

Transplantationsmedizin
*Organ der Deutschen
Transplantationsgesellschaft*
Supplement I-2010

Editor-in-Chief:
Prof. Dr. med. Arno-E. Lison, Bremen
E-Mail: lison@pabst-publishers.com

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



PABST PUBLISHERS
Eichengrund 28, D-49525 Lengerich
Tel. ++ 49 (0) 54 84/97234
Fax ++ 49 (0) 54 84/550
E-Mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet: www.pabst-publishers.com
Konto-Nr. 709772411
BLZ 26580070

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

Covered in
EMBASE/Excerpta Medica

21. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie

Wilsede, 28. bis 30. Juni 2010

Reihenfolge der Abstracts, geordnet
nach Universitätszugehörigkeit der
Präsentatoren zu den folgenden
Unikliniken:

Charité Universitätsmedizin Berlin,
Seite 4-9

Universitätsklinik Bonn, Seite 10

Universitätsklinikum Essen, Seite 10-15

Universitätsklinikum Frankfurt,
Seite 15-18

Universitätsmedizin Göttingen,
Seite 18-19

Uniklinik Halle/Saale, Seite 19-21

Medizinische Hochschule Hannover,
Seite 22 -23

Universitätsklinik Heidelberg,
Seite 24 -25

Universitätsklinik Jena, Seite 25 -26

Universitätsklinik Kiel, Seite 26 - 32

Universitätsklinikum Leipzig,
Seite 32 -33

Universitätsmedizin Mainz,
Seite 33 - 34

Klinikum Großhadern, München,
Seite 34 -38

Klinikum rechts der Isar, München,
Seite 37

Universitätsklinik Münster, Seite 38 - 41

Universitätsklinik Regensburg,
Seite 41 - 48

Universität Rostock, Seite 48 - 49

Universitätsklinikum Tübingen,
Seite 49 - 51

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir haben die große Ehre und das Vergnügen, Sie zum 21. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie vom 28.–30. Juni 2010 nach Wilsede in die Lüneburger Heide einzuladen. „Über die Heide im Sonnenstrahl, lief ich als Bub viel hundertmal ...“ (Hugo Salus). Vor 21 Jahren schritten Rainer Engemann (damals Christian-Albrechts-Universität zu Kiel) und Mario Medri (ehemals Biotest AG, Dreieich) über die Heide und riefen den Workshop ins Leben. Das erklärte Ziel war, eine zwanglose, für Reflexion offene und an den Nachwuchs gerichtete Plattform zu schaffen, die bis in das Jahr 2010 einzigartig geblieben ist.

Themenschwerpunkte bei diesem 21. Workshop sollen sein:

- Innovative immunsuppressive Strategien (Bottom-up, zellbasierte Immunsuppression/Zelltherapie etc.)
- Klinische Studien (translationelle Studien: Mode oder Muss?)
- Allokationsgerechtigkeit (MELD, excMELD, Kinder etc.)
- Qualitätssicherung, Komplikationsmanagement
- Lebererkrankungen/portale Hypertension bei Kindern
- NASH, Fibrose, Fettleber
- Hepatitis
- Hepatozelluläres Karzinom

ACHTUNG Neuerung:

In diesem Jahr werden erstmals mehrere Preise für wissenschaftliche Leistungen

vergeben: 3 Posterpreise (600 € / 500 € / 400 €) und 3 Vortragspreise (600 € / 500 € / 400 €). Zudem wird traditionell wie in jedem Jahr ein Dissertationspreis (1.600 €) für aktuelle und wissenschaftlich besondere Arbeiten auf dem Gebiet der Lebertransplantation und der Hepatologie verliehen. Wir bitten um Einsendung eingereicher/ abgeschlossener Promotionen ab 2009 zur Begutachtung. Hierzu bitten wir Sie, die Dissertationsarbeit in dreifacher Ausfertigung an die Organisatoren einzusenden. Zum 2. Mal soll es dieses Jahr auch die Möglichkeit geben, kurze (operative) Videosequenzen einzureichen, welche dann interaktiv betrachtet werden können, um so technische Standards weiter zu etablieren.

Die Tagung steht auch in diesem Jahr unter der Schirmherrschaft der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), der CAT der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL). Es werden voraussichtlich wieder von der AEKN 14 Fortbildungspunkte für die komplette Teilnahme am Workshop vergeben.

Im Sinne der langjährigen Tradition dieses Meetings freuen wir uns nicht nur auf anregende Diskussionen, sondern auch auf kleine Anekdoten und Begebenheiten rundherum, wenn wir gemeinsam den 21. Wilsede Workshop erleben und diesen mit ungebrochenem Elan in das 3. Jahrzehnt führen.

PROF. DR. HANS J. SCHLITT

Modernes Antiquariat



50-90% Preisvorteil für Bücher aus:

Belletristik, Mathematik, Medizin, Musik, Philosophie, Politik, Psychologie, Recht, Religion, Soziologie, Wirtschaft und Zeitgeschichte.

Bücher zum Teil Raritäten in bibliophiler Ausstattung.

→ *Mehr als 200 Bücher neu eingestellt!*

Versandkostenfrei bei Bestellwert über 20,- Euro, bei geringerem Bestellwert Versandkostenpauschale von 2,- Euro.

www.modernes-antiquariat.net

Abstracts

Leberfunktion bei Patienten mit terminaler Leberzirrhose – Vergleich von LiMax-Test, MELD und Child-Pugh Score

S. Biele¹, M. Malinowski¹, J. F. Lock¹, T. Berg², E. Schott², P. Neuhaus¹, M. Stockmann¹

¹Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin;

²Med. Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie u. Gastroenterologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Einleitung: Um die Mortalität von Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose auf der Warteliste zur Lebertransplantation möglichst geringzuhalten, ist ein effektives Allokationssystem nötig. Seit 2006 erfolgt die Allokation von Spenderlebern mit dem MELD-Score (1). Allerdings wird dieses Verfahren kontrovers diskutiert, da hierbei vor allem Patienten mit hohem MELD-Score und dementsprechend schlechter Leberfunktion bevorzugt transplantiert werden, was zu einem schlechten Outcome führt. Ziel dieser klinischen Studie ist es den prognostischen Wert der maximalen Leberfunktionskapazität (LiMax-Tests) für die Mortalität bei fortgeschrittener Leberzirrhose zu erfassen (2).

Methode: In einer prospektiven Studie sollen 300 Patienten mit verschiedenen Zirrhose-Stadien auf ihre Leberfunktion untersucht werden. Die Erfassung der Leberfunktionskapazität mittels LiMax sowie der Standardlaborparameter erfolgen bei Einschluss. Anschließend werden der klinische Verlauf mit den Endpunkten Lebertransplantation und Tod für maximal 3 Jahre registriert. Follow-up-Untersuchungen finden jeweils nach 6, 12, 24 und 36 Monaten statt. Die statistische Auswertung erfolgt mittels Korrelations- und ROC-Analyse.

Ergebnis: Seit September 2009 wurden 58 Patienten eingeschlossen (medianes Alter: 55 (range 40-70) Jahre, 60% männlich, 52% Child B und 9% Child C, 62% ethyltoxischer Genese). Der LiMax war mit 68 (48-139) µg/kg/h deutlich unterhalb des Normalwerts (bei Lebergesunden >315 µg/kg/h). Hierbei wurde eine hohe Korrelation zwischen LiMax und MELD-Score ($r=0,573$, $P=0,001$) sowie dem Child-Pugh-Score ($r=0,673$, $p=0,001$) gefunden. Ein MELD-Score ≥ 20 Punkte konnte mit

einer AUROC=0,853 ($P=0,001$) mittels LiMax-Test vorhergesagt werden. Dies ergab bei einem cut off von 50 µg/kg/h eine Sensitivität von 78% sowie eine Spezifität von 80%. Ein Child-Pugh-Score ≥ 10 konnte mit einer AUROC=0,878 ($P=0,001$) mittels LiMax-Test vorhergesagt werden. Dies ergab bei einem Cutoff von 68 µg/kg/h eine Sensitivität von 90% sowie eine Spezifität von 40%.

Schlussfolgerung: Der LiMax-Test zeigt eine gute Korrelation zu den etablierten Allokationsscores. Dies deutet darauf hin, dass die Einbeziehung des LiMax-Leberfunktionstests in das heutige Allokationsverfahren eine Verbesserung des etablierten Weges darstellen könnte. Dies wird im weiteren Verlauf der Studie zu verifizieren sein.

Literatur

1. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33 (2): 464
2. Stockmann M, Lock JF, Riecke B et al. (2009) Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of Surgery* 250 (1): 119

Fallbeschreibung: Orthotope Lebertransplantation eines Kleinkindes mit hepatozellulärem Karzinom und manifester Leberzirrhose bei progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase

S. Gül

Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin

Einleitung: Die Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase (PFIC), eine autosomal-rezessiv erbliche Lebererkrankung, stellt eine heterogene Krankheitsgruppe dar. Sie wird nach der vorliegenden Genmutation in drei Typen (PFIC-1, -2, -3) klassifiziert. Diesen drei Formen liegt ein Mangel jeweils einer speziellen für den Gallefluss verantwortlichen Exportpumpe in der kanalikulären Hepatozytenmembran zu Grunde. Charakteristisch ist, dass die PFIC-1 und -2 sich bereits in den ersten Lebensmonaten manifestieren und labor-

chemisch normale bis erniedrigte GGT-Werte bezeichnend sind, während der Krankheitsbeginn bei der PFIC-3 von der jungen Kindheit bis ins Erwachsenenalter hinein variieren kann und sie durch eine deutliche Erhöhung der GGT geprägt ist. Medikamentöse Therapieansätze mit Ursodesoxycholsäure sind bislang nur bei der PFIC-3 erfolgreich gewesen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass insbesondere für die Leberzirrhose bei PFIC-1 und -2 die Lebertransplantation (LT) die einzige kurative Therapieform darstellt. Eine Alternative hierzu ist in Fällen der Leberfunktionsstörung ohne Leberzirrhose die partielle externe biliäre Diversion (EBD). Die genaue Prävalenz bleibt unklar, jedoch liegt die geschätzte Inzidenz bei 1/15000 bis 1/100000.

Methode: Wir berichten in einem Fünf-Monats-Follow-up über den Fall eines Kleinkindes, das bei PFIC-2 im 21. Lebensmonat mit aszitischer Dekompensation bei manifester Leberzirrhose eine orthotope Lebertransplantation erhielt. Bei PFIC-2 liegt ein Defekt des ABCB11-Gens vor. Dieser kodiert die Gallensäuren-Exportpumpe BSEP.

Ergebnis: Die Histologie des Explantats zeigte ein multilokuläres bilobuläres hepatozelluläres Karzinom (pT3 pN0 (0/7) G2 R0 V1). Das Kind präsentiert sich in den bisherigen Nachsorgeuntersuchungen in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Die regelmäßigen AFP-Kontrollen zeigen bislang negative Befunde.

Schlussfolgerung: Ein Mangel des BSEP-Transporters korreliert für gewöhnlich mit einer entsprechenden Genmutation in ABCB11. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die progressive familiäre intrahepatische Cholestase, welche mit einem BSEP-Transportermangel assoziiert ist, einen Risikofaktor für die Ausbildung eines HCC darstellt. Die Ausbildung eines HCC bei Kindern ist etwas Seltenes, sollte jedoch im Zusammenhang spätestens ab dem Kleinkindalter engmaschigen Screeningkontrollen unterzogen werden (lt. Literatur und Fallbericht zwischen dem 13. – 52. Lebensmonat), um frühe maligne Transformationen des hepatobiliären Systems zu überwachen und ggfs. frühere Entscheidungen für eine Lebertransplantation zu treffen.

Literatur

1. Durand-Schneider AM, Delautier D et al. (2009) A missense mutation in ABCB4 gene involved in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 leads to a folding defect that can be rescued by low temperature. *Hepatology* 49 (4): 1218-27
2. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C et al. (2009) Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 4: 1

3. Englert C, Grabhorn E, Richter A et al. (2007) Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 84 (10): 1361-3
4. Gonzales E, Davit-Spraul A, Baussan C et al. (2009) Liver diseases related to MDR3 (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci* 14: 4242-56
5. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B et al. (2006) Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 44 (2): 478-86
6. Liu LY, Wang ZL, Wang XH et al. (2009) ABCB11 gene mutations in Chinese children with progressive intrahepatic cholestasis and low gamma glutamyltransferase. *Liver Int*
7. Liu LY, Wang XH, Wang ZL et al. (2010) Characterization of ATP8B1 gene mutations and a hot-linked mutation found in Chinese children with progressive intrahepatic cholestasis and low GGT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50 (2): 179-83
8. Sangorin Iranzo A, Iriando Sanz M, Alvarez Garcia L et al. (2009) Progressive familial intrahepatic cholestasis presenting as liver failure. *An Pediatr (Barc)* 71 (6): 510-3. Epub 2009 Oct 7
9. Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS et al. (2007) Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr* 150 (5): 556-9

Detektion von FOXO-1, P-FOXO-1, ChREBP in Zellkompartimenten menschlicher Hepatozyten

S. Hoppe¹, Ch. von Löffelholz²,
J. F. Lock¹, A. Pfeiffer², P. Neuhaus¹,
M. Stockmann¹

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin; ²Abt. für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin

Einleitung: Die Leber ist ein zentrales Stoffwechselorgan. Die hepatische Regulation des Glukose- und Fettstoffwechsels unterliegt u.a. der direkten Steuerung durch die Bestandteile der einzelnen Nahrungsmittel. Proteine wirken über den mTOR-Signalweg, Kohlenhydrate über das Carbohydrate Response Element Binding Protein (ChREBP) und Fette über die Transkriptionsfaktoren der PPAR- α und PPAR- γ -Familie. Die Untersuchung von menschlichem Leber- und Fettgewebe soll Erkenntnisse über die hepatischen molekularen Signalwege in Abhängigkeit vom Grad der Leberzellverfettung hervorbringen. Damit sollen Kenntnisse zur Vermeidung der Fettleber durch Verhaltens- und Ernährungsstrategien und zur Verbesserung des Leberstoffwechsels vor Leberoperationen gewonnen werden.

Methode: Bei Patienten mit aus medizinischer Indikation vorgenommener Leber- teilresektion werden intraoperativ subkuta- nes und viszerales Fettgewebe entnom- men. Aus dem zu resezierenden Leberteil- resektat werden ca. 2g tumorfreies und zum Entnahmezeitpunkt noch perfundier- tes Lebergewebe asserviert. Die Proben dienen der Detektion bestimmter Molekü- le mittels Immunoblot.

Ergebnis: Mit Hilfe von Immunoblots wurde ein quantitativer Nachweis von ChREBP-Molekülen, aktiven FOXO-1- und inaktiven phosphorylierten FOXO-1- Molekülen im Zytosol durchgeführt. Ein Großteil der ChREBP-Moleküle konnte im Zytosol, die aktiven FOXO-1-Moleküle konnten nukleär nachgewiesen werden. Im Zytosol detektierte Moleküle des Gesamt- FOXO-1 repräsentieren v.a. die phospho- rylierte inaktive Form.

Schlussfolgerung: Die molekulare Unter- suchung der intraoperativ gewonnenen Le- berproben erlaubt nach Auftrennung in nu- kleäre und zytosolische Fraktion eine Aus- sage über das Vorkommen und damit indi- rekt über die Aktivität der ausgewählten Transkriptionsfaktoren. Mit Hilfe dieser Methode wird zusätzlich ein Vergleich zwischen Patienten mit Non-NAFLD ver- sus NAFLD sowie zwischen Patienten mit und ohne Typ-2-Diabetes möglich.

Schmerzsyndroms, bei dem aufgrund eines akuten Leberversagens nach Flupirtin-Be- handlung eine notfallmäßige Lebertrans- plantation durchgeführt werden musste.

Methode: Nach drei Monaten täglicher Flupirtin-Einnahme stellte sich der Patient mit Ikterus und Anzeichen einer hepatis- chen Enzephalopathie in der Klinik vor. Im Labor zeigten sich stark erhöhte Leber- transaminasen (AST – 2089 U/l, ALT – 2902 U/l) und ein erhöhtes Serumbilirubin (29,25 mg/dl). Andere potentielle Ursa- chen eines akuten Leberversagens wurden ausgeschlossen und das Ergebnis der his- topathologischen Aufarbeitung der Leber bestätigte den Verdacht eines medikamen- tös induzierten Leberschadens. Aufgrund des Vollbildes eines irreversiblen akuten Leberversagens erfolgte die Listung für ei- ne dringliche Lebertransplantation bei Eu- rotransplant in Leiden, Niederlande.

Ergebnis: Der Patient erhielt in einem komplikationslosen Eingriff ein 21-jähri- ges, männliches Lebertransplantat. Erhöht- e Lebertransaminasen (AST – 1301 U/l, ALT – 761 U/l) in der postoperativen La- borkontrolle waren Ausdruck eines ausge- prägten Konservierungsschadens. Trotz ei- ner Rejektion I° am elften postoperativen Tag, welche erfolgreich mit einer Urbason- Stoß-Therapie behandelt werden konnte, zeigte der Patient einen unauffälligen post- operativen Verlauf und konnte nach drei Wochen in die ambulante Weiterbehand- lung entlassen werden.

Orthotope Lebertransplantation nach Flupirtin-induziertem Leberversagen

F. Klein¹, M. Glanemann¹, B. Rudolph²,
D. Seehofer¹, P. Neuhaus¹

¹Klinik für Allgemein-, Visceral- und Trans-
plantationschirurgie, Charité Universitätsme-
dizin Berlin - CVK - Berlin; ²Institut für Pa-
thologie, Charité Universitätsmedizin Berlin -
CCM - Berlin

Einleitung: Flupirtin ist ein zentral-wir- kendes, nicht opioides Analgetikum, wel- ches zur Behandlung akuter und chroni- scher Schmerzen zugelassen ist. Verschie- dene Ausprägungsgrade einer additiven hepatotoxischen Wirkung auf dem Boden einer vorbestehenden Lebererkrankung sind bekannt und eine Behandlung mit Flupirtin gilt als kontraindiziert bei Patien- ten mit vorbestehender Lebererkrankung und/oder Alkoholabusus. Wir berichten hier den Fall eines 48-jährigen, männli- chen, lebergesunden Patienten mit der Grunddiagnose eines pseudoradikulären

Transplantatfunktion – adaptierte Dosierung von Tacrolimus nach Lebertransplantation – Planung einer Multi-Center-Studie

J. F. Lock, M. Malinowski, J. Pratschke,
P. Neuhaus, M. Stockmann

Allgemein-, Visceral- und Transplantationschi-
rurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Einleitung: Die effektive Dosisfindung von Tacrolimus sowie die sichere Steue- rung der Blutspiegel nach Lebertransplan- tation sind in der initialen postoperativen Phase immer noch problematisch. Dies kann aufgrund der engen therapeutischen Breite zu schwerwiegenden Nebenwirkun- gen wie z.B. einem Nierenversagen oder schwerer Enzephalopathie führen. Da die Pharmakokinetik entscheidend von der Transplantatfunktion abhängt, könnte eine

effektivere Messung der Leberfunktion die richtige Dosisfindung deutlich erleichtern.

Methode: In einer Pilotstudie wurden zunächst 93 Patienten während der ersten Woche nach Lebertransplantation untersucht. Die Talspiegel von Tacrolimus wurden täglich im Vollblut mittels Standard ELISA-Assay bestimmt. Spiegel >20 ng/ml wurden als toxisch gewertet. Die initiale Transplantatfunktion wurde mit dem LiMAX-Test gemessen und in gut (>120 $\mu\text{g/kg/h}$), mittel ($60\text{--}120$ $\mu\text{g/kg/h}$) und schlecht (<60 $\mu\text{g/kg/h}$) eingeteilt.

Ergebnis: Bei 44% der Patienten wurden einzelne toxische Tacrolimus-Spiegel festgestellt, wiederholt allerdings nur bei 12%. Die Transplantatfunktion war eng mit den Tacrolimus Talspiegeln korreliert ($r = -0,513$; $P < 0,0001$). Patienten mit schlechter Transplantatfunktion hatten bei gleicher Startdosierung (1 mg/kg/d) höhere Talspiegel ($20,1 \pm 11,6$ ng/ml) im Vergleich zu mittlerer ($13,7 \pm 7,8$ ng/mL) und guter Organfunktion ($9,5 \pm 4,4$ ng/mL; $P < 0,0001$). Die ROC-Analyse ergab eine AUROC von $0,751$ (95%KI $0,63\text{--}0,88$; $P = 0,001$) zur Vorhersage toxischer Spiegel alleine mittels LiMAX-Test.

Schlussfolgerung: Die immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus kann durch eine direkte Messung der Transplantatfunktion mittels LiMAX-Test verbessert und die Inzidenz toxischer Spiegel verringert werden.

Literatur

1. Stockmann M, Lock JF, Riecke B et al. (2009) Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 250: 119
2. Lock JF, Schwabauer E, Martus P et al. (2010) Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl* 16: 172
3. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M et al. (2010) How to Define Initial Poor Graft Function after Liver Transplantation? - A New Functional Definition by the LiMAX Test. *Transpl Int* (in press)
4. Lock JF, Malinowski M, Schwabauer E et al. (2010) Initial liver graft function is a reliable predictor of tacrolimus trough levels during the first post-transplant week. *Clin Transplant* (in press)

Adiponektin und Proinsulin nach Lebendspende Lebertransplantation

M. Malinowski¹, T. Konrad², S. Nolting¹, D. Hünerbein¹, H. Döbling¹, A. Pfützner³, J. F. Lock¹, P. Neuhaus¹, M. Stockmann¹

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin; ²Stoffwechszentrum Rhein-Main; ³Institut für klinische Forschung und Entwicklung IKFE GmbH

Einleitung: Der Adiponektin (APO)-Serumspiegel bei einem lebergesunden Patienten korreliert umgekehrt proportional mit der Insulinresistenz und dem Risiko des Herztodes. Das Proinsulin (P-INS) ist ein Surrogat-Parameter der Funktion der Pankreas β -Zellen, es steigt bei Insulinresistenz an. Der Einfluss der Leberfunktion auf den APO- und P-INS-Metabolismus bleibt weitgehend unklar. In dieser Studie wurde der Einfluss von Leberzirrhose, -transplantation und -regeneration auf den APO- und P-INS-Stoffwechsel untersucht.

Methode: Achtzehn Leberlebendspender und -empfänger wurden in die Studie eingeschlossen. Standard-Labor- und Klinische Parameter, Insulinresistenz (i.V.-GTT), APO- und P-INS-Serumspiegel wurden bei der Evaluierung zur Transplantation sowie am 10., 180. und 365. postoperativen Tag bestimmt.

Ergebnis: Der APO-Serumspiegel war zum Zeitpunkt der Evaluierung in der Spender-Gruppe niedrig und in der Empfänger-Gruppe hoch. Der APO-Spiegel stieg in der Empfänger-Gruppe bis zum Tag 10 signifikant an und blieb bis zum 365. POD auf diesem Niveau. In der Empfänger-Gruppe sank der APO-Spiegel bis zum POD 10 und stieg danach bis zum 365. Tag wieder leicht an ($p < 0,002$ und $p < 0,009$). Die P-INS-Serumlevel waren in der Rezipienten-Gruppe vor Transplantation erhöht und besserten sich schon beginnend am 10. bis zum 180. POD ($p < 0,005$). In der Spender-Gruppe blieben die P-INS-Spiegel trotz der postoperativen akuten Insulinresistenz unverändert.

Schlussfolgerung: Der Grad der Leberzirrhose und die Leberdysfunktionsparametern korrelieren signifikant mit dem APO-Spiegel. Im Gegenteil zum Lebergesunden verursacht Hyperinsulinämie und Insulinresistenz bei Patienten mit einer Leberzirrhose keine APO-Spiegelabsenkung. Bei den Patienten mit einer Leberzirrhose kann der P-INS-Spiegel nicht zur Bestimmung einer Insulinresistenz verwendet werden.

Virtuelle Lebervolumen und Funktionsplanung mittels 3D-CT-Planung und LiMAX-Leberfunktionstest.

Vorauswertung einer Pilotstudie

R. I. Röhl, J. F. Lock, M. Malinowski,
S. C. Schmidt, P. Neuhaus, M. Stockmann

Klinik f. Allgemein-, Viszeral- u. Transplantationschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Einleitung: Obwohl nur 20% der Patienten mit einem malignen Tumor der Leber auf dem kurativen Weg der Leberteilresektion behandelt werden, sind dies im Jahr allein in Deutschland 15.000 Patienten (1,2). Obgleich diese Behandlungsform als relativ sicher gilt, erleiden zwischen 0,7 und 9% aller resezierten Patienten ein postoperatives Leberversagen (3). Wie Stockmann et al. zeigen konnten, besteht ein starker Zusammenhang zwischen der mit Hilfe des LiMAX-Tests direkt postoperativ ermittelten Leberfunktion und der Wahrscheinlichkeit eines Leberversagens des Patienten (4). Wichtig wäre es daher, schon präoperativ die postoperative Leberfunktion voraussagen zu können, um eventuell gefährdete Patienten vor einer Operation erkennen zu können. In dieser Studie sollte dies mit einer Kombination aus virtueller 3D-CT-Planung der Operation und LiMAX-Leberfunktionstest verwirklicht werden.

Methode: Patienten mit einem malignen Lebertumor, die sich an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Berlin, zu einer Leberteilresektion vorstellten, wurden in die Studie eingeschlossen. Anhand des präoperativen CTs erfolgte die virtuelle Resektionsplanung durch Frauenhofer Mevis (Bremen), die dem Operateur vorgelegt und durch ihn validiert wurde. Des Weiteren erfolgte ein präoperativer LiMAX-Test zur Bestimmung der Leberfunktion. Anhand des geplanten Restlebvolumens und des LiMAX-Wertes wurde die postoperativ zu erwartende Leberfunktion berechnet. Um die präoperative Planung zu überprüfen, erfolgte direkt postoperativ ein erneutes CT der Leber sowie LiMAX-Tests sechs Stunden nach OP und am ersten postoperativen Tag.

Ergebnis: Bislang konnten 17 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Das präoperativ geplante Leberresidualvolumen korrelierte mit einem Koeffizienten von $r=0,952$ ($p<0,001$) mit dem im postoperativen CT gemessenen Volumen. Der

anhand der CT-Planung berechnete virtuelle postoperative LiMAX unterschied sich vom realen direkt postoperativ gemessenen Wert im Median um $-32\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Korrelation $r=0,825$ ($p<0,001$), und vom Wert des 1. postoperativen Tages im Median um $-63\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Korrelation $r=0,752$ ($p=0,001$).

Schlussfolgerung: Mit Hilfe einer Kombination aus 3D-CT-Planung und LiMAX-Leberfunktionstest ist es möglich die postoperative Leberfunktion im Voraus genau zu planen. Somit können potentiell gefährdete Patienten frühzeitig erkannt und Konsequenzen gezogen werden.

Literatur

1. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer.
2. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Sihues S, Seehofer D, Neuhaus P (2010) The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB* 12 (2): 139-46
3. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, Saner FH (2008) Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 28 (6): 767-80. Review
4. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P (2009) Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 250 (1): 119-25

Leberadenom oder Hepatocelluläres Karzinom (HCC): ein klinischer Fallbericht

A. Schulz, M. Malinowski, J. F. Lock,
P. Neuhaus, M. Stockmann

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Einleitung: Benigne Lebertumoren kommen bei 20 % der Bevölkerung vor, sie werden zumeist zufällig bei asymptomatischen Patienten diagnostiziert. Das Leberadenom ist hierbei eine eher seltene Entität, ist jedoch insofern sehr interessant, da sich in bis zu 5 % der Fälle hieraus ein hepatocelluläres Karzinom (HCC) entwickeln kann.

Methode: Wir berichten über eine 45-jährige Patientin, die sich 2005 in unserer Klinik mit einem 16x10cm großen Adenom der rechten Leber vorstellte. Dieses war ca. drei Jahre zuvor als Zufallsbefund entdeckt und seither regelmäßig mittels Ultraschall kontrolliert worden. 2004 war bei

Größenprogredienz ein CT-Abdomen mit dem Befund eines Adenoms durchgeführt worden. Bei klinisch zunehmend derberem Palpationsbefund wurde die Patientin im Januar 2005 in unsere Klinik überwiesen. Hier präsentierte sie sich mit einer deutlich tastbaren Raumforderung der rechten Leber bei unauffälliger Paraklinik. Auch Tumormarker wie AFP zeigten keine Auffälligkeiten. In einem in unserem Haus durchgeführten CT-Abdomen wurde der dringende Verdacht auf ein HCC (Segment V-VIII), ein Hämangiom (Segment IV) sowie ein Adenom (Segment II) geäußert. Die Patientin wurde zügig einer Hemihepatektomie rechts zugeführt, welche komplikationslos verlief.

Ergebnis: Im Präparat zeigte sich ein mäßig differenziertes HCC (pT2, G2, R0). Nach Entlassung wurde eine regelmäßige MRT-Kontrolle der Restleber bezüglich des Befundes in Segment II vereinbart. Diese wurden zunächst als adenomtypisch befundet. Im Februar 2006 änderte sich das MRT-morphologische Bild jedoch, sodass der Verdacht auf ein erneutes Auftreten eines HCC gestellt wurde. In einer daraufhin durchgeführten percutan CT-gestützten Biopsie stellte sich jedoch ein Adenom dar. Trotz wiederholter Biopsien, alle Adenom, sprachen unsere Radiologen den dringenden HCC-Verdacht aus. Die Patientin wurde nach den Milan-Kriterien zur Lebertransplantation gelistet. Diese wurde am 30.06.2006 komplikationslos durchgeführt, die Explantatleber wurde histologisch aufgearbeitet und zeigte im Segment II ein 2 cm durchmessendes hoch differenziertes HCC (rpT2(m), G1, R0). Bei der letzten Kontrolle der Patientin Ende 2009 befand sich diese im hervorragenden Allgemeinzustand ohne Tumornachweis.

Schlussfolgerung: Dieser Fall zeigt klar die Wichtigkeit der regelmäßigen Kontrolle von Leberadenomen. Auch wird deutlich gezeigt, dass eine weite OP-Indikation zur Resektion solcher Befunde gestellt werden sollte, da auch die histologische Begutachtung keine endgültige Sicherheit bietet.

Der quantitative Fibrosegrad der Leber kann durch den LiMAX-Test vorhergesagt werden

M. Stockmann¹, J. Lock¹, M. Malinowski¹,
A. Scharfenberg¹, L. Morawietz²,
P. Neuhaus¹

¹Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin;

²Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Einleitung: Die histologische Diagnose einer Zirrhose umfasst einen weiten Bereich an Veränderungen mit sehr unterschiedlich ausgeprägter Verminderung der Hepatozyten und damit der Leberfunktionskapazität. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Leberfunktionskapazität streng von dem Anteil an noch vorhandenen Hepatozyten abhängt. In dieser Studie wurde daher die Histologie in einem großen Kollektiv direkt mit der Leberfunktionskapazität verglichen.

Methode: Eine neue Klassifikation zur semiquantitativen Erfassung der Leberfibrose basierend auf dem Ishak-score wurde entwickelt (quantitative fibrosis score, QFS, Grad 0-9). Die Leberzirrhose (Ishak grade VI) wurde in 4 Subklassen unterteilt: milde Zirrhose mit dünnen Brücken (QFS 6), fortgeschrittene Zirrhose mit dicken Brücken (QFS 7), schwere Zirrhose mit massiven Brücken (QFS 8) und Zirrhose im Endstadium mit nur noch kleinen Parenchym-Knoten (QFS 9). Alle Patienten erhielten einen LiMAX-Test zur Erfassung der Leberfunktionskapazität entweder vor Leberteilektomie oder Lebertransplantation. Der LiMAX-Test (Werte in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Normalwert >315) basiert auf der Verstoffwechslung von ¹³C-Methacetin und wurde wie beschrieben durchgeführt (Stockmann et al., Ann Surg 2009). Die Leberproben wurden während der Operation aserviert und von 3 unabhängigen Pathologen verblindet untersucht. Die statistische Analyse erfolgte mit Searmen's-Korrelation und t-test.

Ergebnis: 180 Patienten, die eine Leberteilektomie oder Lebertransplantation aus unterschiedlichen Gründen erhielten, wurden analysiert. Patienten ohne Zirrhose hatten einen LiMAX-Wert von $368 \pm 145 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Patienten mit Zirrhose (32% von allen) hatten auf $150 \pm 131 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($P < 0.0001$) verminderte Werte. Die neue Subklassifikation der Zirrhose ergab folgende LiMAX-Werte (Median mit interquartile range, IQR): QFS 6, 171(112-255) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; QFS 7, 129(95-212) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; QFS 8, 89(46-154) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; QFS 9, 80(29-

123) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Die Korrelation zwischen LiMAX und der neuen QFS-Klassifikation war $r=-0.626$ ($P<0.0001$).

Schlussfolgerung: Der LiMAX-Test kann eine Leberzirrhose akkurat erkennen und Subklassen differenzieren. Grundsätzlich könnte eine funktionelle Klassifikation der Zirrhose in der klinischen Anwendung sinnvoller sein als das histologische Grading. Hierzu sind weitere prospektive Studien notwendig.

Literatur

1. Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S et al. (2009) Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 250: 119-125

Eine offene, prospektive, einarmige Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen humanen Hepatitis-B-Immunglobulins (Zutectra®) zur subkutanen Verabreichung bei lebertransplantierten Patienten

A. Yahyazadeh¹, S. Beckebaum^{1,2},
V. R. Cicinnati^{1,2}, Ch. Klein², A. Paul¹,
A. Pascher¹, R. Neuhaus¹

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Universitätsmedizin Berlin; ²Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen

Einleitung: Den Standard der Hepatitis-B-Reinfektionsprophylaxe nach orthotoper Lebertransplantation stellt eine Kombinationstherapie aus einem Nukleosidanalogon und regelmäßigen passiven Immunisierungen durch intravenöse Verabreichung von Hepatitis-B-Immunglobulinen dar. Die vorgestellte Studie diente zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer neuartigen humanen Hepatitis-B-Immunglobulinpräparation zur subkutanen Verabreichung im Rahmen der Hepatitis-B-Reinfektionsprophylaxe. Des Weiteren wurde die Rate an Selbst-Verabreichung zur Beurteilung der Anwendungsfreundlichkeit untersucht.

Methode: In dieser offenen, einarmigen, prospektiven Phase-III-Studie (EudraCT Nummer: 2005-003737-40) wurden 23 Patienten (18 männlich, 5 weiblich; medianes Lebensalter: 51 Jahre) eingeschlossen, die aufgrund einer HBV-assoziierten Lebererkrankung lebertransplantiert wurden. Im

Durchschnitt wurde 5,1 Jahre nach Lebertransplantation ein Wechsel von regelmäßiger intravenöser Gabe zu einer wöchentlichen subkutanen Gabe durchgeführt. Die verabreichte Dosis betrug 500 IE bzw. 1000 IE/wöchentlich je nach Patientengewicht und Antikörperbedarf zur sicheren Gewährleistung eines Anti-HBs-Titers von 100 U/l. Nach entsprechender Schulung bestand die Möglichkeit einer Selbst-Verabreichung durch die Patienten. Über einen Beobachtungszeitraum von 18 (fakultativ 24 Wochen) wurden klinische und laborchemische Untersuchungen (u.a. Anti-HBs-Titer, Hbs Ag, Leberwerte) durchgeführt sowie unerwünschte Nebenwirkungen und die Durchführbarkeit der Selbst-Verabreichung untersucht.

Ergebnis: Bei allen Patienten (23/23) konnte ein "Sicherheits-Titer" von > 100 U/l Anti-Hbs-Antikörper aufrechterhalten werden. Es wurde kein Therapieversagen und keine Hepatitis-B-Reinfektion festgestellt. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden 135 unerwünschte Ereignisse beobachtet, von denen 2 als unerwünschte Nebenwirkungen erachtet wurden (Schmerzen an der Injektionsstelle, Hämatom). Eine hohe Rate an Selbstverabreichungen (287 versus 122 durch Klinikmitarbeiter) wurde dokumentiert. 96% der Patienten (22/23) führten zu Studienende Selbst-Verabreichungen durch.

Schlussfolgerung: Die in dieser Studie erhobenen Daten deuten auf eine exzellente Wirksamkeit sowie Sicherheit des neuartigen Hepatitis-B-Immunglobulin-Präparats Zutectra zur subkutanen Anwendung im Rahmen der Hepatitis-B-Reinfektionsprophylaxe bei Patienten mit stabiler Lebertransplantatfunktion hin. Durch die einfache Selbstverabreichung entsteht eine zunehmende Selbstständigkeit und Eigenverantwortung sowie Unabhängigkeit von Arztterminen und es wird hierdurch eine höhere Lebensqualität ermöglicht.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) nach Lebertransplantation: Case report und Literaturübersicht

S. Manekeller¹, P. Lutz², N. Speidel¹,
A. Hirner¹, J. C. Kalff¹

¹Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinik Bonn; ²Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinik Bonn

Einleitung: Thrombopenie nach Lebertransplantation (oLTX) ist nicht ungewöhnlich. Der Mechanismus ist komplex und kann verschiedene Ursachen haben. Die Thrombozytenzahl normalisiert sich jedoch in den meisten Fällen innerhalb der ersten 4 Wochen nach oLTX. Schwere, therapieresistente ITP-Verläufe sind selten, für den Patienten jedoch lebensgefährlich. Die ITP ist eine Erkrankung, bei der unspezifische IgG-Antikörper, welche sich gegen die Adhäsionsmoleküle der Thrombozytenmembran richten, nachgewiesen werden können. Hier kommt es zu einer vorzeitigen Entfernung der opsonierten Thrombozyten aus der Zirkulation.

Methode: Wir berichten über einen 64-jährigen Patienten mit einer kryptogenen Leberzirrhose. Als Nebendiagnosen bestanden ein Alpha-1-Antitrypsinmangel Typ PiSS, eine Eisenstoffwechselstörung (Compound-Heterozygotie mit hohen Ferritin-Werten, ohne klinisches Vollbild der Hämochromatose), der Patient wurde 07/2009 zur Lebertransplantation gelistet (MELD 23). Die Transplantation erfolgte am 11.01.2010 (MELD 30) nach Angebot eines entsprechenden Organs von einem 59-jährigen Spender. Es handelte sich um ein marginales Organ. Der intraoperative Verlauf war komplikationslos (Kalte Ischämie 12 Stunden, warme Ischämie 31 Minuten). Der frühe postoperative Verlauf war unauffällig. Am 36. postoperativen Tag kam es zu einem Thrombozytenabfall. Klinisch waren Blutungen aus dem Darm und Epistaxis evident. Nach Ausschluss anderer Ursachen (Sepsis, Virusinfektion, Medikamentennebenwirkung) wurde mit einer entsprechenden Therapie begonnen

Literatur

1. Taylor RM, Bockenstedt P, Grace LS end al. (2006) Immune thrombocytopenic purpura following liver transplantation: A case series and review of the literature. *Liver Transpl* 12: 781-791

Transient elastography and development of a non-invasive multiparameter score for assessment of allograft fibrosis in liver transplant patients

S. Beckebaum¹, S. Iacob², Ch. Klein¹,
A. Dechene², H. Baba³, G. Sotiropoulos¹,
A. Paul¹, G. Gerken², V. Cicinnati²

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen; ²Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen; ³Institute of Pathology and Neuropathology, University Hospital Essen

Background: To date, there is no non-invasive score available for transplant recipients which can be used irrespective of the indication for liver transplantation (LT). There is also little information about the diagnostic accuracy of transient elastography (TE) in non-HCV LT patients.

Methods and Results: In this prospective study, the optimal TE cut-off values for HCV patients and non-HCV LT patients were 4.7 and 5.0 kPa for F \geq 1, 7.1 and 7.3 kPa for F \geq 2, 10.9 kPa and 9.9 kPa for F \geq 3, and 17.3 and 12.6 kPa for F=4, respectively. The corresponding area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves for F \geq 1, F \geq 2, F \geq 3, and F=4 were 0.95 and 0.86, 0.89 and 0.85, 0.97 and 0.88, and 0.99 and 0.97 for HCV and non-HCV patients, respectively. Based on the logistic regression equation, a predictive model (FibroTransplant score) was created that allows the calculation of a risk score for advanced fibrosis (F \geq 3) after LT. This model comprises HCV infection as a categorical parameter, time since LT, total protein, INR, glucose, alkaline phosphatase and alpha2-macroglobulin as numeric values. The optimal cut-off value for diagnosis of F \geq 3 for the entire training group was 0.5 with a specificity, sensitivity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of 90.2%, 61.8%, 77.2% and 81.4%, respectively. The accuracy of this model was tested in a validation group (n=74). The model provided a high AUROC curve (0.92 [CI95% 0.83-0.97]) for the whole validation group indicating a good prediction of advanced graft fibrosis.

Conclusions: Our results indicate that TE and the FibroTransplant score are accurate non-invasive approaches for diagnosing advanced fibrosis in patients transplanted for HCV and non-HCV-related liver diseases.

Single nucleotide polymorphisms of chemokine receptors and ATP-binding cassette transporter and risk of biliary strictures after liver transplantation

S. Beckebaum¹, S. Iacob², A. Dechene²,
Ch. Klein¹, A. Paul¹, G. Gerken²,
V. Cicinnati²

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen;

²Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen

Background: Ischemic type biliary lesions (ITBL) and anastomotic strictures (AS) are major complications following liver transplantation (LT), leading to reduced graft and patient survival. Genetic polymorphisms in chemokine receptors which mediate leukocyte trafficking have been reported to be associated with ITBL. For late AS, others than surgical factors should be incriminated. Genetic polymorphisms of ATP-binding cassette (ABC) transporters which determine serum cholesterol level and cholesterol efflux into bile contribute to production of lithogenic bile.

Aim: To investigate the role of chemokine receptors and ABC transporters for development of biliary lesions after LT.

Material and Methods: We genotyped 3 chemokine receptors (CCR2, CCR5 and CX3CR1) and ABC transporter G8 (ABCG8) in 165 LT recipients (42 with ITBL, 36 with AS, 87 controls) by PCR or PCR-restriction fragment length polymorphism assay. Serum concentration of chemokines CCL3 and CCL5 as ligands of CCR5 and CX3CL1 as ligand of CX3CR1 were measured by enzyme linked immunosorbent assays.

Results: A 32-base pair deletion in the CCR5 gene (CCR5Δ32) was present in 33.3% of patients with ITBL compared to 14.9% in controls (p=0.01). The following genotypes of CX3CR1 were found: G745A (wild type 44.2%, heterozygous 43.6%, homozygous mutant 12.1%) and C839T (72.1%, 24.8%, 3%). The risk of AS in the carriers of the 745A allele was significantly increased compared to controls (p=0.02). CCL3, CCL5, CX3CL1 serum concentrations did not differ between ITBL and control patients, as well as between AS and control group. Analysis of ABCG8 exons 8 and 13 for single nucleotide polymorphisms (SNPs) revealed the following results: C1199A (wild type 69.1%, heterozygous 29.7%, homozygous

mutant 1.2%) and C1895T (46.1%, 44.2%, and 9.7%). 16.7% of patients with ITBL had the T1895T genotype compared to 5.7% (p=0.04) in controls. Patients homozygous for either SNPs of ABCG8 had a significantly higher risk to develop both ITBL and AS.

Conclusions: CCR5Δ32 hetero/homozygosity and ABCG8 T1895T mutations have shown to be risk factors for occurrence of ITBL. CX3CR1 745A allele carriers had increased risk of AS. These findings may have translational relevance for predicting the risk of occurrence of biliary lesions after LT.

Expression of fibrogenic factors in hepatic stellate cells is modulated by Vitamin D and Vitamin D status is decreased in NAFLD patients

A. Canbay¹, A. Beilfuss¹, S. Sydor¹,
J.-P. Sowa¹, S. Seydel¹, W.-K. Syn²,
H. Akkiz³, M. Odenthal⁴, G. Gerken¹,
R. K. Gieseler^{1,5}

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen, Essen, Germany; ²Liver and Hepatobiliary Unit, Queen Elizabeth Hospital, United Kingdom; ³Department of Gastroenterology, University of Çukurova, Adana, Turkey; ⁴Institute of Pathology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany; ⁵Division of Research and Development, Rodos BioTarget, Medical Park Hannover, Hannover, Germany

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common hepatopathy and is closely associated with metabolic abnormalities. Patients with advanced liver disease exhibit vitamin-D (VD) deficiency. Our aim was to assess if VD influences primary hepatic stellate cells (HSC) phenotype and function, and possibly modulates NASH-associated fibrogenesis.

Methods: Primary human HSCs and LX2 immortalized human HSCs were treated with VD₂ (10⁻⁶M) for 24h. Expression of α-SMA, COL1A, TGF-β, VDR, MCP-1, and IL-6 were determined by qRT-PCR and Western Blot (α-SMA, VDR). Metabolism of VD₂ into 25VD₂ was assayed in culture supernatants (25VD EIA-Kit) and 25VD in serum. Additionally, liver biopsies from 60 morbidly obese patients (BMI: 51.2±1.87; age: 45±1.98; 18 males/42 females) undergoing bariatric surgery

were evaluated for fibrosis and intrahepatic expression of VDR. Patients were categorized as having NAFL (M30<275 U/ml) or NASH (>275 U/ml) by the M30 assay and compared with 10 healthy individuals.

Results: LX2 cells metabolized VD in a time- and concentration-dependent fashion. VD₂ treatment significantly reduced expression of pro-fibrogenic factors (COL1 α , α -SMA, TGF- β), proinflammatory cytokines (MCP-1, IL-6), and VDR after 24h in LX-2 and primary HSC. In NAFLD, especially in NASH patients, serum 25VD was significantly lower than in healthy individuals. Interestingly, NAFLD patients also exhibited higher VDR mRNA and protein expression compared to the control group, which was inversely correlated with liver fibrosis stage, as assessed by sirius red morphometry and serum hyaluronic acid levels.

Conclusion: VD depletion and elevated VDR expression correlate with NASH progression. Since VD represses VDR and profibrotic/proinflammatory cytokine expression in HSC, it may be a potentially useful treatment for individuals with advanced NASH.

Decreased expression of miR-199a-5p contributes to increased cell invasion by functional deregulation of DDR1 activity in hepatocellular carcinoma

V. Cicinnati¹, Q. Shen¹, S. Iacob¹, F. Weber², Ch. Klein², A. Paul², G. Gerken¹, S. Beckebaum²

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen; ²Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital Essen

Background: Micro-ribonucleic acid (miRNA)-199a-5p has been reported to be decreased in hepatocellular carcinoma (HCC) compared to normal tissue. Discoidin domain receptor-1 (DDR1) tyrosine kinase, involved in cell invasion-related signaling pathway, was predicted to be a potential target of miR-199a-5p by the use of miRNA target prediction algorithms.

Aim: To investigate the role of miR-199a-5p and DDR1 in HCC proliferation and invasion.

Methods: Mature miR-199a-5p and DDR1 expression were evaluated in tumor and adjacent non-tumor liver tissues from

23 patients with HCC undergoing liver resection and five hepatoma cell lines by the use of TaqMan[®] qRT-PCR analysis. The effect of aberrant miR-199a-5p expression on cell invasion was assessed in vitro using the HepG2 cell line. Luciferase reporter assay was employed to validate DDR1 as a putative miR-199a-5p target gene.

Results: A significant down-regulation of miR-199a-5p was observed in 65% of HCC tissues and in four of five cell lines compared to adjacent non-tumor tissues and normal hepatocytes, respectively. In contrast, DDR1 expression was significantly increased in 52% of HCC samples and in two of five cell lines. Increased DDR1 expression in HCC was associated with advanced tumor stage. Enhanced miR-199a-5p expression inhibited invasion of HepG2 cells in vitro by directly reducing DDR1 mRNA levels.

Conclusions: Decreased expression of miR-199a-5p contributes to increased cell invasion by functional deregulation of DDR1 activity in HCC. These findings may have significant translational relevance for development of new targeted therapies as well as prognostic prediction for patients with HCC.

Effect of MDR1 and ABCG8 polymorphisms on hepatitis C recurrence following liver transplantation

V. Cicinnati¹, S. Iacob¹, A. Dechene¹, Ch. Klein², A. Paul², G. Gerken¹, S. Beckebaum¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen; ²Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital Essen

Background: Hepatitis C Virus (HCV) reinfection after liver transplantation (LT) has a critical influence on graft and patient survival. Hepatic insulin resistance increases expression of the ATP-binding cassette (ABC) transporter G8 implicated in the regulation of cholesterol metabolism as well as the severity of HCV infection. Expression of multidrug resistance (MDR)1 gene expression has been shown to be increased in activated hepatic stellate cells in chronic liver diseases.

Aim: To assess predictive factors of severe HCV recurrence after LT.

Methods: We genotyped ABCG8 (C1199A and C1895T) and MDR1 (C3435T) in 165 LT recipients (46 with recurrent hepatitis C after LT, 119 controls transplanted for other liver diseases) by PCR-restriction fragment length polymorphism assay. Uni- and multivariate logistic regression analyses were used to identify predictors of severe HCV recurrence following LT.

Results: Analyses of single nucleotide polymorphisms (SNPs) revealed the following results: ABCG8 exon 8 C1199A (CC 69.1%, CA 29.7%, AA 1.2%), ABCG8 exon 13 C1895T (CC 46.1%, CT 44.2%, TT 9.7%), and MDR1 exon 26 C3435T (CC 22.4%, CT 40%, TT 37.6%). In the univariate analysis ABCG8 C1199C ($p=0.006$), MDR1 T3435T ($p=0.03$), presence of type 2 diabetes mellitus ($p=0.01$), acute rejection episodes ($p=0.002$), cytomegalovirus infection ($p=0.005$), lower cholinesterase ($p=0.0003$), higher direct bilirubin ($p=0.03$) and aspartate aminotransferase ($p=0.01$) were identified as predictors of severe HCV recurrence. Independent predictors of severe HCV recurrence included ABCG8 C1199C ($p=0.01$), MDR1 T3435T ($p=0.03$), presence of type 2 diabetes mellitus ($p=0.03$).

Conclusions: HCV LT recipients with ABCG8 and MDR1 polymorphisms have a significantly higher prevalence of advanced fibrosis. Active screening of these mutations may help to predict and to manage severe HCV recurrence in LT recipients.

Hepatic stellate cells activation is associated with increased liver stiffness in acute liver failure

A. Dechêne¹, J.-P. Sowa¹,
R. K. Gieseler^{1,2}, C. Jochum¹,
L. Bechmann^{1,3}, A. El Fouly¹,
M. Schlattjan¹, F. Saner⁴, H. Baba⁵,
A. Paul⁴, V. Dries⁶, G. Gerken¹,
S. L. Friedman³, A. Canbay¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen, Essen, Germany; ²Division of Research and Development, Rodos BioTarget, Medical Park Hannover, Hannover, Germany; ³Department of Liver Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA; ⁴Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁵Institute for Pathology and Neuropathology, University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁶Institute of Pathology, Mannheim, Germany

Introduction: Acute liver failure (ALF) is associated with massive short term cell death, while chronic liver injury is accompanied by continuous cell death. Hepatic stellate cells (HSCs) contribute to tissue repair and liver fibrosis in chronic liver injury, although their role in ALF remains unclarified.

Methods: Twenty-nine patients (median age=43yrs.; 17 females/12 males) with ALF according to the ALFSG criteria were included. Upon diagnosis of ALF, as well as after 7 days, we determined hepatic elasticity (LS) by FibroScan[®], standard laboratory parameters, serum levels of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -9), tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, -2), hyaluronic acid, markers of overall cell death (M65), and apoptosis (M30). Stellate-cell activation was analyzed immunohistochemically in biopsies of 12 patients by α -SMA staining.

Results: Cell death (M30: 2243 \pm 559.6U/l; M65: 3732 \pm 839.9U/l) as well as fibrosis markers (TIMP-1: 629.9 \pm 69.4U/ml; MMP-2: 264 \pm 32.5U/ml; hyaluronic acid: 438.5 \pm 69.3 μ g/ml) were significantly increased in patients compared to healthy controls. This was paralleled by collagen deposition, elevated α -SMA expression and higher LS (25.6 \pm 3.0kPa). Dividing the patients into two groups according to increasing (+10.2 \pm 3.23kPa; group1; n=11) or decreasing LS (-13.4 \pm 3.4kPa; group2; n=16) exhibited significantly increased M65 and TIMP-1 (6657.2U/ml vs. 2736.7U/ml, $p=0.029$; 737.3U/ml vs. 304.1U/ml, $p=0.0011$), accompanied by higher HSC activity (median score 6.5 vs. 2; $p=0.028$) in group 1.

Conclusion: Our results demonstrate evidence of HSC activation in ALF. Positive correlation between LS, the degree of liver-cell damage and the intensity of HSC activation suggest that mild fibrosis might be necessary for timely recovery of ALF patients. Moreover, Fibroscan® may serve as an additional easily accessible parameter to assist in predicting the outcome of ALF.

Association of dysregulated bile acid transport with apoptosis and liver fibrosis in NAFLD patients

P. Kocabayoglu^{1,2}, L. P. Bechmann²,
J. Schmitt³, A. Kahraman², J.-P. Sowa²,
I. Wedemeyer⁴, J. Treckmann¹,
A. Kilicarslan⁵, M. Odenthal⁴, Ch. Rust⁶,
G. Gerken², A. Geier³, A. Canbay²

¹Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital Essen, Essen, Germany; ²Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Essen, Essen, Germany; ³Clinic for Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; ⁴Institute of Pathology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany; ⁵Department of Internal Medicine, Hacettepe University Hospital Ankara, Ankara, Turkey; ⁶Clinic for Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Munich Grosshadern, Munich, Germany

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in industrialized countries and may proceed to steatohepatitis with and without fibrosis. However, the underlying pathophysiological mechanisms involved in fibrogenesis in NAFLD are scarcely understood. Recent data suggest elevation of bile acids in NAFLD. We aimed to characterize bile acid transporter expression as well as corresponding apoptosis and fibrosis in a cohort of NAFLD patients.

Methods: 49 morbidly obese patients who underwent bariatric surgery were included. Liver biopsies and serum samples were obtained during the procedure. Liver tissue was scored for NASH and investigated for intrahepatic expression of bile acid transporters as well as markers for apoptosis and fibrosis. The control group consisted of 10 healthy individuals.

Results: Expression-levels of the bile acid transporters NTCP (*SLC10A1*) and BSEP (*ABCB11*) were significantly upregulated

in NAFLD patients. Further, the bile acid synthesizing enzyme CYP7A1 was dramatically overexpressed. In addition, expression of apoptosis related genes (NOXA, CD95/FAS, FASL) and serum M30 were increased. Further analysis revealed positive correlations between NTCP and NOXA. According to their M30 level, patients were grouped as NAFL (M30 < 275 U/ml) or NASH (>275 U/ml). Sirius Red stain demonstrated larger fibrotic tissue areas in NASH-patients compared to the NAFL-group. We also found a positive correlation between NTCP and TGF- β expression levels.

Conclusion: An increase of selected bile acid transporters strongly correlates with disease severity, markers of cell-death and especially fibrosis. Thus, understanding the role of bile acids and their cellular transporters in the pathogenesis of NAFLD might offer future therapeutic options for the most prevalent liver disease.

Oxidation of HMGB1 in effluent of cold preserved liver grafts caused attenuation of the pro-inflammatory activity

A. Liu^{1,3}, H. Fang¹, O. Dirsch²,
U. Dahmen¹

¹Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital Essen; ²Division of Pathology, German Heart Institute Berlin, Germany; ³The Centre for Molecular Medicine, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing, P.R.China

HMGB1 is an evolutionarily conserved nuclear protein binding to chromatin. HMGB1 is a mediator of inflammation when passively released by damaged cells or actively secreted by activated monocytes and macrophages. We demonstrated previously that HMGB1 is released into the effluent during prolonged cold saline preservation of liver grafts. We also demonstrated that transplantation of a cold-preserved liver graft did not interfere with spontaneous graft acceptance. We hypothesized that oxidation of HMGB1 during reoxygenation upon reperfusion of the liver graft would attenuate its pro-inflammatory potential.

Using a bioassay with rat peritoneal macrophages we tested the potential of effluent to act as inflammatory mediator. Expression of TNF- α , IL-6, CD80, CD86,

iNOS, CXL1, CCL2, CCL3 and CCL4 was taken as indicator of the pro-inflammatory potential. Immunoprecipitation was performed to confirm the role of HMGB1 as a major determinant for the expression of the inflammatory mediators. Oxidation of effluent or eluate was induced via pretreatment with H₂O₂.

Addition of effluent to the macrophage culture induced the expression of all inflammatory mediators. The pro-inflammatory activity was first observed when using effluent obtained after 4h of cold preservation. After immunoprecipitation of HMGB1 from the effluent, the eluate containing concentrated HMGB1 also induced expression of inflammatory mediators, whereas the “flow-through” depleted from HMGB1 only had a significantly reduced inflammatory activity. Oxidation of either effluent or eluate also caused a significant reduction of the pro-inflammatory potential.

In conclusion, effluent obtained after prolonged cold storage induced synthesis of proinflammatory mediators in the macrophage bioassay. This effect seemed to be mediated by HMGB1 released from the liver graft into the effluent. Oxidation of the HMGB1 using H₂O₂ abolished the pro-inflammatory potential. Reoxygenation during reperfusion might exert the same effect and cause oxidation of HMGB1 and reduce the inflammatory activity of the effluent.

Induction of fatty liver in Lew rats using different diets

*J. Sun, Ch. Sehestedt, W. Dong,
M. Bröcker, O. Dirsch, U. Dahmen*

Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital Essen

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become an increasing common disorder in recent years. Animal models of NAFLD can provide critical information to understand the molecular mechanisms and to investigate therapeutic strategies. However, selection of the optimal model to study the response of a fatty liver to surgical stress such as ischemia reperfusion injury and surgical manipulation is difficult as limited data are available characterizing the different animal models. This study was designed to investigate 3 different nutritional models of NAFLD in

respect to the time course and intensity of fatty changes and their impact on liver regeneration after 70% partial hepatectomy in Lew rats.

Methods: Male LEW rats were fed with either low methionine-low choline diet (fatty liver diet, ssniff Inc), modified methionine-choline deficient plus high fat diet (MCDD+HF) or methionine-choline deficient diet (MCDD) for 1, 2, 4 and 6 weeks. All rats were subjected to 70%PH at the end of feeding time and the regenerated remnant liver was harvested 24h later. The rats were monitored daily in respect to their clinical condition and their body weight before and after operation. The liver was subjected to histopathology, biochemistry, impedance measurement and assessment of microcirculation before and 24h after liver resection to assess fatty change. Regenerated liver weight and BrdU-labeling index were used to assess liver regeneration.

Results: Rats subjected to the pure MCD diet lost about 20% of their body weight within the first 3 weeks of feeding whereas rat receiving MCD+HF were gaining weight, although not as much as the rats fed with “fatty liver”-diet. During surgery fatty changes were obvious after one week of feeding when using MCD+HF and MCD, but not when using “fatty liver diet”. These results were confirmed by histology showing almost no changes in the “fatty liver”-group, but abundant small and few large vacuoles in 50-100% of the hepatocytes in the two other groups. However, in the MCD-group we also observed single necrotic hepatocytes. Nevertheless, partial hepatectomy was tolerated well by all animals.

Conclusion: MCD+HF did induce substantial fatty changes within a short period of time and was well tolerated, even when rats were subjected to surgical stress.

Orthotope Lebertransplantation bei Patienten mit Hämophilie A

*M. Knaak¹, F. Ulrich¹, W.-P. Hoffmann²,
Ch. Sarrazin², S. Zeuzem²,
W. O. Bechstein¹, Ch. Mönch¹*

¹Allgemein- und Visceralchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt; ²Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Frankfurt

Einleitung: Die Hämophilie A führte in der Vergangenheit häufig zu Infektionen mit Hepatitis B und Hepatitis C aufgrund

verunreinigter Blutprodukte. Mittlerweile liegen erste Langzeitverläufe aus diesen Fällen vor, so dass bei Patienten mit langer Krankheitsdauer die sekundäre Indikation bei Leberzirrhose zur Lebertransplantation besteht. Wir berichten im Folgenden über unsere Erfahrungen mit dieser Indikation.

Methode: Retrospektive Zentrumsanalyse von Patienten mit orthotoper Lebertransplantation und Hämophilie A.

Ergebnis: Zwischen 01/2005 bis 06/2009 wurden drei Männer im Alter von 52, 53 und 61 Jahre mit Hämophilie A in unserem Zentrum lebertransplantiert. Alle Patienten litten an einer HBV/HCV-Koinfektion mit Zirrhoseentwicklung und Auftreten eines hepatozellulären Karzinomes innerhalb der Mailandkriterien. Bei allen Patienten bestand ein Zirrhosestadium Child A (MELD 11 +/- 3) sowie eine schwere hämophile Arthropathie mit Notwendigkeit der Benutzung von Gehilfen. Alle Patienten zeigten eine Besiedlung mit MRSA, jedoch keine Infektionen. Die Transplantation erfolgte unter präoperativer Substitution 8000 IE Faktor VIII bis in den Normbereich. Der durchschnittliche Substitutionsbedarf intraoperativ lag bei 2,8 +/- 1,3 Erythrozytenkonzentraten sowie bei 3,2 +/- 2,1 fresh frozen Plasmaeinheiten. 6h postoperativ wurde jeweils einmal eine Substitution von 4000 IE Faktor VIII notwendig. Weitere Substitutionen waren nicht nötig, die transplantierten Organe führten zu einer ausreichenden Faktor-VIII-Aktivität 8h postoperativ. Der weitere postoperative Verlauf war bei allen Patienten unauffällig. Blutungsneigungen traten nicht auf, operative Revisionen wurden nicht erforderlich. Bei zwei Patienten trat im Verlauf eine nicht symptomatische HCV-Reinfektion auf, eine HBV-Reinfektion lag nie vor. Ein Patient ist 52 Monate nach der Transplantation an einem sekundären Bronchialkarzinom verstorben, die anderen Patienten leben aktuell.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit langer Anamnese von Hämophilie A liegt häufig eine virale Hepatitis aufgrund von Verwendung von kontaminierten Blutprodukten vor, diese kann im Langzeitverlauf zur Lebertransplantation führen. Verstärkte Blutungsprobleme treten unter Substitution intraoperativ nicht auf. Die Heilung der Hämophilie ist für die Patienten mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

Narbenhernien nach Lebertransplantation – der Einfluss von Schnittführung und Immunsuppression

S. Kohler¹, T. Unterhuber¹, F. Ulrich¹, W. P. Hofmann², C. Sarrazin², S. Zeuzem², W. O. Bechstein¹, Ch. Mönch¹

¹Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main; ²Gastroenterologie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main

Einleitung: Narbenhernien tragen zu einer erhöhten Morbidität und verlängerten Liegedauer nach Lebertransplantation bei. Wir haben den Einfluss der Schnittführung und der Immunsuppression auf die Inzidenz von Narbenhernien nach Lebertransplantation untersucht.

Methode: Zwischen 1998 und 2009 wurden 98 Patienten nach Lebertransplantation prospektiv hinsichtlich der Wundheilung und der Entstehung von Narbenhernien untersucht. Eine Schnittführung im Sinne eines „umgekehrten L“ wurde in 66 Patienten durchgeführt, während bei den restlichen 32 Patienten der klassische Mercedes-Stern-Schnitt durchgeführt wurde. Das immunsuppressive Protokoll beinhaltete Tacrolimus und Daclizumab bei allen Patienten, bei 61 Patienten erfolgte zudem eine Behandlung mit Steroiden, bei 37 Patienten erfolgte keine Steroid-Therapie.

Ergebnis: Gesamt zeigte sich in 37% eine Narbenhernie, 20% nach „umgekehrtem L“ und 56% nach einem Mercedes-Stern-Schnitt ($p < 0,05$). Die Liegezeit verkürzte sich signifikant (30 Tage nach „umgekehrtem L“ und 37 Tage nach Mercedes-Stern-Schnitt), zudem verkürzte sich die Zeit zur vollständigen Mobilisation signifikant (8 Tage nach „umgekehrtem L“ versus 17 Tage nach Mercedes-Stern-Schnitt). Im Vergleich der Patienten mit Steroiden in der Immunsuppression mit Patienten ohne Steroide zeigte sich eine signifikant reduzierte Inzidenz von Narbenhernien bei Patienten ohne Steroide ($p = 0,05$).

Prevention of ischemic type biliary lesions by arterial first reperfusion in orthotopic liver transplantation

F. Ulrich¹, S. Kohler¹, W. P. Hofmann²,
Ch. Sarrazin², S. Zeuzem²,
W. O. Bechstein¹, Ch. Mönch¹

¹Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt; ²Klinik für Gastroenterologie/Hepatologie, Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt

Introduction: The reperfusion technique (simultaneous versus sequential portal-arterial) during orthotopic liver transplantation (OLT) is still a matter of controversial debate regarding the risk of ischemic type biliary lesions (ITBL). To date there is no data concerning arterial first reperfusion (sequential arterial-portal).

Methods: This prospective trial comparing arterial first reperfusion (AFR) versus portal first reperfusion (PFR) during OLT was performed from 01/2007 to 11/2009. All OLT were performed in piggy-back technique with the use of a temporary portocaval shunt. In the PFR group the graft was flushed with 500 ml blood after completion of the portal vein anastomosis and before sewing of the arterial anastomosis. In the AFR group portal vein and arterial anastomosis were performed before flushing the artery for two minutes. The portal vein was flushed thereafter; altogether the graft was flushed with 500 ml of blood as well. The bile duct was reconstructed end-to-end. Immunosuppression consisted of basiliximab induction and a steroid-free maintenance therapy with tacrolimus and MMF.

Results: n=110 OLT were included in the trial. All grafts were preserved with HTK solution. 61 patients (age 54.4 +/- 8.7, 72% male, MELD 26.8 +/- 6) belonged to the PFR group (01/2007 - 08/2008), while 49 patients (age 54.7 +/- 8.3, 73% male, MELD 28.1 +/- 7) were included in the AFR group (09/2008 - 06/2009). Cold ischemia time, donor age, indication for OLT, rejection and CMV rates as well as patient and graft survival were comparable in both groups. Warm ischemia time was significantly ($p<0.05$) lower in the PFR group (33.2 +/- 7 minutes versus 38.7 +/- 5 minutes). Reasons for re-OLT in 2 patients were PNF in one patient (PFR group) and one case of arterial thrombosis (AFR group). ITBL was observed in 11 patients in the PFR group (18.1%) versus 3 patients

in AFR group (6.1%). This difference was highly significant ($p<0.001$).

Conclusion: Arterial first reperfusion is highly effective in the prevention of ischemic type biliary lesions. This might be explained by the initial flush with oxygenated blood without pressure in the portal vein.

Steroid-free immunosuppression following orthotopic liver transplantation using a once-daily based formulation of tacrolimus

F. Ulrich¹, S. Kohler¹, W. P. Hofmann²,
Ch. Sarrazin², S. Zeuzem²,
W. O. Bechstein¹, Ch. Mönch¹

¹Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt; ²Klinik für Gastroenterologie/Hepatologie, Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt

Introduction: Tacrolimus is well established as a primary immunosuppressive agent following orthotopic liver transplantation (OLT). There is no data concerning tacrolimus therapy after OLT using the new once-daily based formulation with prolonged release. We present our data concerning de novo therapy with this new pharmaceutical form.

Methods: From 06/2007 to 11/2009 n=90 patients following OLT were prospectively treated with an immunosuppressive regimen consisting of basiliximab induction (20mg day 0 and day 4) in combination with a tacrolimus (target trough level 7ng/ml) once-daily prolonged release formulation / MMF (500mg bid) maintenance therapy. Tacrolimus treatment was started delayed at POD 3 to 7. Trough levels of 7ng/ml had to be reached at POD 10. Steroids were not used at all.

Results: 56 male and 34 female patients were treated in the trial (age 54 +/- 13 years, 22-69). The labMELD at OLT was 26.7 +/- 7 (6 to 40) points. Indication for OLT was alcoholic cirrhosis in 40%, HCV-cirrhosis in 24%, HBV-cirrhosis in 10%, autoimmune disease in 10% and others in 16%. HCC was diagnosed in 39% of our patients. One-year patient survival was 74%. Surgical revision was necessary in 13% of all cases. One re-OLT was performed because of hepatic artery thrombosis. The aimed tacrolimus trough level was

reached after a mean interval of 4.1 +/- 3 days after intake of the first dose. n=13 (14%) liver biopsies were performed: n=4 showed acute rejection (5%) and n=3 (4%) rejections were treated with pulse steroids. The patients in the trial showed the following rates of metabolic side effects during treatment: post-transplant-diabetes in 8,5%, hypercholesteremia in 8,5%, hypertriglyceridemia in 3,6% and arterial hypertension in 16%. The CMV-infection rate was 10%. Tacrolimus induced neurotoxicity was present in 21% of all cases, 7% of the patients had to be switched to cyclosporine A due to neurotoxicity. Postoperative kidney failure resulted in intermittent haemodialysis in 37%, only one patient required ongoing dialysis after hospital discharge.

Conclusion: Tacrolimus once-daily formulation is effective and safe as a primary de novo immunosuppressive therapy following OLT. A steroid-free regimen showed a low incidence of metabolic side effects in this setting.

Auswirkungen der neuen Allokationsrichtlinien auf die Häufigkeit der Indikationen für eine Lebertransplantation – Erfahrungsbericht aus einem kleineren Zentrum

V. Meier¹, A. Goralcyk², T. Lorf²,
A. Obed², G. Ramadori¹

¹Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, ²Sektion Transplantationschirurgie der Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Einleitung: Im Dezember 2006 wurden neue Allokationsrichtlinien zur Verteilung von Spenderlebern an Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen bei Eurotransplant eingeführt.

Ziel: Beurteilung der Auswirkung der neuen Allokationsrichtlinien auf die Häufigkeit der verschiedenen Transplantationsindikationen.

Methode: Im Transplantationszentrum Göttingen wurde die Häufigkeit der verschiedenen Transplantationsindikationen vor Einführung der neuen Allokationsrichtlinien mit der Häufigkeit nach Einführung verglichen. Es wurden insgesamt 129 Patienten ausgewertet (69 Patienten vor Einführung der neuen Richtlinien und 60 Patienten nach Einführung der neuen Richtlinien).

Ergebnis: In unserem Zentrum waren die Hauptindikationen für eine Lebertransplantation vor Einführung der neuen Allokationsrichtlinien die HCV-induzierten Leberzirrhosen, die alkoholinduzierten Leberzirrhosen, die kryptogenen Leberzirrhosen und die HBV-induzierten Leberzirrhosen, hieran hat sich nach der Umstellung nichts geändert (*vor Umstellung:* HCV-induzierte Leberzirrhose 31.9%, alkoholinduzierte Leberzirrhose 29.0%, kryptogene Leberzirrhose 5.8% und HBV-induzierte Leberzirrhose 10.1% // *nach Umstellung:* HCV-induzierte Leberzirrhose 31.7%, alkoholinduzierte Leberzirrhose 28.3%, kryptogene Leberzirrhose 13.3% und HBV-induzierte Leberzirrhose 6.7%). Der Anteil an Patienten mit einem HCC unter den transplantierten Patienten ist jedoch deutlich angestiegen. Vor der Umstellung betrug der Anteil an Patienten mit einem HCC, die transplantiert wurden, 13.0% und nach Umstellung ist der Anteil auf 41.7% angestiegen.

Schlussfolgerung: Die Hauptindikationen zur Lebertransplantation haben sich in unserem Zentrum durch die neuen Allokationsrichtlinien nicht geändert. Die Zahl der transplantierten Patienten mit einem HCC ist jedoch deutlich angestiegen.

Interferon-alpha-Therapie nach Lebertransplantation bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion – Erfahrungen aus Göttingen

V. Meier¹, A. Goralcyk², T. Lorf²,
A. Obed², G. Ramadori¹

¹Abteilung Gastroenterologie und Endokrinologie, ²Sektion Transplantationschirurgie der Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsmedizin Göttingen

Einleitung: Die HCV-induzierte Leberzirrhose ist heutzutage eine der häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation (LTX). Nach der LTX entwickeln laut Literaturangaben ca. 20% der Patienten innerhalb von 5 Jahren erneut eine Leberzirrhose. Die Notwendigkeit einer IFN- α - und Ribavirin Therapie in dieser Situation wird kontrovers diskutiert, die Heilungsraten liegen bei 20%. Das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil dieser Therapie führt zu einer hohen Rate von Therapieabbrüchen.

Ziel: Festlegung der Indikation zur IFN- α - und Ribavirin Therapie nach LTX.

Methode: Auswertung der Krankheitsverläufe von 71 aufgrund einer HCV-induzierten Leberzirrhose transplantierten Patienten.

Ergebnisse: In unserem Zentrum wurden in der Zeit von 1994-2009 insgesamt 71 Patienten mit einer HCV-induzierten Leberzirrhose transplantiert. 24 Patienten sind verstorben, die HCV-Infektion bzw. dessen Folgen war niemals Todesursache. Lediglich drei (4.2 %) der 71 transplantierten Patienten entwickelten eine Leberzirrhose. Im Zeitraum von 1994 bis 1998 wurden 7 Patienten mit IFN- α und Ribavirin behandelt, bei fünf Patienten musste die Therapie aufgrund von zum Teil schweren Nebenwirkungen abgebrochen werden und bei zwei Patienten heilte die Infektion aus. Das gemeinsame Merkmal beider Patienten mit ausgeheilter HCV-Infektion war eine sehr schnelle Entwicklung einer Leberfibrose nach der LTX. Aufgrund der hohen Abbruchrate von 71.4% sind wir seit 1999 zurückhaltender mit der Indikationsstellung für eine IFN- α - und Ribavirin-Therapie. Im Zeitraum von 1999 bis 2009 wurden 2 Patienten therapiert, ein Patient mit Ausbildung einer Leberfibrose 2 ½ Jahre nach LTX (kein Ansprechen auf die Therapie) und ein weiterer Patient mit einer hohen entzündlichen Aktivität (Ausheilung der Infektion nach 2 Jahren Therapie mit reduzierter Ribavirin-Dosis).

Schlussfolgerung: Aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils von IFN- α und Ribavirin sollte die Therapieindikation nach LTX sehr streng gestellt werden. Patienten, die rasch (innerhalb der ersten 6 Monate) eine Leberfibrose entwickeln, sollten behandelt werden, die restlichen Patienten sollten nur beobachtet werden.

Cyclosporin begünstigt die Integration syngener, transplantierten Hepatozyten in der Rattenleber

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

KIM I - AG Molekulare Hepatologie, Halle/Saale

Einleitung: Die Mechanismen der immunologischen Abstoßung von transplantierten allogenen Hepatozyten sind nicht bekannt. Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen wie das Cy-

closporin A, ein Calcineurininhibitor, der die Aktivierung von T-Zellen hemmt und das Mycophenolat, das die Proliferation von T- und B-Zellen hemmt, sollten in einem Rattenmodell auf ihre Fähigkeit untersucht werden, die Abstoßung allogener transplantierten Hepatozyten zu vermindern.

Methode: Im allogenen Modell wurden Donorhepatozyten aus Dark Agouti-Ratten in DPPIV-/-F344 Fischer-Empfängerratten transplantiert. Ein syngenes Modell (wt DPPIV F344 Fischer-Donorhepatozyten in DPPIV-/-F344 Fischer-Empfängerratten) wurde zum Vergleich untersucht. Die Menge an Spenderhepatozyten in der Empfängerleber wurde 3 Wochen nach Transplantation qualitativ durch Enzymnachweis auf Gefrierschnitten und quantitativ durch Flowzytometrie ermittelt.

Ergebnis: Sowohl im allogenen wie im syngenen Modell waren bis zu 5 Tage nach Transplantation Spenderhepatozyten im Empfängerparenchym nachweisbar. Im syngenen Modell betrug der Anteil Spenderzellen in der Empfängerleber (Repopularisierungsrate) ca. 1 %, im allogenen Modell waren nach 3 Wochen keine Spenderzellen mehr detektierbar. Die Abstoßung konnte durch Behandlung der Empfängertiere mit Mycophenolat nicht vermindert werden. Allerdings war nach Behandlung der Empfängertiere mit Cyclosporin die Repopularisierung durch allogene Hepatozyten signifikant höher als im vergleichbaren syngenen Modell ohne Cyclosporinbehandlung. Um zu untersuchen, ob die verbesserte Repopularisierung nach Cyclosporinbehandlung auf eine nicht-immunologische Wirkung zurückzuführen war, wurde die Repopularisierung im syngenen Modell in mit Cyclosporin behandelten und unbehandelten Empfängern verglichen.

Schlussfolgerung: Die Verbesserung der Repopularisierung einer Empfängerleber durch Spenderhepatozyten könnte auf der Erleichterung des Übertritts transplantierten Hepatozyten ins Parenchym durch Cyclosporin beruhen.

On the role of β -Catenin in hepatocyte differentiation of human mesenchymal stem cells (MSC)

B. Christ

First Department of Medicine, University of Halle-Wittenberg, Germany

The molecular processes underlying hepatocyte differentiation of MSC are not known. There is evidence that β -catenin signaling might be involved. MSC were selected from human peritoneal adipose tissue (phAT-MSC) by plastic adherence, differentiated in specified medium and molecular components of β -catenin signaling studied in vitro by immunocytochemistry, Western blotting and analysis of transgenic expression of luciferase under the control of a β -catenin target promoter. Hepatocyte differentiation of phAT-MSC resulted in the translocation of β -catenin from the cytoplasm to the nucleus. The amount of phosphorylated β -catenin decreased, and in the presence of the GSK3- β inhibitor BIO, β -catenin was found also in the nuclei of undifferentiated phAT-MSC consistent with stabilisation and nuclear translocation of β -catenin during differentiation. In transgenic cells, luciferase activity was high in undifferentiated cells and decreased during hepatocyte differentiation. β -catenin target genes were hardly expressed in undifferentiated phAT-MSC but increased with hepatocyte differentiation. In the presence of BIO, proteins were also expressed in undifferentiated cells indicating a β -catenin-mediated response. In the liver, the expression of APC increases from perivenous to periportal hepatocytes triggering expression of the marker genes like PCK1 in periportal and of GS in perivenous hepatocytes. GS, APC and PCK1 were not expressed in undifferentiated phAT-MSC but APC and PCK1 expression increased with hepatocyte differentiation. In the presence of BIO, GS was expressed instead. Thus, the decrease of β -catenin mediated gene activation during hepatocyte differentiation of phAT-MSC might indicate down-regulation of β -catenin-dependent gene activation. Yet, nuclear translocation points to a pivotal role of β -catenin in the determination of a periportal or perivenous hepatocyte phenotype during differentiation.

Zelltherapie bei nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) im Modell der immundefizienten Maus

S. Pelz, P. Stock, S. Ebensing, M. Hempel, S. Brückner, K. Richter, B. Christ

Molekulare Hepatologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Halle/Saale

Einleitung: In Industrienationen ist NASH eine prävalente Erkrankung der Leber, die sich unbehandelt zur Fibrose und schließlich Zirrhose entwickeln kann und einen Risikofaktor für das hepatozelluläre Karzinom darstellt. Wie bei anderen Lebererkrankungen könnte die Zelltherapie einen neuen therapeutischen Ansatz bei NASH eröffnen.

Methode: Immundefiziente Pfp/Rag2-/-Mäuse wurden über 5 Wochen mit einer Methionin-Cholin-freien (MCD) Diät gefüttert. Als Marker einer entzündlichen Lebererkrankung wurden die ALAT im Serum, das wichtigste Akut-Phase-Protein der Maus Serumamyloid A (SAA) und das pro-inflammatorische Zytokin TNF-alpha bestimmt. Als Marker für eine fettinduzierte Leberfibrose wurden Triglyzeride, alpha-SMA und Kollagen Typ I bestimmt. Humane mesenchymale Stammzellen (MSC) wurden aus Knochenmark isoliert, zu hepatozytären Zellen differenziert und $1,5 \times 10^6$ Zellen wurden über die Milz in die Leber transplantiert. Der Einfluss der Stammzellen auf die fettinduzierte Leberfibrose wurde nach 7 Tagen anhand der o.a. Parameter bestimmt.

Ergebnis: Unter MCD-Diät waren im Serum die ALAT 2,5 fach erhöht und die Triglyzeridspiegel signifikant erniedrigt. Die Expression des SAA und des TNF-alpha sowie des alpha-SMA und des Kollagen I waren in der Leber signifikant erhöht, allesamt Zeichen einer Leberfibrose, die auch histologisch bestätigt wurde. Nach Transplantation hepatozytär differenzierter MSC war die ALAT im Serum erniedrigt und die Triglyzeride ähnlich denen in der Kontrollgruppe. Im Vergleich zu nicht transplantierten Tieren scheint die Expression von SAA, TNF-alpha, alpha-SMA und Kollagen I in mit differenzierten MSC behandelten Tieren verringert zu sein.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Transplantation hepatozytär differenzierter MSC das entzündliche Krankheitsbild einer fettinduzierten Leberfibrose bei NASH verbessert.

Transplantation allogener hepatozytär differenzierter mesenchymaler Stammzellen aus dem Fettgewebe im Rattenmodell der Leberregeneration und Zirrhose

P. Stock, S. Brückner, M. Dollinger, M. Hempel, S. Ebensing, A. Zipprich, M. Engelhardt, B. Christ

Molekulare Hepatologie, Klinik für Innere Medizin 1, Martin-Luther-Universität Halle

Einleitung: Unter selektiven Bedingungen differenzieren mesenchymale Stammzellen (MSC) in Zellen mit hepatozytären Eigenschaften. Nach Transplantation syngener, hepatozytär differenzierter MSC persistieren diese im Parenchym der Wirtsleber für Wochen. Es gibt vermehrt Hinweise, dass mesenchymale Stammzellen tolerogene Eigenschaften aufweisen. Deshalb sollte die Akzeptanz transplantierte MSCs in den allogenen Rattenmodellen der Leberregeneration und der Leberzirrhose untersucht werden.

Methode: MSC wurden aus dem peritonealen Fettgewebe von CD26-wildtyp DA-Ratten isoliert und sowohl undifferenziert als auch nach Differenzierung in hepatozytäre Zellen über die Portalvene in die Lebern von CD26-defizienten Empfängerratten transplantiert.

Ergebnis: Noch 10 Wochen nach der Transplantation waren kleine Cluster von allogenen Spenderzellen im Wirtsleberparenchym zu finden. Im Vergleich zur Transplantation von allogenen, undifferenzierten Zellen waren die Cluster größer wenn hepatozytär differenzierte MSC transplantiert wurden. Jedoch waren die Cluster deutlich kleiner im Vergleich zur Transplantation von syngenen MSCs. Im Modell der Leberregeneration und nach CCl₄-induzierter Leberzirrhose waren 5 Tage nach systemischer Applikation allogener, hepatozytär differenzierter MSC über die Schwanzvene kleine Cluster von Spenderzellen im Leberparenchym der Empfängertiere zu finden.

Schlussfolgerung: Daraus könnte sich die Möglichkeit eröffnen, MSC als Therapieoption bei Lebererkrankungen unter Vermeidung der Immunsuppression einzusetzen.

Incorporating indocyanin green clearance into the model for end stage liver disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis

A. Zipprich¹, O. Kuss², S. Rogowski¹, G. Kleber¹, E. Lotterer¹, T. Seufferlein¹, W. E. Fleig³, M. M. Dollinger¹

¹First Department of Medicine and ²Institute of Medical Epidemiology, Biostatistics and Informatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Halle (Saale); ³University of Leipzig Hospitals and Clinics, Leipzig, Germany

The Model for End Stage Liver Disease (MELD) predicts mortality in patients with end-stage liver disease. Incorporation of serum sodium into MELD may improve diagnostic accuracy in decompensated patients with ascites. However, other complications of cirrhosis such as portal hypertension are not reflected by either score. Here, we investigate whether quantitative liver function tests predict survival and increase the prognostic accuracy of MELD.

Methods: Between 12/1995 and 12/2004, 604 patients with suspected cirrhosis were staged clinically and hemodynamically. In addition, galactose-elimination capacity, sorbitol clearance, lidocain metabolism, and indocyanin green half life (ICG) were determined in all patients. Survival was the primary end point of the study, prognostic effects of functional parameters were calculated using Cox regression models and ROC curves.

Results: 321 patients with standard medical care (SMC) and 74 patients undergoing transjugular portosystemic shunting (TIPS) were included in the final calculations. Of all quantitative liver function tests, ICG half life was the most accurate in predicting survival. Upon incorporation into MELD (AUROC MELD: 0.71; MELD-ICG: 0.73), it modified the score in patients with SMC – compensated or decompensated – up to a MELD Score of 35 points. Clinically relevant changes to the score, however, occurred foremost in patients with a MELD score between 10 and 30, allowing an objective prognostic discrimination of the individual survival based on laboratory liver function and blood flow. The MELD-ICG was validated in the second cohort of patients undergoing TIPS implantation.

Conclusion: ICG has the highest prognostic accuracy of the functional tests examined. Incorporation of ICG in the MELD

score adds an estimation of liver blood flow to MELD and modifies its accuracy in intermediate and advanced cirrhosis.

Charakterisierung des Clrb-Homologs der Ratte, RT12. Seine potentielle Bedeutung für die Transplantation

J. Hundrieser, D. Pöhnert, J. Klempnauer, K. Wonigeit

Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Einleitung: Clrb ist ein Ligandenmolekül, das bei Mensch, Maus und Ratte mit dem inhibitorischen NKR-P1B Rezeptor interagiert. Beide Gene kartieren benachbart im Natürlichen Killer-Gen-Komplex. Clrb der Ratte ist identisch mit dem vor einigen Jahren in unserer Arbeitsgruppe identifizierten alloantigenen System RT12. Referenzstämme für dieses System sind der Rattenstamm LEW, der das Clrba/RT12a-Allel trägt, und der Stamm LEW.TO-NKC, der das Clrb/RT12b-Allel besitzt. Beide Referenzstämme besitzen darüber hinaus unterschiedliche NKR-P1B-Allele. Vor dem Hintergrund der Transplantation von Geweben und soliden Organen interessierten uns die molekularen Grundlagen des Polymorphismus sowie die zelltyp- und gewebespezifische Expression von Clrb/RT12 in der Ratte.

Methode: Immunisierungen von Tieren erfolgten durch mehrmalige Injektionen mit Spender-Milzzellen. Der monoklonale Antikörper HT29, der das RT12a des Stammes LEW detektiert, wurde aus einem LEW.TO-NKC-Tier entwickelt, das mit Zellen von LEW immunisiert worden war. Clrb/RT12-Transcripte wurden aus RNA von Lymphknoten zellen mittels RT-PCR amplifiziert und nachfolgend sequenziert. Expressionsanalysen erfolgten durch indirekte Färbungen mit mAk HT29 (RT12a), LEW.TO-NKC-anti-LEW-Antiserum und LEW-anti-LEW.TO-NKC-Antiserum und anschließender Durchflusszytometrie (FACScalibur). Immunhistologische Färbungen wurden mittels APAAP-Technik unter Verwendung FITC-markierter mAk HT29 vorgenommen.

Ergebnis: Sequenzierungen der Clrb/RT12-Transcripte der Referenzstämme ergaben 14 Aminosäureaustausche, davon befinden sich 8 Austausch im extrazellulären Bereich der RT12-Proteine. Aus rezi-

prokten Immunisierungen mit den Referenzstämmen resultierten Alloantisera und ein monoklonaler Antikörper, mAk HT29, der gegen die LEW-Spezifität von RT12 gerichtet ist. Untersuchungen zur Expression von Clrb/RT12 im Stamm LEW ergaben, dass dieses Protein auf allen knochenmarkabhängigen kernhaltigen Zellen (PBMC, Lymphknoten zellen und Milzzellen) gleichmäßig hoch exprimiert wird. Immunhistologische Untersuchungen zeigten darüber hinaus dessen prädominante Expression auf Endothelien (peritubuläre Kapillaren).

Lebertransplantierte als Risikogruppe für intestinale Invaginationen

S. Pischke¹, M. Gebel¹, K. Wursthorn¹, F. Helfritz², J. Wedemeyer¹, K. H. Heiringhoff¹, J. Lobers¹, M. P. Manns¹, C. P. Straßburg¹, K. Rifai¹

¹Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; ²Abdominalchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Einleitung: Intestinale Invaginationen beim Erwachsenen treten idiopathisch, bei chronisch entzündlicher Darmerkrankung, der Sprue, Tumoren und nach abdominalen Operationen auf. Wir wollten nun weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer Invagination identifizieren und den Stellenwert der Sonographie bei diesem seltenen Krankheitsbild evaluieren.

Methode: Wir durchsuchten retrospektiv alle 65928 Sonographiebefunde zwischen 01/2001 und 06/2009 auf das Wort „Invagination“ und analysierten die gefundenen Fälle.

Ergebnis: Bei 32 aller Sonographiebefunde (0,05%) zeigte sich sonographisch eine Invagination. 12 dieser Patienten waren am Abdomen voroperiert, 8 davon lebertransplantiert, 4 davon hatten eine biliodigestive Anastomose. Das Alter aller Invaginationspatienten (18 Männer und 14 Frauen) lag zwischen 18 und 88 Jahren (Mittelwert 45 Jahre). In der Subgruppe der Lebertransplantierten (4 Frauen und 4 Männer) schwankte das Alter zwischen 22 und 58 Jahren (Mittelwert 36 Jahre). Bei 12 der Invaginationspatienten (38%) war Aszites sonographisch nachweisbar, bei 10 davon zwischen Darmschlingen, bei einem diffus intraabdominell und bei einem perihepatisch. Bei 22 der Invaginationspatien-

ten (69%) waren vergrößerte Lymphknoten sonographisch nachweisbar, bei 15 davon mesenterial und bei 9 am Lig. hepato-duodenale, wobei 2 dieser Patienten Lymphknoten am Ligamentum und mesenterial aufwiesen und 1 Patient Lymphknoten am Ligamentum und para-aortal. Die Invaginationen waren bei 13 Patienten (41%) rechtsseitig im Bereich der Ileozökalregion lokalisiert, 6 Patienten wiesen Invaginationen an mehreren Lokalisationen auf (19%), 4 dieser 6 hatten vergrößerte Lymphknoten, 2 waren lebertransplantiert, 2 hatten Aszites zwischen Darm-schlingen.

Schlussfolgerung: Somit sollte bei diesen Patientengruppen im Falle unklarer abdominalen Schmerzen eine Abdomensonographie durch einen geübten Untersucher (Qualifikation DEGUM II) mit der Fragestellung „Invagination“ erfolgen.

Literatur

1. Tutarel O, Greten TF, Heim A, Wedemeyer J, Herzog P, Saddekni N et al.: CMV-Enterocolitis as a Cause for Repeated Intestinal Intussusceptions in an Adult Patient after Liver Transplantation? *Z Gastroenterol. Epub ahead of print*

Intrahepatische Viruslasten von HHV6, nicht aber von EBV oder CMV sind mit Transplantatverlust nach LTX assoziiert

S. Pischke¹, J. Gösling², I. Engelmann², B. Wölk², J. Schlue³, T. Becker⁴, T. Schulz², C. P. Strassburg¹, M. P. Manns¹, H. Wedemeyer¹, A. Heim²

¹Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover;

²Virologie, Medizinische Hochschule Hannover;

³Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover; ⁴Abdominalchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Einleitung: Die Bedeutung von Herpesvirus-Infektionen bei Lebertransplantierten ist noch nicht abschließend geklärt. Während einige Studien andeuten, dass CMV-Transplantathepatitiden mit Transplantatverlust assoziiert sein können, fehlen systematische Untersuchungen, welche die Bedeutung von HHV6, EBV und CMV bei Patienten mit Transplantathepatitis systematisch untersuchten.

Methode: Wir untersuchten 171 Leberbiopsieproben von Lebertransplantierten mit Verdacht auf Transplantathepatitis. Transplantathepatitis war definiert als mehr als doppelt erhöhte Werte für GOT,

GPT, G-GT, Bilirubin und/oder AP. 33 Patienten hatten eine PSC als Grundkrankheit, 29 eine Hepatitis C, 28 eine C2-toxische Leberzirrhose, 81 andere Erkrankungen. Die Viruslasten von CMV, EBV und HHV6 wurden mit quantitativer PCR in Leberbiopsien und Blutproben bestimmt. Der Median des Nachbeobachtungszeitraums betrug 24 Monate (0-56 Monate)

Ergebnis: Mindestens eines der 3 Viren wurde in 75% der Leberbiopsien nachgewiesen. HHV6-DNA, CMV-DNA und EBV-DNA fanden sich in 57%, 13% und 45% der Leberbiopsien. Im Gegensatz zu CMV und EBV konnte HHV6 seltener in Blutproben als in Biopsien nachgewiesen werden (HHV6-Virämie nur in 10% der Patienten). Hohe intrahepatische HHV6-Konzentrationen (>75 Perzentile) und die assoziierte HHV6-Virämie waren signifikant mit kürzerem Transplantatüberleben assoziiert (2-Jahres-Transplantatüberleben 60% vs 80%, p=0,010). Andere Faktoren, die mit verkürztem Transplantatüberleben assoziiert waren, waren hohes Alter, mehr als zweifach erhöhte AP, Bilirubin oder Gamma-GT. Die Bedeutung von HHV6 für das Transplantatüberleben konnte in der multivariaten Analyse bestätigt werden. Jedoch waren weder der Nachweis noch hohe Viruskonzentrationen von CMV oder EBV mit verkürztem Transplantatüberleben assoziiert. Keines der Herpesviren war mit erhöhten Transaminasen assoziiert, aber der HHV6-DNA-Nachweis in der Leberbiopsie war mit Gamma-GT-Erhöhung korreliert, EBV mit GLDH-Erhöhung.

Schlussfolgerung: HHV6-DNA kann in der Leber von über 50% von Lebertransplantierten mit Transplantathepatitis nachgewiesen werden, aber nur hohe intrahepatische Viruslasten sind mit Transplantatverlust assoziiert, was auf die pathogenetische Bedeutung von intrahepatischer HHV6 Replikation hindeutet.

Kupffer Zell- und Interleukin-12-abhängiger Verlust von hepatischen Natural Killer-T-Zellen in der Fettleber

M. Kremer¹, E. Thomas², R. J. Milton,
P. Schemmer, N. van Rooijen³,
A. M. Wood, I. N. Hines²

¹Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin, Chirurgische Universitätsklinik, Heidelberg; ²Department of Medicine, CGIBD, University of North Carolina, USA; ³Department of Molecular Cell Biology, Department of Medicine

Einleitung: Leberverfettung stellt zunehmend ein Problem der Industrieländer dar, auch in der Transplantation werden zunehmend marginale Organe mit höhergradiger Verfettung akzeptiert. Kürzlich erzielte Forschungsergebnisse unserer Arbeitsgruppe konnten einen Zusammenhang zwischen Verfettung und Aktivierung proinflammatorischer Zytokine wie TNF α , IFN γ und Interleukin 12 (IL12) zeigen bei gleichzeitigem Verlust an hepatischen Natural Killer T (NKT)-Zellen. Bisher konnte gezeigt werden, dass der Verlust von hepatischen NKT-Zellen in der Fettleber durch das erhöhte Interleukin 12 vermittelt wird. In dieser Arbeit soll die Quelle des IL12 erforscht werden.

Methode: C57B/6 Wildtypmäuse (WT) und IL12^{-/-} Mäuse erhielten Cholin-defizitäre Diät (CDD) zur Induktion einer Fettleber oder reguläre Kontroll-Diät. Eine Gruppe erhielt im Anschluss für 3 bzw. 5 Wochen Clodronate, welches selektiv Makrophagen eliminiert. Nach 10 bzw. 20 Wochen wurden Serum und Lebergewebe asserviert zur Bestimmung der Transaminasen und Gewinnung von Histopathologie, Durchflusszytometrie und RNA für real time PCR. Kupffer-Zellen wurden nach 10 Wochen CDD mittels Collagenase isoliert zur In-vitro-Analyse der Interleukin-Sekretion.

Ergebnis: CDD resultierte in WT-Mäusen im Verlauf in zunehmender Verfettung mit signifikant reduzierten hepatischen NKT-Zellen bei gleichzeitiger signifikanter Aktivierung von proinflammatorischen T-Helfer-1-Zytokinen TNF α , IFN γ und IL12 und unveränderten T-Helfer-2-assoziierten Zytokinen IL4 und IL10. Der Knockout von IL12 verhinderte nicht die CDD-induzierte Leberverfettung und resultierte in einem vergleichbaren Grad an Steatosis im Vergleich zu dem WT, allerdings ohne Verlust von hepatischen NKT-Zellen. Die Abwesenheit von Kupffer-Zellen reduzierte die Ausschüttung von proin-

flammatorischen Zytokinen und ging mit einer kompletten Restauration der NKT-Zellen einher. In vitro allerdings zeigten die aus Fettlebern gewonnenen Kupffer-Zellen nach Stimulation ein ähnliches Zytokin-Profil wie aus gesunden Lebern gewonnene Zellen.

Melatonin in liver resection: first clinical data

A. Nickkholgh¹, H. Schneider²,
M. Sobirey³, W. Venetz⁴, H. Nguyen⁵,
A. Cekauskas¹, M. Manikas¹,
S. Mikalauska¹, L. Mikalauskiene¹,
H. Bruns¹, M. Zorn⁶, M. Weigand⁷,
M. W. Buechler¹, P. Schemmer¹

¹Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg; ²HealthEcon AG; ³nutri-fit GmbH & Co KG; ⁴Datagen AG; ⁵Clinical Pharmacy, Universitätsklinikum Heidelberg; ⁶Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg; ⁷Anästhesiologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Introduction: Experimental data suggest that melatonin, a potent immuno-modulator and antioxidant, would decrease the inflammatory changes after major liver resection, thus positively influencing the postoperative course. This study was designed to assess its safety and tolerance given preoperatively.

Methods: A randomized controlled double blind single center pilot clinical trial on the safety and tolerance of preoperative melatonin application in patients undergoing major liver resection (PORTAL) [EudraCT number: 2006-005308-159] with two parallel study arms was performed. A total of 50 patients scheduled for major liver resection (≥ 3 segments) were randomized to receive a preoperative single dose of melatonin (50 mg/kg BW) dissolved in 250 mL milk. Controls were given the same amount of microcrystalline cellulose through the gastric tube right after the intubation for general anesthesia. Patients of both groups were comparable regarding demographics, operative procedures, and intraoperative data. Primary endpoints were safety and tolerance. Secondary endpoints were infectious and non-infectious complications. Data is shown as mean \pm SD.

Results: Melatonin was effectively absorbed with serum concentrations of 1142.8 \pm 7.2 ng/mL in contrast to 0.3 \pm 7.8

ng/mL in controls ($p < 0.0001$). Melatonin treatment resulted in lower postoperative transaminases over the study period ($p = 0.6$). There was no serious adverse event in patients after melatonin. Monitoring of laboratory data over the first 7 postoperative days confirmed the safety of the preoperative application of melatonin prior to major liver surgery. A total of 3 infectious complications occurred in either groups. Non-infectious complications occurred in 5 control patients (a total of 8 complications) vs. 3 melatonin patients (a total of 3 complications) ($p = 0.3$). There was a trend towards shorter ICU stay and total hospital stay after melatonin.

Conclusion: This study clearly demonstrates that a single preoperative enteral dose of melatonin is effectively absorbed and is safe and well tolerated in patients undergoing major liver surgery. A future phase III study will be performed to further assess the observed trends.

Sulforaphane dose-dependently inhibits proliferation of human colorectal carcinoma cells and has synergistic pro-apoptotic effects with standard chemotherapy

D. Schultze, H. Bruns, D. Simcikas, G. Kallifatidis, I. Herr, M. Büchler, P. Schemmer

Chirurgie, Universitätsklinik Heidelberg

Introduction: Standard chemotherapy for primary and metastatic colorectal cancer is associated with hepatotoxic side effects. Thus, novel therapeutic agents and regimens are needed. Sulforaphane (SF), a natural isothiocyanate has anti-proliferative and pro-apoptotic effects. Thus, this study was designed to evaluate its effect with or without chemotherapy on human colorectal carcinoma cells.

Methods: CX-1 cells were cultured and SF (0-25 μ M) with or without chemotherapy (leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin) was added to the culture media. Untreated cells were used as controls. Cell growth was assessed with MTT-assay while the Bax/Bcl-2 ratio revealed differences in apoptosis.

Results: SF significantly decreased growth of CX-1 cells in a dose dependent manner ($r^2 = 0.93$ for up to 25 μ M SF; $p < 0.05$). Moreover, SF in combination

with chemotherapy significantly decreased proliferation compared to chemotherapy alone (70% and 50% of controls for chemotherapy and combination, respectively), while apoptosis almost doubled (Bax/Bcl-2 ratio 1.5 vs. 3 for chemotherapy vs. combination after 24h).

Conclusion: SF has pro-apoptotic and anti-proliferative effects on human colorectal carcinoma cells being synergistic to standard chemotherapy. Thus, SF might further increase cytotoxic effects of standard chemotherapy on colorectal cancer cells.

Kardiale Zirkulationsstörungen bei Lebererkrankungen – ein Evaluierungskonzept vor LTX

Ch. Malessa, F. Rauchfuß, U. Settmacher

AVG Chirurgie, Uniklinik Jena

Einleitung: Um die funktionelle zirrhotische Kardiomyopathie von anderen kardiologischen Erkrankungen abzugrenzen, haben wir an unserem Zentrum ein standardisiertes kardiologisches Evaluierungsprogramm erstellt. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann es zu einer systolischen sowie auch einer diastolischen Funktionsstörung am Herzen kommen. Die Schwere korreliert mit dem Grad der Lebererkrankung und ist nach Transplantation reversibel.

Ergebnis: Bedingt durch die kardiologische Diagnostik konnten in den letzten 3 Jahren 4 Patienten erfolgreich Herz-Lebertransplantiert werden. In einzelnen Fällen führten Klappenrekonstruktionen oder Bypassoperationen vor LTX zu einer deutlichen Minimierung der operativen Morbidität und Mortalität im Rahmen der sich anschließenden Transplantation.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend kann man sagen, dass die Auswertung einer standardisierten kardiologischen Evaluierung vor Lebertransplantation ein wichtiger prognostischer Faktor für das 1-Jahres-Überleben ist.

Lebertransplantation unter Verwendung alter Spenderorgane – Erfahrungen eines Zentrums

F. Rauchfuß, R. Voigt, M. Heise,
U. Settmacher

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

Einleitung: Durch den aktuell bestehenden eklatanten Mangel an geeigneten Spenderorganen sind die Transplantationszentren gezwungen, zunehmend so genannte marginale Organe zu akzeptieren. Für die Lebertransplantation sind durch die Bundesärztekammer Kriterien definiert worden, die ein potentiell Spenderorgan als marginal einstufen. Dies sind: Spenderalter > 65 Jahre, ein Serumnatrium > 155 mmol/l, ein Katecholaminbedarf > 0,3 µg/kgKG/min, ein Spender-BMI > 30, eine intensivmedizinische Behandlung des Spenders > 7 Tage sowie eine histologisch gesicherte Steatosis hepatis > 40 %. Weiterhin gelten Spenderorgane mit dreifach erhöhten Transaminasen sowie einer positiven Hepatitis-Serologie als marginal. In der vorliegenden Arbeit stellen wir den Einfluss eines erhöhten Spenderalters auf das Transplantat- und Patientenüberleben dar.

Methode: Seit 2004 wurden an unserem Zentrum 230 Lebertransplantationen durchgeführt. 54 Spenderorgane (23,5 %) waren von Spendern > 65 Jahre, wobei 20 (37 %) Organe von Spendern zwischen 65 und 69 Jahren, 17 Organe (31,5 %) von Spendern zwischen 70 und 74 Jahren und 17 Organe (31,5 %) von Spendern > 75 Jahren stammten. Neben dem erhöhten Spenderalter wiesen die Organe zwischen keinem und vier weiteren Kriterien eines marginalen Organs auf.

Ergebnis: Die 1-Jahres-Mortalität betrug 20,4 % (11 von 54). Nur ein Empfänger eines alten Spenderorgans musste retransplantiert werden (Grund: ITBL; 77-jähriger Spender, ein weiteres Kriterium eines marginalen Organs [Katecholaminbedarf]). In der Gruppe der < 65-jährigen Spender liegt die 1-Jahres-Mortalität bei 19,5 %. Unterteilt man die Spenderorgane nach ihrem Alter, zeigte sich folgende Verteilung: 1-Jahres-Mortalität 65-69 Jahre alter Spender: 30 % (6 von 20); 1-Jahres-Mortalität 70-74 Jahre alter Spender: 23,5 % (4 von 17) und 1-Jahres-Mortalität > 75 Jahre alter Spender: 6 % (1 von 17). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Mortalität und der Anzahl zusätzlicher Kriterien eines marginalen Spenderorgans.

Simultane, kombinierte Herz-Lebertransplantation ohne zusätzlichen Gebrauch eines veno-venösen Bypass

F. Rauchfuß¹, M. Breuer², M. Heise¹,
K. Hekmat², U. Settmacher¹

¹Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena; ²Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Jena

Einleitung: Im Eurotransplantgebiet wurden seit dem Jahr 2000 elf kombinierte Herz-Lebertransplantationen (HLTx) durchgeführt. In der Literatur wird am häufigsten die sequentielle Transplantationstechnik beschrieben, bei der die Leber unter Verwendung eines veno-venösen Bypass nach erfolgter Herztransplantation und Abgang von der Herz-Lungen-Maschine (HLM) implantiert wird. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir unsere Technik der simultanen Herz-Lebertransplantation ohne zusätzlichen Gebrauch eines veno-venösen Bypass.

Methode: Seit 2004 wurden in unserem Zentrum vier kombinierte HLTx durchgeführt. In allen Fällen wurde die Leber vor Abgang von der HLM implantiert. Die cavale Anastomose erfolgte in drei Fällen via Cross-Clamping, in einem Fall via Piggyback-Technik. Die mittlere Operationszeit betrug 489 ± 220 Minuten.

Ergebnis: Das 6-Monats-Outcome in unserem Patientenkollektiv beträgt 75 % (ein Patient verstarb am 23. postoperativen Tag im Multiorganversagen.).

Passenger Lymphocyte Syndrom nach Lebertransplantation

J. Bergmann¹, R. Günther²,
F. A. Goumas¹, A. Radtke¹,
H. Hornapisheh¹, D. C. Bröring¹,
F. Braun¹

¹Klinik für Allg. Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel; ²Hepatology, Klinik für Innere Medizin I, Kiel

Einleitung: Das Passenger Lymphocyte Syndrom (PLS) ist eine seltene Komplikation nach Lebertransplantation (1). Es ist charakterisiert durch eine postoperative Alloimmun Hämolyse, welche durch den Transfer von immunkompetenten Zellen und deren Antikörper bei der Organtransplantation hervorgerufen wird. Der Schweregrad der Hämolyse beim PLS variiert

sehr stark, von dem rein labortechnisch nachweisbaren Phänomen bis hin zu einer lebensbedrohlichen Situation (2). Meistens tritt es zwischen der 1. und 3. postoperativen Woche auf und ist ein selbstlimitierender Prozess. In den letzten 3 Jahren identifizierten wir 3 Fälle von PLS nach Lebertransplantation.

Methode: In einer retrospektiven Analyse untersuchten wir das Auftreten von PLS anhand laborchemischer Parameter und klinischer Symptome bei Patienten (n=175; medianes Alter 40.1 (0.2-75.1) Jahre), die zwischen dem 01.01.2006 und 31.12.2009 eine Lebertransplantation (n=200) erhielten.

Ergebnis: Insgesamt identifizierten wir 3 Patienten, die ein PLS nach Lebertransplantation entwickelten. Fall #1 war ein 19-jähriger Patient, der wegen einer erneuten Transplantatdysfunktion seine dritte Lebertransplantation erhielt. Postoperativ fiel der Hämoglobinwert von 11,9 auf 6,6 g/dl und das Bilirubin stieg von 3,2 mg/dl auf 40,6 mg/dl. Initial bestand der Verdacht auf eine akute Blutung, welche mittels konventioneller Angiographie ausgeschlossen wurde. Ein durchgeführter Coombs-Test fiel positiv aus, wobei anti-erythrozytäre Antikörper gegen die Blutgruppe A (Blutgruppe des Empfängers (Spender: Blutgruppe 0)) nachgewiesen wurden. Im Fall #2 trat eine geringfügige Hämolyse bei einer 51-jährigen Patientin auf, die wegen eines Morbus Wilson lebertransplantiert wurde. Immunologisch lag ein minor ABO-mismatch vor (Blutgruppen: Spender A und Empfänger 0). Auch hier fiel der Coombs-Test positiv aus und wies in diesem Falle anti-erythrozytäre Antikörper gegen die Blutgruppe B auf. Beide Patienten waren stabil, nachdem sie mit Blutkonserven der Gruppe 0 substituiert wurden. Im dritten Fall erfolgte 2 Monate nach Lebertransplantation die Diagnose eines PLS auf dem Boden einer persistierenden Hyperbilirubinämie in Verbindung mit erniedrigtem Haptoglobin, freiem Hb und erhöhtem LDH, sowie den daraufhin immunologisch nachgewiesenen Rhesus-Antikörpern. Dieser Patient benötigte im weiteren Verlauf keine Substitution von Blutprodukten.

Schlussfolgerung: PLS ist eine seltene Komplikation nach Lebertransplantation, die als Differentialdiagnose eines postoperativen Hb-Verlustes mit abgeklärt werden sollte. Die Grundlage einer suffizienten Therapie besteht in der frühen Diagnosestellung, welche schwierig sein kann, sowie im strikten Vermeiden weiterer Antigenpräsentation.

Literatur

1. Audet M et al. (2008) Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. *Clinical & developmental immunology* 2008: 7157692
2. Ainsworth CD et al. (2009) Severe hemolytic anemia post-renal transplantation produced by donor anti-D passenger lymphocytes: case report and literature review. *Transfusion medicine reviews* 23 (2): 155-159

Erfolgreiche Lebertransplantation bei einer Patientin mit Glykogenose Typ 1b

T. Bielefeld¹, S. Ross¹, F. Braun²,
D. C. Bröring², S. Schreiber¹,
R. Günther¹

¹Innere Medizin, Kiel; ²Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel

Einleitung: Ein Defekt des Glukose-6-Phosphat-Transporters ist die Ursache für die autosomal-rezessiv vererbte Form der Glykogenose vom Typ 1b (Morbus von Gierke). Schon in den ersten Lebenstagen fallen Neugeborene durch rezidivierende schwere hypoglykämische Episoden und Laktatazidosen auf. Typisch für den weiteren Verlauf sind Hepatomegalien, Leberadenome mit der Tendenz zur Entartung, eine Wachstumsretardierung, Osteoporosen und schwere Neutropenien mit rezidivierenden Infekten und Abszessen. Auch eine Assoziation mit M. Crohn ist beschrieben.

Methode: Bereits in den ersten Lebenstagen entwickelte die von uns vorgestellte, heute 35-jährige Patientin schwere Hypoglykämien mit tonisch-klonischen Krampfanfällen. Die Diagnose einer Glykogenose Typ1b mit einem Genotyp 11q23 (G6PTLd.1211delCT/c.1184G>T) wurde im Verlauf der Jahre gesichert. Geprägt und bestimmt von den typischen Symptomen der Krankheit, belasteten die Patientin vor allem die strengen diätetischen Maßnahmen und die progredient verlaufenden Neutropenien. Im Jahre 2008 wurde eine Therapie mit g-CSF nötig. Bei hinzukommenden progredient wachsenden Leberadenomen und Hypoglykämien, die zu diesem Zeitpunkt eine intravenöse Glukosezufuhr notwendig machten, wurde 2009 die Indikation zur Lebertransplantation gestellt. Im Januar 2010 erhielt die Patientin in Piggy-Back-Technik eine orthotope Lebertransplantation.

Ergebnis: Die Leber zeigt, nach anfänglichem, nicht bestätigtem Verdacht einer akuten Abstoßung, unter Immunsuppressi-

on, eine gute Funktion. Seither verbesserten sich alle mit der Glykogenose Typ 1b assoziierten Krankheitssymptome, und die Patientin befindet sich in einem hervorragenden Allgemeinzustand.

Schlussfolgerung: In der beschriebenen Kasuistik konnte die Lebensqualität einer Glykogenose-Typ-1b-Patientin durch eine Lebertransplantation erheblich verbessert werden.

Literatur

1. Schaub J, Heyne K (1983) Glycogen storage disease type 1b. *Eur J Pediatr* 140 (4): 283-82
2. Martin AP, Bartels M, Schreiber S, Buehrdel P, Hauss J, Fangmann J (2006) Successful Staged Kidney and Liver Transplantation for Glycogen Storage Disease Type 1b: A Case Report. *Transplant Proc* 38 (10): 3615-36193
3. Adachi M, Shinkai M, Ohama Y, Tachibana K, Kuratsuzji T, Saji H, Maruya E (2004) Improved neutrophil function in a glycogen storage disease type 1b patient after liver transplantation. *Eur J Pediatr* 163 (4-5): 202-64
4. Reddy SK, Austin SL, Spencer-Manzon M, Koeberl DD, Clary BM, Desai DM, Smith AD, Kishani PS (2009) Liver transplantation for glycogen storage disease type 1a. *J Hepatol* 51 (3): 483-490

Qualitätssicherung nach Lebertransplantation

F. Braun¹, R. Günther², N. Weiler³,
H. Honarpisheh¹, M. Schulze¹,
A. Radtke¹, M. Burdelski⁴,
D. C. Bröring¹

¹Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel; ²Innere Medizin, Kiel; ³Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Kiel; ⁴Allgemeine Pädiatrie, Kiel

Einleitung: Die Lebertransplantation ist die Therapie der Wahl bei akuten und chronischen Erkrankungen, die mit einem irreversiblen Verlust der Leberfunktion einhergehen. Die Qualitätssicherung wurde als neues Instrument eingeführt, wobei die Krankenhausletalität in Transplantationszentren mit einer Mindestfallzahl von 20 Transplantationen verglichen wird.

Methode: Die Bundesbehörde für Qualitätssicherung (BQS) verlangt jährlich die Dokumentation der lebertransplantierten Patienten. Am UKSH, Campus Kiel wurden 61 Spenderlebern 2007 und 64 Spenderlebern 2008 transplantiert, die entsprechend den Vorgaben der BQS erfasst wurden.

Ergebnis: Die Krankenhausletalität lag 2007 bei 5,4 % und 2008 bei 3,7 %. Die bundesweite Krankenhausletalität lag 2007 bei 14,6 (5,4-35,0) % und 2008 bei 12,6 (3,7-28,1) %. Im Vergleich zu den an-

deren Transplantationszentren war die Krankenhausletalität am UKSH, Campus Kiel am niedrigsten in Deutschland.

Schlussfolgerung: Die Qualitätssicherung erlaubt eine Übersicht über die Krankenhausletalität nach Lebertransplantation an den Transplantationszentren mit einer Mindestfallzahl von 20 Transplantationen. Im Vergleich zu 2007 konnte die Krankenhausletalität 2008 gesenkt werden.

Mortalität auf der Warteliste zur Lebertransplantation nach Einführung des MELD

F. Braun¹, R. Günther², R. Moringlane¹,
S. Minouchehr¹, A. Radtke¹, N. Weiler³,
D. C. Bröring¹

¹Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel; ²Innere Medizin, Kiel; ³Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Kiel

Einleitung: Das MELD-System wurde in der Eurotransplantregion am 16.12.2006 eingeführt, um die Wartelistenmortalität zu reduzieren. Wir analysierten das Überleben der Patienten, die an unserem Transplantationszentrum für eine Lebertransplantation (LTx) gelistet wurden.

Methode: Es wurden alle Patienten erfasst, die seit 16.12.2006 am UKSH, Campus Kiel für eine Lebertransplantation gelistet waren. Das Patientenüberleben, die Wartezeit bis zur LTx und der Allokationsmodus wurden analysiert.

Ergebnis: Seit Einführung des MELD waren 267 Patienten zur LTx gelistet, bei denen insgesamt 296 Listungen erfolgten. Die Anzahl der Listungen und Transplantationen pro Jahr lag 2007 bei 51 und 42, 2008 bei 83 und 61 und 2009 bei 102 und 64. Die Mortalitätsrate auf der Warteliste lag 2007 bei 9,8% (n=5), 2008 bei 8,4% (n=7) und 2009 bei 9,8% (n=10). Die Todesursachen der auf der Warteliste verstorbenen Patienten waren Sepsis (n=7), Multiorganversagen (n=5), Pneumonie (n=3), Leberversagen (n=2), Endokarditis (n=2), pulmonale Blutung und Basilaris Venenthrombose (je n=1). Die Verstorbenen auf der Warteliste hatten einen mittleren MELD von 23,1±9,7 (Median 22 (7-40)) und eine mittlere Wartezeit von 77,0±112,4 (Median 24 (0-349)) Tagen. Insgesamt 45 Patienten erhielten ein Primärangebot (mittlerer MELD und Wartezeit 27,4±8,8 und 183,8± 459,7 Tage), 57 ein Zentrumsangebot (mittlerer MELD

und Wartezeit 15.1 ± 5.4 und 380.7 ± 481.9 Tage) und 45 eine Lebendspende (mittlerer MELD 20.0 ± 6.8 und 81.3 ± 241.5 Tage).

Schlussfolgerung: Das Hauptziel des MELD-Systems, die Senkung der Wartelistenmortalität, konnte an unserem Zentrum nicht erreicht werden. Zudem versagt das MELD-System, da nach dessen Einführung mehr Patienten mit einem Zentrumsangebot versorgt wurden als mit einem Primärangebot, welches weiterhin die Notwendigkeit der Lebendspende rechtfertigt. Der bundesweite Trend, der eine Verschlechterung des Überlebens nach Transplantation zeigt, trat an unserem Zentrum nicht ein.

Prähepatischer Block mit portaler Hypertension im Kindesalter

M. Burdelski¹, M. Kohl¹,
S. Schulz-Jürgensen¹, D. Bröring²

¹Pädiatrische Transplantation, UKSH Campus Kiel; ²Allg. und Thoraxchirurgie, UKSH, Campus Kiel

Einleitung: Die Prävalenz des prähepatischen Blocks hat nach Reduktion der Anzahl der portalvenösen Katheter und Gebrauch von gewebefreundlichem Material deutlich abgenommen. Die Behandlungsstrategie der portalen Hypertension bei prähepatischem Block sieht neben der endoskopischen Behandlung mit Sklerotherapie oder Gummiband-Ligatur chirurgische Maßnahmen wie die Anlage eines Mesenterico-Rezessus Rex (-umbilicalis) Shunts als „physiologischem“ Shunt oder die Anlage eines porto-systemischen Shunts vor. Letztere sind in der Langzeitbeobachtung mit dem Risiko der Enzephalopathie und der pulmonalen Hypertension behaftet.

Methode: Bei 9 Kindern mit prähepatischem Block wurde wegen schwerer oberer intestinaler Blutungen und/oder ausgeprägtem Hyperspleniesyndrom die Indikation zu einer druckentlastenden Operation gestellt. Bei 6 Kindern wurde nach bildgebender Diagnostik mit dem Nachweis eines offenen Rezessus umbilicalis der Versuch einer Meso-Rex-Shunt-Operation unternommen. Bei 3 weiteren Patienten war kein offenes portalvenöses System nachweisbar, sodass primär ein spleno-renal Shunt angestrebt wurde.

Ergebnis: Bei einem Patienten musste bereits intraoperativ wegen mehrfacher Thrombosierung auf den Meso-Rex-Shunt verzichtet und auf einen splenorenal Shunt umgewechselt werden. Bei einem Kind zeigte sich nach 6 Wochen ein Verschluss des Shunts, die übrigen 4 Kinder wiesen eine Normalisierung des Hypersplenie-Syndroms bei normalen postprandialen Ammoniakwerten auf. Bei den 3 Kindern mit splenorenalem Shunt war bei Normalisierung des Hyperspleniesyndroms aber unverändert eine deutliche Hyperammonämie nachweisbar.

Schlussfolgerung: Bei Kindern mit prähepatischem Block und seinen Komplikationen ist somit der Versuch eines Meso-Rex-Shunt indiziert. Splenorenale Shunts stellen nur eine Lösung der 2. Wahl dar. Die Indikation zu einer Lebertransplantation ist bei Komplikationen nach splenorenalem Shunt zu überlegen.

Literatur

1. Schmidt D et al. (2009) *Pediatr Transplant* 13: 540-544
2. Maksud-Filho JG et al. (2009) *J Pediatr Surg* 14: 1877-1883

Optimierung der Immunsuppression durch Messung des intrazellulären ATP (iATP)

M. Burdelski¹, G. Brandhorst²,
M. Oellerich², M. Kohl¹,
S. Schulz-Jürgensen¹

¹Pädiatrische Transplantation, UKSH Campus Kiel; ²Zentrum Innere Medizin, Universitätsmedizin Göttingen

Einleitung: Die Optimierung der Immunsuppression nach Organtransplantation allein anhand von Spiegelbestimmungen der Immunsuppressiva bleibt unvollkommen. Insbesondere die Nebenwirkungen der CNI-Inhibitoren im Langzeitverlauf beeinträchtigen die Lebensqualität und -erwartung. Die Messung der Immunantwort auf die Immunsuppression durch Bestimmung des intrazellulären ATP (iATP) (Cylex®-ImmuKnow) könnte die Optimierung der Immunsuppression unabhängig von der Messung der Talspiegel oder der Exposition der Immunsuppressiva ermöglichen.

Methode: In einer prospektiven Studie haben wir bei gesunden Probanden ($n = 31$, Alter < 12 J $n = 15$, > 12 J $n = 16$) und bei Kindern in einer stabilen Phase nach Lebertransplantation ($n = 52$) und bei Kindern mit Abstoßung ($n = 4$) und akuter Infektion ($n = 3$) die Reaktivität des Immun-

systems als iATP bei T-Lymphozyten nach PHA-Stimulation (Cylex®-ImmuKnow-Assay) bestimmt.

Ergebnis: Es zeigte sich eine altersabhängige iATP Konzentration bei gesunden Probanden (<12 J : median 399ng/mL vs: 349ng/mL >12 J. $p=0.168$). Patienten in einer stabilen Phase nach LTx wiesen in den entsprechenden Altersgruppen eine signifikant niedrigere iATP-Konzentration auf (<12 J : 273 ng/mL vs 399 ng/mL, $p=0.006$; >12 J : 232 ng/mL vs 349 ng/mL, $p=0.003$). Patienten nach LTx mit einer Infektion wiesen einen Median von 211 ng/mL auf, Patienten mit einer Abstoßung einen Wert von 411. Die Unterschiede zu stabilen Patienten waren für die Patienten mit Infektion nicht signifikant ($p=0.352$) während Patienten mit Abstoßung sich deutlich von den Patienten in einer stabilen Phase unterschieden ($p=0.017$). Es bestand keine Korrelation der iATP-Werte zu den Talspiegeln der jeweils eingesetzten Immunsuppressiva : Tacrolimus : Korrelationskoeffizient 0.152, $p=0.575$ und Cyclosporin A = 0,037 $p=0.905$.

Schlussfolgerung: Mit diesen ersten Befunden der iATP-Bestimmung ist eine Optimierung der Immunsuppression bei Kindern nach Lebertransplantation denkbar. Weitere Untersuchungen zur Validierung der Ergebnisse sind in Vorbereitung.

Literatur

1. Hooper E et al. (2005) *Clinical Transplantation* 19: 834-839

Erfolgreiche Therapie einer fulminanten Hepatitis B durch Lebertransplantation und Tenofovir

R. Günther¹, V. Kataev², N. Rifaie¹, A. Radtke¹, N. Weiler³, D. C. Bröring¹, F. Braun¹

¹Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel; ²Innere Medizin, Kiel; ³Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Kiel

Einleitung: Ein akutes Leberversagen durch eine Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion ist aufgrund der präventiven Impfung in Deutschland heutzutage extrem selten. Zudem sind neue Nukleosid- und Nukleotidanaloge zur Therapie verfügbar. Wir berichten über eine Patientin, die eine fulminante HBV-Infektion entwickelte und unter Tenofovir-Therapie erfolgreich transplantiert wurde.

Methode: Eine 34-jährige Patientin wurde wegen abdomineller Beschwerden in einem peripheren Krankenhaus aufgenommen. Nach Verlegung in das UKSH, Campus Kiel wurde eine akute HBV-Infektion diagnostiziert und eine antivirale Therapie mit Tenofovir eingeleitet. Das klinische Bild eines hyperakuten Leberversagens mit zunehmender Enzephalopathie erforderte eine Lebertransplantation (LTx). Intra- und postoperativ erhielt die Patientin zusätzlich Hepatect.

Ergebnis: Bereits vor der LTx fiel die HBV-DNA von 128 auf 8 Millionen Kopien nach der ersten Tenofovirgabe. Posttransplantationem wurde die Therapie mit Tenofovir in Kombination mit Hepatect (anti-HBs Zielspiegel >300 IU/ml) fortgesetzt. Im postoperativen Verlauf trat lediglich eine CMV-Virämie auf, die erfolgreich mit Valganciclovir präemptiv behandelt wurde. Die Patientin war 2 Monate nach LTx HBV-DNA-negativ. Drei Monate nach LTx ist die Patientin wieder voll arbeitsfähig in einem hervorragenden klinischen Zustand mit normalen Leberwerten.

Schlussfolgerung: Der geschilderte Fall demonstriert die hohe antivirale Potenz von Tenofovir gegenüber einer HBV-Infektion nach LTx.

Einfluss disseminierter Tumorzellen auf das Überleben bei Patienten mit colo-rektalen Lebermetastasen

S. Hinz¹, J. Bockhorst¹, Ch. Röder², H. Kalthoff², D. C. Bröring¹

¹Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel; ²Institut für Experimentelle Tumorforschung, Krebszentrum Nord - CCC, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Einleitung: Ziel der Studie war es bei Patienten mit resezierten colo-rektalen Lebermetastasen (CRLM) prognostische Faktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu analysieren. Hierzu sollten die Bedeutung disseminierter Tumorzellen im Blut und Knochenmark und weitere klinische Faktoren sowie das Überleben der Patienten nach erfolgter Resektion von CRLM untersucht werden.

Methode: Insgesamt wurden 108 Patienten mit einer potentiell kurativen R0- oder R1-Resektion von CRLM eingeschlossen. Präoperativ wurde je 10 ml Blut und Kno-

chenmark (KM) asserviert, in denen disseminierte Tumorzellen (DTC) mittels CK 20 RT-PCR nachgewiesen wurden. Mit Hilfe univariater Analysen wurden mögliche prognostische Faktoren ermittelt.

Ergebnis: Bei 97/108 Patienten wurde eine R0-Resektion durchgeführt. Zur Resektion der Metastasen war bei 69 Patienten eine major-Resektion notwendig. Bei 43/108 Patienten wurden DTC im Blut nachgewiesen, wobei nur bei 19/78 Patienten Tumorzellen im KM detektiert wurden. Die univariate Analyse zeigte, dass DTC im Blut ein Parameter für ein schlechteres Gesamtüberleben (OS) ($p=0,05$) war, wobei dies nicht für den Nachweis DTC im KM zutrifft. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit > 1 Lebermetastase, waren DTC im Blut ein hoch signifikanter Faktor ($p=0,0028$) hinsichtlich eines schlechteren OS. Des Weiteren zeigte sich in der univariaten Analyse für folgende Faktoren ein signifikant schlechteres OS: postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ($p = 0,04$), Metastasengröße $> 5\text{cm}$ ($p = 0,028$), Majorresektion ($p = 0,001$) und Intensivstationsaufenthalt > 4 Tage ($p = 0,002$).

Schlussfolgerung: Der Nachweis DTC im Blut und Knochenmark ist besonders bei Patienten mit mehr als einer CRLM ein wichtiger prognostischer Marker hinsichtlich des Überlebens der Patienten nach erfolgter Lebermetastasenresektion. Dies unterstützt die Strategie, auch nach erfolgter R0-Resektion von CRLM eine adjuvante Chemotherapie durchzuführen, um die „minimal residual disease“ zu bekämpfen.

Therapieresistente Pneumonie als extrapancreatische Manifestation einer Autoimmunpankreatitis

S. Minouchehr¹, N. Weiler², A. Fischer³,
J. H. Bräsen⁴, R. Günther⁵,
D. C. Bröring¹, F. Braun¹

¹Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, Kiel; ²Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Kiel; ³Institut für Infektionsmedizin, Kiel; ⁴Institut für Allgemeine Pathologie, Kiel; ⁵Innere Medizin, Kiel

Einleitung: Die Autoimmunpankreatitis (AIP) stellt einen entzündlichen Prozess dar, der als Stenose des Pankreas- oder Gallengangsystems imponieren kann. Die

Differentialdiagnose umfasst insbesondere das Pankreas- und Cholangiokarzinom [1]. Darüber hinaus ist eine extrapancreatische Manifestation an den Gallenwegen, Gallenblase, Leber, Lunge und Niere möglich [2]. Wir berichten über einen Patienten mit therapieresistenter Pneumonie, die erfolgreich durch Steroide behandelt wurde.

Methode: Ein 54-jähriger Patient erhielt eine biliodigestive Anastomose nach Roux-Y aufgrund einer extrahepatischen Gallengangsstenose. Ätiologisch wurde eine extrahepatische primär sklerosierende Cholangitis (PSC) vermutet. Die primäre Histologie des OP-Präparats zeigte eine unspezifische Cholangitis ohne Nachweis einer PSC oder Tumor. In der ersten postoperativen Woche trat eine rasch progrediente und Antibiotika-resistente Pneumonie auf, die eine mechanische Beatmung über 42 Tage erforderte. Aufgrund der Therapieresistenz der Pneumonie auf Antinfektiva erfolgte die Testung auf IgG4 im Blut und OP-Präparat. Bei positivem IgG4-Nachweis erfolgte eine Steroidreduktionstherapie, die zu einer raschen Rückbildung der Pneumonie führte. Bereits 10 Tage nach der ersten Steroidgabe konnte der Patient respiratorisch rekompensiert von der Intensivstation verlegt werden.

Schlussfolgerung: Die extrapancreatische Manifestation einer AIP sollte daher frühzeitig als Differentialdiagnose der sklerosierenden Cholangitis und des hilären Cholangiokarzinoms durch serologische oder immunhistochemische Testung auf IgG4 abgegrenzt werden.

Literatur

1. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge W, Lauwers GY (2005) Autoimmune Pancreatitis. More than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. *Arch Pathol Lab Med* 129: 1148-1154
2. Nayar M, Charnley R, Scott J, Haugk B, Oppong K (2009) Autoimmune pancreatitis: with multiorgan involvement. A Case of pericardial involvement. *JOP* 10 (5): 539-542

Transplantation einer Spenderleber mit Protein S-Mangel

S. Minouchehr, F. Braun, A. Radtke,
H. Honarpisheh, D. C. Bröring

Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie,
Arnold-Heller-Strasse 3, 24105 Kiel

Einleitung: Der Protein S-Mangel stellt eine autosomal-dominant erbliche Koagulopathie dar, die mit einem hohen Thromboserisiko verbunden ist. Koagulopathien,

bedingt durch einen Mangel an einzelnen Koagulationsfaktoren (Protein C-, S, Faktoren VII-, XI-, XII), werden durch eine Lebertransplantation auf den Empfänger übertragen [1-5]. Wir berichten über eine Transplantation unter Verwendung eines Spenderorgans mit einem bekannten Protein S-Mangel.

Methode: Ein 52-jähriger Patient mit einem HCC bei postalkoholischer Leberzirrhose (Lab-MELD 9) erhielt eine Spenderleber mit einem vorbekannten Protein S-Mangel. Der 44-jährige Organspender hatte eine über 15-jährige Marcumartherapie in der Vorgeschichte. Der Organempfänger wurde über die Risiken der auf ihn durch die Lebertransplantation übertragenen Koagulopathie sowie der lebenslang notwendigen Antikoagulation aufgeklärt. Die Lebertransplantation erfolgte in Standardtechnik. Bei guter Transplantatfunktion zeigte sich postoperativ eine deutlich reduzierte Protein S-Aktivität von 25% -35% (Ref.: 75-130%). Die perioperative Antikoagulation beinhaltete eine kurzzeitige systemische Heparinisierung und eine insgesamt 6 monatige Abschirmung mit Niedermolekularem Heparin. Anschließend wurde der Empfänger mit Marcumar antikoaguliert und verzeichnete im Verlauf der ersten 2 Jahre post-LTx kein thromboembolisches Ereignis.

Schlussfolgerung: Eine mit einer Koagulopathie vorbelastete Spenderleber, falls präoperativ bekannt, kann durch adäquates, postoperatives Antikoagulationsmanagement erfolgreich transplantiert werden mit einem überschaubaren Operationsrisiko.

Literatur

1. Cransac M, Carles J, Bernard P-H, Malavialle P, Freyburger G, Winnock S, Saric J (1995) Heterozygous protein C deficiency and dysfibrinogenemia acquired by liver transplantation. *Transplant International* 8: 307-311
2. Schuetze SM, Linenberger M (1999) Acquired protein S deficiency with multiple thrombotic complications after orthotopic liver transplant. *Transplantation* 67 (10): 1366-1369
3. Osborn NK, Ustundag Y, Zent CS, Wiesner RH, Rosen CB, Narayanan M (2006) Factor XII Deficiency Acquired by Orthotopic Liver Transplantation: Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Transplantation* 6: 1743-1745
4. Guy SR, Magliocca JF, Fruchtman S, Mc Donough P, Emre S, Kim-Schluger L, Sheiner PA, Fishbein TM, Scharz ME, Miller CM (1999) Transmission of factor VII deficiency through liver transplantation. *Transplant International* 12: 278-280
5. Clarkson K, Rosenfeld B, Fair J, Klein A, Bell W (1991) Factor XI deficiency acquired by liver transplantation. *Annals of Internal Medicine* 11: 877-879

Case report: Orthotope Lebertransplantation unter Acetylsalicylsäure und Clopidogrel

H. M. Tautenhahn¹, C. Benckert¹,
A. Thelen¹, M. Quante¹, H. Spieker¹,
U. Kaisers², S. Jonas¹

¹Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig; ²Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig

Einleitung: Die duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und *Clopidogrel* ist die Standardtherapie nach Implantation von beschichteten Koronarstents und wird zudem zur Sekundärprophylaxe nach einem Apoplex eingesetzt. Das Absetzen der Medikation führt zu einem ca. 90-fach erhöhten Risiko des Stentverschlusses bzw. eines Reinsultes und sollte nur in Rücksprache mit Kardiologen und Anästhesisten erwogen werden. Das Blutungsrisiko während Operationen unter ASS/Clopidogrel steigt um geschätzte 30-50%.

Fallbericht: Ein 61-jähriger Patient mit nutritiv-toxischer Leberzirrhose, der zur Lebertransplantation gelistet war, erlitt einen Schlaganfall mit residueller Hemiparese. Es wurde eine Sekundärprophylaxe mit ASS/Clopidogrel durchgeführt. Zum Zeitpunkt des Organangebotes war die duale Aggregationshemmung nicht abgesetzt. Aufgrund rezidivierender hepatischer Dekompensationen lag eine relative Notfallindikation vor und die Transplantation wurde durchgeführt.

Ergebnisse: Bei dem mehrfach intraabdominell voroperierten Patienten wurden intraoperativ insgesamt 6 Erythrozytenkonzentrate, 6 FFP's und 5 Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Postoperativ wurden ohne Hinweis auf Blutung 4 weitere Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Die ASS/Clopidogrel-Medikation wurde kontinuierlich fortgeführt. Es kam zu keiner Blutungskomplikation und zu keinem Schlaganfallrezidiv. Der weitere postoperative Verlauf war unkompliziert. Der Patient wurde nach 24 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen.

Schlussfolgerung: Diese Kasuistik zeigt, dass auch bauchchirurgische Eingriffe mit einem vermeintlich hohen Blutungsrisiko wie eine orthotope Lebertransplantation mit einem vertretbaren Risiko durchzuführen sind. Vor dem Hintergrund des hohen Risikos, welches mit dem Absetzen der

dualen Thrombozytenaggregationshemmung einhergeht, und der zunehmenden Zahl von kardial vorerkrankten Patienten auf den Lebertransplantationswartelisten, die notwendigerweise ASS und Clopidogrel einnehmen, ist die bislang meist restriktive Indikationsstellung bei Fortführung der dualen Aggregationshemmung zu überdenken.

Aktualisierte Daten zu Nutzen und Risiko der maschinellen Autotransfusion im Falle einer Lebertransplantation wegen HCC

D. B. Foltys¹, M. Heise¹, G. Wisser²,
A. Hadian¹, A. P. Barreiros³, N. Weiler¹,
I. Ruth¹, M. Hoppe-Lotichius¹, G. Otto¹

¹Abteilung für Transplantationschirurgie, Chirurgie von Leber, Gallenwegen und Pankreas, Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg Universität, Mainz; ²Klinik für Anästhesiologie Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg Universität, Mainz; ³Klinik für Innere Medizin I, Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg Universität, Mainz

Einleitung: Die maschinelle Autotransfusion (MAT) ist eine etablierte und verlässliche Möglichkeit, um die intraoperative Fremdblutgabe im Falle einer Lebertransplantation (LT) zu reduzieren. Bei LT wegen HCC kann eine Kontamination des Abdomens mit Tumorzellen aber nicht sicher ausgeschlossen werden. Daher ist der Einsatz der MAT im Rahmen einer LT wegen HCC theoretisch mit dem Risiko einer Tumorzell dissemination verbunden. Die Auswertung unserer Patienten, die wegen HCC eine LT erhielten, soll den Einfluss der MAT auf die Rezidivgefahr untersuchen.

Material und Methode: 136 Empfänger einer LT mit histologisch gesichertem HCC in der Explantatleber wurden retrospektiv nachuntersucht. 40 Patienten erhielten die MAT bei unbekanntem HCC-Befall der Leber oder trotz bekanntem HCC-Befall aufgrund hoher Blutverluste. 96 Patienten mit bekanntem HCC und niedrigem Blutverlust erhielten keine MAT. Die zwei Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Tumorcharakteristiken auf. Mailandkriterien, UCSF-Kriterien und Up-to-7-Kriterien in beiden Gruppen waren vergleichbar.

Ergebnisse: 21 der 136 Patienten zeigten ein HCC-Rezidiv, allerdings konnte keine

Korrelation zum Einsatz der MAT gezeigt werden ($p=0,286$).

Schlussfolgerung: Der Einsatz der MAT scheint auch im Falle der Lebertransplantation wegen HCC keinen negativen Einfluss auf das HCC-Rezidiv zu haben. Wir stimmen daher anderen Publikationen bezüglich der Sicherheit des MAT-Einsatzes bei LT wegen HCC zu und befürworten diesen.

Lebertransplantation in Empfängern älter als 65 Jahre: ein gerechtfertigter Trend?

I. Ruth, M. Hoppe-Lotichius, D. Foltys,
M. Heise, G. Otto

Abteilung für Transplantationschirurgie und Chirurgie von Leber, Gallenwegen und Pankreas, Universitätsmedizin Mainz

Einleitung: In einer alternden Gesellschaft werden zunehmend auch ältere Patienten einer Maximaltherapie zugeführt. Organmangel stellt ein immer größer werdendes Problem dar. Dies wirft die Frage auf, ob Lebertransplantation (LT) in alten Patienten einen entsprechenden Nutzen und damit eine Rechtfertigung erlangt.

Patienten und Methoden: Zwischen September 1997 und Oktober 2009 wurden 485 Patienten an unserem Zentrum transplantiert. In diesem Zeitraum waren 63 Patienten (13%) zur Zeit der Transplantation über 65 Jahre alt (42 männlich, 21 weiblich). Die führenden Grunderkrankungen der älteren Patienten waren nutritiv-toxische Leberzirrhose in 32%, Hepatitis C-Zirrhose in 29% und immunologische Erkrankungen in 18%.

Ergebnisse: Patienten über 65 Jahre hatten signifikant häufiger ein HCC ($p<0.000$) ohne Unterschiede im Erfüllen der Mailandkriterien, Angioinvasion oder Progression unter TACE-Therapie. Spenderalter (Median 53 Jahre versus 50 Jahre, $p=0.142$) und Laborwerte des Spenders waren vergleichbar in beiden Gruppen. Bei älteren Patienten wurde die Mehrzahl der Transplantate mit HTK perfundiert ($p=0.001$). Die Rate an ITBL im Verlauf war gleich in beiden Gruppen. Ältere Patienten hatten eine signifikant kürzere Operationszeit (Median 330 versus 350 Minuten, $p=0.04$).

Das Überleben der Patienten über 65 Jahren ist deutlich kürzer (Median 647 Tage versus 1214 Tage, 1-Jahresüberleben 74%

versus 79,8%, 3-Jahresüberleben 63,1% versus 71% und 5-Jahresüberleben 56% versus 65,1%, $p=0.082$). In den ersten 180 Tagen nach Transplantation war die Mortalität bei den älteren Patienten signifikant erhöht ($p=0.009$). Organüberleben bei den jüngeren Patienten war im Median 1090 Tage (Range 0 bis 44212 Tage) und bei den älteren Patienten im Median 623 Tage (Range 0 bis 3252 Tage, $p=0.0001$). Todesursachen in beiden Gruppen sind ähnlich; kardiovaskuläre Erkrankungen und Multiorganversagen sind die häufigsten Ursachen. Jüngere Patienten wurden in 12% retransplantiert versus 8% Retransplantation bei älteren Patienten.

Zusammenfassung: Das Langzeitergebnis für Patienten über 65 Jahre ist akzeptabel und allein das Alter sollte kein Ausschlusskriterium für LT sein. Eine Auswahl möglicher Kandidaten für Lebertransplantation sollte nach dem kardiovaskulären Risikoprofil und anderen Komorbiditäten getroffen werden.

Zielgerichtete Therapie mit Sorafenib bei Patienten mit Rezidiv eines HCCs nach orthotoper Lebertransplantation

M. Wörns, I. Niederle, A. Weinmann,
S. Koch, Ch. Düber, P. R. Galle,
M. Schuchmann, G. Otto

Abteilung für Transplantationschirurgie und
Chirurgie von Leber, Gallenwegen und Pan-
kreas, Universitätsmedizin Mainz

Einleitung: Bei bis zu 20% der Patienten mit Lebertransplantation (LTX) bei HCC innerhalb der Mailandkriterien kommt es zu einem Rezidiv mit häufig extrahepatischen Metastasen und der Notwendigkeit einer systemischen Therapie. Mit dem Multityrosinkinaseinhibitor Sorafenib steht seit 2007 erstmalig eine systemische Therapie mit einer nachgewiesenen Verbesserung des Gesamtüberlebens zur Verfügung.

Ziele: Analyse des Gesamtüberlebens mit Rezidiv nach LTX in Abhängigkeit einer durchgeführten Sorafenib-Therapie.

Methodik: Retrospektive Analyse der Krankenakten der an der Universitätsklinik Mainz zwischen 1.1.1998 und 31.12.2009 bei HCC transplantierten Patienten mit gesichertem Rezidiv. Ende des Beobachtungszeitraums war der 28.02.2010.

Ergebnis: Es wurden 177 Patienten mit LTX bei HCC im Beobachtungszeitraum transplantiert. Bei 27 Patienten (17 Männer, 10 Frauen, medianes Alter 58,2 Jahre) wurde ein Rezidiv gesichert, die Rezidivrate betrug 15,2%. Ätiologie der zugrundeliegenden Lebererkrankung: Hämochromatose ($n=2$), $\alpha 1$ -Antitrypsinmangel ($n=1$), chronische Hepatitis B ($n=5$), chronische Hepatitis C ($n=12$), alkoholische Lebererkrankung ($n=6$) und NASH ($n=1$). Die Ersttherapien nach Rezidiv waren: Operation ($n=9$), TACE ($n=2$), Chemotherapie ($n=6$), Sorafenib ($n=2$), unbekannt ($n=3$).

Insgesamt wurden 6 Patienten mit Sorafenib behandelt (2 primär, 3 nach vorangegangener Operation, 1 nach vorheriger Chemotherapie).

Das mediane Überleben ab Rezidiv betrug 987 Tage (Zeit bis Rezidiv 659 Tage) ab LTX bei den Patienten mit Sorafenib-Therapie und 251 Tage (Zeit bis Rezidiv 475 Tage) ohne Sorafenib. Es wurde keine erhöhte Toxizität der zielgerichteten Therapie im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten beobachtet, die Rate an Abstoßungen war nicht erhöht.

Schlussfolgerung: Die systemische Therapie eines HCC-Rezidivs nach LTX mit Sorafenib verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zu historischen Kontrollen.

Multivariate Analyse der Lebertransplantationsdatenbank: Identifizierung von Prognosefaktoren zur Abschätzung des Organüberlebens

M. Angele¹, S. Pratschke¹,
G. Meimarakis¹, M. Rentsch¹,
A. Kleespies¹, Ch. Graeb¹, R. Zachoval²,
Ch. Bruns¹, K.-W. Jauch¹, F. Löhe³,
M. Guba¹

¹Chirurgische Klinik, Klinikum Großhadern,
München; ²Medizinische Klinik II, Klinikum
Großhadern; ³Chirurgische Klinik, Klinikum
Landshut

Einleitung: Auf Grund des Organmangels werden zunehmend marginale Lebern zur Transplantation akzeptiert. Die etablierten Marginalitätskriterien erlauben jedoch keine eindeutige Abschätzung des Organüberlebens. Ziel dieser Studie war es Faktoren zu definieren, die zum Zeitpunkt der Transplantation eine Prognose über den Langzeitverlauf des Organs ermöglichen.

Methode: Im Zeitraum von 1997 bis 2007 wurden 290 Lebertransplantationen am Klinikum Großhadern in einer prospektiv geführten Datenbank aufgearbeitet. Erfasst wurden als Spenderdaten (Geschlecht, Spenderalter, Konservierungslösung, Kaltischämiezeit, Steatosisgrad, ABO Status, Noradrenalin und Adrenalinbedarf) sowie als Empfängercharakteristika (Retransplantation, HU-Listung, Empfängeralter, Geschlecht, intraoperativer Shunt, Blutfluss Arteria hepatica (< vs. > 100 ml/min) und Pfortader (< vs. > 1.300 ml/min) nach Reperfusion). Zur Beurteilung der Organfunktion wurden die Transaminasen, Bilirubin und der Quick-Wert (1., 2. und 7. postop. Tag) sowie das Organüberleben (mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 43 Monate) verzeichnet. Die statistische Auswertung erfolgte zunächst univariat. Faktoren mit einem $p < 0,010$ wurden in eine multivariate Analyse aufgenommen.

Ergebnis: Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigen, dass ein postoperativer Bilirubinanstieg um mehr als 20 % sowie ein kompromittierter arterieller Blutfluss (< 100 ml/min) mit einem 2,6-fach erhöhten Risiko für einen Organverlust nach LTx verbunden sind unabhängig von der präoperativ eingeschätzten Spenderorganqualität. Neben dem signifikant verschlechterten Organüberleben fand sich ein signifikant erhöhter postoperativer GOT-Serumspiegel bei reduziertem arteriellem Blutfluss.

Schlussfolgerung: Der arterielle Blutfluss nach Reperfusion integriert Spender- und Empfänger-Risikofaktoren, lässt sich unkompliziert intraoperativ messen und erscheint daher aus unserer Sicht als Parameter zur Identifizierung von Risikokonstellationen (Spenderorganqualität und klinischem AZ des Empfängers) geeignet.

Tacrolimus/MMF-Kombinationstherapie verbessert eingeschränkte Nierenfunktion und Transplantatüberleben nach Lebertransplantation

F. J. B. Bäuerlein¹, M. Angele²,
H. Diepolder¹, L. Frey³, A. Gerbes¹,
N. H. Grüner¹, M. Guba², M. Rentsch²,
Ch. Rust¹, G. Sauter¹, A. Ulsenheimer¹,
R. Zachoval¹ und die interdisziplinäre
Arbeitsgruppe Lebertransplantation⁴

¹Medizinische Klinik II, Campus Großhadern, Klinikum der LMU München; ²Chirurgische Klinik, Campus Großhadern, Klinikum der LMU München; ³Klinik für Anästhesiologie, Campus Großhadern, Klinikum der LMU München; ⁴Leber Centrum München (LCM), Campus Großhadern, Klinikum der LMU München

Einleitung: Calcineurininhibitor (CNI) basierte Immunsuppression nach Lebertransplantation (LTx) birgt ein substantielles Risiko für akute und chronische Niereninsuffizienz. Darüber hinaus weisen verfügbare Daten darauf hin, dass das Transplantatüberleben durch die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beeinflusst wird. Da der Grad der Einschränkung der Nierenfunktion von der CNI-Dosis abhängig ist, ist bei zunehmender Niereninsuffizienz ein Minimierungsprotokoll der CNI notwendig. Ziel dieser retrospektiven Studie war, den Einfluss der Tacrolimus(TAC)-Reduktion in Kombination mit Mycophenolat Mofetil (MMF) versus Tacrolimus Monotherapie (TAC-MONO) auf die Nierenfunktion zu untersuchen.

Methode: 30/311 (10%) LTx-Empfänger (m:f=22:8) unseres Zentrums aus dem Zeitraum 1997-2007 wurden mit reduziertem TAC in Kombination mit MMF (1.5 g/d) behandelt, nachdem eine Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) beobachtet wurde. 15/30 Patienten (50%) der Studienpopulation wurden während der ersten 12 Monate nach LTx umgestellt. In dieser Kohorte war keine Retransplantation notwendig; 5 Individuen (17%) sind aus nicht-renaler Ätiologie verstorben. Die GFR wurde mit der 4-Variablen MDRD-Gleichung berechnet. TAC-Spiegel wurden mittels validierter LC-MS/MS-Methode ermittelt. Der mittlere Serum-TAC-Spiegel wurde während der Studienzeit von 7ng/ml bis unter 4ng/ml reduziert.

Ergebnis: Nach TAC-Reduktion in Kombination mit MMF verbesserte sich die mittlere GFR signifikant von 33 auf 43 ml/min/1.73m² nach 3 Monaten ($p=0.006$), nach 6 Monaten auf 47 ml/min/1.73m²

($p < .001$) und blieb bis Monat 12 stabil. Es gab keine Korrelation zwischen der berechneten GFR zum Zeitpunkt der LTx und dem Verlauf der Nierenfunktion. Allerdings korrelierte der Nadir der GFR nach LTx mit dem 12-Monats-Wert ($p = .023$). Als ein weiterer wichtiger Aspekt zeigen die Ergebnisse unserer Studie einen signifikanten Unterschied ($p < .01$) im 10-Jahres-Transplantatüberleben zwischen der TAC-MMF (75%) und TAC-MONO Gruppe (42%). Der Unterschied im 10-Jahres-Patientenüberleben zwischen den beiden Gruppen erreichte keine statistische Signifikanz (75% vs. 58%, $p = .07$). Es wurde keine Abstoßung unter dieser Kombinationstherapie beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Reduktion von der Standard-Dosis TAC-MONO zur Niedrig-Dosis TAC/MMF Dual-Therapie ist eine Option, um eine eingeschränkte Nierenfunktion bei LTx-Empfängern zu verbessern oder zumindest zu stabilisieren. Diese Strategie erhöhte nicht das Risiko einer Abstoßungsreaktion. Das 10-Jahres-Transplantatüberleben der TAC-MMF-Kohorte war signifikant besser im Vergleich zur TAC-MONO Gruppe.

Response to pre-transplant therapy predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma

M. Guba^{1,2}, C. Sandroussi¹, L. Sandhu¹, A. Ghanekar¹, M. Cattral¹, I. McGilvray¹, M. Selzner¹, G. Levy¹, P. Greig¹, D. Grant¹

¹Multi-Organ Transplant Program, University Healthcare Network, University of Toronto, Toronto, Canada; ²Department of Surgery, University Hospital Munich, Campus Grosshadern, Munich, Germany

Background: Locoregional therapies have been demonstrated as an effective bridge strategy to prevent HCC progression on the waiting list and to downstage outside Milan criteria tumors. We have hypothesized that response to these pretransplant therapies may be a good surrogate for “biological behavior” even in outside Milan-stage tumors and may therefore be used as a prognostic tool to predict tumor recurrence and survival after LTx.

Methods: The liberal acceptance criteria (“Toronto criteria”: including any size and number HCC confined to the liver, without

macrovascular invasion, excluding poorly differentiated outside Milan tumors) used at our center between Jan 96 - Aug 08 provided a unique opportunity to test our hypothesis in 130 consecutive LTx patients who received a bridging/downstaging therapy for HCC prior to transplantation. Tumor directed therapies included RFA (63%), TACE (21%), PEI (13%) and other therapies (3%). Response to treatment (complete response [CR], partial response [PR], stable disease [SD], progressive disease [PD]) was determined by radiographic measurement of tumor lesions prior to therapy and immediately before LTx using the RECIST criteria.

Results: The median time of follow up was 31 months. Overall survival (OS) at 1, 2 and 5 years across all groups was 93%; 82%, and 69%. Disease-free survival (DFS, $p = 0.003$) and overall survival ($p = 0.044$) 5 years after LTx was 94%/84% for CR, 82%/64% for PR, 76%/72% for SD and 55%/52% for PD). 28.9% of patients exceeded the Milan criteria at the time of listing, 11.6% of patients progressed beyond the Milan criteria while awaiting transplantation. For Milan tumors, progression under therapy was associated with a particularly unfavorable tumor biology with a 5-year tumor free survival of only 47% as compared to 91% in tumors that were controlled by therapy (CR+PR+SD) ($p < 0.001$).

Conclusion: Response to treatment for hepatomas within and beyond the Milan stage, irrespective of the treatment modality, increased DFS and OS after LTx. Radiological response to therapy may identify patients with favorable tumor biology and may therefore be useful as pretransplant selection criteria.

Sustained renal function improvement after conversion to MMF and subsequent CNI taper independently promotes long-term survival in liver transplant patients with CNI-induced nephropathy

A. Kornberg¹, B. Küpper², K. Thrum²,
O. Habrecht³, A. Sappler³, B. Krause³,
J. Wilberg³, J. Kornberg⁴, A. Rabsch³,
H. Friess¹

¹Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, München;

²Chirurgie, Bad Berka; ³Chirurgie, FSU Jena;

⁴Anästhesie, FSU Jena

Introduction: Conversion from a calcineurin-inhibitor (CNI) based immunosuppressive regimen to mycophenolate mofetil (MMF) with subsequent CNI dose reduction may result in short-term renal function improvement in liver transplant patients with CNI-related nephropathy. There is, however, no data about the impact of this medical concept on long-term outcome.

Methods: In 60 liver recipients with increased serum creatinine levels, 2 g MMF per day was administered, followed by a significant CNI dose reduction. Renal function was assessed by determination of serum creatinine levels and creatinine clearance (CCI). The impact of relevant clinical parameters on renal function and long-term survival post-conversion was analysed by uni- and multivariate analysis.

Results: There was no case of allograft rejection after switch to MMF. At 60 months post-conversion, mean creatinine level has significantly decreased from $197,1 \pm 60,4$ $\mu\text{mol/L}$ at baseline to $160,4 \pm 77,9$ $\mu\text{mol/L}$, and mean CCI has significantly increased from $38,6 \pm 13,7$ ml/min at baseline to $48,0 \pm 21,7$ ml/min ($P < 0,001$). Forty-four patients (73,3%) demonstrated sustained renal function improvement after 5 years, while 10 patients (16,7%) developed need of renal replacement therapy. In multivariate regression analysis, only treatment with full-dose MMF therapy (2g, n=28) was independently correlated with sustained renal function improvement ($P=0,003$). Only persistent renal function improvement after conversion to MMF was identified as independent predictor of long-term survival post-conversion (hazard ratio: 5,7). Five-year survival rate post-conversion was 91% in renal responders and only 69% in patients without renal function improvement (log rank = 0,002).

Patients with 18-F-FDG non-avid hilar cholangiocarcinoma on PET may achieve recurrence-free long-term survival after liver transplantation

A. Kornberg¹, B. Küpper², K. Thrum²,
O. Habrecht³, B. Krause³, A. Sappler³,
H. Friess¹, D. Gottschild⁴

¹Chirurgie, Klinikum rechts der Isar, München;

²Chirurgie, Bad Berka; ³Chirurgie, FSU Jena;

⁴Nuklearmedizin, FSU Jena

Introduction: Liver transplantation in patients with hilar cholangiocarcinoma is characterized by high tumor recurrence rate and limited survival. The aim of this retrospective study was to assess the value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for predicting biological tumor behavior and outcome after liver transplantation (LT) in patients with otherwise unresectable hilar cholangiocarcinoma (HC).

Methods: Preoperative 18F-FDG-PET assessment was performed in 13 patients with type IV Klatskin tumor before LT. PET+ status indicated patients with an increased pretransplant 18F-FDG tumor uptake, while PET- recipients had no increased preoperative 18F-FDG uptake on PET. Pre-transplant PET findings were correlated with histopathological tumor characteristics and patient outcome after LT. Survival rates were calculated by the Kaplan-Meier method.

Results: Eight patients had positive preoperative PET scans (61.5%), while five patients had no increased preoperative 18F-FDG tumor uptake (38.5%) on PET. Of the five patients with regional lymph node involvement at explant pathology, four (80%) demonstrated positive pre-transplant PET findings, and of the nine patients with perineural tumor invasion, eight (88.9%) demonstrated PET+ status pre-LT. The positive predictive value (PPV) for PET for indicating lymph node invasion and perineural involvement was 50% and 88.9%, respectively. One PET+ patient died after one month due to liver allograft dysfunction. Seven PET+ recipients developed tumor recurrence, while five PET- patients were tumor-free and alive after a median of 76 months ($P = 0.001$). The five-year recurrence-free survival rate was 100% in PET+ patients and 0% in the PET- population (log rank = 0.008).

Bedeutung einer intraoperativen Shuntanlage für die Organfunktion nach Lebertransplantation

S. Pratschke¹, G. Meimarakis¹,
 M. Kaspar², Ch. Graeb¹, N. Prix¹,
 M. Rentsch¹, M. Guba¹, K.-W. Jauch¹,
 F. Löhe³, M. Angele¹

¹Chirurgie, Klinikum Großhadern der LMU, München; ²Anästhesie, Klinikum Großhadern der LMU, München; ³Chirurgische Klinik I, Klinikum Landshut

Einleitung: Die Verwendung eines intraoperativen Shunts bei Lebertransplantation wird kontrovers diskutiert und meist zentrumsspezifisch indiziert. In unserem Zentrum wird die Indikation zur Anlage eines portosystemischen Shunts in Abhängigkeit des Patientenzustandes individuell vom Operateur gestellt. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss eines intraoperativen, spontanen porto-femorale Shunts auf die Organfunktion und das Organüberleben nach Transplantation zu untersuchen.

Material und Methoden: Hierfür wurden bei 290 konsekutiven Lebertransplantationen im Zeitraum von 1997 bis 2007 am Klinikum Großhadern Patienten mit oder ohne Anlage eines intraoperativen, spontanen porto-femorale Shunts retrospektiv analysiert (Shunt 60% vs. Nicht Shunt 40%). Es wurde der Leberzellschaden (GOT, GPT) postoperativ und das Auftreten einer Primären Nicht-Funktion erhoben. Im Langzeitverlauf wurden die Retransplantationsrate und das Organüberleben bestimmt. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 43 Monate.

Ergebnisse (siehe Tabelle): Die Verwendung eines intraoperativen porto-femorale Shunts führte zu einer signifikanten Reduktion des Leberzellschadens (GOT, GPT). Der Substitutionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten war in der Gruppe mit Shunt höher, dies jedoch ohne statistische Signifikanz (4,3 vs. 3,7, p>0,05). Die Rate an primärer Transplantat-Nonfunktion wurde durch die Verwendung eines Shunts nicht signifikant beeinflusst (5,1

Shunt vs. 2,9% kein Shunt, p=0,36). Interessanterweise war dagegen die Retransplantationsrate bei Patienten mit Shuntanlage signifikant erniedrigt (5,8% vs. 15,4%, p=0,007). Das Organüberleben war dagegen in beiden Gruppen nahezu identisch: (mittleres Überleben in Monaten (CI):Shunt 88,8 (4,2-80,5) vs. kein Shunt 82,6 (6,2-70,4), p (log rank) 0,122).

Schlussfolgerung: Die Verwendung eines intraoperativen, spontanen porto-femorale Shunts ist mit einer signifikanten Reduktion des Leberzellschadens verbunden. Ob intestinale Mediatoren nach Stase der Pfortader für diese Beobachtung verantwortlich sind, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Nicht-invasives Verfahren zur Diagnostizierung der fehlenden biliären Kupferexkretion bei Morbus Wilson

R. Bahde¹, S. Kapoor², K. K. Bhargava³,
 C. J. Palestro³, S. Gupta²

¹Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster; ²Albert Einstein College of Medicine, Marion Bessin Liver Research Center, Departments of Medicine and Pathology; ³Long Island Jewish Medical Center, Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Einleitung: Die Bestimmung der biliären Kupferexkretion bei Morbus Wilson mittels nicht-invasiver Verfahren ist von großer klinischer Relevanz. Die molekulare Bildgebung der ATP7B-Funktion unter Verwendung von radiomarkiertem Kupfer bietet eine Option zur Diagnostizierung des Morbus Wilson.

Methode: Es wurde eine Komplexverbindung von ⁶⁴Cu mit L-Histidin gebildet und das Ausmaß der Komplexbildung mittels Chromatographie bestimmt. 3.7-5.5 MBq ⁶⁴Cu-Histidin wurde sowohl gesunden Long-Evans Agouti (LEA) Ratten als auch Atp7b-defizienten Long-Evans Cin-

Mittelwert ± SEM, *p<0,05	GPT			GOT		
	d=1	d=2	d=7	d=1	d=2	d=7
Kein Shunt n=117	1029,99 ±109,79	1021,92 ±107,74	288,68 ±48,24	1509,00 ±203,77	891,47 ±107,74	110,12 ±40,85
Shunt n=173	608,71* ±51,74	574,55* ±44,25	144,38* ±11,45	758,76* ±70,18	537,25* ±58,32	45,48* ±6,22

namon (LEC) Ratten injiziert. Die Radioaktivität wurde in Galle, Blut und verschiedenen Organen nach 1 bis 24 Stunden gemessen. Des Weiteren wurden die Tiere mittels dynamischer Micro-Positronen-Emissions-Tomographie (MicroPET) bis zu 24 Stunden nach Injektion untersucht. Der Einfluss eines akuten oder chronischen Leberschadens auf das Verhalten des ^{64}Cu -Histidin-Komplexes wurde in LEA-Ratten analysiert, die einmalig bzw. repetitiv mit CCl_4 behandelt wurden. Zur Identifizierung weiterer Targeting-Mechanismen von ^{64}Cu wurden Komplexverbindungen mit hepatozytenspezifischen Liganden untersucht. Schließlich wurde die dynamische MicroPET-Untersuchung in LEC-Ratten nach Transplantation von gesunden Hepatozyten, die aus LEA-Ratten isoliert wurden, angewandt.

Ergebnis: Es zeigte sich eine effiziente Komplexbildung von ^{64}Cu mit Histidin. Der Komplex wurde zum größten Teil in der Leber und Niere der Tiere inkorporiert. Bei LEA-Ratten wurde ^{64}Cu zügig über die Galle ausgeschieden, während eine Exkretion bei LEC-Ratten ausblieb. In den MicroPET-Untersuchungen wurde eine durchschnittliche Zeit bis zur maximalen Leberaktivität von 13 ± 2 min bei LEA-Ratten bestimmt, bei LEC-Ratten hingegen zeigte sich ein Anstieg der hepatischen SUV (standard uptake value) über den gesamten Untersuchungszeitraum. Die dynamische MicroPET-Untersuchung über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten war ausreichend, um divergierende Akkumulationsprofile des radiomarkierten Kupfers bei LEC-Ratten (+ 35%) und gesunden Tieren (-10%) nachzuweisen. Bei CCl_4 -behandelten LEA-Ratten waren Kinetik und Ausmaß der hepatischen Kupferausscheidung unverändert bzw. signifikant unterschiedlich von LEC-Ratten ($p < 0.05$). Verbessertes hepatisches Targeting durch Komplexbildung von ^{64}Cu mit Liganden des Asialoglycoprotein-Rezeptors zeigten eine größere biliäre Kupfer-Clearance der Leber ($p < 0.05$). Mit diesem nicht-invasiven Verfahren konnte sowohl die Korrektur der *Atp7b*-Defizienz bei LEC-Ratten, deren Leber mit gesunden Hepatozyten von LEA-Ratten repopuliert wurde, nachgewiesen als auch Non-Responder der Zelltherapie identifiziert werden.

Schlussfolgerung: Hepatisches Targeting von ^{64}Cu zeigt sich effektiv bei der Identifizierung einer abnormen biliären Kupferausscheidung. Das Verfahren bietet Optionen zur Diagnostizierung und Behandlungsoptimierung bei Morbus Wilson.

Ein kupferinduziertes Modell des akuten Leberversagens (ALF) bei M. Wilson zur Untersuchung von mesenchymalen Stammzelltransplantaten

V. Sauer¹, R. Sijaj¹, S. Stöppeler²,
H.-U. Spiegel², A. Zibert¹,
H. H.-J. Schmidt¹

¹Klin. u. exp. Transplantationshepatologie, Uniklinik Münster; ²Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Uniklinik Münster

Einleitung: Ein autosomal-rezessiver Gendefekt des Kupfertransportproteins ATP7B verursacht bei M. Wilson eine toxische Kupferüberladung in der Leber. Hier soll untersucht werden, ob ATP7B exprimierende MSCs, die ein großes Potenzial für die Regeneration der Leber haben, im LEC (Long Evans Cinnamon) M. Wilson-Rattenmodell zu einer Regeneration der Leber führen können. Zur Einleitung des akuten Leberversagens wurde ein neu etabliertes Modell zum kupferinduzierten ALV im LEC-Modell verwendet.

Methode: Um eine Überexpression des ATP7B-Gens in MSCs zu erzielen, wurde der retrovirale Vektor pMY.ATP eingesetzt. Dieser enthält LTRs des Myeloproliferative Virus (MPEV und MPSV), die den erfolgreichen Gentransfer des ATP7B in MSCs gewährleisten. Die ATP7B-transduzierten MSCs wurden in vitro hohen Kupferkonzentrationen ausgesetzt und der Anteil der überlebenden Zellen im Durchflusszytometer ermittelt. Die überlebenden Zellen wurden mit nicht-transduzierten Zellen im MTT-Test verglichen. LEC-Ratten wurden von einer kupferarmen auf eine kupferreiche Diät umgestellt und in regelmäßigen Abständen die Entzündungsparameter im Blut ermittelt. Kurz vor der ikterischen Phase wurden MSC intraportal appliziert. Am Ende der Studie wurde die Leber zur Ermittlung des Kupfergehaltes sowie für Real Time RT PCR Analysen entnommen.

Ergebnis: ATP7B-transduzierte MSCs zeigten in vitro eine einheitlich hohe Viabilität von $>65\%$ bei einer Kupferkonzentration von 1 mM. Ein signifikanter Effekt auf das ALV in Bezug auf Entzündungsparameter, Ikterus oder Überleben konnte nach Transplantation von ATP7B überexprimierenden MSC in einem Pilotversuch ($n=4$) im Vergleich zu Kontrolltieren nicht festgestellt werden. Allerdings ergaben Genexpressionsstudien, dass die Transplantation der MSC zu einer Modifikation

der Expression von Genen führte, die durch das ALV stark beeinträchtigt waren.
Schlussfolgerung: Die Transplantation von ATP7B überexprimierenden MSC in die Leber des kupferinduzierten ALV-Modell der LEC-Ratte zeigte in einem Pilotexperiment einen positiven Effekt auf die Genexpression der Leberregeneration.

Frühe versus späte Umstellung auf mTOR-Inhibitoren bei Patienten nach Lebertransplantation mit perioperativ eingeschränkter Nierenfunktion

Ch. Schleicher¹, D. Palmes¹, M. Utech¹, E. Bonrath¹, N. Senninger¹, H. Schmidt², H. Wolters¹

¹Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster;

²Klinische und Experimentelle Transplantationshepatologie, Universitätsklinikum Münster

Einleitung: Die Calcineurininhibitor (CNI)-induzierte Nephropathie gehört zu den häufigsten Langzeitkomplikationen nach erfolgreicher Lebertransplantation (LTX; 1). Die Zahl der LTX-Empfänger, welche bereits perioperativ eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, hat im Zuge der MELD-basierten Allokation zugenommen. Ziel unserer Studie war es zu evaluieren, ob Empfänger mit perioperativer Niereninsuffizienz von einem Protokoll mit frühzeitiger Umstellung der Immunsuppression auf ein mTORi-basiertes Regime profitieren.

Methode: Von 1/2003 bis 12/2008 wurden n=57 Patienten nach LTX auf eine mTORi-basierte Immunsuppression umgestellt. Die Datenanalyse erfolgte retrospektiv, die Patienten wurden 4 Gruppen zugeteilt: (I) frühzeitige Konversion (≤ 3 Monate nach LTX) auf mTORi und perioperativ eingeschränkte Nierenfunktion, (II) frühzeitige Konversion und normale perioperative Nierenfunktion, (III) späte Konversion auf mTORi und perioperativ eingeschränkte Nierenfunktion und (IV) späte Konversion auf mTORi und normale perioperative Nierenfunktion.

Ergebnis: Das Serum-Kreatinin sank von $2,2 \pm 1,5$ mg/dl auf $1,5 \pm 0,9$ mg/dl in Gruppe I (frühe Konversion) und von $2,0 \pm 0,9$ mg/dl auf $1,4 \pm 0,4$ mg/dl in Gruppe III (späte Konversion) 12 Monate nach Umstellung auf mTORi. Der mittlere Anstieg der glomerulären Filtrationsrate (GFR) be-

trug 12 Monate nach Konversion 22 ± 14 ml/min in Gruppe I im Vergleich zu 12 ± 15 ml/min in Gruppe III. In den Gruppen II und IV kam es zu keiner signifikanten Änderung von GFR oder Serum-Kreatinin.

Schlussfolgerung: Patienten, die zum Zeitpunkt der LTX eine schlechte Nierenfunktionsleistung aufweisen, sollten im postoperativen Verlauf möglichst frühzeitig auf eine mTORi-basierte Immunsuppression umgestellt werden.

Literatur

1. Ojo AO, Held PJ, Port FK et al. (2003) Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 349: 931-940

Kombinierte Leber-Nieren-Transplantation als Zentrumsbericht: simultane oder sequentielle Vorgehensweise?

Ch. Schleicher¹, L. Kebschull¹, D. Palmes¹, E. Bonrath¹, Ch. Anthoni¹, N. Senninger¹, H. Schmidt², H. Wolters¹

¹Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster;

²Klinische und Experimentelle Transplantationshepatologie, Universitätsklinikum Münster

Einleitung: Mit Einführung des Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Systems, welches Lebertransplantationskandidaten mit schlechter Nierenfunktion priorisiert, ist die Anzahl kombinierter Leber-Nieren-Transplantationen (LNTx) deutlich angestiegen. Da zwar die Wartelistensterblichkeit seit Einführung von MELD gesunken ist, die postoperative Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation – insbesondere bei Empfängern mit hohem MELD (>30) – jedoch deutlich zugenommen hat (1), besteht im Rahmen der simultanen LNTx ein hohes Risiko, das Nierentransplantat frühzeitig postoperativ zu verlieren.

Methode: Von 1/2000 bis 6/2009 wurden n=14 LNTx durchgeführt. Indikationen zur LNTx waren polyzystische Leber-Nierenerkrankung (n=5), hepatozelluläres Karzinom (n=2), äthyltoxische Zirrhose (n=2), primär biliäre Zirrhose (n=1), Medikamenten-induzierte Hepatonephrotoxizität (n=1), Hepatitis B-Zirrhose (n=1), kryptogene Zirrhose (n=1) und akutes Leberversagen (n=1) mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Spender- und Empfängerkriterien, postoperativer Verlauf und Kompl-

kationen sowie Transplantat- und Patientenüberleben wurden analysiert.

Ergebnis: Drei Patienten (21%; MELD 30, 32, 32, 34) starben innerhalb der ersten 30 Tage nach simultaner LNTx durch gram-negative Sepsis, primäre Nonfunktion des Lebertransplantats mit hämorrhagischem Schock und kardiogenen Schock unklarer Ursache. Zwei weitere Empfänger verstarben nach 4 und 14 Monaten an septischem Multiorganversagen bzw. Tumorrezidiv. Das korrespondierende 1- und 2-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben betrug 71% bzw. 64%.

Schlussfolgerung: Bei bestehender Indikation zur LNTx erscheint die sequentielle Transplantation von Leber und – je nach Verlauf z.B. nach 12 Wochen – erst dann von Niere, insbesondere bei Empfängern mit MELD > 30, sinnvoll. Dieses Vorgehen erlaubt eine postoperative Stabilisierung nach erfolgreicher isolierter Lebertransplantation und könnte zu einer Verbesserung sowohl der Organutilisation als auch des Outcomes nach LNTx beitragen.

Literatur

<http://www.bqs-qualitaetsreport.de>

Die Rolle der Kinderchirurgie im Rahmen der Lebertransplantation bei Kindern am Universitätsklinikum Regensburg

M. Dürsch¹, M. Melter², H. J. Schlitt³,
B. Reingruber¹

¹Kinderchirurgie, Klinik Sankt Hedwig, Regensburg; ²Pädiatrie, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Regensburg; ³Chirurgie, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Regensburg

Einleitung: Das Kinder-LTx-Programm des Universitätsklinikums Regensburg beruht auf der engen interdisziplinären Zusammenarbeit der Abteilungen pädiatrische Hepatologie und Intensivmedizin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, der Transplantationschirurgie (Chirurgische Universitätsklinik) und der Kinderchirurgie. Traditionell fallen den Transplantationschirurgen die wesentlichen chirurgischen Aufgaben im Umfeld der Transplantation zu, die internistische Vor- und Nachbetreuung erfolgt durch die Pädiatrie. Die Rolle der Kinderchirurgie ist in diesem Umfeld nicht a priori definiert und reicht von der vollständigen Abstinenz (mehrere deutsche Zentren) bis zur verantwortlichen Durchführung des Transplantationspro-

gramms in wenigen Zentren im europäischen Ausland. Im Zuge des Aufbaus eines Kinder-LTx-Programms in Regensburg wurde die spezielle Expertise der Kinderchirurgie von Beginn an mit berücksichtigt und es bildete sich im Rahmen einer zunächst informellen Interdisziplinarität eine Reihe von Einsatzbereichen heraus, die im Folgenden näher skizziert werden soll.

Methode: Retrospektive Auswertung der seit Januar 2008 durchgeführten 31 Transplantationen bei 27 Patienten im Alter von 4 Wochen bis 17 Jahren am UKR hinsichtlich der Beteiligung der Kinderchirurgie vor, während und nach der Primäroperation.

Ergebnis: Der Kinderchirurgie kamen im Vorfeld der Transplantation folgende diagnostisch-operative Aufgaben zur Diagnosesicherung und Indikationsstellung zu:

- Intraoperative Cholangiographie
- Leberbiopsie

Im Vorfeld der Transplantation folgende therapeutisch-operative Aufgaben:

- Hepatoportoenterostomie nach Kasai bei Gallengangatresie
- Anlage eines Gallediversionstomas (bei unerträglichem Pruritus)Assistenz bei der Transplantation
- Erkennen der Folgezustände nach z.B. vorangegangener KasaiOP
- Kenntnis des individuellen Situs
- personelle Entlastung

Nach Transplantation wurden folgende Eingriffe durchgeführt:

- Verschluss einer postoperativen Zwerchfellhernie
- Versorgung von pathologischen Frakturen
- Verschluss von Leistenhernien
- Verschluss von Narbenhernien
- Versorgung einer Colonperforation
- Versorgung von Wundheilungsstörungen und Katheterinfektionen
- sekundärer Bauchdeckenverschluss
- Anlage einer Gastrostomie
- Im- und Explantation zentralvenöser Katheterverweilsysteme.

Schlussfolgerung: Auch wenn die Lebertransplantation von den Organspezialisten durchgeführt wird, fallen den Kinderchirurgen vor, während und nach der Transplantation wesentliche chirurgische Tätigkeiten im interdisziplinären Umfeld zu. Auf die aktive Einbeziehung der Kinderchirurgie sollte daher in einem ambitionierten Lebertransplantations-Programm nicht verzichtet werden.

Innovative zellbasierte Immunsuppression durch exogene und endogene Knochen- marksstammzellen bei solider Organtransplantation

*E. Eggenhofer, V. Benseler, F. Popp,
E. Geissler, H. J. Schlitt, M. H. Dahlke*

Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

Einleitung: Mesenchymale Stammzellen (MSC) sind eine der vielversprechendsten Zellpopulationen, die momentan für die zellbasierte Immuntherapie bei Organtransplantationen eingesetzt werden können. Diese Knochenmarkzellen haben sowohl ein immunsuppressives als auch ein regeneratives Potential. Nach Transplantation ist das Organ neben der Immunantwort des Empfängers auch dem ischämischen Stress durch Reperfusion ausgesetzt. MSC können auch hier kurativ eingesetzt werden.

Methode: Der Einfluss von MSC wurde in einem heterotopen Herztransplantationsmodell und in einem Ischämie/Reperfusion-Leberschädigungsmodell der Maus untersucht. Therapeutisch wurden zwei verschieden generierte MSC-Populationen eingesetzt. Zum einen exogene MSC, die aus murinem Knochenmark isoliert und expandiert wurden, zum anderen endogene MSC, die im Empfängertier aus dem Knochenmark ins Blut mobilisiert wurden. Die Mobilisierung erfolgte durch eine viertägige Gabe von VEGF (100 µg/kg/d KG) und anschließender Applikation von Plerixafor® (5 mg/kg KG).

Ergebnis: Die Therapie mit exogenen MSC verlängerte das Transplantatüberleben signifikant. Dabei stellte sich heraus, dass insbesondere die Kombination mit Mycophenolat (MPA) einen immunsuppressiven Einfluss ausübt (mittleres Transplantatüberleben 40 Tage vs. 9 Tage ohne Behandlung). Es konnte jedoch in Abwesenheit der ko-applizierten Medikation zumindest mit donorspezifischen MSC auch eine Sensibilisierung des Empfängertieres beobachtet werden (Transplantatüberleben 7 Tage vs. 9 Tage ohne MSC). Die Anwendung des Mobilisierungsprotokolls für endogene MSC konnte einen 8-fachen Anstieg von MSCs im Blut der Empfängertiere bewirken, was einen sehr vielversprechenden ersten Teilerfolg hinsichtlich der endogenen MSC-Therapie darstellt.

Schlussfolgerung: In einer potentiellen klinischen Anwendung sieht man sich mit der Applikation von ex vivo generierten

MSC mit Problemen konfrontiert, wie z. B. der Sensibilisierung des Empfängers, Kontamination oder potentiellen Gefahr einer Tumorbildung. Demnach ist es aussichtsreich, Immunprotektion und Organregeneration im Empfänger durch Mobilisierung autologer MSC aus dem Knochenmark zu erzielen.

New real time image fusion technique for characterization of tumor vascularisation and tumor perfusion of liver tumors with contrast-enhanced ultrasound, spiral CT or MRI: First results

*E. M. Jung¹, D. Schacherer², S. Farkas³,
M. Loss³, C. Ross¹, C. Menzel¹,
J. Rennert¹, C. Fellner¹, S. Feuerbach¹,
H. J. Schlitt³, M. N. Scherer³*

¹Institute of Radiology, University Medical Center Regensburg, Germany; ²Department of Internal Medicine I and Radiology, Interdisciplinary Center of Clinical Ultrasound, University Medical Center Regensburg, Germany; ³Department of Surgery, University Medical Center Regensburg, Germany

Aim: Evaluation and characterization of the vascularisation and perfusion of liver tumors by means of image fusion of dynamic contrast-enhanced ultrasound (CEUS), multidetector-CT (MD-CT) or magnetic resonance imaging (MRI) with the ultrasound navigation technique.

Material: For interventional planning a real-time image fusion involving CEUS (LOGIQ E9, GE) was performed in 20 patients (12 men, 8 women, age 43-69 years, median 54) with histologically confirmed liver tumors (9 x hepatocellular carcinoma (HCC), 5 x metastases, 2 x hemangiomas, 1 x cholangiocellular carcinoma (CCC), 1 x lymphoma, 1 x neuroendocrine tumor, 1 x focal nodular hypoplasia (FNH)). In 17 patients the real time CEUS was fused with contrast-enhanced MD-CT and in three patients with contrast-enhanced MRI (Gd-DTPA and liver-specific contrast medium Resovist®). All of the ultrasound examinations were performed by an experienced examiner with a multi-frequency probe (2-5 MHz, LOGIQ, E9, GE); dynamic image sequences up to 3 minutes in true agent detection mode of contrast harmonic imaging (CHI) were documented. An evaluation of the tumor was performed

by the characterization of the dynamics of the contrast medium and microperfusion with CEUS, fused with MD-CT or MRI.

Results: In 18/20 cases there was an accurate agreement with respect to the segmental localization of the tumor lesion. In 2/20 cases the localization was comparable with the image fusion of CEUS and reference imaging (a total of at least 65 lesions: 3 x 1 lesion, 5 x 2 lesions, 8 x 3 lesions, 2 x 5 lesions, 1 x 8 lesions, 1 x at least 10 lesions (multifocal)). With image fusion a certain characterization was attained in 17/20 cases. In 3/20 cases (lymphoma after liver transplantation, multifocal CCC, metastases of a neuroendocrine tumor) the diagnosis was at first doubtful and had to be confirmed histologically. In patients with HCC an evaluation of the tumor perfusion was feasible in all 9 cases (8/9 after local trans-arterial chemoembolization (TACE), 1/9 after radio frequency ablation (RFA)). A tendency toward the identification of more lesions with image fusion of CEUS and CT than with contrast-enhanced CT alone could be recognized ($p=0.059$).

Conclusion: Applying a new real-time fusion technique of MD-CT or MRI with CEUS new possibilities for the evaluation, intervention and monitoring of the therapy of liver lesions were made possible, since the method also comprised the dynamic microperfusion.

High resolution linear contrast enhanced ultrasound (CEUS) during surgery for detection and characterization of the micro-circulation of tumour lesions: First results

E. M. Jung¹, C. J. Ross¹, M. N. Scherer², S. Farkas², P. von Breitenbuch², P. Piso², P. Lamby², J. Rennert¹, S. Feuerbach¹, H. J. Schlitt², M. Loss²

¹Department of Radiology, University Medical Center Regensburg, Germany; ²Department of Surgery, University Medical Center Regensburg, Germany

Aim: Evaluation of intra-operative linear CEUS and its benefit for the detection and characterization of tumor lesions.

Material and Methods: 20 patients were investigated preoperatively regarding tumor detection using computed tomography (n=8) or Magnetic Resonance Imaging (n=12). In 3 cases these techniques were

combined with CEUS using image fusion techniques. A surgical resection was the targeted treatment for findings suspect for hepatocellular carcinoma (HCC), cholangiocellular carcinoma (CCC), metastases or adenomas.

After fundamental B-scan with a convex probe, multifrequency linear transmitters (6-9 MHz, 6-15 MHz, LOGIQ E9, GE) were applied (CCDS, Power Doppler) followed by dynamic CEUS with Contrast Harmonic Imaging (CHI) after bolus injection of a maximum of 15 mL SonoVue®.

Results: In 9 cases with the use of intra-operative CEUS additional tumor lesions (diameter 4-15 mm) could be detected and were histologically confirmed after surgical resection (7 cases) or intraoperative biopsy (2 cases). HCC lesions as well as colorectal metastases showed a gap in contrast enhancement in the portal venous and late phase. Using the 6-15 MHz multifrequency linear transducer with CHI, arterial perfusion of adenomas, neuroendocrine metastases and HCC lesions was detectable (CCDS, Power Doppler). In 3 cases a resection was not achievable. Two of these cases were treated with radio frequency ablation (RFA). The other case had no curable option due to multifocal tumor manifestation.

Conclusion: The use of high resolution linear transducer techniques with intra-operative CEUS offers new perspectives for an effective treatment.

ERCP im Kindes- und Jugendalter: Erfahrungen in einem kindergastroenterologischen Zentrum

T. Lang¹, B. Knoppke¹, D. Grothues¹, J. Vermehren¹, W. Schorr², M. Melter¹

¹Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Kinderunivlinik Ostbayern, Klinik St. Hedwig, Regensburg; ²Medizinische Klinik 2, KKH Barmherzige Brüder

Einleitung: Die Erfahrungen mit der endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatiographie (ERCP) in der Pädiatrie – insbesondere im ersten Lebensjahr – sind limitiert. Wir berichten über 27 Patienten im Alter von 6 Wochen bis 14 Jahren.

Methode: Je nach Alter der Patienten wurde ein Säuglingsduodenoskop (Olympus PJF 160, Außendurchmesser 7,5mm) oder ein Standard-Videoduodenoskop einge-

setzt. Alle Untersuchungen wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Ergebnis: Insgesamt wurden 16 Säuglinge im Alter von 6 Wochen bis 4 Monate untersucht, Indikation war die persistierende neonatale Cholestase. Bei 8 Patienten konnte eine extrahepatische Gallengang- atresie ausgeschlossen und eine operative Cholangiographie vermieden werden. Bei den 11 älteren Patienten konnte 3x eine Choledochuszyste diagnostiziert werden. 3x erfolgte die ERCP bei chronisch rezidivierender Pankreatitis, dabei 1x Diagnose einer Stenose. Bei zwei Patienten mit V.a. primär sklerosierende Cholangitis war 1x die PSC nur mittels der ERCP nachzuweisen. 3x war bei akutem Verschussikterus eine Papillotomie mit Steinextraktion erforderlich. Als einzige Komplikation kam es bei 50% der Patienten zu einer passageren Lipaseerhöhung ohne klinische Auswirkung.

Schlussfolgerung: Die ERCP sollte heute in jedem Alter als Goldstandard bei der Intervention an den Gallen- und/oder Pankreasgängen gelten. Die MRCP kann in der Pädiatrie die ERCP auch in der Diagnostik nicht komplett ersetzen.

Lebertransplantation bei alkoholtoxischer Leberzirrhose: Langzeitüberleben, Rezidiv- häufigkeit und Lebensqualität

G. Kirchner¹, J. Hartl¹, M. N. Scherer²,
S. Farkas², M. Loss², L. Baier²,
H.-J. Schlitt², J. Schölmerich¹

¹Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I,
Universitätsklinikum Regensburg; ²Klinik und
Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum
Regensburg

Einleitung: Die alkoholtoxische Leberzirrhose ist eine der häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation (LTx). Die Selektion der Patienten, welche nach der LTx ein geringes Rückfallrisiko haben, stellt eine Herausforderung dar. Ziel dieser Studie war es, Risikofaktoren für ein Alkoholrezidiv zu erkennen, und zudem das Langzeitüberleben und die Lebensqualität der Patienten zu ermitteln.

Methode: Patienten und Methoden: Im Zeitraum von März 2003 bis Juli 2009 wurden insgesamt 226 LTx (164m/62f) am UK Regensburg durchgeführt. Bei 119 von 226 Patienten (53%) war Alkohol alleinige Ursache oder Kofaktor in der Genese der

Zirrhose. Langzeitüberleben und Alkoholrezidiv wurden anhand von Patientenakten, Befragung der Hausärzte und Patienten-Fragebögen erhoben. Zusätzlich erhielten alle lebenden LTx-Patienten (152 Pat.) einen Fragebogen über Lebensqualität (SF-36) und einen selbstentworfenen Fragebogen (beide anonym) bezüglich Dauer, Ursache für Alkoholkonsum, Familienstatus und Beruf. Alle Patienten wurden vor Aufnahme auf die LTx-Liste zur Compliance-Einschätzung von einem Psychiater und einem Internisten/Chirurgen gesehen und mussten mindestens 6 Monate „trocken“ gewesen sein. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 68,5%.

Ergebnis: Die mittlere Nachbeobachtungszeit nach LTx lag bei 31+23 Mon. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach LTx war bei Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose signifikant besser als bei Patienten mit einer anderen Indikation zur LTx (77,3% versus 64,5%; p=0,018). 84% (100/119) der Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose und 79% (85/107) der Patienten mit einer anderen Genese überlebten den post-operativen Verlauf nach der LTx. Die Lebensqualität der beiden Patientenkollektive (alkoholtox. vs. anderer Genese) war nicht signifikant unterschiedlich und war vergleichbar mit der Lebensqualität der Normalbevölkerung (Standard SF-36). Vor der LTx hatten von den Patienten mit einer alkoholtoxischen Leberzirrhose 36% einen moderaten (f: 7,5-30g/Tag; m: 15-50g/Tag) und 64% einen schweren Alkoholkonsum (f:>30g/Tag, m:>50g/Tag). Ein Alkoholrezidiv (schwerer Alkoholkonsum) trat bei 16% (16/100) der Patienten nach der LTx auf, davon starben 25% (4/16) innerhalb von 29 bis 62 Monaten an einer Transplantatzirrhose. Keinen Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit hatten Geschlecht, Alter, Familienstatus, Schulbildung, Beschäftigungsstatus und Dauer der Wartezeit.

Schlussfolgerung: Die alkoholtoxische Leberzirrhose ist eine sehr gute Indikation für eine LTx. Bei strenger Patientenselektion ist das Langzeitüberleben besser als bei anderen Ätiologien. Die Lebensqualität ist vergleichbar mit der der Normalbevölkerung.

MR-Arterioportographie (MR-AP): eine neue Technik zur Detektion von Leberläsionen

J. Rennert¹, E.-M. Jung¹, S. Farkas²,
S. Feuerbach¹, N. Zorger¹

¹Radiologie, Universitätsklinikum Regensburg;

²Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

Einleitung: Ziel der Studie war die Evaluation von Nutzen und Effektivität der MR-AP bei der Detektion und Beurteilung des hepato-cellulären Karzinoms im Vergleich mit der MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel.

Methode: 20 Patienten (18m, 2w, Alter 51 bis 76 Jahre) mit Verdacht auf HCC bei Leberzirrhose (12 äthyltoxisch, 4 Hepatitis, 4 kryptogen) wurden in die Studie eingeschlossen. Die histologische Sicherung eines HCC erfolgte bei 15/20 Patienten. Bei 15/20 Patienten zeigte sich eine Erhöhung des Tumormarkers AFP (Mittel: 456,34ng/ml). Bei allen Patienten wurde innerhalb eines Zeitraumes von 4 Wochen eine MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel sowie eine MR-Arterioportographie (MR-AP) mit paramagnetischem Kontrastmittel an einem 1,5 T Scanner (Sonata, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Über einen selektiv in die AMS eingebrachten Katheter wurden 10ml Kontrastmittel Magnevist als Bolus injiziert. Von zwei unabhängigen Radiologen wurden die Anzahl, Größe und Lokalisation der detektierten Herde sowohl in der MRT, als auch in der MR-AP ausgewertet. Zusätzlich wurde die diagnostische Qualität beider Verfahren anhand einer 4-Punkte-Skala bestimmt (1: exzellent – 4: nicht auswertbar). Unterschiede wurde durch einen t-Test auf Signifikanz geprüft und die Untersuchervariabilität wurde errechnet.

Ergebnis: Bei allen 20 Patienten (100%) war die MR-AP durchführbar. Die Bildqualität beider Verfahren wurde in allen Fällen mit 1-2 bewertet. Mit der MR-AP konnten im Vergleich zur MRT signifikant (103 gegenüber 61 Herde, $p < 0.0021$) mehr Herde detektiert werden. Dabei ließen sich insbesondere mehr kleine Herde, $< 20\text{mm}$ Durchmesser abgrenzen. Die Untersuchervariabilität (κ) betrug 0.885 für die MRT und 0.903 für die MR-AP.

Schlussfolgerung: Mit der MR-AP können signifikant mehr HCC-suspekte Herdläsionen im Vergleich zur MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel detektiert werden. Dabei kann eine potentielle Änderung des Therapieschemas die Folge sein.

Literatur

1. Senetterre E, Taourel P, Bouvier Y et al. (1996) Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 200: 785-792
2. Kim SR, Ando K, Mita K et al. (2007) Superiority of CT arteriportal angiography to contrast-enhanced CT and MRI in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in nodules smaller than 2 cm. *Oncology* 72 Suppl 1: 58-66
3. Hosch WP, Schmidt SM, Plaza S et al. (2006) Comparison of CT during arterial portography and MR during arterial portography in the detection of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 186: 1502-1511

Bildfusion mit Volumen- navigation von kontrast- verstärktem Ultraschall CEUS mit der Computertomographie CT oder der Magnetresonanztomographie MRT zur Verlaufs- beurteilung nach transarterieller Chemoembolisation TACE bei hepatozellulären Karzinomen HCC: erste Ergebnisse

C. J. Ross, J. Rennert, M. N. Scherer,
M. Loss, E. M. Jung

Radiologie, Universitätsklinikum Regensburg

Ziel: Die Erfassung der unmittelbaren Mikrozirkulation und -perfusion nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) mit Hilfe der Bildfusion einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) mit einem kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) und der Vergleich mit dem üblichen Verfahren zur Verlaufsbeurteilung.

Material und Methoden: Nach TACE erfolgte eine Bildfusion aus CEUS mit einer präinterventionellen CT oder MRT der Leber bei 20 Patienten (18 Männer, 2 Frauen; 29-75 Jahre) mit gesicherten hepatozellulären Karzinomen zur Beurteilung der postinterventionellen Vaskularisation und Perfusion der embolisierten Tumorherde. Die Ergebnisse wurden mit den Beurteilungen der Tumorperfusion/-vaskularisation am Ende der Chemoembolisation (digitale Subtraktionsangiographie DSA), dem nativen CT 24 Stunden nach TACE sowie dem kontrastverstärkten Verlaufs-CT nach 6 Wochen verglichen. Der Ultraschall wurde mit Hilfe einer linearen Multifrequenzsonde (1-5 MHz, LOGIQ E9, GE) im „contrast harmonic imaging CHI“-Modus durchgeführt, es wurde jeweils 1 ml SonoVue® i.v. appliziert. 13 Fusionen wurden

mit einem kontrastverstärkten CT durchgeführt, 7 Untersuchungen mit einer kontrastverstärkten MRT.

Ergebnisse: Im Vergleich mit den anderen Modalitäten zeigte die postinterventionelle volumennavigierte Bildfusion aus CEUS und CT oder MRT Unterschiede in Bezug auf die Beurteilung der residuellen Tumorphusion und -mikrozirkulation. Die Korrelation (Spearman-Test) zwischen dem Ergebnis am Ende der TACE sowie der nativen CT nach der TACE und der Bildfusion des CEUS mit der MRT/CT betrug 0,42 und 0,50. Der Unterschied zwischen dem Ergebnis am Ende der TACE und der Bildfusion war signifikant ($p < 0,05$; Wilcoxon-Test). Die Korrelation der Ergebnisse zwischen der Fusion aus CEUS und CT/MRT und dem Verlaufs-CT betrug 0,64, der Unterschied war nicht signifikant ($p < 0,05$). Die Unterschiede der Ergebnisse der nativen CT nach TACE (nach 24 Stunden) und der Bildfusion bzw. dem Verlaufs-CT nach 6 Wochen waren signifikant ($p > 0,05$). Die Interobserver-Variabilität betrug 0,61 am Ende der TACE, 0,58 bei der nativen CT (nach 24 Stunden), 0,87 bei der Fusion aus CEUS und CT/MRT und 0,74 bei der kontrastmittelverstärkten CT nach 6 Wochen (Cohens Kappa-Test).

Schlussfolgerung: Die Bildfusion der CEUS mit der CT oder MRT ermöglicht eine präzise Lokalisation der Tumorherde bei Patienten mit HCC. Diese exakte Ortsbestimmung erlaubt eine leichtere Kontrolle und Beurteilung des Ergebnisses nach TACE. Die Fusion zeigt eine genauere Einschätzung der Tumormikrozirkulation und der residuellen Perfusion der HCC-Herde zu einem früheren Zeitpunkt als herkömmliche Verfahren wie zum Beispiel die native CT. Dies kann das Therapiemonitoring erleichtern.

Kontrastmittelsonographie (CEUS) bei hepatischer Raumforderung und fokalen Leberläsionen bei Kindern und Jugendlichen

F. Schneble, B. Knoppke, M. Melter

Pädiatrie, Universitäts-Kinderklinik Regensburg

Einleitung: Während die Kontrastmittelsonographie (CEUS) bei internistischen Patienten mit fokalen hepatischen Läsionen seit mehr als 10 Jahren eingesetzt wird und

heute ein etabliertes Diagnoseverfahren ist, wird diese Diagnostik in der Pädiatrie bislang kaum eingesetzt. Wir berichten über unsere bisherigen Erfahrungen mit Kontrastsonographie zur Abklärung von fokalen Leberläsionen bei Kindern und Jugendlichen.

Methode: Für Ultraschall-Kontrastmittel gibt es bislang keine Zulassung für die i.v. Applikation bei Kindern. Daher wendeten wir diese Substanzen nur in Einzelfällen nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der Eltern an, wenn durch diese Diagnostik eine wesentliche zusätzliche Information bei der Abklärung von Lebererkrankungen und onkologischen Erkrankungen zu erwarten war. Untersucht wurden mehr als 40 Patienten im Alter von 5 Monaten bis 17 Jahren. Als Kontrastmittel wurde Sonovue eingesetzt.

Ergebnis: In allen Fällen wurde die Sonovue-i.v. Applikation toleriert, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet oder berichtet wurden. In der Mehrzahl der Fälle konnten durch die KM-Sonographie (CEUS) wesentliche Zusatzinformationen gewonnen werden und weitere aufwendige Diagnostik (wie MR-Untersuchung in Narkose) oder invasive Diagnostik (Biopsien) vermieden werden.

Schlussfolgerung: Vor allem zur Abklärung fokaler Leberläsionen sollte CEUS-Diagnostik Kindern nicht grundsätzlich vorenthalten bleiben. Bei geeigneter Indikation können Kindern belastende Narkose-Untersuchungen und Biopsien erspart werden.

Literatur

Claudon M. et al. (2008) Leitlinien und Empfehlungen für die gute klinische Praxis zur Durchführung von Kontrastmittel-Ultraschall (KMUS) – Update 2008. *Ultraschall in Med* 29: 28- 44

CNI-freie Immunsuppression in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – Ergebnisse der ersten Phase einer Pilotstudie

J. L. Sothmann¹, A. A. Schnitzbauer¹,
L. Baier¹, M. Loss¹, S. A. Farkas¹,
G. Kirchner², E. K. Geissler¹,
M. N. Scherer¹, H. J. Schlitt¹

¹Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg; ²Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg

Hintergrund: Das Risiko einer chronischen Nierenschädigung nach Lebertrans-

plantation in Patienten, die bereits mit einer eingeschränkten Nierenfunktion transplantiert werden, liegt bei steigenden MELD-Werten um die 50%. Alternative CNI-freie immunsuppressive Strategien können ein interessanter Lösungsansatz sein.

Patienten und Methoden: Wir führten eine prospektive, 2-stufige Pilotstudie durch. Patienten mit eGFR<50ml/min. wurden mit einer initialen immunsuppressiven Kombinationstherapie aus Basiliximab, MMF und Steroiden behandelt. Ab Tag 10 wurde Sirolimus (C0-Trough: 4-10ng/mL) verabreicht. Primärer Endpunkt war die Inzidenz an Steroid-resistenten Abstoßungen (SRA) nach 30 Tagen, sekundäre Endpunkte waren die Nierenfunktion (Δ eGFR), Inzidenz an akuten Abstoßungen, Mortalität und Organverlust nach 1 Jahr.

Ergebnisse: Von 97 gescreenten Patienten erfüllten 21 die Ein- und Ausschlusskriterien. 11 Patienten wurden letztlich eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 50 Jahre, der labMELD 29 (Min. 10/Max. 40). Drei Patienten waren prä-Tx auf ICU, 2 benötigten Nierenersatzverfahren <3 Tage, 3 wurden beatmet. Der mediane Karnofsky-Index betrug 20 (20 bis 80). Drei Donoren waren marginale Donoren. An Tag 30 war die Inzidenz an SRA 1 aus 11. Insgesamt traten 6 Episoden an akuter Abstoßung in 4 Patienten auf. Die Nierenfunktion verbesserte sich zwischen Tag 0 (30ml/min.) und 30 (88ml/min) [$p=0.004$] sowie 0 (30ml/min.) und 120 (74ml/min.) [$p=0.018$] signifikant. Zu Monat 3 waren 72% der Patienten CNI-frei (8 von 11). Die Inzidenz an Komplikationen war niedrig mit den für Sirolimus üblichen Nebenwirkungen: Wundheilungsstörung/Fasziendehiszenz (4), Proteinurie (4), Hyperlipidämie (4), Leberarterienthrombose (1).

Schlussfolgerung: Die CNI-freie immunsuppressive Therapie in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Transplantation ist sicher und effizient und führt zu einer deutlichen Verbesserung der Nierenfunktion nach 3 Monaten. Zusammen mit unseren Vorarbeiten zu diesem Thema sollte im nächsten Schritt eine prospektiv-randomisierte mehrarmige Studie folgen.

Inhibition of migration and invasiveness of HCC by a novel liver regeneration associated factor ALR

T. Weiss¹, R. Dayoub¹, H. Wagner¹,
T. Spruss², H. J. Schlitt¹

¹Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum der Universität Regensburg; ²Institut für Pharmazie, Universität Regensburg

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most cancer worldwide, and in some parts of the world represents the most important neoplastic cause of death. The progression of HCC depends on different factors like metastasis and invasiveness. Previously we have shown that the hepatotrophic protein Augmenter of Liver Regeneration (ALR) is highly expressed in cirrhotic livers and HCC [1,2]. The aim of our study was to gain more insight into the functional role of differential regulation of ALR in HCC and its impact on cellular growth in vitro and in vivo.

Methods: Cytosolic 15 kDa isoform ALR was re-induced in hepatoma cell line HepG2 by stable transfection with a human ALR expression vector containing the 375 bp ALR cDNA under the control of the cytomegalovirus (CMV) promoter (ALR-HepG2). Migration and invasion assays using modified Boyden chambers as well as analysis of EMT (epithelial-mesenchymal transition) marker expression were examined. We analyzed cell growth of HepG2-ALR in vivo in nude mice and ALR expression in HCC samples by immunohistochemistry.

Results: Quantitative RT-PCR revealed a strong induction of ALR mRNA expression in ALR-HepG2 cells, which was confirmed by matched protein levels performing western blot analysis. HepG2-ALR compared to HepG2 cells demonstrated reduced cell motility and expression of epithelial cell markers E-cadherin and ZO-1. Up-regulation of cell adhesion protein E-cadherin could be explained by down-regulation of SNAIL, a negative regulator of E-cadherin, which was reduced in HepG2-ALR cells. Additionally, HepG2-ALR cells revealed reduced mRNA levels of matrix metallo-proteinases MMP1 and MMP3. Subcutaneously grown tumours originated from HepG2-ALR cells displayed less necrotic areas, more epithelial-like cell growth as well as less polymorphisms and atypical mitotic figures than tumours derived from HepG2 cells. Analysis of 53 samples from patients with HCC demonstrated an inverse correlation of

ALR expression with histological angio-invasion and grading.

Conclusion: Based on these findings and in line with the in vitro results we assume that down regulation of 15kDa isoform of ALR expression in HCC cells supports tumorigenicity and metastatic potential of HCC cells.

References

1. Thasler WE, Schlott T, Thelen P, Hellerbrand C, Bataille F, Lichtenauer M, Schlitt HJ, Jauch KW, Weiss TS (2005) Expression of augmenter of liver regeneration (ALR) in human liver cirrhosis and carcinoma. *Histopathology* 47: 57-66
2. Dayoub R, Thasler WE, Bosserhoff AK, Singer T, Jauch KW, Schlitt HJ, Weiss TS (2006) Regulation of polyamine synthesis in human hepatocytes by hepatotrophic factor augmenter of liver regeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 345: 181-7

Liver regeneration augmenting protein ALR reduces lipotoxicity and profibrogenic gene expression in vitro

T. Weiss¹, R. Dayoub¹, N. Schulze¹, C. Hellerbrand², H. J. Schlitt¹

¹Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Klinikum der Universität Regensburg; ²Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Klinikum der Universität Regensburg

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a spectrum of hepatic pathology, ranging from steatosis in its most benign form to cirrhosis in its most advanced form with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) on an intermediate level. Accumulation of triglycerides in hepatocytes occurs in early stages of NAFLD and progresses to NASH when adaptive mechanisms to protect hepatocytes from fatty acid mediated lipotoxicity are failing. ALR (augmenter of liver regeneration), a protein known to augment liver regeneration was further shown to reveal hepatoprotective properties against liver toxins. The aim of our study was to investigate the expression and potential protective role of ALR under conditions of NASH.

Results: Primary human hepatocytes and hepatoma cells (HepG2, Huh-7) were treated with free fatty acids (oleat, palmitate 2:1) in culture and showed dose and time depended accumulation of fat vacuoles and triglyceride levels. Cell viability was determined by LDH release and revealed that concentrations of 0,5 mM FFA at 24h treatment showed significant lipotoxicity. Additionally, we determined ALR expres-

sion in FFA treated hepatocytes and found diminished ALR mRNA (RT-PCR) and protein (w-blot) expression in FFA loaded hepatocytes. To elucidate the role of ALR under conditions leading to NASH we generated stable-transfected HepG2 cells expressing human ALR. We cultured wt-HepG2 and HepG2-ALR with increasing concentrations of FFAs and after 24h we observed beginning at 0.5mM FFA a significant lower toxicity in cells stable expressing ALR compared to wildtype. Further, lipotoxicity of wt HepG2 could be reduced to levels of HepG2-ALR and supplementing culture media with recombinant human ALR (250ng/ml). ALR overexpression or supplementary treatment with ALR had no influence on FFA uptake and cellular triglyceride concentrations. Besides its possible direct influence on FFA mediated lipotoxicity we analyzed the influence of ALR treatment on expression of profibrogenic genes, which is described as a prerequisite for NASH development. Hepatocytes treated with ALR (100ng/ml) for 24h demonstrated reduced mRNA (RT-PCR) levels of several profibrogenic genes such as MCP1, TIMP1, MMP1, MMP2, IL8, TGF-beta and collagen.

Conclusion: This data indicate, that ALR might have a direct hepatoprotective, but also an anti-fibrogenic role in NAFLD/NASH and fibrosis related liver diseases.

Differentielle Analyse der Revaskularisierung freier Lebertransplantate

A.-R. Kuehl¹, M. W. Laschke², M. D. Menger², B. Vollmar¹

¹Institut für Experimentelle Chirurgie, Universität Rostock; ²Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie, Universität des Saarlandes

Einleitung: Die therapeutische Nutzung von Einzelzell- oder Zellverbund-Transplantaten als Alternative zur soliden Lebertransplantation ist bis heute durch deren mangelnde Funktionalität eingeschränkt. Für ein erfolgreiches Anwachsen der transplantierten Zellen ist die Induktion von Angiogenese mit adäquater Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Transplantats von essentieller Bedeutung. Ziel dieser Studie ist es, Lebergewebe aus unterschiedlichen Spenderlebern zu transplantieren und die Angiogenese der freien

Transplantate vergleichend zu untersuchen.

Methode: Adultes (A), neonatales (N) und nach 70%iger Resektion verbleibendes (R) Lebergewebe von NMRI-Spendermäusen wurde in Form von 50 µm dünnen Leberschnitten (d=3 mm) in Rückenhautkammern von NMRI Empfänger-mäusen transplantiert. Die Angiogenese der freien Transplantate wurde mittels intravitaler Fluoreszenzmikroskopie über einen Zeitraum von 14 Tagen nach Transplantation untersucht. Bestimmt wurden dabei innerhalb der neugebildeten Gefäßnetzwerke die kapillare Dichte (KD), die funktionelle kapillare Dichte (FKD) sowie der Durchmesser der Kapillaren und deren Blutfließgeschwindigkeit. Als Maß für die Reifung von Gefäßen wurde neben dem Gefäßdurchmesser die Extravasation von FITC-markiertem Dextran (150 kDa) aus dem Gefäßbett in das umliegende Gewebe bestimmt. An Tag 14 wurden die Transplantate histologisch (H&E) und immunhistochemisch (HIF-1 α , cleaved caspase-3, Albumin) aufgearbeitet.

Ergebnis: Die Transplantate von neonatalen und resezierten Spendermäusen zeigen eine beschleunigte und gesteigerte Revascularisierung (KD an Tag 5; 119 \pm 21 cm/cm² (Gruppe N) und 125 \pm 3 cm/cm² (Gruppe R)) im Vergleich zu Lebertransplantaten von adulten Spendermäusen (KD an Tag 5; 64 \pm 45 cm/cm² (Gruppe A)). Bei den Transplantaten der Gruppe N und R konnte eine Reifung der neugebildeten Gefäße mit Reduktion der Gefäßdurchmesser beobachtet werden (Reduktion von (N) 15 \pm 1 µm (Tag 5) auf 9 \pm 1 µm (Tag 14), (R) 17 \pm 3 µm (Tag 5) auf 11 \pm 1 µm (Tag 14)), während eine Reduktion der Gefäßdurchmesser in Gruppe A nicht auftrat ((A) 9 \pm 1 µm (Tag 5) und 12 \pm 1 µm (Tag 14)). Die histologische Aufarbeitung bestätigt das Vorliegen von stark vaskularisiertem Transplantatgewebe mit vitalen Hepatozyten (Gruppe N und R), während adulte Lebertransplantate teilweise einem hypoxischen Zelluntergang unterliegen.

Altersbedingte hepatische Steatose – Welche Rolle spielen nukleäre Rezeptoren und deren Zielgene?

A. Kuhla, T. Blei, K. Abshagen,
B. Vollmar

Institut für Experimentelle Chirurgie, Universität Rostock

Einleitung: Mit zunehmendem Alter steigt infolge von Fehlernährung und Bewegungsmangel die Inzidenz einer hepatischen Steatose. Nicht selten liegt dabei auch eine Störung des Fettmetabolismus zugrunde. Von zentraler Bedeutung sind die nukleären Rezeptoren LXR (Liver-X Rezeptor) und PPAR (peroxisome proliferator-activated Rezeptor) und deren Zielgene Enho (Energy Homeostasis Associated gene) und ABCA1 (ATP-binding cassette (ABC) transporters member 1), welche die hepatische Lipogenese, aber gleichzeitig auch den Abtransport von Cholesterol steuern. Ziel der Studie war es, am Modell der senescence-accelerated-prone (SAMP8) Maus zu untersuchen, welche molekularen Mechanismen des Fettmetabolismus die altersbedingte hepatische Steatose determinieren.

Methode: Hierfür wurden 2 und 12 Monate alte SAMP8-Mäuse und die dazugehörigen Kontrollmäuse SAMR1 verwendet. Nach Plasmaanalyse von Triglyzeriden und Lebertransaminasen wurden Leberschnitte mit H&E gefärbt. Im Lebergewebe wurde die Genexpression von LXR und PPAR sowie von ABCA1 und Enho untersucht. Eine Aktivitätsmessung von LXR und PPAR erfolgte mittels electrophoretic mobility shift assay (EMSA).

Ergebnis: H&E-Färbungen von 12 Monate alten SAMP8-Mäusen zeigen bei hepatischer Steatose die typische Ablagerung von Fetttropfen in den Hepatozyten. Weiterhin sind die systemischen Triglyzeridkonzentrationen und Plasmaaktivitäten von AST um das 2,4-fache bzw. 1,4-fache gegenüber gleichaltrigen SAMR1-Mäusen erhöht. Die Expression von ABCA1, ein Indikator für den Cholesteroltransport, ist in den 12 Monaten alten SAMP8-Mäusen im Vergleich zu den SAMR1-Tieren um 18% und die Expression von Enho um 26% reduziert, wobei die Expression von LXR um 20% und von PPAR um 11% erhöht ist. Vergleicht man die Enho-Expression von 2 und 12 Monaten alten Tieren, so ist diese in 12 Monate alten SAMR1-Kontrolltieren um das 1,5-fache erhöht, wohingegen in SAMP8 Mäusen die Expression

nahezu konstant bleibt. Die Expression von PPAR nimmt in 12 Monate alten SAMP8-Mäusen um 25% und in SAMR1-Mäusen um 29% gegenüber 2 Monate alten Tieren ab.

Schlussfolgerung: Diese molekularen Mechanismen könnten einen neuen und attraktiven Ansatzpunkt in der Prophylaxe und/oder Therapie der hepatischen Steatose darstellen.

Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler): außergewöhnliche Manifestation durch extreme Portale Hypertension bei einem Säugling

Ch. Frische¹, E. Sturm², S. Nadalin³, J. Fuchs⁴, K. Brechtel⁵, B. Sipos⁶, R. Abt⁷, R. Behrens⁷, M. Hofbeck¹

¹Kinderkardiologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen; ²Gastroenterologie und Hepatologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen; ³Transplantationschirurgie, Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Tübingen; ⁴Kinderchirurgie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen; ⁵Interventionelle und Diagnostische Radiologie, Klinik für Radiologie, Tübingen; ⁶Institut für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Tübingen; ⁷Pädiatrische Gastroenterologie, Zentrum für Neugeborene, Kinder- und Jugendliche, Klinikum Süd, Tübingen

Einleitung: Die Hereditäre Hämorrhagische Teleangiektasie (HHT, M. Osler) ist eine seltene Erkrankung, die zur Bildung von arteriovenösen Malformationen führt, die in allen Geweben auftreten können. Bei viszeralem Befall liegt bei Kindern am häufigsten eine pulmonale Beteiligung vor. Symptome entstehen meistens erst ab der 3. Lebensdekade. Bisher gibt es keine Berichte über eine relevante hepatische Manifestation im Säuglingsalter.

Ergebnis: Wir berichten von einem 3 Monate alten Säugling, der mit Hb-wirksamer Hämatemesis und Meläna auffiel. Die Ursache waren Ösophagusvarizenblutungen durch eine portale Hypertension bei arterio-portovenöser Malformation in der Leber. Eine ausführliche Familienanamnese ergab Hinweis auf das Vorliegen eines M. Osler. DNA-Analysen ergaben eine heterozygote Mutation im ALK-1-Gen. Wiederholtes Coiling von arteriellen Kollateralen reduzierte nicht die portale Hypertension. Als Folge trat eine Intoleranz enteraler Nahrung auf, was eine längerfristige

parenterale Ernährung erforderte. Der Verlauf wurde kompliziert durch das Auftreten eines Systemischen Inflammationssyndroms nach E. coli Bakteriämie. Weitere Interventionen mit Verschluss des Hauptstamms der Art. hepatica und der abführenden portalen Äste waren von nur kurzfristiger Reduktion des hepatofugalen Blutstromes gefolgt. Eine akute Blutungsproblematik und Intensivierung des systemischen Inflammations-Prozesses machten die Vorbereitung zur Lebertransplantation (LTX) erforderlich, die schließlich als Lebendspende der Segmente 2 und 3 vom gesunden Vater durchgeführt wurde. Nach der LTX kam es zu einer raschen Besserung des Allgemeinzustands und zu einer besseren Toleranz enteraler Nahrung.

Schlussfolgerung: Dies ist der erste Bericht über eine vital bedrohliche hepatische Manifestation einer HHT im Säuglingsalter. Die interventionellen Therapiemaßnahmen erwiesen sich als frustrierend; allein die Lebertransplantation erwies sich als erfolgreich. Hieraus lässt sich analog zu den Erfahrungen der Erwachsenenmedizin folgern, dass pädiatrische Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen hepatischen Gefäßmissbildung i.R. eines M. Osler in einem Zentrum behandelt werden sollten, das alle Optionen der Therapie inklusive interventionellem Gefäßverschluss und Transplantation bietet.

Literatur

1. Nigro A, Lenato G, Guanti G, Suppressa P, Lastella P, De Mattia D and Sabba C (2006) Screening for children from families with Rendu–Osler–Weber disease: from geneticist to clinician. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4: 1237-1245
2. Scholz T, Zoll B, Alfke H, Touissant A, Maier RF, Werner JA, Folz BJ (2004) Manifestationen der Hereditären Hämorrhagischen Teleangiektase bei Kindern und Jugendlichen, Poster
3. Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J, Belghiti J, Pirenne J, Thevenot T, Hillert C, Brown CM, Gonze D, Karam V, Boillot O and the European Liver Transplant Association: Liver Transplantation for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, Report of the European Liver Transplant Registry; *Annals of Surgery* • Volume 244, Number 6, December 2006
4. Faughan ME et al. (2009) International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet*, Published online 29.06.2009
5. Wirbelauer J, Thomas W, Darge K, Singer D (2007) Zentrale Zyanose und Verdichtungen bei einem Säugling; *Monatsschr Kinderheilkunde* 155: 789-792

Isolierte Lebertransplantation bei Kindern mit terminalem Leberversagen und extremem Kurzdarmsyndrom: Geeignete „Bridging“-Therapie bis zur Dünndarm- oder Multiviszeraltransplantation?

F. Kaßberger¹, A. Busch¹, S. Nadalin², E. Sturm¹

¹Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen; ²Universitätsklinik für Allgemeine, Visceral- und Transplantationschirurgie, Tübingen

Einleitung: Kinder mit Kurzdarmsyndrom, die auf eine totalparenterale Ernährung (TPN) angewiesen sind, entwickeln häufig ein TPN-assoziiertes Leberversagen. Oft versterben diese Kinder an dem Leberversagen, noch bevor eine möglicherweise lebensrettende Multiviszeraltransplantation (MVTx) durchgeführt werden kann. Gründe hierfür sind vor allem das geringe Gewicht und die damit verbundenen langen Wartezeiten auf ein passendes Spenderorgan. Ist die isolierte Lebertransplantation (iLTx) bei Kindern mit terminalem Leberversagen und extremem Kurzdarmsyndrom als Brückentherapie bis zur Multiviszeral- oder Dünndarmtransplantation geeignet?

Methode: Definition der Patienten: Extremes Kurzdarmsyndrom ohne zu erwartendes Adaptationspotential oder Möglichkeit zu darmverlängernden Eingriffen (Dünndarmlänge < 25 cm und Anteil der enteralen Energiezufuhr vor iLTx < 50%), Leberzirrhose mit terminalem Leberversagen. Zusammenfassung retrospektiver Daten von eigenen Patienten des UKT (n=3) und publizierten Fällen (n=6).

Ergebnis: Wir betreuten drei Kinder mit Kurzdarmsyndrom und TPN-assoziiertem

Leberversagen. Die Restdünndarmlängen betragen 15, 20 und 22 cm. Bei keinem der drei Kinder war eine teilentrale Ernährung möglich. Zwei Patienten sind zwischenzeitlich verstorben, davon eine Patientin vor geplanter Multiviszeraltransplantation. In der Literatur finden sich sechs Patienten mit Kurzdarmsyndrom und TPN-assoziiertem Leberversagen, bei denen eine iLTx trotz zu erwartender schlechter enteraler Adaption durchgeführt wurde. Die Restdünndarmlängen lagen zwischen 11 cm und 25 cm, der Anteil der enteralen Ernährung vor Transplantation lag zwischen 12% und 65%. Drei Kinder verstarben innerhalb der ersten sieben Monate nach Transplantation. Bei einem der überlebenden Kinder war eine komplette enterale Adaptation möglich. Die Überlebenszeit der anderen beiden Patienten ist nicht bekannt. Berichte über eine erfolgreiche MVTx nach iLTx in dieser Patientengruppe finden sich nicht.

Schlussfolgerung: Ein möglicher Einsatz der iLTx als Brückentherapie bei Kindern mit extremem Kurzdarm muss als Einzelfallentscheidung diskutiert werden. Eine abschließende Beurteilung ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

Literatur

1. Diamond et al. (2006) Isolated liver transplantation in pediatric short bowel syndrome: is there a role? *Journal of Pediatric Surgery* 41: 955-959
2. Hassan et al. (2002) Difficult management choices for infants with short-bowel syndrome and liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35: 216-219
3. Horslen et al. (2002) Isolated liver transplantation in infants with end-stage liver disease associated with short bowel syndrome. *Ann Surg* 235: 435-439
4. Muiesan et al. (2000) Isolated liver transplant and sequential small bowel transplantation for intestinal failure and related liver disease. *Transplantation* 69: 2323-2326
5. Ventura et al. (2006) Isolated liver transplantation for decompensated end-stage liver disease in children with intestinal failure. *Transplantation Proceedings* 38: 1699-1701

Verzeichnis der Vorsitzenden und Referenten

Vorsitzende

Susanne Beckebaum

Zentrum f. Innere Medizin
Klinik Gastro.- u. Hepatologie
Medizinische Universitätsklinik Essen-
LTX-Ambulanz-OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Thomas Becker

Klinik für Abdominal-Viszeral-, u.
Transplantationschirurgie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Dieter C. Bröring

Klinik f. Allgem. Chirurgie u.
Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Martin Burdelski

Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Schwanenweg 20
24105 Kiel

Ali E. Canbay

Zentrum f. Innere Medizin-
Klinik Gastro.- u. Hepatologie
Medizinische Universitätsklinik Essen-
LTX-Ambulanz-OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Bruno Christ

Labor für Molekulare Hepatologie-KIM 1
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Heinrich-Damerow-Str. 1
06120 Halle

Stefan Farkas

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

Edward K. Geissler

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Exp.-Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Claus Hellerbrand

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Sven Jonas

Chirurg. Klinik II
Viszeral-, Transplantations-, Thorax- u.
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Gabriele Kirchner

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Martin Loss

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

Martin Melter

Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Christian Mönch

Klinik f. Allgem.-, Viszeral- und
Transpl.-Chirurgie
Klinikum der Joh.-W.- Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.

Silvio Nadalin

Allgem.-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinik Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Björn Nashan

Klinik für Hepatobiliäre und Viszerale
Transplant.-Chirurgie
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Martinistraße 52
20251 Hamburg

Andreas Pascher

Klinik f. Allgem.-, Viszeral- und
Transpl.-Chirurgie
Charité Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Johann Pratschke

Univ.-Klinik f. Visceral-,
Transplantations- u. Thoraxchirurgie
Universitätsklinik Innsbruck
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck

Xavier Rogiers

Gent University Hospital
HPB Surgery & Organ Transplantation
UZG De Pintelaan
B-9000 Gent

Marcus Scherer

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

Hartmut Schmidt

Klinische u. Exp. Transplantations-
hepatologie
Universitätsklinikum Münster
Schlossplatz 2
48149 Münster

Christian P. Strassburg

Medizinische Klinik für Gastro-,
Hepatology u. Enterologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Christian Trautwein

Medizinische Klinik III –
Gastroenterologie und Stoffwechsel-
krankheiten
Univ.-Klinikum Aachen
Pauwelstr. 30
52074 Aachen

Referenten

Martin Angele

Chirurgische Klinik I und Poliklinik
LMU München Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 16
81377 München

Felix J. B. Bäuerlein

Medizinische Klinik II
LMU München Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 16
81377 München

Susanne Beckebaum

Zentrum f. Innere Medizin
Klinik für Gastro.-u. Hepatologie
Medizinische Universitätsklinik Essen
LTX-Ambulanz-OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Susanne Biele

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Felix Braun

Klinik f. Allgem. Chirurgie u.
Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Martin Burdelski

Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Schwanenweg 20
24105 Kiel

Ali E. Canbay

Zentrum f. Innere Medizin
Klinik für Gastro.-u. Hepatologie
Medizinische Universitätsklinik Essen
LTX-Ambulanz-OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Bruno Christ

Labor für Molekulare Hepatologie-KIM 1
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Heinrich-Damerow-Str. 1
06120 Halle

Mathias M. Dollinger

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Heinrich-Damerow-Str. 1
06120 Halle

Elke Eggenhofer

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 1
93053 Regensburg

Stefan Farkas

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 3
93053 Regensburg

Christian Frische

Kinderkardiologie
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen

Markus Guba

Chirurgische Klinik I und Poliklinik
LMU München Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 16
81377 München

Claus Hellerbrand

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 3
93053 Regensburg

Ernst-Michael Jung

Institut für Radiologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 1
93053 Regensburg

Fabian Kaßberger

Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen

Peri Kocabayoglu

Allgemein-, Visceral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinikum
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Arno Kornberg

Chirurgische Klinik
Klinikum rechts der Isar
Ismaningerstr. 22
81675 München

Michael Kremer

Klinik f. Allgem., Viszeral- und
Transplant.-Chirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Angela Kuhla

Institut für Experimentelle Chirurgie
Universitätsklinik
Schillingallee 69 a
18057 Rostock

Thomas Lang

Pädiatrische Gastroenterologie und
Hepatology
Klinik St. Hedwig, Kinderuniklinik
Ostbayern
Steinmetzstr. 1-3
93049 Regensburg

Johan Frisko Lock

Klinik f. Allgem., Viszeral- und
Transpl.-Chirurgie
Charité Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Martin Melter

Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 1
93053 Regensburg

Silvio Nadalin

Allgem., Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsklinik Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Björn Nashan

Klinik für Hepatobiliäre und
Viszerale Transplant.-Chirurgie
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Martinistraße 52
20251 Hamburg

Sandra Pelz

Labor für Molekulare Hepatologie-KIM 1
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Heinrich-Damerow-Str. 1
06120 Halle

Axel Rahmel

Eurotransplant International Foundation
Plesmalaan 100
NL-2332 Leiden

Falk Rauchfuß

Klinik für Allgem.-, Viszeral- und
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum F.-S. Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena

Ines Ruth

Transplantationschirurgie
Klinikum der Joh.-Gutenberg-Universität
Mainz
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Christina Schleicher

Klinik und Poliklinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstraße 1
48149 Münster

Fritz Schneble

Barmherzige-Brüder – Pädiatrie
KUNO-Univ.Kinderklinik Regensburg
Steinmetzstr. 1-3
93049 Regensburg

Andreas Schnitzbauer

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 1
93053 Regensburg

Peggy Stock

Labor für Molekulare Hepatologie-KIM 1
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Heinrich-Damerow-Str. 1
06120 Halle

Christian P. Strassburg

Medizinische Klinik für Gastro-,
Hepatologie u. Enterologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Jian Sun

AG Experimentelle Chirurgie
Universitätsklinikum Essen OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Christian Trautwein

Medizinische Klinik III –
Gastroenterologie und Stoffwechsel-
krankheiten
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelstr. 30
52074 Aachen

Frank Ulrich

Klinik f. Allgem.-, Viszeral- und
Transpl.-Chirurgie
Klinikum der Joh.-W.- Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.

Thomas Weiss

Zentrum für Leberzellforschung
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 3
93053 Regensburg

Marcus Wörns

Transplantationschirurgie
Klinikum der Joh.-Gutenberg-Universität
Mainz
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Niels Zorger

Institut für Radiologie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Steinmetzstr. 1-3
93049 Regensburg

Posterbeiträge

Ralf Bahde

Klinik und Poliklinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstraße 1
48149 Münster

Susanne Beckebaum

Zentrum f. Innere Medizin
Klinik für Gastro- u. Hepatologie
Medizinische Universitätsklinik Essen
LTX-Ambulanz-OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Juri Bergmann

Klinik f. Allgem. Chirurgie u.
Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Tanja Bielefeld

Klinik f. Allgem. Chirurgie u.
Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Felix Braun

Klinik f. Allgem. Chirurgie u.
Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Sandra Brückner

Labor für Molekulare Hepatologie-KIM 1
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Heinrich-Damerow-Str. 1
06120 Halle

Vito Cicinatti

Zentrum f. Innere Medizin
Klinik für Gastro.- u. Hepatologie
Medizinische Universitätsklinik Essen
LTX-Ambulanz-OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Dana Dayoub

Zentrum für Leberzellforschung
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

A. Dechene

Zentrum f. Innere Medizin
Klinik für Gastro.- u. Hepatologie
Medizinische Universitätsklinik Essen
LTX-Ambulanz-OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Markus Dürsch

Kinderchirurgie
Klinik Sankt Hedwig
Steinmetzstr. 1-3
93049 Regensburg

Daniel B. Foltys

Transplantationschirurgie
Klinikum der Joh.-Gutenberg Universität
Mainz
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Safak Gül

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Rainer Günther

Klinik f. Allgem. Chirurgie u.
Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Sebastian Hinz

Klinik f. Allgem. Chirurgie u.
Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Steffi Hoppe

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Joachim Hundrieser

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Ernst-Michael Jung

Institut für Radiologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 1
93053 Regensburg

Gabriele Kirchner

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 3
93053 Regensburg

Fritz Klein

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Mathias Knaak

Klinik f. Allgem., Viszeral- und
Transpl.-Chirurgie
Klinikum der Joh.-W.- Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.

Sven Kohler

Klinik f. Allgem., Viszeral- und
Transpl.-Chirurgie
Klinikum der Joh.-W.- Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a. M.

Arno Kornberg

Chirurgische Klinik
Klinikum rechts der Isar
Ismaningerstr. 22
81675 München

Anna-Rebekka Kuehl

Institut für Experimentelle Chirurgie
Universitätsklinik
Schillingallee 69 a
18057 Rostock

Anding Liu

AG Experimentelle Chirurgie
Universitätsklinikum Essen OZ II
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Christine Malessa

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum F.-S. Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena

Maciej Malinowski

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Frankfurt a. M.

Steffen Manekeller

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinik Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
53127 Bonn

Volker Meier

Abteilung Gastroenterologie und
Endokrinologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

Sahin Minoucher

Klinik f. Allgem. Chirurgie u.
Thoraxchirurgie
Universitätsklinikum S.-H., Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105 Kiel

Arash Nickkholgh

Klinik f. Allgem.-, Viszeral- und
Transplant.-Chirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Stefan Pischke

Medizinische Klinik für Gastro-,
Hepatology u. Enterologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Sebastian Pratschke

Chirurgische Klinik I und Poliklinik
LMU München Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 16
81377 München

Janine Rennert

Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 1
93053 Regensburg

Rhea I. Röhl

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Vanessa Sauer

Klinik und Poliklinik für Allgemein- und
Viszeralchirurgie
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstraße 1
48149 Münster

Antje Schultz

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Daniel Schultze

Klinik f. Allgem.-, Viszeral- und
Transplant.-Chirurgie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Martin Stockmann

Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Hans Martin Tautenhahn

Chirurg. Klinik II
Viszeral-, Transplantations-, Thorax- u.
Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 20
04103 Leipzig

Ali Yahyazadeh
Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin



W. Weimar, M. A. Bos, J. J. Busschbach (Eds.)

Organ Transplantation: Ethical, Legal and Psychosocial Aspects, Vol. II *Expanding the European Platform*



Proceedings of the 2nd ELPAT Conference
April 2010, Rotterdam, The Netherlands

- Organ Tourism and Paid Donation
- Deceased Donation
- Legal and Ethical Boundaries
- Diverse Populations
- Psychological Care for Living Donors
and Recipients
- Samaritan/Unrelated Donation



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Eichengrund 28
49525 Lengerich / Germany
Phone: ++49 (0) 5484/308
Fax: ++49 (0) 5484/550
E-mail: pabst.publishers@t-online.de
Internet:
www.pabst-science-publishers.com
www.pabst-publishers.de
www.transplantation.de
www.psychologie-aktuell.com

Publication January 2011, ISBN 978-3-89967-639-6
Subscription price until 30. Dec. 2010 (incl. postage): 30,- Euro
Regular price after 30. Dec. 2010 (incl. postage): 45,- Euro

Lengerich, im Juni 2010

Sehr geehrter Damen und Herren!

Sie wissen sicherlich, dass die DTG Ihre Abonnements von "Transplantationsmedizin" nicht mehr finanziert. Daher bieten wir Ihnen persönlich resp. Ihrer Klinik den Bezug der Zeitschrift an: Wir liefern Ihnen für 32,- Euro vier reguläre Ausgaben p.a. plus mindestens ein Supplement.

Mit "Transplantationsmedizin" bleiben Sie nicht nur bezüglich deutscher Arbeiten up to date. In unserer Pipeline befinden sich auch zunehmend mehr Originalien und Übersichten ausländischer AutorInnen. Auf der folgenden Seite dieser Ausgabe sehen Sie die Inhaltsverzeichnisse der Hefte 1-3/2010. Für 4-2010 oder 1-2011 bereiten wir als Highlight eine Themenausgabe zu Plasmaaustauschverfahren im Kontext von Transplantation vor; wir konnten weltweit führende Spezialisten für eine Mitarbeit gewinnen.

Wenn Sie Ihr Abonnement jetzt ordern, liefern wir Ihnen den Jahrgang 2010 gratis und berechnen Ihnen erst die Zeitschrift ab 2011. Wir freuen uns auf Ihre Bestellung.

PABST SCIENCE PUBLISHERS

EICHENGRUND 28

D-49525 LENGERICH

PHONE

+ 49 (0) 5484-97234

FAX

+49 (0) 5484-550

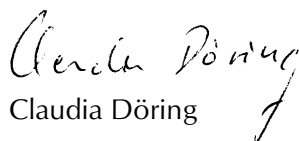
EMAIL

doering@pabst-publishers.com

INTERNET

www.pabst-publishers.com

Mit freundlichen Grüßen
Pabst Science Publishers



Claudia Döring

Bestellcoupon

Pabst Science Publishers
Eichengrund 28

49525 Lengerich

Fax 05484-550

Ich abonniere ab Nr. 1/2010 TRANSPLANTATIONSMEDIZIN (4 Ausgaben pro Jahr) zum Jahresbezugspreis von 32,- Euro (incl. MwSt. und Versand). Den Jahrgang 2010 erhalte ich gratis, die Berechnung erfolgt erst ab 2011. Ich kann mein Abo jederzeit zum Jahresende kündigen.

Ich erteile eine Einzugsermächtigung zu meinem Konto:

Ich zahle gegen Rechnung.

Name _____

Anschrift _____

Datum/Unterschrift _____

Transplantationsmedizin

Organ der Deutschen Transplantationsgesellschaft

Nr. 1-2010

N. Frey: Herzinsuffizienz: Eine zunehmende Herausforderung für die Medizin im 21. Jahrhundert

S. Hagl: Herztransplantation in Deutschland: Vom Experiment zur Routine

Ch. Zugck: Risikostratifikation vor Herztransplantation

A. V. Kristen, T. J. Dengler, H. A. Katus: Herztransplantation bei kardialer Amyloidose

M. Loebe: Transatlantische Perspektive

F.-U. Sack: Technik der Herztransplantation: Standardprozedur oder Raum für Weiterentwicklung

T. J. Dengler: Nachsorge: Immunsuppression

A. Dösch: Brennpunkte der Herztransplantationsnachsorge

A. Dösch: Immunadsorption, eine mögliche Alternative zur Herztransplantation?

A. Ruhparwar: Zukunftsperspektiven: Embryonale Stammzellen, Tissue Engineering und Nanotechnologie

P. Raake, S. Pleger: Stellenwert der Gentherapie bei Herzinsuffizienz

Nr. 2-2010

B. Suwelack, V. Malyar, S. Reierman, H. Wolters, H. Pavenstädt, U. Hillebrand: Nierentransplantation - individualisierte immunsuppressive Konzepte im Visier

F. A. Muthny, B. Suwelack, H. Wolters, D. Michalke: Lebendnierenspende: Spender-Empfänger-Konstellationen und medizinpsychologische Abklärung bei Lebendnierenspende in Münster

R. Kelsch, D. Weber: Immunologische Verträglichkeitsdiagnostik bei der Nierentransplantation: ein Update

G. Gabriëls: Funktionelle Bildgebung: Neue Möglichkeiten der Abstoßungsdiagnostik

S. T. Mees, L. Kebschull, N. Senninger, H. Wolters, J. Haier: Nachweis virusspezifischer T-Zellen bei Patienten nach allogener Nierentransplantation

P. Baier, H. H.-J. Schmidt: Marker der Virushepatitis als erweiterte Spenderkriterien für die Lebertransplantation

D. Palmes, F. W. Pelster, H. H. Wolters: Dialysezugänge: Empfehlungen nach erfolgreicher Nierentransplantation

H. Wolters, J. Unser, C. Schleicher, C. Anthoni, N. Senninger, B. Suwelack, D. Palmes: European Senior Programm (ESP): Erfahrungen in Münster

B. Kranz, E. Kuwertz-Bröking, S. Fründ, H. H. Wolters, M. Bulla, M. Konrad: Evaluation des lokalen Nierentransplantations-Programms für Kinder - Erfahrungen aus Münster

J. Prüfe, W. Weber: Psychosoziale Entwicklung nierentransplantierte Kinder bis ins Erwachsenenalter - 30 Jahre Follow-up aus der Kinderdialyse Münster

Nr. 3-2010

J. Kaden, G. May, A. Völp, C. Wesslau: Effektivität der singulären intraoperativen Hochdosis-Induktion mit Anti-T-Lymphozyten-Globulin. Eine monozentrische Analyse der Nierentransplantationsergebnisse zwischen 1987 und 2004

M. Oppert, U. Neumann, A. Pascher, Ch. Storm, T. Lang, R. Neuhaus, U. Frei, P. Neuhaus, A. Kahl: Langzeitüberleben nach kombinierter Leber- und Nierentransplantation

D. Nikolic, P. B. Djordjevic, V. Dimitrijevic-Sreckovic, N. Kalezic, B. Nikolic: Vergleich der Insulinsekretion zwischen menschlichen adulten und fötalen Pankreas-Inselzellen

C. Apprich, M. Diefenbeck, C. Hammer, A. Nerlich, R. Hollweck, G. O. Hofmann: Standardisiertes Modell für Composite Tissue Transplantationen beim Nager: Anästhesie, Operationstechnik und Transplant-Monitoring

W. G. Land: Innatale Alloimmunität und Transplantattoleranz

D. Horstmann, J. H. H. Ehrlich, L. Pape: Das Lebendnierenspendegespräch im Rahmen der Nierentransplantation

M. Formanek, O. Schöffski: Möglichkeiten zur Steigerung der postmortalen Organspende in kleinen Krankenhäusern

G. Biesenbach, P. Biesenbach, G. Bodlaj, H. Pieringer: Vergleichbares Ergebnis 3 und 12 Monate nach Nierentransplantation während der letzten zwei Jahrzehnte mit unterschiedlicher immunsuppressiver Therapie - eine Einzell-Zentrum-Studie

S. Mathis, R. Winkler, S. Geiger-Gritsch, T. Mittermayr: IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation - Ein Systematischer Review ergab mangelnde Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit

O. Grauhan, H. HuangChang, W. Albert, N. Hiemann, R. Meyer, H. Lehmkuhl, M. Dandel, C. Knosalla, M. Hübler, M. Pasic, Y.-G. Weng, R. Hetzer: Einfluss der durch den Spender übertragenen koronaren Atherosklerose auf die Lebensqualität (QOL) und die qualitätsangepassten Lebensjahre (QALY) nach Herztransplantation