350 ng/mL; d31-60: 150-250 ng/mL; d61-120: 100-200 ng/mL; d121-180: 75-150 ng/mL; >d180: 50-100 ng/mL) and steroids, or MMF (3g/d) with CsA (CO) (d1-60: 200-350 ng/mL; d61-120: 200-300 ng/mL; d121-180: 150-250 ng/mL; >d180: 100-250 ng/mL). The primary endpoint was calculated creatinine clearance (CrCl) by Cockcroft-Gault at 6 months. Secondary objectives are incidence BPAR \geq ISHLT 3A and composite efficacy failure rate (BPAR \geq ISHLT 3A, AR with hemodynamic compromise, graft loss, death, re-transplant, loss to follow-up) at 6 months.

Results: BPAR \geq ISHLT 3A was 19.6% for EVL vs. 27.4% with MMF, and composite efficacy failure was 28.3% in the EVL group vs. 38.1% in the MMF arm at 6 months. Randomization did not balance baseline CrCl: in the EVL group (n=92), CrCl changed from 72 mL/min (baseline) to 65.4 mL/min (6 m), vs. 76.8 mL/min (baseline) to 72.2 mL/min (6 m) in the MMF cohort (n=84). Following an increase in CrCl in the MMF group to 79 mL/min at month 1, CrCl continuously declined to month 6 by the same amount as that observed in the EVL group from baseline.

Conclusion: EVL was non-inferior versus MMF for acute rejection with numerically lower incidences for EVL. Differences in CrCl were attributable to an imbalance of CrCl at baseline and achieved CsA levels. Changes of CrCl were similar between study groups.

CYP 3A5-Polymorphismus 1*/3* beeinflusst den Stoffwechsel von Tacrolimus bei Patienten mit orthotoper Lebertransplantation

A. Christmann, M. Knaak, A. Lautem,
G. Otto

Universität Mainz, Transplantationschirurgie,
Chirurgie von Leber, Pankreas und Gallenwegen,
Mainz

Einleitung: Tacrolimus (FK506) unterliegt im Stoffwechsel dem Cytochrom P450-System. Das Schlüsselenzym für den Abbau von FK 506 ist der Subtyp 3A5. Für dieses Enzym sind Polymorphismen beschrieben, die in den Stoffwechsel von Tacrolimus eingreifen. Der SNP (Single Nucleotide Polymorphism) CYP 3A5 1*/3* sorgt für „schnelle“ und „langsame“ Metabolisierung.

Material und Methoden: Im Zeitraum von 9/97 bis 2/07 wurde von lebertransplantierten Patienten (n = 321) genomische DNA isoliert und die CYP3/5-Genotypisierung mittels Fluorescence Resonance Ener-

gy Transfer (FRET)-DNA-Hybridisierungssonden (LightCycler) analysiert. Der FK-Serumspiegel wurde durch die Abteilung für klinische Chemie unserer Universitätsklinik bestimmt.

Ergebnisse: n=36 Patienten (Alter: 53,3 ± 10,5; 44-69) trugen das 1*/3*-Allel; bei n=294 Patienten (Alter: 52,5 ± 10,6; 16-71) lag der V1*/1*-Genotyp vor, ein Patient besaß den 3*/3*-Genotyp. Das 5-Jahres-Patientenüberleben betrug 81.25% bei 1*/3*-Allelträgern, während es bei Patienten mit 1*/1*-Allelen mit 75,1% niedriger lag (p = 0,44 log rank-test). Alle Patienten wurden auf einen FK-Zielspiegel von 8-10 ng/ml eingestellt. Statistisch waren Patienten mit 1*/1*-Genotyp auf einen Zielspiegel von 8,54 ng/ml eingestellt, während die Patienten mit 1*/3* Genotyp mit 7,26 ng/ml niedriger eingestellt waren (T-Test < 0,01).

Schlussfolgerung: Patienten mit CYP3A5 1*/3*-Genotyp zeigen im Vergleich zum 1*/1*-Genotyp ein deutlich besseres 5-Jahres Transplantatüberleben nach OLT. Dies könnte an gleichmäßigeren Immunsuppressivspiegeln über 24 h liegen.

K. Conrad, E.K.L. Chan, M.J. Fritzler, U. Sack, Y. Shoenfeld, A.S. Wiik (Eds.)

From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies

Report on the 8th Dresden Symposium on Autoantibodies, held in Dresden on September 12-15, 2007

Disease-associated autoantibodies become more and more important for routine diagnostics as well as basic and applied research. As many of these autoantibodies are detectable long time before clinical manifestations, they may be used to predict the development of the appropriate disease. However their potential role in the very early diagnosis or risk assessment of disease development remains to be further studied. The current knowledge, the facts and perspectives regarding the prediction of organ specific and systemic autoimmune diseases are discussed in Chapter 1. For disease prediction and early intervention it is necessary to understand the pathologic processes leading to autoimmune diseases. For instance, components of the innate immune system (e.g. Toll-like receptors) can have a dramatic impact on autoantibody response and disease pathogenesis, either by promoting or by regulating disease (Chapter 2). The different effects of autoantibodies in immune homeostasis and autoimmune manifestations are discussed in Chapters 3 to 6.1 (natural autoantibodies as catalytic or protective immunoglobulins, autoantibodies against protective molecules, macromolecular complexes, receptor structures and ion channels). Reviews and news regarding autoantibodies in organ specific (Chapter 6) and systemic autoimmune diseases (Chapter 7) follow. The main focus of Chapter 7 is the pathologic, diagnostic and prognostic relevance of autoantibodies against citrullinated proteins or peptides. Chapter 9 deals with methodical aspects and diagnostic strategies starting with general comments on early diagnosis of autoimmune rheumatic diseases. Technologies for the identification of novel autoantibodies as well as for the determination of autoantibodies and autoantibody profiles were presented. Improvement of autoantibody analyses by autoantigen designing and technological innovations were discussed. Optimized, standardized and cost-effective multiparametric assays are the prerequisite for a probable future use of autoantibodies for the more accurate prediction of diseases.

2007, 420 Seiten, ISBN 978-3-89967-397-5, Preis: 30,- Euro



PABST PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich, Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550
pabst@pabst-publishers.de, www.pabst-publishers.de, www.pabst-science-publishers.com

Leber

Verlust der Viruslast verbessert das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation wegen chronischer Hepatitis C

A. Kornberg, B. Küpper, K. Thrum,
E. Bärthel, J. Wilberg, U. Settmacher
FSU Jena, Allgemeine, Viszerale und Gefäßchirurgie, Jena

Hintergrund: Das Ziel dieser Studie war es den Einfluss einer aggressiven antiviralen Therapie beim HCV-Rezidiv auf das Langzeitüberleben zu analysieren.

Patienten und Methoden: Insgesamt 26 Patienten wurden nach LTX wegen HCV-Infektion in diese Studie eingeschlossen. Im Falle eines morphologisch verifizierten HCV-Rezidivs erfolgte eine mind. 12-monatige antivirale Kombinationstherapie mittels Interferon und Ribavirin. Leberfunktion (ASAT, ALAT, Bili) und serologische Viruslast (HCV-RNA) wurden kontinuierlich bestimmt. Mind. 1x/Jahr erfolgte eine Transplantatbiopsie zur Bestimmung von Inflammation und Fibrosegrad. Der Einfluss verschiedener klinischer und virologischer (Viruslast, CMV-Infektion) Faktoren auf das Langzeitüberleben wurde mittels Cox-Regressionsanalyse bestimmt.

Ergebnisse: Das Follow-up nach LTX beträgt aktuell 6-132 Monate (Median: 84 Mo). Die HCV-Rezidivrate beträgt 92%, das 5-Jahresüberleben liegt bei 84%. Die antivirale Therapie führte bei 14/24 Patienten (58%) nach 12 Monaten zu serologischer Virusfreiheit. Die 12-Monatsbiopsie zeigte eine signifikante Reduktion des Inflamationsgrades (6,2 $P=0,002$), während der Fibrosegrad weitgehend stabil blieb (1,7 versus 1,8). In der multivariaten Analyse demonstrierte einzig das Erreichen serologischer Virusfreiheit einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben ($P=0,02$).

Schlussfolgerung: Unsere Studie demonstriert einen klaren Effekt der serologischen Virusfreiheit nach LTX wegen HCV-Infektion. Deshalb scheint eine aggressive antivirale Therapie beim HCV-Rezidiv nach LTX gerechtfertigt.

Rationale für eine Lebertransplantation bei fortgeschrittenem Budd-Chiari-Syndrom: Langzeitverlauf bei 42 Patienten

F. Ulrich, J. Pratschke, U.P. Neumann,
J.M. Langrehr, S. Jonas, P. Neuhaus
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Virchow-Klinikum, Berlin

Fortgeschrittene Formen des Budd-Chiari-Syndroms (BCS) können durch eine Lebertransplantation erfolgreich behandelt werden. Unsere Studie vergleicht Ergebnisse und spezifische Komplikationen mit denen anderer Indikationsgruppen.

Zwischen 1988 und 2006 wurden an der Klinik 2007 orthotope Lebertransplantationen (OLT) durchgeführt. Der Anteil mit BCS-Indikation betrug 2,1% ($n=42$, w/74%, m/26%; 14x akute, 28x chronische Form). Das mittlere Patientenalter betrug 38 (14-66) Jahre, der Beobachtungszeitraum 78,4 (1-195) Monate. In 25 Fällen wurden präoperativ hämatologische Erkrankungen (MPS, Factor V Leiden, APS) diagnostiziert.

Das 5-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben der BCS-Gruppe betrug 89,4 und 78,1% versus 80,7 und 72,1% anderer OLT-Indikationen. Hinsichtlich des präoperativen Verschlusstyps stand der Lebervenenverschluss mit 92,9% an erster Stelle (Pfortader 23,8%; V.cava 16,7%). In 3 Patienten (7,1%) mit initialer Nichtfunktion bzw. rezidivierender Thrombose wurde eine ReTx durchgeführt. Die Anzahl zusätzlicher chirurgischer Eingriffe war in der BCS-Gruppe geringer, die Inzidenz postoperativer Thrombosen jedoch signifikant höher (Pfortader: 4,8 vs. 0,8%; Lebervene: 2,4 vs. 0,2% der Fälle).

Das fortgeschrittene BCS mit akutem Leberversagen sowie chronisch progressive Formen können mit einer OLT erfolgreich behandelt werden. Trotz vermehrter vaskulärer Komplikationen sind Patienten- und Transplantatüberleben vergleichbar oder besser im Vergleich zu anderen Indikationen.

Transarterielle Chemoembolisation als Bridging zur Lebertransplantation – histopathologische Evaluation der Tumornekrose

A. Schaudt¹, C. Moench¹, S. Zangos², S. Kriener³, T. Vogl², W.O. Bechstein¹

¹Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Allgemein- und Gefäßchirurgie, Frankfurt am Main; ²Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Frankfurt am Main; ³Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Senckenbergisches Institut für Pathologie, Frankfurt am Main

Einleitung: Die orthotope Lebertransplantation stellt eine der wenigen kurativen Therapieformen des hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar. Bei diesen Patienten scheint eine Kontrolle der Erkrankung durch lokale Verfahren im Intervall bis zur LTX zu erreichen zu sein. Als das erfolgreichste Verfahren gilt die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Die Effektivität ist jedoch umstritten. Es ist bislang nicht geklärt, ob die TACE mit folgender LTX einerseits ein Rezidiv verhindern, die Wartezeit verlängern oder das Überleben verbessern kann.

Ergebnisse: In unserem Zentrum wurden im Zeitraum zwischen 01/1995 und 05/2007 n=39 Patienten mit HCC im Alter zwischen 22 und 69 Jahren transplantiert. Hiervon erhielten n=23 Patienten eine Vorbehandlung in Form einer alleinigen TACE oder kombiniert mit PEI [n=1] bzw. LITT [n=1]. Die mittlere Wartezeit betrug 215 Tage im Gesamtkollektiv, bei Patienten ohne Vorbehandlung 205 Tage, bei Patienten mit Vorbehandlung 235 Tage. Alle Patienten mit Vorbehandlung lagen innerhalb der San Francisco-Kriterien. Bei den vorbehandelten Patienten wurde das Ausmaß der Tumornekrose prozentual bestimmt und graduiert (vollständige Nekrose, gemischte Nekrose, keine Nekrose). 21% zeigten eine vollständige Nekrose, 54% eine gemischte Nekrose und 25% zeigten keine Nekrose. Bei einem Patienten entwickelte sich nach der OLT ein HCC-Rezidiv (gemischte Nekrose).

Schlussfolgerung: Eine vollständige Tumornekrose vor OLT ist durch TACE in 20% erreichbar. Inwiefern dies Einfluss auf den postoperativen Verlauf hat, ist aufgrund der Heterogenität der Daten derzeit nicht zu beantworten.

Transfer of adoptive immunity to hepatitis B virus by liver transplantation*

M. Lindemann¹, A. Schumann^{1,2}, M. Fiedler², C. Valentin-Gamazo³, D. Knop⁴, C.E. Broelsch³, M. Roggendorf², H. Grosse-Wilde¹

¹Universitätsklinikum Essen, Institut für Immunologie, Essen; ²Universitätsklinikum Essen, Institut für Virologie, Essen; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen; ⁴Universitätsklinikum Essen, Institut für Transfusionsmedizin, Essen

Liver transplantation often is the ultimate option of therapy for chronically hepatitis B virus (HBV) infected patients. Despite antiviral therapy reinfection is still a problem. Adoptive transfer of HBV immunity with the liver after vaccination of living liver donors could be a new approach to prevent reinfection in the recipients. The period to achieve HBV immunity in donors is usually short (1-2 months). We vaccinated living liver donors in a short time immunization protocol (4 injections in two weeks intervals) using Hepimmune (Berna Biotech), a recombinant vaccine that contains the PreS1, PreS2, and S proteins of HBV. Humoral (anti-HBs titer) and cellular (proliferation assay) immune responses were examined prior to each immunization, pre and post transplantation. So far 14 patients received a liver from an immunized living donor. In 4 recipients adoptive immune transfer was observed. One HBV naive recipient developed humoral and cellular immune responses post transplantation (anti-HBs of 1800 IU/l and stimulation index of 4.9). Two further naive recipients showed cellular immune responses (stimulation indices of 2.7 and 7.1) and in one chronically HBV infected recipient specific immune responses were measurable at day 5 (anti-HBs of 120 IU/l) and vigorously increased thereafter (anti-HBs of 58000 IU/l and stimulation index of 3.1). This finding most likely reflects the boosting of HBV specific immunity by HBs antigen persisting in the host. Taken together, we were able to show that HBV specific humoral and cellular immunity can be transferred to recipients with the liver graft. Thereby, reinfection in chronically HBV infected recipients could be prevented.

*This study was partially supported by the DFG (KFO 117).

Tumorbiologie-assoziierte Parameter und nicht Tumor-Größe/Anzahl allein bestimmen die Langzeitprognose nach Lebertransplantation beim HCC

A. Kornberg, B. Küpper, E. Bärthel, J. Wilberg, K. Thrum, U. Settmacher

FSU Jena, Allgemeine, Viszerale und Gefäßchirurgie, Jena

Hintergrund: Ziel dieser Studie war es den Einfluss tumorbiologischer Parameter im Vergleich zu den Milankriterien auf das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation beim HCC zu analysieren.

Patienten und Methoden: 50 Patienten nach LTX wegen eines HCC wurden in die Studie eingeschlossen. Der Explantations-Histologie entsprechend wurden alle Patienten in Milan+ (innerhalb der Milan-Kriterien) und Milan- (außerhalb der Milan-Kriterien) klassifiziert. Der Einfluss von klinischen, tumorbiologischen (AFP, Tu-Grading, mikrovaskuläre Tu-Invasion, TA-CE, PET) sowie Milan-Variablen (Tu-Größe, Anzahl Tu-Knoten) auf die Rezidivrate sowie das Langzeitüberleben wurde mittels Kaplan-Meier und Cox-Regression bestimmt.

Ergebnisse: Das rezidivfreie 3-, 5- und 7-Jahresüberleben liegt bei 84%, 78% und 78%. Die Rezidivrate lag bei 24%. Der hohe präoperative AFP-Spiegel, die Tu-Differenzierung, die mikrovaskuläre Tu-Invasion und das positive präoperative PET ($p < 0,05$) einerseits (Tumorbiologie) sowie das höhergradige Tu-Stadium und die Milan-Einteilung ($p < 0,05$) andererseits bestimmten das Auftreten eines Rezidivs. Das Langzeitüberleben wurde einzig durch tumorbiologische Variablen beeinflusst.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten implizieren, dass tumorbiologische Parameter das pragmatische Langzeitüberleben vorhersagen. Für diesen „Shift“ der Prognosefaktoren (Milan-Tumorbiologie) könnte eine aggressive Therapie des HCC-Rezidivs eine entscheidende Rolle spielen.

Effect of Iloprost on early graft viability after liver transplantation – first results of a prospective randomized placebo controlled clinical trial

E. Bärthel¹, F. Rauchfuß¹, O. Habrecht¹, G. Marx², S. Klinzing², A. Kornberg¹, U. Settmacher¹

¹Universitätsklinikum, Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Jena; ²Universitätsklinikum, Anästhesie und Intensivmedizin, Jena

Background: The aim of this ongoing prospective randomized placebo controlled clinical trial was to analyze the impact of a systemically administered prostacyclin analogue on allograft viability after liver transplantation (LT).

Patients and methods: A total of 28 patients were included so far. Patients of the treatment group (n=14) received Iloprost (Ilomedin®, Schering GmbH, Berlin; 1ng/kgKG/min), systemically administered for 7 days post-LT, in contrast to the control population (n=14). Peak levels of transaminases, factor V, quick's value, bile production, the ICG-PDR and the arterial resistive index (RI) were determined continuously. Patient and graft survival were defined as primary endpoints. A p-value below 0,05 was considered to be significant.

Results: In the treatment group we noticed a significantly better improvement of allograft synthetical capabilities on POD 1 (factor V: Iloprost: $58,6\% \pm 23,8$ control: $34,7\% \pm 15,6$; $p=0,008$) and POD 3 (quick's value: $81,4\% \pm 16,97$ vs. $61,4\% \pm 19,6$; $p=0,011$). In addition, bile production was significantly higher under Iloprost, also the arterial RI decreased in the treatment population.

The 30-day-patient-survival was 100% in the treatment group and 93% in the controls. There were four cases of early graft dysfunction (28,6%) in the control group with need of retransplantation in three cases, and none under Iloprost. There were no adverse effects by Iloprost.

Conclusion: Our first results of an ongoing study suggest Iloprost to be beneficial in early posttransplant liver function. If the rate of primary allograft dysfunction will be significantly reduced has to be analyzed with a higher number of patients included in the future.

Results of Resection and Transplantation for HCC in Cirrhosis and non-Cirrhosis

F. Rayya, M. Bartels¹, J. Hauss¹, J. Fangmann¹

¹Universität Leipzig, Klinik für Visceral- und Transplantationschirurgie, Leipzig

Background: Hepatocellular carcinoma is one of the most common cancer worldwide. Both resection and transplantation are surgical treatment options depending on the size of tumours and the presence of cirrhosis. Liver cirrhosis is the main reason for the high early postoperative mortality after resection. Even in the Child A stage, extensive resections are not recommended.

Objectives: This study presents the results of the surgical treatment (LR or LT) for HCC in cirrhotic and non cirrhotic livers.

Patients and methods: We analysed the data of 76 patients who underwent LR or LT for HCC from January 2001 to December 2006.

Results: In non cirrhotic livers the following resections were performed: 30 right and extended right hemihepatectomies (54,5%), 11 left hemihepatectomies (20%) and 14 mono- or bisegmentectomies (25,5%). In cirrhotic livers were performed in Child A stage 1 right hemihepatectomy, 1 extended right hemihepatectomy, 1 extended left hemihepatectomy and 4 mono- or bisegmentectomies and in Child B stage 3 mono- or bisegmentectomies. In 11 patients who underwent transplantation there were 2 patients with tumors exceeding the Milan criteria and 5 patients of them (5/11) were treated with TACE before the transplantation.

Conclusion: Liver resection for HCC in cirrhosis should be performed with caution (no long-term survival in our data). Our study confirms that transplantation shows good long-term survival in early HCC stages. However, this may also be true for stages above the Milan criteria. For HCC in non-cirrhotic livers resection remains the treatment of choice, justifying an extensive surgical approach. This achieves favourable long-term survival as demonstrated in the study presented.

Wichtigkeit des APACHE II und III Score als Kurz- und Langzeit-Prognosefaktor bei orthotoper Lebertransplantation nach akutem Leberversagen

P. Fikatas¹, R. Pfitzmann², U. Neumann¹, A. Pascher¹, F. Ulrich¹, G. Puhl¹, P. Neuhaus¹, J. Pratschke¹

¹Charite Virchow Klinikum, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie, Berlin; ²Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Allgemein- und Visceral- und Gefäßchirurgie, Berlin

Die orthotope Lebertransplantation ist derzeit die Therapie der Wahl beim akuten Leberversagen (ALV) mit einer 5-Jahres-Überlebensquote von 85%. Ziel dieser Studie ist die Bestimmung der Wichtigkeit des APACHE II und III Scores als Prognosefaktor nach orthotoper Lebertransplantation (OLT).

Material und Methode: Retrospektiv wurden die prä- und postoperativen Daten von 73 Patienten analysiert, die sich im Zeitraum von 1988 bis 2002 einer OLT nach ALV unterzogen. Die Studienpopulation beinhaltete 19 Männer und 54 Frauen mit einem Durchschnittsalter am Transplantationstag von 34±13 Jahren. Es wurde das Kurz- (30 Tage) und Langzeitüberleben (5 Jahre) untersucht. Die Patienten wurden jeweils in 2 Gruppen unterteilt: die Gruppe der Überlebenden (Überlebenszeitraum >30 Tage bzw. >5 Jahre) und die Gruppe der Verstorbenen (Überlebenszeitraum <30 Tage bzw. <5 Jahre). Es wurde der APACHE II und III Score vor der Transplantation ermittelt und mit der postoperativen Mortalität korreliert.

Ergebnis: Die 30-Tage- und 5-Jahres-Mortalität betrug jeweils 4,1% und 15%. In der 30-Tage-Überlebensgruppe lag der durchschnittliche APACHE II/III Score bei 12/61 in der Gruppe der Überlebenden und 15/85 in der Gruppe der Verstorbenen. In der 5-Jahres-Überlebensgruppe betrug der durchschnittliche APACHE II/III Score 12/60 in der Gruppe der Überlebenden und 13/72 in der Gruppe der Verstorbenen.

Schlussfolgerung: Unsere Daten zeigen, dass sich der APACHE Score zur prognostischen Einschätzung beim ALV eignet. Die Wertigkeit des APACHE Scores im Vergleich zum MELD Score sollte evaluiert werden.

The SILVER-Study: Protocol, Current Status and Outlook

A.A. Schnitzbauer, C. Zülke, I. Mutzbauer, H.J. Schlitt, E.K. Geissler

Klinikum der Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg

Objective: To evaluate the anti-tumor effect of sirolimus-based immunosuppression in patients following liver transplantation (LT) for hepatocellular carcinoma (HCC), with regard to 5 year HCC recurrence-free survival.

Protocol: This is an open-labeled, randomized, trial comparing sirolimus-containing vs mTOR-inhibitor-free immunosuppression in patients (482) undergoing LT for HCC. Patients with HCC are randomized into 2 groups after LT: Group A - maintained on center-specific mTOR-inhibitor-free immunosuppression, and Group B - maintained on center-specific mTOR-inhibitor-free immunosuppression for the first 4-6 wks, at which time sirolimus is introduced alone, or in combination with non-mTOR-based immunosuppression.

Current Status: At present, 130 patients are enrolled from 30 centers in Austria, Australia, Belgium, Canada, Finland, Germany, Italy, Norway, Spain, Sweden and the UK. The sites in Canada, and the UK have just started to recruit patients. Contract issues in France and the Netherlands have slowed the initiation process, but sites within these countries are nearly ready to start. Current recruitment averages 18 patients/month, since the beginning of 2007. In this early phase, Austrian and German centers have led the way with 70% of patient recruitment; however, contributions from the other countries are increasing weekly in this expanding global effort.

Conclusion and Outlook: This investigator-originated trial has been successfully initiated through the devoted engagement of participating sites and investigators. Its future success depends on a harmonized and communicative study group, which is highly motivated to determine if mTOR use in LT patients with HCC can reduce tumor recurrence.

Leber-Lebendspende beim primären Lebermalignom – exzellentes mittelfristiges Outcome unter Verwendung neoadjuvanter und adjuvanter Therapie

A. Kornberg, B. Küpper, E. Bärthel, J. Wilberg, K. Thrum, O. Habrecht, U. Settmacher

FSU Jena, Allgemeine, Viszerale und Gefäßchirurgie, Jena

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

Patienten und Methoden: Zwischen 1999 und 2002 sowie 2004 und 2007 wurden insgesamt 28 adulte Leber-Lebendspenden unter Verwendung des rechten Leberlappens (Segmente V-VIII) durchgeführt. Dabei handelte es sich in 19 Fällen um ein Malignom (HCC n=10, n=4 außerhalb Milan; CC intrahepatisch oder Klatskin n=8; kolorektale Metastase n=1), in 9 Fällen um eine fortgeschrittene Zirrhose. Als neoadjuvante Vorbehandlung erfolgte beim Malignom TACE, wenn möglich, sowie adjuvant wurden alle Tu-Patienten auf eine Sirolimus-basierte Immunsuppression konvertiert. Das Langzeitüberleben wurde mittels Kaplan Meier analysiert.

Ergebnisse: Es kam zu keinen wesentlichen Spenderkomplikationen (entsprechend Clavien-Klassifikation). Das mittlere Follow-up nach LDLT aller Patienten beträgt aktuell 35,3 Mo (1-88 Mo). Die mittlere GW/BW-Ratio lag bei 1,0 % (0,64-1,6%), die mittlere GW/SLV-Ratio bei 49% (30-78%). Die Tumorrezidivrate beträgt aktuell 5,2% (n=1) und betraf einen Patienten mit einem HCC. Das berechnete 3- und 5-Jahresüberleben liegt bei 77% in der Tumorgruppe und bei 62% in der Zirrhosegruppe.

Schlussfolgerung: Speziell bei Patienten mit einem nichtresektablen Lebermalignom und stabiler Leberfunktion kann die Leber-Lebendspende in Kombination mit adjuvanten und neoadjuvanten Methoden eine exzellente mittelfristige Prognose anbieten. Es zeigt sich eine Tendenz zur Erweiterung der Indikationskriterien in diesem speziellen Bereich.

Follow-up von Patienten nach Domino-Lebertransplantation (DLT)

A.-P. Barreiros¹, R. Walz¹, C. Geber²,
F. Birklein³, C. Theis³, C. Weiss³, F. Post³,
K.-F. Kreitner⁴, M. Heise⁵,
M. Schuchmann¹, P. Galle¹, G. Otto⁵

¹Johannes Gutenberg-Universität Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz; ²Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz; ³Johannes Gutenberg-Universität Mainz, II. Medizinische Klinik, Mainz; ⁴Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik für Radiologie, Mainz; ⁵Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik für Transplantationschirurgie, Mainz

Einleitung: Es wurden einzelne Fälle beschrieben, die nach DLT eines Organs von Spendern mit familiärer Amyloidose Symptome und klinische Manifestationen einer Amyloidose zeigten. Aus diesem Grund etablierten wir ein spezielles Nachsorgeprogramm für diese Patienten.

Patienten und Methoden: 17 Patienten wurden seit September 1998 einer DLT in unserem Transplantationszentrum unterzogen. Die längste Nachbeobachtungszeit beträgt 9 Jahre (Median 31 Monate, Range 6-107 Monate). Das Nachsorgeprogramm beginnt 3 Monate nach Transplantation. Dieses Programm beinhaltet neben der körperlichen Untersuchung auch laborchemische, kardiologische, rektoskopische und neurologische Untersuchungen, die nach 3 Jahren, 5 Jahren und anschließend jährlich bei jedem Patienten wiederholt werden.

Ergebnisse: 6 der 17 transplantierten Patienten starben nach median 20 Monaten (Range 6-39 Monate). Die Todesursachen waren HCC-Rezidiv (4), Reinfektion einer Hepatitis C mit fulminantem Verlauf (1) und Herz-Kreislauf-Versagen (1). Bisher ist bei keinem der Überlebenden ein Hinweis für eine Amyloidose festzustellen und eine solche auch nicht als Todesursache der verstorbenen Patienten anzusehen. 5 Jahre nach DLT entwickelte ein Patient sensorisch-neurologische Symptome, z.B. im Rahmen der CNI-Therapie.

Schlussfolgerung: Unsere Untersuchungen zeigen, dass es bei den untersuchten Patienten keinen Anhalt für die Manifestation einer Amyloidose nach DLT gibt, auch wenn die Nachbeobachtungszeit dieser Patienten beschränkt ist. In Anbetracht des Organmangels ist somit der Einsatz von Domino-Organen für ältere Patienten gerechtfertigt.

Small for size liver and small for size syndrome – the importance of the surgical technique

U. Dahmen¹, N. Madrahimov¹,
F. Madrahimova¹, Y. Ji¹, O. Dirsch²

¹Universitätsspital Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen;
²Institut für Pathologie der Universität zu Köln, Köln

Introduction: Living related liver transplantation in adults leads to a small for size remnant liver in the donor and a small for size graft in the recipient. The incidence of the small-for-size syndrome (SFSS) is inversely correlated to the size of the remnant liver or the partial graft. The relevance of factors besides the absolute liver mass is discussed controversially.

Methods: 90% liver resections in rats were performed using three surgical techniques, two mass ligation techniques and a vessel oriented technique. Diagnosis of SFSS was based on the combination of biochemical and morphological criteria on the first postoperative day and was related with the outcome on the seventh postoperative day and the regenerative capacity of the liver.

Results: Only the use of the mass ligation techniques was associated with a low 1 week survival rate (<40%), more pronounced histomorphological signs of liver damage at 24h postoperatively and a delayed onset of hepatocyte proliferation. Histologic analysis revealed an extended stump necrosis in the paracaval liver and signs of sinusoidal damage in the remaining caudate lobes as morphological correlates of a putative outflow obstruction as the possible underlying reason.

Transplantation voll-rechter Leberlappen von Lebend- und post-mortem Spender – beeinflusst die Wahl der Spende das Patienten-Outcome?

J. Walter¹, C. Wilms¹, C. Lenk², J.-S. Kim², L. Müller¹, F. Fändrich¹, X. Rogiers³, D.C. Bröring¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine und Thoraxchirurgie, Kiel; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Viszerale Transplantation, Hamburg; ³Universitätsklinikum Ghent, Klinik für Chirurgie, Ghent

Die Transplantation rechter Leberlappen in der adulten Leberlebendspende (LDLT) hat sich zu einer anerkannten und erfolgreichen Technik etabliert. Dagegen wird die Voll-Splitlebertransplantation (SLT) für zwei erwachsene Empfänger kontrovers diskutiert und mit höheren Komplikations- und geringeren Überlebensraten assoziiert. Diese Studie vergleicht Transplantatfunktion und Empfänger-Outcome der anatomisch identischen Leberlappen verschiedener Spendermodalitäten.

Von 01/1999 bis 06/2006 wurden an unserem Zentrum 16 voll-rechte SLT und 41 LDLT rechter Leberlappen durchgeführt. Transplantatfunktion, Morbidität und Überlebensraten wurden komparativ analysiert.

Medianer Beobachtungszeitraum war 44,3 Monate in der SLT- und 29 Monate in der LDLT-Gruppe. Das aktuelle 5-Jahres-Patientenüberleben betrug 81,3% nach SLT und 82,9% nach LDLT, das aktuelle 5-Jahres-Transplantatüberleben war 68,8% und 80,4% nach SLT und LDLT. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der chirurgischen Komplikationen. Medianer Transplantat-/Empfänger-Gewichts-Quotient in der SLT-Gruppe war signifikant höher. Die Transplantatfunktion zeigte sich vergleichbar bei höheren Transaminasen- und g-Glutamyltransferase-Werten nach SLT.

Die Ergebnisse nach SLT und LDLT von anatomisch identischen rechten Leberlappen zeigten sich vergleichbar. Die Unterschiede in der SLT-Gruppe unterstreichen den Wert einer sorgfältigen Spender- und Empfänger-Auswahl. Unter Respektierung der Transplantat-Qualitätsunterschiede stellen beide Modalitäten sichere und erfolgreiche Transplantationsvarianten dar.

Biologic significance and recovery of focal outflow obstruction: The middle hepatic vein problem

O. Dirsch¹, N. Chaudri², N. Madrahimov², M. Deng², U. Dahmen²

¹Universität Köln, Institut für Pathologie, Köln;

²Universitätsklinikum Essen, AG Experimentelle Chirurgie, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen

Introduction: The anatomy of the liver with two branches of the portal vein and three hepatic veins causes the “problem of the middle hepatic vein”, when performing extended liver resection as in living-donor-liver-transplantation (LDLT).

Methods: Ligation of the right-median-hepatic vein (RMHV) in addition to 50% hepatectomy was performed in rats. Microcirculation was visualized by OPS after PH and before sacrifice (Day 1, 2, 7). Histologic evaluation included the immunohistochemical detection of BrdU (proliferation), laminin and van-Willebrand-factor (vWF) (vascularization of sinusoids).

Results: Immediately after ligation of the RMHV congestion was visible and no sinusoidal blood flow was detected. By Day 1 confluent centrilobular necrosis developed. However sinusoidal perfusion recovered by this time. Dilated sinusoidal-canals showing signs of vascularization could be demonstrated between the outflow-obstructed and the normal-zone from this time point onwards. Proliferative activity in the outflow-obstructed zone was markedly reduced. By Day 7 liver parenchyma looked macroscopically normal and signs of outflow-obstruction were not detected histologically. Instead, single remodelled sinusoidal-canals persisted.

Discussion: Focal outflow obstruction leads to transient confluent centrilobular necrosis resulting in a reduction of the functional liver mass. Subtracting the volume of the territories at risk from the total liver volume during radiologic risk analysis prior to LDLT seems to be a prudent decision. Microcirculation in the outflow obstructed liver territory started to recover within one day. The formation of sinusoidal-canals is the basis of the reconstruction of the venous outflow.

Niere

Kidney's nightshift, kidney's nightmare? Comparison of daylight and nighttime kidney transplantation – impact on complications and graft survival

G. Fechner¹, C. von Pezold¹, S. Hauser¹,
T. Gerhardt², H.-U. Klehr², S.C. Müller¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Urologie, Bonn; ²Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik, Bonn

Objective: Organ distribution structures and internal hospital procedures often delay kidney transplantation. Consequently, the surgeon starts a challenging operation less concentrated in the evening or even at night. Surgical complications often demand reoperation and may affect graft survival. Aim of our study was to evaluate the impact of the operation's point of time on complications and graft survival.

Patients and methods: Between 1994 and 2004 260 patients underwent kidney transplantation. 166/260 (64%) operations were started between 8h and 20h ("day-kidney"), 94/260 (36%) between 20h and 8h ("night-kidney"). Mean follow-up was 43 months (0-121).

Results: Overall graft failure rate was 8.1% 12 months and 12.7% 60 months postoperatively. 33/260 (12.7%) patients underwent reoperation within 30 days postoperatively (stenosis or leakage of ureterovesical junction: n = 8, vascular anastomotic complications: n = 10, thrombectomy for graft vein thrombosis: n = 1, evacuation of hematoma: n = 10, nephrectomy for graft ischemia: n = 4). Reoperation enhances graft failure risk ($p < 0.05$, Cox proportional hazard) compared to patients without reoperation. Relative incidence of reoperation for vascular ("night-kidney": 14/93 (15%), "day-kidney": 11/166 (6.6%)) and ureteral complications ("night-kidney": 5/93 (5.4%), "day-kidney": 3/166 (1.8%)) differed significantly between both groups.

Conclusion: Night working surgeons enhance the risk for complications or graft failure. Delaying kidney transplantation of a "night-kidney" to daylight is worth while, even risking prolonged cold ischemia.

Ezetimib reduziert den Verlust der Nierenfunktion nach Nierentransplantation

T.R. Türk¹, E. Voropaeva¹, M. Kohnle¹,
J. Nürnberger¹, T. Philipp¹, A. Kribben¹,
U. Heemann², O. Witzke¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Essen; ²Klinikum rechts der Isar der TU München, Klinik für Nephrologie, München

Ezetimib hat in wenigen ersten Studien seine Effektivität in der Therapie der Hypercholesterinämie bei Nierentransplantierten gezeigt. Dies ist die erste Studie, die den Einfluss von Ezetimib auf die Nierenfunktion nach Nierentransplantation untersucht. 56 Patienten mit Statin-resistenter Hypercholesterinämie nach Nierentransplantation wurden mit Ezetimib 10 mg/d zusätzlich zu ihrer unveränderten Statindosis für 12 Monate behandelt und nachverfolgt. Eine Gruppe von 28 Patienten, die ihre Statintherapie unverändert beibehielten, diente als Kontrollgruppe.

Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin konnte in der mit Ezetimib behandelten Gruppe signifikant gesenkt werden. In der Kontrollgruppe blieben sie jedoch unverändert (delta Gesamtcholesterin: -24 ± 49 mg/dl vs. 19 ± 49 mg/dl, $p < 0,01$, delta LDL-Cholesterin: -30 ± 39 mg/dl vs. -3 ± 31 mg/dl, $p < 0,01$). Die mittlere Kreatinin-clearance war stabil bei den Ezetimib behandelten Patienten; in der Kontrollgruppe jedoch verringerte sich die Kreatinin-clearance signifikant (delta Cockcroft-Gault: $0,9 \pm 7,3$ ml/min vs. $-4,8 \pm 12,8$ ml/min, $p = 0,025$; delta MDRD: $-0,4 \pm 6,2$ ml/min/1,73m² vs. $4,7 \pm 8,8$ ml/min/1,73m², $p = 0,033$).

Die Daten unserer prospektiven Fallkontrollstudie zeigen, dass Ezetimib den Verlust von Nierenfunktion nach Nierentransplantation zu verbessern scheint. Ob dies nur über den Effekt der Cholesterinsenkung alleine oder zusätzlich über andere, direkte oder indirekte Effekte des Ezetimibs geschieht, muss allerdings noch in weiteren experimentellen und klinischen Studien untersucht werden.

Internationale Umfrage zur laparoskopischen Donornephrektomie – ET-Länder und Europa

A. Hamza¹, K. Weigand¹, A. Jurczok²,
H. Loertzer², P. Fornara²

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Nierentransplantationszentrum, Halle/Saale;

²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Klinik für Urologie, Halle/Saale

Einleitung: Die starke Entwicklung der laparoskopischen Operationsmethoden in den letzten Jahren als minimal-invasive Operationsmethode führte zur Anwendung der Laparoskopie in der Transplantation, insbesondere bei der Nierenlebenspende. Mittlerweile werden verschiedene Laparoskopiemethoden bei der Nierenlebenspende angewandt.

Material und Methode: Es wurden 43 Nierentransplantationszentren in Deutschland sowie 31 Transplantationzentren in Europa über die angewandten Techniken der Lebenspende, ob die laparoskopische Donornephrektomie durchgeführt wird, ob sie zukünftig diese Methode anwenden möchten, befragt. Außerdem stellten wir den Zentren die Frage nach den Vorteilen der laparoskopischen Donornephrektomie.

Ergebnisse: Insgesamt haben 53 Zentren den Fragebogen beantwortet. In diesen Zentren werden 3.550 Nierentransplantationen im Jahr durchgeführt, davon 902 Lebendspenden. 35 Zentren in Deutschland führen keine laparoskopische Nephrektomie durch. 50 % der befragten europäischen Zentren verwenden die Laparoskopie bei der Entfernung einer Niere. Die meisten Zentren, welche laparoskopische Donornephrektomien durchführen, werden diese mehr transperitoneal ausführen. Nur in 2 Zentren in Deutschland und in 4 in Europa wird die handassistierte transperitoneale Donornephrektomie angewandt.

Zusammenfassung: Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Bedeutung der Laparoskopie in der Transplantationsmedizin, insbesondere bei der Nierenlebenspende zunimmt. Starke Tendenzen zeigen, dass die Anwendung der Laparoskopie bei der Lebenspende eine höhere Akzeptanz bei den Spendern und Empfängern hervorgerufen hat.

Chirurgische Komplikationen nach blutgruppeninkompatibler (ABOi) Lebendnierenspendetransplantation

O. Drognitz, A. Ritter, U.T. Hopt,
P. Pisarski

Universitätsklinikum Freiburg, Chirurgie, Freiburg

Die ABOi-Lebendnierenspendetransplantation (ABOi-LNTx) ermöglicht mittels einer speziellen Vorbehandlung des Empfängers die Organübertragung entgegen den Kriterien der Blutgruppenkompatibilität. Fraglich ist, ob mit diesem Verfahren vermehrt chirurgische Komplikationen auftreten.

An unserem Transplantationszentrum wurden zwischen 04/2004 und 08/2006 insgesamt 279 Nierentransplantationen durchgeführt, davon 84 LNTx und davon 21 ABOi-LNTx. Die 21 ABOi-LNTx wurden mit 21 blutgruppenkompatiblen (ABOkomp) LNTx nach Empfängeralter, Erst- oder Zweit-Tx, Dialysedauer, Spenderalter, simultanen chirurgischen Zusatzeingriffen und anderen Kriterien gematcht. Beide Gruppen waren bezüglich der oben genannten Parameter vergleichbar. In beiden Gruppen wurden 8 simultane Nephrektomien, 2 CAPD-Katheterentfernungen und 2 Appendektomien durchgeführt. In Gruppe ABOi-LNTx wurden mehr als die Hälfte der Patienten revidiert, in Gruppe ABOkomp-LNTx nur einer (Nachblutung). Hauptursache für die vermehrten Revisionen waren Nachblutungen (n=6) und Lymphozelen (n=3) gefolgt von Ureterstenosen und Narbenhernien. Das Transplantat- und das Patientenüberleben waren in beiden Gruppen gleich.

Die ABOi-LNTx führt zu mehr chirurgischen Komplikationen bei allerdings sonst gleichen Transplantatfunktionsraten.

ATG versus Basiliximab Induktionstherapie in Nierentransplantatempfängern mit dualer Immunsuppression: 5-Jahres-Ergebnisse

F. Ulrich¹, A. Pascher¹, S. Weiß¹,
P. Fellmer¹, O. Guckelberger¹, G. Puhl¹,
P. Reinke², U. Frei², P. Neuhaus¹,
J. Pratschke¹

¹Charité, Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Virchow-Klinikum, Berlin; ²Charité, Universitätsmedizin Berlin, Nephrologie, Virchow-Klinikum, Berlin

In einer prospektiv, randomisierten Studie wurden 120 Nierentransplantatempfänger (Erst- u. ReTx) mit dualer Immunsuppression (FK 506, Methylprednisolon) nach ATG- bzw. Basiliximab-Induktionstherapie untersucht.

ATG- bzw. Basiliximab-behandelte Patientenkollektive zeigten keine Unterschiede bezüglich des mittleren Alters (48 Jahre in beiden Gruppen), des Geschlechts (m/w: 34/26 vs. 32/28) sowie der Dialysezeit vor Tx (79 vs. 83 Mon.). Mittleres Spenderalter und kalte Ischämiezeit waren vergleichbar (ATG vs. Basiliximab: 42 vs. 41 Jahre; 833 vs. 852 Min.). Das aktuelle 5-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben der ATG-Gruppe beträgt 88,3% und 85% im Vergleich zu 85% und 78,3% in der Basiliximab-Gruppe. Die Inzidenz akuter Abstoßungsepisoden war in beiden Gruppen vergleichbar (ATG: 27 Episoden in 20 Patienten vs. Basiliximab: 28 Episoden in 18 Patienten). Die Serum-Kreatininwerte nach 1 und 5 Jahren waren nicht signifikant unterschiedlich (ATG: 1,4±0,6 und 1,4±0,8 mg/dl vs. Basiliximab: 1,3±0,7 und 1,5±0,9 mg/dl). Patienten der ATG-Gruppe zeigten eine höhere Rate an CMV-Infektionen (n=8 vs. n=2; p=0,048), während Basiliximab-behandelte Patienten eine höhere Rate geringfügiger chirurgischer Komplikationen aufwiesen (n=14 vs. n=8; NS).

Der Vergleich einer Induktionstherapie mit ATG versus Basiliximab zeigte ein vergleichbares Patientenüberleben sowie eine geringfügig verbesserte Transplantatüberlebensrate in der ATG-behandelten Gruppe. Patienten mit ATG-Induktionstherapie zeigten eine erhöhte Rate von CMV-Infektionen, jedoch vermindert chirurgische Komplikationen.

Anämie bei eingeschränkter Nieren-Transplantatfunktion und mTOR-Inhibitor-Therapie

S. Kolodziej¹, S. Stracke², F. Keller²,
J. Mayer¹

¹Universitätsklinik, Transplantationszentrum, Ulm; ²Universitätsklinik, Nephrologie, Ulm

Insbesondere bei eingeschränkter Transplantatfunktion stellt die Anämie nach NTx ein Problem dar. Das Umsetzen auf einen mTOR-Inhibitor verschlechtert das Hämoglobin weiter. Wir untersuchten retrospektiv 93 Patienten, die aufgrund zunehmend eingeschränkter Transplantatfunktion auf einen mTOR-Inhibitor umgestellt wurden, und verglichen diese mit 443 Patienten mit stabiler Transplantatfunktion. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 3,5 Jahre. Patienten mit eingeschränkter Transplantatfunktion hatten vor der Umstellung ein niedrigeres Hämoglobin als Patienten mit stabiler Funktion. Der Anstieg des Kreatinins vor Umstellung betrug 16%, der Abfall des Hämoglobulins 6,5%. Nach Umstellung auf Sirolimus fiel das Hämoglobin weiter, nach Umstellung auf Certican war der Abfall weniger deutlich. Hohe MPA-Talspiegel korrelierten dabei mit einem niedrigeren Hämoglobin. Bei Patienten mit eingeschränkter Transplantatfunktion ist bereits vor Umstellung das Hämoglobin erniedrigt. Sirolimus, weniger stark auch Certican und insbesondere hohe MPA-Spiegel verstärken diese Anämie noch. Die Bedeutung der bereits eingeschränkten Transplantatfunktion auf die Anämie muss bei Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor berücksichtigt werden. Daher empfehlen wir die rechtzeitige Gabe von Erythropoietin und Eisensupplementation sowie die enge Einstellung der MPA-Spiegel bei eingeschränkter Nierentransplantatfunktion und Umstellung auf einen mTOR-Inhibitor.

Impact of Anti-HLA and donor-specific antibodies on renal graft survival: A single center four-year follow-up

N. Lachmann¹, P.I. Terasaki², K. Budde³, P. Neuhaus⁴, S. Lönning⁵, A. Kahl⁶, P. Reinke⁶, A. Salama¹, C. Schönemann¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Inst. f. Transfusionsmedizin, HLA-Labor, Berlin; ²Terasaki Foundation, Los Angeles; ³Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik f. Nephrologie Campus Mitte, Berlin; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik f. Transplantationschirurgie, Berlin; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Urologische Klinik Campus Mitte, Berlin; ⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik f. Nephrologie und Internistische Intensivmedizin Campus Virchow Klinikum, Berlin

A total of 1,015 patients who received kidney transplants from deceased donors at our hospital (Germany) were prospectively monitored for the development of HLA antibodies (HLAab) using Single Antigen beads (One Lambda). Patients with stable kidney functions were tested once for HLAab, at least 6 months posttransplant and monitored for 4 years after testing. Posttransplant 30% of patients showed HLAab, of which 48% were produced de novo. DSA were found in 30% of antibody positive patients. The presence of DSA was associated with a significantly lower graft survival of 58% vs. 92% in the control group ($p \leq 0.0001$). Non-donor specific antibodies also had an adverse effect on graft survival (80% vs. 92%; $p \leq 0.001$). When tested twice for the presence of HLAab, patients with repeatedly no detectable HLAab showed a survival probability of 98% as opposed to 89% survival among patients who developed HLAab de novo after the first testing ($p = 0.08$). We confirmed that HLAab produced even late after transplantation are detrimental to graft outcome. DSA were proven to have the strongest adverse impact on late graft survival. The results indicate that a posttransplant HLAab monitoring routine may be useful in overcoming chronic rejection.

Rituximab removes intrarenal B cell clusters in patients with renal vascular allograft rejection

O. Steinmetz¹, F. Lange-Hüsken¹, A. Vernauer¹, U. Helmchen², R.A.K. Stahl¹, F. Thaiss¹, U. Panzer¹

¹Uniklinikum UKE, 3. Med. Klinik, Hamburg;

²Uniklinikum UKE, Pathologie, Hamburg

The presence of B cell clusters in renal allografts is associated with poor clinical outcome. It is unknown, however, whether depletion of B cells by Rituximab has any effect on the number of intrarenal B cells in the rejecting allograft.

Allograft biopsies of 15 patients with biopsy proven vascular rejection were stained by immunohistochemistry for B cell markers. One up to four transplant biopsies of each patient were analyzed in the follow up period (44 biopsies in total were analyzed). In addition to Rituximab the patients were treated with prograf, MMF and three pulses of steroids. No ATG, IVIG or plasmapheresis were added.

Nine of 16 patients with vascular rejection displayed intrarenal B cell clusters which co-localized with expression of the B cell attractant chemokine BCA-1/CXCL13. Rituximab treatment leads to complete depletion of intrarenal B cells (98.3 ± 136.4 vs. 0 ± 0 B cells/hpf, $p < 0.001$). Creatinine decreased from 5.0 ± 4.1 to 1.9 ± 0.4 mg/dl at discharge and after three months. No effect on intrarenal B cells was observed in the patients not treated with Rituximab (72.8 ± 73.0 vs. 80.3 ± 75.3). At discharge, creatinine had improved from 5.1 ± 4.1 mg/dl to 1.8 ± 0.5 mg/dl and after three months.

In summary our study reports the previously unrecognized high prevalence of intrarenal B cell clusters in biopsies with acute vascular rejection and a complete depletion of intrarenal B cells after administration of Rituximab. This observation highlights the importance of characterization of the cellular infiltrate of graft rejection in refractory cases of acute rejection. The role of B cells in the renal allografts has, however, to be evaluated further in a prospective study.

Übergewicht des Empfängers verschlechtert das Transplantatüberleben nach Nierenlebendspende

A. Schwarznau¹, E. Matevossian, A. Novotny, M. Stangl²

¹University of Wisconsin, Department of Surgery, Madison/Wisconsin; ²Klinikum rechts der Isar, Chirurgie, München

Unter den dialysepflichtigen Patienten nimmt die Prävalenz von Übergewicht deutlich zu. Gleichzeitig ist es in den letzten Jahren zu einer Zunahme von Nierenlebendspenden gekommen. Mehrere Studien zeigen einen negativen Einfluss von Übergewicht auf das Transplantationsergebnis nach postmortalen Organspende. Im Rahmen eines Nierenlebendspende-Programmes wurde der Einfluss von Übergewicht und des Spender-Empfänger-Gewichtsverhältnisses auf das Transplantatüberleben untersucht.

Von 10/2000 bis 12/2004 wurden 81 Nierenlebendspenden durchgeführt. 30,8% (n=25) der Empfänger hatten einen Body Mass Index (BMI) größer als 25. Von diesen Patienten verloren 6 Patienten innerhalb des ersten Jahres ihr Transplantat (1-Jahres-Überleben 76%). Von den 56 Patienten mit einem BMI<25 verloren lediglich 3 Patienten ihr Transplantat (1-Jahres-Überleben 94,6%) (p<0,001). In einer multivariaten Analyse war der BMI ein unabhängiger Risikofaktor für einen Transplantatverlust innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation. Die Untersuchung des Quotienten Körpergewicht Empfänger/ Körpergewicht Spender war ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass durch ein Matching von Körpergewicht zwischen Spender und Empfänger das Langzeitergebnis nach Nierenlebendspende signifikant beeinflusst werden kann, ferner stellt ein Übergewicht beim Empfänger einen signifikanten Risikofaktor dar.

Als Ergebnis dieser Untersuchung werden an unserer Klinik für eine Lebendspende nur noch Empfänger mit einem BMI<25 akzeptiert.

Ist eine Nierenretransplantation in Form einer Nierenlebendspende von nicht-verwandten Spendern gerechtfertigt?

M. Stangl¹, E. Matevossian¹, M. Raggi¹, S. Thorban¹, A. Schwarznau²

¹Klinikum rechts der Isar, Chirurgie, München; ²University of Wisconsin, Department of Surgery, Madison/Wisconsin

Die Nierenlebendspende stellt für Patienten mit einem dialysepflichtigen Nierenversagen zunehmend eine therapeutische Option dar. Alle Daten internationaler Register zeigen für die Nierenlebendspende verglichen mit der postmortalen Nierentransplantation eine bessere Transplantatfunktion und ein besseres Transplantatüberleben.

Von Oktober 2000 bis Dezember 2004 wurden 81 Nierenlebendspenden durchgeführt. 37 Patienten erhielten ein Transplantat eines nicht-verwandten Spenders, 44 Patienten von einem verwandten Spender. Das Transplantatüberleben nach einem Jahr war 93,9% bei nicht-verwandten Spendern und 92,3% bei verwandten Spendern. Wenn die Daten jedoch nach Nierenretransplantation stratifiziert wurden, so war das Transplantatüberleben bei verwandten Spendern 100%, bei nicht-verwandten Spendern lediglich 25%. Im Rahmen einer multivariaten Analyse mit Spender- und Empfängerfaktoren (HLA, Alter, Dialysezeit, Geschlecht, Blutgruppe, Primäre Transplantatfunktion, Abstoßungsepisoden, Retransplantation, PRA) war die Retransplantation ein unabhängiger Risikofaktor.

Offensichtlich spielt bei einer Lebendspende-Retransplantation das HLA-Match eine entscheidende Rolle, die haploidentischen Transplantationen zeigten ein sehr gutes Ergebnis, hingegen verloren bei einem kompletten Mismatch 75% der Empfänger ihr Transplantat innerhalb des ersten Jahres.

Als Folgerung dieser Daten, werden Nierenretransplantationen bei nicht-verwandten Spendern in unserer Klinik nicht mehr durchgeführt.

Nierentransplantationen bei über 65-jährigen Empfängern mit unterschiedlicher Spenderauswahl – Langzeitergebnisse in einem Zentrum

M. Oels¹, K. Ivens¹, W. Sandmann²,
B. Grabensee¹, A. Voiculescu¹

¹Universität, Nephrologie, Düsseldorf; ²Universität, Gefäßchirurgie und Nierentransplantation, Düsseldorf

Von Interesse waren die Ergebnisse von Nierentransplantationen (TX) bei >65-Jährigen. Die im Eurotransplant Senior Program (ESP) durchgeführten TX sollten mit den im üblichen Allokationsprogramm zugewiesenen (REG) und mit den Lebendtransplantationen (LTX) verglichen werden. Patienten über 65 Jahre (TX 1/99-12/2006) wurden ausgewertet ($N=97$, ESP; $N=27$, REG; $N=28$, LTX). Bei <4 MM wurde eine triple (Ster, CNI, MMF) und bei ≥ 4 MM eine Quadrupel Immunsuppression (Il-2-Rez-AK, Ster, CNI, MMF) durchgeführt. Verglichen wurden die Transplantatfunktion (TFx), das Transplantatüberleben (TÜ), die Mortalität und die Häufigkeit transplantationspezifischer Komplikationen (TKO).

Die Ischämiezeiten waren bei LTX (1h) und ESP (13h) signifikant kürzer vs. REG (19h). Die Zahl der MM waren beim ESP (4,3) und LTX (4,1) höher als im REG (1,8). TKO waren häufig aber ns unterschiedlich. Die TFx ist im ESP nur im ersten Jahr signifikant niedriger (GFR 34, REG 40, LTX 46 ml/min). Das TÜ zeigt nach 3 Jahren Signifikanz zwischen allen Gruppen zugunsten der LTX (83%), bzw. REG (73%), gegenüber ESP (54%). Nach 5 Jahren waren die Unterschiede jedoch ns (43%, 30%, 31%). Im Beobachtungszeitraum verstarben 22% in REG, 16% im ESP und 11% von den LTX (ns).

Die meisten Patienten >65 Jahre erhalten im ESP eine TX. ESP und LTX sind gute Alternativen zur REG. Die Ergebnisse aller Verfahren, besonders die guten LZ-Ergebnisse des ESP, sind zufrieden stellend. Komplikationen sind bei allen Verfahren häufig und bestätigen die Notwendigkeit einer besonders differenzierten Behandlung.

Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C nach Nierentransplantation.

P. Houben¹, H.H. Schmidt², N. Senninger¹,
J.G. Brockmann¹

¹Universitätsklinikum, Allgemein- und Transplantationschirurgie, Münster; ²Universitätsklinikum, Transplantationshepatologie, Münster

Einleitung: Entgegen der allgemeinen Kenntnis um schwerere Verläufe der chronischen Hepatitis C (Hep C) unter Immunsuppression ist der Einfluss immunsuppressiver Therapie nach Organtransplantation bei Hep C-positiven Empfängern nur unzureichend beschrieben.

Material/Methoden: Gegenstand unserer Untersuchung war der Verlauf der chronischen Hep C nach Nierentransplantation (NTx). Entsprechende Patienten befragten wir mit Hilfe eines Fragebogens und luden diese zu einer ausführlichen klinisch-laborchemischen Untersuchung inkl. Leberpunktion ein.

Ergebnisse: Von 1931 Empfängern eines Nierentransplantates an unserer Klinik, konnten wir 67 (3,5%) lebende Hep C-positiv Patienten ansprechen. Die Rücklaufquote ausgefüllter Fragebögen betrug 34,3% ($n=23$). 10 von 23 Patienten lehnten weitere Untersuchungen ab. Das mediane Follow-up nach NTx betrug 69 (2–168) Monate. Die Immunsuppression bestand aus CyA oder TAC kombiniert mit MMF/MPA und niedrig dosierten Steroiden. Die mediane Viruslast betrug 6,5 Mio. IU/ml (0–30).

54% der Leberhistologien zeigten vernachlässigbare hepatitische Veränderungen (entzündliche Aktivität ≤ 1 und Fibrosierung \leq Stadium 1), unabhängig vom immunsuppressiven Regime.

Schlussfolgerung: Unsere Untersuchung bestätigt die Sorge um ein unzureichendes Problembewusstsein hinsichtlich der chronischen Hep C in unserem Patientenkollektiv. Die von uns untersuchten Patienten zeigen einen, vom immunsuppressiven Regime unabhängigen, überraschend günstigen Verlauf der chronischen Hep C.

Maschinenperfusion vs. kalte Lagerung bei der Nierentransplantation: Ergebnisse einer randomisierten Multizenterstudie

A. Paul, J. Treckmann, M. Malagó,
C. Moers, H. Maathuis, J. Homan v/d
Heide, E. van Heurn, J. Pirenne, F. van
Gelder, J.-P. Squifflet, G. Kirste, R. Ploeg
Universitätsklinikum, Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen

Ohne Text!

W.W. Minuth, R. Strehl

3-D-Kulturen

Zellen, Kultursysteme und Environment

Es gibt viele Bücher, in denen beschrieben wird, wie Zellen kultiviert werden. Das vorliegende Buch jedoch zeigt, wie aus zweidimensionalen Zellkulturen dreidimensionale (3-D) Gewebestrukturen entstehen können. Es bietet eine Einführung in die Welt von innovativen 3-D-Kulturen, die in der Tumorbiologie, der pharmazeutischen Forschung, in den verschiedenen Feldern der experimentellen Biomedizin, im Bereich der zukünftigen Stammzelltherapie und beim Tissue engineering Verwendung finden. Das Buch ist leicht verständlich geschrieben und somit besonders geeignet für die im Labor arbeitenden technischen Mitarbeiter, für Studierende und junge Wissenschaftler/innen der Medizin, Biologie, Pharmazie, Biomaterialforschung und Biotechnologie.

Anschaulich wird zuerst der Übergang von der klassischen Zellkultur zur 3-D-Kultur beschrieben. Informiert wird über die unterschiedlichen Arten der Zell- und Gewebekulturen, über die Auswahl der Medien und über die verschiedenen Arbeitstechniken. In Verbindung mit vielen Abbildungen werden möglichst anschaulich die technischen Voraussetzungen, aktuelle Entwicklungen und die biomedizinischen Perspektiven mit 3-D-Kulturen behandelt.

Besondere Bedeutung hat die kritische Bewertung der entstehenden 3-D-Kulturen. Ziel der Experimente ist, dass histiotypische Eigenschaften in den 3-D-Kulturen entstehen und die Ausbildung von atypischen Eigenschaften vermieden wird. Deshalb wird intensiv über die Bewertung der Differenzierung in den entstehenden Geweben informiert. Besondere Bedeutung hat diese Frage beim Arbeiten mit Stammzellen. Es reicht nicht aus, die Stammzellen zu isolieren und zu vermehren, vielmehr sollen daraus funktionelle Gewebe entstehen, die sicher und damit risikolos angewendet werden können.

472 Seiten, ISBN 10: 3-89967-316-6, Preis: 50,- Euro



PABST PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich

Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550, pabst@pabst-publishers.de
www.pabst-publishers.de, www.pabst-science-publishers.com

Organspende und -konservierung

The issue of rescue allocation in liver transplantation within Eurotransplant: Experience

A. Nickkholgh¹, P. Schemmer¹, U. Hinz¹,
P. Sauer², J. Encke², J. Weitz¹,
M.W. Büchler¹, J. Schmidt¹

¹Ruprecht-Karls-Universität, Chirurgische Klinik, Heidelberg; ²Ruprecht-Karls-Universität, Medizinische Klinik, Heidelberg

Background: Organ shortage has driven many transplant centers to extend their criteria for organ acceptance. Graft allocation policies have been modified accordingly. This report focuses on the impact of applying the “rescue allocation” (RA) strategy in liver transplantation (LT) within the Eurotransplant (ET) area.

Methods: Between January 2004 and December 2006, we transplanted 85 RA livers after a total of 479 registered refusals within ET due to “poor donor quality” (n=234), “poor organ quality” (n=70), “incompatible age/size match” (n=71), “recipient reasons: nonimmunological” (n=24), “organizational reasons: inside the transplant center” (n=4), and other (n=76).

Results: Median cold ischemia time for RA grafts was 10 hr (range: 4-17). The indications for LT were: hepatocellular carcinoma (HCC, 44%), chronic liver disease (54%), including viral chronic active hepatitis (15%), and acute liver failure (2%). The MELD score was 13±7 (range: 6-40), and was 12±7 for HCC (p=ns). RA significantly decreased the median active waiting time for HCC patients (128 days) compared to other chronic liver diseases (333 days, p=0.0002). There were 3 primary nonfunctions (PNF). One-year patient and graft survival was 84% and 75%, respectively.

Conclusion: The use of RA organs within ET has increased the donor pool and transplantation dynamics with satisfying results. The unique possibility to match livers with recipients, which is left to the discretion of accepting center, should be judged to decrease the waiting times for a timely “rescue” of organs/recipients while avoiding “futile” transplantations.

Age matters – Die Relation Spender- zu Empfängeralter muss bei der Transplantation von Nieren berücksichtigt werden!

J. Mayer¹, C.-L. Fischer-Froehlich²

¹Universitätsklinik, Transplantationszentrum, Ulm; ²DSO Baden-Württemberg, Stuttgart

Einleitung: Das Verhältnis von Spender- zu Empfängeralter findet keine Berücksichtigung in der Allokation von Nieren. Wir postulieren, dass Nieren älterer Organspender auch in jüngeren Empfängern eine schlechtere Transplantatfunktionsrate haben.

Methodik: (1) Analyse der ET- und CTS-Daten bezüglich Transplantatfunktionsrate und Spender- sowie Empfängeralter. (2) Auswertung der 5-Jahres-Funktionsrate von 978 transplantierten Nieren von prospektiv erfassten Organspenden (1992 – 2004) bezogen auf den kombinierten Effekt von Spender und Empfängeralter.

Ergebnis: (1) Die ET- und CTS-Daten zeigen, dass mit zunehmendem Spender- und Empfängeralter die Transplantatfunktionsraten sinken. (2) Die eigenen Daten in der Kombination von Spender- und Empfängeralter zeigen, dass ein Missverhältnis von hohem Spenderalter zu niedrigem Empfängeralter zu kürzeren 5-Jahres-Funktionsraten führt.

Schlussfolgerung: Für den individuellen Empfänger ist es ideal, eine Niere von einem „jüngeren“ Spender zu bekommen. Kollektiv gesehen ist die Transplantation von Nieren ohne Reflexion des Altersmatches jedoch ein Nachteil für junge Empfänger: Das Risiko für die frühere Wiederaufnahme in die Dialyse und die mit dem Transplantatversagen einhergehende Morbidität steigt, wenn der Patient eine deutlich ältere Spenderniere erhält. Der Einfluss der Altersdifferenz, muss in einer multizentrischen Simulation hinterfragt und die Vergabekriterien diesbezüglich überdacht werden.

3 Jahre Qualitätsmanagement bei der Organspende in einer Region: Was hat es gebracht?

M. Schmid, D. Mauer

Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Mitte, Mainz

Hintergrund: Die Zunahme der Komorbidität bei hohem Spenderalter beeinflusst signifikant den Realisierungsgrad pro Organspende. Im Jahre 2003 wurde mit der Einführung eines Qualitätsmanagementsystems begonnen. Damit sollte versucht werden, den Realisierungsgrad zu erhöhen und die Anzahl transplantierbarer Organe zu steigern.

Methode: Bei jeder Organspende wurden die Gründe, die eine Transplantation ver-

hinderten, dokumentiert. Zur Datenerhebung der diagnostischen Maßnahmen kamen standardisierte Untersuchungsbögen zur Anwendung. Ein 24-Stunden-Hintergrunddienst für medizinische Fragen bei kritischen Spenden sowie ein pathologischer Dienst für Schnellschnitte wurden eingerichtet.

Ergebnisse: s. Tabelle: Vergleich 2001-2003 versus 2004-2006

Diskussion: Die Einführung eines Qualitätsmanagement-Systems in unserer Region und die kontinuierliche Verbesserung der diagnostischen Maßnahmen führten trotz höheren Spenderalters zu einer signifikanten Erhöhung der Anzahl transplantierter Lebern, Pankreata, Herzen und Lungen.

Tabelle: Vergleich 2001-2003 versus 2004-2006

	2001-2003					2004-2006				
Spender	405					447				
medianes Alter	51					52				
Ausschlussgrund/ verfügbare Organe	Alter (Leber>70 bis 2003; Pankreas 50; Herz/ Lunge>65)	kein Ein- verständnis	verfügbare Organe	transplan- tierte Organe	Konver- sionsrate (% trans- plantiertes Organe/Organspende)	Alter	kein Ein- verständnis	verfügbare Organe	transplan- tierte Organe	Konver- sionsrate
Nieren	7	3	800	731	91,4%	3	10	881	787	89,3%
Leber	10	43	352	245	69,6%	0	26	416	334	80,3%*
Pankreas	212	18	175	45	25,7%	270	17	170	76	47,5%*
Herz	88	57	260	115	44,2%	126	59	262	142	54,2%*
Lungen	88	53	264	44	16,7%	126	61	260	86	33,1%*
										*p

Die Serum and Glucocorticoid-Regulated Kinase (SGK) -1 bei Hypoxie, oxidativem Zellstress sowie renalem Ischämie-/Reperfusionsschaden

K. Rusai¹, B. Wagner², M. Roos²,
C. Schmaderer², M. Strobl², J. Lutz²,
U. Heemann²

¹Semmelweis Universität, 1. Abteilung für Pädiatrie, Budapest; ²Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Abteilung für Nephrologie, München

Die serum- und glucocorticoidinduzierbare Proteinkinase-1 (SGK-1) wird über den Phosphatidylinositol-3 (PI-3) Kinase-Signalweg aktiviert. Aktivierte SGK-1 hat anti-apoptotische Eigenschaften, wobei deren Expression und Aktivierung als Antwort auf Zellstress wie z.B. bei einer Hypoxie

beschrieben wurde. Hypoxie führt zu Apoptose bzw. Nekrose und ist ein Auslöser des Ischämieschadens. Welche Bedeutung die SGK-1 bei Hypoxie und oxidativem Stress wie z.B. im Rahmen eines Ischämie-/Reperfusionsschadens hat, ist unklar.

Humane embryonale Nierenzellen (HEK 293) sowie Tubulusepithelzellen der Ratte (NRK) wurden unter hypoxischen Bedingungen sowie oxidativem Stress kultiviert und die SGK-1-Expression bzw. Phosphorylierung analysiert. Zusätzlich wurden die Effekte einer Hemmung (PI-3 Kinaseinhibitor LY294002) bzw. einer Überexpression der SGK-1 *in vitro* sowie die renale SGK-1-Expression im Verlauf einer renalen I/R *in vivo* untersucht.

Hypoxie steigerte Expression und Phosphorylierung von SGK-1 in HEK-293 und NRK-Zellen. Oxidativer Stress steigerte

die SGK-Expression nur in NRK-Zellen. Eine Überexpression von SGK-1 verminderte die Apoptoserate in HEK-293-Zellen, während die Hemmung der SGK-1-Aktivierung die Apoptoserate nach Hypoxie und oxidativem Stress in NRK-Zellen steigerte. Im Verlauf eines renalen I/R-Schadens stieg die Expression und Aktivierung der SGK-1 ebenfalls, wobei die Gabe von LY294002 die Zahl der apoptotischen Zellen sowie die Retentionsparameter steigerte.

Zusammenfassend könnte der SGK-1 eine protektive Rolle im Rahmen eines I/R-Schadens mit seinen hypoxischen und oxidativen Schädigungsmechanismen zukommen.

Sind die Kriterien einer Lungenspende noch aktuell, oder sollten diese neu diskutiert werden?

M. Nicke¹, A. Simon², N. Frühauf¹

¹Deutsche Stiftung Organtransplantation, Hannover; ²Medizinische Hochschule (MHH), THG, Hannover

Hintergrund: Die Lungentransplantation ist inzwischen ein anerkanntes Therapieverfahren. Für eine erfolgreiche Lungenspende müssen Erfahrungen der Transplantationszentren hinsichtlich des Outcomes in Abhängigkeit der Spenderkriterien überprüft werden.

Methodik: In einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 80 korrespondierenden Lungenspendern und Empfängern hinsichtlich organabhängiger Akzeptanzkriterien ausgewertet.

Ergebnisse: Das mittlere Spenderalter lag bei 37 Jahre, die BGA zeigte einen mittleren Wert von 450 mmHg und die Beatmungszeiten lagen bei 130 ± 40 Stunden. Keime konnten in 59% der Spenderlavage und in 90% im Lungengewebe nachgewiesen werden. Eine Keimübertragung fand bei 16% der Empfänger statt. Spenderlungen >55 Jahre wurden vorwiegend auf ältere Empfänger transplantiert, die Gesamtmortalität war nicht signifikant erhöht. Es wurden 34 Lungen (43%) mit einer bekannten Vorerkrankung transplantiert. Dabei zeigte sich eine erhöhte Gesamtmortalität.

Diskussion: Eine kritische Prüfung der Spenderdaten kann helfen Organe zur Lungentransplantation zu gewinnen. Trotz erhöhter Mortalität nach Transplantation von Lungen mit bekannten Vorerkrankungen zeigen unsere Daten, dass eine pauschale

Ablehnung nicht angebracht ist. Lange Beatmungszeiten und Keimnachweise vor Spendermeldung sind kein Ausschlusskriterium für eine erfolgreiche Transplantation. Eine Altersgrenze sollte im Kontext eines allgemein weiter steigenden Spenderalters ohnehin hinterfragt werden.

Hemmung des kälteinduzierten Lungenepithelzellschadens durch Zusatz von Eisenchelatoren – ein neuer Ansatz zur Lungenkonservierung

N. Pizanis¹, M. Kamler¹, H. de Groot², H. Jakob¹, U. Rauen²

¹Universitätsklinikum Essen, Abt. für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie, Essen; ²Universitätsklinikum Essen, Abt. für Physiologische Chemie, Essen

Kaltlagerung führt in verschiedenen Zelltypen über eisenabhängige Sauerstoffradikalbildung zum Zelltod. Ob eine solche Schädigung auch bei Lungenzellen auftritt, ist unbekannt, aber wichtig, da bei der Lungenkonservierung Sauerstoff anwesend ist. Aus diesem Grund untersuchen wir hier die Konservierungsschädigung dieser Zellen. Lungenepithelzellen (A549) wurden in Zellkulturmedium (DMEM), HTK, Celsior oder LPD-Lösung mit/ohne Zusatz von Eisenchelatoren (2,2'-Dipyridyl, Deferoxamin, LK614) kalt (4°C) gelagert und in Zellkulturmedium wiedererwärmt (3h). Zellschaden (LDH-Freisetzung, Propidiumiodid-Aufnahme), metabolische Aktivität, Morphologie und Lipidperoxidation (TBARS) wurden untersucht.

Nach Kaltlagerung/Wiedererwärmung zeigte sich ein deutlicher Zellschaden (LDH-Freisetzung: DMEM 61±11% und 96±1%, HTK 63±10% und 97±1%, Celsior 71±12% und 96±1%, LPD 32±10% und 95±1% jeweils nach 24 h und 7 d). TBARS waren erhöht. Der Zusatz von Eisenchelatoren hemmte den Zellschaden in allen Lösungen (LDH-Freisetzung nach 7 d Kaltlagerung mit Zusatz von 2,2'-Dipyridyl: unter 8% in allen Lösungen außer LPD 18±3%). Dieser Schutzeffekt konnte mit verschiedenen Eisenchelatoren und anderen Parametern bestätigt werden.

Die Kaltlagerung führt bei Lungenzellen zu einer eisenabhängigen oxidativen Zellschädigung. Der Zusatz von Eisenchelatoren in Konservierungslösungen könnte den Konservierungsschaden der Lunge vermindern und bessere Ergebnisse in der Lungentransplantation ermöglichen.

Erythropoietin improves liver regeneration of the donor and recipient in a rat model of living related liver transplantation

M. Bockhorn¹, C. Fingas¹, U. Rauen²,
A. Frilling¹, J. Schlaak³, C.E. Broelsch¹

¹Universität, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen; ²Universität, Abteilung für Physiologische Biochemie, Essen; ³Universität, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen

Introduction: Insufficient liver regeneration is still a major problem in living donor liver transplantation (LDLT). Recently, it has been stated that erythropoietin (EPO) has a wide range of non-erythropoietic functions. We have investigated EPO induced liver regeneration to explore its potential use as an exogenous stimulator of liver regeneration.

Material and Methods: Male Lewis rats were preconditioned and treated perioperatively with repeated doses of EPO or NaCl, respectively, and underwent 70% or 90% partial hepatectomy (PH) or partial liver transplantation (pLTx). Samples were taken to investigate liver serum and functional parameters, liver body weight ratio (LBWR), hepatocyte proliferation (Ki-67) and apoptosis (TUNEL). Additional rats were assessed for overall survival.

Results: Exogenous administration of EPO led to improved liver regeneration as shown by increased Ki-67 proliferation index and increased LBWR in donor and recipient after pLTx. EPO markedly prevented the apoptosis of hepatocytes 24h after pLTx. Treatment with EPO led to a significantly improved overall survival after 90% PH and pLTx.

Discussion: These observations suggest that preconditioning of the donor and treatment of the recipient with EPO improves significantly the clinical outcome after PH and pLTx. By preventing apoptosis, EPO is likely a tissue-protective cytokine. Therefore, treatment with EPO may represent a promising strategy to optimize LDLT.

Reconditioning of predamaged donor lungs by in-vitro reperfusion: fiction or reality?

S. Wipper, B. Martens, A. Dubree,
J. Schirmer, C. Pahrman,
H. Reichenspurner, F. Wagner

Universitäres Herzzentrum, Herzchirurgie,
Hamburg

Objective: To evaluate if declined donor lungs can be reconditioned by an artificial reperfusion circuit.

Method: 10 pig lungs were harvested after Perfadex perfusion. After 90min warm ischemia the cannulated heart-lung block was placed in a circuit consisting of rotary blood-pump, heparin coated deoxygenator, reservoir and tubing (Terumo Capiiox). After system priming with 1:1 mixture of pig blood and HES 10% perfusion was started at 21°C, temperature increased to reach 37°C within 30 min, ventilation started at 32°C (FiO₂=0,3). Pulmonary function and haemodynamics were monitored pre harvest and hourly during reperfusion. wet/dry ratios and histology were performed.

Results: Lungs were perfused for 6hrs. Pulm. compliance decreased significantly during the first 60min to reach near to normal values at the end (39±4, 30±8, 37±6ml/cmH₂O, baseline vs. 30min [p<0,05], 360min) reflected by similar wet/dry ratio (baseline 4,8±1,36 vs. 360min 6±1,1; p=ns). Pulmonary oxygenation index (partO₂/fiO₂) was stable during whole reperfusion (baseline 278±34 vs. 360min 292±80 mmHg). PVR was significantly elevated throughout reperfusion with a trend to normalize (320±120 vs. 1304±774, 870±139dynes, baseline vs. 30, 360min; p<0.05). Light microscopy showed mostly intact parenchyma with occasional sites of focal inflammation.

Conclusion: Prolonged maintenance/reconditioning of ischemically predamaged lungs is feasible for up to 6hrs. Altered vascular activity and inhomogeneous lung function at 6hrs indicate that further optimization of the perfusion circuit and solution should allow safe extension of reconditioning time.

“Very old for old“ – wie alt dürfen verstorbene Donoren sein?

M. Giessing¹, M. Tüllmann¹, F. Fuller¹,
S. Loening¹, L. Liefeldt², K. Budde²,
H.H. Neumayer², S. Loening¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Urologie, Campus Mitte, Berlin; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Nephrologie, Campus Mitte, Berlin

Seit Initiierung des „Eurotransplant Senior Programms (ESP)“ im Jahre 1999 werden Nieren von Spendern > 65 Jahre lokal entsprechend der Blutgruppenkompatibilität lediglich nach Wartezeit vergeben. Dies hat zu einer verstärkten Utilisierung von Nieren älterer verstorbener Spender geführt. Das Alter potentieller Donoren geht bis weit in die neunte Lebensdekade.

Unsere Abteilung nimmt seit dem Start des ESP daran teil. Wir evaluierten die Ergebnisse von Nieren verstorbener Spender > 75 Jahre (Gruppe 1) und vergleichen sie mit dem outcome von Nieren 65-74-jähriger Spender (Gruppe 2) mit einem Minimum follow-up von 1 Jahr. Das mediane Alter betrug 76.5 Jahre [75-86] vs. 69 Jahre [65-74] ($p < 0.05$), das mediane Empfängeralter für beide Gruppen lag bei 66.6 Jahren. HLA-mismatche (4 vs. 4) kalte Ischämiezeit (606 vs. 468 min), und Anastomosenzeit (48 vs. 53 min) unterschieden sich ebenso wenig wie die initiale Transplantatfunktion (76% vs. 66%, $p = ns$) und das Kreatinin nach 1, 3 und 5 Jahren (1.8 mg/dl-1.9 mg/dl – 1.9 mg/dl vs. 1.7 mg/dl – 2.2 mg/dl – 1.9 mg/dl). Die Kaplan-Meier-Analyse für zens. und unzens. TX-Überleben sowie für Empfängerüberleben zeigte keinen Unterschied.

Nieren von verstorbenen Spendern > 75 Jahre können im Rahmen des ESP sehr wohl als Spendernieren akzeptiert werden. Die Erweiterung des Donor-Pools um diese sehr alten Spender kann dazu beitragen den Organmangel zu reduzieren.

Qualität der Leichennierenentnahme in Deutschland: 10-Jahres-Erfahrungen mit 486 transplantierten Leichennieren an einem Zentrum

A. Urbschat, W. Bentas

Universität, Urologie, Frankfurt

Hintergrund: Organverletzungen im Rahmen der Organentnahme werden von vielen Transplantationszentren zunehmend als Problem empfunden, wobei publizierte Daten kaum vorliegen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Qualität der Leichennierenentnahme in Deutschland zu untersuchen.

Material und Methoden: Alle an unserer Klinik zwischen 1996 und 2005 durchgeführten allogenen Leichennierentransplantationen mit einem innerhalb Deutschlands entnommenen und von Eurotransplant vermittelten Organ wurden retrospektiv aufgearbeitet.

Ergebnisse: Von insgesamt 486 entnommenen Leichennieren wurden 103 (21,2%) von den Transplantateuren beanstandet. Keines der Organe musste abgelehnt werden. Bei 18 (3,7%) Transplantationen war die mangelhafte Entnahme mit einer erheblichen Ausweitung des Eingriffes bzw. Komplikationen verbunden.

Schlussfolgerung: Eine mangelhafte Organentnahme geht selten mit klinischen Konsequenzen einher. Trotzdem ist eine intensivere Schulung der entnehmenden Operateure unerlässlich. Ob die von der Bundesärztekammer seit dem 1.1.2006 geforderten 10 Nierenentnahmen unter Anleitung vor selbständiger Entnahme ausreichen, bleibt abzuwarten. Eine zusätzliche klinikübergreifende Fortbildung wäre wünschenswert.

Protein transduction: a novel approach to protect organ graft against ischemia/reperfusion injury

T.Y. Tsui, J. Ma, A. Obed, H.J. Schlitt
Klinikum der Universität Regensburg, Klinik
und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg

Backgrounds: Ischemia/reperfusion injury is still one of major limiting factors in organ transplantation. In this study, we established a protein transduction system to protect graft against ischemia and reperfusion injury in a rat transplantation model.

Methods and results: Functional heme oxygenase-1 (HO-1) or enhanced green fluorescent protein (GFP) recombinant protein containing a modified protein transduction domain (PTD) was generated. Their biological activities were investigated in a syngeneic heart transplantation model (LEW to LEW). PTD/HO-1 or PTD/GFP was administered through coronary artery and grafts were preserved in cold HTK solution. The targeted protein was found in the vessel wall as early as 10 min after administration. The positive cardiomyocytes increased markedly at 1 hr after administration and extended to approximately 20-30% parenchymal cells at 2 hrs after administration in a dose-dependent manner. The preservation time of heart graft could be significantly extended to 18 hrs. Analysis of the grafts with 12 hrs cold preservation and 2 hrs reperfusion showed significantly less endothelial cell activation, less neutrophil and macrophage infiltration in PTD/HO-1-transduced heart grafts as compared to PTD/EGFP controls. In addition, transduction of HO-1 protein to heart graft significantly reduced the number of apoptotic cells and post-transplant infarct areas as compared to the controls.

Conclusions: We demonstrated for the first time that PTD could maintain its biological activities during cold preservation. This approach represents a novel method for improvement of graft quality in solid organ transplantation.

2-Jahres-Follow-up-Daten von Tacrolimus modified release für die Einmalgabe bei de novo Nierentransplantat-Empfängern

B. Krämer¹, J.-P. Squifflet², M. Ostrowski³,
E. Ancona⁴, F. Pietruck⁴, H. Neumayer⁴,
U. Heemann⁴, S. Stefoni⁴, M. Castagneto⁴,
Y. Vanrenterghem⁴, F. Oppenheimer⁴,
D. Abramowicz⁴, G. Russ⁴, P. Clavien⁴,
J.J. Villafruela⁴, Z. Wlodarczyk⁵

¹Universitätsklinikum, Nephrologie & Nierentransplantation, Regensburg; ²Cliniques UCL St. Luc, Service de Transplantation Renale, Brussels, Belgium; ³General and Transplantology Surgery, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Szczecin, Poland; ⁴The Modified Release Tacrolimus Kidney Study Group, The Modified Release Tacrolimus Kidney Study Group; ⁵Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Department of Transplantology, Bydgoszcz, Poland

Tacrolimus (Prograf[®]) ist eine zweimal täglich (BID) einzunehmende Medikamentenformulierung. Eine neue Tacrolimus-Depotformulierung (Modified release, MR) wurde entwickelt, um die Einmalgabe (QD) zu ermöglichen. Die vorliegende offene, multi-zentrische, randomisierte, vergleichende 6-wöchige Studie mit einem 2-Jahres-Follow-up der MR-Patienten untersuchte die Gabe von MR QD und Prograf BID bei Nierentransplantatempfängern. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die ein Nierentransplantat von einem postmortalen oder nicht HLA-identischen Lebendspender erhielten. Die Patienten erhielten entweder Prograf BID oder MR QD während der gesamten Studie in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Steroiden. Die initiale tägliche Gesamtdosis von Tacrolimus betrug 0.20 mg/kg; die Zieltalblutspiegel waren 10-20 ng/mL (Tag 1-14) und 5-15 ng/mL (Tag 15 bis Woche 6). PK-Profile (24-Stunden) wurden nach der ersten Einnahme von Tacrolimus (Tag 1) und zweimal unter Steady-State-Bedingungen (14 Tage und 6 Wochen nach Transplantation) erhoben.

66/119 eingeschlossene Patienten entsprachen den vorab definierten Kriterien für die 6-wöchige PK-Evaluation (32 Prograf, 34 MR). Die mittlere AUC von Tacrolimus am Tag 1 nach Einnahme von MR bzw. Prograf war 232 bzw. 361 ng.h/mL; die Werte nach Erreichen des Steady-States (Tag 14 und Woche 6) waren vergleichbar in beiden Gruppen. AUC und C_{min} zeigten sowohl unter MR als auch unter Prograf eine gute Korrelation ($r = \text{ca. } 0.9$ für beide Formulierungen).

rungen). Die Talblutspiegel waren für beide Formulierungen vergleichbar. 47/60 MR-Patienten nahmen an der sich anschließenden Follow-up-Phase teil; 41 Patienten schlossen das 2-Jahres-Follow-up ab (3 Patienten schieden wegen unerwünschter Ereignisse aus, 2 wurden auf eine alternative Immunsuppression umgestellt und von 1 Patient fehlen Follow-up-Daten). Im Zeitraum bis 2 Jahre nach Transplantation traten keine Todesfälle

oder Transplantatverluste auf. Im gleichen Zeitraum wurden 4 akute Abstoßungsepisoden diagnostiziert.

Eine Tacrolimus-Therapie kann mit der MR-Formulierung de novo bei Nierentransplantatempfängern initiiert werden. Über einen Zeitraum von 2 Jahren war die MR-Therapie effektiv und sicher. Das Verträglichkeitsprofil von MR war vergleichbar mit dem bereits bekannten Verträglichkeitsprofil von Prograf.

L. Hermes da Fonseca & T. Kliche (Hrsg.)

Verführerische Leichen - verbotener Verfall *"Körperwelten" als gesellschaftliches Schlüsselereignis*

Durchsichtige Leichenscheiben als Wohnungsschmuck. - "Schön wie bunte Kirchenfenster", so Gunther von Hagens. Seit 1997 sind die durch das Verfahren der Plastination konservierten Leichen einem Millionenpublikum in der Ausstellung "Körperwelten" gezeigt worden. Hieß es 1997 noch, die durch die neue Technologie der Plastination hergestellten "individuellen" Körperpräparate würden nur an seriöse wissenschaftliche Institute verkauft, sollen sie heute in "Fließbandproduktion" hergestellt werden und für jede Privatperson "günstig" zu kaufen sein. Vom "wissenschaftlichen, echten, unterhaltsamen Bildungsobjekt" der "Körperwelten" und ihrem offiziellen Ziel einer "Demokratisierung des Wissens" haben sich die sogenannten "Plastinate" aus toten Körpern zum Konsumangebot eines globalen Privatkonzerns gewandelt.

Trotz anfänglich heftiger Diskussionen und unzähliger Medienberichte gibt es bislang kaum grundlegende Analysen dieser Entwicklung und der mit ihr verbundenen Verschiebungen gesellschaftlicher Werte und Normen. Die neue Technologie der Plastination, die auf den menschlichen Körper zugreift und offen beansprucht, unser Menschenbild wissenschaftlich, kulturell, politisch und religiös umzuprägen, scheint vielmehr zur akzeptierten Normalität geworden zu sein.

Die Beiträge des vorliegenden Bandes gehen den wissenschaftlichen und epistemologischen Zielen und Strukturen der Plastinationstechnologie nach und zeigen ihre tiefgreifenden gesellschaftlichen Einflüsse. Sie verdeutlichen die mit der Bewirtschaftung der Leichen verbundenen Definitionsverschiebungen von Leben, Tod, Körper, Seele, Person, Individualität und Würde und zeichnen nach, wie die Inszenierungen der "Körperwelten" auf existentielle Gefühle, Erfahrungen und Hoffnungen zugreifen und neue Deutungen dafür suggerieren. Dabei wird deutlich, dass die von der Ausstellung gebündelten und verstärkten Prozesse keineswegs abgeschlossen sind, sondern uns vor wesentliche Entscheidungen über unsere Ethik, unser Verständnis unserer Körper und Seelen und unser Zusammenleben stellen.

448 Seiten, ISBN 978-3-89967-169-8, Preis: 30,- Euro



PABST PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich

Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550, pabst@pabst-publishers.de
www.pabst-publishers.de, www.pabst-science-publishers.com

Pankreas

How to recognize a suitable pancreas donor? "Using the P-PASS for the recognition of a pancreas donor"

M. Vinkers¹, A. Rahmel¹, M. Slot¹,
J. Smits¹, W. Schareck²

¹Eurotransplant International Foundation, Research, Leiden; ²University of Rostock, Department of surgery, Rostock

Background: Because of the increasing demand for pancreas transplantation, more marginal donors are offered to Eurotransplant for pancreas allocation. The aim of this study was to compose a donor quality score, based on pre-procurement donor factors, enabling the recognition of a suitable pancreas donor among all reported donors.

Patients and methods: All 3310 consecutively reported pancreas donors and all 920 transplanted pancreata between 01.01.02 and 30.06.05 were analyzed. The influence of the pre-procurement pancreas suitability score (P-PASS) on the acceptance of a pancreas, and its influence on post-transplant outcome was studied. For each variable a range and point weight were defined based on clinical expertise and known literature.

Results: Multiple regression analysis using pancreas acceptance as outcome variable identified P-PASS ≥ 17 as a significant cut-off point ($p < 0.001$). Pancreas donors with P-PASS ≥ 17 were 3 times more likely to be rejected. Moreover, the graft survival rate at 1-year was 82% and 64% for the P-PASS < 17 group vs. P-PASS ≥ 17 group, respectively ($p = 0.02$). The P-PASS scoring table, when assessed by the c-index, was a modest predictor for pancreas acceptance (0.68).

Conclusion: This donor score can help in screening a potential pancreas donor, where an ideal donor has a P-PASS < 17 . Furthermore, in case of a high score, 1-year graft survival is significantly jeopardized. Our data demonstrates that a combination of pre-procurement factors can help recognizing a suitable pancreas donor. We therefore recommend that upon organ donor reporting a pancreas donor score should be calculated where all low score donors should be considered for pancreas donation.

Das pankreatektomierte Göttinger Minipig (GMP) als Modell für die Insel-Transplantation zur Therapie des Typ-I-Diabetes

A. Strauß¹, C. Tiurbe², C. Otto¹,
K. Ulrichs¹, V. Moskalenko²

¹Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik I, Expt. Transplantations-Immunologie, Würzburg; ²Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik I, Würzburg

Einleitung: Vor klinischer Insel-Transplantation (ITX) sollten Transplant, Transplantationsort und Immunantwort im Großtier erprobt werden. Aus diversen Gründen ist das GMP ein geeignetes Modell und bietet 2 Arten der Diabetesinduktion: die medikamentöse mit Streptozotocin (STZ) und die Pankreatektomie (PE). Die PE wurde im Schwein erst zweimal beschrieben, mit 2 bzw. 6 Tagen Überleben.

Material und Methoden: In Narkose und Rückenlagerung wurde der Oberbauch quer laparotomiert, das Pankreas unter Erhaltung der Duodenum-Gefäße freipräpariert und entnommen. Die Milz wurde nicht entfernt. Die GMP ($n=3$) wurden intensiv nachkontrolliert, u.a. durch kontinuierliche Blutzucker(BZ)-Messungen mit dem *continuous glucose monitoring system CGMS*[®]. Täglich vor Fütterung wurde der BZ bestimmt und mit Langzeitinsulin ausgeglichen; die Pankreasenzyme wurden substituiert.

Ergebnisse: Durch intensive Nachsorge, enge BZ-Kontrollen, Insulin- und Pankreasenzymsubstitutionen erholten sich die GMP in den ersten drei Wochen nach der Operation sehr gut und waren problemlos zu halten. Der intravenöse Glukose-Toleranztest zeigte signifikante diabetische BZ-Werte, das *CGMS*[®] diabetische BZ-Tagesprofile, die Seren kein endogenes C-Peptid. Nach vier Monaten wurde die Haltung der GMP, ohne medizinische Probleme, beendet.

Diskussion: Die PE-GMP sind ideale ITX-Empfänger, da sie kein eigenes Insulin produzieren. Mit STZ gelingt dies nicht, was die Ergebnis-Bewertung nach ITX erschwert. Nachteile der PE sind der hohe personelle, finanzielle und zeitliche Aufwand vor ITX.

Einfluss des Spender- und Empfängeralters auf die Transplantatfunktion nach kombinierter Pankreas-Nierentransplantation (PNTx)

M. Schäffer, P. Schenker, A. Wunsch, T. Traska, S. Michalski, R. Viebahn

Knappschaftskrankenhaus Universität, Chirurgie, Bochum

Einleitung: Über den Einfluss des Spender- und Empfängeralters auf die Organfunktion im Langzeitverlauf nach PNTx ist nur wenig bekannt.

Material und Methoden: Single Center-Analyse aller zwischen 1994 und 2005 in unserem Haus simultan pankreas-nieren-transplantierten Patienten (nur Ersttransplantationen, n = 218).

Ergebnisse: Im Durchschnitt waren die Organspender $32,1 \pm 11,8$ und die Empfänger $41,1 \pm 8,0$ Jahre alt. Die 5-Jahres-Patientenüberlebensrate betrug 97,2 %, die 5-Jahres-Nierenfunktionsrate betrug 76,5 % und die 5-Jahres-Pankreasfunktionsrate lag bei 81,7 %. Das Alter derjenigen Spenderorgane, die perioperativ abgestoßen wurden, war signifikant höher als jenes der nicht abgestoßenen Organe ($36,9 \pm 8,2$ vs. $30,6 \pm 9,1$ Jahre; $p < 0,001$). Pro Jahr, das das Organ älter war, stieg das Risiko für eine perioperative Abstoßung um 5 % ($p < 0,01$). Ein höheres Spenderalter und eine erfolgte Relaparotomie erwiesen sich als Risikofaktoren für eine akute Abstoßung im Langzeitverlauf. Weder das Alter des Spenders noch des Empfängers hatte einen Einfluss auf einen Nierentransplantatverlust im Langzeitverlauf. Ein höheres Empfängeralter ($p = 0,05$), nicht jedoch ein höheres Spenderalter ($p = 0,93$), war ein Risikofaktor für einen Pankreastransplantatverlust im Langzeitverlauf.

Schlussfolgerung: Ein höheres Spenderalter erhöht das Risiko einer akuten Abstoßung nach PNTx. Ein höheres Empfängeralter beeinflusst die Pankreasfunktion im Langzeitverlauf negativ.

Erste Erfahrungen mit Pankreas-transplantationen in modifizierter Boggi-Technik

A. Wunsch, N. Ertas, P. Schenker, C.M. Santos Agostinho, M. Schäffer, R. Viebahn

Knappschaftskrankenhaus, Klinik für Chirurgie, Bochum-Langendreer

Einleitung: Boggi beschrieb 2004 eine Technik der Pankreas-Tpl. mit retroperitonealer Lage des Organs dorsal des rechten Hemikolon und einer portalen Drainage sowie exokriner Ableitung über eine Y-Roux-Schlinge.

Methoden: Wir modifizierten diese Technik durch eine direkte Anastomose des Tpl.duodenum auf das Duodenum des Empfängers. Seit 1/2007 wurden an unserem Zentrum 12 Pat. derart transplantiert.

Ergebnisse: In keinem der Fälle trat ein Organverlust ein. Alle Pankreata zeigten eine gute Initialfunktion. 2 Pat. mussten sich mehreren operativen Revisionen unterziehen. In einem Fall wurde postoperativ eine interventionelle Drainage eingelegt. Die stationäre Aufenthaltsdauer von $36 \pm 13,37$ Tagen unterschied sich nicht signifikant vom Gesamtkollektiv. Auffällig war, dass 8 der 12 Pat. in der vor der Entlassung durchgeführten Kernspintomographie eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit im Bereich des Tpl.pankreaskopfes aufwiesen.

Diskussion: Die Möglichkeit der Pankreastpl. in eine komplett retroperitoneale Position stellt eine Bereicherung, besonders für Retpl. dar. Im Vgl. zur Publikation von Boggi, in der lediglich 9,1% der Patienten peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen aufwiesen, ist die Rate in unserer Serie deutlich höher (66 %). Die Duodenoduodenostomie bietet eine gewisse Zeitersparnis gegenüber der Bildung einer Y-Roux-Schlinge und ist weniger durch Abknickungen gefährdet, so dass wir unsere Modifikation dieses Verfahrens bei der Entscheidung für eine komplett retroperitoneale Technik mit zu bedenken geben.

Langzeitergebnisse bei der kombinierten Pankreas-Nieren-Transplantation mit kindlichen Organen

N. Ertas¹, W. Andreas¹, C.M. Santos Agostinho¹, P. Schenker¹, O. Vonend², R. Viebahn¹

¹Knappschafts Krankenhaus, Chirurgische Klinik, Bochum-Langendreer; ²Marienhospital, Medizinische Klinik I, Herne

Einleitung: Beim Einsatz kindl. Organe zur Nierentpl. bei Erw. wird über schlechtere Langzeitergebnisse, höhere Abstoßungsraten und mehr chirurg. Komplikationen berichtet.

Methoden: Wir analysierten den Verlauf nach kombinierter Pankreas-Nierentpl. mit Organen von Spendern bis zum 16. Lj. (Gruppe I) u. von Spendern >16 J. (Gruppe II). Zwischen 6/1994 u. 4/2006 wurden 42 kombinierte Pankreas-Nierentpl. der Gruppe I durchgeführt. Verglichen wurden diese Tpl. mit 297 Eingriffen der Gruppe II.

Ergebnisse: Das Spenderalter lag in der Gruppe I bei 13 ± 3 Jahren, in der Gruppe II bei 35 ± 11 Jahren. Die Ischämiezeit für die Tpl.niere lag bei der Gruppe I bei 806 ± 214 Min., für die Gruppe II bei 785 ± 202 Min. Die Ischämiezeit für das Pankreastpl. lag für die Gruppe I bei 802 ± 171 Min., für die Gruppe II bei 776 ± 211 Min. In Gruppe I trat in 14 % eine Pankreastpl.thrombose auf, in Gruppe II bei 11,1 %. Eine Relap. war in Gruppe I bei 37 %, in Gruppe II bei 33% Pat. notwendig. Das Entlassungsserumkreat. lag in Gruppe I bei $1,41 \pm 0,48$ mg/dl, in Gruppe II bei $1,59 \pm 0,76$ mg/dl. Der stationäre Aufenthalt betrug in Gruppe I 33 ± 15 d, in Gruppe II 37 ± 21 d. Im t-Test ließen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

Diskussion: In unserer Serie zeigt die kombinierte Pankreas-Nieren-Tpl. mit kindlichen Organen Langzeitergebnisse, die den Tpl. mit adulten Organen nicht nachstehen.

	1 Jahres-Patienten-überleben	5 Jahres-Patienten-überleben	10 Jahres-Patienten-überleben	1 Jahres-Nieren-überleben	5 Jahres-Nieren-überleben	10 Jahres-Nieren-überleben	1 Jahres-Pankreas-überleben	5 Jahres-Pankreas-überleben	10 Jahres-Pankreas-überleben
Gruppe I	98 %	98 %	98 %	95 %	86 %	80 %	83 %	80 %	72 %
Gruppe II	96 %	88 %	85 %	89 %	81 %	70 %	82 %	71 %	65 %

Psychosomatik und Lebensqualität

Sexuelle Dysfunktion und Lebensqualität nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK)

J.S. Jürgensen¹, A. Kahl¹, H. Brenner², U. Frei¹

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m.S. Nephrologie u. intern. Intensivmedizin, Berlin; ²Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Hintergrund: SPK gilt als Therapie der Wahl für dialysepflichtige Typ I Diabetiker. Zur Evaluation liegen bisher jedoch kaum Parameter zur Lebensqualität (QoL) und Einschränkungen der sexuellen Funktionsfähigkeit der Patienten vor, die durch Urämie und Diabetes negativ beeinflusst werden.

Ziele:

- Erfassung der QoL nach SPK
- Bestimmung von Prävalenz / Schweregrad erektiler Dysfunktion
- Vergleich der QoL und unterschiedlichen Schweregrade der erektilen Dysfunktion
- Ermittlung des Einflusses der erektilen Dysfunktion auf die QoL

Patienten / Methoden: 101 männliche SPK-Patienten, SF-36 Fragebogen zur QoL, Kalkulation des Quality of Well-Being Index, Erfassung der sexuellen Dysfunktion durch *International Index of Erectile Function* und *Sexual Function Index*. ANOVA / lineare Regressionsanalyse.

Ergebnisse: Die QoL der SPK-Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung nur marginal eingeschränkt, nimmt aber mit zunehmendem Schweregrad der erektilen Dysfunktion kontinuierlich deutlich ab. Erstmals kann die extrem hohe Prävalenz von erektiler Dysfunktion nach SPK belegt werden (Tab.1). Erektile Dysfunktion ist ein wichtiger Prädiktor eingeschränkter Werte des *Quality of Wellbeing*

Index. Die ausgeprägte Korrelation von erektiler Dysfunktion und kardiovaskulärer Morbidität stützt die Annahme, dass erektile Dysfunktion – die selbst oft vaskuläre Ursachen hat – ein frühzeitiger Indikator der kardiovaskulären Erkrankungen ist. Therapieoptionen sollten in jedem Fall geprüft werden.

Soziale Unterstützung und psychische Belastung nach Herz- und Lebertransplantation im Vergleich

M. Langenbach¹, N. Schmeißer², C. Albus³, O. Decker⁴

¹St.Marien-Hospital, Psychosomatik, Bonn;

²Universitätsklinikum, Innere Medizin 1, Köln;

³Universitätsklinikum, Psychosomatik, Köln;

⁴Universität, Med. Psychologie und Med. Soziologie, Leipzig

Die Lebensqualität nach Herz- (HTx) und Lebertransplantationen (LTx) wird überwiegend als gut beschrieben. Zur Beantwortung der Frage, wie weit soziodemographische Faktoren und wahrgenommene soziale Unterstützung (gemessen mit FsozU) Einfluss auf Lebensqualität und psychische Belastung (gemessen mit SCL-90-R) haben und ob es dabei differenzielle Effekte zwischen HTx und LTx gibt, untersuchten wir 233 (78 HTx, 62,8% Männer, 155 LTx, 51% Männer) Patienten an zwei Zentren 1-3 Jahre nach Transplantation. Die Patienten nach LTx waren häufiger ledig bzw. geschieden (14,4% und 12,3% vs. 3,9% und 7,7%), wiesen häufiger einen höheren Schulabschluss auf (68,4% vs. 37,8%) und waren häufiger erwerbstätig als die Patienten nach HTx (25,5% vs. 11,8%). HTx-Patienten (40,3%) mussten häufiger als LTx-Patienten (9,3%) nach der Tx wegen Komplikationen stationär aufgenommen werden und hatten mehr Abstoßungsreaktionen (55,4% vs. 21%). Dennoch beschrieben HTx- und LTx-Patienten ihre Lebensqualität („Schulnote“ 2,6 vs. 2,7) und die soziale Unterstützung (4,4 vs. 4,2) ähnlich. Die LTx-Patienten gaben aber einen signifikant höheren Grad globaler psychischer Belastung als die HTx-Patienten an (67,4 vs. 55,1, $p < 0,001$). Soziale Unterstützung, Er-

Tab. 1

	%
no erectile dysfunction	21
mild erectile dysfunction	18
mild-moderate erectile dysfunction	31
moderate erectile dysfunction	21
severe erectile dysfunction	9

werbstätigkeitsstatus und körperliche Komplikationen können die psychische Belastung allein nicht ausreichend erklären. Subjektive Faktoren wie die Selbstwahrnehmung sind wichtige Mediatoren für psychische Belastung und empfundene Lebensqualität.

Psychologische Konflikte bei und nach der Lebendorganspende unter Verwandten. Darstellung von Konfliktthemen anhand von 4 Fallanalysen

G. Greif-Higer¹, E. Wandel², G. Otto³, M. Beutel¹, P.R. Galle²

¹Universitätsklinik, Psychosomatik, Mainz; ²Universitätsklinik, 1. Medizinische Klinik, Mainz; ³Universitätsklinik, Transplantationschirurgie, Mainz

Seit Anfang 2001 wurden an unserer Universitätsklinik 68 Empfänger-Spender-Paare vor geplanter Lebendorganspende der Niere (47 Paare) und der Leber (21 Paare) systematisch psychosomatisch mittels klinischem Interview und psychometrischen Tests untersucht. Vor allem die jeweilige Beziehung zwischen potentielltem Organempfänger und Spender wurde einer genauen Analyse unterzogen.

43 Transplantationen mittels Lebendorganspende wurden inzwischen realisiert. Bereits im Laufe der Vorbereitungszeit, vor allem aber im Langzeitverlauf entwickelten sich bei einigen der untersuchten Paare Konflikte und Spannungen, die zu einer erneuten psychosomatischen Vorstellung führten.

Anhand von 4 Falldarstellungen sollen ausgewählte Konfliktkonstellationen dargestellt und in ihrer Relevanz für die Lebendorganspende diskutiert werden.

Folgende grundsätzliche Problembereiche werden vorrangig thematisiert:

1. Stellt die Forderung des Gesetzgebers, Lebendorganspenden nur zwischen Verwandten bzw. Menschen, die sich „in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen“, zuzulassen, ein geeignetes Kriterium dar, langfristig Konflikte und psychische Belastungen durch die Lebendorganspende zu vermeiden?
2. Gibt es Beziehungskonstellationen innerhalb der vom Gesetzgeber genannten Kriterien, die ein Risiko für längerfristige Probleme ergeben?

3. Ergeben sich grundsätzliche Risiken für Fälle, bei denen Empfänger und Spender nach der Transplantation mittels Lebendorganspende langfristig zusammenleben?

Kohärenzgefühl und soziale Unterstützung als Prädiktoren psychischer Belastung bei Spendern vor einer Leberlebendspende

Y. Erim¹, M. Beckmann¹, S. Kroencke², C.E. Broelsch³, W. Senf¹, K.-H. Schulz²

¹Universitätsklinikum, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Essen; ²Universitätsklinikum, Medizinische Psychologie, Hamburg; ³Universitätsklinikum, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen

Die Leberlebendspende wurde mit dem Ziel entwickelt, den Mangel an Spenderorganen durch Organspenden von Familienmitgliedern des Empfängers zu überwinden. Der physische und psychische Schutz des Spenders wurde als die wichtigste Voraussetzung für diese Methode angesehen. Aus diesem Grunde zielt die psychosomatische Evaluation der Spender darauf ab, geeignete Spender auszusuchen und psychisch vulnerable Spenderkandidaten zu ihrem eigenen Schutz von der Lebendspende auszuschließen. Neuere Studien haben die Relevanz von protektiven Faktoren wie Kohärenzgefühl und soziale Unterstützung bei der Bewältigung von Stress unterstrichen. Wir untersuchten, ob Kohärenzgefühl und soziale Unterstützung die emotionale Belastung von Spendern vor der Leberlebendspende voraussagen kann. Insgesamt 71 Spender-Kandidaten wurden während ihrer psychosomatischen Evaluation in die Studie eingeschlossen und Kohärenzgefühl (SOC), Angst und Depressivität (HADS-D) und psychische Lebensqualität (SF-36) erfasst. Das Kohärenzgefühl erwies sich als ein signifikanter Prädiktor von allen Outcomevariablen. Zudem hatten Spenderkandidaten, die als geeignet beurteilt wurden, signifikant höhere SOC-Scores im Vergleich zu abgelehnten Spenderkandidaten. In einer multiplen Regressionsanalyse konnten Kohärenzgefühl und soziale Unterstützung 21% der Varianz für die Variable Depressivität aufklären.

Kohärenzgefühl und soziale Unterstützung sagen die psychologische Belastung der Spender voraus und sollten als Selbstbeurteilungsinstrumente in die psychosomati-

sche Auswahl der Spender einbezogen werden, um die Eligibilitätsbeurteilung der Spender weiter zu objektivieren.

Psychische Lebensqualität von Leberlebendspendern drei Monate postoperativ in Abhängigkeit von den chirurgischen Komplikationen der Empfänger

*Y. Erim¹, M. Beckmann¹, S. Kroencke²,
W. Senf¹, C.E. Broelsch³, K.H. Schulz²*

¹Universitätsklinikum, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Essen; ²Universitätsklinikum, Medizinische Psychologie, Hamburg; ³Universitätsklinikum, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen

Bei einer Leberlebendspende zeigen 20–30% der Leberempfänger im postoperativen Verlauf chirurgische Komplikationen. Ziel der Untersuchung ist die Analyse der psychischen Lebensqualität der Spender in Abhängigkeit vom Outcome der Empfänger. Wir nahmen an, dass Spender, deren Empfänger einen chirurgisch unkomplizierten Verlauf nehmen, eine höhere psychische Lebensqualität aufweisen als Spender von Empfängern mit kompliziertem Verlauf. Zwischen 2004 und 2006 wurden 45 Leberlebendspenden durchgeführt und von 40 Kandidaten konnte die psychische Lebensqualität (SF-36) zu vier Zeitpunkten (Prä-LDLT bis 1 Jahr postoperativ) erfasst werden. Die Komplikationen der Empfänger wurden in Anlehnung an die Clavien-Klassifikation in unkomplizierte (n=15) und komplizierte Verläufe (n=25) unterteilt. Die Hypothese konnte bestätigt werden. Eine RM-ANOVA ergab eine signifikante Wechselwirkung (p=.02). Die psychische Lebensqualität der Spender im Zeitverlauf verändert sich in Abhängigkeit von der Gruppe. Außer den persönlichkeitsbezogenen Faktoren (Bewältigungsressourcen, psychische Stabilität) und äußeren Bedingungen (soziale Unterstützung) hat der Genesungsverlauf des Empfängers einen wesentlichen Einfluss auf die psychische Befindlichkeit der Spender. Spender, deren Empfänger einen komplizierten postoperativen Verlauf haben, sollten engmaschig betreut und Einflüsse auf die psychische Befindlichkeit als mögliche Komplikation der Leberlebendspende während der Spenderauswahl mit den Kandidaten kommuniziert werden.

Varia

Nachweis von extrazellulärer Matrix und Zellpolarität von in vivo gebildetem Leber-Neo-Gewebe nach matrixbasierter Hepatozytentransplantation mittels confokaler Laserscanning Mikroskopie

J. Pollok¹, M. Theodorakopoulou¹, V. Török¹, S. Paku², P. Ma³, T. Volz⁴, M. Dandri⁴, J. Petersen⁴, P. Nagy⁵, L. Fischer¹, M. Lütgehetmann^{1,4}

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Viszerale Transplantation, Hamburg; ²Ungarische Akademie der Wissenschaften, 1. Institut für Pathologie und Krebsforschung, Budapest; ³University of Michigan, Department of Biologic and Materials Sciences, Ann Arbor; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Medizinische Klinik I, Hamburg; ⁵Semmelweis Universität, 1. Institut für Pathologie und Krebsforschung, Budapest

Hintergrund: Matrixbasierte Hepatozytentransplantation erzeugt proliferierendes heterotopes Leber-Neo-Gewebe. Wir interessierten uns für die Zellpolarität und das Verteilungsmuster der neuen extrazellulären Matrix (ECM).

Methoden: Polylactat-Matrizes wurden mit Rattenhepatozyten im Flussbioreaktor kultiviert, dann ans Mesenterium transplantiert und nach 1, 4, 12 und 24 Wochen entnommen. Es folgte die confokale Mikroskopie für Pan-Cytokeratin, CK18, PCNA, Vimentin, β -Catenin, SMA, CD26, Actin, Desmin, Laminin, ZO-1, Fibronectin, Collagen Typ I, III und IV.

Ergebnisse: Bereits 1 Woche nach Transplantation sah man Leber-Neo-Gewebe. Durch Proliferation (PCNA) nahm dessen Größe zu. Bereits in der 1. Woche begannen die Hepatozyten Gallecanaliculi (Actin, CK18 und CD26) auszubilden. Danach beobachteten wir deren Reifung mit Ausbildung komplexer Netzwerke mit tight junctions (ZO-1) und zonula adherens (β -Catenin). Wie bei normalem Lebergewebe konnten wir ECM nur auf der basolateralen Seite der heterotopen Hepatozyten erkennen. Im Leber-Neo-Gewebe fanden wir die Basalmembranmarker Collagen IV und Laminin. Fibronectin fand sich nur diffus verteilt, aber kein Collagen I oder III. Co-Lokalisation mit Endothelzellmarker vWF, Podozytenmarker Desmin und SMA

zeigte die heterotopen Hepatozyten in engem Kontakt zu neu gebildeten Kapillaren, nur getrennt durch die Basalmembran.

Schlussfolgerung: Hepatozyten erlangen ihre Zellpolarität nach der heterotopen Transplantation wieder und stehen im engen Kontakt zu neu geformten Kapillaren. Die abweichende ECM-Konstellation und die Basalmembran könnten funktionelle Auswirkungen auf die Hepatozyten haben.

Glukose-abhängige Insulinausschüttung in vitro modifizierter peripherer humaner Blut-Monozyten (BM)

K.-R. Schmidt¹, A. Herbst¹, S. Heil¹, M. Schneider¹, A. Opitz², A. Thiede³, K. Ulrichs¹, C. Otto¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik I, Exp. Transplantations-Immunologie, Würzburg; ²Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Würzburg; ³Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik I, Würzburg

Zellersatz-Verfahren gelten als überaus attraktive Strategie, die gestörte Ausschüttung von Insulin (Ins) zu normalisieren. Im Jahr 2005 wurden *in vitro* modifizierte humane periphere BM als neue Quelle für Ins-positive Zellen beschrieben. Hier werden eigene Daten zu diesen Zellen präsentiert. Angereicherte BM wurden mit IL-3/M-CSF für 6 und mit HGF/EGF für weitere 4 Tage kultiviert. Intrazelluläres Ins und C-Peptid wurden immunhistochemisch und die Glukose-abhängige Ins-Ausschüttung im ELISA nachgewiesen. $2,5 \times 10^6$ *in vitro* modifizierte BM wurden unter die Nierenkapsel diabetischer Rag-Mäuse transplantiert. *In vitro* modifizierte BM, nicht aber frisch isolierte BM, waren positiv für Ins ($77 \pm 16\%$) und C-Peptid ($49 \pm 30\%$). Das aus ihnen isolierte Ins (ca. 24-30 pg/1- 2×10^6 Zellen) verringerte die Blutzuckerspiegel diabetischer Tiere ($n=5$) von $25,6 \pm 8,1$ auf $12,1 \pm 4,8$ mmol/l. Die bei 2,8 mmol/l Glukose gemessene Ins-Ausschüttung von 3,7-9,1 pg Ins pro mg Protein pro Stunde erhöhte sich bei 16,7 mmol/l Glucose auf 8,1-15,3 pg. Eine Langzeit-Funktion dieser Zellen in diabetischen Mäusen ($n=2$) war für mehr als 70 bzw. 100 Tage nachweisbar. Die Blutzucker-

ckerspiegel lagen zwischen 11-14 (Tier #4-3) bzw. 17-22 mmol/l (Tier #6-4); möglicherweise Ursache einer zu geringen Anzahl transplantierte Zellen. *In vitro* modifizierte Ins-positive BM zeigen eine Glukose-abhängige Ins-Ausschüttung und beeinflussen die Blutzuckerspiegel diabetischer Tiere. Weitere Untersuchungen sind notwendig, die Eignung dieser Zellen für Zellersatz-Verfahren zu klären.

Infectious risk upon xenotransplantation – Cellular interaction, recombination and retrotransposition of porcine endogenous retroviruses.

*E. Dörrschuck, A. Jungmann, R.R. Tönjes
Paul-Ehrlich-Institut, Medizinische Biotechnologie, Langen/Hessen*

Infectious risk evaluations of pig-to-human xenotransplantation requires investigations of the impact of porcine endogenous retroviruses (PERV). Two out of three classes of functional PERV are infectious to human cells *in vitro* and show recombination *ex vivo* with ecotropic PERV-C in pig PBMC resulting in elevated virus titers.

We have screened transgenic pigs for replication-competent PERV. Proviral recombined envelope sequences of PERV-A and PERV-C were isolated indicating that appropriately joined proviruses may pre-exist *in vivo* in some pig genomes. The dynamics of PERV recombination might reveal an altered host cell tropism in human recipients.

As human cells display mechanisms counteracting PERV infections, we have tested whether PERV is affected by human APOBEC3 proteins which are cytidine deaminases that mediate potent activity against a wide range of retroviruses. Additionally, three open reading frames of porcine APOBEC3 sequences were isolated. The human and porcine APOBEC3 proteins were analyzed for their antiviral activity. Results indicate that human and porcine APOBEC3 proteins are potent inhibitors of retroviral replication. In this regard, xenotransplantation implies a relatively modest risk.

After elimination of infectious and replication-competent PERV from donor pigs partly defective PERV could retrotranspose mediated by reverse transcriptase. The retrotransposition frequency of PERV was

determined using appropriate gene constructs. The frequencies for retrotransposition were up to $1.2 \cdot 10^{-5}$ for PERV per cell per generation, respectively. Results indicate that truncated PERV are still able to retrotranspose, thereby adding a risk for xenotransplantation in terms of insertional mutagenesis.

Inhibition of human anti-pig T cell reactivity by negative costimulatory signals

A. Plege, K. Borns, R. Schwitzer

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover

Objective: Promoting the interactions of cell surface molecules which deliver negative costimulatory signals to T cells might inhibit T cell mediated graft rejection after transplantation. To test this concept we asked whether human anti-pig T cell reactivity can be modulated by overexpression of the human negative costimulatory molecule PD-L1 on porcine cells.

Methods: The pig B cell line L23 was transfected with the pIRES-AcGFP vector containing human PD-L1. Stable transfectants (L23-hPD-L1 cells) were established, phenotypically characterized and used for *in vitro* stimulation of purified human CD4⁺ T cells and as targets for cytotoxic effector T cells.

Results: Wild-type L23 cells as well as mock transfected controls triggered strong proliferative responses in human CD4⁺ T cells. However, when L23-hPD-L1 transfectants were used as stimulators, T cell proliferation was significantly reduced (30-50%). The decreased stimulatory capacity of PD-L1 transfectants could be reversed by treatment of the cells with monoclonal antibodies to PD-L1 suggesting that the inhibitory effects are mediated by the interaction of the PD-L1 transgene with PD-1 on T cells. L23 cells were highly sensitive to lysis by human cytotoxic effector T cells. In L23-hPD-L1 cells, however, the intensity of cell mediated cytotoxicity was significantly reduced.

Conclusion: These data indicate that in human T cells activated by PD-L1 transfectants the balance between positive and negative costimulation is shifted towards negative signals thereby diminishing the intensity of the response. Transgenic expression of human PD-L1 in pig cells and tissues

could be an approach to prevent T cell reactivity after pig to human xenotransplantation.

TNF α -Inhibitoren reduzieren den I/R-Schaden im Rattendünndarmtransplantationsmodell

S. Kohler, G. Atanasov, A. Selke,
J. Pratschke, P. Neuhaus, A. Pascher
Charité, Universitätsmedizin Berlin, Chirurgie,
Campus Virchow Klinik, Berlin

Einleitung: Der I/R-Schaden ist einer der größten Probleme in der Dünndarmtransplantation (DDTx). Es wurde die Effizienz von TNF α -Inhibitoren getestet, den I/R-Schaden in der Ratten-DDTx zu reduzieren.

Material und Methoden: Die DDTx erfolgte nach einer Ischämie von 6 h als orthotope, isogene Tx in weiblichen Lewis-Ratten.

Die Behandlungsgruppen wurden entweder mit Pentoxifylline oder Etanercept behan-

delt. Proben vom prox. und distalen Transplantat wurden 20 min, 12 h, 7 d und 6 Mon. nach Reperfusion (n=6 pro Zeitpunkt und Gruppe) entnommen und histopathologisch und immunhistologisch gefärbt.

Ergebnisse: Das 7-Tage-Überleben (ÜL) betrug in der Kontrollgruppe 60%, nach TNF α -Inhibition 75 %; nach POD 7 zeigte sich ein ÜL von 100%. TNF α -Inhibition reduzierte den I/R-Schaden sowie mukosale zelluläre Infiltrate mit CD4(+), CD8(+), CD25(+)-T-Zellen und Makrophagen (Tab. 1) in beiden Behandlungsgruppen signifikant (p<0.001), unabhängig von der Wahl des Inhibitors. Zudem zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den zellulären Infiltraten im prox. und distalen Transplantat, die sich wiederum in den Behandlungsgruppen signifikant reduzierten (Tab. 1)

Diskussion: Organüberleben, I/R-Schaden und zelluläre Infiltrate, die im distalen Transplantat ausgeprägter waren als im proximalen, wurden durch TNF α -Inhibition signifikant verbessert. Dies könnte eine potentielle therapeutische Option zur Verminderung der chronischen Allotransplantat-Enteropathie darstellen.

Tab. 1

		Kontrolle Zellen/ Gesichtsfeld (GF)	Etanercept (p-Wert) Zellen/GF	Pentoxifyllin (p-Wert) Zellen/GF
CD 25 proximal	20 min	1,568	0,623 (<0,05)	0,412 (<0,01)
	12 Stunden	2,216	0,837 (<0,001)	0,315 (<0,001)
	7 Tage	1,693	0,468 (<0,01)	0,460 (0,01)
	6 Monate	0,688	0,257 (>0,05)	0,103 (>0,05)
distal	20 Minuten	5,165	1,086 (<0,001)	0,597 (<0,001)
	12 Stunden	4,406	2,367 (>0,05)	0,685 (<0,001)
	7 Tage	4,383	1,998 (>0,05)	0,955 (<0,05)
	6 Monate	4,660	0,957 (<0,01)	0,328 (<0,001)
ED 1 proximal	20 Minuten	32,89	24,39 (<0,01)	20,45 (<0,001)
	12 Stunden	42,54	22,63 (<0,001)	22,20 (<0,001)
	7 Tage	37,80	18,79 (<0,001)	23,34 (<0,001)
	12 Monate	41,23	45,58 (>0,05)	46,89 (>0,05)
distal	20 Minuten	53,90	35,69 (<0,001)	34,52 (<0,001)
	12 Stunden	54,81	36,89 (<0,001)	32,28 (<0,001)
	7 Tage	63,46	29,61 (<0,001)	27,35 (<0,001)
	6 Monate	84,13	66,48 (<0,001)	55,31 (<0,001)

Virussicherheit bei der Xenotransplantation: Transgene Schweine mit unterdrückter Expression porciner endogener Retroviren (PERVs)

B. Dieckhoff¹, B. Petersen², W.A. Kues², R. Kurth¹, H. Niemann², J. Denner¹

¹Robert Koch-Institut, Berlin; ²Institut für Tierzucht, Mariensee Neustradt

Eine der Voraussetzungen für die klinische Anwendung der Xenotransplantation ist die Virussicherheit. PERVs stellen dabei ein besonderes Risiko dar, da sie im Genom aller Schweine vorliegen, als infektiöse Viruspartikel freigesetzt werden und humane Zellen infizieren. In den letzten Jahren wurden Strategien entwickelt, die die Übertragung von PERVs bei der Xenotransplantation verhindern sollen: (i) die Selektion von Tieren, die nur wenig PERV freisetzen, (ii) die Entwicklung eines Impfstoffes und (iii) die Gewinnung transgener Schweine, bei denen die PERV-Expression mittels RNA-Interferenz unterdrückt ist. Diese Strategie ist besonders effektiv, da nicht nur die replikationskompetenten, sondern auch die defekten Viren unterdrückt werden, die rekombinieren und sich kometieren könnten. Nachdem mit Hilfe spezifischer siRNA die Expression von PERV in infizierten humanen Zellen unterdrückt werden konnte (Karlas et al., *Virology*, 325, 18, 2004), wurde die Expression in primären Schweinezellen unterdrückt (Dieckhoff et al., *Arch. Virol.*, 16, 868, 2006). Zur Gewinnung transgener Tiere wurden Schweinefibroblasten mit einem shRNA-Vektor transfiziert und im somatischen Kerntransfer eingesetzt. Bei allen geborenen Ferkeln wurde die Integration des shRNA-Vektors, die Expression der shRNA und die Hemmung der Expression von PERV mRNA in verschiedenen Organen nachgewiesen. Eine Expression von viralen Proteinen oder eine Freisetzung von Viruspartikeln wurde nicht beobachtet. Damit wurden erstmals transgene Schweine gewonnen, bei denen die PERV-Expression mittels RNA-Interferenz deutlich unterdrückt ist. Eine noch bessere Hemmung soll in Zukunft durch multiple shRNA erzielt werden.

Untersuchung der xenogenen Aktivierung des humanen Gerinnungssystems durch porcine Nieren und Intervention im ex vivo Perfusionsmodell

W. Ramackers¹, L. Friedrich², A. Tiede³, M. Winkler¹

¹MHH, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover; ²MHH, Anästhesiologie, Hannover; ³MHH, Hämatologie und Onkologie, Hannover

Einführung: Ein wichtiger Aspekt der physiologischen Inkompatibilität zwischen Schwein und Mensch ist die xenogene Aktivierung des humanen Gerinnungssystems (XAC). Um Möglichkeiten für pharmakologische oder genetische Interventionen zu identifizieren, wurden hierzu Untersuchungen in einem ex vivo Perfusionskreislauf durchgeführt.

Material und Methode: In einem ex vivo Perfusionskreislauf wurden porcine Nieren mit low-dose Heparin-antikoagulierte Vollblut unter Zusatz von C1-Inhibitor max. 240 min perfundiert. Während der Perfusion wurden Blutproben zur Gerinnungsanalyse entnommen. Im Anschluss an die Perfusion wurden Gewebeproben entnommen. Die Versuche wurden in 6 Gruppen durchgeführt: Autolog, Xenogen, Nitroprussid, Prostacyclin, aktiviertes Protein C (APC) und Antithrombin (AT).

Ergebnisse: Bei den Gruppen Xenogen, Nitroprussid und Prostacyclin konnte eine Gerinnungsaktivierung mit deutlichem Anstieg der D-Dimere, Thrombin-Antithrombin-Komplexe und Verbrauch von Antithrombin und Fibrinogen nachgewiesen werden. Die Gruppen Autolog, APC und AT zeigten keine wesentliche Gerinnungsaktivierung. Es kam zu keinem starken Anstieg der D-Dimere, oder Verbrauch von Fibrinogen. Diese Befunde konnten histologisch gesichert werden.

Diskussion: Nach unseren Ergebnissen konnte die XAC mit APC und AT erfolgreich verhindert werden, während Nitroprussid und Prostacyclin die Gerinnungsaktivierung nicht verhindern konnten. Sowohl APC als auch AT scheinen eine entscheidende Rolle in der Prävention der xenogenen Gerinnungsaktivierung und damit der Beherrschung der physiologischen Inkompatibilität in der xenogenen Situation zu spielen.

MMF and Everolimus sensitize hepatocellular carcinoma and vascular smooth muscle cells for gemcitabine treatment in vitro

S. Stracke¹, R. Herzog¹, F. Klug¹,
S. Dillmann¹, F. Keller¹, J.M. Mayer²

¹Universität Ulm, Nephrologie, Innere I, Ulm;

²Universität Ulm, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Ulm

Everolimus and mycophenolate mofetil (MMF) may act as immunosuppressants and as anti-tumor agents. We tested whether everolimus and MMF sensitize the hepatocellular tumor cell line HepG2 and primary vascular smooth muscle cells (VSMC) for treatment with gemcitabine. HepG2 and VSMC cells were treated with everolimus (0.001 to 1 µg/ml) or MMF (0.1 to 100 µg/ml) alone or in combination with gemcitabine (10⁻¹ to 10³ nM). The antiproliferative effect of the treatment was assessed by BrdU test.

Treatment with everolimus alone (0.001 to 1 µg/ml) inhibited proliferation in VSMC (46% to 53%) but not in HepG2 cells compared to controls. MMF alone had an antiproliferative effect in VSMC (47% to 70%), and in HepG2 cells (36% to 64%), in doses >1µg/ml. Standard treatment doses of gemcitabine decreased proliferation dose-dependently as expected in both cell lines. 0.001 µg/ml everolimus increased the EC50 response to gemcitabine treatment [10 nM] from 40% to 64% in VSMC, but everolimus did not sensitize HepG2 cells for gemcitabine. Administration of MMF increased the antiproliferative effect at the gemcitabine EC50 in VSMC from 40% to 68% for MMF doses ≥1µg/ml, and in HepG2, to 70% for MMF doses ≥10 µg/ml. We found an overadditive antiproliferative effect of both MMF and everolimus in gemcitabine treated vascular smooth muscle cells in vitro. HepG2 cells, however, were only sensitized by MMF. This sensitizing effect to gemcitabine treatment could be achieved by clinically feasible doses of immunosuppressants. While MMF inhibited both VSMC and HepG2 cells, everolimus inhibited only VSMC. The inhibition of tumor growth in vivo may rather depend on the inhibition of angiogenesis than on the inhibition of the tumor cells itself.

Einfluss von Infliximab (anti-TNFα-AK) auf die motorische Transplantatfunktion und die Entzündungsreaktion im Rahmen der akuten Abstoßung bei der Dünndarmtransplantation (DTx)

T. Finger¹, J. Fujishiro¹, T. Pech¹,
D. Böker¹, K. Abu-Elmagd², A. Hirner¹,
J. Kalff¹, A. Türler¹, N. Schäfer¹

¹Universitätsklinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn;

²Thomas E. Starzl Transplantation Institute, Division of Intestinal Transplant, Pittsburgh, USA

Einleitung: Nach DTx findet im Rahmen der Abstoßung in der Muskularis eine TNFα-Aufregulation statt, die zu einer lokalen Verstärkung der Entzündung und zu Motilitätsstörungen führt. Diese Studie untersucht den Einfluss einer anti-TNFα-Antikörperapplikation auf die abstoßungsassoziierte Entzündungsreaktion und die motorische Transplantatfunktion.

Methoden: Eine orthotope allogene DTx wurde durchgeführt (BN in Lewis). Infliximab wurde direkt nach Reperfusion (5mg/kg) einmalig appliziert. Als Kontrollen dienten sowohl nicht transplantierte Tiere sowie transplantierte Tiere mit perioperativer Gabe von NaCl-Lsg. Untersuchungszeitpunkte: 24h und 7 Tage. Methoden: Histochemie sowie Immunhistochemie; TUNEL-Färbung; Real-Time RT-PCR; Kontraktilitätsuntersuchungen.

Ergebnisse: Infliximab führt zu einer signifikanten Senkung der Apoptoserate in der Muskularis um 65% nach 24h (p<0,03) und 98% nach 7 Tagen (p<0,04) und zu einer signifikant reduzierten Leukozyteninfiltration (MPO+ Zellen, ED1, ED2) im Vergleich zu transplantierten Kontrollen. Die Kontraktilität der mit Infliximab behandelten Gruppe zeigt eine 58% Verbesserung (3,096 g/mm²/s) nach 24h verglichen mit der transplantierten Kontrolle (1,964 g/mm²/s).

Schlussfolgerung: Die akute Abstoßung führt zu einer Entzündung in der Muskularis, mit der Konsequenz einer motorischen Transplantatdysfunktion. Infliximab hemmt die zelluläre Entzündungsreaktion in der Muskularis, reduziert die Apoptoserate und verbessert die Darmkontraktilität.

Die perioperative Gabe von Infliximab (Anti-TNF- α -AK) in Kombination mit Tacrolimus reduziert die inflammatorische Reaktion und Dysmotilität der Tunica muscularis bei der Dünndarmtransplantation (DTx)

T. Pech¹, J. Fujishiro¹, T. Finger¹,
D. Boeker¹, K. Abu-elmagd², A. Hirner¹,
J.C. Kalf¹, A. Tuerler¹, N. Schaefer¹

¹Universitätsklinikum, Klinik für Allgemein-,
Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Bonn;
²Thomas E. Starzl Transplantation Institute, Di-
vision of Intestinal Transplantation, Pittsburgh,
USA

Einführung: Nach DTx kommt es durch Makrophagenaktivierung in der Muskularis zur Inflammation mit postoperativer Dysmotilität. Infliximab (Anti-TNF- α -Antikörper) wurde bei entz. Darmerkrankungen und steroid-resistenten Abstoßungen nach DTx eingesetzt. Diese Studie untersucht den perioperativen additiven Zusatz von Infliximab bei Standardimmunsuppression mit Tacrolimus.

Methoden: Dünndarm von BN-Ratten wurde orthotop in Lewis-Ratten transplantiert. Die Immunsuppression erfolgte mit Infliximab (einmalig 5 mg/kg KG postoperativ) + Tacrolimus (1. bis 7. Tag; 1 mg/kg KG) oder Tacrolimus-Monotherapie. Kontrollgruppen erhielten NaCl-Trägerlösung. Immunhistochemie: Leukozyteninfiltration in Muskularis „whole mounts“ (ED1, ED2, CD4, CD8); Kontraktilität: Organbad (Bethanecholstim.); Apoptose – TUNEL; Real-Time RT-PCR.

Ergebnisse: Infliximab-behandelte Tiere zeigten signifikant weniger MPO-positive Zellen und ED1-positive Zellen nach 24 Stunden. Nach 7 Tagen waren die T-Zell-Infiltration (CD4- und CD8-positiv) und die Anzahl apoptotischer Zellen (14,47 vs. 4,17 / 200 μ m; p = 0,003) in der Tunica muscularis signifikant geringer. Im Vergleich mit Tacrolimus ergab der Zusatz von Infliximab eine 8%ige Verbesserung der Kontraktilität.

Diskussion: Motilitätsstörungen nach DTx resultieren aus Entzündungsreaktionen durch Ischämie-Reperfusionsschaden und akuten Abstoßungsreaktionen. Die perioperative additive Gabe von Infliximab reduziert die inflammatorische Reaktion und unterstützt die immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus.

Hepatozytentransplantation: Grundlagen für die Anwendung im Kindesalter und erste Ergebnisse

J. Meyburg¹, J. Schmidt², J.-P. Schenk³,
M. Barthold⁴, F. Hörster¹, G. Engelmann¹,
M. Lindner¹, G.F. Hoffmann¹, M. Ott⁵

¹Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Heidelberg; ²Chirurgische Universitätsklinik, Allgemeine und Viszeralchirurgie, Heidelberg; ³Radiologische Universitätsklinik, Pädiatrische Radiologie, Heidelberg; ⁴Cytonet GmbH, Hannover; ⁵MHH, Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Hannover

Zwischen November 2006 und Februar 2007 wurden erstmals in Deutschland bei drei Kindern im Alter von 0-4 Jahren Hepatozytentransplantationen durchgeführt. Indikationen waren Stoffwechseldefekte in zwei Fällen sowie fulminantes Leberversagen. Kryokonservierte Hepatozyten wurden von einem industriellen Partner zur Verfügung gestellt. Die Zellen wurden in 4-11 Applikationen mit einem Mindestabstand von 8 Stunden transplantiert. Die Überwachung erfolgte dopplersonographisch sowie durch direkte Messung des Pfortaderdrucks. Bei keinem Patienten kam es während der Hepatozytentransplantation zu substantiellen Veränderungen der Vitalparameter. Allerdings musste eine Applikationsserie wegen neurologischer Komplikationen vorzeitig beendet werden, die Symptome waren jedoch rasch reversibel. Kurzfristige Schwankungen von Flussgeschwindigkeiten und Druck in der Pfortader wurden beobachtet und die Applikationen teilweise kurzfristig pausiert. Kein Katheter dislozierte während des Beobachtungszeitraums. Die Immunsuppression wurde von allen Kindern gut toleriert. Bei den beiden Kindern mit Harnstoffzyklusdefekten zeigte sich ein stabiler Verlauf ohne metabolische Krisen über einen Beobachtungszeitraum von 4 bzw. 6 Monaten. Bei dem Neugeborenen mit akutem Leberversagen besserten sich Leberentgiftung und Synthese vorübergehend, allerdings verstarb das Kind kurze Zeit später an Komplikationen der Grunderkrankung. Die Hepatozytentransplantation ist eine viel versprechende, aber komplexe Technik und erfordert einen breiten interdisziplinären Ansatz mit entsprechender Logistik.

POSTER

Herz/Lunge

The role of apoptosis in acute rejection episodes after heart transplantation – immunohistochemical examination of right ventricular myocardial biopsies

A. Koch¹, W. Roth², T.M. Steffek²,
T.J. Dengler³, P. Schirmacher²,
F.-U. Sack¹, M. Karck¹, P.A. Schnabel²

¹Universität, Herzchirurgie, Heidelberg; ²Universität, Pathologie, Heidelberg; ³Universität, Kardiologie, Heidelberg

Objective: The extent and clinical relevance of apoptosis in acute allograft rejection after heart transplantation remains controversial. Aim of this study was to estimate the quantity of apoptotic cell death in human cardiac tissue during acute rejection episodes after orthotopic heart transplantation.

Patients and methods: Right ventricular biopsies of 27 heart transplant recipients were classified according to rejection grade. On immunohistochemistry TUNEL-positive cells were counted and the expression of Bax, Bcl-x_L, Bcl-2 and Ki67 was scored.

Results: The quantity of TUNEL-positive cells is highly variable between different pre-treatments. Dependent on pre-treatment, the number of TUNEL-positive cardiomyocytes and interstitial cells varied in presence or absence of morphologic apoptosis criteria, markedly. The anti-apoptotic Bcl-2 was expressed significantly higher in interstitial cells during high-grade rejection. There were no significant differences in the expression of Bcl-x_L and Bax. The proliferation marker Ki67 was not positive in cardiomyocytes. In interstitial cells the expression did not differ between low and high grade rejection.

Conclusions: The current study demonstrates the presence of apoptotic cell death during acute rejection episodes in human heart transplants. Interstitial cells are affected exclusively, however, only to some extent. Obviously, the increased expression of Bcl-2 in interstitial cells seems to have an apoptosis-protective effect in acute high grade rejection.

Die Mikrovaskulopathie beeinträchtigt nicht den günstigeren Verlauf nach Herztransplantation bei Frauen

N. Hiemann¹, C. Knosalla¹,
E. Wellnhöfer², H. Lehmkuhl¹,
R. Hetzer¹, R. Meyer¹

¹Deutsches Herzzentrum Berlin, Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Berlin; ²Deutsches Herzzentrum Berlin, Kardiologie, Berlin

Hintergrund: Wir untersuchten, ob die Entwicklung einer Mikrovaskulopathie das günstigere Langzeitüberleben von Frauen nach Herztransplantation (HTx) beeinträchtigt.

Patienten und Methoden: Bei 873 Patienten (35/151 prämenopausale Frauen [<40 Jahre]) wurde lichtmikroskopisch in 7,750 Biopsien die terminale Strombahn (verdickt \pm luminale Stenose) im Hinblick auf das Auftreten fataler kardialer Ereignisse (kardialer Tod, Re-HTx) evaluiert.

Ergebnisse: Endothelveränderungen fanden sich häufiger bei prä-menopausalen Frauen (72% vs. 56% bei Männern; $p=0,025$). Stenosierende Mediaveränderungen traten bei Männern (38%) und Frauen gleich häufig auf (prä- 41%, postmenopausal 32%). Transplantate prämenopausaler Spenderinnen entwickelten bei männlichem Empfänger häufiger Endothelveränderungen (78% vs. 65%; $p=0,021$) und stenosierende Mediaveränderungen (46% vs. 28%, $p=0,024$). Im Langzeitverlauf erlitten Frauen seltener fatale kardiale Ereignisse als Männer, unabhängig vom Spendergeschlecht und luminalen Stenosen in der terminalen Strombahn ($p=0,0001$). In der multivariaten Regressionsanalyse zeigten Frauen ein geringeres Risiko für fatale kardiale Ereignisse (RR 0,38; 95%CI 0,17–0,81), während stenosierende Mediaveränderungen (2,15; 1,42–3,26) und Diabetes (1,65; 1,08–2,52) ein höheres Risiko anzeigten.

Schlussfolgerungen: Die stenosierende Mikrovaskulopathie hat prognostische Bedeutung für das Überleben nach HTx, allerdings beeinflusst sie nicht den vorteilhaften Langzeitverlauf der Frauen.

Influence of Levosimendan, a novel Ca²⁺-sensitizer, upon acute graft failure after heart transplantation

A. Beiras-Fernandez¹, I. Kaczmarek¹,
F. Weis², B. Meiser¹, M. Weis²,
M. Schmoeckel¹, B. Reichart¹

¹Ludwig-Maximilians-Universität, Herzchirurgie, München; ²Ludwig-Maximilians-Universität, Anesthesiologie, München

Background: Primary organ failure after heart transplantation is a severe complication generally related to prolonged ischemia time, poor quality of the organ or acute rejection. Ca²⁺-sensitizers have been proposed to increase cardiac contractility without altering intracellular Ca²⁺ levels. Our aim was to assess the influence of levosimendan in the therapy of acute graft failure after heart transplantation.

Methods: Eight patients presenting with high dosed catecholamines and reduced ejection fraction (EF < 30%) after heart transplantation were treated with Levosimendan (Simdax[®], Abbot GesmbH, Vienna, Austria) in a 24-hour continuous i.v. infusion (0.10 µg/kg*min). All patients gave informed consent. Hemodynamic measurements including MAP, CVP, PCWP, CI, SVR, and PVR were performed. Heart function was echocardiographically assessed by two different observers. Variations in the dosage of catecholamines were studied.

Results: Pharmacological support with catecholamines could be halved 24 hours after the infusion of levosimendan and terminated in 87.5 % of the patients 72 hours after treatment. Hemodynamics improved after treatment: MAP 68 ± 8 vs. 78 ± 8 mmHg 48 h after therapy; CI 2.67 ± 0.35 vs. 3.1 ± 0.38 l/min/m² 48 h after therapy. Echocardiography showed an ameliorated ejection fraction (EF 26.2 ± 4 vs. 44.37 ± 9.8 %) 48 hours after administration.

Discussion: Acute graft failure after cardiac transplantation is associated with a poor short- and long-term outcome. Levosimendan is an inotropic agent used in the treatment of acute and chronic heart failure. In our patients, levosimendan reduced the need for catecholamine support as well as improved the left- and right ventricular performance.

Fallbericht: Nierenbeteiligung bei einer wegen initial ausschließlich kardialer Sarkoidosemanifestation herztransplantierten Patientin

M. Thoms¹, C. Schindler²,
S.M. Tugtekin¹, K. Matschke¹

¹Herzzentrum Dresden, Herzchirurgie; ²Technische Universität Dresden, Institut für klinische Pharmakologie

Der postoperative Verlauf einer 57-jährigen Patientin, welche aufgrund einer zunächst selektiv kardialen Sarkoidosemanifestation herztransplantiert wurde, gestaltete sich zunächst komplikationslos. Die Immunsuppression erfolgte mit Cyclosporin A, Everolimus und Prednisolon. Zwei Monate nach der Transplantation kam es bei guter Transplantatfunktion zum plötzlichen Anstieg der Retentionswerte (Creatinin von 71 bis auf 335 µmol/l und Harnstoff von 9,4 bis auf 27,4 µmol/l) bei Cyclosporin A (109 ng/ml) und Everolimus (4 ng/ml) C₀-Spiegeln im Zielbereich. Weder in der klinischen noch in den radiologischen als auch in den sonografischen Untersuchungen ergaben sich richtungweisende Befunde. Laborchemisch zeigten sich lediglich eine Auslenkung des löslichen Interleukin-2-Rezeptors auf 1666 KU/l sowie ein Anstieg des CRP bis auf 221 mg/l. Auch die bodyplethysmographisch erhobenen Lungenfunktionsparameter zeigten einen Normalbefund. Nierenbiopsisch konnte eine mäßiggradige unspezifische Nephrosklerose mit kleinherdigem chronisch-tubulointerstitiellem Schaden gesichert werden. Unter der klinischen Arbeitshypothese eines renalen Rezidivs einer initial kardialen Sarkoidose wurde ein Therapieversuch mit 60 mg Prednisolon über 3 Tage unternommen, woraufhin es zum sofortigen Abfall der laborchemischen Retentionsparameter auf das Ausgangsniveau (Creatinin 88 µmol/l; Harnstoff 3,3 mmol/l) kam. Nach einer Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf Cyclosporin A, Azathioprin und Prednisolon konnte eine langfristige Stabilisierung der laborchemischen Retentionsparameter erreicht werden.

Angeborene Immunität: Die Bedeutung von Heat Shock Proteinexpression für den postoperativen Verlauf nach Herztransplantation

F.-U. Sack¹, A. Ofenloch¹, P. Schnabel², T. Dengler³, A. Koch¹, M. Karck¹

¹Chirurgische Klinik, Herzchirurgie, Heidelberg; ²Pathologie, Heidelberg; ³Medizinische Klinik, Kardiologie, Heidelberg

Einleitung: Die Inzidenz einer akuten Rejektion nach HTx ist niedrig. Der initiale Organschaden kann aber eine Aktivierung verschiedener immunologischer Kaskaden triggern. Heat Shock Proteine spielen dabei eine zentrale Rolle, da sie als DAMP's eine Aktivierung des Systems der „angeborenen Immunität“ triggern. Ziel der Studie war die Quantifizierung verschiedener HSP's in Relation zum Verlauf einer HTx.

Methoden: 114 RV-Biopsien bei 46 Patienten wurden vor HTx und eine und zwei Wochen nach Transplantation gewonnen. Mittels immunhistologischer Methoden wurden 5 HSP Familien quantifiziert. HSP 27, HSP 60, HSP 70, HSP 72/73 und HSP 90. Der Grad der Expression wurde mit dem postoperativen Verlauf korreliert.

Ergebnisse: 4/5 HSP Familien zeigten sich schon vor der HTx hochreguliert, gleichbedeutend mit kardialen Stress. Bei Patienten mit komplikationslosem Verlauf, fand sich eine Expression nur von HSP 90. Patienten mit gehäuften Abstoßungen bzw. Infektionen zeigten schon eine erhöhte Expression von HSP27, HSP60 bei Infektionen bzw. HSP27, HSP72/73 und HSP90 bei multiplen Rejektionen.

Schlussfolgerung: Die Expression von HSP's ist ein signifikanter Trigger der „in-nate Immunology“ (DAMP's). Dies könnte zu einem erhöhten Abstoßungsrisiko führen. Die frühe Expression bestimmter HSP Familien kann zur Identifikation von Risikopatienten dienen. Die Bedeutung einer Myokardbiopsie liegt dabei weniger in der Abstoßungsdiagnostik als in der prospektiven Analyse zukünftiger, kardialer Ereignisse.

Abdominalchirurgische Komplikationen nach thorakaler Transplantation

K. Timrott¹, M.D. Jäger¹, A. Simon², M. Strüber², M. Höper³, M. Neipp¹, J. Klempnauer¹, T. Becker¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin, Hannover; ²Medizinische Hochschule Hannover, Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Hannover; ³Medizinische Hochschule Hannover, Pneumologie, Hannover

Retrospektive Analyse (Zeitraum 01.01.2000 - 01.05.2007) von 184 HTX und 538 LUTX mit 85 (10.9%) abdominal notwendigen Eingriffen (27.1% nach HTX, 72.9% nach LUTX).

Ergebnisse: Nach HTX wurden 4 Patienten bei einem akuten Abdomen bei Darmperforation, Appendizitis und Blutung operiert, 1 Patient verstarb postoperativ nach oberer GI-Blutung bei aortoduodenaler Fistel. 19 elektive Operationen erfolgten bei unterschiedlicher Diagnose ohne Mortalität.

Nach LUTX wurden 31 von 46 Patienten (67,4%) notfalllaparotomiert. Ursachen waren Peritonitis bei Dickdarmperforation (12x), Peritonitis (6x), Appendizitis (2x), Abszess (1x), gedeckt perforierte Cholezystolithiasis (2x) sowie Obstruktionsileus bei CF (5x) oder Bridenileus (3x). Perforationen des Dickdarmes traten im Mittel nach 30.7 Monaten auf, wobei die Hälfte der Patienten in den ersten 2 Monaten nach HTX operiert wurden.

Insgesamt verstarben 10 von 31 Patienten (32.3%) nach Notfalllaparotomie an septischen Komplikationen.

Zwei Patienten wurden diagnostisch laparotomiert, ohne wegweisenden Befund und Mortalität.

Ursachen für die elektiven Eingriffe nach LUTX waren unterschiedlich und ohne Mortalität.

Zusammenfassung: frühe abdominelle Komplikationen nach LUTX korrelieren mit einer erhöhten Mortalität. Die ischämische Kolonperforation war die führende Diagnose.

Bei unklarem Abdomen ist frühzeitig eine großzügige Indikation zur explorativen Laparotomie zu stellen.

Ermöglicht die High-Urgency (HU) -Allokation die Herztransplantation dringlicher Patienten in Deutschland zeitgerecht?

A. Haneya

Universitätsklinikum SH, Klinik Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel

Um zu zeigen, ob sich die Versorgungsstruktur terminal herzinsuffizienter Pat. durch die neuen Bestimmungen der HU-Allokation geändert hat, wurden Pat. verglichen, die in 3-Jahreszeiträumen vor Änderung der Richtlinien (1995-1997-Gr.I: 72 Pat. (36 DCM, 36 ICM, 54,0±10,7 Jahre) sowie danach (2003-2005-Gr.II: 47 Pat. (24 DCM, 23 ICM, 55,1±9,4Jahre) transplantiert wurden. 41 Pat. (87,2%) in Gr.II bedurften präop. der Aufnahme auf die Intensivstation und Katecholamine vs 6/47 Pat. (8,3%) der Gr.I ($p > .01$). In Gr. II benötigten 44/47 Pat. (93,6%) präop. ein Nie-

renersatzverfahren gegenüber 1/47 Pat. der Gr.I ($p < .001$). Die Wartezeit der HU-gelisteten Pat. der Gr.II auf Intensiv betrug 22,6±19,9[2-113] Tage. Postop. benötigten die Pat. der Gr.I über im Mittel 6,3±6,1 Tage und die Pat. der Gr.II über 6,9±5,4 Tage Katecholamine (n.s.). Während 5/72 Pat. (6,9%) der Gr.I noch am 7. Tag eine Hämo-filtration benötigten, waren dies 20/47 Pat. (42,6%) der Gr.II ($p < .05$). Die postop. Intensivverweildauer betrug 11,2±13,8 Tage in Gr.I gegenüber 23,9±50,3 Tage in Gr.II (n.s.). Das Überleben Gr.I vs Gr.II betrug 97,2% vs 91,5% (30 Tage), 83,3% vs 70,7% (29/41 Pat., 360 Tage). Mit Einführung der HU-Regulation verschlechterten sich die Pat. in der Wartezeit, so dass sie Katecholamine, IABP und Hämo-filtration benötigen müssen. Im postop. Verlauf ist mit einer längeren Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, längeren Intensiv-aufenthalten als bei den Pat. der Gr.I zu rechnen. Die Überlebensraten sind innerhalb des 1. postop. Jahres in der Gr.II zu allen Zeitpunkten schlechter als in Gr.I.

T. Gutmann, A. S. Daar, R. A. Sells, W. Land (Eds.)

Ethical, Legal, and Social Issues in Organ Transplantation

Issues in organ replacement therapy represent a paradigm for ethics and questions of justice in modern medicine.

The book - based on the December 2002 Munich International Congress on Ethics of Organ Transplantation - delivers an overview of current worldwide achievements, analyses, controversies, and dilemmas. It deals with the topics Equitable Allocation of Organs, Living Organ Donation around the World, Financial Incentives and Commerce in Organ Transplantation, Embryonic Stem Cell Biology / Cloning of Individuals, Genetic Engineering of Organs / Xenotransplantation, and Regenerative Medicine, which are intensely discussed among medical, ethical, and legal experts, and by the general public.

The question is raised: How to define the acceptable? And is there a single universal set of ethical norms the everyone worldwide could and should accept?

560 pages, ISBN 978-3-89967-017-2, Price: 60,- Euro / US\$



PABST PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich

Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550, pabst@pabst-publishers.de
www.pabst-publishers.de, www.pabst-science-publishers.com

Immunologie

Comparison of the established standard complement-dependent cytotoxicity assay with a novel ELISA-based HLA crossmatch procedure (AMS-ELISA)

W. Altermann, B. Seliger, G. Schlaf

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Institut für Medizinische Immunologie, Halle-
Saale

The detection of donor-specific anti-HLA antibodies by standard procedures such as complement-dependent cytotoxicity assay (CDC) or flow cytometric (FACS) analysis is limited by its low sensitivity and in particular the quality of the donor cells. Therefore, an ELISA-based technique was employed using solid phase-immobilized monoclonal antibodies to capture HLA class I or class II molecules of the donor, respectively. In this HLA class I and class II antibody monitoring system (AMS) the donor-specific anti-HLA antibodies from the sera of recipients as detection antibodies bind to the HLA molecules of the donor which have been immobilized by monoclonal antibodies (mAb) recognizing non-polymorphic epitopes. Upon binding of donor-specific anti-HLA antibodies they are recognized by secondary enzyme-conjugated anti-human immunoglobulin (Ig) antibodies. A newly established modification of the standard protocol allows the differentiation between bound antibodies of the IgG and IgM isotype. This AMS-ELISA was adapted for investigating small amounts of solid tissue of donors from whom no separated cells (e.g. from blood) were available. The classical crossmatch method (CDC) is compared with the novel AMS-ELISA in terms of quality and sensitivity of this approach by exemplary cases of different application. The selected cases show that the AMS-ELISA represents a valuable tool for the post-transplantation monitoring of donor-specific anti-HLA antibodies during rejection crisis, after transfusion reactions and in particular cases of tissue transplantations lacking single cells.

Clopidogrel (Plavix®) but not Glycoprotein (GP) Ib or GPVI blockade reduced the development of transplant arteriosclerosis

S. Abele¹, M. Wollin², B. Spriewald²,
N. Hiemann³, B. Nieswandt⁴,
M. Weyand¹, S. Ensminger¹

¹Universität Erlangen-Nürnberg, Klinik für Herzchirurgie, Erlangen; ²Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 3, Erlangen; ³Deutsches Herzzentrum Berlin, Klinik für Thorax- und Herzchirurgie, Berlin; ⁴Universität Würzburg, Rudolf-Virchow-Zentrum für Biomedizinische Forschung, Würzburg

Introduction: We have recently shown that clopidogrel reduced the formation of transplant arteriosclerosis (TxA). The aim of this study was to elucidate the underlying functional mechanisms.

Methods: Fully MHC mismatched C57BL/6 (H2^b) donor aortas were transplanted into CBA (H2^k) recipients and mice received different doses of Clopidogrel or glycoprotein-1b (GP1b) or GPVI mAbs as i.p. injections. The cellular infiltrate of aortic allografts was analysed by immunofluorescence and intragraft mRNA expression was measured by RT-PCR.

Results: After treatment with clopidogrel transplant arteriosclerosis was reduced and blood concentrations of sCD40L [38.7±6.5ng/ml (1mg/kg clopidogrel) vs. 92.9±21.8ng/ml (control) n=5/p≤0.05] and P-selectin [103.8±8.4ng/ml (1mg/kg clopidogrel) vs. 157.2±19.6ng/ml (control) n=5/p≤0.05] were decreased. Cellular analysis of the aortic transplant revealed significant fewer numbers of infiltrating dendritic cells (CD205) [p≤0.01], macrophages (F4/80) [p≤0.03] and B cells (B220) [p≤0.05] after application of clopidogrel. Also cellular P-/E-selectin, ICAM-1 and PDGF-β expression was reduced. In contrast, application of either GP-1b or GPVI mAb did not show a significant reduction of TxA [80±4% (GP1b) and 72±11% (GPVI) vs. 77±5% (control) n=5/p≤0.05].

Conclusion: These data show that clopidogrel results in a strong reduction in adhesion molecule expression within the blood and transplant tissue. This leads to reduced transendothelial migration of monocytes into the transplant and seems not entirely

mediated by the interaction of clopidogrel with platelets.

Die Interaktion von T-Lymphozyten und Makrophagen (Mf) führt zur Abstoßung allogener Nebenschilddrüsen-Transplantate (NBS-Tx)

A. Matuschek¹, M. Ulbrich², S. Timm³,
K. Ulrichs¹, A. Thiede³, C. Otto¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik I, Exp. Transplantations-Immunologie, Würzburg; ²Klinikum Garmisch-Partenkirchen GmbH, Abteilung für Innere Medizin, Garmisch-Partenkirchen; ³Universitätsklinikum Würzburg, Chirurgische Klinik I, Würzburg

Die Transplantat (Tx)-Abstoßung stellt eine von alloreaktiven CD4⁺ T-Lymphozyten vermittelte Immunantwort dar. Die Beteiligung und Funktion von Mf an der Tx-Abstoßung ist im Detail nicht geklärt. Aktivierte Mf exprimieren MHC-Klasse-II und kostimulatorische Moleküle; zudem produzieren sie das zellschädigende Stickstoffmonoxid (NO). Wir präsentieren Daten, die auf eine Interaktion zwischen alloreaktiven T-Lymphozyten und Mf bei der Abstoßung hindeuten. Hypokalzämische Lewis-Ratten erhielten allogene bzw. syngene NBS-Tx unter die Nierenkapsel. Blutkalziumspiegel >2mmol/l korrelierten mit Abstoßung. Die NBS-Tx wurden immunhistochemisch auf T-Lymphozyten und Mf im Infiltrat sowie auf die Expression der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) mit RT-PCR untersucht. In allen NBS-Tx wurden aktivierte Mf ab Tag 4 p.op. nachgewiesen: in syngenen NBS-Tx waren sie iNOS-negativ, in allogenen NBS-Tx iNOS-positiv. Aktivierte T-Lymphozyten waren zwischen Tag 3 und 11 p.op. in allogenen, nicht aber in syngenen NBS-Tx nachzuweisen. Wurde der Anteil alloreaktiver T-Lymphozyten durch Immunisierung erhöht, so verkürzte sich die Tx-Funktionszeit von 15,8±1,8 auf 9,4±0,9 Tage. Das Muster der Zellinfiltration war ähnlich dem nicht-sensibilisierter Tiere: wieder waren kurz nach Präsenz aktivierter T-Lymphozyten iNOS-positiv Mf vorhanden. Die Daten deuten darauf hin, dass aktivierte Mf Signale von aktivierten T-Lymphozyten benötigen, um das NO-produzierende Enzym iNOS zu exprimieren. Damit wären Tx-infiltrierende Mf aktiv als Effektorzellen an der Abstoßung allogener NBS-Tx beteiligt.

CCL19 hemmt die T-Zell-Proliferation *in vitro* und *in vivo*

E. Ziegler, M. Oberbarnscheidt,
S. Krautwald, U. Kunzendorf

UKSH Campus Kiel, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Kiel

CCL19 ist ein Chemokin, das durch die Steuerung der Migration reifer DC und verschiedener T-Zell-Subsets in die sekundären Lymphorgane eine zentrale Rolle bei der Initiierung der Immunantwort spielt. Wir zeigen nachfolgend, dass CCL19 durch die direkte Hemmung der T-Zell-Aktivierung die Immunantwort auch unterdrücken kann.

Konzentrationsabhängig hemmt rekombinantes CCL19 *in vitro* die Proliferation von CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen sowohl nach TCR-/CD28-Crosslinking sowie nach Stimulation durch Alloantigen-präsentierende Zellen in der MLR. Die CCL19 vermittelte Hemmung der Proliferation geht einher mit der Induktion eines Zell-Zyklus-Arrestes in der G2/S-Phase, begleitet von einer verminderten Degradation des CDK-Inhibitors p27kip1 und einer Runterregulierung der Kinase CDK1. Diese Effekte ließen sich analog mit äquimolaren Konzentrationen eines CCL19-IgG-Fusionsproteins auslösen; T-Zellen aus CCR7-KO-Mäusen zeigten hingegen keine CCL19-vermittelte Proliferationshemmung und keinen Zellzyklusarrest. *In vivo*, im Mausmodell, konnte die Proliferation von Ovalbumin-TCR-transgenen T-Zellen in den sekundären Lymphorganen, ausgelöst durch die Gabe von Ovalbumin-gepulsten DC, durch die parallele Behandlung der Tiere mit CCL19-IgG supprimiert werden.

Auf der hier gezeigten immunsuppressiven Wirkung von CCL19 basiert zum Teil auch der von uns kürzlich publizierte Effekt der Unterdrückung der Rejektion allogener Nieren- und Herztransplantate im Mausmodell (JASN 17:2521 (2006)). Die Befunde zeigen eine neuartige Verbindung zwischen Migrations- und Proliferationskontrolle von Immunzellen durch essentielle Chemokine.

Characterization of the rat Clrb homolog, RT12. Potential role in allograft rejection

J. Hundrieser, M. Koch, J. Klempnauer, K. Wonigeit

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover

Most NK cell receptors encoded by the natural killer gene complex (NKC) recognize MHC class I molecules. Recently, a new class of MHC-independent ligands, Clr, has been identified in mice, rats, and humans. They share a C-type lectin structure with the NKC encoded receptors and are also coded for by the NKC. RT12, a gene previously defined by our group, belongs to this gene family and represents the rat homolog of mouse Clrb and human LLT1. Here, we focus on features of the RT12 protein of potential interest in organ transplantation.

Results: (a) Two rather distinct alleles of the RT12 gene, RT12^a and RT12^b, encoding two different membrane proteins have been identified. (b) Reciprocal immunization of appropriate NKC-congenic strains induced alloantibody formation. (c) A hybridoma producing mAb HT29 detecting the RT12^a allelic specificity was generated. (d) Using mAb HT29, we could show that RT12 is uniformly expressed on all leukocyte populations and on endothelial cells. This tissue distribution is reminiscent of MHC class I expression.

Conclusions: RT12 proteins are widely expressed alloantigens with potential relevance for histocompatibility. Independent of alloantigenicity a second effect can be envisaged: As the RT12 protein is the cognate ligand of the inhibitory NK receptor NKR-P1B, variations in RT12 expression might have a major effect on the susceptibility of different tissues to NK cell-mediated effector mechanisms.

Perioperative Plasmapherese und anti-CD20 Therapie ermöglichen eine erfolgreiche Nierentransplantation Crossmatch-positiver hochimmunisierter Wartelistenpatienten

J. Beimler¹, C. Süsal², C. Morath¹, G. Opelz², M. Zeier¹

¹Medizinische Universität Heidelberg, Nephrologie, Heidelberg; ²Medizinische Universität Heidelberg, Transplantationsimmunologie, Heidelberg

Zielstellung: In den letzten Jahren hat die Zahl der hochimmunisierten Patienten auf der Warteliste stetig zugenommen. Das Ziel von Allokationsverfahren ist die Vergabe Crossmatch-negativer Organe an hochimmunisierte Patienten. Die Chance, ein Organ innerhalb von 21 Mo. zu erhalten liegt bei 58%. Für diese Patientengruppe müssen Behandlungsprotokolle etabliert werden, die trotz Immunsierung und/oder positivem initialem Crossmatch eine Transplantation ermöglichen.

Methode: Via Eurotransplant erfolgte die Allokation von 2 hochimmunisierten Patienten. Bei beiden Patienten unmittelbar nach Eintreffen in der Klinik präoperative Plasmapherese, um nach einem initial positiven Crossmatch ein präoperativ negatives Crossmatch zu erreichen. Nach Plasmapherese einmalige Gabe von Rituximab 375 mg/m². Weitere Immunsuppression Basiliximab, Tacrolimus, Mycophenolsäure und Prednisolon. Postoperativ wurden PPH alle 2 Tage bis zur Stabilisierung der Transplantatfunktion fortgeführt.

Ergebnisse: In beiden Fällen konnte durch die präoperative PPH das positive Crossmatch negativ konvertiert werden und die Durchführung der Transplantation ermöglichen. Postoperativ wurden jeweils 11 weitere PPH durchgeführt. Der postoperative Verlauf war jeweils komplikationslos, nach 6 Monaten lag das Serumkreatinin bei 1,39 bzw. 1,50 mg/dl, nach 1 Jahr bei Patient 1 bei 1,53 mg/dl.

Schlussfolgerung: Trotz initial positivem Crossmatch kann bei hochimmunisierten Patienten mit der Kombination perioperativer Plasmapherese und anti-CD20 Therapie eine Nierentransplantation erfolgreich durchgeführt werden.

Präkonditionierung mit Ozon verlängert das Transplantatüberleben allogener Herztransplantate in einem heterotopen Rattenmodell

A. Eisele¹, S. Schulz², H. Tillmanns¹,
T. Stadlbauer¹

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Kardiologie, Gießen; ²Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Experimentelle Chirurgie, Marburg

Hintergrund: Die akute Abstoßung ist einer der Hauptgründe für Morbidität und Mortalität nach Herztransplantation und prädisponiert für die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie (TVP). Eine Reduktion des initialen Ischämie-/Reperfusionsschadens könnte die Ausbildung der TVP reduzieren. Ziel der Studie ist die Evaluation des immunmodulatorischen Effektes einer Präkonditionierung mit Ozon auf die akute Abstoßung.

Methoden und Ergebnisse: Die Untersuchung des Einflusses einer Präkonditionierung auf das akute Transplantatüberleben erfolgte in dem vollständig allogenen Wistar-Furth (WF) auf Lewis (LEW) heterotopen Ratten Herztransplantationsmodell. WF Herzen wurden in mikrochirurgischer Standardtechnik an die großen Bauchgefäße von LEW Ratten transplantiert. Ohne immunmodulatorische Therapie betrug das Transplantatüberleben $5,9 \pm 0,9$ Tage ($n=11$). Nach Anlage eines O_3/O_2 -Pneumoperitoneums zur Präkonditionierung 24 Stunden vor der Transplantation konnte das Transplantatüberleben bei einmaliger Gabe ($n=4$) bzw. repetitiver Gabe über einen Zeitraum von 5 Tagen ($n=3$) auf $7,6 \pm 1,4$ Tage ($n=7$, $p < 0,05$) verlängert werden.

Schlussfolgerung: Durch die alleinige Präkonditionierung mit Ozon konnte das Transplantatüberleben signifikant verlängert werden. Eine Prävention des Ischämie-/Reperfusionsschadens durch Ozon könnte einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie haben. Hierzu sind weitere Untersuchung in einem chronischen in vivo Modell notwendig.

Lebertransplantation bei einem Kind mit Leberversagen aufgrund einer chronischen GvHD nach allogener Stammzelltransplantation bei ALL vom gleichen Spender

C. Englert¹, R. Andrea¹, G. Janka-Schaub²,
R. Ganschow¹

¹Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Pädiatrische Hepatologie, Hamburg; ²Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hamburg

Wir berichten von einem 6-jährigen Jungen, der nach allogener Stammzelltransplantation aufgrund einer ALL eine chronische GvHD der Leber, des Gastrointestinaltraktes und der Haut entwickelte.

Der Junge erhielt mit zwei Jahren aufgrund eines Frührezidives einer akuten lymphatischen Leukämie eine Stammzelltransplantation eines Fremdspenders.

Die Chimerismus-Analyse zeigte einen kompletten Chimerismus.

Im Laufe des nächsten Jahres entwickelte das Kind eine GvHD trotz adäquater immunsuppressiver Therapie. Eine Leberbiopsie zeigte eine GvHD der Leber, die zur Leberzirrhose im Alter von fünf Jahren führte.

Es wurde eine Lebertransplantation des gleichen nicht-verwandten Knochenmarkspenders durchgeführt. Die immunsuppressive Therapie wurde aufgrund der Gefahr einer erneuten GvHD mit niedrig dosierten Steroiden und niedrig dosiertem Ciclosporin (Zielspiegel 50-80 $\mu\text{g/l}$) durchgeführt. Der postoperative Verlauf war unauffällig. Die Funktion des Spenderorganes ist normal und in den Protokoll-Leberbiopsien an Tag 7 und 21 nach Lebertransplantation (LTX) wurden keine Anzeichen einer GvHD oder einer Abstoßungsreaktion gefunden. Die immunsuppressive Therapie wurde deshalb reduziert. In der Leberbiopsie 3 Monate nach LTX zeigte sich der Verdacht einer leichten GvHD, so dass die Ciclosporin-Therapie wieder intensiviert wurde. Nach weiteren drei und sechs Monaten waren bei normaler Leberfunktion keine Abstoßungszeichen oder eine GvHD nachweisbar, die immunsuppressive Therapie wurde abgesetzt.

Dies ist der erste Bericht einer Lebertransplantation nach Stammzellspende vom gleichen nicht-verwandten Spender.

Immunsuppression

Effekt von Rapamycin und CsA auf die Entstehung Virus-induzierter (Haut-)Tumore im Mastomys Tiermodell

G. Koehl¹, M. Ohnesorge², J. Nafz²,
K. Schaefer², A. Koehler³, I. Nindl³,
F. Roesl², E. Geissler¹

¹Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Experimentelle Chirurgie, Regensburg; ²DKFZ, Heidelberg; ³Charite, Dermatologie, Berlin

Bei Transplantationspatienten sind Hauttumore eine schlecht behandelbare Komplikation. Da diese häufig mit HPV assoziiert sind, steht uns mit PV-infizierten, im Alter tumorentwickelnden Mastomys ein Tiermodell zur Verfügung, das die klinische Situation gut nachbildet. In einer Langzeitstudie zur Entstehung von Virus-induzierten Tumoren haben wir den Effekt der beiden - auf Tumore gegensätzlich wirkenden Immunsuppressiva Rapamycin (Rapa) und CsA untersucht.

Dazu wurden ca. 16 Wochen alte männliche Mastomys für max. 43 Wochen mit Rapa (n=15) oder CsA (n=15) behandelt und mit Kontrollen (n=17) verglichen. Die Dosis im Futter wurde über Blutspiegel auf typisch immunsuppressive Werte eingestellt. In der Rapagruppe verlängerte sich das tumorfreie Überleben (Alter: 60±3 Wochen) vs Kontrolle (49±2 Wochen) und CsA (47±3 Wochen). Grund für das Auftreten der Virus induzierten Tumore nur bei alten Tieren könnte eine nachlassende Immunantwort sein. Deshalb haben wir mit 3H-Thymidin-Assay die Antwort von Splenozyten aus jungen (2,5 Monate), 4,5 Monate alten und alten (9 Monate) Tieren auf Mitogene und virale Antigene (VLP) analysiert, aber keine Korrelation mit dem Alter gefunden.

Diese erste Studie des Effekts von Immunsuppressiva auf PV-induzierte Hauttumore und am Mastomys-Immunsystem weisen darauf hin, daß Rapa auch hier eine dominierende anti-Tumorwirkung hat, bei der möglicherweise anti-virale Mechanismen eine Rolle spielen.

Zweimal täglich fraktionierte Dosierung von Prednisolon im Vergleich zur einmal täglichen Standarddosierung bei Patienten mit Glomerulonephritis und nach Nierentransplantation

F. Keller, S.O. Decker

Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin I, Ulm

Prednisolon hat eine kurze Halbwertszeit von 2 Stunden, sodass bei niedriger Dosierung zum Ende des 24stündigen Dosierungsintervalls nur eine unzureichende immunsuppressive Wirkung zu befürchten ist. Wir untersuchten in unserer prospektiven Beobachtungsstudie, ob eine fraktionierte zweimal tägliche Gabe von Prednisolon immunsuppressiv gleich wirksam, aber weniger nebenwirksam ist als die übliche einmal tägliche Standarddosierung. Insgesamt 51 Patienten mit einer über 6 Monate festen oralen niedrig dosierten Prednisolon Dauertherapie wurde erfasst, davon 35 Patienten mit Glomerulonephritis und 16 Patienten nach Nierentransplantation. Die Ergebnisse werden als Medianwerte mit dem 95% Konfidenzintervall angegeben und mit dem Wilcoxon U-Test auf statistische Signifikanz geprüft ($p < 0,05$).

Mit der fraktionierten Gabe lag die Prednisolon Dosis bei 2,5 mg pro Tag (2,0 - 2,5) sowie die Anzahl der Co-Medikamente bei 1 Immunsuppressivum (0 - 1) und damit signifikant niedriger als mit der einmal täglichen Standarddosierung von 4,0 mg Prednisolon (2,0 - 5,0) und zusätzlich 1,5 Immunsuppressiva (0 - 2) wie Cyclosporin und Mycophenolat. Serum Kreatinin (211 vs 201 $\mu\text{mol/l}$) und Proteinurie-Kreatininquotient (0,79 vs 0,51 g/g) blieben in beiden Gruppen unverändert. Die Anzahl der Begleit-Medikamente war mit 2 Antihypertensiva (1 - 2) und 0 Antidiabetika (0 - 0) bei fraktionierter Gabe signifikant geringer als mit 2 Antihypertensiva (1 - 3) und 0 Antidiabetika (0 - 1) bei der Standarddosierung.

Die zweimal täglich fraktionierte Gabe von Prednisolon erlaubt eine niedrigere Tagesdosis bei gleicher Wirksamkeit und geringeren Nebenwirkungen.

Everolimus wirkt protektiv auf die Entstehung einer chronischen Transplantatdysfunktion bei voll MHC inkompatibler Nierentransplantation im Rattenmodell

D. Pöhner¹, M. Mengel², B. Nashan³, M. Koch¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover; ²University of Alberta, Alberta Transplant Applied Genomics Centre, Edmonton, Canada; ³Dalhousie University, Multi Organ Transplant Program, Halifax, Canada

Um eine chronische Transplantatdysfunktion in einem Langzeitversuch (24 Wochen) zu beeinflussen, erhielten MHC disparat nierentransplantierte Ratten (LEW.1U auf LEW) Everolimus (1mg/kg p.o.) in einem therapeutischen Ansatz nach 7 Wochen. Unter initialer CsA-Therapie (5 mg/kg i.m. für 10d) war keine akute Abstoßung nachweisbar. Tiere der Gruppe 1 erhielten CsA (n=12), in der Gruppe 2 wurden CsA und Everolimus appliziert (n=7). 6/12 Tiere in der Gruppe 1 verstarben an einer Niereninsuffizienz vor Versuchsende. 6/7 Tiere der Gruppe 2 überlebten bis Versuchsende mit normaler Nierenfunktion. Nur ein Tier wies nach 23 Wochen einen moderaten Kreatininanstieg auf, während alle vorzeitig an chronischer Transplantatdysfunktion verstorbenen Tiere bereits nach 4 Wochen einen Anstieg des Kreatinins zeigten. Alle Tiere entwickelten eine Albuminurie, die in der Gruppe 1 früher einsetzte und stärker ausgeprägt war. Die Zahl zirkulierender CD4+ und CD8+ T-Zellen war unter Everolimus-Therapie um 11% verringert. In der Gruppe 2 zeigte sich eine Reduktion Transplantat-infiltrierender T-Zellen um 50%. Spender spezifische anti-MHC Antikörper waren nur in der Gruppe 1 nachweisbar (5/12 Tieren). Diese gingen mit einer Niereninsuffizienz sowie Glomerulopathie einher. Histologische Anzeichen einer chronischen Transplantatschädigung fanden sich bei insgesamt 7/12 Tieren der Gruppe 1 sowie bei 2/7 Everolimus behandelten Tieren.

Schlussfolgerung: In diesem voll MHC disparaten Nierentransplantationsmodell verminderte eine Kombinationstherapie aus initialer CsA- und therapeutischer Everolimusapplikation sowohl zelluläre als auch humorale Abstoßungsprozesse.

Nierenfunktion ist ähnlich nach sofortiger vs verzögerter Tacrolimus-Gabe bei älteren Nierentransplantatempfängern

T. Becker

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hannover

Diese randomisierte, offene, 6-monatige Multizenterstudie (Phase III) verglich die Auswirkung der sofortigen vs. verzögerten Tacrolimus-Gabe auf die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft Formel) bei älteren Nierentransplantatempfängern.

Analysiert wurden 254 Patienten im Alter \geq 60 Jahren, die Tacrolimus (ab Tag 7) mit MMF 2g/Tag (ab Tag 15: 1g MMF /Tag), Basiliximab 20mg (Tag 0 und 4) und Kortikosteroide (abgesetzt an Tag 8) (TAC/MMF/MAB, n=132) oder Tacrolimus (ab Tag 0) mit der selben Dosierung von MMF und Kortikosteroiden (abgesetzt an Tag 91) (TAC/MMF, n=122) erhielten. In beiden Gruppen betrug die angestrebten Tacrolimus-Talspiegel 10-15 ng/ml bis Tag 14, danach 5-10 ng/ml. Nierendysfunktion wurde definiert als Kreatinin-Clearance $<$ 40 mL/min nach 6 Monaten. Das mittlere Alter betrug 66.4 Jahre in der TAC/MMF/MAB Gruppe und 65.5 Jahre in der TAC/MMF Gruppe; das mittlere Spenderalter war 63.2 in beiden Gruppen. Die mittlere Kreatinin-Clearance nach 6 Monaten war 45.8 mL/min (TAC/MMF/MAB) und 45.9 mL/min (TAC/MMF). Nach 6 Monaten lag das Transplantatüberleben (Kaplan-Meier) bei 90.0% (TAC/MMF/MAB) bzw. 87.6% (TAC/MMF); das Patientenüberleben (Kaplan-Meier) 96.1% und 99.2%. Die Inzidenzen für das Auftreten des zusammengesetzten Endpunkts und der Einzelereignisse waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der TAC/MMF/MAB Gruppe brachen 15 Patienten (11.4%) die Studie wegen unerwünschter Ereignisse verglichen mit 13 Patienten (10.7%) in der TAC/MMF Gruppe ab. Die Nierenfunktion nach 6 Monaten

	TAC/MMF/MAB N=132	TAC/MMF N=122
Zusammengesetzter Endpunkt	68 (51.5)	70 (57.4)
Nierendysfunktion	35 (26.5)	36 (29.5)
BPAR	22 (16.7)	21 (17.2)
Transplantatverlust	11 (8.3)	13 (10.7)
Tod	0	0

war bei älteren Patienten vergleichbar unabhängig vom Zeitpunkt der Tacrolimus-Gabe.

Intensified Dosing Regimen of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Results in Higher Mycophenolate Exposure Early Post-Transplant in Renal Allograft Recipients

W. Arns¹, K. Budde², P. Glander²,
C. Sommerer³, T. Ariatobar¹,
S. Kramer⁴, K. Eichele⁴, W. Fischer⁴,
M. Zeier³

¹Cologne General Hospital, Merheim Medical Center, Cologne; ²Charite, Nephrology, Berlin; ³University Heidelberg, Nephrology, Heidelberg; ⁴Novartis, Nürnberg

Objective: Early adequate exposure to mycophenolic acid (MPA) is supposed to lead to better efficacy in renal transplant (Tx) patients (pts). With standard dosing of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) with cyclosporine (CsA) only 50% of pts reach the proposed target MPA-AUC of > 30 mg*h/mL in the early post-Tx period. The purpose of this prospective randomized pharmacokinetic (PK) pilot study was to examine whether an intensified MPA dosing regimen will lead to higher MPA exposure early after Tx without compromising safety.

Methods: 62 adult de-novo kidney Tx pts were randomized (1:1) to two CsA-based treatment regimens, either an intensified EC-MPS dosing regimen (d1-14: 2880 mg/d; d15-42: 2160 mg/d, d43-d180: 1440 mg/d) or standard EC-MPS regimen (1440 mg/d). Full 12hr PK profiles were taken.

Results: MPA-AUC was significantly higher in the intensified regimen (44.42 ± 15.38 vs. 32.52 ± 19.06 mg*h/L on day 3, $p=0.012$). MPA exposure remained constant over the first 3 weeks (intensified: 42.29 ± 17.83 and 41.62 ± 17.24 mg*h/L on day 10 and 21 vs. standard: 29.53 ± 18.91 and 31.33 ± 15.81 mg*h/L on day 10 and 21) ($p=0.015$ and 0.033). More pts in the intensified group reached adequate MPA exposure (>40 mg*h/L) earlier. The intensified dosing regimen did not lead to a higher risk of infections, GI disorders or hematological side effects.

Conclusion: Based on these data, an intensified dosing regimen of EC-MPS in combination with CsA is safe and leads to a significantly higher MPA exposure early post-Tx.

Switch to Sirolimus due to CNI associated toxicity after liver transplantation is safe and effective

K. Thrum, E. Bärthel, B. Küpper,
J. Wilberg, O. Habrecht, U. Settmacher,
A. Kornberg

FSU Jena, Allgemeine-, Viszerale und Gefäßchirurgie, Jena

Background: The aim of this study was to analyze feasibility and efficacy of conversion to Sirolimus (SRL)-based immunosuppression in liver transplant patients with CNI-associated toxicity.

Methods: A total of 48 liver transplant patients were converted to SRL after a mean of 29.1 months posttransplant (range 0-112month), due to CNI-associated adverse effects. Indications for switching were nephropathy (n=17), liver malignancy (especially HCC) and de-novo post-LT carcinoma (n=23), or other reasons like neuropathy, rejection or a combination. The initial loading dose of SRL was 2mg/day. After reaching target SRL trough levels (8 to 10ng/ml), the CNI was subsequently withdrawn. The efficacy of this immunomodulation in dependence on related indication was monitored continuously.

Results: In 18 patients (37.5%) SRL monotherapy was possible, 9 liver recipients (18.75%) were on combination SRL/Tac and 27 patients (56.2%) have additionally received MMF or prednisone. Total rejection rate after switch was 4.2%, 31 patients (65%) developed severe disturbances in lipometabolism requiring medical treatment. Within 6 months after conversion renal function improved significantly (creatinine 210μ $65 \pm$ mol/L versus 167μ mol/L; $p=0.03$). Neurological symptoms regressed completely in 3/6 patients (50%). There was no HCC recurrence in 12/15 patients (80%). In 3 recipients (6%) SRL had to be completely withdrawn due to adverse effects.

Conclusion: Conversion to a SRL based immunosuppression in patients with CNI associated nephropathy and neuropathy after liver transplantation is effective and safe. Currently, we can only speculate about its potential anti-tumor capabilities.

Schwere Neurotoxizität sowohl von Cyclosporin als auch von Tacrolimus nach Nierentransplantation

C. Santos Agostinho

Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer, Chirurgie, Bochum

Einleitung: Calcineurin-Inhibitoren sind bekannt für ihre Neurotoxizität. In den vielen Fällen berichten die Patienten über Empfindungsstörungen und Muskelkrämpfe. Unser Fallbeispiel zeigt einen durch schwerwiegende neurotoxische Nebenwirkungen geprägten Verlauf nach Nierentransplantation.

Verlauf: Bei einer 67jährigen Patientin wurde 08/2006 eine allogene Nierentransplantation durchgeführt. Der initiale Verlauf war komplikationslos unter einer Immunsuppression mit Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolatmofetil. 09/2006 wurde die Patientin unter der Diagnose eines Infektes aufgenommen. Im Verlauf imponierte ein Normaldruckhydrozephalus im MRT des Schädels. 10/2006 wurde daraufhin der Calcineurininhibitor auf Cyclosporin umgesetzt. 02/2007 kam es zu einer progredienten Verschlechterung der neurologischen Symptomatik. Ein komatöser Zustand machte eine Verlegung auf die Intensivstation notwendig. Für diese Symptomatik wurde die Therapie auf Azathioprin und Prednisolon geändert. Darunter traten binnen kurzem Spontanbewegungen und Wortäußerungen auf. Das neurologische Krankheitsbild zeigt mittlerweile eine deutliche Besserung.

Diskussion: Calcineurin-Inhibitor-Neurotoxizität kann bis zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Bei präexistenten neurologischen Problemen sind die Nebenwirkungen deutlich erhöht. Dieses Beispiel zeigt, daß auch der empfohlene Wechsel des Calcineurin-Inhibitors nicht immer erfolgreich ist, sondern ggfs. der komplette Verzicht auf ein Medikament dieser Substanzgruppe notwendig ist.

Magensaftresistentes Natrium-mycophenolat (EC-MPS) zur Immunsuppression nach Herztransplantation: Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik im Vergleich zu MMF

H. Lehmkuhl¹, M. Hummel²,
J. Kobashigawa³, S. Ladenburger³,
M. Rothenburger³, F. Sack⁴, T. Dengler⁴,
R. Hetzer¹

¹Deutsches Herzzentrum, Berlin; ²University of California, Los Angeles; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg; ⁴Universität, Heidelberg

Einleitung: In dieser Studie wurden bei Herztransplantierten therapeutische Äquivalenz zwischen EC-MPS und Mycophenolatmofetil (MMF) sowie die Pharmakokinetik untersucht.

Methoden: In dieser Studie wurden 154 de novo Herztransplantierte EC-MPS 1080 mg b.i.d. oder MMF 1500 mg b.i.d. verabreicht. Primärer Endpunkt waren akute Abstoßungsreaktionen, Organverlust oder Tod nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren Sicherheit und Verträglichkeit nach 6 und 12 Monaten. Bei 32 Patienten wurden pharmakokinetische Profile von EC-MPS und MMF (12-Punkt PK-Profil von MPA und MPAG) 2, 12 und 52 Wochen nach HTx bestimmt.

Ergebnisse: Die Inzidenz für Therapieversagen 12 Monate nach Transplantation war in beiden Gruppen gleich (57,7% EC-MPS versus 60,5% MMF). Todesfälle waren seltener unter EC-MPS (5,1% versus 9,2%). Die Nierenfunktion und das Nebenwirkungsprofil waren in beiden Gruppen vergleichbar. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zu weniger Diarrhoeen unter EC-MPS. Die Verträglichkeitsuntersuchungen zeigten bei MMF signifikant mehr Dosisreduktionen (42% vs. 27%, $p < 0,05$). Die pharmakokinetischen Daten ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Nach 12 Wochen betrug die AUC bei EC-MPS 65,8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ und bei MMF 71,3 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$. Die mittlere Zeit zum Erreichen der maximalen MPA-Konzentration im steady-state (t_{max}) betrug 2,0 bis 2,5 h nach EC-MPS-Gabe und 0,8 h nach MMF-Gabe.

Schlussfolgerung: EC-MPS und MMF zeigen eine gleiche therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit. Die Exposition von MPA und MPAG nach Gabe von EC-MPS oder MMF ist vergleichbar. Die Bedeutung von weniger Dosisreduktionen unter EC-MPS muss weiter evaluiert werden.

Rituximab Rescue bei therapierefraktärer akuter Lebertransplantatabstoßung

T. Vogel¹, H.H. Wolters¹, H.H. Schmidt^{1,2},
U. Pankratius¹, M. Hoffmann¹,
N. Senninger¹, J.G. Brockmann¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Münster; ²Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik und Poliklinik B, Münster

Steroidresistente Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation sind weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Rituximab als Antikörper gegen das CD20-Antigen eliminiert zirkulierende B-Zellen. Es ist zugelassen in der Therapie von Lymphomen und der rheumatoiden Arthritis. Im off-label-use wird es bei humoralen Abstoßungen nach Herz- und Nierentransplantation eingesetzt. Berichtet wird von einer 39-jährigen Patientin nach LTx aufgrund einer Leberzirrhose bei Morbus Wilson. Die Transplantation erfolgte komplikationsfrei. Die initiale immunsuppressive Therapie bestand aus Steroiden, Tacrolimus und MMF. Der postoperative Verlauf zeigte eine exzellente Transplantatfunktion und rasche Rekonvaleszenz der Patientin, welche eine Entlassung am 9. postOP Tag zuließ. Eine sechs Wochen nach Transplantation auftretende akute Rejektion wurde nach histologischer Sicherung sequentiell mittels Cortison-Stoßtherapie, einem Anheben der FK-Spiegel und zuletzt ATG therapiert. Die Abstoßung verblieb klinisch und histologisch refraktär. Bei klinischer Verschlechterung erfolgte die Gabe von Rituximab. Hiernach stellte sich eine Erholung der Transplantatfunktion mit Normalisierung der Laborparameter und vollständiger Rekonvaleszenz der Patientin ein. Bei ansonsten therapierefraktärer Lebertransplantatabstoßung konnte mit Rituximab eine lebensbedrohliche Rejektion ohne Nebenwirkungen erfolgreich terminiert werden. Auch bei nicht gesicherter humoraler Abstoßung sollte der Einsatz dieses Antikörpers bei Versagen der Standard-Rejektionstherapien erwogen werden.

Etablierung eines in vitro- Testsystems zur Bestimmung funktionell wirksamer, patienten- adaptierter Immunsuppression nach Organtransplantation

C. Blauscha¹, R. Wacke², T. Kottek¹, S. von Stein³, V. Kiefel³, O. Hakenberg⁴, E. Klar¹,
M. Linnebacher¹

¹Universität, Abt. für Allgemeine Chirurgie, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie, Rostock; ²Universität, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Rostock; ³Universität, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin; Abteilung für Transfusionsmedizin, Rostock; ⁴Universität, Urologische Klinik und Poliklinik, Rostock

Die Nachteile aggressiver immunsuppressiver Therapien sind opportunistische Infektionen und ein erhöhtes Tumorrisiko. Es steigt mit der Menge der verabreichten Immunsuppression. Es erscheint notwendig, Messmethoden zu entwickeln, die eine Optimierung der immunsuppressiven Regime – optimal bezüglich immunsuppressiver Wirksamkeit bei gleichzeitiger Minimierung der individuellen Verabreichung immunsuppressiver Medikation – ermöglichen. Neben pharmakokinetischen Kriterien muss eine solche Messung die funktionelle Aktivität von alloreaktiven Lymphozyten berücksichtigen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, eine solche Methodik mittels immunologischer in vitro Techniken zu etablieren und zu standardisieren.

Eingeschlossen wurden 12 Patienten (7xNiere, 2xNiere-Pankreas und 3xLeber). Als Surrogat des transplantierten Organs wurden B-Zellen des Spenders kultiviert (11/12 erfolgreich). T-Zellen des Rezipienten wurden expandiert und aktiviert (11/12 erfolgreich). Somit standen für MLC-Untersuchungen 10 komplette Zellsets zur Verfügung. In Langzeit-MLCs ließ sich ein stetiger Anstieg alloreaktiver T-Zellen (Proliferationsassays und IFN-g-ELISpot) beobachten. Sowohl CD4, als auch CD8-positive T-Zellen trugen zur reaktiven Zellpopulation bei. Sie waren aktiviert (CD69+, CD71+, CD45RO+, CD45RA-) und die CD8+ zytotoxischen Zellen produzierten IFN-g, IL-2, Granzyme-B und Perforin. In Proliferationstests wurden die individuellen CsA- und Tacrolimus-Dosen, die zu einer Hemmung des allo-spezifischen Wachstums führten (IC₅₀, IC₉₀), bestimmt. Die Korrelation mit in vivo-gemessenen Serumspiegeln steht noch aus.

Pneumonitis unter Immunsuppression mit Everolimus nach Nierentransplantation

G. Wolf

Knappschafts Krankenhaus, Chirurgie, Bochum

Einleitung: Bei Pneumonitis als Nebenwirkung von Sirolimus wird bei gewünschter Therapie mit mTor-Inhibitoren der Wechsel auf Everolimus empfohlen.

Kasuistik: Bei einer 48jährigen Patientin wurde 11/04 eine allogene Leichennierentransplantation aufgrund einer GN durchgeführt. Die Immunsuppression wurde mit Steroiden, MMF und Cyclosporin begonnen. Wegen zweimaliger Abstoßungen erfolgte 12/04 der Austausch des Cyclosporins gegen Tacrolimus. Beim Auftreten einer interstitiellen Rejektion 01/05 wurde um Sirolimus erweitert, Tacrolimus reduziert.

09/06 erfolgte die stationäre Aufnahme der Patientin mit dem Bild einer atypischen Pneumonie bds. mit ausgeprägter Dyspnoe und Fieber ohne Keimnachweis in der

BAL. Bei einem Sirolimustalspiegel von 24 ng/ml, einem normwertigen Tacrolimuspiegel und dem typischen CT-Befund werteten wir dies als sirolimusassoziierte Pneumonitis.

Wegen der kürzeren Halbwertszeit und der besseren Kontrolle der Zielspiegel erfolgte der Austausch von Everolimus gegen Sirolimus. Es kam zur raschen Erholung der Patientin. 05/07 stellte sie sich mit Dyspnoe und Fieber bei normwertigen Everolimusspiegeln vor. Es gelang wieder kein Keimnachweis und die Bildgebung zeigte eine Pneumonitis. Die Behandlung mit mTor-Inhibitoren wurde abgebrochen, es trat rasch eine Besserung ein.

Diskussion: Everolimus wurde wegen seiner hydrophileren Eigenschaften als Ersatz für Sirolimus beim Auftreten einer Pneumonitis vorgeschlagen. Eine Pneumonitis ist unter der Therapie mit verschiedenen mTor-Inhibitoren beschrieben, so dass der Verzicht auf den Einsatz eines Immunsuppressivums aus dieser Substanzgruppe notwendig werden kann.

Uwe Peter Kanning

Wie Sie garantiert nicht erfolgreich werden! Dem Phänomen der Erfolgsgurus auf der Spur

"Alles ist möglich", "Sicher zum Spitzenerfolg", "Du schaffst was Du willst", "Grenzenlose Energie", "Die Gesetze der Gewinner" und natürlich "Tsjakaa!" - Dieses sind nur einige wenige Titel der vermeintlichen Erfolgsliteratur. Bücher, in denen Erfolgsgurus, wie Jürgen Höller, Emile Ratelband oder Bodo Schäfer ihren Lesern vorgaukeln, ein jeder könne es in kurzer Zeit zu Reichtum und Glückseligkeit bringen. Alles was man dazu benötigt, ist die Bereitschaft zur Investition in einschlägige Ratgeberbüchlein, Lernkassetten und Motivationsseminare. Hier soll man die scheinbar einfachen Strategien des Erfolgsmenschen lernen. Der eine empfiehlt die beständige Autosuggestion mit markigen Sätzen, wie "Ich bin stark!", während ein zweiter Wert darauf legt, dass man alle negativen Begriffe aus seinem Wortschatz streicht. Wieder ein anderer lässt seine Seminarteilnehmer über glühende Kohlen laufen und wem all dies noch nicht reicht, der kann unbändige Kraft in sich aufnehmen, indem er einen lebendigen Tiger streichelt. Viele der angepriesenen Strategien sind offenkundiger Blödsinn, während andere ihre Nutzlosigkeit erst bei genauerem Hinschauen offenbaren. Dennoch können sich die Protagonisten der Erfolgsszene vor willigen Anhängern kaum retten und werden gefeiert wie Popstars oder Sektenführer.

Das vorliegende Buch setzt sich umfassend mit dem Phänomen der Erfolgsgurus, ihren Lebensläufen, Strategien und Erfolgen auseinander. Dabei gerät die Analyse nach und nach zu einem Lehrstück über Verführung und Dummheit, über Skrupellosigkeit und die große Sehnsucht nach dem leichten Leben.

2007, 284 Seiten, ISBN 978-3-89967-388-3, Preis: 25,- Euro

PABST PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich

Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550, pabst@pabst-publishers.de
www.pabst-publishers.de, www.pabst-science-publishers.com

Leber

Leberallokation nach dem MELD Score in Deutschland – eine erste Bilanz nach 6 Monaten

C. Moench¹, G. Woeste¹, B. Richter¹,
A. Schaudt¹, C. Sarrazin², W.O. Bechstein¹

¹Johann Wolfgang Goethe Universität, Allgemein und Gefäßchirurgie, Frankfurt am Main;

²Johann Wolfgang Goethe Universität, Medizinische Klinik I, Frankfurt

Am 16.12.06 wurde im ET-Gebiet der MELD-Score (MELD) als Allokationsbasis zur Lebertransplantation eingeführt. Ziel ist eine Reduktion der Sterblichkeit auf der Warteliste. Insgesamt wurden 75 Pat. in die prospektive Analyse der MELD-Allokation vom 16.12.06 bis 01.06.07 einbezogen. Aktuell warten 56 Pat., 16 Pat. wurden transplantiert, 3 Pat. sind auf der Warteliste (WL) verstorben. Der mittlere MELD auf der WL beträgt $17,2 \pm 5,2$ (7-28). Bei 10 Pat. liegt eine Standard-exception (SE) (n=8 HCC, n=2 metabolische Erkrankung) mit einem Match-MELD von $25,6 \pm 2,06$ vor (24-28). Die Todesursachen der drei auf der WL verstorbenen Pat. waren eine akute Varizenblutung (MELD 9), ein kardiales Versagen (MELD 18) und eine MRSA-Sepsis (MELD 29, NT-Status). Die 16 transplantierten Pat. hatten zum Zeitpunkt der Transplantation einen mittleren MELD von $27,66 \pm 5,1$ Punkten (21 bis 40). 9 von 16 Pat. wurden nach der Allokationsänderung bei Eurotransplant gemeldet, 6 befanden sich bereits auf der WL. 10 Pat. wurden aufgrund des Labor-MELD ($28,4 \pm 5,3$, 24-40) transplantiert, wobei 5 Pat. einen MELD über 30 aufwiesen. Die Wartezeit lag bei $11,55 \pm 5,3$ Tagen. 6 Pat. erhielten bei SE bei HCC (MELD $24 \pm 0,24$) ein Organ nach einer Wartezeit von $320 \pm 9,7$ Tagen. Aktuell leben 13 der 16 transplantierten Pat. Bei zwei verstorbenen Pat. war die Todesursache ein kardiales Versagen (1 und 14 Tage nach OLT) sowie ein septisches Multiorganversagen 80 Tage nach OLT. Während der ersten Monate der MELD Allokation lag die Letalität auf der WL in unserem Zentrum bei 4,1%. Patienten mit einem mittleren MELD über 27 erhielten Organangebote und konnten nach kurzer Wartezeit transplantiert werden.

Histological studies in various models of acute hepatic failure

K. Knubben, C. Thiel, A. Etspüler,
A. Königsrainer, M. Schenk

Universitätsklinikum Tübingen, Allgemeine, Viszeral und Transplantationschirurgie, Tübingen

Objective: Several animal models have been developed for evaluation of acute hepatic failure. A differentiation of liver damage and regeneration is needed to evaluate the different models.

Methods: In 12 pigs hepatic failure was induced by acetaminophen 1g/kg b.w.(n=6), amanitin 0,15 mg/kg b.w.(n=2) or 0,35 mg/kg b.w.(n=2) or extended liver resection (n=2) with 3h hypoxia of the remaining segments. Hemalum-Eosin and immunohistochemistry staining (Ki67 for regeneration and TUNEL-apoptosis staining) were performed in liver biopsies taken every 24 hours.

Results: Liver biopsies of acetaminophen induced liver failure showed massive centrilobular necrosis 24 to 48 hours after intoxication. In the liver of surviving pigs a diffuse Ki67 expression in all over the periportal fields (positive cells per field: 24h: 5, 48h: 27 and 72h: 93) and a focal apoptosis was shown.

After amanitin intoxication liver necrosis was seen between 48 and 72 hours, 24 hours later compared to acetaminophen. In animals with low toxin administration 20% Ki67-positive hepatocytes were observed 96h after intoxication, which leads to a functional recovery of liver depending clotting factors. In animals with high amanitin dosage, less than 5% Ki67-positive hepatocytes and massive congestion were observed. Disseminated apoptosis was detected.

In the resection model, liver architecture in the remaining tissue was restored within 3 days after injury. No signs of liver cell necrosis were observed.

Conclusions: Maximum necrosis and localisation of liver damage and the potential of regeneration is specific to the mechanism of liver injury. This fact must be taken into consideration before therapeutic strategies and liver support devices will be tested.

Dosage depended acetaminophen-induced acute liver failure in pigs

C. Thiel, K. Knubben, A. Etspüler,
A. Königsrainer, M. Schenk

Universitätsklinikum Tübingen, Allgemeine,
Viszeral und Transplantationschirurgie, Tübingen

Objective: A reproducible pig model of acute liver failure due to intoxication for evaluation of therapeutic strategies and devices, omitting the variability induced by multiple non-liver injury sites is urgently needed.

Methods: Twelve pigs underwent an intoxication with a single enteric acetaminophen bolus of 1500 mg/kg b.w. (n=3), 1250 mg/kg b.w. (n=3), 1000 mg/kg b.w. (n=6). Seven pigs received a bolus of 500 mg/kg b.w. (n=3) or 250 mg/kg b.w. (n=4) and afterwards blood levels of 300-400 mg/l acetaminophen were maintained by continuous enteric administration until acute liver failure occurred. Pigs remained under deep narcosis with pressure controlled ventilation until death. Parameters like heart rate, mean arterial pressure, pulse oximetry were continuously monitored, blood gas analysis was performed hourly and corrected as required. Acetaminophen blood levels, albumin, AST, ALT and liver depending clotting factors were measured every 8 hours after intoxication.

Results: All animals receiving 1500 mg/kg b.w. or 1250 mg/kg b.w. died within 11±10 or 13±7 hours caused by cardiocirculatory failure. Three of the pigs receiving 1000 mg/kg b.w. died due to acute liver failure within 30±8 hours, but 3 animals recovered after severe liver damage and were killed after 48 hours. Animals with 500 mg/kg b.w. bolus and blood levels of 300-400 mg/l died after 21±9 hours due to cardiac arrest. Pigs with 250 mg/kg b.w. bolus and blood levels of 300-400 mg/l survived minimum 27 and maximum 45 hours (mean 37±7) and died due to acute liver failure.

Conclusions: A low acetaminophen bolus and continuous enteral administration adjusted to blood levels delivers a well reproducible pig model of acute hepatic failure with defined survival times.

No septic complications in an hepatic pig model with prolonged survival

A. Etspüler¹, C. Thiel², K. Knubben²,
K. Unertl¹, M. Schenk²

¹Universitätsklinikum Tübingen, Anästhesie,
Tübingen; ²Universitätsklinikum Tübingen, Allgemeine, Viszeral und Transplantationschirurgie, Tübingen

Introduction: Despite the progress in intensive care therapy the acute liver failure (ALF) has still a high mortality. Due to a depression of the immune system the risk of septic complications increases during anhepatic survival time. Aim of the present study was to investigate the course of inflammatory parameters in an hepatic pig model.

Methods: 20 female pigs of the German landrace (30-35kg) underwent a total hepatectomy under fully sterile conditions. Animals were kept under deep narcosis with pressure controlled ventilation and received intensive care therapy including volume substitution with sodium chloride 0.9% and glucose 20%, hydroxyethylstarch 6%, fresh frozen plasma and erythrocyte units. All animals received daily 2g Ceftriaxon. Blood samples were taken every eight hours in order to measure leucocytes, TNF- α and IL-6. Body core temperature was recorded continuously by a rectal tube. Endotoxin (LPS) was measured by a modified LAL-Assay.

Results: All pigs died due to multi organ failure after a median of 49.5 ± 20.1 hours. Clinical signs of sepsis were not noticed in any case. Body temperature and leucocytes remained stable until death at 37.3 ± 0.93°C and 22661 ± 5645/μl (normal up to 22000/μl), respectively. Values of IL-6 and TNF- α showed no increase over the critical value of 1000 mg/L and 1000 ng/L. Endotoxin levels remained at the detection limit and increased the last 20 hours before exitus.

Conclusion: In our anhepatic pig model no direct or indirect signs of septic complications were observed. It can be postulated that a "protective hepatectomy" could prevent septic complications in ALF-syndrome.

Steroidfreie Immunsuppression nach Lebertransplantation unter FK506 Basistherapie – erste Ergebnisse

C. Moench¹, G. Woeste¹, C. Strey¹,
C. Sarrazin², W.O. Bechstein¹

¹Johann Wolfgang Goethe Universität, Allgemein und Gefäßchirurgie, Frankfurt am Main;

²Johann Wolfgang Goethe Universität, Medizinische Klinik I, Frankfurt

Einleitung: Ein frühzeitiger Verzicht auf Steroide hat sich nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) als vorteilhaft erwiesen. Wir präsentieren unsere Daten zur Immunsuppression (IS) nach OLT unter vollständigem Verzicht auf Steroide.

Material und Methoden: 16 Patienten wurden in die prospektive Untersuchung von 01/2007 bis 06/2007 eingeschlossen. Intraoperativ wurde eine Induktion mit Dacliczumab begonnen. Die postoperative IS wurde mit FK506 (Zielspiegel 7ng/ml) und MMF (2g/d) durchgeführt. 3 Patienten sind postoperativ verstorben (2 x cardiales Versagen, 1 x septisches Multiorganversagen). Im Untersuchungszeitraum traten 3 akute Rejektionen (16%) auf (BANFF 5 n=2, BANFF 7 n=1). Alle Rejektionen wurden mit Steroidstoß erfolgreich behandelt. Bei dem Patienten mit BANFF 7 wurde die MMF Therapie auf Everolimus umgestellt. Post transplant diabetes trat in keinem Fall auf, lediglich ein Patient der bereits präoperativ mit Insulin behandelt wurde, setzte die Insulintherapie fort. Ein Patient mußte aufgrund einer CMV Infektion behandelt werden (Ganciclovir). Neurotoxizität unter FK506 trat in 3 Fällen auf, wobei mit leichter Dosisreduktion diese Symptome reversibel waren. Alle Patienten wurden über den gesamten Zeitraum mit FK506 behandelt. Neu aufgetretene arterielle Hypertonie trat in keinem Fall auf. Bei Entlassung zeigten alle Patienten eine normale Nierenfunktion.

Zusammenfassung: Ein vollständiger Verzicht auf Steroide nach Lebertransplantation ist ohne eine Zunahme von akuten Rejektion möglich. Dies führt zu einer entscheidenden Reduktion von Steroid-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Venöse Abflussstörung der rechten Lebervene nach orthotoper Lebertransplantation in piggy-back Technik durch die intraoperativ eingelegte Zieldrainage. Ein Case Report

S. Minouchehr¹, S. Herber², N. Kudelin¹,
G. Otto¹

¹Universität Mainz, Transplantationschirurgie, Mainz; ²Universität Mainz, Radiologie, Mainz

Hintergrund: Venöse Abflussstörungen gehören zu den seltenen Komplikationen nach einer Lebertransplantation. Die Ursachen sind häufig technische Aspekte der Cavaanastomose, die zur Beeinträchtigung der Ausflussbahn mit einer partiellen Budd-Chiari-Symptomatik führen. Die Therapieoptionen sind eine operative oder interventionelle Korrektur. Wir berichten über eine seltene Ursache der Abflussstörung mit Verlegung der rechten Lebervene durch eine intraoperativ eingelegte Drainage.

Methoden: Ein 67 jähriger Patient mit einer HCV-Zirrhose wurde transplantiert. Die suprahepatische Cavaanastomose erfolgte durch End-zu-Seit-Rekonstruktion. Der Pfortaderfluss betrug 1,8 L. Auffällig war postoperativ eine persistierende Aszitesbildung. Eine CT-Abdomen am 19. post-OP Tag zeigte einen Perfusionsausfall des rechten Leberlappens bei kompletter Thrombosierung der rechten Lebervene. Auffällig war die unmittelbar an der rechten Lebervene liegende Drainage, die zu einer Okklusion dieser Vene führte.

Ergebnis: Nach Entfernung der Drainage nahm die Aszitesproduktion deutlich ab. Die CT-Kontrolle zeigte eine weitgehende Restitutio der Perfusionsinhomogenität mit zwei minderperfundierten Bezirken im rechten Leberlappen. Periphere Anteile des Stromgebietes der rechten Lebervene wurden über die mittlere Lebervene drainiert, der zentrale Anteil jedoch blieb weiter thrombosiert.

Zusammenfassung: Durch die Drainage im retrohepatischen Raum besteht die Gefahr einer Okklusion der Lebervenen und eine Leberabflussstörung zu verursachen. Es ist daher beim Einlegen besonders auf die Lage derselben zu achten.

Risiken und Überleben nach Lebertransplantation bei Patienten mit einer sekundär sklerosierenden Cholangitis

G. Kirchner¹, H.-J. Schlitt², R. Wiest¹, A. Obed², M. Scherer², J. Schölmerich¹, C. Gelbmann¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg;

²Universitätsklinikum, Klinik für Chirurgie, Regensburg

Die sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC) ist eine destruiende Erkrankung der Gallenwege, welche an Häufigkeit zunimmt und vor allem Patienten (Pat.) mit komplexen Langzeitintensivaufenthalten betrifft. Bisher gibt es nur Einzelfallberichte bei SSC-Pat. nach Lebertransplantation (LTx).

Patienten und Methoden: In unserem Tx-Zentrum wurden 2004-2007 insgesamt 8 Pat. (40±8 J.; 7m; MELD-Score: 24±5) wegen einer SSC lebertransplantiert (eine Re-LTx). Vier Pat. hatten schwere Polytraumata mit multiplen Knochenfrakturen, Sepsis und ARDS. Weitere 4 Pat. hatten die SSC im Rahmen von Langzeitintensivaufenthalten nach Sepsis mit ARDS bei internistischen Grunderkrankungen erworben. Die SSC wurde mittels ERCP (Galle: Mikrobiologie) gesichert und im Leberexplantat bestätigt. Primäre Immunsuppression: Basiliximab®, Ciclosporin und Prednisolon.

Ergebnisse: Die SSC wurde innerhalb von 2±3 Mon. nach Polytrauma diagnostiziert. Die 3 häufigsten Keime in der Galle waren: Enterokokken (n=4), Candida alb. (n=3), multiresist. E. coli (ESBL) (n=2). Die mittl. Nachbeobachtungszeit betrug 8±10 Mon.. 5 von 8 Pat. leben noch und haben eine gute Lebensqualität. Eine Pat. (Z.n. HELPP mit Sepsis) wurde trotz bestehender Infekt-situation transplantiert. Sie verstarb 26 Tage post-LTx in einer Sepsis. 7 von 8 Pat. überlebten den post-operativen Verlauf. 2 (kein Polytraumata) von diesen 7 Pat. verstarben innerhalb von 4 bzw. 8 (Sepsis) Mon. post-LTx.

Schlussfolgerung: Pat., die wegen einer SSC bei internistischen Grunderkrankungen lebertransplantiert werden, haben eine höhere Letalität (Sepsis) innerhalb des ersten Jahres nach LTx als SSC-Patienten mit Z.n. Polytrauma.

Erfahrungen mit der Langzeit-Sirolimus-Monotherapie nach Lebertransplantation

D. Uhlmann¹, T. Weber¹, M. Bartels¹, J. Hauss¹, H. Witzigmann¹

¹Universität Leipzig; ²Chirurgische Klinik, Leipzig

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Effektivität einer Langzeit-Sirolimus (SIR)-Monotherapie bei lebertransplantierten Pat. mit Calcineurin-Inhibitor (CNI)-assoziiierter Nephrotoxizität.

24 Pat. mit stabiler Leberfunktion und einem Serumkreatinin zwischen 140-250 µmol/l wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Alle 3 Monate wurden Leber- und Nierenfunktion, Blutdruck, Lipide und Nebenwirkungen beurteilt. Das mittlere follow-up beträgt derzeit 42,8 Mo.

Das Intervall zwischen LTx und Konversion betrug 51,7 Mo. Der mittlere SIR-Talspiegel lag bei 9,0 ± 2,8 ng/ml 6 Mo. und bei 6,0 ± 1,8 ng/ml 18 Mo. nach der Konversion. Es trat keine Rejektion auf. Vor der Umstellung wurde eine GFR von 27,4 ± 6,8 mL/min/1,73m² und ein Serumkreatinin von 156,1 ± 54,9 µmol/l gemessen. 6 Mo. nach der Konversion betrug die GFR 40,9 ± 6,3 (p<0,05) und das Kreatinin 129,1 ± 34,7 µmol/l. Zum letzten follow-up lag das Kreatinin bei 112,4 ± 17,9 µmol/l (p<0,05 vs vor Konversion). Die Cholesterinspiegel lagen bei 5,5 ± 0,8 und 5,2 ± 1,1 mmol/l vor und 12 Mo. nach der Umstellung, die Triglyceridespiegel bei 3,0 ± 2,6 und 2,2 ± 1,4 mmol/l (p<0,05). Die Werte blieben bis zum aktuellen Update stabil. Der systolische Blutdruck sank tendenziell von 143,5 ± 15,6 auf 127,0 ± 15,2 mmHg.

Die Konversion auf eine SIR-Monotherapie nach LTx führt zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und einer Reduktion der Hypertension ohne erhöhtes Rejektionsrisiko und nur minimalen Nebenwirkungen.

Lebertransplantation im akuten fulminanten Leberversagen unter antituberkulöser Therapie – ein Fallbereich

R. Schneider¹, D. Uhlmann¹, S. Schubert², H.L. Tillmann³, S. Berker⁴, M. Neid⁵, J. Fangmann¹, J. Hauss¹, M. Bartels¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Chirurgische Klinik II, Leipzig; ²Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Innere Medizin IV, Leipzig; ³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Innere Medizin II, Leipzig; ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Leipzig; ⁵Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Pathologie, Leipzig

Die antituberkulöse Therapie aus Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid gilt als first-line-Therapie in der Behandlung einer aktiven TBC. Das hepatotoxische Potential dieser Substanzen reicht vom klinisch inapparenten Transaminasenanstieg bis zum akuten Leberversagen (ALV). Wir berichten über einen Patienten mit ALV, der in unserer Klinik ikterisch und somnolent hospitalisiert wurde. Anamnestisch ließ sich eine first-line-Therapie bei aktiver Lungen-TBC sowie Krankenhausentlassung bei leichtem Transaminasenanstieg eruieren. Nachfolgend entwickelte er ein ALV mit generalisiertem Erythem, Grippe-ähnlichen Symptomen und Fieber 2 Wochen nach Therapiebeginn trotz Pausierung der Medikation. Wir therapierten umgehend mit den second-line-Tuberkulostatika Ethambutol, Ciprofloxacin und Streptomycin. Die Leberbiopsie zeigte eine schwere Parenchymzerstörung mit weniger als 5% intakten Hepatozyten. Sukzessive kam es zur klinischen Verschlechterung. Es erfolgte eine notfallmäßige Lebertransplantation (TX). Die Immunsuppression (IS) begannen wir als Monotherapie mit Tac. 2 Monate nach TX erlitt der Patient eine schwere, Steroid-resistente akute Rejektion, die erfolgreich mit ATG therapiert wurde, mit anschließender Erweiterung der IS auf Tac und MMF. Vier Monate nach TX besteht bei regelrechter Organfunktion kein Hinweis auf eine Reaktivierung der TBC. Im Falle eines akuten Leberversagens infolge first-line-Tuberkulostatika stellt die Leber-TX trotz aktiver TBC keine absolute Kontraindikation dar.

Kompetition zwischen Eigenleber und Transplantat bei der auxiliären Lebertransplantation

K. Schleimer¹, T. Beckurts², H.-U. Kasper³, R. Allwissner¹, S. Yavuzazar¹, D. Stippel¹, A. Hölscher¹

¹Universität zu Köln, Visceralchirurgie, Köln; ²Krankenhaus der Augustinerinnen, Chirurgie, Köln; ³Clemens-Krankenhaus, Pathologie, Münster

Die Kompetition zwischen Eigenleber (EL) und Transplantat (TX) sollte bei der heterotopen auxiliären LTX (HALT) mit Pfortaderarterialisierung (PVA) im Rattenmodell untersucht werden.

Gruppen:

I) HALT mit flussregulierter PVA, 70%ige Resektion von EL und TX,

II) -->70%ige Leberresektion

In beiden Gruppen wurden 8 Tiere zu 4 Zeitpunkten (2 h, 2 d, 4 d und 6 Wochen postop.) seziiert.

Nach HALT stieg das EL-Gewicht bis zur 6. postop. Woche (431 ± 155 % des intraop. Gewichts), wohingegen das TX-Gewicht nach 6 Wochen nur 76 ± 31 % des intraop. Gewichts betrug. In der Gruppe II kam es zu einem stetigen Anstieg des Lebergewichtes bis 529 ± 114 % des intraop. Gewichts. Am 2. postop. Tag war in allen Lebern eine signifikant erhöhte proliferative Aktivität der Hepatozyten nachweisbar. Diese war in den resezierten Lebern der Gruppe II am höchsten, gefolgt von den EL der Gruppe I und den TX der Gruppe I (301 ± 125 vs. 262 ± 97 vs. 216 ± 31 Ki 67-positive Hz/10 Gesichtsfelder), wobei die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant waren. Bezüglich der Apoptosen der Hepatozyten gab es keine Unterschiede zwischen den Lebern.

Nach einer HALT mit flussregulierter PVA kommt es zu einer Regeneration der Eigenleber und zur Atrophie des TX, am ehesten bedingt durch den Mangel an hepatotropen Faktoren im arterialisierten Pfortaderblut des Transplantates. Die Regeneration der Eigenleber nach HALT ist jedoch geringer ausgeprägt als die Regeneration einer resezierten Leber – bei gleichem Resektionsausmaß und portalvenöser Versorgung. Die Regeneration der Eigenleber wird offensichtlich durch das TX beeinflusst, im Sinne einer Kompetition zwischen beiden Lebern.

Gallengangskomplikationen bei Empfängern nach Leber-Lebendtransplantation – eine retrospektive Studie

S. Kohler, A. Pascher, G. Junge, J. Mittler, I. Sauer, J. Pratschke, S. Jonas, P. Neuhaus

Charité, Universitätsmedizin Berlin, Chirurgie, Campus Virchow Klinik, Berlin

Im Rahmen einer Leber-Lebendtransplantation (LDLT) sind Gallengangs (GG)-Rekonstruktionen aufwendiger und anspruchsvoller als bei orthotopen Vollorgan Lebertransplantationen (oLTX). Es wurden GG-Komplikationen (GGK) bei Empfängern nach LDLT retrospektiv untersucht. Zwischen Dez 99 und Feb 05 wurden 94 LDLT durchgeführt. 81 Pat. erhielten einen rechten Leberlappen (RLDLT) und 13 einen linkslateralen Leberlappen (LLDLT). Der Nachuntersuchungszeitraum betrug 1 Jahr.

In 65 Fällen erfolgte eine direkte GG Anastomose (GGA), mit 1 Ostium bei 47 Pat., 2 bei 17 Pat. und bei 1 Pat. 3 Ostien. 28 Pat. erhielten eine Choledochojejunostomie (CDJ), u.a. alle 13 Pat. mit LLDLT, hier zeigte sich keine GGK. Bei 32% der Pat. nach RLDLT fanden sich GGK. Die 1-Jahres Mortalität betrug 16,1% (n=15). Gallenleckagen zeigten sich bei 16 Pat. nach RLDLT, 11 an der Anastomose, 3 an der Resektionsstelle und 2 an der T-Draineeintrittsstelle. 9 Anastomosenleckagen traten nach direkten GGA auf, 2 nach CDJ. Leckagen wurden bei 1 Pat. konservativ behandelt, interventionell bei 1 und operativ bei 7. Leckagen an der Resektionsfläche und an der T-Draineeintrittsstelle wurden mit einer perkutanen Drainage und endoskopisch therapiert.

GG Stenosen traten bei 4 Pat. nach RLDLT auf. Alle Pat. konnten initial endoskopisch behandelt werden, bei 2 Pat. erfolgte eine Neuanlage der GGA. Die Inzidenz von GGK nach LDLT ist höher als die nach einer oLTX. Die meisten Komplikationen können endoskopisch oder interventionell behandelt werden. Frühe Leckagen erfordern öfter eine Revision.

Fibroseprogression und Rezirrhose nach Lebertransplantation

T. Zimmermann¹, C. Otto¹, A.-P. Barreiros¹, G. Greif-Higer¹, A. Grambihler¹, J. Schattenberg¹, M. Sprinzl¹, P.R. Galle¹, G. Otto², M. Schuchmann¹

¹Universität Mainz, I. Med. Klinik, Mainz;

²Universität Mainz, Transplantationschirurgie, Mainz

Hintergrund: Rezidive der Grunderkrankung, wie z.B. die Hepatitis C Reinfektion, die chronische Hepatitis B, PBC, PSC und cholestatische Verläufe nach Lebertransplantation (LTx) führen zu einer erneuten Zirrhose der Transplantatleber (bis zu 30% Rezirrhoserate 5 Jahre nach LTx bei HCV positiven Patienten). Ziel war es, bei Patienten mit früher Rezirrhose der Transplantatleber Risikofaktoren für die schnelle Fibroseprogression bzw. Rezirrhose zu untersuchen.

Methodik: Wir analysierten retrospektiv die in Mainz von 1997 bis April 2007 durchgeführten Lebertransplantationen.

Ergebnisse: An der Universität Mainz wurden im o.g. Zeitraum 374 Lebertransplantationen durchgeführt - davon waren 87 Patienten HCV positiv.

26 Patienten entwickelten innerhalb von 3 Jahren eine Rezirrhose. Ursachen waren: Hepatitis C (n=12), Hepatitis B (n=3), C2-toxisch (n=3), ITBL (n=2), PBC (n=2), PSC (n=2), chronische Abstoßung (n=1), kryptogen (n=1). Bei 7 Patienten mit HCV-Reinfektion konnte eine erneute Zirrhose innerhalb eines Jahres nach LTx histologisch nachgewiesen werden. Alle Patienten hatten Genotyp 1. 7 von 12 Patienten waren mit Interferon vorthherapiert und ehemalige Nonresponder. HCV-positive Patienten, die vor 2000 transplantiert wurden, hatten im Vergleich zu HCV-positiven Patienten, die nach 2000 transplantiert wurden, ein signifikant schlechteres Überleben.

Zusammenfassung: Die HCV-Reinfektion zeigte sich als negativer Überlebensfaktor post LTx und als häufigste Ursache einer schnellen Rezirrhose nach Lebertransplantation. Alle Patienten mit schnellem fibrosierendem Verlauf hatten Genotyp 1, 7/12 waren prätherapiert und Nonresponder.

Transplantation einer HBs-Ag positiven Leber in einen Hepatitis B und D positiven Empfänger

R. Bahde¹, J.P. Hölzen¹, H. Wolters^{2,1},
H. Schmidt¹, M. Erren³, N. Senninger¹,
J. Brockmann¹

¹Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Münster; ²Universitätsklinikum, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Münster; ³Universitätsklinikum, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Münster

Einleitung: Der Organmangel führt zu einer zunehmenden Akzeptanz marginaler Organe. Organe von HBs-Antigen (HBs-Ag) positiven Spendern ohne morphologische Leberveränderungen können bei geeigneter postoperativer Prophylaxe für Empfänger mit einer Hepatitis B Leberzirrhose verwendet werden. Zur Zeit sind 6 deartige Konstellationen beschrieben worden. Eine simultane Hepatitis D Koninfektion (n = 2) gilt als prognostisch ungünstig. **Patient:** Wir berichten über einen 45-jährigen Hepatitis B/D positiven Empfänger, bei dem eine 48-jährige HBs-Ag positive Leber transplantiert wurde. Die Immunsuppression bestand aus FK, Mycophenolatmofetil und Steroiden. Die Hepatitis B Prophylaxe wurde mit Hepatitis-B-Immunglobulin (6 Monate), Lamivudin und Adefovir durchgeführt. Der Patient zeigt jetzt 16 Monate post transplantationem eine stabile Transplantatfunktion ohne Anzeichen einer aktiven Hepatitis (HBV-DNA 0 – 242 IU/ml), jedoch blieb eine Serokonversion aus.

Schlussfolgerung: Die Transplantation von HBs-Ag positiven Spenderlebern auf ausgewählte Empfänger (HBs-Ag positiv) ist unter entsprechender Prophylaxe durchführbar, auch bei dem Vorliegen einer Hepatitis D Koninfektion.

Gallengangskomplikationen nach Lebertransplantation: Bedeutung und Einfluss marginaler Organe

K. Mantouvalou¹, M. Loss¹, J. Rochon²,
T.-Y. Tsui¹, A. Obed¹, H.-J. Schlitt¹

¹Universität, Chirurgie, Regensburg; ²Universität, Regensburg

Biliäre Komplikationen post Lebertransplantation (LTX) stellen eine Ursache für Morbidität und Mortalität dar, mit einer Häufigkeit von 6%-40%. Neben Leckagen

und Anastomosenstenosen kommt intrahepatischen Veränderungen eine besondere Bedeutung zu. Durch zunehmende Verwendung von marginalen Organen scheinen biliäre Komplikationen häufiger. Zur Frage ihrer Inzidenz und zur Untersuchung von Einflussfaktoren analysierten wir retrospektiv Lebertransplantationen an unserem Klinikum. 110 LTX zwischen 01/04 und 12/06 wurden analysiert. Nach Einteilung in Minor-Komplikationen, die interventionell mit max. 5 Behandlungen zu therapieren waren, und Major-Komplikationen, sonstige Komplikationen umfassend, wurden Spender- und Empfängercharakteristika untersucht. Die Inzidenz von Gallenwegskomplikationen betrug insgesamt 40.9%. 33.6% wurden als Major-Komplikationen eingestuft. Als Risikofaktoren für Major-Komplikationen ließen sich ein hoher Body Mass Index (28.6 Major-Gruppe vs. 26.8 Gruppe ohne Komplikationen) sowie ein hohes Spenderalter (53.9 vs. 46.6) identifizieren. Minor-Komplikationen hatten geringen Einfluss auf das Outcome. Major-Komplikationen führten zu erhöhter Morbidität und Mortalität. Zur Analyse und Prognose von Gallenwegskomplikationen scheint die Unterscheidung von Major- und Minor-Komplikationen sinnvoll. Die Verwendung marginaler Organe führt zur Zunahme biliärer Komplikationen. Eine einheitliche Klassifikation des Begriffes „marginale Organe“, sowie prospektive Studien zur Evaluierung dieser Ergebnisse sind erforderlich.

Beeinflusst die Rhesusidentität die Inzidenz biliärer Komplikationen nach Lebertransplantation ?

C. Wilms, F. Braun, H. Honarpisheh,
J. Tepel, C.-A. Papachrysanthou,
F. Fändrich, B. Kremer, D. Bröring

Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel

Die Gallengangs Anastomose ist die Achillessehne der Lebertransplantation. Häufige Ursachen für Leckagen und Stenosen der Gallenwege sind chirurgische Technik sowie ischämische und immunologische Faktoren. Kürzlich wurde die Rhesus-inkompatibilität als ätiologischer Faktor beschrieben.

In der Zeit vom 22.08.1992 bis 21.12.2004 wurden 202 Lebertransplantationen (LTX)

bei 173 Patienten (101 männlich, 72 weiblich) im Alter von 53 (14-69) Jahren durchgeführt. Die Inzidenz von Stenosen und Leckagen wurde in Abhängigkeit von der Rhesuskompatibilität mittels Chi-Quadrat-Test analysiert. Das mediane Transplantatüberleben wurde in Abhängigkeit von der Rhesuskompatibilität mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht.

Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 52 (0-162) Monaten lebten 104 Patienten. Die Transplantationen erfolgten mittels 140 Rhesus-identischen (Rh-i) und 62 Rhesus-nichtidentischen (RH-ni) Lebervollorganen. Das 5-Jahres-Transplantatüberleben in Abhängigkeit vom Rhesusfaktor lag bei 63 % Rh-i und 51 % Rh-ni ($p=0.45$). Insgesamt traten bei den 202 LTx 22 Stenosen und 31 Leckagen auf. Ein statistischer Unterschied in Abhängigkeit vom Rhesusfaktor konnte weder für Leckagen ($p=0.8$) noch Stenosen ($p=0.7$) nachgewiesen werden.

In dem untersuchten Patientenkollektiv konnte zwischen der Rhesusidentität und der Inzidenz von Gallengangskomplikationen keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

Neue Strategie zum Downstaging und Bridging des HCC vor OLT – ein Fallbericht

J.P. Hölzen¹, J.G. Brockmann¹,
H. Wolters¹, R. Bahde¹, C. August²,
N. Senninger¹, H. Schmidt¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Münster; ²Universitätsklinikum Münster, Gerhard Domagk Institut für Pathologie, Münster

Bei nichtzirrhotischen Patienten mit HCC sind Bridgingverfahren aufgrund der guten Leberfunktion und der damit verbundenen langen Wartezeit bis zur OLT notwendig. Der Einsatz des Multi-Kinase-Inhibitors Sorafenib hat beim fortgeschrittenen HCC in einer Phase-II-Studie Effizienz erwiesen. Wir berichten von einem 60-jährigen männl. Patienten mit Zustand nach zweifacher atypischer Leberresektion der Segmente VII und VIII sowie II und IV aufgrund eines HCC, bei dem sich in der Nachsorge multiple, nicht-resezierbare HCCs 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.

Zum Downstaging erfolgten initial im Abstand von 4 Wochen zwei transarterielle Chemoembolisationen. Zusätzlich erhielt der Patient Sorafenib in einer Dosierung von 400 mg p.o. täglich.

Im CT zeigte sich im Verlauf eine Größenregredienz, weshalb von weiteren Chemoembolisationen abgesehen wurde. Unter der Sorafenib-Therapie blieben schwerwiegende Nebenwirkungen aus. 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 nekrotische Herde mit Durchmessern von 1,3 cm und zweimal 0,7 cm. 2 Monate nach OLT ist der Patient rezidivfrei und in gutem klinischen Allgemeinzustand.

Die transarterielle Chemoembolisation in Kombination mit Sorafenib ergab ein Downstaging und stellt eine neue Option zum Bridging nicht-resezierbarer hepatozellulärer Karzinome bis zur Transplantation dar.

Duct-to-duct biliary reconstruction in adult living donor liver transplantation

T.Y. Tsui, A. Obed, M. Loss, H.J. Schlitt
Klinikum der Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg

Biliary reconstruction is one of major technical issues in adult living donor liver transplantation (LDLT). This study aims to investigate the feasibility of duct-to-duct biliary reconstruction in 30 of 32 LDLTs using right lobe grafts between 2004 and 2006. Nineteen recipients (63.3%) had one graft bile duct. Eleven recipients (36.7%) had two or three graft bile ducts. The gaps between the openings of two or three adjacent hepatic ducts were sutured to achieve one common orifice, which was anastomosed with common hepatic duct or common bile duct using continuous suture technique in 7 of 11 recipients. In 3 of 11 recipients, two graft hepatic ducts were anastomosed separately with common hepatic duct and cystic duct of recipients. In one graft with three hepatic ducts, one common orifice was achieved between two adjacent hepatic ducts of graft and was anastomosed with left hepatic duct of recipient. The third graft hepatic duct was then anastomosed with right hepatic duct of recipient. The median follow up was 20 months. The

overall biliary complication rate was 20%. Two recipients had biliary stricture (6.7%) and two recipients (6.7%) had biliary leakage in early post-transplant phase. Two recipients (6.7%) had biliary stricture in later post-transplant phase. No biliary complication-associated mortality was observed. The biliary complications were successfully treated with Roux-en-cholechojejunostomy in early post-transplant phase and with endoscopic intervention in late transplant phase. In conclusion, duct-to-duct biliary reconstruction is a safe and feasible procedure for the biliary reconstruction in LDLT.

Knollenblätterpilz- Intoxikationen: Erfahrungsbericht einer Giftzentrale und des Transplantationszentrums

A.-P. Barreiros¹, O. Sauer²,
M. Schuchmann¹, S. Weilemann²,
P. Galle¹, J. Thies³, G. Otto³

¹Johannes Gutenberg-Universität Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz; ²Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Giftzentrale, Mainz; ³Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik für Transplantationschirurgie, Mainz

Einleitung: Die Vergiftung nach Verzehr von Knollenblätterpilzen stellt ein relevantes Problem dar, das zu einem akuten Leberversagen führen kann.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Im Herbst 2006 gingen 393 Fälle von verdächtigen Pilzingestionen in unserer Giftzentrale ein. Unter diesen Fällen lag bei 21 Patienten der V. a. eine Intoxikation mit Knollenblätterpilzen vor. Diese hohe Anzahl konnte durch den Verzehr derselben Mahlzeit durch mehrere Familienmitglieder begründet werden. Wegen progredient ansteigender Leberwerte wurde unser Lebertransplantationszentrum in 15 Fällen kontaktiert und 5 Patienten in unsere Klinik verlegt. Obwohl einige dieser Patienten die allgemein anerkannten Kriterien zur Lebertransplantation (LT) erfüllten, konnte die Situation konservativ stabilisiert werden. Keiner der Patienten musste einer LT unterzogen werden. Eine Patientin wurde wegen einer ausgeprägten Koagulopathie und Enzephalopathie intensivmedizinisch versorgt. Betrachtet man die seit Etablierung unseres Transplantationszentrums 1997 betreuten Patienten mit Knollenblätterpilzvergiftungen, mussten nur 2 Patienten einer LT zugeführt werden. Es ist bemerkenswert, dass

nahezu alle Patienten, insbesondere die Pilzsammler Immigranten aus Rußland waren. Die Ursache war stets eine Verwechslung mit essbaren, in Rußland häufig, in Deutschland nicht vorkommenden Pilzarten. Entsprechend sollten rechtzeitig im Vorfeld der Sammelzeit Informationen und Warnhinweise veröffentlicht werden.

G-CSF as a potential therapeutic agent in the small for size syndrome after living related liver transplantation

U. Dahmen¹, Y. Ji¹, N. Madrahimov¹,
F. Madrahimova¹, O. Dirsch²

¹Universitätsspital Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen; ²Institut für Pathologie der Universität zu Köln, Köln

Introduction: Extended liver resection as applied in living related liver transplantation can lead to transient and in some patients lethal liver failure. It is the aim of this study to test the effect of G-CSF administration 90% extended liver resection model in the rat.

Methods: Rats with and without G-CSF treatment were subjected to 90% partial hepatectomy. Animals were sacrificed 6 h, 24 h and 7 days after resection. Read-out parameters were liver damage in terms of liver enzymes and histomorphological alterations. Hepatic regeneration was determined by measuring liver weight recovery and hepatocyte BrdU proliferation index. G-CSF-receptor expression was visualized after G-CSF pretreatment. Expression of lipopolysaccharide-binding-protein was evaluated by quantitative PCR.

Results and conclusion: Survival rate was slightly increased in the G-CSF-treatment group, however this effect was not statistically significant. Full liver weight recovery within one week was only achieved in the treatment group and was accompanied by a reduced liver damage. G-CSF-receptor up-regulation subsequent to administration of the G-CSF was observed. The up regulation of lipopolysaccharide-binding protein in hepatocytes leading to an increased host defense could demonstrate a possible mode of action of G-CSF.

Niere

Gliquidon als Therapie des New-onset Diabetes mellitus nach Nierentransplantation

T.R. Türk¹, S. Bandur², J. Nürnberger¹, K. Mann³, A. Kribben¹, T. Philipp¹, U. Heemann⁴, O. Viklicky², O. Witzke¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Essen; ²Institute for Clinical and Experimental Medicine, Department of Nephrology, Prag; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Endokrinologie, Essen; ⁴Klinikum rechts der Isar der TU München, Klinik für Nephrologie, München

New-onset diabetes mellitus (NODM) bei Nierentransplantierten ist eine Komplikation, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist. Dies ist die erste Studie, die einen Sulphonylharnstoff, Gliquidon, zur Therapie des NODM untersucht. Ziel dieser Studie war es die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gliquidon bei Nierentransplantierten mit NODM zu evaluieren.

47 Patienten mit NODM nach Nierentransplantation wurden mit Gliquidon behandelt und 6 Monate nachverfolgt. Die Enddosis betrug 15 mg bis 105 mg/d. 28 Patienten mit Rosiglitazon-Therapie dienten als Kontrollen. Erfolgreiche Therapie wurde definiert als eine signifikante Verbesserung des Blutzuckers und eines HbA1c < 7% ohne Glukosurie und ohne zusätzliche antidiabetische Medikation.

29 der 47 Patienten wurden erfolgreich mit Gliquidon behandelt (Erfolgsrate 62%). Der mittlere Nüchtern-BZ verbesserte sich von 154 ± 62 mg/dl auf 120 ± 30 mg/dl (p=0,002). Diese Erfolgsrate war ähnlich, wie die Erfolgsrate bei mit Rosiglitazon behandelten Patienten (Erfolgsrate 71%, p=0,39). Es konnten keine Einflussfaktoren (Grunderkrankung, Insulinvorbehandlung, Immunsuppressiva und ihre Spiegel, Prednison dosis) identifiziert werden, welche einen Einfluss oder einen prädiktiven Wert auf eine erfolgreiche Therapie mit Gliquidon hätten.

Wir konnten mit unserer retrospektiven Studie, mit der größten veröffentlichten Kohorte von Patienten mit NODM, zeigen, dass Gliquidon eine sichere und effektive Therapieoption des NODM nach Nierentransplantation ist. Welche Medikation die optimale Therapie des NODM darstellt, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Vergleichende Untersuchung zwischen laparoskopischer und offener Donornephrektomie anhand laborchemischer und immunologischer Parameter

A. Hamza¹, R. Eider¹, K. Fischer², H. Loertzer², O. Rettkowski¹, P. Fornara²

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Nierentransplantationszentrum, Halle/Saale; ²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Urologie, Halle/Saale

Einleitung: Seit ca. 10 Jahren sind laparoskopische Operationstechniken ein Standardverfahren zur Explantation von Spendernieren. Im Dezember 2004 wurde in unserem Hause die handassistierte laparoskopische Donornephrektomie als Operationsmethode eingeführt. Es sollte die offene und laparoskopisch handassistierte Operationsmethode verglichen werden.

Material und Methode: Es wurden 2 Patientengruppen gebildet. In die Untersuchung wurden 32 Patienten mit offener retrospektiver (12 Männer, 20 Frauen, mittleres Alter 52 Jahre) und 24 Patienten mit laparoskopisch handassistierter Donornephrektomie (12 Männer, 12 Frauen, mittleres Alter 49 Jahre) einbezogen. Verglichen wurde die Invasivität der Operationsmethoden anhand der Akute-Phase-Parameter CRP und SAA sowie die Nierenfunktion der verbleibenden Niere durch Kontrolle der Parameter Creatinin und Cystatin C im Serum.

Ergebnisse: Unsere Daten zeigen, dass die handassistierte transperitoneale laparoskopische Donornephrektomie weniger invasiv als die offene Donornephrektomie ist. Die Funktion der verbleibenden Niere ist in beiden Patientengruppen vergleichbar, es wurde kein Unterschied nachgewiesen.

Zusammenfassung: Patienten, bei denen eine laparoskopisch handassistierte Lebendspende durchgeführt wurde, profitieren von der minimaleren Invasivität dieser Methode. Auf Grund der Vorteile, welche diese Operationstechnik bietet, wird sie von potentiellen Lebendspendern besser angenommen und die Akzeptanz der Lebendspende in der allgemeinen Bevölkerung steigt weiter an.

Nierenlebenspende Ja – Aber wie geht es dem Spender?

A. Hamza¹, O. Rettkowski¹, M. Tadjour²,
K. Weigand¹, P. Fornara²

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Nierentransplantationszentrum, Halle/Saale;
²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Klinik für Urologie, Halle/Saale

Einleitung: Trotz ausführlicher Aufklärungen der Spender vor einer Nierenlebenspende bleiben einige offene Fragen und Probleme, die nach der Lebenspende auftreten. Zur Evaluierung medizinischer, psychologischer und beruflicher Probleme etablierten wir einen Fragebogen zur Ermittlung des postoperativen Gesundheitszustandes des Spenders.

Material und Methode: An alle Nierenlebenspenden in der Zeit von 1995 bis 2006 wurde ein Fragebogen gesandt mit insgesamt 9 Fragen zum Gesundheitszustand, Narbenschmerzen, Nachsorge, Beruf, Nachteilen, Umstellung der Lebensumstände und ob sie sich rückwirkend wieder für eine Lebendnierenpende entscheiden würden.

Ergebnisse: 93 % schätzten ihren Gesundheitszustand als gut bis ausgezeichnet ein. 60 % gaben keine Schmerzen im Narbenbereich an. 94 % der befragten Patienten gehen regelmäßig zu den routinemäßigen Nachsorgeuntersuchungen. Lediglich 6 % der Patienten würden sich rückblickend nicht wieder für eine Nierenlebenspende entscheiden. 90 % der Nierenlebenspenden gingen nach der Lebenspende wieder ihrer Berufstätigkeit uneingeschränkt nach. 95 % der Befragten gaben an, dass ihnen keine Nachteile durch die Spende entstanden sind. Ihr Leben umstellen mussten insgesamt 15 % der Befragten. 5 % haben ihren Beruf gewechselt.

Zusammenfassung: Die Nierenlebenspende stellt für die Spender medizinisch, beruflich und privat eine Herausforderung dar. Generell würden die meisten Nierenlebenspenden wieder eine Niere spenden. Das zeigt die Freiwilligkeit der Entscheidung des Spenders. Trotzdem muss die Nachsorge für den Spender noch optimiert werden.

Kardiale Risikostratifizierung bei nierentransplantierten Patienten mittels Brain Natriuretic Peptide (BNP)

O. Rettkowski¹, A. Hamza¹, B. Osten²,
P. Fornara³, S. Markau²

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Nierentransplantationszentrum, Halle/Saale;
²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Klinik für Innere Medizin II, Halle/Saale;
³Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Klinik für Urologie, Halle/Saale

Zur Minimierung von kardialen Komplikationen nach Nierentransplantation ist eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikos erforderlich. Die Plasmakonzentration des BNP steigt mit dem ventrikulären Füllungsdruck, ist ein verlässlicher Indikator myocardialer Insuffizienz sowie des Risikos des plötzlichen Herztodes und erlaubt daher bei herzinsuffizienten Patienten eine Prognoseabschätzung.

Bei 40 ambulanten, klinisch stabilen nierentransplantierten Patienten wurden BNP, CRP, Cystatin C (cysC), hs-CRP, linksventrikulärer Durchmesser, linksventrikuläre Hinterwanddicke, fraktionelle myocardiale Verkürzung, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und diastolische Dysfunktion (E/A-Ratio) gemessen.

11 von 40 Patienten zeigten erhöhte BNP-Werte > 100 pg/ml. Eine relevante Korrelation zur Transplantatfunktion (CysC = 1,78 vs. 2,18 mg/l) lag nicht vor. 7 dieser 11 Patienten waren älter als 51 Jahre (p=0.01), alle zeigten linksventrikuläre Hypertrophie (Inzidenz 100% vs. 41% in der Gruppe mit BNP<100 pg/ml), linksventrikuläre Dilatation (100% vs. 0%) und diastolische Dysfunktion (100% vs. 7%). Keiner der Patienten hatte eine EF<60%. Die hs-CRP-Spiegel korrelierten nicht mit der Höhe des BNP.

Die Bestimmung des BNP erlaubt auf einfache Weise die Identifikation einer Risikogruppe für Linksherzversagen und plötzlichen Herztod. Die Sensitivität beträgt unter Zugrundelegung eines Grenzwertes von 100 pg/ml 100%. Bei der Steuerung des Volumenstatus unmittelbar nach Transplantation und im Langzeitverlauf sollte die kardiale Situation berücksichtigt werden.

Sticky platelet Syndrom: Eine unterschätzte Ursache von Transplantatdysfunktion und thromboembolischen Komplikationen nach Nierentransplantation

A. Mühlfeld¹, F. Eitner¹, M. Ketteler², J. Floege¹

¹UK Aachen, Medizinische Klinik II, Aachen;
²Klinikum Coburg, Medizinische Klinik III, Coburg

Das autosomal-dominant vererbte Sticky-platelet Syndrom (SPS) führt zu Hyperaggregabilität der Blutplättchen und einer Prädisposition für arterielle und venöse Thrombosen. Wir berichten über 5 Patienten, die aufgrund eines SPS relevante Komplikationen nach Nierentransplantation erlitten. Die erste Patientin bekam einen Niereninfarkt sowie renale Mikroinfarkte, die zum Transplantatverlust führten. Die zweite Patientin erlitt unter oraler Antikoagulation mehrere Schlaganfälle, tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sowie eine Kolonischämie, ausgelöst durch multiple Mikroinfarkte. Bei der dritten Patientin kam es zu einer respiratorischen Funktionseinschränkung mit Beatmungspflichtigkeit sowie einer Transplantatdysfunktion, die sich beide erst nach Einleitung einer Acetylsalicylsäure-Therapie (ASS) normalisierten. Patient vier erlitt mehrere tiefe Beinvenenthrombosen mit Lungenembolie während Patientin Nummer 5 eine Transplantatarterienthrombose durchmachte.

Nierentransplantierte Patienten mit SPS haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung vaskulärer Thrombosen, da fast alle heute verwendeten Immunsuppressiva zu einer Schädigung des Endothels, verzögerten Heilungsvorgängen und/oder einer Verstärkung der Plättchenaggregation führen können. Wir empfehlen bei allen Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation eine ausführliche Anamnese hinsichtlich Thrombosen und ggf. eine Plättchenfunktionsdiagnostik. Betroffenen Patienten sollten mit niedrig dosierter ASS behandelt werden.

Wundkomplikationen und kosmetisches Outcome nach Nierenlebenspende

T. Steiner¹, U. Wutzler², K. Therolf-Henke², H. Sperschneider³, J. Schubert¹, U. Ott⁴

¹Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Urologie, Jena; ²Universität Leipzig, Institut für Medizinische Psychologie, Leipzig; ³KfH Dialysezentrum, Jena; ⁴Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena

Die Angst vor Wundkomplikationen und negativen kosmetischen Ergebnissen wird als eine Ursache des relativ geringen Nierenlebenspenderanteils gesehen.

2006/07 wurden 43 Lebendnierenspender (10 Männer / 33 Frauen; mittleres Alter 47 Jahre) klinisch und psychosomatisch nachuntersucht, die zwischen 1996 und 2004 in offen-chirurgischer transperitonealer Technik operiert wurden. Mittlere Nachbeobachtung 4.75 Jahre.

Ein Spender prägte postoperativ eine tiefe Wundheilungsstörung aus, zwei demonstrierten oberflächliche Dehissenzen. Bei 4/43 Spendern (9%) musste zwischenzeitlich eine Narbenhernie korrigiert werden. 38/43 Spender (88%) sind mit dem kosmetischen Ergebnis der Narbe sehr zufrieden bzw. werten dieses als akzeptabel, 37/43 (86%) empfinden die Narbe nicht als störend. Es ergibt sich keinerlei Zusammenhang einer objektiven ärztlichen Beurteilung der Narbe (negativ: Keloidbildung, Narbenbreite > 5mm, Op-pflichtige Narbenhernie) bzw. der Transplantatfunktion beim Empfänger mit der subjektiven Einschätzung der Spender. 3/4 Spendern, welche mit dem kosmetischen Ergebnis nicht zufrieden sind, geben an, dass sie eine Narbenhernie entwickelt hätten, welche klinisch nicht nachvollziehbar ist.

Im mittelfristigen Intervall nach offen-chirurgischer Nierenlebenspende empfinden >85% der Spender das kosmetische Ergebnis als akzeptabel oder besser. Subjektive Negativeinschätzungen des kosmetischen Ergebnisses korrelieren nicht mit objektiv-klinisch erhobenen Befunden und sind eher durch andere psychische Einflussfaktoren geprägt.

Hepatitis B und C nach Nieren- transplantation (NTx): Analyse der deutschen MOST-Daten (MultiObservational Study in Transplantation)

V. Kliem^{1,2,3}, M. Burg¹, H. Haller²,
B. Suwelack², D. Abendroth², L. Fritsche²,
P. Fornara², F. Pietruck², U. Frei²,
J. Donauer², A.E. Lison², U. Michel⁴

¹Nephrologisches Zentrum Niedersachsen, In-
nere Medizin/Nephrologie, Hann. Münden; ²für
die nationale, und ³die internationale MOST-
Studiengruppe; ⁴Novartis Pharma, Nürnberg

MOST ist eine internationale prospektive
Anwendungsbeobachtung, bei der an 21
deutschen NTx-Zentren Daten von 1633
erwachsenen Patienten nach NTx u.a. hin-
sichtlich einer Hepatitis B (HBV; definiert
als HBsAg positiv) und Hepatitis C (HCV;
definiert als anti HCV positiv) analysiert
wurden.

Die Prävalenz von HBV betrug 4.4%
(n=72), die von HCV 5.8% (n=94). Die
Dialysezeit vor NTx war bei Patienten mit
HCV signifikant länger als bei denen mit
HBV und der Kontrollpopulation (91.2 vs.
64.5 vs. 58.6 Monate; p<0.001). Die Beob-
achtungszeit nach NTx war signifikant länger
bei Patienten mit HBV und HCV als bei
der Kontrollpopulation (81.7 vs. 79.8 vs.
57.8 Monate; p<0.001). Re-NTx waren sig-
nifikant häufiger bei Patienten mit HBV
und HCV (29% bzw. 36%) als bei der Kon-
trollpopulation (12%). Bei Patienten mit
HCV gab es signifikant häufiger Bluttrans-
fusionen vor NTx als bei den anderen bei-
den Gruppen (p<0.001). Das Risiko für eine
akute Abstoßung 12 Monate nach NTx
war bei Patienten mit HCV mit 18.5% ten-
denziell niedriger als bei Patienten mit
HBV und der Kontrollpopulation (je
21.6%). Nicht signifikant unterschiedlich
war die Nierenfunktion (GFR nach Cock-
croft-Gault) 1, 3 und 5 Jahre nach NTx bei
der Kontrollpopulation, bei Patienten mit
HBV oder HCV (5 Jahre: 57.3, 58.5 und 59
ml/min).

Zusammenfassend zeigen die Daten eine
niedrige Prävalenz von HBV und HCV
nach NTx. Insbesondere waren Re-NTx bei
Patienten mit Hepatitis signifikant häufiger
als bei der Kontrollpopulation. Trotz einer
leicht niedrigeren Rate akuter Abstoßungen
bei Patienten mit HCV war die Tx-Nieren-
funktion nicht unterschiedlich zwischen
den drei Gruppen bis zu 5 Jahre nach NTx.

Hepatitis B und C nach Nieren- transplantation (NTx): Analyse der weltweiten MOST-Daten (MultiObservational Study in Transplantation)

V. Kliem^{1,2}, M. Burg¹, A. Bock²,
J. Chapman², B. Dussol², L. Fritsche²,
Y. Lebranchu², F. Oppenheimer²,
E. Pohanka², M. Salvadori², G. Tufveson²,
U. Michel³

¹Nephrologisches Zentrum Niedersachsen, In-
nere Medizin/Nephrologie, Hann. Münden; ²die
internationale MOST-Studiengruppe; ³Novartis
Pharma, Nürnberg

MOST ist eine prospektive Anwendungs-
beobachtung, bei der 12856 erwachsene
Patienten (NTx 1989-2005 in 38 Ländern)
mit einer auf Sandimmun® Optoral-basier-
ten Immunsuppression u. a. hinsichtlich einer
Hepatitis B (HBV; definiert als HBsAg
positiv) und Hepatitis C (HCV; definiert als
anti HCV positiv) analysiert wurden.

Die Prävalenz von HBV und HCV betrug
2.9% (n=374) bzw. 8.7% (n=1118) mit
deutlichen regionalen Unterschieden (HBV
>5%: Taiwan und Hongkong, HCV >10%:
Spanien, Türkei, Ägypten, Saudi-Arabien
und Argentinien). Die Dialysezeit vor NTx
war signifikant länger bei Patienten mit
HBV und HCV als bei der Kontrollpopula-
tion (47.3 vs. 60.5 vs. 32.2 Monate;
p<0.001) ebenso wie die Nachbeobach-
tungszeit nach NTx (72.4 vs. 70.7 vs. 59.6
Monate; p<0.001). Re-NTx waren signifi-
kant häufiger bei Patienten mit HBV und
HCV (15% bzw. 21%) verglichen mit der
Kontrollpopulation (8%). Bei Patienten mit
HCV gab es signifikant häufiger Bluttrans-
fusionen vor NTx als bei den anderen
Gruppen (p<0.001). Nicht signifikant un-
terschiedlich war die Nierenfunktion (GFR
nach Cockcroft-Gault) nach 1, 3 und 5 Jah-
re nach NTx bei der Kontrollpopulation,
bei Patienten mit HBV oder HCV (5 Jahre:
59.9, 61.1 und 57.7 ml/min). Die Inzidenz
an Malignomen und Posttransplantations-
Diabetes (PTDM) war 5 Jahre nach NTx
nicht signifikant unterschiedlich.

Zusammenfassend zeigen die Daten eine
niedrige Prävalenz der Hepatitis B und eine
deutlich höhere der Hepatitis C nach NTx,
wobei weltweit deutliche regionale Unter-
schiede bestehen. Tx-Nierenfunktion, Ma-
lignome und PTDM waren zwischen den
drei Gruppen bis zu 5 Jahre nach NTx nicht
unterschiedlich.

Infektiöse Komplikationen des ZNS nach Nierentransplantation

T. Rath, D. Budiman, M. Spieß

Westfalz-Klinikum.de, Nephrologie und Transplantationsmedizin, Kaiserslautern

Infektiöse Komplikationen des ZNS nach Nierentransplantation sind seltene, aber schwerwiegende Ereignisse. Sie finden typischerweise im ersten Jahr nach Transplantation statt und weisen häufig einen atypischen Verlauf auf. Wir berichten über drei Patienten mit schwerwiegenden ZNS-Infektionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Transplantation.

Kasuistik-1: 67-jähriger Patient, 4 Wochen nach NTX, Mismatch 2/2/1, CMV D+/R-, CsA, MMF, Steroide, Aufnahme mit hohem Fieber und Kopfschmerzen, MRT und CT des Schädels unauffällig. Im Liquor Nachweis von HSV-2. Unter Therapie mit Acyclovir rasche und anhaltende Befundbesserung. Entlassung nach 18 Tagen mit einem Kreatinin von 2,1 mg/dl.

Kasuistik-2: 37-jährige Patientin, vier Monate nach NTX unter CsA, ec-MPA und Steroiden Entwicklung einer systemischen Nocardiose (*N. farcinica*). Gutes Ansprechen auf die intravenöse antibiotische Therapie, nach zehnwöchiger stationärer Behandlung Entlassung unter oraler Gabe von Linezolid und Minocyclin, Kreatinin 0,8 mg/dl.

Kasuistik-3: 67-jährige Patientin, drei Jahre nach NTX, rezidivierende Abstoßungen bei Harnwegsinfekten, daher Tac, MMF, Steroide, Entwicklung einer Urosepsis (*E.coli*, ESBL), MRSA-Besiedlung eines Dekubitalulcus, somnolenter Zustand, in der Lumbalpunktion Nachweis von *Listeria*, Beatmungspflichtigkeit, letztlich Tod nach 56 Tagen.

Zusammenfassung: Infektiöse Komplikationen des ZNS bei Patienten nach Nierentransplantation sind selten. Eine rasche Diagnostik und Therapie sind essentiell. Ungewöhnlich ist hier das sehr späte Auftreten einer Listerienerkrankung noch drei Jahre nach Nierentransplantation.

Nierentransplantation bei Patienten über 65 Jahre – Zentrumserfahrungen des ET-Senior-Programms

A. Baldauf-Twelker, S. Leike, M.P. Wirth

Universitätsklinikum Dresden, Urologie, Dresden

Einführung: Die Nierentransplantation ist die Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz. Wir evaluierten die perioperativen Komplikationen sowie die Transplantatfunktion bei Patienten, die im ET-Seniorprogramm im hiesigen Zentrum transplantiert wurden.

Material und Methoden: Zwischen 4/1999 und 12/2005 wurden 43 Patienten (25 Männer und 18 Frauen; mittl. Alter 66.5 a) im ET-Senior-Programm im hiesigen Zentrum transplantiert.

Ergebnisse: Der mittlere ASA score betrug 2.7 ; NYHA score 0.42 ; BMI 26 kg/m². Komorbiditäten: Hypertonus (n=41), Diabetes (n=9), COPD (n=5), Herzinsuffizienz (n=5), KHK (n=13) und paVc (n=1). Die kalte Ischämiezeit betrug zwischen 4.0–17.8 Stunden (10.5 ± 3.5 h). Perioperative Komplikationen: Tod (n=1), Lungenembolie (n=1), Wundheilungsstörung (n=6), Lymphozelen (n=13), Ureterstriktur (n=2), Hämatom (n=2). Die Transplantatfunktion wurden mittels Serum-Kreatinin (367±263 µmol/l*s am 5. po. Tag; 319 ±265 am 8. po. Tag; 177 ± 137 am 28. po. Tag) und Diurese bestimmt. Bei einem mittleren Follow-up von 28 ± 22 Monaten waren eine Patientenüberlebensrate von 83.7 % und eine Transplantatüberlebensrate von 86% zu verzeichnen.

Schlussfolgerung: Eine Nierentransplantation kann auch bei älteren Empfängern erfolgreich durchgeführt werden. Dennoch sind bei meist erhöhter Komorbidität und höherem Lebensalter insbesondere kardiale Ereignisse und Infektionen limitierende Faktoren.

Risikofaktoren für das Auftreten symptomatischer Lymphozelen nach Nierentransplantation und Ergebnis nach laparoskopischer Fensterung

F. Ulrich¹, S. Niedzwiecki¹, A. Pascher¹, S. Weiß¹, P. Fellmer¹, O. Guckelberger¹, G. Puhl¹, P. Reinke², U. Frei², P. Neuhaus², J. Pratschke¹

¹Charité, Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Virchow-Klinikum, Berlin; ²Charité, Universitätsmedizin Berlin, Nephrologie, Virchow-Klinikum, Berlin

Ziel der Studie war die Analyse von Risikofaktoren für die Entstehung symptomatischer Lymphozelen nach Nierentransplantation.

Im Zeitraum 2002-06 wurden 426 Nierentransplantationen durchgeführt (Patientenalter: 51±13 Jahre; w: 240/56%; m: 186/44%). Die Immunsuppression bestand aus FK 506 (n=285) bzw. CsA (n=141) in Kombination mit MMF und Methylprednisolon. Bei Patienten mit größeren Lymphozelen wurde eine Ultraschall-gesteuerte laparoskopische Fensterung durchgeführt. Insgesamt wurden in 42 Patienten (9,9%) Lymphozelen beobachtet. 20 Patienten (4,7%) mit kleineren Lymphozelen (3,1±0,3 cm) wurden konservativ, 22 Patienten (5,2%) mit großen Lymphozelen (7,6±1,8 cm) laparoskopisch behandelt. In 2 Patienten mit Rezidiv war ein zweiter Eingriff nötig. Das mittlere Kreatinin sank von 3,2 mg/dl zum Zeitpunkt der Diagnose auf 1,5 mg/dl zum Ende des Beobachtungszeitraums. Der Albuminwert bei Diagnose war signifikant niedriger im Vergleich zu Patienten ohne Lymphozele (2,9±0,2 vs. 3,7±0,2 g/dl). Patienten mit Diabetes sowie Patienten mit erhöhtem BMI und CsA-Immunsuppression zeigten ein erhöhtes Risiko der Lymphozelenentwicklung. In einer multivariaten Risikoanalyse erreichte die Kombination von FK 506 und Diabetes statistische Signifikanz (p<0.001).

Die laparoskopische Fensterung symptomatischer Lymphozelen stellt eine sichere und effektive Therapieform dar. Als Risikofaktoren konnten verringerte Albuminspiegel, ein erhöhter BMI in der CsA-Gruppe sowie Diabetes mellitus bestimmt werden.

Intrarenale Widerstandsindices und subklinische Atherosklerose als Prädiktoren des Überlebens von Nierentransplantaten

G.H. Heine, M. Gerhart, C. Ulrich, E. Seibert, H. Köhler, M. Girndt

Universitätsklinikum des Saarlandes, Nephrologie, Homburg

Einleitung: In prospektiven Studien erwiesen sich duplexsonographisch bestimmte intrarenale Widerstandsindices als Prädiktoren des Transplantat- und Gesamtüberlebens von Nierentransplantierten. Die Widerstandsindices reflektieren neben lokalen renalen Veränderungen auch systemische atherosklerotische Gefäßveränderungen. Wir überprüften, ob die Widerstandsindices Markern der subklinischen Atherosklerose als Prognosemarker überlegen sind.

Methoden: Bei 105 allogenen nierentransplantierten Patienten wurden intrarenale Widerstandsindices (Resistance Index, RI), Intima-Media-Dicke (IMT) der Aa. carotides communes und kardiovaskuläres Risikoprofil (Framingham Riskscore, FRS) bestimmt. Das Auftreten des kombinierten primären Endpunktes – Abfall der glomerulären Filtrationsrate um >50%, Einsetzen der Dialysepflichtigkeit oder Tod – wurde nach Stratifizierung der Patienten hinsichtlich der IMT (vordefiniert ≤0,8 mm vs >0,8 mm), des RI (vordefiniert <0,80 vs ≥0,80) und des FRS (vordefiniert <20% vs ≥20%) über drei Jahre beobachtet.

Ergebnisse: Der primäre Endpunkt trat früher bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil (log rank 0,012) oder erhöhter Intima-Media-Dicke (log rank 0,010) auf. Erhöhte Widerstandsindices (log rank 0,203) waren keine signifikanten Prädiktoren.

Schlussfolgerung: Die Bestimmung der intrarenalen Widerstandsindices als Prognosemarker bei nierentransplantierten Patienten ist etablierten Markern des kardiovaskulären Risikoprofils und der subklinischen Atherosklerose unterlegen.

C-reactive protein (CRP) haplotypes don't affect CRP levels and post-transplant morbidity and mortality in renal transplantation

B. Krüger^{1,2}, C.A. Böger¹, B. Schröppel², A.A. Schnitzbauer³, A. Obed³, B.T. Murphy², B. Banas¹, B.K. Krämer¹

¹Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II - Nephrologie, Regensburg; ²Mount Sinai School of Medicine, Division of Nephrology, New York; ³Universität Regensburg, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg

Chronic allograft nephropathy and (cardiovascular) death with functioning graft are major causes of late graft loss. Furthermore increased serum CRP levels have been positively associated with cardiovascular mortality and outcome after kidney transplantation. As there is convincing evidence that genetic variations within the CRP gene determine CRP serum levels, we analyzed the association of CRP levels pre-transplantation, and post-transplant morbidity, and mortality with CRP genotype/haplotype. In 352 patients receiving their first kidney transplant we determined pre-transplant CRP levels and genotyped the three functionally distinctive polymorphisms with subsequent reconstruction of the different haplotypes.

4 different CRP-haplotypes were observed in our population with a frequency >1%: CGC (32.9%) CGT (30.8%), CAT (28.6%) and GGT (7.6%).

There were no differences between the overall CRP levels and the different haplotypes in our population, even if we only used levels below 20 mg/l, assuming higher levels to be associated with active inflammation. This finding could also be confirmed at 3 and 6 months of follow-up. Furthermore no influence of CRP haplotypes was found for the occurrence of (cardiovascular) morbidity and mortality, of acute rejection, delayed graft function or graft loss. In our renal transplant population we could not confirm any association between CRP haplotypes/diplotypes and CRP levels, and post-transplant morbidity and mortality. Despite evidence of associations in other populations, in a high risk population for inflammatory diseases, CRP levels are more likely a marker for general inflammation than a causative agent leading to cardiovascular morbidity and mortality endpoints.

Therapie eines de-novo Nierenzell-Ca in der Transplantatniere mittels Thermoablation

E. Matevossian¹, A. Novotny¹, B. Vogelsang², M. Stangl¹, M. Dobritz³

¹Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Chirurgische Klinik, München;

²Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, II. Medizinische Klinik, Nephrologie, München; ³Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Institut für Interventionelle Radiologie, München

Die Inzidenz einer malignen *de-novo* Transformation unter Immunsuppression nimmt mit dem Alter des Transplantates zu. Wir berichten über ein Fallbeispiel, in dem eine malignomsuspekte Raumforderung im Bereich der Transplantatniere mittels lokaler Thermoablation eliminiert wurde. Fallbeispiel: 77-jähriger Patient mit chronischer Tx-Niereninsuffizienz 12 Jahre posttransplantationem, bei dem duplex-sonographisch eine nicht-vaskularisierte Raumforderung im Bereich des Tx-Nierenoberpols diagnostiziert wurde. MR-morphologisch zeigte sich eine 17 mm große sphärische, Kontrastmittel aufnehmende Läsion mit Kontakt zum Nierenbeckenkelchsystem, so dass mit hinreichender Wahrscheinlichkeit von einem malignomsuspekten Befund ausgegangen wurde. Nach Abwägung von Nutzen-/Risiko-Relation (Tx-Nephrektomie vs. Thermoablation) wurde interdisziplinär die Indikation zur thermoablativen Therapie gestellt, welche in einer Sitzung perkutan (RITA-Starburst 3-5 cm, Zieltemperatur von 105°C/15 min) komplikationslos durchgeführt wurde. Postinterventionell zeigte sich qualitativ/quantitativ eine unveränderte Tx-Funktion; die zeitnahe und im Intervall von 6 Mo. durchgeführte MR-Diagnostik zeigte einen minimalen Koagulationsdefekt an der ursprünglichen Lokalisation der Raumforderung. Dieses Fallbeispiel belegt erstmals, dass eine Thermoablation ohne Verlust des Nierentransplantates sowie unter Erhaltung der Transplantatfunktion erfolgreich, risikoarm und tolerabel für den Patienten durchgeführt werden kann.

Laparoskopische Nephroureterektomie als Vorbereitung zur Nierentransplantation bei Patienten mit Analgetikaneuropathie

C. Doehn¹, H. Groth¹, O. Walden¹,
P. Fornara², D. Jocham¹

¹UK S-H Campus Lübeck, Klinik für Urologie, Lübeck; ²Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Urologie, Halle/Saale

Ziele: Die Analgetikaneuropathie stellt eine essentielle Ursache der terminalen Niereninsuffizienz dar. Die Patienten haben ferner ein 10-15fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Urothel- oder Nierenzellkarzinoms. Wir berichten über die Wertigkeit der laparoskopischen Nephroureterektomie als Vorbereitung zur Nierentransplantation (NTx) bei Patienten mit Analgetikaneuropathie.

Material und Methoden: Zwischen 1996 und 2005 wurde an unserer Klinik bei 16 Patienten (13 Frauen und 3 Männer, mittleres Alter 62 Jahre, Spannweite 51-71 Jahre) mit bekanntem Analgetikaabusus als Ursache der terminalen Niereninsuffizienz eine laparoskopische Nephroureterektomie (12x unilateral und 4x bilateral) vorgenommen. Bei keinem Patienten bestand im Vorfeld ein Urothel- oder Nierenzellkarzinom.

Ergebnisse: Die mittlere Operationszeit lag bei 105 Minuten (Spannweite 55-235 Minuten). Es wurden 4 Malignome detektiert. Bei 2 Patienten lag ein Nierenzellkarzinom im Stadium pT1N0M0G2 vor. Eine Patientin zeigte ein multifokales Urothelkarzinom beider Harnleiter und zusätzlich ein carcinoma in situ des Nierenbeckens. Eine andere Patientin hatte ein Urothelkarzinom des Nierenbeckens im Stadium pT3N0M0G3.

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Zahlen stützen ein aktives Vorgehen bei Patienten mit einer Analgetikaneuropathie vor dem Hintergrund des Tumorrisikos im oberen Harntrakt insbesondere bei geplanter Nierentransplantation. Bei Indikation zur Nephroureterektomie stellt die Laparoskopie die bevorzugte Operationstechnik dar.

Ist die Transplantatnephrektomie vor Zweittransplantation gerechtfertigt?

D. Tittelbach-Helmrich¹, G. Offermann²,
U.T. Hopt¹, P. Pisarski¹, O. Drognitz¹

¹Universitätsklinikum, Allgemeinchirurgie, Freiburg; ²Universitätsklinikum Benjamin-Franklin, Nephrologie, Berlin

Der Stellenwert der TX-Nephrektomie nach Nierentransplantatverlust ist im Hinblick auf seine Bedeutung für das Patienten- und TX-Überleben nach erneuter Nierentransplantation umstritten.

An zwei deutschen Universitätskliniken wurden im Zeitraum von 1969 bis 2005 insgesamt 305 Zweitnierentransplantationen durchgeführt. Gruppe NE+ umfasst 245 Patienten, bei denen nach TX-Verlust eine Nephrektomie durchgeführt wurde. Patienten der Gruppe NE- (n=60) wurden vor erneuter Transplantation nicht nephrektomiert. Beide Gruppen wurden mittels Kaplan-Meier- und Log-Rank-Analyse verglichen.

Das 1-, 10- und 20-Jahresüberleben der Patienten in Gruppe N+ betrug 94%, 72% und 43%, das der Gruppe NE- 79%, 44% und 6% (p<0,001). Die Transplantatfunktionsrate des Zweittransplantates ohne Patienten, die mit funktionierendem Transplantat verstorben waren, betrug 83%, 54% und 26% in Gruppe NE+ vs. 66%, 32% und 0% in Gruppe NE-, jeweils nach 1, 10 und 20 Jahren (p=0,02). Da in Gruppe NE- anfänglich besonders viele Patienten verstarben, wurde das Patientenüberleben zensiert für Tod innerhalb von einem Jahr erneut analysiert. Die Log-Rank-Analyse ergab erneut einen hoch signifikanten Unterschied bezüglich des Patientenüberlebens zugunsten der Gruppe mit Nephrektomie (p=0,007). Die vorliegende Analyse an über 300 Patienten zeigt einen signifikanten Patienten- und TX-Überlebensvorteil für Patienten, die nach TX-Verlust vor erneuter Transplantation nephrektomiert wurden.

Improvement of chronic allograft nephropathy (CAN) by reducing calcineurin inhibitor (CNI) while inducing mycophenolic acid into treatment

S. Merkel¹, M. Mengel², H. Haller¹,
A. Schwarz¹

¹Hochschule, Nephrologie, Hannover; ²Hochschule, Pathologie, Hannover

Chronic allograft nephropathy (CAN) still is the main cause of graft failure in renal transplantation. Mycophenolic acid (MPA) often is discussed to prevent and even to treat CAN.

We retrospectively analyzed the effect of CNI reduction while inducing treatment with MPA in 113 patients with biopsy-proven CAN (Banff 1997). Patient age was 53 ± 19 years and mean time after transplantation was 6 ± 5 years. All patients received an immunosuppression with CNI and prednisolone. Graft function was impaired with a mean creatinine of 254 ± 132 $\mu\text{mol/l}$ at the start of treatment change, and there was a creatinine increase up to 12 months before.

After treatment change, 42% of patients (n=47) experienced an improvement of graft function, 37% (n=42) a stabilization, and 21% (n=24) continued to deteriorate graft function. Further deteriorating graft function was significantly more observed in patients, who had shown nephrocalcinosis in the initial biopsy ($p < 0,01$), or transplant glomerulopathy (TxGP) in connection with glomerulosclerosis. Improvement of graft function was seen significantly more often in patients with tubular atrophy and interstitial fibrosis of a grade below 15% ($p < 0,01$), while in those with 20% or more the graft function regularly deteriorated. Vascular changes did not influence graft function after treatment change.

Reduction of CNI and introduction of MPA cause improvement or stabilization of graft function in most cases. In patients with nephrocalcinosis or coincidence of transplant glomerulopathy with glomerular sclerosis these measures have no effect. Triple immunosuppression should be initiated before advanced tubular atrophy and interstitial fibrosis occur.

Acute rejection in renal transplants is different between genders

S. Merkel¹, M. Mengel², H. Haller¹,
A. Schwarz¹

¹Hochschule, Nephrologie, Hannover; ²Hochschule, Pathologie, Hannover

Acute rejection is a common problem after renal transplantation, especially during the first 12 months. Among others, frequency of rejection is depending on racial group, HLA-matching and reactive anti-HLA antibodies. Kidneys are transplanted without notice of gender differences. In the years 2004 to 2006 in our transplant centre 564 patients got a renal transplant. 427 of them were analyzed retrospectively. These patients were at the age of 18 years and older and had a transplant history of at least 3 months. In 16% of transplantations a living-donor organ was available. 57% of recipients were male (n=242), 51% of donors were male (n=218). 51% of recipients received a sex-matched organ. Rejection rate was 38% within the first 12 months after renal transplantation. There was no difference in rejection rate between living-donor and cadaver transplant organ (37 vs. 38%). Patients with a donor organ from the same sex had no significant difference in rejection frequency compared to them with a donor organ from the opposite sex. In living-donor organ transplantation patients with a male donor organ got more often a rejection episode than those with a female ($p < 0,05$). Rejection rate in patients with a female cadaveric kidney transplant was significantly higher than in patients with a male organ ($p < 0,05$). Transplantation of kidney organs without sex-matching is usually done. Living-donor organs from men and cadaveric donor organs from women cause acute graft rejection often. If there is necessity to adjust immunosuppression has to be investigated.

„Besser zuerst?“ – Ergebnisse der Transplantation von Nieren desselben verstorbenen Spenders an 2 Empfänger

M. Giessing¹, F. Fuller¹, M. Tüllmann¹,
B. Winkelmann¹, J. Roigas¹, K. Budde²,
L. Liefeldt², H.H. Neumayer², S. Loening¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Urologie, Campus Mitte, Berlin; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Nephrologie, Campus Mitte, Berlin

Werden beide Nieren eines verstorbenen Spenders im gleichen Zentrum transplantiert, differiert in erster Linie die KIZ bei konsekutiver NTX, die „weichen“ Faktoren bleiben die gleichen. Da in der Literatur nur 2 Publikationen zu diesem Thema bestehen, haben wir retrospektiv die Nierentransplantation von beiden Nieren eines verstorbenen Spenders in zwei Empfänger an einem (unserem) Zentrum untersucht. Die NTX fanden statt zwischen 1989 und 8/2006. Geschlecht, Alter, Dauer der Dialyse, HLA-A, -B und -DR Mismatches waren nicht unterschiedlich, ebenso die Anastomosenzeit, Geschlechterspezifität (weiblich auf weiblich, männlich auf männlich, m auf w und w auf m), Anzahl der Erst-Zweit- und Dritt-NTX. Die Immunsuppression war eine Triple-Kombination, in einigen Fällen wurde zudem ein IL2-Rezeptor-Antikörper eingesetzt. Medianes Follow-up war 46 Monate [1-211]. Wie erwartet fand sich eine signifikant unterschiedliche mediane KIZ (Gruppe 1: 8.9 h vs. Gruppe 2: 14.1.h). Die Anzahl der Rejektionen [36% vs. 43%], der Anteil an DGF [40% vs. 57%] und primärer Non-Funktion [0% vs. 3%] waren nicht different. Das aktuellste Kreatinin nach einem Follow-up von 49 vs. 49 Monaten betrug 1.74 mg/dl vs. 2.0 mg/dl (p=ns). Die Kaplan-Meier-Analyse des kumulativen Transplantatüberlebens zeigte keinen Unterschied. Eine kurze KIZ (< 15 h) hat keinen Einfluss auf Transplantatfunktion und -überleben. Die NTX sollte immer unverzüglich erfolgen, um nicht-immunologisch schädigende Einflüsse zu minimieren.

Erste cross-over Lebendspende-Nierentransplantation mit paralleler laparoskopischer Donornephrektomie

M. Giessing¹, F. Fuller¹, M. Tüllmann¹,
K. Budde², J. Roigas¹, L. Liefeldt²,
H.H. Neumayer², S. Loening¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Urologie, Campus Mitte, Berlin; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Nephrologie, Campus Mitte, Berlin

Sind Spender und Empfänger innerhalb eines Paares nicht transplantationskompatibel kann gegebenenfalls eine Überkreuz-Spende („cross-over“) erfolgen. Hierbei wird die Niere des Spenders des einen Paares (Paar A) auf den Empfänger des anderen Paares (Paar B) übertragen und umgekehrt. Rechtlich ist eine solche Transplantation nur durchführbar, wenn sich Spender und Empfänger in „persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe stehen“ [§ 8, Transplantationsgesetz]. Zudem sollten Nierenentnahme und Transplantation parallel erfolgen. In Deutschland sind bisher 4 cross-over NTX durchgeführt worden. Wir berichten über die erstmalige cross-over LNTX mit paralleler laparoskopischer Donornephrektomie.

Innerhalb des jeweiligen Ehepaares konnte wg. Blutgruppeninkompatibilität bzw. wg. präformierter HLA-Antikörper keine NTX erfolgen. Spenderinnen waren jeweils die Ehefrauen, laparoskopisch zeitgleich entnommen wurde bei beiden die linke Niere. Peri- und postoperative Probleme bestanden nicht, die Spenderinnen konnten am 3. bzw. 5. postoperativen Tag entlassen werden. Die Nieren zeigten beide Primärfunktion, die Empfänger wurden 2 Wochen nach Lebendspende bei gutem Kreatinin von 1.2 mg/dl bzw. 1.3 mg/dl entlassen. Beide zeigten sich nach erfolgreicher NTX zufrieden mit der Möglichkeit der Überkreuzspende.

Die Überkreuzspende, die in einigen Ländern routinemäßig den Donorpool erweitert, ist sinnvoll. Nierenspende und Nierentransplantation sollten zeitgleich erfolgen.

Die „re-expressed“ MDRD-Formel zur Errechnung der GFR bei Patienten nach Nierentransplantation

U. Pöge, T. Gerhardt, H.U. Klehr,
T. Sauerbruch, R. Woitas

Universitätsklinik Bonn, Medizinische Klinik I,
Bonn

Die Ergebnisse der zur Abschätzung der GFR eingesetzten MDRD-Formel sind abhängig von der Methode der Kreatininbestimmung. Eine Weiterentwicklung, die „re-expressed“ (RE-) MDRD-Formel, wurde 2006 vorgestellt. Diese Formel wurde am Goldstandard der Kreatininmessung (Isotopen-Dilutions-Massen-Spektrometrie, IDMS) kalibriert. Ziel unserer Studie war es, die klassische MDRD-Formel mit der neuen Formel bei Patienten nach Nierentransplantation (NTx) beispielhaft zu vergleichen.

Bei 126 konsekutiven Patienten nach NTx wurde die GFR mit einer ^{99m}Tc -DTPA Clearance gemessen. Das Kreatinin wurde mit einer modifizierten Jaffe'-Methode bestimmt und mit der IDMS-Bestimmung kalibriert.

Die Analyse erfolgte mittels Bias, Präzision und Genauigkeit, gemessen als Anteil der errechneten GFR innerhalb von 30% bzw. 50% Abweichung von der DTPA-GFR.

Obwohl die hier verwendete Methode nur minimal vom IDMS-Standard abwich (0,93% bzw. 0,013 mg/dl), wurde die tatsächliche GFR von der MDRD-Formel signifikant stärker überschätzt als von der RE-MDRD-Formel (8,2 vs. 3,8 ml/min/1,73m²; p<0,001). Die Präzision der RE-MDRD-Formel war tendenziell besser als die der MDRD-Gleichung (10,1 vs. 11,8 ml/min/1,73m²; p=0,051). Die Genauigkeit (innerhalb von 30% und 50% der DTPA-GFR) der RE-MDRD-Formel (72,2 und 89,7%) war besser als die Werte der MDRD Formel (63,5 und 84,1 %; p=0,03 und p=0,2).

Am Beispiel unserer Daten konnte gezeigt werden, dass nach Angleichung der Kreatininwerte an die IDMS-Methode die „re-expressed“ MDRD-Formel eine deutlich verbesserte Abschätzung der GFR nach NTx ermöglicht.

Case Report: Post-interventionelle Revaskularisierung einer Transplantatniere mittels multisegmentalem aorto-iliakorenalen Bypass

M. Hoffmann, H. Wolters, J. Brockmann

Universitätsklinik, Allgemeine Chirurgie,
Münster

Vaskuläre Komplikationen nach Nierentransplantation sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Eine Stenose der Transplantatnierenarterie und eine Stenose der Iliakalarterie proximal der Anastomose verursachen ähnliche Symptome und erfordern Maßnahmen zur Revaskularisierung. Wir berichten den Fall eines 51-jährigen Mannes, der 14 Jahre nach Nierentransplantation eine Stenose der Iliakalarterie proximal der Anastomose aufwies. Neben einer Claudicatio intermittens wies der Patient auch einen schwer einstellbaren Hypertonus auf. Während einer PTA mit Stenteinlage kam es zu einem funktionellen Verschluss der Iliakalarterie distal des Stents mit resultierender Minderperfusion der Transplantatniere und sofortigem Stopp der Diurese. Das transplantierte Organ konnte durch einen Notfalleingriff mit Anlage eines aorto-iliakorenalen Bypasses gerettet werden. Hierzu wurde ein blutgruppenidentisches Allograft verwendet. Im postoperativen Verlauf kam es nach initialem Anstieg des Kreatinins auf bis zu 9,3 mg/dl an Tag 4 zu einem anschließenden kontinuierlichen Abfallen bis auf den Ausgangswert von 1,4 mg/dl vier Wochen nach dem Eingriff. Die antihypertensive Medikation konnte von einer Fünffachtherapie auf eine Zweier-Kombination reduziert werden. Zum therapeutischen Vorgehen bei Iliakalarterienstenosen nach Nierentransplantation gibt es nur wenige Daten. Unser Fall weist auf potentielle Risiken einer PTA mit Stenteinlage bei diesem Patientenkollektiv hin. Die Auswahl der Patienten sollte daher mit Vorsicht erfolgen, und ein chirurgisches Stand-By wird empfohlen.

Tumorhäufigkeit nach Nierentransplantation im Old for Old Programm

C. Bösmüller, R. Öllinger, C. Iannetti-
Hackl, F. Cakar-Beck, W. Mark,
R. Margreiter

Universität, Medizin, Innsbruck

Einleitung: Wir verglichen die Tumorinzidenz der Nierenempfänger des Eurotransplant - Old for Old Programmes mit jener des Gesamtkollektivs unserer Nierenempfänger.

Patienten und Methoden: Von 1974 - 1/2007 erfolgten an unserem Zentrum 2.809 Nierentransplantationen, davon 70 im Old for Old Programm seit 1999. In einem Beobachtungszeitraum von 43 (12-70) Monaten traten 18 Malignome bei insgesamt 7 Patienten nach 19,0 (1-132) Monaten auf, deren Inzidenz von 25,7% (18/70) über jener der Vergleichsgruppe mit 13,1% (369/2809) liegt. Die Lokalisation waren Haut (12/18), Pankreas und Prostata (je 2/18), Eigniere und Lymphom (je 1/18). In der Vergleichsgruppe betrug Malignome der Haut 201/369 (54,4%), gastrointestinal 37/369 (10,0%), urogenital 39/369 (10,6%), Lymphome 36/369 (9,8%). Die Immunsuppression der Studiengruppe umfaßte bei 5 Patienten IL-2-Antagonisten + MMF + Cortison und ab Tag 7 einen Calcineurin-Inhibitor. In 2 Fällen (1 Lebendspende, 1 Retransplantation) wurde dieser ab Transplantation gegeben. Alle Tumore wurden chirurgisch entfernt und bei 1 Patienten das Pankreaskarzinom adjuvant chemotherapiert. Eine Konversion auf Sirolimus gelang bei 5 Patienten. 3 Patienten verstarben mit funktionierendem Transplantat nach dem 48. p.o. Monat an Tumor, Sepsis oder Herzversagen. Die Transplantatfunktion der Überleber ist intakt mit einem aktuellen Serumkreatinin von 1,5 (0,8 - 1,6) mg/dl.

Schlussfolgerung: Da gegenüber der transplantierten Gesamtpopulation die Tumorinzidenz der älteren Nierenempfänger deutlich höher liegt, wäre bei diesen Patienten eine frühzeitige Konversion auf einen TOR-Inhibitor zu überlegen.

Calcineurin-Inhibitor (CNI) induzierte thrombotische Mikroangiopathie bei Blutgruppen-inkompatibler Nieren- Lebendspende- Transplantation

M. Flecken, A. Wunsch, O. von End,
P. Schenker, T. Traska, R. Viebahn

Knappschaftskrankenhaus, Universität, Chirurgie, Bochum

Kasuistik: Von der Ehefrau wurde eine Blutgruppen-inkompatible Lebendspende auf den Ehemann durchgeführt. Die präoperative Behandlung erfolgte mittels Immunadsorption, Rituximab und Einleitung einer Erhaltungsimmunosuppression mit Prednisolon, MMF und Tacrolimus. Die Nierentransplantation konnte chirurgisch komplikationslos mit einer Gesamtschämiezeit von 74 Minuten durchgeführt werden. Auffallend war bereits eine verzögerte Reperfusion des Organs. Postoperativ zeigte sich eine Initialfunktion des Transplantates.

Blutgruppenisoantikörper waren nicht nachweisbar. Am 2. postoperativen Tag verschlechterte sich die Perfusion des Transplantates, zeitgleich entwickelte sich eine Thrombozytopenie sowie ein Anstieg der LDH. Die Histologie des Nierenpunktates zeigte eine glomeruläre und arterioläre thrombotische Mikroangiopathie, C4d negativ. Im Blutausschrieb ließen sich Fragmentozyten nachweisen. Die Stuhluntersuchungen ergaben keinen Nachweis eines enterohämorrhagischen E. coli (EHEC). Die Therapie erfolgte mittels Plasmapherese und Modulation der immunsuppressiven Therapie. Bei weiterhin fehlender Nierentransplantatfunktion erfolgte 8 Wochen nach Transplantation die Transplantatnephrektomie. Histologisch zeigte sich das Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie (HUS).

Diskussion: Die thrombotische Mikroangiopathie ist eine schwerwiegende Komplikation im Rahmen der Nierentransplantation. Ob die inkompatible Lebendnieren spende die Bestimmung der Protease ADAMTS13 routinemäßig rechtfertigt, bleibt in Anbetracht der geringen Inzidenz dieser Nebenwirkung zu diskutieren.

Sind die Lipid-Transfer-Proteine CETP und PLTP prognostische Faktoren für das Überleben von nierentransplantierten Patienten?

S. Seiler¹, G.H. Heine¹, M. Gerhart¹,
X.-C. Jiang², M. Messow³,
S. Blankenberg³, H.J. Rupprecht³,
C. Ulrich¹, M. Buerke⁴, K. Werdan⁴,
K.J. Lackner³, H. Köhler¹, M. Girndt¹,
A. Schlitt^{3,4}

¹Universität des Saarlandes, Homburg; ²University of New York, New York; ³Johannes Gutenberg Universität, Mainz; ⁴Martin Luther Universität, Halle-Wittenberg

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung persistiert auch nach Transplantation ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse. Von Bedeutung ist eine komplexe Dyslipidämie, die sich von der Lipidstoffwechselstörung der Normbevölkerung durch eine andere Verteilung der einzelnen Lipoprotein-Subklassen unterscheidet. Diese Zusammensetzung wird durch die Aktivität der Lipid-Transfer-Proteine (LTP) beeinflusst, unter anderem von der Aktivität des Cholesteryl-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und des Phospholipid-Transfer-Proteins (PLTP). Bislang fehlen prospektive Studien, die die Aktivität dieser LTP als prognostische Faktoren für die Überlebenszeit bei Nierentransplantierten untersuchen. Bei 101 Nierentransplantierten erfolgte die Bestimmung der CETP- und PLTP-Aktivität. Als Kontrollen wurden Nierengesunde und Dialysepatienten untersucht. Über 3 Jahre wurde das Überleben nach Stratifizierung der Patienten anhand der Lipid-Transfer-Protein-Aktivität (oberhalb vs unterhalb Median) beobachtet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Überlebensraten mit nachfolgendem Log-Rank-Test. Die CETP-Aktivität blieb nach erfolgreicher Transplantation unverändert niedrig, die PLTP-Aktivität erreichte Werte von Nierengesunden. Die Überlebensrate der Nierentransplantierten unterschied sich nicht durch hohe oder niedrige CETP- resp. PLTP-Aktivität. Die Aktivität dieser beiden LTP stellt bei Nierentransplantierten keinen prognostischen Faktor für das Überleben dar.

Frühe Letalität nach Nierentransplantation (NTx) – eine retrospektive Analyse

S. Claas, A. Wunsch, M. Flecken, N. Ertas,
S. Michalski, R. Viebahn

Universität, Chirurgie, Bochum-Langendreer

Die zunehmende Akzeptanz von marginalen Spenderorganen und der vermehrte Einschluss multimorbider Patienten in Tx-Programmen zeigt postop vermehrt Komplikationen und Todesfälle.

In einer retrospektiven Analyse wurden die Todesfälle der ersten 60 d postop untersucht:

Todesursache, Zugehörigkeit zum ESP bzw. LSP, Nebenerkrankungen und Zahl der Revisionen.

Von 01/93-05/07 wurden 1067 NTx durchgeführt. 16 Pat. starben in den ersten 60 d nach Tx. Dabei handelte es sich um 11 Männer (mittleres Alter: 55,81 ± 10,15 Jahre) und 5 Frauen (mittleres Alter: 47,4 ± 9,74 Jahre). 5 Pat. wurden im ESP transplantiert und keiner der Todesfälle ereignete sich im LSP. 5 Pat. starben '93-'99, 11 Pat. '00-'06. Davon starb in der Zeit I 1 Pat. nach einer Pankreas(P)NTx, in der Zeit II starben 2 Pat. nach NPTx. 92 % der Todesfälle wiesen eine kardiovask. Erkrankung auf, bei 57 % bestand ein D.m. Im Mittel wurden hier 1,92 Revisionen durchgeführt. Bei den Todesursachen waren in 50 % septische Komplikationen vertreten. Dabei handelte es sich in 25 % um intestinale Perforation, bei den übrigen waren Pneumonien führend. Die restlichen 50 % der Pat. verstarben an vaskulären Ereignissen. Diese traten dabei wesentlich früher als die infektbedingten auf.

Die erhöhte Zahl an Todesfällen in den letzten Jahren zeigt, dass sich mehr schwerkranke Pat. mit langer Wartezeit auf der Tx-Liste befinden. Eine interdisziplinäre Reevaluation der Pat. vor Tx sollte stattfinden, um postop. Todesfälle zu vermeiden. Besondere Riskofaktoren sind: mehrfache Revisionen, Tx im ESP und die PNTx.

Cholesterol-crystal embolism as a cause for delayed graft function in two same-donor renal-transplant patients

R. Pliquett¹, A. Asbe-Vollkopf¹,
E. Scheuermann¹, E. Gröne², H. Geiger¹,
W. Bentas³, M. Probst³, I. Hauser¹

¹Universität Frankfurt, Nephrologie, Frankfurt;
²Deutsches Krebsforschungszentrum, Molekulare Zellpathologie, Heidelberg; ³Universität Frankfurt, Urologie, Frankfurt

Delayed graft function (DGF) is considered to be an indicator for poor renal graft survival after deceased-donor transplantation. Here we report cases of DGF occurring simultaneously in two kidney recipients (57 and 39 years old) who received renal allografts from the same donor. The kidney recipients were in a good state of health, they had a history of 7 and 9 cumulative years of hemodialysis. The 62-year-old kidney donor died of hypoxic brain damage after cardiac arrest during an asthmatic state. The donor was smoker and had evidence for an existing, yet previously unknown diabetes mellitus. The estimated glomerular filtration rate (GFR) of the donor was 42.4 ml/min. Following renal transplant surgery, renal biopsies performed in the kidney recipients because of DGF revealed cholesterol-crystal embolism in both allografts. After 10 versus 6 hemodialysis sessions every 48 hours, both renal allografts started to function in terms of diuresis and detoxification.

After the diagnosis of cholesterol-crystal embolism, an empiric statin therapy in addition to low-dose aspirin therapy was initiated, glomerular filtration rate at discharge were 23.3 ml/min/1.73 m² and 18.9 ml/min/1.73 m², respectively, and remained stable in monthly follow-up examinations. Here, possible donor-, and recipient specific, as well as surgical procedure-dependent causes for cholesterol embolism were discussed. Based on this case and on emerging evidence from the literature, cholesterol-crystal embolism should be considered in the differential diagnosis of DGF, especially in the older donor population. Registry studies and/or protocol biopsies are necessary to evaluate the existing therapeutic options for their long-term outcome.

Organspende und -konservierung

Proteasome inhibition by Bortezomib reduces renal ischemia-reperfusion injury in mice

M. Meyer¹, S. Song², F. Simon¹,
A. Frilling¹, A. Kribben², O. Witzke²

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Essen; ²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Essen

Ischemia reperfusion injury (I/R) leading to acute renal failure is an important problem in organ transplantation.

Bortezomib showed induction of selective apoptosis and decreased Th1 response among alloreactive T cells, which are a major effector mechanism in I/R.

Our aim is to investigate a protective role of Bortezomib in renal I/R.

BALB/c mice were divided into sham-operated group (SO), control group (IR) and bortezomib group (IRB). In IR and IRB, mice underwent left renal artery clamping for 60min and right nephrectomy. Mice in IRB were injected bortezomib i.p. 0.25 mg/kg, 2h before clamping. SO mice suffered right-side nephrectomy and left kidney mobilization. After reperfusion, mice in each group were sacrificed at 8, 12, 24 and 48h. BUN, Creatinine and Cystatin C levels in serum were analysed. Real-Time PCR was performed to evaluate gene expression of TNF-alpha, IL-2 and IFN-gamma in renal tissue.

BUN, Creatinine and Cystatin C levels in IR all reached summit at 12 h after reperfusion, ($79 \pm 15.4 \text{ mg/dl}$, $0.53 \pm 0.09 \text{ mg/dl}$, $0.16 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$). At this time point, these markers were significantly elevated in IR compared to SO ($33 \pm 2.8 \text{ mg/dl}$, $0.35 \pm 0.04 \text{ mg/dl}$, $0.07 \pm 0.01 \text{ mg/dl}$) and IRB ($52.7 \pm 7.1 \text{ mg/dl}$, $0.43 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$, $0.09 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$).

At 12h, gene expression of TNF-alpha in IRB was significantly reduced compared to IR ($p < 0.01$).

The renal artery clamping for 60 min and right nephrectomy induced renal I/R injury. Bortezomib showed a protective effect on kidney function after I/R. Suppressing cytokine expression such as TNF-alpha could contribute to this protective effect.

Melatonin protects from hepatic reperfusion injury through inhibition of IKK and JNK pathways and modification of hepatocyte proliferation

A. Nickkholgh¹, R. Liang¹, K. Hoffmann¹,
M. Kern², H. Schneider³, M. Sobirey⁴,
M. Zorn⁵, J. Schmidt¹, M.W. Büchler¹,
P. Schemmer¹

¹Ruprecht-Karls-Universität, Chirurgische Klinik, Heidelberg; ²Ruprecht-Karls-Universität, Pathologische Institut, Heidelberg; ³HealthE-con AG, Basel, Switzerland; ⁴Nutri-Fit GmbH & Co KG, Mühlen, Germany; ⁵Ruprecht-Karls-Universität, Zentrallabor, Heidelberg

Background: Free radicals are involved in pathomechanisms of ischemia/reperfusion injury (IRI). Melatonin is known to be a potent scavenger of reactive oxygen species. This study was thus designed to elucidate its effects in a combined hepatic warm ischemia / resection model.

Methods: The right lateral and caudate lobes (30% of liver) of female Sprague-Dawley rats underwent warm ischemia for 30 minutes followed by resection of the non-ischemic liver tissue (70% of liver) to simulate a living donor operation for liver transplantation. Rats were gavaged with either 50 mg/kg melatonin or the control solvent 2 hrs before experiments. Transaminases, histology, immunohistochemistry, and fresh tissue flow cytometry were used to assess hepatic injury, cell proliferation, expression of molecular markers for IRI, NF-kappaB signaling, apoptosis, and regeneration. One-way analysis of variance (ANOVA) or Fisher's exact test were used as appropriate. Log rank analysis of Kaplan-Meier estimates was used for survival.

Results: Melatonin significantly decreased ALT, AST and the indices for necrosis, liver damage, and leukocyte infiltration. It led to significantly improved 1-week survival rates after resection which was associated with 35%-50% decreased expression of IKK α , JNK1, and c JUN in liver ($p < 0.05$). In parallel, significantly reduced expression of both PCNA and Ki67 in liver was documented.

Conclusion: Melatonin is hepatoprotective most likely via mechanisms including an inhibition of the IKK and JNK pathways and regulation of hepatocyte proliferation.

Intestinal lipid absorption increases cold ischemia of the small bowel in rats.

J. Junginger

Universitätsklinik, Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen

The short cold ischemic tolerance of the gut is a major problem in small bowel transplantation. We have shown, that intestinal lipid administration is beneficial during systemic inflammation like sepsis.

Methods: Rats were intestinally infused with either water or 1% olive oil (3ml/h) for 12hrs. The small bowel was removed and stored in the HTK solution on ice. At t=0, t=60, t=120, t=180, t=240, t=300, t=360, t=420, and t=480 min a tissue sample of the gut was fixed, stained and analyzed by three independent observers. Damage score: (0=no damage, 1=minor damage, 2=major damage, 3= loss of structure) of 1. integrity of the mucosa, 2. integrity of the basal membrane of the mucosa and 3. integrity of villi. The damage was allocated when all three observers agreed on the same or a higher damage score.

Results: Intestinal lipid administration before explantation increased the cold ischemia tolerance of the small bowel. In all control animals minor damage for the integrity of the basal membrane occurred within 60min, whereas only in 50% of the lipid treated rats. In all control rats, major damage for both integrity of mucosa and villi occurred within 300min or less, whereas only in 50% of the lipid treated rats. In all control rats, the structure of the villi was completely lost within 480min or less, whereas in lipid treated animals only 50% of the rats reached maximal damage scores for mucosa or villi.

Conclusions: Intestinal lipid administration before explant clearly decreases histological damage of the small bowel and might increase the tolerance for cold ischemia. Lipids or their metabolites stored in enterocytes may act anti-inflammatory. Intestinal lipid administration in organ donors might be useful to increase cold ischemia of the small bowel.

Übertragung solider spender-assoziiierter Tumore nach Nierentransplantation in 4 Fällen

H. Neeff, E. von Dobschütz, P. Pisarski, U.T. Hopt, O. Drognitz

Chirurgische Universitätsklinik, Allgemein- und Viszeralchirurgie, Freiburg

Die Übertragung solider Tumore nach Transplantationen stellt eine seltene und ernste Komplikation dar. Als gesichert gilt, dass nach Absetzen der Immunsuppression die Organe frühzeitig entfernt werden müssen. Wir berichten über zwei Fälle solider Tumore in Transplantatnieren. Es handelte sich hierbei um ein kleinzelliges Bronchialkarzinom sowie ein gering differenziertes Adenokarzinom.

Neun Monate nach Transplantation zeigte sich bioptisch der Befund eines kleinzelligen Karzinoms. Der Tumor ließ sich auch in der Parallelniere histomorphologisch nachweisen. Nach Tx-Nephrektomie erhielten beide Patienten eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid. Acht Monate nach Explantation findet sich jeweils eine „stable disease“.

Die Nierenbiopsie einer Empfängerin, die 2003 im ESP-Programm nierentransplantiert wurde, zeigte im Jahr 2007 ein gering differenziertes Adenokarzinom. Während der Tumor bildmorphologisch nicht nachweisbar war, und kein Primarius festgestellt werden konnte, wurde die Parallelniere ebenfalls biopsiert und zeigte einen Tumor selber Entität. Beide Transplantate wurden entfernt. Beim parallel transplantierten Lebertransplantatempfänger zeigte sich in der Diagnostik kein Tumor.

Die Übertragung solider Tumore nach Organtransplantation ist ein sehr seltenes Ereignis. Die Morbidität und Mortalität der Transplantatempfänger ist jedoch hoch. Aufgrund des steigenden Spenderalters ist möglicherweise von einer Zunahme der Inzidenz spenderassoziiierter Tumore auszugehen. Welche Implikationen dies für das Management der Organspende hat, muss diskutiert werden.

Komplikationen bei Lebendspendern (Niere, Leber) französisches Lebendspenderregister. Zwischenauswertung 3 Monate nach Organspende

F. Pessione

Agence de la Biomedecine, Saint Denis la Plaine

Das nationale französische Register der Lebendspender wurde im Mai 2004 eingerichtet. Gesetzliche Grundlage: Gesetz N° 2004-800 vom 6. August 2004.

Wir stellen hier die Zwischenergebnisse der Nachuntersuchung der Nierenspender (n = 267) und der Leberspender (n = 72) drei Monate nach Organspende vor. Erfasst sind Organspender aus den ersten 17 Monaten des Registers.

Methode: Die Häufigkeit der von den Entnahmezentren bis 3 Monate nach Organspende gemeldeten Komplikationen wird nach der von Clavien u.a. vorgeschlagenen Klassifizierung (Annals of Surgery, 1994) eingeteilt.

Ergebnisse: Nierenlebendspender: 267 Spender (davon 94% für erwachsene Empfänger) wurden in 30 Entnahmezentren untersucht. Von 12 Spendern (4,4%) gab es keine Rückmeldung.

Häufigkeit der perioperativen Komplikationen: 11 Spender (4%).

Häufigkeit der postoperativen Komplikationen: 87 Spender (34%), davon Grad I = 29%, Grad II = 10%, Grad III = 3%, keine Komplikation Grad IV, kein Todesfall. Die Art der postoperativen Komplikationen vom Grad III waren: 4 Reinterventionen wegen Peritonitis (n=1), Retroperitonealabszess (n=1), Wanddehiszenz (n=2), Lungembolie (n=1), Pneumothorax (n=1).

Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug 7 Tage (Bereich: 2-18 Tage).

Leberlebendspender: 72 Spender (davon 74% für erwachsene Empfänger) aus 8 Entnahmezentren. Von 4 Spendern (6%) gab es keine Rückmeldung.

Häufigkeit der postoperativen Komplikationen: Bei 35 Spendern (51%) kam es zu mindestens einer postoperativen Komplikation: 12% Grad I, 40% Grad II und 15% Grad III. In der ersten Zwischenauswertung noch keine Komplikation Grad IV und kein Todesfall.

Anmerkung: Die Aktualisierung der Ergebnisse liegt Ende Juni 2007 vor

Delayed Pulmonary Graft Function: Die Rolle von CD26/Dipeptidyl Peptidase IV

W. Jungraithmayr¹, W. Zhai¹,
I. De Meester², S. Arni¹, S. Hillinger¹,
M. Cardell¹, K. Augustyns², S. Scharpe²,
W. Weder¹, S. Korom¹

¹Universitätsspital, Klinik f. Thoraxchirurgie, Zürich; ²Universität Antwerpen, Institut f. Pharmazeutische Wissenschaften, Antwerpen

Einleitung: Organspezifische Inhibition der CD26/Dipeptidylpeptidase IV (DPP IV)-Aktivität verhindert I/R-Schaden. Hier wird der Einfluss von Enzymhemmung auf die DGF (1-7d) nach 18-h-Ischämie untersucht.

Material und Methoden: Orthotope Einzel-Lungentransplantation, syngenes Rattenmodell (Lewis) (n=6/Gruppe). Kontrollgruppen (I, II): Perfusion der Spenderlungen mit Perfadex®; Gruppen III, IV, V: Perfadex® + 25 mmol/L Inhibitor (AB 192). Transplantation (Tx) nach 18h Ischämie, 4°C. Endpunkte jeweils 24h post-Tx: I, III; 3d post-Tx: IV; 7d post-Tx: II, V. Weitere Positivkontrolle: Tx einer mit Melatonin (Antioxidans) vorbehandelten Spenderlunge (VI, Endpunkt d7 post-Tx). Analyse: BGA, Atemwegsspitzenndruck (PAwP), Wet/Dry Ratio, sowie Myeloperoxidase (MPO)- u. Thiobarbituratsäure, sowie radiologische Verlaufskontrollen u. Histologie.

Resultate: 24h post-Tx zeigte III signifikant höheren pO₂ als I (III: 78,7±7 mmHg vs. I: 29,8±5,7; p<0.01), einen niedrigeren PAwP (19,3±1 mmHg vs. 24,3±2,9; p<0.01), weniger Ödem (6,7±1,3 vs. 9,5±1,5, p<0.05) und verminderte Lipidperoxidation (1,1±0,6 µM vs. 2,5±0,7; p<0.05). Überleben in den d7-Gruppen (II, V, VI) war mit 16,3 vs. 83,3 vs. 40% in der AB192-behandelten Gruppe signifikant besser. Überleben in IV war 100%. Tiere der Gruppe V waren am d7 den Endpunktwerten nativer Kontrollen nahe.

Synopsis: Perfusion mit AB192 vermindert signifikant Inzidenz u. Schwere der DGF pulmonaler Transplantate u. akzeleriert die Restitution nach verlängerter Ischämiezeit.

Relaxin as a protective substance in the preserving solution for organ transplantation, shown in an isolated perfused rat liver model

M. Böhnert¹, F.P. Armbruster², H. Hilbig³

¹Universität Bern, Klinik und Poliklinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Inselspital, Bern; ²Immundiagnostik, Bensheim; ³Universität Leipzig, Institut für Anatomie, Leipzig

Objective: Reperfusion injury is a well known problem in organ transplantation and results from multiple pathologic mechanisms including platelet / mast cell activation and peroxidation of cell membrane lipids. Relaxin was originally described as insulin like hormone produced in the ovaries during pregnancy. It causes vessel dilation and inhibition of platelet and mast cell activation. The present study investigates the protective effect of relaxin against reperfusion injury in liver tissue.

Materials and Methods: We used a model of isolated perfused rat liver, simulating liver transplantation. Organ preservation was performed identically to human transplantations in 20 male Wistar rats. 64ng of Relaxin per ml solution were applied during preservation. Controls (n=10) were performed without Relaxin. To quantify cell damage, we measured malonyldialdehyde (MDA; end product of lipid peroxidation) and myeloperoxidase activity (MPO; marker for accumulation of neutrophil granulocytes) levels in the perfusate. The livers were examined immunohistochemically for the same parameters.

Results: Relaxin as an additional substance in the preserving solution decreased MPO and MDA levels in the perfusate up to 30%. Immunohistochemistry showed that administration of Relaxin in the preservation solution decreases MPO and MDA activity in liver tissue compared to the non treated control group.

Conclusion: Our preliminary data suggest that Relaxin is a promising agent to reduce cell damage in the liver caused by ischemia and reperfusion injury. Quantitative analysis of MDA and MPO levels in the perfusate is subject of an ongoing study.

Keywords: Relaxin, Reperfusion injury, Liver, Transplantation

Prospektive Evaluation des Angehörigengesprächs in einer DSO-Region - erste Ergebnisse

K. Moench¹, C. Moench², A.-B. Blaes³, S. Moos⁴, M. Schmid¹, D. Mauer¹

¹Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Mitte, Mainz; ²Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Allgemein- und Gefäßchirurgie, Frankfurt am Main; ³Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Mitte, Homburg/Saar; ⁴Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Mitte, Marburg

Deutschlandweit lag 2006 die Ablehnungsrate bei der Bitte um Organspende (OS) bei fast 30%. Ziel der Untersuchung war es, Faktoren zu ermitteln, die das Ergebnis des Angehörigengesprächs (AGG) positiv beeinflussen. Von 05/06 bis 05/07 wurde das AGG in unserer DSO-Region mittels standardisiertem Fragebogen prospektiv evaluiert. 305 AGG wurden geführt, 242 Fragebögen sind verfügbar (79,3%). Hier gab es 157 Zustimmungen (64,8%) und 85 Ablehnungen (35,2%). In 181 Fällen (74,8%) war der mutmaßliche Wille Entscheidungsgrundlage. Diese Fälle wurden weiter analysiert. Alter, Geschlecht und Hirnschädigung waren wie im Gesamtkollektiv verteilt. Entschieden die Angehörigen bereits im Erstgespräch über eine OS (n=88), war die Zustimmungsrate unabhängig vom Gesprächsführenden (behandelnder Arzt (BAK) alleine 61% vs. DSO-Koordinator (KOO) beteiligt 63%; p=1,0). Wurde erst in einem zweiten Gespräch entschieden (n=82), so erhöhte die Beteiligung des KOO die Zustimmungsrate signifikant (BAK 53% vs. KOO 80%; p<0,018). Bei Entscheidung im dritten Gespräch (n=10) konnte der BAK alleine keine Zustimmung erzielen, während der involvierte KOO in 75% eine Zustimmung verzeichnete. Der Zeitpunkt der Frage nach der OS (vor, während oder nach abgeschlossener Hirntoddiagnostik) hatte keinen Einfluss auf die Zustimmungsrate (60%, 58%, 67%; p=0,584). Zusammenfassend zeigt sich, dass eine Beteiligung des KOO am AGG unbedingt anzustreben ist, insbesondere wenn Angehörige Gesprächsbereitschaft signalisieren und differenzierte Informationen die Entscheidung für eine OS erleichtern können.

Spendernierenevaluation mittels erweiterter Urindiagnostik

M. Opgenoorth¹, D. Bösebeck², C. Hugo³

¹DSO, Erlangen; ²DSO, Bayern; ³Universität, Medizinische Klinik⁴, Erlangen

Ausgangssituation: Zur Vorhersage des TX-Erfolges von Spendernieren (N) gibt es keine sicheren Kriterien. Ziel ist es, zu untersuchen, ob sich durch eine Proteinuriediagnostik beim Spender (SP) der frühe TX-Erfolg abschätzen lässt.

Methoden: Im SPurin pro g Kreatinin Bestimmung von Albumin (A/K), Alpha-1-Mikroglobulin (A-1-M/K), Immunglobulin G (IgG/K), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT/K) und N-Acetyl-beta-Glucosaminidase (NAG/K). (I) Vgl. der drei Wo nach TX noch dialysepflichtigen N (NFN) mit den funkt. N (FN); (II) Vgl. der paarig nicht funkt. N (pNFN), d.h. beide N eines SP ohne Funktion, vs. der paarig funkt. N (pFN).

Ergebnisse: Bei 116 SP Urindiagnostik, davon 211 N transplantiert: NFN: n= 34, FN: n= 177, pNFN: n= 8, pFN: n=146. über 90% aller SP zeigten eine Proteinurie für A/K oder A-1-M/K. MW aller 116 SP: A/K 126,14 (\pm 196,1) mg/g, A-1-M/K 95,86 (\pm 75,1) mg/g, IgG/K 23,54 (\pm 26,1) mg/g, NAG/K 26,03 (\pm 24,6) U/g, GGT/K 52,45 (\pm 100,4) U/g. (I) Bei allen NFN A/K, IgG/K und GGT/K tendenziell höher als bei FN: 141,50 mg/g, 26,75mg/g, 58,0 U/g vs. 115,09 mg/g, 20,78 mg/g, 43,15 U/g. (II) Bei pNFN (vs. pFN) IgG/K und GGT/K signifikant höher: 37,0 mg/g, 87,7 U/g vs. 19,3 mg/g ($p < 0,01$), 41,6 U/g ($p < 0,001$). Gilt analog für SP-Untergruppen.

Schlussfolgerung: Fast alle SP zeigen eine Proteinurie. Eine höhere Proteinurie für IgG/K und GGT/K ist ein Risikofaktor für den Tx-Erfolg nach 3 Wo.

Untersuchungen zur Optimierung der kalten Lagerung von Gefäßen

T. Wille¹, B. Zatschler², H. de Groot¹, A. Deußen², U. Rauen¹

¹Universitätsklinikum, Institut für Physiologische Chemie, Essen; ²Medizinische Fakultät C. G. Carus, Institut für Physiologie, Dresden

Isolierte Endothelzellen zeigen eine kälteinduzierte Schädigung, die über chelatisierbares Eisen vermittelt wird. Hier untersuchen wir, ob eine solche Schädigung auch am Gefäß auftritt. Schweineaortensegmente wurden für 2-21, Mesenterialarterien der

Ratte für 1-4 Tage in HTK oder modifizierten Lösungen mit/ohne Eisenchelatoren bei 4°C gelagert. Nach Kaltlagerung wurden an den Aorten der Anteil propidiumjodidpositiver Endothelzellen, das mitochondriale Membranpotential und die Thrombozytenadhäsion, an Mesenterialarterienringen die Gefäßfunktion untersucht. Während der Kaltlagerung kam es am Endothel zu mäßigen Vitalitätsverlusten, bei Wiedererwärmung hingegen trat eine starke Schädigung auf (83 \pm 3% tote Endothelzellen). Zusatz der Chelatoren führte in allen Lösungen zu einer Verminderung der endothelialen Schädigung ($p < 0,05$). Die Konzentrationen der Eisenchelatoren und die Grundlösung konnten soweit optimiert werden, dass der Vitalitätsverlust nach 21 Tagen nur noch 10 \pm 1% betrug. Nach Lagerung in dieser optimierten Lösung mit 0,1 mM Desferal + 20 μ M LK614 war im Vergleich zu HTK die Thrombozytenadhäsion deutlich vermindert (120 \pm 51 vs. 645 \pm 95 Thromb./GF) und das mitochondriale Membranpotential sowie die Vasodilatation der Mesenterialgefäße signifikant besser erhalten ($p < 0,05$). Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Eisenchelatoren das Endothel vor lagerungsbedingter Schädigung schützen und eine optimierte Lösung zur Gefäßprotektion vorstellen.

Comparison of Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution (HTK) and University of Wisconsin Solution (UW) in adult Liver transplantation.

F. Rayya, M. Schoen¹, J. Hauss¹, J. Fangmann¹

¹Universität Leipzig, Klinik für Visceral- und Transplantationschirurgie, Leipzig

Background: A safe and effective preservation solution is a precondition for successful liver transplantation (LT). 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 LT performed between January 2003 and December 2006 at our hospital. 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 sodi-

um, 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 level were slightly higher in the HTK group at day 1 ($p > 0.05$) but were comparable thereafter. Primary non-functions 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. There were 6 (8.7%) arterial complications in the HTK and 2 (3%) in the UW group. 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.

Conclusion: 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 and effective in the preservation of the liver grafts.

examined using 3 injury parameters. Another series was left for long-term observation of grafted hearts up to 3 months.

Kaplan-Meier analysis showed that N46 and N46DesfLK significantly prolonged the survival of grafted hearts compared with HTK solution. 3 months p.o., only N46DesfLK group maintained 37.5% survival rate with no graft surviving in the other two groups. CK and LDH in the serum were highest with the HTK solution as compared to the two N46 based solutions ($p < 0.01$). Interstitial edema scores of N46 and N46DesfLK were 1.05 ± 0.44 and 0.93 ± 0.18 , which were significantly lower than 2.05 ± 0.32 in HTK group ($p < 0.001$). Compared with grafted hearts preserved by HTK, infiltration scores (2.15 ± 0.21 vs. 1.55 ± 0.26 and 1.15 ± 0.30) and myocyte damage scores (2.33 ± 0.34 vs. 1.68 ± 0.18 and 1.18 ± 0.25) in hearts of N46 and N46DesfLK were decreased ($p < 0.01$ vs. HTK); N46DesfLK showed a lower infiltration and less myocardial damage in comparison with N46 ($p < 0.01$).

The use of both new solutions attenuates cold-induced myocardial injury by prolonged ischemia storage. N46DesfLK added with iron chelators is superior to N46 without iron chelator.

Protection from Prolonged Cold Ischemia Injury Using New HTK-based Preservation Solutions in Mouse Cardiac Transplantation

K. Wu¹, U. Rauen², S. Song¹, J. Becker³,
H. Baba³, H. de Groot², A. Kribben¹,
O. Witzke¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Essen; ²Universitätsklinikum Essen, Institut für Physiologische Chemie, Essen; ³Universitätsklinikum Essen, Institut für Pathologie, Essen

The aim is to modify HTK solution using non-toxic buffer N-acetylhistidine or adding iron chelator to improve the tolerance of grafted heart submitted to prolonged cold ischemia storage.

Male C57BL/6J mice were used for syngeneic transplantation. Harvested hearts were perfused and stored in HTK-based preservation solutions for 24 hours at 4°C prior to transplantation, or two new solutions named N46 and N46DesfLK. One series of recipients were sacrificed on day 1 p.o., the grafted hearts were histologically

Pankreas

Long term results after simultaneous pancreas-kidney transplantation using donors aged 45 years or older

P. Schenker¹, O. Vonend², N. Ertas¹,
A. Wunsch¹, R. Viebahn¹

¹Ruhr-Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus, Chirurgische Klinik, Bochum; ²Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik, Marienhospital Herne, Bochum

Aims: With the shortage of organ donors and the increasing number of diabetic patients on the transplant waiting list, there is a critical need to use all available pancreas grafts for transplantation.

Methods: From 1994 through 2006 we performed 340 pancreas transplantations (317 SPK, 5 PTA, 18 PAK) including 69 (20%) from donors aged 45 years or older. The use of pancreatic grafts from older donors (OD) >45 y was analyzed for graft and patient survival as well as surgical complications, compared to results from younger donors (YD) < 45 years.

Results: Recipient characteristics were comparable in both groups. In the OD group mean donor age was 47,8 y (2,1) vs. 27,9 (10,3) in YD. Cumulative patient survival was (OD vs. YD) 96% vs. 98% after 1 year (y), 82% vs. 91% after 5 y and 82% vs. 88% after 10 y. Kidney transplant survival (1y,5y,10y) was 82%,72%,57% in OD and 93%,83%,73% in YD. Pancreas transplant survival was after 1-,5- and 10-y 69%, 60%,45% in OD and 88%, 76% and 72% in YD. There were 14 (21%) cases of venous thrombosis in group OD and 24 (9,4%) in the group YD (p= 0,012). Repeat laparotomy within the first 3 months did not differ significantly in both groups (39,4% in OD vs. 32,5% in YD).

Conclusion: The results demonstrate that utilization of pancreas grafts from donors >45 years or older results in acceptable outcomes of SPKT and could expand the organ donor pool. However in the OD group patient survival is slightly but significantly lower than in the YD group, whereas pancreas graft function is much worse (p < 0,01). Since venous thrombosis is the main reason for pancreas graft loss in this group, anticoagulation is essential. No differences were observed regarding surgi-

cal complications requiring repeat laparotomy.

Prävention der Pankreas-transplantatthrombose mit niedermolekularem Heparin (LMWH)

P. Schenker¹, N. Ertas¹, O. Vonend²,
A. Wunsch¹, M. Schäffer¹, R. Viebahn¹

¹Ruhr-Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer, Bochum; ²Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Klinik, Marienhospital Herne, Bochum

Einleitung: Die Thrombose des Pankreas-transplantates ist die häufigste Ursache für den frühpostoperativen, nichtimmunologischen Verlust der Pankreastransplantate (PTX). Anhand einer retrospektiven single center Analyse berichten wir über die Erfahrungen mit dem Einsatz von LMWH zur Thromboseprophylaxe nach PTX.

Methoden: Zwischen 1/2000-12/2006 erfolgten in unserem Zentrum 188 PTX (173 SPK, 11 PAK, 4 PTA). Dabei traten 26 (13,8%) Pankreastransplantatthrombosen mit konsekutivem Verlust von 24 PTX innerhalb des 1. Monats nach PTX auf.

58 Patienten (31%) erhielten eine Thromboseprophylaxe durch die täglich einmalige Gabe eines LMWH (0,4ml) subcutan. 129 Patienten (69%) wurden PTT-adaptiert, intravenös heparinisiert. Dabei erfolgte die Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) über eine mittl. postop. Dauer von 9,0±4,9 d mit 2-3facher PTT-Verlängerung. Empfänger- und Spenderkriterien, OP-Verfahren und Immunsuppression waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tab. 1).

Ergebnisse: In der LMWH-Gruppe traten signifikant weniger Pankreasthrombosen auf (7% vs. 17%), p= 0,047).

Das Auftreten laparotomiepflichtiger postoperativer Blutungen unterschied sich in bd. Gruppen nicht signifikant.

Diskussion: Unter Verwendung von LMWH konnte eine geringere Anzahl postoperativer Pankreastransplantatthrombosen beobachtet werden. Ein leichteres postoperatives Management, Sicherheit, Patientenkomfort sowie die Kosteneffektivität spre-

chen für den Einsatz von LMWH nach PTX. Bei Niereninsuffizienz sollte zur Therapiesteuerung die anti-Faktor Xa-Aktivität bestimmt werden.

Tab. 1

	LMWH-Gruppe n=58	UFH-Gruppe n=129	
Pankreasthrombose	4 (7%)	22 (17%)	p=0,047
Geschlechterverteilung w/m	27/31	51/78	n.s.
Organqualität mittl. PASS (pancreas suitability score)	13,5±1,8 (range 9-17)	13,0±1,7 (range 9-19)	n.s.
mittl. Spenderalter	33,6±11,8	35±12,4	n.s.
mittl. Empfängeralter	40,1±8,1	42,6±8,2	n.s.
Verlängerung V.portae n	7 (12,5%)	12 (9%)	n.s.
Präoperativ bestehende Thrombozyten- aggregationshemmung	12 (21%)	21 (15,9%)	n.s.
mittl. Ischämiezeit in min	710 ± 182 (11:50h)	712 ± 209 (11:52h)	n.s.
mittl. AT-III (postop. Tag 1-5)	88,3±10 %	93,0± 8%	n.s.

Exokrine Drainage in das Duodenum: Eine neue Technik der Pankreastransplantation

R. Hummel¹, M. Langer², H. Wolters¹,
J. Brockmann¹

¹Universität, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Münster; ²Universität, Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Münster

Die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK) ist die Behandlung der Wahl bei Patienten mit Typ 1 Diabetes Mellitus und diabetischer Nephropathie. Bis 1995 wurde bei 90% der Pankreastransplantationen das exokrine Sekret des Pankreas in die Blase abgeleitet. Aufgrund der Langzeitkomplikationen dieser Technik wie Harnwegsinfektionen oder metabolischer Dysregulation wurde das exokrine Sekret seither zunehmend in den Dünndarm (meist Ileum) drainiert. Nachteil dieser Methode ist die fehlende Möglichkeit, die Funktion des Transplantats mittels Amylase-Bestimmung im Urin oder zystoskopischer Biopsie zu überwachen. Wir berichten über eine neue Technik der exokrinen Drainage des Pankreas. Hierbei erhielt eine 37-jährige Patientin eine SPK mit exokriner Drainage ins Duodenum (Duodeno-Duodenostomie). Durch diese Modifikation kommen das Pankreas wie auch die duodenale Anastomose vollständig retroperitoneal zu liegen und erlauben eine einfache Monitorisierung der Transplantatfunktion mittels Gastroskopie (Inspektion und Biopsie).

Pharmakogenomik, Biomarker

Funktion von Indolamin 2,3 – Dioxygenase (IDO) in der Transplantation

D. Abendroth^{1,2}, J. Kaden³, G. May⁴

¹Universität Ulm, Chirurgische Klinik, Ulm;

²Universität Ulm, Chirurgische Klinik, Ulm;

³Vivantes, Klin. Chemie, Berlin-Friedrichshein;

⁴Universität, Chirurgische Klinik, Berlin-Charité Campus Virchow

Einleitung: Indolamin 2,3 Dioxygenase (IDO) unterdrückt T-Zellantworten durch die Katabolisierung von Tryptophan. IDO wird durch die proinflammatorischen Zytokine IFN- γ und TNF- α hochreguliert und begünstigt eine Immuntoleranz. Die Frage war, welche Rolle spielt die Expression von IDO in der Nierentransplantation (Ntx)?

Patienten und Methoden: Proben (gesamt > 2400) aus 7 unterschiedlichen Gruppen nach allogener Nierentransplantation wurden bis zu 3 Monate nach (Ntx) untersucht: **A** (n=20) Dreifach-Medikation mit Sofort-Funktion; **B** (n=15) Bolus ATG(F) Induktion mit Sofort-Funktion; **C** (n=15) Bolus ATG (F) Induktion mit DGF; **D** (n=15) ATG (F) 8 Tage Induktion mit Sofort-Funktion; **E** (n=15) ATG (F) 8 Tage Induktion mit DGF; **F** (n=5) Nierenruptur bei Abstoßung; **G** (n=8) Abstoßung mit Tx-verlust. Neben der Messung des L-Kynurenins im Serum wurde TNF α , CRP und IL-10 bestimmt.

Ergebnisse: Es zeigten sich signifikant unterschiedliche Werte für IDO: A unterschied sich von B und D allein in der Kurvencharakteristik, jedoch nicht in den Werten wie B zu C und D zu E durch signifikant höhere Werte und Kurvenverlauf. Ein normaler Verlauf zeigte nach 4 Tagen Werte von $7,8 \pm 2,9$ nmol/ml; bei der Abstoßung $15,2 \pm 5,8$ nmol/ml; eine Kontrollgruppe ohne (Ntx) (n=150) $2,14 \pm 1,5$ nmol/ml.

Schlussfolgerung: Bei stabilen transplantierten Patienten mit Immunsuppression, zeigt sich IDO auf einem niedrigen Niveau. Eine Induktionsphase scheint die „Normalisierung“ zu beschleunigen. Eine Abstoßung zeigte signifikant höhere Werte und ist früher als mit anderen Parametern zu entdecken.

Differences in IL-2 and TNF- α expression in mitogen-stimulated whole blood of renal allograft recipients and healthy volunteers

U. Weber, M. Matz, J. Nolting, P. Glander,
H.-H. Neumayer, K. Budde

Charité Universitätsmedizin, Berlin

Pharmacodynamic analysis of T-lymphocyte functions may allow to further improve immunosuppression after renal transplantation and may help to determine the optimal dose and type of immunosuppressant. Traditionally purified lymphocyte cultures have been used to investigate the functions of mitogen-stimulated lymphocytes. One disadvantage is the requirement of large amounts of blood and therefore new and robust techniques are needed for clinical routine which involve whole blood without the purification of lymphocytes.

Methods: Whole blood from healthy volunteers and renal transplanted patients was diluted with media and stimulated with ionomycin (1M) and PMA (50ng/ml). At the same time, Brefeldin A was added to inhibit cytokine secretion. After 16 hours of incubation the induction of IL-2 and TNF- α expression was analyzed on CD3+ lymphocytes using flow cytometry.

Results: We established an improved and reliable flow-cytometric whole blood assay which allows the analysis of several lymphocyte functions in a small volume of blood (less than 1ml/sample). We observed a lower percentage of IL-2-positive CD3 cells in patients after renal transplantation compared to healthy volunteers (62.4 vs. 42.6%). Intracellular TNF- α expression was lower only in the subgroup of CNi-based regimens and not in patients without calcineurin-inhibitors.

Conclusions: We present an easy and reliable method which allows to analyze T-lymphocyte functions in-vitro, thereby enabling to study the pharmacodynamic effects of immunosuppressant agents. The good reproducibility and low volume of blood allows the implementation of this assay in the routine clinical setting, even for repeated pharmacodynamic assessments in a patient.

Psychosomatik und Lebensqualität

Das psychosomatische Konzept der Patienten zur Vorbereitung der Lebendspende

F. Pillmann¹, A. Hamza², B. Kreis¹,
R. Reinelt¹, P. Fornara³

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Halle/Saale; ²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Nierentransplantationszentrum, Halle/Saale; ³Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Klinik für Urologie, Halle/Saale

Psychologische Belastungsfaktoren im Zusammenhang mit Organtransplantationen sind vielfältig und haben zahlreiche Gründe. Eine psychologische Betreuung ist deshalb häufig indiziert.

Eine besondere Bedeutung haben medizinpsychologische Interventionen bei der Lebendnierenspende, bei der neben dem supportiv-psychotherapeutischen Aspekt auch die Begutachtung eine Rolle spielt. Die medizinpsychologische Begutachtung soll helfen, die Freiwilligkeit der Organspende zu beurteilen, eine psychopathologische Determiniertheit der Entscheidung auszuschließen und mögliche psychologische Belastungsfaktoren zu ergründen.

In unserem Zentrum erfolgt die psychologische Begutachtung in Kooperation zwischen der Klinik für Urologie und dem Bereich Medizinische Psychologie. Es wird dazu ein Gespräch mit dem Spender-Empfänger-Paar geführt sowie Einzelgespräche. Wichtige Themen sind die Entstehung der Erkrankung, die Familiensituation, die Hintergründe der Entscheidung zur Transplantation und die Beziehung von Spender und Empfänger. Zusätzlich werden mit Selbstbeurteilungsverfahren standardisierte Informationen zu aktuellen psychischen Belastungen (Symptom-Checklist SCL-90-R), aktuelle körperliche Beschwerden und Aspekte der Beziehung erhoben.

Wir berichten über Erfahrungen aus der psychologischen Untersuchung von 20 Kandidaten für eine Lebendnierenspende aus einem Zeitraum von 14 Monaten. Neben der Diskussion zur persönlichen Beziehung und zur psychosozialen Belastung gehen wir insbesondere auf das Spannungsfeld zwischen Begutachtung und Beratung ein. Dies wird anhand von Kasuistiken illustriert.

106 Lebendnierenspender an einem deutschen Transplantationszentrum – Gesundheit und Lebensqualität

S. Albertsmeyer¹, F.C. Renner¹, S. Yildiz¹,
L. Rainer¹, E. Feuring¹, S. Kamali-Ernst²,
W. Ernst³, S. Zinn⁴, J. Rieke⁵, R. Weimer¹

¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Nierentransplantation, Gießen; ²Dialysepraxis, Wetzlar; ³Dialysepraxis, Langenselbold; ⁴Dialysepraxis, Alsfeld; ⁵Psychiater und Neurologe, Gießen

Studienziel: Körperliche und psychisch-soziale Verlaufsbeobachtung von 106 Lebendnierenspendern an einem Transplantationszentrum (1993-2003).

Methoden: Allgemein-körperliche und nephrologische Diagnostik; standardisierter SF-36 Fragebogen zur Erfassung von Lebensqualität und psychisch-sozialem Status.

Ergebnisse: 69 der 106 (65%) Lebendnierenspender (5,3±0,6 J nach Spende) konnten evaluiert werden. Die 37 drop-outs waren größtenteils Spender ausländischer Herkunft (23/28 (82%) versus 14/78 (18%) deutschen Spendern, P<0,01). Nierenfunktion: S-Cr 1,3±0,2 mg/dl, ClCr 81±10 ml/min, CrCl-ratio (nach/vor Spende) 73±9 %; Proteinurie 104±17 mg/Tag. 36 der 69 (52%) Spender entwickelten nach Spende eine arterielle Hypertonie. Diese Patienten-gruppe war signifikant älter (50,7±8,4 vs. 46,4±8,1 J zur Zeit der Nephrektomie, P<0,05; Zeit seit Spende: 6,4±1,1 vs. 3,9±0,7 J, P<0,01) im Vergleich zu normotensiven Spendern. Der SF-36 Fragebogen zeigte höhere Scores bez. physischer (54,3±7,0 vs. 49,3±8,8, P<0,05) als auch psychischer Gesundheit (53,8±5,3 vs. 50,7±8,5, P<0,05) im Vergleich zum Bundesdurchschnitt.

Diskussion: Wir fanden in unserer Spenderpopulation eine gute Nierenfunktion und im Vergleich zum Durchschnitt der deutschen Bevölkerung bessere SF-36 Scores bezüglich physischer und psychischer Gesundheit. Das Risiko, nach Spende eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, steigt mit dem Lebensalter und unterstreicht die Notwendigkeit des regelmäßigen RR-Screenings. Nachuntersuchungen von Spendern ausländischer Herkunft erscheinen derzeit unzureichend. Deren

Durchführung sollte vor der Spende noch intensiver thematisiert werden.

Lebensqualität nach Lebertransplantation: Retrospektive Untersuchung an 1.000 Patienten

S.J. Presser, R. Pfitzmann, K. Dulce, G. Schumacher, R. Neuhaus, N.C. Nüssler, P. Neuhaus

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

Die Lebensqualität ist ein entscheidendes Kriterium für den Erfolg medizinischer und chirurgischer Therapie. Zur Ermittlung dieses subjektiven Kriteriums wurde adulten Lebertransplantierten (1988-2005), deren Operation mehr als 6 Monate zurücklag (n=1.231), ein Fragebogen zur Lebensqualität (Grundlage SF-36 und NHP) zugesandt. Der errechnete Score von 1.000 Transplantierten wurde im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Grunderkrankung, primäre Immunsuppression, sozio-ökonomischen Status und allgemeinen Gesundheitszustand ausgewertet.

Über 94% der befragten Patienten erreichten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes; am positivsten wurde von den Patienten die Steigerung der emotionalen Funktion, insbesondere der Selbstkontrolle, sowie der Sozial- und Haushaltsaktivitäten angegeben.

Als Problembereiche fielen subjektives Wohlbefinden, Einschätzung der Arbeitsfähigkeit, Sexualität und Knochenschmerzen als somatische Symptome auf. Bei den kognitiven Funktionen wurden nur geringe Einschränkungen angegeben. Die Beurteilung der Lebensqualität war bei Patienten mit Hepatitis C am niedrigsten, und bei cholestatischen Grunderkrankungen am höchsten. Eine signifikant bessere Lebensqualität gaben Patienten unter einer Basisimmunsuppression mit Cyclosporin A, im Vergleich zu Tacrolimus, an.

Zur weiteren Optimierung müssen die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva verstärker berücksichtigt und die berufliche Wiedereingliederung unterstützt werden.

Die psychosozialen Auswirkungen einer Lebendnierenspende auf den Spender

K. Therolf-Henke¹, T. Steiner², U. Ott³, H. Sperschneider⁴, M. Geyer¹, U. Wutzler¹

¹Universität, Klinik und Poliklinik f. Psychotherapie u. Psychosomatische Medizin, Leipzig;

²Universität, Klinik f. Urologie der FSU, Jena;

³Universität, Klinik für Innere Medizin III der FSU, Jena; ⁴KFH-Nierenzentrum, Jena

Lebendnierenspenden machen in Deutschland ca. 20% der jährlich transplantierten Nieren aus. Die vorliegende Untersuchung soll Aufschluss darüber geben, welche körperlichen, seelischen und sozialen Auswirkungen durch die Organentnahme für den Spender entstehen. Von 1996 bis 2004 wurden in unserer Klinik für Urologie 61 Lebendnierentransplantationen durchgeführt. 2006/07 wurden 49 Spender klinisch und psychosomatisch nachuntersucht. Für die Erhebung wurde ein Allgemeiner Fragebogen verwendet, in dem Fragen zu den Folgen der Transplantation beantwortet wurden. Die allgemeine Lebensqualität wurde mit dem Amnestic Comparativ Self-Assessment (ACSA: Bernheim et al., 1983) erhoben. Die meisten Spender erlebten nach der Spende keine Veränderungen ihres körperlichen Befindens (90%), ihrer seelischen Befindlichkeit (69%) und ihrer sozialen Situation (90%). 14 Spender (29%) gaben eine positive Veränderung ihrer seelischen Befindlichkeit an, die in 50% der Fälle mit den Worten „Zufriedenheit“ und „Freude“ umschrieben wurde. Negative Entwicklungen wurden bezüglich der seelischen Befindlichkeit in einem Fall, bezüglich des körperlichen Befindens und der sozialen Situation von zwei Spendern beschrieben. Es zeigte sich, dass die Spender, die keine oder positive Veränderungen nach der Transplantation im Allgemeinen Fragebogen angaben, ihre Lebensqualität im ACSA positiv einschätzten. Diese Studie belegt, dass sich durch die Transplantation überwiegend keine oder positive Auswirkungen für die Spender ergeben haben.

Lebensqualität und soziale Unterstützung von Spendern und Empfängern bei Lebendnieren-transplantation: Ergebnisse des Lebendspenderegisters (LSR) einer Region

M. Girndt¹, M. Klein¹, T. Jahnke¹,
G. Greif-Higer², E. Wandel³, T. Rath⁴,
R. D'Amelio¹, C. Rittner⁵

¹Universität des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin IV, Homburg/Saar; ²Universität Mainz, Klinik für Psychosomatik, Mainz; ³Universität Mainz, I. Medizinische Klinik, Mainz; ⁴West-pfalzkrankenhaus, Medizinische Klinik III, Kaiserslautern; ⁵Universität Mainz, Institut für Rechtsmedizin, Mainz

Angesichts langer Wartezeiten auf eine postmortale Nierenspende nimmt die Zahl der Lebendspenden zu. Studien zu Lebensqualität (LQ), Angst und Depressivität der betroffenen Patienten beschreiben eher überdurchschnittliche Ergebnisse verglichen mit Gesunden. Dies wird als Ausdruck des Wunsches gedeutet, sich zur Erreichung des Zieles Lebendspende bei der Evaluation besonders positiv darzustellen. Das LSR verfolgt Spender und Empfänger der TX-Zentren einer Region und vergleicht die subjektive LQ-Einschätzung longitudinal anhand der etablierten Fragebögen HADS-D (hospital anxiety and depression scale), F-SOZU (Fragebogen zur sozialen Unterstützung) und SF-36. Für den Zeitraum 2001-6 umfasst das LSR 58 Nierentransplantationen. Aktuell konnten 25 Empfänger (Kreatinin 1,4+-0,2mg/dl) und 22 Spender (1,1+-0,3mg/dl) mit guter Nierenfunktion analysiert werden. Die mediane Zeit nach TX betrug 27,8 (9,5-65) Monate. Der bereits in der Untersuchung vor Transplantation erhobene Befund, dass sich sowohl Spender als auch Empfänger überdurchschnittlich „gesund“ darstellten (niedrigere Scores als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten), bestätigt sich auch im Verlauf. Auch ohne den Druck, sich positiv darstellen zu müssen, liegen die Fragebogenergebnisse im niedrig-normalen Bereich. Dies belegt, dass die Patientenselektion vor Lebendspende den entscheidenden Faktor für die besonders günstigen Testergebnisse darstellt. Die hier untersuchten Patienten wiesen im Verlauf keine Veränderung der LQ-Parameter nach TX auf.

M. Heinze, T. Fuchs,
F. Reischies (Hrsg.)

Willensfreiheit – eine Illusion? Naturalismus und Psychiatrie

Nachdem die Debatten über die Willensfreiheit lange Zeit unversöhnlich vor allem zwischen Neurologen und Philosophen geführt wurden, ist es an der Zeit für einen Brückenschlag zwischen den Fronten. Diesen möchte der Band leisten, indem er die Freiheit des Willens bzw. das Problem des Determinismus aus neuen, zum Teil ganz unerwarteten Perspektiven in den Blick nimmt. Quantenphysikalische Lösungen stehen hier z.B. neben zeitphilosophischen Erörterungen. Einen Schwerpunkt bilden Beiträge aus der Psychiatrie, die sich in besonderer Weise eignet, dem Thema an Beispielen wie dem psychisch kranken Straftäter neue Einsichten abzugewinnen sowie zwischen Natur-, Geistes- und auch Rechtswissenschaften zu vermitteln.

256 Seiten,
ISBN 978-3-89967-337-1
Preis: 20,- Euro



PABST PUBLISHERS
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich
Tel. ++ 49 (0) 5484-308
Fax ++ 49 (0) 5484-550
pabst@pabst-publishers.de
www.pabst-publishers.de
www.pabst-science-publishers.com

Varia

Geringe Rezidivrate extrahepatischer Malignome nach Lebertransplantation

D. Bente¹, M. Sterneck², X. Rogiers²,
A.W. Lohse¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, I. Medizinische Klinik, Hamburg; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hepatobiliäre Chirurgie und Viszerale Transplantation, Hamburg

Die Immunsuppression nach einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) kann die Elimination von Tumorzellen beeinträchtigen. De-novo Malignome nach OLT und Rezidive von Lebertumoren sind häufig. Die Erfahrung mit extrahepatischen Malignomen ist dagegen sehr gering. Von 606 OLT-Empfängern konnten wir 37 (6.1%) mit einem extrahepatischen Malignom in der Anamnese identifizieren (22 solide Tumore, 11 Hämoblastosen, 4 semimaligne Tumore). Die Patienten erhielten eine OLT, wenn der Tumor eine gute Prognose hatte. Onkologische Daten und Rezidivraten wurden retrospektiv analysiert. Außer einer Patientin mit inzidentalem Kolonkarzinom, einem Patienten mit nicht-resektablem Gliom und einem Patienten mit multiplen Neurofibromen waren alle Patienten zum Zeitpunkt der OLT tumorfrei. Das mediane Intervall zwischen Malignom-Diagnose und OLT war 44 Monate (<1-321). Während eines Follow-up von 66 Monaten nach der OLT (4-135) waren bis auf die Patientin mit inzidentalem Kolonkarzinom, die rasch durch Tumorprogress verstarb, alle Empfänger rezidivfrei. Keines der myeloproliferativen Syndrome transformierte in eine Leukämie (Gesamt-Rezidivrate 2.7%). Die Neurofibromatose wies nach der OLT einen Progress auf. Zusammenfassend ist die Rezidivrate gering, wenn Organempfänger sorgfältig ausgewählt werden. Daher muss eine vorbestehende maligne Erkrankung nicht als generelle Kontraindikation angesehen werden. Deren Prognose sollte aber die allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate nach OLT nicht unterschreiten.

Verlauf der Schwangerschaft bei Frauen nach Nierentransplantation

O. Drognitz, A. Maric, U.T. Hopt,
P. Pisarski

Universitätsklinikum Freiburg, Chirurgie, Freiburg

Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf, die Komplikationen und das Kindeswohl im Zusammenhang mit Schwangerschaften nach Nierentransplantationen darzustellen. Ausgewertet wurden siebzehn Schwangerschaften von 14 Frauen, die zwischen 1977 und 2005 an unserem Transplantationszentrum ein Nierentransplantat erhielten. Beobachtet wurden 2 induzierte Schwangerschaftsabbrüche sowie 1 Spontanabort, so dass letztendlich vierzehn Lebendgeburten nachbeobachtet werden konnten, davon 12 Frühgeburten, unter denen sich wiederum 4 Mangelgeborene mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile befanden. Eine Patientin brachte nach Nierentransplantation zwei gesunde Kinder zur Welt und verstarb neun Jahre post partum. Zwei Patientinnen verloren ihr Transplantat bei allerdings schon zuvor bestehender schlechter Transplantatfunktion. Bei den anderen Fällen kam es im Durchschnitt zu einer schwangerschaftsbedingten Kreatininerhöhung um 11%. Weitere Komplikationen: passagere Proteinurie (n=6), Gestationsdiabetes mit manifestem Diabetes Typ II (n=4), passagere arterielle Hypertonie (n=12). Die Mehrzahl der Frauen erhielt eine Cyclosporin-basierte Immunsuppression. Schwere körperliche Missbildungen wurden bei keinem der Neugeborenen festgestellt.

Nach den Erkenntnissen dieser Arbeit kann bei bestehendem Kinderwunsch eine Schwangerschaft nach Nierentransplantation unter der Voraussetzung einer guten Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der Konzeption und der Einhaltung der bestehenden Richtlinien durchaus empfohlen werden. Dabei ist eine interdisziplinäre Betreuung unerlässlich.

Successful Therapy of Invasive Intracerebral, Sphenoidal, and Pulmonary Aspergillosis after Multivisceral Transplantation

A. Pascher, S. Kohler, J. Pratschke,
P. Neuhaus

Charité, Campus Virchow, Klinik für Allg.,
Visz.- und Transplantationschirurgie, Berlin

Introduction: We report on a recipient of a multivisceral graft with combined invasive intracerebral, sphenoidal, and pulmonary aspergillosis.

Case report: A 34-yr old female patient received a multivisceral transplant plus kidney/colon due to complicated ultra-short bowel syndrome in 11/2003. IS consisted of alemtuzumab, Tac, steroids, and delayed onset of sirolimus. She presented with invasive aspergillosis of the left sphenoid sinusoid and invasive pulmonary aspergillosis in 06/2004. Further therapy and clinical course: Left sphenoid- and ethmoidectomy. Ambisome+casprofungin i.v.; After withdrawal of sirolimus switch to voriconazole+casprofungin i.v.; Complete remission of pulmonary disease and partial response of the sphenoidal disease until 09/2004; Then voriconazole monotherapy p.o.; Persistent aspergillosis of the left sphenoid sinusoid in 11/2004; Voriconazole+casprofungin i.v. reestablished. Further progression with inflammation of the left cavernous sinus, left internal carotid artery, and left abducens nerve (with palsy/intracerebral manifestation). Therapy was switched to ambisome and flucytosin in 01/2005, leading to full and ongoing complete remission within 3 months with recovery of oculomotoric nerval function. Antimycotic therapy was withdrawn in 05/2005.

Conclusion: New generation antimycotics may help to improve outcome in otherwise deleterious intracerebral and pulmonary aspergillosis after transplantation.

Sequentielle Leber-Dünndarmtransplantation mit temporärem portocavalen Shunt

T. Vowinkel¹, H.H. Wolters¹, J.P. Hölzen¹,
M. Masin², H.H. Schmidt^{1,2}, N. Senninger¹,
J.B. Brockmann¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Münster; ²Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B, Gastroenterologie, Münster

Wir beschreiben eine sequentielle kombinierte Dünndarm- und Lebertransplantation unter Verwendung eines temporären portocavalen Shunts. Die Indikation bestand bei einer 56-jährigen Patientin nach kompletter Dünndarmexstirpation wegen eines Mesenterialinfarktes und konsekutiver Leberverfettung (~90%) nach TPN. Bei gleichzeitiger Pankreas-Allokation wurden im Rahmen der Organspende Leber und Dünndarm getrennt entnommen. Vor der Implantation des Dünndarms wurde ein portocaval Shunt (End-zu-Seit) angelegt. Nach arterieller Reperfusion des Dünndarms über ein aortomesenteriales Iliakal-Allograftinterponat wurde somit der venöse Abfluss des transplantierten Dünndarms sichergestellt. Nach arterieller Reperfusion der in Piggy-back-Technik implantierten Leber wurde der portocavale Shunt aufgehoben und die Pfortaderanastomose end-zu-end hergestellt.

Die Immunsuppression bestand aus Daclizumab, Tacrolimus, Cortison, Mycophenolat Mofetil und Sirolimus ab dem 12. postoperativen Tag. 6 Stunden postoperativ wurde die enterale Ernährung begonnen, nach 21 Tagen die parenterale Ernährung komplett abgesetzt. In zoom-video-endoskopischen und histologischen Kontrollen wurde bislang, d.h. 8 Wochen nach der Transplantation, eine Abstoßung bei ausgezeichneten Organfunktionen ausgeschlossen.

Die Anlage eines temporären portocavalen Shunts ermöglichte die sequentielle Transplantation von Dünndarm und Leber und trug der kürzeren Ischämietoleranz des Dünndarms Rechnung.

Pneumocystis-Pneumonie nach Nierentransplantation

M. Spiess, T. Rath

Westfalzklinikum, Medizinische Klinik III, Kaiserslautern

Infektionen gehören zu den möglichen Komplikationen nach allogener Nierentransplantation. Ein möglicher Erreger ist *Pneumocystis jirevoci*.

Methodik: Retrospektive Analyse aller 2004-2006 in unserem Haus mit *Pneumocystis*-Pneumonie behandelten Nierentransplantierten. Definition der PcP anhand folgender Kriterien 1. Nachweis einer interstitiellen Pneumonie mit typischem radiologischen Befund 2. Vorhandensein einer typischen Klinik 3. Positiver Nachweis von *Pneumocysten* (Bronchiallavage/Biopsie). Mindestens 2 Kriterien sollten erfüllt sein.

Ergebnisse: Im genannten Zeitraum wurden insgesamt 101 Patienten in unserem Zentrum nierentransplantiert. 7 Patienten entwickelten eine Pneumonie, die die Kriterien zur Diagnose einer *Pneumocystis*-Pneumonie erfüllte. Alle *Pneumocystis*-Pneumonien traten innerhalb der ersten 6 Monate nach NTx auf. Das Durchschnittsalter der Erkrankten lag bei 50,11 Jahren, im Gesamtkollektiv bei 55 Jahren. Die Basis-Immunsuppression zum Zeitpunkt der Transplantation bestand bei allen aus einer 3-fach-Therapie mit CyA, MMF + Prednisolon. 1 Patient aus der Gruppe der Erkrankten wurde im Verlauf von CyA auf Tacrolimus umgestellt, 1 Patient erhielt im Verlauf Sirolimus. Eine Induktionstherapie mit ATG wurde bei 3 der Erkrankten durchgeführt. Hinsichtlich CMV-Status sowie Anzahl der CD4-Zellen ließen sich keine Besonderheiten in der betroffenen Gruppe erkennen. 2 Patienten verstarben, von den Überlebenden blieben 2 Patienten nach Abheilung der Pneumonie dialysepflichtig.

Fazit: Ein eindeutiges Risikoprofil zur Entwicklung einer *Pneumocystis*-Infektion war in unserem Patientengut nicht zu erkennen.

Tacrolimus and sirolimus reduces the inflammation of graft muscularis and the motor dysfunction of the graft after small bowel transplantation

J. Fujishiro¹, T. Finger¹, T. Pech¹, D. Böker¹, K. Abu-Elmagd², A. Hirner¹, J. Kalff¹, A. Türler¹, N. Schäfer¹

¹Universitätsklinikum, Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Bonn;

²Thomas E. Starzl Transplantation Institute, Division of Intestinal Transplant, Pittsburgh, USA

Introduction: We previously showed that ischemia/reperfusion injury and acute rejection lead to the inflammation of the graft muscularis and motor dysfunction of small bowel grafts. We investigate the effect of tacrolimus and sirolimus on inflammation and dysfunction of graft muscularis in allogenic rat small bowel transplantation.

Methods: Allogenic orthotopic small bowel transplantation was performed in rats (BN to Lewis). Recipients were treated with tacrolimus (1mg/kg) or sirolimus (2mg/kg) for 1 or 7 days. Untreated or non-transplanted rats served as control. Graft contractility was measured using an organ bath with bethanechol stimulation. Leukocyte infiltration and apoptotic cells were histologically and immunohistologically assessed in the graft muscularis.

Results: Untreated transplanted control grafts showed severe decrease in contractility on POD 1 and 7. In comparison, tacrolimus and sirolimus significantly improved the contractility both on 1 and 7 POD ($p < 0.01$). Tacrolimus and sirolimus reduced neutrophil infiltration on 1 POD ($p < 0.01$), and that of macrophages on 7 POD ($p < 0.01$). Sirolimus group showed less infiltration of CD4⁺ and CD8⁺ cells in graft muscularis on 7 POD. Both drugs reduced apoptotic cells in graft muscularis ($p < 0.01$).

Conclusion: Tacrolimus and sirolimus effectively prevent inflammation of graft muscularis and improve motoric graft dysfunction in small bowel transplantation.

Schwere CMV-Pneumonie bei nierentransplantierten Patienten ohne serologischen Nachweis von Virusreplikation

E. Königshausen¹, K. Ivens¹,
B. Grabensee¹, W. Sandmann², H. Hengel³,
M. Hennersdorf⁴, A. Voiculescu¹

¹Universität, Nephrologie, Düsseldorf; ²Universität, Gefäßchirurgie und Nierentransplantation, Düsseldorf; ³Universität, Virologie, Düsseldorf; ⁴Universität, Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Düsseldorf

Die Cytomegalie (CMV)-Infektion ist eine häufige Komplikation nach Nierentransplantation (NTX). Sehr selten ist die isolierte CMV-Pneumonie ohne Nachweis für CMV im Blut.

Von 01/04-12/06 wurden 313 NTX an unserem Zentrum durchgeführt. Wir berichten über 6 Patienten mit CMV-Pneumonie. Fünf von sechs Patienten erhielten eine Triple (Steroide, Cyclosporin/ Tacrolimus, MMF), eine eine Quadruple-Immunsuppression. CMV-PCR im Plasma wird wöchentlich bei allen Patienten durchgeführt. Der Erkrankungsbeginn lag bei $6,83 \pm 3,98$ Monaten ($52 \pm 6,8$ Jahre, 4F, 2M, 1x CMV Risiko) post NTX. Die CMV-Kopienzahl in der BAL war bei allen Patienten deutlich erhöht ($14664 \text{ K}/\mu\text{g DNA} \pm 19535$). Der Nachweis der CMV-Kopien im Serum war negativ. Im Verlauf waren vier von sechs Patienten nach 1-2 Tagen respiratorpflichtig für $23,5 \pm 8,32$ Tage. Die Therapie der CMV-Pneumonie bestand neben einer Reduktion der Immunsuppression aus Gancyclovir i.v. in angepasster Dosis für $5,83 \pm 2,96$ Wochen. Vier von sechs Patienten wiesen eine Co-Infektion mit Aspergillus oder Pneumocystis carinii auf. Alle Patienten überlebten die CMV-Pneumonie. Die Transplantatnierenfunktion blieb bei drei Patienten erhalten, die anderen Patienten bedurften einer Dialysetherapie. Die CMV-Pneumonie ist eine lebensbedrohliche Komplikation nach NTX. Eine negative CMV-PCR im Serum schließt eine CMV-Pneumonie nicht aus. Die BAL zur Materialgewinnung und eine schnelle intensivmedizinische Therapie sind bei nierentransplantierten Patienten mit Pneumonie obligat.

Peter G. Richter, Renate Rau,
Susann Mühlpfordt (Hrsg.)

Arbeit und Gesundheit Zum aktuellen Stand in einem Forschungs- und Praxisfeld

Seit dem Inkrafttreten der ISO EN DIN 10075 "Mental Workload" ist eine zunehmende Dynamik im Bereich der Gesundheitsförderung und Prävention in Unternehmen zu beobachten. Herausforderungen entstehen dabei in besonderem Maße durch die Flexibilisierung der Arbeitswelt. Ziel ist es, auch unter den neuen Bedingungen die Qualität des Arbeitslebens zu verbessern, indem Sicherheit, Gesundheit und Wohlbefinden aller Beschäftigten geschützt und entwickelt werden. Das setzt die Entwicklung vielfältiger organisationaler, sozialer und personaler Ressourcen auch jenseits der klassischen Erwerbsarbeit voraus.

Die Anwendung von progressiven psychologischen Konzepten und Methoden ist dabei von besonderer Bedeutung. Diese werden von renommierten und jüngeren Autorinnen und Autoren in einem kompakten Überblick dargestellt.

2007, 420 Seiten
ISBN 978-3-89967-397-5
Preis: 30,- Euro



PABST PUBLISHERS
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich
Tel. ++ 49 (0) 5484-308
Fax ++ 49 (0) 5484-550
pabst@pabst-publishers.de
www.pabst-publishers.de
www.pabst-science-publishers.com

Zellen und Gewebe

Mesenchymal stem cells for therapy of inherited liver diseases

A. Zibert, V. Sauer, J. Haberland,
H.H. Schmidt

Universität Münster, Transplantationshepatologie, Münster

Adult stem cells derived from bone marrow (MSC) have caused considerable interest for their role in liver disease, and may possess enormous potential for liver-directed cell-based therapy. To study the effect of MSC after transplantation into animal models of liver disease, we have isolated, expanded and cryopreserved MSC from human bone marrow. Cells were characterized by flow-cytometry, and expressed typical surface markers (CD45⁻ CD34⁺, CD14⁺, CD29⁺, CD90⁺, CD44⁺, CD166⁺, CD105⁺). By RT-qPCR analysis, MSC showed low expression of marker genes associated with pluripotency (Oct4 and Nanog). However, upon hepatogenic stimulation *in vitro*, MSC differentiated into hepatocyte-like cells. Cell morphology changed from a spindle-like to a polygonal-shape typically observed in adult hepatocytes. Relative gene expression of early (AFP, CK19, CK7) and late hepatocyte markers (CYP, CX32, CK18, albumin) were significantly up-regulated. To assess the function of hepatocyte-like cells *in vivo* we are currently establishing protocols for reliable, clinical-grade differentiation of such cells. Cells will be transplanted into a rat model of Wilson disease (WD) which leads to copper overload of liver followed by acute and chronic liver disease. Our results suggest that the *in vitro* generated hepatocyte-like cells carry many functions of adult human hepatocytes, and represent an alternate cell source for cell-based therapy of inherited liver disease.

Unaltered levels of transplant arteriosclerosis in the absence of CXCR5 in a murine aortic allograft model

S. Ensminger¹, S. Abele¹, B. Spriewald²,
L. Ohl³, M. Wollin², M. Weyand¹,
R. Förster⁴

¹Universität Erlangen-Nürnberg, Klinik für Herzchirurgie, Erlangen; ²Universität Erlangen-Nürnberg, Medizinische Klinik 3, Erlangen; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Immunologie, Hannover; ⁴Institut für Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Introduction: Chemokine receptors and their ligands are crucial for lymphocyte trafficking under both homeostatic and inflammatory conditions. The receptor CXCR5 is expressed on B cells and a small subset of CD4⁺ T cells. However, the role of CXCR5 in T cell migration is poorly understood. The aim of this study was to investigate the impact of CXCR5 on the development of transplant arteriosclerosis.

Methods: Fully MHC mismatched BALB/c (H2^d) donor aortas were transplanted into C57BL/6-CXCR5^{-/-}(H2^b), C57BL/6-CXCR5^{+/-}(H2^b) or C57BL/6-CXCR5^{+/+}(H2^b) recipients. Grafts were analysed by histology, morphometry and immunofluorescence on day 30 after transplantation. Intra-graft cytokine mRNA production was analysed by RT-PCR on day 14 after transplantation.

Results: There were similar amounts of transplant arteriosclerosis in all three experimental groups [intimal proliferation 61±4% (CXCR5^{+/+}) vs. 64±6% (CXCR5^{+/-}) vs. 56±6% (CXCR5^{-/-})] indicating that absence of CXCR5 had no substantial effect on the development of transplant arteriosclerosis. Isografts showed no signs of rejection. Analysis of the cellular infiltrate of aortic grafts from CXCR5^{-/-} recipients revealed unaltered amounts of CD4⁺, CD8⁺ F4/80⁺ and CD205⁺ cells as compared to CXCR5^{+/-} and CXCR5^{+/+} mice. Intra-graft cytokine production also showed no difference in TNF, IFN γ , TGF- β , IL-4, IL-6, IL12, eotaxin and Foxp3 production.

Conclusion: These data suggest that CXCR5 expression within the transplant recipient does not play a significant role during the development of transplant arteriosclerosis.

Xenotransplantation von verkapseltem humanem Nebennierenrindengewebe in Ratten – Evaluation der Hormonsekretion und der Immun-Isolation

P. Fellmer¹, J. Pratschke¹, S. Hartenstein¹,
A. Jork², C. Wallrapp², F. Thürmer²,
P. Geigle², P. Neuhaus¹, F. Ulrich¹

¹Charité Campus Virchow Klinikum, Abt. für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Berlin; ²Cellmed AG, Alzenau

Einleitung: Die Therapie der irreversiblen Nebenniereninsuffizienz ist die lebenslange medikamentöse Substitution von Glukokortikoiden und Mineralocorticoiden. Die Alлотransplantation von Nebennierenrindengewebe ist begleitet von einer immunsuppressiven Therapie und entsprechenden Nebenwirkungen. Die Verkapselung von Gewebe ist ein viel versprechender Ansatz zur Immun-Isolation und damit eine Alternative zur Immunsuppression. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Hormonsekretion von verkapseltem humanem Nebennierenrindengewebe in Ratten.

Methoden: Menschliches Nebennierenrindengewebe von Multiorganspendern wurde mittels Kollagenase denaturiert und mit Barium-gebundenen Alginaten verkapselt. Kapseln einer Größe von ca. 550 bis 600µm wurden adrenaletomierten Ratten in den Retroperitonealraum injiziert. Cortisolsekretion wurde ohne und mit ACTH-Stimulation 14 Tage lang gemessen. Abschließend wurde das transplantierte Gewebe immunhistologisch untersucht.

Ergebnisse: Die In-vivo-Xenotransplantation von verkapseltem Nebennierenrindengewebe zeigte eine stabile Hormonsekretion mit physiologischer ACTH-Stimulierbarkeit innerhalb der ersten sieben Tage. Eine leichte Abnahme der Sekretion zeigte sich im Verlauf der zweiten Woche. Die immunhistologischen Untersuchungen zeigten eine Viabilität von ca. 20% der Zellen im Vergleich zu 60% direkt nach Verkapselung.

Zusammenfassung: Die Transplantation von verkapseltem Nebennierenrindengewebe ist ein viel versprechender Ansatz zur Cortisolsubstitution bei Nebenniereninsuffizienz. Wir konnten eine stabile Cortisolsekretion in Ratten nach Xenotransplantation ohne Immunsuppression nachweisen.

In vitro transformation of peripheral monocytes to progenitor cells with putative hepatopoietic potential and their labeling with supraparamagnetic iron oxides for MR-analysis

A. Benesic¹, F. Berger², M. Bystron¹,
E. DeToni¹, V. Gülberg¹, A. Gerbes¹

¹Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Klinik und Poliklinik II, München; ²Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für klinische Radiologie, München

Introduction: Shortage in donor organs and side effects of immunosuppressive therapy necessitate the search for alternatives to liver transplantation. Considerable effort is focussed at cell based therapies. Transformed peripheral monocytes have been described as a possible source of hepatocyte-like cells.

Aim of this study was to establish the generation of peripheral blood monocyte-derived hepatocytoid cells and labeling of these cells with supraparamagnetic iron oxides (SPIO) to enable their further use and visualisation in transplantation experiments.

Methods: Peripheral monocytes of healthy donors were isolated and incubated in presence of M-CSF, IL-3 and mercaptoethanol, followed by culture in the presence of FGF-4. Marker expression was investigated by FACS analysis. The specific enzyme activities of DPP IV, γGT and ALT were determined and compared to HepG2 cells. Cells were labeled using Resovist[®] and MR-scanned in gelatin.

Results: Freshly isolated peripheral monocytes showed expression of CD14 and CD45. CD90-expression increased from 2% (day 0) to 44 % (day 7). The specific activities of DPP IV, GGT and ALT increased during the culture period and reached values comparable to HepG2 cells. After Resovist[®]-labeling cells could be detected in the range from 0.2 to 1 x 10⁶ cells per mL gelatin by MR-analysis.

Discussion: We here provide evidence for a functional approximation of monocyte derived cells to HepG2 concerning the specific activities of DPP IV, γGT and ALT. SPIO-labeling of monocyte derived cells seems to be a viable approach for MR-detection. The experimental transplantation of these cells to assess their effects in animal models of liver failure is currently being established.

Die Modifikation des Glukosestoffwechsels und der Expression peroxisomaler Enzyme kennzeichnet die zellulären Anpassungsmechanismen humaner Hepatozyten nach Hypoxie und Reoxigenierung in Primärkultur

C.W. Strey¹, J. Gestrich¹, T. Beckhaus²,
C. Mönch¹, R. Marquez-Pinilla¹,
E. Oppermann¹, W.O. Bechstein¹

¹Universitätsklinik Frankfurt, Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie, Frankfurt; ²Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Institut für Pharmazeutische Chemie, Frankfurt

Hypoxie und Reoxigenierung sind wesentliche pathophysiologische Stimuli im Rahmen der Leber- und Hepatozytentransplantation. Hierdurch angestoßene Anpassungs- und Schutzmechanismen auf zellulärer Ebene sind erst eingeschränkt beschrieben. Primäre Hepatozytenkulturen wurden einer Hypoxie (6h) und Reoxigenierung (24h) ausgesetzt. Nach Lyse wurde das Proteom durch 2-D-Gelelektrophorese aufgetrennt (pI 3-10, Färbung: SYPRO Ruby, Invitrogen). 450 Spots/Gel wurden identifiziert. Nach densitometrischer Quantifizierung (Phoretix 2D, Nonlin. Dynamics) erlaubten Trypsin-Verdau und Massenspektrometrie (Maldi-Tof) die Proteinidentifikation. 33 Spots zeigten eine signifikante Änderung ihrer Dichte nach Hypoxie. 25 Spots wurden identifiziert. Hierbei zeigte sich nach Hypoxie eine verminderte Expression von UTP-Glukose-1-Phosphat Uridyltransferase, Fruktose-1,6-Bisphosphatase 1, Peroxiredoxin 3, Annexin A2 und Katalase 2. Eine erhöhte Expression zeigten Carbamoyl-Phosphat-Synthetase 1, Heat Shock 70kD Protein 5, Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase und Glutathion S-Transferase. Die identifizierten Proteine stammen unter anderem aus dem Glukosestoffwechsel, dem Kontext der Peroxisomenfunktion und der zellulären oxidativen Stresskompensation. Diese Befunde erweitern das Verständnis der hepatozellulären Anpassung des Stoffwechsels unter Hypoxieeinfluss. Hieraus ergeben sich Hinweise auf Verbesserung und Überwachung von Isolations- und Konservierungsbedingungen im Rahmen der Hepatozyten- und Lebertransplantation.

Co-injection of mTOR and EAAT1-cRNA into *X. laevis* oocytes results in increased activity of EAAT1: implications for mTOR triggered nutrient-sensitive signaling pathways

F. Okur¹, S. Stracke¹, F. Keller¹, F. Lang²

¹Universitätsklinik, Nephrologie, Ulm; ²Universität, Physiologie, Tübingen

Excitatory amino acid transporters (EAATs) are expressed in many cell types. Mammalian target of rapamycin (mTOR) mediates a signaling pathway that couples amino acid availability to S6 kinase (S6K) activation, translational initiation and cell growth rate.

EAAT1 modulation was studied in cRNA-injected *Xenopus laevis* oocytes by measuring glutamate-induced uptake (I(GLU)) currents by using the two-electrode voltage clamp technique. We injected 10 ng/ μ l EAAT1-cRNA either alone or co-injected with 900 ng/ μ l mTOR-cRNA into oocytes. After six days of incubation, we measured I(GLU) [nA].

In *Xenopus* oocytes expressing EAAT1 but not in water injected oocytes, glutamate (0.1 mM) induced a current I(GLU) of 84 ± 31 nA. After co-expression of mTOR, I(GLU) was significantly enhanced by 30% to 108 ± 42 nA ($p < 0.001$).

Co-expression of mTOR and EAAT1-cRNA into *X. laevis* oocytes resulted in increased activity of EAAT1. mTOR thus may regulate the influx of nutrients via EAAT into the cell to trigger nutrient-sensitive signaling pathways. This represents a novel mechanism of how the mTOR inhibitors sirolimus and everolimus may reduce growth of non-immune cells as vascular smooth muscle or cancer cells.

Autorenindex

A

Abele, S. 55, 104
Abendroth, D. 77, 96
Aboyoun, C. 7
Abramowicz, D. 37
Abu-Elmagd, K. 49, 50,
102
Albertsmeyer, S. 97
Albus, C. 42
Allwissner, R. 69
Altermann, W. 55
Ancona, E. 37
Andrassy, J. 9
Andrea, R. 58
Andreas, W. 41
Ariatabar, T. 61
Armbruster, F.P. 91
Arni, S. 90
Arns, W. 61
Arrenberg, P. 12
Asbe-Vollkopf, A. 87
Atanasov, G. 47
Aubert, J. 7
August, C. 72
Augustyns, K. 90

B

B, C. 7
Baba, H. 93
Bäckman, L. 14
Bahde, R. 71, 72
Baholli, L. 15
Baldauf-Twelker, A. 78
Banas, B. 80
Bandur, S. 74
Barreiros, A.-P. 23, 70, 73
Bartels, M. 21, 68, 69
Bärthel, E. 13, 16, 18, 20,
22, 61
Barthold, M. 50
Bechstein, W.O. 19, 65,
67, 106
Becker, J. 93
Becker, T. 14, 53, 60
Beckhaus, T. 106
Beckmann, M. 43, 44
Beckurts, T. 69
Beimler, J. 57
Beiras-Fernandez, A. 52
Benesic, A. 105
Bentas, W. 36, 87
Benten, D. 100
Berger, F. 105
Berker, S. 69
Beutel, M. 43

Birklein, F. 23
Blaes, A.-B. 91
Blankenberg, S. 86
Blauscha, C. 63
Bock, A. 77
Bockhorn, M. 35
Boeker, D. 50
Böger, C.A. 80
Böhnert, M. 91
Boissonat, P. 16
Böker, D. 49, 102
Born, K. 46
Bösebeck, D. 92
Bösmüller, C. 15, 85
Boudjema, K. 14
Bouwes Bavinck, J. 12
Braun, F. 71
Braun, H. 10
Brenner, H. 42
Brockmann, J. 71, 84, 95
Brockmann, J.B. 101
Brockmann, J.G. 30, 63,
72
Broelsch, C.E. 19, 35, 43,
44
Bröring, D. 24, 71
Büchler, M.W. 32, 88
Budde, K. 28, 36, 61, 83,
83, 96
Budiman, D. 78
Buerke, M. 86
Burg, M. 77, 77
Burlingham, W. 9
Bystron, M. 105

C

Cakar-Beck, F. 85
Calne, R. 15
Cardell, M. 90
Castagneto, M. 37
Chapman, J. 77
Chaudri, N. 24
Christmann, A. 17
Claas, S. 86
Clavien, P. 37
Costard-Jäckle, A. 15
Crispe, I.N. 10

D

D'Amelio, R. 99
D'Amico, D. 14
Dahmen, U. 23, 24, 73
Dandri, M. 45
Daniel, V. 11
de Groot, H. 34, 92, 93

De Meester, I. 90
Decker, O. 42
Decker, S.O. 59
deGruijl, F. 12
Deisz, S. 11
Deng, M. 24
Dengler, T. 3, 16, 51, 53,
62
Denner, J. 48
DeToni, E. 105
Deußen, A. 92
Deutsch, M.-A. 5
Dieckhoff, B. 48
Dietrich, H. 11
Dillmann, S. 49
Dirks, J. 9
Dirsch, O. 23, 24, 73
Dobritz, M. 80
Doehn, C. 81
Donauer, J. 77
Dörrschuck, E. 46
Drognitz, O. 26, 81, 89,
100
Dubree, A. 35
Dulce, K. 98
Dussol, B. 77

E

Eichele, K. 61
Eider, R. 74
Eisele, A. 58
Eitner, F. 76
Encke, J. 32
Engelmann, G. 50
Englert, C. 58
Ensminger, S. 55, 104
Ericzon, B.-G. 14
Erim, Y. 43, 44
Ernst, W. 11, 97
Erren, M. 71
Ertas, N. 40, 41, 86, 94
Estenne, M. 7
Etspüler, A. 65, 66

F

Fändrich, F. 24, 71
Fangmann, J. 21, 69, 92
Fechner, G. 25
Fellmer, P. 27, 79, 105
Feucht, S. 3
Feuring, E. 97
Fiedler, M. 19
Fikatas, P. 21
Fingas, C. 35
Finger, T. 49, 50, 102

Fischer, K. 74
Fischer, L. 12, 14, 45
Fischer, W. 61
Fischer-Froehlich, C.-L. 32
Flecken, M. 85, 86
Floege, J. 76
Fornara, P. 2, 26, 74, 75, 77, 81, 97
Förster, R. 104
Francuski, M. 8
Frei, U. 27, 42, 77, 79
Friedrich, L. 48
Frilling, A. 35, 88
Fritsche, L. 77
Frühauf, N. 34
Fujishiro, J. 49, 50, 102
Fuller, F. 36, 83
Furlani, D. 6

G

Gabel, R. 6
Galle, P. 23, 43, 70, 73
Ganschow, R. 58
Gassel, H.-J. 10
Gaumann, A. 12
Gazahegen, Y. 16
Geber, C. 23
Geiger, H. 87
Geigle, P. 105
Geissler, E. 12, 22, 59
Gelbmann, C. 68
Gerbes, A. 105
Gerhardt, T. 25, 84
Gerhart, M. 79, 86
Gestrich, J. 106
Geyer, M. 98
Giessing, M. 36, 83
Girndt, M. 79, 86, 99
Glander, P. 61, 96
Glanville, A. 7
Gohrbandt, B. 6
Gottlieb, J. 6
Grabensee, B. 30, 103
Grambihler, A. 70
Greif-Higer, G. 43, 70, 99
Gridelli, B. 14
Gröne, E. 87
Grosse-Wilde, H. 19
Groth, H. 81
Guckelberger, O. 27, 79
Gülberg, V. 105

H

Haass, M. 3
Haberland, J. 104
Habrecht, O. 16, 20, 22, 61
Hagl, C. 6
Hakenberg, O. 63
Haller, H. 77, 82

Hamza, A. 2, 26, 74, 75, 97
Haneya, A. 54
Hartenstein, S. 105
Hauser, I. 87
Hauser, S. 25
Haus, J. 21, 68, 69, 92
Haverich, A. 6, 8
Haynes, L. 9
Heemann, U. 25, 33, 37, 74
Heil, S. 45
Heine, G.H. 79, 86
Heise, M. 23
Helmchen, U. 28
Helmke, B. 3
Hengel, H. 103
Hennersdorf, M. 103
Herber, S. 67
Herbst, A. 45
Herzog, R. 49
Hetzler, R. 16, 51, 62
Hiemann, N. 51, 55
Hilbig, H. 91
Hill, M.R.S. 3
Hillert, C. 12
Hillinger, S. 90
Hinz, U. 32
Hirner, A. 49, 50, 102
Hoffmann, G.F. 50
Hoffmann, K. 88
Hoffmann, M. 63, 84
Hoffmann, T. 8
Hölscher, A. 69
Hölzen, J.P. 71, 72, 101
Homan v/d Heide, J. 31
Honarpisheh, H. 71
Höper, M. 53
Hopt, U.T. 26, 81, 89, 100
Hörster, F. 50
Houben, P. 30
Hugo, C. 92
Hummel, M. 62
Hummel, R. 95
Hundrieser, J. 57

I

Iannetti-Hackl, C. 85
Ivens, K. 30, 103

J

Jäger, M.D. 53
Jahnke, T. 99
Jakob, H. 34
Janka-Schaub, G. 58
Jauch, K.-W. 9
Ji, Y. 23, 73
Jiang, X.-C. 86
Jocham, D. 81
Jonas, S. 18, 70
Jork, A. 105

Junge, G. 70
Junginger, J. 89
Jungmann, A. 46
Jungraithmayr, W. 90
Jurczok, A. 26
Jürgensen, J.S. 42
Jurisch, A. 8

K

Kaczmarek, I. 3, 5, 52
Kaden, J. 96
Kahl, A. 28, 42
Kalff, J. 49, 50, 102
Kamali-Ernst, S. 11, 97
Kamler, M. 34
Karck, M. 3, 51, 53
Kasper, H.-U. 69
Kauke, T. 5
Keller, F. 27, 49, 59, 106
Kern, M. 88
Ketteler, M. 76
Kiefel, V. 63
Kim, J.-S. 24
Kirchner, G. 68
Kirste, G. 31
Klar, E. 63
Klehr, H.-U. 25, 84
Klein, I. 10
Klein, M. 99
Klempnauer, J. 15, 53, 57
Klepetko, W. 7
Kliem, V. 77
Klinzing, S. 20
Klopsch, C. 6
Klug, F. 49
Knaak, M. 17
Knop, D. 19
Knosalla, C. 51
Knubben, K. 65, 66
Kobashigawa, J. 62
Koch, A. 3, 51, 53
Koch, M. 57, 60
Koehl, G. 12, 59
Koehler, A. 59
Köhler, H. 9, 79, 86
Kohler, S. 47, 70, 101
Kohnle, M. 25
Kolodziej, S. 27
Königshausen, E. 103
Königsrainer, A. 65, 66
Kornberg, A. 13, 16, 18, 20, 22, 61
Korom, S. 90
Kottek, T. 63
Krämer, B. 37, 80
Kramer, S. 61
Krautwald, S. 56
Kreis, B. 97
Kreitner, K.-F. 23
Kremer, B. 71
Kribben, A. 25, 74, 88, 93

Kriener, S. 19
Kroencke, S. 43, 44
Krüger, B. 80
Kudelin, N. 67
Kues, W.A. 48
Kühn, C. 6
Kunzendorf, U. 56
Küpper, B. 13, 16, 18, 20,
22, 61
Kurth, R. 48

L

Lachmann, N. 28
Lackner, K.J. 86
Ladenburger, S. 62
Lamm, P. 3
Lang, F. 106
Lange-Hüsken, F. 28
Langenbach, M. 42
Langer, M. 95
Langrehr, J. 14, 18
Lautem, A. 17
Lebranchu, Y. 77
Lehmkuhl, H. 16, 51, 62
Leike, S. 78
Lendlein, A. 6
Lenk, C. 24
Li, R.-K. 6
Li, W. 6
Li, Y. 8
Liang, R. 88
Liefeldt, L. 36, 83, 83
Lindemann, M. 19
Lindner, M. 50
Linnebacher, M. 63
Lison, A.E. 77
Livi, U. 16
Loening, S. 36, 83
Loertzer, H. 2, 26, 74
Lohse, A.W. 100
Löning, S. 28
Loss, M. 71, 72
Lütgehetmann, M. 45
Lutz, J. 33
Lützow, K. 6
Lynch, S. 14

M

Ma, J. 37
Ma, N. 6
Ma, P. 45
Maathuis, H. 31
Madrahimov, N. 23, 24,
73
Madrahimova, F. 23, 73
Magarit, C. 14
Malagó, M. 31
Mann, K. 74
Mantouvalou, K. 71
Margreiter, R. 14, 15, 85
Maric, A. 100

Mark, W. 85
Markau, S. 75
Marquez-Pinilla, R. 106
Martens, B. 35
Marx, G. 20
Masin, M. 101
Matevossian, E. 29, 80
Matschke, K. 52
Matuschek, A. 56
Matz, M. 96
Mauer, D. 33, 91
May, G. 96
Mayer, J. 27, 32
Mayer, J.M. 49
McCaughan, G. 14
Meiser, B. 5, 52
Melk, A. 10
Mengel, M. 60, 82
Merkel, S. 82
Messow, M. 86
Meurisse, M. 14
Meyburg, J. 50
Meyer, A. 6
Meyer, M. 88
Meyer, R. 51
Michalski, S. 40, 86
Michel, S. 5
Michel, U. 77
Minouchehr, S. 67
Mircea-Constantin, D. 10
Mittler, J. 70
Moench, C. 19, 65, 67, 91
Moench, K. 91
Moerike, C. 8
Moers, C. 31
Molitor, M.D. 9
Mönch, C. 106
Moos, S. 91
Morath, C. 57
Moskalenko, V. 39
Mühlbacher, F. 15
Mühlfeld, A. 76
Müller, L. 24
Müller, S.C. 25
Murphy, B.T. 80
Mutzbauer, I. 22

N

Nafz, J. 59
Nagy, P. 45
Nashan, B. 60
Neeff, H. 89
Neid, M. 69
Neipp, M. 53
Neuhaus, P. 8, 15, 18, 21,
27, 28, 47, 70, 79, 98,
101, 105
Neuhaus, R. 98
Neumann, U. 21, 18
Neumayer, H. 37, 36, 83,
83, 96

Nicke, M. 34
Nickkholgh, A. 32, 88
Niedzwiecki, S. 79
Niemann, H. 48
Nieswandt, B. 55
Nindl, I. 59
Nizze, H. 6
Nolting, J. 96
Novotny, A. 29, 80
Nürnberger, J. 25, 74
Nüssler, N.C. 98

O

O'Grady, J. 14
Obed, A. 37, 68, 71, 72,
80
Oberbarnscheidt, M. 56
Oberle, S. 10
Oels, M. 30
Ofenloch, A. 53
Offermann, G. 81
Oheim, D. 2
Ohl, L. 104
Ohnesorge, M. 59
Okur, F. 106
Öllinger, R. 85
Ong, L.L. 6
Opelz, G. 11, 57
Opgenoorth, M. 92
Opitz, A. 45
Oppenheimer, F. 37, 77
Oppermann, E. 106
Osten, B. 75
Ostrowski, M. 37
Ott, M. 50
Ott, U. 76, 98
Otto, C. 39, 45, 56, 70
Otto, G. 17, 23, 43, 67, 70,
73

P

Padberg, W. 11
Pageaux, G.-P. 14
Pahrman, C. 35
Paku, S. 45
Pankratius, U. 63
Panzer, U. 28
Papachrysanthou, C.-A.
71
Pascher, A. 8, 21, 27, 47,
70, 79, 101
Paul, A. 31
Pech, T. 49, 50, 102
Pelzl, S. 11
Pessione, F. 90
Petersen, B. 48
Petersen, J. 45
Petraopoulou, P. 5
Pfitzmann, R. 21, 98
Philipp, T. 25, 74
Pietruck, F. 37, 77

Pillmann, F. 97
Pirenne, J. 31
Pisarski, P. 26, 81, 89, 100
Pizanis, N. 34
Plege, A. 46
Pliquett, R. 87
Ploeg, R. 31
Pöge, U. 84
Pohanka, E. 77
Pöhnert, D. 60
Polakos, N. 10
Pollok, J. 45
Post, F. 23
Pratschke, J. 8, 18, 21, 27,
47, 70, 79, 101, 105
Presser, D. 9
Presser, S.J. 98
Probst, M. 87
Puhl, G. 21, 27, 79

R

Raggi, M. 29
Rahmel, A. 39
Rainer, L. 97
Raiss, M. 10
Ramackers, W. 48
Rath, T. 78, 99, 102
Rauchfuß, F. 20
Rauen, U. 34, 35, 92, 93
Rayya, F. 21, 92
Rebel, H. 12
Reichart, B. 3, 5, 52
Reichenspurner, H. 15, 35
Reinelt, R. 97
Reinke, P. 4, 27, 28, 79
Reiters, P. 3
Renner, F. 11, 97
Rettkowski, O. 74, 75
Reutzel-Selke, A. 8
Richter, B. 65
Rieke, J. 97
Riemer, C. 8
Ritter, A. 26
Rittner, C. 99
Rochon, J. 71
Roesl, F. 59
Roggendorf, M. 19
Rogiers, X. 24, 100
Roigas, J. 83
Roos, M. 33
Roth, W. 51
Rothenburger, M. 16, 62
Roy, A. 14
Rupprecht, H.J. 86
Rusai, K. 33
Russ, G. 37

S

Sack, F. 3, 16, 51, 53, 62
Salama, A. 28
Salvadori, M. 77

Samuel, D. 14
Sandmann, W. 30, 103
Santos Agostinho, C. 40,
41, 62
Sarrazin, C. 65, 67
Sauer, I. 70
Sauer, O. 73
Sauer, P. 32
Sauer, V. 104
Sauerbruch, T. 84
Schaefer, K. 59
Schaefer, N. 50
Schäfer, N. 49, 102
Schäffer, M. 40, 94
Schareck, W. 39
Scharpe, S. 90
Schattenberg, J. 70
Schaudt, A. 19, 65
Schemmer, P. 32, 88
Schenk, J.-P. 50
Schenk, M. 65, 66
Schenker, P. 40, 41, 85, 94
Scherer, M. 68
Scheuermann, E. 87
Schindler, C. 52
Schirmacher, P. 51
Schirmer, J. 15, 35
Schlaak, J. 35
Schlaf, G. 55
Schleimer, K. 69
Schlitt, A. 86
Schlitt, H.J. 22, 37, 68,
71, 72
Schmaderer, C. 33
Schmeißer, N. 42
Schmid, M. 33, 91
Schmidt, H. 30, 63, 71,
72, 101, 104
Schmidt, J. 32, 50, 88
Schmidt, K.-R. 45
Schmoeckel, M. 3, 5, 52
Schnabel, P. 3, 51, 53
Schneider, H. 88
Schneider, M. 45
Schneider, R. 69
Schnitzbauer, A.A. 22, 80
Schoen, M. 92
Schölmerich, J. 68
Schönemann, C. 28
Schröppel, B. 80
Schubert, J. 76
Schubert, S. 69
Schuchmann, M. 23, 70,
73
Schulz, K.-H. 43, 44
Schulz, S. 58
Schumacher, G. 98
Schumann, A. 19
Schwarz, A. 82
Schwarzau, A. 29
Schwinzer, R. 46

Scudamore, C. 14
Seibert, E. 79
Seiler, S. 86
Seliger, B. 55
Selke, A. 47
Senf, W. 43, 44
Senninger, N. 30, 63, 71,
72, 101
Sester, M. 9
Sester, U. 9
Settmacher, U. 13, 16, 18,
20, 22, 61
Sill, B. 15
Simon, A. 6, 8, 34, 53
Simon, F. 88
Slot, M. 39
Smits, J. 39
Sobirey, M. 88
Sommerer, C. 61
Song, S. 88, 93
Sperschneider, H. 76, 98
Spiess, M. 102
Spieß, M. 78
Spriewald, B. 55, 104
Sprinzl, M. 70
Squifflet, J.-P. 31, 37
Staak, A. 11
Stadlbauer, T. 58
Stahl, R.A.K. 28
Stangl, M. 29, 80
Steffek, T.M. 51
Stefoni, S. 37
Steiner, T. 76, 98
Steinhoff, G. 6
Steinmetz, O. 28
Sterneck, M. 12, 100
Stippel, D. 69
Stracke, S. 27, 49, 106
Strauß, A. 39
Strey, C. 67, 106
Strik, A. 12
Strobl, M. 33
Strüber, M. 6, 53
Süsal, C. 11, 57
Suwelack, B. 77

T

Tajjour, M. 75
Tchervenko, J. 14
Tepel, J. 71
Terasaki, P.I. 28
Thaiss, F. 28
Theis, C. 23
Theodorakopoulou, M. 45
Therolf-Henke, K. 76, 98
Thiede, A. 45, 56
Thiel, C. 65, 66
Thies, J. 73
Thoms, M. 52
Thorban, S. 29

Thrum, K. 13, 16, 18, 20,
22, 61
Thürmer, F. 105
Tiede, A. 48
Tillmann, H.L. 69
Tillmanns, H. 58
Timm, S. 56
Timrott, K. 53
Tittelbach-Helmrich, D.
81
Titze, U. 6
Tiurbe, C. 39
Tönjes, R.R. 46
Török, V. 45
Traska, T. 40, 85
Treckmann, J. 31
Treede, H. 7
Trunecka, P. 14
Tsui, T.Y. 37, 71, 72
Tuerler, A. 50
Tufveson, G. 77
Tugtekin, S.M. 52
Tullius, S.G. 8
Tüllmann, M. 36, 83
Türk, T.R. 25, 74
Türler, A. 49, 102

U

Ueberfuhr, P. 5
Uhlmann, D. 68
Ulbrich, M. 56
Ulrich, C. 79, 86
Ulrich, F. 18, 21, 27, 79,
105
Ulrichs, K. 39, 45, 56
Unertl, K. 66
Urbschat, A. 36

V

Valdivieso, A. 14
Valentin-Gamazo, C. 19
van Gelder, F. 31
van Heurn, E. 31
van Hooff, J. 13
Vanrenterghem, Y. 37
Varo, E. 14
Vernauer, A. 28
Viebahn, R. 40, 41, 85,
86, 94
Viklicky, O. 74
Villafruela, J.J. 37
Vinkers, M. 39
Vogel, T. 63
Vogelsang, B. 80
Vogl, T. 19
Voiculescu, A. 30, 103
Volz, T. 45
von Dobschütz, E. 89
von End, O. 85
von Hoersten, S. 8

von Pezold, C. 25
von Stein, S. 63
Vonend, O. 41, 94
Voropaeva, E. 25
Vowinkel, T. 101

W

Wacke, R. 63
Wagner, B. 33
Wagner, F. 15, 35
Wagner, K. 6
Walden, O. 81
Wallrapp, C. 105
Walter, J. 24
Walz, R. 23
Wandel, E. 43, 99
Wang, W. 6
Warnecke, G. 6
Weber, T. 68
Weber, U. 96
Weder, W. 90
Weigand, K. 26, 75
Weilemann, S. 73
Weimer, R. 11, 97
Weis, F. 52
Weis, M. 52
Weiss, C. 23
Weiß, S. 27, 79
Weitz, J. 32
Wellnhofer, E. 51
Werdan, K. 86
Westhoff, J.H. 10
Weyand, M. 55, 104
Wiest, R. 68
Wilberg, J. 13, 16, 18, 20,
22, 61
Wilkens, H. 9
Wille, T. 92
Wilms, C. 24, 71
Winkelmann, B. 83
Winkler, M. 48
Wipper, S. 35
Wirth, M.P. 78
Witzigmann, H. 68
Witzke, O. 25, 74, 88, 93
Wlodarczyk, Z. 37
Woeste, G. 65, 67
Woitas, R. 84
Wolf, G. 64
Wolf, M. 3
Wollin, M. 55, 104
Wolters, H. 63, 71, 72, 84,
95, 101
Wonigeit, K. 57
Wu, K. 93
Wunsch, A. 40, 85, 86, 94
Wutzler, U. 76, 98

Y

Yavuzyazar, S. 69
Yildiz, S. 11, 97

Z

Zangos, S. 19
Zatschler, B. 92
Zeier, M. 57, 61
Zell, R. 2
Zernitzky, A. 8
Zhai, W. 90
Zibert, A. 104
Ziegler, E. 56
Zimmermann, T. 70
Zinn, S. 97
Zorn, M. 88
Zülke, C. 22

W. Weimar, M.A. Bos, J.J. Busschbach (Eds)

Organ Transplantation: Ethical, Legal and Psychosocial Aspects. Towards a Common European Policy

This book is based on the International Congress "Organ Transplantation: Ethical, Legal and Psychosocial Aspects. Towards a common European policy" (Rotterdam, The Netherlands, April 2007). The contributions deliver an overview of current worldwide achievements, analyses, controversies, and dilemmas. The topics:

- Commercialization and trafficking;
- Legal systems for organ donation and allocation;
- Altruism, counseling and psychological aspects of living donation;
- Minorities, religions, gender aspects;
- Expanded post mortem donor criteria, including Non Heart Beating donation;
- Role of patients, media and pharmaceutical industry;

are intensely discussed among ethicists, clinicians, psychologists, lawyers and policy makers in the field of organ transplantation.

The ELPAT platform is initiated with the aim to establish continuity in European communication on 'Ethical, Legal and Psychosocial Aspects of Organ Transplantation (ELPAT)', after several ad hoc conferences had been organised in the last two decades. ELPAT is thus an attempt to facilitate and structure the European research area in this field of science. It is now an official body within the European Society for Organ Transplantation.

2007, ISBN 978-3-89967-415-6

Price: 35,- Euro



PABST PUBLISHERS

Eichengrund 28, D-49525 Lengerich
Tel. ++ 49 (0) 5484-308, Fax ++ 49 (0) 5484-550
pabst@pabst-publishers.de
www.pabst-publishers.de
www.pabst-science-publishers.com

Pflichttext zu Umschlagseite 3 (Astellas):

Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert; Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert; Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert

Zusammensetzung: Eine Hartkapsel enthält 0,5 mg, 1 mg oder 5 mg Tacrolimus. Sonstige Bestandteile: **Kapselinhalt:** Hypromellose, Ethylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, **Kapselhülle:** Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxidoxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Gelatine:** Druckfarbe (Opacode S-1-15013); Schellack, Entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Dimethicon, Eisen(III)-oxid (E 172).

Anwendungsgebiete:

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Macrolide oder einen der sonstigen Bestandteile.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit: Anwendung in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation. Bei Anwendung von Advagraf in der Stillzeit muss abgestellt werden.

Nebenwirkungen:

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Nierenfunktionsstörung, Hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Hypertonie, Schlaflosigkeit. **Häufig:** Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie, Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, Periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörung, Störungen des Nervensystems, Verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen, Tinnitus, Dyspnoe, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut, Gastrointestinaler Entzündungszustand, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähungen und Aufgeblähenheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich, Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz, Oligurie, Tubulusnekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Störungen von Harnblase und Harnröhre, Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, starkes Schwitzen, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Appetitverminderung, Anorexie, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, andere Elektrolytstörungen, primäre Funktionsstörung des Transplantats, Blutungen, thromboembolische und ischämische Störungen, periphere Gefäßerkrankungen, hypotensive Gefäßerkrankungen, Asthenische Zustände, fieberhafte Störungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur, Anormale Leberenzymwerte und -funktion, Cholestase und Ikterus, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholangitis, Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, depressive Verstimmung, Affektstörungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten. **Gellegentlich:** Kammerarrhythmie und Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Myokardio-pathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitation, Anomalien im EKG, abnorme Herz- und Pulsfrequenz, Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprachstörungen, Amnesie, Katarakt, Hörschwäche, Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma, Ileus paralyticus, Peritonitis, akute und chronische Pankreatitis, erhöhte Blutamylasewerte, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung, Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Dermatitis, Photosensibilität, Gelenkerkrankungen, Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie, Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock, Multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentrationen im Blut, Gewichtsverlust, Dysmenorrhö und Uterusblutungen, Psychotische Störung. **Selten:** Perikarderguss, Anomalien im Echokardiogramm, Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie, Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, Erhöhter Tonus, Blindheit, Neurosensorische Taubheit, Akutes Atemnotsyndrom, Subileus, Pankreaspseudozyste, Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom), Hirsutismus, Durst, Sturz, Beklemmung in der Brust, beeinträchtigte Beweglichkeit, Ulkus, Thrombose der Leberarterie, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung. **Sehr selten:** Myasthenie, Eingeschränktes Hörvermögen, Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung, Stevens-Johnson-Syndrom, Zunahme des Fettgewebes, Leberinsuffizienz, Gallengangstenose. **Besondere Hinweise:** Eine immunsuppressive Therapie erhöht die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische, protozoale) und für Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen und Hauttumoren unter Tacrolimus berichtet. Unter Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

Hinweis: Die Behandlung mit Advagraf erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal.

Verkehrshinweis: Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können bei Anwendung von Advagraf im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten.

Warnhinweis: Enthält Lactose.

Weitere Angaben: siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig.

Stand der Information: April 2007.

Astellas Pharma GmbH, 81673 München.