

Aus der Klinik für Allgemein-/Viszeral- und Transplantationsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wechselwirkungen zwischen dem Wachstumshormon und dem
Insulin-like growth factor-I zur Leberfunktion und dem
Glukosemetabolismus bei Lebendspende-Lebertransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Diana Hünerbein

aus Potsdam

Gutachter/in: 1. PD Dr. med. M. Stockmann
 2. PD Dr. med. T. Konrad
 3. Prof. Dr. med. J.-G. Scharf

Datum der Promotion: 19.11.2010

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. EINLEITUNG	8
1.1. Geschichte der Lebertransplantation und der Leberlebendspende	8
1.2. Transplantation und Langzeitkomplikationen	9
1.3. Diabetes mellitus	10
1.4. Wachstumshormon (Growth hormone, GH)	11
1.4.1. Regulation des Wachstumshormons	12
1.4.2. Wirkung und Funktion des GHs	13
1.4.3. Veränderungen des Wachstumshormons im Glukosetoleranztest	14
1.5. Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-I (Insulin-like growth factor-I, IGF-I)	14
1.6. Die Leber und ihre Funktion	17
1.7. Veränderungen bei Leberzirrhose	18
1.8. Chronische Lebererkrankung und Diabetes mellitus	20
1.9. Wachstumshormonachse bei chronischer Lebererkrankung mit und ohne Diabetes mellitus	21
1.10. Transplantation und Veränderungen von Growth hormone und Insulin-like growth factor-I	22
1.11. Zielsetzung der Studie	23
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1. Durchführung der Lebendspende-Lebertransplantation und der Hemihepatektomie	24
2.1.1. Hemihepatektomie rechts bei den Spendern	24
2.1.2. orthotope Lebend-Lebertransplantation der Empfänger	25

2.1.3. Chronisches (histologisches) Hepatitis-Staging nach Batts und Ludwig	26
2.2. Patienten	26
2.2.1. Einschlusskriterien	26
2.2.2. Ausschlusskriterien	26
2.2.3. Patientenkollektiv	27
2.2.4. Immunsuppressiva	27
2.2.5. Initiale, allgemeine Medikamentengabe bei Leberlebendspende der Empfänger	28
2.3. Ablauf der Untersuchungen	28
2.3.1. Bestimmungen von GH und IGF-I	28
2.3.2. Der Insulin-modifizierte intravenöse Glukosetoleranztest (ivGTT)	30
2.3.2.1. Versuchsablauf	30
2.4. Das „Minimal Modeling of Glucose Kinetics“	32
2.4.1. Grundlagen	32
2.4.2. Definition von Glukoseeffektivität, Insulinsensitivität und pankreatischer beta-Zell-Antwort	34
2.4.3. Analyse des „Minimal Modeling“	35
2.5. Statistische Auswertung	36
3. ERGEBNISSE	37
3.1. Patienten	37
3.1.1. Gruppe 1	37
3.1.1.1. Ursachen der Transplantation	38
3.1.1.2. Komplikationen, Ausschlussgründe	39
3.1.2. Gruppe 2 (ivGTT)	40
3.1.2.1. Komplikationen, Ausschlussgründe	40
3.1.2.2. Patientencharakteristika	40
3.2. Immunsuppression	42
3.2.1. Immunsuppression Gruppe 1	42
3.2.2. Immunsuppression Gruppe 2	43

3.2.3. <i>Individuelle Immunsuppression der Empfänger</i>	44
3.3. GH und IGF-I im Verlauf	45
3.3.1. <i>Growth hormone (GH)</i>	45
3.3.2. <i>Insulin-like growth factor-I</i>	46
3.4. Parameter der Leberfunktion	47
3.5. Korrelationen zwischen Leberfunktion, GH und IGF-I	52
3.5.1. <i>Korrelation zwischen GH oder IGF-I und einigen Leberfunktionsparametern vor LTX</i>	52
3.5.2. <i>Interaktionen zwischen der Leberfunktion und anderen Parametern im postoperativen Verlauf</i>	55
3.5.2.1. <i>Interaktionen zwischen CHE und anderen Leberfunktionsparametern</i>	55
3.5.2.2. <i>Interaktionen zwischen IGF-I und einigen Leberfunktionsparametern</i>	57
3.5.3. <i>Korrelationen zwischen GH oder IGF-I und Parametern des Glukosemetabolismus vor LTX</i>	60
3.5.4. <i>Interaktionen zwischen GH oder IGF-I und der Insulinsensitivität sowie einiger Leberfunktionsparameter im postoperativen Verlauf (Spender und Empfänger)</i>	62
3.6. Intravenöser Glucosetoleranztest (ivGTT)	65
3.6.1. <i>Glukosewerte im ivGTT von Spendern und Empfängern</i>	65
3.6.2. <i>ivGTT GH-Verlauf in der Evaluationsuntersuchung (Spender und Empfänger)</i>	66
3.6.3. <i>Postoperativer Verlauf der GH-Werte im ivGTT (Spender und Empfänger)</i>	68
3.6.3.1. <i>Spender</i>	68
3.6.3.2. <i>Empfänger</i>	69
3.6.4. <i>Empfänger mit oder ohne Glukosetoleranzstörung</i>	71
3.6.4.1. <i>Glukosewerte bei Empfängern mit und ohne Glukosetoleranzstörung</i>	72
3.6.4.2. <i>ivGTT GH-Werte bei Empfängern mit und ohne Glukosetoleranzstörung</i>	73

4. DISKUSSION	79
4.1. Veränderungen von Growth hormone und Insulin-like growth factor-I vor der Transplantation und der Hemihepatektomie	79
4.2. Veränderungen von GH und IGF-I im postoperativen Verlauf	80
4.3. Veränderungen der Leberfunktion	85
4.4. IGF-I in der Routinediagnostik als Parameter der Lebersynthese und Überlebensprognose?	87
4.5. Einfluß des Growth hormone auf den Glukosemetabolismus, insbesondere nach Glukosebelastung im ivGTT	87
5. ZUSAMMENFASSUNG	97
6. LITERATURVERZEICHNIS	99
7. TABELLENVERZEICHNIS	111
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	112
9. DANKSAGUNG	114
10. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	115
11. LEBENSLAUF	116
12. PUBLIKATIONEN	117

Abkürzungsverzeichnis

Azathioprin	ATG
Bili t	Bilirubin gesamt
Body Mass Impedanz Analyse	BIA
Body Mass Index	BMI
Child-Pugh-Score	CPS
Cholangiozelluläres Karzinom	CCC
Cholinesterase	CHE
Empfänger	E
Evaluation	Ev
Glukoseeffektivität	SG
Growth hormone, Wachstumshormon	GH
Growth hormone Binding Protein	GHBP
Hepatozelluläres Karzinom	HCC
Insulin-like growth factor	IGF, Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor
Insulin-like growth factor Binding Protein	IGFBP
Insulinsensitivität	SI
Interquartiler Bereich (Range)	IQR
Indocyaningrün	ICG
Internationale Einheiten	IU
intravenöser Glukosetoleranztest	ivGTT
Körpergewicht	KG
Lebensalter	Lj
Lebertransplantation	LTX
Multivariate Varianzanalyse	MANOVA
Mycophenolat Mofetil (CellCept)	MMF
Natriumchlorid	NaCl
Postoperativer Tag	POD
Primär biliäre Zirrhose	PBC
Primär sklerosierende Cholangitis	PSC
Quartile (25-75 %)	IQR
Spender	Sp

1. Einleitung

1.1. Geschichte der Lebertransplantation und der Leberlebendspende

Transplantationen wurden allgemein erst in den letzten 50 Jahren vermehrt durchgeführt. Das damals führende Problem waren die Abstoßungsreaktionen und schwerwiegenden Infektionen, die den Einsatz einer Transplantation limitierten. Erst die Entwicklung von Immunsuppressiva, wie Azathioprin und Cyclosporin, in den 80-er Jahren führte zu größeren Erfolgen. Heute sind Transplantationen weltweit eine anerkannte Behandlungsstrategie bei den verschiedensten Krankheiten.

1963 wurde die erste erfolgreiche orthotope Lebertransplantation durch Starzl durchgeführt [1]. Später wurden Transplantationslisten (z.B. EuroTransplant) erstellt um eine gerechte und transparente Organvergabe zu gewährleisten. Zum einen um Patienten herauszufiltern, die von einer Transplantation profitieren können und zum anderen um eine verbesserte Gewebe-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger zu finden, damit Transplantationen aussichtsreicher durchgeführt werden konnten. Die Listung von Patienten nahm bei gleich bleibendem Organangebot im weiteren Verlauf zu. Die Wartezeiten verlängerten sich dadurch. Viele Patienten starben an den Folgen ihrer Grunderkrankung und erlebten die Transplantation nicht mehr. Auf Grund des Mangels an Spenderorganen wurde daher ein neues Konzept der Transplantation von Broelsch et al. Ende der 80-er Jahre entwickelt [2]. Es basierte auf der Spende des linken Leberlappens eines gesunden Spenders. Diese Methode wurde vor allem bei Kindern und 1993 auch erstmalig erfolgreich von Hashikura et al. [3] bei einem Erwachsenen angewendet. Die Weiterentwicklung der Methode führte zur Verwendung des rechten Leberlappens als Spenderorgan. Im Jahre 1993 wurde das Prinzip von Yamaoka an einem Kind [4] und 1996 als erste Lebendspende-Lebertransplantation des rechten Leberlappens an einem Erwachsenen mit Erfolg durchgeführt [5]. Dieses operative Prinzip der Spende etablierte sich über die Jahre.

1.2. Transplantation und Langzeitkomplikationen

Die orthotope Lebertransplantation (oLTX) ist mittlerweile ein anerkanntes Therapieverfahren zur Behandlung verschiedener Lebererkrankungen im Endstadium (Lebenserwartung <1 Jahr). Die Überlebensraten nach orthotoper Lebertransplantation sind durch die Entwicklung von Immunsuppressiva gestiegen. Nach einem Jahr werden sie zwischen 70-90 % angegeben, nach 5 und 10 Jahren liegen sie bei 80 und 62 % [6-8]. Ähnliche Langzeitergebnisse können auch nach Lebendspende-Lebertransplantationen beobachtet werden (74,3 % nach 5 Jahren [9]). Dabei spielen neben postoperativen Komplikationen direkt nach der Transplantation die Langzeit-Komplikationen, insbesondere kardiovaskuläre und metabolische, wie z.B. die Entstehung des so genannten „Posttransplant diabetes mellitus“ (PTDM), eine große Rolle.

Zur Entstehung des PTDM tragen viele Faktoren bei. Einerseits wurde ein Einfluss von Immunsuppressiva, wie Glukokortikoide, Tacrolimus und Cyclosporin auf den Glukosemetabolismus nach Transplantation beschrieben [10]. Dabei wurden Störungen der beta-Zellfunktion des Pankreas, der peripheren Insulinwirkung und der Glukosestoffwechselregulation in Studien nachgewiesen [11, 12]. Andere Faktoren wie z.B. Vorerkrankungen, die Komplikationsrate, Reinfektionen von Hepatitis C (HCV) und Hepatitis B (HBV), Abstoßungen (Rejektionen) mit erhöhter Glukokortikoid-Kumulativedosis und/oder eine positive Familienanamnese für einen Diabetes mellitus sowie das Bestehen einer Glukosetoleranzstörung vor Lebertransplantation [10, 13], spielen hier eine tragende Rolle.

Im Gegensatz zur Entstehung des PTDM ist auch eine Wiederherstellung der vor Transplantation gestörten Glukosetoleranz bei Lebererkrankungen beschrieben: Es kommt nach Transplantation zu einer verbesserten Durchblutung, die zur vermehrten hepatischen Insulinclearance führt. Die Insulinkonzentration im Blutplasma kann dadurch vermindert und ein Rückgang der Insulinresistenz mit Einstellung eines „normalen“ Glukosestoffwechsels erreicht werden [14, 15]. Die Rolle der Wachstumsfaktoren, IGF-I und GH, deren metabolische Funktionen und

Veränderungen bei Lebererkrankungen schon längere Zeit bekannt sind, wurden dabei nicht ausreichend beachtet.

1.3. Diabetes mellitus

„Der Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund eine chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder/und eine gestörte Insulinwirkung.“¹

Ein manifester Diabetes mellitus ist definiert als 1. klassische Symptome (Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit) zusammen mit einem Gelegenheits-Blutzucker >200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder 2. wiederholte Bestätigung des eines Gelegenheits-Blutzuckers >200 mg/dl (11,1 mmol/l) oder Bestätigung durch einen Nüchtern-Blutzucker >126 mg/dl (7,0 mmol/l) im venösen Blutplasma oder durch einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) mit einem 2 Stundenwert > 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Ein abnormer Nüchtern-Glukosewert liegt bei Werten zwischen 100 und 126 mg/dl (5,6-7,0 mmol/l) im venösen Plasma vor.

Eine gestörte Glukosetoleranz ist definiert als Glukosewerte >140 und <200 mg/dl (7,8 -11,1 mmol/l) nach 2 Stunden im Glukosetoleranztest im venösen Plasma und kann in eine manifeste, diabetische Stoffwechsellage übergehen.

Man unterscheidet 3 Typen des Diabetes mellitus.

Der Diabetes mellitus Typ 1 beruht auf einer beta-Zellzerstörung, meist autoimmunologisch, die zu einem absoluten Mangel an Insulin führt.

Der Typ 2 kann sowohl als vorwiegende Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel einhergehen als auch durch einen vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz bedingt sein. Dieses ist häufig mit dem metabolischen Syndrom (stammbetonte Adipositas, Glukosetoleranzstörung, Dyslipoproteinämie, essentieller Hypertonus, Hyperurikämie) kombiniert.

Der Typ 3 beruht einerseits auf verschiedenen genetischen Defekten der beta-Zellfunktion (MODY-Maturity onset Diabetes of the Young). Andererseits kann er durch sekundäre Ursachen hervorgerufen werden, z.B. durch chronische Lebererkrankung, chronische Pankreatitis, Akromegalie, Cushing-Syndrom, genetische Defekte,

¹ Evidenzbasierte Leitlinie der Dt. Diabetes Gesellschaft (DDG), weitere Angaben über <http://leitlinien.net/>, Zugriff zuletzt am 24.06.2008

Transplantationen (siehe oben) und medikamentös-induziert. Des Weiteren kann sich in der Schwangerschaft ein Diabetes mellitus, auch Gestationsdiabetes genannt, neu manifestieren.

Patienten mit Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [16, 17]. Die Langzeit-Komplikationen führen zur diabetesspezifischen Makro- und Mikroangiopathie mit den Folgen der Arteriosklerose der Herzkranzarterien, Hals- und Hirngefäße, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, der Retinopathie, zu Nierenfunktionseinschränkungen bis hin zum chronischen Nierenversagen und zu Polyneuropathien. Eine Störung der Wachstumshormonachse kann die diabetische Stoffwechsellage verschlimmern und zur Verschlechterung der Komplikationen des Diabetes beitragen [18]. Infolge dessen wurden das Wachstumshormon und der Insulin-like growth factor-I in dieser Studie berücksichtigt.

1.4. Wachstumshormon (*Growth hormone, GH*)

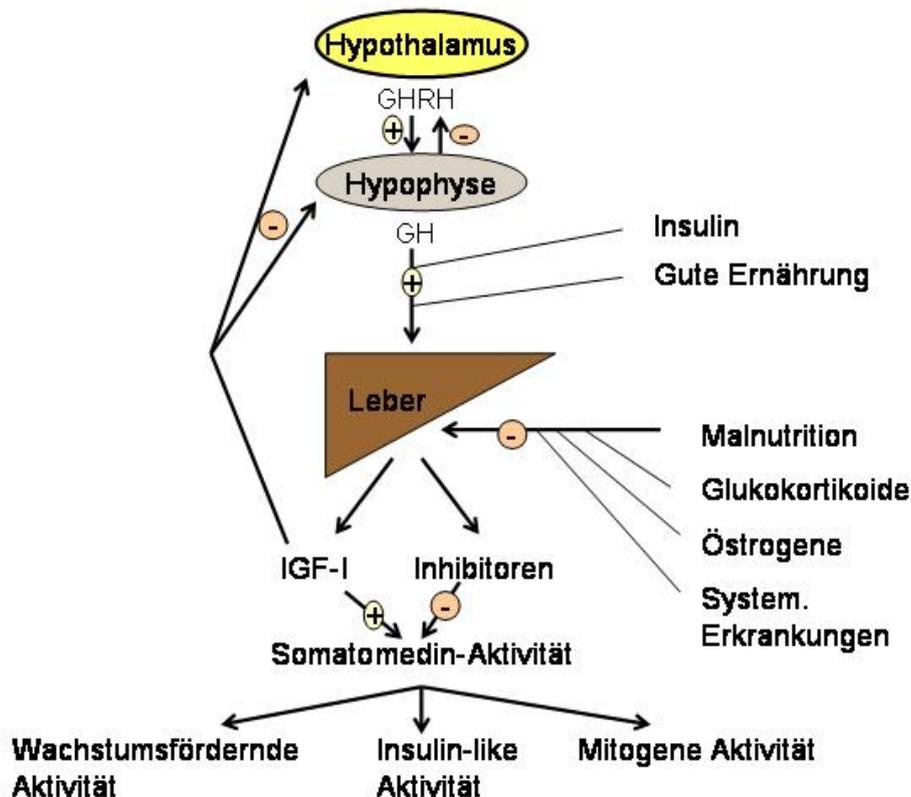
Das Wachstumshormon, englisch Name „growth hormone“ wird als „GH“ abgekürzt. GH wird in azidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Es ist ein Einzelstrang-Polypeptid aus 191 Aminosäuren, das im circadianen Rhythmus pulsatil mit der größten Sekretionsrate während des Schlafens, vor allem in den Tiefschlafphasen, ausgeschüttet wird [19]. Am Tag werden nur kleine Mengen sezerniert.

In freier Form hat GH eine mittlere Halbwertszeit (HWZ) von 7 min. Durch Bindung des Wachstumshormons an das GH-bindende Protein (Growth hormone Binding Protein, GHBP) verlängert sich die HWZ auf 29 min [20]. Die Clearance erfolgt durch Bindung an GH-Rezeptoren und dadurch bedingter Aufnahme in die Zellen sowie durch renale Ausscheidung (glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion).

1.4.1. Regulation des Wachstumshormons

Das Growth hormone releasing hormone (GHRH) aus dem Hypothalamus stimuliert die Bildung von GH, IGF-I wirkt inhibierend auf Hypothalamus und Hypophyse (siehe Abbildung 1, Seite 12). Weitere Einflussfaktoren auf die Ausschüttung von GH sind der Metabolismus, Aufregung, Stress, andere Belastungen und das limbische System (Schlaf-Wach-Rhythmus).

Abbildung 1: Regulation des Growth hormone und IGF-I



modifiziert nach [21].

(+) Stimulation der Aktivität/Sekretion/Bildung, (-) Inhibition der Aktivität/Sekretion/Bildung.

Im Hypothalamus wird das Growth hormone releasing hormone (GHRH) gebildet. Dieses fördert die Bildung des GH in der Hypophyse. Durch negative Rückkopplung kann die weitere GHRH-Sekretion durch GH inhibiert werden. Das Growth hormone stimuliert die Bildung des IGF-I (früher oft als Somatomedin) in der Leber. IGF-I führt die wachstumsfördernde Wirkung des GH und seine insulin-ähnliche Wirkung auf die peripheren Gewebe aus. Malnutrition, Glukokortikoide, Östrogene und, allgemein gefasst, systemische Erkrankungen können die IGF-I-Synthese in der Leber vermindern. IGF-I kann durch negative Rückkopplung auf die Hypophyse und den Hypothalamus die Sekretion von GHRH und GH inhibieren.

1.4.2. Wirkung und Funktion des GHs

GH wird zu ca. 50 % am GHBP gebunden. Die Bindungsproteine stellen die extrazelluläre Komponente des transmembranösen GH-Rezeptors dar und lassen Rückschlüsse auf die Anzahl der hepatischen GH-Rezeptoren zu [20]. Bei chronischer Lebererkrankung, Urämie und Sepsis sind die GHBPs und damit auch die Rezeptoren vermindert [22].

GH wirkt über einen transmembranösen Rezeptor, an dem der GH-GHBP-Komplex bindet (siehe Abbildung 2, Seite 16). Über Dimerisierung des Rezeptor wird die Janus-Kinase 2 (JAK2), eine am Rezeptor befindlichen tyrosinspezifischen Proteinkinase, aktiviert [23]. Die Wirkung von GH in peripheren Geweben erfolgt zum Teil über die Aktivierung von JAK2. Es kommt zur Phosphorylierung von Insulin-Rezeptor-Substrats 1 und 2 (IRS1/2). Dadurch wird die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PIK3) aktiviert, die weitere Stoffwechselschritte einleitet [24]. Bei längerer Aktivierung kommt es zur Phosphorylierung von den „Suppressors of cytokine signaling proteins“ (SOCS), die zu einer Herunterregulation der GH-Wirkung führen, in dem sie die Phosphorylierung der JAK2-Kinase und der nachgeschalteten Signalwege komplett hemmen [25].

Die verschiedenen Funktionen von GH beruhen zum einen auf der Stimulierung des Wachstums und zum anderen auf einer Rolle im Stoffwechsel mit insulinähnlicher (<2 h) oder insulinantagonistischer Wirkung (>2h) [25, 26]. Die wachstumsfördernden Wirkungen von GH werden teilweise über IGF-I als Botenstoff des GHs vermittelt.

Der metabolische Einfluss des Wachstumshormons ist seit längerer Zeit bekannt. Schon in den 30-er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden hypoglykämische Werte bei hypophysektomierten Tieren beobachtet [27]. Damals war das Wachstumshormon noch nicht als das verantwortliche Hormon identifiziert worden. Des Weiteren wurde bei Patienten mit Akromegalie, die erhöhte basale GH-Werte aufwiesen, häufiger eine Glukosetoleranzstörung nachgewiesen. Bis zu 40 % dieser Patienten entwickelten einen Diabetes mellitus [28]. In den Jahren 1960 bis 1980 wurde daher GH vermehrt erforscht und seine Rolle im Metabolismus zu erklären versucht [18]. So ließen sich bei Patienten mit einer Leberzirrhose erhöhte basale GH-Werte durch fehlendes negatives Feedback des IGF-I belegen [29-31].

GH erhöht die basale hepatische Glukoseausschüttung durch die Steigerung der Glykogenolyse und der Glukoneogenese. Es vermindert durch die Hemmung der Glykogensynthese und der Glukoseoxidation den peripheren Glukoseverbrauch (durch die z.B. die oben genannte Beeinflussung der Insulinaktion über postrezeptionale Vorgänge). Weiterhin können eine Hypertriglyzeridämie, eine Hyperinsulinämie, eine Hyperglukagonämie und eine Insulinresistenz sowie verminderte Insulinrezeptoren mit erhaltener Insulinaffinität in der Leber beobachtet werden [32].

1.4.3. Veränderungen des Wachstumshormons im Glukosetoleranztest

Aus den genannten Wirkungen auf den Metabolismus ist ein Einfluss des GHs auf den Glukosetoleranztest zu erwarten. Hier zeigt sich im gesunden Normalkollektiv eine Suppression des GHs nach Glukosebelastung. Bei einem bestehenden Diabetes mellitus und Erkrankungen, die mit einer Glukosetoleranzstörung (Akromegalie, chronische Lebererkrankungen) assoziiert sind, kann ein „paradoxe GH-Anstieg“ nachgewiesen werden [18, 33]. Das heißt, dass trotz erhöhter Glukosewerte ein Anstieg des Wachstumshormons zu verzeichnen ist.

Ein GH-Anstieg nach Glukosegabe kann allerdings auch bei Normalpersonen im Zustand der Hypoglykämie auftreten. Dies ist ein physiologischer Mechanismus und kann als antiinsulinäre Gegenregulation bei Hypoglykämie, ähnlich der Wirkung von Kortisol und Adrenalin, gewertet werden.

1.5. Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-I (Insulin-like growth factor-I, IGF-I)

IGF-I gehört zusammen mit IGF-II und Insulin zur Familie der Wachstumsfaktoren. Die drei Hormone haben ungefähr 50 % identische Sequenzanteile im Aminosäureaufbau [34]. IGF-I ist ein Einzelstrang-Polypeptid, das aus 70 Aminosäuren zusammengesetzt ist. Es wird zum größten Teil unter dem Einfluß von GH in der Leber gebildet [35-37]. Weitere Einflussfaktoren sind unter anderem Insulin [38, 39] und der Ernährungsstatus [40]. Im Alter nehmen die IGF-I-Serumspiegel kontinuierlich ab [34].

In der Blutzirkulation und den extrazellulären Kompartimenten liegt IGF-I meist an die so genannten IGF-I-Bindungsproteine (IGFBPs) gebunden vor, die die mitogene und metabolische Funktion des IGF-I modulieren können.

Bisher sind sechs IGFBPs mit hoher Affinität zu IGF-I identifiziert worden. Sie besitzen eine sehr ähnliche Struktur untereinander und binden spezifisch IGF-I und auch IGF-II. Die IGFBPs unterscheiden sich in ihrem molekularen Gewicht, der Bindungsaffinität zum IGF-I und den posttranslationalen Veränderungen, wie z.B. Phosphorylierung und Glykosylierung. Sie wirken als Transportproteine im Blutplasma, kontrollieren die Abgabe des IGF-I in den Extrazellularraum, verlängern die Halbwertszeit und regulieren die metabolische Clearance [41].

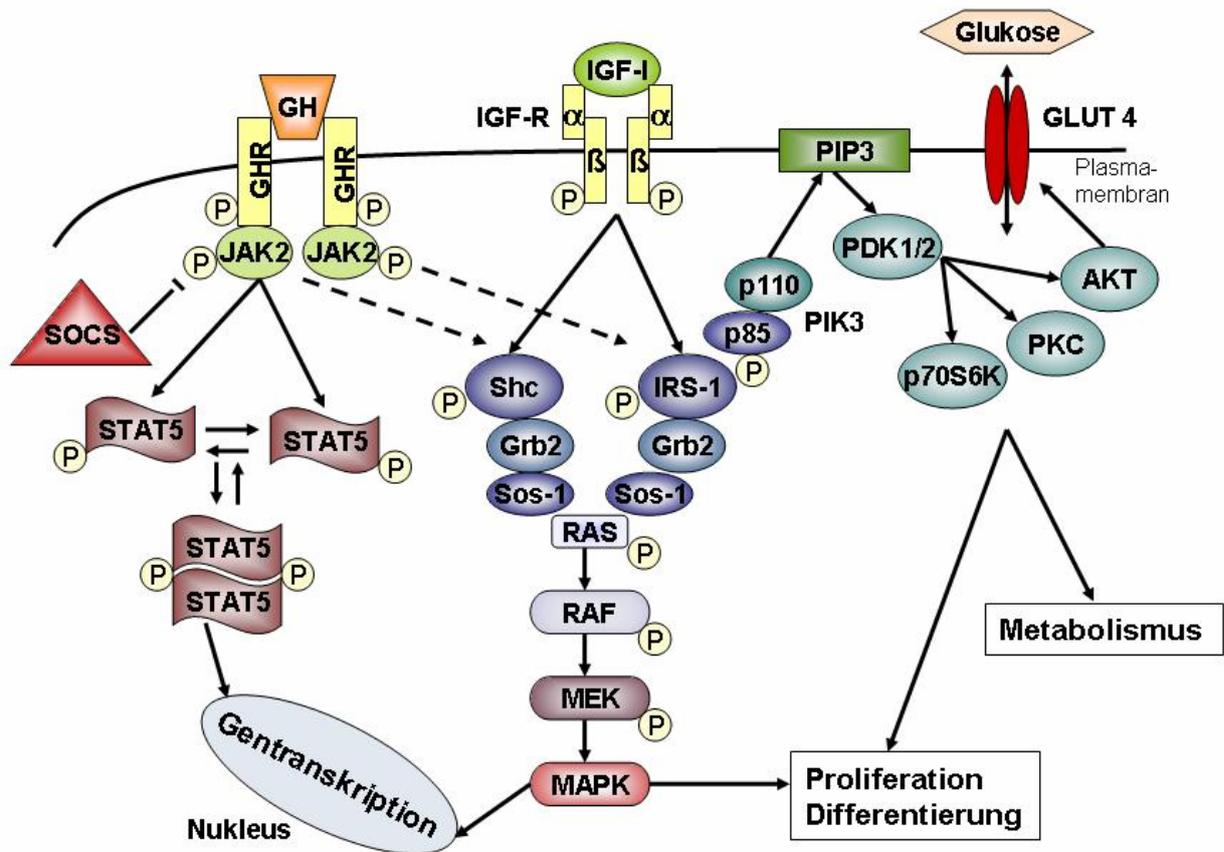
IGF-I liegt in mindestens 3 Formen im Körper vor: ungebunden, im dualen (IGF+IGFBP) und im dreiteiligen Komplex mit einem hohen Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton (kDa) mit IGFBP-3 oder IGFBP-5 und ALS. Die „Acid-labile subunit“ (ALS) ist ein Leucin-reiches Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 85 kDa, das nur in den Hepatozyten unter dem Einfluß von GH produziert wird. Es vereinfacht Protein-Protein-Interaktionen.

Im Serum liegt IGF-I zu 75-80 % im ternären Komplex vor. Damit kann IGF-I das Blutplasma nicht verlassen. Die Komplexbildung schützt IGF-I vor der Proteolyse und verlängert dadurch die Halbwertszeit von 10-20 min in freier Form auf 12-15 h [41-43].

Wird IGF-I aus dem dreiteiligen Komplex gelöst, können die IGFBPs zweiteilige Komplexe mit einem kleineren Molekulargewicht, ca. 50 kDa, bilden. Diese binden ca. 20-25 % des IGF-I im Blut [44]. Sie können das vaskuläre Endothel überwinden und sind für den Transport der IGFs vom Blut in das extrazelluläre Kompartiment verantwortlich. Die HWZ beträgt 20-30 min [37, 42, 43]. Weniger als 1 % des IGF-I liegt in freier Form in der Blutzirkulation vor. Es stellt die aktive Form des gesamten IGF-I dar [45].

IGF-I ist ein Mediator des Wachstumshormons. Es wird unter anderem für die Zellproliferation, -differentierung, und -funktion benötigt. IGF-I hat außerdem eine zentrale Rolle im Glukose- und Fettstoffwechsel. Es kann über endokrine, parakrine, autokrine Mechanismen seine Wirkung entfalten. Das Hormon wirkt über den IGF-I-Rezeptor, einem Rezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität. Es kann mit geringerer Affinität am Insulinrezeptor binden und insulinagonistisch wirken [37].

Abbildung 2: Signaltransduktion des GH-Rezeptors und des IGF-Rezeptors



Growth hormone (GH) bindet nach Fusion mit einem Growth hormone Binding Protein am transmembranösen GH-Rezeptor (GHR). Nach Dimerisierung des Rezeptors werden die tyrosinspezifischen Kinasen, die Janus2-Kinasen (JAK2), aktiviert [23]. Die Proteinkinasen STAT5 werden phosphoryliert und dimerisieren, ehe sie im Nucleus der Zellen die Gentranskription von Zielgenen anregen können. Die Wirkung von GH in peripheren Geweben erfolgt zum Teil auch über die Aktivierung von Insulin-Rezeptor-Substrat 1 und 2 (IRS1/2). Dadurch wird die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PIK3) aktiviert, die weitere Stoffwechselschritte einleitet [24]. Die „Suppressors of cytokine signaling proteins“ (SOCS) können nach Phosphorylierung die JAK2-Kinasen und somit auch die nachgeschalteten Signalwege komplett hemmen [25].

IGF-I bindet am Insulin like growth Rezeptor und aktiviert die am Rezeptor befindlichen Tyrosinkinasen mit folgender Autophosphorylierung des IGF-Rezeptors. Die Phosphorylierung von IRS1 und 2 oder Shc-Proteine durch die am IGF-Rezeptor befindlichen Tyrosinkinasen schafft neue Bindungsstellen für weitere Proteine. Im Nachfolgenden werden letztendlich die zwei hauptsächlichsten Signalkaskaden aktiviert. Der Mitogen-aktivierende Protein Kinase Signalweg (MAPK) ist vor allem für das Zellwachstum und die Zellproliferation und der Phosphatidylinositol-3, 4, 5-Triphosphat Kinase Signalweg (PIK3) hauptsächlich für die metabolischen, anti-apoptischen über die Serin Threonin Protein Kinase-AKT und anderen Wirkungen des IGF-I verantwortlich.

Proteinkinasen: RAS, RAF, MEK, MAPK: mitogen aktivierte Proteinkinase. PKC: Proteinkinase C, PDK: Phosphoinositid-abhängigen (dependent) Kinase. AKT-Proteinkinase B (Serinin-Treonin-Kinase).

IGF-I bindet an der extrazellulären α -Einheit des IGF-Rezeptors. Dadurch kommt es zur Formänderung der hauptsächlich intrazellulär lokalisierten β -Einheiten des IGF-Rezeptors und Aktivierung der am Rezeptor befindlichen, intrinsischen Tyrosinkinasen mit mehrfacher (Auto-) Phosphorylierung des IGF-Rezeptors. Durch anschließende Phosphorylierung des Insulin-Rezeptors-Substrats (IRS) 1/2 oder der IRS-ähnlichen

Proteine wie die Src-Homologie-Kollagen- (Shc) Proteine und werden weitere Proteine mit SH-Gruppen gebunden, unter anderem die p85-Einheit der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PIK3). Diese trägt zur Phosphorylierung der 3-Phosphoinositid-abhängigen (dependent) Kinase (PDK) 1 und 2 bei. Dadurch werden erneut verschiedene Moleküle phosphoryliert, die an der Regulation metabolischer und zellspezifischer Reaktionen beteiligt sind. Weiterhin wird der Growth factor Rezeptor bound-2 (Grb2) via Shc stimuliert, so dass die Aktivität der Proteinkinasen RAS und RAF stimuliert und über die Aktivierung des mitogen aktivierte Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs letztendlich eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren im Nukleus erreicht und somit die Proliferation und Differenzierung der Zellen gesteuert werden kann (siehe Abbildung 2, Seite 16). Dadurch wird die Phosphorylierung weitere Proteine wie die Insulin-Rezeptor-Substrat 1, 2, 3 oder 4 (IRS1/2(/3/4)) einerseits oder die IRS-ähnlichen Proteine wie die Src-Homologie-Kollagen- (Shc) Proteine und der Growth factor Rezeptor bound-2 (Grb2), initiiert:

Im Stoffwechsel wird durch IGF-I die Glukoseaufnahme in die Zellen verbessert, die hepatische Glukoneogenese vermindert, die Glykogensynthese und die Insulinsensitivität gesteigert [43]. Es führt bei alleiniger rekombinanter Gabe zu Hypoglykämien. Zu einem geringen Teil kann IGF-I, glukoseabhängig, zur vermehrten Insulinsekretion beitragen [46]. Der Fettstoffwechsel wird ebenfalls positiv beeinflusst. Die freien Fettsäuren, Ketonkörper und Triglyzeride werden gesenkt [37].

1.6. Die Leber und ihre Funktion

Anatomisch betrachtet liegt die Leber in der rechten Regio hypochondriaca und teilweise im Epigastrium, je nach Größe und Lage der Nachbarorgane. Sie wiegt im Normalfall 1500-2000 g und ist das größte Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers. Die Leber nimmt alle ihr von der Pfortader bzw. der A. hepatica propria zugeleiteten Stoffe auf, verarbeitet und entgiftet oder speichert sie und gibt die Produkte über die Vv. hepaticae wieder an die Blutbahn ab. Weiterhin ist sie als exokrine Drüse für die Produktion der Galle zuständig.

Genauer betrachtet sind die Aufgaben der Leber weit gefächert. Sie bestehen einerseits aus der Synthese von Enzymen, des Albumins, dem größten Teil der Gerinnungsfaktoren, der Proteine der Fibrinolyse, der Proteaseinhibitoren, der Transportproteine, der Hormone (z.B. IGF-I), der Prohormone, der Lipoproteine, der Cholinesterase (CHE) und des konjugierten Bilirubins (Bilic). Andererseits wird eine zentrale Funktion im Glukose-, Lipid- und Aminosäure bzw. Proteinstoffwechsel eingenommen sowie die Speicherung von Glykogen, Triglyzeriden, Metallen und Vitamine (Retinoide, Vitamin B₁₂) gespeichert.

Im Glukosemetabolismus kann die Leber sowohl die über die Pfortader zur Leber transportierten Glukosemoleküle als Glykogen (Glykogensynthese) speichern als auch im „Hungerstoffwechsel“ wieder freisetzen (Glykogenolyse). Glukose kann ferner aus glukogenen Aminosäuren und Glycerin (aus der Lipolyse entstanden) in der Leber neu gebildet werden (Glukoneogenese), um genügend Energie für die Zellen zur Verfügung zu stellen.

1.7. Veränderungen bei Leberzirrhose

Die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose sind ein Alkoholabusus und chronische Virushepatitiden. Seltener Ursachen sind unter anderem die Primär biliäre Zirrhose (PBC), die Primär sklerosierende Zirrhose (PSC), die Hämochromatose, das Budd-Chiari-Syndrom, der alpha 1-Antitrypsinmangel und andere toxische Schäden.

Die Entstehung einer Leberzirrhose ist mit einer eingeschränkten Produktion von Proteinen und Enzymen, wie z.B. Albumin, und einer verminderten metabolischen und exkretorischen Funktion vergesellschaftet. Klinisch kann sich eine Leberzirrhose im frühen Stadium unspezifisch durch Müdigkeit, Leistungsminderung, evtl. durch ein Druckgefühl im rechten Oberbauch, Übelkeit und Gewichtsabnahme durch Malassimilation äußern. Hormonelle Störungen treten durch Veränderungen des Hormonmetabolismus auf. Das führt bei Frauen unter anderem zu Menstruationsstörungen und bei Männern durch steigende Östrogen- und sinkende Testosteronspiegel zu Potenzstörungen, Verlust des männlichen Behaarungstyps und Gynäkomastie. Häufig lassen sich ein Pruritus und so genannte „Leberhautzeichen“ wie

z.B. Weißnägel, Palmar- und Plantarerythem, Spider nävi, Lackzunge und Lacklippen finden. Es kann durch bindegewebigen Umbau der Leber eine portale Hypertonie entstehen, die zu einer verminderten Pfortaderdurchblutung, zu Umgehungskreisläufen mit Varizenblutungen und zu einem Hypersplenismus, der mit Blutbildveränderungen, insbesondere einer Thrombozytämie, einhergeht, führt. Weitere typische Merkmale sind Aszites, Ödeme sowie Ausbildung extra- und intrahepatischer portosystemischer Shunts.

Im fortgeschrittenen Stadium können ein Ikterus, eine hämorrhagische Diathese durch den Mangel an Gerinnungsfaktoren und eine Thrombozytopenie, eine Malnutrition bis zur Kachexie, eine hepatische Enzephalopathie bis hin zum Leberausfallkoma durch die verminderte Entgiftung, metabolische Störungen wie z.B. ein Diabetes mellitus Typ 2 auftreten. Eine weitere Spätkomplikation ist die Entstehung eines primären Leberzellkarzinoms [47].²

Eine Leberzirrhose wird diagnostiziert über Anamnese sowie klinische, laborchemische und bildgebende Untersuchungen und die Durchführung einer Leberpunktion. Ein weltweit bekannter Score zur Einschätzung des Schweregrades ist der Child-Pugh-Score [48]. In ihm werden den Werten von Albumin, Bilirubin und Quick sowie dem Enzephalopathiegrad und der Aszitesmenge Punkte von 1-3 zugeordnet und diese addiert. Je nach Punktzahl erfolgt eine Unterteilung in drei Zirrhoseschweregrade (A, B, C).

Der Score basiert auf klinischen Erfahrungen, die empirisch zusammengestellt wurden. 2001 wurde ein neuer Score auf der Grundlage von prospektiven Modellen aus einer multivariaten Analyse zusammengestellt. Der so genannte „MELD-Score“ (Model for End-Stage Liver Disease) wurde erstmals von Kamath beschrieben und verwendet. Laborparameter wie Bilirubin, INR und Kreatinin dienten hierbei als Grundlage zur Einschätzung des Schweregrades der Lebererkrankung [49]. Die jeweiligen Werte werden mit einem Faktor multipliziert und anschließend addiert. Je nach Ätiologie werden evtl. weitere Punkte addiert [49, 50].

² Kapitel 1.7 und 1.8. wurden unter Hinzunahme von gängigen Lehrbüchern Innere Medizin von M. Classen, V. Diehl, K. Kochsiek, 5. Auflage, 2004; Innere Medizin von G. Herold, 2006; Biochemie und Pathobiochemie von G. Löffler und P.E. Petrides, 6 Auflage, 1998; erstellt.

1.8. Chronische Lebererkrankung und Diabetes mellitus

Das Risiko für die Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung bei Leberzirrhose liegt zwischen 50-80 %, wobei nur 10-40 % der Leberzirrhotiker einen manifesten Diabetes mellitus, in der Regel Typ 2, entwickeln [51-53]. Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage haben ebenfalls ein erhöhtes Langzeit-Morbiditäts-/Mortalitätsrisiko gegenüber Lebererkrankungen ohne Diabetes mellitus [54, 55].

Die Pathophysiologie des hepatischen Diabetes mellitus ist bisher nicht genau verstanden. Der hepatische Diabetes ist vor allem durch eine Insulinresistenz in den peripheren Geweben, insbesondere im Muskel- und Fettgewebe, gekennzeichnet.

Vermutet wird, dass es in der zirrhotischen Leber durch eine portale Hypertonie mit Ausbildung von portosystemischen und intrahepatischen Shuntwegen zu einer verminderten hepatischen Insulinclearance kommt. Zu dem entwickeln die pankreatischen beta-Zellen eine erhöhte Glukosesensitivität. Sie produzieren und sezernieren anfangs vermehrt Insulin [56]. Dieses führt zu einem Hyperinsulinismus, der im Verlauf eine Desensibilität der Insulinrezeptoren und eine Abnahme der Rezeptordichte („Down-Regulation“) bewirkt. Somit ist die Insulinwirkung trotz hoher Spiegel vermindert und es bildet sich eine, vor allem peripher bestehende, Insulinresistenz (so genannte „hepatische Insulinresistenz“) aus. Störungen der Signaltransduktion der Tyrosinkinase der Insulinrezeptoren können, zum Beispiel durch die Erhöhung gegenregulatorischer Hormone (GH), die Insulinresistenz verstärken [57, 58].

Während sich oft lange normoglykämische Nüchternblutzuckerwerte bestimmen lassen, ist die Glukosetoleranzstörung frühzeitig im Glukosetoleranztest nachweisbar. Es zeigen sich bei Leberzirrhose neben einer verlangsamten Aufnahme der Glukose in die Zellen und erhöhtem Insulin, evtl. auch C-Peptidwerten, der so genannte „paradoxe GH-Anstieg“ (siehe 1.4.3.), der z.B. ebenfalls bei Diabetikern vom Typ 1 und 2 sowie bei Akromegalie nachzuweisen ist [18, 28].

Andere Faktoren - genetische Einflüsse, Umweltfaktoren (z.B. Adipositas), der Ernährungsstatus, endokrinologische Veränderungen, die Ätiologie der Leberzirrhose

und das Stadium der Lebererkrankung können die Entstehung eines hepatogenen Diabetes fördern oder verschlimmern.

HCV-Infektionen verursachen eine Glukosetoleranzstörung, die schon im frühen Krankheitsstadium nachweisbar ist und mit der Schwere des Leberschadens korreliert [59]. Alkohol hat eine akute, direkt toxische Wirkung auf den Glukosestoffwechsel [32, 60] und kann bei chronischer Zufuhr eine Zerstörung der beta-Zellen des Pankreas bewirken. Bei chronischer Alkoholzufuhr kommt es außerdem zu einer abnehmenden Insulinbindungskapazität am Insulinrezeptor mit verminderter Glukoseaufnahme in die Zellen, verminderter Glykolyse, verstärkter Glykogenolyse und verringerter Insulin-induzierter Suppression der hepatischen Glukoseproduktion [61].

Andererseits gibt es Hinweise dafür, dass ein bestehender Diabetes mellitus eine schlechtere Prognose im Langzeitüberleben durch erhöhte hepatozelluläre Defekte [13] und die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms fördern kann [47].

1.9. Wachstumshormonachse bei chronischer Lebererkrankung mit und ohne Diabetes mellitus

Die verminderte Lebersyntheseleistung bei chronischen Lebererkrankungen führt zu einer geringeren IGF-I-Produktion [62-64]. Das bewirkt (siehe Abbildung 1, Seite 12) ein verringertes negatives Feedback auf die GH-Sekretion, so dass GH im Blut ansteigt. Infolge der Leberfibrogenese kommt es außerdem zu einer Erhöhung des portalen Widerstandes. Der wiederum bedingt eine verminderte Insulinkonzentration im portalvenösen Blut und führt zu einer relativen, hepatischen Insensitivität für GH in der Leber [65].

Das Zusammenspiel zwischen chronisch erhöhtem GH und erniedrigtem IGF-I trägt wiederum zur weiteren Verschlechterung einer gestörten Glukosetoleranz und Insulinresistenz bei.

Dabei spielen folgende Mechanismen eine Rolle:

1. Die chronische Erhöhung von GH läßt die antiinsulinären Wirkungen auf das periphere Gewebe überwiegen [66].
2. Durch die niedrigen IGF-I-Werte wird die Insulinsensitivität gesenkt [67].

3. Das GH bewirkt bei relativem Insulinmangel eine glukoseabhängige beta-Zellhypertrophie und erhöhte Insulinsekretion der beta-Zellen, die den Hyperinsulinismus und damit die Insulinresistenz verstärken [68-70].

Der genaue Mechanismus ist, wie bei dem genannten „paradoxen GH-Anstieg“, bisher noch nicht ausreichend geklärt.

1.10. Transplantation und Veränderungen von Growth hormone und Insulin-like growth factor-I

Wachstumshormonveränderungen nach der Transplantation sind nur in geringem Umfang untersucht worden. Es konnte eine schnelle Normalisierung der IGF-I Werte nach LTX bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtet werden [71-73]. Der Einfluss von anderen Faktoren, wie z.B. Insulin, wurde nicht ausreichend dargestellt. Die Rolle von IGF-I und GH im Glukosemetabolismus wurde dabei ebenfalls nicht analysiert. Derweilen sind nur wenige Untersuchungen über Veränderungen der GH-IGF-I-Achse in Verbindung mit der Leberfunktion nach LTX publiziert worden [72, 73]. Nur wenige Untersuchungen sind nach Hemihepatektomie bei Patienten mit Lebererkrankungen durchgeführt worden, jedoch ohne Beachtung der GH-IGF-I-Achse.

1.11. Zielsetzung der Studie

Da die Wechselwirkungen von GH und IGF-I mit dem Glukosemetabolismus und Veränderungen bei chronischen Lebererkrankungen bekannt sind, aber der eindeutige Mechanismus des PTDM bisher nicht geklärt ist, sollten in dieser prospektiv angelegten Studie mögliche Gemeinsamkeiten oder Unterschiede in der Wachstumshormonachse, im Glukosemetabolismus, deren Wechselwirkungen sowie die Leberfunktion als Einflussfaktor auf den Glukosestoffwechsel und auf die Wachstumshormonachse durch die Gegenüberstellung beider Gruppen (Spender und Empfänger) vor dem Eingriff und im postoperativen Verlauf analysiert werden.

Dabei wurden die Ergebnisse dieser Arbeit auf folgende Fragen hin untersucht:

- Bestätigen sich die bekannten signifikanten Unterschiede zwischen Spendern und Empfängern in den Evaluationswerten von GH, IGF-I und den „Leberparametern“?
- Wie entwickeln sich die oben genannten Parameter im postoperativen Verlauf? Gibt es signifikante Unterschiede? Erreichen Spender und Empfänger nach einiger Zeit die Normalwerte (gemessen an den Evaluationswerten der Spender)? Wie können diese erklärt werden?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen der Wachstumshormonachse und der Leberfunktion? Kann IGF-I als Leberfunktionsparameter angewandt werden?
- Kann man in der Empfängergruppe vor der LTX einen paradoxen GH-Anstieg bei gleich bleibenden und sinkenden GH-Werten in der Spendergruppe im intravenösen Glukosetoleranztest nachweisen? Wie verhält sich die Insulinsensitivität (SI) zu GH basal und IGF-I basal?
- Wie entwickelt sich der Verlauf des GHs im ivGTT im postoperativen Verlauf bei Spendern und Empfängern)? Welche Erklärungsmöglichkeiten gibt es dafür?

2. Material und Methoden

2.1. Durchführung der Lebendspende-Lebertransplantation und der Hemihepatektomie

Die Entnahme der Empfängerleber und die Hemihepatektomie des Spenders erfolgten gleichzeitig in 2 verschiedenen Operationssälen.

2.1.1. Hemihepatektomie rechts bei den Spendern

Die Operation der Spender begann mit einer rechtwinkligen Eröffnung der Bauchhöhle. Bei nicht ausreichendem Platz wurde der Schnitt nach links T-förmig erweitert (so genannter „Mercedesstern“). Intraoperativ wurde die Evaluierung des Spenders mit einem intraoperativen Ultraschall und einer Cholangiographie zu den davor stattgefundenen Untersuchungen in Beziehung gesetzt und abgeschlossen. Bei der Hemihepatektomie rechts, in der die Segmente V, VI, VII und VIII nach Couinaud entnommen wurden, galt die mittlere Lebervene als Leitstruktur. Durch sie wurde die Resektionslinie mittels Elektrokauter markiert. Nach Cholecystektomie erfolgte die Präparation des Leberhilus mit Freilegen der V. portae, der A. hepatica dextra und des Ductus cysticus dextra. Der rechte Leberlappen wurde mobilisiert und die V. cava superior von den Vv. hepaticae dextrae abgetrennt. Die Leberteilung erfolgte mit dem Cavitron Ultrasonic Aspirator (CUSA Excel, Valleylab, Boulder, CO), Titanium-Clips, bipolarer Pinzette und Ligaturen. Nach Absprache mit dem anderen Operationsteam fand die Entnahme des rechten Leberteils statt. Nach Verschließen der Blutgefäß- und Gallengangsstümpfe und Einlage einer Wunddrainage (Easy Flow) wurde die Bauchhöhle wieder verschlossen und die Operation beendet.

Der rechte Leberlappen wurde nach Entnahme mit University of Winconsin-Lösung über die A. hepatica und V. portae gespült.

2.1.2. orthotope Lebend-Lebertransplantation der Empfänger

Im benachbarten Saal eröffnete man ebenfalls die Bauchhöhle des Empfängers. Die gesamte Leber wurde mobilisiert. Die V. cava superior und inferior, die A. hepatica und der Ductus hepaticus communis wurden geklemmt, teilweise legiert und dann vom Resektat abgetrennt. Die gesamte Leber der Empfänger konnte danach entnommen werden. Ferner bereitete man einen femoro-cavalen Bypass vor, der kurz vor Entnahme des rechten Leberlappens des Spenders angelegt wurde.

Das Hemihepatektomie-Transplantat des Spenders wurde dann orthotop wieder eingesetzt. Die rechte sowie ggf. die mittlere Lebervene wurden auf der V. cava des Empfängers anastomosiert. Die A. hepatica und V. portae des Empfängers wurde per End-zu-End-Anastomose verbunden. Die Gallengänge des Spenders und des Empfängers konnten entweder End-zu-End anastomosiert oder durch eine biliodigestive Anastomose (Y-Roux-Hepatojejunostomie) verbunden werden. Nach Anastomosierung wurde die Durchblutung durch Entfernung der Cava-, Pfortader- und A. hepatica-Klemme wieder freigegeben. Für die ersten 10 Tage nach Operation wurde in den Gallengang eine T-Drainage und in die Wunde eine Wunddrainage (Easy Flow) eingelegt. Bevor die T-Drainage nach Transplantation entfernt werden konnte, fand eine Cholangiographie zur Überprüfung der Dichtigkeit der Gallengangs Anastomose statt. Sie konnte dann bei nicht nachweisbaren Insuffizienzen gezogen werden. Die Überwachung des Empfängers erfolgte für die ersten Tage nach LTX auf der Intensivstation.³

³ Die Operationsverfahren können unter www.charite.de/avt/ und den nachfolgenden Literaturangaben nachgelesen werden:

[4 Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y et al.: Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. Transplantation 1994;57:1127-1130,

5 Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL et al.: Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. Ann Surg 1997;226:261-269; discussion 269-270].

2.1.3. Chronisches (histologisches) Hepatitis-Staging nach Batts und Ludwig

Die histopathologische Begutachtung zur Sicherung und Bestätigung der Diagnose erfolgte im Institut für Pathologie des Campus Virchow. Zusätzlich wurde durch Fr. Dr. med. B. Rudolph und Herr Prof. Dr. med. C. Röcken im Institut für Pathologie Campus Mitte die histologischen Schnitte nach dem chronischem Hepatitis (Zirrhose-) Score nach Batts und Ludwig klassifiziert [74]. Dabei war uns vor allem der Grad der Fibrose, auch Staging genannt, wichtig. Beim Staging wurden den fünf festgelegten Fibrosestadien (keine, portale, periportale und septale Fibrose oder Zirrhose) Zahlen von 0-4 in aufsteigender Reihenfolge zugeordnet. Wenn keine Fibrose vorlag, erhielt man die Zahl 0, war eine Zirrhose nachweisbar die 4 [74].

2.2. Patienten

Im Zeitraum zwischen Januar 2001 und Dezember 2004 sind 60 Lebendspende-Lebertransplantationen in der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow Klinikum Berlin, ausgeführt worden. Die durchgeführten Untersuchungen erstreckten sich über den Zeitraum von Januar 2001 bis zum Dezember 2005.

2.2.1. Einschlusskriterien

In die Studie wurden nur Empfänger, die sich der ersten Lebertransplantation unterzogen sowie Spender, die nach der intensiver Evaluierung als Spender akzeptiert und von der Ethikkommission zugelassen waren, in die Studie aufgenommen. Die Patienten (Spender und Empfänger) waren zwischen 18 und 65 Jahre alt.

2.2.2. Ausschlusskriterien

In dieser Studie nicht berücksichtigt wurden Kinder unter 18 Jahren (10 von 60 Empfängern) und Patienten mit einer sehr schlechten Leberfunktion, die eine Albumindialyse erforderte. Zum Ausschluss führten außerdem eine Ablehnung der Studie und Patienten, die Temperaturen $>38,5$ °C, ein Multiorganversagen, vorangehende Transplantationen oder eine vorhandene Dialysepflichtigkeit aufwiesen.

Patienten mit Bewußtseinsstörungen oder mangelnder Compliance wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

2.2.3. Patientenkollektiv

Von den zwischen 2001 und 2004 durchgeführten Transplantationen willigten nur 53 % der Spender-Empfänger-Paare (n=31) in die Studie ein. Vier Spender und vier Empfänger davon gaben lediglich für die Abnahme der Labor- und Hormonparameter ihre Einwilligung.

Die Evaluierungsuntersuchung der Spender verlief nach einem schon beschriebenen Protokoll [75]. Danach mußte der Spender durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Berlin zur Spende zugelassen werden.

Die Evaluierung der Empfänger erfolgte mittels laborchemischer Analyse, Kontrolle der Blutgruppenkompatibilität, einer HLA-Analyse, einem konventionellen Röntgen-Thorax, einer Abdomensonographie, einer Computertomographie des Abdomens, evtl. einer Magnetresonanztomographie des Abdomens, einer Angiographie der Lebergefäße, einer Knochendichtemessung und allgemeinen operativen Vorbereitungsuntersuchungen (Lungenfunktion, EKG, ggf. Langzeit-EKG und weiterführende kardiologische Diagnostik) um mögliche Risiken bzw. Ausschlusskriterien für eine Transplantation, z.B. Metastasen bei HCC, frühzeitig zu erkennen.

2.2.4. Immunsuppressiva

Nach Transplantation wurden den Empfängern zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion Immunsuppressiva verabreicht. Zu Beginn erfolgte die Gabe nach einem vorgegebenen Schema. Dieses bestand aus der Kombination von Prednisolon, Tacrolimus und Basiliximab-Induktion. Die jeweilige Prednisolondosis wurde anfangs an das Körpergewicht (1 mg/kg KG) angepasst und innerhalb des ersten halben Jahres ausgeschlichen. Die Dosierung von Tacrolimus erfolgte über Spiegelbestimmungen im Blut am Morgen vor Einnahme des Medikaments. Der Zielbereich lag initial zwischen 10-15 ng/ml und wurde im weiteren Verlauf schnell gesenkt. Bei Patienten, die eine Lebertransplantation auf Grund einer Autoimmunhepatitis erhielten, erfolgte eine dauerhafte Gabe von 10 mg Prednisolon täglich (siehe Tabelle 1, Seite 28).

Tabelle 1: Allgemeines Behandlungsschema der initialen Immunsuppression bei Lebendspende-Lebertransplantation

Wirkstoff	POD	Menge
FK 506 (Tacrolimus)	0 + 1 2 - >	0,05 mg / kg KG n. Spiegel (Ziel 10-15 ng/ml)
Urbason	0	250 mg
Simulect	0 / 4	20 mg
7 S Immunglobulin	1	10 mg
Prednisolon	1 - 3	1 mg / kg KG
	4	0,5 mg / kg KG
	5 - 7	0,4 mg / kg KG
	8 - 14	0,25 mg / kg KG
	15 - 21	0,2 mg / kg KG
	22 - 28	10 mg / d
	29 - 42	7,5 mg / d
	43 - 47	5 mg / d
	48 - 56	2,5 mg / d
Bei Autoimmunhepatitis	4 - >	nach einer weiteren Wo. absetzen Evtl. 3 x 500 mg oder Prednisolon 10 mg dauerhaft

POD (postoperativer Tag), POD 0 ist der Operationstag

2.2.5. Initiale, allgemeine Medikamentengabe bei Leberlebendspende der Empfänger

Zur Prophylaxe von Infektionen wurden postoperativ Aciclovir 3 x 200 mg/d und Cotrimoxazol 480mg / 3x Woche gegeben. Multimineral-Multivitamin-tabletten, Pantoprazol 20 mg/d, Ursosalk, Magnesium und ACC wurden täglich unterstützend verabreicht.

2.3. Ablauf der Untersuchungen

2.3.1. Bestimmungen von GH und IGF-I

Growth hormone und Insulin-like growth factor-I wurden bei Empfängern und Spendern vor der Operation, am postoperativen Tag (POD)1-3, POD5, POD7. und POD10 sowie nach 6 Monaten und einem Jahr nach der Operation bestimmt. Die Blutabnahmen hierfür erfolgten immer am Morgen zwischen 6-8⁰⁰ Uhr nüchtern in 5 ml Serum-Gel S-Monovetten der Firma Sarstedt (D-51588 Nümbrecht).

Die Messungen von GH und IGF-I wurden im Hormonlabor des Campus Virchow Klinikums Berlin unter Leitung von Prof. Gräf durchgeführt. GH wurde als

immunradiometrisches Assay (hGH–IRMA) der Firma BioSource Europe S. A., Belgien, Katalognummer: KIP1081, gemessen. Die Bestimmung des Gesamt-IGF-I erfolgte durch ein Radioimmunoassay von Mediagnost, Produktnummer: IGF-R20. Alle Messungen der Hormone in den radioimmunologischen Assays erfolgten über den γ -Counter Berthold LB 2111.

Außerdem wurden die Leberenzyme [Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotranferase (AST und ALT)], die Cholinesterase (CHE), die Cholestaseparameter [gesamtes und konjugiertes Bilirubin (Bilit, Bilic), die Gammaglutamyltransferase (γ GT) und die Alkalische Phosphatase (AP)], das Kreatinin, der Harnstoff und die Gerinnungsparameter (International Normalized Ratio-INR und die partielle Thromboplastinzeit-PTT) im Routineverfahren im Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie des Campus Virchow Klinikums Berlin zu den jeweiligen Zeitpunkten bestimmt (siehe Tabelle 2, Seite 29). Die Messung der Enzyme erfolgte bei 37 °C.

Tabelle 2: Zeitplan der Abnahmen von GH, IGF-I, des Routinelabors und des ivGTT

	Ev	POD1	POD2	POD3	POD5	POD7	POD10	6Mon	1Jahr
GH	x	x	x	x	x	x	x	x	x
IGF-I	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Labor	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ivGTT	x						x	x	x

Labor= Routinelaborabnahmen (Leberfunktionsparameter, Kreatinin, Harnstoff), ivGTT= intravenöser Glukosetoleranztest, Ev=Evaluationsuntersuchung, POD=postoperativer Tag, 6Mon=6 Monate.

2.3.2. Der Insulin-modifizierte intravenöse Glukosetoleranztest (ivGTT)

An fünf Terminen (siehe Tabelle 2, Seite 29) ist ein Insulin modifizierter, intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT), auch „frequently sampled intravenous glucose tolerance test“ genannt, durchgeführt worden. Die erste Untersuchung erfolgte kurz vor der Transplantation. Nach der jeweiligen Operation fanden nach zehn Tagen, sechs und zwölf Monaten weitere Tests statt.

Wenn akute Rejektionen auftraten, leitete man eine Urbasonstoßtherapie (6-Methyl-Prednisolon) mit jeweils 500 mg über drei Tage ein. Der zweite Test verschob sich dabei um sieben Tage nach der letzten Gabe. War eine Revision aufgrund von Komplikationen 1-2 Tage vor dem nächsten Testtermin notwendig, erfolgte die Untersuchung wegen des Postaggressionsstoffwechsels einige Tage später.

2.3.2.1. Versuchsablauf

Der Glukosetoleranztest erfolgte nach nächtlicher Nahrungskarenz von mindestens zehn Stunden und begann am Morgen zwischen 6-8⁰⁰ Uhr. Der Versuchsablauf ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: ivGTT - Protokoll

			Glukoseinjektion								Insulininjektion	
			↓ 0								↓ +20	
-15	-10	-5	0	+2	+4	+6	+8	+10	+12	+16	+19	+20
<hr/>												
+22	+25	+27	+30	+40	+50	+60	+70	+80	+100	+120	+140	+180
Angaben in Minuten												

Dem liegenden Patienten wurde an beiden Armen jeweils ein großlumiger, peripher-venöser Zugang gelegt. Es erfolgten vorab Blutabnahmen zur Bestimmung der basalen Glukose-, Insulin-, C-Peptid- und GH-Konzentration. Zum Zeitpunkt 0 Minuten wurden innerhalb von 2 Minuten 300 mg/kg Körpergewicht (KG) Glukose 50 % (B. Braun, D-34209 Melsungen) und danach 20-40 ml 0,9 %-ige Natriumchlorid infundiert. Nach 20 Minuten erfolgte die Bolusgabe von 0,035 IU Insulin/kg KG (Insuman Rapid, Aventis, D-65796 Bad Soden) bzw. 0,07 IU/kg KG bei Diabetikern sowie 20-40 ml 0,9 %-iger Natriumchloridlösung.

Am anderen Arm wurden nach dem oben genannten Zeitplan 24 Blutentnahmen über 180 Minuten zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von Glukose, Insulin, C-Peptid und GH vorgenommen. Dabei erfolgten die Blutabnahmen in Lithium-Heparin-Gel S-Monovetten der Firma Sarstedt (D-51588 Nümbrecht). Vor den Entnahmen wurden jeweils 3 ml Blut in eine Einmalspritze abgezogen und danach die Flexüle mit jeweils 5 ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung gespült.

Die abgenommenen Heparinmonovetten sind in einem mit Eis gefüllten Styroporbehälter aufbewahrt worden. Innerhalb der ersten 2 Stunden und nach sofortiger Beendigung des Testes wurden die gekühlten Proben bei 4 °C mit 3000 Umdrehungen pro Sekunde zentrifugiert und danach das Blutplasma aus den Monovetten in 2 ml Eppendorfgefäße abpipetiert. Die Messung der Serumkonzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid sind größtenteils sofort ausgeführt worden. War dies nicht möglich, wurden die Proben bei mindestens -20 °C eingefroren und im Verlauf der nächsten Tage gemessen.

Die Serum C-Peptid-Werte sind mit dem Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay LKPE5 C-Peptid- Immulite (DPC, Los Angeles, CA 90045- 5597), die Insulinwerte mit dem Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay LKIN5 Immulite Insulin-Assay (DPC, Los Angeles, CA 90045- 5597) gemessen worden. Für beide Serumwerte verwendeten wir das Analysegerät Immulite (DPC, Los Angeles, CA 90045- 5597). Die Serumglukose wurde mit dem enzymatischen Puffer Glucose HK-Flüssigreagenz Gluco-quant nach der Hexokinase-Methode und dem BM/Hitachi 917 / Modular (Roch Diagnostics, Ch-4070 Basel) photometrisch analysiert.

Die Berechnungen der Insulinsensitivität (SI), Glukoseeffektivität (SG) und der pankreatischen beta-Zell-Antwort (Insulinsekretion) als Parameter des Glukosestoffwechsels erfolgte durch nachfolgende Datenanalyse mit der „minimal modeling“-Technik aus den Werten von Glukose, Insulin und C-Peptid (siehe Punkt 2.4.).

Im Rahmen der Routineblutabnahmen wurden ebenfalls das glykosylierte Hämoglobin HbA1c, Werte des Lipidstoffwechsels (Cholesterin gesamt, HDL, LDL, Triglyzeride), ein

kleines Blutbild sowie die Serumkonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, Bilirubin total und konjugiert, Albumin, Glukose, INR, ALT, AST, AP, γ GT, GLDH, CHE vor dem Test abgenommen und routinemäßig bestimmt (siehe Tabelle 2, Seite 29).

Parallel wurden klinische Verlaufparameter wie eine Bodyimpedanzmessung, die bestehende Medikation, Organrejektionen etc. erfasst. Um den Schweregrad der Leberzirrhose bzw. der vorliegenden Erkrankung festzustellen, wurde der Child-Pugh-Score mit den Einzelparametern Quick, Bilirubin gesamt, Albumin, Grad der hepatischen Enzephalopathie und Grad des Aszites errechnet, eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens und eine Doppleruntersuchung der Lebergefäße durchgeführt sowie die Leber histologisch untersucht. Zusätzlich wurde der MELD-Score, der sich aus einer Formel mit den Einzelwerten Kreatinin, Bilirubin und INR (International Normalized Ratio) zusammensetzt, bestimmt.

2.3.2.2. Kontrollgruppe

Die Ausgangswerte (Hormone, Routineblutabnahmen, intravenöser Glukosetoleranztest) der Spender fungieren als optimale Kontrolle für die transplantierten Patienten vor und nach der Transplantation sowie für die postoperativen Veränderungen der Spender nach Hemihepatektomie.

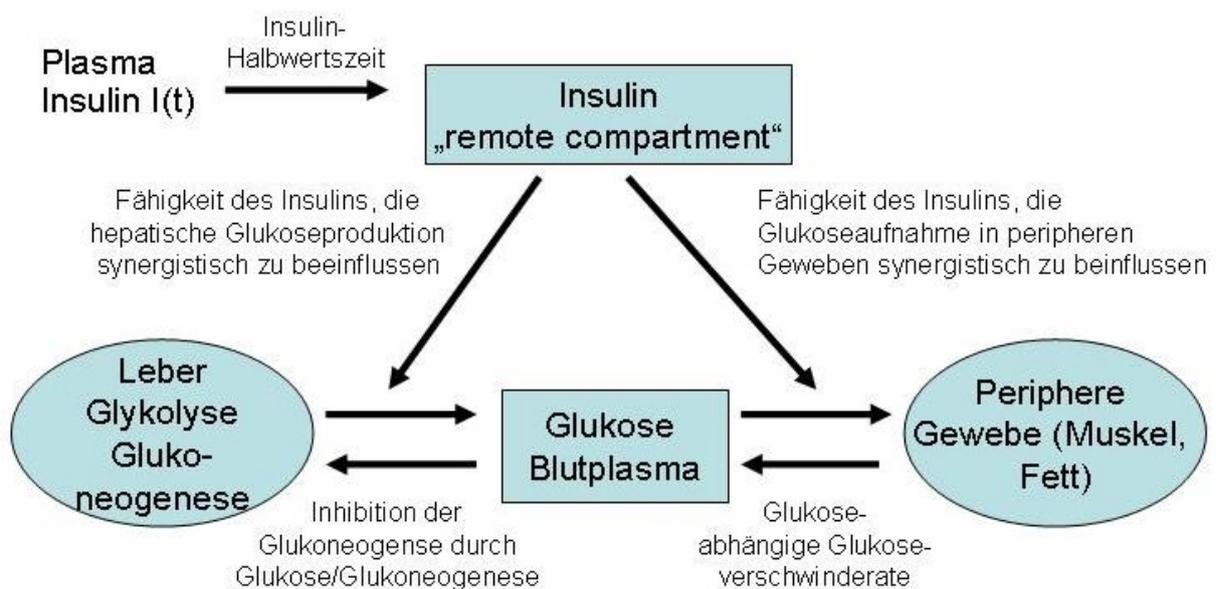
2.4. Das „Minimal Modeling of Glucose Kinetics“

2.4.1. Grundlagen

Das „Minimal-Modeling“ nach Bergmann et al. ist ein mathematisches Modell, das auf einem Einkompartimentmodell beruht und versucht mit der minimalsten Anzahl von Parametern bei Durchführung eines ivGTT Veränderungen der Glukose-Kinetik zu erklären [76]. Ein Kompartiment ist dabei ein Verteilungsraum einer in den Organismus eingebrachten Substanz, in dem sie sich homogen verteilt und den gleichen biokinetischen Gesetzen unterliegt. Kompartiment-Modelle versuchen unter Vereinfachung oder Annäherung der tatsächlichen physiologischen Gegebenheiten, biologische Systeme zu erklären. Man unterscheidet Ein-, Zwei- und Mehrkompartimentmodelle [76, 77].

Das „Minimal-Modeling“ (siehe Abbildung 3, Seite 33) beruht einerseits darauf, dass Glukose die eigene Produktion hemmt und eine Steigerung der eigenen Aufnahme proportional zu seiner Plasmakonzentration bewirkt [78]. Andererseits setzt das „Minimal Modeling“ voraus, dass Insulin eine synergistische Wirkung auf die Effekte der Glukose entfaltet und dass die Insulinwirkung auf die Plasmaglukosekonzentration abhängig von der Insulinkonzentration in einem Kompartiment außerhalb des Blutplasmas ist [76]. Das Kompartiment außerhalb des Blutplasmas wird auch „remote compartment“ genannt und entspricht ungefähr der Insulinkonzentration im Interstitium. Durch Schwierigkeiten bei der Diffusion des Hormons durch die Kapillarwand sowie Post- und Rezeptoreffekte kommt es zur beobachteten, verzögerten Insulinwirkung [79].

Abbildung 3: Kompartimentmodell des Glukosestoffwechsels nach Bergmann



Die Glukose im Blutplasma wird durch verschiedene Mechanismen reguliert. Ist sie im Blutplasma zu hoch, wird die Glukoneogenese in der Leber inhibiert und die Aufnahme in die peripheren Gewebe erleichtert. Hieraus kann die Glukose-abhängige Glukoseverschwinderate bestimmt werden. Zusätzlich bewirkt das Insulin, dass sich im sogenannten „remote compartment“, das heißt, außerhalb des Blutplasmas, befindet, synergistisch auf die Wirkung der Glukose. Bei z.B. erhöhten Glukosewerten im Blutplasma werden dadurch die Glukoneogenese gehemmt und die Glykolyse gesteigert. Außerdem wird die Aufnahme der Glukose in die peripheren Gewebe verbessert.

Mit diesem Schema kann aus der Insulinsekretion und der Glukoseverschwinderate die Kinetik der Plasmaglukose und des Plasmainsulins über die Zeit nach Glukoseinjektion bestimmt [76] und somit die Glukoseeffektivität, die Insulinsensitivität und die pankreatische beta-Zell-Antwort, unterteilt in Phase 1 (ϕ_1) und Phase 2 (ϕ_2), berechnet

werden [80]. Dafür hat sich das Software-Programm SAAM II, Version 1.0.2., (SAAM Institute, Seattle, WA, USA) durchgesetzt [81]. SAAM steht für „Simulation, Analyse and Modeling“. Es ist ein speziell für die Analyse von Daten in einem Kompartiment-Modell angefertigtes Computerprogramm [82].

2.4.2. Definition von Glukoseeffektivität, Insulinsensitivität und pankreatischer beta-Zell-Antwort

Die Glukoseeffektivität (SG) bezeichnet die insulinunabhängige Wirkung der Glukose auf die eigene Aufnahme in den peripheren Geweben und Selbsthemmung der Abgabe aus der Leber zur Normalisierung des Blutglukosespiegels bei konstanter basaler Insulinkonzentration [80]. Sie gibt somit den fraktionierten Glukoseumsatz an, der ohne Änderungen des basalen Insulinspiegels von statten geht und wird vor allem durch Sport, Bewegung und Muskelmasse beeinflusst.

Die Insulinsensitivität (SI) beschreibt die unterstützende Wirkung des Insulins auf die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und die gesteigerte insulinvermittelte Glukoseaufnahme in der Peripherie [80]. Die SI steht folglich für das Verhältnis zwischen Insulinwirkung und Insulinelimination und wird mit der Einheit $\text{min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ angegeben. Sie ist hauptsächlich abhängig vom Body Mass Index. Bei einer Kontrollgruppe wurden durchschnittliche Werte von $5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ gemessen [83]. Das bedeutet, dass bei einer SI von $5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$ die Glukoseumsatzrate bei einer Insulinausschüttung von 100 $\mu\text{U}/\text{ml}$ um 5 % gesteigert wird.

Die pankreatische beta-Zell-Antwort wird durch die erste (ϕ_1) und zweite Phase (ϕ_2) beschrieben. Sie entsprechen der durch die Glukose vermittelten pankreatischen Insulinsekretion. Beide Phasen beginnen zur gleichen Zeit, wobei die erste Phase aufgrund ihrer Größe die zweite überdeckt. Die zweite Phase wird erst nach dem Abfall der ersten sichtbar. Zur Vereinfachung wird nur das neu ausgeschüttete C-Peptid als Marker für die Insulinsekretion betrachtet. Die erste Phase (ϕ_1) wird als bolusartige Ausschüttung des in den beta-Zellen des Pankreas gespeicherten C-Peptids in das erste Kompartiment direkt nach Glukoseinjektion angesehen. Die zweite Phase (ϕ_2) entspricht einer Art „Feinjustierung der Blutglukosehomöostase“ und wird als C-Peptidausschüttung im Verhältnis zur Glukosebelastung bei Überschreitung eines

spezifischen Schwellenwertes angenommen [82]. Sie bleibt bis zur Normalisierung der Blutglukosekonzentration bestehen. ϕ_1 und ϕ_2 haben die Einheit $(\mu\text{U}/\text{min}^2 \text{ mg}) \times 10^2$ [84].

2.4.3. Analyse des „Minimal Modeling“

Bei der Analyse des „Minimal-Modelings“ betrachtet man zwei von einander unabhängige Konstrukte: Im ersten Teil wird die Wirkung des Insulins auf die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und die insulinvermittelte, gesteigerte Glukoseaufnahme in den peripheren Geweben geprüft. Dabei wird die Dynamik des Zeitverlaufs des Plasmainsulins betrachtet, die zum Verschwinden der Glukose aus dem Plasma führt. Das Modell ist ein Ein-Kompartiment-Modell mit der Annahme, dass Insulin die autoregulatorische Wirkung der Glukose, die Aufnahme in periphere Gewebe sowie die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und im „remote compartment“ nicht linear steigert [76]. Mit ihm lässt sich die Glukoseeffektivität (SG) und die Insulinsensitivität (SI) berechnen. Bei der Software gestützten Berechnung (SAAM) wird hier die Dynamik des Zeitverlaufs des Plasmainsulins als „input“ betrachtet, der zum Verschwinden der Glukose aus dem Plasma, dem „output“, führt. Aus den gemessenen Insulinwerten werden dabei hypothetische Glukosewerte bestimmt. Die berechneten und die tatsächlich gemessenen Werte werden dann mit einander verglichen und aus dem Grad der Übereinstimmung, dem so genannten „Fitting“, die definierten Parameter mit Hilfe der SAAM II Software bestimmt.

Der zweite Teil entspricht der Wirkung der Glukose auf die pankreatische Insulinsekretion (ϕ_1 und ϕ_2). Man sieht sich die Dynamik des Zeitverlaufs der Glukose („input“) in einem linearen 2-Kompartiment-Modell an, der zur Induktion der beta-Zell-Sekretion („output“) führt [85] und kann das mit SAAM berechnen [76]. Aus den jeweils gemessenen Glukosewerten können dann hypothetische Insulinwerte berechnet werden. Es ergeben sich zwei Insulinkurven (berechnete versus gemessene), die miteinander verglichen werden.

2.5. Statistische Auswertung

Die Daten sind als Median mit Quartilen (25-75%) angegeben. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die statistischen Tests nicht-parametrisch durchgeführt.

Die uns interessierenden klinischen Parameter wurden mittels einer multivariaten nicht-parametrischen Analyse für Wiederholungsmessungen (auch ANOVA oder multivariate Varianzanalyse genannt) unter Einbeziehen der Unterschiede in den Gruppen (Spender versus Empfänger) analysiert. Wir verglichen alle Zeitpunkte gleichwertig.

Die univariaten Analysen der Parameter an verschiedenen Zeitpunkten wurden mit dem Wilcoxon-Test für abhängige Gruppen (Spender- gegen Spenderwerte, Empfänger- gegen Empfängerwerte) und mit dem Mann-Whitney U-Test für unabhängige Gruppen (Spender- gegen Empfängerparameter) berechnet. Im ivGTT wurde für die einzelnen Testzeitpunkte zusätzlich eine Bonferroni-Holm-Adjustierung vorgenommen.

Des Weiteren wurde nach Normierung der Werte untereinander die Wechselwirkungen der interessierenden Parameter während der Zeit mit einer zweifaktoriellen, nicht-parametrischen Varianzanalyse, auch ANOVA genannt (1. Faktor: Parameter, 2. Faktor: Zeit (postoperativer Verlauf)), berechnet.

Korrelationen der verschiedenen Leberfunktionsparameter und der Hormone zwischen Spender und Empfänger wurden vor dem Eingriff mit dem Spearman'schen Korrelationskoeffizienten analysiert. Die postoperative Auswertung zur Darstellung der Zusammenhänge erfolgte ebenfalls über eine nicht-parametrische multivariate Analyse mit Normierung der Werte am POD1. Daraus konnte man die Verläufe beider Parameter erkennen.

Unterschiede wurden als statistisch signifikant bei $p < 0,05$ angesehen (Ausnahme der Bonferroni-Holm-Adjustierung, siehe oben). Berechnungen wurden mit SPSS™ (Version 13), and SAS™ (Version 8.1) durchgeführt. Einige Graphiken wurden mit Sigma plot™ (Version 10) und Microsoft Office Excel 2003 erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

3.1.1. Gruppe 1

Es wurden 31 Spender und 27 Empfänger in die Studie eingeschlossen (siehe Tabelle 4). Die unterschiedliche Anzahl zwischen Spendern und Empfängern erklärt sich einerseits durch die Zusage eines Empfängers mit nachfolgendem Abbruch vor Testbeginn bei schon getestetem Spender. Andererseits ist die Diskrepanz durch Ausschluss von zwei Empfängern mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz aufgrund von Zystennieren Grad III gemäß der Klassifikation nach Potter und aufgrund eines Nierentransplantatversagens zu begründen. Bei einer Patientin verschlechterte sich die Leberfunktion kontinuierlich und erforderte im Verlauf eine Albumindialyse. Das führte zum Ausschluß der Patientin.

Tabelle 4: Patientencharakteristika Gruppe 1

	Spender n=31	Empfänger n=27
Alter (Jahre)	43 (32-56)	52 (39-58)
Geschlecht (m/w)	14 / 17	12 / 15
BMI	24,6 (22-26)	23,2 (20,3-25,0)
Child-Pugh-Score in Punkten	-	8 (5-10)
Histologie		
Chronisches Hepatitis Staging	-	4 (3-4)
Retransplantation	-	2 (6,9 %)
Tod	-	5 (18,5 %)

Werte in Median und Quartilen (25-75 %) und Anzahl (Prozent) angegeben. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Gruppe (Spender oder Empfänger).

Histologie-chronisches Hepatitis Staging nach Batts und Ludwig bezieht sich auf die Histologie der explantierten Leber.

m=männlich, w=weiblich

Die Spender waren nicht signifikant jünger als die Empfänger ($p=0,165$). Der Body-Mass-Index, war in beiden Gruppen gleich ($p=0,59$). Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern war sowohl bei den Spendern ($n=17/14$) als auch bei den Empfängern ($n= 15/12$) leicht zugunsten der Frauen verschoben.

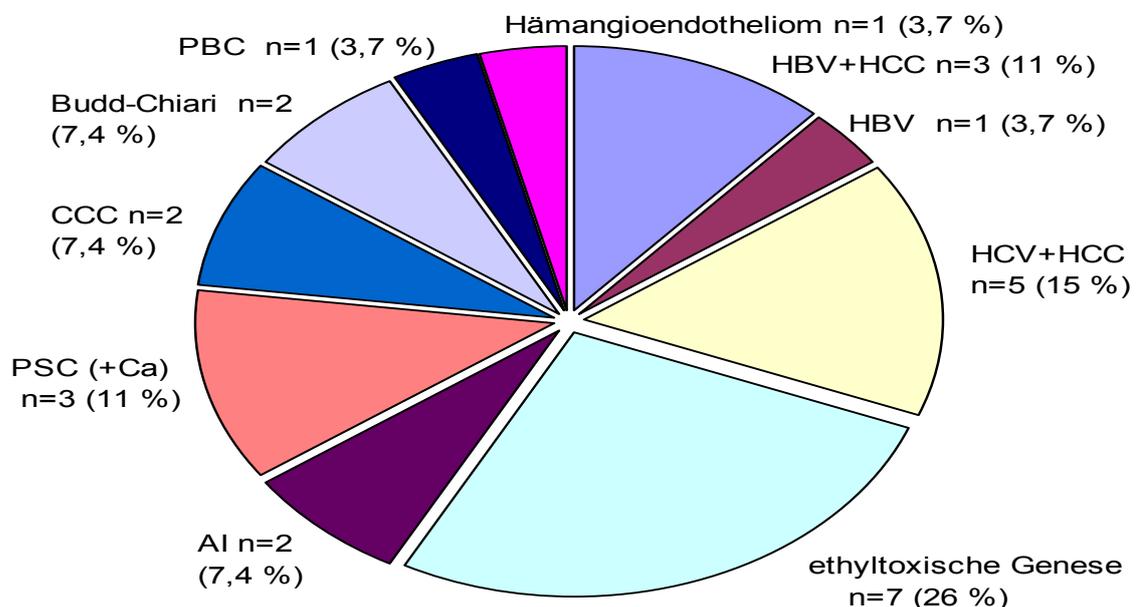
Zwischen Spendern und Empfängern bestand in den meisten Fällen ein verwandtschaftliches Verhältnis (Ehemänner/-frauen (n=9), Kinder (n=9), Geschwister (n=4), Eltern (n=2), Schwager/Schwägerinnen (n=1)). In einem Fall waren Spender und Empfänger nur „gut befreundet“ (n=1).

Der Child-Pugh-Score betrug im Mittel 8 (IQR 5-10). Das entspricht Child B. In der histologischen Untersuchung nach Batts und Ludwig [74] war ein Zirrhose-Staging von 4 (3-4) zu evaluieren.

3.1.1.1. Ursachen der Transplantation

Der häufigste Grund für eine Transplantation waren Leberzirrhosen viraler und ethyltoxischer Genese. In 75 % der Hepatitis B- und 100 % der Hepatitis C-induzierten Leberzirrhosen lagen zusätzlich Hepatozelluläre Karzinome (HCC) vor.

Abbildung 4: Diagnosen vor Transplantation



Angaben der Häufigkeiten in genauen Zahlen (n=Anzahl) und Prozent (%).

AI=Autoimmun-bedingte Zirrhose, CCC=Cholangiozelluläres Karzinom, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HBV=Hepatitis B-Infektion, HCV=Hepatitis C-Infektion, PBC=Primär biliäre Zirrhose, PSC=Primär sklerosierende Cholangitis.

Seltenere Ursachen waren die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), das Budd-Chiari-Syndrom, Autoimmunhepatitiden, die Primär biliäre Leberzirrhose (PBC) und

maligne Tumore, z.B. Cholangiozelluläre Karzinome (CCC). Die Ätiologien sind in Abbildung 4, Seite 38, graphisch dargestellt.

3.1.1.2. Komplikationen, Ausschlussgründe

Eine Spenderin entwickelte postoperativ eine akute Leberinsuffizienz mit nur prothraierter Besserung und schied ab dem siebenten postoperativen Tag (POD) aus weiteren Analysen aus.

Ein Empfänger wurde wegen initialen Transplantatversagens retransplantiert und verstarb durch eine intrakranielle Blutung am POD19. Ein anderer Patient entwickelte ab dem POD5 aufgrund einer Thrombose der A. hepatica stark erhöhte Leberparameter und wurde am POD6 revidiert und bei weiterhin erhöhten Leberenzymen am POD9 retransplantiert. Sie schieden beide aus der Auswertung ab POD3 bzw. ganz aus.

Eine Empfängerin zeigte nach dem 10-Tages-Test leicht bis höhere Transaminasen, so dass der Verdacht auf eine akute Abstoßungsreaktion gestellt wurde, die sich schließlich unter erweiterter immunsuppressiver Behandlung besserte. Weiterhin bestand eine Cholestase aufgrund eines minderperfundierten Areals im sechsten Lebersegment. Es erfolgten zudem im ersten postoperativen Jahr zwei gynäkologische Operationen wegen einer ovariellen Zyste und Hypermenorrhoe, so dass die Patientin ebenfalls ab der Halbjahresuntersuchung aus der Auswertung herausgenommen wurde.

Ein anderer Patient zeigte ab der dritten Woche nach Transplantation einen komplizierten postoperativen Verlauf mit Auftreten einer Papillenstenose, eines Gallecks und einer starker, diffuser Nachblutung. Im Verlauf trat eine akute, dialysepflichtige Niereninsuffizienz mit Übergang in ein Stadium der kompensierten Retention auf. Er wurde ab dem sechsten Monat aus der Auswertung ausgeschlossen.

Bei einem Patienten trat ein Tumorrezidiv auf. Er kam im präfinalen Stadium nicht zur Ein-Jahres-Untersuchung. Drei weitere Empfänger verstarben am POD39, 93 und 341 wegen einer akuten Blutung der Arteria hepatica bzw. einer Leberinsuffizienz bei HCV-Reinfektion und aufgrund eines Rezidivs eines metastasierten Cholangiozellulären Karzinoms. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag damit bei 81,5 %.

3.1.2. Gruppe 2 (ivGTT)

Das Patientenkollektiv setzt sich aus den Patienten der Gruppe 1 zusammen. Allerdings wurde durch Ablehnung des ivGTT nur eine geringere Patientenzahl erreicht (Spender n=26, Empfänger n=21).

3.1.2.1. Komplikationen, Ausschlussgründe

Vier Empfänger mit den Diagnosen einer chronischen Hepatitis B-, Hepatitis C-Infektion- und autoimmunologisch-induzierten Leberzirrhose sowie eines Klatskintumors (jeweils n=1) lehnten den Gukosetoleranztest ab (siehe Abbildung 4, Seite 38 und Tabelle 5, Seite 41).

Weitere Ausschlusskriterien waren eine seit mehreren Jahren bestehende Prednisoloneinnahme wegen einer Autoimmunhepatitis (n=1) und ein seit mehr als 10 Jahren insulinpflichtiger Diabetiker bei ethyltoxischer Leberzirrhose.

In der Spendergruppe lehnten ebenfalls vier Patienten die Durchführung des ivGTT ab. Des Weiteren brach ein Spender die Teilnahme nach dem Versterben des Empfängers ab und entfiel ab dem Sechs-Monatstest. Ein anderer konnte ab dem POD10 infolge eines komplikationsreichen, postoperativen Verlaufs die Testdurchführung nach der Hemihepatektomie nicht mehr wahrnehmen. Hinzu kommen die unter Gruppe 1 beschriebenen Patienten, die wegen komplikationsreicher Verläufe etc. ebenfalls aus der Auswertung ausschieden.

3.1.2.2. Patientencharakteristika

Alter, Geschlecht, BMI, Child-Pugh-Score, Anzahl der Retransplantation und Todesfälle entsprachen den Ergebnissen der Gruppe 1. Es zeigten sich in der Evaluierungsuntersuchung vor der Transplantation bzw. Hemihepatektomie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Spendern und Empfängern im Lebensalter ($p=0,142$) sowie im Body-Mass-Index ($p=0,314$). Ein leicht erhöhter Anteil der Frauen war auch hier in beiden Gruppen festzustellen (Tabelle 5, Seite 41).

Die Ursachen entsprachen denen der Gruppe 1 (siehe Punkt 3.1.1.). Der Child-Pugh-Score betrug hier im Mittel 8,0 (IQR 5-11,5) und damit Child B. Im histologischen Zirrhose-Staging nach Batts und Ludwig zeigte sich ein Mittelwert von 2,5 (1-3). Die Ein-Jahres-Überlebensrate der Empfänger lag bei 76,2 %.

Tabelle 5: Patientencharakteristika Gruppe 2

	Spender n=26	Empfänger n=21
Alter (Jahre)	41 (31-55)	53 (37,5-56,5)
Geschlecht (m/w)	12 / 14	9 / 12
BMI	24,5 (21,7-26)	23,2 (20,7-24,7)
Familienanamnese DM	12 (46,2 %)	11 (52,4 %)
Child-Pugh-Score in Punkten	-	8 (5-11,5)
Diagnosen		
Hepatitis B		2 (9,5 %)
+ HCC		1 (4,8 %)
Hepatitis C+HCC		4 (19,0 %)
Alkohol-induziert		6 (28,6 %)
PSC	-	1 (4,8 %)
+ Karzinom		2 (9,5 %)
CCC		1 (4,8 %)
Budd-Chiari-Syndrom		2 (9,5 %)
PBC		1 (4,8 %)
Hämangioendotheliom		1 (4,8 %)
Histologie		
Chronisches Hepatitis Staging	-	2,5 (1-3)
Retransplantation		
	-	2 (9,5 %)
Tod		
	-	5 (23,8 %)

Werte in Median und Quartilen (25-75 %) und Anzahl (Prozent) angegeben. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl der jeweiligen Gruppe (Spender oder Empfänger).

Histologie-chronisches Hepatitis Staging nach Batts und Ludwig bezieht sich auf die Histologie der explantierten Leber.

DM=Diabetes mellitus. CCC=Cholangiozelluläres Karzinom, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis C-Infektion, PBC=Primär biliäre Zirrhose, PSC=Primär sklerosierende Cholangitis.

3.2. Immunsuppression

Die Standard-Immunsuppression nach Transplantation erfolgte zu Beginn mit Tacrolimus (FK 506) und Prednisolon mit Ausnahme von zwei Empfängern. Diese erhielten gleich zu Anfang wegen eines hepatozellulären Karzinoms, dass durch eine chronische Hepatitis B- bzw. C-Infektion bedingt war, zusätzlich zum Prednisolon Rapamune. In den anderen Fällen wurde auch bei ursächlichem Karzinom zuerst mit Tacrolimus behandelt und zwischen POD1 und 11 auf Rapamune umgestellt. Ein Patient bekam erst nach antiviraler Therapie (Peginterferon alpha-2a, Ribavirin und Amantadin) bei HCV-Infektion ab dem elften Monat post LTX Rapamune.

3.2.1. Immunsuppression Gruppe 1

Wegen fehlendem Datenmaterial konnten nur 25 von 27 Patientendaten der Gruppe 1 ausgewertet werden. Die Prednisolon- und FK 506-Dosierungen wurden daher für 25 Patienten (=100 %) berechnet.

Tabelle 6: Immunsuppression Gruppe 1

	Ev	POD1	POD2	POD3	POD5	POD7	POD10	6 Mon	1 Jahr
FK 506 Dosis (mg/kg·d)	0	0,10 (0,07-0-11)	0,10 (0,07-0,15)	0,09 (0,06-0,15)	0,10 (0,06-0,15)	0,12 (0,07-0,19)	0,16 (0,11-0,22)	0,06 (0,04-0,11)	0,04 (0,03-0,06)
FK 506 Spiegel (ng/ml)	0	10,9 (3,9-18,6)	12,1 (6,4-20,7)	13,3 (8,8-22)	13,4 (10,7-17,4)	11,0 (9,8-13,3)	10,7 (8,7-13,5)	7,4 (5,1-9,1)	5,7 (3,5-7,4)
FK 506 (n)	0	23	23	23	21	22	23	17	15
Predni Dosis (mg/d)	50 (30-70)	70 (60-73)	70 (60-75)	60 (37-70)	30 (25-30)	25 (20-30)	18 (14-20)	5 (5-7,5)	5 (5-5)
Predni n / %	2 7,4 %	25 100 %	25 100 %	25 100 %	24 96 %	23 92 %	22 88 %	5 20 %	1 4 %

Daten in Median und Quartilen (25-75 %). POD=Postoperativer Tag, 6 Mon = 6 Monate. FK 506=Tacrolimus, Predni= Prednisolon. n=Anzahl, d=Tag, %=Prozent.

Die Tacrolimusspiegel lagen zu allen gemessenen Zeitpunkten im Zielbereich (Tabelle 6). Die Dosis wurde an die jeweiligen Spiegel angepasst. Nach zehn Tagen

war die täglich gegebene Dosis noch um ein Vielfaches höher als nach sechs oder zwölf Monaten ($p= 0,043$).

Zwei Patienten erhielten wegen einer Autoimmunhepatitis und eines Budd Chiari-Syndroms schon vor der LTX Prednisolon.

Es wurde versucht, Prednisolon während des ersten halben Jahr auszuschleichen. Nach sechs Monaten erhielten neun Empfänger (31 %) Prednisolon in Dosierungen zwischen 5-10 mg/d. Nach zwölf Monaten bekamen noch fünf Empfänger (20 %) auf Grund von Begleiterkrankungen (Autoimmunhepatitis und Colitis ulcerosa) eine Steroidmedikation.

3.2.2. Immunsuppression Gruppe 2

Es konnten nur 19 von 21 Patientendaten der Gruppe 2 wegen nicht vorhandenen Datenmaterials derselben Patienten wie in Gruppe 1 ausgewertet werden. Für die Prednisolon- und Tacrolimusberechnungen wurden daher 19 Patienten (=100 %) betrachtet (siehe auch 3.2.1.).

Tabelle 7: Immunsuppression Gruppe 2

	Evaluation (n=19)	POD10 (n=17)	6 Monate (n=10)	1 Jahr (n=11)
Tacrolimus Dosis (mg/kg·d)	-	0,16 (0,14-0,18)	0,06 (0,05-0,08)	0,04 (0,03-0,06)
Tacrolimus Spiegel (ng/ml)	-	10,9 (8,1-13,5)	7,4 (6,1-9,0)	6,3 (4,10-7,70)
Patienten mit Tacrolimus (n)	0	16 (76,2 %)	11 (52,4 %)	9 (42,9 %)
Prednisolon Dosis (mg/d)	-	15 (12,5-20)	5	-
Patienten mit Prednisolon (n)	0	19 (100 %)	1 (5,3 %)	0

Daten in Median und (interquartiler Range (IQR 25-75)). n=Anzahl.

3.2.3. Individuelle Immunsuppression der Empfänger

Das Schema der oben beschriebenen Immunsuppression wurde weitestgehend eingehalten. In vielen Fällen erfolgte die zusätzliche Gabe von Mycophenolat Mofetil (MMF) oder wurde bei malignen Grunderkrankungen durch Rapamune ergänzt. Bei zwei Patienten, wie oben beschrieben, wurde kein Tacrolimus gegeben.

Bei den beschriebenen akuten Rejektionen erfolgte die Stoßtherapie mit Gabe von 6-Methylprednisolon in einer Dosis von 500 mg über mindestens drei Tage. Die Diagnose einer akuten Rejektion wurde anhand von steigenden Transaminasen und Entzündungswerten bzw. histologischer Sicherung gestellt.

Tabelle 8: Individuelle Immunsuppression der Empfänger (Gruppe 1 und 2)

Patient	Abweichende Immunsuppression	Rejektionen
A-D-01	Kein Tacrolimus, Rapamune ab LTX	
S-C-03	Kein Tacrolimus, Rapamune ab LTX	POD5-10
B-K-11	MMF ab LTX, ATG POD1-7	POD5-7
S-C-17	Rapamune ab POD1	
S-A-19	/	POD14, 24-26
A-R-21	Rapamune ab POD8	
S-S-23	MMF ab LTX	
K-E-25	MMF ab 6 Monaten, Rapamune ab 1 Jahr	
L-I-27	Rapamune ab POD8	POD12-15
B-V-31	MMF ab POD14	POD7-9
A-G-33	MMF ab 2 Monaten bis zum 7 Monat	
M-K-35	MMF ab 5 Monaten	Nach 6 Wochen
B-D-39	MMF ab POD10	POD5-7
S-C-45	/	POD13-15
U-H-47	MMF ab POD16	POD7-9
P-C-53	/	POD8-13
L-K-55	MMF ab POD7	
B-J-57	MMF ab 1 Monaten	POD10-12
H-B-3a	Prednisolon >6 Monate	
M-D-11a	Rapamune ab POD8, MMF ab POD10	
B-D-63	MMF ab POD10	
S-U-65	Rapamune ab POD11	
F-C-5a	/	POD8-10

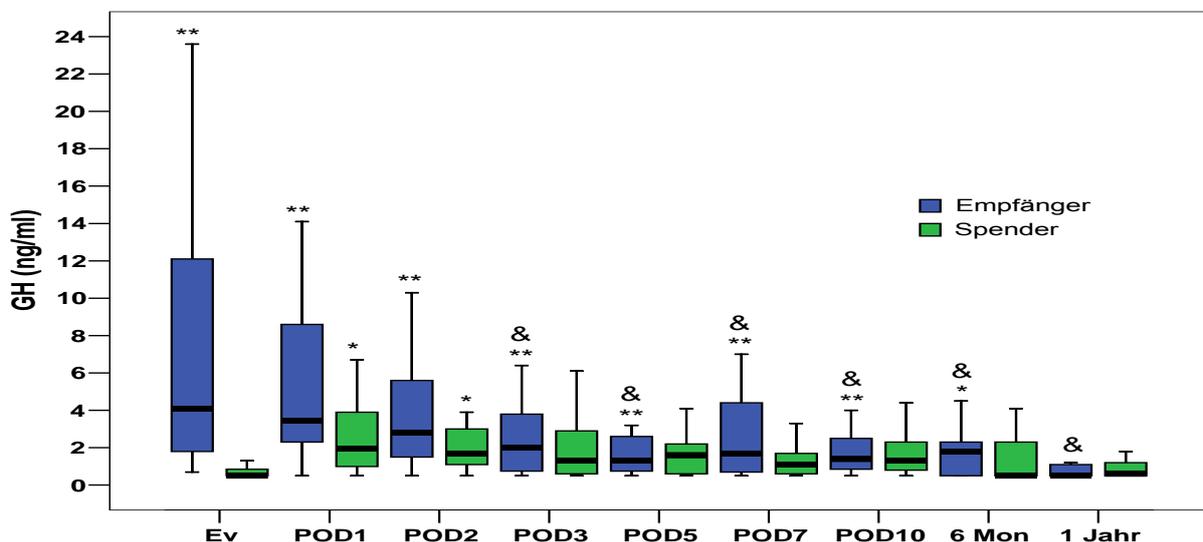
MMF=Mycophenolat Mofetil (CellCept), ATG=Azathioprin.

3.3. GH und IGF-I im Verlauf

3.3.1. Growth hormone (GH)

Die GH-Werte der Spender vor der Transplantation lagen bei 0,5 ng/ml (0,5-0,9 ng/ml). In der Empfängergruppe zeigten sich dagegen mit 4,1 ng/ml (1,8-13,1 ng/ml) erhöhte GH-Serumkonzentrationen (siehe Abbildung 5, Seite 45; Tabelle 9, Seite 50). Es konnte daher ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) im Mann-Whitney U-Test zwischen den Werten beider Gruppen berechnet werden.

Abbildung 5: GH Boxplots - Spender und Empfänger prä und post LTX



Der schwarze Balken in den Boxplots entspricht dem Median, die jeweils farbig markierte Box gibt den Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile an. Die daran angrenzenden Strichen geben den 1,5-fachen interquartilen Range (IQR) wider. 6 Mon=6 Monate.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ zu den Spenderausgangswerten, & $p < 0,05$ zu den Empfängerausgangswerten (beides mit Bonferroni-Holm-Adjustierung).

Postoperativ zeigte sich in der Spendergruppe ein anfänglicher, leichter Anstieg der GH-Konzentrationen auf 1,9 (1,0-3,8) ng/ml mit nachfolgender Normalisierung der Werte. Der Median war im Verlauf der ersten zehn postoperativen Tage leicht erhöht. Es waren jedoch nur an den ersten beiden Tagen signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zu den eigenen Ausgangswerten zu bestimmen.

In der Empfängergruppe konnte im postoperativen Verlauf eine kontinuierliche Verbesserung der GH-Werte mit Annäherung an die Spenderwerte nachgewiesen

werden. Die GH-Serumkonzentrationen waren nach drei postoperativen Tagen schon um mehr als die Hälfte auf 2,0 ng/ml (0,7-3,9) verringert und fielen tendentiell weiter. Signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten der Spender bestanden bis zum POD10 ($p < 0,01$) bzw. bis zu sechs Monaten ($p < 0,05$). Nach einem Jahr waren keine Unterschiede zu den Ausgangswerten der Spender ($p > 0,05$) zu berechnen (siehe Abbildung 5, Seite 45).

Es konnte ein unterschiedlicher postoperativer Verlauf (von POD1 bis zu einem Jahr) der GH-Serumkonzentrationen beider Gruppen in der nicht parametrischen multivariaten Varianzanalyse für wiederholte Messungen berechnet werden ($p = 0,021$).

3.3.2. Insulin-like growth factor-I

Die IGF-I-Werte von Spender und Empfängern zeigten in der ANOVA einen komplett unterschiedlichen postoperativen Verlauf, $p < 0,0001$ (siehe Abbildung 6, Seite 47).

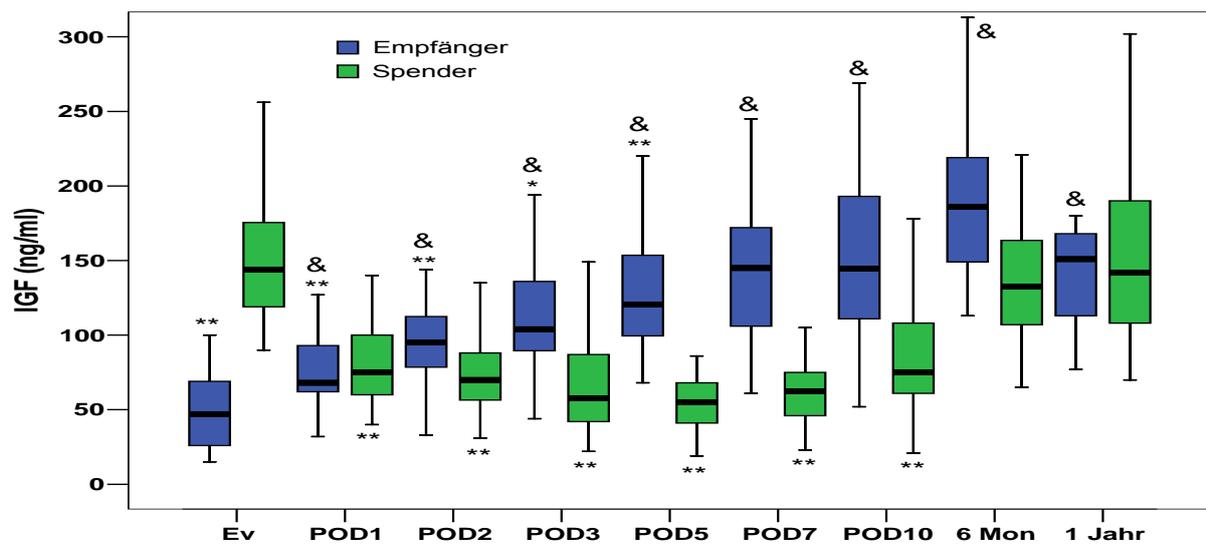
Empfänger

Im Rahmen der Evaluierung war ein erniedrigter Median der Empfänger von 47 (24-71) ng/ml zu verzeichnen, der sich signifikant von den Spender-Ausgangswerten unterschied (143 (116-173) ng/ml, $p < 0,001$).

Bei den Empfängern zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der IGF-I-Werte ab POD1 bis zum Sechs-Monatstest als Merkmal einer zunehmenden Leberregeneration nach LTX. Nach einem Jahr sanken die Werte wieder leicht, so dass sie in etwa den Evaluationswerten der Spender entsprachen. Zu den Ausgangswerten der Spender waren signifikante Unterschiede bis zum POD2 zu verzeichnen.

Im ganzen Verlauf post LTX ließen sich zu den eigenen Ausgangswerten signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) nachweisen (siehe Abbildung 6, Seite 47 und Tabelle 9, Seite 50).

Abbildung 6: IGF-I Boxplots - Spender und Empfänger prä und post LTX



Der schwarze Balken in den Boxplots entspricht dem Median, die jeweils farbig markierte Box gibt den Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile an. Die daran angrenzenden Strichen geben den 1,5-fachen IQR wider. 6 Mon=6 Monate.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ zu den Spenderausgangswerten, & $p < 0,05$ zu den Empfängerausgangswerten (beides mit Bonferroni-Holm-Adjustierung).

Spender

Die IGF-I-Serumkonzentrationen sanken bis zum POD5 und stiegen dann langsam wieder an - initialer Leberzellverlustes mit anschließender Leberregeneration. Die Ausgangswerte waren nach 6 Monaten erreicht (136 (107-167) ng/ml). Es zeigte sich auch nach einem Jahr ein normalisiertes IGF-I. Im Gegensatz zur Evaluation waren die Werte hier weiter gestreut (Ev: IQR 116-173; ein Jahr: IQR 107-190 ng/ml). Signifikante Unterschiede waren bis zum POD10 ($p < 0,001$) nachweisbar.

3.4. Parameter der Leberfunktion

Vor der Transplantation waren bei allen Leberparametern der Empfänger signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten und damit der Kontrollgruppe (Spender) erkennbar. Die Serumkonzentrationen der Syntheseparameter: CHE, INR und Albumin waren signifikant erniedrigt ($p < 0,01$). Die Enzymkonzentrationen von AST, ALT und GLDH sowie vom gesamten und konjugierten Bilirubin waren signifikant erhöht ($p < 0,01$) (siehe Tabelle 9, Seite 50).

Während die Serumkonzentrationen der CHE der Spender bis zum POD7 stetig fiel und die Ausgangswerte erst nach einem Jahr wieder erreichte, zeigte sich in der Empfängergruppe ein starker Anstieg am POD1, dem ein schwankender Verlauf mit einem geringen Abfall bis zum POD10 folgte. Nach sechs Monaten waren die Werte erheblich gestiegen. Es ließen sich jedoch noch immer signifikante Unterschiede zu den eigenen Ausgangs- und zu den Spender-Evaluationswerten ($p < 0,05$) verzeichnen. In der Analyse des postoperativen Verlaufes waren keine signifikanten Differenzen nachweisbar ($p = 0,051$).

Für die Albumin-Serumkonzentration war der postoperative Verlauf in beiden Gruppen ähnlich ($p > 0,05$). Die Werte der Spender fielen und erholten sich nur langsam, erst nach einem Jahr waren die Evaluationswerte wieder erreicht. Auch bei den Empfängern zeigte sich nur ein langsamer Anstieg mit Erreichen der Spender-Ausgangswerte nach einem Jahr und signifikanten Unterschieden zu den eigenen Evaluationswerten ab dem sechsten Monat.

Die INR-Serumkonzentration erreichte bei den Spendern am POD1 ihr Maximum und fiel im weiteren Verlauf kontinuierlich. Ab dem POD10 waren die Werte mit denen vor Operation vergleichbar.

Bei den Empfängern war ein ähnlicher Verlauf zu sehen ($p > 0,05$). Im Vergleich zu den Spenderevaluationswerten war nach zehn Tagen der signifikante Unterschied schon kleiner ($p < 0,05$) als vor der Transplantation ($p < 0,01$). Die Ausgangswerte der Spender wurden nach sechs Monaten erreicht. Zu den eigenen Evaluationswerten war ab dem POD10 ein Unterschied zu erkennen ($p < 0,05$).

Die Serumkonzentrationen des gesamten und konjugierten Bilirubins stiegen bei schon erhöhten Ausgangswerten der Empfänger noch weiter und erreichten ihr jeweiliges Maximum am POD1. Danach fielen die Werte leicht und waren sowohl beim gesamten als auch beim konjugierten Bilirubin während der ersten zehn postoperativen Tage relativ stabil. Erst nach sechs Monaten zeigte sich ein weiterer Rückgang. Hier konnten in der Empfängergruppe bei den Gesamt-Bilirubin-Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede mehr zu den Kontrollwerten berechnet werden. Unterschiede zu den eigenen Evaluationswerten der Empfänger waren zwischen POD2 und 5 und ab dem sechsten Monat signifikant.

Der Verlauf der Serumkonzentrationen des konjugierten Bilirubins der Empfängergruppe zeigte einen weiteren Rückgang mit Unterschieden zu den eigenen Ausgangswerten nach sechs Monaten und einem Jahr ($p < 0,05$). Sie waren ebenfalls signifikant zu den Spenderevaluationswerten ($p < 0,05$).

In der Spendergruppe zeigte sich ein Anstieg der Bilirubinwerte nach Hemihepatektomie mit Maximum am POD2. Darauf folgte ein langsamer, stetiger Abfall mit Erreichen der Ausgangswerte im Sechs-Monatstest ($p > 0,05$).

Daher konnte in der multivariaten Varianzanalyse ein unterschiedlicher Verlauf berechnet werden ($p < 0,05$).

Sowohl bei Spendern als auch Empfängern stiegen, operationsbedingt, die Leberenzymkonzentrationen (AST, ALT, GLDH) mit dem jeweiligen Maximum am POD1 stark an. Es folgte ein kontinuierlicher Rückgang auf fast normalisierte Werte. In beiden Gruppen waren nach sechs Monaten und einem Jahr signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zu den Kontrollwerten zu erkennen. Ab der Sechs-Monatstestung zeigte sich in der Empfängergruppe ein signifikanter Unterschied zu den eigenen Ausgangswerten. In der multivariaten Varianzanalyse unterschieden sich die Serumkonzentrationen von AST und ALT zwischen Spendern und Empfängern im postoperativen Verlauf nicht ($p > 0,05$) und bei der der GLDH nur minimal ($p = 0,046$).

Tabelle 9: Longitudinale Hormon- und Leberfunktionsparameter von Spendern und Empfängern

	Ev	POD1	POD2	POD3	POD5	POD7	POD10	6 Mon	1 Jahr	p [#]
GH (ng/ml)										
Sp	0,5 (0,5-0,9)	2,0** (1,0-4,0)	1,7* (1,1-3,1)	1,3 (0,6-2,9)	1,6 (0,6-2,8)	1,1 (0,6-1,8)	1,3 (0,8-2,5)	0,5 (0,5-2,4)	0,6 (0,5-1,3)	0,021
E	4,1** (1,8-13,1)	3,5** (2,2-9,0)	2,8** (1,5-5,9)	2,0** & (0,7-3,9)	1,3** & (0,6-2,7)	1,7** & (0,6-4,7)	1,4** & (0,8-2,6)	1,8* & (0,5-2,3)	0,5 & (0,5-1,2)	
IGF-I (ng/ml)										
Sp	144 (116-173)	75** (60-103)**	70** (56-89)	58** (42-87)	55** (40-69)	63** (45-78)	75** (56-109)	133 (107-165)	142 (108-192)	0,001
E	47** (24-71)	68** & (60-97)	95** & (72-113)	104* & (88-143)	121** & (99-154)	145 & (105-184)	145 & (110-194)	186* & (149-220)	151 & (113-174)	
CHE (kU/l)										
Sp	9,2 (8,3-10,0)	5,8** (5,2-6,9)	5,3** (4,9-6,0)	5,5** (4,7-6,2)	4,8** (4,5-5,5)	4,3** (3,7-5,3)	5,2** (4,5-6,0)	7,8* (7,2-9,4)	8,4 (7,3-10,3)	0.051
E	3,8** (3,1-5,9)	5,2** & (4,5-6,3)	4,9** (3,9-6,0)	5,0** (4,3-6,2)	4,7** (4,2-5,4)	4,1** (3,0-4,9)	3,6** (2,7-4,9)	7,7* & (6,3-9,2)	7,8* & (6,9-9,1)	
Albumin (mg/dl)										
Sp	4,3 (4,0-4,6)	3,7** (3,4-4,1)	3,7** (3,3-4,0)	3,5** (3,3-3,9)	3,6** (3,4-3,8)	3,6** (3,3-3,8)	3,6** (3,2-3,9)	4,1** (4,0-4,3)	4,2 (4,1-4,5)	0.859
E	3,4** (2,9-3,9)	3,6** & (3,3-4,0)	3,7** (3,3-4,0)	3,9** (3,4-4,0)	3,6** (3,4-4,0)	3,8** (3,4-4,1)	3,6** (3,2-4,0)	4,2* & (3,7-4,3)	4,3 & (3,9-4,4)	
INR^{\$}										
Sp	1,02 (0,97-1,04)	1,51** (1,42-1,62)	1,43** (1,33-1,63)	1,30** (1,18-1,47)	1,18** (1,11-1,25)	1,05* (0,97-1,17)	1,10 (1,02-1,17)	1,00 (0,98-1,08)	1,00 (0,96-1,05)	0.545
E	1,18** (1,07-1,64)	1,4** (1,27-1,56)	1,4** (1,26-1,47)	1,31** (1,18-1,43)	1,26** (1,14-1,35)	1,13** (1,08-1,23)	1,10* & (1,02-1,15)	1,02 & (0,98-1,08)	1,03 & (0,94-1,10)	
Bili t (mg/dl)										
Sp	0,6 (0,4-0,7)	2,3** (2,0-3,1)	2,6** (1,7-3,9)	2,3** (1,5-3,2)	1,8** (1,1-2,3)	1,3** (0,9-2,2)	1,1** (0,7-1,4)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,8)	0.258
E	2,2** (1,6-5,3)	3,2** (2,0-4,8)	1,9** & (1,1-3,1)	1,7** & (1,1-3,1)	1,8** & (1,3-3,3)	2,0** (1,3-3,8)	1,8** (1,1-5,5)	0,6 & (0,4-0,8)	0,6 & (0,5-0,8)	

Bili c (mg/dl)										
Sp	0,2 (0,2-0,2)	0,8** (0,5-1,05)	1,0** (0,7-1,4)	1,2** (0,7-1,8)	1,1** (0,6-1,6)	0,9** (0,4-1,8)	0,7** (0,4-0,9)	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,2-0,2)	0.024
E	1,3** (0,8-2,6)	2,0** (0,9-3,0)	1,3** & (0,6-2,0)	1,2** (0,7-2,2)	1,2** (0,8-2,1)	1,4** (0,8-2,6)	1,2** (0,7-4,2)	0,2** & (0,2-0,3)	0,2* & (0,2-0,3)	
AST (U/l)										
Sp	20 (16-25)	206** (159-261)	178** (132-237)	126** (82-158)	74** (62-86)	60** (49-86)	59** (41-79)	26** (20-32)	25** (21-31)	0,921
E	92** (40-151)	262** & (218-401)	172** & (129-241)	105** (75-140)	59** (39-91)	63** (39-92)	49** & (31-101)	30** & (24-36)	26** & (24-34)	
ALT (U/l)										
Sp	17 (12-24)	231** (178-329)	181** (157-290)	144** (119-210)	124** (89-184)	107** (72-145)	94** (65-148)	22 (15-24)	20** (18-30)	0.078
E	56** (28-176)	290** & (226-450)	255** & (209-343)	210** & (143-271)	121** (91-173)	147** (69-240)	114** (76-335)	27* & (19-39)	24* & (15-40)	
GLDH (U/l)										
Sp	2,3 (1,6-3,7)	43,9** (24,1-71,2)	35** (27,9-32,6)	24,8** (10,1-26,9)	20,6** (9,0-26,9)	18,8** (8,8-32,7)	12,5** (8,5-24,8)	3,6* (2,8-6,7)	3,8* (2,8-6,7)	0.046
E	5,5** & (3,1-22,6)	53,9** & (38,2-127)	58,4** & (36,6-116)	48,5** & (33,7-86,9)	37,8** & (22,2-58,9)	26,8** & (13,7-53,3)	12,9** & (8,8-26,5)	3,5 & (2,4-4,9)	3,4 & (2,6-4,5)	

Sp=Spender, E=Empfänger, Ev=Evaluationsuntersuchung, Mon=Monate, Bili t=Bilirubin gesamt

Die Daten sind als Median und Quartilen angegeben.

[§] Ein Patient mit Budd-Chiari-Syndrom wurde aus der Analyse wegen einer Warfarin-Therapie ausgeschlossen.

* p<0,05 vs. Spender vor Operation, ** p<0,01 vs. Spender vor Operation,

& p<0,05 Empfänger vs. Empfänger vor der Transplantation,

nicht parametrische multivariate Varianzanalyse für wiederholte Messungen zwischen Spendern und Empfängern im postoperativen Verlauf (POD1-1 Jahr, bzw. POD10-1 Jahr).

Normalwerte für GH (0,07-0,5 ng/ml), IGF-I: (20-30 J) 115-471; (31-40 J) 109-340; (41-50 J) 103-310; (51-60 J) 97-292; (61-70 J) 91-282 ng/ml.

Normalwerte für Cholinesterase >5,3 kU/l, Albumin 3,6-5,0 g/dl, INR 0,9-1,25, Bilirubin gesamt <1 mg/dl, Bilirubin konjugiert <0,3 mg/dl, AST <50 U/L, ALT <45 U/l, GLDH <6,4 U/l, Glukose 55-110 mg/dl.

3.5. Korrelationen zwischen Leberfunktion, GH und IGF-I

3.5.1. Korrelation zwischen GH oder IGF-I und einigen Leberfunktionsparametern vor LTX

Die präoperativen Korrelationen zwischen ausgewählten Parametern der Leberfunktion und GH oder IGF-I von Spendern und Empfängern wurden in Tabelle 10, Seite 52, dargestellt. Sie wurden mit dem Spearman'schen Korrelationskoeffizienten berechnet. Die Leberfunktionswerte zeigten untereinander meist gute Korrelationen, insbesondere die Serumspiegel von Albumin, CHE und Bilirubin gesamt. Ähnliche Ergebnisse konnten auch zwischen den Serumkonzentrationen von IGF-I bzw. GH und der Leberfunktion analysiert werden. Die GH-Werte wiesen im Gegensatz zu den IGF-I-Werten keine Zusammenhänge zum Child-Pugh-Score und zum histologischen Staging sowie meist geringere, jedoch signifikante Korrelationen zur Leberfunktion auf.

Tabelle 10: Korrelation des Wachstumshormons und der Leberfunktion

	CHE	INR	Albumin	AST	GH	IGF-I	Bili t
CHE	/	-0,682** n=48	0,693** n=49	-0,680** n=49	-0,652** 50	0,673** n=50	-0,693** n=49
IGF-I	0,673** n=50	-0,493** n=54	0,805** n=56	-0,483** n=56	-0,500** n=57	/	-0,620** n=56
GH	-0,652** n=50	0,364** n=55	-0,507** n=57	0,413** n=57	/	-0,500** n=57	0,584** n=57
Bili t	-0,692** n=49	0,716** n=55	0,660** n=57	0,719** n=57	0,584** n=57	-0,620** n=56	/
Albumin	0,693** n=49	-0,570** n=55	/	-0,513** n=59	0,507** n=56	0,805** n=56	0,660** n=57
CPS¹	-0,713** n=23	0,727** n=27	-0,670** n=27	-0,251 n=27	0,017 n=27	-0,469* n=27	0,530* n=27
Z^{1#}	-0,709** n=22	0,304 n=24	-0,542** n=26	-0,142 n=26	0,105 n=26	-0,485* n=26	0,049 n=26

Bezogen auf Werte von Spendern und Empfängern zusammen. Bili t=Bilirubin gesamt, CPS-Child-Pugh-Score.

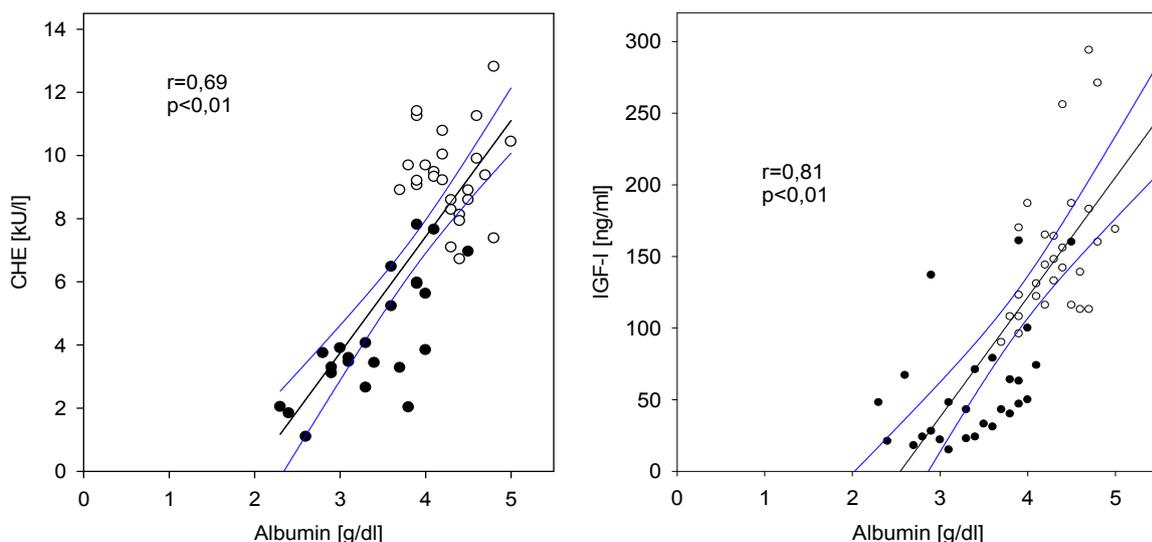
** p<0,001, *p<0,01. # Z = Z-Staging nach Batts und Ludwig [74].

¹nur Empfänger-Ausgangswerte.

Korrelationen zwischen dem Child-Pugh-Score und der Leberfunktion der Empfänger vor der Transplantation ergaben ebenfalls gute Ergebnisse (Ausnahme GH, AST). Das histologische Staging nach Batts und Ludwig der explantierten Lebern ergab gute Zusammenhänge zu den Serumspiegeln der Syntheseparameter: CHE, Albumin und IGF-I, während sich zu denen der AST, des Bilirubins, des INRs und des GHs keine Wechselwirkung erkennen ließen.

Zur besseren Veranschaulichung wurden einige Zusammenhänge von Leberfunktions-Parametern in den Abbildung 7 bis Abbildung 9, Seite 53-54, dargestellt. Die Empfänger sind mit schwarzen Punkten und die Spender mit weißen, schwarz umrandeten Punkten markiert worden.

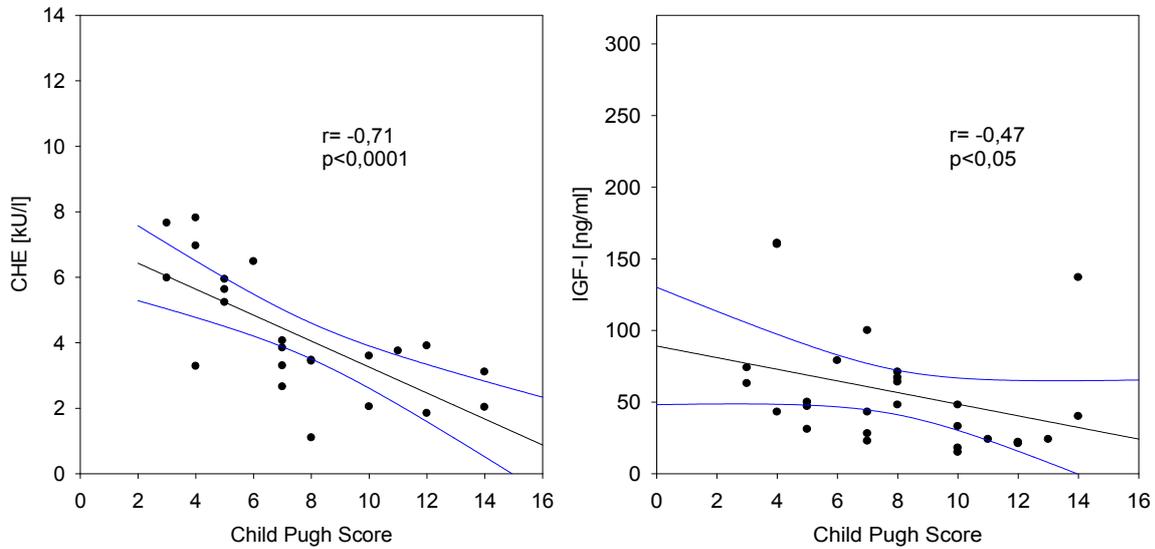
Abbildung 7: Korrelation zwischen CHE und Albumin sowie IGF-I und Albumin vor Operation (Spender und Empfänger)



Lineare Regression mit 95 %-igem Konfidenzintervall. Spender mit weißen, schwarz umrandeten Punkten, Empfänger mit schwarzen Punkten.

In den beiden Graphiken konnten die Unterschiede zwischen Spendern und Empfängern sehr gut dargestellt werden. Zwischen CHE und Albumin sowie IGF-I und Albumin konnten gute Korrelation zueinander berechnet werden.

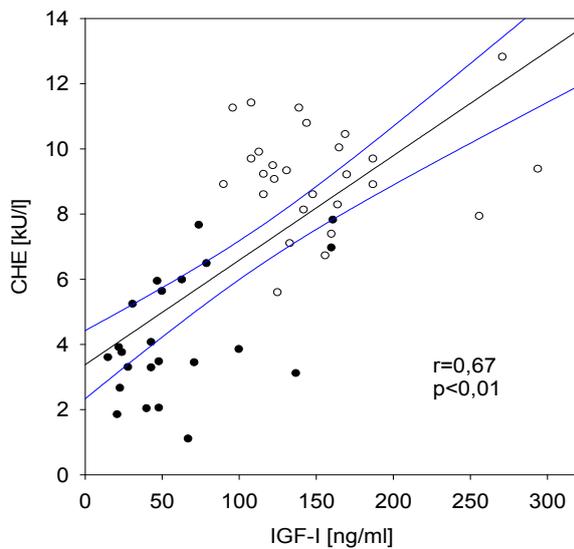
Abbildung 8: Korrelationen zwischen CHE und dem Child-Pugh-Score sowie IGF-I und dem Child-Pugh-Score vor Transplantation (nur Empfänger)



Lineare Regression mit 95 %-igem Konfidenzintervall. Spender mit weißen, schwarz umrandeten Punkten, Empfänger mit schwarzen Punkten.

In den beiden Abbildungen zeigt sich ein mäßiger (IGF-I) und guter Zusammenhang (CHE) zum Child-Pugh-Score.

Abbildung 9: Korrelationen zwischen CHE und IGF-I vor Operation (Spender und Empfänger)



Lineare Regression mit 95 %-igem Konfidenzintervall. Spender mit weißen, schwarz umrandeten Punkten, Empfänger mit schwarzen Punkten.

Hier konnte eine gute Korrelation zwischen den Serumspiegeln der Cholinesterase und dem IGF-I dargestellt werden.

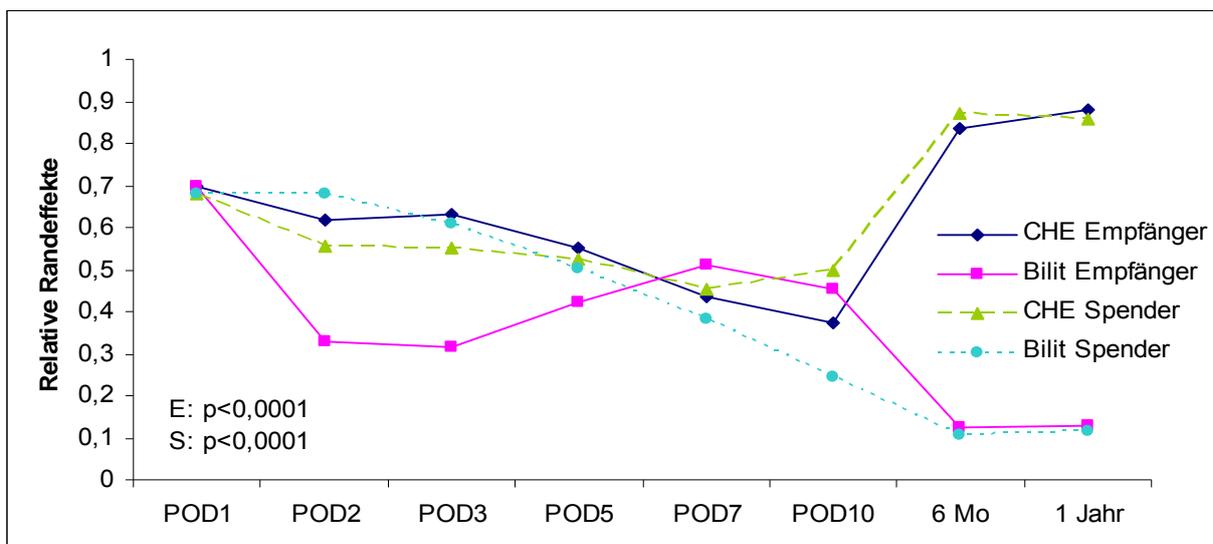
3.5.2. Interaktionen zwischen der Leberfunktion und anderen Parametern im postoperativen Verlauf

3.5.2.1. Interaktionen zwischen CHE und anderen Leberfunktionsparametern

Der postoperative Verlauf wurde, nach Gruppen getrennt, mittels normierter Werte in einer nicht-parametrischen multivariaten zwei-faktoriellen Analyse für sich wiederholende Messungen miteinander verglichen. Der erste Faktor bestand aus dem Parameter (z.B. IGF-I, CHE), der zweite aus der Zeit. Der Buchstabe „p“ entsprach dem signifikanten oder nicht signifikanten Unterschied der beiden getesteten Parameter innerhalb einer Gruppe (Spender=S, Empfänger=E). Wenn $p < 0,05$ war, bedeutete das, dass die Werte im postoperativen Analysezeitraum einen unterschiedlichen Verlauf aufwiesen. War $p > 0,05$, so entwickelten sich beide Parameter im postoperativen Verlauf gleichermaßen.

Die postoperativen Verläufe einiger Leberwerte wurden in den kommenden Graphiken dargestellt.

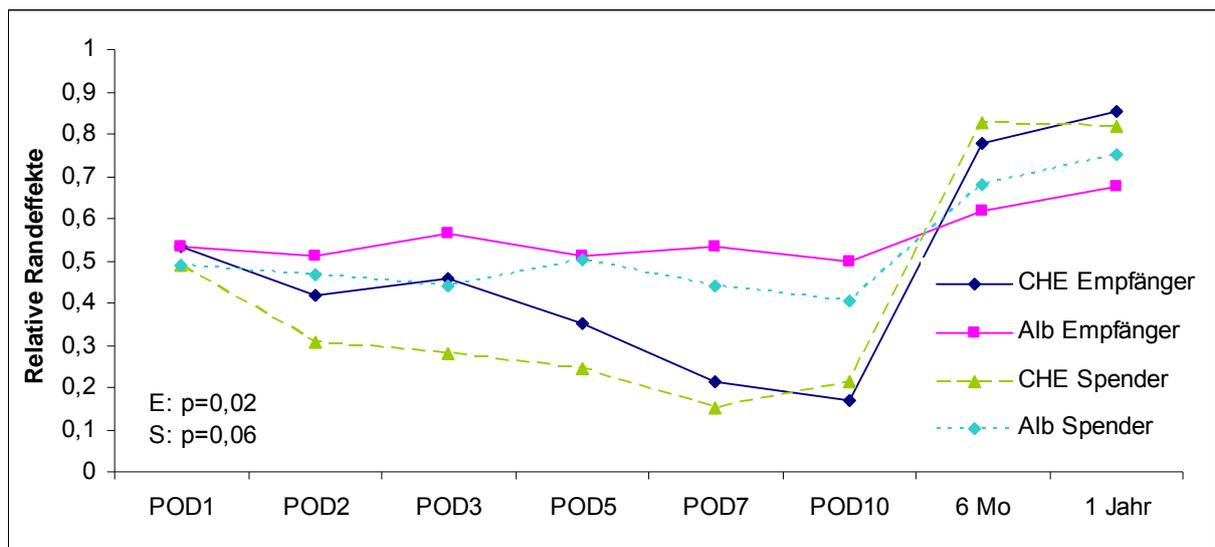
Abbildung 10: Interaktionen zwischen Cholinesterase und Bilirubin gesamt



Bili t=Bilirubin gesamt. E: oder S: $p < 0,001$ bedeutet einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern CHE und Bili t in der Gruppe der Empfänger (E) oder Spender (S) über den gesamten postoperativen Verlauf.

Während sich in den ersten 10 Tagen eine vergleichende Entwicklung der Serumkonzentrationen der Cholinesterase und des gesamten Bilirubins zeigte (Ausnahme stellten die Bilirubinwerte der Empfänger dar), war im Zeitraum POD10 bis zu einem Jahr eine deutlich entgegengesetzte Tendenz in beiden Gruppen erkennbar.

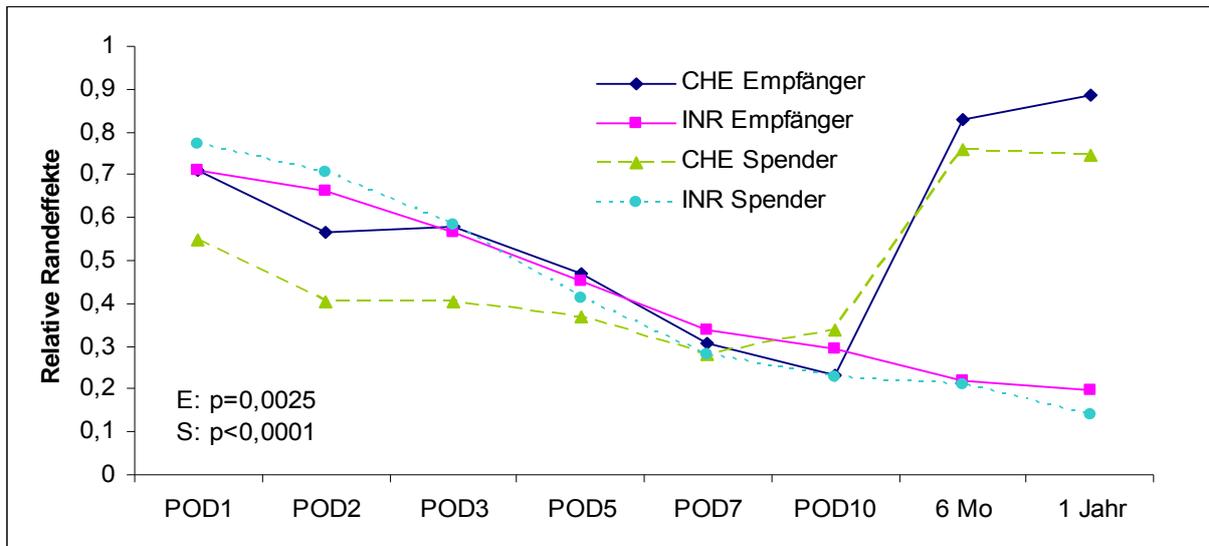
Abbildung 11: Interaktionen zwischen CHE und Albumin



E: $p=0,02$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern CHE und Albumin in der Gruppe der Empfänger (E). In der Gruppe der Spender (S) ist $p>0,05$ und damit nicht signifikant.

In der Empfängergruppe wiesen die Serumspiegel der CHE und des Albumins verschiedene Verläufe postoperativ auf, während sich in der bei den Spendern zwischen den beiden Parametern keine Unterschiede berechnen ließen.

Abbildung 12: Interaktion zwischen CHE und INR



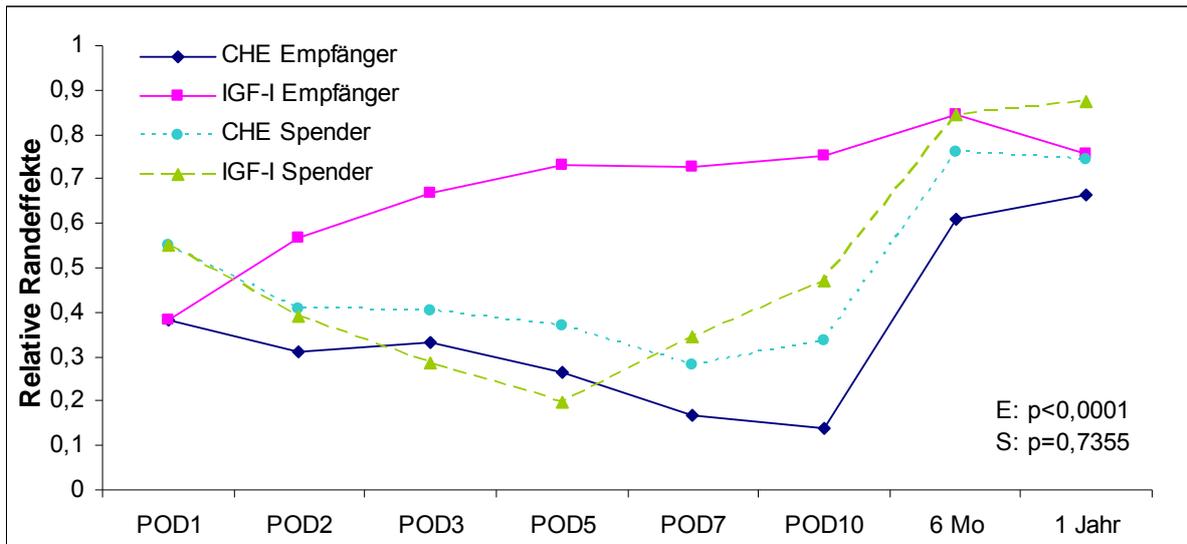
E: $p < 0,001$ oder S: $p = 0,0025$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern CHE und INR in der Gruppe der Empfänger (E) oder Spender (S).

In der postoperativen Analyse wurden bis zum POD10 gleiche Verläufe in beiden Gruppen festgestellt. Erst in der Halbjahresauswertung ließ sich ein verschiedener Verlauf erkennen: In beiden Gruppen sanken die Serumkonzentration des Parameter INR und die der CHE stiegen.

3.5.2.2. Interaktionen zwischen IGF-I und einigen Leberfunktionsparametern

Die Evaluationswerte der Wachstumshormonachse zwischen Spendern und Empfängern wurden in Tabelle 9, Seite 50, sowie in den Abbildung 5 und Abbildung 6, Seite 45 und 47 dargestellt. Die gemeinsamen postoperativen Entwicklungen von IGF-I und der Leberfunktion wurden nun abgebildet. Die Berechnung des postoperativen Verlaufes sind schon im Punkt 3.5.2.1. erläutert worden.

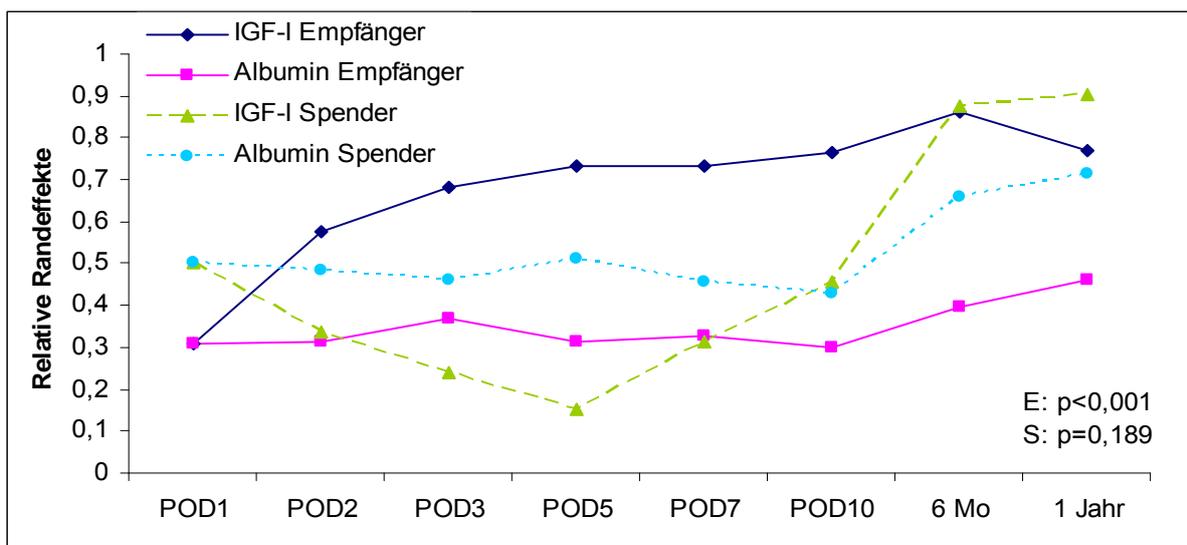
Abbildung 13: Interaktion zwischen IGF-I und CHE



E: $p < 0,001$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern CHE und IGF-I in der Gruppe der Empfänger (E). Die CHE- und IGF-I-Werte der Spender (S) war $p > 0,05$.

Im multivariaten Test ergab sich von POD1 bis zu einem Jahr post LTX ein signifikanter Unterschied zwischen den Serumkonzentrationen von IGF-I und CHE im postoperativen Verlauf der Empfänger. Bei den Spendern zeigte sich dagegen ein Abfall bis zum POD5 bzw. POD7, mit einem nachfolgenden Anstieg beider Parameter. Daher war hier kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

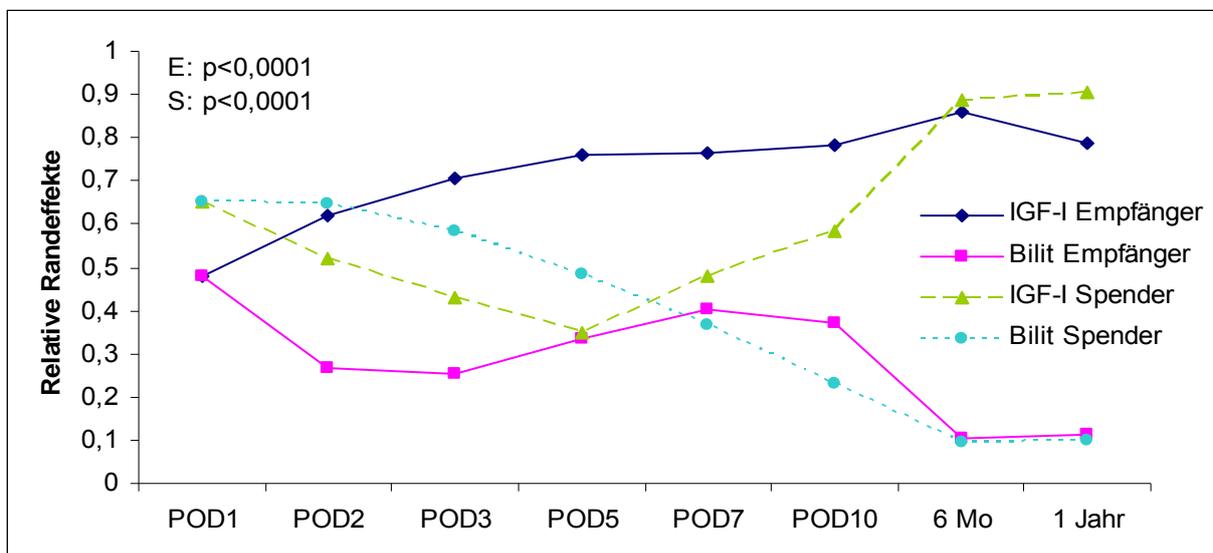
Abbildung 14: Interaktionen zwischen IGF-I und Albumin



E: $p < 0,001$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern IGF-I und Albumin in der Gruppe der Empfänger (E). Kein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen IGF-I und Albumin-Serumkonzentrationen der Spender (S) berechnen.

In der Empfängergruppe konnte ein Unterschied in den Verläufen des IGF-I- und der Albuminkonzentrationen nachgewiesen werden. IGF-I stieg kontinuierlich, Albumin wies in den ersten zehn postoperativen Tagen einen konstanten Verlauf auf und stieg erst zwischen dem POD10 und der Ein-Jahresuntersuchung an. In der Gruppe der Spender war ebenso ein kontinuierlicher Verlauf der Serumkonzentration des Albumins nachzuweisen. IGF-I sank bis zum POD5, ehe sich ein Anstieg nachweisen ließ. Es konnte daher kein signifikanter Unterschied zwischen den Verläufen beider Parameter bestimmt werden.

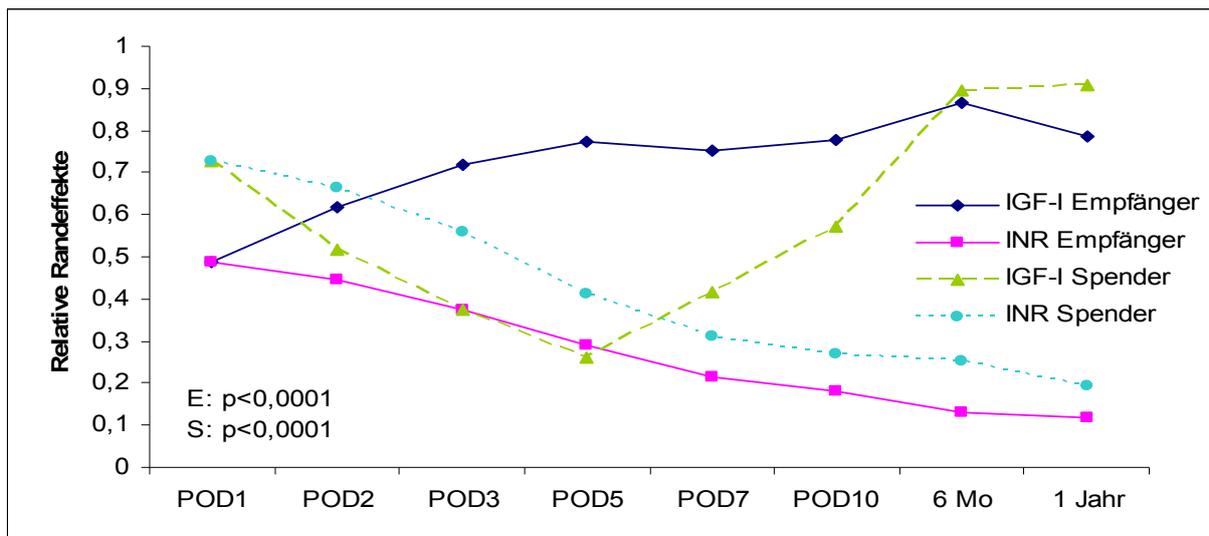
Abbildung 15: Interaktionen zwischen IGF-I und -Bilirubin gesamt



E: oder S: $p < 0,001$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern IGF-I und Bilirubin (=Bilirubin gesamt) in der Gruppe der Empfänger (E) oder Spender (S).

Die Bilirubin-Konzentration der Spender sank im Gegensatz zur oben beschriebenen IGF-I-Kinetik stetig, während sich in der anderen Gruppe ein bis zum POD3 fallendes, dann bis zum POD7 wieder steigendes Bilirubin gesamt nachweisen ließ. Zwischen POD10 und einem halben Jahr fiel das Bilirubin stark und befand sich auch noch zum Ein-Jahrestest dort.

Abbildung 16: Interaktionen zwischen IGF-I und INR



E: oder S: $p < 0,001$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern IGF-I und INR in der Gruppe der Empfänger (E) oder Spender (S).

In der Abbildung 16 fielen die INR-Werte der beiden Gruppen kontinuierlich. Der IGF-I Verlauf war, wie oben beschrieben, zwischen Spendern und Empfängern unterschiedlich. Daraus resultierte ein signifikant unterschiedlicher Verlauf der beiden Parameter.

3.5.3. Korrelationen zwischen GH oder IGF-I und Parametern des Glukosemetabolismus vor LTX

Der Einfluss der Wachstumshormonachse auf den Glukosemetabolismus vor Transplantation bzw. Hemihepatektomie wurde untersucht. Dabei konnte ein mittlerer Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen von GH und IGF-I zu denen von Insulin- und C-Peptid sowie zu der Insulinsensitivität (SI) für beide Gruppen dargestellt werden. Die Originalwerte und Korrelationen der Leberfunktion zum Glukosemetabolismus wurden der Arbeit von Stockmann et. al [86] entnommen. Differenzen in der Anzahl ergeben sich aus herausgenommenen Daten bei Messfehlern.

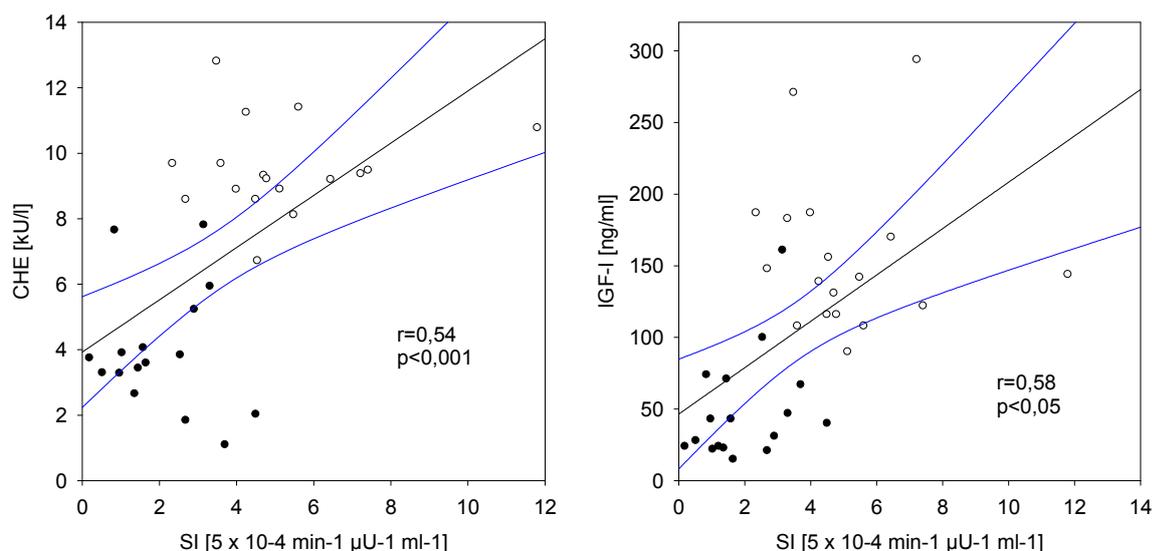
Tabelle 11: Korrelation zu basalen Werten GH- Glukosemetabolismus prä LTX

	Glukose	Insulin	C-Peptid	SI
GH	0,326	0,441**	0,350*	-0,637**
n	35	35	35	36
IGF-I	0,167	-0,451**	-0,347*	0,587*
n	34	34	34	35

* p<0,05, ** p<0,01. SI=Insulinsensitivität. Werte von Spendern und Empfängern.

Im Folgenden wurden zwei Graphiken der Korrelationen zwischen der Insulinsensitivität und den Serumkonzentrationen von CHE bzw. IGF-I dargestellt.

Abbildung 17: Korrelationen zwischen CHE und der SI sowie des IGF-I und der SI prä LTX (Spender und Empfänger)



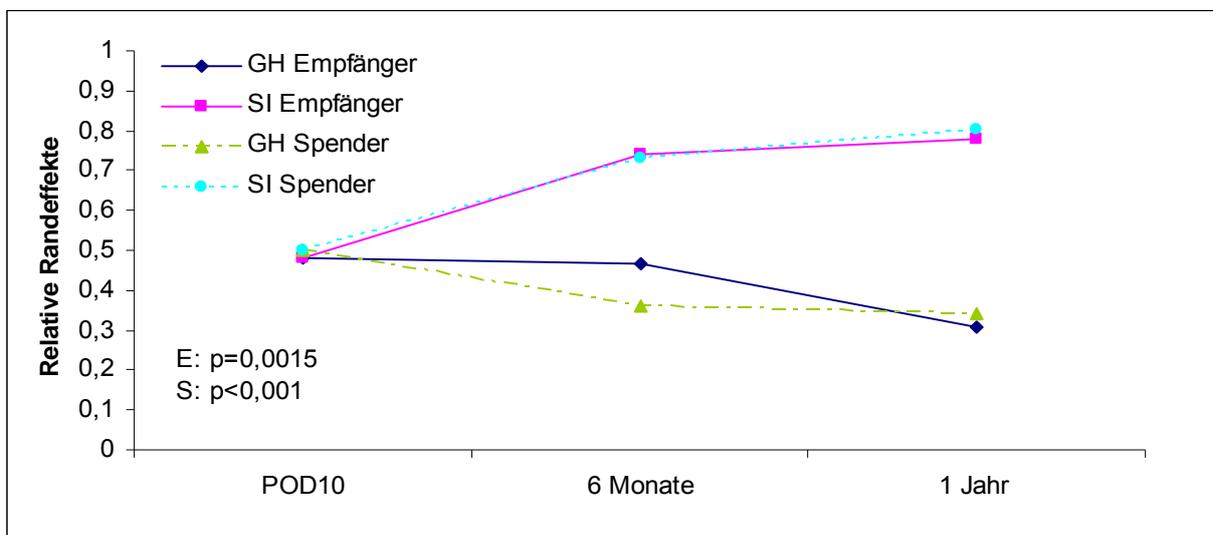
Lineare Regression mit 95 %-igem Konfidenzintervall. Schwarze Punkte entsprechen den Werten der Empfänger; weiße, schwarz umrandete Punkte entsprechen den Spendern.

In dieser Darstellung gehen die Werte der Spender zeigten sich gute positive Korrelationen zwischen CHE und SI bzw. IGF-I und SI. Je höher die CHE oder das IGF-I war, desto höher war die Insulinsensitivität.

3.5.4. Interaktionen zwischen GH oder IGF-I und der Insulinsensitivität sowie einiger Leberfunktionsparameter im postoperativen Verlauf (Spender und Empfänger)

Im postoperativen Verlauf wurden die Zusammenhänge, nach Gruppen getrennt, mittels normierter Werte in einer nicht-parametrischen multivariaten zwei-faktoriellen Analyse für sich wiederholende Messungen miteinander verglichen (siehe Punkt 3.5.2.1., Seite 55).

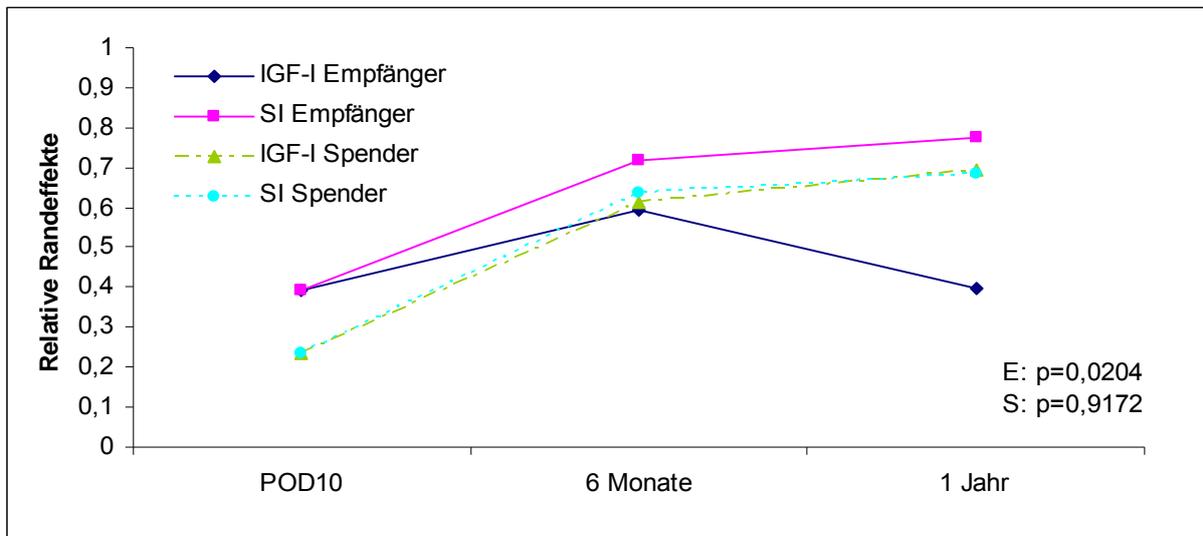
Abbildung 18: Interaktionen zwischen GH und SI (Spender und Empfänger)



E: 0,0015 und S: $p < 0,001$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern GH und SI in der Gruppe der Empfänger (E) oder Spender (S).

Die Darstellung der SI gegen GH zeigte gleiche Verläufe der jeweiligen Parameter in den beiden Gruppen. Bei sinkenden GH-Werten war eine Steigerung der Insulinsensitivität zu erkennen ($p < 0,05$ in beiden Gruppen).

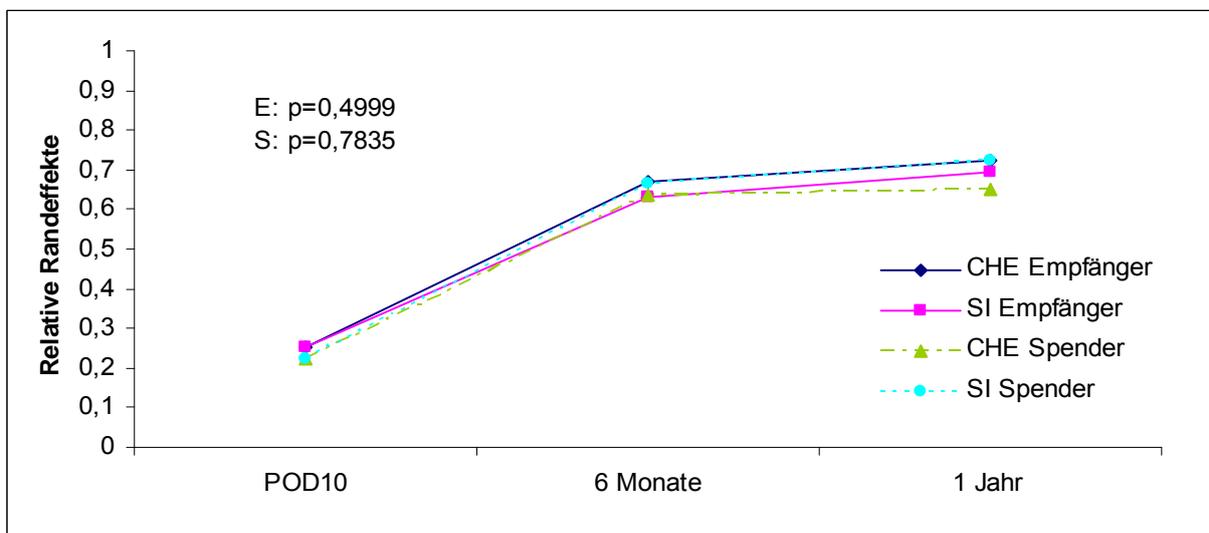
Abbildung 19: Interaktionen zwischen IGF-I und SI (Spender und Empfänger)



E: 0,0204 und S: $p < 0,001$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern IGF-I und SI in der Gruppe der Empfänger (E) oder Spender (S).

Die Graphik veranschaulichte ähnliche Verläufe beider Parameter (IGF-I und SI) in der Spendergruppe. Bei den Empfängern war ein Anstieg der SI festzustellen, während die IGF-I-Werte wieder abfielen. Der Median lag nach sechs Monaten oberhalb des Referenzbereiches der Kontrollen. Nach einem Jahr fallen sie in den Referenzbereich ab und lagen so im Normbereich, während die Insulinsensitivität sich verbesserte. Daher fand sich ein unterschiedlicher Verlauf beider Parameter bei den Empfängern.

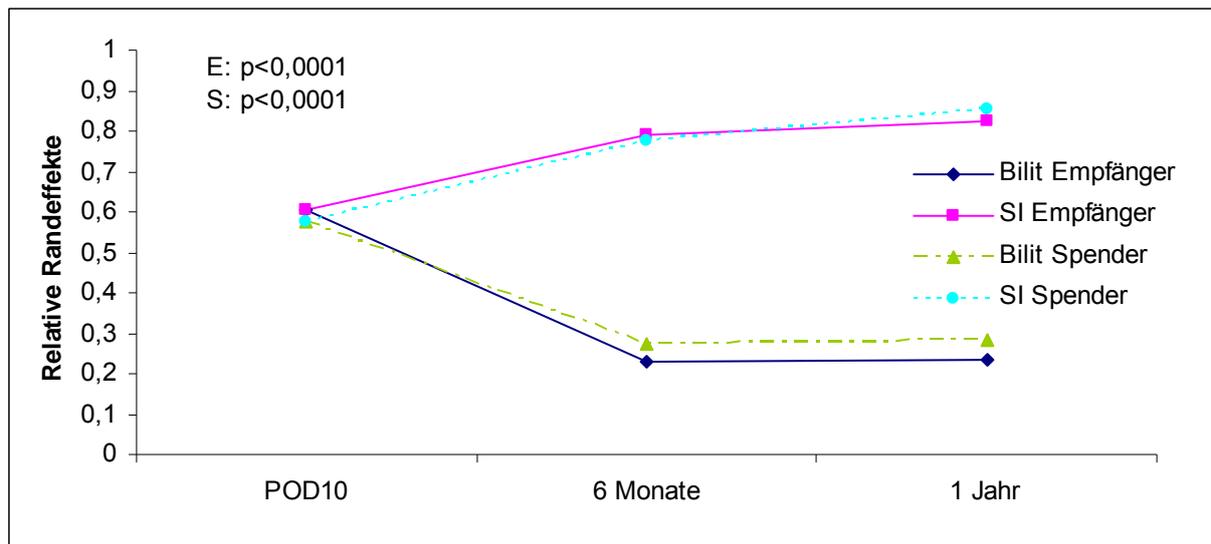
Abbildung 20: Interaktionen zwischen CHE und SI (Spender und Empfänger)



E: 0,4999 und S: $p < 0,7835$ bedeutete einen gleichen Verlauf zwischen den Parametern CHE und SI in der Gruppe der Empfänger (E) oder Spender (S).

In der Abbildung der CHE gegen die SI waren gleiche Verläufe ($p > 0,05$) beider Parameter in beiden Gruppen in der postoperativen Analyse zu erkennen.

Abbildung 21: Interaktionen zwischen Bilirubin gesamt und SI



Bilit=Bilirubin gesamt E: 0,0015 und S: $p < 0,001$ bedeutete einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern SI und Bilirubin gesamt (Bilit) in der Gruppe der Empfänger (E) oder Spender (S).

Zur weiteren Überprüfung des Einflusses der Leberfunktion auf den Glukosemetabolismus wurden die Verläufe von Bilirubin gesamt und der SI verglichen. Es konnte ein unterschiedliches Verhalten beider Parameter beobachtet werden. Dieses traf für Spender und Empfänger zu. Während das Bilirubin bis zum Sechs-Monats-Test sank und bis zum Ein-Jahres-Test stabile, niedrige Werte aufwies, stieg die Insulinsensitivität bis zum Abschluß der Untersuchungen an. Daher waren in den Gruppen die p-Werte hochsignifikant verschieden.

3.6. Intravenöser Glucosetoleranztest (ivGTT)

Die Ergebnisse der GH-Serumkonzentrationen der intravenösen Glukosetoleranztests wurden in Tabelle 12, Seite 67, und in den Abbildung 24 und Abbildung **25**, Seite 68 und 70, dargestellt. Die Glukosewerte sind im folgenden Abschnitt graphisch dargestellt worden.

Abweichungen in der Anzahl ergaben sich teilweise durch den Ausschluß von Untersuchungen, bei denen Patienten klinisch oder laborchemisch nachgewiesene Hypoglykämien zeigten. In zwei zusätzlichen Fällen wurde außerdem die Durchführung ab dem POD10 oder ab dem Halbjahrestest abgelehnt. Ein Spender-Empfänger-Paar erschien nicht zum Sechs-Monatscheck. Weitere Patienten, die an dem Test im Verlauf des Jahres nicht mehr teilnahmen, sind in Abschnitt 2.2.3., Seite 27, aufgeführt.

3.6.1. Glukosewerte im ivGTT von Spendern und Empfängern

Die Glukose-Serumkonzentrationen von Spendern und Empfängern wurden in den Abbildung 22 und Abbildung **23**, Seite 66, gezeigt. Die präoperativen wie auch die postoperativen Glukose-Werte zwischen Spendern und Empfängern ähnelten sich. Die Quartilen (25-75 %) der Empfänger-Glukosewerte waren zu fast allen Zeitpunkten weiter gestreut. Es konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt ein statistischer Unterschied zu den Evaluationswerten der Spender berechnet werden. Die postoperativen Glukosespiegel der Spender zeigten zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zu den eigenen Ausgangswerten.

Abbildung 22: ivGTT Glukose-Werte (Spender)

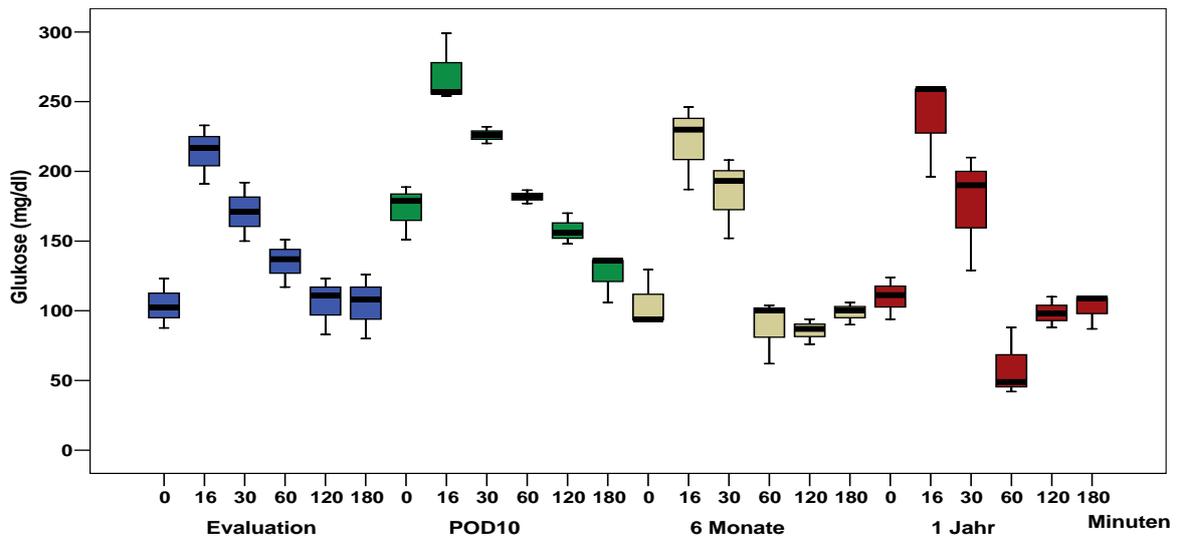
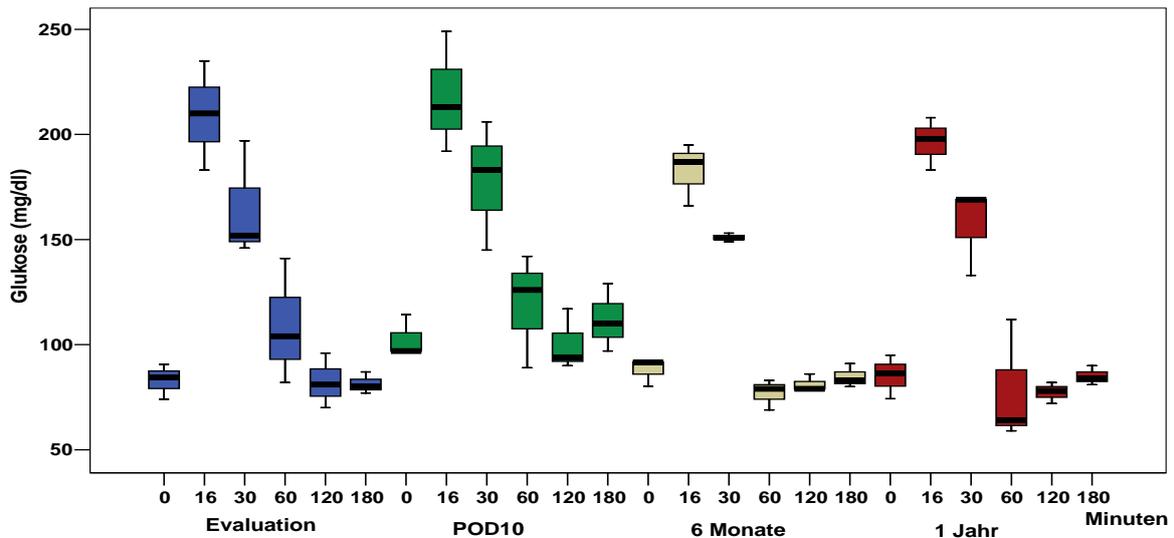


Abbildung 23: ivGTT Glukose-Werte (Empfänger)



3.6.2. ivGTT GH-Verlauf in der Evaluationsuntersuchung (Spender und Empfänger)

In der Evaluationsuntersuchung unterschieden sich Spender (n=25) und Empfänger (n=21) im intravenösen Glukosetoleranztest signifikant (siehe Tabelle 12, Seite 67). Während sich die Werte der Spender im Verlauf über 180 Minuten kaum veränderten, zeigte sich bei den Empfängern nach 16 Minuten ein leicht sinkender GH-Wert mit einem darauf folgenden paradoxen Anstieg auf einen Maximalwert 30 Minuten nach Gabe von Glukose. Er fiel nur langsam wieder, so dass nach 120 Minuten noch höhere Werte als die eigenen Ausgangswerte nachzuweisen

waren. Nach 180 Minuten waren sie jedoch unter das Ausgangsniveau gesunken. Im Mann-Whitney-U-Test mit Bonferroni-Holm-Adjustierung waren stark signifikante Unterschiede zu allen Zeitpunkten des Tests zu ermitteln. In der multivariaten Analyse konnte über den gesamten Zeitablauf des ivGTT eine starke Signifikanz ($p < 0,001$) dargestellt werden.

Tabelle 12: ivGTT GH-Werte

	0 Min	16 Min	30 Min	60 Min	120 Min	180 Min	P* #
Evaluation							
Spender (n=25)	0,5 (0,5-1,8)	0,5 (0,5-2,3)	0,5 (0,5-2,3)	0,5 (0,5-1,0)	0,5 (0,5-0,6)	0,5 (0,5-1,2)	/
Empf (n=21)	4,0^{\$} (1,5-13,4)	3,4^{\$} (1,3-8,2)	6,5^{\$} (1,4-14,5)	5,6^{\$} (2,5-15,4)	4,7^{\$} (2,6-11,5)	2,2^{\$} (1,2-4,6)	<0,0001*
POD10							
Spender (n=24)	1,3 (0,8-2,2)	1,1 (0,7-1,4)	1,9 (0,9-3,3)	11,0^{\$} (2,2-19,5)	2,6^{\$} (1,5-4,0)	0,7 (0,5-1,1)	<0,0001*
Empf (n=19)	1,4^{\$}” (0,9-2,5)	0,9^{\$}” (0,7-2,3)	1,5^{\$}” (1,0-8,7)	9,8^{\$} (5,8-19,5)	2,7^{\$} (1,7-4,1)	0,8 (0,5-2,0)	<0,0001* 0,0174#
6 Monate							
Spender (n=21)	0,5 (0,5-1,8)	0,6 (0,5-3,3)	0,6 (0,5-4,8)	0,6 (0,5-3,6)	1,7^{\$} (0,5-3,3)	1,3 (0,5-3,2)	0,0025*
Empf (n=10)	1,9” (0,5-2,7)	3,1 (0,6-4,0)	3,0 (0,6-6,1)	2,5^{\$} (1,6-9,9)	2,0^{\$} (1,1-5,1)	1,5 (1,0-5,7)	<0,0001* 0,0243#
1 Jahr							
Spender (n=18)	0,7 (0,5-1,7)	0,5 (0,5-4,0)	0,5 (0,5-3,0)	0,6 (0,5-1,4)	0,5 (0,5-1,7)	0,7 (0,5-2,0)	0,0378*
Empf (n=11)	0,8” (0,5-1,0)	2,0 (0,5-3,9)	1,1 (0,5-5,1)	0,8 (0,5-3,0)	0,9^{\$} (0,5-5,9)	1,8 (0,5-4,6)	0,0129* <0,0001#

Longitudinale Daten von GH (ng/ml) im ivGTT.

Die Daten sind mit Median und Quartilen angegeben.

p Zwei-faktorielle nicht parametrische multivariate Varianzanalyse für wiederholte Messungen, * zwischen Spender-Ausgangswerten und Empfängern im postoperativen Verlauf (Ev/POD10, Ev/6 Mon, Ev/1J) und Spender postoperativ zu ihren Ausgangswerten (Ev/POD10, Ev/6 Mon, Ev/1J), # Empfänger postoperativ zu ihren Ausgangswerten (Ev/POD10, Ev/6 Mon, Ev/1J).

^{\$} signifikante Unterschiede in der Bonferroni-Holm-Adjustierung bei abhängigen Daten, postoperative Daten von Spendern und Empfängern gegen die Spender-Evaluationswerte.

” signifikante Unterschiede in der Bonferroni-Holm-Adjustierung, postoperative Daten der Empfänger zu den eigenen Evaluationswerten.

Ev=Evaluation, Mon=Monate, POD=postoperativer Tag, J=Jahr, Min=Minute.

3.6.3. Postoperativer Verlauf der GH-Werte im ivGTT (Spender und Empfänger)

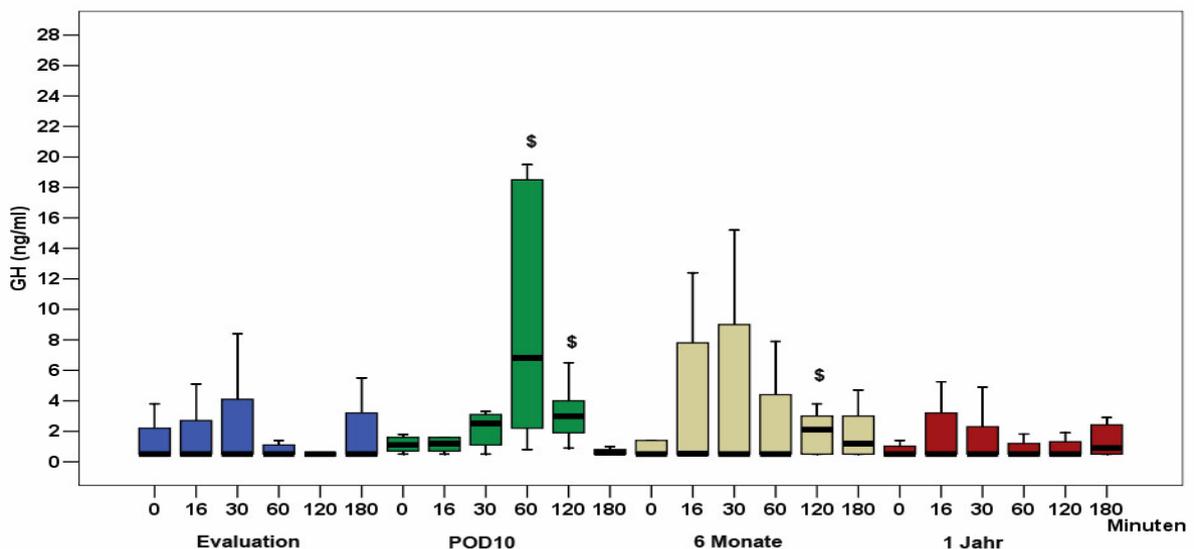
Die postoperativen Verläufe über den Zeitraum POD10 bis ein Jahr post LTX von GH im ivGTT zwischen Spendern und Empfängern unterschieden sich in der zweifaktoriellen multivariaten Analyse für wiederholte Messungen (1. Faktor: Zeit, 2. Faktor: Parameter) signifikant ($p=0,035$).

Im Nachfolgenden wurden die Verläufe von Spendern und Empfängern im postoperativen Verlauf getrennt voneinander betrachtet.

3.6.3.1. Spender

Die GH-Werte der Spender im ivGTT nach der Hemihepatektomie veränderten sich stark. Es kam zu dem beschriebenen „paradoxen GH-Anstieg“, wie bei den Empfängern vor der Transplantation. Zehn Tage nach der Hemihepatektomie konnte bei schon basal leicht erhöhtem GH nach einem geringen Abfall ein „paradoxe Anstieg“ 60 Minuten nach Glukosegabe gezeigt werden. Es folgte ein Absinken der Werte unterhalb des basal gemessenen GH-Wertes. Nach sechs Monaten und nach einem Jahr waren die Mediane des GHs vergleichbar mit denen vor der Operation. Die Quartilen zeigten jedoch eine größere Streuung an, so dass signifikante Unterschiede in der multivariaten Berechnung nachzuweisen waren. Nach einem Jahr war $p=0,0378$ deutlich weniger signifikant als noch nach sechs Monaten ($p=0,0025$) oder am POD10 ($p<0,0001$) (siehe auch Tabelle 12, Seite 67).

Abbildung 24: ivGTT GH-Werte vor und nach Hemihepatektomie (Spender)



[§] $p<0,01$ im Wilcoxon Test mit Bonferroni-Holm-Adjustierung zu den Ausgangswerten der Spender.

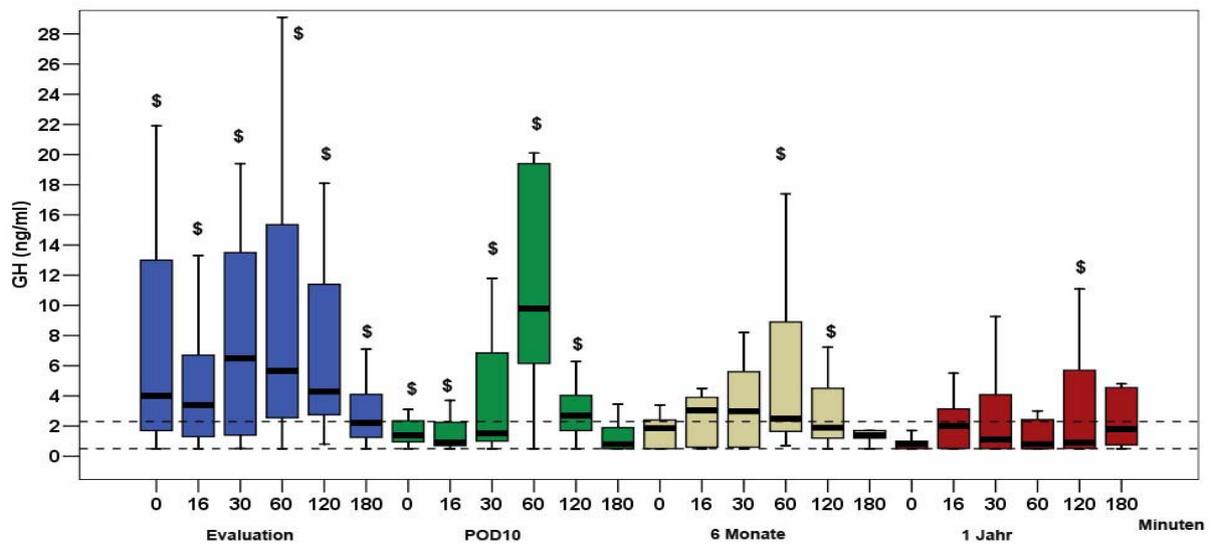
Da die Werte voneinander abhängig waren, erfolgte eine Analyse der ivGTT-GH-Werte im Wilcoxon-Test mit anschließender Bonferroni-Holm-Adjustierung. Diese zeigte Unterschiede am POD10 zu den Zeitpunkten 60 und 120 Minuten ($p < 0,001$) sowie nach sechs Monaten 120 Minuten nach Glukosegabe ($p < 0,01$). In der Ein-Jahres-Untersuchung konnten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede ermittelt werden.

3.6.3.2. Empfänger

In der Gruppe der Empfänger war, verglichen mit den Spender-Evaluationswerten, ein erhöhtes basales GH in der Untersuchung zehn Tage nach Transplantation nachzuweisen (Empfänger: 1,4 (0,9-2,5) ng/ml, Spender Evaluation: 0,5 (0,5-1,8)). Es zeigte sich im ivGTT nach leicht sinkenden GH-Werten ein paradoxer 60-Minuten-GH-Peak. Nach sechs Monaten fanden sich noch erhöhte GH-Werte. Die Werte stiegen direkt, ohne eine anfängliche Suppression des GHs. Die GH-Werte am Zeitpunkt 60 Minuten wiesen eine weite Streuung auf, so dass ein Peak imitiert wurde. Der Median lag jedoch unterhalb des 30 Minuten Wertes. Nach einem Jahr post LTX war ebenfalls ein GH-Verlauf ohne Peak nachzuweisen (siehe Abbildung 25, Seite 70). In der Abbildung konnte erkannt werden, dass die GH-Werte nach einem Jahr sehr viel niedriger als vor der Transplantation waren. Sie lagen an den Zeitpunkten 0 und 16 Minuten innerhalb des Referenzbereiches der Spenderausgangswerte. An den anderen Zeitpunkten waren die Quartilen jedoch stärker streuend.

Zum Vergleich der GH-Werte der Empfänger mit den Kontrollwerten der Spender wurden Referenzlinien eingefügt. Sie entsprechen der 25 % Quartile (0,5 ng/ml) und der 75 % Quartile (2,3 ng/ml), bezogen auf den gesamten ivGTT Verlauf der Spender.

Abbildung 25: ivGTT GH-Werte prä und post LTX (Empfänger)



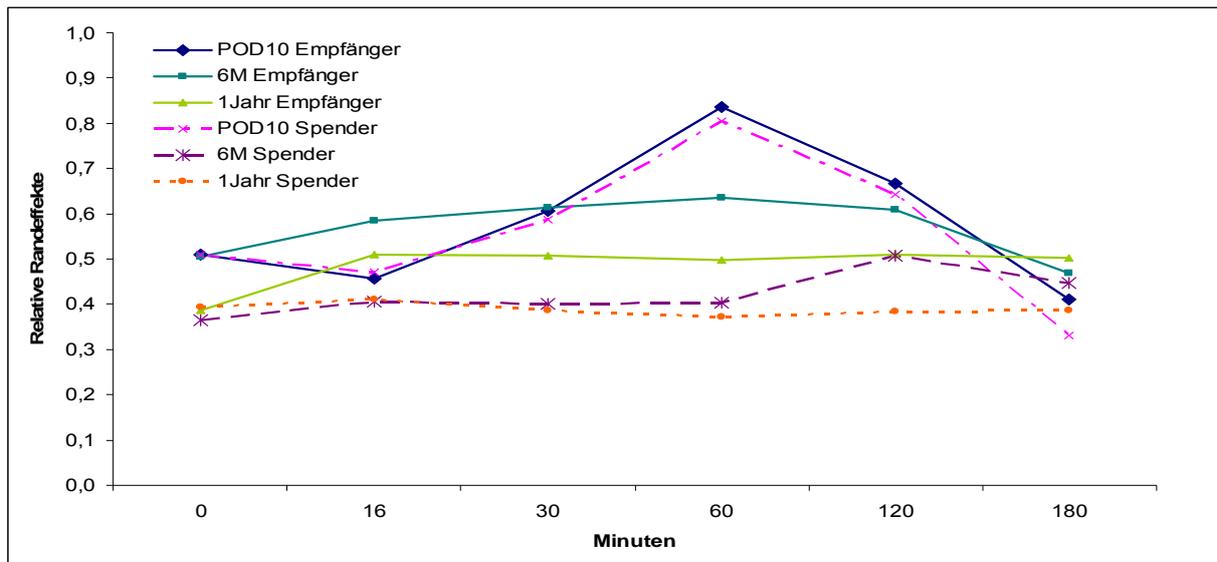
Referenzlinien der Y-Achse entspricht dem Referenzbereich der Spender-Evaluationswerte (niedrigste GH-Quartile 0,5 und höchste GH-Quartile 2,3 ng/ml im ivGTT). \$ signifikante Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test mit Bonferroni-Holm-Adjustierung zwischen postoperativen Daten der Empfänger und Spender-Evaluationswerten.

Die Analyse im Mann-Whitney-U-Test mit anschließender Bonferroni-Holm-Adjustierung ergab Folgendes. Am POD10 ist an allen Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied, mit Ausnahme des 180 Minuten-Wertes, festzustellen. Sechs Monate danach war lediglich der GH-Wert nach 60 und 120 Minuten nach Glukosegabe von den Evaluationswerten der Spender zu unterscheiden. Nach einem Jahr fand sich nur noch nach 120 Minuten eine Differenz.

In der zwei-faktoriellen multivariaten Analyse für wiederholte Messungen zeigte sich über alle vier gemessenen Zeitpunkte ein signifikant verschiedener Verlauf der GH-Empfängerwerte zu den Ausgangswerten der Spender. Nach einem Jahr war der Unterschied jedoch viel geringer ($p=0,0129$) als zur Evaluierungs-, POD10- und Sechs-Monatsuntersuchung ($p<0,0001$). Zu den eigenen Ausgangswerten ließen sich schon 10 Tage nach der Transplantation signifikante Unterschiede zu den eigenen Evaluationswerten berechnen.

Zur besseren Veranschaulichung wurden die postoperativen Verläufe von Spendern und Empfängern als normierte Werte gemeinsam in Abbildung 26, Seite 71, berechnet mit der multivariaten Analyse, dargestellt.

Abbildung 26: ivGTT GH-Werte im postoperativen Verlauf (genormte Werte)



6M=6Monate. Die Abbildung zeigt die GH-Werte (Y-Achse) ohne Einheit, da die Werte normiert wurden.

In dieser Graphik ließen sich die unterschiedlichen Abläufe der postoperativen ivGTT-GH-Werte von Spendern und Empfängern gut erkennen. In der Gruppe der Spender, mit Ausnahme des POD10, ist kein GH-Peak zu erkennen. Die Abläufe nähern sich dem Verlauf vor der Transplantation an (siehe dazu auch Tabelle 12, Seite 67). In der Empfängergruppe war nur ein paradoxer „Anstieg“ am POD10 zu registrieren. Bei der Gegenüberstellung von Spendern und Empfängern nach sechs Monaten und einem Jahr lagen die ivGTT-Werte der Empfänger jedoch noch weit oberhalb der Spenderergebnisse.

3.6.4. Empfänger mit oder ohne Glukosetoleranzstörung

Bei den Empfängern wurde eine Aufteilung in zwei Gruppen anhand der präoperativen Glukosestoffwechsellage durchgeführt. Es wurde eine Einteilung in eine Gruppe mit Glukosetoleranzstörung (mDm) oder ohne Glukosetoleranzstörung (oDm) vorgenommen. Die Unterteilung erfolgte, gemäß der Definition der WHO, anhand der Glukosewerte nüchtern oder im ivGTT nach zwei Stunden (siehe Punkt 1.3.) oder durch die Berechnungen des „Minimal modeling“. Postoperativ wurde die Aufteilung beibehalten.

3.6.4.1. Glukosewerte bei Empfängern mit und ohne Glukosetoleranzstörung

Die basalen Glukose-Serumspiegel waren vor allen in dem Evaluations- und POD10-Test in der Gruppe ohne eine bestehende Glukosetoleranzstörung signifikant niedriger. Auch im Verlauf ist ein höherer Anstieg mit generell höheren Werten in der Gruppe „mDm“ zu verzeichnen. Beide Gruppen haben am Ende der Untersuchung, zum Zeitpunkt 180 Minuten, ihre Ausgangswerte wieder erreicht. In der Evaluations- und POD10-Testung sind in der Gruppe „mDm“ zum Zeitpunkt 60 Minuten die Glukosewerte zu den Spenderwerten signifikant erhöht und spiegeln eine Glukosetoleranzstörung wider.

Tabelle 13: ivGTT Glukosewerte (Empfänger mit oder ohne Glukosetoleranzstörung)

	0 Min	16 Min	30 Min	60 Min	120 Min	180 Min
Evaluation						
Spender (n=25)	97 (93-101)	220 (201-231)	163 (136-178)	84 (74-94)	85 (77-95)	88 (82-94)
Empf oDm (n=12)	85[§] (75-90)	203 (182-209)	155 (146-173)	103 (79-116)	76 (71-92)	79 (76-86)
Empf mDm (n=9)	105 (93-120)	217 (190-228)	179 (152-203)	137[§] (98-161)	110 (77-120)	95 (81-107)
POD10						
Empf oDm (n=12)	98 (88-105)	193 (179-215)	165 (125-186)	92 (75-135)	89 (80-115)	96 (87-116)
Empf mDm (n=7)	151 (89-179)	254 (209-288)	204[§] (187-226)	154[§] (129-182)	144[§] (95-156)	106[§] (94-136)
6 Monate						
Empf oDm (n=5)	91 (80-99)	187 (161-205)	149 (132-152)	82 (74-88)	79 (62-99)	82 (67-89)
Empf mDm (n=5)	96 (94-114)	230 (199-239)	193 (164-201)	100 (63-113)	87 (81-93)	95 (88-105)
1 Jahr						
Empf oDm (n=6)	95 (80-104)	208 (190-216)	169 (151-177)	101 (61-120)	82 (75-98)	90 (82-113)
Empf mDm (n=5)	94 (90-114)	228 (197-259)	189 (127-202)	70 (47-93)	93 (70-106)	89 (85-109)

Longitudinale Daten von Glukose (mg/dl) im ivGTT

Die Daten sind mit Median und Quartilen angegeben.

[§] signifikante Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test mit Bonferroni-Holm-Adjustierung zwischen postoperativen Daten der Empfängern und Spender-Evaluationswerten.

Es ließen sich keine Unterschiede (Wilcoxon-Test und Bonferroni-Holm-Adjustierung) zu den eigenen Ausgangswerten beider Gruppen berechnen.

In der Gruppe „oDm“ ließen sich lediglich Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test und Bonferroni-Holm) zu den Kontrollwerten der Spender zum Zeitpunkt 0 Minuten des

ivGTT der Evaluation nachweisen. Diese waren sogar niedriger als die Spenderglukosewerte. In der Gruppe „mDm“ konnten Unterschiede im Evaluationstest zum Zeitpunkt 60 Minuten und im POD10-Test zwischen 30 und 180 Minuten berechnet werden.

3.6.4.2. ivGTT GH-Werte bei Empfängern mit und ohne Glukosetoleranzstörung

Evaluation

In der Evaluierungsuntersuchung zeigten sich zwei verschiedene Verläufe der GH-Werte in beiden Gruppen. Während die GH-Serumkonzentrationen in der Gruppe ohne Störung des Glukosemetabolismus mit großer Streuung um den Ausgangswert schwankten, präsentierte sich in der Gruppe mit Glukosetoleranzstörung erst ein leichter Abfall 16 Minuten nach Glukosebelastung, dem ein hoher GH-Peak nach 60 Minuten und ein anschließender Rückgang der Werte bis unter den eigenen Ausgangswert folgte. Die Werte beider Gruppen lagen oberhalb der Evaluationswerte der Spender. Die multivariate Analyse zeigte in beiden Gruppen große signifikante Unterschiede zu den Evaluationswerten der Spender (siehe Tabelle 14, Seite 74 sowie Abbildung 27 bis Abbildung **29**, Seite 75-76).

Zur besseren Illustration wurden in den folgenden Abbildungen die präoperativen ivGTT-Verläufe der Spender als Referenzlinien eingefügt. Sie entsprechen der 25 % Quartile (0,5 ng/ml) und der 75 % Quartile (2,3 ng/ml), bezogen auf den gesamten ivGTT Verlauf der Spender (siehe Abbildung 27 bis Abbildung **29**, Seite 75-76).

Tabelle 14: ivGTT GH-Werte (Empfänger mit oder ohne Glukosetoleranzstörung)

	0 Min	16 Min	30 Min	60 Min	120 Min	180 Min	p* #
Evaluation							
Empf oDm (n=12)	3,1[§] (1,5-11,0)	1,9[§] (1,3-6,6)	3,7[§] (1,2-14,4)	2,6[§] (0,6-6,0)	4,3[§] (1,3-6,6)	1,5[§] (1,1-3,7)	<0,0001*
Empf mDm (n=9)	4,5[§] (1,5-15,8)	3,7[§] (2,0-13,2)	6,5[§] (4,0-16,4)	15,3[§] (6,2-52,6)	8,3[§] (3,1-15,0)	2,6[§] (1,3-5,8)	<0,0001*
POD10							
Empf oDm (n=12)	1,4 (0,6-2,8)	1,0 (0,6-2,8)	3,2[§] (1,1-10,4)	13,8[§] (7,7-20,0)	2,8[§] (1,7-4,1)	1,0 (0,5-3,4)	<0,0001* 0,5865 [#]
Empf mDm (n=7)	1,4 (1,0-1,8)	0,9 (0,7-2,2)	1,5 (0,9-2,3)	6,5[§] (0,6-19,3)	2,2[§] (1,0-6,3)	0,5 (0,5-3,4)	0,0015* <0,0001 [#]
6 Monate							
Empf oDm (n=5)	1,9 (1,1-2,9)	3,8 (1,8-4,2)	5,6[§] (3,7-8,0)	3,2[§] (1,8-13,2)	3,0[§] (2,0-5,9)	5,6 (1,1-7,2)	<0,0001* 0,5403 [#]
Empf mDm (n=5)	1,8 (1,3-4,7)	0,6 (1,4-3,9)	0,6 (1,6-3,0)	2,5[§] (4,9-7,6)	1,2 (1,5-4,1)	1,3 (1,5-1,6)	0,0253* <0,0001 [#]
1 Jahr							
Empf oDm (n=6)	0,9 (0,5-1,1)	2,2 (0,5-3,1)	3,1 (0,5-6,2)	2,0 (0,5-13,2)	5,7[§] (0,8-7,5)	3,2[§] (1,2-4,6)	0,0052* 0,1220 [#]
Empf mDm (n=5)	0,5 (0,5-1,3)	1,0 (0,8-4,1)	0,8 (0,7-2,7)	0,5 (0,5-1,3)	0,5 (0,5-1,4)	0,5 (0,5-4,3)	0,3101* <0,0001 [#]

Longitudinale Daten von GH (ng/ml) im ivGTT Empfänger, Aufteilung in Gruppe mit (mDm) / ohne Glukosetoleranzstörung (oDm).

* multivariate Analyse für wiederholte Messungen POD10 vs. Evaluation Spender, 6 Monate vs. Evaluation Spender und 1 Jahr vs. Evaluation Spender.

multivariate Analyse für wiederholte Messungen POD10 vs. Evaluation, 6 Monate oder 1 Jahr vs. Evaluation der eigenen Empfängergruppe.

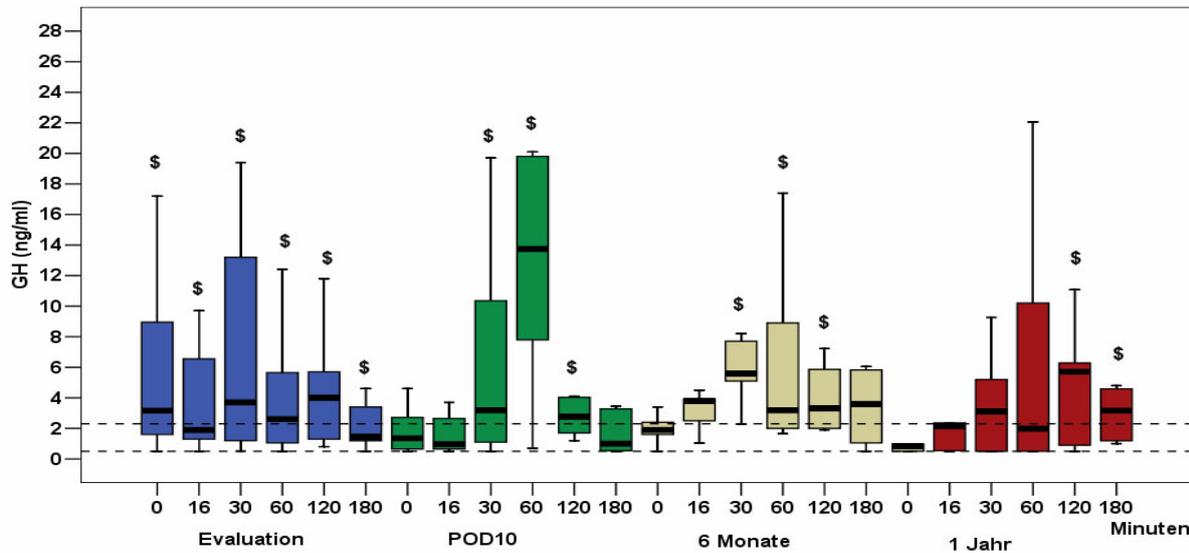
§ signifikante Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test und der Bonferroni-Holm-Adjustierung bei abhängigen Daten der postoperativen Daten beider Empfängergruppen gegen die Spender-Evaluationswerte.

POD10

Nach Transplantation zeigten sich am POD10 viel niedrigere Werte in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 0, 16, 120 und 180 Minuten. Die basalen Werte vor Glukosegabe entsprachen den Ausgangswerten der Spender. Ein GH-Anstieg 30-60 oder nur nach 60 Minuten konnte jetzt in beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Auffällig war in der Gruppe ohne Glukosetoleranzstörung ein GH-Peak 60 Minuten nach Glukosegabe, der zu diesem Moment höher war als in der Gruppe mit Glukosetoleranzstörung. Er ähnelte dem GH-Peak der Spender zum gleichen Zeitpunkt. Der GH-Wert nach 60 Minuten war in der Gruppe mit Glukosetoleranzstörungen niedriger als in der Evaluationsuntersuchung (siehe Tabelle 14, Seite 74 sowie Abbildung 27 bis Abbildung 29, Seite 76).

Abbildung 27: ivGTT: GH-Boxplots (Empfänger ohne Glukosetoleranzstörung)



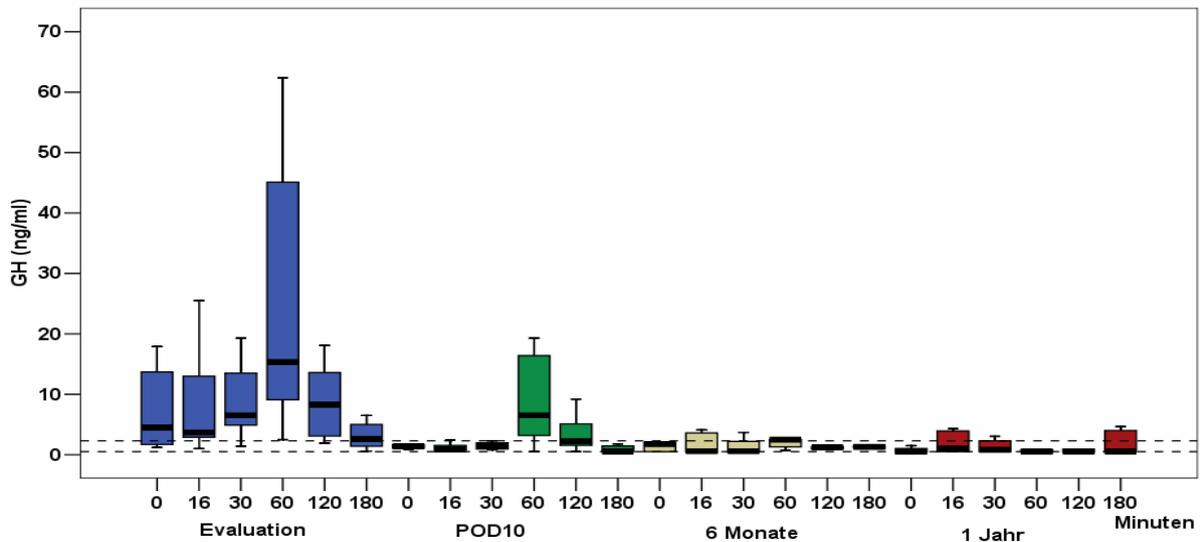
Referenzlinien der Y-Achse entspricht dem Referenzbereich der Spender-Evaluationswerte (niedrigste GH-Quartile 0,5 und höchste GH-Quartile 2,3 ng/ml im ivGTT). \$ signifikante Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test mit Bonferroni-Holm-Adjustierung zwischen postoperativen Daten der Empfänger und Spender-Evaluationswerten.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test und darauf folgender Bonferroni-Holm-Analyse konnte zu den Zeitpunkten 30-180 Minuten ein signifikanter Unterschied zwischen den Spenderevaluationswerten und der Gruppe ohne Glukosetoleranzstörung gezeigt werden. In der anderen Gruppe bestanden Unterschiede bei den Abnahmen 60 und 120 Minuten.

Mit dem Wilcoxon-Test und der Bonferroni-Holm-Analyse war zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen zu berechnen.

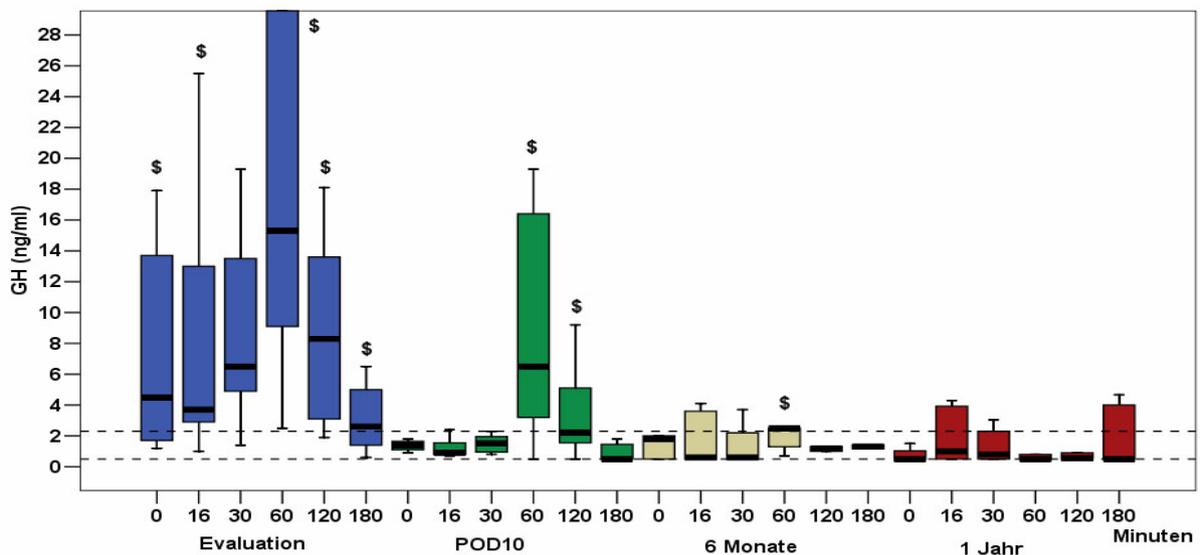
Die multivariate Analyse zeigte zu den Ausgangswerten der Spender noch starke signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$ (oDm), $p = 0,0015$ (mDm)). In der Gruppe mit Glukosetoleranzstörung ließ sich ein Unterschied zu den eigenen Evaluationswerten erkennen, während in der anderen Gruppe keine Differenzen nachgewiesen werden konnten.

Abbildung 28: ivGTT GH-Boxplots (Empfänger mit Glukosetoleranzstörung)



Referenzlinien der Y-Achse entspricht dem Referenzbereich der Spender-Evaluationswerte (niedrigste GH-Quartile 0,5 und höchste GH-Quartile 2,3 ng/ml im ivGTT).

Abbildung 29: Ausschnitt aus Abbildung 28, ivGTT GH-Boxplots (Empfänger mit Glukosetoleranzstörung)



Referenzlinien der Y-Achse entspricht dem Referenzbereich der Spender-Evaluationswerte (niedrigste GH-Quartile 0,5 und höchste GH-Quartile 2,3 ng/ml im ivGTT). Zum besseren Vergleich wurde in Abbildung 28 die gleiche Skalierung wie in den anderen Graphiken des ivGTT verwendet. \$ signifikante Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test mit Bonferroni-Holm-Adjustierung zwischen postoperativen Daten der Empfängern und Spender-Evaluationswerten.

Nach 6 Monaten konnte man in beiden Gruppen nach Glukosebelastung einen weiteren Rückgang der Werte (siehe Abbildung 28 und Abbildung **29**, Seite 76) erkennen. In der Gruppe mit Glukosetoleranzstörung „prä LTX“ zeigte sich ein weitgehender, der Evaluationswerte der Spender entsprechender Verlauf. Signifikante Unterschiede waren zu den Evaluationswerten der Spender ($p=0,025$) und den eigenen Ausgangswerten ($p<0,0001$) in der multivariaten Analyse zu berechnen.

In der Gruppe ohne Diabetes mellitus konnte ein so genannter „paradoxe GH-Anstieg“ mit seinem Maximum 30-60 Minuten nach Glukosegabe nachgewiesen werden. Die Werte waren noch höher als die Spenderwerte vor Hemihepatektomie ($p<0,0001$).

Im Mann-Whitney-U-Test und Bonferroni-Holm-Adjustierung zeigte sich im Vergleich der Spenderausgangswerte zu den Werten der Gruppe „mDm“ ein Unterschied nach 60 Minuten, während sich zu den Werten der „oDm“-Gruppe noch Differenzen zwischen den Abnahmen 30-180 Minuten berechnen ließen.

Im Wilcoxon Test konnten zu den eigenen Ausgangswerten keine Unterschiede nachgewiesen werden.

Die Ein-Jahresuntersuchung erbrachte eine weitere Besserung des GH-Verlaufs im ivGTT. Die Gruppe „oDm“ wies weiter einen kleineren GH-Anstieg zwischen 30 und 120 Minuten nach Glukosegabe auf. Es ließ sich ein geringerer, signifikanter Unterschied zu den Evaluationswerten der Spender ($p=0,0052$) berechnen (Evaluation, POD10 und 6 Monate ($p<0,0001$)), während sich in der multivariaten Analyse zu den eigenen Evaluationswerten bisher keine Differenzen nachweisen ließen. In der „mDm“-Gruppe konnte nach einem Jahr ein ähnlicher GH-Verlauf wie in der Spenderevaluation dargestellt und kein Unterschied zu den Spenderausgangswerten festgestellt werden ($p=0,310$). Zu den eigenen Ausgangswerten waren signifikante Unterschiede zu errechnen.

Berechnungen mit dem Mann Whitney-U-Test und der Bonferroni-Holm-Adjustierung ergaben Differenzen zu den Zeitpunkten 120 und 180 Minuten in der „oDm“-Gruppe. Keine Differenzen konnten für die Gruppe „mDm“ analysiert werden.

3.6.5. Korrelationen GH mit Glukose-, Insulin-, und C-Peptidwerten im ivGTT zum Zeitpunkt 60 Minuten

Tabelle 15: Korrelation im ivGTT 60 min nach Glukosegabe prä LTX

(n=35)	Glukose	Insulin	C-Peptid
GH	0,551**	0,483**	0,493**

** p<=0,01

GH in Beziehung zu Glukose Insulin und C-Peptid zum Zeitpunkt 60 Minuten nach Glukosegabe vor den jeweiligen Eingriffen beider Gruppen zeigte eine gute, signifikante Korrelation zur Glukose, zum Insulin und C-Peptid.

4. Diskussion

Diese Studie ist die erste, die prospektiv Veränderungen der Wachstumshormonachse und des Glukosemetabolismus im Rahmen einer Lebendspende-Lebertransplantation untersuchte. Bisher gab es nur einige Studien, die die Entwicklung der Wachstumshormonachse vor und nach Transplantation betrafen. Der Glukosemetabolismus ist jedoch bisher nur unzureichend untersucht worden. Auswirkungen einer Hemihepatektomie auf die Wachstumshormonachse und den Glukosemetabolismus bei Gesunden sind noch nicht beschrieben worden. Daher waren die postoperativen Änderungen der Spenderparameter besonders interessant.

Veränderungen in der Wachstumshormonachse bei Lebertransplantation und Hemihepatektomie sowie die Regulation der Wachstumshormonachse in Verbindung zur Leberfunktion und im Glukosemetabolismus sollten erfasst und die Zusammenhänge dargestellt werden. Dazu wurden außer der Bestimmung von Hormonen und Werten des Glukosemetabolismus, die Parameter der Leberfunktion und der Immunsuppression analysiert. Beziehungen zwischen dem Glukosestoffwechsel und der Immunsuppression sind von Stockmann et al. veröffentlicht [86, 87].

4.1. Veränderungen von Growth hormone und Insulin-like growth factor-I vor der Transplantation und der Hemihepatektomie

Bei chronischen Lebererkrankungen ist ein erniedrigtes IGF-I bekannt, da die Leber den größten Anteil des Hormons bildet (siehe Abbildung 1, Seite 12). Durch das fehlende negative Feedback von IGF-I auf das Wachstumshormon ist GH erhöht.

Wir analysierten diese beschriebenen Veränderungen vor Transplantation bzw. Hemihepatektomie. Die Spenderwerte fungierten hierbei als normale Kontrolle. Ein erniedrigtes IGF-I und ein erhöhtes GH konnte bei den Empfängern bestätigt werden. Diese Werte waren im Vergleich zu dem Spenderkollektiv signifikant erniedrigt bzw. erhöht und mit den Ergebnissen der Literatur vergleichbar. In Tabelle 16, Seite 80, werden die eigenen Resultate einigen Literaturergebnissen gegenübergestellt.

Tabelle 16: GH und IGF-I bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den Kontrollen – eigene Werte im Vergleich zu Literaturergebnissen

Autor	Patienten	n	GH (ng/ml)	IGF-1 (ng/ml)
Eigene Ergebnisse	K	31	0,5 (0,5-0,9)	143 (116-173)
	Z	27	4,1 (1,8-13,1) **	47 (24-71) **
Donaghy et al. 1995 [29]	K	10	0,95 (0,1-20)	193 (151-239)
	Z	35	12 (1-87) **	81 (38-135)
Moller et al. 2001 [88]	K	29	0,91+/-1,74	129+/-56
	Z	38	1,49 +/-1,91	63,6 +/-39,3 *

* p<0,05, ** p<0,01.

K=Kontrollen, Z=Pat. mit Leberzirrhose

Die eigenen Ergebnisse sind als Median und Quartilen angegeben, die Literaturergebnisse als Mittelwert+/-SEM.

4.2. Veränderungen von GH und IGF-I im postoperativen Verlauf

Im postoperativen Verlauf gab es leichte Unterschiede im Verlauf der GH-Serumkonzentrationen zwischen beiden Gruppen. Während sich bei den Empfängern im postoperativen Verlauf ein leichter, aber kontinuierlicher Abfall der GH-Werte darstellte, war in der Spendergruppe ein Anstieg der Wachstumshormon-Serumkonzentrationen in den ersten Tagen zu beobachten, ehe sie sich wieder normalisierten (siehe Tabelle 9, Seite 50).

Bei den IGF-I-Werten wurde bei bekannten unterschiedlichen Ausgangswerten zwischen Spendern und Empfängern eine gleichartige Entwicklung des Parameters in beiden Gruppen angenommen, da beide ungefähr die Hälfte einer gesunden Leber behielten bzw. bekamen. Es zeigte sich jedoch ein komplett verschiedener Ablauf.

Der IGF-I-Verlauf der Empfängergruppe war ab dem ersten Tag bis hin zur Sechs-Monatstestung kontinuierlich steigend und entsprach damit den Ergebnissen in der Literatur [89]. So konnten nach einer Lebertransplantation bei Corti et al. [71], nach fünf Tagen IGF-I-Werte im Normbereich gemessen werden. In einer Studie von Bassanello et al. [90] wurde der Beginn der Normalisierung des IGF-Is schon 30 Minuten nach Reperfusion nachgewiesen. Die IGF-I-Serumkonzentrationen befanden sich nach einigen Tagen im Normbereich. Die GH-Werte sanken über Tage kontinuierlich.

Die meisten Studien über die Wachstumshormonachse bei Lebertransplantation wurden bei Kindern durchgeführt. Auch hier sind steigende IGF-I-Werte in den ersten postoperativen Tagen und Normalisierungen der Werte nach vier Monaten beschrieben worden [91, 92]. Die eigenen Werte sind mit weiteren Ergebnisse der Literatur in Tabelle 17, Seite 81, dargestellt.

Tabelle 17: GH- und IGF-I-Verlauf nach Lebertransplantation

Autor	Parameter	Prä LTX	POD1	POD3	POD7	3/6 Mon	1 Jahr
Eigene Werte (n(E)=27)	GH (ng/ml)	4,1** (1,8-3,1)	3,5** (2,2-9,0)	2,0** (0,7-3,9)	1,0 (0,5-1,9)	0,5 (0,5-2,4)	0,5 (0,5-1,2)
	IGF-I (ng/ml)	47** (24-71)	68** (60-97)	104* (88-143)	145 (105-184)	186 (149-220)	151 (113-171)
Cillo et al. 2001 [73] (n=8)	GH (µg/l)	35+/-10	30+/-24	-	-	10+/-7	-
Inaba et al. 1999 [93] (n=8/7)	GH (ng/ml)	1,5+/-1	12+/-4,5	8,5+/-1,5	11+/-3	-	-
	IGF1 (ng/ml)	61+/-9	95+/-7	47+/-7	63+/-11	-	-
Holt et al. 1996 [72] (n=26)	IGF-I (µg/l)	33+/-5			179+/-20		
Weber et al. 2002 [94] (n=21)	IGF-I (ng/ml)	30+/-7					256+/-30

* p<0,05, ** p<0,01 zu den Kontrollwerten der Spender. Die eigenen Werte beziehen sich auf die GH- und IGF-I-Werte der Empfänger (E), keine Spenderwerte.

Die eigenen Ergebnisse sind als Median und Quartilen angegeben, die Literaturergebnisse als Mittelwert+/-SEM.

Bei Holt et al. wurden die Daten von Kindern retrospektiv vor und nach Lebertransplantation ausgewertet. Die IGF-I-Werte wurden nicht zu bestimmten Terminen abgenommen, sondern nur bei klinisch notwendigen Blutabnahmen. Ein genauer Zeitpunkt der Abnahme der IGF-I-Werte kann daher nach LTX nicht bestimmt werden.

Bei Weber et al. wurden die IGF-I-Werte nach einem und nach zwei Jahren bestimmt und daraus der Mittelwert und SEM berechnet.

Erstaunlich war dagegen der Verlauf der IGF-I-Serumkonzentration nach Hemihepatektomie der Spender. Schon am ersten Tag war dieses, gemäß der Halbwertszeit, fast um die Hälfte gesunken und sank dann nur noch minimal bis zum POD5. Die Werte erholten sich dann nur langsam und erreichten zum Zeitpunkt sechs Monate ihre eigenen Ausgangswerte. Eine vergleichende Analyse zur Literatur war nicht möglich, da solche Daten bisher noch nicht veröffentlicht wurden. Verschiedene Mechanismen könnten bei dem Versuch einer Erklärung eine Rolle spielen:

1.) Das Wachstumshormon ist als Regulator der IGF-I-Synthese der Leber beschrieben worden [95-97]. Aufgrund der veränderten Leberstruktur mit verminderter funktioneller Lebermasse und damit auch verminderter GH-Rezeptordichte [98], verringerter Serumkonzentration des Growth hormone Binding Protein (dieses stellt gleichzeitig einen Teil des extramembranösen Teils des GH-Rezeptors dar), wird IGF-I bei chronischen Lebererkrankungen vermindert gebildet [22, 99]. Durch die fehlende negative Rückkopplung des IGF-I kommt es zu einer gesteigerten GH-Produktion und somit zur erhöhten GH-Konzentrationen im Blut. In der Spendergruppe waren Normwerte von GH und IGF-I und eine normale Leberfunktion vor Hepatektomie zu bestimmen.

Nach der Transplantation trifft bei den Empfängern das in der Menge vermehrte GH auf die Hälfte einer gesunden Leber mit einer normalen Rezeptordichte im Bezug auf verringerte Lebermasse, was zu einer vermehrten IGF-I-RNA-Bildung und erhöhter Proteinproduktion führt. Des Weiteren ist ein starker Anstieg des GHBP nach der Transplantation beschrieben der zu einer Verbesserung der GH-Wirkung führt [73]. GHBP wurde in der Studie jedoch nicht analysiert.

Den Spendern wurde bei normalen Wachstumshormonkonzentrationen mehr als die Hälfte ihrer ursprünglichen Lebermasse entnommen. Dadurch wurde ein Wachstumsreiz zum Ersatz der entnommen Leberhälfte gesetzt und die Produktion des Wachstumshormons durch eine fallende IGF-I-Serumkonzentration stimuliert.

Die abfallende IGF-I-Konzentration (Halbwertszeit des IGF-I beträgt, gebunden an Bindungsproteine, ca. 12-20 Stunden) bedingt eine Stimulierung der Hypophyse, die mit einer verstärkten GH-Produktion reagiert. Im Gegensatz zu den Empfängern musste bei den Spendern das Wachstumshormon in größerer Menge erst gebildet bzw. sezerniert werden. Das könnte das Absinken der IGF-I-Werte bis zum fünften postoperativen Tag durch Bildung einer höheren Menge GH bei Absinken des IGF-I und Einleitung einer verstärkten IGF-I-Produktion und letztlich auch die Unterschiede in beiden Gruppen erklären.

2.) Hinzu kommt der Einfluß eines weiteren Hormons: Für Insulin ist ebenfalls eine regulierende Wirkung auf IGF-I-mRNA in der Leber beschrieben worden [38, 100]. Bei Leberzirrhose und daraus resultierender portaler Hypertonie besteht aufgrund

einer hepatischen, v.a. peripher lokalisierten, Insulinresistenz ein Hyperinsulinismus. Durch den portosystemischen Shunt vor der Transplantation, d.h. Umleitung des Blutes unter Umgehen der Leber, war die Insulinmenge in der Leber insgesamt jedoch niedriger, so dass die IGF-I-Synthese in der Leber abnahm.

Insulin hat zudem eine regulierende, wahrscheinlich weniger bedeutende Wirkung auf die GH-Rezeptoren. Bei verminderten Insulin-Serumkonzentrationen, wie z.B. bei insulinpflichtigen Diabetes mellitus, wird eine GH-Rezeptor-Resistenz durch Herabsetzen der GH-Bindungsstellen hervorgerufen [38]. Da bei Leberzirrhose die Leberzellmasse und GH-Rezeptoren an sich vermindert sind [101] und die oben beschriebene portale Hypertonie zu einer Abnahme der Insulinkonzentration in der Leber führt, nimmt die GH-Wirkung ab. Daraus folgt ein verringertes IGF-I mit fehlender Feedbackhemmung auf die Hypophyse und vermehrter GH-Sekretion.

Nach LTX ist der portosystemische Shunt in der Empfängergruppe nicht mehr vorhanden. Insulin wird vermehrt durch die Leber geleitet. Daher ist es möglich, dass die Wirkung von Insulin eine verstärkte IGF-I-Synthese bedingt haben könnten, auch wenn gleichzeitig Insulin in der Leber verstärkt eliminiert wird.

3.) In der Analyse der Intensivkurven fiel auf, dass die Empfänger viele „Fresh Frozen Plasma“ (FFPs) erhielten, die Spendern hingegen nur in Ausnahmefällen. Inwieweit sie sich auf die IGF-I und IGF-BP im Blut auswirkten, ist bisher nicht systematisch untersucht worden. Tendenziell wurde ein erhöhtes freies IGF-I bei normalen Gesamt-IGF-I beschrieben [71]. Eine getrennte Analyse zwischen den Empfängern erfolgte auf Grund einer zu geringen Fallzahl nicht. Generell war jedoch, auch bei Empfängern ohne erhaltene FFPs, eine Tendenz zu steigenden IGF-I-Werten festzustellen. Sollte ein Einfluß bestehen, so wäre dieser aufgrund der Halbwertszeit des IGF-I und seiner Bindungsproteine nur von kurzer Dauer. Die FFP-Gaben, die kurz vor einer morgendlichen Blutabnahme verabreicht wurden, sind wegen der möglichen Verfälschung der Werte aus der Auswertung genommen worden.

4.) In experimentellen Untersuchungen wurde den postinflammatorischen Zytokinen, insbesondere TNF alpha/beta und IL-6, eine regulierende Rolle in der IGF-I-Bildung

zugeschrieben. Die Konzentrationen von TNF alpha, IL-6, IL-1 beta steigen mit zunehmender Leberdysfunktion. Sie schaffen durch Absenken der GH-Rezeptor-Synthese eine GH-Insensitivität, in dessen Folge sich eine verminderte IGF-I-Produktion nachweisen lässt. Erhöhte IGF-I-Konzentration konnten anfangs initiiert werden, dann wurde durch die Synthese von TNF-alpha etc. die IGF-I-Bildung inhibiert [102]. Bei akuten Geschehen wie Sepsis, Traumata werden erhöhte Zytokinkonzentration mit verminderter IGF-I-Produktion beschrieben [103], die bei chronischer, entzündlicher Aktivität in der Leber ebenfalls auftreten [63]. Die meisten Untersuchungen waren jedoch experimentell mit nur kurzen Untersuchungszeiträumen.

5.) Bei Malnutrition sind verminderte IGF-I- und GHBP-Serumspiegel sowie verringerte GH-Rezeptoren in der Leber bekannt [95, 104, 105]. Auch bei chronischen Lebererkrankungen konnte eine Malnutrition und ein Einfluß auf die IGF-I-Proteinbildung bestätigt werden [106]. Außerdem kommt es durch verminderte IGF-I-Werte zu einer geringeren anabolen Stoffwechsellage. Proteine werden verstärkt abgebaut, die Proteinsynthese gedrosselt. Vor der Operation als auch im postoperativen Verlauf waren in der Body Mass Impedanz Analyse keine Unterschiede nachzuweisen [107]. Andere Parameter, wie z.B. der Mittel-Arm-Muskel-Umfang, wurden nicht bestimmt. Postoperativ erfolgte der Kostaufbau bei Spendern und Empfängern in den ersten Tagen gleichermaßen, so dass die Ernährung hier wahrscheinlich weniger Einfluß auf die Entwicklung der IGF-I-Werte hatte.

Interessant war dabei der klinische Verlauf zwischen Empfängern und Spendern. Im Mittel ging es den Empfängern klinisch gleich nach Transplantation subjektiv besser, während sich die meisten Spender bis zum POD 5 oder 7 schlapp und müde fühlten (die Befragungen zum Allgemeinbefinden erfolgten nicht nach einem standardisierten Fragebogen). Erst danach kam es bei den Spendern zu einer unmittelbaren Verbesserung des Allgemeinbefindens. Der klinische Verlauf ging mit einer verbesserten Leberfunktion (steigenden Syntheseparametern, z.B. CHE, IGF-I) einher.

Zusammenfassend lassen sich die Unterschiede der Verläufe des IGF-I am ehesten durch die verschiedene hormonelle Ausgangslage vor Split-Leber-Transplantation der Empfänger bzw. Hemihepatektomie der Spender erklären. GH und Insulin scheinen dabei zusammen einen größeren Einfluß auf die Regeneration und Produktion von IGF-I in der neuen Leber der Empfänger zu besitzen als die Entzündungsmediatoren. Während sich bei den Spendern eine GH-Resistenz aufgrund eines Verlustes von Lebermasse und der oben beschriebenen hormonellen, inflammatorischen Veränderungen manifestiert.

Inwieweit andere Faktoren diesen Vorgang beeinflussen und welche Mechanismen eine Rolle spielen, ist bisher noch nicht ausreichend untersucht worden.

4.3. Veränderungen der Leberfunktion

Wie in der Literatur beschrieben ergaben die präoperativen Analysen der Leberfunktionswerte zwischen Spendern und Empfängern starke signifikante Unterschiede [62, 89]. Nach Transplantation wurden die Leberfunktionswerte bei den Empfängern, insbesondere nach orthotoper Lebertransplantation, untersucht [90]. Betrachtungen der Leberfunktion in der Gruppe der Spender nach den jeweiligen operativen Eingriffen waren dagegen nicht bekannt.

In der multivariaten Analyse für wiederholte Messungen zeigten sich ähnliche postoperative Verläufe der Werte von Spendern und Empfängern mit Ausnahme der GLDH (leichter signifikanter Unterschied) und des konjugierten Bilirubins über den Beobachtungszeitraum eines Jahres. Die Werte des konjugierten Bilirubins sind bei den Empfängern nach sechs Monaten stark und nach einem Jahr weniger stark erhöht. Die Werte für das Bilirubin gesamt waren normal. Das sprach für eine gute Synthesefunktion der Leber. Die erhöhten Daten für konjugiertes Bilirubin ließen sich am ehesten auf die häufig auftretenden Abflusshindernisse in Form von Anastomosenstenosen zurückführen. Mittels wiederholter endoskopischer retrograder Cholangiographie (ERC) und Einlage eines Gallengangstents in Höhe der Anastomose bzw. Stenose kann der Abfluss verbessert werden. Es erfolgte in diesem Fall keine systematische Untersuchung und Berechnung von signifikanten Unterschieden, so dass es sich lediglich um eine Vermutung handelt.

Zu erwarten war der Anstieg der Enzymwerte nach dem jeweiligen Eingriff und die langsame Rekonvaleszenz der Werte während der Regeneration und der Funktionsherstellung der Leberhälften. Eine komplette Normalisierung zum Studienende erfolgte jedoch nicht. Es bestanden nach einem Jahr noch immer leichte signifikante Unterschiede zu den Evaluationswerten der Spender, trotzdem die AST und ALT größtenteils im Normbereich lagen. Allerdings wäre, bei sonst guter Synthesefunktion der Leber, eine Normalisierung der Enzymwerte zu vermuten gewesen. Das sprach für eine noch bestehende leichte Schädigung der Leber bei guter Synthese- und Ausscheidungsfunktion.

Verschiedene Entwicklungen gab es bei den Syntheseparametern. Die CHE fiel sowohl bei den Spendern als auch den Empfängern und hatte einen ähnlichen Verlauf wie das IGF-I. In beiden Gruppen war dagegen ein kontinuierlicher Rückgang des INR zu verzeichnen. Eventuell könnte die Gabe von Vitamin K in den ersten postoperativen Tagen eine Verbesserung und schnellere Normalisierung der INR bewirkt haben, während sich die anderen Syntheseparameter dagegen nur langsam erholten. Einen weiteren Einflussfaktor stellten die Gaben von FFPs und/oder Gerinnungsfaktoren bei Bedarf dar [108].

Ferner könnte ein Verlust der CHE durch Aszites eine Ursache sein, doch wäre dieses nur bei den Empfängern der Fall, denn die Drainagen bei den Spendern wurden schon innerhalb der ersten drei postoperativen Tage gezogen und würde die weitere Tendenz des Absinkens bis zum POD7-10 nicht erklären. Ein signifikanter Unterschied ist auch noch nach einem Jahr nachweisbar, so dass bei Annahme der CHE als Lebersyntheseparameter hier ein Defizit besteht. Dagegen befand sich das Albumin nach einem Jahr im Normbereich. Insgesamt kann von einer normalen Synthesefunktion der transplantierten Leberhälfte ausgegangen werden kann.

Die Vorstellung eines eventuellen Unterschiedes im postoperativen Verlauf zwischen Patienten mit prä LTX sehr schlechter Leberfunktion (Child C) und Empfängern mit besserer Funktion (Child A) wurde bei der zu geringen Fallzahl nicht untersucht. Berechnungen mit dem MELD-Score wurden durchgeführt. Es konnten jedoch keine eindeutigen Zusammenhänge mit den in der Studie gemessenen Leberparametern eruiert werden, so dass dieser Score weiterführend nicht ausgewertet wurde.

4.4. IGF-I in der Routinediagnostik als Parameter der Lebersynthese und Überlebensprognose?

In einigen Untersuchungen waren gute Ergebnisse in der Auswertung von IGF-I als Leberfunktionsparameter evaluiert worden [94, 109]. In unseren Analysen war eine meist vergleichbare Korrelation im postoperativen Verlauf zwischen IGF-I und den Leberfunktionswerten (Bilirubin, CHE, INR) festzustellen.

Aufgrund der Korrelationen und des postoperativen Verlaufes könnte IGF-I insbesondere bei chronischen Lebererkrankungen durchaus als Syntheseparameter und evtl. auch zur Aussage der Überlebensprognose benutzt werden, wie es z.B. bei Assy et al. formuliert wurde [62]. In dieser Studie waren IGF-I-Werten von < 10 nmol/l mit einer schlechteren Ein-Jahr-Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Bisher wird das Hormon nicht oder sehr wenig in der Routinediagnostik bei Lebererkrankungen eingesetzt. Eine Bestimmung hinsichtlich der Leberfunktion und Prognoseabschätzung ist sowohl im chronischen als auch im akuten Stadium, z.B. zur Überprüfung der Leberfunktion nach Transplantation, möglich. Bedacht werden sollten dabei die verschiedensten Einflußfaktoren: GH, Insulin, der Ernährungszustand, das Alter und beim akuten Trauma die verstärkte Ausschüttung von postinflammatorischen Zytokinen. Weitere klinische Studien wären hierzu notwendig.

4.5. Einfluß des Growth hormone auf den Glukosemetabolismus, insbesondere nach Glukosebelastung im ivGTT

Bei fortgeschrittener Leberzirrhose besteht häufig eine Glukosetoleranzstörung [52-54]. Diese geht, entsprechend eines Diabetes mellitus Typ 2, mit einer peripheren Insulinresistenz und daraus folgendem Hyperinsulinismus einher [58, 59]. Nach Transplantationen allgemein und vor allem bei Lebertransplantationen sind Veränderungen im Glukosemetabolismus beschrieben. Es kann sowohl zu einer Verbesserung als auch zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage kommen [13-15]. Über Jahre wurde dabei ein Einfluß der Immunsuppressiva postuliert. In

einer Auswertung von Stockmann et al. [86] zeigte sich, dass die Immunsuppressiva über den Zeitraum von einem Jahr in der multivariaten Varianzanalyse kein Einfluß haben. In einer neueren Auswertung mit erhöhter Fallzahl ist ein Einfluß des Prednisolons erkennbar [107]. Vergleichbare prospektive Untersuchungen, die die Glukosestoffwechsellage und besonders die Wachstumshormonachse in Verbindung zur Leberfunktion und des Glukosestoffwechsels mittels eines Glukosetoleranztests vor und nach Transplantation analysieren, sind bisher nicht durchgeführt worden. Untersuchungen nach Hemihepatektomie und einer prospektiven Analyse des Glukosemetabolismus sowie der Wachstumshormonachse sind nicht vorhanden. Einzig bei einer Studie an Hunden kam es nach Hemihepatektomie (40 % des Lebergewebes wurden entfernt) zu einer Glukosetoleranzstörung und einem „paradoxen GH-Anstieg“ [110].

Zur genauen Stoffwechselcharakteristik vor und nach Transplantation bzw. Hemihepatektomie wurden intravenöse Glukosetoleranztests mit Bestimmung der GH-Werte durchgeführt. In den meisten Studien zur Erfassung der Wirkung auf Insulinsensitivität und beta-Zellfunktion wurden orale Glukosetoleranzteste verwendet. Da bei Lebererkrankungen eine große Variationsbreite durch allgemein veränderte Darm- und hämodynamische Parameter bei den Patienten vorliegen, kommt es so zu starken Unterschieden in der Aufnahme der Glukose, die auch nach der LTX andauern können [111]. Der intravenöse Glukosetoleranztest umgeht die genannten Probleme und ist so am meisten von der intestinalen Glukoseaufnahme unabhängig. Daher wurde dieser Test in der vorliegenden Studie verwandt. Zusätzlich wurden mit einem Computer-assistierten Programm und durch häufige Probenabnahmen die Insulinsensitivität, die Glukoseeffektivität und die verschiedenen Phasen der beta-Zellsekretion nach Glukosebelastung zur umfangreicheren Darstellung berechnet. Für die Auswertung des Wachstumshormons waren als Parameter des Glukosestoffwechsels vor allem Glukose, C-Peptid und Insulin basal sowie die Insulinsensitivität wichtig.

Der Einfluss des gerade genannten Wachstumshormons, im Besonderen der antiinsulinäre Effekt einer chronischen GH-Gabe oder pathologischen GH-Erhöhung, im Glukosemetabolismus ist schon lange bekannt. So konnte bei Gabe von GH bei gesunden Probanden eine Glukosetoleranzstörung initiiert werden [112]. Ähnliche

Ergebnisse konnten in einer doppelblind kontrollierten Studie der Arbeitsgruppe von Wallace et al. durch Verabreichung von GH bei Männern mit chronischer Lebererkrankung erreicht werden. Ein Hyperinsulinismus und eine Insulinresistenz wurden verstärkt [113].

Die Korrelationen des Wachstumshormons und des IGF-I ergaben signifikante Ergebnisse zu Insulin und zum C-Peptid, v.a. aber zur Insulinsensitivität (SI), während sich zu den basalen Glukosewerten keine signifikanten Zusammenhänge zeigen ließen. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass GH und IGF-I die Insulinproduktion in der beta-Zelle und das Wachstum der beta-Zelle im Pankreas mittels eines glukoseabhängigen Mechanismus steigern können [69, 114]. Das bestätigte noch einmal den Zusammenhang zwischen Glukosemetabolismus und der Wachstumshormonachse. Ähnliche Ergebnisse ließen sich für die Leberfunktion zur Insulinsensitivität darstellen, so dass auch hier ein Zusammenhang beschrieben werden konnte.

Des Weiteren konnte der Einfluß des Wachstumshormons auch im Glukosetoleranztest gezeigt und bewiesen werden. Bei Glukosebelastung kam es zu einer Hemmung der GH-Ausschüttung aus der Hypophyse. Wichen die Werte von diesem Verlauf ab und bildete sich ein GH-Anstieg, so konnte das einerseits physiologisch durch eine Hypoglykämie oder andererseits als „paradoxe GH-Anstieg“ z.B. bei Glukosestoffwechselstörungen, Akromegalie und chronischer Lebererkrankung hervorgerufen worden sein [115, 116]. Daher wurden GH-Werte innerhalb des Tests bestimmt und in dieser Arbeit ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigten in den präoperativen Glukosetoleranztests nach Glukosebelastung ein leichtes Absinken von GH am Anfang sowohl bei Spendern (=Kontrollgruppe) als auch bei Empfängern, ehe sich in der Empfängergruppe der in der Literatur beschriebene „paradoxe GH-Anstieg“ darstellte. Eine Gegenüberstellung der eigenen und der Resultate anderer Untersuchungen bei chronischen Lebererkrankungen sind in der folgenden Tabelle 18, Seite 90, dargestellt.

In einigen Veröffentlichungen wurden nur Graphiken gezeigt, die jedoch ähnliche Resultate erzielten [30, 33]. Die höheren GH-Peaks in den Literaturergebnissen sind am ehesten durch die unterschiedliche Berechnung (Median + Quartilen und Mittelwerte + Standardabweichung) oder verschiedene Referenzintervalle zu erklären.

Tabelle 18: GH im Glukosetoleranztest– eigene Werte vor Operation im Vergleich zu Literaturergebnissen bei Leberzirrhose

	0 Min	16 Min	30 Min	60 Min	120 Min	150 Min	180 Min
Eigene Werte							
Spender (n=25)	0,5 (0,5-1,8)	0,5 (0,5-2,3)	0,5 (0,5-2,3)	0,5 (0,5-1,0)	0,5 (0,5-0,6)		0,5 (0,5-1,2)
Empf (n=21)	4,0[§] (1,5-13,4)	3,4[§] (1,3-8,2)	6,5[§] (1,4-14,5)	5,6[§] (2,5-15,4)	4,7[§] (2,6-11,5)		2,2[§] (1,2-4,6)
Martina et al. [117]							
(n=12)	8,6 +/-2,6	5,4 +/-1,8	18,6 +/-6,6	22,4 +/-10,8	15,4 +/-7,8	10,6 +/-4,6	9,6 +/-3,6
Leatherdale et al. [116]							
Zirrhose (n=6)	3,4 +/-1,1	3,6 +/-1,1**	4,6 +/-1,3*	4,2+/- 2,3**	5,8 +/-1,8*	9,5 +/-4,4**	7,4 +/-3,4**
Kontr. (n=12)	2,9 +/-1	1,1 +/-0,3	0,6 +/-0,1	0,6 +/-0,1	1,3 +/-0,7	1,3 +/-0,6	1,8 +/-1,0

Empf = Empfänger, Kontr. = Kontrolle.

[§] signifikante Unterschiede in der Bonferroni-Holm-Adjustierung bei abhängigen Daten: postoperative Daten von Spendern und Empfängern gegen die Spender-Evaluationswerte.

* signifikante Unterschiede in Bonferroni-Holm-Adjustierung der postoperativen Daten der Empfänger gegen die eigenen Evaluationswerte.

** p < 0,01 Kontrollen gegen Zirrhotiker.

Postoperativ konnte nach zehn Tagen auch in der Spender- und Empfängergruppe ein GH-Anstieg beobachtet werden. Dieses war auf eine geminderte Leberfunktion der Spender nach Hemihepatektomie und bei den Empfängern auf eine noch unzureichende Leberfunktion der transplantierten Leberhälfte zurückzuführen und wies so auf einen direkten Zusammenhang zwischen Leberfunktion und dem Glukosemetabolismus hin. Die Resultate der Spender nach zehn postoperativen Tagen sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Hirano et al. [110] an Hunden, in denen sich einige Tage nach Hemihepatektomie ebenfalls eine Glukosetoleranzstörung mit paradoxem „GH-Anstieg“ manifestierte.

Die Zunahme des Lebervolumens, das nach ca. sechs Monaten ungefähr der ursprünglichen Lebergröße entsprach [118], bedingte eine Verbesserung der

Leberfunktion und führte gleichzeitig zu einer Besserung der Glukosestoffwechsellage [86] sowie der GH-Werte innerhalb des Glukosetoleranztests in beiden Gruppen. Die Ausgangswerte der Kontrollgruppe wurden am Ende des Untersuchungszeitraumes sowohl bei Spendern als auch Empfängern nicht erreicht. Der „paradoxe GH-Anstieg“ war ab der Sechsmonatsauswertung nur noch bei einigen Patienten nachweisbar, es zeigten sich jedoch im Median und in den Quartilen erhöhte Werte im Vergleich zu den Kontrollwerten (siehe Tabelle 12, Seite 67). Bei unzureichender Normalisierung war von einer noch bestehenden Störung in der Wachstumshormonachse im Zusammenhang mit dem Glukosemetabolismus nach einem Jahr der Nachbeobachtung auszugehen. Störende GH-Anstiege, die im Rahmen einer Hypoglykämie auftraten, wurden vorher eliminiert. Vergleichbaren Daten fehlen in der Literatur. Am ehesten konnte man von einer langsameren Normalisierung der Wachstumshormon-Achse auszugehen. Hier sind weitere Untersuchungen zu empfehlen.

Eine weitere Bestätigung für den großen Einfluß der Leber auf den Glukosemetabolismus und die Wachstumshormonachse fand sich in der Auswertung der Empfänger. Hier erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen - Patienten mit und ohne Glukosetoleranzstörung, gemäß der Einteilung nach dem WHO-Schema. Vor dem operativen Eingriff zeigte sich ein „paradoxe GH-Anstieg“ in der Gruppe mit Glukosetoleranzstörung (gekennzeichnet mit mDm), während sich in der Gruppe ohne Störung (oDm) zwar erhöhte Werte mit unterschiedlichem Verlauf im Vergleich zu den Evaluationswerten der Spender, jedoch ohne eigentlichen Peak darstellten (siehe Tabelle 14, Seite 74, Abbildung 27-Abbildung 29, Seite 75 und 76).

Die unterschiedlichen Verläufe beider Empfängergruppen konnte einerseits auf eine zu geringe Fallzahl (vor Transplantation n=12/9, nach einem Jahr n= 5/6) und damit rein zufällig sein. Auf der anderen Seite fand sich in unserer Analyse ein erhöhter Anteil von Hepatitis C-Infektionen in der Gruppe „oDm“ (4 von 12 Patienten mit Hepatitis C+HCC in der Gruppe „oDm“, 1 von 9 in der Gruppe „mDm“), die bekanntlich eine diabetische Stoffwechsellage begünstigen können [59, 119]. In der Gruppe „oDm“ waren jedoch normale Glukosewerte und ein veränderter GH-Verlauf im ivGTT nachzuweisen. In der Gruppe „mDm“ waren die Glukosewerte erhöht mit

jedoch geringerem Anstieg der GH-Werte. Daher erschien der Einfluß der HCV-Infektion auf Veränderungen im ivGTT in der Studiengruppe unwahrscheinlich und es wurde am ehesten von einer zufälligen Verteilung auszugehen.

Auffällig war, dass bei einer Gesamtfallzahl von n=6 nach einem Jahr zwei Fälle mit Hepatitis C+HCC in die Auswertung der Gruppe „oDm“eingingen. Sie wiesen beide ab dem halben Jahrtest einen paradoxen GH-Anstieg bei auch pathologisch erhöhten Glukosewerten auf. Das war mit einer Verschlechterung der Leberfunktion vereinbar. Ein Einfluß der Hepatitis C war hier durchaus plausibel. Bei größeren Fallzahlen müssten daher Patienten mit Hepatitis C-Infektionen getrennt von den anderen Fällen analysiert werden. Ein anderer paradoxer Verlauf wurde bei einer Patientin mit Budd Chiari Syndrom gemessen.

Eine weitere Ursache ist ein bestehender Alkoholabusus [61, 65]. Da die Patienten im Untersuchungszeitraum alle abstinent waren, ist eine Einwirkung auf den Glukosemetabolismus weniger wahrscheinlich.

Warum es zu einem GH-Anstieg im Glukosetoleranztest kommt, ist bis heute nicht ausreichend untersucht bzw. es ist keine ausreichende Erklärung dafür gefunden worden.

Mögliche Erklärungen könnten sein:

1. fehlender negativer Feedbackmechanismus der Glukose (die bishere Ansicht) oder eines anderen, bislang unbekanntem Faktors
2. eine gesteigerte Ausschüttung des Wachstumshormons zur Steigerung der Insulinsekretion (und/oder IGF-I-Synthese)
3. eine gesteigerte Ausschüttung des Wachstumshormons zur Verbesserung der Insulinsensitivität
4. ein noch unbekannter Mechanismus.

1.) Bislang wurde der „paradoxe GH-Anstieg“ als vermindertes negatives Feedback der erhöhten Glukose im Glukosetoleranztest auf den Hypothalamus postuliert [120]. In dieser klinischen Studie konnte eine hemmende Wirkung nicht eindeutig bewiesen werden. Die genaue Analyse unserer eigenen Daten und der Ergebnisse der Literatur zeigen einen leichten Rückgang der GH-Werte, ehe es zu einem paradoxen

Anstieg kommt. Das mag durch eine anfängliche hemmende Komponente bedingt sein. Warum die Hemmung durch Glukose oder vielleicht einen bislang nicht bekannten Faktor, nicht ausreichend ist oder ob ein anderer Mechanismus dazu führt, müsste in zukünftigen Studien geklärt werden.

Bekannt ist zu dem, dass Insulin in einer tierexperimentellen Analyse im basalen Zustand eine hemmende Wirkung auf die mRNA-Expression von GH in hypophysären Zellen hat [121, 122]. Eine mögliche Einwirkung auf die Hypophysen- und Hypothalamusachse während Glukosebelastung scheint durchaus verständlich, zumal der Zusammenhang zwischen einem „paradoxen GH-Anstieg“ und einer verlangsamten Aufnahme der Glukose aus dem Blut mit erhöhten C-Peptid- und Insulinwerten in Korrelationen 60 Minuten nach Glukosegabe ($r \sim 0,5$) bestätigt wurde (siehe Tabelle 15, Seite 78). Hier wäre ein hemmender Einfluß des Insulins auf die GH-Sekretion nach Glukosebelastung denkbar. Vielleicht ist bei der Leberzirrhose mit Entwicklung einer hepatischen Insulinresistenz und längere Zeit erhöhten Insulin-Serumkonzentrationen die hemmende Wirkung nicht ausreichend (ähnlich dem beschriebenen negativen Feedback der Glukose, siehe vorherigen Absatz).

2./3.) Bei chronischen Lebererkrankungen mit überhöhter Sekretion des GH bei verminderter IGF-I-Konzentration (fehlendes funktionsfähiges Lebergewebe mit verminderter Syntheseleistung) und fehlender negativer Rückkopplung ist generell eine Störung der Wachstumshormonachse vorhanden. IGF-I hat den größten inhibitorischen Effekt auf die GH-Sekretion und trägt selbst zu einer erhöhten Insulinsensitivität und zu einer Verbesserung einer Glukosetoleranzstörung bei. Bei Verminderung der IGF-I-Serumkonzentrationen ist dieses nicht mehr möglich. Die Frage nach einer fehlenden Rückkopplung während des Glukosetoleranztestes mit einer paradoxen GH-Sekretion ist bisher nicht untersucht worden. Andererseits könnte die mangelnde Inhibition der GH-Sekretion bei Glukosebelastung zu einer GH-Ausschüttung zur vermehrten Bildung von IGF-I in der Leber führen (GH regt die Produktion von IGF-I-mRNA an [37]).

GH selbst hat eine insulin-ähnliche Wirkung innerhalb der ersten 2 h, ehe die antiinsulinären Effekte von GH überwiegen [123]. Dieses scheint bei schon erhöhten basalen Werten des Hormons eher unwahrscheinlich, weil hier die langwirksamen

Komponenten des Hormons überwiegen müssten. Ob daher eine starke Erhöhung des GH bei schon basal hohen Werten eine akute Wirkung hat, ist fraglich. Es würden dabei die beta-Zelle zur Insulinsekretion angeregt [69] und die Insulinsensitivität verbessert werden (über die JAK2-Kinase mit Autophosphorylierung des Rezeptors und Phosphorylierung von IRS1/2, dadurch PI-3-Aktivierung mit nachstehender Aktivierung weiterer Stoffwechselschritte [25], so dass eine unterstützende Insulinwirkung mit Steigerung der Glukoseaufnahme in die Zelle erfolgt).

In mehreren experimentellen Untersuchungen der Arbeitsgruppe von S. Yakar, M. Haluzik, D. Le Roith et al. wurde anhand von IGF-I-defizienten Mäusen die Rolle von IGF-I und GH auf die Insulinresistenz und den Glukose-Fettstoffwechsel untersucht. Hier konnte nachgewiesen werden, dass die chronisch erhöhten GH-Serumkonzentrationen, wie zum Beispiel bei Leberzirrhose, für die Entstehung einer Insulinresistenz hauptsächlich verantwortlich sind. IGF-I behält die modulierende Rolle zwischen beiden Hormone (GH und Insulin) zum Erhalt eines „normalen“ Glukose- und Fettstoffwechsels [124, 125]. Welche Rolle dieses im Glukosetoleranztest spielt, ist bisher unklar.

Zusätzliche Einflussfaktoren, die in unserer Studie nicht bestimmt wurden, sind die IGFBPs, denen, insbesondere dem IGFBP1, eine Rolle im Glukosestoffwechsel zugeschrieben wird. So scheint der Ablauf der Regulation des Glukosemetabolismus und der pathophysiologischen Zusammenhänge möglicherweise noch viel komplexer als bisher angenommen wurde. Weitere Studien sind hier deshalb erforderlich.

4.6. Entstehung des hepatothogenen Diabetes mellitus

Aus den genannten Resultaten kann die Entwicklung eines hepatothogenen Diabetes mellitus abgeleitet werden. Bei Bestehen einer Leberzirrhose kommt es zu einem Umbau des Lebergewebes mit vermehrter Bildung von Bindegewebe und einem Rückgang des funktionsfähigen Lebergewebes. Weiterhin bildet sich eine portale Hypertension mit Ausbildung portosystemischer Shunts aus. Hierdurch passiert eine geringere Insulinkonzentration die Leber und die Insulinclearance nimmt ab. Dadurch und durch das verminderte funktionsfähige Lebergewebe ist die IGF-I-Synthese eingeschränkt, die GH-Rezeptoren (GHR) nehmen ab und die GH-Sensivität an den GH-Rezeptoren (GHR) wird durch eine verringerte Insulinkonzentration und erhöhten

Zytokinkonzentrationen, die aufgrund des chronischen Umbauprozesses vermehrt gebildet werden, innerhalb der Leber zusätzlich gesenkt, so dass folglich eine verminderte IGF-I-Menge synthetisiert wird. Insulin wird für die Glukoseaufnahme in den peripheren Geweben und Steuerung der Glukoneogenese, Glykolyse und Beeinflussung des Lipidmetabolismus benötigt. Durch die chronische Lebererkrankung wird, wie beschrieben, das Verhältnis von Insulin, IGF-I und GH sowie anderen Hormonen beeinflusst. Die pankreatischen beta (β)-Zellen entwickeln in dieser Zeit eine erhöhte Glukosesensitivität. Sie produzieren und sezernieren anfangs vermehrt Insulin [56]. Dieses und die beschriebene verminderte Insulinclearance in der Leber führen zu einem Hyperinsulinismus, der im Verlauf eine Desensibilität der Insulinrezeptoren und eine Abnahme der Rezeptordichte („Herunter oder Down-Regulation“) bewirken. Somit ist die Insulinwirkung trotz hoher Serumkonzentrationen vermindert und es bildet sich eine, vor allem peripher bestehende, Insulinresistenz (die so genannte „hepatische Insulinresistenz“) aus. Störungen der Signaltransduktion der Tyrosinkinase der Insulinrezeptoren können, zum Beispiel durch die Erhöhung gegenregulatorischer Hormone (GH), die Insulinresistenz verstärken [57, 58]. GH wird auch wegen der verringerten negativen Rückkopplung des IGF-I auf die Hypophyse und des Hypothalamus vermehrt sezerniert. Hierdurch wird zwar die beta-Zellsekretion und -proliferation angeregt [70]. Es wird aber bei längerfristig erhöhten GH-Serumkonzentrationen auch eine vermehrte Glukoneogenese und verminderte Glukoseaufnahme in der Peripherie (Aktivierung der SOCS, die die am GHR befindliche JAK2-Kinase hemmen) begünstigt (gegenregulatorische Wirkung des GHs) [25, 26]. Die verringerte IGF-I-Serumkonzentration kann eine verminderte Glukoseaufnahme in der Peripherie fördern. Das Mißverhältnis führt über längere Zeit zu einer Glukosetoleranzstörung, die in einen hepatogen bedingten Diabetes mellitus münden kann, wenn zu einem späteren Zeitpunkt die Insulinsekretion der pankreatischen Beta-Zelle nachläßt (ähnlich wie beim Diabetes Typ 2). Als zusätzlich prediktive Faktoren können genetische und Umweltfaktoren (z.B. Adipositas) genannt werden. Die Ätiologie der Leberzirrhose kann ebenso die Entwicklung eines hepatogenen Diabetes mellitus begünstigen (siehe Punkt 1.8., Seite 20). Die Entstehung ist in Abbildung 30, Seite 96, dargestellt.

5. Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie sollten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern der Leberfunktion, der Wachstumshormonachse und des Glukosemetabolismus vor und nach Lebendspende-Lebertransplantation bei Spendern und Empfängern dargestellt und analysiert werden.

Insgesamt konnte eine gestörte Wachstumshormonachse mit erhöhtem GH- und verminderten IGF-I-Werten bei chronischen Lebererkrankungen bestätigt werden.

Die differenzierten postoperativen Verläufe von IGF-I bei Spendern und Empfängern waren mit großer Wahrscheinlichkeit auf viele Faktoren, insbesondere auf Unterschiede im Wachstumshormonhaushalt sowie auf Insulin und Einflüsse der postinflammatorischen Zytokine vor und kurz nach Lebendspende-Lebertransplantation und Hemihepatektomie zurückzuführen. Der postoperative Verlauf der Empfänger entsprach ebenfalls der in vorherigen Untersuchungen beschriebenen Entwicklung. Beide Gruppen erreichten am Ende des Untersuchungszeitraums die Evaluationswerte der Spender vor Hemihepatektomie.

Die Leberfunktionsparameter hatten sich nach einem Jahr weitestgehend normalisiert. Bestanden Unterschiede, dann waren sie nur noch schwach signifikant. Gegensätzliche postoperative Verläufe zeigten sich bei der CHE und INR. Dabei schien die Gabe von Gerinnungsfaktoren und Vitamin K die schnellere Wiederherstellung des INR zu fördern. Die Leberenzyme zeigten eine signifikante Erhöhung im Vergleich zu den Ausgangswerten der Spender, die allerdings in einem großen Normalkollektiv schon im Normbereich der jeweiligen Werte lagen. Dieses könnte durch noch gesteigerte Umbauvorgänge des Lebergewebes bedingt gewesen sein.

Zwischen der Wachstumshormonachse und der Leberfunktion fanden sich gute Korrelationen, die auf einen Zusammenhang hindeuteten. IGF-I würde sich daher durchaus als Leberfunktionsparameter und als Prognoseparameter bei chronischen Lebererkrankungen eignen.

ivGTT

Im ivGTT konnten vor der Lebertransplantation in der Empfängergruppe ein paradoxer GH-Anstieg nachgewiesen werden. Bisher erfolgten keine Untersuchungen des Glukosemetabolismus nach Transplantation in prospektiver Form. Erstaunlich war die schnelle Regeneration in der Empfängergruppe mit Verbesserung der Glukosetoleranzstörung und einem geringeren GH-Peak bzw. Verschwinden des GH-Anstieges an den Testzeitpunkten sechs Monate und einem Jahr. Das wies auf einen Zusammenhang zwischen Leberfunktion, dem Glukosestoffwechsel und der Wachstumshormonachse hin.

Im postoperativen Verlauf der Spender bestätigte sich diese Beziehung durch Entstehung einer Glukosetoleranzstörung mit paradoxem GH-Anstieg unmittelbar nach Hemihepatektomie und Normalisierung der GH-Werte im ivGTT nach einem Jahr.

Die Unterteilung der Empfängergruppe in Patienten mit und ohne vorher bestehende Glukosetoleranzstörung zeigte keinen Einfluss der HCV- oder HBV-Infektionen auf die Glukosetoleranz.

Zusammengenommen spiegelten die dargestellten Ergebnisse Wechselwirkungen der Wachstumshormonachse, der Leber und des Glukosemetabolismus wider, da eine zügige Leberregeneration, bemerkbar durch schnelle, verbesserte Leberfunktionswerte, eine Verbesserung des Glukosemetabolismus [86] und der GH-IGF-I-Achse bewirkten. Wohingegen sich bei den Spendern durch Einbruch der Leberfunktion nach Hemihepatektomie Verschlechterungen im Glukosestoffwechsel und Veränderungen der Wachstumshormonachse darstellten, die sich durch Leberregeneration wieder normalisierten bzw. besserten.

Der genaue Mechanismus der Entstehung einer hepatischen Glukosetoleranzstörung ist bisher nicht ausreichend geklärt. Das komplexe Zusammenspiel bei der hepatischen Glukosetoleranzstörung zwischen hormonellen, hepatischen und anderen Faktoren sollte weiter Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR: **Homotransplantation of the Liver in Humans.** *Surg Gynecol Obstet* 1963, **117**:659-676.
2. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, et al.: **Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results.** *Ann Surg* 1991, **214**(4):428-437; discussion 437-429.
3. Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y, et al.: **Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient.** *Lancet* 1994, **343**(8907):1233-1234.
4. Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y, et al.: **Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor.** *Transplantation* 1994, **57**(7):1127-1130.
5. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Wei WI, Lo RJ, Lai CL, et al.: **Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts.** *Ann Surg* 1997, **226**(3):261-269; discussion 269-270.
6. Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P: **Long-term results after liver transplantation.** *Transpl Int* 2008, **21**(3):234-246.
7. Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, J.L. S, Detre KM: **Long-term patient and retransplantation survival by selected recipient and donor characteristics: An update from the PittUNOS liver transplant registry.** *Clin Transpl* 1997, **18**:15-28.
8. Abbasoglu O, M. L, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM: **Ten Years of Liver Transplantation.** *Transplantation* 1997, **64**:1801-1807.
9. Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, et al.: **Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: A matched pair analysis.** *Ann Surg* 2006, **244**(6):865-872; discussion 872-863.
10. Konrad T, Golling M, Vicini P, Toffolo G, Wittman M, Mahon A, et al.: **Insulin Sensitivity and Beta-Cell Secretion After Liver Transplantation in Patients with Acute Liver Failure.** *Transpl Proceed* 2001, **33**:2576-2579.

11. Fernandez LA, Lehmann R, Luzi L, Battezzati A, Angelico MC, Ricordi C, et al.: **The effects of maintenance doses of FK506 versus cyclosporin A on glucose and lipid metabolism after orthotopic liver transplantation.** *Transplantation* 1999, **68**(10):1532-1541.
12. Tabasco-Minguillan J, Miele L, Carroll P, Gavalier J, Van Thiel DH, Starzl TE: **Insulin requirements after liver transplantation and FK-506 immunosuppression.** *Transplantation* 1993, **56**(4):862-867.
13. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, et al.: **Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation.** *Hepatology* 2000, **31**(3):694-703.
14. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaud MC, Strati F, et al.: **Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation.** *Hepatology* 1999, **30**(3):649-654.
15. Steinmuller TH, Stockmann M, Bechstein WO, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus P: **Liver transplantation and diabetes mellitus.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000, **108**(6):401-405.
16. Davies M: **New diagnostic criteria for diabetes--are they doing what they should?** *Lancet* 1999, **354**(9179):610-611.
17. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, et al.: **Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria.** *Lancet* 1999, **354**(9179):622-625.
18. Holly JM, Amiel SA, Sandhu RR, Rees LH, Wass JA: **The role of growth hormone in diabetes mellitus.** *J Endocrinol* 1988, **118**(3):353-364.
19. Davidson MB: **Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism.** *Endocr Rev* 1987, **8**(2):115-131.
20. Baumann G: **Growth Hormone-Binding Proteins (Minireview).** *P S E B M* 1993, **202**:392-400.
21. Phillips LS, Unterman TG: **Somatomedin activity in disorders of nutrition and metabolism.** *Clin Endocrinol Metab* 1984, **13**(1):145-189.
22. Baumann G, Shaw M, Ambrun K: **Regulation of Plasma Growth Hormone-Binding Proteins in Health and Disease.** *Metabolism* 1989, **38**:683-689.

23. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN, et al.: **Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase.** *Cell* 1993, **74**(2):237-244.
24. Ridderstrale M, Degerman E, Tornqvist H: **Growth Hormone Stimulates the Tyrosine phosphorylation of the Insulin Receptor Substrate-1 and Its Association with phosphatidylinositol 3-Kinase in Primary Adipocytes.** *J Biol Chem* 1995, **270**:3471-3474.
25. Ridderstrale M, Amstrup J, Hilton DJ, Billestrup N, Tornqvist H: **SOCS-3 is involved in the downregulation of the acute insulin-like effects of growth hormone in rat adipocytes by inhibition of Jak2/IRS-1 signaling.** *Horm Metab Res* 2003, **35**(3):169-177.
26. Dominici FP, Turyn D: **Growth hormone-induced alterations in the insulin-signaling system.** *Exp Biol Med (Maywood)* 2002, **227**(3):149-157.
27. Houssay BA: **The hypophysis and metabolism.** *N Engl J Med* 1936, **214**:961-986.
28. Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JP, Lowy C, Rutherford A, Nabarro JD: **Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment.** *J Clin Endocrinol Metab* 1967, **27**(10):1418-1430.
29. Donaghy A, Ross R, Gimson A, Hughes SC, Holly J, Williams R: **Growth hormone, insulinlike growth factor-1, and insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease.** *Hepatology* 1995, **21**(3):680-688.
30. Riggio O, Merli M, Cangiano C, Capocaccia R, Cascino A, Lala A et al: **Glucose intolerance in liver cirrhosis.** *Metabolism* 1982, **31**(6):627-634.
31. Ottesen LH, Bendtsen F, Flyvbjerg A: **The insulin-like growth factor binding protein 3 ternary complex is reduced in cirrhosis.** *Liver* 2001, **21**(5):350-356.
32. Holt R, Simpson H, Sönksen P: **Role of the growth hormon-insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis.** *Diabet Med* 2003, **20**:3-15.
33. Shankar TP, Fredi JL, Himmelstein S, Solomon SS, Duckworth WC: **Elevated growth hormone levels and insulin resistance in patients with cirrhosis of the liver.** *Am J Med Sci* 1986, **291**(4):248-254.

34. Juul A: **Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease.** *Growth horm igf res* 2003, **13**:113-170.
35. Schimpff RM, Donnadieu M, Glasinovic JC, Warnet JM, Girard F: **The liver as a source of somatomedin.** *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976, **83**(2):365-372.
36. Uthne K, Uthne T: **Influence of liver resection and regeneration on somatomedin (sulphation factor) activity in sera from normal and hypophysectomized rats.** *Acta Endocrinol (Copenh)* 1972, **71**(2):255-264.
37. Jones J, Clemmons D: **Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions.** *Endocr Rev* 1995, **16**:3-34.
38. Baxter RC, Bryson JM, Turtle JR: **Somatogenic receptors of rat liver: regulation by insulin.** *Endocrinology* 1980, **107**(4):1176-1181.
39. Daughaday WH, Phillips LS, Mueller MC: **The effects of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver.** *Endocrinology* 1976, **98**(5):1214-1219.
40. Daughaday WH: **Growth hormone axis overview--somatomedin hypothesis.** *Pediatr Nephrol* 2000, **14**(7):537-540.
41. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A: **The somatomedin hypothesis: 2001.** *Endocr Rev* 2001, **22**(1):53-74.
42. Guler H, Zapf J, Schmid C, Froesch E: **Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates.** *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1989, **121**:753-758.
43. Zapf J, Hauri C, Waldvogel M, Froesch E: **Acute Metabolic Effects and Half-Lives of Intravenously Administered Insulinlike Growth Factors I and II in Normal an Hypophysectomy Rats.** *J Clin Invest* 1986, **77**:1768-1775.
44. Rajaram S, Baylink D, Mohan S: **Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins in Serum and Other biological Fluids: Regulation and Function.** *Endocr Rev* 1997, **18**:801-831.
45. Hasegawa Y, Hasegawa T, Takada M, Tsuchiya Y: **Plasma free insulin-like growth factor I concentrations in growth hormone deficiency in children and adolescents.** *Eur J Endocrinol* 1996, **134**(2):184-189.
46. Hügl S, White M, Rhodes C: **Insulin-like Growth Factor I (IGF-I)-stimulated Pancreatic b-Cell Growth Is Glucose dependent.** *J Biol Chem* 1998, **273**:17771-17779.

47. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H: **Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem.** *Ann Hepatol* 2009, **8**(1):13-20.
48. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: **Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.** *Br J Surg* 1973, **60**(8):646-649.
49. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al.: **A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.** *Hepatology* 2001, **33**(2):464-470.
50. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC: **A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.** *Hepatology* 2000, **31**(4):864-871.
51. Shmueli E, Record CO, Alberti KG: **Liver disease, carbohydrate metabolism and diabetes.** *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992, **6**(4):719-743.
52. Taylor R, Johnston DG, Alberti KG: **Glucose homeostasis in chronic liver disease.** *Clin Sci (Lond)* 1986, **70**(4):317-320.
53. Petrides AS, DeFronzo RA: **Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future.** *Diabetes Metab Rev* 1989, **5**(8):691-709.
54. Haydon G, Neuberger J: **Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus.** *Liver Transpl* 2001, **7**(3):234-237.
55. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E: **Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis.** *Hepatology* 1994, **20**(1 Pt 1):119-125.
56. Greco AV, Mingrone G, Mari A, Capristo E, Manco M, Gasbarrini G: **Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions.** *Gut* 2002, **51**(6):870-875.
57. Petrides AS, DeFronzo RA: **Glucose and insulin metabolism in cirrhosis.** *J Hepatol* 1989, **8**(1):107-114.
58. Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N: **Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis.** *Hepatology* 1991, **14**(1):103-111.

59. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L *et al*: **Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection.** *Hepatology* 1999, **29**(2):328-333.
60. Onishi Y, Honda M, Ogihara T, Sakoda H, Anai M, Fujishiro M *et al*: **Ethanol feeding induces insulin resistance with enhanced PI 3-kinase activation.** *Biochem Biophys Res Commun* 2003, **303**(3):788-794.
61. Mokuda O, Tanaka H, Hayashi T, Ooka H, Okazaki R, Sakamoto Y: **Ethanol stimulates glycogenolysis and inhibits both glycogenesis via gluconeogenesis and from exogenous glucose in perfused rat liver.** *Ann Nutr Metab* 2004, **48**(4):276-280.
62. Assy N, Hochberg Z, Enat R, Baruch Y: **Prognostic value of generation of growth hormone-stimulated insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding protein-3 in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis.** *Dig Dis Sci* 1998, **43**(6):1317-1321.
63. Picardi A, Gentilucci UV, Zardi EM, Caccavo D, Petitti T, Manfrini S *et al*.: **TNF-alpha and growth hormone resistance in patients with chronic liver disease.** *J Interferon Cytokine Res* 2003, **23**(5):229-235.
64. Kratzsch J, Blum W, Schenker E, Keller E: **Regulation of growth hormone (GH), insulin-like growth factor (IGF)I, IGF binding proteins -1, -2, -3 and GH binding protein during progression of liver cirrhosis.** *Exp Clin Endocrinol* 1995, **103**:285-291.
65. Wurzbürger M, Prelevic G, Sönksen P, Balint-Peric L, Wheeler M: **The Effect of Recombinant human Growth Hormone on Regulation of Growth Hormone Secretion and Blood Glucose in Insulin-Dependent Diabetes.** *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77**(1):267-272.
66. Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S *et al*.: **Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence.** *Diabetes Metab Res Rev* 2006, **22**(4):274-283.
67. Yakar S, Liu JL, Fernandez AM, Wu Y, Schally AV, Frystyk J *et al*.: **Liver-specific igf-1 gene deletion leads to muscle insulin insensitivity.** *Diabetes* 2001, **50**(5):1110-1118.
68. Sirek A, Vranic M, Sirek O, Vigas M, Policova Z: **Effect of growth hormone on acute glucagon and insulin release.** *Am J Physiol* 1979, **237**(2):E107-112.

69. Kawabe T, Morgan CR: **Multiple effects of growth hormone on insulin release from isolated pancreatic islets.** *Metabolism* 1983, **32**(7):728-731.
70. Cousin S, Hügl SM, White M, Reifel-Miller A, Rhodes C: **Stimulation of pancreatic b-cell proliferation by growth hormone is glucose dependent: signal transduction via Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) with no crosstalk to insulin receptor substrate-mediated mitogenic signaling.** *Biochem J* 1999, **344**:649-658.
71. Corti A, De Gasperi A, Oppizzi G, Pannacciulli E, Cristalli A, Fantini G *et al*: **Somatomedin C (IGF I) plasma levels after orthotopic liver transplantation (OLT) in end-stage cirrhotic patients.** *Transpl Int* 1992, **5** Suppl 1:S185-186.
72. Holt R, Jones J, Stone N, Baker A, Miell J: **Sequential Changes in Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-Binding Proteins in Children with End-Stage Liver Disease before and after Successful Orthotopic Liver Transplantation.** *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81**:160-168.
73. Cillo U, Bassanello M, Lancerin F, Senzolo M, Burra P, Montin U *et al*: **GH/GHBP changes in the perioperative course of liver transplantation: pathophysiologic and clinical implications.** *Transplant Proc* 2001, **33**(1-2):1390-1392.
74. Batts KP, Ludwig J: **Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting.** *Am J Surg Pathol* 1995, **19**(12):1409-1417.
75. Pascher A, Sauer IM, Walter M, Lopez-Haeninnen E, Theruvath T, Spinelli A *et al*: **Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of life in adult-to-adult living donor liver transplantation.** *Liver Transpl* 2002, **8**(9):829-837.
76. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C: **Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose.** *J Clin Invest* 1981, **68**(6):1456-1467.
77. **Psyrembel-Klinisches Wörterbuch.** 1993, **257**.
78. Bergman RN, Bucolo RJ: **Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose balance.** *Am J Physiol* 1974, **227**(6):1314-1322.

79. Sherwin RS, Kramer KJ, Tobin JD, Insel PA, Liljenquist JE, Berman M et al.: **A model of the kinetics of insulin in man.** *J Clin Invest* 1974, **53**(5):1481-1492.
80. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C: **Quantitative estimation of insulin sensitivity.** *Am J Physiol* 1979, **236**(6):E667-677.
81. Barrett PH, Bell BM, Cobelli C, Golde H, Schumitzky A, Vicini P et al.: **SAAM II: Simulation, Analysis, and Modeling Software for tracer and pharmacokinetic studies.** *Metabolism* 1998, **47**(4):484-492.
82. Martin IK, Weber KM, Ward GM, Best JD, Boston RC: **Application of the SAAM modeling program to minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test data.** *Comput Methods Programs Biomed* 1990, **33**(4):193-203.
83. Bergman RN: **Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach.** *Diabetes* 1989, **38**(12):1512-1527.
84. Toffolo G, De Grandi F, Cobelli C: **Estimation of beta-cell sensitivity from intravenous glucose tolerance test C-peptide data. Knowledge of the kinetics avoids errors in modeling the secretion.** *Diabetes* 1995, **44**(7):845-854.
85. Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, Phillips LS: **Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects.** *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71**(6):1508-1518.
86. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hunerbein D, Doblting H, Steinmuller T et al.: **No influence of immunosuppression on insulin sensitivity and beta-cell function in living donor liver transplantation.** *Transplant Proc* 2005, **37**(4):1861-1864.
87. Stockmann M, Steinmuller T, Nolting S, Neuhaus P: **Posttransplant diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation.** *Transplant Proc* 2002, **34**(5):1571-1572.
88. Moller S, Fisker S, Becker U, Henriksen J: **A Comparison of Circulating and Regional Growth Hormone-Binding Protein in Cirrhosis.** *Metabolism* 2001, **50**:1340-1345.

89. De Palo EF, Bassanello M, Lancerin F, Spinella P, Gatti R, D'Amico D, et al.: **GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation.** *Clin Chim Acta* 2001, **310**(1):31-37.
90. Bassanello M, De Palo E, Lancerin F, Vitale A, Gatti R, Montin U et al: **Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor I Axis Recovery After Liver Transplantation: A Preliminary prospective Study.** *Liver Transpl* 2004, **10**:692-698.
91. Infante D, Tormo R, Castro de Kolster C, Potau N, Martinez V, Broto J et al.: **Changes in growth, growth hormone, and insulin-like growth factor-I (IGF-I) after orthotopic liver transplantation.** *Pediatr Surg Int* 1998, **13**(5-6):323-326.
92. Buzi F, Bontempelli AM, Alberti D, Jones J, Pilotta A, Lombardi A, et al.: **Growth, insulin-like growth factor I (IGF-I), and IGF-binding proteins 1 and 3 in children with severe liver disease before and after liver transplantation: a longitudinal and cross-sectional study.** *Pediatr Res* 1998, **43**(4 Pt 1):478-483.
93. Inaba T, Saito H, Inoue T, Han I, Furukawa S, Matsuda T, et al.: **Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis alterations contribute to disturbed protein metabolism in cirrhosis patients after hepatectomy.** *J Hepatol* 1999, **31**(2):271-276.
94. Weber M, Auernhammer C, Lee P, Engelhard D, Zachoval R: **Insulin-Like Growth Factors and Insulin-Like Growth Factors Binding proteins in Adult Patients with Severe Liver Disease before and after Orthopic Liver Transplantation.** *Horm Res* 2002, **57**:105-112.
95. Clemmons DR, Van Wyk JJ: **Factors controlling blood concentration of somatomedin C.** *Clin Endocrinol Metab* 1984, **13**(1):113-143.
96. Roberts CT, Jr., Brown AL, Graham DE, Seelig S, Berry S, Gabbay KH et al.: **Growth hormone regulates the abundance of insulin-like growth factor I RNA in adult rat liver.** *J Biol Chem* 1986, **261**(22):10025-10028.
97. Scott CD, Martin JL, Baxter RC: **Rat hepatocyte insulin-like growth factor I and binding protein: effect of growth hormone in vitro and in vivo.** *Endocrinology* 1985, **116**(3):1102-1107.

98. Donaghy A, Delhanty J, Ho K, Williams R, RC B: **Regulation of the growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis.** *J Hepatology* 2002, **36**:751-758.
99. Blomsma M, De Knecht R, Dullart R, Jansen P: **Insulin-like growth factor-I in liver cirrhosis.** *J Hepatol* 1997, **27**:1133-1138.
100. Böni-Schnetzler M, Schmid C, Meier P, Froesch E: **Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes.** *Am J Physiol* 1991, **260**:E846-851.
101. Chang TC, Lin JJ, Yu SC, Chang TJ: **Absence of growth-hormone receptor in hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver.** *Hepatology* 1990, **11**(1):123-126.
102. Wolf M, Bohm S, Brand M, Kreymann G: **Proinflammatory cytokines interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha inhibit growth hormone stimulation of insulin-like growth factor I synthesis and growth hormone receptor mRNA levels in cultured rat liver cells.** *Eur J Endocrinol* 1996, **135**(6):729-737.
103. Lang CH, Fan J, Wojnar MM, Vary TC, Cooney R: **Role of central IL-1 in regulating peripheral IGF-I during endotoxemia and sepsis.** *Am J Physiol* 1998, **274**(4 Pt 2):R956-962.
104. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurum D, Youdim M et al.: **The Distal Axis of Growth Hormone (GH) in Nutritional Disorders: GH-Binding Protein, Insulin-like Growth Factor (IGF-1), and IGF-1 Receptors in Obesity and Anorexia Nervosa.** *Metabolism* 1992, **41**(1):106-112.
105. Baxter R, Bryson J, Turtle J: **The Effect of Fasting on Liver Receptors for Prolactin and Growth Hormone.** *Metabolism* 1981, **30** (11):1086-1089.
106. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL: **Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review.** *Hepatology* 1994, **19**(2):518-533.
107. Nolting S: **Lebertransplantation und Stoffwechselprozesse: Untersuchung am Modell der Leberlebendspende.** *Charité Universitätsmedizin Berlin* 2009.
108. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D et al.: **The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy.** *Ann Surg* 2005, **242**(6):824-828, discussion 828-829.

109. Caregaro L, Albertino F, Angeli P, Gatte A: **Correspondence: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in liver cirrhosis: a marker of cellular dysfunction.** *J Hepatol* 1998, **29**:342.
110. Hirano T, Manabe T, Asano N, Tobe T: **Glucose intolerance and hyperplasia of islet D-cells after partial hepatectomy in dogs.** *Int Surg* 1991, **76**(2):72-74.
111. Steinmuller TM, Graf KJ, Schleicher J, Leder K, Bechstein WO, Mueller AR et al.: **The effect of FK506 versus cyclosporine on glucose and lipid metabolism--a randomized trial.** *Transplantation* 1994, **58**(6):669-674.
112. Bratusch-Marrain PR, Gasic S, Waldhausl WK, Nowotny P: **The effect of growth hormone on splanchnic glucose and substrate metabolism following oral glucose loading in healthy man.** *Diabetes* 1984, **33**(1):19-25.
113. Wallace J, Abbott-Johnson W, Crawford D, Barnard R, Potter J, Cuneo R: **GH Treatment in Adults with Chronic Liver Disease: A Randomized, Double Blind, placebo Controlled, Cross-Over Study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**:2751-2759.
114. Dunger D, Yuen K, Ong K: **Insulin-like growth factor I and impaired glucose tolerance.** *Horm Res* 2004, **62 Suppl 1**:101-107.
115. Assaad SN, Cunningham GR, Samaan NA: **Abnormal growth hormone dynamics in chronic liver disease do not depend on severe parenchymal disease.** *Metabolism* 1990, **39**(4):349-356.
116. Leatherdale BA, Chase RA, Rogers J, Alberti KG, Davies P, Record CO: **Forearm glucose uptake in cirrhosis and its relationship to glucose tolerance.** *Clin Sci (Lond)* 1980, **59**(3):191-198.
117. Martina V, Tagliabue M, Bruno GA, Bonetti G, Brancaloni V, Meineri I et al.: **The altered plasma amino acid pattern is responsible for the paradoxical growth hormone response to the oral glucose tolerance test in liver cirrhosis.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, **48**(2):175-180.
118. Chen MF, Hwang TL, Hung CF: **Human liver regeneration after major hepatectomy. A study of liver volume by computed tomography.** *Ann Surg* 1991, **213**(3):227-229.
119. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA: **New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C infection.** *Liver Transpl* 2004, **10**(3):349-355.

120. Press M, Tamborlane WV, Thorner MO, Vale W, Rivier J, Gertner JM et al.: **Pituitary response to growth hormone-releasing factor in diabetes. Failure of glucose-mediated suppression.** *Diabetes* 1984, **33**(8):804-806.
121. Ceda GP, Davis RG, Rosenfeld RG, Hoffman AR: **The growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH)-GH-somatomedin axis: evidence for rapid inhibition of GHRH-elicited GH release by insulin-like growth factors I and II.** *Endocrinology* 1987, **120**(4):1658-1662.
122. Yamashita S, Melmed S: **Insulinlike growth factor I regulation of growth hormone gene transcription in primary rat pituitary cells.** *J Clin Invest* 1987, **79**(2):449-452.
123. MacGorman LR, Rizza RA, Gerich JE: **Physiological concentrations of growth hormone exert insulin-like and insulin antagonistic effects on both hepatic and extrahepatic tissues in man.** *J Clin Endocrinol Metab* 1981, **53**(3):556-559.
124. Yakar S, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V et al.: **Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-1-deficient mice.** *J Clin Invest* 2004, **113**(1):96-105.
125. Haluzik M, Yakar S, Gavrilova O, Setser J, Boisclair Y, LeRoith D: **Insulin resistance in the liver-specific IGF-1 gene-deleted mouse is abrogated by deletion of the acid-labile subunit of the IGF-binding protein-3 complex: relative roles of growth hormone and IGF-1 in insulin resistance.** *Diabetes* 2003, **52**(10):2483-2489.

7. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Allgemeines Behandlungsschema der initialen Immunsuppression bei Lebendspende-Lebertransplantation.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 2: Zeitplan der Abnahmen von GH, IGF-I, des Routinelabors und des ivGTT.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 3: ivGTT - Protokoll.....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 4: Patientencharakteristika Gruppe 1.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 5: Patientencharakteristika Gruppe 2.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 6: Immunsuppression Gruppe 1.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 7: Immunsuppression Gruppe 2.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 8: Individuelle Immunsuppression der Empfänger (Gruppe 1 und 2).....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 9: Longitudinale Hormon- und Leberfunktionsparameter von Spendern und Empfängern.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 10: Korrelation des Wachstumshormons und der Leberfunktion</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 11: Korrelation zu basalen Werten GH- Glukosemetabolismus prä LTX</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 12: ivGTT GH-Werte.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 13: ivGTT Glukosewerte (Empfänger mit oder ohne Glukosetoleranzstörung).....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 14: ivGTT GH-Werte (Empfänger mit oder ohne Glukosetoleranzstörung).</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 15: Korrelation im ivGTT 60 min nach Glukosegabe prä LTX.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabelle 16: GH und IGF-I bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den Kontrollen – eigene Werte im Vergleich zu Literaturergebnissen</i>	<i>80</i>
<i>Tabelle 17: GH- und IGF-I-Verlauf nach Lebertransplantation</i>	<i>81</i>
<i>Tabelle 18: GH im Glukosetoleranztest– eigene Werte vor Operation im Vergleich zu Literaturergebnissen bei Leberzirrhose</i>	<i>90</i>

8. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Regulation des Growth hormone und IGF-I</i>	12
<i>Abbildung 2: Signaltransduktion des GH-Rezeptors und des IGF-Rezeptors</i>	16
<i>Abbildung 3: Kompartimentmodell des Glukosestoffwechsels nach Bergmann</i>	33
<i>Abbildung 4: Diagnosen vor Transplantation</i>	38
<i>Abbildung 5: GH Boxplots - Spender und Empfänger prä und post LTX</i>	45
<i>Abbildung 6: IGF-I Boxplots - Spender und Empfänger prä und post LTX</i>	47
<i>Abbildung 7: Korrelation zwischen CHE und Albumin sowie IGF-I und Albumin vor Operation (Spender und Empfänger)</i>	53
<i>Abbildung 8: Korrelationen zwischen CHE und dem Child-Pugh-Score sowie IGF-I und dem Child-Pugh-Score vor Transplantation (nur Empfänger)</i>	54
<i>Abbildung 9: Korrelationen zwischen CHE und IGF-I vor Operation (Spender und Empfänger)</i>	54
<i>Abbildung 10: Interaktionen zwischen Cholinesterase und Bilirubin gesamt</i>	55
<i>Abbildung 11: Interaktionen zwischen CHE und Albumin</i>	56
<i>Abbildung 12: Interaktion zwischen CHE und INR</i>	57
<i>Abbildung 13: Interaktion zwischen IGF-I und CHE</i>	58
<i>Abbildung 14: Interaktionen zwischen IGF-I und Albumin</i>	58
<i>Abbildung 15: Interaktionen zwischen IGF-I und -Bilirubin gesamt</i>	59
<i>Abbildung 16: Interaktionen zwischen IGF-I und INR</i>	60
<i>Abbildung 17: Korrelationen zwischen CHE und der SI sowie des IGF-I und der SI prä LTX (Spender und Empfänger)</i>	61
<i>Abbildung 18: Interaktionen zwischen GH und SI (Spender und Empfänger)</i>	62
<i>Abbildung 19: Interaktionen zwischen IGF-I und SI (Spender und Empfänger)</i>	63
<i>Abbildung 20: Interaktionen zwischen CHE und SI (Spender und Empfänger)</i>	63
<i>Abbildung 21: Interaktionen zwischen Bilirubin gesamt und SI</i>	64
<i>Abbildung 22: ivGTT Glukose-Werte (Spender)</i>	66
<i>Abbildung 23: ivGTT Glukose-Werte (Empfänger)</i>	66
<i>Abbildung 24: ivGTT GH-Werte vor und nach Hemihepatektomie (Spender)</i>	68
<i>Abbildung 25: ivGTT GH-Werte prä und post LTX (Empfänger)</i>	70
<i>Abbildung 26: ivGTT GH-Werte im postoperativen Verlauf (genormte Werte)</i>	71
<i>Abbildung 27: ivGTT: GH-Boxplots (Empfänger ohne Glukosetoleranzstörung)</i>	75
<i>Abbildung 28: ivGTT GH-Boxplots (Empfänger mit Glukosetoleranzstörung)</i>	76

*Abbildung 29: Ausschnitt aus Abbildung 28, ivGTT GH-Boxplots (Empfänger mit
Glukosetoleranzstörung) 76*

Abbildung 30: Hypothese für die Entstehung des hepatogenen Diabetes mellitus... 96

9. Danksagung

Für die Betreuung möchte ich mich besonders bei Herrn PD Dr. med. M. Stockmann, Herrn Prof. Dr. med. P. Neuhaus und Prof. Dr. med. T. Steinmüller sowie für die gute Zusammenarbeit mit Dr. med. S. Nolting, H. Döbling und S. Herrling bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank den Pflegern und Ärzten der Transplantationsambulanz, die uns viele Male sehr zur Seite standen, den Pflegekräften der Station 19 und 13, den Kollegen im Transplantationsbüro, insbesondere Fr. Siems. Meinen Eltern danke ich für die lange Begleitung und Unterstützung während dieser Zeit. Fr. Wegner aus dem Institut der Biometrie der Charité danke ich für die vielen Stunden des Analysierens und der Geduld, mit der sie alles bis zum wirklichen „Aha-Effekt“ erklärte.

Fr. Reinhold, Fr. Wendler und Fr. Schwarz, aus dem endokrinologischen Laborbereich, Herrn Prof Dr. med. Röcken und Frau Dr. med. Rudolph für die histologische Begutachtung des Stagings und Gradings nach Batts und Ludwig, Herrn Dr. med. T. Konrad für die Berechnung des Minimal modelings und natürlich den Patienten, die diese Arbeit erst ermöglichten.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Diana, Hünerbein, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Wechselwirkungen zwischen dem Wachstumshormon und dem Insulin-like growth factor-I zur Leberfunktion und dem Glukosemetabolismus bei Lebendspende-Lebertransplantation“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

11. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12. Publikationen

1. Stockmann M, Konrad T, Nolting S, Hünerbein D, Wernecke KD, Döbling H, Steinmüller T, Neuhaus P. Major Influence of liver function itself but not of immunosuppression determines glucose tolerance after living-donor liver transplantation. Liver Transpl 2006; 12: 535-43.
2. 11.03.2005 Vortrag: „Veränderungen des Glukosemetabolismus bei der Lebendspende-Lebertransplantation“ 49. Symposium der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Münster.
3. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerbein D, Wernecke KD, Döbling H, Steinmüller T, Neuhaus P. No influence of Immunosuppression on Insulin sensitivity and beta-Cell Function in Living donor Liver Transplantation; Transpl Proceed 2005, 37: 1861-4.
4. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerbein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Immunosuppression has no influence on glucose tolerance in living-donor liver transplantation [abstract 144]. J Hepatol (Suppl 2) 2005; 42: 59
5. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerbein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Minimal modelling analysis of glucose metabolism in living-donor liver transplantation revealed no influence of immunosuppression during 1-year follow up [abstract 94]. Am J Transplant (Suppl 8) 2004; 4: 184.
6. Stockmann M, Hünerbein D, Nolting S, Gräf KJ, Konrad T, Steinmüller T, Neuhaus P. IGF-1 and GH in living-donor liver transplantation [abstract 1365]. Am J Transplant (Suppl 8) 2004; 4: 533.
7. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerbein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Veränderungen des Glukosemetabolismus bei Lebendspende-Lebertransplantation beim Erwachsenen [abstract P-256]. Diabetes and Stoffwechsel (Suppl 1) 2004; 13: 118.
8. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerbein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Glukosemetabolismus bei Lebendspende Lebertransplantation: 1 Jahr follow up [abstract 3.116]. Z Gastroenterol 2004; 42: 82.

9. Stockmann M, Hünerbein D, Nolting S, Gräf KJ, Konrad T, Steinmüller T, Neuhaus P. IGF-1 und GH bei Lebendspende-Lebertransplantation [abstract 25]. Z Gastroenterol 2003; 41:611.
10. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerbein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Insulinsensitivität und β -Zell-Funktion bei Leberlebend-Spende und –Transplantation im Verlauf [abstract P3674]. Z Gastroenterol 2003; 41:121.
11. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerbein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Glucose metabolism in living-donor liver transplantation [abstract 1425]. Am J Transpl (Suppl 5) 2003; 3: 517.
12. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerbein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Insulin sensitivity und β -cell-function in living-donor liver transplantation [abstract 277]. Liver Transpl 2003; 9: C70.
13. Cameron S, Hünerbein D, Mansuroglu T, et al. Response of the primary tumor in symptomatic and asymptomatic stage IV colorectal cancer to combined interventional endoscopy and palliative chemotherapy; BMC Cancer 2009, 9: 218.

In Arbeit

14. Hünerbein D, Nolting S, Steinmüller T, Neuhaus P, Stockmann M. Interactions between growth hormone, insulin-like growth factor and liver function before and after living-donor liver transplantation.