

EXPERIMENTELLE LEBERTRANSPLANTATION

Experimental liver transplantation

von

E. HELL

Aus dem Ludwig Boltzmann-Institut für Experimentelle Chirurgie (Leiter: Univ.-Doz. Dr. O. Boeckl) und der I. Chirurgischen Abteilung der Landeskrankenanstalten Salzburg (Vorstand: Univ.-Prof. Dr. H. Steiner)

I. EINLEITUNG:

Die Erfolge klinischer Lebertransplantationen am Menschen sind das Produkt sorgfältiger und beharrlicher experimenteller Forschung innerhalb der letzten 15 Jahre.

Die Transplantation der Leber als isoliertes Organ an einem Hund wurde erstmals von WELCH (143) 1955 versucht. CANNON (23) wies 1956 ebenfalls auf die Möglichkeit des totalen Ersatzes einer Leber mittels Überpflanzung hin. Kontinuierliche und systematische experimentelle Versuche zur Lebertransplantation wurden 1959 von MOORE (100, 101) sowie STARZL et al. (122, 123) begonnen. Probleme der chirurgischen Methodik, der Organkonservierung, der Pathophysiologie und Immunologie der transplantierten Leber wurden untersucht. Die Resultate dieser frühen Experimente waren alles andere als ermutigend. Die erste klinische Lebertransplantation wurde 1963 von MOORE durchgeführt.

Es stehen heute 2 chirurgische Methoden der Lebertransplantation in Anwendung: einerseits die orthotope Transplantation, bei welcher das transplantierte Organ an die Stelle der exstirpierten eigenen Leber gelagert wird, andererseits die heterotope Transplantation, bei welcher das Spenderorgan in eine andere Lage implantiert wird, meist unter Belassung der Leber des Empfängers (auxiliäre Transplantation). Beide Techniken haben Vor- und Nachteile sowie gemeinsame Forderungen. Obwohl die

*) Anschrift des Verfassers:

Univ.-Doz. Dr. E. HELL, I. Chirurg. Abteilung, Landeskrankenanstalten
A-5020 Salzburg, Austria.

orthotope Transplantation technisch schwieriger ist, wurden bisher mit dieser Methodik bessere Resultate erzielt. In der Klinik findet fast ausschließlich die orthotope Transplantation Anwendung.

Unsere eigenen Erfahrungen stützen sich auf 33 orthotope bzw. 12 heterotope Lebertransplantationen am Hund, 57 orthotope Transplantationen am Schwein sowie 100 isolierte Leberperfusionen (Hund, Schwein, Kalb), 35 Konservierungsversuche und 12 Hepatektomien.

II. ORGANBESCHAFFUNG UND KONSERVIERUNG:

Eine der hauptsächlichen Voraussetzungen der erfolgreichen klinischen Lebertransplantation ist die ausreichende Konservierung des Spenderorgans, das in der Lage ist, seine Funktion unmittelbar nach Verpflanzung im Empfängerorganismus voll aufzunehmen. Die Konservierung des Organs muß mit der Vorbereitung des lebenden Organspenders beginnen; dies ist für den Erfolg der Transplantation wichtiger, als die Maßnahmen am Organ selbst. Grundlegend falsch ist etwa die Behandlung einer Hypotension des potentiellen Organspenders mit peripher wirksamen Kreislaufmitteln wegen ihres vaso-konstriktiven Effekts, der die ischämische Organschädigung durch die Reduzierung der Mikrozirkulation potenziert. Die Organbeschaffung muß derart erfolgen, daß das ischämische Intervall zwischen der Excision aus einem "lebenden" Spender und der Implantation in den Empfänger möglichst kurz ist.

Die besondere Empfindlichkeit der Leber gegenüber ischämischen Schädigungen ist bekannt. Schon die Studien von DRAPANAS (33), HINES (7), SELKURT (116) und DAKIN (29) zeigten, daß die funktionelle Integrität einer normothermen Leber ein anoxisches Intervall von über 40 Minuten nicht toleriert. Wir selbst haben im Rahmen von Konservierungsversuchen festgestellt, daß Schweinelebern, aus normothermen Spendern entnommen, nach Lagerung bei Raumtemperatur über 30 Minuten zum Teil irreversible Schädigungen zeigten.

Die Komplexität der zahlreichen metabolischen Leistungen der Leber und deren differenzierter Ausfall mit zunehmender Ischämiedauer macht eine simple Vitalitätstestung unmöglich, die Aufschluß über die Frage gibt, inwieweit das konservierte Organ das Leben eines Empfängers erhalten könnte. Das derzeit einzige zuverlässige Testsystem zur Erprobung einer Konservierungsmethode ist die Implantation der Spenderleber in ein anhepatisches Tier. Unter diesen Umständen ist das Überleben des Empfängers von der Vitalität des transplantierten Organs abhängig.

II. 1. Hypothermie

Die Hypothermie ist das Hauptfundament jeder Organkonservierung. Sie ist praktisch applikabel und bewirkt eine prompt eintretende drastische Stoffwechselerabsetzung. Der Sauerstoffverbrauch des Gewebes nimmt mit fallender Temperatur exponentiell ab (117). In eigenen Untersuchungen der hypotherm durchströmten Leber beträgt der Sauerstoff-

verbrauch bei +10°C weniger als 10 Prozent des Normalbedarfes (59). Metabolische Stoffwechselfunktionen nehmen linear mit fallender Temperatur ab. Bei +4°C werden 5 Prozent des Normalwertes beschrieben (45). Ganzkörperkühlung (58) und Oberflächenkühlung (27) wurden von STARZL (123) und MOORE (101) bei Präparation der Spenderleber angewandt, sind aber für voluminöse Organe wie die Leber nicht sehr effektiv und erzielen insbesondere keine rasche Abkühlung des Organkerns.

Wirksamer deswegen ist es, die Spenderleber knapp vor der Excision durch eine rasche intraportale Infusion mit eiskalter Elektrolytlösung zu kühlen. Man erreicht damit eine Abkühlung des in situ belassenen Organs auf 10–15°C in etwa 20 Minuten (62). So gekühlte Hunde- (7) und Schweinelebern (62) tolerieren eine Ischämie von 1–2 Stunden. SCHALM (113) und CALNE (21) berichten über erfolgreiche Konservierung von Lebern bis zu 4 Stunden durch bloße Immersion in auf +4°C gekühlter Pufferlösung nach initialer intraportaler hypothermer Perfusion. Schon 1961 berichtet SICULAR (122), daß Leberstücke vom Hund 30 Minuten nach dem Tod ihre Fähigkeit, Glucose zu oxydieren, verlieren, während unter hypothermen Bedingungen diese biochemische Aktivität für 3 bis 4 Stunden erhalten bleibt.

Organe erholen sich schnell nach Wiedererwärmung; dies ist ein weiterer wesentlicher Vorteil der Hypothermie. Schweinelebern, 24 Stunden bei +10°C perfundiert, zeigen 90 Minuten nach Wiedererwärmung annähernd normale Laktatclearance-Werte (54).

II. 2. Organbank

Die Organbank ist das bisher unerreichte Ziel jeder Langzeitkonservierung. Die fast völlige Einstellung der Stoffwechselfunktion durch Gefrieren wäre eine der Möglichkeiten zur Lösung dieses Problems. Bei Erreichung des Gefrierpunktes kommt es zur Auskristallisation von Wasser aus der Geweblösung und damit zur Gewebshypertonizität, die letzten Endes den Zelltod herbeiführt. Kälteschutzmittel haben die Aufgabe, durch Wasserbindung die Eiskristallbildung zu vermindern. Glycerol, Dimethylsulfoxyd, Polyvinylpyrrolidin und Polyäthylenoxyd sind Substanzen mit kryophylaktischen Eigenschaften. BROWN et al. (18) haben mit Lebern mittels Unterdruck um 15 Prozent dehydriert; die dann durch Immersion in Dimethylsulfoxyd oder Glycerol bei –6°C für bis zu 5 Tagen konservierten Organe zeigten nach heterotoper Transplantation eine gewisse Funktion bis zu 4 Tagen. ZIMMERMANN et al. (148, 149) von unserer Arbeitsgruppe beschrieben Versuche zur Langzeitkonservierung der Leber durch Tiefgefrierung. Unter der Verwendung von Glycerol und Dimethylsulfoxyd als Kryophylaktika wurden Kaninchenlebern bis zu 210 Tage bei –60°C gelagert. Nach Auftauung erfolgte eine 3-stündige extrakorporale normotherme Perfusion zur Feststellung der Gefrier-Tauschädigung bzw. der verbliebenen Organfunktion. Wenn auch die Organintegrität beträchtlich geschädigt war, so ließ sich doch eine bis zu einem gewissen Grad erhaltene metabolische Aktivität der Lebern nachweisen. Offenbar stellen weniger die Dauer der Tiefgefrierung, sondern vielmehr der Gefrier- bzw. Tauprozess selbst die hauptsächlich schädigenden Faktoren dar.

Bei größeren Organen hat die Gefrierkonservierung bisher kein befriedigendes Resultat gezeitigt, wenn man von einzelnen Erfolgen bei Ureter, Dünndarm und Milz absieht.

Metabolische Inhibitoren bewirken eine Verlangsamung des Stoffwechselgeschehens durch reversible Hemmung von Zellfermenten bzw. Stabilisierung von zellulären und intrazellulären Membranpotentialen. GRANA et al. (50) führten Enzymstudien an ischämischen Lebern durch und stellten fest, daß die Enzym Spiegel im Perfusat der isoliert durchströmten Organe bis zu fünfzehnmal höher waren, wenn die Organe nicht mit Steroiden vorbehandelt waren.

FONKALSrud et al. (44) hepatektomierten mit Chlorpromazin und Phenoxybenzamin vorbehandelte Hunde und transplantierten die Lebern nach zweistündiger warmer Ischämiezeit mit Erfolg, was sie der speziell lysosomal membranpotentialstabilisierenden Wirkung der zwei genannten Pharmaka zuschrieben.

Die vollständig reversible Stoffwechselhemmung mittels Drogen wäre eine ideale Lösung des Organkonservierungs- bzw. des Organbankproblems. Derzeit stehen jedoch nur stoffwechseldepressorische Pharmaka zur Verfügung.

II. 3. Isolierte Organperfusion:

Die Probleme der isolierten Organperfusion wurden von O'DONNELL (105), EISEMAN (37, 38), BOECKL (8, 9, 10), HELL (60), ZIMMERMANN (147) und deren Mitarbeiter ausführlich studiert. MIKAELOFF et al. (95) perfundierten isolierte Hundelebern in situ mit verdünntem oxygeniertem hypothermem Blut. Neun von zwölf Tieren, die orthotope Lebertransplantate nach 1 bis 6-stündiger Konservierung dieser Art erhielten, überlebten 5 Tage und vier mehr als 1 Monat.

SLAPAK et al. (121) konnten 1967 erstmals unter Verwendung von hyperbaren Kammern und hypothermer Perfusion mit azellulären Perfusaten über Konservierungszeiten bis 24 Stunden berichten. 8 von 19 heterotop auxiliär transplantierten Hundelebern zeigten eine Galleproduktion bis zu 24 Stunden.

Bessere Erfolge erzielten BRETTSCHEIDER und STARZL (13, 14, 15) et al. bei Verwendung von hyperbarem Sauerstoff und kontinuierlicher hypothermer Perfusion mit verdünntem Blut. Bei einer Temperatur von + 4°C, 4 ata Überdruck und Perfusion über Vena portae und Arteria hepatica im Verhältnis 4:1 mit einem Gesamtflow von 6 ml/Gramm Lebergewebe/Stunde wurden Hundelebern 25 Stunden konserviert. Drei Tiere überlebten unter Immunsuppression 8, 46 und 128 Tage. In weiteren Versuchen mit Konservierungszeiten zwischen 8 und 9 1/2 Stunden überlebten die Tiere 9 – 97 Tage und zeigten damit keinen Unterschied zu einer Kontrollgruppe, in welcher die Transplantation ohne Konservierung durchgeführt wurde. Diese Konservierungstechnik wurde schließlich am Menschen angewandt (15): Das Organ zeigte nach Transplantation und 7 1/2-stündiger Konservierung eine zufriedenstellende Funktion.

Trotzdem bleibt der Wert und der Wirkungsmechanismus von hyperbarem Sauerstoff bei der Organkonservierung fraglich. Überdruck erhöht die Diffusionsvorgänge. Die gewebskonservierende Wirkung hyperbarischen Sauerstoffs könnte unter Umständen dadurch zustandekommen, daß die Zelle besser mit dem erforderlichen Sauerstoff

versorgt wird. Oder es werden aufgrund des toxischen Effektes oxydative Stoffwechselforgänge gehemmt. Obgleich die Sauerstoffkonsumation des Gewebes vermindert wird und gewisse Enzyme, die Sulfhydryl-Gruppen oder Pyruvat-Oxydase enthalten, unter hohem Druck inaktiviert werden, scheint die inhibitorische Wirkung auf den Zellstoffwechsel nicht im Vordergrund zu stehen (85). Sauerstoff ist offensichtlich nicht unbedingt notwendig für die Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit in vitro. In Anwesenheit von hyperbarem Helium oder Stickstoff und Hypothermie konnten andere Organe 24 Stunden konserviert werden. Sie behielten ihre Funktionsfähigkeit nach Transplantation (85). Es ist also wahrscheinlich, daß nicht das Gas als solches, sondern der Gasdruck die Verlängerung der Lebensfähigkeit konservierter Organe bewirkt, vielleicht lediglich durch die strukturerhaltende Wirkung seiner mechanischen Komponente.

MIENY und EISEMAN (93) perfundierten Schweinelebern für 24 Stunden mit verdünntem, gekühltem, oxygeniertem Blut und stellten ohne Verwendung von Sauerstoffüberdruck eine ausreichende Funktion der so konservierten Lebern in vitro als auch nach Homotransplantation fest. In eigenen Versuchen (59) durchströmten wir Schweinelebern hypotherm mit verdünntem homologem Blut und beobachteten nach 24 Stunden in vitro schlechtere Resultate als in einer Vergleichsgruppe mit Serum als Perfusat.

Das Problem der Perfusion liegt in der Vermeidung von Kapillarembolien und Gewebsödem. Die Verwendung azellulärer Perfusate brachte diesbezüglich einen Fortschritt in der Organkonservierung (59, 72). BELZER et al. (5) eliminierten thermolabile Lipoproteine aus dem Plasma durch Kältepräzipitation und Mikrofiltration und verhinderten damit die Kapillarembolie dieser kälteleiblen Fette während hypothermer Perfusionen. Mit einem derartig vorbereiteten Plasma wurden Nieren bis 72 Stunden und Lebern bis 24 Stunden erfolgreich konserviert. Der Nachteil dieser Präparation von kryopräzipitiertem Plasma mag darin bestehen, daß gewisse Fettsäuren damit zum Teil eliminiert werden, die für die oxydative Glycolyse speziell bei niedrigen Temperaturen, bei welchen Insulin weniger aktiv ist, von Bedeutung sind (114). Der Zusatz von Nährstoffen zu Perfusaten, wie Glucose und Aminosäuren scheint, von ungesättigten Fettsäuren abgesehen, für die Vitalitätserhaltung der Leber keine Bedeutung zu haben, da diese unter hypothermen Bedingungen nicht utillisiert werden (6).

CALNE (22), MIENY (94), LIE et al. (83) berichten in letzter Zeit über die Konservierung von Schweine- und Schimpansenlebern mittels initialer Kältespülung intermittierender Schwerkraftperfusion, wobei die in situ gekühlten Organe excidiert, sodann bei 4 – 10°C gelagert und jeweils nach 30 – 60 Minuten mittels einer hypothermen, 5 %-igen niedermolekulären Dextranlösung mit einem Elektrolytgehalt vom intrazellulären Typ (hoher Kaliumgehalt) gespült werden. MIENY (94) verwendet zusätzlich β -Rezeptorenblocker zur intra- und extrazellulären Membranstabilisierung und Trasyllol sowie Epsilonaminocaprönsäure zum Schutz intrahepatischer Gerinnungsmechanismen. Die Resultate nach Transplantation solcher bis zu 24 Stunden konservierter Organe sind besser als die bisher berichteten. Die intermittierende Schwerkraftperfusion scheint der kontinuierlichen Durchströmung überlegen zu sein, vielleicht durch die geringere mechanische Traumatisierung.

II. 4. Hypotherme Cadaver - Perfusion :

Die hypotherme Cadaver-Perfusion, mit der eine In situ-Konservierung eines oder mehrerer Organe möglich ist, soll unmittelbar nach Eintritt des Todes begonnen werden, um eine rasch einsetzende Hypothermie und eine mechanisch zirkulierte Assistenz bis zur Excision des Spenderorgans zu gewährleisten und Zeit für die spätere intermittierende Konservierung oder die Empfängeroperation bzw. die damit verbundenen Maßnahmen zu gewinnen. MARCHIORO et al. (87) verwendeten eine extrakorporale Zirkulation mit Hypothermie und Oxygenierung, die innerhalb 22 Minuten installiert war und für 2 – 8 Stunden Hundelebern in situ konservierte. Von 10 danach erfolgten Lebertransplantationen überlebten nur zwei Empfänger 5 Tage, acht starben innerhalb der ersten 3 Tage an Blutungen infolge schwerer Gerinnungsstörungen und Zeichen der Leberinsuffizienz. BRETTSCHEIDER und STARZL (15) berichteten über erfolgreiche Anwendung derselben Technik am Menschen zur raschen Leberkühlung bei Spendern mit fehlender oder insuffizienter Perfusion.

Andere extrakorporale Bypassmethoden von FONKALSRUD (43) und McKNEALLY et al. (92) zur Organkonservierung brachten noch entmutigendere Resultate. Autoperfundierte Herzlungenleberpräparate mit direkter assistierter mechanischer ventrikulärer Assistenz (141) scheinen noch am ehesten der Lösung dieses Problems nahe zu kommen, auch wenn die Ergebnisse dieser Versuche noch bescheiden sind und die der extrakorporalen Perfusion noch nicht wesentlich übertreffen.

Die Methode der Cadaver-Perfusion bedarf noch weiterer Verfeinerungen, sie konnte bisher keine adäquate Organkonservierung, auch nicht für kurze Zeit, garantieren.

III. ORTHOTOPE TRANSPLANTATION:

III. 1. Narkose :

Während der anhepatischen Phase der Operation und unmittelbar nach Transplantation des geschädigten Organs wird die Tiefe der Narkose ebenso wie die Aufwachperiode stark durch die Wahl und das Management der Narkose beeinflusst. Intravenöse Barbiturate und depolarisierende Muskelrelaxantien (41) werden im allgemeinen großteils durch die Leber entgiftet. Zusätzlich verwendete Inhalationsnarkotika, wie Äther, Cyclopropane oder halogenisierte Kohlenwasserstoffe werden ebenfalls teilweise in der Leber abgebaut (25). Obwohl die angeführten Drogen in der experimentellen Lebertransplantation Verwendung fanden, können sie nicht mehr empfohlen werden, denn es ist erwiesen, daß sie eine weitere erhebliche Noxe für die ischämische Leber darstellen. Wir haben in 20 Versuchen mit dem intravenösen Narkotikum Ketalar^R keine Prolongation des Narkoseeffektes am Empfänger beobachtet. Als zusätzlich verwendetes Inhalationsnarkotikum bewährt sich Stichoxydul gut, es erschwert sicher nicht die Aufwachphase. Dieses wie auch die nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien Tubocurarin und Gallamin werden fast zur Gänze auf extrahepatischem Weg entgiftet (26, 99). Durch diese Maßnahmen beugt man der

Verlängerung des anästhetischen Effektes vor. Somit gelingt es besser, die der Leberimplantation folgende metabolische Stoffwechselstörung in Schranken zu halten.

III. 2. Stoffwechselstörungen:

Die Beeinträchtigung der Leberfunktion oder der gänzliche Funktionsausfall, am besten demonstriert durch totale Hepatektomie im Tierexperiment, geht einher mit einer Stoffwechselstörung, die sich charakteristischerweise in einer Hypoglykämie und Acidose manifestiert. Glucoseinfusionen prolongieren nicht nur das Leben eines anhepatischen Hundes, sondern reduzieren auch bis zu einem gewissen Grad die Anhäufung saurer Metaboliten (34, 91). Die kontinuierliche Administration einer 4 %-igen Glucoselösung genügt, um beiden angeführten Alterationen während der anhepatischen Phase und nach Revaskularisation zu begegnen. Wenn ein optimal konserviertes Transplantat vorliegt, das rasch seine volle Funktion aufnimmt, bleibt die metabolische Veränderung in einem durchaus beherrschbaren Rahmen. Persistierende Hypoglykämie als Ausdruck einer ischämischen Transplantatschädigung können durch Weiterverabfolgung von Glucoseinfusionen ausgeglichen werden. Damit ist jedoch der Glucosebedarf der Gehirnzellen nicht sichergestellt, wie VANG et al. (140) zeigen konnten und es kommt am hepatektomierten Hund aufgrund der Unfähigkeit des Gehirns, Glucose zu metabolisieren, bereits nach 12 – 15 Stunden zum Auftreten eines hepatischen Comas.

Im Rahmen von 42 allogenen orthotopen Lebertransplantationen am Hausschwein fanden sich mit genauerer Untersuchung der Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt in 35 Fällen Acidosen unterschiedlichen Ausmaßes und unterschiedlicher Genese (11). Die kalte Ischämiezeit betrug durchschnittlich 40 Minuten. Zwischen dem Grad der Acidose und den Überlebenschancen der Versuchstiere bestand eine signifikante Beziehung. Tiere, die mindestens 48 Stunden nach Versuchsende überlebten, zeigten eine weitaus weniger ausgeprägte Acidose am Versuchsende, als solche, die innerhalb der ersten 12 Stunden postoperativ verstarben (11). In der Initialphase der Operation nach Narkoseeinleitung traten vorwiegend respiratorische und in der anhepatischen und Revaskularisationsphase hauptsächlich metabolische Acidosen auf. Die metabolische Acidose reflektiert die Milchsäureproduktion aus dem anaeroben Stoffwechsel während der anhepatischen Phase bzw. Lactatfreisetzung aus der ischämischen Leber nach Revaskularisation. Die im venösen Blut festgestellten Milchsäurewerte ergaben einen signifikanten Anstieg gegen Versuchsende und außerdem eine direkte Beziehung zu den pH-Werten bei gleichbleibenden pCO₂-Werten. Eine signifikante Korrelation zwischen pH-Werten und Dauer der hepatischen Ischämie konnte nicht festgestellt werden. Die Acidosebehandlung mit Natriumbicarbonat ist nur beschränkt wirksam.

Bei persistierenden Acidosen ist das revaskularisierte Transplantat einem zusätzlichen Insult ausgesetzt. EISEMAN et al. (35) konnten eine Zunahme des Widerstandes im vaskulären System der Leber mit fallendem pH feststellen. Die abnehmende Leberperfusion führt zu einer weiteren Schädigung des transplantierten Organs und dadurch zu einer Erhöhung der sauren Metaboliten im venösen Effluat des Transplantates.

Die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Blutzirkulation und eines effektiven Blutdruckes während der Operation ist nicht immer ganz leicht und nicht nur eine Frage des Flüssigkeitersatzes, sondern hängt von mehreren Faktoren ab. Das nicht einwandfreie Funktionieren der portalen Dekompression während der anhepatischen Phase kann zu einer unterschiedlich ausgeprägten Hypotonie führen. Die resultierende portale Hypertension ist die Folge eines relativen Blut- bzw. Flüssigkeitsverlustes in das Splanchnicusgebiet und eines weiteren Flüssigkeitsverlustes durch das Auftreten eines interstitiellen Stauungsödems.

Es sollten also sowohl der tatsächlich gemessene, als auch der geschätzte Blutverlust ersetzt werden, der durch die Excision der Leber am Empfänger auftritt, und überdies dem zusätzlichen Blutverlust infolge von Gerinnungsdefekten nach Revaskularisation des Spenderorgans Rechnung getragen werden. Wir finden im allgemeinen bei etwa 20 kg schweren Tieren das Auslangen mit 600 – 800 ml glucosehaltigen Elektrolytlösungen bzw. Plasmaexpandern (davon sind 250 ml 4 %-ige Natriumbicarbonatlösung) und 600 – 800 ml Blut, wobei etwa 400 ml überfundiert sind (62).

Zu einem durch die genannten Umstände nicht zu erklärenden Blutdruckabfall kommt es bei Hund und Schwein in einem Teil der Fälle unmittelbar nach Revaskularisation des Transplantates (76, 84): JOSEPH et al. (76) konnten dieses Phänomen zum Teil durch Auswaschen vermuteter vasodepressorischer Substanzen aus dem Gefäßbett der Leber, unmittelbar vor Wiederherstellung des venösen Ausflusses vermeiden.

Wir konnten am Schwein zeigen, daß die nach Revaskularisation eines allogenen Lebertransplantates auftretenden Hypotensionen die Folge von Histaminfreisetzung aus Leber und Dünndarm bei fehlender Abbaufähigkeit in dem acidotischen Milieu der ischämisch geschädigten Leber sind (64). Die präventive Antihistaminikabehandlung kann das Auftreten dieser Hypotension teilweise verhindern.

Während verschiedene einzelne Maßnahmen dazu beitragen können, hypotensive Episoden zu kontrollieren, besteht die primäre Behandlung in einem adäquaten Flüssigkeitersatz, in einer Vermeidung einer portalen Hypertension und der Implantation einer optimal konservierten Leber.

Infolge von Zellmembranpotentialstörungen während der Ischämie kann es zu massiven Kaliumaustritten aus der Leberzelle kommen, die unmittelbar nach Revaskularisation zu einem Kaliumflush in den Körperkreislauf führen und Kammerflimmern mit folgendem Herzstillstand bewirken. Wir haben in einem Fall in der Vena cava inferior unmittelbar nach Revaskularisation 7,6 mval/Liter Kalium gemessen, ABOUNA (1) bis zu 20 mval/Liter. In den ersten postoperativen Tagen zeigen sich verschieden stark ausgeprägte Hypokaliämien, die durch die Verabreichung von Kalium ausgeglichen werden können (62).

Während für die Dauer der Unterbrechung der Blutstrombahn in der unteren Hohlvene und dem Pfortadergebiet zum Zwecke der orthotopen Lebertransplantation beim Menschen eine venöse Dekompression nicht notwendig ist, beobachtet man bei Hund und Schwein, die diesem Insult ausgesetzt sind, ohne adäquater Möglichkeit des Blutrückflusses aus dem Intestinum und der unteren Hohlvene oft irreversible Schockzustände mit letalem Ausgang. Das terminale Schockstadium ist verbunden mit einer intestinalen venösen Hypertension, einer verminderten Herzauswurfleistung und schweren Acidosen.

Im allgemeinen werden zwei dekomprimierende externe Shunts, einer von der unteren Hohlvene und der andere von der Vena portae jeweils in eine Jugularvene, verwendet. Es besteht keine Notwendigkeit einer Heparinisierung, da zumindest eine passagere Gerinnungsstörung mit Beginn der anhepatischen Phase in jedem Fall vorliegt. Verschiedene andere Bypassmethoden wurden versucht, unter anderen der einfache externe venöse Shunt von der unteren Hohlvene zur externen Jugularvene nach vorangegangenem passageren inneren portocavalen Shunt (131), auch Techniken der totalen Hepatektomie ohne cavaler Unterbrechung wurden versucht (42); diese Methoden sind aber aufwendiger und die resultierenden Überlebensraten konnten, verglichen mit den Standarddekompressionsmethoden nicht verbessert werden.

Die Verwendung von Bypasssystemen ist notwendig durch das Fehlen eines entsprechend ausgebildeten venösen kollateralen Netzwerks beim gesunden Tier. Es ist jedoch interessant, daß Schweine mit einem einfachen portojugularen externen Bypass überleben und die beim Hund letale Cavaklemmung tolerieren, vielleicht deshalb, weil beim Schwein das angebotene venöse Blutvolumen stark zugunsten der Vena portae verschoben ist.

Beim Menschen ist die Entwicklung kollateraler venöser Netzwerke als Folge bestehender Lebererkrankungen, wie etwa die Cirrhose, bekannt, wodurch sich die Notwendigkeit einer externen venösen Dekompression im Falle einer Lebertransplantation erübrigt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von PICACHE (110) an Hunden mit experimentell erzeugter Lebercirrhose gemacht.

III. 5. Out-flow-Block-Syndrom

Die ischämische und traumatische Schädigung der Spenderleber am Hund kann die Entwicklung eines Out-flow-Block-Syndroms hervorrufen. Das transplantierte Organ schwillt kurz nach seiner Revaskularisation an und wird zyanotisch. Die Ursache dieses am Hund relativ häufig auftretenden Ereignisses liegt in einem Spasmus postsinusoidaler Venen, die einen speziell ausgebildeten Muskelmantel besitzen. Die Folge ist eine zunehmende Blutüberfüllung der Leber, eine Abnahme des portalen Flows, eine venöse Splanchnicushypertonie, Haemorrhagien im Bereich des Gastrointestinaltraktes und letztlich ein letaler Schock. Mikroskopisch findet sich eine sinusoidale Blutstauung und eine Dissoziation centrilobulärer Leberzellbalken.

Dieser venöse Out-flow-Block wurde am Hund als Folge unspezifischer Leberoxen beobachtet, wie z.B. bei anaphylaktischem, septischem und haemorrhagischem Schock

(35, 55, 90, 144), Hypoxien und isolierten Leberperfusionen. DIONIGI und ALEXANDER (31) konnten den Out-flow-Block während Lebertransplantationen am Hund durch hohe Antihistaminikagaben in das intraportale kühlende Perfusat fast völlig unterbinden. Sie sind deshalb der Ansicht, daß die Histaminfreisetzung direkt mit der Entwicklung dieses Syndroms zusammenhängt. Wir selbst (17) sind der Ansicht, daß alle angeführten unspezifischen Noxen zu einer Histaminfreisetzung und diese wiederum zu Schockbildern führen können, vornehmlich jedoch dann, wenn gleichzeitig eine Acidose vorliegt. Histamin wird sofort durch die ebenfalls in der Leber (63) vorkommende Histamin-Methyltransferase inaktiviert. Die optimale Aktivität dieses Enzyms liegt in einem sehr schmalen pH Bereich um 7,4 und daraus erklärt sich eine Histaminkumulation bei Acidosen. Die Acidosebekämpfung ist daher wirksamer in Bekämpfung des Out-flow-Blocks als die Antihistaminikatherapie.

Der Out-flow-Block als intrahepatische Abflußstörung ist bei der orthotopen Lebertransplantation am Schwein infolge Fehlens der Muskelmäntel postsinusoidaler Venen kaum zu beobachten und wenn, so wird er mit einer extrahepatischen mechanisch bedingten Abflußbehinderung an der oberen Vena cava-Anastomose verwechselt, die ähnliche Symptome macht (61).

III. 6. Anatomische Rekonstruktion

Die gekühlte Spenderleber wird in orthotoper Position im Empfänger plziert. Alle venösen Anastomosen werden termino-terminal angelegt, die obere Vena cava-Anastomose zuerst (62). Der suprahepatische Vena cava-Stumpf am Spenderorgan sollte möglichst kurz gehalten werden, um ein Knicken der Anastomose zu vermeiden, das häufig Ursache einer venösen Abflußbehinderung ist. Der Hinterwandnaht an der suprahepatischen Cava-Anastomose, die vom Lumen her durchgeführt wird, ist größte Aufmerksamkeit zu schenken, sie ist technisch durch den Zugang schwierig und zusätzliche Umstechungen im Falle von Blutungen können an dieser Stelle nicht mehr durchgeführt werden. Nach Beendigung aller venösen Anastomosen werden die Gefäßstümpfe der Arteria hepatica communis angeschrägt und ebenfalls End zu End anastomosiert. Die arterielle Anastomosierung zwischen Aorta vom Spender und Empfänger in Form eines Carrelpatch erweist sich vorteilhaft bei extrem kleinen Gefäßkalibern, ist jedoch mehr thrombosegefährdet und zeitaufwendiger. Die Anastomosierung zwischen Arteria coeliaca des Transplantats und der rechten Nierenarterie bietet keine echten Vorteile. Die Gallendrainage wurde in den ersten 10 Jahren der experimentellen Lebertransplantation fast ausschließlich als Cholecystoenterostomie nach Ligatur des Ductus choledochus durchgeführt. Diese Technik war mit dem Problem der ascendierenden Cholangitis und des Anastomosenleaks belastet. Wir bevorzugen die direkte End zu End Anastomosierung des Ductus choledochus und haben damit bessere Erfahrungen gemacht als mit der Cholecystojejunostomie (61).

Bei 33 Lebertransplantationen am Hund sahen wir in 7 Fällen Anastomosenleaks an der Cholecystojejunostomie durch Nekrose der schlecht ernährten Gallenblasenwand, die zu galligen Peritonitiden führten. Die Ursache dieser Nekrosen lag fast immer in einer

Thrombosierung der kleinkalibrigen Arteria cystica. In 11 Fällen fanden wir eine ascendierende Cholangitis verschiedener Schweregrade mit Leberabszedierung. In 57 Lebertransplantationen am Hausschwein versuchten wir, die natürlichen Gallenabflußverhältnisse durch Choledochocholedochostomie zu rekonstruieren. Bei Erhaltung der physiologischen Durchblutung durch Vermeidung jeglicher Denudierung der Choledochusstümpfe von Spender und Empfänger beobachteten wir keine Anastomosenleaks. Durch Thrombosen in Ästen und Arteria cystica sahen wir am Schwein zweimal Nekrosen im Bereiche der Gallenblasenwand; wir sind daher dazu übergegangen, an der Spenderleber vor Implantation eine Cholecystektomie durchzuführen.

III. 7. Autotransplantation:

Sie ist technisch schwieriger als die Allotransplantation, da eine entsprechende Präparation langer Gefäßstümpfe am Spender und Empfänger nicht möglich ist. BRETTSCHEIDER et al. (16) haben eine Technik der simulierten In situ-Autotransplantation mit Erhaltung der Gefäßkontinuität der Leber beschrieben und eine verringerte Operationsmortalität beobachtet. Dieses experimentelle Modell erlaubt das Studium aller jener Parameter, die bei der Allotransplantation von immunologischen Phänomenen überlagert sein könnten.

IV. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN:

Ursache postoperativer Komplikationen sind hepatische Schädigungen als Ausdruck des ischämischen Insultes. Bei optimaler Transplantatkonservierung mit kalter Ischämiezeit von weniger als einer Stunde und zu vernachlässigendem Intervall zwischen Spendertod und Organkühlung (= warme Ischämie) ist die Leberfunktion nach Revaskularisation ausreichend, um das Tier prompt aus der Narkose erwachen zu lassen. Die intraoperative Blutungsdiathese ist gering, es besteht keine Acidose. Die Tiere erholen sich rasch und nehmen am 1. postoperativen Tag orale Nahrung zu sich.

Empfänger mit schwer geschädigten Lebern zeigen nach Revaskularisation ein schockähnliches Bild mit schwerer Hypotension, Acidose, Out-flow-Block-Syndrom, Hypoglykämie und kommen intraoperativ oder wenige Stunden danach ad exitum.

Tiere mit einem mäßig geschädigten Transplantat zeigen Gerinnungsdefekte (109) und verschieden ausgeprägte Störungen der Proteinsynthese; sie starben meist nach wenigen Tagen.

IV. 1. Blutungsdiathese

Das Problem der Blutung während und nach orthotoper Lebertransplantation ist komplex und oft nicht kontrollierbar (12, 53).

KAULLA (77) hat als einer der ersten auf die fibrinolytische Aktivität nach totaler Hepatektomie hingewiesen und diese auch nach Lebertransplantationen beobachtet, ebenso wie später PECHET (109) et al. Thrombocytopenien und Verlängerung der Euglobulin-Lysezzeit wurden nach orthotopen Lebertransplantationen (12, 73, 77, 109) wiederholt beschrieben und können Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie sein, wie dies schon KAULLA (77) vermutete. Während die Fibrinolyse unmittelbar nach Revaskularisation zu beobachten ist, tritt eine Veränderung der Gerinnungsfaktoren, die durch die Leber selbst synthetisiert werden, erst nach etwa 4 Stunden auf. Die Depression der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, IX und X und des antihäemophilen Faktors (VIII) wurde von HUTCHISON (73), PECHET (109), BÖHMIG und Mitarbeiter (12) beobachtet. Der Mangel dieser Faktoren restituiert sich viel langsamer als die Fibrinolyse. Wir konnten zeigen, daß das Überleben des Transplantates aufgrund des Grades der Depression dieser Faktoren vorausgesagt werden kann (66). STREMPLE et al. (131) wiesen die Freisetzung endogenen Heparins aus Lebertransplantaten nach und wiesen damit auf die Komplexität der Blutungsdiathese hin. Die Verwendung von Epsilonamino-capronsäure, Protaminsulfat und Heparin hat sich bisher als nicht sehr effektiv erwiesen, wenn man von den Berichten BRETTSCHEIDERS (14) und MIENYS (94) absieht. Die nicht streng gezielte Verwendung setzt vermutlich weitere Defekte im Gerinnungsmechanismus und verschlechtert damit nur den Zustand. Nichts überbietet die Fähigkeit eines gut konservierten Transplantates eine hämorrhagische Diathese rasch unter Kontrolle zu bringen.

IV. 2. Veränderungen im Eiweißstoffwechsel:

Ebenso wie bei den Gerinnungsdefekten, die einer Transplantation folgen, wird eine signifikante Beeinträchtigung der Proteinsynthese nur dann festgestellt, wenn die Spenderleber einem größeren Insult ausgesetzt war. Wir konnten in eigenen In vitro-Versuchen an der mit allogenen und xenogenem Blut perfundierten Leber zeigen (65, 82), daß diese imstande ist, Eiweiß zu produzieren und sich sowohl die Gesamtproteine als auch die einzelnen Fraktionen im Perfusat in annähernd normalen Grenzen bewegen. KASHIWAGI et al. (78) und MOORE (101) haben dieselben Ergebnisse nach orthotopen Transplantationen an Mensch und Tier erhoben, wenn das Organ entsprechend konserviert war. Wurden schlecht konservierte Organe transplantiert (14), so entwickelten sich verschieden ausgeprägte Hypoproteinämien, die mit dem Grad der Schädigung bzw. der Überlebenszeit des Empfängers korrelieren. Tiere, die mehrere Tage überlebten, zeigten eine Normalisierung der Proteinsynthese. Liegt ein ausgeprägter ischämischer Insult des Transplantates vor und wird dieser von einer beginnenden Abstoßung überlagert, so kommt es zu keiner Normalisierung der Plasmaproteine. Die Empfänger sterben nach Entwicklung von Ascites und Hypoproteinämien, oft vergesellschaftet mit Infektionen und gastrointestinalen Blutungen.

KASHIWAGI et al. (78) konnten an Hand von immunoelektrophoretischen Untersuchungen bei Hypoproteinämien den Verlust verschiedener Serumproteinkomponenten feststellen, im speziellen die der alpha-2 Globuline.

Die Infektion ist unabhängig von immunologischen Phänomenen oder Immunosuppressiva-Effekten, eine häufige Komplikation nach Lebertransplantationen (2, 62, 126). STUART et al. (132) berichteten über septische Komplikationen in nahezu 50 % ihrer langzeitüberlebenden Hunde. Die Anwesenheit von natürlich vorkommenden Bakterien in der Leber (145), gekoppelt mit einer hepatozellulären Nekrose als eine Konsequenz von Ischämie und Abstoßung, ist oft Ausgangspunkt einer schweren Sepsis nach der Transplantation.

BRETTSCHEIDER et al. (16) und McSWEEN (86) führten eine Serie von Versuchen zur Klärung der ätiologischen Faktoren der Transplantationssepsis an Hund und Schwein durch. Die Resultate waren in beiden Tierspezies prinzipiell gleich. Nach einer Scheinoperation war immer eine postoperative Bakteriämie nachweisbar und die Kultivierung von Bakterien aus Leber und Portalvene leichter möglich. Durch einen zusätzlichen ischämischen Insult im Rahmen einer simulierten Autotransplantation kam es regelmäßig zu Leberinfekten mit Bakterien gastrointestinalen Ursprungs. Diese Infektion war dann verstärkt, wenn anstelle der normalen biliären Drainage eine Cholecystoduodenostomie angelegt war, wie wir auch in eigenen Versuchen sehen konnten (61). Bei Allotransplantationen vermindern zusätzlich die immunologischen Phänomene die Resistenz der Leber gegen Infektionen. Mit Beginn der Abstoßung entwickeln sich die Zeichen einer schweren Sepsis. In nicht-immunsuppressiv behandelten Tieren kam es rasch zum Exitus. Autoptisch fand sich eine gramnegative Sepsis. Die Immunsuppression allein beeinflusste dieses Geschehen nicht, wohl aber die Kombination mit Antibiotica. Die Überlebenszeiten so behandelter Tiere waren signifikant länger verglichen mit einer nur immunsuppressiv behandelten Vergleichsgruppe.

Die spezielle Prädilektion von Leberallotransplantaten gegenüber Infektionen ist durch die Schädigung der Funktion des reticuloendothelialen Systems gegeben (47). Bakterien können in die Leber über die Portalvene oder direkt durch den rekonstruierten biliären Trakt eindringen. Die bakteriologischen Befunde wurden durch korrelierende histologische Untersuchungen von Lebergeweben nach Autopsien bestätigt (86). Ist ein Infektionsherd in der Leber etabliert, so ist die Streuung auf dem Blutweg eine fast sichere Konsequenz (24, 89).

IV. 4. Gastrointestinale Ulceration:

Eine häufig beobachtete Komplikation nach Lebertransplantation sowohl am Hund (101, 124, 133) als auch am Schwein (20, 30, 46, 136) ist die gastrointestinale Ulceration, gelegentlich einhergehend mit fatalen Blutungen. Ulcerationen werden ebenso häufig bei Autotransplantationen gesehen (30). Obwohl oft mit Abstoßungsreaktionen einhergehend, sind sie doch eher Ausdruck einer hepatischen Insuffizienz unspezifischer Genese. DENT (30) konnte eine Parallelität zwischen dem Auftreten von gastrointestinalen Ulcerationen und Cholostasen feststellen, gleichgültig ob diese durch eine biliäre Obstruktion oder Abstoßung verursacht war. Magenulcera werden jedoch auch als

potentielle Ursache von Nierenversagen nach renalen Allotransplantationen am Schwein beschrieben (49). STUART et al. (132) berichteten in einer Serie von 52 orthotopen allogenen Lebertransplantationen am Hund über obere gastrointestinale Ulcerationen in 30 % der Fälle. Von sechs Hunden, die länger als 50 Tage überlebten, zeigten alle zum Zeitpunkt des Todes eine Abstoßungsreaktion und ein Ulcus am Magen oder Duodenum. Fünf Tiere davon verstarben an einer massiven Blutung. Die Vermeidung dieser Komplikation war durch eine 70 %-ige Gastrektomie möglich, nicht aber durch eine Vagotomie und Pyloroplastik. Im Gegensatz dazu berichteten CALNE et al. (20), mit Vagotomie und Pyloroplastik gastrointestinale Ulcerationen am Schwein vermeiden zu können. Wir haben in 57 eigenen Versuchen am Schwein in vier der fünfzehn länger überlebenden Tiere autoptisch ein hochsitzendes *Ulcus ventriculi* gefunden (66). DENT et al. (30) beobachteten nach 40 orthotopen Lebertransplantationen am Schwein in 80 % Magenulcera, die in 60 % zu fatalen Komplikationen führten. Die Ulcera traten zwischen dem 5. und 14. Tag auf und waren in charakteristischer Weise in der *pars oesophagea* lokalisiert. Die Ulcera waren also nicht im glandulären Anteil des Magens anzutreffen, eine Beobachtung, die auch GOLBY (49), TERBLANCHE (135) und wir selbst (66) gemacht haben. Die Geschwüre hatten einen Durchmesser von 3 – 4 cm und boten histologisch das klassische Bild eines peptischen *Ulcus*. DRAGSTEDT (32) fand am Schwein nach Vagotomie ohne zusätzlicher Drainageoperation Ulcera auch im glandulären Anteil der kleinen Curvatur des Magens. Verschiedene ätiologische Faktoren wurden von DENT (30), STUART (132) und KOWALCZYK (81) erwogen: humorale Mechanismen, Cholostase, Histaminfreisetzung, verminderte Inaktivierung und diätetische Faktoren. Auch wenn es den Anschein hat, als ob das Schwein eine besonders magenempfindliche Tierspezies wäre, die auf unspezifische chronische Stresssituationen mit Ulcera des gastrointestinalen Traktes reagiert (28, 80, 81, 104, 138), so bleibt die Ätiologie doch ungeklärt.

V. IMMUNABWEHR:

V. 1. Abstoßung am nicht immunsuppressiv behandelten Hund

Treten keine operativen Komplikationen auf, so ist die Leberfunktion bis zum 4. postoperativen Tag mit entsprechender Galleproduktion, Proteinmetabolismus und nicht beeinträchtigtem Gerinnungsmechanismus annähernd normal. Die Tiere werden hierauf inappetent, gleichzeitig oder kurze Zeit später ikterisch und sterben gewöhnlich am 10. postoperativen Tag an den Folgen eines Leberversagens. Erbrechen, gastrointestinale Ulcera mit Blutungen, pulmonale Infekte, Peritonitis, Leberabszesse oder Invaginationssileus sind begleitende Komplikationen. Transaminasen und alkalische Phosphatasen sind meist ab dem 5. Tag erhöht. Ab etwa dem 7. Tag kommt es zu einem weiteren Anstieg des Bilirubins und der leberspezifischen und exkretorischen Enzyme als Ausdruck der Nekrose. Im terminalen Stadium ist das Leberversagen manifestiert durch Hypoproteinämien, Hyperlipidämien, Gerinnungsdefekte, Acidosen, Hypoglycämien und Abnah-

men des Blutflusses durch die Leber (52). Histologisch findet sich eine mehr oder minder ausgeprägte periportale mononukleare Zellinfiltration, eine zentrilobuläre Nekrose und intrakanalikuläre Cholestase.

In seltenen Fällen überlebten unbehandelte Hunde mehrere Wochen (130) und zeigten nur minimale Zeichen einer Abstoßung oder spontane Remissionen nach Abstoßungskrisen; die Ursache dürfte in einem zufällig hohen Kompatibilitätsgrad liegen.

V. 2. Schweinelebertransplantation:

Offenbar findet sich beim Schwein eine verminderte Immunreaktivität gegenüber Leberallotransplantaten. Verschiedene Autoren (20, 62, 108, 112, 134) berichten über Empfängertiere, die ohne Immunsuppression für mehrere Wochen und fallweise sogar Monate ohne Anzeichen einer Organabstoßung oder nur milden und reversiblen Immunreaktionen überlebten. Die Ätiologie dieser fehlenden oder stark abgeschwächten Immunantwort nach Schweinelebertransplantation ist nicht geklärt. Prinzipiell kommen zwei verschiedene Möglichkeiten in Betracht, die die außergewöhnlich langen Überlebenszeiten der Schweinelebertransplantate erklären könnten, insbesondere bei Verwendung schwach inkompatibler Spender-Erythrozyten-Systeme:

A. Vorliegen einer Antikörper-induzierten spezifischen Immunsuppression.

B. Vorliegen einer echten spezifischen antigen-induzierten Immuntoleranz.

Das Vorliegen eines schwach-inkompatiblen Spender-Erythrozyten-Systems ist von CALNE heftig bestritten worden. Nicht widerlegt ist bisher die Vermutung, daß die lange Transplantatüberlebenszeit Folge von protektiven, enhancing Antikörpern ist, die induziert durch leberspezifische Transplantationsantigene in der Lage sind, das Transplantat vor dem Angriff cytotoxischer Antikörper und cytotoxischer Lymphozyten zu schützen.

CALNE (20) neigt dazu, das Vorliegen einer echten spezifischen antigen-induzierten Immuntoleranz zu diskutieren, insbesondere da er in seinen Versuchen Antikörper von protektiver Natur nie nachweisen konnte. Unter diesem Aspekt wäre anzunehmen, daß aus der transplantierten Leber reine, lösliche Transplantationsantigene in besonders "tolerogener Form" freigesetzt werden, die nach Erreichen des immunkompetenten lymphatischen Systems dieses "paralisieren" Anhalt für diese Vermutung geben die Befunde von SCHMID und CWIK (115), die lösliche Leukozyten-Antigene im Serum von Schweinen nachweisen können, nicht geklärt ist die Frage, ob es sich dabei um Transplantationsantigene handelt.

V. 3. Immunsuppression:

Zur Unterdrückung der Immunabwehr am Hund als Empfänger von Leberallotransplantaten haben sich Imuran, Prednisolon und Antilymphozytenglobulin (ALG) bewährt. Diese Drogen oder deren Kombination haben echte Verlängerungen der Überlebenszeiten nach Organtransplantationen gebracht, obwohl sie teilweise selbst lebertoxisch sind und

beträchtliche Nebenwirkungen haben. Die Interpretation der immunsuppressiven Wirksamkeit ist insofern schwierig, als die Untersuchungen häufig unter nicht standardisierten Bedingungen, das heißt, an nicht-gewebstypisierten Tieren vorgenommen werden. Die sich ergebenden stark unterschiedlichen Überlebenszeiten machen eine Beurteilung der Wirksamkeit dieser Therapie oft unmöglich.

V. 3a. Imuran (Azathioprin) :

Die ersten Erfahrungen CALNE's (19) mit Imuran als Immunsuppressivum am Hund nach Lebertransplantation waren unbefriedigend und ergaben keine signifikanten Lebensverlängerungen. STARZL et al. (125) berichteten 1964 über nur einen Empfänger aus einer Gruppe von fünfundzwanzig, der länger als 1 Monat überlebte, die im selben Jahr von MOORE (102) publizierten Ergebnisse waren ähnlich. Doch es zeigte sich schon in diesen Untersuchungen eine verzögerte oder unterdrückte Immunreaktion am Transplantat. Die Todesursachen waren vorwiegend Leberabszesse und Pneumonien oder andere septische Komplikationen, seltener Abstoßungsreaktionen. Diese wenig ermutigenden Erfolge waren auf zwei Ursachen zurückzuführen: einerseits die nicht perfekte Operationstechnik, die Grundvoraussetzung jeder erfolgreichen Lebertransplantation ist und andererseits zu hohe Dosierung des Imurans, das am Hund an sich lebertoxisch (57, 126, 132) wirkt. STARZL et al. (126) behandelten achtzehn Tiere nach einer Scheinoperation für 40 Tage mit einer täglichen Dosis von 1 – 4 mg/kg Körpergewicht und stellten 2 bis 3 Tage nach Therapiebeginn immer einen leichten Anstieg der alkalischen Phosphatase und der Serumtransaminasen fest. In zwei bis drei der Fälle zeigten sich auch histopathologische Veränderungen im Sinne zentrilobulärer Nekrosen und intrakanaliculärer Gallethromben, wobei das Schädigungsmuster dosisabhängig war. Häufig wurde gleichzeitig eine Gewichtsabnahme und Anämie beobachtet.

Mit entsprechender Erfahrung in Operationstechnik, Narkose, Organkonservierung und Handhabung der Imurantherapie verbesserten sich die Resultate der verschiedenen Versuchsgruppen.

STARZL (130) berichtete über eine Serie von 84 Leberallotransplantationen am Hund von vierundvierzig Tieren, die mindestens 3 Wochen überlebten, neunzehn 3 Monate, fünf länger als 1 Jahr und zwei Tiere länger als 4 Jahre. STUART et al. (132) kombinierten Imuran mit anderen immunsuppressiven Maßnahmen und berichteten über sechs von 52 Hunden, die länger als 2 Monate lebten, einer davon 88 Tage. FONKALSRUD et al. (42) hatten in 25 Versuchen sieben Tiere, die länger als 1 Woche lebten, zwei davon 94 bzw. 106 Tage, wobei Imuran (1 – 4 mg/kg Körpergewicht) und Prednisolon (2 mg/kg) verwendet wurden.

Mit dem selben Therapieschema überlebten in einer eigenen ersten Versuchsserie am Hund in 33 konsekutiven Transplantationen sieben Tiere mindestens 2 Wochen, ein Tier 6 Wochen und eines knapp 2 Monate. Die länger überlebenden Tiere machen abgeschwächte Abstoßungskrisen durch, die mit mäßigen Serumbilirubinanstiegen, Erhöhungen der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase einhergehen. Diese Krisen sind zum Teil reversibel, enden gelegentlich aber in einem hepatischen Koma und Exitus,

wobei häufig Gelbsucht, Sepsis und gastrointestinale Blutung auftreten, unabhängig davon, ob die immunsuppressive Therapie beibehalten oder abgesetzt wird. Die strukturellen Veränderungen an der transplantierten Leber sind sehr ähnlich denen der immunologischen Reaktionen bei unbehandelten Tieren.

V. 3b. Antilymphozytenglobulin (ALG) :

Antilymphozytenserum und sein gereinigtes Globulin-Derivat (ALG) waren neben dem Imuran die einzigen Mittel, die bisher in der Lage waren, das Leben von Hunden mit orthotopen Transplantaten zu verlängern.

WOODRUFF (146), WAKSMAN et al. (142) haben als erste den immunsuppressiven Effekt dieses Agens an der Verlängerung der Überlebenszeit von Hauttransplantaten beobachtet. Die therapeutische Wirksamkeit dieses biologischen Agens wurde anfangs überbewertet, betont muß jedoch werden, daß keine Hepatotoxizität (129) besteht und die Infektionsrate (129) so behandelter Allotransplantate zurückgegangen ist. Unerwünschte Nebenwirkungen sind hauptsächlich anaphylaktische Reaktionen.

STARZL et al. (133, 135) haben achtzehn Hunde mit unterschiedlichen Dosen vor und nach Transplantation behandelt, zehn Tiere davon lebten länger als 15 Tage und sechs überlebten 50 Tage. MIKAELOFF und Mitarbeiter (96) berichteten über zehn ähnlich behandelte Hunde mit Leberallotransplantaten, von denen fünf länger als 3 Wochen überlebten, der am längsten 138 Tage.

Die Immunreaktionen an den Lebertransplantaten waren unterschiedlich, in manchen Fällen zeigten sich jedoch typische Abstoßungsreaktionen.

V. 3c. Prednisolon :

Nebennierenrindensteroiden wurden mit Erfolg als Immunsuppressivum sowohl in der klinischen als auch experimentellen Transplantationschirurgie als Adjuvans verwendet und haben auch Anwendung nach Lebertransplantation gefunden. Ein Nachteil der Cortisone ist jedoch die potentielle Hepatotoxizität, die in Form von Fettinfiltrationen und Nekrosen experimentell (3, 73) nachgewiesen wurde. Zudem potenziert es die ulcerogene Wirkung und erhöht das an sich häufige Auftreten von gastrointestinalen Blutungen nach Leberallotransplantationen. In eigenen Versuchen an dreiunddreißig Hunden wurden nach allogenen orthotopen Lebertransplantationen in Kombination mit Imuran (1 – 4 mg/kg Körpergewicht) 1 – 2 mg Prednisolon/kg Körpergewicht täglich verabreicht. Von achtzehn Tieren, die länger als 2 Tage lebten, fanden sich in 7 Fällen gastrointestinale Blutungen, die bei drei Tieren Todesursache waren.

Andere immunsuppressive Drogen, wie Actinomycin C, Azaserine, oder radioaktives Gold 198 und lokale Transplantatbestrahlung (97, 102, 132) in verschiedenen Kombinationen wurden erprobt und haben nur dann eine statistisch gesicherte Lebensverlängerung gezeigt, wenn sie in Kombination mit Imuran angewandt wurden.

Verschiedene Maßnahmen hepatoprotektiver Art haben in manchen Fällen eine Lebensverlängerung bei Empfängern von Leberallotransplantaten bewirkt. So die Konditionierung von Spenderlebern mit Ribonucleinsäuren (51), die präventive Methioninbehandlung zur Abschwächung hepatotoxischer Effekte bei gleichzeitiger Immunosuppression (126) oder die choleretische Therapie nach Allotransplantation zur Begegnung der Cholestase bei freier extrahepatischer Galledrainage (111). Alle diese Resultate sind nicht eindrucksvoll genug, um einen echten Fortschritt bei der Lebertransplantation erhoffen zu lassen. In eigenen Versuchen an Schweineleberallotransplantaten durch Vorbehandlung von 10 Spendern mit Silymarin konnte autoptisch kein hepatoprotektiver Effekt nachgewiesen werden.

VI. HETEROTOPE LEBERTRANSPLANTATION:

Die theoretischen Vorteile der auxiliären Leberallotransplantation waren von Anfang an einleuchtend (143). Die Technik ist weniger schwierig als die der orthotopen Transplantation, die Restfunktion der eigenen Leber im Empfänger bleibt erhalten und die Excision bei einem klinisch kritisch erkrankten Patienten wird vermieden. Diese Vorteile haben sich jedoch in der Praxis als wenig nützlich erwiesen, denn es sind komplizierende mechanische und physiologische Probleme vorhanden. Die Hilfsleber wird zumeist nach der 1955 von WELCH (143) beschriebenen Methodik in den rechten Mittel- und Unterbauch transplantiert, wobei ein Stück der Vena cava inferior caudal von der Vena renalis reseziert wird. Das craniale Ende der Resektionsstelle bildet für die Gastleber den venösen Ausfluß und das caudale Ende den Bluteinstrom für die Vena portae der Gastleber, somit wird der portale Blutstrom vom Systemkreislauf und nicht vom Splanchnicusgebiet gestellt.

Die arterielle Blutversorgung erfolgt über eine Iliacalarterie, die Galledrainage über eine Cholecystoenterostomie. Die Gastleber muß jedoch nicht unbedingt in den Bauchraum plaziert werden, sie kann auch retroperitoneal (103) oder thorakal (54) transplantiert werden.

Verschiedene technische Varianten in Bezug auf die Revaskularisation der Leber, speziell der Portalvene, haben Anwendung gefunden. Die Portalvene kann ligiert werden und die arterielle Vaskularisation der Arteria hepatica stellt dann die einzig afferente Blutversorgung der Gastleber dar (48, 68, 103, 106); zusätzlich fanden portocavale Shunts (39, 56, 139) in den beiden bisher angeführten Techniken Verwendung.

Der portale Blutstrom kann zum Teil (7, 54, 91) oder zur Gänze (4, 88) über die Gastleber geleitet werden, schließlich ist auch die Arterialisierung der Portalvene (98, 103, 120) durchgeführt worden.

Die Rate der Mißerfolge nach auxiliären Lebertransplantationen ist hoch. Es ist nicht leicht, eine zweite Leber im Bauchraum oder auch anderswo unterzubringen, ohne eine mechanische Kompression des Gastorganes selbst und der umgebenden Organe zu vermeiden. Eine der häufigsten post- oder intraoperativen Komplikationen ist das Out-flow-Block-Syndrom, das in der Mehrzahl der Fälle doch eher in einer extrahepatischen Abflußbehinderung liegt, bedingt durch Torsion oder Knickung der Anastomosen.

Die hohe Thrombosierungsrate der Anastomosen von etwa 40 % dürfte in Zusammenhang mit den haemodynamischen Problemen und der mechanischen Kompression des Organs stehen. In einer Serie von 12 heterotopen Lebertransplantationen am Hund haben wir nach Milzexstirpation eine Hilfsleber in das linke Hypochondrium transplantiert. Der portale Blutstrom wurde durch Anastomose der Vena portae des Hilfsorganes mit der Milzvene gewährleistet, die autologe Vena portae wurde ligiert, somit der Splanchnicusblutstrom zur Gänze über das Hilfsorgan umgeleitet. Die Milzarterie wird mit der Arteria hepatica communis anastomosiert. Der venöse Abfluß erfolgt über ein etwa 6 cm langes, caudales, an der Hilfsleber belassenes Cavasegment, das End zu Seit an die Empfängercava infrarenal anastomosiert wurde. Nur einer der Hunde überlebte den 7. postoperativen Tag. Das Hauptproblem waren Thrombosen im Bereiche des Cavasegmentes der Hilfsleber. Ein Tier verstarb am 12. postoperativen Tag an einer generalisierten Sepsis, ausgehend von Leberabszessen im Hilfsorgan.

Abstoßungsreaktionen an nicht immunsuppressiv behandelten Hunden nach auxiliären Lebertransplantationen treten ähnlich wie nach orthotopen Transplantationen auf. Während in den ersten vier Tagen nach technisch erfolgreichen Transplantationen eine kräftige Gallenproduktion bei histologisch annähernd normaler Leberstruktur beobachtet wird, kommt es später als Folge der einsetzenden Immunreaktion zu einem allmählichen Sistieren des Galleflusses, zu einem Anstieg leberspezifischer Enzyme im Serum, Erhöhung des Bilirubins, einer mononucleären, vorwiegend periportalen Zellinfiltration und Leberzellnekrosen (79, 107, 119). Auxiliäre Lebertransplantate können das Leben des Empfängers über längere Zeit erhalten (70, 88, 137), wenn eine immunsuppressive Therapie durchgeführt wird. Eine exakte Aussage über die Funktion der Hilfsleber setzt jedoch die Exstirpation der autologen Leber zur gleichen Zeit oder in einem Zweiteingriff voraus. Erst dann ist die lebenserhaltende Funktion einzig und allein von der Hilfsleber abhängig. Die immunologischen Veränderungen der allogenen heterotop auxiliär transplantierten Leber sind ähnlich denen bei orthotoper Transplantation. Dazu kommt aber noch sehr häufig eine Schrumpfung der Hilfsleber nach etwa 14 Tagen (125) mit einer Atrophie und Nekrose der Leberzellen. Diese Atrophie ist eine Folge der funktionellen Konkurrenz einer intakten autologen Leber. Wird der Splanchnicusblutstrom zur Gänze über die Hilfsleber geleitet, und die Portalvene der empfängereigenen Leber ligiert, so tritt derselbe Effekt (88) an der autologen Leber auf. Diese Beobachtung legt das Vorhandensein spezifisch hepatotropher Substanzen (88, 125) nahe, die nur im Splanchnicusblutstrom vorkommen und für die Aufrechterhaltung der morphologischen und funktionellen Integrität des Lebergewebes verantwortlich sind.

Allerdings zeigte sich nach einer gewissen Vorschädigung der Leber im Empfänger, etwa durch Ligatur des Ductus hepaticus communis und gleichzeitigem portocavalem Shunt im immunsupprimierten Hund eine nur geringfügige Atrophie der Hilfsleber trotz fehlender portaler Blutzufuhr.

Die Untersuchungen von FISHER et al. (40) und JERUSALEM et al. (75) an Hund und Ratte weisen darauf hin, daß die Ursache der histopathologischen Veränderung bzw. die Atrophie eines heterotop auxiliären Lebertransplantates nicht in erster Linie auf die kompetitive Funktion der Empfängerleber zurückzuführen ist, sondern auf haemodynamische Faktoren. Dabei spielt die Quantität und Qualität der afferenten Blutzufuhr

weniger eine Rolle, als die Höhe des Ausflußdruckes, der von der Lage des Transplantates abhängt und mit der Entfernung vom rechten Ventrikel ansteigt. Erhöhter Ausflußdruck führt zu rascher Destruktion des Transplantates. Nicht stenosierende Vena cava-Anastomosen möglichst nahe dem rechten Ventrikel, das heißt einem kurzen Vena cava-Segment, garantieren optimale haemodynamische Ausflußbedingungen, damit negativen Blutdruck in den Lebervenen und verhindern die Atrophie des auxiliären Organs (75). Die bisherigen Ergebnisse der heterotopen Lebertransplantation am Hund sind in praktisch jeder Hinsicht den Resultaten der orthotopen Leberallotransplantation unterlegen. Das Problem der mechanischen haemodynamischen Komplikationen und damit der Transplantatrophie ist noch nicht befriedigend gelöst, auch wenn gerade in letzter Zeit wesentliche Fortschritte erzielt wurden (67, 69).

Das Studium der Probleme der Lebertransplantation hat wesentlich zum Verständnis und zur Erforschung, sowohl der komplexen physiologischen Funktion, als auch der pathophysiologischen Eigenschaften dieses Organs und der Transplantationsbiologie beigetragen. Fortschritte in der Organkonservierung, Verbesserung in der Technik der Gewebstypisierung und neue Wege zur Verhinderung der Organabstoßung werden ohne Zweifel die Lebertransplantation von ihren experimentellen und klinischen Erprobungsstadien zur erfolgreichen Behandlung vieler Patienten führen, die an einem Leberversagen im Endstadium leiden.

Summary:

Within the past 15 years, investigators have been able to advance from the first experimental liver transplants in the dog, to achieve long-term survival following total liver replacement in man. Although the results of early experiments were not encouraging, problems in surgical methodology, tissue preservation, physiology, and immunology of the transplanted liver were identified and investigated, and solutions evolved.

Two major surgical approaches to transplantation of the liver are presently employed. The graft may be positioned in the normal anatomical location following a recipient hepatectomy. Alternatively, the donor organ is placed in an ectopic site, generally with retention of the host's liver.

The advantages and disadvantages of both techniques are discussed. Furthermore, technical problems, the nonsurgical operative management, procurement and preservation techniques as well as immunological aspects are reviewed, including the own experience with 33 orthotopic and 12 heterotopic liver transplantations in dog, 57 orthotopic transplantations in pig and 100 isolated liver perfusions, 35 liver preservation experiments as well as 12 hepatectomies.

1. ABOUNA G.M., ALDRETE J.A. and STARZL T.E.: Changes in serum potassium and pH during clinical and experimental liver transplantation.
Surgery 69: 419, 1971
2. ALICAN F. and HARDY J.I.: Replantation of the liver in dogs.
J.Surg.Res. 7: 368, 1967
3. ANDERSON M.C., BERGAN J.J. and SALAN J.R.: Experimental production of hepatocellular damage with cortisone.
Surg.Forum 11: 13, 1960
4. BEAUDOIN J.G., SLAPAK M., PHILLIPS M.J., CHANDRASEKARAN A.K. and MacLEAN L.D.: Function of auxiliary liver allografts.
Surg.Gynec.Obstet. 130: 622, 1970
5. BELZER F.O., ASHBY B.S., HUANG J.S. and DUNPHY J.E.: The etiology of rising perfusion pressure during isolated organ perfusion.
Ann.Surg. 168: 382, 1968
6. BELZER F.O.: orale Kommunikation
Amsterdam 12. April 1972
7. BENGOCHEA-GONZALEZ E., AWANE Y. and REEMTSMA K.: Experimental Auxiliary Liver Homotransplantation.
Arch. Surg.94: 1, 1967
8. BOECKL O., HELL E., ZIMMERMANN G. und SCHROLL H.: Die Funktionsfähigkeit von Schweinelebern bei Perfusion mit Menschenblut.
Wien.klin.Wschr. 79: 1, 1967
9. BOECKL O., HELL E. und ZIMMERMANN G.: Lebersubstitution durch homologe und heterologe Leberperfusion.
Ztschr.f.exp.Med. 143: 3/4, 1967
10. BOECKL O., HELL E. und ZIMMERMANN G.: Hämodynamische Probleme bei der heterologen Leberperfusion.
Langenbecks Arch. 319: 48, 1967
11. BOECKL O., GALVAN G., GIBITZ H.J., HELL E., STAINDL O., STEINER H. und ZIMMERMANN G.: Temporärer Lebersatz durch heterologe Leberperfusion.
Langenbecks Arch. 318: 209, 1967
12. BÖHMIG H.J., FRITSCH A., KUX M., LECHNER G., LECHNER K., REICH N., STOCKINGER L. and ZEITELBERGER P.: Gerinnungsveränderungen bei orthotoper Lebertransplantation am Hund.
Thromb.Diath.Haemorrh. 21: 170, 1969
13. BRETTSCHEIDER L., DALOZE P.M., HUGUET C., GROTH C.C., KASHIWAGI N., HUTCHISON D.E. and STARZL T.E.: Successful orthotopic transplantation of liver homografts after 8 – 25 hours preservation.
Surg.Forum 18: 376, 1967
14. BRETTSCHEIDER L., DALOZE P.M., HUGUET C., PORTER K.A., GROTH C.G., KASHIWAGI N., HUTCHISON D.E. and STARZL T.E.: The use of combined preservation techniques for extended storage of orthotopic liver homografts.
Surg.Gynec.Obstet. 126: 263, 1968
15. BRETTSCHEIDER L., GROTH C.G. and STARZL T.E.: Experimental and clinical preservation of liver homografts.
In Norman J.(ed.): Organ Perfusion and Preservation.
New York: Appleton-Century-Crofts 1968, p.271
16. BRETTSCHEIDER L., TONG J., DALOZE P.M., SMITH G., HUGUET C., GROTH C.G. and STARZL T.E.: Specific bacteriologic problems in orthotopic liver transplantation.
Arch.Surg.(Chicago) 97: 313, 1968

17. BRETTSCHEIDER L., BELL P.R.F., MARTIN A.J., Jr., TARR J.S., TAYLOR P.D. and STARZL T.E.: Conservation of the liver.
Transpl.Proc. 1: 132, 1969
18. BROWN H., PATEL J., BLAIR D.W. and BROWN M.E.: Biochemical studies with preserved transplanted canine liver.
J.A.M.A. 196: 775, 1966
19. CALNE R.Y. and MURRAY J.E.: Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by BW 57-322.
Surg.Forum 12: 118, 1961
20. CALNE R.Y., WHITE H.J.O., YOFFA D.E., BINNS R.M., MAGINN R.R., HERBERTSON R.M., MILARD P.R., MOLINA V.P. and DAVIS D.R.: Prolonged survival of liver transplant in the pig.
Brit.Med.J. 4: 645, 1967
21. CALNE R.Y.: orale Kommunikation
Amsterdam, 12. April 1972
22. CALNE R.Y.: Experience in Human Liver Transplantation.
Bonn, 24. Juni 1972
23. CANNON J.A.: Liver transplantation.
Transpl.Bull. 3: 7, 1956
24. CHAU A.Y.S., GOLDBLOOM V.C. and GURD F.N.: Clostridial infection as a cause of death after ligation of the hepatic artery.
Arch.Surg. (Chicago) 63: 390, 1951
25. CHENOWETH M.B. and BREWER H.W.: Toxic impurities and breakdown products of anesthetics.
In Fink B.R.(ed.): Toxicity of Anesthetics.
Baltimore: The Williams & Wilkins Co. 1968, p.65
26. COHEN E.N., BREWER H.W. and SMITH D.: The metabolism and elimination of d-tubocurrarine-H³.
Anesthesiology 28: 309, 1967
27. COUCH N.P., CURRAN W.J., HYG S.M. and MOORE F.D.: The use of cadaveric tissues in transplantation.
New Eng.J.Med. 271: 691, 1964
28. CURTIN T.M., GOETSCH G.O. and HOLLAND-BECK R.: Clinical and pathological characterisation of oesophogastric ulcers in swine.
J.amer.vet.med.Ass. 143: 854, 1963
29. DAKIN J.R., JEW J., HARPER M.A. and McCORKLE H.J.: Temporary exclusion of liver from the circulatory system.
Arch.Surg. 78: 856, 1959
30. DENT D.M., UYS C.J., PATH F.C., HICKMAN R., SAUNDERS S.J. and TERBLANCHE J.: Gastric Ulceration Complicating Experimental Liver Transplantation in the Pig.
J.Surgic.Res. 11: 289, 1971
31. DIONIGI R. and ALEXANDER J.W.: Prevention of out flow block of the canine liver during transplantation.
Transplantation 8: 76, 1970
32. DRAGSTEDT L.R., DOYLE R.E. and WOODWARD E.R.: Gastric ulcers following vagotomy in swine.
Ann.Surg. 170: 785, 1969
33. DRAPANAS T., BECKER D.R., ALFANO G.S., POTTER W.H. and STEWART J.D.: Some effects of interrupting hepatic blood flow.
Ann.Surg. 142: 831, 1955

34. DRAPANAS T., RAPIER H., McMENAMY William J., ADLER Johannes O. VANG: Intermediary Metabolism Following Hepatectomy in Dogs
Ann.Surg. 162: 621, 1965
35. EISEMAN B., KNIPE P., KOH Y., NORMELL L. and SPENCER F.C.: Factors affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver.
Ann.Surg. 157: 532, 1963
36. EISEMAN B. and SPENCER F.C.: Man's best friend?
Ann.Surg. 159: 159, 1964
37. EISEMAN B., LIEM D.S. and RAFFUCCI F.: Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure.
Ann.Surg. 162: 329, 1965
38. EISEMAN B.: Techniques for Extracorporeal and Auxiliary Liver Support.
In: O. BOECKL, E. HELL und H. STEINER: Möglichkeiten des Leberersatzes
Salzburg, 30. und 31. Oktober 1968, Urban & Schwarzenberg, München 1970, p.89
39. FARIS T.D., DICKHAUS A.J., MARCHIORO T.L. and STARZL T.E.: Radioisotope scanning in auxiliary liver transplantation.
Surg.Gynec.Obstet. 123: 1261, 1966
40. FISHER B., FISHER E.R. and LEE S.: Experimental evaluation of liver atrophy and portacaval shunt.
Surg.Gynec.Obstet. 125: 1253, 1967
41. FOLDES F.F., RENDELL-BAKER L. and BIRCH J.H.: Causes and prevention of prolonged apnea with succinylcholine.
Anesth.Analg. 35: 609, 1956
42. FONKALSRUD E.W., ONO H., SHAFHEY O.A. and LONGMIRE W.P.: Orthotopic canine liver homotransplantation without caval interruption.
Surg.Gynec.Obstet. 125: 319, 1967
43. FONKALSRUD E.W., ONO H., SHAFHEY O.A., JOSEPH W.L., TOCORNAL J. and LONGMIRE W.P. Jr.: Allogenic canine liver transplantation with cadaver donors.
Surgery 62: 333, 1967
44. FONKALSRUD E.W., RANGEL D.M., BYFIELD J., BRUCKNER W., STEVENS G.H. and DINBAR A.: Hepatic preservation with chlorpromazine and phenoxybenzamine: Application to liver transplantation
Surgery 66: 23, 1969
45. FUHRMAN G.J., FUHRMAN F.A. and FIELD G.: Metabolism of rat heart slices, with special reference to effects of temperature and anoxia.
Amer.J.Physiol. 163: 642, 1950
46. GARNIER H., CLOT J.P., BERTRAND M., CAMPLEZ P., KUNLIN A., GORINE J.P., LeGOZIOU F., LEVY R. and CORDIER G.: Biologie experimentale: Greffe de foie chez le Porc: Approche chirurgicale.
C.R.Acad.Sci. 260: 5621, 1965
47. GLASS K., PALMERIO C. and FINE J.: Further evidence of the role of the reticuloendothelial system in the maintenance of vascular integrity.
Surgery 66: 709, 1969
48. GLIEDMAN M.L. et al: Heterotopic Liver Transplantation After Liver Damage.
Trans.Amer.Soc.Artif.Intern.Organs 9: 205, 1965
49. GOLBY M.G.S., SYMES M.O. and WHITE H.J.O.: Gastric Ulceration and Haemorrhage Potential Cause of Experimental Failure Following Renal Allografting in Pigs.
Europ.surg.Res. 3: 373, 1971
50. GRANA L., AHRENS J., DONNELLAN W.L. and SWENSON O.: Enzyme patterns after hepatic ischemia.
In Norman.J. (ed.): Organ Perfusion and Preservation.
New York: Appleton-Century-Crofts, p.551, 1968

51. GROTH C.G., PORTER K.A., DALOZE P.M., HUGUET C., SMITH G.V., BRETTSCHEIDER L. and STARZL T.E.: The effect of ribonucleic acid perfusion of canine kidney and liver homograft survival.
Surgery 64: 31, 1968
52. GROTH C.G., PORTER K.A., OTTE J.B., DALOZE P.M., MARCHIORO T.L., BRETTSCHEIDER L. and STARZL T.E.: Studies of blood flow and ultrastructural changes in rejecting and nonrejecting canine orthotopic liver homografts.
Surgery 63: 658, 1968
53. GROTH C.G.: Changes in Coagulation
In T.E. STARZL: Experience in Hepatic Transplantation
W.B. Saunders 1969, p.160
54. HAGIHARA P. and ABSOLON K.B.: Experimental studies on homologous heterotopic liver transplantation.
Surg.Gynec.Obstet. 119: 1297, 1964
55. HAHN M., MASSEN O., NENCKI M. and PAVLOV J.: Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und Folgen für den Organismus.
Arch.Exper.Path. 32: 161, 1893
56. HALGRIMSON C.G., MARCHIORO T.L., FARIS T.D., PORTER K.A., PETERS G.N. and STARZL T.E.: Auxiliary liver transplantation: Effect of host portocaval shunt.
Arch.Surg. (Chicago) 93: 107, 1966
57. HAXHE J.J., ALEXANDRE G.P.J. and KESTENS P.J.: The effect of Imuran and Azaserine on liver function tests in the dog.
Arch.Int.Pharmacodyn. 168: 366, 1967
58. HELL E., BOECKL O., DRAPANAS T.: Probleme der Leber- und Nierenkonservierung.
Wiederbelebung-Organersatz-Intensivmedizin 6: 1, 1969
59. HELL E., PAULISSIAN E. und DRAPANAS T.: Liver preservation by hypothermic perfusion.
In: O. BOECKL, E. HELL und H. STEINER: Möglichkeiten des Leberersatzes.
Salzburg, 30. und 31. Oktober 1968, Urban & Schwarzenberg, München 1970, p.57
60. HELL E., TENNYSON C. und DRAPANAS T.: Indices of function of the isolated perfused mammalian livers.
In: O. BOECKL, E. HELL und H. STEINER: Möglichkeiten des Leberersatzes.
Salzburg, 30. und 31. Oktober 1968, Urban & Schwarzenberg, München 1970, p.133
61. HELL E., BOECKL O. und ZIMMERMANN G.: Probleme der Lebertransplantation am Schwein.
Z.exper.Chirurgie 4: 295, 1971
62. HELL E., BOECKL O., ZIMMERMANN G. und SEIDL P.: Technik der orthotopen Lebertransplantation am Schwein.
Wien.klin.Wschr. 83: 82, 1971
63. HELL E., LORENZ W., BOECKL O., REIMANN J. und ZIMMERMANN G.: Änderungen von Blut-Histaminspiegel während allogener Lebertransplantation am Schwein.
Res.exp.Med. 157: 249, 1972
64. HELL E., BOECKL O., ZIMMERMANN G., GIBITZ H.J. und BRUGGER G.: Veränderung vitaler blutchemischer Parameter nach allogener Lebertransplantation am Schwein.
Verlag d. Wiener Med.Akademie, s.423, Kongreßbericht, 1972
65. HELL E., BOECKL O., ZIMMERMANN G., LETNANSKY K.: Protheinsynthese bei der Extracorporalen Perfusion der Schweineleber mit Humanblut
I.Int. Bonner Lebertransplantationssymposium 1972
66. HELL E.: Untersuchungen zur Pathophysiologie der orthotopen allogenen Lebertransplantationen am Modell des Hausschweines.
Wien.klin.Wschr. im Druck
67. HESS F., JERUSALEM C., HEYDE M.N. van der: Advantages of auxiliary liver homotransplantation in rats
Arch.Surg., Chicago 104: 76-80, 1972

68. HEYDE M.N. van der, SCHALM L., VINK M.: The Role of Functional Competition in Auxiliary Liver Transplantation, *Transplantation* 5: 78-80, (Jan) 1967
69. HEYDE M.N. van der, JERUSALEM C., SCHMIDT W.J., BILSKI R., REINKING J.W., TJEBBES F., JAP P.: The influence of haemodynamics on the microstructure of the heterotopic liver graft.
Europ.Surg.Res. 2: 152 (1970)
70. HEYDE M.N. van der, JERUSALEM C., SCHMIDT W.J., TJEBBES F.A.: Heterotopic liver transplantation. I. Postoperative course and histological feature of the canine auxiliary homograft.
Europ.Surg.Res. 3: 454 (1971)
71. HINES Jr., RONOCORONI M.: Acute hepatic ischemia in dogs.
Surg.Gynec.Obstet. 102: 689, 1956.
72. HUMPHRIES A., et al: Successful five day kidney preservation Perfusion with Hypothermic diluted plasma.
Invest.Urol. 5: 609, 1968
73. HUTCHINSON E.E., GENTON F., PORTER K.A., DALOZE P.M., HUGUET C., BRETT-SCHNEIDER L., GROTH C.G., STARZL T.E.: Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation
Arch.Surg. 97: 27, 1968
74. INGLE D.J., MEEKS R.C.: Comparison of some metabolic and morphologic effects of cortisone and hydrocortisone given by continuous injection to rats.
Amer.J.Physiol. 170: 77, 1952.
75. JERUSALEM C., HEYDE M.N. van der, SCHMIDT W.J., TJEBBES F.A.: Heterotopic Liver Transplantation
Eurpo.Surg.Res. 4: 186, 1972
76. JOSEPH W.L., FONKALSRUD E.E., LONGMIRE W.P.: Vasodepressive effects of venous effluent following canine liver allotransplantation.
J.Surg.Res. 8: 367, 1968
77. KAULLA K.N. von, KAYE II., KAULLA E. von, MARCHIORO T.I., STARZL T.E.: Changes in blood coagulation before and after hepatectomy or transplantation in dogs and man.
Arch.Surg. Chicago 92: 71, 1966
78. KASHIWAGI N., GROTH C.G., BRETTSCHEIDER L., GUPTILL J., STARZL T.E.: Effect of homograft ischemia upon serum proteins after orthotopic liver transplantation.
Surgery 63: 247, 1968
79. KLION F.M., SCHAFFNER F.: Ultrastructural features of canine hepatic auxiliary transplant rejection Ex
Exp. Molec.Path. 6: 361, 1967
80. KOWALCZYK T., HOEKSTRA W.G., PVESTON K.L., SMITH I.O., GRUMMER R.H.: Stomach ulcers in swine
J.amer.vet.med.Ass. 137: 339-344, 1960
81. KOWALCZYK T.: Etiologic factors of gastric ulcers in swine.
Amer.J.Vet.Res. 30: 393-400, 1969
82. LETNANSKY K., BOECKL O.: Protheinsynthese in der mit menschlichem Blut durchströmten Schweineleber
Möglichkeiten des Leberersatzes, Urban & Schwarzenberg
83. LIE T.S., TOTOVIC V., NAGEL K., AICHINGER R., WALDSCHMIDT J., HÄRING R.: Konservierung der Schweineleber durch intermittierende Schwerkraftperfusion und Transport der Leber in Deutschland
Erstes int. Bonner Lebertranspl. Symp. Juni 72

84. LORENZ W., HELL E., BOECKL O., REIMANN H.J., ZIMMERMANN G., SEIDEL W., LASZCZ M., UHLIG R.: Histamine Release during Orthotopic Homologous Liver Transplantation in Pigs
Europ.Surg.Res. in press
85. LYONS G.W., DIETZMAN, R. II, LILLEHEI R.C.: On the mechanism of preservation with hypothermia and hyperbaric oxygen.
Trans.Amer. Soc.Artif.Intern.Organs 12: 236, 1966
86. Mac SWEEN R.N.M.: Hepatic sepsis after liver transplantation in dogs and pigs.
Arch.Path. 88: 166, 1969
87. MARCHIORO T.I., HUNTLEY R.T., WADDELL W.R., STARZL T.E.: Extracorporeal perfusion for obtaining postmortem homografts.
Surgery 54: 900, 1963
88. MARCHIORO T.I., PORTER K.A., DICKINSON T.C., FARIS T.D., STARZL T.E.: Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation.
Surg.Gynec.Obstet. 121: 17, 1965
89. MARKOWITZ J., RAPPAPORT I., SCOTT A.R.: Prevention of liver necrosis following ligation of hepatic artery.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 70: 305, 1949
90. McLEAN I.D., WEIL M.H.: Hypotension (shock) in dogs produced by Escherichia coli endotoxin.
Circ. Res. 4: 546, 1956
91. MEHREZ I.O., NABSETH D.C., KEKIS B.P., APOSTOLON K., GOTTLIEB I.C., DETERLING R.A.: Homotransplantation of the canine liver: A new technique.
Ann.Surg. 159: 416, 1964
92. McKNEALLY M.F., ATAI M., OLIVERAS F.E., KELLY W.D.: Salvage of cadaver organs with left heart bypass.
Surg. Forum 16: 272, 1965
93. MIENY C.J., EISEMAN B.: Perfusion storage of excised livers.
Surg.Forum 18: 374, 1967
94. MIENY C.J.: Experience in the Preservation of Primate Liver
Erstes Intern. Bonner Lebertransplantationssymposium 1972
95. MIKAELOFF P., KESTENS P.J., DUREQU G., RASSAT J.P., HAXHNE J.J., ALEXANDRE G., DUBERNARD J.M., GUILLERET J., HASSOUN A., MALDAQUE D., MORELLE J., DESCOTES J.: Transplantation orthotopique du foie chez le chien après conservation de l'organe par perfusion.
Mem.Acad.Chir.Paris 91: 711, 1965
96. MIKAELOFF P., PICHLMAYR R., RASSAT J.P., MESSMER K., BOMEL J., TIDOW G., ETIENNEMARTIN M., MALLURET J., BELLEVILLE P., JOURVENCEAU A., FALCONNET J., DESCOTES J., BRENDÉL W.: Homotransplantation orthotopique du foie chez le chien, Traitement immuno-depresseur par serum antilymphocyte.
Presse Med. 75: 1967, 1967
97. MIKAELOFF P., CALNE R.Y.: Progress in liver transplantation.
In Allgower M., Bergentz S.E., Calne R.Y., Gruber U.F.: (eds) Progress in Surgery Vol. VII Basel: S. Karger AG 1969, p.253
98. MITO M., ACKROIYD F.W., COVELLI V.H., KATAYAME E.I. and McDERMOTT W.V.: Partial heterotopic liver homograft in dogs utilizing portal arterilization.
Ann.Surg. 165: 20, 1967
99. MONTGOMERY J.B., BENNET-JONES N.: Gallamine triethiodide and renal disease
Lancet 1: 1243, 1956

100. MOORE F.D., SMITH I.L., BURNAP T.K., DALLENBACH F.D., DAMMIN G.J., GRUBER U.F., SHOEMAKER W.C., STEENBERG R.W., BALL M.R., BELKO J.S.: One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transpl.Bull.* 6: 103, 1959
101. MOORE F.D., WHEELER II. B., DEMISSIANOS H.V., SMITH L.L., BALANKURA O., ABEL K., GREENBERG J.B., DAMMIN G.J.: Experimental wholeorgan transplantation of the liver and of the spleen. *Ann.Surg.* 152: 374, 1960.
102. MOORE F.D., BIRTCH A.G., DAGHER F., VEITH F., KRISHER J.A., ORDER S.E., SHUCART W.A., DAMMIN G.J., COUCH N.P.: Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation *Ann., NY.Acad.Sci.* 120: 729, 1964
103. NOVAK V., HILL L., VELASQUEZ A., DOUGLAS M., EISEMAN B.: Studies to prolong function of experimental auxiliary liver grafts. *J.Surg. Res.* 10: 123, 1970
104. O'BRIEN J.J.: Survey of the incidence of gastric ulceration (pars oesophagea) in Bacon pigs in Ireland. *Vet.Rec.* 83: 245-248 (1968)
105. O'DONNELL J.J., SCHIFF L.: Liver perfusion. In Popper H., Schaffner F., (eds): *Progress in Liver Disease.* Vol II New York, Grune & Stratton, 1965, p.41.
106. PANGAN J. et al: A Heterograft Model for Auxiliary liver Transplantations in the Dog. *Trans.Amer.Soc.Artif Intern Organs* 12: 265, 1966
107. PARONETTO F., HOROWITZ R.E., SICULAR A., BURROWS L., KARK A.E., POPPER H.: Immunologic observations on homografts. I. The canine liver. *Transplantation* 3: 303, 1965
108. PEACOCK J.H., TERBLANCHE J.: Orthotopic homotransplantation of the liver in the pig. In Read.A.E. (ed): *The liver*, London: Butterworth & Co., Ltd. p.333, 1967
109. PECHET L., GROTH C.G., DALOZE P.M.: Changes in coagulation and fibrinolysis after orthotopic canine liver homotransplantation. *J.Lab.Clin.Med.* 73: 91, 1969
110. PICACHE R.S., KAPUR B.M.L., STARZL T.E.: The effect of liver disease on the need for venous decompression during the anhepatic phase of canine orthotopic transplantation.
111. PORTER K.A.: Pathology of the orthotopic homograft and heterograft. In Starzl T.E. and Putnam C.W. (eds) *Experience in Hepatic Transplantation*, Philadelphia: W.B.Saunders Co., p.422, 1969
112. RIDDELL A.G., TERBLANCHE J., PEACOCK J.H., TIERRIS E.J., HUNT A.C.: Experimental liver homotransplantation in pigs. In Dausset J., Hamburger J., Mathe G. (eds): *Advance in Transplantation* Copenhagen: Munksgaard, p.639, 1968
113. SCHALM S.W., TERPSTRA J.L., DAYER B., Van den BERG C., VELTKAMP J.j.: A simple method for short-term preservation of a liver homograft. *Transplantation* 8: 877, 1969
114. SCHIRMER H.K.A. and TAFT J.L.: Metabolic utilization of some hexoses by normal and stressed canine kidney. *Invest.Urol* 3: 355, 1966
115. SCHMID D.O., CWIK S.: Soluble Leucocyte Antigens in Serum of Pigs tissue Antigens, in press.
116. SELKURT E.E.: Mesenteric hemodynamics during hemorrhagic shock in the dog with functional absence of the liver. *Amer.J.Physiol.* 193: 599, 1958

117. SEMB G., KROG J., JOHANSEN K.: Renal metabolism and blood flow during local hypothermia – studied by means of renal perfusion in situ.
Acta.Chir.Scand. 253: 196, 1960
118. SICULAR A., MOORE F.D.: The postmortem survival of tissues.
J.Surg.Res. 1: 16, 1961
119. SICULAR A.F., PARONETTE F., KARK A.E., DREILING D.A., BURROWS L., POPPER H.: Rejection of the homotransplanted dog liver in the absence of hepatic insufficiency
Proc.Soc.Exp.Biol. 112: 760, 1963
120. SIGEL B., BALDIA L.B., DUNN M.R.: Studies of liver lobes autotransplanted outside the abdominal cavity.
Surgery 124: 525, 1967
121. SLAPAK M., WIGMORE R.A., McLEAN L.D.: Twenty-four hour liver preservation by the use of continuous pulsatile perfusion and hyperbaric oxygen.
Transplantation 5: 1154, 1967
122. STARZL T.E., BERNHARD V.M., CORTES N., BENVENUTO R.: A technique for one-stage hepatectomy in dogs.
Surgery 46: 880, 1959
123. STARZL T.E., KAUPP H.A., BROCK D.R., LAZARUS R.E., JOHNSON R.V.: Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the post-operative role of hepatic venous flow.
Surg.Gynec.Obstet. 111: 733, 1960
124. STARZL T.E., KAUPP H.A., BROCK D.R., LINMAN J.W., MOSS W.T.: Studies on the rejection of the transplanted homologous dog liver.
Surg.Gynec.Obstet. 112: 135, 1961
125. STARZL T.E., MARCHIORO T.L., HUNTLEY R.T., RIFKIND D., ROWLANDS D.T., Jr., DICKINSON T.C., WADDELL W.R.: Experimental and clinical homotransplantation of the liver.
Ann.N.Y. Acad.Sci. 120: 739, 1964
126. STARZL T.E., MARCHIORO T.L., PORTER K.A., TAYLOR P.D., FARIS T.D., HERRMANN T.J., HLAD C.J., WADDELL W.R.: Factors determining short- and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog
Surgery 58: 131, 1965
127. STARZL T.E., MARCHIORO T.L., FARIS T.D., McCARDLE R.J., IWASAKI Y.: Avenues of future research in homotransplantation of the liver: With particular reference to hepatic supportive procedure, antilymphocyte serum and tissue typing.
Amer.J.Surg. 112: 391, 1966
128. STARZL T.E., MARCHIORO T.L., IWASAKI Y.: Attributes of clinically used immunosuppressive drugs: The possible future value of antilymphoid sera.
Fed.Proc. 26: 944, 1967
129. STARZL T.E., MARCHIORO T.L., PORTER K.A., IWASAKI Y., CERILLI G.J.: The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation.
Surg.Gynec.Obstet. 124: 301, 1967
130. STARZL T.E., PUTNAM C.W.: Experience in Hepatic Transplantation.
Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1969 p.186-233
131. STREMPLE J.R., HUSSEY C.V., ELLISON E.H.: Study of clotting factors in liver transplantation.
Amer.J.Surg. 111: 862, 1966
132. STUART F.P., TORRES E., HESTER W.J., DAMMIN G.J., MOORE F.D.: Orthotopic autotransplantation and allotransplantation of the liver: Functional and structural patterns in the dog.
Ann.Surg. 165: 325, 1967

133. STUART F.P., TORRES E., MOORE F.D.: The association of upper gastrointestinal ulceration and orthotopic hepatic allotransplantation in the dog.
Transplantation 5: 804, 1967
134. TERBLANCHE J., PEACOCK J.H., BOWES J., DAVIES R.P., TIERRIS E.J., PALMER D.B., HUNT A.C.: Use of the pigs as an experimental animal for orthotopic liver homotransplantation.
Brit.Surg. 54: 231, 1967
135. TERBLANCHE J., PEACOCK J.H., BOWES J., HOBBS K.E.F.: The technique of orthotopic liver homotransplantation in the pig.
J.Surg.Res. 8: 151, 1968
136. TERBLANCHE J., PEACOCK J.H., HOBBS K.E.F., HUNT A.C., BOWES J., TIERRIS E.J., PALMER D., BLECHER T.E.: Orthotopic liver homotransplantation: an experimental study in the unmodified pig.
S.Afr.Med.J. 42: 486, 1968
137. THOMFORD N.R., SHORTER R.G., HALLENBECK G.A.: Homotransplantation of the canine liver: Survival and histology with and without azathioprine.
Arch.Surg. (Chicago) 90: 527, 1965
138. THOONEN J., HOORENS J.: Magengeschwüre der pars oesophagea mit Verblutungstod bei Schweinen.
Tierärztl.Umsch. 70: 394, 1963
139. TRETBAR L.L., BEVEN E.G., HERMANN R.E.: The effects of portacaval shunt and portal occlusion on canine auxiliary liver homotransplants.
Surgery 61: 733, 1967
140. VANG J., WEISS E., DRAPANAS T.: Effect of hepatectomy on glucose metabolism by the brain.
Surg.forum 16: 284, 1965
141. VEITH F.J., GOUGHERTY J.C., ATTAI L., GLIEDMAN M.L.: Lung, liver and kidney preservation in transplantation.
TransplProc. 1: 808, 1969
142. WALZSMAN B.H., ARBOUYS S. & ARNASON B.G.: Use of specific "lymphocyte" antisera to inhibit hypersensitive reactions of "delayed" type.
J.Exp.Med. 114: 997, 1961
143. WELCH C.S.: A note on transplantation of the whole liver in dogs.
TransplBull. 2: 54, 1955
144. WIGGERS C.J., OPDYKE D.F., JOHNSON J.R.: Portal pressure gradients under experimental conditions including hemorrhagic shock.
Amer.J.Physiol. 146: 192, 1947
145. WOLBACH S.B., SAIKI T.: A new anaerobic spore bearing bacteria commonly present in livers of healthy dogs and believed to be responsible for many changes attributed to aseptic autolysis of liver tissue.
J.Med.Res. 21: 267, 1909
146. WOODRUFF M.F.A.: Transplantation of tissues and organs.
Springfield III., Charles C. Thomas p.100, 1960
147. ZIMMERMANN G., BOECKL O.: Unterschiede bei autologer, homologer und heterologer Leberperfusion
Möglichkeiten des Leberersatzes Urban & Schwarzenberg
148. ZIMMERMANN G., TENNYSON C., BOECKL O., DRAPANAS T.: Isolated Liver Perfusion Following Long-Term Freezing and Storage. Studies of Metabolic Activity and Function.
In: Isolated Liver Perfusion and Its Applications (Ed. I. Bartošek, A. Guaitani, L. Miller), Raven Press, New York, 1973.
149. ZIMMERMANN G., TENNYSON C., DRAPANAS T.: Studies of Preservation of Liver and Pancreas by Freezing Techniques.
Transpl. Proc. Vol. III, 1, 1971.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg](#)

Jahr/Year: 1975

Band/Volume: [1](#)

Autor(en)/Author(s): Hell E.

Artikel/Article: [EXPERIMENTELLE LEBERTRANSPLANTATION. 59-87](#)