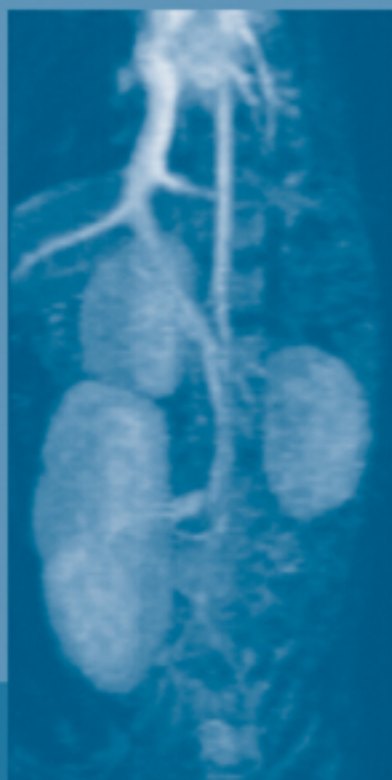


Michael Przemeck

Anästhesiologisches Management der Xenotransplantation im Primatenmodell



with compliments



für Britta,
Lukas, Nikolas und Annika

Zum Titelbild:
Kernspintomographische Darstellung einer heterotop transplantierten xenogenen
Niere im Javaner-Affen, 55. postoperativer Tag

Aus der Abteilung Anästhesiologie I
der Medizinischen Hochschule Hannover

**Anästhesiologisches Management der Xenotransplantation
im Primatenmodell**

Michael Przemeck

Hannover, im April 2003



Pabst Science Publishers
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Dieses Buch ist mit dem Titel „Anästhesiologisches Management der Xenotransplantation im diskordanten Primatenmodell: Kreislaufverhalten und Einfluß auf das Operationsergebnis“ im September 2003 als Habilitationsschrift vom Senat der Medizinischen Hochschule Hannover angenommen worden.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie angeht. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem **Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

PD Dr. Michael Przemeck

*Zentrum Anästhesiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1,
D-30625 Hannover, Tel. ++ 49 (0) 511-532-2367, Fax ++ 49 (0) 511-532-3642,
E-mail: przemeck.michael@mh-hannover.de*

© 2005 Pabst Science Publishers, D-49525 Lengerich

Druck: Digital Druck AG, D-96158 Frensdorf
ISBN 3-89967-204-6

Inhalt

Abkürzungen	7	
1	Einleitung	8
1.1	Weltweiter Organmangel – Haupthindernis für eine bedarfsadaptierte Anwendung der Organtransplantation	8
1.2	Alternativen zur Allotransplantation	10
1.3	Xenotransplantation	11
1.4	Zur Wahl der geeigneten Spenderspezies	12
1.5	Die immunologische Barriere	12
1.5.1	Hyperakute Abstoßung	14
1.5.2	Akut-vaskuläre Abstoßung	17
1.5.3	Chronische Xenotransplantat-Abstoßung	17
1.6	Xenotransplantate: Vektoren für Pathogene?	17
1.7	<i>Macaca fascicularis</i> als Tiermodell für die diskordante Xenotransplantation	18
1.8	Anästhesie bei der Organtransplantation	20
1.9	Intraoperatives hämodynamisches Monitoring	21
1.9.1	Bestimmung des Herz-Zeit-Volumens durch transpulmonale Thermodilution	21
1.9.2	Intrathorakales Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter	22
1.9.2.1	Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens durch Farbstoffdilution	23
1.9.2.2	Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens durch Thermodilution	24
1.9.3	Extravaskuläres Lungenwasser	25
1.9.4	Kardialer Funktionsindex	25
1.9.5	Kontinuierliche Messung des Herz-Zeit-Volumens durch Pulskonturanalyse	25
1.10	Ziel der Untersuchungen	26
2	Material und Methoden	27
2.1	Spendertiere	27
2.2	Empfängertiere	27
2.2.1	Gruppeneinteilung	27
2.2.1.1	Gruppe A: xenogene Nierentransplantation	27
2.2.1.2	Gruppe B: xenogene Lungentransplantation	28
2.3	Nieren-Xenotransplantation	28
2.3.1	Anästhesie und operative Technik bei der Entnahme der porcinen Nieren	29
2.3.2	Vorbereitung der Primaten	29
2.3.3	Anästhesie und perioperatives Management	30
2.3.3.1	Operationsvorbereitung	30
2.3.3.2	Narkose	32
2.3.3.3	Postoperative Phase	33
2.3.4	Chirurgische Technik der xenogenen Nierentransplantation	34
2.4	Ein-Lungen-Xenotransplantation	34
2.4.1	Anästhesie und operative Technik bei der Entnahme des porcinen Lungenlappen	34
2.4.2	Vorbereitung der Primaten	35
2.4.3	Anästhesie und perioperatives Management	35
2.4.3.1	Narkose	36
2.4.3.2	Postoperative Phase	36
2.4.4	Chirurgische Technik der xenogenen Ein-Lungen-Transplantation	36
2.5	Erweitertes hämodynamisches Monitoring	38

2.6	Komplementspiegel	39
2.7	Erfassung der Meßdaten, Analyse, Statistik	40
2.8	Tierschutzrechtliche Aspekte	40
3	Ergebnisse	41
3.1	Perioperatives Management und Anästhesie (Gruppe A)	41
3.1.1	Zeitliche Organisation der Operationen	41
3.1.2	Operationsvorbereitung	41
3.1.3	Intubation	42
3.1.4	Narkoseführung	44
3.2	Hämodynamik bei der Reperfusion xenogener Nierentransplantate	45
3.2.1	Pilotgruppe (Gruppe A0)	46
3.2.2	Kreislaufmonitoring in den Gruppen A ₁ und A ₂	47
3.2.3	Erweitertes hämodynamisches Monitoring (Gruppe A ₂)	49
3.2.4	Komplementanalyse	50
3.3	Initiale Transplantatfunktion und Überlebensraten der Empfänger	51
3.4	Anästhesie und perioperatives Management bei der diskordanten Lungen- Xenotransplantation (Gruppe B)	53
4	Diskussion	56
4.1	Anästhesiologisches Management	56
4.2	Hämodynamik bei der diskordanten Xenotransplantation kleiner Primaten	59
4.2.1	Zur Methodik des invasiven kardiovaskulären Monitorings	60
4.2.2	Kreislaufverhalten bei der Reperfusion	62
4.2.3	Kreislaufverhalten in der Reperfusionsphase – mit transpulmonaler Thermodilution ermittelte Daten	62
4.3	Einfluß des intraoperativen Managements auf Transplantatfunktion und Langzeitüberleben der Nieren-Empfänger	65
4.4	Anästhesiologisches Management der diskordanten Lungentransplantation im Primatenmodell	66
4.5	Schlußfolgerungen	67
5	Zusammenfassung	69
	Literatur	71

Abkürzungen

AVR	acute vascular rejection
C3a	aktiviertes Komplement 3
CD	cluster of differentiation
CR1	complement receptor 1
DAF	decay accelerating factor, entspricht CD55
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
Gal α 1-3Gal	Galaktose- α 1-3-Galaktose
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
HAR	hyperacute rejection
HZV	Herz-Zeit-Volumen
HZV _{PC}	durch Pulskonturanalyse ermitteltes Herz-Zeit-Volumen
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITTV	intrathorakales Thermovolumen
KG	Körpergewicht
MCP	membrane cofactor protein
mtt	mean transit time
NIBD	nicht-invasiv gemessener Blutdruck
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PERV	porcine endogenous retroviruses
sC5b-9	löslicher terminaler Komplementkomplex
ZVD	zentralvenöser Druck

1 Einleitung

Im Jahr 1954 wurde vom Chirurgen Joseph E. Murray zusammen mit dem Anästhesisten Leroy D. Vandam am Peter Bent Brigham Hospital in Boston, USA, die erste erfolgreiche allogene Nierentransplantation der Neuzeit durchgeführt [Murray 1955]. Sie fand zwischen zwei eineiigen Zwillingen statt. Die genetische Identität zwischen Spender und Empfänger war Grundlage für den Erfolg dieses Eingriffs, denn eine wirksame immunsuppressive Behandlung stand zu der Zeit nicht zur Verfügung, lediglich manche Effekte der Kortikosteroide auf das Immunsystem waren bekannt. Weitere Pioniertaten folgten: 1959 fand die erste Nierentransplantation zwischen zwei nicht-identischen Brüdern, 1962 schließlich die erste erfolgreiche Transplantation von einem hirntoten Spender statt.

In den Folgejahren nahm die Transplantationschirurgie einen stürmischen Aufschwung, der von ständigem Wissenszuwachs auf dem Gebiet der Immunologie und folglich einer immer effektiveren immunsuppressiven Behandlung begleitet wurde. Hierzu trugen zahlreiche Fortschritte in der operativen Technik [Weil 1977] und der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Behandlung [Lübbe 1988] bei. Heute gilt die allogene Nierentransplantation als Standardverfahren zur Behandlung eines chronischen und irreversiblen Nierenversagens. Ein Jahr nach Transplantation sind noch 95% der HLA-identisch transplantierten, von einem (verwandten) Lebendspender stammenden Nieren funktionsfähig, bei den von einem hirntoten Spender stammenden Organen sind es noch 80%. Die Einjahres-Überlebensrate der Nierenempfänger beträgt 95% [Flechner 1994]. In den USA unterscheiden sich die Ein- und Dreijahresüberlebensraten von Nierenempfängern in den meisten Transplantationsprogrammen nicht mehr signifikant von denen der Gesamtbevölkerung [Lin 1998].

Nur einige Jahre nach der ersten erfolgreichen Nierentransplantation, im Jahr 1963, führte James Hardy am Mississippi Medical Center in Jackson, Mississippi, USA, die erste humane Lungentransplantation an einem 58-jährigen Mann durch. Er überlebte den Eingriff 18 Tage [Hardy 1963]. Es dauerte noch beinahe zwei weitere Jahrzehnte, bis sich diese Behandlungsform als wichtige Option bei der Behandlung des terminalen Lungenversagens etablieren konnte. Auch hier hatten Fortschritte in der chirurgischen Technik und der postoperativen Immunsuppression entscheidende Bedeutung [Fischer 2002]. Zu den anerkannten Indikationen der Lungentransplantation in ihren Varianten als Einlungen-, Doppellungen- oder Herz-Lungen-Transplantation gehören u.a. fortgeschrittene und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, genetische Erkrankungen wie zystische Fibrose, Lungenfibrose oder primär pulmonale Hypertonien [Harringer 2002].

1.1 Weltweiter Organmangel – Haupthindernis für eine bedarfsadaptierte Anwendung der Organtransplantation

Haupthinderungsgrund für eine bedarfsadaptierte Anwendung der allogenen Organtransplantation ist der weltweit bestehende Mangel an geeigneten Spenderorganen. Im Jahr 2001 standen in den USA einer Zahl von mehr als 78 000 gemeldeten potentiellen Organempfängern lediglich 5984 Organspender gegenüber [Rosendale 2002], davon etwa 20% Lebendspenden [Appel 2000]. Im Einzugsbereich der Eurotransplant International Foundation („Eurotransplant“), die die Organtransplantationen der Länder Österreich, Belgien, Deutschland, Luxemburg, den Niederlanden und – seit dem Jahr 2000 – Slowenien koordiniert, vergrößerte sich die Warteliste für Nierentransplantationen von 10 988 im Jahr 1996 auf 12 324 Patienten im Jahr 2000 (+ 12,2%) [Persijn 2000]. Für das Jahr 2001 gibt Eurotransplant eine Zahl von 12 450 an [Eurotransplant International Foundation 2003]. Demgegenüber wurden 1996 im Eurotransplant-Gebiet einschließlich der Verwandtenspenden 3289