

**Operative Techniken zur Arterialisierung der Pfortader
nach Leberteilresektion und orthotoper Lebertransplantation
am Rattenmodell**

von

Daniela Brummer

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Hohenberger)

und aus dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforchung
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med B. Gänsbacher

Vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. R. Köstlin
in der Chirurgischen Tierklinik der
Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. med. vet. U. Matis)

**Operative Techniken zur Arterialisierung der Pfortader
nach Leberteilresektion und orthotoper Lebertransplantation
am Rattenmodell**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Daniela Brummer
aus
Penzberg

München, 2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Prof. Dr. R. Köstlin
Korreferent: Dr. A. Fischer

Tag der Promotion: 13. Februar 2004

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Schrifttum	3
2.1	Die Wahl der Ratte als Versuchstier	3
2.2	Anatomie und Physiologie der Leber	4
2.2.1	Anatomie der Rattenleber	4
2.2.2	Physiologie des hepatischen Gefäßbetts	6
2.3	Allgemeines zur Lebertransplantation	7
2.4	Regeneration der Leber	10
2.5	Teilresektion der Leber	12
2.6	Arterialisierung der Pfortader	14
2.6.1	Leberzirrhose und portale Hypertension	14
2.6.2	Orthotope Lebertransplantation und Gefäßkomplikationen	16
2.6.3	Auxiliäre Lebertransplantation	19
2.7	Orthotope Lebertransplantation am Rattenmodell	21
2.8	Portaler Blutfluss	22
2.9	Laborparameter	23
2.9.1	Aminotransferasen (AST und ALT)	23
2.9.2	Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	23
2.9.3	Alkalische Phosphatase (ALP)	24
2.9.4	Kreatinin	24
3	Eigene Untersuchungen	25
3.1	Zielvorstellungen	25
3.2	Material und Methoden	26
3.2.1	Versuchstiere	26
3.2.2	Haltung der Versuchstiere	26
3.2.3	Gruppeneinteilung	26
3.2.4	Versuchsplan	28
3.2.5	Versuchsdurchführung	30
3.2.5.1	Prämedikation und Narkose	30
3.2.5.2	Lagerung und Vorbereitung zur Operation	30

3.2.5.3	Operatives Vorgehen	30
3.2.5.3.1	Shamoperation (Gruppe K)	30
3.2.5.3.2	70%ige Leberresektion (Gruppe Res)	31
3.2.5.3.3	Arterialisierung der Pfortader über die A. renalis (Gruppe PVA-B)	32
3.2.5.3.4	Arterialisierung der Pfortader über die A. renalis und 70%ige Leberresektion (Gruppe PVA-B-Res)	34
3.2.5.3.5	Arterialisierung der Pfortader über ein aortoportales Interponat (Gruppe PVA-APS)	35
3.2.5.3.6	Orthotope Lebertransplantation mit Arterialisierung der Pfortader über ein aortoportales Interponat (Gruppe LTx-APS)	36
3.2.5.4	Messung des portalen Blutflusses	42
3.2.5.5	Operation zur Leberbiopsie	43
3.2.5.6	Postoperative Nachsorge	44
3.2.5.7	Labordiagnostik	44
3.2.5.7.1	Technik der Serumgewinnung	44
3.2.5.7.2	Untersuchte Blutparameter	44
3.2.5.8	Versuchsende	44
3.2.5.9	Ultraschall Doppler Untersuchung	45
3.2.5.10	Statistische Methoden	45
3.3	Ergebnisse	46
3.3.1	Von der Auswertung ausgeschlossene Tiere	46
3.3.2	Überlebensraten	47
3.3.3	Operations- und Abklemmzeiten	50
3.3.4	Blutflussraten	53
3.3.5	Sonografische Darstellung der Pfortader am 84. Tag	55
3.3.6	Körpergewichtsentwicklung	56
3.3.6.1	Körpergewichtsentwicklung in der Kontrollgruppe	56
3.3.6.2	Körpergewichtsentwicklung nach 70%iger Leberresektion	56
3.3.6.3	Körpergewichtsentwicklung nach Arterialisierung der Pfortader mit Banding	56
3.3.6.4	Körpergewichtsentwicklung nach Arterialisierung der Pfortader mit Banding und 70%iger Leberresektion	57
3.3.6.5	Körpergewichtsentwicklung nach Arterialisierung der	

	Pfortader mit aortoportalem Segment und 70%iger Leberresektion	57
3.3.6.6	Körpergewichtsentwicklung nach Lebertransplantation	57
3.3.7	Laborparameter	59
3.3.7.1	Aspartat-Amino-Transferase	59
3.3.7.2	Alanin-Amino-Transferase	62
3.3.7.3	Glutamat-Dehydrogenase	62
3.3.7.4	Alkalische Phosphatase	66
3.3.7.5	Kreatinin	66
4	Diskussion	70
4.1	Wahl des Tiermodells	71
4.2	Operationstechniken	72
4.3	Beurteilung der Überlebensraten	76
4.4	Blutflussmessungen	77
4.5	Laborparameter	78
4.6	Zusammenfassende Beurteilung	79
5	Zusammenfassung	80
6	Summary	82
7	Literaturverzeichnis	84
8	Abkürzungsverzeichnis	96
9	Danksagung	98
10	Lebenslauf	99

1 EINLEITUNG

Die Lebertransplantation ist heute als chirurgisches Behandlungsverfahren im Terminalstadium chronischer Lebererkrankungen etabliert. Die Einjahresüberlebensrate nach Lebertransplantation ist weltweit auf über 85% angestiegen.

In den letzten Jahren erfolgte die Weiterentwicklung der operativen Technik mit dem Ziel den begrenzten Spenderpool zu vergrößern. Mit der sogenannten Split-Technik ist es möglich, die Spenderleber entsprechend ihrer Einteilung in Segmente auf zwei Empfänger aufzuteilen und den größeren Anteil einem Erwachsenen und den kleineren einem Kind zu implantieren. Auch die Lebendspende von Verwandten wird immer öfter durchgeführt. Zur Überbrückung des akuten Leberversagens kommt zunehmend die heterotope auxiliäre Lebertransplantation, bei der ein Teiltransplantat die Funktion der nativen Leber bis zu deren Regeneration übernehmen soll, zum klinischen Einsatz. Allerdings ist diese Technik von einer höheren Komplikationsrate begleitet, die vor allem durch eine hohe Inzidenz an Pfortaderthrombosen und eine primäre Nicht-Funktion bedingt ist.

Die Arterialisierung der Pfortader stellt bei diesen Operationstechniken eine Vereinfachung dar, da es eine vom Pfortaderstromgebiet unabhängige Implantation an den Iliacalgefäßen ermöglicht.

Die Technik der permanenten Arterialisierung der Pfortader wurde auch im Rahmen der orthotopen Lebertransplantation im Fall einer nicht rekanalisierbaren Pfortaderthrombose, wieder neu aufgegriffen.

Bei Kindern ist die Gefäßrekonstruktion aufgrund kleiner Gefäßdimensionen von einer hohen Thromboserate begleitet. Zudem ist hier eine häufige Transplantationsindikation die biliäre Atresie, die meistens mit einer Pfortaderaplasie vergesellschaftet ist. Da im Bereich der Kindertransplantation häufig Teiltransplantate verwendet werden, könnte die Arterialisierung der Pfortader eine neue operationstechnische Alternative darstellen.

Zur Zeit wird diese Technik aber nur in ausgewählten klinischen Situationen angewandt, da bisher kaum Berichte über den Langzeitverlauf vorliegen. Ein Problem dieser unphysiologischen Gefäßversorgung ist die Entwicklung einer Leberfibrose, die durch den mit der Arterialisierung einhergehenden erhöhten sinusoidalen Druck entstehen kann.

Aktuelle klinische Erfahrungen mit dieser Technik zeigen, dass eine Reduktion des portalen, jetzt arterialisierten Blutflusses für die Langzeitfunktion des Transplantats nötig erscheint. Durch diese Reduktion lassen sich sowohl hämodynamische Komplikationen, die durch eine

EINLEITUNG

Rechtsherzbelastung aufgrund des hohen Shunt-Volumens entstehen könnte, als auch eine Fibrosierung des Transplantats im Langzeitverlauf vermeiden.

Ziel der vorliegenden Studie soll es sein, verschiedene Arterialisierungstechniken zu entwickeln, anhand derer die Auswirkungen der Arterialisierung der Pfortader auf die Funktion, Morphologie und das Regenerationsverhalten der Leber untersucht werden können. In dieser Arbeit soll vor allem auf die verschiedenen Operationstechniken und deren funktionelle Auswirkungen eingegangen werden.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Die Wahl der Ratte als Versuchstier

Um Abstoßungsreaktionen bei der Lebertransplantation zu vermeiden, ist die Übereinstimmung des Major-Histocompatibilitäts-Komplexes (MHC) zwischen Spender und Empfänger eine Grundvoraussetzung. Deshalb ist die Verfügbarkeit von Ratten-Inzucht-Stämmen für dieses Versuchsvorhaben von entscheidendem Vorteil, da mit der Verwendung von syngeneten, d.h. genetisch identischen Spender- und Empfängertieren, transplantationsimmunologische Abstoßungsreaktionen ausgeschlossen werden können und keine Immunsuppression nötig ist. Dies ermöglicht Langzeit-Studien, in denen Aussagen über Funktion und histologische Veränderungen des Transplantats getroffen werden können, ohne durch Abstoßungsreaktionen verfälscht zu werden.

Die Ratte eignet sich außerdem für dieses Versuchsvorhaben sehr gut, da die Aufzweigung der intrahepatischen Blutgefäße bei dieser Spezies der des Menschen ähnlich ist, so dass die beim Menschen übliche Einteilung der Leber in Segmente nach COUINAUD (1957) übernommen werden kann.

Zur partiellen Leberresektion liegen zahlreiche etablierte Techniken am Rattenmodell vor, die an der Ratte leicht durchzuführen sind und genaue Vergleiche der Regenerationsraten erlauben (HIGGINS und ANDERSON, 1931; BENGMARK et al., 1973).

Darüberhinaus bietet die Ratte als Versuchstier gegenüber Großtieren auch ökonomische Vorteile, wie niedrigere Kosten für die Anschaffung und Unterbringung der Tiere, geringerer Futtermittelverbrauch, sowie einfacheres Handling.

2.2 Anatomie und Physiologie der Leber

2.2.1 Anatomie der Rattenleber

Die Nomenklatur der Leberlappen der Ratte ist in der Literatur uneinheitlich. Die 3. Auflage der NOMINA ANATOMICA VETERINARIA (1983) legt folgende anatomische Termini fest:

Lobus sinister lateralis und medialis, Lobus quadratus, Lobus dexter und Lobus caudatus mit Proc. caudatus und Procc. papillares.

Demnach kann die beim Menschen übliche Segmenteinteilung der Leber nach COUINAUD (1957) (s. Abb. 2) auf die Ratte übertragen werden.

Der Lobus sinister lateralis enthält zwei stammartige portale Äste die denen der Segmente II und III der menschlichen Leber entsprechen. Der Lobus sinister medialis wird durch einen portalen Ast versorgt, der das Pendant zum Segment IV beim Menschen bildet. Rechts folgt der Lobus quadratus, der von einem Pfortaderast versorgt wird, der dem bogenförmigen aufsteigenden Ast für das Doppelsegment V, VIII der menschlichen Leber entspricht. Lobus dexter und Proc. caudatus verfügen über eine unabhängige portale Versorgung entsprechend den Segmenten VII und VI. Links der Pfortader entspringt ein kleiner portaler Ast mit Aufzweigungen in zwei Segmentäste für das Segment I, der bei der Rattenleber für die Versorgung der Procc. papillares verantwortlich ist (Abb. 1).

Aufgrund dieser Übereinstimmung der Segmenteinteilung ist die Durchführung vergleichbarer Leberresektionen bei Ratte und Mensch möglich.

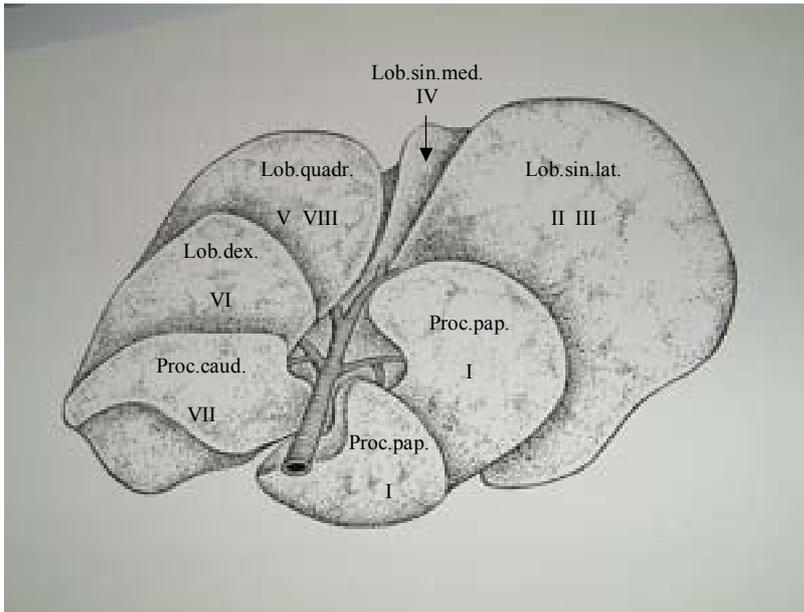


Abb. 1: Anatomie der Rattenleber

(FÖDRA, 1991)

Proc. pap.:	Processus papillaris	Segment I
Lob. sin. lat.:	Lobus sinister lateralis	Segment II und III
Lob. sin. med.:	Lobus sinister medialis	Segment IV
Lob. quadr.	Lobus quadratus	Segment V und VIII
Lob. dex.:	Lobus dexter	Segment VI
Proc. caud.	Processus caudatus	Segment VII

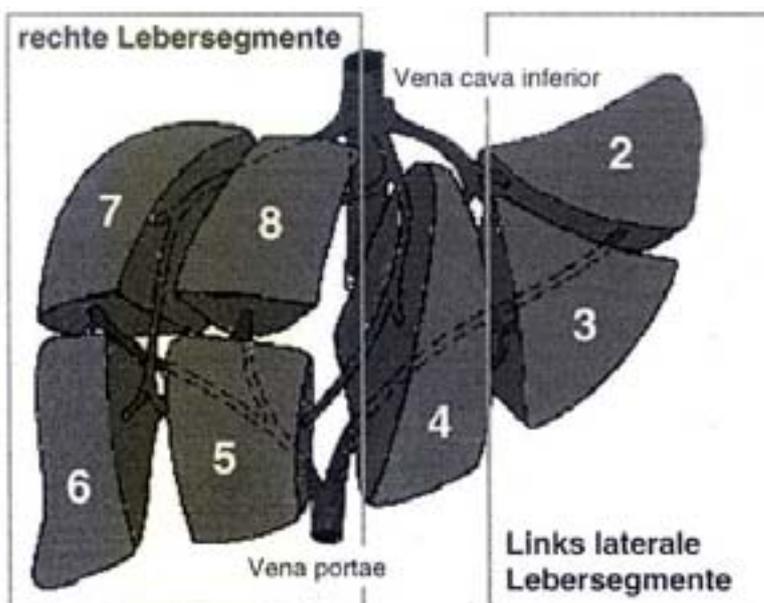


Abb. 2: Segmenteinteilung der Leber des Menschen

(STRASSBURG UND MANNS; 2002)

2.2.2 Physiologie des hepatischen Gefäßbetts

Die Leber verfügt über die Besonderheit einer dualen Gefäßversorgung mit getrennter arterieller und portal-venöser Perfusion. Über die Pfortader gelangt das nährstoffreiche, aber sauerstoffarme Blut aus den unpaaren Bauchorganen zur Leber, wo es über die Venae interlobulares auf die einzelnen Leberläppchen verteilt wird. Das portale Blut ist angereichert mit aus dem Intestinum resorbierten Nahrungsbestandteilen (Aminosäuren, Monosaccharide, mittelkettige Fettsäuren), im Darm gebildeten oder resorbierten Toxinen (Ammoniak, Gallensäuren), sowie speziellen Hormonen (Insulin, Glucagon) und Zytokinen. Die A. hepatica bringt sauerstoffreiches Blut zur Leber und teilt sich ebenfalls in Aa. interlobulares. Beide Gefäße münden in die Lebersinusoide, wo sich das Blut schließlich vermischt und über die Zentralvenen, die sich wiederum zu Sammelvenen vereinigen, den Venae hepaticae zugeführt wird. Während das sauerstoffreiche Blut der A. hepatica mit arteriell-systemischem Blutdruck der Leber zugeführt wird, beträgt der Druck in der Pfortader nur etwa 10 bis 15 mmHg, schwankt atemabhängig und ist während Systole und Diastole weitgehend konstant (LAMERS et al., 1989).

Die Gesamtflussmenge bleibt relativ konstant und wird nur in der Zusammensetzung der jeweiligen Anteile von portalem und arteriellem Blut modifiziert. Das Verhältnis der Durchblutung von Pfortader und Leberarterie wird beim Menschen in der Literatur uneinheitlich von 1,8:1 bis zu 3,8:1 angegeben, was wahrscheinlich auf unterschiedliche Versuchsbedingungen zurückzuführen ist. HAHNLOSER et al. (1974) stellen fest, dass es bei einem Verschluss der Pfortader zu einer kompensatorischen Durchflusserhöhung und einer Verminderung des Widerstands in der A. hepatica kommt. Die A. hepatica besitzt also im Gegensatz zur Pfortader die Fähigkeit zur Autoregulation, was ermöglicht, in bestimmten Grenzen eine portale Minder- oder Mehrdurchblutung zu kompensieren. Diese Regulation erfolgt abhängig vom intrasinusoidalen Druck durch Kontraktion bzw. Relaxation der intrahepatischen Arteriolen. Diese Autoregulation wird allerdings erheblich reduziert, wenn ein portocavaler Shunt angelegt, also das portale Blut vollständig in die V. cava geleitet, und somit der portocavale Blutstrom völlig unterbrochen wird (HANSON und JOHNSON, 1966). Erhöht sich der portale Blutfluss, z.B. nach Nahrungsaufnahme, steigt auch der sinusoidale Druck proportional an, d.h. bei steigender portaler Durchblutung erfolgt keine Gegenregulation. Bei portalem Hochdruck scheint also kein protektiver Effekt zu existieren. Da die Wand der Sinusoide stark durchlässig ist, hat dies zur Folge, dass bei hohen Flussraten

entsprechend mehr filtriert wird, was einen proteinreichen Ascites verursacht (GREENWAY et al., 1970).

2.3 Allgemeines zur Lebertransplantation

Die erste orthotope Lebertransplantation am Menschen wurde 1963 durchgeführt (STARZL et al., 1963). In den darauf folgenden Jahren stieg die Zahl der durchgeführten Transplantationen stetig an. So wurden in den USA zwischen 1963 und 1983 900 Lebern transplantiert, im Jahr 1988 1713 und 1997 bereits 4158 (SEABERG et al., 1998).

Die ersten Transplantationen waren allerdings von einer hohen Komplikationsrate begleitet. So lag die 1-Jahres-Überlebensrate von 1963 bis 1980 nur zwischen 13 und 34,5% (STARZL et al., 1982). Erst in den achtziger Jahren wurde die Lebertransplantation als standardisiertes chirurgisches Behandlungsverfahren im Endstadium chronischer Lebererkrankungen anerkannt. Bis heute konnte die 1-Jahres-Überlebensrate auf 85-90% gesteigert werden (SMITH et al., 1999; HASHIKURA et al., 2001; VOGT et al., 2002).

Die Gründe für die hohe Komplikationsrate in den Anfangsjahren sind vielfältig. Eine der Hauptursachen für ein Transplantatversagen war die chronische Abstoßung des Organs. Die Einführung von Cyclosporin A 1979 war ein entscheidender Durchbruch für die immunsuppressive Therapie in der Transplantationsmedizin (STARZL, 1996). Die 1-Jahres-Überlebensrate konnte dadurch mehr als verdoppelt werden (OTTE, 2002). Seit 1989 steht auch FK 506 zur immunsuppressiven Therapie zur Verfügung. Dessen entscheidender Vorteil liegt darin, dass die Steroide nach einem Jahr abgesetzt werden können, was vor allem für Kinder von Bedeutung ist, bei denen durch die Steroide erhebliche Nebenwirkungen wie reduziertes Wachstum auftreten können (OTTE, 2002).

Weitere Schwierigkeiten, die zu einer hohen postoperativen Mortalitätsrate beitrugen, waren technischer Art. So stellte die Rekonstruktion des Gallengangs lange Zeit ein Problem dar. Massiver intraoperativer Blutverlust, Luftembolien, sowie postoperative Sepsis und Thrombenbildung in den Gefäßanastomosen (STARZL et al., 1982) waren weitere Komplikationen. Darüberhinaus nahm das Transplantat häufig durch die Ischämiephase erheblichen Schaden. Durch die Entwicklung besserer Konservierungstechniken, bei denen das Organ schon bei der Entnahme in situ durch die Perfusion über die Pfortader mit kalten Lösungen von innen gekühlt wird, konnten diese Komplikationen drastisch reduziert werden (STARZL, 1996). Die Einführung der Wisconsins-Lösung erlaubt eine Konservierungsphase

von bis zu 12 Stunden ohne dass das Transplantat Schaden nimmt und ermöglicht somit auch weitere Transportwege (STARZL et al., 1982).

Die Verbesserung der operativen Techniken der Gallengangsrekonstruktion reduzierte Komplikationen wie Cholangitiden, Fistelbildungen oder Obstruktionen der galleführenden Wege (CALNE et al., 1986).

Ein weiterer chirurgischer Fortschritt ist die Verwendung venovenöser Bypässe von der V. femoralis zur V. axillaris (BUSUTTIL et al., 1994). Dadurch kann der venöse Rückstrom aus dem Bauchraum während der kritischen anhepatischen Phase nach der Entfernung der Empfängerleber bis zur Implantation des neuen Organs aufrecht erhalten werden und führt zu einer Entlastung des Patienten .

Die häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation bei Erwachsenen sind zum einen nichtmaligne Erkrankungen, zu denen z. B. die Leberzirrhose zählt. Diese kann vielfältige Ursachen haben. Sie kann sowohl die Folge infektiöser Hepatitiden sein, als auch durch Stoffwechselstörungen, chronischen Alkoholabusus oder Gallenwegserkrankungen, wie primäre und sekundäre biliäre Zirrhose oder sklerosierende Cholangitis, bedingt sein. Weitere Indikationen sind das Budd-Chiari-Syndrom, bei dem ein thrombotischer Verschluss der Hauptstämme der Lebervenen im Einmündungsgebiet der V. cava vorliegt, die subakute hepatische Nekrose oder das fulminante Leberversagen (CALNE et al., 1986; BUSUTTIL et al., 1994; STARZL et al. 1982, 1989 und 1996). Zum anderen spielen maligne Erkrankungen eine wichtige Rolle. Zu diesen zählen primäre Lebertumoren, wie das hepatozelluläre Karzinom, Klatskin-Tumoren oder das intrahepatische Cholangiokarzinom und andere Tumoren, die in die Leber metastasieren. Das Risiko des Tumorrezidivs bleibt jedoch nicht zuletzt wegen der notwendigen postoperativen Immunsuppression sehr hoch, so dass diese Indikation lange Zeit kontrovers diskutiert wurde (RINGE et al., 1989). Mittlerweile stimmen die Autoren jedoch weitgehend überein, dass ein palliativer Effekt den Eingriff rechtfertigt (RINGE et al., 1989).

Bei Kindern ist die biliäre Atresie eine häufige Indikation zur Transplantation. Des Weiteren umfasst das Spektrum der Indikationen das akute Leberversagen, sowie angeborene Stoffwechselerkrankungen, wie alpha-1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Crigler-Najjar-Syndrom, Glykogenspeicherkrankheit I und IV und Byler's disease (DE VILLE DE GOYET et al., 1993).

Die Bandbreite der Indikationen ist im Verlauf der Jahre zwar weitgehend gleich geblieben, aber mit der Weiterentwicklung der Transplantationschirurgie wurden immer mehr potenzielle Empfänger in das Programm aufgenommen, die früher wegen technischer

Schwierigkeiten von vornherein ausgeschlossen worden wären. So zählten bis vor kurzem z.B. vorbestehende Pfortaderthrombosen, zentrale portosystemische Shunts oder auch die Überschreitung der Altersgrenze von 60 Jahren als absolute Kontraindikation. Diese Patienten werden nun nicht mehr von vornherein ausgeschlossen (BUSUTTIL et al., 1994), was zur Folge hat, dass die Wartelisten immer länger werden (ANSELMO et al., 2001).

Bei den in Frage kommenden Spenderorganen wird die Auswahl zwar auch nicht mehr so streng getroffen wie noch vor einigen Jahren. So werden heute auch marginale Organe (z.B. Fettlebern) oder Lebern von Spendern, die über 45 Jahre alt sind, was früher als Ausschlusskriterium gegolten hätte, verwendet (BUSUTTIL et al., 1994).

Dies vermag den Mangel an Spenderorganen jedoch bei weitem nicht auszugleichen. So verstarben in den letzten Jahren 10 bis 15% der Patienten während sie auf der Warteliste standen (PAPPAS et al., 1995). Besonders schwierig ist es aufgrund der unterschiedlichen Größenverhältnisse ein passendes Organ für Kinder zu finden. Um dem Mangel an geeigneten Organen für Kinder zu begegnen, wurde die Technik der partiellen Lebertransplantation entwickelt, bei der das Spenderorgan ex vivo partiell reseziert wird und dem kindlichen Empfänger nur ein Teil der Leber implantiert wird. Die Überlebensraten und die Inzidenz an postoperativen Komplikationen entsprechen bei elektiven Transplantationen etwa denen der herkömmlichen orthotopen Lebertransplantation (OTTE et al., 1989a; BROELSCH et al., 1990; HOUSSIN et al., 1992).

Bei Risikopatienten und in Notfallsituationen berichten RINGE et al. (1989) jedoch von einer etwas höheren Komplikationsrate, was die Anwendung dieser Technik aber dennoch rechtfertigt in Anbetracht dessen, dass es vor allem in Notfallsituationen besonders schwierig ist, schnell ein passendes Spenderorgan zu finden. Bei der partiellen Lebertransplantation wurde früher der zweite Teil des Organs verworfen, bis es aufgrund weiterentwickelter Operationsmethoden möglich wurde, ein Transplantat zu teilen und den kleineren Teil einem Kind und den größeren einem Erwachsenen zu geben. Diese sogenannte Split-Technik erforderte die Entwicklung einer Methode mit der die V. cava des Empfängers in situ bleibt, um den Wiederanschluss der Gefäße sicher zu stellen. Als erstes publizierte PICHLMAYR et al. 1988 die erfolgreiche Anwendung dieser Technik. Allerdings birgt diese Methode ein etwas höheres Risiko, da die Hauptgefäße und –gallengangsstrukturen immer nur bei einem Transplantat bleiben. Dies resultiert in einer höheren Inzidenz an postoperativen Thrombosen und Gallengangskomplikationen (NEUHAUS und PLATZ, 1994). DE VILLE DE GOYET (1995) erreicht mittlerweile mit 84,8% jedoch dieselben Überlebensraten wie bei der orthotopen Transplantation. Wenn man dazu noch den positiven Effekt auf die Wartelisten

betrachtet (DE VILLE DE GOYET et al., 1993), hat diese Technik einen entscheidenden Fortschritt für die Lebertransplantation gebracht.

Auch die Lebend-Spende von Verwandten gewinnt zunehmend an Bedeutung. Hierbei wird beispielsweise einem Elternteil ein Teil der Leber entnommen und dem Kind implantiert. Das Verfahren entspricht dem der Split-Transplantation. Die Überlebensraten entsprechen mittlerweile dem der orthotopen Transplantation. So erreichen TANAKA et al. (1993) eine Überlebensrate von 89%, Broelsch et al. (1990) berichten sogar von 100% und auch WALLOT et al. (2002) kommen in ihrer Langzeitstudie zu dem Schluss, dass die Lebend-Spende kein höheres Risiko in Bezug auf Transplantat- und Patienten- Überleben birgt als andere Techniken.

2.4 Regeneration der Leber

Die Regenerationsfähigkeit der Leber ist seit langem bekannt. Dabei handelt es sich nicht um eine Regeneration in dem Sinn, dass sich die entfernten Leberlappen wieder neu bilden, sondern vielmehr um eine kompensatorische Hyperplasie des verbleibenden Leberparenchyms (BUCHER, 1991).

Die Mechanismen, die zum Einsetzen der Regeneration führen, diese regulieren und schließlich auch wieder terminieren, sind bis heute nicht eindeutig geklärt und Gegenstand zahlreicher Studien (COURT et al., 2002). Lange Zeit wurde kontrovers diskutiert, ob dem Pfortaderblut dabei eine entscheidende Rolle zukommt. So kamen STARZL et al. (1975) zu dem Schluss, dass sogenannte hepatotrophe Faktoren im Pfortaderblut, wie Insulin und Glukagon, unabdingbar für die Regeneration und auch für die Erhaltung der normalen Leberfunktion sind. CHILD et al. (1953), FISHER et al. (1954b) und MC CREDIE et al. (1958) postulierten, dass weniger die Qualität des Pfortaderblutes entscheidend für die Leberregeneration ist, als vielmehr die Quantität des portalen Blutflusses. Versuche, bei denen die portale Blutzufuhr völlig unterbunden wurde, zeigten übereinstimmend, dass die Regenerationsfähigkeit der Leber dadurch stark beeinträchtigt wurde (LEE et al., 1968; FAN et al., 2002). Fest steht, dass die Faktoren, die zur Regulierung der Leberregeneration beitragen, extrahepatisch gebildet werden. Dies wird aus Versuchen, bei denen der Blutkreislauf normaler Ratten mit dem von komplett hepatektomierten Ratten verbunden wurde, ersichtlich (GREISLER et al., 1979). Nach 48 Stunden konnten Anzeichen einer

Regeneration nachgewiesen werden, woraus die Autoren schlossen, dass dafür nonportale Faktoren aus dem Blut verantwortlich sind.

Heute geht man davon aus, dass ein komplexes Zusammenspiel von mehreren Faktoren in Form einer Kaskade die Regeneration initiiert. Bevor eine Mitose der Leberzellen abläuft, müssen diese mit Hilfe sogenannter Mitogene geprimt werden. Zytokine, wie der Tumornekrose-Faktor TNF, Interleukin 1 und Interleukin 6, werden innerhalb weniger Minuten nach der Leberresektion aus nicht parenchymatösen Leberzellen freigesetzt und aktivieren die Hepatozyten, die sich normalerweise im Ruhezustand in der G₀-Phase befinden. Sie gelangen somit in die präreplikative G₁-Phase. Um den Zellzyklus vollständig zu durchlaufen, ist die Stimulation durch den Epidermal-Growth-Factor EGF, Transforming-Growth-Factor TGF- α , sowie Insulin und Glucagon nötig (BUCHER N.R.L, 1991; MICHALOPOULOS und DE FRANCES, 1997).

Bei Ratten wurde die maximale Mitoserate 24 bis 48 Stunden nach der Leberresektion beobachtet. Während dieser Phase war die funktionelle Kapazität der Leber am geringsten (HASHIMOTO und SANJO, 1997).

Von klinischem Interesse ist die Regenerationsfähigkeit der Leber u.a. bei malignen Erkrankungen, die eine umfangreiche Hepatektomie erfordern. Auch bei den neuen Lebertransplantationstechniken ist das Regenerationsvermögen der Leber von Bedeutung, wenn bei der sogenannten Split-Technik ein Spenderorgan auf zwei Empfänger verteilt oder, wie bei der Lebendspende, nur ein Teil der Leber transplantiert wird. Aufgrund der Regenerationsfähigkeit kann dem Spender ein Teil seiner Leber entfernt und dem Empfänger ein relativ zu kleines Organ implantiert werden. Bei beiden erreicht die Leber ihre ursprüngliche Größe wieder (HIGASHIYAMA et al., 1993).

Eine zu umfangreiche Resektion kann jedoch zum Leberversagen führen. Die Regeneration ist von der Energieversorgung des verbleibenden Parenchyms abhängig. Die Leber gewinnt ihre Energie aus der Atmungskette und ist daher auf eine ausreichende Sauerstoffversorgung angewiesen (NONAMI et al., 1992).

Maligne Neoplasien der Leber oder des biliären Systems erfordern oftmals eine ausgedehnte Hepatektomie, bei der auch die A. hepatica mitbetroffen sein kann. Dies kann eine massive Lebernekrose zur Folge haben (ISEKI et al., 1992). In diesen Situationen ist es von Interesse, ob dies durch eine Arterialisierung der Pfortader und somit einer besseren Sauerstoffversorgung der Restleber, verhindert werden kann. SHIMIZU et al. (2000) haben an Ratten eine 85%ige Hepatektomie durchgeführt und deren Überlebensraten, das Regenerationsverhalten, den portalen Blutfluss und die Sauerstoffversorgung der Leber mit

Ratten verglichen, die zusätzlich zur Leberresektion eine Arterialisierung der Pfortader erhielten. Die 7-Tages-Überlebensrate der nur resezierten Tiere lag mit 67% deutlich unter der der arterialisierten Gruppe mit 92%. Sie konnten zeigen, dass sowohl der portale Blutfluss als auch die Sauerstoffversorgung der Leber nach der Arterialisierung erhöht waren. Auch YAMAZOE et al. (1997) konnten bei Hunden mit arterialisierter Pfortader im Vergleich zu nicht arterialisierten einen höheren Sauerstoff- und Energiegehalt in der Leber nachweisen.

OTT et al. (2003b) verglichen in ihren Versuchen am Schwein die Regeneration und Morphologie der Leber nach alleiniger Hemihepatektomie und nach Hemihepatektomie in Kombination mit der Arterialisierung der Pfortader über ein Aorteninterponat. Auch sie stellten nach einem Beobachtungszeitraum von drei Wochen eine stärkere Regeneration bei den arterialisierten Tieren fest (278% im Vergleich zu 134% bei den Tieren der Kontrollgruppe mit Leberresektion ohne Arterialisierung).

FAN et al. (2002) untersuchten das Regenerationsverhalten der Leber am Rattenmodell. Sie erreichten sowohl bei Tieren, die nur partiell hepatektomiert wurden, als auch bei solchen die zusätzlich portal arterialisiert wurden eine gute Regenerationsrate, konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen feststellen, während bei Tieren, deren portaler Blutfluss vollständig unterbrochen wurde, keinerlei Regeneration stattfand. Die Autoren schlossen daraus, dass die Qualität des portalen Zuflusses, also venös oder arteriell, weniger eine Rolle spielt, als vielmehr die Quantität des Blutflusses.

2.5 Teilresektion der Leber

Die Teilresektion der Leber ist ein Standardverfahren zur Induktion der Leberregeneration. Sie gilt als stärkster Regenerationsreiz der Leber und hat gegenüber der Leberparenchymschädigung mit toxischen Substanzen den entscheidenden Vorteil, dass die verbleibenden Hepatozyten durch diesen Eingriff nicht geschädigt werden (BUCHER, 1991). Die Fähigkeit zur Regeneration bleibt auch nach mehrfachen Hepatektomien erhalten (FAUSTO, 2001).

Partielle Hepatektomien werden in der experimentellen Chirurgie aus verschiedenen Gründen durchgeführt. Zum einen soll geklärt werden, wieviel Lebergewebe entfernt werden kann, ohne ein Leberversagen zu riskieren und welche Faktoren zur Regeneration der Leber beitragen, zum anderen gewinnt die Resektion bei den neuen Lebertransplantationstechniken zunehmend an Bedeutung.

HIGGINS und ANDERSON haben bereits 1931 eine Technik zur Leberteileresektion bei Ratten entwickelt. Aufgrund der starken Lappung der Rattenleber ist es bei diesen Tieren sehr gut möglich, eine genau definierte Menge an Leberparenchym mit relativ kleiner Resektionsfläche und damit auch geringem Blutungsrisiko zu entfernen.

PANIS et al. (1997) stellten in ihren Versuchen fest, dass eine 70%ige Leberresektion von Ratten gut toleriert wird. Bei einer Resektion von 85% sank die Überlebensrate von 48% am 1. auf nur noch 18% am 2. postoperativen Tag, während nach einer 90%igen Hepatektomie kein Tier den 2. Tag überlebt hat.

Die Regeneration ist umso stärker, je mehr Gewebe entnommen wird (BENGMARK et al., 1973). Auch bei der Lebertransplantation hat sich gezeigt, dass ein kleines Transplantat stärker regeneriert als ein größeres, so dass das Verhältnis von Leber- und Körpergewicht wieder dem Ausgangswert entspricht (HIGASHIYAMA et al., 1993).

2.6 Arterialisierung der Pfortader

2.6.1 Leberzirrhose und portale Hypertension

Erste Versuche zur Arterialisierung der Pfortader (PVA) fanden bereits in den 50er Jahren statt (COHN und HERROD, 1952; RATHER und COHN, 1953; FISHER et al., 1954a). Diese Technik spielte damals bei der Therapie der Leberzirrhose und dem daraus resultierenden portalen Hochdruck eine Rolle. Das übliche Behandlungsverfahren war damals das Anlegen eines portocavalen Shunts, um den portalen Hochdruck zu reduzieren, indem das Pfortaderblut nicht mehr durch die Leber floss, sondern direkt in die V. cava geleitet wurde. Die Langzeitergebnisse waren allerdings meist unbefriedigend, da die Patienten durch den verminderten portalen Blutfluss eine stark eingeschränkte Leberfunktion bis hin zur Leberatrophie zeigten und häufig ein hepatoencephales Syndrom entwickelten. Dafür wurde die ungenügende portale Perfusion verantwortlich gemacht (ADAMSONS et al., 1972). Aus diesem Grund wurde die Arterialisierung der Pfortader entwickelt, bei der zusätzlich zu dem portosystemischen Shunt der leberseitige Stumpf der Pfortader an eine Arterie angeschlossen wurde, wodurch wieder ein höherer portaler Blutfluss hergestellt war.

So berichteten MC CREDIE et al. (1958) von einer höheren Überlebensrate bei Hunden, deren Lebern komplett arterialisiert wurden. FISHER et al. (1954a) führten zusätzlich zu einem portocavalen Shunt und der Arterialisierung eine 43%ige Hepatektomie durch und stellten bei den Hunden, die arterialisiert wurden, auch eine erhöhte Regenerationsrate der Leber fest.

ADAMSONS et al. (1972 und 1975) berichteten über gute klinische Langzeitergebnisse. Die Patienten zeigten eine gute Ammoniak-Toleranz und hatten keine Anzeichen einer Enzephalopathie.

ZUIDEMA et al. (1963) hingegen wiesen am Hundemodell die Entstehung einer nekrotisierenden Vaskulitis, einer Intimafibrose der Pfortader, sowie eine periportale Fibrose nach. Nach zwei bzw. vier Wochen waren diese Veränderungen nur geringgradig, nach sechs Monaten jedoch sehr deutlich ausgeprägt.

LECOMPTE et al. (1974) induzierten bei Ratten eine Leberzirrhose und verglichen dann die Ergebnisse von Tieren, bei denen nur ein portosystemischer Shunt angelegt wurde mit denen, die zusätzlich über die A. renalis arterialisiert wurden. Letztere zeigten zwar eine bessere Frühfunktion, im Langzeitverlauf zeigte sich aber bei den histologischen Untersuchungen ebenfalls eine stärkere Fibrose sowie dilatierte und verdickte intrahepatische Gefäße. Diesen Effekt schrieb man dem durch die Arterialisierung erhöhten intravasalen Druck zu.

MATZANDER (1974) beschrieb als Erster die Arterialisierung der V. portae mit reduziertem Blutfluss, um diese Komplikationen zu vermeiden. Nach dem Hagen-Poiseuillschen Strömungsgesetz ist der auf die Leber übertragene Druck umso geringer, je kleiner das Lumen des für die Arterialisierung verwendeten Gefäßes ist. Die Druckadaption wurde durch ein langes, schmales Veneninterponat zwischen der Pfortader und A. iliaca communis dextra erreicht.

Auch ADAMSONS et al. (1975 und 1978), die entweder die A. lienalis oder die A. gastroepiploica, welche beide von relativ kleinem Kaliber sind, verwendeten, erzielten gute Langzeitergebnisse ohne die oben beschriebenen Schädigungen. Mit ihrer Methode konnten sie nach der Arterialisierung denselben hepatischen Blutfluss wie vor dem Eingriff erhalten und somit den portalen Hochdruck senken.

OTTE et al. (1978) und (1982) betrachteten die Arterialisierung der Pfortader als sichere Methode, um die Toleranz des portocavalen Shunts zur Therapie der portalen Hypertension zu verbessern und dessen unerwünschte Nebenwirkungen, wie eine reduzierte Leberfunktion und ein hepatoencephales Syndrom, zu reduzieren. Allerdings kamen sie auch zu dem Schluss, dass eine Überarterialisierung unbedingt vermieden werden muss und deshalb zum Teil eine Blutflussreduktion („Banding“) nötig ist, um den portalen Blutfluss auf einem physiologischen Niveau zu halten.

Mit der Entwicklung und Etablierung der Lebertransplantation hat sich die Therapie der Leberzirrhose und der daraus folgenden portalen Hypertension gegen Ende der achtziger Jahre grundlegend gewandelt. Da die oben beschriebenen Methoden nur eine symptomatische Therapie waren, erhalten heute die meisten Patienten in dieser Situation eine Lebertransplantation. Für Patienten, die an einer Leberzirrhose im Endstadium leiden, für die aber kein passendes Organ zur Verfügung steht, oder wenn eine Transplantation aufgrund technischer Schwierigkeiten oder hohen Alters ein zu hohes Risiko birgt, wurden in den neunziger Jahren weniger invasive Methoden entwickelt, um dem portalen Hochdruck zu begegnen. Mit transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts ist es möglich die portale Hypertension mit wesentlich geringeren Operationsrisiken als bei den oben beschriebenen Shunt-Techniken zu behandeln (KNECHTLE et al., 1994).

2.6.2 Orthotope Lebertransplantation und Gefäßkomplikationen

Eine operationstechnische Herausforderung bei der orthotopen Lebertransplantation stellt die Gefäßrekonstruktion dar. Für eine erfolgreiche Lebertransplantation ist eine suffiziente Perfusion des Transplantats sowohl über die A. hepatica als auch über die V. portae unabdingbar (BUSUTTIL et al., 1994). Die Rekonstruktion der Pfortader kann in bestimmten Situationen nicht durchgeführt werden. So kann es z. B. vorkommen, dass beim Empfänger eine Pfortaderthrombose vorliegt, deren Inzidenz in der Literatur mit 2,1 bis 13% angegeben wird (LERUT et al., 1987; KIRSCH et al., 1990; SHAKED und BUSUTTIL, 1991; STIEBER et al., 1991; LANGNAS et al., 1992; GONZALEZ et al., 1993; DAVIDSON et al., 1994; BUSUTTIL et al., 1994). Die Thrombosierung der Pfortader kann verschiedene Ursachen haben. Sie kommt vor allem bei Patienten vor, die sich entweder schon vor der Lebertransplantation einem operativen Eingriff unterziehen mussten, wie z.B. der Anlage eines portosystemischen Shunts, einer Splenektomie oder bei Patienten, die am Budd-Chiari-Syndrom oder einer Leberzirrhose leiden (NONAMI et al., 1992; OLTHOFF und BUSUTTIL, 1996). Eine Zirrhose führt in 5-10% der Fälle zu einer Thrombosierung der Pfortader (NONAMI et al., 1992). Viele Transplantationszentren sehen diese Situation als Kontraindikation zur Lebertransplantation an (PICHLMAYR et al., 1989; LANGNAS et al., 1992). Mittlerweile werden diese Patienten jedoch dank neu entwickelter Operationstechniken nicht mehr von vornherein von einer Transplantation ausgeschlossen. Die Thrombose kann entweder nur intrahepatische Pfortaderäste, nur den linken bzw. rechten Hauptast der Pfortader, die Bifurkation oder den Pfortaderstamm betreffen (NONAMI et al., 1992). Das operative Vorgehen in diesen Fällen hängt vom Ausmaß der Thrombosierung ab. Kleinere und relativ frische Gerinnsel können meistens thrombektomiert werden, sofern die Gefäßwand intakt ist. Die Pfortader kann dann wie gewöhnlich direkt End-zu-End an die Spenderleber anastomosiert werden. Gelingt die Rekanalisierung nicht, oder ist die Thrombose so ausgeprägt, dass sie über den Konfluenz der V. lienalis und V. mesenterica superior hinausgeht, muss man sich mit venösen Interponaten behelfen (BUSUTTIL et al., 1994; STIEBER et al., 1991; LANGNAS et al., 1992). In den meisten Fällen wird das Interponat an die V. mesenterica superior angeschlossen (SHAKED et al., 1991; SEU et al., 1996; NEUHAUS et al., 1990; STIEBER et al., 1991). SHAKED et al. (1991) und STIEBER et al. (1991) berichteten von einer höheren Mortalitätsrate bei diesen Patienten, was sie auf die aufwendigere Operationstechnik zurückführten. SEU et al. (1996) hingegen konnten die 1-Jahres-Überlebensrate auf 82% steigern, was mit den Ergebnissen der orthotopen Lebertransplantation ohne portale Thrombose vergleichbar ist. Falls ein venöses Interponat

über die V. mesenterica superior nicht möglich ist, besteht die Möglichkeit, den Anschluss über andere Gefäße herzustellen. So stellten RUDROFF und SCHEELE (1998) den portalen Blutfluss über die V. colica her. ROUCH et al. (1988) legten einen splenorenenalen Shunt an.

Eine weitere Alternative trotz diffuser portaler Thrombosierung eine Transplantation durchführen zu können, wurde von TZAKIS et al. (1998) und AZOULAY et al. (2000) vorgeschlagen. Sie stellten den hepatoportalen Blutfluss durch portocavale Hemitransposition sicher, d.h. sie anastomosierten die V.cava inferior End-zu-End oder End-zu-Seit an die Pfortader. Allerdings liegen noch zu wenige Erfahrungen mit dieser Technik vor, so dass sie bisher nur in Ausnahmefällen angewendet wird.

Relativ selten, aber besonders schwerwiegend für das Transplantat ist die postoperative Pfortaderthrombose (BURKE et al., 1988; DE VILLE DE GOYET et al., 1996; PICHLMAYR et al., 1989; ROUCH et al., 1988). Ihre Inzidenz wird mit 0,5 bis 2% angegeben. Postoperative Thrombosen der Pfortader sind neben technischen Fehlern, wie dem Abknicken oder Überdehnen der Gefäße, einer atypischen Gefäßsituation, einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft oder vorangegangenen operativen Eingriffen an der Pfortader, überwiegend durch einen nicht ausreichenden hepatopetalen Blutfluss in der Pfortader bedingt (WOZNEY et al., 1986; LERUT et al., 1987; STARZL et al., 1989). Die Thrombose hat eine Minderdurchblutung der Leber zur Folge, was bereits in der Frühphase zum Transplantatversagen führt und eine schnelle Retransplantation erfordert. Tritt eine Thrombosierung der Pfortader erst längere Zeit nach der Transplantation auf, scheint dies keine so fatalen Folgen wie unmittelbar postoperativ zu haben (PICHLMAYR et al., 1989).

Auch bei der Lebertransplantation bei Kindern stellt die Pfortaderrekonstruktion ein Problem dar. Hier besteht aus anatomischen Gründen bei sehr kleinen Gefäßdimensionen ein erhöhtes Thromboserisiko. Eine häufige Indikation zur Lebertransplantation bei Kindern ist die biliäre Atresie, die oft mit einer Pfortaderhypo- oder -aplasie einhergeht, so dass die portale Revaskularisierung technische Schwierigkeiten bereitet (TROISI et al., 1998).

In diesen Situationen wurde die Möglichkeit der Arterialisierung der Pfortader wieder neu aufgegriffen. Sie wurde als Alternative vorgeschlagen, wenn eine vorbestehende Pfortaderthrombose intraoperativ nicht rekanalisiert werden kann oder das gesamte Splanchnikusgebiet thrombosiert ist, so dass ein jump-graft von der V. mesenterica superior technisch nicht durchführbar ist. Die Arterialisierung bietet eine Möglichkeit, die für das Transplantatüberleben notwendige portale Perfusion wiederherzustellen.

Das Verfahren der portalen Arterialisierung ist bislang nur bei wenigen Patienten angewandt worden. Als erstes berichteten PICHLMAYR et al. (1989) von einem Patienten, bei dem

aufgrund ausgeprägter Pfortaderthrombosen mit herkömmlichen Methoden kein ausreichender hepatopetaler Blutfluss erreicht werden konnte. Durch die Separation beider Pfortaderbereiche wurde eine Leberhälfte caval-venös und die andere arterialisiert- caval-venös perfundiert. Die Transplantatfunktion erwies sich als gut und die bestehende Encephalopathie ging zurück. Auch ERHARD et al. (1995) stellten drei klinische Fälle vor, bei denen sie eine Arterialisierung der Pfortader bei einer auxiliären und zwei orthotopen Lebertransplantationen erfolgreich durchgeführt haben. Der Anschluss der Pfortader erfolgte dabei über ein Gefäßinterponat des Spenders auf die Empfängeraorta. Bei einem Patienten musste jedoch in einer zweiten Operation ein mesenterico-cavaler Shunt angelegt werden, um den durch die Arterialisierung entstandenen portalen Hochdruck zu senken. Von einem ähnlichen Fall berichteten NEELAMEKAM et al. (1997). Auch sie arterialisierten die Pfortader bei einem Patienten, bei dem aufgrund ausgeprägter Thrombosen kein ausreichender portaler Blutfluss erreicht werden konnte. Zunächst versuchten sie mit einem venösen jump-graft, den sie an die V. lienalis anschlossen, den hepatopetalen Fluss aufrechtzuerhalten. Nachdem aber zu wenig Blut durch das venöse Interponat floss und daher stark thrombosegefährdet war, beschlossen sie die A. hepatica End-zu-Seit an das Interponat anzuschließen. Nach einem zunächst komplikationslosen postoperativen Verlauf entwickelte der Patient vier Monate später Ascites und Splenomegalie, was auf eine prähepatische Hypertension schließen ließ. Ein Arteriogramm zeigte ein Aneurysma der A. hepatica und Turbulenzen im hepatopetalen Blutfluss. Deshalb ligierte man die A. hepatica, was den portalen Druck erheblich reduzierte, woraufhin sich der Patient schnell erholte.

Auch ASPINALL et al. (1996) und TROISI et al. (1998) erreichten eine gute Frühfunktion des portal-arterialisierten Transplantats, die Langzeitergebnisse waren jedoch enttäuschend. Es traten Komplikationen wie eine Kongestion der Leber und portale Hypertension auf. STANGE et al. (2001) berichteten darüber hinaus von einem Fall, bei dem es aufgrund des hohen Shunt-Volumens zu einer Rechtsherzüberlastung kam. Bei zwei weiteren Patienten reduzierten die Autoren den Blutfluss der arterialisierten Pfortader, indem sie eine künstliche Stenose anlegten und erreichten so einen komplikationslosen postoperativen Verlauf und zufriedenstellende Langzeitergebnisse mit einer guten Leberfunktion nach einem Jahr. Über die Notwendigkeit einer Reduzierung des Blutflusses herrscht in der Literatur weitgehend Einigkeit. CHARCO et al. (2001) erreichten ebenfalls eine sehr gute Frühfunktion der arterialisierten Transplantate, mussten jedoch später auch bei einem Patienten aufgrund der portalen Hypertension die Arterialisierung rückgängig machen. Sie empfahlen, die

Arterialisierung unabhängig vom Splanchnikusgebiet durchzuführen, um diese Komplikationen zu vermeiden.

Einige Autoren berichteten von einer Fibrosierung des Transplantats aufgrund des erhöhten intravasalen Drucks im portalen Gefäßsystem durch die Arterialisierung. Auch diesem Effekt könnte mit einer Reduzierung des Blutflusses begegnet werden. Nach ersten klinischen Erfahrungen bei drei Patienten, die eine vollständige portale Arterialisierung mit Reduktion des Blutflusses erhielten, hatten diese ein Jahr nach Lebertransplantation eine gute Leberfunktion ohne histologisch nachweisbare Leberfibrose (STANGE et al. 2001).

2.6.3 Auxiliäre Lebertransplantation

Bei der auxiliären Lebertransplantation wird ein Teiltransplantat zusätzlich zur nativen Leber implantiert. Diese Methode kommt vor allem zur Überbrückung des akuten Leberversagens zum klinischen Einsatz, wenn mit einer Regeneration der geschädigten nativen Leber gerechnet werden kann. Das Transplantat soll bis zur Regeneration der nativen Leber deren Funktion übernehmen und kann dann wieder entfernt werden (ERHARD et al., 1998). Diese Methode hat gegenüber der orthotopen Lebertransplantation mehrere Vorteile: die native Leber kann erhalten bleiben, und der Patient muss sich nicht der Prozedur einer orthotopen Ganzlebertransplantation, die ein erheblich höheres Risiko mit sich bringt, unterziehen. Wenn die native Leber ihre Funktion wiedererlangt hat, atrophiert das Implantat oder es kann wieder entfernt und die Immunsuppression abgesetzt werden. Das Spenderorgan kann aufgeteilt werden und der andere Teil für einen weiteren Empfänger verwendet werden.

Aktuelle Daten der „Auxiliary Liver Transplantation Registry“ zeigen, dass die Komplikationsrate sehr hoch ist. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 54 bis 70% im Vergleich zu 85 bis 90% bei der orthotopen Transplantation (CHENARD-NEU et al., 1996). Ursache hierfür ist eine hohe Inzidenz von Pfortaderthrombosen und eine primäre Nicht-Funktion (van HOEK et al., 1999). Dies schreiben die Autoren vor allem einer Minderperfusion des Transplantats zu. Bei der momentan angewandten Technik wird die Pfortader des Transplantats End-zu-Seit an die Pfortader der nativen Leber anastomosiert, so dass das portale Blut zwischen dem Implantat und dem ursprünglichen Organ aufgeteilt wird. Dies hat zum einen zur Folge, dass das Transplantat und die native Leber um das zufließende Pfortaderblut konkurrieren und zum anderen, dass es dadurch zu einem geringeren Blutfluss

und Strömungsturbulenzen in der Pfortader kommt, wodurch ein erhöhtes Thromboserisiko entsteht (YABE et al., 1998).

Mit der Arterialisierung der Pfortader könnte dieses Problem umgangen werden, da bei dieser Technik die ursprüngliche Pfortader belassen und das Transplantat völlig unabhängig vom Pfortaderstromgebiet angeschlossen wird. Somit ist sowohl der leberwärts gerichtete Blutfluss ausreichend und zugleich entfällt die thrombosegefährdete portale Anastomose. Das Split-Transplantat kann z.B. an den Iliacalgefäßen anastomosiert werden, was das Operationsvorgehen erheblich erleichtert und damit die intra- und perioperativen Komplikationen bei den lebensbedrohlich erkrankten Patienten deutlich reduzieren könnte.

Probleme im Langzeitverlauf, die durch die Arterialisierung entstehen können, wie z.B. eine Fibrose der Leber, spielen hierbei keine Rolle, da das Transplantat wieder entfernt werden kann, wenn die native Leber ihre Funktion wiedererlangt hat.

ERHARD et al. (1995 und 1998) berichteten von vier erfolgreichen Fällen in denen die Arterialisierung der Pfortader bei einer auxiliären Transplantation zur Anwendung kam. Auch MARGARIT et al. (2000) haben diese Technik bei einem Patienten erfolgreich angewandt. Das Transplantat wurde zweieinhalb Monate später, nachdem die native Leber sich regeneriert hatte, entfernt und die Immunsuppression konnte abgesetzt werden.

Allerdings wurde das Verfahren bisher erst bei wenigen Patienten angewandt. In der Literatur wird z.T. von widersprüchlichen Erfahrungen berichtet, so dass die unphysiologischen Druck- und Strömungsverhältnisse bei dieser Methode Gegenstand zahlreicher Studien sind (RONG XIU et al., 2001; PALMES et al., 2002).

2.7 Orthotope Lebertransplantation am Rattenmodell

Erste tierexperimentelle Erfahrungen mit Lebertransplantationen wurden 1956 von CANNON an Hunden veröffentlicht. In den folgenden Jahren wurde der Hund als Tiermodell für die Lebertransplantation zunehmend durch das Schwein verdrängt, da bei letzterem die Abstoßungsreaktionen nicht so gravierend waren (GARNIER et al., 1965). Die Transplantationen sind bei diesen Spezies aufgrund der Größe technisch einfacher durchführbar als bei Ratten. Dennoch werden heutzutage fast ausschließlich Ratten für die experimentelle Transplantationsforschung gewählt, da diese Spezies aufgrund ihrer leichten Nachzucht und der Verfügbarkeit von syngenen Tierstämmen den Großtieren überlegen ist. Mittlerweile liegen auch zahlreiche etablierte Techniken zur Lebertransplantation an Ratten vor.

Der limitierende Faktor bei der Ratten-Lebertransplantation war anfangs die technische Schwierigkeit bei den Gefäßanastomosen. Nachdem LEE und FISHER (1961) durch mikrochirurgische Methoden das Anfertigen von Gefäßanastomosen etabliert haben, wurden verschiedene Techniken zur Lebertransplantation bei Ratten entwickelt. Als erstes publizierten LEE et al. 1973 eine Methode mit einer Überlebensrate von 73%. Die kritische Phase bei der Lebertransplantation ist die anhepatische Phase, während der die supra- und infrahepatische V. cava komplett abgeklemmt ist und somit kein venöser Rückfluss zum Herzen erfolgen kann. Diese Phase sollte 25 bis 30 Minuten nicht überschreiten, da die Tiere durch den venösen Rückstau im Splanchnikusgebiet sonst in einen irreversiblen kardiogenen Schockzustand fallen (ENGEMANN, 1985; DELRIVIÈRE et al., 1998). Um dieses Problem zu umgehen, legten LEE et al. (1973) einen extrakorporalen Bypass von der V. portae zur V. jugularis. Mit zunehmender mikrochirurgischer Erfahrung konnte die anhepatische Phase jedoch verkürzt werden und auf die aufwendige Konstruktion eines Bypasses verzichtet werden (LEE et al., 1975; ENGEMANN, 1985). Später wurden Operationstechniken entwickelt, bei denen die Gefäße nicht genäht, sondern über einen Cuff anastomosiert werden, wodurch die anhepatische Phase weiter verkürzt werden konnte (KAMADA und CALNE, 1979 und 1983; MARNI et al., 1987, MARNI und FERRERO, 1988).

Einige Autoren verzichteten auch auf den Wiederanschluss der A. hepatica. Allerdings war dieses Vorgehen von einer höheren Komplikationsrate begleitet. Dieses Gefäß ist zu klein, um es mit mikrochirurgischen Methoden zu nähen, so dass dessen Anschluss nur über ein aortales Segment bewerkstelligt werden kann. Dazu wird die A. hepatica am Truncus coeliacus belassen und die Abgänge der A. gastrica sinistra und A. lienalis ligiert. Die Präparation

dieses Segments ist ziemlich zeitaufwendig. Gesunde Ratten, bei denen keine weiteren Eingriffe vorgenommen werden, tolerieren das Ligieren der A. hepatica gut, was wahrscheinlich auf die daraufhin stattfindende Kollateralenbildung zurückzuführen ist. Wird die Leber allerdings bei der Transplantation dearterialisiert, kommt es neben perizentralen Nekrosen im Leberparenchym zu Gallengangskomplikationen, wie Gallengangsnekrosen oder Gallengangsfisteln mit nachfolgender Peritonitis. Dies ist auf die unzureichende Durchblutung des Ductus choledochus, welcher hauptsächlich von der A. hepatica versorgt wird, zurückzuführen. Diese Methode ging stets mit einer deutlich erhöhten Mortalitätsrate einher (LIE et al., 1983; HOWDEN et al., 1989). ZHAO und WHEATLEY (1993) hingegen erreichten ohne Rearterialisierung dieselben Überlebensraten wie mit arteriellem Wiederanschluss, empfahlen jedoch auch das physiologische Modell mit Rearterialisierung, da es bei diesen Tieren zu einer besseren postoperativen Körpergewichtsentwicklung kam und im Gegensatz zu den nur portal-venös perfundierten Lebern keine Leberenzymerrhöhung festzustellen war.

Bei der orthotopen Lebertransplantation mit Arterialisierung der Pfortader bei der Ratte wird die A. hepatica am Truncus coeliacus belassen und die Pfortader über ein aortoportales Interponat arterialisiert (MÜLLER et al., 2001). Da das aortoportale Segment von großem Durchmesser ist, dient diese Technik als Modell für die Arterialisierung der Pfortader mit vollem Blutfluss. Im Vergleich dazu wird als Modell für die blutflussreduzierte Arterialisierung die A. renalis mit Hilfe eines Splints an die Pfortader angeschlossen.

2.8 Portaler Blutfluss

Die Messung des portalen Blutflusses ist ein wichtiges Kriterium bei der Beurteilung, ob ein Transplantat ausreichend portal perfundiert wird.

Der Leberblutfluss kann sowohl indirekt als auch direkt bestimmt werden. Zu den indirekten Methoden zählen die Indocyanogrün- oder Galactose-Clearance. Diese haben einerseits den Vorteil, dass es sich um nicht-invasive Methoden handelt, andererseits aber den entscheidenden Nachteil, dass mit ihnen nur der totale hepatische Blutfluss gemessen werden kann, der sich aus der Flussrate der A. hepatica und der V. portae zusammensetzt (HANNA et al., 1988). Außerdem können weder die Richtung noch schnelle Änderungen des Blutflusses erfasst werden (SCHENK et al., 1962).

Mit den direkten Methoden können der portale und der arterielle Blutfluss selektiv gemessen werden. Hierfür stehen elektromagnetische und Ultraschall-Durchflussmessgeräte zur Verfügung. Dies erfordert jedoch einen invasiven Eingriff (BOHL, 1991).

Eine Ultraschallsonde besteht aus zwei Ultraschall-Transduktoren und einem akustischen Reflektor. Hierbei sind die zwei Transduktoren zu einer Seite des zu untersuchenden Gefäßes und der Reflektor auf der gegenüberliegenden Seite zwischen den Transduktoren positioniert. Abwechselnd werden über zwei Transduktoren Ultraschallsignale gesendet und empfangen, die das fließende Blut im Gefäß in und gegen Flussrichtung durchkreuzen. Ein Flowmeter errechnet die genaue Zeit, die die Ultraschallwelle benötigt, um von einem Transduktor über den Reflektor zum anderen Transduktor zu gelangen. Durch die Differenz der Durchgangszeiten in und gegen Flussrichtung, errechnet das Flowmeter den Blutfluss (BOHL, 1991).

2.9 Laborparameter

2.9.1 Aminotransferasen (AST und ALT)

Die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT) sind an Synthese und Abbau von Aminosäuren beteiligt. Die AST ist nicht leberspezifisch und kommt auch in der quergestreiften Muskulatur und der Magenmukosa vor. Die ALT dagegen kann als leberspezifisches Enzym bezeichnet werden und ihre Serumaktivität steigt auch schon bei geringeren Leberzellschädigungen als die der AST, da sie im Zytosol und nicht wie die AST in den Mitochondrien lokalisiert ist. Die Höhe der Aktivität beider Enzyme korreliert mit dem Ausmaß der Leberzellschädigung, wobei die ALT sensitiver reagiert (SCHMIDT et al., 2000).

2.9.2 Glutamatdehydrogenase (GLDH)

Die GLDH ist an die Mitochondrienmatrix der Hepatozyten gebunden und somit als leberspezifisch zu bezeichnen. Da sie hauptsächlich im zentrilobulären Bereich des Leberläppchens lokalisiert ist, kommt es vor allem bei sekundären Hepatopathien, die sich zunächst auf diese empfindlichere Zone auswirken, zu einer Erhöhung im Serum. Ein Beispiel

hierfür ist eine Gallestauung. Die GLDH reagiert sehr empfindlich und ist daher ein gutes Maß für die Schwere einer Leberschädigung. Erhöhungen auf mehr als das Dreifache des Referenzbereichs deuten auf eine schwere Leberschädigung mit Nekrosen hin (KRAFT et al., 1997).

2.9.3 Alkalische Phosphatase (ALP)

Die alkalische Phosphatase ist ein gewebeunspezifisches Enzym. Sie kommt in Form verschiedener Isoenzyme in Leber, Gallengangsepithel, Osteoblasten, Darmschleimhaut, Plazenta, sowie Nierentubuluszellen vor (KRAFT et al., 1997). Die Leber- und Knochen-Isoenzyme tragen den größten Teil zur Gesamtaktivität im normalen Serum bei. Dementsprechend werden Aktivitätsanstiege vor allem bei Erkrankungen der Knochen und Leber beobachtet. Da das Enzym intrahepatisch vor allem in den Gallengangsepithelien vorkommt, erfolgt ein vermehrter Übertritt ins Serum bei Läsionen der Epithelien und bei erhöhtem intrakanalikulärem Druck infolge einer Cholestase.

2.9.4 Kreatinin

Das Kreatinin ist ein Produkt des endogenen Muskelstoffwechsels und wird glomerulär filtriert. Da es nahrungsunabhängig ist, stellt es einen zuverlässigen Wert für die Beurteilung des Glomerulumsystems dar (KRAFT et al., 1997).

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielvorstellungen

Die Arterialisierung der Pfortader wird als operationstechnische Variante bei der orthotopen Lebertransplantation bei vorbestehender Pfortaderthrombose und bei der auxiliären Transplantation im akuten Leberversagen vorgeschlagen. Die Auswirkungen dieser unphysiologischen Gefäßversorgung auf die Funktion, Morphologie und das Regenerationsverhalten der Leber sind bisher nicht hinreichend bekannt.

Ziel dieser Studie ist es, ein Operationsmodell an der Ratte zu entwickeln, anhand dessen Untersuchungen angestellt werden können, ob sich bei der Arterialisierung der Pfortader durch die Reduktion des arteriellen Blutflusses die Entstehung einer Leberfibrose vermeiden lässt, und ob es durch die Arterialisierung zu einer erhöhten Leberregenerationsrate kommt.

Als Modell dient eine Gruppe mit alleiniger 70%iger Leberresektion zur Induktion einer Regeneration im Vergleich zu den Gruppen in denen zusätzlich zur 70%igen Leberresektion die Pfortader über ein aortoportales Interponat (voller Blutfluss) bzw. über die A. renalis (reduzierter Blutfluss – „Banding“) arterialisiert wird sowie eine Gruppe in der eine orthotope Lebertransplantation mit Arterialisierung der Pfortader über ein aortoportales Segment durchgeführt wird.

Folgende Fragestellungen sollen im Rahmen des Gesamtprojektes* bearbeitet werden (MÜLLER in Vorb.):

- A) Mit welchen funktionellen und morphologischen Veränderungen muss bei einem vollständig arterialisierten Lebertransplantat im Verlauf gerechnet werden?
- B) Bestehen nach einer 70%igen Hepatektomie Unterschiede in der Regenerationsfähigkeit der Leber, die portal arterialisiert ist zu der die portal-venös perfundiert wird?
- C) Ist in der arterialisierten Leber aufgrund der unphysiologischen Druckverhältnisse mit der Entstehung einer Leberfibrose zu rechnen, und ist dieser Effekt durch Reduktion des Blutflusses der Pfortader zu vermeiden?
- D) Ist ein portal arterialisiertes Transplantat in der Lage eine gute Frühfunktion und ein langfristiges Überleben des Empfängerorganismus zu gewährleisten?

In der vorliegenden Arbeit soll vor allem auf das Operationsmodell, dabei auftretende Komplikationen und durch die Arterialisierung entstehende funktionelle Veränderungen eingegangen werden.

* Das Versuchsvorhaben wurde am 10.01.2002 von der Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere

Für das Versuchsvorhaben werden insgesamt 133 männliche Lewis-Inzuchtratten (LEW)-MHC Haplotyp RT1 (Firma Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld, Deutschland) verwendet. Um transplantationsimmunologische Abstoßungsreaktionen auszuschließen, wird die syngene Kombination LEW-LEW gewählt. Die Tiere wiegen bei Versuchsbeginn 280 bis 320g und sind zum Operationszeitpunkt ca. 12 Wochen alt.

3.2.2 Haltung der Versuchstiere

Die Versuchstiere werden zur Eingewöhnung eine Woche vor Versuchsbeginn in das Institut verbracht, einzeln in Makrolon-Käfigen gehalten und erhalten Wasser und handelsübliche Pellets (Standard Diät, Ratten und Mäuse 1324, Altromin, Lage) ad libitum. Die Raumtemperatur beträgt konstant 21°C, die Luftfeuchtigkeit liegt bei 60% und es wird ein Hell-Dunkelrhythmus von 12 Stunden eingehalten. 12 Stunden vor Operationsbeginn wird den Tieren das Futter entzogen, während Wasser weiterhin zur Verfügung steht. Unmittelbar postoperativ wird den Tieren sowohl Futter als auch Wasser ad libitum angeboten.

3.2.3 Gruppeneinteilung

In der Kontrollgruppe (K) wird nur eine Laparotomie und die Mobilisierung der Leberlappen durchgeführt, um den Einfluss und das Ausmaß der Traumatisierung der Leber bei den vorbereitenden Maßnahmen, die bei allen Operationsgruppen durchgeführt werden, zu imitieren. Sie dient als Vergleichsgruppe zur Bestimmung der Normwerte.

Bei den Tieren der Resektionsgruppe (Res) wird eine 70%ige Leberresektion, die als Regenerationsreiz gilt, ausgeführt, um einen Vergleich der Regenerationsfähigkeit zwischen der portal-venös und der portal-arterialisierten Leber ziehen zu können.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In einer dritten Gruppe (PVA-B) wird die Pfortader über die A. renalis arterialisiert. Aufgrund des kleinen Kalibers der A. renalis dient diese Technik als Modell für die Blutflussreduzierung (Banding) bei der Arterialisierung.

Bei den Tieren der vierten Gruppe (PVA-B-Res) wird die Pfortader ebenfalls über die A. renalis arterialisiert (Banding). Zusätzlich wird eine 70%ige Leberresektion durchgeführt um feststellen zu können, welchen Einfluss die Pfortader-Arterialisierung auf das Regenerationsverhalten der Leber hat.

Die fünfte Gruppe (PVA-APS) dient als Modell für die portale Arterialisierung ohne Blutflussreduktion (Banding), da hier ein aortoportales Interponat, welches im Vergleich zur A. renalis von größerem Kaliber ist, verwendet wird.

In der sechsten Gruppe (LTx-APS) wird eine orthotope Lebertransplantation durchgeführt. Die Pfortader wird bei diesen Tieren ebenfalls über ein aortoportales Interponat, also ohne Blutflussreduktion, arterialisiert.

Tab. 1: Gruppeneinteilung

Gruppe	n	Operation
K	10	Laparotomie
Res	11	70%ige Leberresektion
PVA-B	13	Arterialisierung der Pfortader über A. renalis (Banding)
PVA-B-Res	14	70%ige Leberresektion und Arterialisierung der Pfortader über A. renalis (Banding)
PVA-APS	13	70%ige Leberresektion und Arterialisierung der Pfortader über aortoportales Interponat (ohne Banding)
LTx-APS	11	orthotope Lebertransplantation mit Arterialisierung der Pfortader über aortoportales Interponat (ohne Banding)

K	Kontrollgruppe
Res	Resektionsgruppe
PVA-B	Pfortaderarterialisierung mit Banding
PVA-B-Res	Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion
PVA-APS	Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment
LTx-APS	Lebertransplantation

3.2.4 Versuchsplan

Zur Beobachtung des Körpergewichtsverlaufs werden die Tiere unmittelbar prä-op, an Tag 2, 4, 7 und dann wöchentlich gewogen.

Intra-op, an Tag 4, 7, 14, 21, 42 und 84 werden in einer kurzen Allgemeinanästhesie Blutproben zur Serumgewinnung und zur Bestimmung der Serumfibresemarker gewonnen. Bei den Tieren der Transplantationsgruppe wird erst am 7. postoperativen Tag Blut entnommen, um die Tiere nicht zu früh der Belastung einer erneuten Anästhesie auszusetzen.

Am 28. Tag werden die Tiere zur Entnahme einer Leberbiopsie relaparotomiert. Des Weiteren werden bereits intra-op und am Tötungstag Leberbiopate gewonnen. Diese werden für die histologischen Untersuchungen in 4%igem Formalin fixiert und für die Erfassung der Leberfibrose in flüssigem Stickstoff schockgefroren.

Alle Tiere werden 84 Tage nach dem operativen Eingriff unter Allgemeinanästhesie durch Blutentzug aus der Aorta getötet, nachdem Leberbiopate und Gewebeproben von Niere, Milz, Lunge und Herz für histologische Untersuchungen gewonnen wurden.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über den Versuchsplan.

Tab. 2

Tab. 2: Versuchspln

Gruppe	K	Res	PVA-B	PVA-B-Res	PVA-APS	LTx-APS
Operatives Vorgehen	Laparotomie	70%ige Leberresektion	Arterialisierung der Pfortader über A. renalis	70%ige Leberresektion und Arterialisierung der Pfortader über A.renalis	70%ige Leberresektion und Arterialisierung der Pfortader über portales ponat	Orthotope Lebertransplantation mit Arterialisierung der Pfortader über portales Interponat
Anzahl der operierten Tiere	10	11	13	14	13	11
Spendertiere	0	0	0	0	13	11
Blutentnahme	Op-Tag, 4., 7., 14., 21., 28., 42., 84. Tag post-Op	Op-Tag, 4., 7., 14., 21., 28., 42., 84. Tag post-Op	Op-Tag, 4., 7., 14., 21., 28., 42., 84. Tag post-Op	Op-Tag, 4., 7., 14., 21., 28., 42., 84. Tag post-Op	Op-Tag, 4., 7., 14., 21., 28., 42., 84. Tag post-Op	7., 14., 21., 28., 42., 84. Tag post-Op
Leberbiopsie	Op-Tag, 28., 84. Tag post-Op	Op-Tag, 28., 84. Tag post-Op	28., 84. Tag post-Op			

3.2.5 Versuchsdurchführung

3.2.5.1 Prämedikation und Narkose

Unmittelbar vor Operationsbeginn erhalten die Tiere 0,1mg/kg Buprenorphin (Temgesic®; Fa. Essex Pharma) s.c..

Alle Operationen werden in Inhalationsnarkose mit 1,5 bis 2,0% Isofluran (Forene®; Fa. Abbot) mit Hilfe eines Narkosegeräts (VÖLKER, Kaltenkirchen) mit einem halbgeschlossenen Kreissystem durchgeführt. Zur Anästhesieeinleitung werden die Tiere zunächst in eine durchsichtige Ganzkörperkammer gesetzt, welche in das Kreissystem eingebaut ist. Die Kammer wird ca. eine Minute lang mit Isofluran 5% vorgeflutet, bevor das Tier hineingesetzt wird um eine möglichst schnelle Einleitung ohne Exzitationen zu erhalten. Sobald eine ausreichende Narkosetiefe erreicht ist, was an dem Ausfall des Stellreflexes zu erkennen ist, wird dem Tier zur Aufrechterhaltung das Isofluran-Sauerstoffgemisch über eine Kopfkammer in 1,5 bis 2,0%iger Dosierung zugeführt.

3.2.5.2 Lagerung und Vorbereitung zur Operation

Nach Schmerzmedikation mit Temgesic® und Narkoseeinleitung wie unter 3.2.5.1 beschrieben, wird das Tier in Rückenlage auf einem Magnetbrett mit Korkauflage fixiert. Im Anschluss daran wird das Operationsfeld rasiert und mit Cutasept® desinfiziert.

3.2.5.3 Operatives Vorgehen

Die Operationen werden mit mikrochirurgischen Instrumenten der Fa. Aesculap, Tuttlingen unter sterilen Bedingungen durchgeführt.

Als optisches Hilfsmittel für die Gefäß Anastomosen dient ein Operationsmikroskop mit 10 bis 30-facher Vergrößerung (Operationsmikroskop 7, Zeiss, München).

3.2.5.3.1 Shamoperation (Gruppe K)

Nachdem die Tiere, wie oben beschrieben, vorbereitet sind, wird das Abdomen mit einer Längs-Laparotomie vom Xiphoid bis zum kranialen Beckenrand eröffnet. Das Darmkonvolut

wird nach links extraperitoneal verlagert, so dass die Pfortader und der Leberhilus gut dargestellt werden können. Um es vor Austrocknung zu schützen, wird das Darmkonvolut in eine mit 0,9%iger Kochsalzlösung getränkte Kompresse gelegt.

Zunächst werden die Leberlappen mobilisiert, beginnend mit der scharfen Durchtrennung des Ligamentum falciforme hepatis, sowie des Ligamentum coronarium und des Ligamentum triangulare sinistrum bis zu der von links in die suprahepatische Vena cava einmündende subphrenische Vene. Der Magen wird angehoben und das Ligamentum gastrolienale sowie das Ligamentum hepatogastricum und hepatoduodenale durchtrennt. Die infrahepatische V. cava caudalis wird kranial der rechten Niere von ihrem serösen Überzug befreit und unterfahren. Nach der Linksverlagerung der Leber kann schließlich der dorsale Bandapparat der Leber durchtrennt werden. Es folgt die Freipräparation des Leberhilus mit der Entfernung des serösen Überzugs der Pfortader. Damit sind alle Vorbereitungen zur 70%igen Leberresektion, der Arterialisierung der Pfortader und der Transplantation getroffen. Das Abdomen wird dann schichtweise verschlossen. Die Muskulatur wird fortlaufend und die Haut mit rückläufigen Einzelheften mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl® 4/0 USP; Fa. Ethicon) genäht.

3.2.5.3.2 70%ige Leberresektion (Gruppe Res)

Die 70%ige Resektion der Leber wird nach der von HIGGINS und ANDERSON (1931) beschriebenen Methode durchgeführt.

Nachdem man die Leberlappen, wie unter 3.2.5.3.1 beschrieben, mobilisiert, wird zunächst der Lobus lateralis sinister, welcher beim Menschen den Segmenten II und III entspricht, dargestellt. Um den portal-venösen Zufluss zu stoppen, wird der diesen Leberlappen versorgende Ast der Pfortader umstochen und unterbunden (Seralon 6/0 USP, Serag-Wiesner; Naila). Dann legt man möglichst basisnahe wenige Millimeter distal der V. cava caudalis eine Ligatur um den gesamten Lappen und reseziert diesen, indem man das Parenchym distal der Ligatur mit der Schere durchschneidet. Im Anschluss daran werden der Lobus quadratus, der dem Doppelsegment V, VIII des Menschen entspricht, und der Lobus medialis sinister (entsprechend dem Segment IV) in identischer Vorgehensweise reseziert. Aufgrund der Nähe zur V. cava caudalis muss ein kleiner Parenchymsaum belassen werden, um eine venöse Abflussbehinderung zu vermeiden. Eventuell auftretende Blutungen aus den Leberstümpfen werden sorgfältig mit dem Elektrokauter gestillt.

Das verbleibende Leberrestgewebe (siehe Abb. 3), bestehend aus Lobus dexter, Processus caudatus und Processus papillares (entsprechend den Segmenten VI, VII und I), beträgt ca. 30% des ursprünglichen Lebergewichtes (BENGMARK et al., 1973).

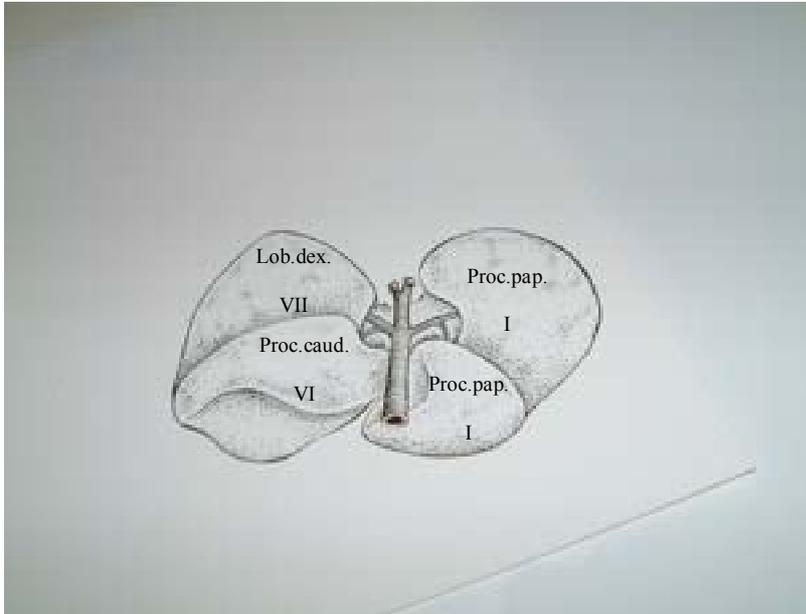


Abb. 3: Leber nach 70%iger Resektion
(FÖDRA, 1991)

Proc. pap.:	Processus papillaris	Segment I
Lob. dex.:	Lobus dexter	Segment VII
Proc. caud.:	Processus caudatus	Segment VI

3.2.5.3.3 Arterialisierung der Pfortader über die A. renalis (Gruppe PVA-B)

Die Vorbereitung und Laparotomie erfolgt analog wie oben beschrieben. Dann beginnt man mit der Freipräparation der infrahepatischen V. cava. Das Gefäß wird vom distalen Rand der Leber bis zur Einmündung der V. renalis dextra, zur Vorbereitung der End-zu-Seit Anastomose zwischen Pfortader und V. cava, die in diesem Bereich durchgeführt wird, von seinem serösen Überzug befreit. Als nächster Schritt folgt die rechtsseitige Nephrektomie. Hierfür präpariert man zunächst die A. renalis frei, sichert diese mit einem Haltefaden und setzt sie möglichst nahe am Nierenhilus ab. Des Weiteren werden die V. renalis und der Ureter dargestellt, ligiert (5/0 USP, Seide, Serag-Wiessner, Naila) und durchtrennt und dann die Niere aus ihrem Fettgewebe gelöst und entnommen. Als nächste Struktur befreit man die Pfortader von ihrem serösen Überzug, ligiert die einmündende V. gastroduodenalis doppelt und durchtrennt diese.

Anschließend erfolgt die Anlage eines portocavalen Shunts. Hierfür klemmt man zunächst die V. cava kranial der Einmündungsstelle der V. renalis dextra mit einer SATINSKY- Klemme tangential aus, so dass noch ein Blutfluss möglich ist. Mit der Mikroschere wird der ausgeklemmte Teil der V. cava dann inzidiert und zwei Eckhaltefäden gelegt (8/0 USP, Seralon, Serag-Wiessner, Naila). Die Pfortader wird mit zwei, und um den venösen Rückstau im Darm so gering wie möglich zu halten, auch die A. mesenterica cranialis mit einem BIEMER- Gefäßclip abgeklemmt. Um den Darm vor irreversiblen Schäden zu schützen, sollte diese Zeit so kurz wie möglich gehalten werden. In Höhe des Abgangs der V. pylorica durchtrennt man schließlich die Pfortader und adaptiert das darmseitige Ende mit Hilfe der bereits vorgelegten Eckhaltefäden an die V. cava, so dass die Rückwand der Gefäße gut exponiert ist. Die Naht der Anastomose erfolgt fortlaufend, beginnend mit der Hinterwand (Abb. 4).

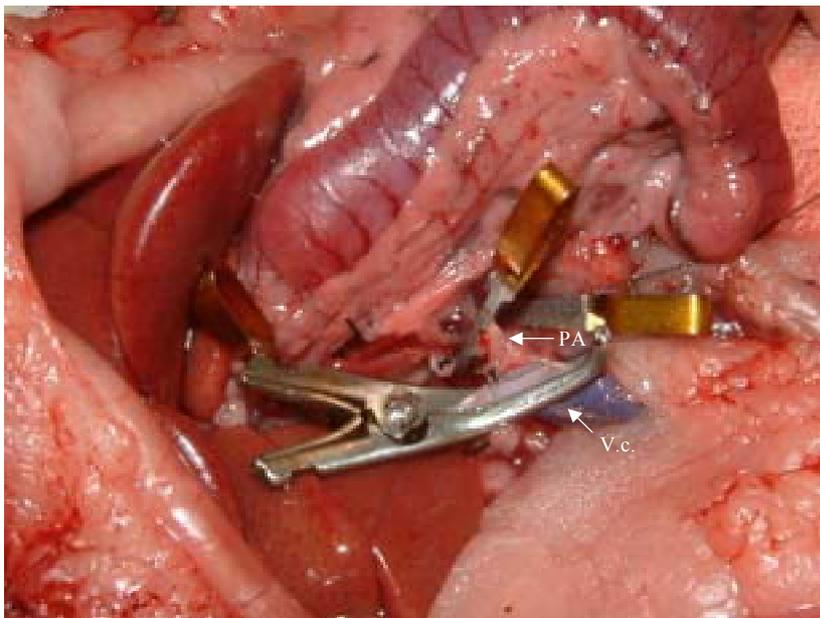


Abb. 4: portocavale Anastomose mit tangentialer Ausklemmung der V. cava

PA: Pfortader

V.c.: Vena cava

Im Anschluss daran schiebt man einen Teflon-Splint (24G, Braun, Melsungen) in das Lumen der A. renalis dextra und sichert diesen mit einer zirkulären Ligatur (8/0 USP, Nylon, DR 6, Serag-Wiessner, Naila). Der leberseitige Pfortaderstumpf wird dann über diesen Splint gezogen und ebenfalls mit einer zirkulären Ligatur fixiert. Nach dem Öffnen der Klemme wird die Leber somit arteriell über das portale Gefäßsystem perfundiert.

Vor dem Verschluss der Bauchdecke erhalten die Tiere zur Stabilisierung des Blutdrucks noch 5ml eines NaCl-Humanalbumin-Gemisches i.v..

Der Operations situs ist in Abb. 5 dargestellt.

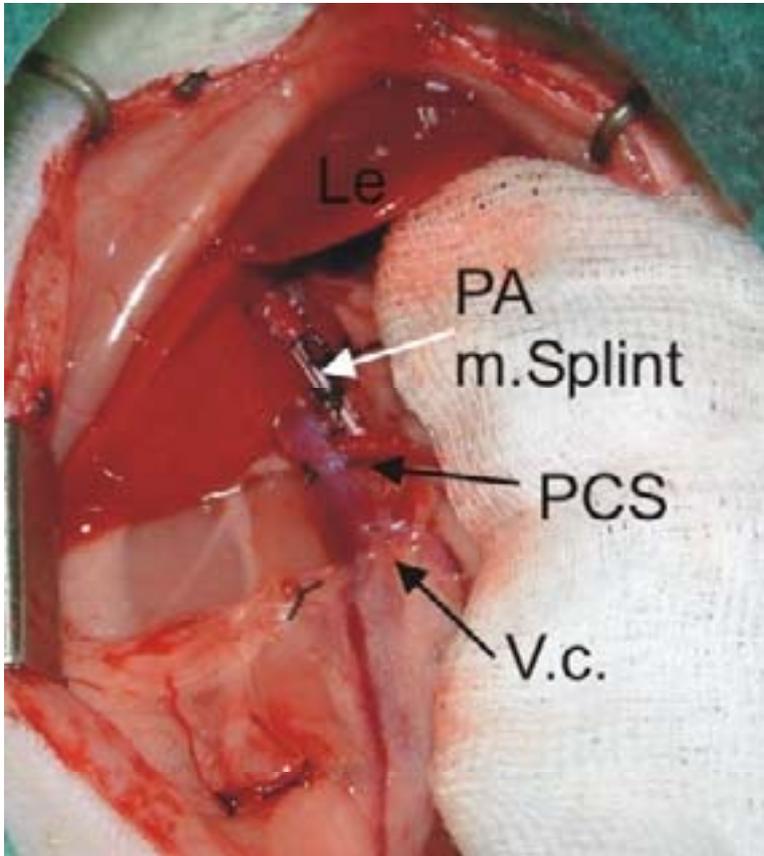


Abb. 5: Situs nach Anlage des portocavalen Shunts und Arterialisierung der Pfortader mit Splint

Le.:	Leber	PA.:	Pfortader
V.c.:	Vena cava	PCS:	portocavaler Shunt

3.2.5.3.4 Arterialisierung der Pfortader über die A. renalis dextra und 70%iger Leberresektion (Gruppe PVA-B-Res)

Bei den Tieren dieser Gruppe wird zunächst, wie unter 3.2.5.3.3 beschrieben, ein portocavaler Shunt angelegt, die Pfortader, wie in der Gruppe 3, über die A. renalis mit Hilfe eines Splints arterialisiert und anschließend die 70%ige Leberresektion (s. Kap. 3.2.5.3.2) durchgeführt.

3.2.5.3.5 Arterialisierung der Pfortader über ein aortoportales Interponat (Gruppe PVA-APS)

In dieser Gruppe muss zunächst von einem Spendertier ein aortoportales Segment entnommen werden. Hierfür präpariert man, nachdem das Abdomen mit einer Längs-Laparotomie eröffnet ist, die Aorta von der Bifurkation bis kranial des Abgangs des Truncus coeliacus frei. Kleinere Gefäßabzweigungen werden gekautert und dann nacheinander der Truncus coeliacus, die Aa. renales, die A. mesenterica cran. und caud. und die Aa. testiculares doppelt ligiert und durchtrennt. Das Segment wird dann kranial einer an der Bifurkation gelegten Ligatur und kaudal einer möglichst zwerchfellnahen Ligatur abgesetzt und mit physiologischer Kochsalzlösung freigespült. Bis zur Implantation wird das Gefäß in einer Schale mit Ringer-Lösung bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt.

Bei dem Empfängertier beginnt man, wie unter 3.2.5.3.3 beschrieben, mit der Anlage eines portocavalen Shunts. Das Aortensegment wird dann zunächst mit dem kranialen Ende End-zu-End auf den leberseitigen Pfortaderstumpf anastomosiert. Auch diese Anastomose erfolgt in fortlaufender Nahttechnik. Das kaudale Ende des Interponats wird an die infrarenale Aorta angeschlossen. Hierfür klemmt man die Aorta mit zwei Biemer-Klemmen aus und inzidiert sie mit der Mikroschere. Das Aortensegment wird mit Kochsalzlösung gefüllt, um es luftfrei zu halten und dann ebenfalls mit einer Biemer-Klemme verschlossen. Schließlich wird die End-zu-Seit-Anastomose genäht und die Leber mit Entfernen der Klemmen rein arteriell perfundiert. Abb. 6 zeigt den Situs nach Einnähen des Interponats.

Anschließend führt man noch, wie oben beschrieben, eine 70%ige Hepatektomie durch. Der Verschluss der Bauchdecke erfolgt zweischichtig analog den anderen Gruppen.

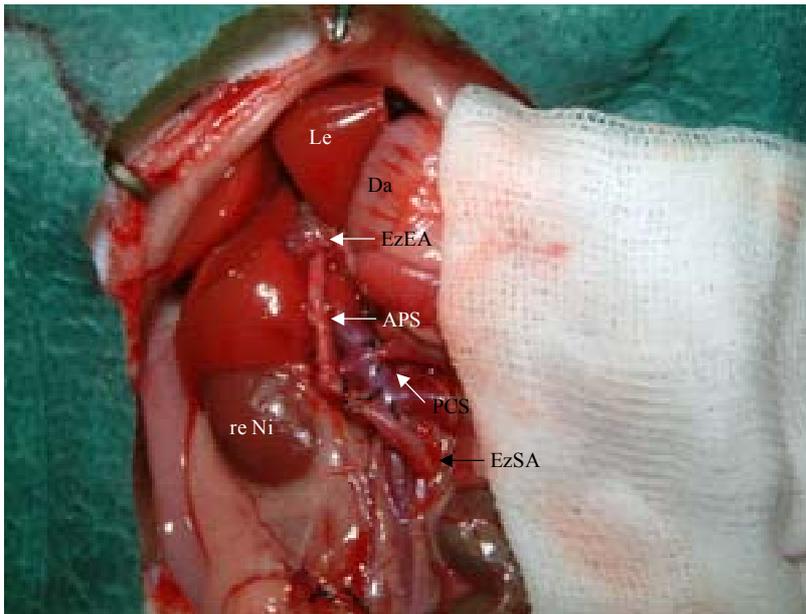


Abb. 6: Situs nach Einnähen des aortoportalen Segments

Le	Leber	Da	Darm
re Ni	rechte Niere	EzEA	End-zu-End-Anastomose
APS	aortoportales Segment	EzSA	End-zu-Seit-Anastomose
PCS	portocavaler Shunt		

3.2.5.3.6 Orthotope Lebertransplantation mit Arterialisierung der Pfortader über ein aortoportales Interponat (Gruppe LTx-APS)

Die orthotope Lebertransplantation mit zusätzlicher Arterialisierung der Pfortader wurde auf der Grundlage der von ENGEMANN (1985) publizierten Technik entwickelt. Engemann modifizierte die von LEE et al. (1973) erstmals beschriebene Technik der orthotopen Rattenlebertransplantation mit der Rearterialisierung des Transplantats über ein hepatico-aortales Segment. Dieses hepatico-aortale Segment dient in dem neuen Modell als aortoportales Interponat zur direkten Arterialisierung der Pfortader mit vollem Blutfluss, also ohne Banding. Der Abfluss des portalen Blutes erfolgt über einen portocavalen Shunt in Höhe des rechten Nierenvenenabgangs.

Spenderoperation: Zunächst durchtrennt man wie für die Leberresektion (siehe Kap. 3.2.5.3.2) den Bandapparat der Leber.

Es folgt die Darstellung des Leberhilus. Nach der Entfernung des serösen Überzugs der V. portae wird die einmündende V. gastroduodenalis doppelt ligiert und durchtrennt. Mit der Pinzette skelettiert man die A. hepatica bis zum Abgang der A. gastroduodenalis und setzt diese mit einer doppelten Ligatur ab. Als letzte Struktur des Hilus wird noch der Gallengang freipräpariert und möglichst weit distal angeschlungen, mit einer Klemme aufgespannt und proximal der Halteligatur mit einer Mikroschere V-förmig eröffnet. Ein ca. 5mm langer, beidseits angeschrägter Splint (Vasofix Braunüle, 20G, Braun, Melsungen) wird eingeführt, mit einer zirkulären Ligatur fixiert und der Gallengang daraufhin abgesetzt.

Als nächstes beginnt man mit der Präparation des aortoportalen Interponats. Hierfür wird die A. hepatica mit dem Truncus coeliacus und einem sich daran anschließenden 3 bis 4cm langen Segment der Aorta abdominalis freipräpariert. Zunächst stellt man die Aufzweigung des Truncus coeliacus dar, ligiert dann nacheinander die A. lienalis und die A. gastrica sinistra doppelt und durchtrennt diese. Mit Hilfe von Mikropinzetten erfolgt zunächst die Abtrennung der abdominalen Aorta von der V. cava, bevor alle Abgänge zunächst kaudal der Nierengefäße und dann kranial bis zum Hiatus aorticus des Diaphragmas freigelegt werden. Von kaudal nach kranial können dann mit Ausnahme der A. renalis dextra und sinistra und der A. mesenterica cranialis alle Äste der Aorta gekautert und durchtrennt werden. Die V. renalis dextra wird doppelt und die A. renalis dextra einfach ligiert und abgesetzt.

Jetzt kann mit der Perfusion der Leber begonnen werden. Ein Infusionssystem mit 4°C kalter Ringer-Lactat-Lösung wird einen Meter über der Tischhöhe angebracht. Dann wird die Aorta unmittelbar kranial der Bifurkation einfach ligiert und die Infusion über einen Katheter (Vasofix Braunüle, 20G, Braun, Melsungen) in die Aorta eingesetzt (Abb. 7). Nach dem Abklemmen und Durchtrennen der infrahepatischen V. cava und der subdiaphragmalen Aorta beginnt man mit der arteriellen Perfusion des Transplantats über die A. mesenterica cranialis. Um einen venösen Rückstau zu vermeiden, ist es wichtig, umgehend das Zwerchfell und kranial davon die V. cava zu eröffnen, so dass das Perfusat gut abfließen kann.

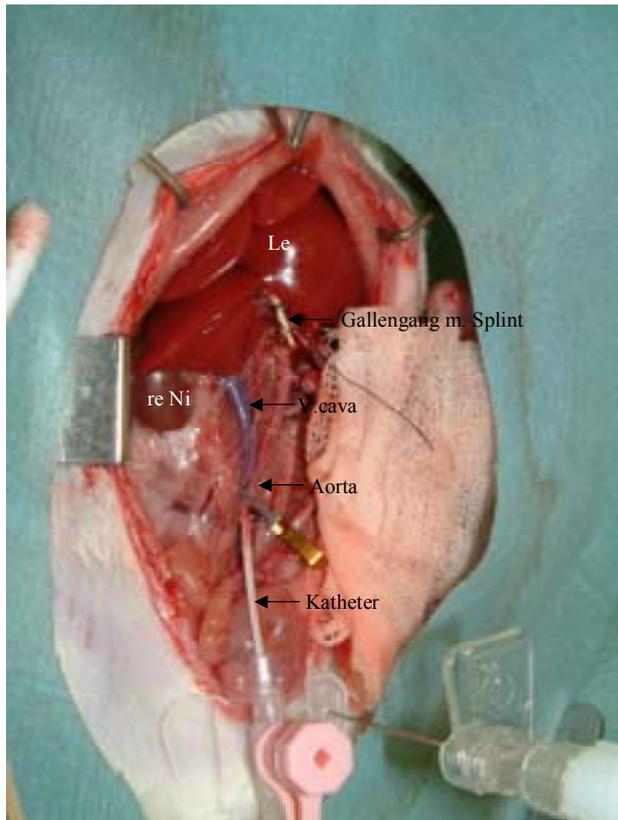


Abb. 7: Perfusion über Aorta

Le	Leber
re Ni	rechte Niere

Die suprahepatische V. cava wird zwerchfellnah abgesetzt und mit zwei Eckhaltefäden (6/0 USP, Seralon, Serag-Wiessner, Naila) versehen. Noch während der Perfusion erfolgt die End-zu-End-Anastomose zwischen dem kranialen Ende des Aortensegments und der Pfortader. Auch hier legt man zwei Eckhaltefäden (8/0 USP, Seralon, Serag-Wiessner, Naila) vor und näht, wie bei allen anderen Anastomosen, zunächst die Rück- und dann die Vorderwand des Gefäßes in fortlaufender Nahttechnik. Sobald diese Anastomose fertiggestellt ist, wird die Perfusion beendet, die A. mesenterica cranialis endgültig ligiert und die Pfortader durchtrennt. Die Leber sollte von homogen lehmfarbenem Aussehen sein. An den Haltefäden der suprahepatischen und an der Moskitoklemme auf der infrahepatischen V. cava wird das Organ ohne direkte Berührung in eine mit 4°C kalter Ringer-Lactat-Lösung gefüllte Glasschale verbracht und bis zur Implantation im Kühlschrank bei konstant 4°C aufbewahrt (Abb. 8).

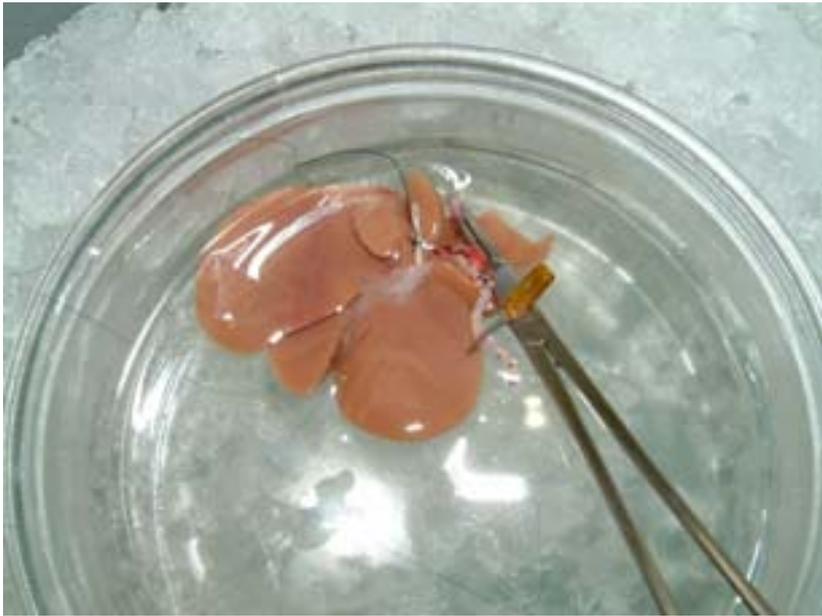


Abb. 8: Transplantat nach Entnahme

Empfängeroperation: Das Empfängertier laparotomiert man im Gegensatz zu allen anderen operierten Tieren quer, da dies eine bessere Exposition der suprahepatischen V. cava erlaubt und somit kürzere Abklemmzeiten ermöglicht. Nachdem die bindegewebigen Adhaerenzen der Leber gelöst sind, beginnt man mit der Vorbereitung für den portocavalen Shunt. Wie unter 3.2.5.3.3 beschrieben, werden zunächst die Pfortader und die V. cava im Bereich der Einmündung der V. renalis sinistra freigelegt und dann die End-zu-Seit Anastomose in fortlaufender Nahttechnik ausgeführt.

Im Folgenden präpariert man den Leberhilus frei, ligiert den Gallengang möglichst hilusnahe, ohne ihn aus dem pankreatischen Gewebe zu befreien, und durchtrennt ihn proximal der Ligatur. Die A. hepatica wird ebenfalls am Hilus ligiert und abgesetzt.

Mit dem Abklemmen der V. cava beginnt die anhepatische Phase, die so kurz wie möglich gehalten werden muss, da das Tier den verringerten venösen Rückfluss zum Herzen nur für kurze Zeit toleriert. Dazu wird eine bezogene Mosquito-Klemme auf die infrahepatische, dann eine SATINSKY-Klemme auf die suprahepatische V. cava gesetzt und das Gefäß durchtrennt. Unmittelbar nach der Hepatektomie wird die Spenderleber auf einer kalten Kompresse anatomisch korrekt in der Bauchhöhle plaziert und zunächst mit der End-zu-End-Anastomose der suprahepatischen V. cava in fortlaufender Nahttechnik, wie oben beschrieben, unter Zuhilfenahme der vorher gesetzten Haltefäden, begonnen. Vor dem letzten Stich muss das Gefäß, um eine Luftembolie zu vermeiden, mit physiologischer Kochsalzlösung geflusst

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

werden. Als nächstes erfolgt in analoger Weise die End-zu-End-Anastomose der infrahepatischen V. cava. Nach deren Fertigstellung entfernt man zuerst die untere und dann die obere Klemme, so dass der venöse Rückfluss wieder gewährleistet ist.

Um die arterielle Perfusion der Leber wiederherzustellen, muss das kaudale Ende des aortoportal Segmentes noch mit der abdominalen Aorta anastomosiert werden. Hierfür füllt man das Segment mit NaCl, verschließt es mit einer Biemer-Klemme, klemmt die Aorta infrarenal ebenfalls mit zwei Biemer-Gefäßclips aus und legt wie unter 3.2.5.3.5 eine End-zu-Seit-Anastomose an. Nach dem Öffnen der Klemmen ist die Ischämiezeit beendet, und das Transplantat sollte sich homogen rötlich färben. Der einsetzende Gallefluss weist auf das Funktionieren der Leber hin.

Die Tiere erhalten dann je nach Blutverlust 3-5ml einer NaCl-Humanalbumin-Mischung i.v., um den Blutdruck zu stabilisieren.

Als letzte Struktur wird noch der Gallengang anastomosiert, indem der bereits im Spendergallengang befindliche Splint in den Empfängergallengang vorgeschoben und mit einer zirkulären Ligatur gesichert wird.

Abb. 9 gibt einen schematischen Überblick über die Gefäßsituation nach der Lebertransplantation, während in Abb. 10 der Situs nach der Operation dargestellt ist.

Nachdem sämtliche Anastomosen nochmals auf Sickerblutungen kontrolliert werden, wird das Abdomen zweischichtig verschlossen.

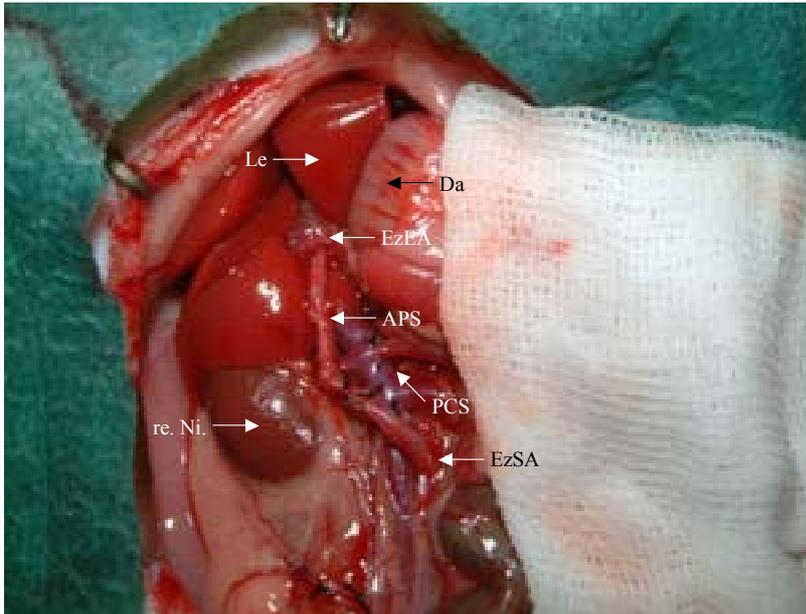


Abb. 10: Situs nach Lebertransplantation

Le	Leber
re Ni	rechte Niere
Da	Darm
PCS	portocavaler Shunt
APS	aortoportales Segment
EzEA	End-zu-End-Anastomose
EzSA	End-zu-Seit-Anastomose

3.2.5.4 Messung des portalen Blutflusses

Nach Laparotomie der Versuchstiere wird der portale Blutfluss perivaskulär mit Hilfe einer Ultraschallsonde (Probe: 1,5RB129, Transonic Systems Inc., 34 Dutch Mill Road, Ithaca NY 14850, USA) gemessen. Die Messungen werden nach Anlage des portocavalen Shunts und nach der arteriellen Reperfusion der Pfortader wiederholt. Die Sonde wird perivaskulär so angelegt, dass das Kabel senkrecht zur Pfortader zu liegen kommt (Abb. 11). Als Immersionslösung wird NaCl verwendet. Das Flowmeter (T209 dual channel flowmeter, Transonic Systems) errechnet den Blutfluss in ml/min.

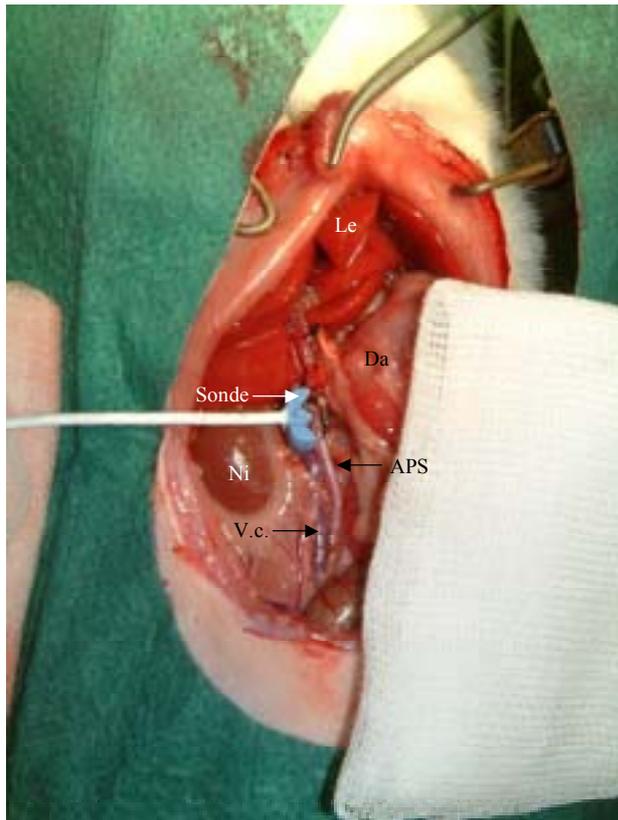


Abb. 11: Blutflussmessung mit Ultraschallsonde

Le	Leber	Da	Darm
V.c.	Vena cava	Ni	Niere
APS	aortoportales Segment		

3.2.5.4.1 Operation zur Leberbiopsie

An Tag 28 wird bei allen Tieren eine Leberbiopsie entnommen. Die Anästhesie erfolgt wie unter 3.2.1.5 beschrieben. Nachdem das Abdomen mit einem Längsschnitt eröffnet und das Darmkonvolut extraperitoneal vorgelagert ist (siehe Kap. 3.2.5.3.1), stellt man den Lobus caudatus der Leber dar und legt eine Ligatur (5/0 USP, Seide, Serag-Wiessner, Naila) um die Spitze des Lappens vor, so dass man ein etwa 0,3g schweres Bioptat erhält. Das Parenchym wird mit dem Skalpell durchtrennt, und erst dann zieht man die vorgelegte Ligatur zu. Das Bioptat wird halbiert und ein Teil sofort in flüssigen Stickstoff verbracht, während die zweite Hälfte für die histologischen Untersuchungen in 4%igem Formalin fixiert wird. Der Bauchdeckenverschluss erfolgt zweischichtig analog den oben beschriebenen Gruppen.

3.2.5.5 Postoperative Nachsorge

Unmittelbar post-op werden die Tiere für einige Stunden unter eine Rotlichtlampe gesetzt, um den intraoperativen Wärmeverlust auszugleichen.

Zur Schmerzmedikation erhalten die Ratten routinemäßig drei Tage lang 0,1mg/kg Buprenorphin (Temgesic®, Fa. Essex-Pharma) s.c. in 12-stündigen Abständen.

3.2.5.6 Erfassung der Körpergewichtsentwicklung

Die Tiere werden unmittelbar vor Operationsbeginn gewogen. Im weiteren Verlauf wird das Körpergewicht am 2., 4., 7. Tag post-op und dann einmal wöchentlich kontrolliert.

3.2.5.7 Labordiagnostik

3.2.5.7.1 Technik der Serumgewinnung

Die Tiere werden in einer kurzen Allgemeinanästhesie (siehe Kap. 3.2.5.1) in Rückenlage fixiert. Mit einer 2ml Spritze und einer 25G Kanüle wird unter Aspiration die V. jugularis im Venenwinkel punktiert und 1 ml Blut gewonnen. Die Blutentnahmen erfolgen nach 4, 7, 14, 21, 42 und 84 Tagen.

3.2.5.7.2 Untersuchte Blutparameter

Im Serum werden die Leberenzyme ALT, AST, GLDH, die alkalische Phosphatase und das Kreatinin bestimmt.

3.2.5.8 Versuchsende

Am 84. Tag werden die Tiere getötet. Sie werden zunächst wie zu den Operationen mit Isofluran anästhesiert, woraufhin das Abdomen längs eröffnet wird. Dann wird wie am 28. Tag eine Leberbiopsie entnommen (siehe Kap. 3.2.5.3.6) und wieder in flüssigem Stickstoff und 4%igem Formalin konserviert. Als nächstes wird die abdominale Aorta punktiert und das Tier durch Blutentzug getötet. Es werden Gewebeproben von Milz, Niere, Herz und Lunge entnommen, die gesamte Leber herauspräpariert, gewogen und ebenfalls in 4%igem Formalin fixiert.

3.2.5.9 Ultraschall Doppler Untersuchung am Ende des Beobachtungszeitraums

Am 84. Tag bei Versuchsende wird in den Gruppen, bei denen die Pfortader arterialisiert ist, vor der Tötung eine dopplersonographische Darstellung der arterialisierten Pfortader durchgeführt. Diese Untersuchung wird mit einem 5 MHz pädiatrischen Schallkopf mit einem Gerät der Firma GE Vingmed Ultrasound A/S / Norwegen durchgeführt. Dabei wird mit dem Schallkopf der Leberhilus mit der Struktur der Pfortader eingestellt. Im sog. M-Mode wird dann das typische arterielle Flussprofil mit dem entsprechenden Resistant Index bestimmt. Die Auswertung erfolgt nur qualitativ.

3.2.5.10 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgt mit Hilfe des SPSS-Programmes (Version 10.0) für Windows 95. Für alle untersuchten Parameter wird der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Unabhängige Stichproben werden mit dem Kruskal-Wallis-Test bzw. dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf Unterschiede geprüft. Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests werden abhängige Stichproben auf Signifikanzen getestet. Das Signifikanzniveau wird bei $p < 0,05$ festgelegt.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Von der Auswertung ausgeschlossene Tiere

Insgesamt werden 95 Tiere operiert, wobei 11 Tiere der Vorversuchsreihe angehören und somit von der Auswertung ausgeschlossen sind. Tiere, die während oder unmittelbar nach der Operation sterben, werden ebenfalls nicht ausgewertet. Zusätzlich werden für die Gruppen PVA-APS und LTx-APS insgesamt 38 Spendertiere benötigt, die ebenfalls nicht in die Auswertung eingehen (s. Tab. 3).

In den Vorversuchen wird eine Lebertransplantation durchgeführt, um eine standardisierte Operationstechnik zu etablieren.

Grundsätzlich werden alle Tiere, die intraoperativ aufgrund eines Herz-Kreislauf-Versagens oder unkontrollierbaren Blutungen sterben, von der Auswertung ausgeschlossen. Auch Tiere, die innerhalb von 12 Stunden nach der Operation sterben, werden nicht miteinbezogen. Tab. 4 gibt einen Überblick über die Ausschlussgründe.

Tab. 3: Überblick über verwendete Tiere

Gesamtzahl der Tiere	133
Vorversuche	11
Spendertiere	38
Operierte Tiere	95
davon ausgeschiedene Tiere	11
ausgewertete Tiere	84

Tab. 4: Gründe für den Ausschluss von 11 Tieren von der Auswertung

Gruppe	Tier-Nr.	Todeszeitpunkt	Grund für Ausschluss
Res	3	intra-op	Herz-Kreislaufversagen
	4	2d post-op	Peritonitis aufgrund Nahtdehiszenz
	5	2d post-op	Peritonitis aufgrund Nahtdehiszenz
	9	intra-op	unkontrollierbare Blutungen
	12	3d post-op	Peritonitis aufgrund Nahtdehiszenz
PVA-B	2	intra-op	Herz-Kreislaufversagen
PVA-B-Res	9	unmittelbar post-op	Herz-Kreislaufversagen
	10	10h post-op	Herz-Kreislaufversagen
	12	intra-op	massiver Blutverlust
PVA-APS	9	5h post-op	Herz-Kreislaufversagen
	15	unmittelbar post-op	Herz-Kreislaufversagen

Res	Resektion
PVA-B	Pfortaderarterialisierung mit Banding
PVA-B-Res	Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion
PVA-APS	Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment

3.3.2 Überlebensraten

In der Kontrollgruppe K haben alle 10 Tiere den Versuchszeitraum bei gutem klinischen Allgemeinbefinden überlebt. Die Überlebensrate liegt in dieser Gruppe somit bei 100%.

In der Gruppe Res wird bei 11 Tieren eine 70%ige Leberresektion durchgeführt. Ein Tier stirbt am 4. post-operativen Tag, nachdem sich sein Allgemeinzustand zunehmend verschlechtert und Koordinationsstörungen, die auf ein hepatoencephales Syndrom zurückzuführen sind, auftreten. Die restlichen 10 Tiere überleben bis zum Versuchsende bei gutem Allgemeinbefinden. Die Überlebensrate liegt somit bei 91%.

Bei den Tieren der Gruppe PVA-B wird die Pfortader über die A.renalis, also mit reduziertem Blutfluss arterialisiert. Von den insgesamt 13 operierten Tieren überleben 11 den Versuchszeitraum. Ein Tier stirbt an einem Herz-Kreislaufversagen in Narkose unmittelbar nach der Biopsientnahme am 28. Tag und ein weiteres Tier am 56. Tag. In diesem Fall ist die Todesursache auf einen intraabdominalen Abszess, der bei der Sektion gefunden wird, zurückzuführen. Die Überlebensrate beträgt in dieser Gruppe demnach 85%.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

In der Gruppe PVA-B-Res wird zusätzlich zur blutflussreduzierten Arterialisierung der Pfortader eine 70%ige Leberresektion durchgeführt. Von den 14 operierten Tieren sterben 4 vor Erreichen des Versuchsendes.

Ein Tier stirbt am 4. und ein weiteres am 6. Tag post-op. Beide zeigen nach der Operation ein zunehmend schlechteres Allgemeinbefinden. Am 10. Tag stirbt ein weiteres Tier. Bei diesen Todesfällen muss von einem Leberversagen aufgrund eines thrombotischen Verschlusses des Splints in der A. renalis ausgegangen werden. Die Todesursache eines am 57. Tag verstorbenen Tieres kann anhand der Sektion nicht festgestellt werden und bleibt ungeklärt. Somit wird in dieser Gruppe eine Überlebensrate von 71% erreicht.

Von den 13 Tieren der Gruppe PVA-APS, deren Pfortader ohne Banding arterialisiert und die Leber ebenfalls zu 70% reseziert wird, überleben 7 Tiere bis zum Versuchsende. 2 Tiere sterben jeweils am 5. postoperativen Tag, ein weiteres am 6. Tag. Alle zeigen seit der Operation ein stark reduziertes Allgemeinbefinden. An Tag 8, 16 und 66 verstirbt jeweils ein weiteres Tier. Die Ursache ist in allen Fällen auf einen thrombotischen Verschluss des aortoportalen Interponats zurückzuführen. Die Überlebensrate beträgt also 54%.

In der Gruppe LTx-APS wird bei 13 Tieren eine Lebertransplantation mit Arterialisierung der Pfortader über ein aortoportales Segment durchgeführt. 9 Tiere überleben den Versuchszeitraum. Zwei Tiere versterben am 1. postoperativen Tag aufgrund eines Herz-Kreislaufversagens und je eines am 2. bzw. 3. postoperativen Tag. Bei Letzteren ist ein progredientes Leberversagen als Ursache anzugeben. Die Überlebensrate beträgt demnach 69%.

Von den insgesamt 84 operierten und ausgewerteten Tieren haben 17 den Versuchszeitraum von 84 Tagen nicht überlebt. Dies entspricht einem Anteil von 20,2 %. Tabelle 5 gibt einen Überblick über Gruppenzugehörigkeit, Überlebenszeitraum und Todesursachen. Die grafische Darstellung der Überlebensraten sind Abb. 12 zu entnehmen.

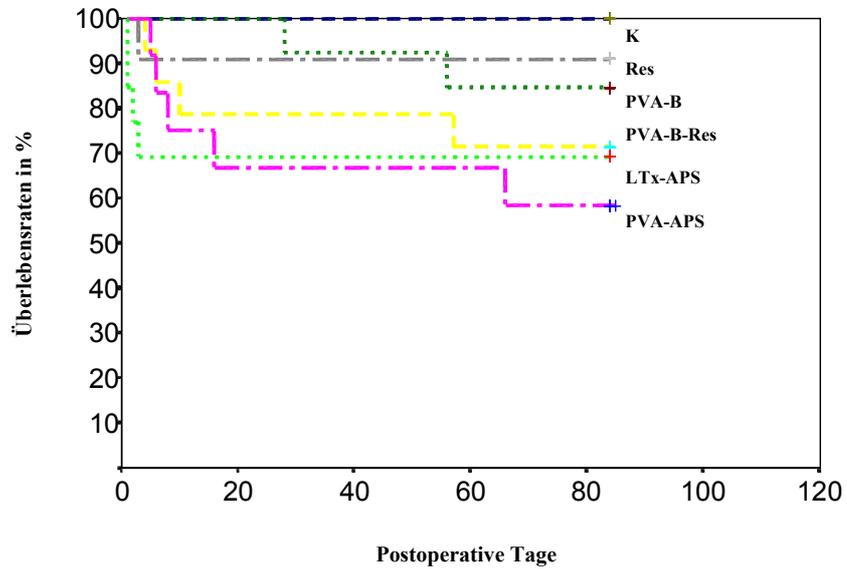


Abb. 12: Überlebensraten

K	Kontrollgruppe
Res	Resektion
PVA-B	Pfortaderarterialisierung mit Banding
PVA-B-Res	Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion
LTx-APS	Lebertransplantation mit Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment
PVA-APS	Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment

Tab. 5: Todesursachen

Gruppe	Tier	Überlebenszeit	Todesursache
Res	6	4d	Leberversagen
PVA-B	10	28d	Narkosezwischenfall bei Biopsie
	14	56 d	intraabdominaler Abszess
PVA-B-Res	6	4d	thrombotischer Verschluss
	7	6d	der A. renalis;
	13	10d	Leberversagen
	14	57d	unklar
PVA-APS	1	5d	thrombotischer Verschluss des
	2	16d	aortoportalen Segments
	6	66d	unklar
	8	5d	thrombotischer Verschluss
	11	6d	des aortoportalen
	14	8d	Segments
LTx-APS	1	3d	Leberversagen
	6	1d	Herz-Kreislaufversagen
	9	1d	Herz-Kreislaufversagen
	12	2d	Leberversagen

Res	Resektion
PVA-B	Pfortaderarterialisierung mit Banding
PVA-B-Res	Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion
PVA-APS	Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment
LTx-APS	Lebertransplantation mit Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment
d	Tag

3.3.3 Operations- und Abklemmzeiten

Als Operationsdauer wird die Zeit vom Beginn der Laparotomie bis zur Beendigung der Hautnaht verstanden. Sie wird in Minuten angegeben.

Während die Operationen in der Kontrollgruppe durchschnittlich $51 \pm 8,3$ Minuten und in der Resektionsgruppe $55 \pm 15,2$ Minuten dauern, liegen die Operationszeiten in den Arterialisierungs-Gruppen signifikant höher. Zwischen diesen Gruppen sind keine nennenswerten Unterschiede festzustellen. Die Operationsdauer bewegt sich zwischen $159 \pm 11,6$ Minuten und $162 \pm 25,8$ Minuten.

In Tab. 6 sind die Operationszeiten sämtlicher ausgewerteter Tiere angegeben und in Abb. 13 grafisch dargestellt.

Tab. 6: Durchschnittliche Operationszeiten

Gruppe	OP-Dauer (min) x±SD
K	51 ± 8,3
Res	55 ± 15,2
PVA-B	160 ± 20,2
PVA-B-Res	162 ± 25,8
PVA-APS	160 ± 25,0
LTx-APS	159 ± 11,6

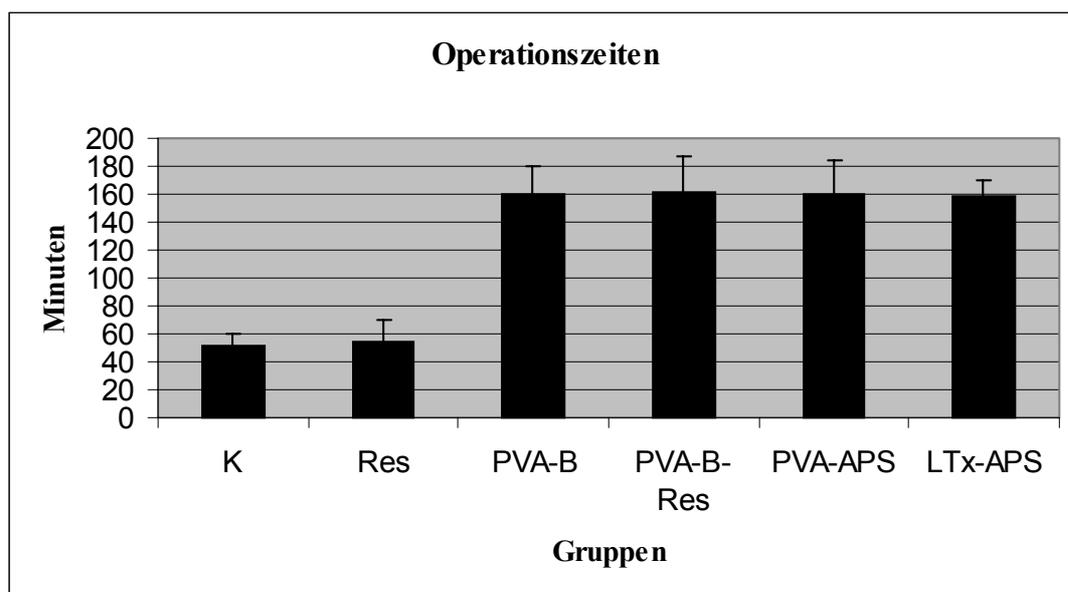


Abb. 13: Durchschnittliche Operationszeiten

K	Kontrollgruppe
Res	Resektion
PVA-B	Pfortaderarterialisierung mit Banding
PVA-B-Res	Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion
PVA-APS	Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment
LTx-APS	Lebertransplantation mit Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment
Min	Minuten
x	Mittelwert
SD	Standardabweichung

Abklemmzeiten der V. cava während der anhepatischen Phase während der Lebertransplantation

Die Abklemmzeit der V. cava beginnt mit dem Setzen der Klemme auf die infrahepatische V. cava unmittelbar vor der Hepatektomie des Empfängers. Nach Fertigstellung der End-zu-End-Anastomosen der supra- und dann der infrahepatischen V. cava bei der Implantation der Spenderleber wird mit Entfernung der Klemmen der venöse Rückstrom zum rechten Herzen wieder freigegeben und die anhepatische Phase beendet.

In der Vorversuchsreihe werden hierfür bei den ersten vier Tieren 40 Minuten benötigt. Bei den nächsten vier Transplantationen kann diese Zeit auf 33-29 Minuten verkürzt werden, bevor bei den letzten beiden Tieren der Vorversuchsgruppe eine Abklemmphase von 25 bzw. 19 Minuten eingehalten werden kann.

Bei den in die Auswertung eingehenden Lebertransplantationen dauert die anhepatische Phase im Durchschnitt $21,09 \pm 2,21$ Minuten. Die Spannweite liegt hier zwischen 19 und 23 Minuten und nur bei einem Tier wird diese Zeit mit 26 Minuten überschritten.

Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den längeren Abklemmzeiten der Vorversuchsreihe zu denen im eigentlichen Versuch (siehe Abb. 14).

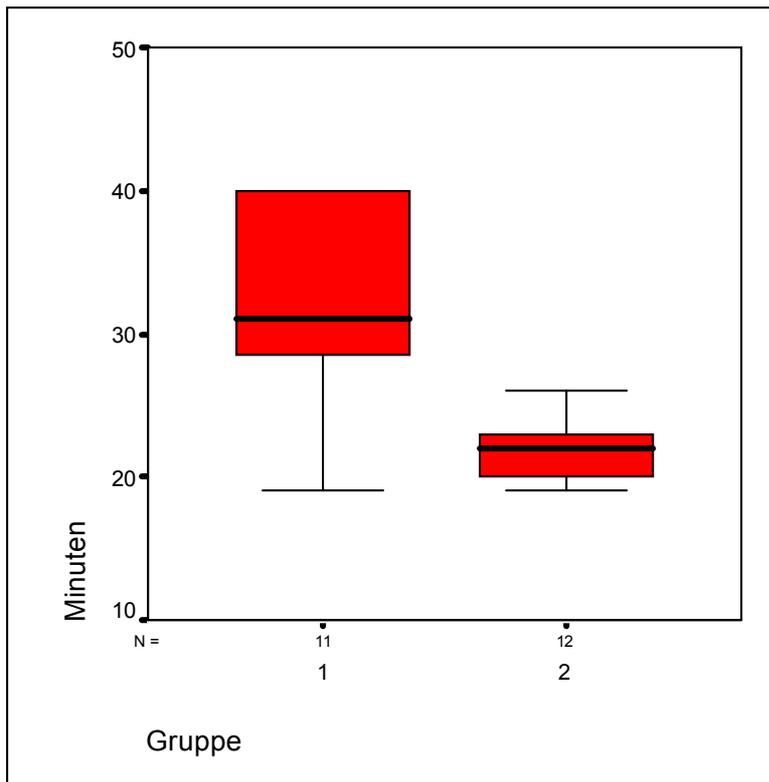


Abb. 14: Anhepatische Phase

Gruppe 1: Vorversuche
 Gruppe 2: ausgewertete Tiere

3.3.4 Blutflussraten

Der portal-venöse Blutfluss wird während der Operation zunächst nach Laparotomie an der nativen Pfortader gemessen. Dieser beträgt durchschnittlich $16 \pm 6,1$ ml/min. Nach Anlage des portocavalen Shunts wird der Blutfluss an der Anastomose gemessen und liegt im Durchschnitt bei $10 \pm 4,6$ ml/min und unterscheidet sich nicht signifikant von dem Flow der nativen Pfortader.

In den Arterialisierungs-Gruppen wird der Fluss zusätzlich nach Fertigstellung sämtlicher Anastomosen gemessen, d.h. in den blutflussreduzierten Gruppen nach der Pfortader-Arterialisierung über die A. renalis mit Hilfe eines Splints und in den Gruppen mit vollem Blutfluss nach Einnähen des aortoportal Segment. In den Gruppen mit Blutflussreduzierung liegt der Flow im Mittel bei $35,3 \pm 13,1$ ml/min, während in den Gruppen ohne Banding Werte von $78,9 \pm 31,4$ ml/min erreicht werden.

Somit ergeben sich signifikante Unterschiede sowohl zwischen der nicht arterialisierten und der arterialisierten Pfortader, als auch zwischen den verschiedenen Arterialisierungstechniken mit und ohne Banding. Beide Arterialisierungstechniken bewirken einen signifikant höheren portalen Blutfluss als in der nativen Pfortader, wobei die Methode ohne Banding, also mit aortoportalem Interponat wiederum signifikant höhere Flussraten zur Folge hat, als die Splint-Technik. Die Werte der mit Banding arterialisierten liegen um das zweifache höher als in der nativen Pfortader und die Werte der ohne Banding arterialisierten um nochmals 2,5 mal höher, also viermal so hoch wie der ursprüngliche portale Fluss (Abb. 15).

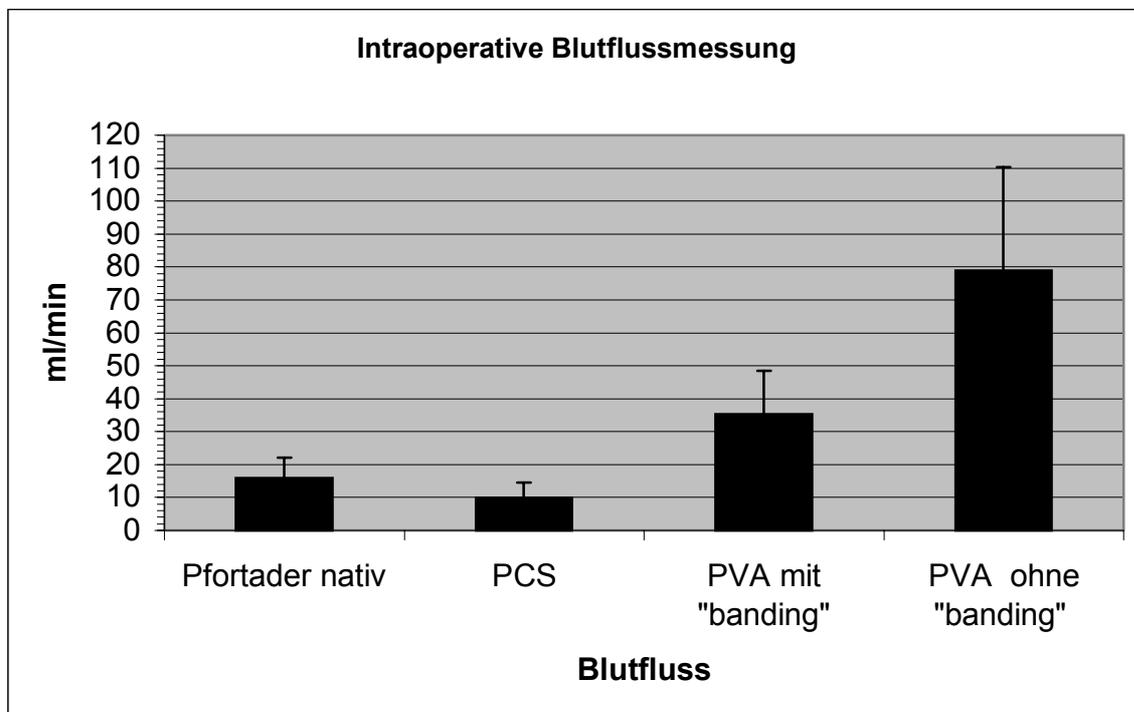


Abb. 15: Blutflussmessung

PCS portocavaler Shunt
PVA Pfortader-Arterialisierung
ml/min Milliliter pro Minute

3.3.5 Sonografische Darstellung der Pfortader am 84. Tag

Da aufgrund massiver Verwachsungen die Blutflussmessung mit dem Flowmeter am 84. Tag meist nicht mehr möglich ist, wird vor der Tötung die Durchgängigkeit des Splints bzw. des aortoportalen Segments mittels einer Doppler-Sonografie qualitativ dargestellt.

Hierbei ist bei allen Tieren, die das Versuchsende erreichen, ein deutliches arterielles Flussprofil zu erkennen (s. Abb. 16).



Abb. 16: Sonografische Darstellung des aortoportalen Segments am 84. Tag

3.3.6 Körpergewichtsentwicklung

3.3.6.1 Körpergewichtsentwicklung in der Kontrollgruppe

Zu Versuchsbeginn wiegen die Tiere der Kontrollgruppe durchschnittlich $304,5 \pm 25$ g. Die Tiere zeigen postoperativ keinen Gewichtsverlust. Bis zum 28. Tag beträgt die Körpergewichtszunahme 22% auf $374,5 \pm 18$ g. Nach der Biopsieentnahme lässt sich ein geringfügiger Körpergewichtsverlust auf 364 ± 25 g an Tag 35 verzeichnen. Ab diesem Zeitpunkt nehmen die Tiere im Mittel 10g pro Woche zu, so dass das durchschnittliche Gewicht bei Versuchsende am 84. Tag bei $444,5 \pm 22$ g liegt. Dies entspricht einer Körpergewichtszunahme von 45,97% gegenüber dem Ausgangsgewicht bei Versuchsbeginn.

3.3.6.2 Körpergewichtsentwicklung nach 70%iger Leberresektion

Das durchschnittliche Körpergewicht liegt bei den Tieren dieser Gruppe zum Operationszeitpunkt bei einem Mittelwert von $300,5 \pm 44,3$ g. In der ersten postoperativen Woche nehmen die Tiere zunächst um 2,83% auf 292g ab. Bis zum 14. Tag lässt sich eine Gewichtszunahme auf durchschnittlich 325,5g verzeichnen. Bis zur Biopsieentnahme am 28. Tag nehmen die Tiere im Durchschnitt weitere 26g zu. Vom 28. bis zum 35. Tag bleibt das Gewicht dann etwa konstant, während am 42. Tag wiederum eine Zunahme von 14,5g festzustellen ist. Von diesem Zeitpunkt an nehmen die Tiere kontinuierlich zu, so dass das Endgewicht am 84. Tag bei einem Mittel von 412g liegt. Dies entspricht einer Gewichtszunahme von Beginn des Beobachtungszeitraumes bis zum Versuchsende von 111,5g (37,1%).

3.3.6.3 Körpergewichtsentwicklung nach Arterialisierung der Pfortader mit Banding

Das Ausgangsgewicht der Tiere dieser Gruppe liegt bei durchschnittlich 322 ± 59 g. Bis zum 2. postoperativen Tag ist bereits ein Gewichtsverlust von 10g, bis zum 4. Tag von weiteren 8g und bis zum 7. Tag um nochmals 8g zu verzeichnen. Die Tiere nehmen also in der ersten postoperativen Woche 26g ab, dies entspricht 8,1% des Körpergewichts. Im weiteren Verlauf nehmen die Tiere weiterhin geringfügig ab, bis am 28. Tag das Minimum von durchschnittlich 273,5g erreicht ist. Von diesem Zeitpunkt an ist ein leichter Gewichtsanstieg festzustellen, der am 63. Tag das Maximum von 282,3g erreicht. Bis zum Versuchsende am 84. Tag liegt das durchschnittliche Gewicht dann konstant bei 279g. Die Tiere haben also ihr

durchschnittliches Ausgangsgewicht nicht wieder erreicht. Insgesamt nehmen sie während des Versuchszeitraums 43g ab, das entspricht einem Gewichtsverlust von 13,4%.

3.3.6.4 Körpergewichtsentwicklung nach Arterialisierung der Pfortader mit Banding und 70%iger Leberresektion

Die Tiere wiegen zum Operationszeitpunkt im Mittel $320,4 \pm 53$ g. Am 2. Tag beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 300g, am 4. Tag 282,5g und am 7. Tag bei 277,9g. Es zeigt sich also ein Gewichtsverlust von 42,5g in der ersten postoperativen Woche. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 13,2%. Von da an steigt das Gewicht leicht an, um dann im weiteren Versuchsverlauf zwischen 277,3g und 286,1g zu schwanken. Am 84. Tag liegt das Durchschnittsgewicht bei 286,1g, d.h. auch diese Tiere erreichen ihr ursprüngliches Gewicht nicht mehr und nehmen während des Versuchs durchschnittlich 34,3g (10,7%) ab.

3.3.6.5 Körpergewichtsentwicklung nach Arterialisierung der Pfortader mit aortoportalem Segment und 70%iger Leberresektion

Bei Versuchsbeginn liegt das durchschnittliche Körpergewicht in dieser Gruppe bei $324,4 \pm 26,6$ g. Bis zum 2. postoperativen Tag nehmen die Tiere 17,7g ab, an Tag 7 wiegen sie im Mittel 291,1g. Das bedeutet einen Gewichtsverlust von 10,3% in der ersten Woche nach dem Eingriff. Bis zum 14. Tag bleibt das Gewicht etwa gleich (292,2g), am 21. Tag lässt sich eine Zunahme von durchschnittlich 7,8g auf 300g verzeichnen. Bis zum 28. Tag nehmen die Tiere wiederum auf 293,6g ab und vom 35. Tag an bis zum Versuchsende nehmen die Tiere allmählich bis auf 330,8g zu. Gegenüber dem Ausgangsgewicht bedeutet dies eine Gewichtszunahme von 6,4g bzw. 2%.

3.3.6.6 Körpergewichtsentwicklung nach Lebertransplantation

Die Tiere wiegen zum Operationszeitpunkt durchschnittlich $318,9 \pm 20,0$ g und nehmen in der ersten Woche 24,5g bzw. 7,7% ab. Am 14. Tag erreichen sie ihr Ausgangsgewicht von 318g wieder. Bis zum 28. Tag nehmen sie wöchentlich ca. 11g zu und wiegen am 28. Tag durchschnittlich 340,6g. Daraufhin sinkt das Durchschnittsgewicht bis zum 35. Tag auf 325,6g und von dem Zeitpunkt an nehmen die Tiere bis zum 84. Tag kontinuierlich zu, und erreichen bis zum Versuchsende im Mittel 382,8g. Dies bedeutet eine Gewichtszunahme von 63,9g bzw. 20,0% im Vergleich zum Anfangsgewicht.

Der Körpergewichtsverlauf der Gruppen ohne und mit Arterialisierung ist in Abb. 17 und 18 grafisch dargestellt. Die statistische Auswertung ist Tabelle 7 zu entnehmen.

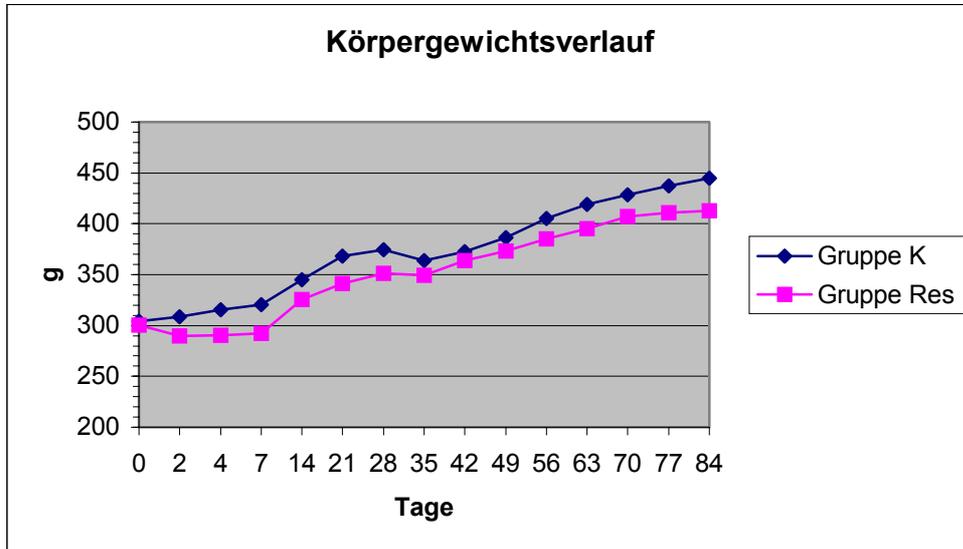


Abb. 17: Körpergewichtsverlauf der Gruppen ohne Arterialisierung

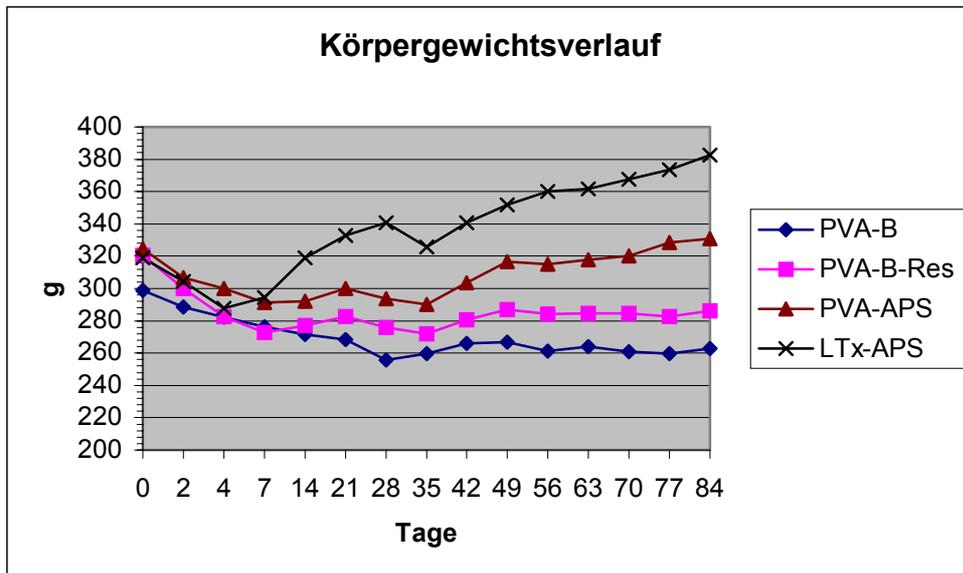


Abb. 18: Körpergewichtsverlauf der Gruppen mit Arterialisierung

- | | |
|-----------|--|
| K | Kontrollgruppe |
| Res | Resektion |
| PVA-B | Pfortaderarterialisierung mit Banding |
| PVA-B-Res | Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion |
| PVA-APS | Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment |
| LTx-APS | Lebertransplantation mit Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment |

Tab. 7: Statistische Auswertung des postoperativen Körpergewichtsverlaufs

Gruppe	n	x±SD		Sig. zu	
		Op-Tag	Tag 84	Op-Tag	Gruppe (Tag 84)
K	10	304±25,98	455,5±110,8	*	3, 4, 5, 6
Res	9	300,5±44,31	417,5±50,9	*	3, 4
PVA-B	11	298,99±103,15	279,1±55,0	*	1, 2, 6
PVA-B-Res	9	320,42±53,57	286,1±28,8	*	1, 2
PVA-APS	6	324,44±26,63	330,8±66,8		1
LTx	9	318,89±19,97	382,8±27,5	*	1, 3, 4

n Anzahl der ausgewerteten Tiere
SD Standardabweichung

x Mittelwert
Sig zu sinifikant zu

3.3.7 Laborparameter

3.3.7.1 Aspartat-Amino-Transferase

Referenzbereich: 67 – 150 U/l

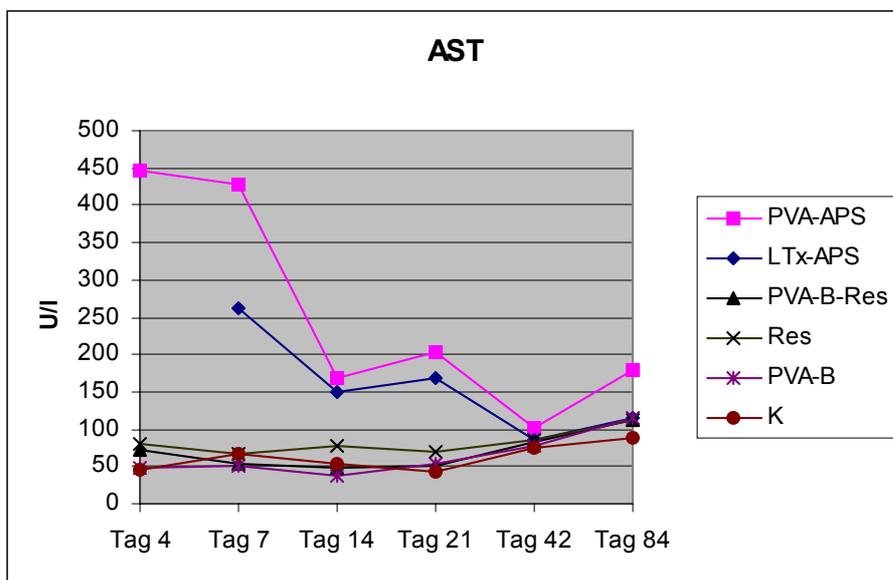
Dieser Parameter wird bestimmt, um Grad und Ausmaß der Leberschädigung der verschiedenen Operationstechniken vergleichen zu können.

Während sich weder in der Kontroll- und der Resektionsgruppe, noch in den Arterialisierungsgruppen mit Banding eine Erhöhung der AST zeigt, kommt es in den beiden Arterialisierungsgruppen ohne Banding (PVA-APS und LTx-APS) postoperativ zu einem signifikanten Anstieg der Enzymaktivität der AST. Dieser ist am 4. Tag in der PVA-APS-Gruppe mit durchschnittlich 446,2 U/l am größten. Am 7. Tag ist der Wert mit 427,4 U/l in dieser Gruppe immer noch deutlich erhöht und auch in der Transplantationsgruppe liegt er mit 260,7 U/l am 7. Tag über dem Referenzbereich. Bis zum 14. Tag sinkt die AST dann in beiden Gruppen auf 168,7 U/l in der PVA-APS und auf 149,4 U/l in der Transplantationsgruppe. Beide liegen am 21. Tag immer noch über dem Referenzbereich, während bei den Tieren der anderen Gruppen der durchschnittliche Wert während des gesamten Zeitraums relativ konstant zwischen 44,5 und 80,7 U/l liegt. Am 42. Tag liegen die

durchschnittlichen Werte sämtlicher Gruppen innerhalb des Referenzbereichs, während die Tiere der Gruppe PVA-APS am 84. Tag mit einem Mittelwert von 178,57 U/l wieder eine Erhöhung zeigen.

In der Tabelle 8 werden die Daten gruppenweise dargestellt und mit einer Grafik im zeitlichen Verlauf veranschaulicht (Abb. 19).

Abb. 19: Mittelwerte der AST



- K Kontrollgruppe
- Res Resektion
- PVA-B Pfortaderarterialisierung mit Banding
- PVA-B-Res Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion
- PVA-APS Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment
- LTx Lebertransplantation mit Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 8: Statistische Auswertung der AST-Werte

AST in U/l					
Tag	n	x	±	SD	Signifikanzen
Gruppe 1 (K)					
4	9	44,57	±	13,35	* 2; 5
7	9	67,22	±	32	* 5; 6
14	10	54,8	±	20,65	* 5; 6
21	10	42,4	±	11,29	* 5; 6
42	9	75,44	±	7,7	
84	10	87,7	±	20,12	
Gruppe 2 (Res)					
4	8	80,71	±	30,3	* 3; 5
7	10	65,9	±	23,72	* 5; 6
14	10	78,1	±	36,44	* 5; 6
21	10	70,1	±	20,85	* 5; 6
42	10	86,1	±	16,17	
84	8	112,63	±	39,44	
Gruppe 3 (PVA-B)					
4	13	49,08	±	13,24	* 5
7	12	50,33	±	15,94	* 5; 6
14	13	38,31	±	8,19	* 5; 6
21	13	53,38	±	16,79	* 5; 6
42	11	78,8	±	10,95	
84	10	115,8	±	54,19	
Gruppe 4 (PVA-B-Res)					
4	12	73,25	±	29,91	* 5
7	12	54,16	±	19,23	* 5; 6
14	11	48,09	±	14,26	* 5; 6
21	11	51,6	±	18,89	* 5; 6
42	11	83	±	13,22	
84	10	113,22	±	34,47	
Gruppe 5 (PVA-APS)					
4	9	446,22	±	423,33	* 1; 2; 3; 4
7	9	427,44	±	386,33	* 1; 2; 3; 4
14	9	168,77	±	107,82	* 1; 2; 3; 4
21	9	203,33	±	106,71	* 1; 2; 3; 4
42	8	102,71	±	41,3	
84	7	178,57	±	58,28	
Gruppe 6 (LTx)					
7	9	260,77	±	346,53	* 1; 2; 3; 4
14	9	149,44	±	119,87	* 1; 2; 3; 4
21	9	169,66	±	189,73	* 1; 2; 3; 4
42	9	85,55	±	17,25	
84	9	115,62	±	63,56	
n = Anzahl der pro Tag ausgewerteten Tiere					
x = Mittelwert SD = Standardabweichung					
* = signifikant gegenüber Gruppe bei p<0,05					

3.3.7.2 Alanin-Amino-Transferase

Die ALT gilt als leberspezifisches Enzym und wird im Vergleich zur AST mitbestimmt. Die Daten werden in Tabelle 9 zusammengefasst und in der Abbildung 20 im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Der Verlauf der ALT zeigt dasselbe Muster wie bei der AST. In den Arterialisierungsgruppen ohne Banding steigt der Wert in den ersten postoperativen Tagen auf durchschnittlich 137,4 U/l, um dann bis zum 14. Tag auf Werte von 72,8 bzw. 64,8 U/l zu sinken. Bis zum 21. Tag ist dann wieder ein Anstieg auf 87,5 bzw. 81,0 U/l zu verzeichnen. Am Tag 42 sinken die Werte wiederum auf durchschnittlich 62 bzw. 42,6 U/l und steigen bis zum 84. Tag wieder auf 92 bzw. 60,8 U/l an. In allen anderen Gruppen zeigen sich zu keinem Zeitpunkt Erhöhungen und die Werte liegen über den gesamten Messzeitraum zwischen 34,0 und 58,2 U/l.

3.3.7.3 Glutamat-Dehydrogenase

Die GLDH reagiert sehr empfindlich auf Schädigungen des Leberparenchyms und eignet sich daher gut zur Beurteilung der Schwere einer Leberschädigung.

In der Kontrollgruppe und bei den Tieren mit arterialisierter, flussreduzierter Pfortader ohne Leberresektion zeigen sich keine postoperativen Erhöhungen der GLDH, wohingegen in allen anderen Gruppen an Tag 4 die Werte signifikant ansteigen. Das Maximum von durchschnittlich $117,8 \pm 124$ U/l wird bei den Tieren, die ohne Banding arterialisiert und zugleich zu 70% hepatektomiert werden, erreicht und der geringste Anstieg von $57,8 \pm 44$ U/l ist bei den nur leberresezierten Tieren zu verzeichnen. Diese erreichen bereits am 7. Tag wieder normale Werte, ebenso wie die mit Banding arterialisierten und resezierten Tiere, während die Werte der ohne Banding arterialisierten und resezierten Tiere ebenso, wie die der transplantierten Tiere, erst am 14. Tag zu den Normwerten zurückkehren. Am 21. Tag liegen die Werte in der Transplantationsgruppe und die der Arterialisierungsgruppe ohne Banding bei durchschnittlich 28 bzw. 29,9 U/l, während sich die Werte der übrigen Gruppen zwischen 3,74 und 9,03 U/l bewegen. Auch an den Tagen 42 und 84 liegen die Werte der ohne Banding arterialisierten Gruppen (PVA-APS und LTx-APS) mit 9,57 und 7,26 am 42. bzw. 25,8 und 19,38 U/l am 84. Tag signifikant über denen der mit Banding arterialisierten Gruppen (PVA-B und PVA-B-Res).

Die deskriptive Statistik ist Tabelle 10 zu entnehmen. Die Werte sind in der Abbildung 21 auch grafisch dargestellt.

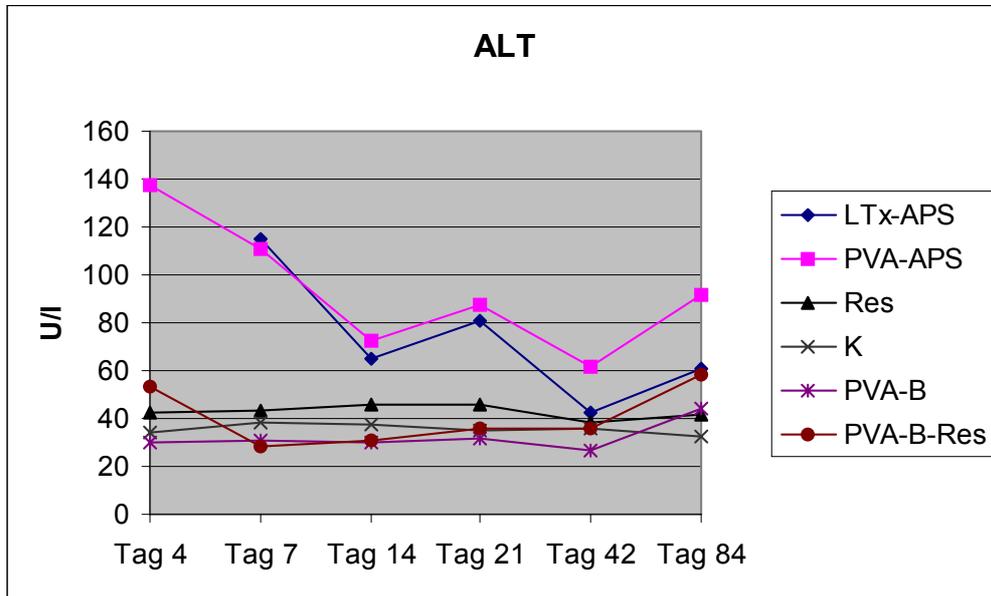


Abb. 20: Mittelwerte der ALT

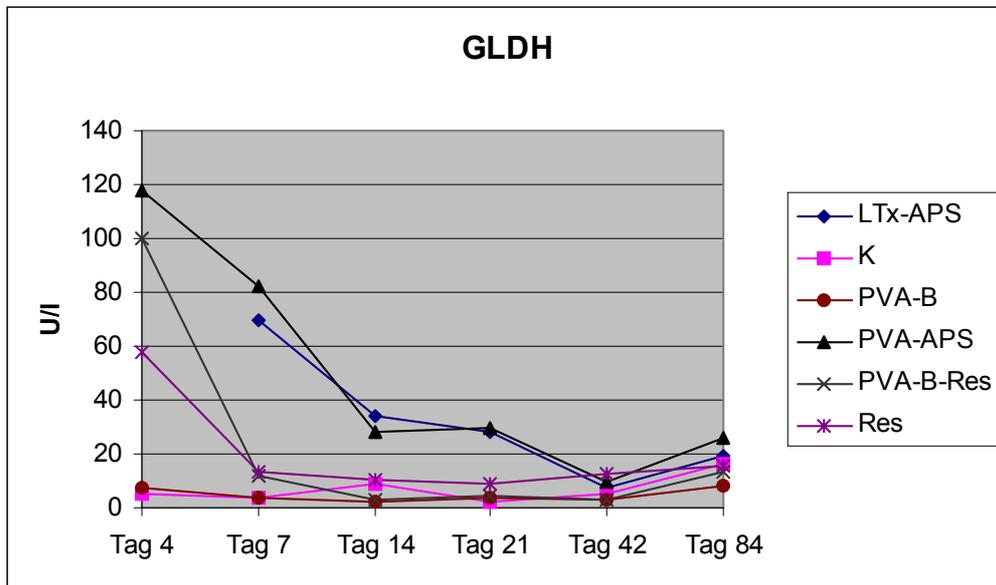


Abb. 21: Mittelwerte der GLDH

- | | |
|-----------|--|
| K | Kontrollgruppe |
| Res | Resektion |
| PVA-B | Pfortaderarterialisierung mit Banding |
| PVA-B-Res | Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion |
| PVA-APS | Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment |
| LTx-APS | Lebertransplantation mit Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment |

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 9: Statistische Auswertung der ALT-Werte

ALT in U/l					
Tag	n	x	±	SD	Signifikanzen
Gruppe 1 (K)					
4	9	34	±	4,69	* 2; 5
7	9	38,38	±	5,9	* 5; 6
14	10	37,6	±	4,45	* 5; 6
21	10	35,2	±	9,03	* 5; 6
42	9	35,55	±	2,92	* 3; 6
84	10	32,8	±	7,93	* 5; 6
Gruppe 2 (Res)					
4	8	42,71	±	9,96	* 3; 5
7	10	43,7	±	8,97	* 3; 4; 5; 6
14	10	45,5	±	11,65	* 5; 6
21	10	46,1	±	17,82	* 5; 6
42	10	38,6	±	8,17	* 3
84	8	42	±	15,48	* 5; 6
Gruppe 3 (PVA-B)					
4	13	29,92	±	5,45	* 5
7	12	31	±	6,88	* 2; 5; 6
14	13	30,38	±	4,52	* 5; 6
21	13	31,31	±	8,39	* 5; 6
42	11	26,27	±	7,34	* 1; 2; 4
84	10	44,44	±	18,2	* 5
Gruppe 4 (PVA-B-Res)					
4	12	53,33	±	63,71	* 5
7	12	28,66	±	8,13	* 2; 5; 6
14	11	31	±	8,12	* 5; 6
21	11	35,5	±	11,28	* 5; 6
42	11	35,86	±	7,03	* 3; 5
84	10	58,2	±	35,41	
Gruppe 5 (PVA-APS)					
4	9	137,44	±	144,57	* 1; 2; 3; 4
7	9	110	±	91,22	* 1; 2; 3; 4
14	9	44	±	36,31	* 1; 2; 3; 4
21	9	72,88	±	40,85	* 1; 2; 3; 4
42	8	62	±	35,62	
84	7	92	±	50,25	* 1; 2; 3; 4
Gruppe 6 (LTx)					
7	9	115	±	141,96	* 1; 2; 3; 4
14	9	64,88	±	18,11	* 1; 2; 3; 4
21	9	141,96	±	71,65	* 1; 2; 3; 4
42	9	42,66	±	12,79	* 1
84	9	60,88	±	23,27	* 1; 2

n = Anzahl der pro Tag ausgewerteten Tiere
x = Mittelwert SD = Standardabweichung
* = signifikant gegenüber Gruppe bei p<0,05

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 10: Statistische Auswertung der GLDH-Werte

GLDH in U/l					
Tag	n	x	±	SD	Signifikanzen
Gruppe 1 (K)					
4	9	5,26	±	2,42	* 2; 4; 5
7	9	3,5	±	1,51	* 5; 6
14	10	8,79	±	16,72	* 5; 6
21	10	2,35	±	0,72	* 5; 6
42	9	5,46	±	2,05	* 2; 3; 4
84	10	16,3	±	11,34	
Gruppe 2 (Res)					
4	8	57,83	±	44,09	* 1; 3
7	10	13,67	±	8,68	* 5
14	10	10,05	±	4,11	* 5; 6
21	10	9,03	±	3,41	* 5; 6
42	10	12,8	±	10,16	* 1; 3; 4
84	8	15,51	±	8,26	
Gruppe 3 (PVA-B)					
4	13	7,74	±	6,25	* 2; 4; 5
7	12	3,68	±	0,92	* 2; 5; 6
14	13	2,08	±	0,69	* 5; 6
21	13	3,74	±	1,67	* 5; 6
42	11	2,75	±	1,22	* 1; 2; 5; 6
84	10	7,84	±	3,45	* 5
Gruppe 4 (PVA-B-Res)					
4	12	100,06	±	101,01	* 1; 3
7	12	11,59	±	11,91	* 2; 5; 6
14	11	2,89	±	1,17	* 5; 6
21	11	4,5	±	4,68	* 5; 6
42	11	3,02	±	1,02	* 1; 2; 5; 6
84	10	13,24	±	18,86	* 5
Gruppe 5 (PVA-APS)					
4	9	117,78	±	124,03	* 1; 3
7	9	82,03	±	84,84	* 1; 2; 3; 4
14	9	27,78	±	25,62	* 1; 2; 3; 4
21	9	29,95	±	18,39	* 1; 2; 3; 4
42	8	9,57	±	7,88	* 3; 4
84	7	25,8	±	4,94	* 3
Gruppe 6 (LTx)					
7	9	69,26	±	91,84	* 1; 2; 3; 4
14	9	33,86	±	33,91	* 1; 2; 3; 4
21	9	28,15	±	28,66	* 1; 2; 3; 4
42	9	7,26	±	2,66	* 3; 4
84	9	19,38	±	19,47	* 4

n = Anzahl der pro Tag ausgewerteten Tiere
x = Mittelwert SD = Standardabweichung
* = signifikant gegenüber Gruppe bei p<0,05

3.3.7.4 Alkalische Phosphatase

Referenzbereich: 186 - 457 U/l

Die ALP wird gemessen, um eventuelle Schädigungen der Gallengänge zu erfassen.

In keiner der Gruppen zeigt sich eine postoperative Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Allerdings liegen die ALP-Serumwerte der mit Banding arterialisierten Tiere unter dem Referenzwert. So liegen die Messwerte in dieser Gruppe an Tag 4 bei durchschnittlich 135,6 U/l, am 14. Tag liegen sie mit 188,4 U/l jedoch wieder im Normbereich. Die Messungen der anderen Gruppen unterliegen geringen Schwankungen, bewegen sich aber stets im Referenzbereich.

Die Daten werden gruppenweise in Tabelle 11 aufgeführt und zusätzlich grafisch veranschaulicht (Abb. 22).

3.3.7.5 Kreatinin

Referenzbereich: 0,20 – 0,80 mg/dl

Kreatinin wird bestimmt, um eventuelle Schäden der Nierenfunktion durch die Operationen feststellen zu können – insbesondere in den Gruppen, bei denen eine einseitige Nephrektomie durchgeführt wird.

Bei keiner der Gruppen kann im Versuchsverlauf eine Kreatinin-Erhöhung festgestellt werden. Gegenüber der Kontroll- und der Resektionsgruppe sind die Werte der anderen Gruppen am 4. Tag zwar etwas höher, sie bewegen sich aber stets im Referenzbereich.

Die Ergebnisse sind Tabelle 12 und der Abbildung 23 zu entnehmen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 11: Statistische Auswertung der ALP-Werte

ALP in U/l					
Tag	n	x	±	SD	Signifikanzen
Gruppe 1 (K)					
4	9	198,5	±	35,69	* 2; 3
7	9	194,11	±	58,24	* 2
14	10	212	±	48,18	* 2; 5
21	10	223	±	36,57	* 3
42	9	211,22	±	21,19	* 4; 5; 6
84	10	161,7	±	20,9	* 3; 4
Gruppe 2 (Res)					
4	8	281,13	±	48,9	* 1; 3
7	10	294,6	±	67,2	* 1; 3; 6
14	10	285,3	±	37	* 1; 3; 6
21	10	271,5	±	64,43	* 6
42	10	228,11	±	34,2	* 4; 5; 6
84	8	170,13	±	66,73	* 1; 3; 4; 5
Gruppe 3 (PVA-B)					
4	13	135,62	±	19,7	* 1; 2; 4; 5
7	12	157,16	±	32,24	* 2; 4
14	13	188,38	±	48,04	* 2; 4; 5
21	13	210,76	±	48,14	* 1
42	11	249,2	±	58,87	* 5
84	10	273,6	±	78,4	* 2; 6
Gruppe 4 (PVA-B-Res)					
4	12	289,75	±	208,34	* 3
7	12	233	±	108,6	* 3
14	11	258,82	±	80,76	* 3; 6
21	11	289,6	±	109,18	* 6
42	11	288,1	±	64,88	* 1; 2; 5
84	10	299,44	±	115,09	* 1; 2; 6
Gruppe 5 (PVA-APS)					
4	9	268,22	±	137,01	* 3
7	9	261,38	±	116,32	
14	9	306,57	±	111,03	* 1; 3
21	9	249,28	±	63,07	
42	8	154,33	±	46,87	* 1; 2; 3; 4; 6
84	7	135,5	±	77,47	* 2; 6
Gruppe 6 (LTx)					
7	9	198,88	±	163,69	* 2
14	9	183,22	±	74,87	* 2; 4
21	9	183,22	±	77,86	* 2; 4
42	9	274,75	±	29,88	* 1; 2; 5
84	9	246	±	27,09	* 3; 4; 5

n = Anzahl der pro Tag ausgewerteten Tiere
x = Mittelwert SD = Standardabweichung
* = signifikant gegenüber Gruppe bei p<0,05

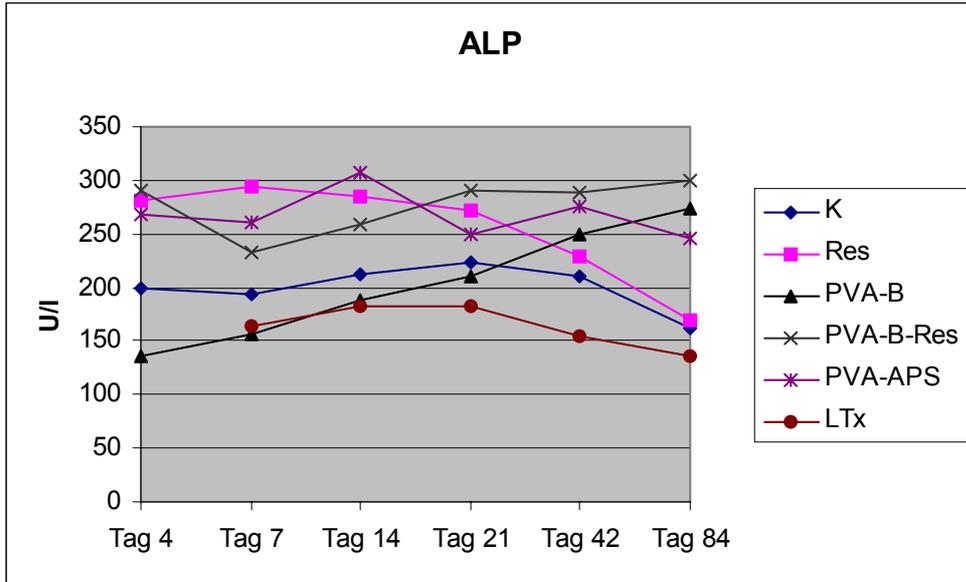


Abb. 22: Mittelwerte der alkalischen Phosphatase

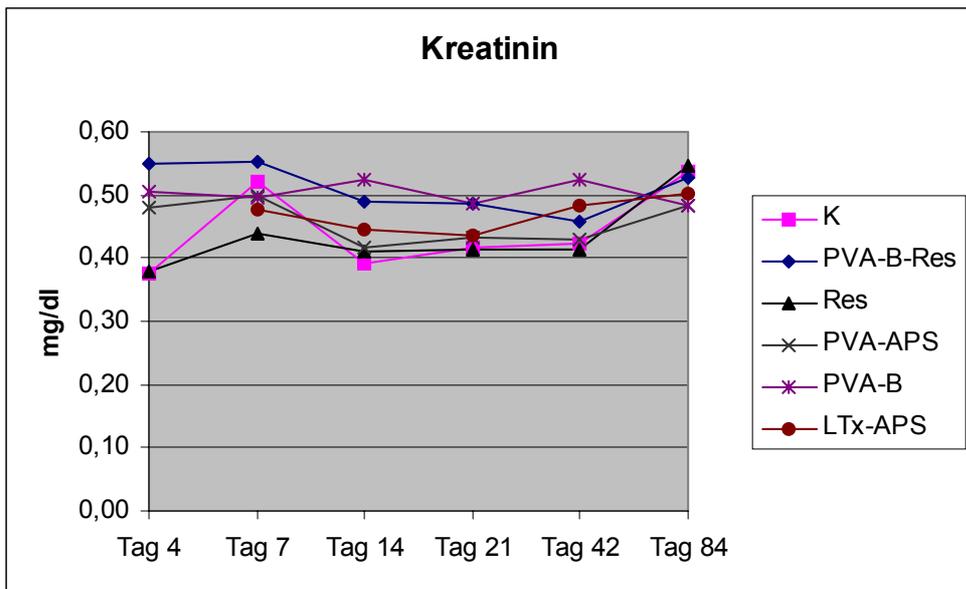


Abb. 23: Mittelwerte des Kreatinins

- | | |
|-----------|--|
| K | Kontrollgruppe |
| Res | Resektion |
| PVA-B | Pfortaderarterialisierung mit Banding |
| PVA-B-Res | Pfortaderarterialisierung mit Banding und Resektion |
| PVA-APS | Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment |
| LTx-APS | Lebertransplantation mit Pfortaderarterialisierung mit aortoportalem Segment |

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 12: Statistische Auswertung der Kreatinin-Werte

Kreatinin in mg/dl					
Tag	n	x	±	SD	Signifikanzen
Gruppe 1(K)					
4	9	0,38	±	0,03	* 3; 4; 5
7	9	0,52	±	0,14	
14	10	0,39	±	0,04	
21	10	0,42	±	0,05	
42	9	0,42	±	0,03	* 3; 6
84	10	0,54	±	0,07	
Gruppe 2 (Res)					
4	8	0,38	±	0,04	* 3; 4; 5
7	10	0,43	±	0,11	
14	10	0,41	±	0,06	
21	10	0,41	±	0,08	
42	10	0,42	±	0,03	* 3; 4; 6
84	8	0,55	±	0,13	
Gruppe 3 (PVA-B)					
4	13	0,5	±	0,12	* 1; 2
7	12	0,49	±	0,11	
14	13	0,52	±	0,07	
21	13	0,49	±	0,04	
42	11	0,55	±	0,18	* 1; 2; 5
84	10	0,48	±	0,05	
Gruppe 4 (PVA-B-Res)					
4	12	0,55	±	0,14	* 1; 2
7	12	0,55	±	0,24	
14	11	0,49	±	0,06	
21	11	0,48	±	0,04	
42	11	0,46	±	0,04	* 2
84	10	0,53	±	0,12	
Gruppe 5 (PVA-APS)					
4	9	0,48	±	0,03	* 1; 2
7	9	0,49	±	0,2	
14	9	0,42	±	0,07	
21	9	0,43	±	0,03	
42	8	0,43	±	0,03	* 3
84	7	0,48	±	0,12	
Gruppe 6 (LTx)					
7	9	0,48	±	0,07	
14	9	0,45	±	0,05	
21	9	0,44	±	0,03	
42	9	0,48	±	0,08	* 1; 2
84	9	0,5	±	0,08	
n = Anzahl der pro Tag ausgewerteten Tiere					
x = Mittelwert SD = Standardabweichung					
* = signifikant gegenüber Gruppe bei p<0,05					

4 DISKUSSION

Die Technik der Arterialisierung der Pfortader wurde in der Lebertransplantation wieder neu aufgegriffen, um auch Patienten, die vorher aufgrund ausgeprägter Pfortaderthrombosen von der Transplantation ausgeschlossen wurden, die Möglichkeit dieser Therapie zukommen zu lassen.

Allerdings stellt die komplette Arterialisierung der Pfortader eine unphysiologische Gefäßsituation dar, bei der ein wesentlich höherer Blutdruck und ein größeres Blutflussvolumen auf das intrahepatische portale Gefäßsystem wirken. Zur klinischen Anwendung kam diese Technik weltweit nur bei wenigen Patienten (ASPINALL et al., 1996; ERHARD et al., 1998; STIEBER et al., 1991; TROISI et al., 1998; CHARCO et al., 2001; STANGE et al.; 2001; OTT et al., 2003a). Der Anschluss der Pfortader erfolgte dabei überwiegend durch ein Gefäßinterponat des Spenders auf die infrarenale Aorta, bzw. die rechte A. iliaca und in einem Fall direkt auf eine relativ kaliberstarke A. hepatica (NEELAMEKAM et al., 1997). Trotz guter Initialfunktion aller Transplantate waren die Langzeitverläufe von einer hohen Komplikationsrate begleitet, deren Ursachen vielfältig und nicht ausnahmslos auf die Arterialisierung zurückzuführen waren. Nach der auxiliären Lebertransplantation traten keinerlei funktionelle Komplikationen des arterialisierten Transplantats ein, insbesondere keine initiale Nicht- oder Dysfunktion. Zwei Patienten verstarben nach zunächst unauffälligem klinischen Verlauf später aufgrund von Infektionen, ein weiterer Patient musste zu einem späteren Zeitpunkt – nachdem sich die native Leber bereits erholt hatte - orthotop retransplantiert werden, da sich ein Rezidiv der Grundkrankheit entwickelt hatte. Auch bei orthotoper Lebertransplantation mit Arterialisierung der Pfortader wurde in keinem Fall eine initiale Nicht- oder Dysfunktion beobachtet. Im Langzeitverlauf allerdings wird nur von ERHARD et al. (1998) über regelrechte Transplantatfunktionen berichtet, wobei das Follow-up nur 12 Monate beträgt. Alle anderen Patienten verstarben entweder früh postoperativ, bzw. innerhalb der ersten zwei Jahre oder mussten retransplantiert werden. Die Ursachen für das Transplantatversagen waren unterschiedlich, jedoch in den meisten Fällen sehr wahrscheinlich auf die Technik der Arterialisierung zurückzuführen. Sowohl eine Encephalopathie, als auch eine nicht beherrschbare abdominale Blutung (OTT et al., 2003a) sind kausal auf die portale Hypertension, die durch die Arterialisierung entstanden ist, zurückzuführen. In einem weiteren Fall musste aus demselben Grund ein Shunt zwischen der V. mesenterica superior und der V. cava angelegt werden (ERHARD et al., 1998). Auch bei einer Thrombose der arterialisierten Pfortader, einer massiven Blutung nach

Leberpunktion, sowie einer chronischen Fibrosierung des Transplantats mit multiplen Gefäßthrombosen muss ein Zusammenhang mit der Arterialisierung angenommen werden (OTT et al., 2003a).

Relevant bei der Diskussion dieser Daten ist, dass ausschließlich jene Transplantate überlebten, bei denen eine Druck- bzw. Flussbegrenzung in der arterialisierten Pfortader vorgenommen wurde (ERHARD et al., 1998).

In der vorliegenden Studie werden deshalb zwei verschiedene Arterialisierungstechniken vorgestellt, um zu untersuchen welche Auswirkungen die Pfortaderarterialisierung mit vollem Blutfluss auf die Morphologie und Funktion der Leber hat und ob durch eine Blutflussreduktion eine Fibrosierung der Leber vermieden werden kann.

4.1 Wahl des Tiermodells

Die Ratte bietet für dieses Projekt gegenüber einem Großtiermodell verschiedene Vorteile.

Neben rein ökonomischen Aspekten, ist die Verfügbarkeit von diversen Ratteninzuchtstämmen eines der ausschlaggebendsten Argumente für die Wahl der Ratte als Versuchstier. Durch syngene Spender- und Empfängertiere können transplantations-immunologische Vorgänge ausgeschlossen werden, was für das Überleben und die histologische Beurteilung der Transplantate von hoher Bedeutung ist.

Im Vergleich zu Schweinen sind Ratten wesentlich stressresistenter und daher auch weniger anfällig für Herz-Kreislauf-Komplikationen, was besonders für diesen Versuch mit den ohnehin sehr kreislaufbelastenden operativen Eingriffen von entscheidendem Vorteil ist. Auch gegenüber Infektionen sind Ratten wesentlich unempfindlicher als beispielsweise Schweine, weshalb sich eine prophylaktische oder postoperative Antibiose erübrigt. In der eigenen Versuchsreihe wurde bei keinem der Tiere eine Infektion festgestellt. Außer einer Infusion am Ende der Operation waren keine weiteren unterstützenden Maßnahmen wie Bluttransfusionen oder Infektionsprophylaxe erforderlich.

Die Rattenleber eignet sich zudem sehr gut für die Durchführung von partiellen Hepatektomien, da zum einen zahlreiche standardisierte Techniken vorliegen, die es ermöglichen eine genau definierte Menge an Parenchym zu resezierieren, was es erlaubt die Regenerationsraten zu vergleichen, und zum anderen die technische Durchführbarkeit der Resektion komplikationslos möglich ist (HIGGINS and ANDERSON, 1931; BENGMARK et al., 1973; PANIS et al., 1997). Aufgrund der starken Lappung der Rattenleber ist es möglich,

jeweils einen gesamten Lappen basisnah mit nur einer Ligatur zu entfernen ohne eine große Resektionsfläche mit hohem Blutungsrisiko zu erhalten.

Zudem erlaubt die Anatomie der Rattenleber aufgrund ihrer Lappung und Gefäßversorgung die in der Humanmedizin übliche Einteilung nach COUINAUD (1957) in acht Segmente.

4.2 Operationstechniken

Mittlerweile liegen zahlreiche etablierte Operationstechniken zur Lebertransplantation an der Ratte vor. Als erste führten LEE et al. (1973) eine orthotope Lebertransplantation an Ratten durch. Dabei erreichten die Autoren eine Überlebensrate von 73%.

Prinzipiell ist es möglich die orthotope Lebertransplantation an der Ratte mit und ohne arteriellem Wiederanschluss über die A. hepatica durchzuführen. Letzteres reduziert die Operationszeiten zwar erheblich, da die Präparation und der Wiederanschluss der A. hepatica schwierig und zeitaufwendig ist, allerdings führt dieses unphysiologische Modell zu einer deutlich höheren Mortalitätsrate. ENGEMANN (1989) stellt beide Methoden direkt gegenüber und erzielt bei den nicht rearterialisierten Tieren eine Überlebensrate von nur 34,6%, während von den Tieren mit arteriellem Wiederanschluss 72,4% überleben. LIE et al. (1983) kommen zu ganz ähnlichen Ergebnissen: Von den Tieren ohne Rearterialisierung überleben nur 26% zwei Wochen, während 73% der Ratten mit wiederhergestellter A. hepatica mehr als 120 Tage überleben. Außerdem eignet sich das unphysiologische Modell ohne Rekonstruktion der arteriellen Strombahn nicht für Fragestellungen, die funktionelle oder morphologische Veränderungen betreffen.

In dem vorliegenden Modell bleibt die ursprüngliche arterielle Versorgung über die A. hepatica erhalten und die Pfortader wird zusätzlich über das aortoportale Segment arteriell perfundiert. Bei dieser Technik wird die A. hepatica über den Truncus coeliacus an der Aorta belassen und man macht sich das Aortensegment zugleich zunutze, indem man dessen kraniales Ende an die lebernahe Pfortader und das kaudale an die infrarenale Aorta des Empfängers anschließt (MÜLLER et al., 2001).

Die kritischste Phase bei der Lebertransplantation ist die sogenannte anhepatische Phase von der Hepatektomie des Empfängers bis zur Implantation der Spenderleber, d.h. bis zur Vollendung der End-zu-End-Anastomosen der supra- und infrahepatischen V. cava. Dies stellt eine enorme Kreislaufbelastung dar, da der venöse Rückstrom zum Herzen während dieser Zeit vollständig unterbrochen ist.

DISKUSSION

Aus der Literatur ist bekannt, dass Ratten die Abklemmung der V. cava nur für einige Minuten tolerieren. Die Zeitangaben schwanken zwischen 15 bis 17 Minuten (KAMADA und CALNE, 1979; ENGEMANN, 1985) und 25 bis 30 Minuten (ENGEMANN, 1985; DELRIVIÈRE et al., 1998). Werden diese Zeiten überschritten, fallen die Tiere in einen meist irreversiblen Schockzustand. Um das Risiko eines Herz-Kreislaufversagens während der anhepatischen Phase zu verringern, legten LEE et al. (1973) bei ihren ersten Tranplantationen an Ratten einen extrakorporalen Shunt von der V. jugularis zur V. portae, was allerdings einen erheblichen Mehraufwand bedeutete.

Die Gefäßanastomosen stellen den schwierigsten Teil der Transplantation dar, da sie in nur begrenzt zur Verfügung stehender Zeit durchgeführt werden müssen. Deshalb lag der Schwerpunkt in der Weiterentwicklung der Operationsmodelle in der Vereinfachung der Nahttechniken und einer damit verbundenen Zeitersparnis. Einige Autoren favorisieren die Cuff-Technik, da sie mit dieser kürzere Abklemmzeiten einhalten können. Bei KAMADA (1988) liegen diese zwischen 10 und 14 Minuten, TUCHIMOTO et al. (1988) berichten von 10 Minuten und HASUIKE et al. (1988) sogar von weniger als 10 Minuten. Ein Nachteil dieser Methode ist allerdings, dass man dafür relativ lange Gefäßstümpfe benötigt und diese Technik auch nur bei End-zu-End-, nicht aber bei End-zu-Seit-Anastomosen, angewendet werden kann. Mit zunehmender Übung können auch mit den fortlaufenden Gefäßnähten ähnliche Zeiten wie mit der Cuff-Technik erreicht werden.

Die hohe Ausfallrate in der anfänglichen Übungsphase erklärt sich durch die zu langen Abklemmzeiten der V. cava, die erst mit zunehmender Routine auf unter 25 Minuten verkürzt werden konnten. Die Tiere erholten sich nach Freigabe des venösen Rückstroms meist nicht mehr. Die V. cava war hochgradig gestaut und es zeigte sich auch eine retrograde Stauung der Leber, was wiederum eine schlechtere Reperfusion des Transplantats zur Folge hatte. Der Darm war blass und teilweise zyanotisch, bedingt durch die lange Abklemmzeit, in der sich das Blut auch im Magen-Darmtrakt anstaut und eine Anhäufung von Stoffwechselprodukten nach sich zieht. Diese können wiederum zusätzlich kreislaufdepressiv wirken und Störungen im Säure-Basen-Haushalt verursachen. Ein zügiges Nähen der Anastomosen ist daher von entscheidender Bedeutung für das Überleben der Tiere. Mit zunehmender Routine konnte diese Zeit von anfänglich durchschnittlich 33,18 Minuten während der Vorversuche auf durchschnittlich 21,08 Minuten bei den in die Versuchsauswertung eingehenden Tieren verkürzt werden. Die sicherlich schwierigste und zugleich wichtigste Anastomose ist die der

DISKUSSION

suprahepatischen Vena cava. Das Gefäß liegt weit intrathorakal und ist daher schwer zugänglich und einzusehen. Nachdem die Empfängertiere anfänglich noch längslaparotomiert wurden, ist man später zu einer Querlaparotomie übergegangen, da dieses Vorgehen einen wesentlich besseren Zugang zu dem Gefäß erlaubte und die Naht dadurch schneller durchgeführt werden konnte. Um einen möglichst langen Gefäßstumpf zu erhalten, wurde die Leber beim Absetzen des Gefäßes mit Hilfe eines Haltebandes vorsichtig nach kaudal gezogen. Wichtig ist auch, dass man die Gefäße gut vorbereitet, d.h. glatte Ränder hat und die Eckhaltefäden etwas medial platziert, so dass die Hinterwand gut dargestellt ist und das Gefäß gut aufgespannt werden kann. Dies ermöglicht ein schnelleres Nähen ohne Gefahr zu laufen, die Hinter- an die Vorderwand zu nähen oder das Gefäß zu verdrehen. Vor dem letzten Stich muss das Gefäß mit physiologischer Kochsalzlösung entlüftet werden, um eine Luftembolie zu vermeiden.

Die Naht der infrahepatischen Vena cava wurde nach dem gleichen Prinzip wie die anderen Anastomosen durchgeführt. Auch hier war darauf zu achten, dass man lange Gefäßstümpfe hat, um diese spannungsfrei adaptieren zu können. Diese Anastomose war in der Regel problemlos zu nähen. Sofort nach Beendigung dieser Naht wurden zuerst die Klemmen von der infrahepatischen Vena cava gelöst und dann die der suprahepatischen Vena cava und somit der venöse Rückstrom wiederhergestellt. Wichtig hierbei ist, dass die Gefäße von Kochsalzlösung umspült sind, um eine Luftembolie zu vermeiden.

Während der gesamten Zeit vom Abklemmen der Vena cava bis zur Wiederherstellung des venösen Rückstroms wurde die Inhalationsnarkose vollständig abgestellt und den Tieren 100% reiner Sauerstoff zugeführt. Nach der Implantation wurde die Anästhesie dann so niedrig wie möglich gefahren.

Die Abklemmphase der Vena cava sollte nach eigenen Erfahrungen 25 Minuten nicht überschreiten. Mit der Wiederherstellung des venösen Rückflusses ist zwar die kritischste Phase während der Transplantation beendet, die Leber aber noch nicht reperfundiert. Das portale Blut aus dem Magen-Darm-Trakt kann in diesem Modell zu diesem Zeitpunkt schon über den vorher angelegten portocavalen Shunt abfließen. Um eine gute Transplantatfunktion zu erhalten, sollte die warme Ischämiezeit so kurz wie möglich gehalten werden und das aortoportale Segment zügig an die Empfängeraorta angeschlossen werden. Das kraniale Ende des Segments wurde aus diesem Grund schon bei der Organentnahme noch während der Perfusion an die Pfortader genäht, so dass das Transplantat noch gekühlt wird. Während der gesamten Implantation sollte die Leber stets von kalten, feuchten Kompressen abgedeckt sein. Für die End-zu-Seit-Anastomose zwischen dem kaudalen Ende des Interponats und der Aorta

DISKUSSION

muss das Segment, um es luftleer zu halten, zunächst mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und dann mit einer Biemer-Klemme verschlossen werden. Nach dem Ausklemmen und Inzidieren der Aorta sollte die Anastomosen-Stelle blutleer gespült und dorsal abgehende Lumbaläste ligiert werden, um ein Einbluten während des Nähens zu vermeiden. Das Segment sollte spannungsfrei eingenäht werden, so dass es nicht abknickt und somit einer erhöhten Thrombosegefahr unterliegt.

Die Rekonstruktion des Gallengangs kann prinzipiell auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Eine Möglichkeit ist die Choledochoduodenostomie, bei der der Gallengang direkt in das Duodenum eingenäht wird, was allerdings sehr zeitaufwendig und häufig von Komplikationen, wie ascendierende Cholangitis oder lokale Nekrosen des Duodenums, begleitet ist (SCHLEIMER et al., 1999). ZIMMERMANN et al. (1979) entwickelten die Splint-Technik, bei der die Gallengangsrekonstruktion über 24 G-Teflon-Splints erfolgte. Die Autoren erreichten mit dieser Methode neben einer Zeitersparnis auch eine geringere Inzidenz von Gallengangskomplikationen. SPIEGEL et al. (1997) hingegen weisen darauf hin, dass die Verwendung von Splints zu Fremdkörperreaktionen mit Gallengangsproliferationen und daraus resultierender Cholestase führen kann. In unseren Versuchen wurde der Spendergallengang ebenfalls mit Hilfe eines Teflon-Splints mit dem Empfänger-gallengang End-zu-End anastomosiert. Dieses Verfahren erwies sich als zeitsparend und bei keinem der Tiere wurden Gallengangskomplikationen beobachtet.

Ob die Tiere eine positive Prognose nach der Lebertransplantation haben, lässt sich meist schon intraoperativ nach Implantation des Spenderorgans erkennen. Als positives Zeichen kann gewertet werden, wenn sich der Magen-Darmtrakt nach Wiederherstellung des venösen Rückstroms rasch entstaut, er seine rosige Farbe wiedererlangt und eine Pulsation der Darmgefäße zu erkennen ist. Prognostisch günstig ist auch, wenn die Atemfrequenz der Tiere nach der anhepatischen Phase steigt und die Anästhesie wieder vertieft werden muss, um ein Aufwachen der Tiere zu verhindern. Nachdem das aortoportale Segment eingenäht ist, sollte sich die Leber, als Zeichen der arteriellen Reperfusion, rasch und gleichmäßig rötlich verfärben und eine deutliche Pulsation des Interponats erkennbar sein. Ein sofort einsetzender Gallefluss ist ein Zeichen für das Funktionieren des Transplantats nach gelungener Reperfusion.

Hat sich die V. cava jedoch nach der anhepatischen Phase nicht entstaut und kam es zu einer retrograden Stauung der Leber, haben die Tiere sich nicht mehr erholt und sind entweder noch

intraoperativ oder wenige Stunden postoperativ ohne richtig aus der Narkose aufzuwachen an einem Herz-Kreislaufversagen gestorben. Dies traf auf die ersten Tiere der Vorversuchsreihe zu, bei denen die Abklemmzeit der V. cava noch 40 Minuten betrug. Die weiteren Tiere der Vorversuche sind aus der Narkose erwacht und erst am ersten postoperativen Tag gestorben. Erst als die Abklemmzeiten unter 25 Minuten lagen, konnte eine Überlebensrate von 69% erreicht werden. Die gesamte Operationszeit war bei allen Arterialisierungs-Gruppen etwa gleich, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Gesamtdauer der Operation im Gegensatz zu den Abklemmzeiten keinen Einfluss auf das Überleben der Tiere hatte.

4.3 Beurteilung der Überlebensraten

Dass die 70%ige Leberresektion von den Ratten gut toleriert wird, zeigt sich in der 91%igen Überlebensrate der Resektionsgruppe. Hier ist nur ein Tier an einem Leberversagen gestorben, während alle anderen in gutem klinischen Allgemeinzustand den Versuchszeitraum überlebt haben. Dies stimmt mit den Ergebnissen in der Literatur weitgehend überein. So berichten PANIS et al. (1997) von einer 100%igen Überlebensrate bei 70% hepatektomierten Ratten. Die erhöhte Mortalitätsrate bei den Tieren die zu 70 % hepatektomiert wurden und die Pfortader über ein aortoportales Segment, also mit vollem Blutfluss, angeschlossen wurde, muss auf einen thrombotischen Verschluss des Segments zurückgeführt werden.

Auch in der Gruppe, die mit Splint arterialisiert und zugleich leberreseziert wurde, war bei drei Tieren ein thrombotischer Verschluss des Splints zu beobachten, was stets ein Leberversagen zur Folge hatte. Im Gegensatz dazu ist bei den Tieren die ohne Resektion mit Splint arterialisiert wurden nur ein Tier bei der Biopsie am 28. Tag aufgrund eines Narkosezwischenfalls und ein Tier an einem abdominalen Abszess gestorben. Beide Todesfälle stehen also in keinem Zusammenhang mit der Arterialisierung.

Dass es bei den teilhepatektomierten Tieren zu einer höheren Inzidenz an Thrombosen in dem aortoportalen Segment bzw. im Splint kam, lässt sich damit erklären, dass es durch die Leberresektion zu Strömungsturbulenzen im portalen Gefäßsystem kommen kann, was ein erhöhtes Thromboserisiko in dem Interponat bzw. dem Splint zur Folge hat. Deshalb ist bei dem Einnähen des Segments darauf zu achten, dass alle Abgänge sorgfältig ligiert bzw. gekautert werden. Eventuelle Undichtigkeiten sollten so schnell wie möglich umstochen werden, um eine vorzeitige Thrombusbildung zu verhindern. Des Weiteren sollte es an keiner Stelle des Interponats zu Verengungen durch zu starkes Anziehen der Ligaturen kommen.

Bei der Splint-Technik ist darauf zu achten, dass die A. renalis in ihrer gesamten Länge vom Nierenhilus bis zur Aorta freipräpariert wird, um die relativ lange Strecke bis zum lebernahen Stumpf der Pfortader überbrücken zu können, ohne einen zu langen und damit thrombosegefährdeten Splint zu benötigen. Die Gefäße sollten nicht unter Zug stehen und der Splint nicht länger als 8 bis 9mm sein, um nicht über die Pfortadergabelung hinauszureichen. Die Überlebensrate von 69% in der Transplantationsgruppe liegt niedriger als die in der Literatur nach konventioneller Lebertransplantation angegebenen. Hier werden bis zu 90% erreicht (LEE et al., 1975; KAMADA et al., 1983). Die Überlebensrate ist also bei beiden Gruppen, die über ein aortoportales Segment arterialisiert werden, im Vergleich zu den mit Blutflussreduktion arterialisierten, erniedrigt.

4.4 Blutflussmessungen

Ob sich mit diesen beiden Arterialisierungstechniken tatsächlich unterschiedliche portale Flussraten erzielen lassen, wurde mit Hilfe eines Flowmeters kontrolliert. Die Blutflussmessungen wurden jeweils während der Operation durchgeführt. Am Tag der Tötung war die Messung aufgrund ausgeprägter Verwachsungen meist nicht mehr möglich. Zur Kontrolle der Durchgängigkeit des Splints bzw. des aortoportalen Segments wurden Doppler-Untersuchungen durchgeführt, die stets ein deutliches arterielles Flussprofil erkennen ließen. Bei der Operation wurde zunächst der ursprüngliche portale Blutfluss vor der Arterialisierung gemessen, dann der portocavale Fluss nach Anlage des Shunts und zuletzt der portale Fluss nach der Arterialisierung entweder mit oder ohne Banding. Die ersten beiden Messungen unterschieden sich nicht wesentlich, was auch zu erwarten war, da der portale Fluss sich quantitativ nicht geändert hat, sondern durch den portocavalen Shunt nur umgeleitet wurde. Dass der Fluss im Bereich der Anastomose leicht unter dem der nativen Pfortader lag, liegt wahrscheinlich daran, dass das Blut durch die End-zu-Seit-Anastomose nicht mehr geradlinig fließen kann, sondern das Gefäß abknickt.

Die Messungen nach Arterialisierung der Pfortader zeigten gegenüber dem Fluss in der nativen Pfortader deutlich erhöhte Werte. Diese Erhöhung war schon in den Gruppen, die mit Splint arterialisiert wurden, sichtbar und lag bei den mit aortoportalem Interponat, also ohne Banding, arterialisierten Tieren nochmals um mehr als das Doppelte höher und somit etwa viermal so hoch wie in der nativen Pfortader. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich mit den in dieser Studie angewandten verschiedenen Arterialisierungstechniken unterschiedliche portale Flussraten erzielen lassen.

Durch den Anschluss der lebernahen Pfortader an eine Arterie wird die Leber von Blut mit arteriellem Druck und hoher Sauerstoffspannung durchflossen. MC CREDIE et al. (1958) und RATHER und COHN (1953) berichten über vaskuläre Schäden, wie akute nekrotisierende Vaskulitis, Pfortaderhypertrophie und Intimafibrose, durch den hohen Blutfluss.

Auch bei den Lebertransplantationspatienten, bei denen das Verfahren der portalen Arterialisierung angewandt wurde, zeigten die mit reduziertem arterio-portalem Blutfluss bessere Langzeit-Resultate.

Die Angaben in der Literatur sind jedoch sehr uneinheitlich und erlauben keine abschließende Beurteilung der Ergebnisse.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, ein Modell zu entwickeln, anhand dessen die Auswirkungen der Quantität des portalen Blutflusses auf die Leber untersucht werden können. Mit den unterschiedlichen Flussraten, die bei den angewandten Arterialisierungstechniken erzielt werden, können Untersuchungen angestellt werden, ob es bei zu hohem portalen, arteriellen Blutfluss zu einer Leberfibrose und zu Schädigungen des portalen Gefäßbettes kommt und ob diese durch Reduktion der Flussrate verhindert werden können. Die Ergebnisse können an anderer Stelle nachgelesen werden (MÜLLER et al., in Vorbereitung).

4.5 Laborparameter

Um die Leberfunktion nach den verschiedenen Eingriffen zu überprüfen, wurden verschiedene Laborparameter bestimmt.

Die AST ist nur in den beiden Gruppen, die ohne Banding arterialisiert wurden, erhöht, während sie bei den Tieren der restlichen Gruppen einen relativ konstanten Verlauf ohne jegliche Auffälligkeiten erkennen lässt. In der ersten postoperativen Woche ist der Anstieg dabei am deutlichsten. Bis zum 14. Tag sinken die Werte zwar wieder, bleiben gegenüber den anderen Gruppen jedoch erhöht und bewegen sich im oberen Referenzbereich oder knapp darüber. Dies deutet darauf hin, dass sich durch den konstant hohen Blutfluss die Leber nicht von dem intraoperativ entstandenen Trauma erholen kann. Der hohe Blutfluss und der hohe arterielle Druck scheint eine schädigende Wirkung auf die Hepatozyten zu haben. Dasselbe Muster spiegelt sich bei dem Verlauf der ALT wider.

Die GLDH ist im Vergleich dazu bei allen Gruppen außer der Kontrollgruppe und der Arterialisierungsgruppe mit Banding ohne Resektion in der ersten postoperativen Woche deutlich erhöht. Dies trifft also sowohl auf die Gruppen, in denen entweder eine

Leberresektion, eine Arterialisierung ohne Blutflussreduktion oder beides durchgeführt wurde, als auch auf die durch ein aortoportales Interponat arterialisierten Tiere zu. Dies lässt sich damit erklären, dass die GLDH empfindlicher als die AST und ALT reagiert und somit widerspiegelt, dass es auch durch die alleinige Leberresektion zu einer gewissen Traumatisierung des Parenchyms kommt. Die Abklemmphase der Pfortader während der Anlage des portocavalen Shunts bewirkt eine Hypoxie des Magen-Darmtrakts, was an sich auch schon eine schädigende Wirkung auf die Leberzellen haben kann. Nach einer Woche fallen die Werte bei den nur resezierten und den mit Splint arterialisierten Tieren im Gegensatz zu den ohne Banding arterialisierten Gruppen wieder auf die Ausgangswerte ab und entsprechen den Werten der nicht resezierten Gruppen, während die Werte der mit vollem Blutfluss arterialisierten Gruppen auch am 84. Tag noch über den anderen liegen. Allerdings ist der Unterschied zu diesem Zeitpunkt nicht mehr so deutlich wie unmittelbar postoperativ. Diese Daten lassen den Schluss zu, dass die Hauptursache für den GLDH-Anstieg in einer intraoperativen Schädigung der Leber zu suchen ist, der hohe Blutfluss in der Pfortader jedoch eine zusätzliche Traumatisierung verursacht.

Die alkalische Phosphatase als Indikator für eventuelle Gallengangsschädigungen mit nachfolgender Cholestase zeigt in keiner der Gruppen Abweichungen vom Referenzbereich. Das Kreatinin wurde mitbestimmt, um eventuelle Beeinträchtigungen der einseitig nephrektomierten Tiere zu erfassen. Da sich aber in keiner der Gruppen eine Erhöhung des Parameters zeigte, kann davon ausgegangen werden, dass die Entfernung einer Niere von den Tieren gut toleriert wird und keinen Einfluss auf die Auswertung hat.

4.6 Zusammenfassende Beurteilung

Abschließend kann festgestellt werden, dass mit den vorgestellten Operationstechniken ein Tiermodell zur Verfügung steht, mit dem es möglich ist durch unterschiedliche Pfortader-Arterialisierungstechniken die portale Blutflussrate zu variieren, was die Grundvoraussetzung für weitere Untersuchungen zur Entstehung einer Leberfibrose durch die Pfortaderarterialisierung darstellt.

Dass die Tiere, die über ein aortoportales Segment mit vollem Blutfluss arterialisiert wurden, im Vergleich zu den anderen Gruppen stärkere Abweichungen der leberspezifischen Serumparameter zeigen und eine niedrigere Überlebensrate haben, lässt den Schluss zu, dass bei der Arterialisierung der Pfortader eine Blutflussreduktion nötig ist.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit werden verschiedene Operationstechniken an der Ratte zur Arterialisierung der Pfortader nach Leberteileresektion und orthotoper Lebertransplantation vorgestellt mit dem Ziel ein Tiermodell zu etablieren, an dem die Auswirkungen der portalen Arterialisierung auf die Funktion, Morphologie und das Regenerationsverhalten der Leber untersucht werden können. Dabei ist es von besonderem Interesse, ob es durch diese unphysiologische Gefäßversorgung zu einer Leberfibrose kommt und ob dieser Effekt durch Blutflussreduktion in der arterialisierten Pfortader verhindert werden kann.

Als Versuchstiere dienen Lewis-Inzucht-Ratten, wobei in den sechs Gruppen jeweils 10 bis 14 Tiere operiert werden.

Die Tiere der Kontrollgruppe werden nur laparotomiert. In einer zweiten Gruppe werden 70% des Leberparenchyms reseziert, in einer dritten die Pfortader über die A. renalis mit Hilfe eines Splints arterialisiert und in einer vierten die 70%ige Leberresektion mit der Arterialisierung über die A. renalis kombiniert. Bei den Tieren der fünften Gruppe wird die Leber zu 70% reseziert und die Pfortader über ein aortoportales Segment arterialisiert. In einer sechsten Gruppe wird eine orthotope Lebertransplantation durchgeführt und die Pfortader ebenfalls über ein aortoportales Interponat an das systemische Hochdrucksystem angeschlossen. Die Pfortaderarterialisierung über die A. renalis dient aufgrund ihres kleinen Kalibers im Gegensatz zu dem aortoportalen Segment als Modell für die Arterialisierung mit reduziertem Blutfluss.

Von insgesamt 84 operierten Tieren überleben 67 den Versuchszeitraum von 84 Tagen. Nach einer anfänglich hohen Komplikationsrate in der Transplantationsgruppe, die durch technische Schwierigkeiten und eine zu lange anhepatische Phase bedingt war, konnte hier eine Überlebensrate von 69% erreicht werden. Die Mortalitätsrate war mit 46% in der Gruppe, die über ein aortoportales Interponat arterialisiert wurde, am höchsten und auf eine hohe Inzidenz an Thrombosen in dem aortoportalen Segment zurückzuführen. In der Kontrollgruppe lag die Überlebensrate bei 100%, in der Gruppe mit alleiniger 70%iger Leberresektion bei 91%, in den mit Blutflussreduktion arterialisierten Gruppen mit und ohne Leberresektion bei 71 bzw. 85%.

Die Blutflussmessungen mit der Ultraschallsonde bestätigen, dass mit der Splint-Technik niedrigere Flussraten als mit dem aortoportalen Segment erzielt werden.

Von den bestimmten Laborparametern lassen nur die Transaminasen in den ohne Banding arterialisierten Gruppen Erhöhungen erkennen. Die alkalische Phosphatase und das Kreatinin

ZUSAMMENFASSUNG

hingegen liegen bei allen Gruppen stets im Referenzbereich. Nur die GLDH ist mit Ausnahme der Kontrollgruppe und der mit Banding arterialisierten, aber nicht leberresezierten Gruppe, bei allen postoperativ deutlich erhöht, normalisiert sich aber bei den nur leberresezierten und den mit Banding arterialisierten Tieren nach einer Woche wieder, während sie bei den ohne Banding arterialisierten Tieren über den gesamten Beobachtungszeitraum erhöht bleibt.

6 SUMMARY

Operative techniques for the arterialization of the portal vein after partial hepatectomy and orthotopic liver transplantation in the rat model

The present study describes different operative techniques in the rat for the arterialization of the portal vein after partial hepatectomy and orthotopic liver transplantation in order to establish an animal model which offers the opportunity to investigate the effects of portal arterialization on the function, morphology and regeneration of the liver. It is of special interest, if this unphysiological perfusion leads to liver fibrosis and if this effect can be avoided by blood flow-reduction in the arterialized portal vein.

Lewis-inbred rats were chosen as animal model and 10-14 animals were operated in each of the six groups.

In the control-group only a laparotomy is carried out. In a second group a 70% hepatectomy is performed to induce liver regeneration, in another group the portal vein is arterialized via the renal artery with a splint, whereas in a fourth group the hepatectomy is combined with the arterialization via the renal artery. The animals of a fifth group undergo a 70% liver resection and the portal vein is arterialized via an aortoportal segment. In the sixth group an orthotopic liver transplantation is carried out and the portal vein is connected to the systemic high pressure system via an aortoportal interposition.

The arterialization of the portal vein via the renal artery serves as model for reduced blood flow in contrast to the full blood flow through the aortoportal segment.

Of 84 operated animals 67 survived the examination period of 84 days. In the beginning the liver transplantations were accompanied by a high complication rate due to technical difficulties and an anhepatic time lasting longer than 25 minutes, but then a survival rate of 69% could be achieved. The animals with arterialization via an aortoportal segment showed the highest mortality rate of 46% which is attributed to a high incidence of thrombosis in the segment. In the control group the survival rate was 100%, in the group with 70% hepatectomy 91% and in the with banding arterialized groups with and without liver resection it was 85 and 71%.

The flow measurements with ultrasound probes confirm that lower flows are achieved with the splint technique compared to those of the interpositional graft.

Of the obtained laboratory data the transaminases reveal a rise in the groups, that are arterialized without banding, whereas the alkaline phosphatase and creatinine stay within the

SUMMARY

normal range in all groups over the whole observation period. Only the GLDH is markedly elevated in all groups, except the control and the animals whose portal vein is arterialized with banding, but no hepatectomy was performed. The values get back to normal after one week in the group with only liver-resection and the group with the combination of liver-resection and arterialization with banding, whereas those of the groups with arterialization and full blood flow stay significantly higher over the whole period.

7 LITERATURVERZEICHNIS

ADAMSONS RJ, KINKHABWALA M, MOSKOWITZ H, HIMMELFARB E, MINKOWITZ S, LERNER B

Portacaval shunt with arterialization of the hepatic portion of the portal vein.
Surg Gynecol Obstet 1972; 135:529-535

ADAMSONS RJ, ARIF S, BABICH A, BUTT K, LAM A, MINKOWITZ S
Arterialization of the liver in combination with a portacaval shunt in the dog.
Surg Gynecol Obstet 1975;140:594-600

ADAMSONS RJ, BUTT K, IYER S, DEROSE J, DENNIS CR, KINKHABWALA M, GORDON D, MARTIN E
Portacaval shunt with arterialization of the portal vein by means of a low flow arteriovenous fistula.
Surgery 1978;146:869-876

ANSELMO DM, BAQUERIZO A, GEEVARGHESE S, GHOBRIAL RM, FARMER DG, BUSUTTLIL RW
Liver transplantation at Dumont-UCLA Transplant Center: an experience with over 3000 cases.
Clin Transpl 2001;179-86

ASPINALL RJ, SEERY JP, TAYLOR-ROBONSON SD, HABIB N
Comments on "Arterialization of the portal vein in orthotopic and auxiliary liver transplantation".
Transplantation 1996;62:1375

AZOULAY D, HARGREAVES G.H, CASTAING D, BISMUTH H
Caval inflow to the graft: a successful way to overcome diffuse portal system thrombosis in liver transplantation.
J Am Coll Surg 2000; 190:493-496

BENGMARK S, FREDLUND P, GÖRANSSON G, OLSSON A, VANG J
Physiologie der Leberresektion.
Zbl Chir 1973; 98:1642-1651

BOHL W
Technische Strömungslehre, Kapitel 6: Strömungsmesstechnik
Vogel Verlag Würzburg, 9. Auflage, 1991: 257-258

BROELSCH C.E, EMOND J.C, WHITINGTON P.F, THISTLETHWAITE J.R, BAKER A.L, LICHTOR J.L
Application of reduced-size liver transplants as split graft and related segmental transplants.
Ann Surg 1990; 212:368-375

BUCHER N.L.R
Liver regeneration: an overview.
J Gastroenterol Hepatol 1991; 6:615-624

LITERATURVERZEICHNIS

BURKE JW, ASCHER NL, HUNTER D, NAJARIAN JS

Orthotopic liver transplantation: nonoperative management of early acute portal vein thrombosis.

Surgery 1988;104:924-928

BUSUTTIL RW, SHAKED A, MILLIS JM, JURIM O, COLQUHOUN S.D, SHACKLETON C.R, NUESSE B, CSETE M, GOLDSTEIN L.I, MC DIARMID S.V

One thousand liver transplants: the lessons learned.

Ann Surg 1994;219:490-499

CALNE R.Y, WILLIAMS R, ROLLES K

Liver transplantation in the adult.

World J. Surg. 1986; 10:422-431

CANNON J.A

Transplantation Bulletin, 1956; 3:7

CHARCO R, MARGARIT C, LÓPEZ-TALAVERA JC, HIDALGO E, CASTELLS L, ALLENDE H, SEGARRA A, MOREÍRAS M, BILBAO I

Outcome and hepatic hemodynamics in liver transplant patients with portal vein arterialisation.

Am J Transplant 2001; 1:146-151

CHENARD-NEU M.P, BOUDJEMA K, BERNUAU J, DEGOTT C, BELGHITI J, CHERQUI D, COSTES V, DOMERGUE J, DURAND F, ERHARD J, DE HEMPTINNE B, GUBERNATIS G, HADENGUE A, KEMNITZ J, MC CARTHY M, MASCHEK H, MENTHA G, OLDHAFFER K, PORTMANN B, PRAET M, RINGERS J, ROGIERS X, RUBBIA L, SCHALM S, TEN KATE F, TERPSTRA O, VAN HOEK B, WILLIAMS R, ZAFRANI E.S, CINQUALBRE J, WOLF P, JAECK D, BELLOCQ J.P

Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure-a multicenter European study.

Hepatology 1996; 23:1119-1127

CHILD CG, BARR D, HOLSWADE GR, HARRISON CS

Liver regeneration following portacaval transposition in dogs.

Ann Surg 1953;138:600-608

COHN R, HERROD C

Some effects upon the liver of complete arterialization of its blood supply.

Surgery 1952;32:214-218

COUINAUD C

Le foie. Études anatomiques et chirurgicales.

Masson, Paris, 1957

COURT F.G, WEMYSS-HOLDEN S.A, DENNISON A.R, MADDERN G.J

The mystery of liver regeneration.

Br J Surg 2002; 89:1089-1095

DAVIDSON BR, GIBSON M, DICK R

Incidence, risk factors, management and outcome of portal vein abnormalities at orthotopic liver transplantation.

Transplantation 1994; 57:1174-1177

DE VILLE DE GOYET J, HAUSLEITHNER V, REDING R, LERUT J, JANSSEN M, OTTE JB

Impact of innovative techniques on the waiting list and results in pediatric liver transplantation.

Transplantation 1993; 56:1130-1136

DE VILLE DE GOYET J

Split liver transplantation in Europe – 1988 to 1993

Transplantation 1995; 59:1371-1376

DE VILLE DE GOYET J, HAUSLEITHNER V, REDING R, JANSSEN M, LERUT J, OTTE J.B

Original extrahilar approach for hepatic portal revascularization and relief of extrahepatic portal hypertension related to late portal vein thrombosis after pediatric liver transplantation.

Transplantation 1996; 62:71-75

DELRIVIÈRE L, GIBBS P, KOBAYASHI E, GOTO S, KAMADA N, GIANELLO P

Technical details for safer venous and biliary anastomoses for liver transplantations in the rat.

Microsurgery 1998; 18:12-18

ENGEMANN R

Technique for orthotopic rat liver transplantation.

In: Thiede A, Deltz F (Hrsg.)

Microsurgical models in rats for transplantation research; Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, 1985:69

ENGEMANN R

Die orthotope Lebertransplantation.

Thieme, Stuttgart New York, 1989: 75-83

ERHARD J, LANGE R, GIEBLER R, RAUEN U, DE GROOT H, EIGLER FW

Arterialization of the portal vein in orthotopic and auxiliary liver transplantation.

Transplantation 1995;60:877-879

ERHARD J, LANGE R, RAUEN U, SCHERER R, FRIEDRICH J, PIETSCH M, DE GROOT H, EIGLER FW

Auxiliary liver transplantation with arterialization of the portal vein for acute liver failure.

Transpl Int 1998;11:266-271

FAN YD, PRAET M, VAN HUYSSSE J, LELIE B, DE HEMPTINNE B

Effects of portal vein arterialisation on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat.

Liver Transplant 2002; 8:146-152

FAUSTO N

Liver regeneration: from laboratory to clinic.

Liver Transpl. 2001; 7:835-844

FISHER B, RUSS C, UPDEGRAFF H

A suitable technique for total arterialization of the dog liver.
Surgery 1954a;35:879-884

FISHER B, RUSS C, UPDEGRAFF H, FISHER ER

Effect of increased hepatic blood flow upon liver regeneration.
Arch Surg 1954b;69:263-272

FÖDRA C

Die Technik der partiellen, orthotopen Lebertransplantation im „small-for-size“-Modell an der Ratte im Vergleich zur orthotopen Ganzlebertransplantation unter besonderer Berücksichtigung laborchemischer Parameter.
Med Diss Erlangen-Nürnberg, 1991

GARNIER H, CLOT J.P, BERTRAND M

Liver transplantation in the pig: surgical approach.
CR Seances Acad Sci (Paris), 1965; 120:85-98

GONZALEZ EM, GARCIA IG, SANZ RG

Liver transplantation in patients with thrombosis of the portal, splenic or superior mesenteric vein.
Br J Surg 1993; 80:81-85

GREENWAY C.V, LAUTT W.W

Effects of hepatic venous pressure on transsinusoidal fluid transfer in the liver of anesthetized cats.
Cir Res 1970; 26:697-703

GREISLER H.P, VOORHEES A.B, PRICE J.B

The nonportal origin of the factors initiating hepatic regeneration.
Surgery 1979; 86: 210-217

HAHNLOSER P, TIBBLIN S, KOCK NG

An experimental study of the correlation between the blood flow of the hepatic artery and the portal vein.
Helv Chir Acta 1974; 41:29-34

HANNA SS, PAGLIARELLO G, ING A

Liver blood flow after major hepatic resection.
Can J Surg 1988; 31:363-367

HANSON KM, JOHNSON PC

Local control of hepatic arterial and portal venous flow in the dog.
Am J Physiol 1966; 211:712-720

HASHIKURA Y, KAWASAKI S, TERADA M, IKEGAMI T, NAKAZAWA Y, URATA K, CHISUWA H, MITA A, OHNO Y, MIYAGAWA S

Long-term results of living-related donor liver graft transplantation: a single-center analysis of 110 transplants.
Transplantation 2001; 72:95-99

LITERATURVERZEICHNIS

HASHIMOTO M, SANJO K

Functional capacity of the liver after two-thirds partial hepatectomy in the rat.

Surgery 1997; 121:690-697

HASUIKE Y, MONDEN M, VALDIVIA LA, KUBOTA N, GOTOH M, NAKANO Y

A simple method for orthotopic liver transplantation with arterial reconstruction in rats.

Transplantation 1988; 45:830-832

HIGASHIYAMA H, YAMAGUCHI T, MORI K, NAKANO Y, YOKOYAMA T, TAKEUCHI T, YAMAMOTO N, YAMAOKA Y, TANAKA K, KUMADA K

Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation.

Br J Surg 1993; 80:489-492

HIGGINS G.M, ANDERSON R.M

Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal.

Arch. Path. 1931; 12:186-202

HOUSSIN D, SOUBRANE O, BOILLOT O, DOUSSET B, OZIER Y, DEVICTOR D, BERNARD O, CHAPUIS Y

Orthotopic liver transplantation with a reduced-size graft: an ideal compromise in pediatrics?

Surgery 1992; 111:532-542

HOWDEN B, JABLONSKI P, GROSSMAN H, MARSHALL VC

The importance of the hepatic artery in rat liver transplantation.

Transplantation 1989; 47:428-431

ISEKI J, TOUYAMA K, NOIE T, NAKAGAMI K, HAKAMADA K, TANAKA A, YAMADA A, HANAKITA J, SUWA H

Partial portal arterialization for the prevention of massive liver necrosis following extended pancreaticobiliary surgery: experience in two cases.

Surg Today 1992;22:568-571

KAMADA N, CALNE R.Y

Orthotopic liver transplantation in the rat. Technique using cuff for portal vein anastomosis and biliary drainage.

Transplantation 1979; 28:47-50

KAMADA N, CALNE R.Y

A surgical experience with five hundred thirty liver transplantations in the rat.

Surgery 1983; 93: 64-69

KAMADA N

Experimental liver transplantation.

CRC Press, Boca Raton, Florida; 1988

KIRSCH JP, HOWARD TK, KLINTMALM GB

Problematic vascular reconstruction in liver transplantation: Part II. Portovenous conduits.

Surgery 1990; 107:544-548

LITERATURVERZEICHNIS

KNECHTLE S.J, KALAYOGLU M, D'ALESSANDRO A.M, PIRSCH J.D, ARMBRUST M.J, SPROAT I.A, WOJTOWYCZ M.M, MC DERMOTT J.C, CRUMMY A.B, BELZER F.O

Portal hypertension: surgical treatment in the 1990s.
Surgery 1994; 116:687-695

KRAFT W, DÜRR U.M, BOSTEDT H, HEINRITZI K:

In: KRAFT W, DÜRR U.M (Hrsg):

Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin

4. Auflage, Schattauer Verlag Stuttgart, New York (1997): 112-133

LAMERS W.H, HILBERTS A, FURT E, SMITH J, JONGES G.N, VAN NOORDEN C.J.F, JANZEN J.W.G, CHARLES R, MOORMAN A.F.M

Hepatic enzyme zonation: a reevaluation of the concept of the liver acinus.

Hepatology 1989; 10:72-76

LANGNAS A.N, MARUJO W.C, STRATTA R.J, WOOD R.P, RANJAN D, OZAKI C, SHAW B.W

A selective approach to preexisting portal vein thrombosis in patients undergoing liver transplantation.

Am J Surg 1992; 163:132-136

LECOMPTE Y, FRANCO D, MARTIN ED, BISMUTH H

Liver arterialization with portacaval shunt in the cirrhotic rat.

Surgery 1974;75:161-168

LEE S, FISHER B

Portacaval shunt in the rat.

Surgery 1961; 50:688-672

LEE S, EDGINGTON T.S, ORLOFF M.J

The role of afferent blood supply in regeneration of liver isografts in rats.

Surg Forum 1968:350-362

LEE S, CHARTERS AC, CHANDLER JG, ORLOFF MJ

A technique for orthotopic liver transplantation in the rat.

Transplantation 1973;16:664-669

LEE S, CHARTERS A.C, ORLOFF M.J

Simplified technique for orthotopic liver transplantation in the rat.

Am J Surg 1975; 130:38-40

LERUT J, TZAKIS AG, BRON K, GORDON R.D, IWATSUKI G, ESQUIVEL C.O, MAKOWKA L, TODO S, STARZL TE

Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation.

Ann Surgery 1987;205:404-414

LIE TS, HANSEN HH, NIEHAUS

Bedeutung der Arterialisierung des Transplantates bei Rattenlebertransplantationen.

Langenbecks Arch Chir 1983; 359:133-142

LITERATURVERZEICHNIS

MARGARIT C, BILBAO I, CHARCO R, LÁZARO J.L, HIDALGO E, ALLENDE E, MURIO E

Auxiliary heterotopic liver transplantation with portal vein arterialization for fulminant hepatic failure.

Liver Transplant 2000; 6:805-809

MARNI A, FERRERO M.E, FORTI D, GAJA G..F

Advantages of cuff techniques versus standard microsurgical techniques in heterotopic nonauxiliary liver transplantation in rats.

Transpl Proc 1987: 3854-3858

MARNI A, FERRERO M.E

A four-technique comparative study of orthotopic liver transplantation in the rat.

Am J Surg 1988; 156:209-213

MATZANDER U

Methode und Technik der druckadaptierten Leberarterialisierung mit portocavaler Anastomose.

Chirurg 1974;45:226-231

MC CREDIE JA, DOGGART JR, WELBOURN RB

Total arterialization of the liver.

Br J Surg 1958;45:83-100

MICHALOPOULOS G.K, DE FRANCES M.C

Liver regeneration.

Science 1997; 276:60-66

MÜLLER V, OTT R, TANNAPFEL A, HOHENBERGER W, RECK TH

Arterialization of the portal vein in liver transplantation. A new microsurgical model in the rat.

Transplantation 2001; 71:977-1011

MÜLLER V in Vorb.

Operative Techniken zur Arterialisierung der Pfortader als Modell für die Induktion einer Leberfibrose.

NEELAMEKAM TK, GEOGHEGAN JG, CURRY M, HEGARTY JE, TRAYNOR O, MC ENTEE GP

Delayed correction of portal hypertension after portal vein conduit arterialization in liver transplantation.

Transplantation 1997;63:1029-1030

NEUHAUS P, BECHSTEIN WO, BLUMHARDT G, STEFFEN R

Management of portal venous thrombosis in hepatic transplant recipients.

Surg Gynecol Obstet 1990;171:251-252

NEUHAUS P, PLATZ K.P

Liver transplantation: newer surgical approaches.

Baillière's Clin Gastroenterol 1994; 8:481-493

NOMINA ANATOMICA VETERINARIA

International Committee on Veterinari Gross Anatomical Nomenclature.

3. Aufl., Ithaka, New York, 1983: 28-30

NONAMI T, YOKOYAMA I, SHUNZABURO I, STARZL T.E

The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation.

Hepatology 1992; 16:1195-1198

OLTHOFF KM, BUSUTTIL RW

Venous anomalies including portal vein thrombosis and prior portosystemic shunts.

In: Busuttill RW, Klintmalm GB, eds. Transplantation of the liver. Saunders, Philadelphia 1996; pp. 465-473

OTT R, BÖHNER C, MÜLLER S, AIGNER T, BUSSENIUS-KAMMERER M, YEDIBELA S, KISSLER H, HOHENBERGER W, RECK T, MÜLLER V

Outcome of patients with pre-existing portal vein thrombosis undergoing arterialization of the portal vein during liver transplantation.

Trans Int 2003a; 16:15-20

OTT R, SCHUPPAN D, TANNAPFEL A, WITTEKIND C, ERHARDT W, HENKE J, KILIC N, KÖCKERLING F, RECK T, HOHENBERGER W, MÜLLER V

Portal vein arterialisation as a technical option in liver transplantation: impact on function, regeneration, and morphology of the liver following hemihepatectomy in pigs.

Liver Internat 2003b; 23:54-62

OTTE JB

Étude comparée de l'anastomose porto-cave avec et sans artérialisation de la veine porte.

Acta Gastro-ent Belg 1978; 41:493-521

OTTE JB, REYNAERT M, DE HEMPTINNE B, GEUBEL A, CARLIER M, JAMART J, LAMBOTTE L, KESTENS P.J

Arterialization of the portal vein in conjunction with a therapeutic portacal shunt.

Ann Surg 1982; 196:656-663

OTTE JB, DE VILLE DE GOYET J, DE HEMPTINNE B

The split liver: technique and results in our first patients.

Eur. Sur. Res 1989; 21 (supplement 2):1

OTTE JB

History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand?

Pediatr Transplant 2002; 6:378-87

PALMES D, DIETL K.H, DREWS G, HÖLZEN J.P, HERBST H, SPIEGEL H.U

Auxiliary partial orthotopic liver transplantation: treatment of acute liver failure in a new rat model.

Langenbecks Arch Surg 2002; 386:534-541

PANIS Y, MC CULLAN DM, EDMOND JC

Progressive necrosis after hepatectomy and the pathophysiology of liver failure after massive resection.

Surgery 1997;121:142-149

LITERATURVERZEICHNIS

PAPPAS SC, ROUCH DA, STEVENS LH

New techniques for liver transplantation: reduced-size, split-liver, living-related and auxiliary liver transplantation.

Scand J Gastroenterol Suppl 1995; 208:97-100

PICHLMAYR R, RINGE B, GUBERNATIS G, HAUSS J, BUNZENDAHL H

Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation)-Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation.

Langenbecks Arch. Chir. 1988; 373:127-130

PICHLMAYR R, GUBERNATIS G, GROSSE H, SEITZ W, MAUZ S, ENNKER I, MEI M, KLEMPNAUER J, HAUSS J, KUSE E.R

Lebertransplantation bei niedrigem Pfortaderfluß: Separation beider Pfortaderbereiche mit getrennter portal-venöser und arterialisiert-caval-venöser Leberperfusion.

Langenbecks Arch Chir 1989;374:232-239

RATHER LJ, COHN R

Some effects upon the liver of complete arterialization of its blood supply.

Surgery 1953;14:207-210

RINGE B, BUNZENDAHL G, GUBERNATIS G, BURDELSKI M, PICHLMAYR R

Partielle Lebertransplantation: Indikation, Technik und Ergebnisse.

Langenbecks Arch. Chir. (Suppl.) 1989; 427-433

RONG XIU D, HISHIKAWA S, SATO M, NAGAI H, UCHIDA H, KOBAYASHI E

Rat auxiliary liver transplantation without portal vein construction: comparison with the portal vein-arterialized model.

Microsurgery 2001; 21:189-195

ROUCH DA, EMOND JC, FERRARI M, YUOSEFZADEH D, WHITINGTON P, BROELSCH CE

The successful management of portal vein thrombosis after hepatic transplantation with a splenorenal shunt.

Surg Gynecol Obstet 1988;166:311-316

RUDROFF C, SCHEELE J

The middle colic vein. An alternative source of portal inflow in orthotopic liver transplantation complicated by portal vein thrombosis.

Clin Transplant 1998;12:538-542

SCHENK WG, MC DONALD JC, MC DONALD K, DRAPANAS T

Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients.

Ann Surg 1962; 156:463-471

SCHLEIMER K, LANGE R, RAUEN U, ERHARD J

Auxiliary liver transplantation in acute liver failure in the rat – an illustrated description of a new surgical approach.

Langenbecks Arch Surg 1999; 384:204-208

LITERATURVERZEICHNIS

SCHMIDT E, SCHMIDT F.W, MANN M.I

Lebererkrankungen; Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2000; S. 8-12

SEABERG E, BELLE SH, BERINGER KC, SCHIVINS JL, DETRE KM

Liver transplantation in the United States from 1987-1998: Updated results from the Pitt-UNOS Liver Transplant Registry.

Clin Transplant 1998; 2:17-38

SEU P, SHACKLETON CR, SHAKED A, IMAGAWA DK, OLTHOFF KM, RUDICH SR, KINKHABWALA M, BUSUTTIL RW

Improved results of liver transplantation in patients with portal vein thrombosis.

Arch Surg 1996;131:840-845

SHAKED A, BUSUTTIL RW

Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis and central portacaval shunts.

Ann Surg 1991; 214:696-702

SHIMIZU Y, MIYAZAKI M, SHIMIZU H, ITO H, NAKAGWA K, AMBIRU S, YOSHIDOME H, NAKAJIMA N

Beneficial effects of arterialisation of the portal vein on extended hepatectomy.

Br J Surg 2000; 87:784-789

SMITH CM, DAVIES DB, MC BRIDE MA

Liver transplantation in the United States: a report from the UNOS Liver Transplant Registry.

Clin Transpl 1999;:23-34

SPIEGEL H.U, SCHLEIMER K, KRANZ D, DILLER R

Orthotopic liver transplantation and bile duct reconstruction by a splint technique.

Eur Surg Res 1997; 29:421-428

STANGE B, GLANEMANN M, NÜSSLER N.C, BECHSTEIN W.O, NEUHAUS P, SETTMACHER U

Indication, technique and outcome of portal vein arterialization in orthotopic liver transplantation.

Transpl Proc 2001:1414-1415

STARZL TE, MARCHIORO T.L, VON KAULLA K.N, HERMANN G, BRITTAIN R.S, WADELL W.R

Homotransplantation of the liver in humans.

Surg Gynecol Obstet 1963; 117:659-676

STARZL TE, PORTER KA, KASHIWAGI N, PUTNAM CW

Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration.

Surg Gynecol Obstet 1975;141:843-858

LITERATURVERZEICHNIS

STARZL T.E, IWATSUKI S, VAN THIEL D.H, GARTNER J.C, ZITELLI B.J, MALATAK J.J, SCHADE R.R, SHAW B.W, HAKATA T.R, ROSENTHAL J.T, PORTER K.A

Evolution of liver transplantation.
Hepatology 1982; 2:614-636

STARZL T.E, DEMETRIS A.J, VAN THIEL
Liver transplantation (First of two parts).
N Engl J Med 1989;321:1014-1022

STARZL TE
History of liver and other splanchnic organ transplantation.
In: Busuttil RW, Klintmalm GB. Transplantation of the liver. Saunders, Philadelphia 1996:pp. 3-22

STIEBER AC, ZETTI G, TODO S, TZAKIS A.G, FUNG J.J, MARINO I, CASAVILLA A, SELBY R.R, STARZL T.E
The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation.
Ann Surg 1991;213: 199-213

STRASSBURG C.P., MANNS M.P.
Partielle Lebertransplantation und Lebendspende aus der Sicht des Internisten
Internist 2002; 43:1551-1558

TANAKA K, UEMOTO S, TOKUNAGA Y, FUJITA S, SANO K, NISHIZAWA T, SAWADA H, SHIRAHASE I, KIM H.J, YAMAOKA Y, OZAWA K
Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation.
Ann Surg 1993; 217:82-91

TROISI R, KERREMANS I, MORTIER E, DEFYNE L, HESSE UJ, DE HEMPTINNE B
Arterialization of the portal vein in pediatric liver transplantation. A report of two cases.
Transpl Int 1998; 11:147-151

TUCHIMOTO S, KUSUMOTO K, NIKAJIMA KAKITA A, UCHINO J, NATORI T, AIZAWA M
Orthotopic liver transplantation in the rat: a simplified technique using the cuff method for suprahepatic vena cava anastomosis.
Transplantation 1988; 45:1153-1155

TZAKIS A.G, KIRKEGAARD P, PINNA A.D, JOVINE E, MISIAKOS E.P, MAZIOTTI A, DODSON F, KHAN F, NERY J, RASMUSSEN A, FUNG J.J, DEMETRIS A, RUIZ P.J
Liver transplantation with cavoportal hemitransposition in the presence of diffuse portal vein thrombosis.
Transplantation 1998; 65:619-624

VAN HOEK , DE BOER J, BOUDJEMA J, WILLIAMS R, CORSMIT O, TERPSTRA OT
Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. European Auxiliary liver Transplant Registry.
J Hepatol 1999; 30:699-705

LITERATURVERZEICHNIS

- VOGT DP, HENDERSON JM, CAREY WD, BARNES D
The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation.
Surgery 2002; 132:775-780
- WALLOT MA, MATHOT M, JANSSEN M, HOLTER T, PAUL K, BUTS JP, REDI R, OTTE JB, SOKAL EM
Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients-a 15-year single-center experience.
Liver Transpl 2002; 8:615-622
- WOZNEY P, ZAJKO AB, BRON KM, POINT S, STARZL TE
Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience.
AJR 1986; 147:657-663
- YABE S, EGAWA H, INOMATA Y, UEMOTO S, ASONUMA K, KIUCHI T, NISHIZAWA H, SHAPIRO AM, YAMAOKA Y, TANAKA K
Auxiliary partial orthotopic liver transplantation from living donors: significance of portal blood flow.
Transplantation 1998; 66:484-488
- YAMAZOE K, YANAI T, MATSUKI N, BONKOBARA M, ONO K, KUDO T
Hepatic oxygen supply, energy charge, and histological findings in dogs with portal vein arterialization.
J Vet Med Sci 1997; 59:1057-1061
- ZHAO D, WHEATLEY AM
Orthotopic liver transplantation in the rat: comparison of models with and without rearterialization of the graft.
Eur Surg Res 1993; 25:294-302
- ZIMMERMANN FA, BUTCHER GW, DAVIES HS, BRONS G, KAMADA N, TÜREL O
Techniques for orthotopic liver transplantation in the rat and some studies of the immunologic responses to fully allogeneic liver grafts.
Transpl Proc 1979; 11:571-577
- ZUIDEMA GD, GAISFORD WD, ABELL MR, BRODY TM, NEILL SA, CHILD CG
Segmental portal arterialisation of canine liver.
Surgery 1963; 53:689-698

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
A. hep.	Arteria hepatica
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Amino-Transferase
APS	aorto-portales Segment
AST	Aspartat-Amino-Transferase
B	Banding
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	zirka
cm	Zentimeter
d	Tag
Da	Darm
dl	Deziliter
Duct. chol.	Ductus choledochus
Empf.	Empfänger
et al.	et altera
EzEA	End-zu-End-Anastomose
EzSA	End-zu-Seit-Anastomose
Fa.	Firma
g	Gramm
GLDH	Glutamatdehydrogenase
h	Stunde
i.v.	intravenös
Int.	Interponat
K	Kontrollgruppe
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm
KU	Kilounits
Le	Leber
Lob. dex.	Lobus dexter

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Lob. quadr.	Lobus quadratus
LTx	Lebertransplantation
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
NaCl	Natriumchlorid
Ni	Niere
Op	Operation
PA	Pfortader
PCS	porto-cavaler Shunt
Proc.	Processus
Proc. caud.	Proc. caudatus
Proc. pap.	Proc. papillaris
PVA	Pfortaderarterialisierung
re	rechts
Res	Resektion
s.c.	subcutan
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
sin.	Sinistra
Tab.	Tabelle
U/l	Units pro Liter
V.c.	Vena cava
x	Mittelwert

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. vet. R. Köstlin danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tiermedizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians- Universität München.

Herrn Prof. Dr. med. W. Hohenberger danke ich für die Überlassung des Themas.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. B. Gänsbacher für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit am Institut für experimentelle Onkologie und Therapieforschung der Technischen Universität München anfertigen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. V. Müller für die stets gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. W. Erhardt für die Vermittlung des Themas, die gewährte Unterstützung und freundliche Beratung, sowie die Durchsicht des Manuskripts und die ermutigenden Worte, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei Frau Dr. B. Eißner möchte ich mich ebenfalls für die Durchsicht des Manuskripts, die freundliche Beratung und gewährte Unterstützung bedanken.

Besonderer Dank gilt sämtlichen Mitarbeitern des Instituts für experimentelle Onkologie und Therapieforschung, die durch Ihre freundliche und hilfsbereite Art wesentlich zum Gelingen des Projektes beigetragen haben. Dies gilt insbesondere für die OP-Schwester Frau Pohlheimer, Frau Hertel, Frau Pichotka und Frau Leutz, sowie für sämtliche Mitarbeiter des Tierbereichs.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Mutter bedanken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

10 LEBENS LAUF

Name: Daniela Brummer

Geburtsdatum: 25.06.1975

Geburtsort: Penzberg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1981-1985 Grundschule Seeshaupt
1985-1991 Gymnasium Penzberg
1991-1994 Gymnasium Weilheim
Mai 1994 Abitur

Praktikum 1994-1995 Kleintierpraxis Dr. Schweighart-Banzhaf,
Seeshaupt

Studium 1995-2001 Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität in München

Approbation September 2001

Doktorarbeit seit Oktober 2001 am Institut für experimentelle Onkologie und
Therapieforschung der TU München