Vorlesung
Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie

B. Ringe und F. Braun
Klinik für Transplantationschirurgie
Georg-August-Universität
Göttingen

1 Allgemeine Grundlagen

1.1 Organtransplantation -Entwicklung
1.2 Überblick - Transplantationen weltweit
1.3 Organtransplantation - Deutschland im Vergleich
1.4 Organtransplantation - allgemeine Prognose
1.5 Organtransplantation - gegenwärtiger Stand
1.6 Organtransplantation - medizinische Fragen und Probleme
1.7 Organtransplantation - allgemeine Fragen und Probleme
1.8 Transplantation - beteiligte Bereiche
1.9 Organtransplantation - allgemeine Nomenklatur

Organtransplantation
Entwicklung

	1902	1. Nieren-Tx: Hund (Ullmann)
	1908	Gefäßnaht (Carrel)
Abstoßung (Medawar)	1944	
Cortison (Billingham)	1951	
HLA-System (Dausset)	1952	
	1954	1. Nieren-Tx: Zwillinge (Murray)
	1963	1. Leber-Tx (Starzl)
Azathioprin (Calne)	1964	
	1967	1. Herz-Tx (Barnard)
Ciclosporin (Calne)	1978	
monoklonale AK (Cosimi)	1981	
	1983	Leber-Tx: klin. Routine (NIH)
Tacrolimus (Starzl)	1989	
	1992	Leber-Tx: Affe-Mensch (Starzl)
Mycophenolat Mofetil (Sollinger)	1995	
Toleranzinduktion ?	2000	Xeno-Tx ?

Transplantation
Welt

Organ	Zentren Anzahl	Transplantationen 1997	Transplantationen Gesamt	Längstes Überleben
Niere	574	24 225	415 854	34 Jahre
Leber	215	7 183	62 502	27 "
Herz	236	3 685	46 277	22 "
Niere-Pancreas	125	810	7 559	16 "
Lunge	114	1 269	7 689	12 "
Pancreas	60	378	2 260	
Herz-Lunge	59	143	2 172	
Knochenmark	275	5 054	75 212	24 "

(Cecka 1998)

Organtransplantation
Deutschland im Vergleich

Region	Einw. x10^6	Niere verst / leb	pmp	Herz n	pmp	Leber n	pmp
UNOS	255	8596 / 3095	33,7 / 12,1	2427	9,5	3912	15,3
ET	113,4	3064 / 230	27 / 1,8	774	6,8	928	8,2
D	81,6	2128 / 83	26 / 1,0	498	6,1	595	7,3
UKTSSA	61,1	1765 / 143	28,9 / 2,3	396	6,5	688	11,3
EFG	58	1391	24	430	7,4	645	11,1
ONT	38,4	1765 / 35	46 / 0,9	278	7,2	698	18,1

1995; UNOS=USA, ET=Eurotransplant, D=Deutschland,
UKTSSA=England+Irland, EFG=Frankreich, ONT=Spanien

Organtransplantation
Allgemeine Prognose

Organ	Funktions-rate* (5 J.)	Spezifische Probleme
Leber	ca. 80 %	Rezidiv der Grundkrankheit
Niere	ca. 70 %	chronische Dysfunktion
Herz	ca. 70 %	Transplantatvasculopathie
Pankreas	ca. 60 %	akute Abstoßung, exokrine Drainage
Lunge	ca. 50 %	chronische Abstoßung
Dünndarm	ca. 30 %	Technik, Abstoßung, Lymphom

*durchschnittliche

Organtransplantation
Gegenwärtiger Stand

- **Therapie der Wahl bei Erkrankungen, die zum kompletten und irrevesiblen Funktionsausfall von Organen führen, z.B. Niere, Leber, Herz; Pancreas, Lunge**

- **Voraussetzung hierfür waren besonders die Erarbeitung von sicheren Operationstechniken, immunologischen Grundlagen und begleitenden Behandlungsmaßnahmen**

- **Ständige Verbesserung der Ergebnisse hinsichtlich Überlebenszeit von Patienten und Transplantaten, Lebensqualität und Kosten-Nutzen-Relation**

- **Wachsender Bedarf durch ansteigende Zahl geeigneter Patienten und Ausweitung der Indikationen größer als die Menge der derzeitig verfügbaren Spenderorgane**

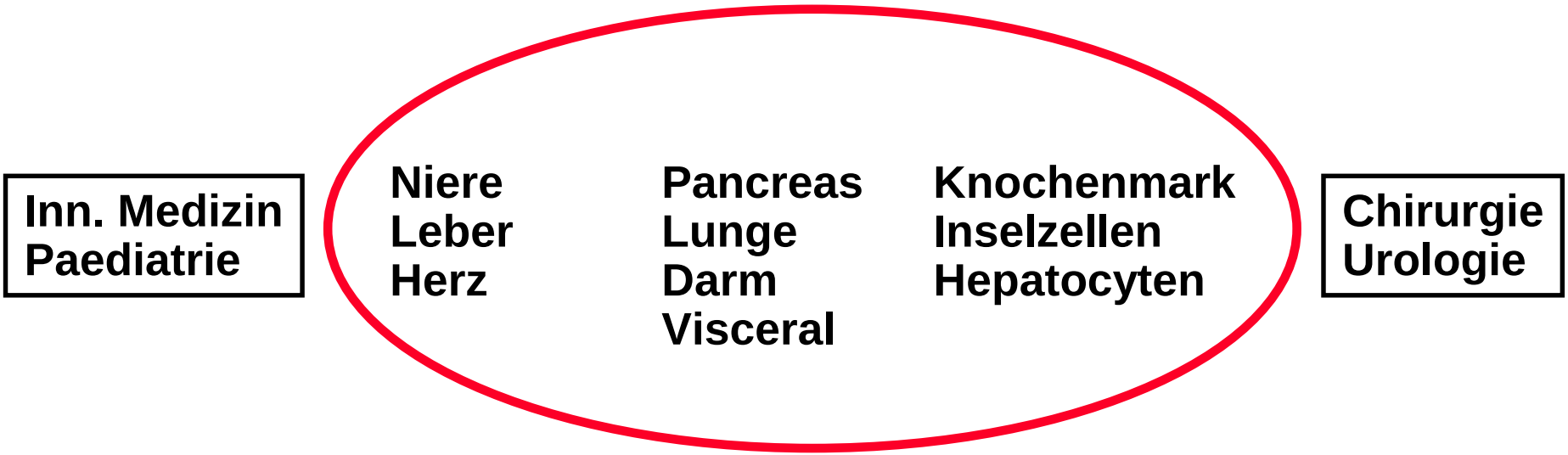
Organtransplantation
Medizinische Fragen und Probleme

Organe	**Anzahl, Qualität, Herkunft** **immunologische Barrieren**
Patienten	**Auswahl, Indikationen und Prognose** **individueller Status und Risikofaktoren**
Operation	**Standardverfahren** **innovative Techniken**
Immunologie	**selektive, individuelle Immunsuppression** **Toleranzinduktion, Xeno-Transplantation**
Langzeitverlauf	**Transplantatfunktion, Patientenüberleben** **Rehabilitation**

Organtransplantation
Allgemeine Fragen und Probleme

Ressourcen	**Grenzen, Ausschöpfung**
Allokation	**Kriterien, Gleichheit, Gerechtigkeit**
Institutionen	**Erfahrung, Kapazität, Logistik, Schwerpunktbildung**
Kosten	**Gesundheitsstrukturgesetz Budgets, Nutzenanalysen**
Gesellschaft	**Ansprüche, Erwartungen, Kenntnisstand Transplantationsgesetz**

Transplantation
Beteiligte Bereiche



Immunologie
Blutbank
Haematologie
Klinische Chemie
Pharmakologie
Zentralapotheke
Neurologie
Psychosomatik

Administration
Organistaionszentrale
Dokumentation
Biometrie
Sozialdienst
Transportdienst
Hilfsdienste
Öffentlichkeit

Anaesthesiologie
Operationsbereich
Pathologie
Mikrobiologie
Genetik
Molekularbiologie
Radiologie
Nuklearmeditzin

Organtransplantation
Allgemeine Nomenklatur

Transplantationsort

• orthotop	an gleicher Stelle	Herz, Leber
• heterotop	an anderer Stelle	Niere
• auxiliär	zusätzlich	Herz, Leber

Operationstechnik

• partiell	Teiltransplantation	Leber, Lunge
• split	1 Organ - 2 Empfänger	Leber
• piggy-back	Huckepack	Leber, Herz
• domino	Empfänger = Spender	Herz, Leber, Niere

Organspende

- WIT — warm ischemia time
- CIT — cold ischemia time
- LRD — living related donation
- ET — Eurotransplant International Foundation

2 Organspende

2.1 Möglichkeiten zum Ersatz von Organen und Organfunktionen
2.2 Organspende - Organisatorischer Ablauf
2.3 Organspende - Eignungs- und Ausschlußkriterien
2.4 Organspende - Hirntod
2.5 Organspende - Operation
2.6 Organspende - Konservierung
2.7 Organspende - Allokation = Verteilung
2.8 Organspende - Deutschland im Vergleich
2.9 Transplantationsgesetz

Möglichkeiten zum Ersatz von Organen oder Organfunktionen

Herkunft

- biologisch
  - autogen
  - allogen
    - Verstorbene
      - total
      - partiell, split
    - Lebende
      - genet. verwandt
      - nicht-verwandt
  - xenogen
    - concordant
    - discordant
- hybrid — z.B. Bioreaktor
- nicht-biologisch — z.B. Dialyse, HLM

Art

- Organe
- Gewebe
- Zellen
- Exstrakte

Dauer

- permanent
- temporär

Organspende
Organisatorischer Ablauf

① **Erkennung**	**Zeichen des Hirntodes**
② **Evaluation**	**medizinische Eignung (Tx-Koordinator)**
③ **Hirntod**	**Diagnostik gemäß Protokoll**
④ **Einwilligung**	**Spenderausweis, Angehörige**
⑤ **Staatsanwalt**	**bei unnatürlicher Todesursache**
⑥ **Intensivtherapie**	**Kreislauf, Beatmung, Homöostase**
⑦ **Meldung**	**an Eurotransplant (Leiden)**
⑧ **Allokation**	**nach organspezifischen Kriterien**
⑨ **Organentnahme**	**i.d.R. im Krankenhaus des Spenders**
⑩ **Transport**	**von Teams bzw. Organen**
Transplantation	**im Transplantationszentrum**

Organspende

Eignungskriterien

dissoziierter Hirntod bei

- primärer Hirnschädigung (intracerebrale Blutung, Schädel-Hirn-Trauma)
- sekundärer Hirnschädigung (Ischämie)

Ausschlußkriterien

- extracranielles Malignom
- systemische Infektion
- virale Infektion (HIV, HBV, HCV)
- prolongierter Schock
- fehlende Zustimmung zur Organspende

Organspende
Hirntod

- **Voraussetzung: Kenntnis der Diagnose des Patienten**
- **Ausschluß von Zuständen, die Symptome des Hirntodes vortäuschen können (z.B. Vergiftungen, Unterkühlung)**
- **Klinisch neurologische Untersuchung mit Dokumentation komplexer neurologischer Ausfälle**
- **Untersuchung muß von zwei vom Organentnahme- und Transplantationsteam unabhängigen Ärzten vorgenommen werden**
- **fakultativ: Apparative Zusatzuntersuchungen (EEG, Duplexsonographie, Angiographie)**

Organspende
Operation

① Mediane Thorako-Laparotomie

② Beurteilung der Eignung zur Transplantation

③ Präparation der abdom. Organe und Gefäße

④ Präparation der thorak. Organe und Gefäße

⑤ Vorbereitung der Perfusion u. Konservierung

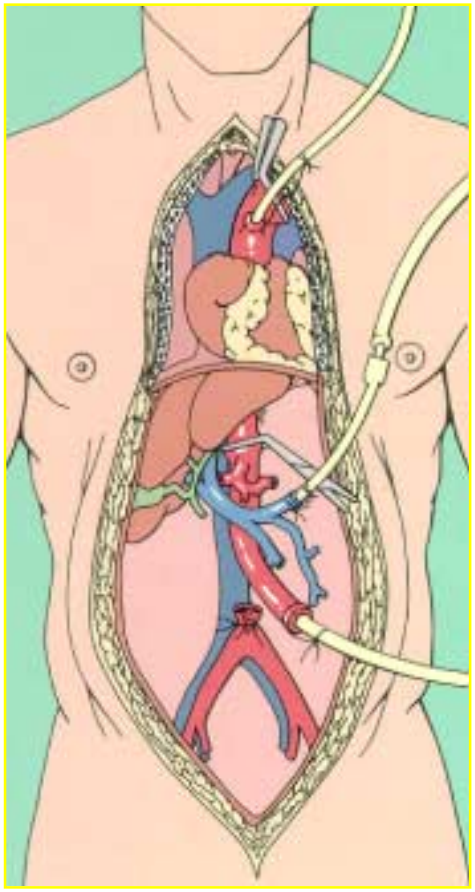
⑥ Entnahme der thorakalen Organe

⑦ Entnahme der abdominalen Organe

⑧ Präparation der Organe “ex situ”

⑨ Verpackung der Organe

⑩ Verschluß der Operationswunde



Organspende
Konservierung

- **Prinzipien**
  - **Vermeidung des intra- und extracellulären Ödems**
  - **Verhütung der intracellulären Acidose**
  - **Schutz vor freien Sauerstoffradikalen**
  - **Regeneration des cellulären Energiehaushalts**
- **Standardlösungen**
  - **Euro-Collins (EC) Collins**
  - **University of Wisconsin (UW) Belzer**
  - **Histidintryptophan-Ketoglutarat (HTK) Bretschneider**
- **Maximale Ischämietoleranz (kalte Ischämiezeit)**

Niere	**36 h**	**Leber**	**18 h**	**Pancreas**	**18 h**
Dünndarm	**8 h**	**Lunge**	**6 h**	**Herz**	**4 h**

Organspende
Allokation = Verteilung

- **Allgemeine Kriterien**

  medizinische Dringlichkeit
  Kompatibilität (ABO, HLA)
  klinische Prognose
  Wartezeit
  sozio-ökönom. Aspekte

- **Organspezifische Kriterien**

- **Urgency codes (ET)***

HU	**high urgent**
T	**transplantable**
I	**immunized**
HI	**highly immunized**
NT	**not transplantable**

- **Auswahl nach Algorithmus**

*** am Beispiel Nierentransplantation**

Organspende
Deutschland im Vergleich

Region	Einw. x10^6	Spender n	pmp	Multiorgan
UNOS	255	5339	20,9	82 %
ET	113,4	1709	15,1	63 %
D	81,6	1062	13,0	67 %
UKTSSA	61,1	964	15,8	79 %
EFG	58	899	15,5	
ONT	38,4	1037	27	83,4 %

UNOS=USA, ET=Eurotransplant, D=Deutschland,
UKTSSA=England+Irland, EFG=Frankreich, ONT=Spanien

(Stand 1997)

Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen
Transplantationsgesetz

Abschnitte

① **Allgemeine Vorschriften**
② **Organentnahme bei toten Organspendern**
③ **Organentnahme bei lebenden Organspendern**
④ **Entnahme, Vermittlung und Übertragung bestimmter Organe**
⑤ **Meldungen, Datenschutz, Fristen, Richtlinien zum Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft**
⑥ **Verbotsvorschriften**
⑦ **Straf- und Bußgeldvorschriften**
⑧ **Schlußvorschriften**

(1. Dezember 1997)

Organspende
Einwilligung zur Organentnahme

Rechtliche Grundlage	Länder
• Widerspruchslösung	Spanien, Tschechische Republik Belgien, Portugal, Österreich, Finnland, Frankreich, Italien, Griechenland
• Zustimmungslösung	England, Irland, Niederlande, Deutschland

3 Transplantationsimmunologie

3.1 Terminologie
3.2 Begriffe
3.3 MHC und HLA
3.4 Transplantat-Empfänger-Interaktion
3.5 Zell-Zell-Interaktion
3.6 Intrazelluläre Signalübertragung
3.7 Möglichkeiten der Abstoßungsprophylaxe
3.8 Medikamentöse Immunsuppression I
3.9 Medikamentöse Immunsuppression II
3.9 Angriffspunkte der Immunsuppressiva
3.10 Immunsuppressiva mit klinischer Relevanz
3.11 Blutspiegelmonitoring von Immunsuppressiva

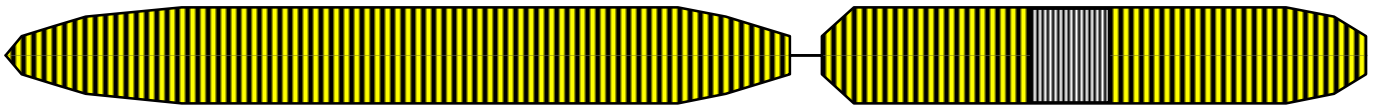
Transplantationsimmunologie
Terminologie

	Genetische Beziehung Spender - Empfänger	Antigene	Beispiel
• Autogen	gleiches Individuum	nein	Haut-Tx
• Syngen	identische Individuen (eineiige Zwillinge)	nein	1. Nieren-Tx (Murray 1954)
• Allogen	unterschiedliche Individuen gleicher Spezies	ja	Nieren-Tx häufige klinische Situation
• Xenogen	Individuen unter-schiedlicher Spezies	ja	Leber-, Herz-Tx Affe-Mensch

Transplantationsimmunologie
Begriffe

MHC	**“major histocompatibility complex”**
HLA (-A,-B,-DR)	**humanes Leukozytenantigen**
PRA	**“panel reactive antibody”**
CD	**“cluster of differentiation”**
APZ	**Antigen präsentierende Zelle**
T-Zelle	**T-Lymphozyt (zelluläre Immunantwort)**
TCR	**T-Zell Rezeptor**
B-Zelle	**Antikörper produzierender Lymphozyt (humorale Immunantwort)**
IL	**Interleukin (z.B. IL-2)**

MHC = Major Histocompatibility Complex
HLA = Humanes Leukozytenantigen

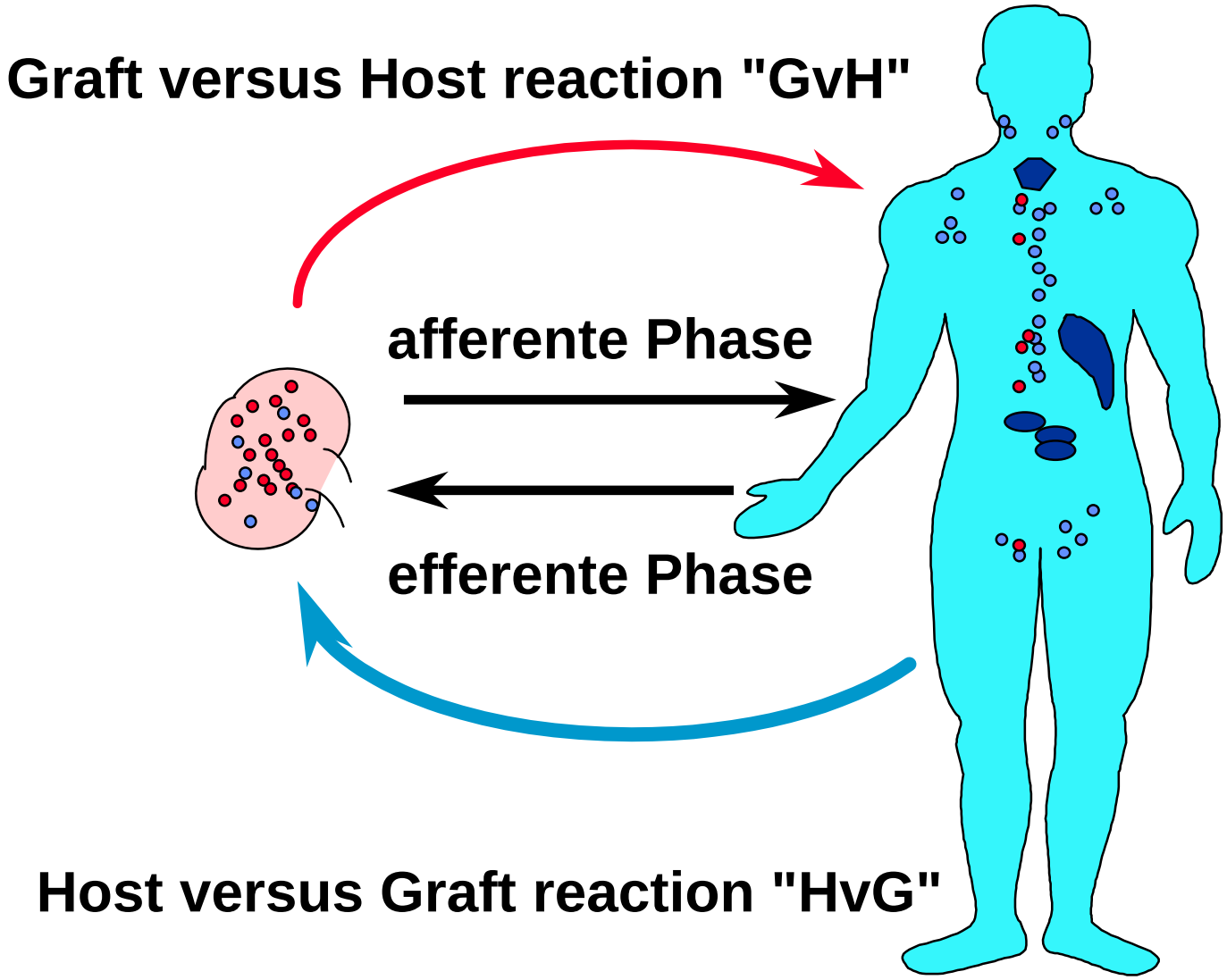


Chromosom 6
kurzer Arm

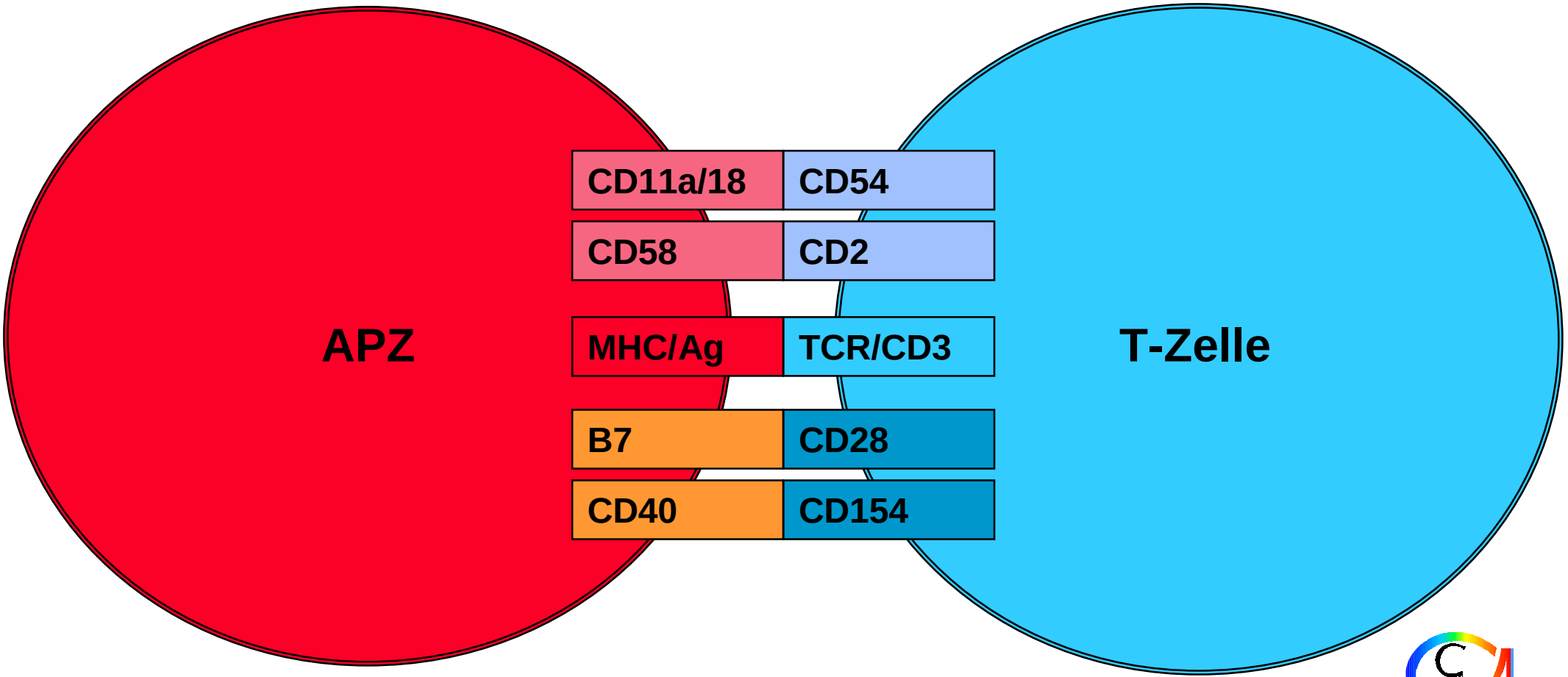
MHC II	MHC III	MHC I	MHC IV
HLA-DP, -DQ, -DR	C2 C4a/b	HLA-A, -B, -C	Embryogenese

- MHC codiert oberflächliche Glycoproteine für Selbst-Fremd-Erkennung
- bei jeder Species unterschiedlich: Mensch HLA (humanes Leukozyten-antigen; SLA (Schweine Leukozytenantigen); Maus (H2)
- Polymorphismus des HLA-Systems (jeder HLA-Locus hat mehrere Allele)bewirkt individuellen HLA-Typ
- MHC I bindet CD8+ Lymphocyten; MHC II bindet CD4+ Lymphocyten

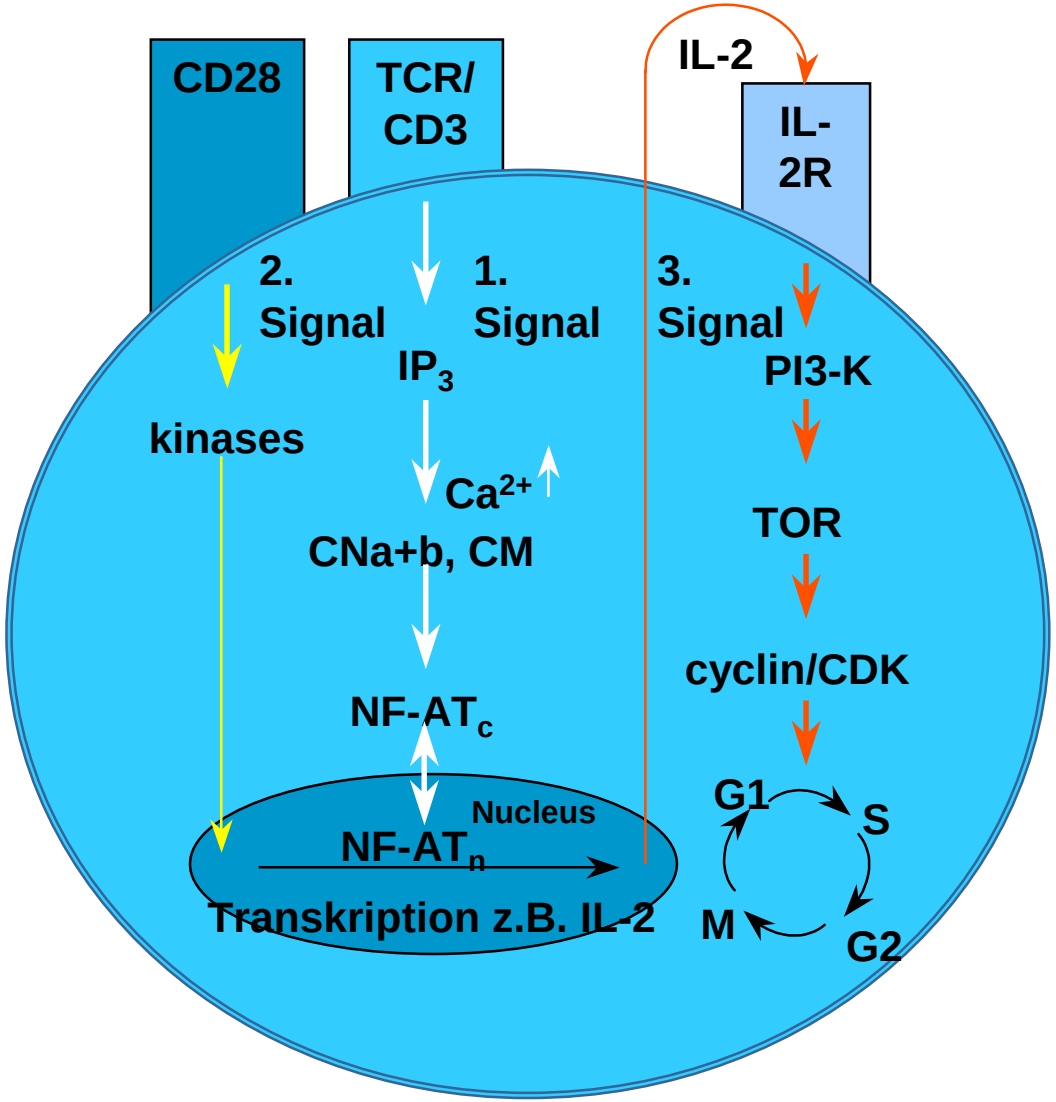
Transplantationsimmunologie
Transplantat - Empfänger - Interaktion



Transplantationsimmunologie
Zell - Zell - Interaktion (T-Zell-Aktivierung)



Transplantationsimmunologie
Intracelluläre Signalübertragung



Transplantationsimmunologie
Möglichkeiten der Abstoßungsprophylaxe

- syngene Transplantation (keine Immunsuppression)
- Selektion geeigneter Antigenkompatibilität
  - Blutgruppen; HLA-System (“Fullhouse-match”); non-HLA-System (H-Y-System); keine PRA
- Immunsuppression (unspezifisch)
  - Radiatio
  - Splenektomie
  - Plasmapherese
  - Medikamente
- Immunmodulation (spezifisch)
  - Toleranzinduktion

Transplantationsimmunologie
Medikamentöse Immunsuppression I

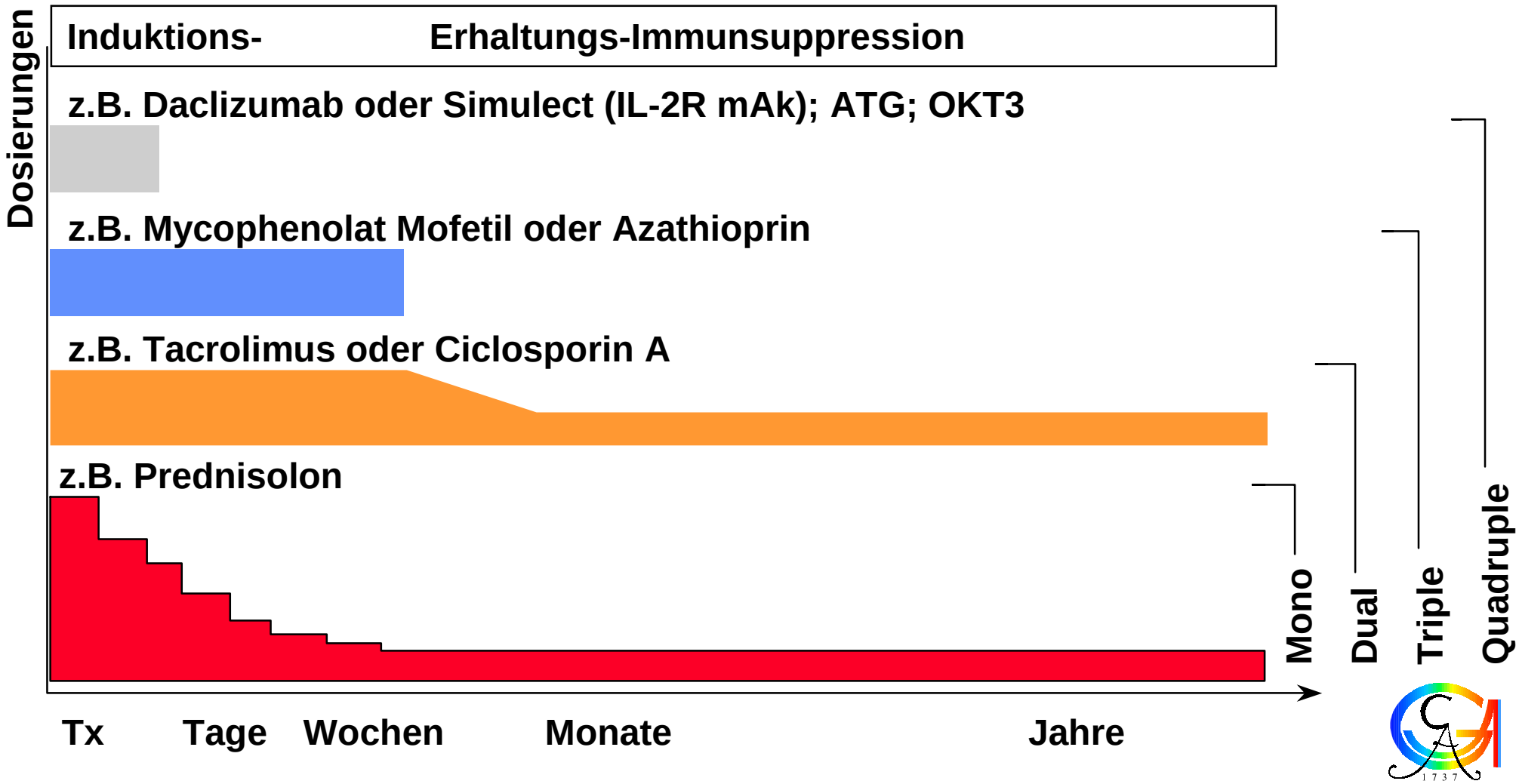
Prophylaxe = Vermeidung von akuter (chronischer) Abstoßung

- **Induktion "Frühphase" <3 Monate**
  - **Ciclosporin, Tacrolimus**
  - **Prednisolon**
  - **Mycophenolate Mofetil, Azathioprin**
  - **poly-/monoklonale Antikörper**
- **Erhaltung "Spätphase" >3 Monate (lebenslang)**
  - **Dualtherapie Ciclosporin/ Tacrolimus/ MMF, Cortison**
  - **Monotherapie Ciclosporin/ Tacrolimus**

Therapie = Behandlung der akuten Abstoßung

- **Methylprednisolon (hochdosiert, temporär)**
- **poly-/monoklonale Antikörper (ATG/ OKT3)**
- **Konversion auf andere Basisimmunsuppression**

Transplantationsimmunologie
Medikamentöse Immunsuppression II

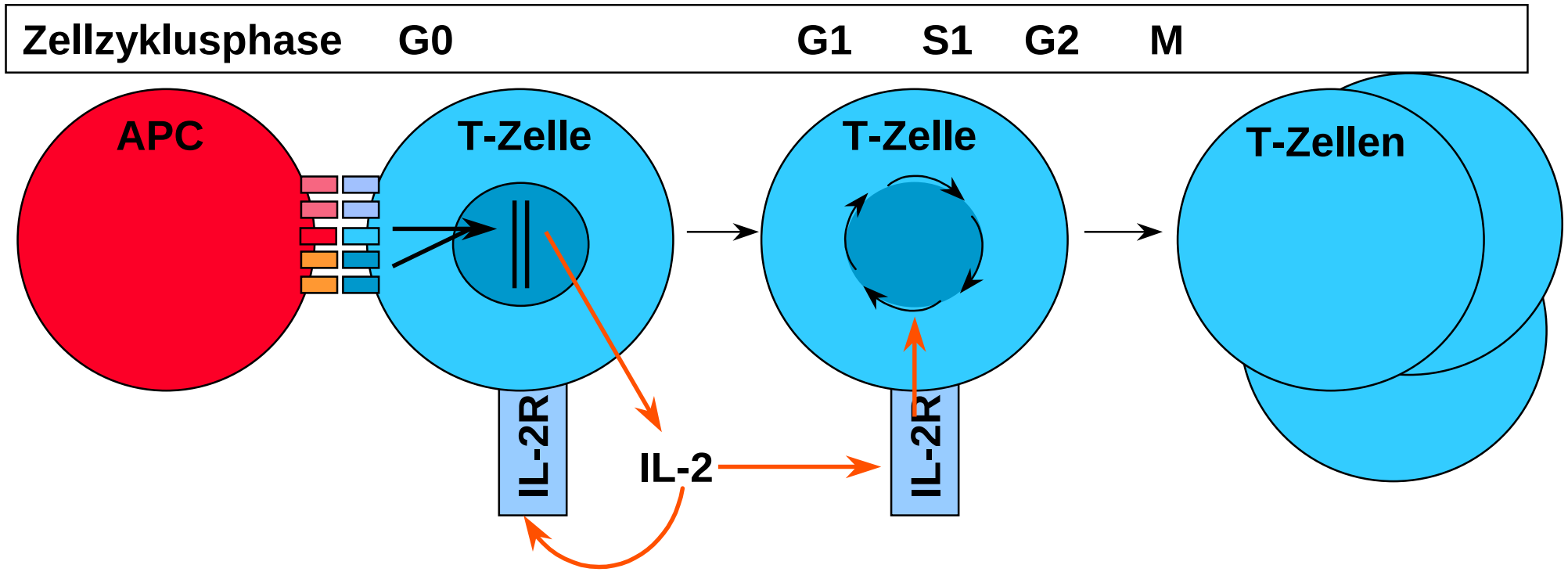


Angriffspunkte der Immunsuppressiva

① MHC/Ag-TCR/CD3
② Kostimulation
③ Adhäsion

④ Zytokin- Synthese/ Freisetzung

⑤ T-Zellproliferation



Pred, DSG, OKT3,
ATG, ALG, anti-ICAM1,
anti-LFA-1, CTLA4-Ig

CyA, Tac

BT563
Simulect
Daclizumab
Rapamycin

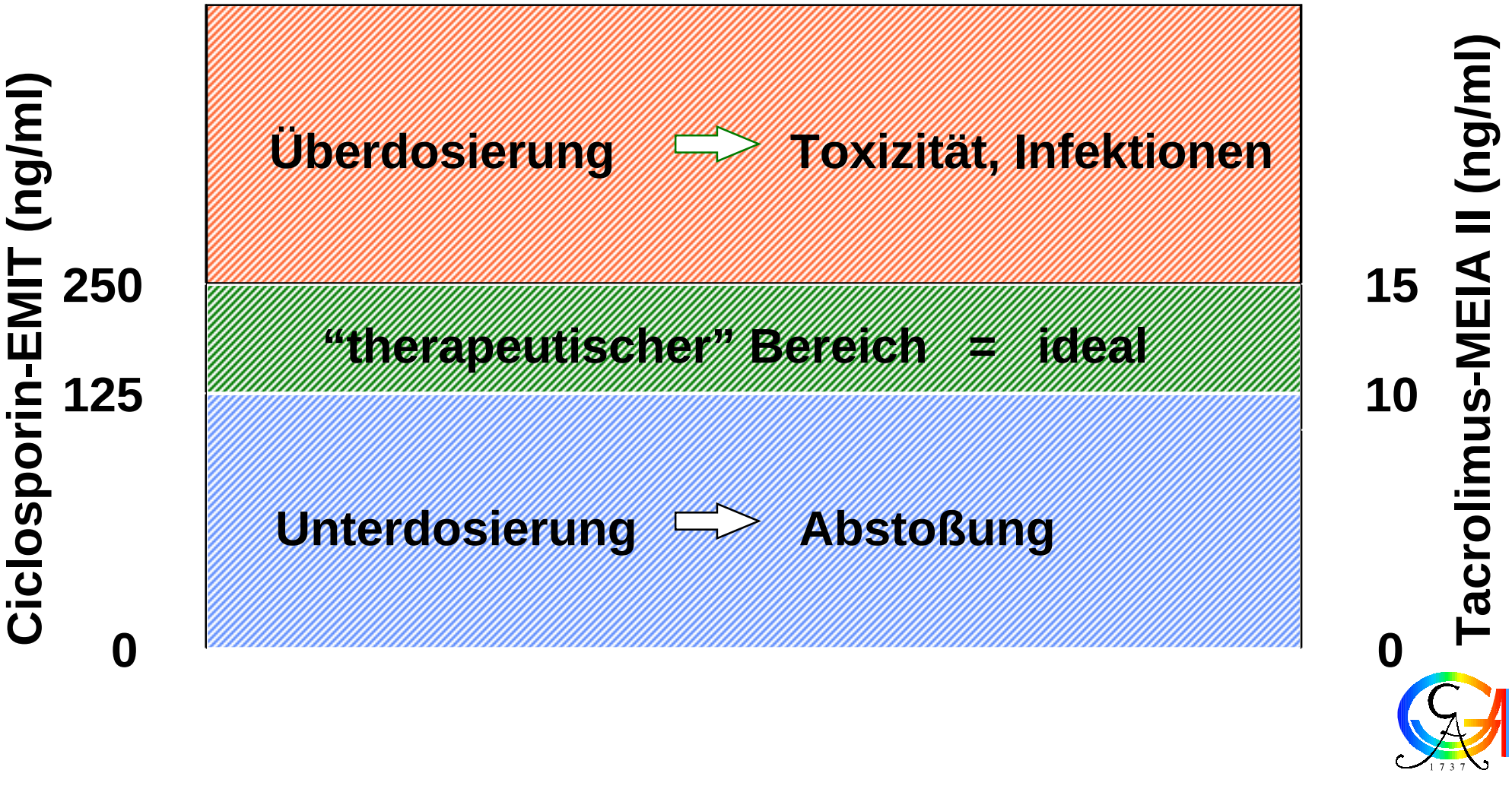
AZA, MIZ, MMF,
Endoxan,
Leflunomide, DSG
Brequinar

Transplantationsimmunologie

Immunsuppressiva mit klinischer Relevanz

Medikament	Wirkmechanismus	Nebenwirkungen
Prednisolon (Decortin H)	hemmt akut Phase-Cytokinfreisetzung	Diabetes, Osteoporose
Ciclosporin (Optoral)	hemmt IL-2 Freisetzung	Hypertonus, Neuro-,Nephrotox.
Tacrolimus (Prograf)	hemmt IL-2 Freisetzung	Neuro-,Nephrotox. Diabetes
Azathioprin (Imurek)	Antimetabolit	Leukopenie, Hepatotoxizität
Mycophenolat Mofetil (Cell Cept)	hemmt Purinsynthese	Diarrhoe, Leukopenie
Antithymocytenglob. (ATG-Fresenius)	polyclonaler Antikörper gegen T-Lymphocyten	Infektionen, Lymphome
OKT 3 (Orthoclone)	monoclonaler Antikörper gegen CD3-Receptor	Infektionen, Lymphome

Transplantationsimmunologie
Blutspiegelmonitoring von Immunsuppressiva



4 Klinik der Organtransplantation

4.1 Normalverlauf
4.2 Nachsorge
4.3 Typische Komplikationen
4.4 Zeitliches Auftreten von Komplikationen
4.5 Immunologische Interaktion
4.6 Formen der Abstoßung
4.7 Chronische Dysfunktion
4.8 Nicht immunologische Komplikationen
4.9 Diagnose und Differentialdiagnose von Transplantatsfunktionsstörungen
4.10 Klinischer Verlauf am Beispiel Nierentransplantation

Organtransplantation
Normalverlauf

Nierentransplantation

- **Sofortfunktion (ca. 70 %), Diurese-Beginn intraoperativ, Dialysepflicht unmittelbar beendet, Creatinin-Abfall innerhalb von Tagen, rasche Erholung, 3-4 Wochen stationär**
- **keine Sofortfunktion (ca. 30 %), akute Tubulusnekrose (ATN), Dialyse bis zum Einsetzen der Organfunktion (Tage-Wochen)**
- **Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit**
- **ambulante Nachsorge beim Dialysearzt**

Lebertransplantation

- **Sofortfunktion (> 90 %), Galleproduktion intraoperativ, Synthese, Entgiftung (NH_3)**
- **4-6 Wochen stationär, anschließend Rehabilitationsklinik**
- **ambulante Nachsorge im Transplantationszentrum**

Organtransplantation
Nachsorge

Zeit nach Transplantation	Haus-/Dialysearzt	Tx-Zentrum
< 6 Monate	1-2 x / Woche	1 x / Monat
6-12 “	1 x / 1-2 Wochen	1 x / 2-3 Monate
>12 “	1 x / 2-4 “	1 x / 3-6 “

- **Obligate Untersuchungen**
  - körperliche Untersuchung
  - Blutuntersuchungen: Tx-Funktion, Blutspiegel, Virus-Serologie
  - Doppler-Sonographie
- **Fakultative Untersuchungen**
  - Radiologie (Thorax, CT, Szintigraphie)
  - Endoskopie
  - Transplantatbiopsie

Organtransplantation
Typische Komplikationen

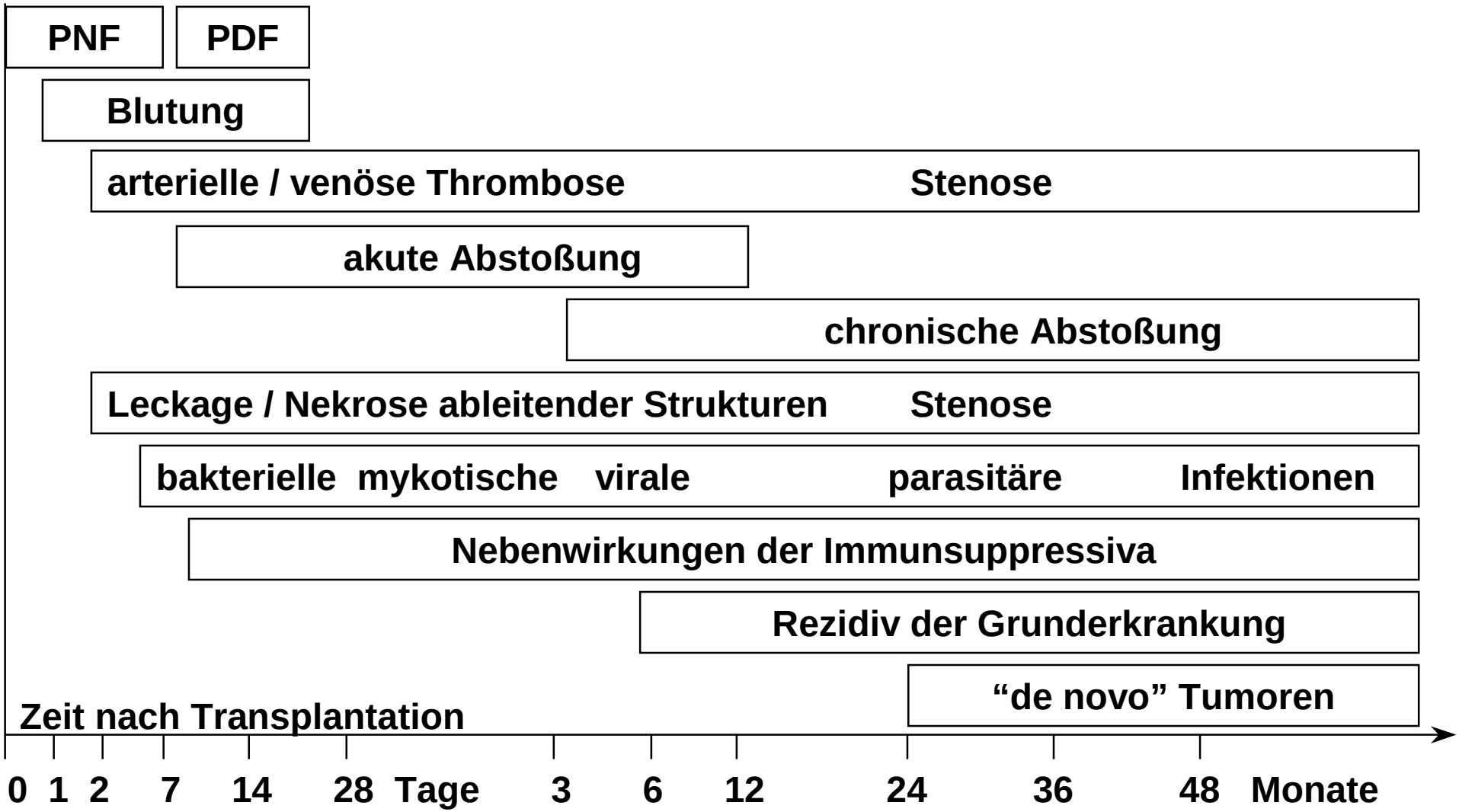
Transplantat-abhängig

- primäre Transplantatnicht/-dysfunktion (PNF, PDF)
- Abstoßung (hyperakut, akut, chronisch)
- Thrombose / Stenose der Gefäße (Arterie, Vene)
- Leckage / Stenose / Nekrose ableitender Strukturen (Ureter, Ductus choledochus, Ductus pancreaticus)
- Rezidiv der Grundkrankheit

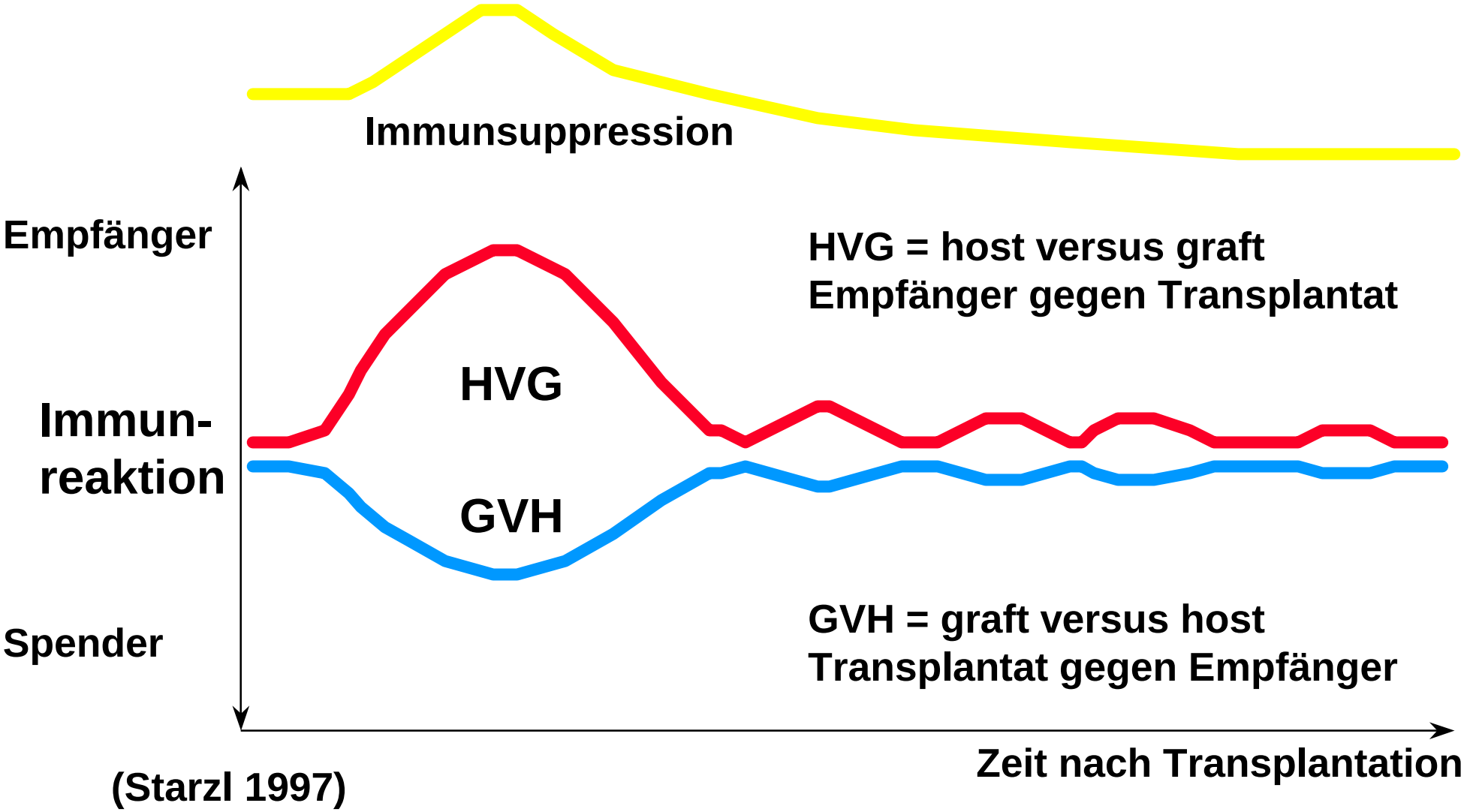
Transplantat-unabhängig

- Blutung (intra-abdominal, gastro-intestinal)
- Infektionen (bakteriell, viral, mykotisch, parasitär)
- unerwünschte Medikamentenwirkungen
- neurologisch-psychiatrische Probleme

Organtransplantation
Zeitliches Auftreten der Komplikationen



Organtransplantation
Immunologische Interaktionen



(Starzl 1997)

Organtransplantation
Formen der Abstoßung

- **hyperakut** Minuten - Stunden, humoral, Thrombose, Organschwellung, Cyanose, irreversibel z.B. ABO-Inkompatibilität, Xeno-Tx
- **akzeleriert** 2.- 5.Tag, humoral / cellulär, Endothelialitis, schweres Krankheitsgefühl, oft therapierefraktär z.B. Vorsensibilisierung (Gravidität, Transplantation)
- **akut** >5. Tag, cellulär, interstitielle / vasculäre Infiltration, akute Dysfunktion, Fieber, meistens therapierbar z.B. typische klinische Situation bei Nieren-Tx
- **chronisch** Monate - Jahre, multifaktoriell, Vasculopathie, Fibrose, chronische Dysfunktion, dauerhaft ungünstig z.B. Bronchiolitis obliterans nach Lungen-Tx

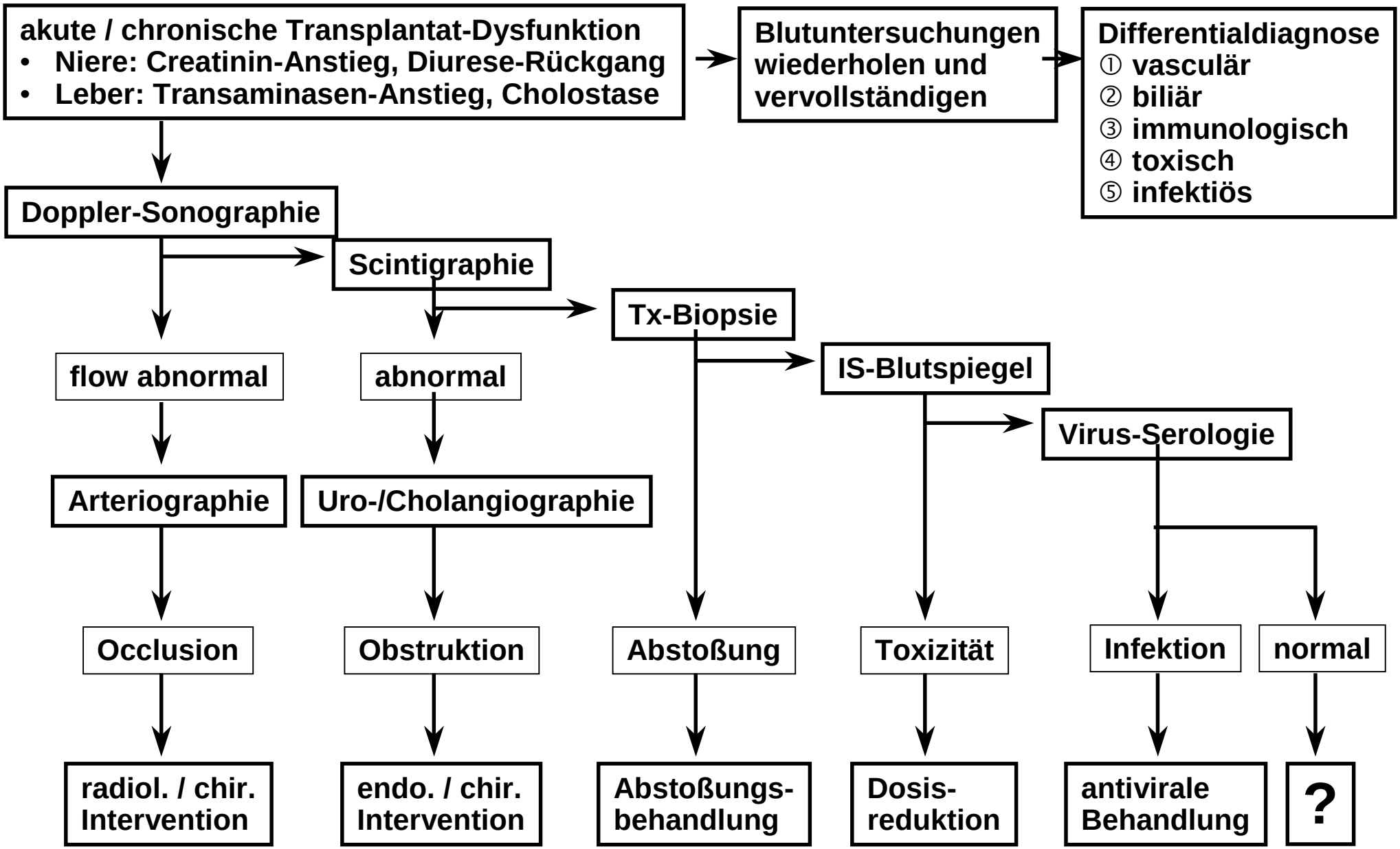
Organtransplantation
Chronische Dysfunktion

- **Charakteristische Merkmale**
  - **klinisch: progredient schleichender Funktionsverlust**
  - **histologisch: Vasculopathie, Fibrose, Cirrhose**
  - **bei Leber-Tx: “VBDS” = vanishing bile duct syndrome**
- **Begünstigende Faktoren**
  - **Spenderalter, Ischämie- / Reperfusionsschaden**
  - **HLA-mismatch, präformierte Antikörper, akute / chron. Abstoßung(en) und Therapieerfolg**
  - **Infektionen (z.B. CMV)**
  - **Hypertension, Hyperlipidämie**
  - **Nebenwirkungen der Immunsuppressiva (z.B. Nephrotoxizität)**
- **Behandlungsmöglichkeiten**
  - **neue Immunsuppressiva**
  - **Retransplantation**

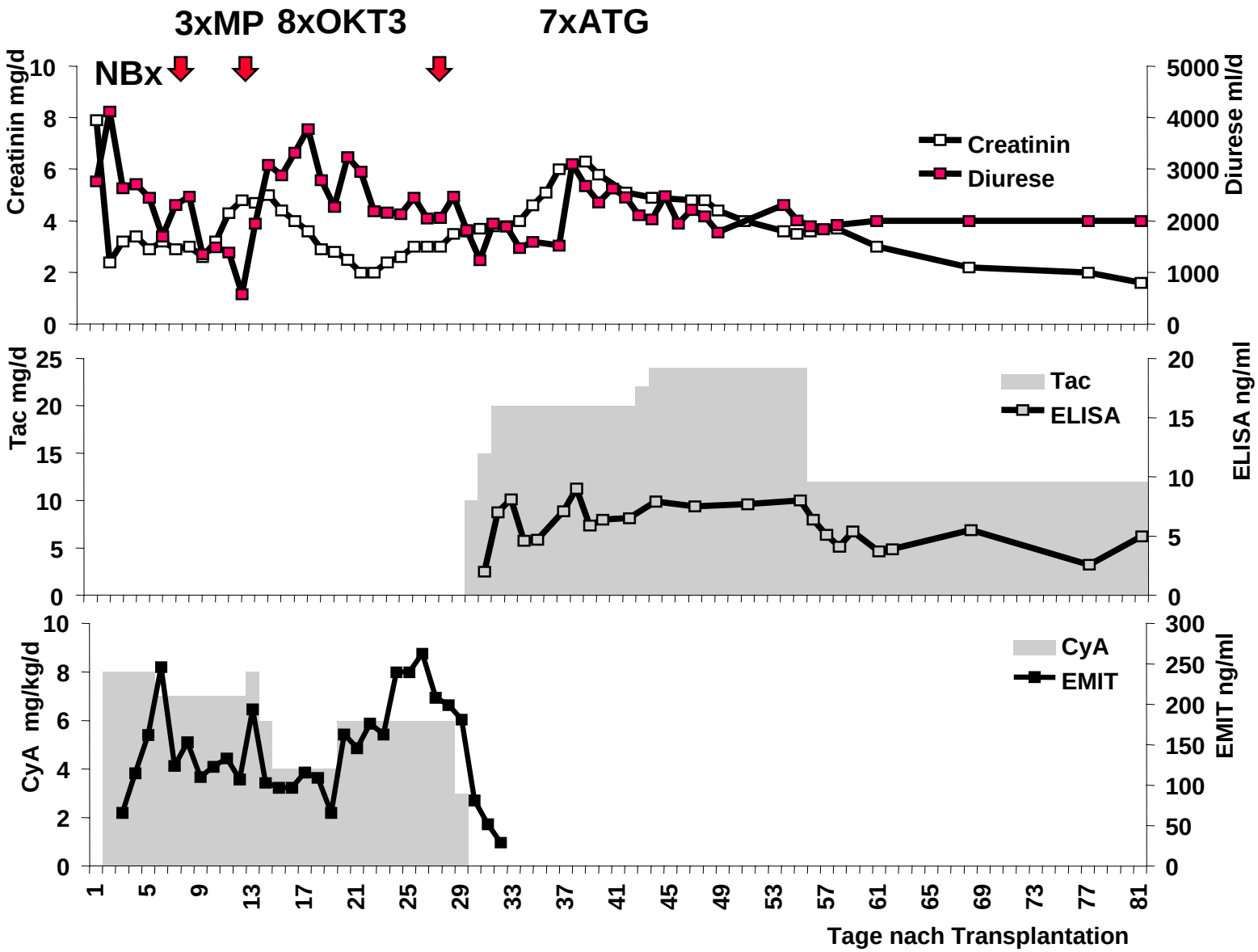
Organtransplantation
Nicht Immunologische Komplikationen

• **Hypertension**	**Nephrotoxizität (Ciclosporin / Tacrolimus), Abstoßung, Nierenarterienstenose**
• **Hyperlipidämie**	**Kombination von Grund- / Begleiterkrankungen und Medikamenten (Steroide, Ciclosporin)**
• **KHK**	**Summation von Hypertension u. Hyperlipidämie**
• **“de novo Malignome**	**Kumulation von Immunsuppression (z.B. OKT3) und viralen Infekten (z.B. EBV)**
• **Rezidiv der Grundkrankheit**	**Nieren-Tx: fokal-segmentale GN, HUS Leber-Tx: Virushepatitis, HCC**

Diagnostik und Differentialdiagnostik von Tx-Funktionsstörungen



Klinischer Verlauf am Beispiel Nierentransplantation



5 Nierentransplantation

5.1 Terminale Niereninsuffizienz - Therapiemöglichkeiten
5.2 Terminale Niereninsuffizienz - Dialyseverfahren
5.3 Terminale Niereninsuffizienz - Dialysezugänge
5.4 Nierentransplantation - Voruntersuchungen
5.5 Nierentransplantation - immunologische Auswahlkriterien
5.6 Nierentransplantation - Standardoperation
5.7 Nierentransplantation - besondere Aspekte
5.8 Nierentransplantation - Transplantatfunktionsraten
5.9 Nierentransplantation und Dialyse - Vergleich

Terminale Niereninsuffizienz (TNI)
Therapiemöglichkeiten

- **Akut**
  Dialyse **Therapie der Wahl, immer verfügbar, temporär, Erholungsmöglichkeit**

- **Chronisch**
  Dialyse **kommt für alle Patienten in Frage, Ersatztherapie, permanent, kein biologischer Ersatz (Hyperparathyreoidismus, renale Anämie)**

  Transplantation
  grundsätzlich indiziert, nicht bei allen möglich, Selektion, Wartezeit, (medizinische Eignung, Organmangel),
  bei Kindern Transplantation präemptiv (Wachstum, Entwicklung)

Terminale Niereninsuffizienz
Dialysezugänge

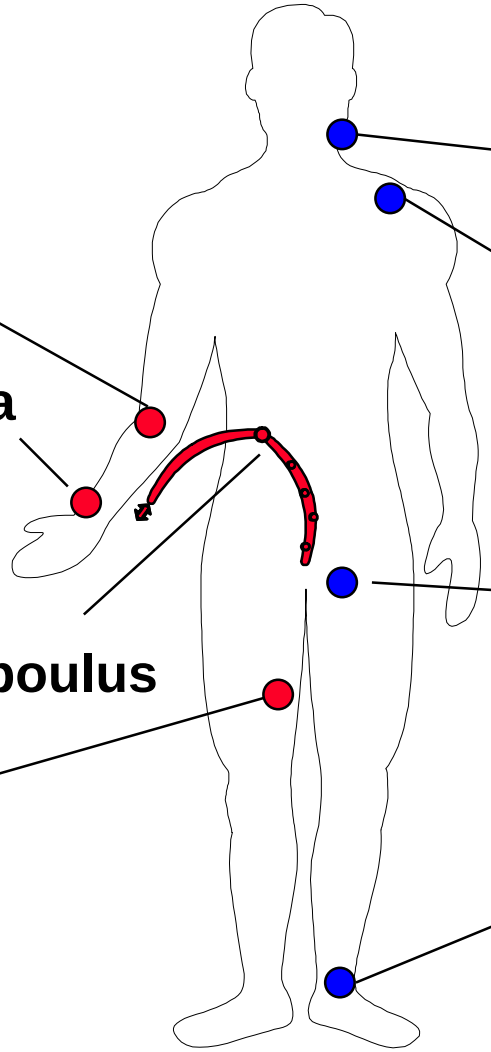
permanent

Oberarmshunt

innerer arterio-venöser Shunt nach Cimino-Brescia (Art. radialis / V. cephalica)

Peritonealdialyse-Katheter nach Tenckhoff oder Oreopoulus

Vorverlagerung der A. femoralis nach Brittinger



temporär

Sheldon-Katheter (V. jugularis externa)

Hickmann-Katheter (V. subclavia)

Sheldon-Katheter (V. femoralis)

äußerer arterio-venöser Shunt nach Scribner

Nierentransplantation
Voruntersuchungen

• Ausschluß von Infektionen	HIV, HBV
• Erfassung von cardio-vasculären Risiken	KHK, AVK
• Erkennung metabolischer Störungen	Diabetes
• Urologische Diagnostik	Reflux
• Abschätzung des immunologischen Risikos	PRA
• Bewertung der psycho-sozialen Situation	Compliance

Nierentransplantation
Immunologische Auswahlkriterien

① **ABO - Blutgruppenidentität, -kompatibilität**

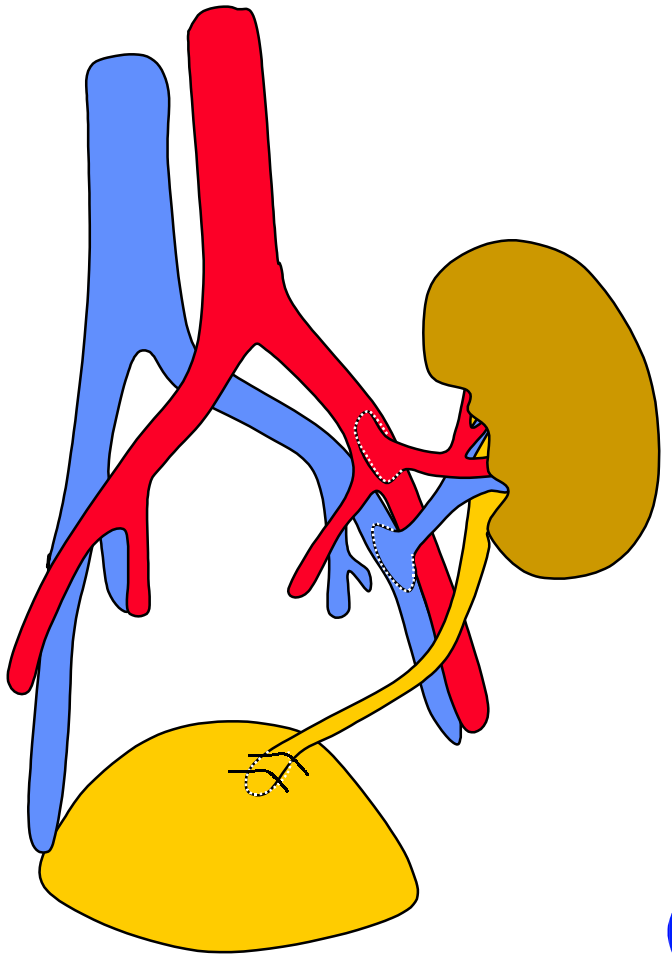
② **HLA-”match” = Gewebeübereinstimmung**
- **Transplantationserfolg korreliert mit HLA-match**
- **“mis-match” = keine Übereinstimmung**
- **“full house” = volle Übereinstimmung**

③ **“Cross-match” = Kreuzprobe**
- **zwischen Spenderlymphozyten und Empfängerserum**
- **Detektion von Ak gegen spenderspezif. HLA-Antigen**
- **positives “Cross match” = Kontraindikation bei NTx**

Nierentransplantation
Standardoperation

- Feinpräparation der Niere
- Implantation in die Fossa iliaca (heterotop, contralateral)
- arterielle Rekonstruktion
- venöse Rekonstruktion
- Ureterocystoneostomie
  - extravesical nach Gregoir
  - transvesical nach Politano
- Drainage, Wundverschluß

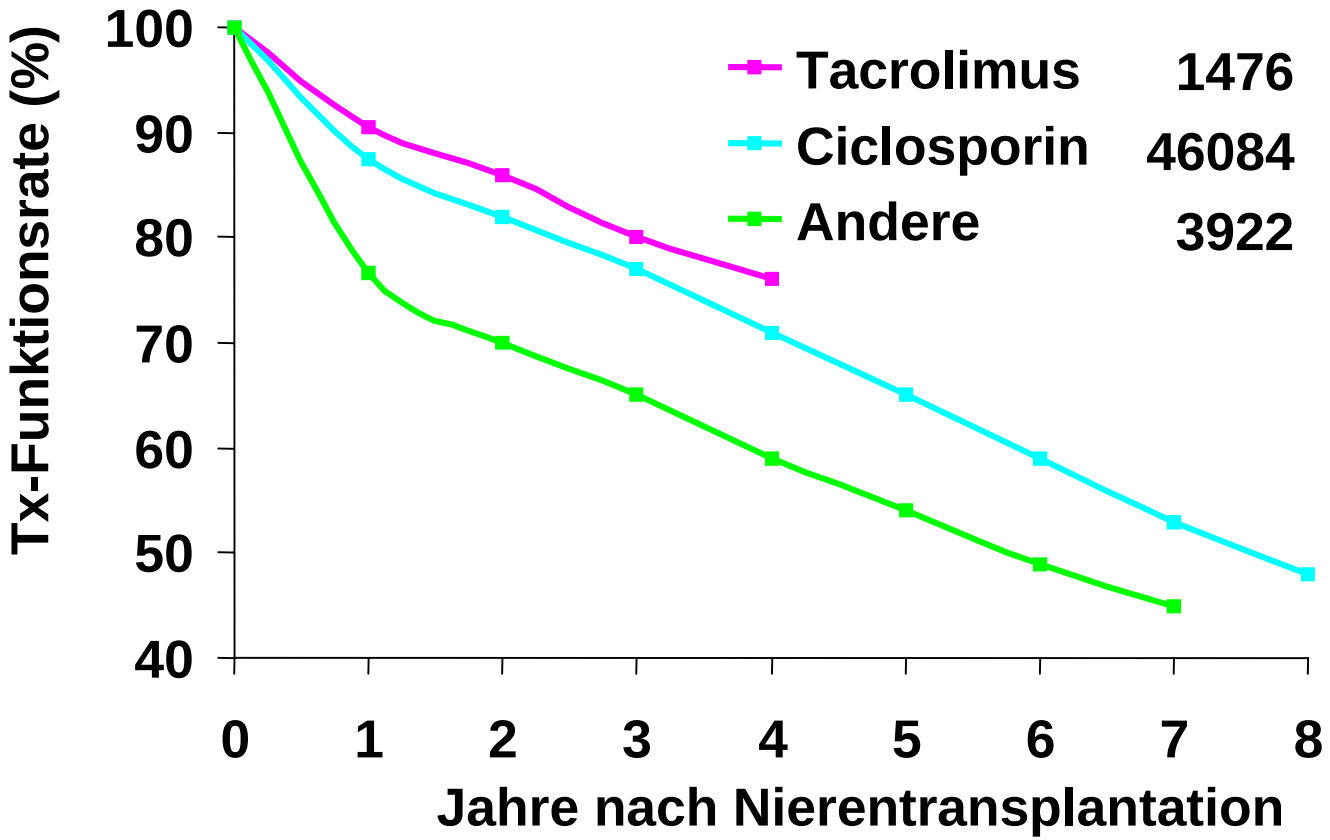
⇨ Besonderheiten:
- art. Mehrfachversorgung
- en-bloc-Tx bei kindl. Nieren



Nierentransplantation
Besondere Aspekte

- primäre Transplantatnicht-/dysfunktion (ca. 30 %), weiter Dialyse bis zur Transplantat-Funktionsufnahme
- akute Abstoßung (40-50 %), häufig therapierbar
- mögliche Komplikationen:
  - Harnwegsinfekte
  - Ureterleckage,-stenose (früh)
  - Nierenarterienstenose (spät)
  - Rezidiv der Grundkrankheit (FSGN, Oxalose)
- bei irreversiblem Funktionsverlust (z.B. chronische Anstoßung) wieder Möglichkeit zur Dialyse oder erneute Nierentransplantation

Nierentransplantation
Transplantatfunktionsraten



	n	1-Jahres funktion	HWZ (Jahre)
Tacrolimus	1476	90,6 %	10,3
Ciclosporin	46084	87,5 %	8,7
Andere	3922	76,6%	8,3

(UNOS Transplant Registry)

Nierentransplantation - Dialyse
Vergleich

Transplantation	**biologischer Organersatz** **komplette Rehabilitation** **nicht bei allen Patienten möglich** **dauerhafte Immunsuppression**
Dialyse	**nicht-biologischer Organersatz** **ständige Abhängigkeit** **dauerhaft hohe Kosten**

6 Lebercirrhose

6.1 Lebercirrhose - häufige Ursachen
6.2 Lebercirrhose - Folgen und Komplikationen
6.3 Portale Hypertension
6.4 Lebercirrhose - Child-Turcotte-Klassifikation
6.5 Lebercirrhose - Interventionsstrategien
6.6 Portale Hypertension - Therapie bei Blutung und Ascites
6.7 Portale Hypertension - chirurgische Interventionstechniken
6.8 Hepatitis-B Virus Infektion
6.9 Hepatitis-C Virus Infektion
6.10 Alkoholbedingte Leberschädigung

Lebercirrhose
Häufige Ursachen

- **hepatocelluläre Erkrankungen**
  Alkohol, Virushepatitis B und C, Autoimmungenese

- **cholestatische Erkrankungen**
  primär biliäre Cirrhose, Gallengangsatresie

- **metabolische Erkrankungen**
  Hämochromatose, α_1-Antitrypsin-Mangel, M. Wilson

- **andere Ursachen**
  medikamentös-toxisch, vasculär

Lebercirrhose
Folgen und Komplikationen

- **Funktionsverschlechterung der Leber**
  Syntheseleistung, Entgiftungsfunktion
- **portale Hypertension**
  Ösophagusvarizenblutung (ÖVB),
  Ascites, Hypersplenismus
- **hepatorenales Syndrom (HRS)**
- **hepatocerebrales Syndrom (HCS)**
- **hepatopulmonales Syndrom (HPS)**
- **sekundäre Stoffwechselstörungen**
  (z.B. Muskeldystrophie)

Portale Hypertension

- **Definition**
  portalvenöser Druck >12 mmHg oder
  porto-cavalvenöser Druckgradient >4 mmHg
- **LaPlace´sches Gleichung (Risiko einer Varizenruptur)**
  T = P x R / W
  T (Varizenwanddruck), P (transmurale Druckgradient),
  R (Varizen-Radius), W (Wanddicke)
- **Formen und Ursachen**

- prähepatisch	**Pfortader-/Milzvenenthrombose**
	arterio-portale Fistel
- intrahepatisch	
präsinusidal	**Bilharziose**
sinusidal	**Cirrhose**
postsinusoidal	**“veno occlusive disease” (VOD)**
- posthepatisch	**Budd-Chiari-Syndrom (BCS)**

Lebercirrhose
Child-Pugh-Turcotte Klassifikation

Encephalopathie	keine	leicht	deutlich
Ernährungszustand	gut	mäßig	schlecht
Aszites	kein	therapierbar	therapie-refraktär
Albumin (g/dl)	>3,5	3,0-3,5	<3,0
Bilirubin (mg/dl)	<2,0	2,0-3,0	>3,0
Quick (%) *	>70	40-70	<40
Punkte	1	2	3
Punktsummen nach Pugh	5-7	8-10	>11
Child-Turcotte-Gruppe	A	B	C

* Modifikation nach Pugh: Quick statt Ernährungszustand

Lebercirrhose
Interventionsmöglichkeiten

Prävention

- Vermeidung von alkoholbedingter Leberschädigung
- aktive Hepatitis-B-Impfung,
- antivirale Therapie (Hepatitis B und C)
- Immunsuppression (Autoimmunhepatitis)
- Beseitigung der Lebervenenocclusion (BCS)

Symptomatisch bei Komplikationen

- Diuretika, ß-Blocker, Bifiteral, Entgiftung,
- Sklerosierung, Ascitespunktion, TIPS, Plasmapherese
- chirurgische Shunts, Devascularisation

Kausal im fortgeschrittenen Stadium

- Lebertransplantation

Portale Hypertension
Therapie bei Blutung und Ascites

- **Direkte Blutstillung**
  - **temporär** — **bei akuter Blutung Ballontamponade**
    - **nach Sengstaken-Blakemore — Ösophagus**
    - **nach Linton-Nachlas — Fundus**
  - **permanent** — **Verhütung der Rezidivblutung**
    - **Sklerosierung, Gummibandligatur**

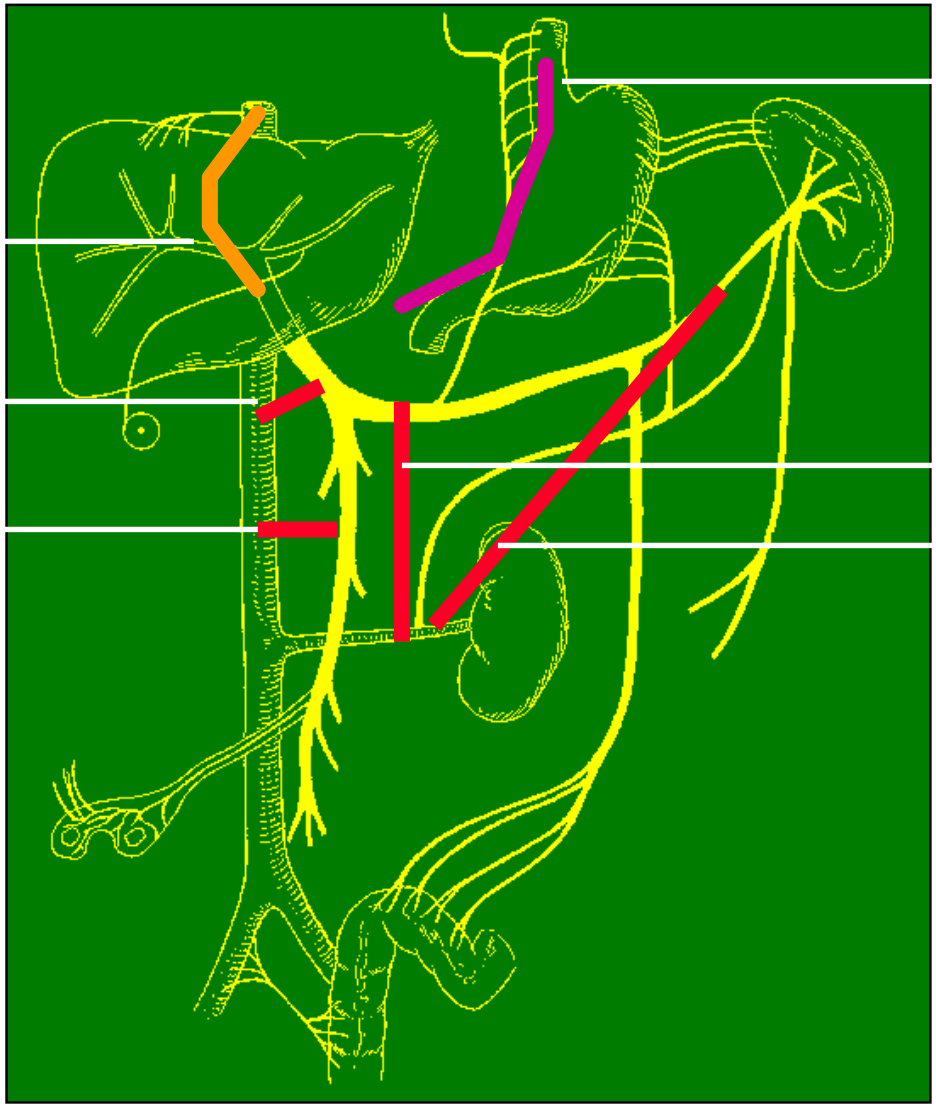
- **Portalvenöse Drucksenkung**
  - **medikament.** — **ß-Blocker, Vasopressin, Somatostatin**
  - **interventionell/operativ**
    - **total** — **TIPS, portocavaler (e-s/s-s), mesocavaler, proximaler spleno-renaler Shunt**
    - **selektiv** — **diastaler spleno-renaler Shunt, Sperroperationen**

Portale Hypertension
Chirurgische Interventionstechniken

TIPS

PCS (e-s/s-s)

MCS



Sperroperation (Devascularis./ Transsektion)

prox. SRS

dist. SRS

Hepatitis rus In

- Übertragung durch Kör ssigkeite
- Prävention durch Hand e, Kond
- Aktive Immunisierung b V möglic
- Therapie
  Hepatect, Lamivudi mciclovi
- Häufige Indikation zur L ransplan
  HBV => chronische itis => C
  HBV => akutes Leb agen
- Risiko der Reinfektion r ebertrar
  abhängig von der V tivität (R

Hepatitis C-Virus Infektion

- **Übertragung durch Körperflüssigkeiten (z.B. Blut)**
- **Prävention durch Handschuhe, Kondome (HBV, HCV)**
- **Therapie**
  HCV: Interferon-α, Ribavirin
- **Häufigste Indikation zur Transplantation in Europa**
  HCV => chronische Hepatitis => Cirrhose (+/- HCC)
  HCV => extrem selten akutes Leberversagen
- **Risiko der Reinfektion nach Lebertransplantation**
  praktisch immer

Alkoholbedingte Leberschädigung

- Prüfung und Sicherung des sozialen Umfeldes
- soziale Wiedereingliederung (Familie, Beruf)
- ärztlich kontrollierte Alkoholkarenz (ca. 6 Monate)
- Überbrückungsverfahren bei dekompensierter Cirrhose (z.B. TIPS) zur Compliancekontrolle
- psychische Evaluation als Transplantationskandidat
- gute Überlebensraten nach Transplantation
- wenig Rezidive nach Transplantation (ca. 10-20 %)

7 Lebertumoren

7.1 Lebertumoren - Übersicht
7.2 Lebertumoren - Klinik
7.3 Lebertumoren - Differentialdiagnostik
7.4 Lebertumoren - Therapiemöglichkeiten
7.5 Lebertumoren - Technik der Leberresektion
7.6 Lebertumoren - Benigne Lebertumoren
7.7 Lebertumoren - hepatocelluläres Carcinom
7.8 Lebermetastasen - colorectales Carcinom
7.9 Lebertumoren - Therapiekonzept

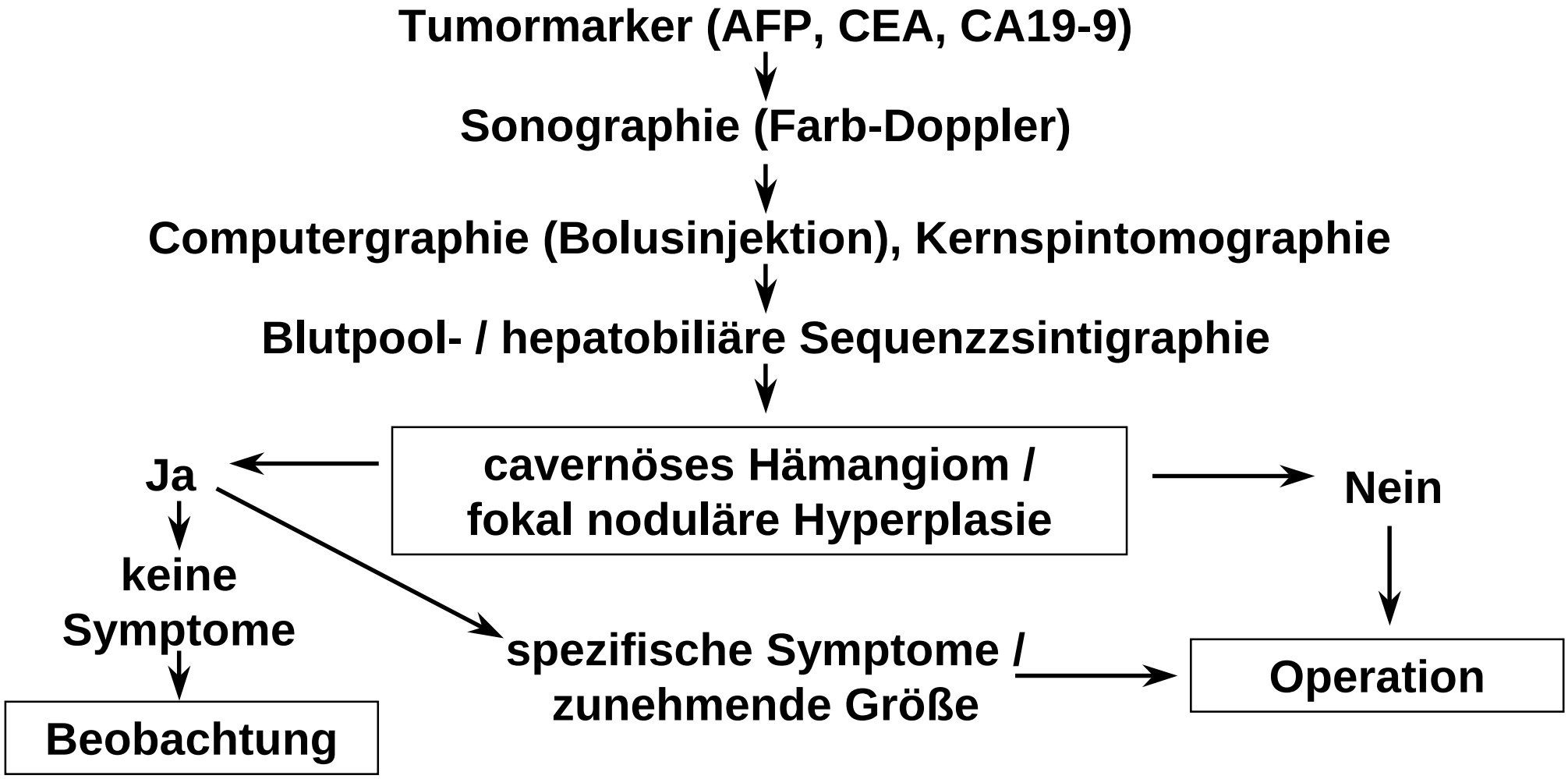
Lebertumoren
Übersicht

Benigne	**Cavernöses Hämangiom**	**(CHA)**
	Fokal noduläre Hyperplasie	**(FNH)**
	Hepatocelluläres Adenom	**(HCA)**
Maligne - primär	**Hepatocelluläres Carcinom**	**(HCC)**
	Fibrolamelläres Carcinom	**(FLC)**
	Cholangiocelluläres Carcinom	**(CCC)**
	Hepatoblastom	
Maligne - sekundär	**Lebermetastasen**	
	Colo-rectales-Ca., Pankreas-Ca., Mamma-Ca., Ovarial-Ca., Bronchial-Ca., andere	

Lebertumoren
Klinik

- **Symptomatik (unspezifisch)**
  - Druckschmerz, Hepatomegalie, Gewichtsverlust
- **Diagnostik**
  - Blut (GOT, GPT, AP, GGT, Bilirubin; MEGX)
  - Tumormarker (AFP, CEA, CA 19-9)
  - Sonographie (Farbdoppler)
  - Computertomographie (CT, Angio-CT)
  - Kernspintomographie (MR-Angio)
  - Blutpoolszintigraphie
  - Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie (HBSS)
  - Choleszintigraphie
  - Coeliaco-Mesentericographie
  - Feinnadelpunktion, Biopsie

Lebertumoren
Differentialdiagnostik



Lebertumoren
Therapiemöglichkeiten

Resektion (curativ)

atypisch	**Enukleation**
anatomisch	**Segmentresektion, Hemihepatectomie**
	Lebertransplantation

Interventionelle Maßnahmen (palliativ)

perkutane Alkoholinjektion	**(PAI)**
transarterielle Chemoembolisation	**(TACE)**
systemische Chemotherapie	
Radioimmuntherapie	**(RIT)**

Lebertumoren
Technik der Leberresektion

① Quere Oberbauchlaparotomie

② Inspektion, Palpation, Sonographie

③ Präparation zuführender Strukturen (A. hepatica, V. porta, D. hepaticus)

④ Präpararation abführender Strukturen (V. hepaticae)

⑤ Hilusocclusion (Pringle-Manöver)

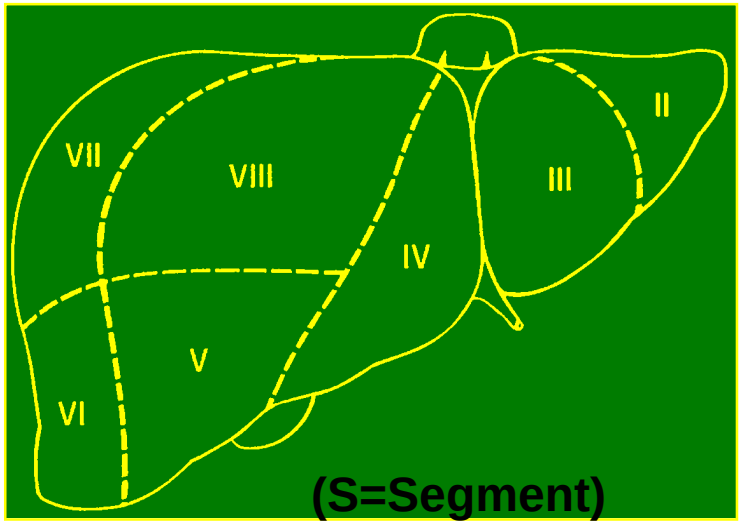
⑥ Parenchymdurchtrennung

⑦ Blutstillung, Drainage

⑧ Wundverschluß

Hemihepatectomie rechts (S V-VIII)

Bisegment-ektomie (S II-III)



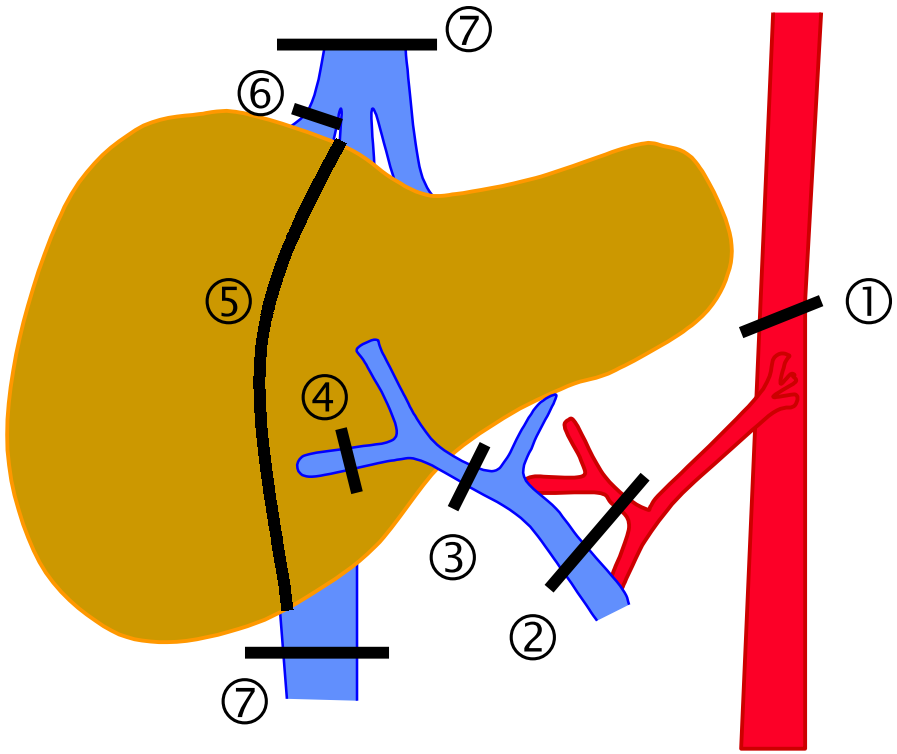
Hemihepatectomie links (S I-IV)

Hemihepatectomie rechts erweitert (S IV-VIII)

Technik der Leberresektion
vasculäre Ausklemmung

Inflow (total => partial)

① **Aorta**
② **Lig. hepatoduodenale**
③ **re. / li. Pfortaderast**
④ **Pfortaderäste**
⑤ **Leberparenchym (Linie)**
⑥ **Lebervene(n**
⑦ **Vena cava inferior**



Outflow (partial => total)

Benigne Lebertumoren

	CHA	FNH	HCA
Häufigkeit (%)	1-20	1-3	1
Ätiologie	congenital	vasculäre Malformation	Steroidhorm., metabolisch
Symptome (%)	15	10-20	47-62
Leberfunktions-störung	kaum	selten	selten
Rupturgefahr (%)	1,8-19,7	0-9,2	30-40
Malignitätsrisiko	nein	nein	ja
Diagnose	sicher (Sono/Blutpool)	sicher (HBSS / CT)	nicht sicher
Therapie	Beobachten	Beobachten	Resektion

Hepatocelluläres Carcinom (HCC)

Risikofaktoren

Hepatitis B und C, Cirrhose

Klinik

oft uncharakteristisch: Hepatomegalie, Gewichtsverlust, gelegentlich Zufallsbefund (Sonographie, AFP)

Spontanüberlebenschance

3-6 Monate

Prognose nach Resektion

abhängig vom Tumorstadium (UICC), klinischem Status und Begleiterkrankungen (Cirrhose)

5-Jahresüberlebensrate	Stadium (UICC)
	I-III 30-40 %
	IV 10-20 %

Lebermetastasen - Colorectales Carciom

Inzidenz

- **häufigstes Lebermalignom (Europa)**
- **40-70 % aller colorectaler-Ca.**
- **10-30 % synchrones Auftreten**

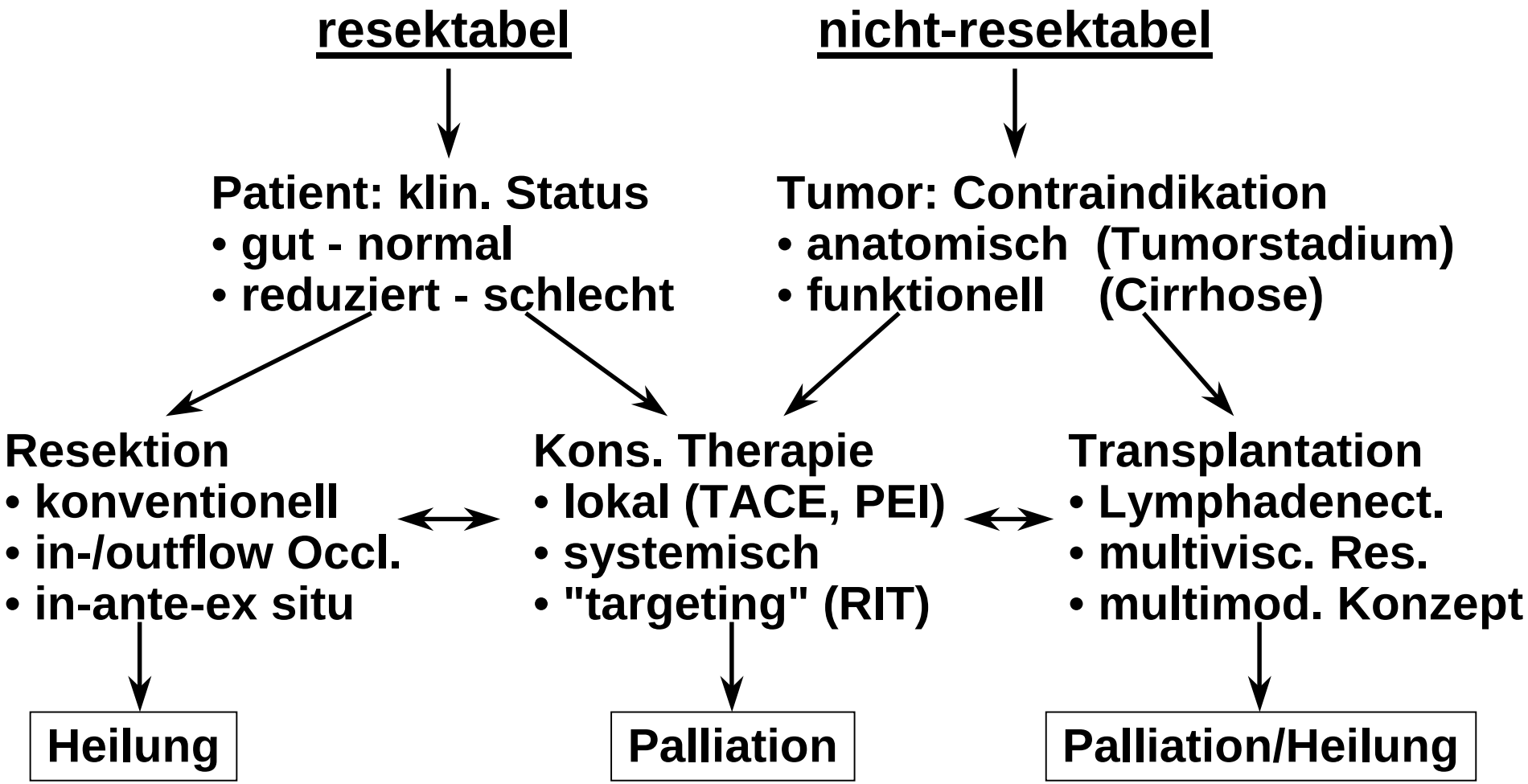
Verlauf

- **abhängig vom Stadium des Primärtumors, Radikalität bei Primäroperation und Nachsorge (CEA, Sonographie, Colo-/Rectoskopie**

Therapie

- **Leberresektion (synchron oder metachron)**
- **5 Jahres-Überlebensrate 25-30 % (bei R 0-Resektion)**
- **systemische oder regionale Chemotherapie (palliativ)**

Lebertumoren
Therapiekonzept



8 Gallenwegserkrankungen

8.1 Gallenwegserkrankungen - Beispiele
8.2 Gallenwegserkrankungen - Diagnostik
8.3 Cholelithiasis
8.4 Cholangitis
8.5 Gallengangsatresie/-hypoplasie
8.6 Gallenwegstumoren
8.7 Gallenwegstumoren - Therapiemöglichkeiten
8.8 Gallenwegstumoren - Prognose

Gallenwegserkrankungen
Übersicht

Benigne

• Steinleiden	Cholecysto-/docholithiasis, Hepaticolithiasis, Hepatolithiasis
• Stenose, Dilatation	Gallengangszysten, Caroli-Syndrom
• Infektionen	Cholecystitis, Cholangitis
• frühkindliche Erkrankungen	extrahepatische Gallengangsatresie, intrahepatische Hypoplasie

Maligne

• intrahepatisch	Cholangiocelluläres Carcinom (CCC)
• extrahepatisch	Gallengangsscarcinom Gallenblasencarcinom

Gallenwegserkrankungen
Klinik & Diagnostik

- **Klinische Befunde**
  - **Druckschmerz rechter Oberbauch (Murphy-Zeichen)**
  - **schmerzloser Verschlußicterus und tastbare Gallenblase (Courvoisier-Zeichen)**
  - **intermittierend Schüttelfrost mit Fieber, Icterus und Schmerzen im rechten Oberbauch (Charcot-Trias)**
  - **Pruritus, acholischer Stuhl, dunkelbrauner Urin**

- **Untersuchungen**
  - **Blut (GOT, GPT, AP, GGT, Bilirubin; Tumormarker)**
  - **Sonographie**
  - **HBSS (hepato-biliäre Sequenzszintigraphie)**
  - **ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopancreaticographie)**
  - **PTC (percutane transhepatische Cholangiographie)**
  - **CT (Computertomographie) bei Tumorverdacht (Leber, Pancreas**
  - **MRC (Magnetresonanz-Cholangiographie)**

Cholelithiasis

- **Ätiologie / Risikofaktoren**
  - Ernährung, Übergewicht, Alter, weibliches Geschlecht
- **Komplikationen**
  - Cysticusverschluß mit Gallenblasenhydrops /-empyem
  - akute / chron. Cholecystitis, offene / gedeckte Perforation
  - biliäre Pancreatitis, Fistelbildung
  - Gallensteinileus
  - Gallenblasencarcinom
  - sekundär biliäre Cirrhose
- **Therapie**
  - Steinentfernung (ERCP, Papillotomie)
  - Cholecystectomie (laparoskopisch / offen)
  - Gallengangsrevision

Cholangitis

- **Ätiologie**
  - **primär** — **Autoimmun, primär sclerosierende Cholangitis (PSC)**
  - **sekundär** — **Stein(e), Stenosen, Dilatation, Reflux, sekundär sclerosierende Cholangitis (SCC)**

- **Verlauf / Komplikationen**
  akute / chronische Cholangitis, biliäre Sepsis, SCC, sek. biliäre Cirrhose, Gallenwegstumoren

- **Therapie**
  - **konservativ** — **Antibiotica, Gallensäuren**
  - **interventionell** — **Papillotomie (ERCP), interne/externe Drainage**
  - **chirurgisch** — **Steinextraktion, Resektion, biliodigestive Anastomose (Choledocho- / Hepatico-jejunostomie, Roux-Y), Lebertransplantation**

Gallengangsatresie/-hypoplasie

- **Ätiologie**
  - **fötale/embryonale Fehlbildung**
  - **perinatal erworbene infektiöse Cholangio-Hepatitis**
  - **Alagille-Syndrom (Hypoplasie mit anderen Fehlbildungen)**
- **Klinik / Komplikationen**
  - **frühkindlicher Icterus**
  - **sekundär biliäre Cirrhose**
- **Therapie**
  - **Hepatoportoenterostomie (Kasai)**
    bei Kindern < 2-3 Monate post partum
  - **Lebertransplantation**
    bei Komplikationen (Cirrhose)

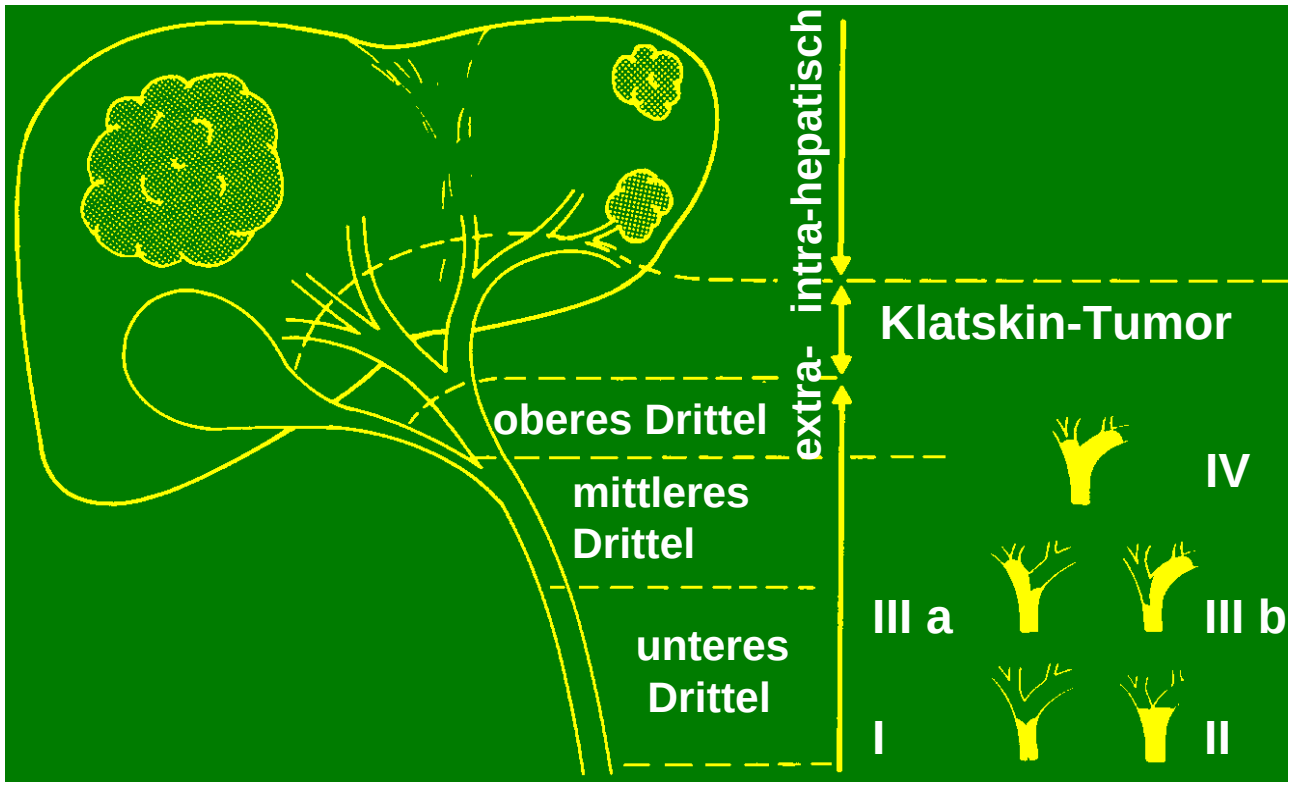
Gallenwegstumoren

Cholangiocelluläres Carcinom (CCC)

- peripher, intrahepatisch
- diffus wachsend
- häufig metastasierend
- tastbarer Tumor

Gallengangscarcinom

- hilär, extrahepatisch
- lokalisiert
- seltener metastasierend
- Verschlußicterus



Bismuth-Corlette Stadien

Gallenwegstumoren
Therapiemöglichkeiten

- **Entlastung bei Verschluß der Gallenwege (“palliativ”)**
  - **- intern** — **Stent; biliodigestive Anastomose**
  - **- extern** — **PTCD; Endlosdrainage**

- **Resektion (“curativ”)**
  - **- GBC** — **Cholecystectomie (+ S IV b / S V, Lymphadenectomie)**
  - **- CCC** — **(erweiterte) Leberresektion**
  - **- proximales BDC** — **Gallenwegs- / Hilusresektion, (+ Leberresktion +Lymphadenectomie)**
  - **- distales BDC** — **Duodenopancreatektomie**
  - **- nach Befund** — **multiviscerale Resektion, ev. Lebertransplantation**

Gallenwegstumoren
Prognose

• Cholangiocelluläres Carcinom (CCC)	ungünstig, wenige Monate spontanes Überleben	meistens zu spät erkannt
• Gallenblasen-carcinom	ungünstig, wenige Monate	ev. Zufallsbefund bei Cholecyst-ektomie
• Proximales Gallen-gangscarcinom	in Einzelfällen mehrjähriges Über-leben mit Drainage	häufig lokal irresektabel
• Distales Gallen-gangscarcinom	günstiger nach Resektion	frühzeitig Ver-schlußicterus

9 Lebertransplantation, allgemein

9.1 Lebertransplantation - Indikationen
9.2 Lebertransplantation - Kontraindikationen
9.3 Lebertransplantation - „Klinischer Status“
9.4 Lebertransplantation - Indikationszeitpunkt
9.5 Lebertransplantation - Flußschema
9.6 Lebertransplantation - Standardoperation
9.7 Lebertransplantation - Bypass, Operationssitus
9.8 Lebertransplantation - Patientenüberleben
9.9 Lebertransplantation - besondere Aspekte

Lebertransplantation
Indikationen

- **Chronische Lebererkrankungen**
  - spontane Überlebenschance begrenzt
  - konservative Therapie erfolglos
  - Lebensqualität eingeschränkt

  Beispiele
  Cirrhose im Endstadium
  Ösophagusvarizenblutung
  Dystrophie, Pruritus

- **Akutes Leberversagen**
  - Leberzellschaden irreversibel ohne effektive Regeneration

  akute Virushepatitis, Intoxikation

- **Maligne hepatobiliäre Tumoren**
  - konventionell nicht resektable Tumoren ohne extrahepatische Metastasen

  HCC (Stadium I/II) in Cirrhose

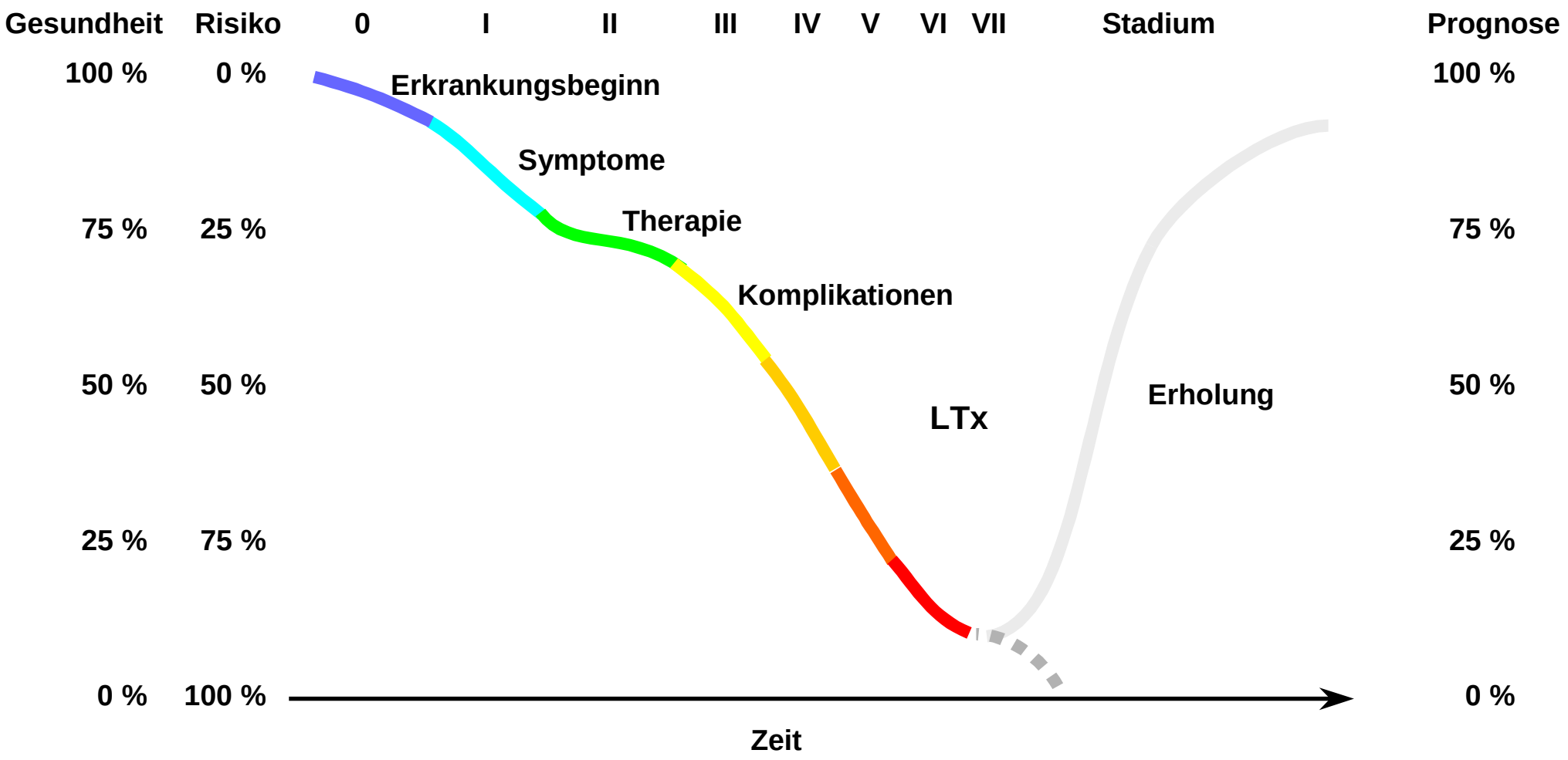
Lebertransplantation
Kontraindikationen

- **Systemische Infektionen**
  - **bakteriell / mykotisch, extrahepatisch** — **Sepsis, Pneumonie**
  - **viral, aktiv replizierend** — **AIDS / HBV**
- **Multiorganversagen**
  - **irreversible extrahepatische Erkrankung oder Komplikation** — **cardiopulmonal oder neurologisch**
- **Disseminiertes extrahepatisches Malignom** — **Lymphknoten- oder Fernmetastasen**
- **Anatomische Gegebenheiten**
  - **unkorrigierbare Veränderung oder Malformation** — **thrombosierte oder fehlende Pfortader**

Lebertransplantation

Stadium (GAU)	Klinischer Status (Karnofsky)	Leberfunktion	Extrahepatische Komplikationen	Beispiel
0. geeignet, noch nicht transplantabel	zu gut	normal	keine	PSC BCS
I. hoch elektiv (niedriges Risiko)	gut, normale Aktivität ambulant (90 - 100 %)	suffizient	keine keine Medikation	Cystenleber Glykogenose
II. elektiv	mäßig, stabil ambulant (70 - 80 %)	suffizient - eingeschränkt	keine effektive Medikation	HCC in Ci. AI-Hepatitis
III. spät (mittleres Risiko)	reduziert, instabil wiederholt stationär (50 - 60 %)	eingeschränkt	rezidivierend medizinische Therapie	PBC GG-Atresie
IV. kompliziert	schlecht stationär (30 - 40 %)	decompen-siert	präsent ineffektive Therapie	PHC-B / C PAC
V. Notfall (hohes Risiko)	praeterminal Intensiv (10 - 20 %)	ausgefallen	Coma	AHF PNF / PDF
VI. kritisch	terminal Intensiv	ausgefallen	Multiorganversagen Unterstützungssystem	“Tox. Leber-Syndrom”
VII. temporär nicht transplantabel	zu schlecht	ausgefallen	potentiell reversible Contraindikation	aktive ÖVB Sepsis

Lebertransplantation
Indikationszeitpunkt



Lebertransplantation

Beginn der Leber-erkrankung (häufig unerkannt)

→

- akute / chronische Entwicklung von Symptomen
- abnormale Leberfunktionswerte
- Icterus
- Ascites
- Ösophagusvarizenblutung (ÖVB)
- hepatorenales Syndrom (HRS)
- hepatocerebrales Syndrom (HCS); => Koma
- hepatopulmonales Syndrom (HPS)

↓

Diagnose

- Identifikation der Lebererkrankung (Ätiologie)
- Bestimmung des klinischen Status
- Erfassung individueller Risikofaktoren

kons. / konv.Therapie

- Medikamente
- Sclerotherapie
- portosystem. Shunt
- Leberresektion

→

Progress der Lebererkrankung

↓ klinischer Status
↓ Leberfunktion
↓ Therapieansprechen
↑ extrahepatische Komplikationen

→

Lebertransplantation

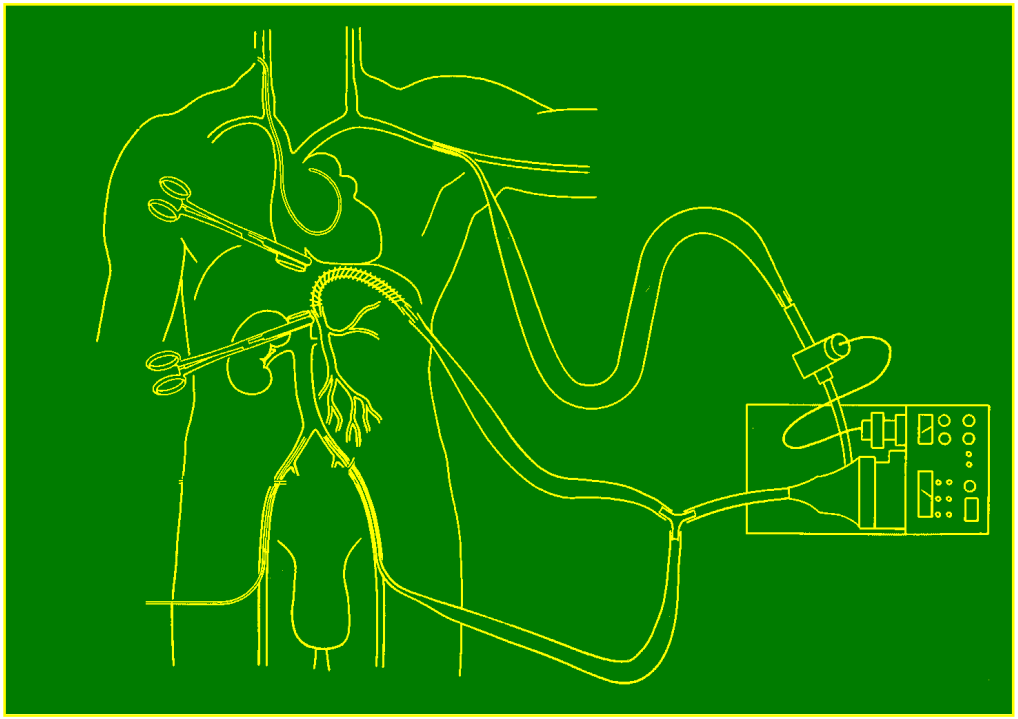
- Zeitpunkt
- Wartezeit
- Vorbehandlung
- Überbrückung

Lebertransplantation
Standardoperation

- **Hepatectomie beim Empfänger**
  - **quere und medíane Oberbauchlaparotomie**
  - **Präparation der Leber und Gefäße**
  - **femoro-porto-axillärer Bypass**
  - **Blutstillung während der anhepatischen Phase**
- **Implantation der Spenderleber**
  - **Anastomosen der supra- / infrahep. V. cava inf.**
  - **arterielle Rekonstruktion**
  - **portal-venöse Rekonstruktion**
  - **biliäre Rekonstruktion (T-Drainage)**
  - **Wundverschluß, Drainage**

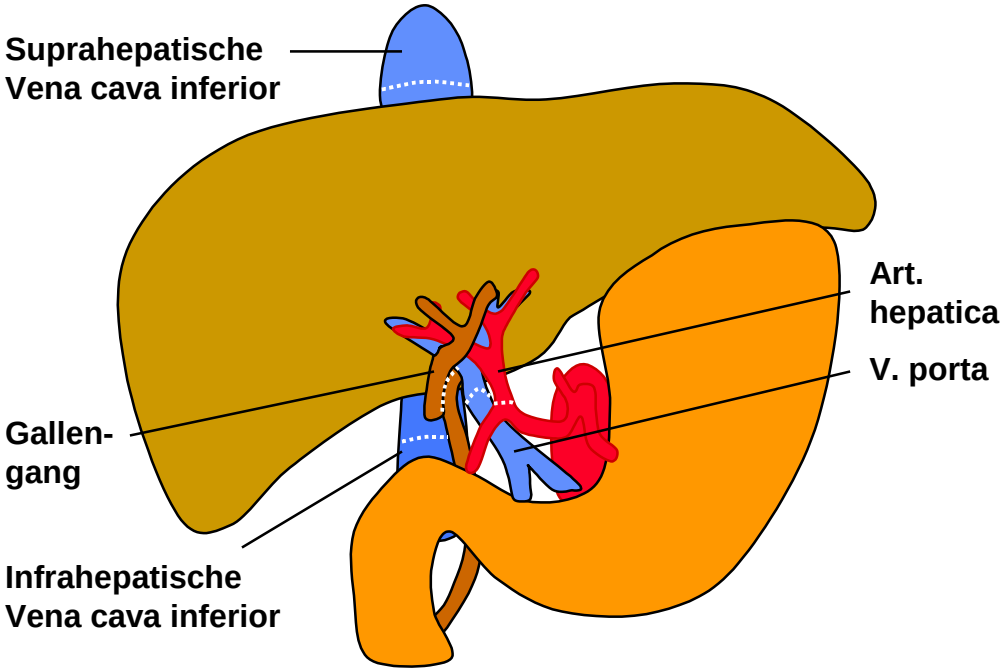
Lebertransplantation
Standardoperation

extracorporaler veno-venöser Bypass

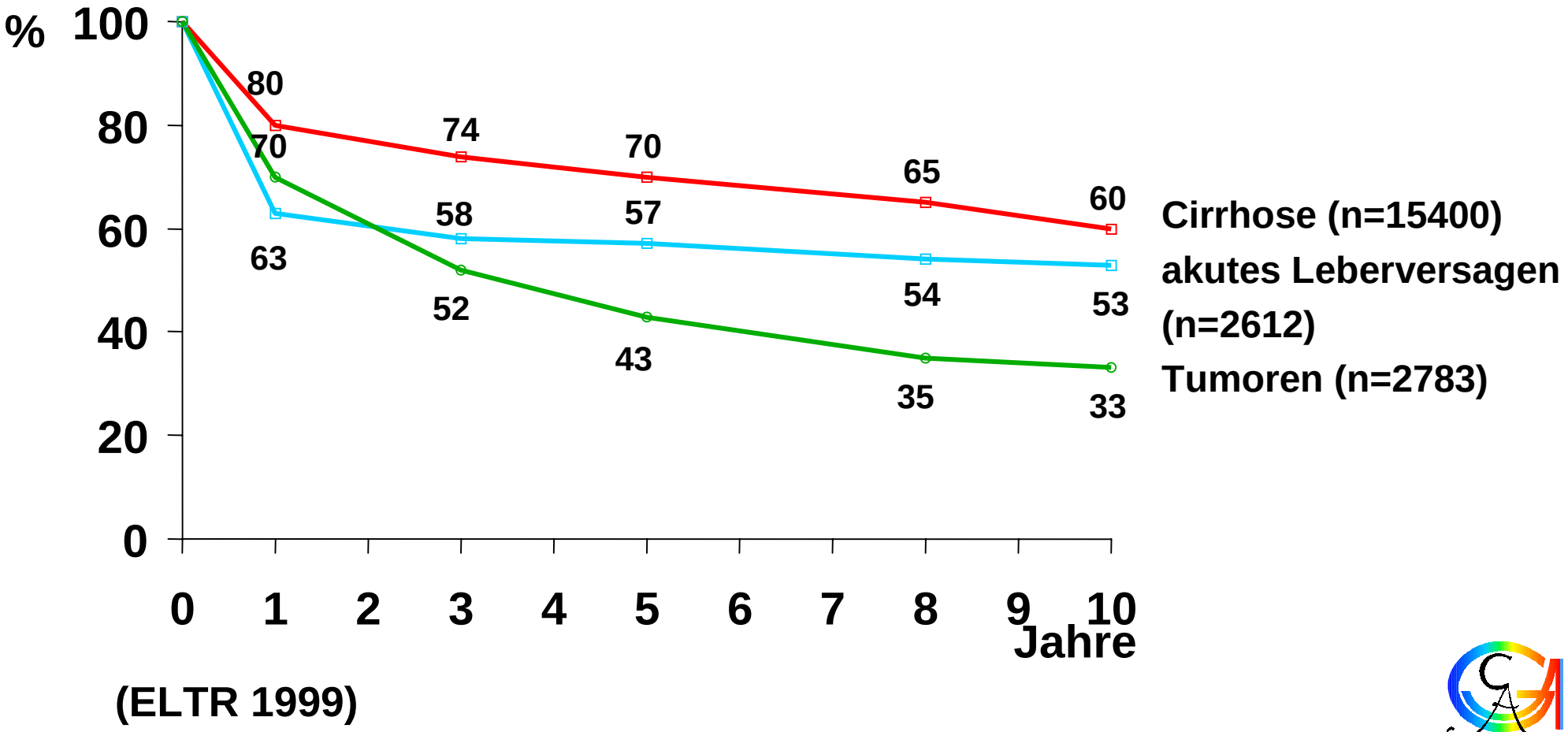


(Ringe 1988)

orthotope Lebertransplantation



Lebertransplantation
Patientenüberleben (01/1988-12/1998)



(ELTR 1999)

Lebertransplantation
Besondere Aspekte

- **postoperative Komplikationen (PNF / PDF, Infektionen)**
- **Rezidiv der Grundkrankheit (HBV, HCV, HCC)**
- **Langzeitüberlebensrate insgesamt günstig (80-90% nach 1 Jahr, 70% nach 5 Jahren)**
- **klinische und psychosoziale Rehabilitation der meisten Patienten sehr gut**
- **Heilungschancen bei Stoffwechselerkrankungen**

10 Lebertransplantation, speziell

10.1	Lebertransplantation - operative Techniken
10.2	Lebertransplantation - innovative Operationstechniken
10.3	Partielle Lebertransplantation (pLTx), Operationssitus
10.4	Partielle Lebertransplantation
10.5	Split Lebertransplantation (sLTx)
10.6	Auxiliäre Lebertransplantation
10.7	Akutes Leberversagen - Indikationskriterien zur Transplantation
10.8	Akutes Leberversagen - Prognose und Therapie
10.9	Akutes Leberversagen - Therapiekonzept

Lebertransplantation
Operative Techniken

- **Standard**
  - **Leichenspende**
  - **ganzes Organ**
  - **orthotope Position**
- **Modifikationen**
  - **partiell = Größenreduktion**
  - **split**
  - **Lebendspende**
  - **auxiliär**
  - **heterotope Position**
  - **Erhalt der Vena cava inferior**
  - **2-zeitiges Vorgehen**
  - **cavoportale Hemitransposition**

Lebertransplantation
Innovative Operationstechniken

"A New Technique of Hepatic Vein Reconctruction in Partial Liver Transplantation"
Ringe B, Pichlmayr R, Burdelski M.
Transplant Int 1: 30, 1988

"Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) - Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation"
Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G et al.
Langenbecks Arch Chir 373: 127, 1988

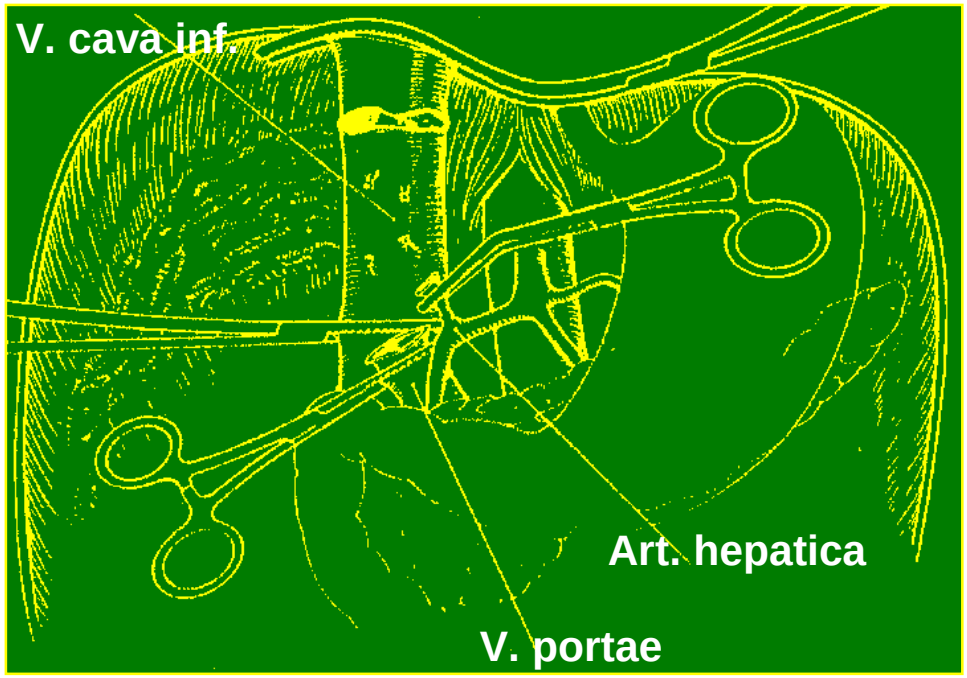
Grundprinzip

= Erhalt der empfängereigenen retrohepatischen V. cava inf. (Calne 1969)

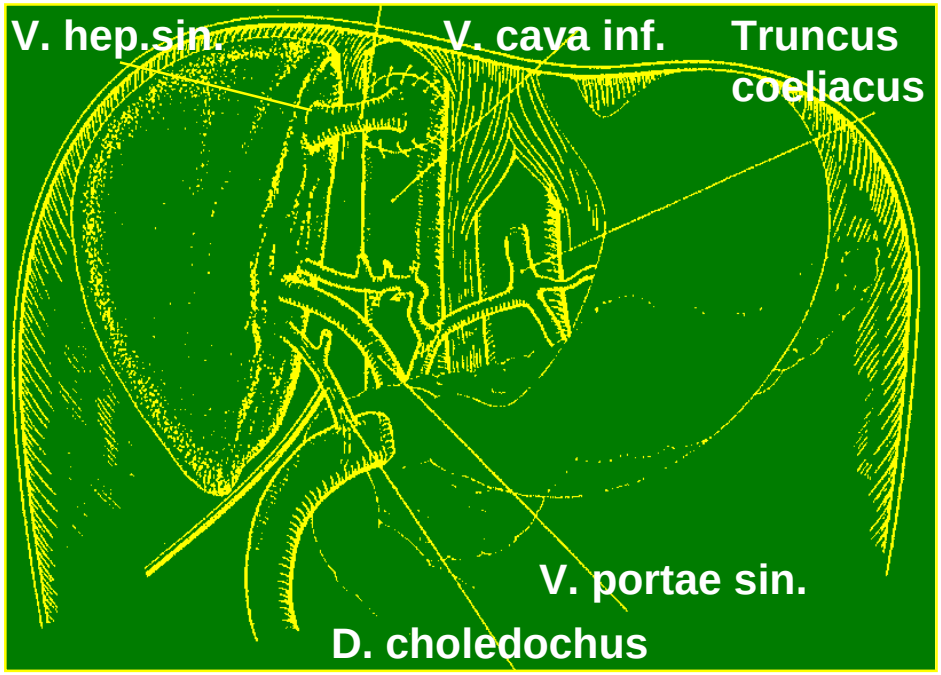
- partielle LTx, besonders bei Kindern
- split-LTx (ex / in situ)
- Lebendspende
- LTx bei Situs inversus / anderen anatom. Besonderheiten
- Hepatectomie + portocavaler Shunt

Lebertransplantation
Partielle Transplantation

Erhalt der Empfänger-V. cava inf.



Implantation der partiellen Leber

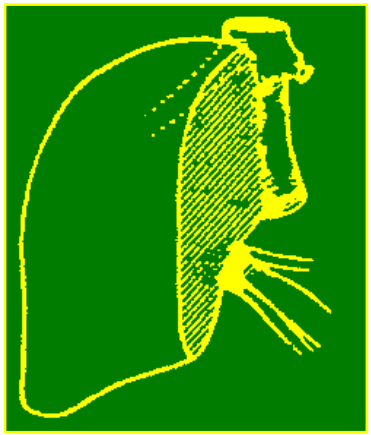


(Ringe 1988)

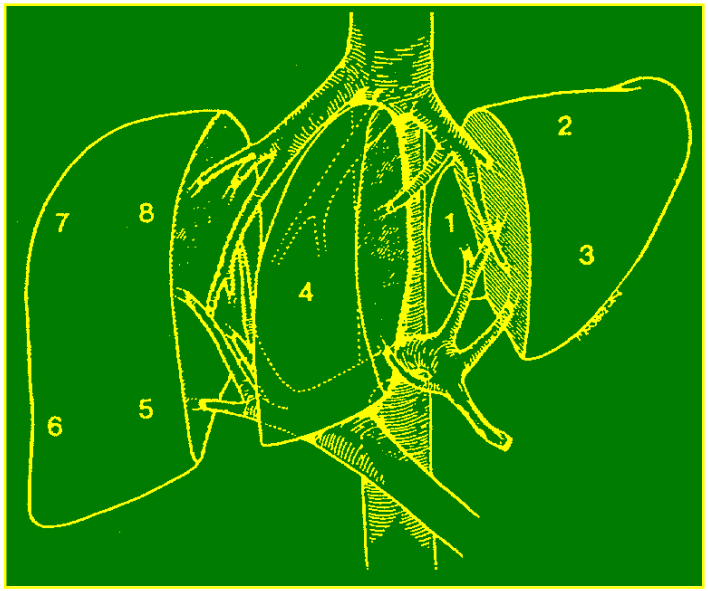
Lebertransplantation
Partielle Transplantation

Leberlappen Segmente	links II +III	links (I) II-IV	rechts (I) IV/V-VIII	Optionen Spender => Empfänger
• Leichenspende				
- partiell	x	x		Erw. => Kind
(pLTx)		(x)	x	Erw. => Erw.
- split	x		x	Erw. => Kind+Erw.
(sLTx)		(x)	x	Erw. => (Erw.)+Erw.
• Lebendspende				
- partiell	x	(x)	(x)	Erw. => Kind (Erw.)

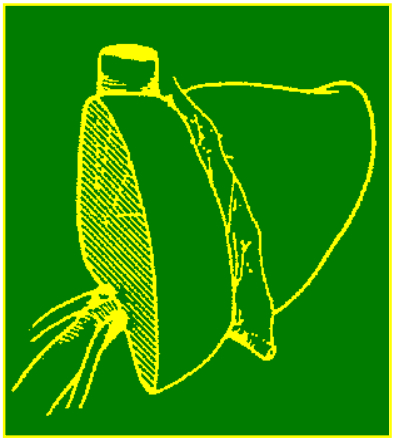
Lebertransplantation
Split Transplantation



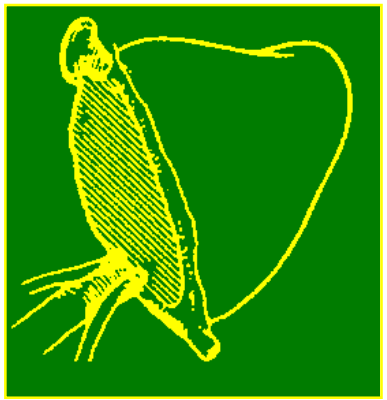
S (I)/(IV) V-VIII



S V-VIII S IV S I S II-III



S I-IV



S II-III

(Killenberg 1997)

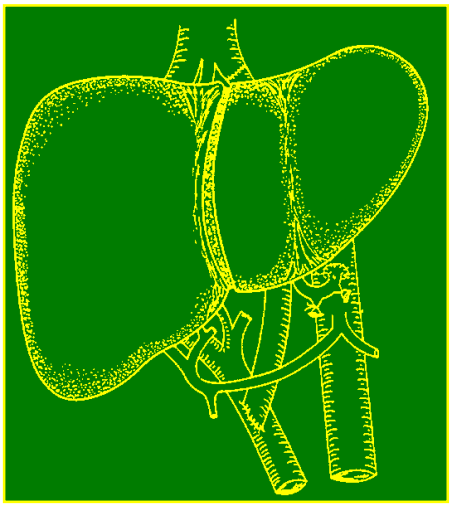
Lebertransplantation
Auxiliäre Transplantation

Vorteile
- Vermeidung der Hepatectomie
- PNF zwingt nicht zur reLTx
- Erhalt residualer Leberfunktion
- temporäre Unterstützung
- eigene Leber hat Erholungschance
- keine Langzeitimmunsuppression
- ideal bei Stoffwechselerkrankungen

Nachteile
- Platzproblem
- ungünstige Tx-Position
- unphysiologischer Zu-/Abfluß
- Konkurrenz Eigen-/Tx-Leber

Positionen des Transplantates

orthotop
(Gubernatis 1991)



heterotop
(Moritz 1993)

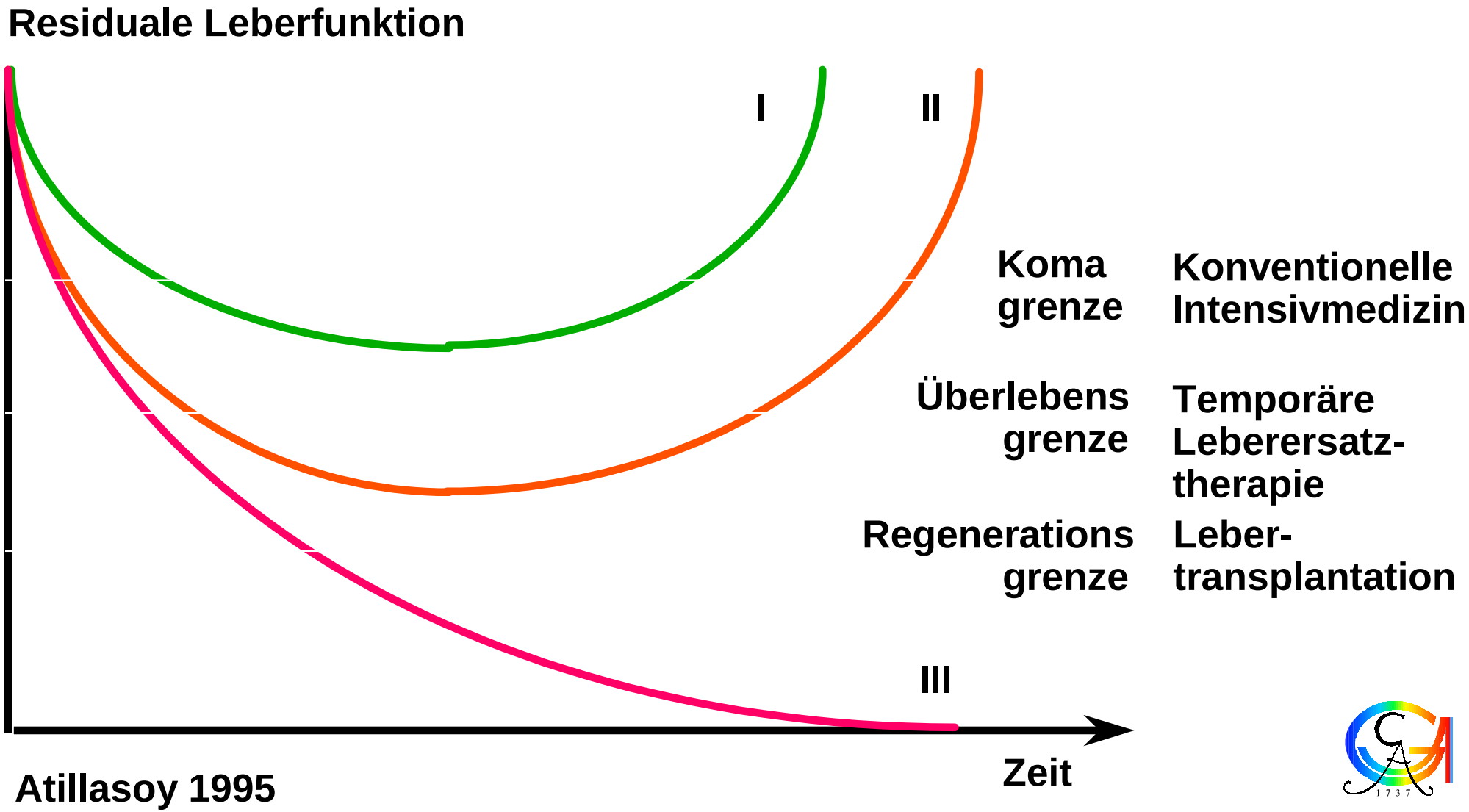
Akutes Leberversagen
Indikationskriterien zur Lebertransplantation

O´Grady (1989)	**nicht-Paracetamol-**	**Paracetamol-induziert**
	Prothrombinzeit > 100 sec (INR > 6.5)	**pH < 7.30**
	(unabhängig von Encephalopathie°)	**(unabhängig von Encephalopath.°)**
	oder ein weiteres Kriterium	**oder**
	Alter < 10 oder > 40 Jahre	**Prothrombinzeit > 100 sec**
	NANB-Hepatitis, Halothan oder Medikam.	**und**
	Ikterus > 7 Tage vor Encephalopathie	**Serum Creatinin > 300 umol/l**
	Prothrombinzeit > 50 sec (INR > 3.5)	**(3.4 mg/dl)**
	Serum Bilirubin > 300 umol/l (17mg/dl)	**mit Encephalopathie° III or IV**

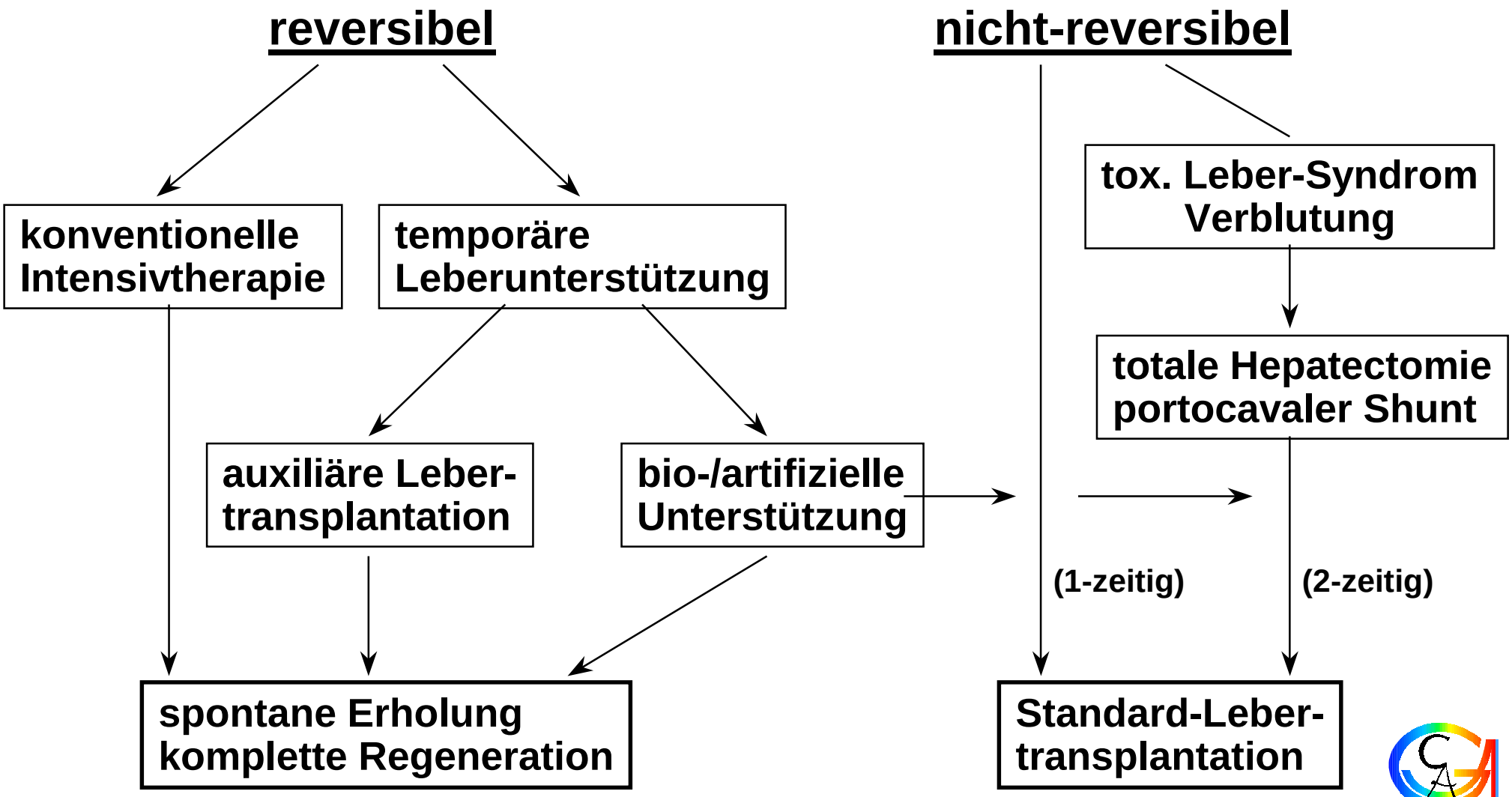
Bernuau (1991) **akute Virushepatitis**

Koma oder Verwirrtheit
und
Faktor V < 20 % (Alter < 30 Jahre)
oder < 30 % (Alter > 30 Jahre)

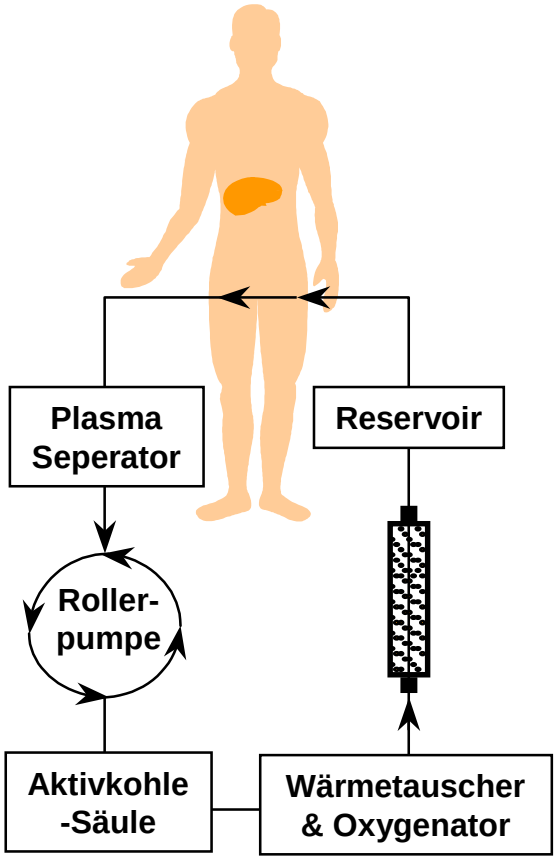
Akutes Leberversagen
Prognose und Therapie



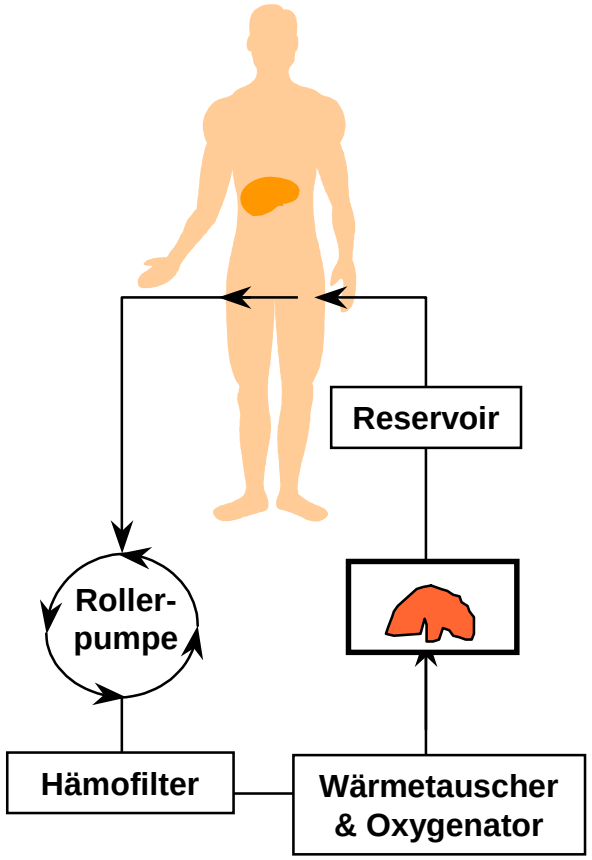
Akutes Leber- (Transplantat-) Versagen
Therapiekonzept



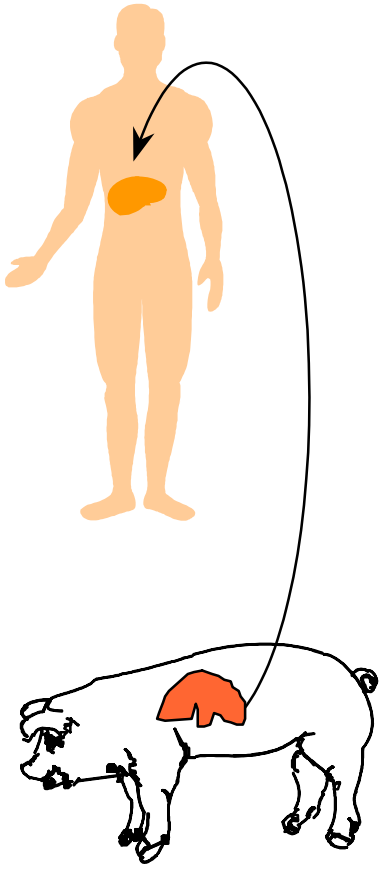
Temporäre Unterstützung oder permanenter Ersatz der Leberfunktion durch xenogene Zellen oder Organe



Leberersatz (Bioreaktor) durch isolierte Hepatocyten



Ex vivo Leberperfusion



Transplantation

11 Ausblick

11.1 Pancreastransplantation
11.2 Dünndarmtransplantation
11.3 Kombinierte Organtransplantation
11.4 Transplantation - Erweiterung von Ressourcen 1
11.5 Transplantation - Erweiterung von Ressourcen 2
11.6 Transplantation - Erweiterung von Ressourcen 3
11.7 Transplantation - Erweiterung von Ressourcen 4
11.8 Xenotransplantation - Vor- und Nachteile
11.9 Klinische Xenotransplantation
11.10 Transplantation - zukünftige Entwicklungen

Pancreastranspl tion

- **Indikation** Diabetes mellitus T t eingeschränkter Nierenfunktion (GF ml/min)
- **Technik** Pancreas- und Nier simultan
  retro- /intraperitone ge
  caval- /portalvenös stomose
  Harnblasen- /Dünnd Drainage
- **Komplikationen** venöse Thrombose reatitis, Abstoßung
- **Prognose** abhängig von der fr igen Indikations-stellung und Verme der diabetischen Spätschäden

Dünndarmtransplantation

- **Indikation** — **Resorptionsflächen- oder Funktionsverlust**
  Kurzdarmsyndrom, Malabsorption
  - Kinder: **Gastroschisis, Volvolus, intestinale Atresie, Pseudoobstruction, M. Hirschsprung**
  - Erwachsene: **Mesenterialgefäßverschluß**
  M. Crohn, Traumata, Strahlenenteritis
- **Technik** — **isoliert - kombiniert (Leber-Tx; Multivisceral)**
  ortho - heterotop
  vasculärer Anschluß (portp-portal; porto-caval)
- **Komplikationen** — **Host vs Graft Reaktion, Graft vs Host Reaktion**
  Lymphoproliferative Erkrankungen
  bakterielle Translokation
- **Prognose** — **Transplantatfunktionsrate 30-40 %**
  nach 3 Jahren

Kombinierte Organtransplantation
Übersicht

Autor	Jahr	Organe	Indikationen
Kelly	1967	Pancreas-Niere	Diabetes mellitus Nephrosklerose
Lillehei	1967	Dünn-Dickdarm	Mesenterialinfarkt
Cooley	1969	Herz-Lungen	kompl. AV-Kanal, pulm. Hypertonie
Norman	1978	Herz-Niere	stone-heart-syndrome, ANV
Margreiter	1984	Leber-Niere	posthepatitische Cirrhose, GN
Starzl	1984	Herz-Leber	KHK, Hypercholesterolämie Typ IIa
Calne	1985	Leber-Pancreas	Lebercirrhose, Diabetes mellitus
Wallwork	1987	Herz-Lungen-Leber	primäre pulm. Hypertonie, PBC
Starzl	1989	“cluster”	Gallengangs-ca., PSC
Starzl	1989	multivisceral	Kurzdarmsyndrom, Lebercirrhose
Grant	1990	Leber-Dünndarm	AT III-Mangel, Kurzdarmsyndrom
Tzakis	1990	Leber-Inselzellen	organüberschreitende Malignome
Rhodes	1990	Knochenmark-Leber	akute myeloische Leukämie, GVHD

Kombinierte Organtransplantation

Indikation

- Erkrankung mehrerer Organsysteme durch gleiche oder verschiedene Erkrankung(en) (polycystische Leber- und Nierenrekrankung)

Technik

- simultane Transplantation (NTx + PTx)

- sequentielle Transplantation (NTx => PTx)

Probleme

- Immunologie (> 1 Spender)

- Management (organspezifisch: HTx, LTx, NTx, HLM)

- Monitoring (komplex)

Prognose

- abhängig vom klinischen Zustand und Funktion einzelner Organe

- potentiell kurativ (z.B. Stoffwechselerkrankungen)

Transplantation
Erweiterung von Ressourcen

Ziel **Transplantation aller Patienten mit irreversiblem, terminalem Organversagen zur Verbesserung von Überlebenschance und / oder Lebensqualität**

Grundsätzliche Möglichkeiten

- **Verringerung des Bedarfs durch**
  - **Vermeidung der Transplantation**
  - **Verbesserung der Ergebnisse nach Transplantation**

- **Vergrößerung des Angebots durch**
  - **Vermehrung von Spenderorganen**
  - **Entwicklung alternativer Verfahren**

Transplantation
Erweiterung von Ressourcen

<u>Verringerung des Bedarfs</u> = Anzahl der Patienten durch

Vermeidung der Transplantation

• **Lebensführung**	**Rauchen, Alkohol, Analgetica**
• **Vorsorge**	**Früherkennung chron. Erkrankungen**
• **Prävention**	**Hepatitis-Vakzination**
• **kons. Therapie**	**Autoimmunerkrankungen**
• **konv. Chirurgie**	**innovative Operationstechniken**
• **multi. Konzepte**	**maligne Tumoren**
• **Gentherapie**	**Stoffwechselerkrankungen**

=> **Reduktion von Indikationen zur Transplantation**

Transplantation
Erweiterung von Ressourcen

<u>Verringerung des Bedarfs</u> = Anzahl der Patienten durch

Verbesserung der Ergebnisse nach Transplantation

- **Verbesserung von Transplantatfunktion**
  - **Verringerung des Ischaemie-Reperfusionsschadens**
  - **Kontrolle akuter und chronischer Immunreaktionen**
  - **Vermeidung des Rezidivs der Grundkrankheit**

- **Verbesserung der Patientenüberlebensrate**
  - **Indikationsstellung und Transplantationszeitpunkt**
  - **Optimierung aller Therapiemaßnahmen**
  - **Vermeidung von Nebenwirkungen (Infektionen, Tumor)**

=> Reduktion von Transplantatversagen / Retransplantation

Transplantation
Erweiterung von Ressourcen

<u>Vergrößerung des Angebots</u> durch

Vermehrung von Spenderorganen oder
Entwicklung und Einsatz alternativer Verfahren

- **Aufklärung zur Organspende in der Gesellschaft**
- **Aktionsprogramme (Donor action, EDHEP)**
- **Lebendspende (genetisch / nicht verwandt)**
- **'marginale' Organspender (Alter, Steatose, NHBD?)**
- **innovative Operationstechniken**
- **temporäre Überbrückungsmaßnahmen**
- **bio- / artifizielle Organe**
- **Xenotransplantation (temporär / permanent)**

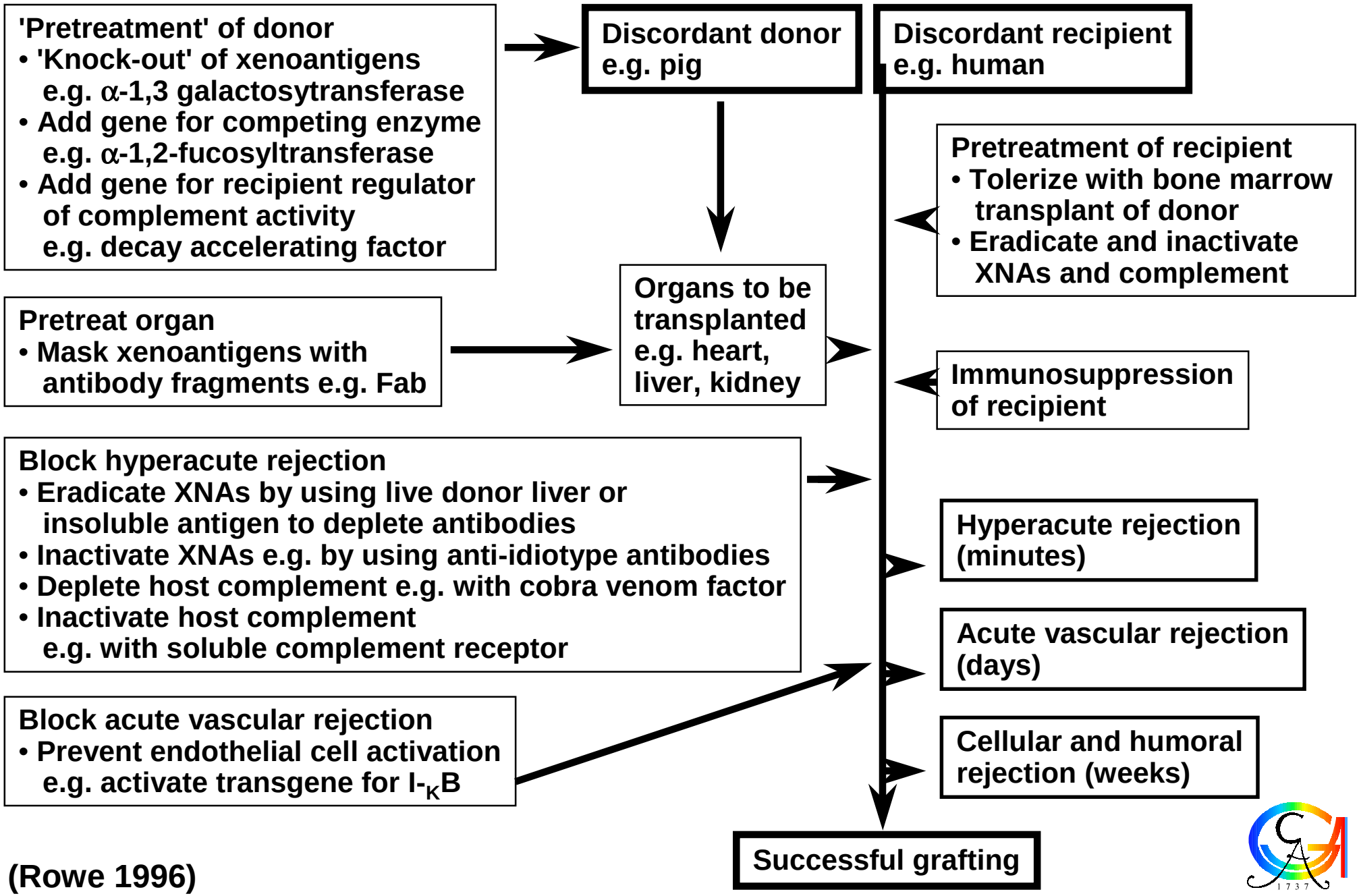
Xenotransplantation
Vor- und Nachteile

Vorteile

- **unbegernzt Spenderorgane und Transplantationen**
- **Allokation gleich und gerecht für alle Patienten**
- **Organe gesund mit sicher guter und gleicher Qualität**
- **Transplantationszeitpunkt elektiv planbar**
- **Möglichkeit spezifische Konditionierung (Spender/ Organ)**

Nachteile

- **immunologische Barriere, natürliche Schutzmechanismen**
- **morphologisch-strukturelle Unterschiede**
  z.B. Lage und Größe von Organen und Gefäßen
- **physiologisch-funktionelle Unterschiede**
  z.B. Blutzusammensetzung, Viskosität, Gerinnung
- **biochemisch-metabolische Unterschiede**
  z.B. Enzyme, Hormone, Proteine, Adhäsionsmoleküle


'Pretreatment' of donor
• 'Knock-out' of xenoantigens
e.g. α-1,3 galactosytransferase
• Add gene for competing enzyme
e.g. α-1,2-fucosyltransferase
• Add gene for recipient regulator
of complement activity
e.g. decay accelerating factor
Discordant donor
e.g. pig
Discordant recipient
e.g. human
Pretreatment of recipient
• Tolerize with bone marrow
transplant of donor
• Eradicate and inactivate
XNAs and complement
Pretreat organ
• Mask xenoantigens with
antibody fragments e.g. Fab
Organs to be
transplanted
e.g. heart,
liver, kidney
Immunosuppression
of recipient
Block hyperacute rejection
• Eradicate XNAs by using live donor liver or
insoluble antigen to deplete antibodies
• Inactivate XNAs e.g. by using anti-idiotype antibodies
• Deplete host complement e.g. with cobra venom factor
• Inactivate host complement
e.g. with soluble complement receptor
Hyperacute rejection
(minutes)
Acute vascular rejection
(days)
Block acute vascular rejection
• Prevent endothelial cell activation
e.g. activate transgene for I-KB
Cellular and humoral
rejection (weeks)
Successful grafting

(Rowe 1996)

Klinische Xenotransplantation
Welt

Jahr	Chirurg	Spender	Organ (n)	Überleben
1906	Jaboulay	Schwein	Niere	< 3 d
1910	Unger	Affe	"	< 2 d
1964	Reemtsma	Schimpanse	" (12)	< 9 Mon
1964	Starzl	Pavian	" (6)	< 60 d
1964	Hardy	Schimpanse	Herz	2 h
1968	Cooley	Schaf	"	keine Funktion
1968	Ross	Schwein	"	< 4 min
1977	Barnard	Pavian	"	5 h
1984	Bailey	Pavian	"	20 d
1966	Starzl	Schimpanse	Leber	< 1 d
1992	Starzl	Pavian	"	70 d
1993	Makowka	Schwein	"	< 2 d

(Taniguchi 1997)

Transplantation
Zukünftige Entwicklungen

- **weitere Ausweitung**
  Patientenzahlen, Indikationen, gesellschaftliche Akzeptanz

- **Verbesserung der Ergebnisse**
  Lebensqualität, Vermeidung von Rezidiven (Hepatitis, Tumor) und chronischer Abstoßung

- **Vermehrung der Spenderorgane**
  pLTx, SLTx, Xenotransplantation

- **Verbesserung der Immunologie**
  neue Immunsuppressiva, Toleranzinduktion

- **Kosten-Nutzen-Relation**

Transplantation
Wichtige Fragen zu Ressourcen und Grenzen

Organe	**Anzahl, Qualität, Herkunft** **biologisch-immunologische Barriere**
Patienten	**Auswahlkriterien** **allgemeine Indikationen und Prognose** **individueller Status und Risikofaktoren**
Institutionen	**Erfahrung, Kapazität, Logistik,** **Schwerpunktbildung**
Kosten	**Gesundheitsstrukturgesetz** **Budgets, Nutzenanalysen**
Gesellschaft	**Ansprüche, Erwartungen, Kenntnisstand** **Transplantationsgesetz**

Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie - Empfehlung weiterführender Literatur:

Fachbücher:

- Blumgart: Surgery of the liver and biliary tract; 2nd Edition, 1994, ISBN 0-443-04500-3
- Busuttil, Klintmalm: Transplantation of the Liver; W.B.Saunders Company, 1996; ISBN 0-7216-4942-4
- Gerok, Blum: Hepatologie; Urban & Schwarzenberg, 2.Auflage, 1995; ISBN 3-541-12272-2
- Killenberg, Clavien: Medical Care of the Liver Transplant Patient, Blackwell Science, 1997; ISBN 0-86542-524-8
- Kleesiek: Transplantations of Organs and Cells; Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1997; ISBN 3-89412-306-0
- Kremer: Atlas of Liver, Pancreas and Kidney Transplantation; Thieme Verlag, 1994; ISBN 3-13-127201-5
- Land: Transplantationschirurgie; Breitner Chirurgische Operationslehre XII; Urban & Schwarzenberg, 2.Auflage 1996; ISBN 3-541-14522-6
- Largiadèr: Checkliste Organtransplantation; Thieme, 1996; ISBN 3-13-102031-8
- Largiadèr: Checkliste Viszerale und Allgemeinchirurgie; Thieme, 7.Auflage 1998; ISBN 3-13-522507-0
- Lippert: Praxis der Chirurgie: Allgemein- und Visceralchirurgie; Thieme 1998; ISBN 3-13-106561-3
- Okuda, Tabor: Liver Cancer, Churchill Livingstone, 1997; ISBN 0-443-05481-9
- Roitt: Kurzes Lehrbuch der Immunologie; Thieme Verlag, 3.Auflage 1995; ISBN 3-13-702103-0
- Siewert: Chirurgie; Springer Verlag, 6. Auflage 1998; ISBN 3-540-61411-7
- Wanebo: Surgery for Gastrointestinal Cancer; Lippincott-Raven, 1997; ISBN 0-397-51518-9
- Wood, Morris: The Handbook of Transplant Immunology; MedSci Publications, 1995; ISBN 1-900348-00-4
- Wüthrich: Nierentransplantation; Springer Verlag, 2. Auflage; ISBN 3-540-58507-9

Hepatobiliäre und Transplantationschirurgie - Empfehlung weiterführender Literatur:

Fachzeitschriften:

allgemein:
- Annals of Surgery
- British Journal of Surgery
- Der Chirurg
- Lancet
- New England Journal of Medicine

speziell:
- Gastroenterology
- Hepatology
- Immunology Today
- Journal of Hepatology
- Kidney International
- Liver Transplantation & Surgery
- Nephrology, Dialysis & Transplantation
- Pediatric Transplantation
- Transplantation
- Transplantationsmedizin
- Transplant International
- Transplantation Proceedings
- Zeitschrift für Gastroenterologie