

AUS DER KLINIK FÜR ALLGEMEIN- VISZERAL- UND TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. P. NEUHAUS)
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

INNOVATIVE THERAPIEANSÄTZE IN DER TRANSPLANTATIONSIMMUNOLOGIE

HABILITATIONSSCHRIFT
ZUR ERLANGUNG DER LEHRBEFÄHIGUNG
FÜR DAS FACH
CHIRURGIE

VORGELEGT DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

VON
HERRN DR. MED. ANDREAS PASCHER
GEBOREN AM 25.12.1969 IN MÜNCHEN

Dekan:

Prof. Dr. med. Martin Paul

Datum des öffentlich-wissenschaftlichen Vortrages: 18.12.2006

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H.-J. Schlitt
 2. Prof. Dr. med. A. Königsrainer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung	03
2. Einfluß der heterologen Immunität auf die Toleranzinduktion	06
3. Überwindung der initialen Immunbarriere in der Xenotransplantation	11
4. Antiinflammatorische Immunsuppression in der Dünndarmtransplantation	15
5. Diskussion	21
6. Zusammenfassung	30
7. Themenbezogene eigene Publikationen	31
<p>P1: Rat Cytomegalovirus Infection Breaks Tolerance By Anti-CD4 Mab (RIB 5/2) Mediated Signal 1 - Modification And Induces Chronic Allograft Nephropathy in a Rat Kidney Transplant Model.</p>	
<p>P2: Alterations of the immune response with increasing recipient age are associated with reduced long-term organ graft function of rat kidney allografts.</p>	
<p>P3. Pascher A, Poehlein Ch, Stangl M, Hoebel G, Thiery J, Mueller-Derlich J, Hammer C. Application of immunoapheresis for delaying hyperacute rejection during isolated xenogeneic liver perfusion.</p>	
<p>P4. Immunopathological observations after xenogeneic liver perfusions using donor pigs transgenic for human decay accelerating factor.</p>	
<p>P5. Impact of immunoabsorption on complement activation, immunopathology and hepatic perfusion during xenogeneic pig liver perfusion.</p>	
<p>P6. Extracorporeal liver perfusion as hepatic assist in acute liver failure - A review of world experience.</p>	
<p>P7. Clinical extracorporeal hybrid liver support--phase I study with primary porcine liver cells.</p>	
<p>P8. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single- pass albumin dialysis (SPAD).</p>	
<p>P9. Klinische Ergebnisse der Dünndarm- und Multiviszeraltransplantation an der Berliner Charité.</p>	
<p>P10. Successful Infliximab Treatment of Steroid and OKT3 Refractory Acute Cellular Rejection in Two Patients After Intestinal Transplantation.</p>	
8. Genehmigungen	33
9. Danksagung	34
10. Literatur	35
11. Eidesstattliche Erklärung	43

8. Genehmigungen

Die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité ist als Dünndarmtransplantationszentrum zugelassen.

Sämtliche Tierversuche erfolgten nach Genehmigung durch die entsprechend zuständigen Landesbehörden und örtlichen Tierschutzbeauftragten.

Für die Tierversuche, die in Kooperation durchgeführt wurden, lag eine Genehmigung des Kooperationspartners vor .

Für die in Berlin durchgeführten Tierversuche lag die Genehmigung Reg 0163/01 vor (Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit, Berlin).

9. Danksagung

Besonderen Dank schulde ich Professor Dr. med. Peter Neuhaus, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, für die wohlwollende und großzügige Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit und meines Habilitationsansinnens, für zahlreiche Anregungen und die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen. Besonders in Zeiten starken strukturellen Wandels der universitären Medizin- und Forschungslandschaft war sein Bekenntnis zur Weiterführung Ressourcenintensiver, innovativer Projekte, wie z.B. des Dünndarmtransplantationsprojektes, ein wesentlicher Ansporn und Motivation.

Professor Dr. med. Hans-Dieter Volk und Professor Dr. med. Petra Reinke danke ich für ihre vorbehaltlose und freundschaftliche Unterstützung der Forschungsarbeiten im Rahmen des Toleranzinduktionsprojektes sowie wertvolle und anregende Diskussionen. Die Kooperation im Sonderforschungsbereich 650 stellt hierbei einen persönlichen Höhepunkt der wissenschaftlichen Tätigkeit dar.

Mein Dank gilt außerdem meinem ehemaligen Doktorvater Prof. Dr. med. Dr. med. vet. C.Hammer, dessen Inspiration mir den Weg in die Transplantationsmedizin und die wissenschaftliche Tätigkeit ebnete.

Prof. Dr. med. A.R. Müller, PD Dr. med. Jochen Klupp, PD Dr. med. N.C. Nüssler und Prof. Dr. med. Axel Dignaß sei für Ihre ausgezeichnete und freundschaftliche Unterstützung, Beratung und Zusammenarbeit im Dünndarm- und Multiviszeraltransplantationsprogramm der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité gedankt. Ohne die hervorragende Zusammenarbeit im Dünndarmtransplantationsteam wäre die Etablierung des Programmes sicherlich nicht möglich gewesen. Bei Professor Dr. med. Stefan Tullius, PD Dr. med. Johann Pratschke, Frau Dr. rer. nat. Anja Reutzel-Selke und Frau Anke Jurisch bedanke ich mich für eine jahrelange hervorragende, fruchtbare und freundschaftliche wissenschaftliche Zusammenarbeit, die zu einer außergewöhnlichen Kooperation zwischen drei unterschiedlichen Forschungsgruppen geführt hat. Überdies bedanke ich mich bei meinem langjährigen Kollegen Dr. med. Igor M. Sauer, mit dem mich seit den gemeinsamen Tagen an der Medizinischen Hochschule Hannover eine freundschaftliche und vertrauensvolle, sowie sehr produktive Zusammenarbeit verbindet.

Es sei außerdem allen ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern der Klinik sowie den wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für medizinische Immunologie gedankt, die mir bei der Durchführung der einzelnen Projekte behilflich waren.

Abschliessend bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie, deren verständnis- und liebevolle Unterstützung und Vertrauen meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und erleichterten.

11. Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift