

Editorial Board

Dr. R. Vonlanthen
PD Dr. H. Petrowsky
PD Dr. M. Weber
Prof. Dr. P.-A. Clavien
Pfizer (Schweiz) AG

Inhaltsverzeichnis

Immunsuppression

Immunsuppression nach Transplantation Seite 1

Lebendspende Niere/Leber

Neue Entwicklungen bei der Lebendspende von Niere oder Leber Seite 2

Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation

Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation Seite 2

Spendernephrektomie

Die Perspektive des Spenders: Ein Vergleich der Zufriedenheit nach offener und laparoskopischer Spendernephrektomie Seite 2

Pankreastransplantation

Pankreastransplantation Seite 3

Inselzelltransplantation

Inselzelltransplantation am USZ Seite 3

PTLD nach Lebertransplantation

Epidemiologie, Behandlung und Therapieergebnisse bei lymphoproliferativen Erkrankungen nach Lebertransplantation Seite 4

Forschung – IPRL

Isolated perfused rat liver (IPRL) Seite 4

Aus unserer Klinik

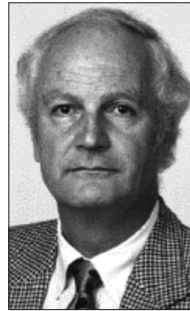
Bundesrätin Doris Leuthard an der «Christmas Lecture» Seite 4

Immunsuppression

Immunsuppression nach Transplantation – ein Überblick

Daniel Dindo, Beat -Müllhaupt, Pierre-Alain Clavien

Kein Bereich der Medizin hat in den letzten Jahrzehnten einen solchen Fortschritt verbuchen können wie die Transplantationsmedizin. Dieser Erfolg ist eng an die Entwicklung neuartiger immunsuppressiver Medikamente verknüpft. Die Entdeckung von Cyclosporin (Sandimmun®) 1970 durch die Schweizer Forscher Dr. Jean-Francois Borel (Bild) und Dr. Hartmann Staehelin und letztendlich dessen Zulassung 1982, verhalf der Transplantationsmedizin zu ihrem Durchbruch. Der Erfolg von Cyclosporin bestand darin, dass nicht alle Zellen des Immunsystems gleichermassen gehemmt werden und so eine wirksame Immunabwehr weiterhin möglich ist. Die Zielzelle von Cyclosporin ist der Lymphozyt, welcher 300mal stärker gehemmt wird als andere Zellen des Immunsystems. Cyclosporin hemmt einerseits die Bildung und Freisetzung von Interleukin-2 (IL-2) von T-Helferzellen und hemmt zugleich die Expression von IL-2-Rezeptoren in T-Helfer- wie auch zytotoxischen T-Zellen. Eine ähnliche Wirkungsweise zeigt Tacrolimus (Prograf®), welches wie Cyclosporin zur Calcineurin-Inhibitor-Gruppe gehört. Calcineurin-Inhibitoren gehören heute noch immer



zum Grundpfeiler der Immunsuppression. Diese Medikamente werden meist mit anderen Immunsuppressiva kombiniert, allen voran mit Mycophenolat Mophetil (Cellcept®) und Prednison. Cellcept® ist ein reversibler Hemmer des De-novo-Wegs der Guanodinucleotidsynthese. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die De-novo-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel benützen können, wirkt Cellcept® stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen. Prednison wirkt durch eine intrazelluläre spezifische Rezeptorbindung auf die DNA- und hemmt somit die zelluläre Replikation. Prednison bewirkt wiederum vornehmlich eine Lymphopenie bei unveränderter oder gar ansteigender Anzahl der neutrophilen Granulozyten. Daneben besitzen Corticosteroide einen suppressiven Effekt auf die primäre und sekundäre Antikörperbildung.

Die immunsuppressive Therapie konnte in den letzten Jahren mit einigen neuartigen Medikamenten bereichert werden, so z. B. mit Sirolimus oder Rapamycin (Rapamune®), Basiliximab (Simulect®) und Daclizumab (Zenapax®). Diese Medikamente zeichnen sich durch eine noch effizientere und selektivere Wirkung aus. Noch sind allerdings zahlreiche klinische Studien offen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit dieser neueren Medikamente evaluieren.

Editorial

Liebe Leserinnen
Liebe Leser

Die 9. Ausgabe von surg.ch ist dem Schwerpunkt Transplantation gewidmet. Es gibt kaum eine Zeitschrift, die in den letzten Monaten nicht über das Gerangel bei der Verteilung der Spitzenmedizin berichtet hat. Mittendrin in diesem Verteilungskampf steht natürlich die Transplantationsmedizin, wo es um die Diskussion einer vermehrten Konzentration der Transplantationsmedizin an wenigen Orten in der Schweiz geht. Aufgrund der Fallzahlen in der Schweiz wäre es sicher für die Transplantation aller Organe, ausser der Niere, zu begrüßen. Es ist hinlänglich bekannt, dass die Qualität eines chirurgischen Eingriffes in direkter Relation zur Fallzahl

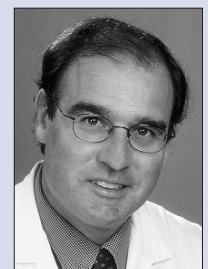
steht, dies besonders für komplexe Operationen wie zum Beispiel die Transplantation von Leber, Lunge oder Herz. Unsere Klinik ist stolz darauf, dass wir das gesamte Spektrum der viszeralen Organtransplantation (Leber, Niere, Pankreas und Pankreasinseln) mit guten Resultaten anbieten können und so gut gerüstet sind für die weitere Diskussion um die Verteilung der Spitzenmedizin.

Im Bereich der Lebendspende konnten wir mit allen neuen Entwicklungen Schritt halten und führen zur Zeit eines der grössten Lebendspenderprogramme der Schweiz durch. Die Planung und Durchführung einer Lebendspendertransplantation gehört wohl zu den schönsten und befriedigendsten Aufgaben unserer Transplantationsärztlichkeit. In Zukunft wollen wir unsere Tätigkeit noch verbessern, indem wir die Schaffung eines interdisziplinären Transplantationszentrums planen. Hier soll der Patient im Mittelpunkt

stehen und die Mediziner rotieren um ihn und nicht umgekehrt. Diese Ausgabe soll Ihnen einen Einblick über die verschiedenen Aspekte der Transplantationschirurgie geben.

Herzlich

PD Dr. med. Markus Weber
Prof. Dr. med. Pierre-Alain Clavien



Lebendspende Niere/Leber

Die solide Organtransplantation hat sich in den letzten Jahrzehnten als eine hocheffiziente Behandlung von irreversiblen Organversagen von Niere und Leber entwickelt. Mit dem Erfolg ist aber auch die Zahl der Patienten auf der Warteliste gestiegen. Die Schweiz liegt mit einer Leichenorganspenderate von 10–12 Spender/Million Einwohner/Jahr weit hinter anderen Europäischen Ländern zurück. Entsprechend ist die freiwillige und unentgeltliche Organspende von Lebenden oft die einzige Möglichkeit um eine lange Wartezeit an der Dialyse zu umgehen, oder sie im Falle der Lebertransplantation, gar das Leben zu retten. Neue Entwicklungen im Rahmen der Lebendspende machen diese Option immer wichtiger. Als Lebendspender kommen in erster Linie emotional Verwandte oder Blutsverwandte des Empfängers in Frage. Das künftige Gesetz erlaubt nun aber auch die anonyme, ungerichtete Lebendspende, bei welcher sich der Spender und Empfänger nie kennen lernen. Diese rein altruistische Form der Lebendspende wurde in der Schweiz bislang erst zweimal, in Basel und in Zürich, im Rahmen der Nierentransplantation erfolgreich durchgeführt. Diese Art der Spende wird kaum sehr häufig werden, sie kann im Einzelfall aber eine sehr grosse und positive Bedeutung erlangen. Eine weitere positive Entwicklung betrifft die ABO-inkompatible Nierentransplantation. Bis vor kurzem galt bei der Nierentransplantation die ABO-Blutgruppen-Inkompatibilität als un-

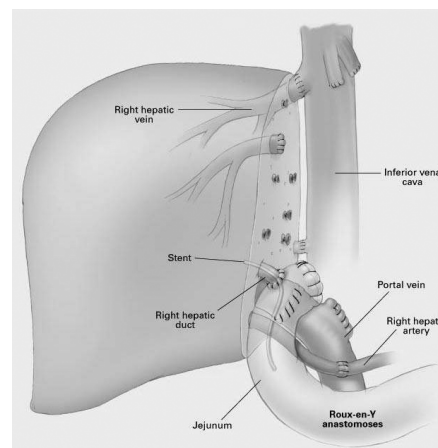
Neue Entwicklungen bei der Lebendspende von Niere oder Leber

Markus Weber, Beat Müllhaupt, Rudolf Wüthrich, Lucas McCormack, Pierre-Alain Clavien

überwindbare Schranke. Dies hatte zur Folge, dass die Warteliste mit Empfänger der Blutgruppe 0 überdurchschnittlich angewachsen ist, da diese Empfänger bis anhin zwingend einen Spender der Blutgruppe 0 brauchten. Mit neuen Protokollen ist es nun aber auch möglich im Rahmen der Lebendnierenspende bei entsprechender Vorbereitung des Empfängers mit Immunoapherese eine blutgruppeninkompatible Lebendnierentransplantation durchzuführen. Die Resultate aus Schweden sind sehr ermutigend und in Zürich sind die Vorbereitungen für die erste ABO-inkompatible Nierentransplantation schon weit fortgeschritten. Auch die Chirurgie der Entnahme von Spenderorganen bei Lebendnierenspendern hat sich weiterentwickelt. Seit fünf Jahren erfolgt die Entfernung der Spenderniere laparoskopisch assistiert, was für den Lebendnierenspender mit deutlich weniger Wundkomplikationen und einer rascheren Erholung verbunden ist. Insbesondere für die Empfänger ist es offenbar leichter, eine Niere von einem Lebendspender zu empfangen, wenn sie wissen, dass der Spender nur eine kleine Narbe nach der Operation haben wird.

Ein eigentlicher Durchbruch konnte bei der Lebendleberspende erzielt werden. Nach jahrelangem Ringen bei der Lebendleberspende konnte nun endlich die Kostenpflicht der Versicherung beim Bund erwirkt werden. Damit ist eine der wichtigsten Hürden gefallen um diese Therapieoption den schwer-

kranken Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation anzubieten. Insgesamt konnten wir in Zürich diese Form der Lebertransplantation bereits bei 11 Patienten durchführen. Dabei wird die rechte Hälfte der Leber bei einem gesunden Spender entfernt und dem Empfänger orthotop transplantiert (Abb.). Alle Lebendleberspender haben die Operation gut überstanden und haben keine Gesundheitsschäden durch die Spenderoperation erlitten. Wir hoffen sehr, dass sich die Lebendorganspende weiterhin so erfreulich wie in den letzten Jahren entwickeln wird.



Situs-Empfänger

Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation

Die Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Hepatitis-C Virus Infektion (HCV) ist weltweit eine der Hauptindikationen für die Lebertransplantation. In vielen südeuropäischen Ländern stellt diese Population bereits die Hälfte aller lebertransplantierten Patienten dar. Leider kommt es bei fast all jenen Patienten zu einer HCV Reinfektion, die zum Zeitpunkt der Transplantation HCV-RNA im Blut nachweisbar haben. Bei bis zu 70% dieser Patienten lässt sich histologisch im Transplantat eine HCV-Reinfektion innerhalb des ersten Jahres nach Lebertransplantation nachweisen. Dieser Befund ist ernsthaft zu bewerten, da ca. 20% der re-infizierten Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Lebertransplantation eine erneute Zirrhose entwickeln. Unter Immunsuppression entwickelt sich die Zirrhose in der Regel schneller als nach der Primärinfektion. So haben fünf Jahre nach Trans-

Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation

Henrik Petrowsky, Beat Müllhaupt, Tilman Gerlach, Lucas McCormack, Pierre-Alain Clavien

plantation ca. 20% eine Zirrhose entwickelt und nach Etablierung der Zirrhose beträgt die 1-Jahres Überlebensrate nur noch 50%. Studien weisen daraufhin, dass höheres Alter des Spenders, HCV Genotyp-1 und Abstoßungsbehandlung mit Steroiden oder OKT3 mit einem ungünstigeren Verlauf einer HCV-Reinfektion assoziiert sind (Hochrisiko-Population).

Es stellt sich somit die Frage, ob und wie eine HCV Reinfektion nach Lebertransplantation zu behandeln ist. Eine antivirale, medikamentöse Therapie wird erst bei histologischem Nachweis einer Hepatitis empfohlen. Dabei sollte die Therapie denjenigen Patienten vorbehalten bleiben, die zur Hochrisiko-Population zählen. Heute ist die Standardtherapie eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin und unsere Therapiestrategie am UniSpital besteht in der antiviralen Therapie nach dem histologischen

Nachweis einer vorzeitigen Leberfibrose. Diese Therapie führt bei ca 30% der Transplantierten zu einer dauerhaften Viruselimination. Es muss jedoch erwähnt werden, dass diese antivirale Therapie auch signifikante hämatologische Nebenwirkungen haben und auch eine Abstoßungsreaktion auslösen kann.

Eine Retransplantation bei HCV-Reinfektion wird von der überwiegenden Mehrzahl der Hepatologen und Transplantationschirurgen abgelehnt. Gründe hierfür sind die schnelle Reinfektion und schnellere Entwicklung einer erneuten Zirrhose im Retransplantat sowie der Organmangel. Eine Ausnahme für eine Retransplantation bilden die Patienten mit stabiler Nierenfunktion und einer späten HCV Reinfektion. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation ein ernsthaftes Problem für Patienten und behandelnde Ärzte darstellt.

Spendernephrektomie

Die Lebendnierentransplantation erzielt exzellente Ergebnisse für Spender und Empfänger. Weltweit wird der offene Eingriff zunehmend von der laparoskopischen Spender-

Die Perspektive des Spenders: Ein Vergleich der Zufriedenheit nach offener und laparoskopischer Spendernephrektomie

Felix Dahm, Pierre-Alain Clavien, Markus Weber

nephrektomie abgelöst, welche mit einer niedrigeren Morbidität und schnelleren Rekonvaleszenz einhergeht. Die Zufriedenheit der Spender bezüglich der Operationstechnik als

wichtigstem Parameter, wurde jedoch noch nicht detailliert verglichen.

Alle bis Oktober 2003 am Universitätsspital Zürich durchgeführten Lebendnierenspenden

wurden eingeschlossen. Diese erfolgten vor Juli 2000 mit dem offenen Verfahren (n = 71) und danach laparoskopisch (n = 94). Neben einer Erfassung der klinischen Parameter wurde ein validierter Fragebogen mit 69 Fragen an alle in der Schweiz lebenden Spender verschickt (n = 132), von denen 87% antworteten.

Die Komplikationsrate war in beiden Gruppen sehr gering. Fast alle spendeten ihre Niere freiwillig und ohne Druck, motiviert durch ein enges Verhältnis zum Empfänger. Für die Entscheidung zur Spende waren Besorgnis über die Gesundheit mit nur einer Niere, die Schmerzen beim Eingriff oder die Narben nicht von grosser Bedeutung. Ebenfalls hatte

die Art des Eingriffs keinen Einfluss auf die Entscheidung. Die laparoskopisch operierten Spender berichteten von weniger Schmerzen, höherer Zufriedenheit mit der Versorgung und einer etwas schnelleren Erholung. Heute machen sich sehr wenige Spender Sorgen um ihren Gesundheitszustand mit einer Niere, und 97% sagten «Ich würde es wieder tun».

Auf die langfristig sehr hohe Zufriedenheit hat die Technik der Entnahme keinen Einfluss. Auf Grund der klaren kurzfristigen Vorteile bleibt jedoch die laparoskopische Technik für uns die Methode der Wahl.

Diese Studie wurde in Kollaboration mit der Nephrologie, der Kinderneurologie, dem

Schweizerischen Lebendspenderegister in Basel und dem Forschungszentrum für Gesundheitsdienste an der Universität Maryland durchgeführt.

Referenz:

The donors' perspective: comparing satisfaction after open vs. laparoscopic living kidney donation

F. Dahm, M. Weber, B. Müller, G.F. Laube, C. Cao, G. Thiel, F.G. Pradel, & P.-A. Clavien

Präsentiert im April 2005 beim Jahreskongress der Europäischen Chirurgischen Gesellschaft in Stockholm

Pankreastransplantation

Vor vierzig Jahren wurde die erste Pankreastransplantation durch Kelly und Lillehei in Minnesota durchgeführt. Seither wird diese Operation routinemässig in vielen Zentren in den USA und Europa durchgeführt. Durch Fortschritte im Bereich der Immunsuppression und Operationstechnik konnten die initial frustrierten Ergebnisse deutlich verbessert werden. In der Regel wird die Pankreastransplantation bei Typ I Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz als simultane Pankreas- Nieren-Transplantation (SPK) durchgeführt.

Weltweit wird eine Zunahme des insulinpflichtigen Diabetes mellitus beobachtet mit einer geschätzten Inzidenz von 30–50 pro 100000 pro Jahr bis 2010.

Langfristig führt der Diabetes zu Spätkomplikationen wie Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie, Arteriosklerose, und die Patienten haben eine reduzierte Lebenserwartung. Die Kosten für das Gesundheitswesen sind enorm und vor allem durch die Spätkomplikationen bedingt. Die Behandlung mit Insulin kann die zirkadianen Blutzuckerschwankungen nur partiell auffangen. Die Pankreastransplantation ist die einzige Therapie, welche diese Schwankungen effizient therapiert, und so die Langzeitkomplikationen des Diabetes verhindert.

Pankreastransplantation

Markus K. Müller, Marc Schiesser

Mehrere Studien konnten zeigen, dass SPK im Vergleich zur Dialyse und Insulintherapie die kosteneffektivere Behandlung für Patienten mit terminaler Nephropathie und Diabetes mellitus Typ I ist. Nach erfolgreicher SPK haben die Patienten auch bessere Chancen wiederum in den Arbeitsprozess integriert zu werden.

Die Vorteile der Transplantation, die potentiellen Komplikationen der Chirurgie und die Nebenwirkungen der Immunsuppression müssen bei der Indikation zur Transplantation abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden. Es gibt keine strikte Altersgrenze aber am USZ werden vorwiegend Patienten unter 50 Jahren transplantiert, da bei jungen Patienten Diabetesspätkomplikationen effizienter verhindert werden können.

Die Transplantation des Pankreas erfolgt heterotop. Am USZ wird die venöse Anastomose zwischen der Pfortader des Transplantates und der Vena mesenterica superior des Empfängers angelegt. Die arterielle Anastomose erfolgt an der Arteria iliaca communis des Empfängers. Die Drainage des exokrinen Pankreas erfolgt durch eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen dem Duodenum des Transplantates und dem Jejunum des Empfängers.

Die Ergebnisse der Pankreastransplantation haben sich über die Jahre deutlich verbessert. Durch die Einführung von neuen Immunsuppressiva (Tacrolimus in 1994 und MMF 1996) hat die Rate von frühen Transplantatverlusten infolge Abstossung signifikant abgenommen. Die neuesten Resultate des International Pancreas Transplant Registry zeigen nach einem Jahr ein Patienten- und Transplantatüberleben von 95% und 84% und nach 5 Jahren 94% Patienten- und 70% Transplantatüberleben. Am USZ wurden seit dem Jahr 2000 38 simultane Pankreas – Nierentransplantationen durchgeführt. Alle Patienten sind dialysefrei und 93% sind insulinunabhängig.

Typ I Diabetiker mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) können zur Evaluation einer allfälligen Transplantation einem Transplantationszentrum zugewiesen werden. Primäre Ansprechpartner sind die sechs Nierentransplantationszentren der Schweiz (Basel, Bern, Genf, Lausanne, St.Gallen, Zürich), welche eine gute Zusammenarbeit mit den beiden Pankreas-Transplantationszentren Genf und Zürich etabliert haben. Die Wartezeit für ein simultane Pankreas- und Nierentransplantation hängt von der Blutgruppe ab und beträgt durchschnittlich 3–12 Monate.

Inselzelltransplantation

Die alte Herausforderung, den erkrankten Inselapparat, genauer die Betazellen, zu ersetzen, wurde in den letzten 20 Jahren erfolgreich in die Tat umgesetzt. In der Schweiz gibt es zwei Zentren, welche Inseltransplantationen durchführen (Genf und Zürich). In beiden Zentren wird das sogenannte steroidfreie Edmonton-Protokoll angewandt. Die Schwierigkeit des Verfahrens liegt unter anderem darin, das Organ soweit zu verdauen, dass ein Herauslösen der Inseln möglich wird, ohne jedoch die Inseln selbst zu verdauen. Es bedarf jahrelanger Erfahrung, um qualitativ gute und nach Transplantation funktionierende Inseln zu isolieren.

Im Gegensatz zur Pankreastransplantation ist die Inseltransplantation nur mit einem kleinen operativen Eingriff verbunden, welcher einerseits komplikations- und risikoarm ist und andererseits wiederholt werden könnte, falls dies die Stoffwechseleinstellung erfordert.

Inselzelltransplantation am UniversitätsSpital Zürich

Roger Lehmann, Wolfgang Moritz, Markus Weber

Der wichtigste Nachteil besteht darin, dass zum Erreichen einer Insulinunabhängigkeit meist mehrere Spenderorgane benötigt werden und dass die immunsuppressiven Medikamente wahrscheinlich lebenslang eingenommen werden müssen. Falls es gelingen würde Medikamentenkombination zu entwickeln, welche eine Toleranz gegenüber den neuen Inseln herbeiführen, könnte diese Methode für mehr Patienten mit Diabetes empfohlen werden.

Die Resultate der Inseltransplantationen der letzten 7 Jahre haben gezeigt, dass beim Menschen prinzipiell eine Insulinunabhängigkeit erzielt werden kann. Andererseits konnte aber auch gezeigt werden, dass wenn auch keine Insulinunabhängigkeit, so doch eine normale Stoffwechsellage mit normalem HbA1c über mehr als 13 Jahre erreicht werden kann ohne vermehrte schwere Hypoglykämien und Gewichtszunahme. In Anbe-

tracht des Organspender-Mangels sollte die gegenwärtige Zielsetzung der Inseltransplantation demnach weniger eine Insulinunabhängigkeit, als vielmehr eine Normalisierung der Blutzuckereinstellung anstreben ohne schwere Hypoglykämien.

Es wird die Aufgabe der in der Inseltransplantation tätigen Forscher sein durch weitere Fortschritte und Erkenntnisse aus dem jetzigen Stadium zu einer etablierten und anerkannten Methode zur Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus zu führen, welche den direkten Vergleich mit der Pankreastransplantation und intensivierten Insulintherapie in Bezug auf Stoffwechsellage, Prävention und Progressionshemmung von Spätkomplikationen, Lebensqualitätssteigerung und Lebensverlängerung nicht zu scheuen braucht.

PTLD nach Lebertransplantation

Hintergrund

Posttransplantäre lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) sind mit einer Inzidenz von 4,3% eine seltene aber schwerwiegende Komplikation der Immunsuppression (IS) nach Lebertransplantation (LT). Sie treten durchschnittlich zehn Monate nach der LT auf und betreffen zumeist das Lymphsystem, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt und von Leber und Milz. PTLD geht zumeist von B-Zellen aus, das prognostisch relevante histologische Grading reicht von Proliferationen bis zu regelrechten Lymphomen. Die weitere Charakterisierung erfolgt über Klonalitätsanalysen, Nachweis von Epstein-Barr-Virus (EBV) und über Oberflächenmarker wie z. B. CD20. EBV scheint eine entscheidende pathogenetische Bedeutung für die klonale Expansion zu besitzen, die durch die beeinträchtigte T-Zell-Antwort sowie ein verändertes Zytokin-Milieu weiter begünstigt wird. Bei Kindern, prätransplantär EBV-naiven Patienten sowie Behandlung mit Antilymphozyten-Antikörpern wird PTLD deutlich häufiger beobachtet. Wegen der Seltenheit der Erkrankung gibt es bislang keine

Epidemiologie, Behandlung und Therapieresultate bei lymphoproliferativen Erkrankungen nach Lebertransplantation

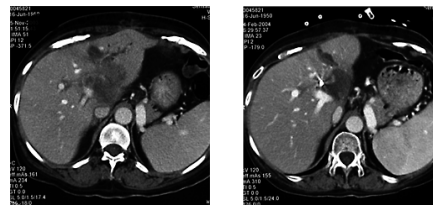
Martin Hübner, Lukas McCormack, Pierre-Alain Clavien

prospektiv randomisierten Vergleichsstudien der verschiedenen Behandlungskonzepte. Neben anderen sind etablierte Therapiestrategien eine Reduktion der IS, Chemotherapie, anti-B-Zell-Antikörper sowie die chirurgische Resektion. Damit wird ein mittleres 5-Jahres-Überleben von 69% erreicht, wobei Kinder und Patienten mit einer singulären Tumormanifestation sowie einem günstigen Grading eine bessere Prognose haben.

Eigene Erfahrung

Zwischen 1995 und 2004 wurde am USZ bei vier (2,5%) von 154 Patienten nach LT eine PTLD diagnostiziert. Kein Patient hatte perioperativ Antilymphozyten-Antikörper erhalten und lediglich einer war seronegativ für EBV. PTLD trat im Median 13 Monate (5–73) nach der LT auf. Die Diagnose wurde aufgrund von Morphologie, Immunophenotyp und Klonalitätsanalyse gestellt. Das Staging beinhaltete CT, PET-CT und Knochenmarkspunktion. Alle Biopsien waren positiv für EBV und CD20. Die Therapie bestand bei allen Patienten aus einer Reduktion der IS sowie

einer wöchentlichen Therapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab. Zwei Patienten entwickelten eine akute Abstoßung unter der reduzierten IS, die erfolgreich mit Steroiden behandelt werden konnte. Die Behandlung war gut verträglich und führte in zwei Patienten zu einer kompletten und bei den anderen beiden zu einer partiellen Remission. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten (12–45) sind alle Patienten am Leben und haben eine gute Transplantatfunktion.



Intrahepatische PTLD-Manifestation vor und nach Reduktion der Immunsuppression und Gabe von vier Zyklen des CD20-Antikörpers Rituximab in der CT

Forschung – IPRL

Obwohl das erste Perfusionssystem der Rattenleber bereits vor über 100 Jahren von Claude Bernard beschrieben wurde (1), erscheint dieses Modell auch heute noch attraktiv, um bestimmte Fragestellungen der Leberphysiologie zu erforschen. Dies begründet sich auf der Tatsache, dass bei der isoliert perfundierten Leber Einflussfaktoren anderer Organsysteme wegfallen, im Gegensatz zu *in*

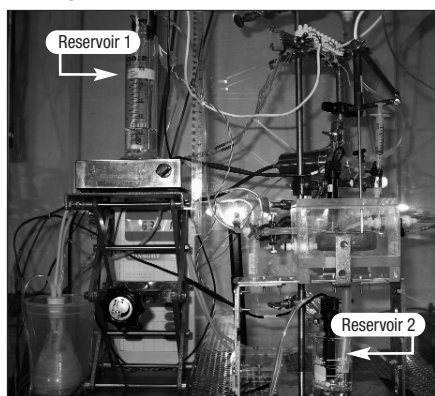
Isolated perfused rat liver (IPRL)

Philipp Dutkowski, Katarzyna Furrer

vivo Modellen. Ausserdem können unterschiedliche Konzentrationen von Testsubstanzen oder auch Temperaturgradienten im Perfusat untersucht werden, die *in vivo* nicht tolerabel wären. Andererseits bleibt trotzdem, im Unterschied zu anderen *in vitro* Modellen (isolierte Leberzellen, isolierte Organellen, Leber-«slice»-Studien), bei der isoliert perfundierten Leber die Zellarchitektur- und Polarität sowie die Zellfunktion komplett erhalten. Vor diesem Hintergrund erscheint die Etablierung eines IPRL-Systems in der Viszeral- und Transplantationschirurgie interessant in Bezug auf Grundlagenforschung zum Ischämie-Reperfusionsschaden.

brauch, Perfusionsdruck, Perfusionsflow, pH, Temperatur). Der Perfusionsflow ist variabel einstellbar von 1ml/min bis 35 ml/min bei konstantem rezirkulierendem Perfusionsvolumen. Eine eingebaute Klimaanlage ermöglicht Temperaturvariationen von 20–40°C oder auch eine Kühlung bis auf 5°C. Geplant ist der Einsatz dieses Systems für Untersuchungen des Ischämie-Reperfusionsschadens der Rattenleber sowie die zusätzliche Etablierung eines isoliert perfundierten Mäuselebermodells (IPML).

IPRL System



Voraussetzung hierfür ist jedoch ein standardisiertes oxygeniertes Perfusionssystem, das die *in vivo* Situation möglichst optimal simuliert (oxygenierte Reperfusion mit minimalem Zellschaden und guter Leberfunktion) (2, 3).

Das jetzt neu konstruierte System kann eine Rattenleber über mindestens 3h mit verdünntem oxygeniertem Blut perfundieren bei physiologischem Gallefluss sowie minimaler AST Freisetzung und histologisch intakter Leberzellstruktur. Physikalische Parameter werden kontinuierlich «on line» erfasst (Sauerstoffver-

Referenz:

1. Miller LL. History of isolated liver perfusion and some still unsolved problems. In: Bartosek I, Guaitani A, Miller LL eds. Isolated liver perfusion and its applications. New York: Raven Press, 1972: 1–9.
2. Gores GJ, Kost LJ, LaRusso NF. The isolated perfused rat liver: Conceptual and practical considerations. *Hepatology* 1986; 6: 511–517.
3. Clavien P-A, Sanabria JR, Upadhyaya A, Harvey PRC, Strasberg SM. Evidence of the existence of a soluble mediator of cold preservation injury. *Transplantation* 1993; 56: 44–53.

Aus unserer Klinik

Prof. N. Demartines wurde zum Ordinarius der Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Lausanne gewählt. Unsere Klinik dankt ihm für seine grosse Unterstützung in den vergangenen Jahren als Leitender Arzt und wünscht ihm und seinem Team in Lausanne viel Erfolg.

Bundesrätin Doris Leuthard an der «Christmas Lecture»

Pierre-Alain Clavien

Prof. P. Schneider wurde als neuer Leitender Mitarbeiter gewonnen (siehe Begleitschreiben) und **PD M. Schäfer** zum neuen Programmleiter gewählt. Es erhielten die *Venia legendi* **Dr. Y. Tian** und **Dr. H. Petrowsky**. Dazu gratuliert Ihnen die Klinik herzlich. Unsere Klinik zieht Ihre Mitarbeiter nach; so wurden **Dr. D.**

Dindo, Dr. M. Schiesser und **Dr. R. Vonlanthen** zu Oberärzten befördert. Wir machen Sie zuletzt auf unsere Christmas Lecture vom 19.12.2006 am USZ aufmerksam. Als Referentin konnten wir Frau Bundesrätin **Doris Leuthard** gewinnen. Sie sind zum Vortrag herzlich eingeladen – mehr Infos unter www.surg.ch.