

## MÖGLICHKEITEN DES LEBERERSATZES BEIM MENSCHEN

### Possibilities of liver replacement in men

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)

Das Thema Leberersatz hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung und Aktualität gewonnen. Allein in Österreich starben jährlich mehr als 2000 Patienten an einer isolierten Lebererkrankung. Die heute bestehenden Möglichkeiten des Leberersatzes sind das Produkt einer fünfzehnjährigen intensiven experimentellen Forschung auf diesem Gebiete. Es wurden Methoden entwickelt, von denen einige für den klinischen Gebrauch zur Diskussion stehen und somit Möglichkeiten darstellen, ein früher letales Leberkoma zu beherrschen. Wenn wir von Möglichkeiten sprechen, so muß von Anfang eingeschränkt werden, daß die zur Verfügung stehenden Methoden eben nur Möglichkeiten darstellen und die Erfolge sich noch in einem eher bescheidenen Rahmen bewegen.

Die bestehenden Verfahren lassen sich in zwei Gruppen einordnen:

1. dem temporären Leberersatz und
2. dem definitiven Leberersatz.

Voraussetzung für den temporären Leberersatz ist eine prinzipiell reversible Leberaffektion bzw. eine hinreichende Regenerationspotenz der Leber. Beide, Reversibilität und Regeneration, sind Faktoren, die nach Abklingen akuter Schädigungen, wie Infektion oder Intoxikation ein Weiterleben garantieren sollen.

---

\*) Anschrift des Verfassers:

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

So gesehen verspricht man sich mehr Erfolg in der Behandlung des hepatischen Komats auf dem Boden einer toxisch- oder virusbedingten Hepatitis als für die chronische Alkoholcirrhose bei der die hepatische Regeneration leider sehr begrenzt ist.

Beim temporären Leberersatz wird die kritische Periode des völligen Leberfunktionsausfalls von einem Hilfsorgan übernommen und somit für die Elimination der toxischen Stoffwechselprodukte gesorgt. Beim Leberversagen trifft der Tod aber nicht nur durch Intoxikation mit Ammoniak, Phenolen und anderen toxischen Stoffwechselprodukten ein, der Ausfall der Eiweiß-Produktion, im speziellen der Blutgerinnungsfaktoren, ist von ebensolcher letaler Bedeutung. Dieser kurze Hinweis ergibt die notwendigen Forderungen an ein temporäres Ersatzorgan. Es sollte also nicht nur in der Lage sein, Substanzen, z.B. Ammoniak, zu metabolisieren, sondern auch zur Synthese wichtiger Stoffe, wie z.B. Gerinnungsfaktoren, befähigt sein. Wenn die einzelnen Verfahren näher besprochen werden sollen, muß gleich nachdrücklich betont werden, daß ihre Anwendung bei einem Leberkoma nur dann in Frage kommt, wenn sämtliche konventionellen internistischen Therapiemöglichkeiten voll ausgeschöpft sind und eine Änderung des Geschehens damit nicht erreicht wurde. Darüber hinaus muß das Koma als hepatisch identifiziert werden und alle anderen möglichen Ursachen ausgeschlossen werden.

Die Meinungen darüber gehen auseinander, ob bei einem therapieresistenten Leberkoma erst im Stadium IV oder früher die nun zu besprechenden Maßnahmen eingesetzt werden sollen. Verständlicherweise werden die Resultate bei früherem Einsetzen günstiger, aber es sind dann auch etliche Fälle darunter, die dieser außerordentlichen Prozedur nicht bedurft hatten.

Es gibt 3 Methoden des temporären Leberersatzes, die klinische Anwendung gefunden haben. Als erste Möglichkeit ist die Austauschtransfusion zu erwähnen.

Bei dieser noch als rein internistisch anzusehenden Therapie wird eine Austauschtransfusion mit je 4 – 5 Liter Blut innerhalb von 2 – 3 Stunden durchgeführt, was nach Bedarf öfter wiederholt wird.

Ziel dieser Methode ist die Elimination toxischer Substanzen aus dem Blut, um damit das Leben so lange zu erhalten, bis die bemerkenswerte Regenerationskraft der Leber zum Tragen kommt.

1958 berichteten die Australier TINK und LEE erstmals über die erfolgreiche Behandlung eines Leberkomas mit Austauschtransfusion bei einem 13-jährigen Kind. Da die Austauschtransfusion im strengeren Sinn nicht als temporärer Leberersatz anzusehen und darüber hinaus eine dem Internisten vorbehaltene Maßnahme ist, soll weniger auf Methodik und Ergebnisse dieser Therapiemöglichkeit eingegangen werden.

Es sei nur soviel gesagt, daß nach den Berichten SAUNDERS 23 % der Patienten mit einem Leberkoma auf Basis einer massiven Leberzellnekrose nach Behandlung mit Austauschtransfusion überleben und aus dem Spital entlassen werden konnten. Von Interesse ist vielleicht noch die Tatsache, daß wahrscheinlich Hepatitisvirusantikörper im transfundierten Frischblut eine wichtige therapeutische Rolle spielen, wie durch experimentelle Untersuchungen von PREISSIG festgestellt wurde.

Als nächster Schritt zur Behandlung des therapeutisch nicht beeinflussbaren Leberkomas wäre die heterologe Leberperfusion anzusehen. Die Leberperfusion zur Behand-

lung des Leberversagens stellt eine temporäre extrakorporale Organtransplantation homologer oder heterologer Natur dar. Dabei wird eine Leber von Mensch oder Tier in den Kreislauf des Patienten eingeschaltet. Dieses Fremdorgan soll die Aufgabe der patienteneigenen funktionsuntüchtigen Leber temporär übernehmen, oder zumindest so lange, bis die Noxe, die zum Untergang des Leberparenchyms geführt hat, abgeklungen ist und die Regeneration der Leber in funktioneller Hinsicht zur Wirkung kommt. Von praktischem Interesse sind für das zu diskutierende Verfahren tierische Organe, insbesondere von Schweinen, nicht nur weil mit solchen Lebern ausgedehnte experimentelle Untersuchungen in bezug auf Funktionsfähigkeit und klinische Anwendbarkeit durchgeführt wurden. Für den klinischen Gebrauch scheidet die homologe Leberperfusion mit humanem Spender aus, eben wegen der Schwierigkeit der Spenderbeschaffung. Ganz zweifellos würde sie bessere Leistungen erbringen, wie wir in eigenen Versuchen mit homologer Schweineleberperfusion feststellen konnten. Die Funktionsfähigkeit der mit Humanblut durchströmten Schweineleber wurde zuerst von der Arbeitsgruppe um EISEMAN gesichert. In umfangreichen Versuchen konnte von ihm und anderen Arbeitsgruppen der zunächst überraschende Nachweis erbracht werden, daß eine mit menschlichem Blut durchströmte Schweineleber funktionsfähig ist. Die physiologische Leistung der Leber konnte naturgemäß mit heterologer In vitro-Perfusion nicht vollständig erreicht werden; die Unterschiede sind hingegen nur graduell. Für eine erfolgreiche klinische Anwendung ist eine umfassende experimentelle Untersuchung dieses Systems unerlässlich, wie z.B. Hämodynamik, Gallenproduktion, spezifische Leberfunktionsteste, metabolische Stoffwechsellleistungen und ähnliches.

Wir haben weiters die Fähigkeit der heterolog perfundierten Leber zur Harnstoffsynthese überprüft, was für die Beseitigung der Ammoniumintoxikation im Coma hepaticum von Bedeutung ist (Abbildung 1). Bei Belastung mit 0,5 g Ammoniumcitrat kommt es nach 3-stündiger Perfusion zu einer 109%-igen Harnstoffsteigerung gegenüber Kontrollperfusionen ohne Belastung. Die Unterschiede in den Endkonzentrationen sind statistisch signifikant.

Auch nach Zugabe eines Aminosäuregemisches werden die freigewordenen  $\text{NH}_3$ -Gruppen zu Harnstoff aufgebaut. Die Bilirubin clearance Fähigkeit der heterolog perfundierten Schweineleber wurde mit menschlichem Ikterusblut überprüft (Abbildung 2). Es kommt bereits nach 15 Minuten Perfusion zu einem signifikanten Bilirubinabfall.

Auch die wichtigste Funktion der Leber, die Eiweißsynthese, kann in vitro überprüft werden (Abbildung 3). Dies ist nach Vorgabe von radioaktiv markierten Aminosäuregemischen in den Perfusionskreislauf möglich. Nach Applikation der Aminosäuren kommt es zu einem Abfall der anfangs hohen Plasmaaktivitäten, während die Proteinaktivitäten ansteigen. Nach etwa 4 Stunden ist das Substrat verbraucht, was daraus hervorgeht, daß die Gesamtaktivität annähernd durch die des Protein repräsentiert wird. Die heterolog perfundierte Leber ist also auch imstande Eiweiß aufzubauen.

Abbildung 4 zeigt ein Diagramm des Perfusionskreislaufes. Von der kanülierten Femoralarterie fließt das Blut über ein Reservoir und einen Wärmeaustauscher (H.E.) in die ebenfalls kanülierte Pfortader der Säugetierleber (L), die sich in einer Spezialekammer befindet und von hier zurück zum Patienten über eine Pumpe (P) und einen Luftfilter.

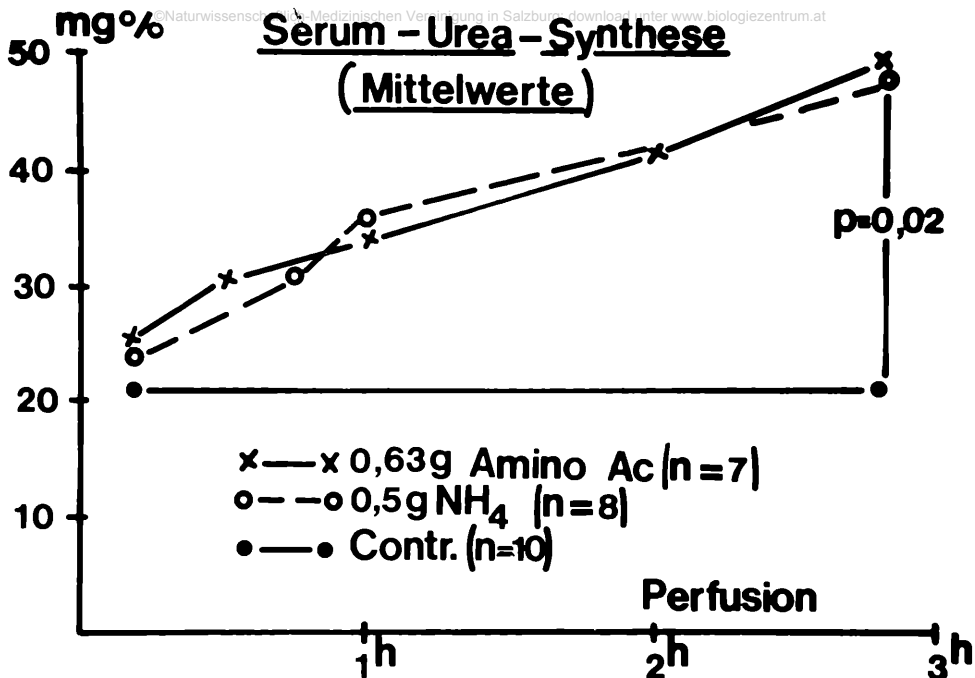


Abb. 1: Serumharnstoffsynthese nach Vorgabe von 0,5 g Ammoniumzitrat (o—o—o), nach 0,63 g Aminosäurengemisch (x—x—x) und Kontrollperfusionen ohne Belastung (●—●—●).

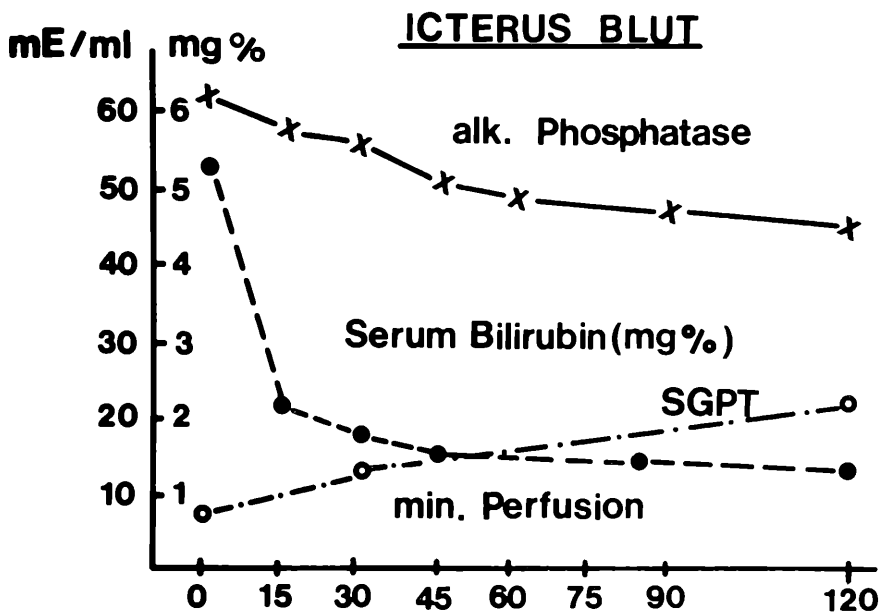


Abb. 2: Serum Bilirubin Abfall im Perfusat einer mit menschlichem Icterusblut durchströmten Schweineleber.

Cts/min.

©Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereinigung in Salzburg; download unter www.biologiezentrum.at

## Protein-Synthese bei HETEROL LEBER-PERFUSION

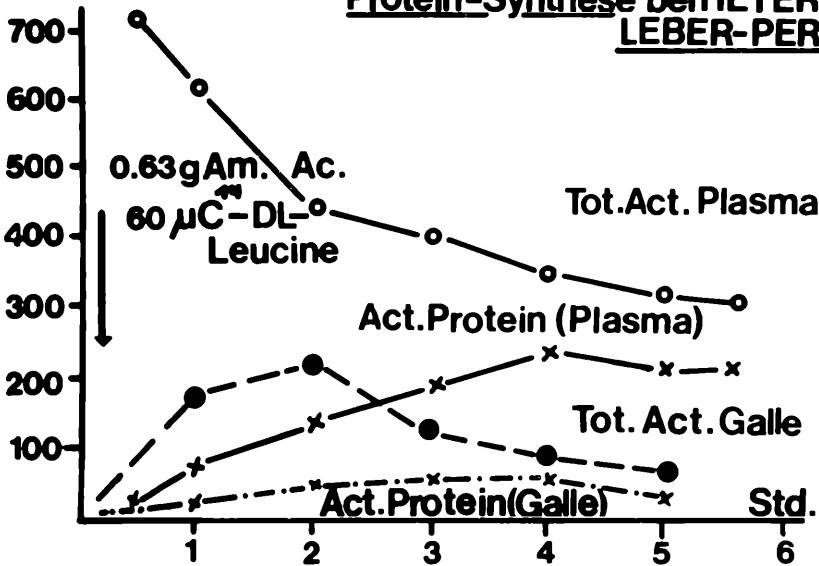


Abb. 3: Proteinsynthese der heterolog perfundierten Schweineleber nach Vorgabe von 0,63 g eines Aminosäuregemisches. Abnahme der Gesamtplasmaaktivität gegen Anstieg der Proteinaktivitäten.

## HETEROLOGE EXTRAKORPORALE LEBERPERFUSION

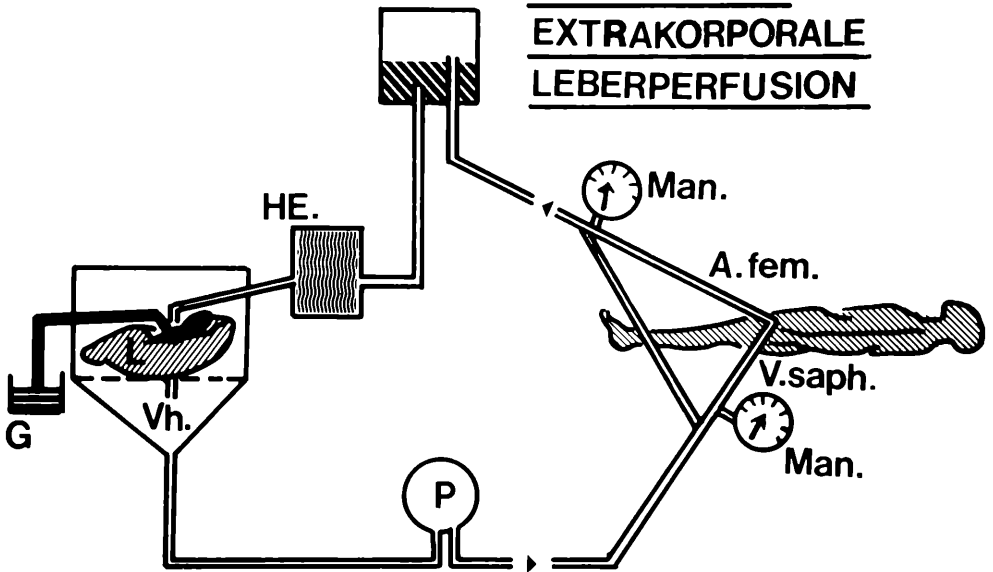


Abb. 4: Heterologe extrakorporale Leberperfusion. HE. = Wärmeaustauscher, V.h. = Vena hepatica, G = Gallensammelgefäß, P = Rollerpumpe, Man. = Manometrie.

Der kritischste Zeitraum bei der Perfusion liegt im Beginn bei Ankoppelung des Patientenkreislaufes an die Hilfsleber. Es entstehen eine Hypotension durch eine Hypovolämie, wenn der Patient in die leere Leber blutet, sowie eine Hyperacidität und eine Hypothermie, wenn das Blut vom konservierten Organ zurückfließt. Auch Blutungen sind häufige Komplikationen dieser Methode, bedingt durch die Grundkrankheit, weiters eine Thrombozytenschädigung durch das extrakorporale Pumpsystem und schließlich durch Freisetzung heparinähnlicher Substanzen aus der unzureichend perfundierten und konservierten Schweineleber.

Es dürften insgesamt etwa 200 Patienten zur Behandlung eines Coma hepaticum einer heterologen Leberperfusion unterzogen worden sein. Hauptindikationsgebiet war ein Leberversagen auf dem Boden einer virus- oder toxischbedingten Hepatitis, erst in zweiter Linie die Cirrhose, insbesondere auf alkoholischer Basis.

Die Beurteilung der Resultate der verschiedenen Arbeitsgruppen unter einem Nenner ist schwierig. Es scheint jedoch, daß etwa 50 % der perfundierten Patienten wenigstens vorübergehend aus dem Coma erwachen, die langfristige Überlebensrate liegt jedoch insgesamt nicht höher als 25 %. Pathophysiologie und Verlauf eines Leberkomas machen jedoch klar, daß mit einer einmaligen Perfusion nur ein passagerer Erfolg erzielt werden kann und nur eine mehrmalige Perfusion einen endgültigen Erfolg bringen wird.

Eine weitere Methode des temporären Leberersatzes ist mit der parabiologischen Kreuzzirkulation gegeben. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, den Kreislauf des komatösen Patienten mit dem eines lebergesunden Menschen zu verbinden. Die Kreuzzirkulation von Blut zwischen 2 Individuen zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten wurde schon lange in Erwägung gezogen, aber selten versucht. Erst seit den Bemühungen FREDERICO's, der 1890 die ersten diesbezüglichen Tierversuche unternahm, haben zahlreiche Forscher diese Technik am Menschen angewandt.

BURNELL hat 1967 erstmals von der Anwendung der Kreuzzirkulation bei 3 Patienten mit hepatischem Koma berichtet, wobei pro Patient bis zu 190 Liter Blut ausgetauscht wurden.

Für das Behandlungsprinzip stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

Der Kreislauf von Spender und Empfänger wird direkt mittels einer arterio-venösen Verbindung von Unterarmgefäßen mit Teflon Kanülen verbunden, dies ist das Prinzip der eigentlichen parabiologischen Kreuzzirkulation (Abbildung 5). Und zweitens das Blut von Spender und Empfänger bleibt durch eine Dialysemembran getrennt, die für zelluläre Elemente und größere Proteine nicht durchgängig ist (Abbildung 6). Diese Technik der parabiologischen Kreuzdialyse wurde zuerst von KRANIN 1953 beschrieben und auch zur Dialyse urämischer Zustände verwendet.

Diese Methode des temporären Leberersatzes ist weit effektvoller als die Austauschtransfusion für die unmittelbare Behebung des Komas und der pathologisch-biochemischen Abnormalitäten. Die bisher geringe Anzahl der so behandelten Patienten erklärt sich aus der großen Anzahl möglicher, nicht unerheblicher Risiken für den Spender. Die möglichen Spenderreaktionen sind in Abbildung 7 zusammengestellt. Immunologische Reaktionen erlauben keine längere Anwendung der Kreuzzirkulation als für 4 bis 5 Tage, selbst wenn der Partner gewechselt wird. Die größte Gefahr für den Spender besteht aber

in der Infektion. So gesehen scheiden Patienten mit infektiöser Hepatitis als potentielle Empfänger für dieses System a priori aus.

Darüber hinaus gibt es auch Komplikationen durch Blutvolumen Verschiebungen zwischen den Partner, die zu Schockzuständen führen können. Es werden auch vasodepressorische Substanzen diskutiert, die von leberkomatösen Patienten freigesetzt werden.

Aufgrund der zahlreichen Probleme und des unverkennbaren Risikos für den spendenden Partner hat man versuchsweise heterologe Systeme zur Anwendung gebracht (Abbildung 8). Dabei verwendet man als Spendertiere Paviane, die vorher in Hypothermie einer Austauschtransfusion unterzogen wurden, womit ihr Kreislauf mit kompatibelem Humanblut aufgefüllt wurde.

Solche Prozeduren wurden von HUME und BARNARD durchgeführt. Obwohl die Ergebnisse als ermutigend zu bezeichnen sind, wird eine weitere künftige Anwendung sicher durch ihre Aufwendigkeit beschränkt bleiben.

Die Lebertransplantation ist der einzig mögliche Weg eines definitiven Leberersatzes. Obwohl experimentelle Lebertransplantationen bereits 1955 von WELCH und seiner Gruppe durchgeführt wurden, erfolgte die erste klinische Leberverpflanzung erst 1963. Diese Tatsache erklärt sich aus der Schwierigkeit einer klinischen Transplantation im allgemeinen und einer Lebertransplantation im besonderen, denn dieser Eingriff bedingt bezüglich Organisation, Anästhesie und chirurgischer Technik die größten Erfordernisse.

## PARABIOTISCHE KREUZZIRKULATION

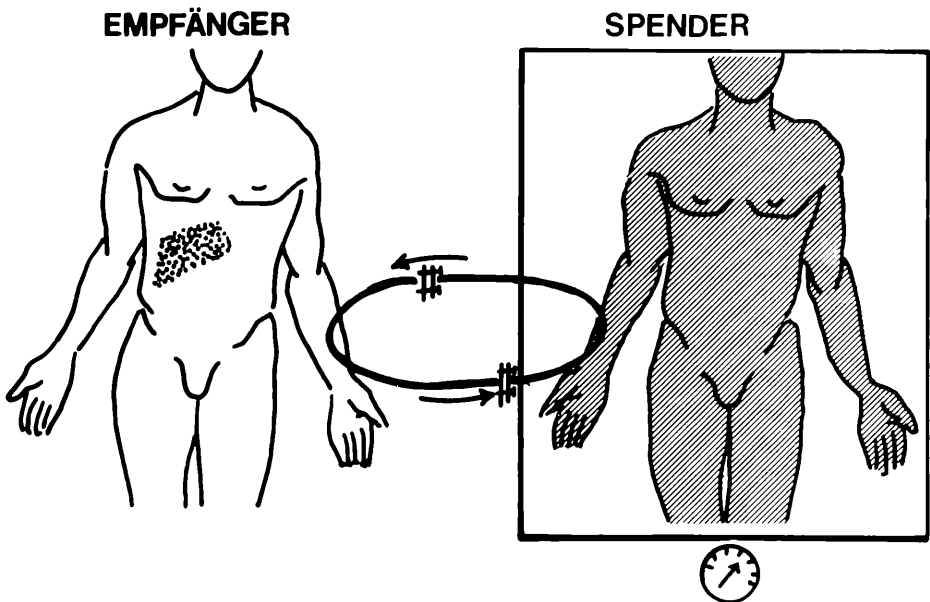


Abb. 5: Schema der parabiotischen Kreuzzirkulation, Bettenwaage zur Kontrolle eventueller Volumenverschiebungen.

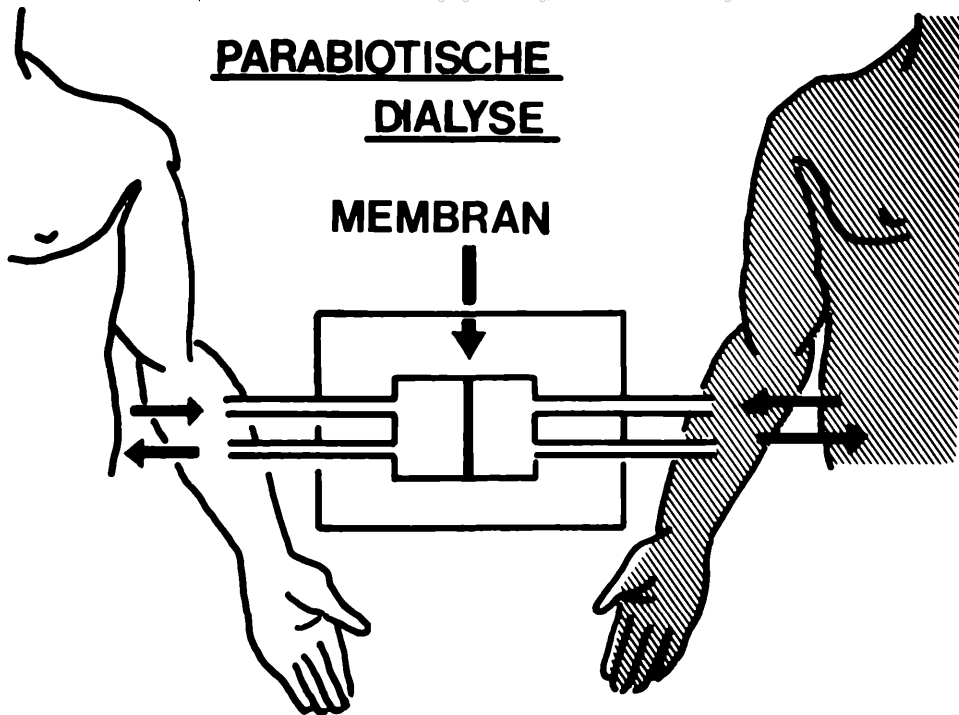


Abb. 6: Schema der parabiologischen Kreuzdialyse, Spender- und Empfängerblut bleiben durch eine Dialysemembran getrennt.

FIEBER	+++
BLUTDRUCKABFALL	++
URTICARIA	++
NAUSEA	++
BRONCHOSPASMUS	+
THROMBOCYTOPENIE	+
CARD. ARRHYTHMIEN	+
PLEURAERGÜSSE	+

Abb. 7: Mögliche Spenderreaktionen bei parabiologischer Kreuzzirkulation.



## KREUZ ZIRKULATION MIT PAVIAN

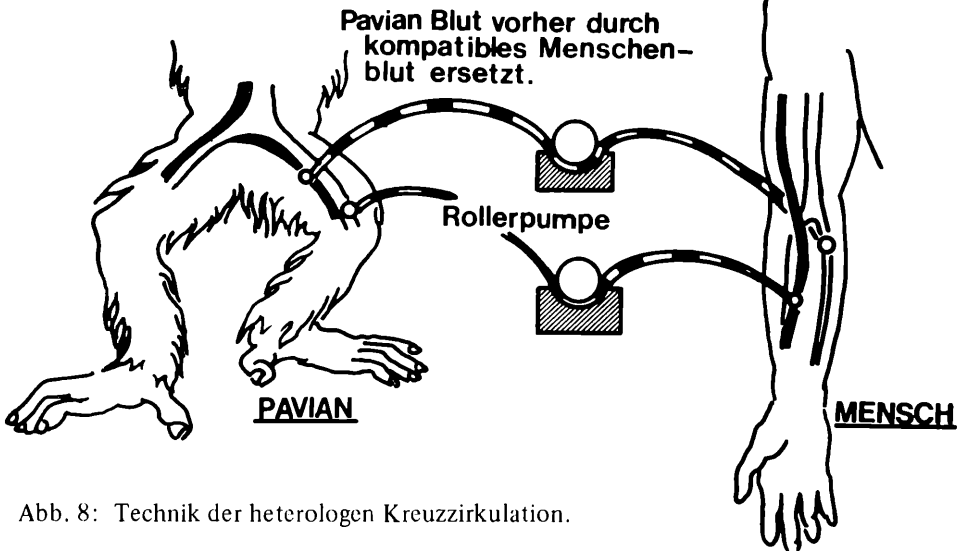


Abb. 8: Technik der heterologen Kreuzzirkulation.

Als sichere Indikation zum Leberersatz durch Transplantation ist heute die angeborene Gallengangsatresie zu werten. Dieser Eingriff stellt die einzige Möglichkeit dar, den letalen Verlauf dieser Erkrankung zu ändern, sofern nicht zystisch erweiterte Gallengänge für eine biliodigestive Anastomose zur Verfügung stehen. Relative Indikationen sind die isolierten Malignome der Leber und gewisse Cirrhoseformen.

Alle Zentren, in denen heute eine klinische Lebertransplantation möglich ist, verfügen über eine ausführliche experimentelle Erfahrung mit dieser Materie. Nur wer sich in Serien von Tierversuchen mit dieser Methode abmüht, kommt in die Lage, die technischen und organisatorischen Schwierigkeiten abzuschätzen und zu bewältigen. Mehrere Probleme erschweren den endgültigen Erfolg:

Die größte Schwierigkeit besteht in der Beschaffung eines Spenders. Für eine auf Dauer erfolgreiche Verpflanzung ist ein Mindestmaß an Übereinstimmung in den bisher bekannten Gewebsantigenen Voraussetzung, und die Wahrscheinlichkeit, den richtigen Spender zum richtigen Augenblick zu haben, ist gering. Darüber hinaus bestehen vor allem ethische und juristische Probleme, deren Nichtbeachtung zu erheblichen Konfliktsituationen für alle Beteiligten führen kann.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Erhaltung der vollen Vitalität des Spenderorgans. Das Problem besteht darin, das Transplantat in der Zeit vom Tode des Spenders bis zum Gefäßanschluß zu konservieren. Es muß also eine Zeitspanne bis zu 5 Stunden überbrückt und die volle Funktionsfähigkeit erhalten werden. Ein nicht optimal konserviertes Organ nimmt nur zögernd, wenn überhaupt, seine Funktion auf. Schlechte Konservierung ist gerade bei der Leber verhängnisvoll, wobei es zu schweren postoperativen Gerinnungsstörungen kommen kann, die alle Bemühungen einer Transplantation innerhalb kurzer

Zeit zunichte machen. Die anoxische Schädigung ist eine Hauptursache des frühen Transplantatversagens, deren Merkmale mangelhafter venöser Ausfluß, Schwellung und Zyanose der Leber, portale Stauung und schließlich die Entwicklung eines Schockzustandes sind. Das biochemische Substrat der Schädigung liegt hauptsächlich im Verlust energiereicher Phosphate. So betragen die ATP-Konzentrationen nach einstündiger Ischämie nur 15 % des Ausgangswertes. Verschiedene Methoden wurden daher zur Organkonservierung ausgearbeitet. Als beste Methode erscheint derzeit eine intermittierende hypotherme Schwerkraftperfusion unter Verwendung oxygenierter azellulärer Perfusate. Als azelluläres Perfusionsmedium hat sich Plasma bewährt, aus dem thermolabile Lipoproteine entfernt wurden, weil diese in Hypothermie präzipitieren und Kapillarembolien verursachen können, wie dies von BELZER ausführlich bewiesen wurde.

Die heute allgemein akzeptierte Technik ist die orthotope homologe Transplantation nach STARZL. Heterotope und auxiliäre Transplantationen haben sich weniger bewährt. Es ist vorwiegend ein räumliches Problem, ein so voluminöses Organ wie die Leber zusätzlich irgendwo im Körper unterzubringen und dabei adäquate Zirkulationsverhältnisse zu garantieren.

Bei der orthotopen Verpflanzung müssen nach Entfernung der Leber des Empfängers 5 Anastomosen ausgeführt werden (Abbildung 9). Bezüglich der Vereinigung des Gallengangsystems besteht noch nicht völlige Klarheit, ob man die übliche Cholezystojejunostomie oder die direkte Choledochusanastomose vorziehen soll. Eine gallige Peritonitis als Folge einer Nahtinsuffizienz oder eine aufsteigende Cholangitis können frühzeitig den endgültigen Erfolg vereiteln. Bei Gefäßanastomosen steht die Gefahr der Thrombose der A.hepatica im Vordergrund.

Sind alle vorhergehenden Probleme bewältigt, droht noch Gefahr von den Maßnahmen, die zur Verhütung einer Abstoßung ergriffen werden müssen. Das hauptsächlich verwendete Imuran ist ein Zytostatikum, das zu gefährlichen Leukopenien führen kann. In hohen Dosierungen angewandtes Prednisolon kann zu blutenden Ulzera mit allen möglichen letalen Folgen führen, aber auch das heute im Vordergrund der Immunsuppression stehende Antilymphozyten-Globulin (ALG) ist nicht ganz ungefährlich, weil allergische Reaktionen möglich sind.

Bis März 1973 wurden, soweit bekannt, 183 Leberverpflanzungen ausgeführt. Die primäre Operationsmortalität liegt je nach Arbeitsgruppe zwischen 15 und 40 %. Etwa die Hälfte der Überlebenden verstirbt innerhalb der ersten 3 Monate an verschiedenen Komplikationen (Abstoßungskrisen, Leberinfarkte, Cholangitis, Choledochusnekrosen, arterielle Thrombosen etc.). Von den 22 Patienten, die im Jahre 1972 transplantiert wurden, waren im März 1973 noch 9 am Leben, davon ein 5-jähriger Knabe mit einem heterotopen Transplantat bei einer Gallengangsatresie. Insgesamt sind noch 15 Patienten am Leben (Dezember 1973) mit einem voll funktionierenden Transplantat, der längste davon 4 1/2 Jahre.

Obwohl die Leber in bezug auf Technik bei der Transplantation die größten Schwierigkeiten bietet, müssen diese ersten Ergebnisse als ermutigend bezeichnet werden. Sie zeigen zumindest, daß ein definitiver Leberersatz durch Transplantation prinzipiell möglich ist. Fortschritte der immunologischen Forschung und der Organkonservierung werden die Ergebnisse ganz wesentlich verbessern.

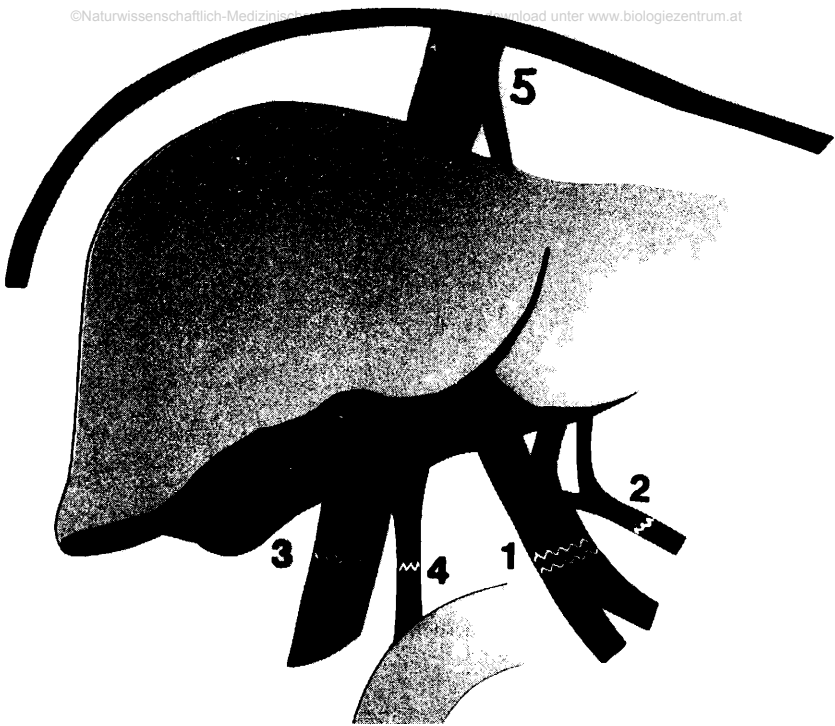


Abb. 9: Schematische Darstellung des Operationssitus mit allen durchgeführten Anastomosen nach orthotoper Lebertransplantation am Schwein. 1 Vena portae, 2 Arteria hepatica, 3 Vena cava pars infrahepatica 4 Choledochus, 5 Vena cava caudalis pars suprahepatica.

### Summary:

Despite correction of all the metabolic alterations known to accompany hepatic failure, survival in acute hepatic coma resulting from advanced liver failure or acute massive necrosis is a rarity. For these reasons efforts have been directed toward providing additional temporary support of patients with acute hepatic coma to permit regeneration of liver parenchyma. These techniques are all based on one or both of two purposes. First, to supply a temporary normal organ via cross-circulation or cross-dialysis to an individual suspected of having reversible and presumably lethal organ failure. Second, to supply or to remove substances which might be possibly lacking or present in the blood stream of patients with the failing organ.

Permanent liver replacement is only possible by transplantation of the whole organ.

Several methods of temporary and permanent liver replacement are described and the results discussed.

Literatur: beim Verfasser

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://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: [MÖGLICHKEITEN DES LEBERERSATZES BEIM MENSCHEN. 89-99](#)