

# **I. Einleitung**

## **1. Rückblick**

Ein krankes Organ durch ein Gesundes zu ersetzen, war für viele Jahre ein Traum der klinischen Medizin; mit dem Fortschritt der chirurgischen Technik und der Entwicklung der immunsuppressiven Therapie begann er Realität zu werden. Ihren Anfang fand die Lebertransplantation in den USA, wo C. Stuart Welch 1955 versuchte, Hunden eine zusätzliche Leber zu implantieren. Ein Jahr später entwickelte Jack Cannon ebenfalls in den USA ein Konzept zur orthotopen Lebertransplantation. 1963 wurde dort von T. E. Starzl die erste Lebertransplantation an einem Kind durchgeführt, das an einer kongenitalen Gallengangsatresie erkrankt war. Das Kind verstarb allerdings intraoperativ an einer nicht zu beherrschenden Blutung. Noch im selben Jahr kam es zur Entwicklung der Kombinationstherapie der Immunsuppressiva Azathioprin und Prednisolon. Schließlich wurde im Jahre 1967 die erste erfolgreiche Lebertransplantation von Starzl vorgenommen – zeitgleich zur ersten Herztransplantation durch Barnard. Zunächst überlebten jedoch nur wenige Patienten die Lebertransplantation und die postoperative Phase: die 1-Jahres Überlebensrate lag in den folgenden 20 Jahren bei 25 bis 30%.

Ein epochaler Schritt war in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts die Einführung von Cyclosporin A (Calne et al., 1979), gewonnen aus den Extrakten der Pilze *Trichoderma polysporum* Rifai und *Cyclindrocapon lucidum*. Cyclosporin A inhibiert u.a. die Transkription der mRNA von IL-2 in CD4+ T-Helferzellen. Durch Cyclosporin A konnte die Dosis von Methylprednisolon – und damit dessen Nebenwirkungen – deutlich reduziert werden. Nach der Entdeckung von Cyclosporin A und OKT 3 (Cosimi et al., 1983), einem monoklonalen Antikörper, konnten die 1-Jahres Überlebensraten von 40-60% Ende der 70er Jahre auf 60-80% Ende der 80er Jahre gesteigert werden.

Im Jahr 1994 kam es zur Zulassung des noch potenteren Immunsuppressivums Tacrolimus (FK506) (US Multicenter FK 506 Liver Study Group 1994, Neuhaus 1995), welches besonders wirksam in der Therapie von akuten Abstoßungsreaktionen sowie frühen chronischen Abstoßungen war. In den 90er Jahren kam der Purin-Synthesehemmer Mycophenolatmofetil (MMF) (Platz et al., 1991; Allison et al., 2000) hinzu, der besonders wegen seiner antiviralen Wirkung zur postoperativen Therapie bei Patienten mit von Hepatitis B und C bedingter Leberzirrhose geschätzt wurde (Platz et al., 1998; Wiesner et al., 2001).

Außerdem waren in der prophylaktischen Therapie von Abstoßungsreaktionen die Induktionsimmunsuppressiva wie die Antilymphozytenpräparate Antilymphozytenglobulin (ALG) und Anti-T-Lymphozytenglobulin (ATG) sowie Interleukin-2-Rezeptorantagonisten wie BT 563 (Langrehr et al., 2001) dazugekommen.

Die Steigerung der Überlebensrate ist jedoch nicht auf das Cyclosporin allein zurückzuführen, sondern auch auf Fortschritte in der chirurgischen Technik. Außerdem wurde eine spezielle Seit-zu-Seit-Gallengangsanastomose entwickelt, die die Gefahr einer Gallengangsleckage oder -stenose auf 3% verminderte (Neuhaus et al., 1994). Ein weiterer Fortschritt folgte mit der Entwicklung der University of Wisconsin-Konservierungslösung (Belzer und Southard, 1987). Nach Einführung der Quadruple-Immunsuppressionstherapie mit Cyclosporin A, Azathioprin, Prednisolon und BT 563 konnte die 1-Jahres Überlebensrate in einigen Zentren sogar auf 90% gesteigert werden.

Gegenwärtig ist die Lebertransplantation eine etablierte Therapieform bei akuten und chronischen lebensbedrohlichen Lebererkrankungen, deren Prognose ansonsten letal wäre. Die Indikationen sind fortgeschrittene chronische Lebererkrankungen wie die Zirrhose bei der Hepatitis B, C, D und bei der Autoimmunhepatitis, das Budd-Chiari Syndrom, die primäre biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die Gallengangsatriesie bei Kindern, das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und polyzystische Erkrankungen. Weitere präoperative Diagnosen sind, um hier nur einige aufzuführen, metabolische Krankheiten wie der alpha1-Antitrypsinmangel und der Morbus Wilson. Außerdem ist die Lebertransplantation die letzte therapeutische Möglichkeit zur Behandlung von akutem fulminanten Leberversagen: die fulminante Hepatitis viraler Genese und das, durch toxische Medikamente (z.B. durch Halothan und Paracetamol) hervorgerufene, akute Leberversagen. Daneben werden Patienten mit irresektablen, auf die Leber beschränkten hepatozellulärem Karzinom transplantiert.

Die Heilungschance ist von der Grunderkrankung abhängig, die schlechteste Prognose ist erwartungsgemäß bei Patienten mit einem hepatozellulärem Karzinom zu beobachten; die beste haben Patienten, die wegen einer PBC transplantiert worden sind. Für den Erfolg einer Lebertransplantation sind die Nebenwirkungen der Immunsuppressiva und postoperative Komplikationen – wie Abstoßung, Infektion, chirurgisch-technische Probleme und ein Rezidiv der Grunderkrankung (Hepatitis B- bzw. C-Reinfektion) – ausschlaggebend. Die bisher verwendeten Laborparameter zum Monitoring sind u.a. die Transaminasen Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie das Serumbilirubin. Die Höhe der Transaminasen spiegeln zwar das Ausmaß der hepatischen Schädigung wieder,

jedoch differenzieren sie nicht zwischen den unterschiedlichen Ursachen wie Thrombosen, Blutungen, Viren und medikamententoxischen Wirkungen (z.B. Neurotoxizität, Nephrotoxizität). Auch das Serumbilirubin kann nicht unterscheiden zwischen Abstoßungsreaktion, Cholestase bzw. anderen Transplantatdysfunktionen.

Neben der Frage, ob der Patient an einer Abstoßungsreaktion oder einer Infektion leidet, ist es entscheidend, ob eine schlechte Transplantatfunktion vermehrt zu einer Abstoßungsreaktion oder einer Infektion führen kann und ob es Unterschiede zwischen den Überlebenden und Nichtüberlebenden dieser Komplikationen gibt (Sankary HN, 1988). Außer klinischem Verlauf und laborchemischen Parametern ist der Goldstandard für die Diagnose der Abstoßungsreaktion derzeit die Leberbiopsie (Colonna et al., 1988), die jedoch als invasive Maßnahme eine Belastung darstellt und Komplikationen wie eine Blutung nach sich ziehen kann. Außerdem ist sie bei Gerinnungsstörungen – die nach der Lebertransplantation häufig sind – kontraindiziert.

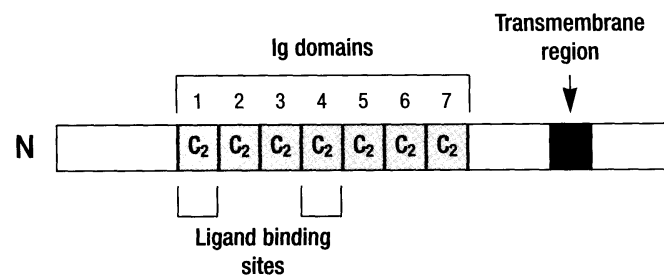
## **2. VCAM-1 und sVCAM-1**

VCAM-1 ist ein 90-110 kiloDalton schweres Glykoprotein, das von der Oberfläche aktivierter Endothelzellen und von anderen Zelltypen – wie dendritischen Zellen, Gewebsmakrophagen, Myeloblasten und Knochenmarksfibroblasten – exprimiert wird. VCAM-1 ist wichtig für die Einwanderung der Leukozyten an die Orte der Entzündungsherde im Gewebe. VCAM-1 vermittelt die Adhäsion von Lymphozyten, Monozyten und eosinophilen Zellen an das Endothel. Die Bindungen von T-Zellen an VCAM-1 können Antigen-Rezeptor-abhängige Aktivierungen verursachen. Die VCAM-1 Expression auf den Endothelzellen wird von TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-4 und INF- $\gamma$  reguliert (Shimizu et al., 1992). Bei in vitro Stimulation mit Zytokinen wird 2 Stunden nach der Induktion eine Steigerung der Expression gefunden, die nach 10 bis 24 Stunden ihren Spitzenwert erreicht und noch nach 72 Stunden nachzuweisen ist.

Die Liganden von VCAM-1 sind  $\alpha 4 \beta 1$  (VLA-4) und  $\alpha 4 \beta 7$ -Integrine. VCAM-1 bindet an das Leukozytenintegrin  $\alpha 4 \beta 1$  (VLA-4) – das auf vielen Zellen einschließlich der Eosinophilen exprimiert wird – und an  $\alpha 4 \beta 7$ , das auf aktivierten peripheren T-Zellen exprimiert wird (Elices et al., 1990). sVCAM-1 und VLA-4 stellen ein Ligand-Rezeptorpaar dar, das eine Verbindung zwischen den Leukozyten und dem Endothel ermöglicht. VLA-4 kann an Zell-Zell und an Zell-Extrazellulärmatrixbindungen teilnehmen (Osborn et al., 1990).

Es gibt 2 Formen von VCAM-1: eine vorherrschende mit 7 Immunglobulindomänen und eine Form mit 6 Immunglobulindomänen, bei der die 4.Ig-Domäne fehlt. VCAM-1 besteht aus sechs extrazellulären C2-Domänen. Die zusätzliche Immunglobulindomäne ist meist homolog zur Domäne 1, die N-terminale Domäne; auf der Gegenseite gibt es die COOH-Gruppe (Cybulskysy et al., 1991).

#### Human VCAM-1 structure (7-domain form)



**Abb.1: Struktur des VCAM-1 (aus: Fundamental Facts, Cell Adhesion Molecules / R&D Systems, S. 35)**

Pathophysiologisch wurde VCAM-1 besonders bei Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematodes, Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis, Asthma), bei Infektionen (HIV, SARS, Malaria), der Gallengangsatresie und bei Transplantationen (Herz-, Nieren- und Lebertransplantationen) in Form von VCAM-1 und sVCAM-1 untersucht.

Die sVCAM-1 Spiegel bei den Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes waren signifikant erhöht und zeigten deutliche Korrelation mit dem Aktivitätsstadium (Janssen et al., 1994). Der therapeutische Effekt von Steroiden auf Adhäsionsmoleküle wurde bei Patienten mit Multipler Sklerose untersucht. Hohe Gaben von Methylprednisolon regulierten die TNF- $\alpha$  induzierte VCAM-1 Expression auf den Endothelzellen runter (Dufour et al., 1998). Eine positive Korrelation mit der Höhe der sVCAM-1 Werte bestand auch bei Patienten mit einem akuten Schub einer Multiple Sklerose-Erkrankung.

VCAM-1 wurde auch in der Synovia bei der rheumatoiden Arthritis bestimmt (Koch et al., 1991). VCAM-1 ist eher auf den Endothelzellen bei der rheumatoiden Arthritis nachweisbar als bei Patienten mit Osteoarthritis.

Bei Kindern mit der Exazerbation einer Asthmaerkrankungen waren die sVCAM-1 Werte höher als bei Kindern ohne gehäufte Asthmaanfälle. Insgesamt wurde in dieser Studie

festgestellt, dass sVCAM-1 die allergische Entzündung reflektiert (Koizumi et al., 1995).

Der Zusammenhang von sVCAM-1 und Veränderungen bei Gallengangsatresie zeigte, dass mit fortschreitender hepatischer Fibrose ein Ansteigen des sVCAM-1 Spiegels korreliert (Kobayashi et al., 1994).

Im Rahmen der HIV Erkrankungen wurde sVCAM-1 besonders im Hinblick auf opportunistische Infektionen nachgewiesen. Dabei kam heraus, dass sVCAM-1 bei HIV Patienten höher als bei Nichtinfizierten und außerdem signifikant erhöht bei Patienten, die zusätzlich eine Mycobacterium avium-Infektion erlitten haben (Nordoy et al., 1996).

1998 wurde sVCAM-1 bei milden und schweren Verläufen einer Malariaerkrankung gemessen. Die Werte korrelierten mit der Schwere der Malaria (Turner et al., 1998).

In einer aktuellen Studie von 2006 (Chen et al., 2006) wurden bei Patienten, die an SARS (severe acute respiratory syndrome) erkrankt waren, höhere sVCAM-1 Werte festgestellt als bei der gesunden Kontrollgruppe. Außerdem korrelierten die sVCAM-1 Spiegel negativ mit der Leukozyten- und Thrombozytenzahl.

Erste Untersuchungen im Rahmen der Transplantation fanden am Herzen statt: bei Abstoßungen von Herztransplantaten fand sich eine erhöhte Expression von VCAM-1 bei den endomyokardialen Biopsien (Carlos et al., 1994 und Briscoe et al., 1991).

Weigel et al. haben im Jahr 2000 Adhäsionsmoleküle bei Infektionen und Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation gemessen. Am Tag der Abstoßungsreaktion war sVCAM-1 erhöht, genauso wie am Tag der Diagnosestellung einer symptomatischen Infektion. Die sVCAM-1 Werte konnten jedoch nicht zwischen Abstoßungsreaktion und Infektion unterscheiden.

Im Rahmen der Nierentransplantation war sVCAM-1 bei akuten Abstoßungsreaktionen und bei Cyclosporin A Toxizität erhöht (Bricio et al., 1996).

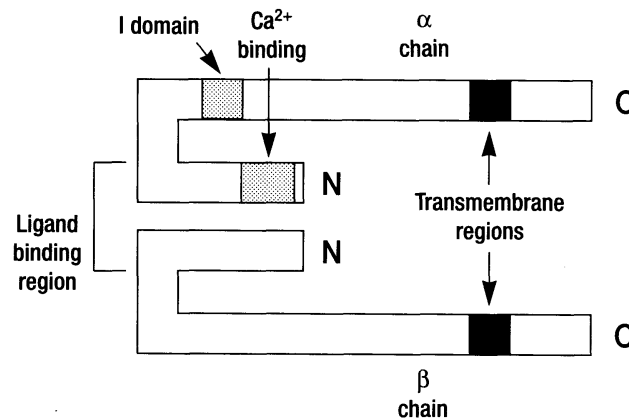
2000 fanden Messungen von Fabrega et al. bei Lebertransplantationen und stattgefundenener Abstoßungsreaktion statt. sVCAM-1 war erst bei bereits offensichtlicher Diagnose einer Abstoßung erhöht. Nach erfolgreicher Therapie waren die sVCAM-1 Werte rückläufig.

### **3. Die Integrine**

Die Integrine bestehen aus transmembranen Glykoproteinen, die besonders auf der Oberfläche von Leukozyten gefunden werden und Zell-Zell- resp. Zell-Substrat-Bindungen vermitteln, etwa mit Extrazellulärmatrix wie Fibronectin. Integrinexpression scheint auf fast jeder

Zelle stattzufinden. Integrine tauchen besonders im Rahmen von Entzündungsreaktionen, Zellwachstum und Zelldifferenzierung auf; sie bestehen aus je einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit. Bisher sind 8  $\beta$ - und 14  $\alpha$ - Untereinheiten identifiziert und dementsprechend in Subfamilien eingeteilt. Die  $\beta 1$  und die  $\beta 3-8$  Integrine sind Rezeptoren für die extrazelluläre Matrix wie z.B. Fibronectin und erfüllen funktionell zwei Aufgaben: Zellmigration und die Wundheilung. Die  $\beta 2$ -Integrine bestehen zum größten Teil aus LFA-1, dessen Ligand ICAM-1 ist. Die größte Familie der  $\beta 1$ -Untereinheiten ist die VLA-Unterfamilie, die Very Late Antigen-Unterfamilie. Der Name Very Late Antigen entstand aus der Beobachtung von VLA-1 und VLA-2, die erst 2-4 Wochen nach dem Antigenkontakt auf den Lymphozyten erscheinen.

VLA-4 besitzt eine Region mit 190 Aminosäuren, die in Richtung des N-Terminus lokalisiert ist, wo die Metallionen binden. Die Region ist auf der Integrin  $\alpha$ -Untereinheit vorhanden und wird die I-Domäne genannt. Es bindet an VCAM-1 und auch an die CS1-Region von Fibronectin (extrazelluläres Matrixprotein).



**Abb.2: Struktur des Integrines VLA-4 (aus: Fundamentals Facts, Cell Adhesion Molecules / R&D Systems, S.52)**

**Tab.1: Lokales Vorkommen der untersuchten Adhäsionsmoleküle bei entzündlichen Lebererkrankungen (Tabelle nach Steinhoff)**

Adhäsionsmoleküle	Basal	Entzündung	Ligand
VLA-4	KC,LAL	KC,LAL,L,N,M	VCAM-1,FN
VCAM-1	EC(p)	EC(s),EC(p),KC	VLA-4

VCAM-1: vascular cell adhesion molecule, VLA-4: Very-Late-Antigen 4, EC(p): Endothelzellen der portalen und zentralen Venen, EC(s): Endothelzellen der Sinusoidalgefäße, KC: Kupfferzellen, LAL: Leberassoziierte Lymphozyten, L: Lymphozyten, M: Monozyten, N: Neutrophile, FN: Fibronectin

## II. Fragestellung

### 1. Das Endothel

Das Endothel stellt eine Schranke zwischen zellulären und löslichen Stoffen und dem intravasalen und interstitiellem Raum dar. Es kleidet das Gefäßlumen aus und ist mit dem Subendothel verbunden, das aus Fibronectin, Kollagen, Elastin, Laminin, Glycosaminglykanen und Thrombospondin besteht (Pratt et al., 1985). Nach Pober und Cotran gibt es verschiedene Phasen der Entzündungsantwort, die sich am Endothel manifestieren. Das Endothel der Spenderleber stellt für den Empfänger Antigeneigenschaften dar. Der erste Kontakt zwischen dem Transplantat und dem Immunsystem des Empfängers findet an den Transplantatgefäßen zwischen dem Endothel der neuen Leber und den Leukozyten des Empfängers statt.

Schon während der Konservierungs- und der Reperfusionphase können ischämische Schäden durch eine Aktivierung der Immunreaktion entstehen. Bei Ischämien werden Adhäsionsmoleküle, vermittelt über das Ansteigen von Zytokinen wie dem TNF- $\alpha$  und dem IL-1, von der Oberfläche der Leukozyten und von der Oberfläche der Endothelzellen exprimiert. In der Folge kommt es zu einer stabilen Adhäsion der Leukozyten an das Endothel und zu einer Transmigration der Leukozyten durch das Endothel in das Leberparenchym (Heemann et al., 1994).

## 2. Die Adhäsionsmoleküle

Der erste Kontakt des Spenderorganes findet mit dem Immunsystem des Empfängers in Form des Zellkontaktes der Empfängerleukozyten mit den Endothelzellen der Gefäße der Spenderleber statt. Damit ist die Leukozyten-Endothel-Interaktion ein zentrales Thema geworden. Erste tiefere Untersuchung an polymorphonucleären Leukozyten fanden 1972 statt; der Nobelpreisträger Edelman, der Entdecker der Immunglobuline, prägte den Begriff der „Zelladhäsionsmoleküle“. Weitere Ausführungen fanden in den 80er Jahren statt: es ging um Zytokine, die auf das Endothel der Gefäße bzw. die Expression der Adhäsionsmoleküle einwirken. (Pober et al., 1990)

Zehn Jahre später sind vier verschiedene Adhäsionsmoleküle bekannt. Das zuerst entdeckte Adhäsionsmolekül war ICAM-1 und erwies sich als exzellenter Frühmarker für die immunologische Aktivierung (Seth et al., 1991). ICAM-1 wurde auch als erstes Adhäsionsmolekül in zirkulierender Form im Serum entdeckt (Rothlein et al., 1991). Im Laufe der Zeit wurde erkannt, dass die Zelladhäsion eine wichtige Rolle auf dem Gebiet der Transplantationsimmunologie ebenso wie in der Allergologie und der Tumorforschung einnimmt.

## 3. Einteilung der Adhäsionsmoleküle

Adhäsionsmoleküle werden in 3 Hauptgruppen eingeteilt :

1. die Selektinfamilie
2. die Immunglobulinsuperfamilie
3. die Integrinfamilie

Die Zelloberflächenmoleküle werden in der CD (Cluster of Differentiation)-Nomenklatur zusammengefasst. Die Mitglieder der einzelnen Hauptgruppen zeichnen sich durch charakteristische Homologien in ihren Aminosäuresequenzen aus. Diese genetisch festgelegten Aminosäuresequenzen bilden innerhalb der Eiweißmoleküle erkennbare strukturelle Einheiten, die sogenannten „Domänen“. An den charakteristischen, bindingsrelevanten Domänen innerhalb eines Proteins lässt sich die Einteilung in eine Gruppe vornehmen, z.B. die Lektin-Domäne bei den Selektinen.



#### **4. Die Immunglobulin-Superfamilie**

Die Immunglobulin-Superfamilie ist die am besten bekannte Familie der Zelloberflächenproteine. Ihre Struktur ist durch sich wiederholende Domänen ( $\beta$ -Ketten), ähnlich wie sie in den Immunglobulinen gefunden werden, charakterisiert.

Durch Mutation und Selektion erfüllen die Ig-Domänen verschiedene Funktionen: als Rezeptor für die Wachstumsfaktoren, für die Fc-Region von Immunglobulinen und als Adhäsionsmoleküle, welches ihre Hauptfunktion zu sein scheint. Im Wesentlichen gibt es folgende Mitglieder dieser Familie: das vaskuläre Adhäsionsmolekül VCAM-1 und die intrazellulären Adhäsionsmoleküle ICAM-1 bis 3 (Fundamental Facts, cell adhesion molecules, R&D Systems).

#### **5. Transmigration der Leukozyten durch das Endothel**

Die Einwanderung von Leukozyten wird durch die Interaktion von endothelialen und leukozytären Zelladhäsionsmolekülen gewährleistet und von den Zytokinen in ihrer Expression und Aktivität reguliert. Diese Interaktion besteht aus 4 Phasen:

- 1a. Leukozytenanheftung
- 1b. Rollen der Leukozyten an der Gefäßwand
2. Aktivierung (z.B. durch Zytokingradient)
3. Stop und stabile Bindung
4. transendotheliale Migration

Die Selektine vermitteln das Rollen und Andocken der Leukozyten auf der Endotheloberfläche. Die Selektine dienen als eine Art Leitstrahl, es kommt zu keiner Aktivierung der Leukozyten. Erst ab einer bestimmten Anzahl von Selektinkontakten erfolgt eine Aktivierung der Leukozyten. Die Leukozyten exprimieren VLA-4 und binden über diesen Rezeptor an VCAM-1 auf dem Endothel. Aufgrund des direkten Zell-Zell Kontaktes weichen die Endothelzellen auseinander und die Transmigration der Leukozyten ins Gewebe findet statt. Am Ende folgt die Wanderung der Leukozyten zum Entzündungsherd entlang der extrazellulären Matrix. Die Leukozyten erhöhen die Expressionsdichte der

Extrazellulärmatrix wie Fibronectin. Bei Erreichen der Leukozyten des Entzündungsherdes werden als letzter Schritt die zytotoxischen T-Zellen aktiviert (Heemann et al., 1994).

Fehler in diesem Ablauf können zu den Erkrankungen der Leukozytenadhäsionsdefizienz (LAD) I und II führen: beim LAD I-Syndrom besteht eine Mutation der beta-2-Kette der Integrinrezeptoren (LFA-1), wodurch keine Bindung mehr an den Liganden ICAM-1 möglich ist. Das LAD II-Syndrom wird durch einen genetischen Defekt bei der Biosynthese der Fucose ausgelöst, das ein Bestandteil des Rezeptors der Selektine darstellt. Bei diesem Syndrom können die Leukozyten nicht mehr durch das Endothel transmigrieren und es kommt in der Folge zu einer Immundefizienz und zu schweren rezidivierenden Infektionen. (Martin et al., 1995)

## **6. Das Shedding**

Das Ablösen der Rezeptoren von der Oberfläche geschieht durch Hydrolasen, die von den Zellen lokal freigesetzt werden (Gearing et al., 1992). Die physiologische Bedeutung des Rezeptoren-Shedding ist noch weitgehend unklar. Das Shedding eines bestimmten Typus von Oberflächenmolekülen dient der Verringerung der Expressionsdichte und ändert die Funktion und Fähigkeiten der betreffenden Zelle. Gesheddete Adhäsionsrezeptoren binden an korrespondierende Adhäsionsrezeptoren anderer Zellen und lösen eine Signalübermittlung aus. In der vorliegenden Studie werden die Konzentrationen „gesheddeter“ und damit löslich gewordener Adhäsionsmoleküle im Plasma gemessen.

Der erste Kontakt zwischen dem Transplantatorgan und dem Immunsystem des Empfängers spielt sich am Endothel des Transplantatorganes ab. Hier kann es bereits im Vorfeld der Transplantation im Rahmen der Konservierung zu Schädigungen, während der Transplantation zu Reperfusionsschäden und nach der Transplantation zu Abstoßungsreaktionen sowie zu bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen kommen. Das Ziel der Untersuchung des endothelspezifischen Adhäsionsmoleküls sVCAM-1 war, Gefahren für den Empfänger und das Transplantatorgan frühestmöglich zu erkennen, aber auch einen Zusammenhang zwischen Reperfusionsschäden und folgenden Infektionen und Abstoßungsreaktionen zu untersuchen.

**Es stellten sich folgende Fragen:**

Gibt es Unterschiede der sVCAM-1 Spiegel im Vergleich zwischen der Blutentnahme aus dem Zentralvenenkatheter und dem Lebervenenkatheter?

Gibt es einen Unterschied der sVCAM-1 Spiegel zwischen den präoperativen Diagnosen, die zur Indikationsstellung für die Lebertransplantation führten?

1. Wie verhalten sich die sVCAM-1 Spiegel hinsichtlich der initialen Lebertransplantatfunktion ?
2. Kann durch die Höhe der sVCAM-1 Spiegel eine Abstoßungsreaktion frühzeitig erkannt werden?
3. Gibt es eine Korrelation der sVCAM-1 Spiegel mit der Schwere der akuten Abstoßung? Unterscheiden sich die sVCAM-1 Spiegel, je nachdem welche Abstoßungsform (steroidsensibel, steroidresistent oder chronisch) vorliegt?
4. Korrelieren die sVCAM-1 Spiegel mit der Schwere der Infektion bzw. wie war die Höhe der sVCAM-1 Werte im Vergleich der nichtüberlebenden Patienten zu den überlebenden Patienten?

### III. Material und Methoden

#### 1. Patienten

In der Zeit von August 1993 und Juli 1994 wurden in unserer prospektiven Studie 85 orthotope Lebertransplantationen bei 81 Patienten (30 weiblich und 51 männlich) durchgeführt, bei denen im Rahmen einer Erweiterung des laborchemischen Monitorings u.a. das Adhäsionsmolekül sVCAM-1 im Plasma bestimmt wurde. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Lebertransplantation 18 Jahre alt und der älteste Patient war 62 Jahre alt mit einer Verteilung von  $46 \pm 10$  Jahren (Median 48 Jahre).

Die Indikationen für die Lebertransplantationen waren bei 5 Patienten ein akutes Leberversagen, die auf den fulminanten Verlauf einer Hepatitis B bzw. C Erkrankung bzw. in einem Fall auf eine akute Intoxikation mit Knollenblätterpilzen zurückzuführen waren.

Bei 12 Patienten bestand präoperativ eine Hepatitis B- und bei 11 Patienten eine Hepatitis C-Zirrhose, bei 16 Patienten eine ethyltoxische Leberzirrhose, bei 11 Patienten eine primär biliäre Zirrhose (PBC), bei 8 Patienten eine kryptogene Zirrhose (Zirrhose unklarer Genese), bei 4 Patienten eine Zirrhose aufgrund einer Autoimmunhepatitis, bei 3 Patienten ein Budd-Chiari Syndrom, bei je 2 Patienten eine Oxalose und ein Morbus Wilson Syndrom, bei je einem Patienten eine Zystenleber, Carcinoidmetastasen, eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC), ein Carolisyndrom und ein Klatskintumor.

Bei 6 Patienten wurde eine Retransplantation durchgeführt; die Indikationen dafür waren: bei je einem Patienten eine primäre Nichtfunktion (PNF), eine therapierefraktäre akute Abstoßung, eine chronische Abstoßung und ein frühes Transplantatversagen nach rt-PA Lyse Therapie und disseminierter intravasaler Koagulopathie (aufgrund einer Lungenarterienembolie). Zwei Patienten wurden erst im Rahmen der Retransplantation in die Studie aufgenommen: ein Patient mit chronischer Abstoßung und ein Patient mit einer Hepatitis B Reinfektion. Des weiteren wurden bei vier Patienten aufgrund der Grunderkrankungen eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation durchgeführt.

**Tab.2: Indikationen für die Lebertransplantation**

Ethyltoxische Zirrhose	16
HBC Infektion	12
Primäre biliäre Zirrhose	11
HCV Infektion	11
Kryptogene Zirrhose	8
Akutes Leberversagen	5
Autoimmunhepatitis	4
Budd Chiari Syndrom	3
Morbus Wilson	2
Oxalose	2
Klatskintumor	1
Primäre sklerosierende Cholangitis	1
Carcinoidmetastasen	1
Polycystische Lebererkrankung	1
Caroli-Syndrom	1
Retransplantationen	6
Lebertransplantationen (gesamt)	85

Die Studie erfolgte mit Genehmigung der Ethikkommission der Humboldt Universität Berlin und die Patienten mussten vor Teilnahme an der Studie ihre Einwilligung in schriftlicher Form niederlegen.

## **2. Intra- und perioperatives Vorgehen bei der Lebertransplantation**

Bei allen Patienten wurde präoperativ eine körperliche Untersuchung, eine abdominelle Sonographie, ein abdominelle Computertomographie und eine Angiographie des Truncus coeliacus vorgenommen. Postoperativ wurde am fünften Tag zum Ausschluss einer

Anastomoseninsuffizienz oder -stenose der Gallengänge eine Cholangiographie über den T-Drain durchgeführt, der bei regelrechten Verhältnissen danach abgeklemmt wurde. Die T-Drainage wurde 42 Tage nach der Transplantation nach einer 2. Cholangiographie entfernt.

Am siebten postoperativen Tag wurde routinemäßig sowie bei Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion eine Leberbiopsie vorgenommen. Außerdem wurden täglich abdominale Sonographien mit einem Doppler der Lebergefäße zum Ausschluss vaskulärer Komplikationen durchgeführt. Die orthotopen Lebertransplantationen erfolgten nach einer standardisierten chirurgischen Methode (Neuhaus et al., 1996). Alle Transplantate wurden in der University of Wisconsin-Lösung konserviert und transportiert. In allen Fällen wurde ein venovenöser Bypass zwischen der Vena saphena magna und der Vena axillaris gelegt. Die Kälteischämiezeiten lagen zwischen 3,5 und 22 Stunden (Durchschnitt 9,5 Stunden). Die Anastomisierung der Gallengänge wurde als Seit-zu-Seit Choledochocholedochostomie mit T-Drainage vorgenommen, nur in einem Fall erfolgte die Anastomose als Choledochojejunostomie. Außerdem wurde präoperativ neben dem üblichen zentralen Zugang ein Katheter unter Röntgenkontrollen über die rechte V. jugularis interna in der Lebervene platziert (Lebervenenkatheter).

Vor der Hepatektomie wurde der Lebervenenkatheter aus der Lebervene in die V. cava inferior zurückgezogen. Zum Zeitpunkt der Reperfusion wurde, nach Abfließen der UW-Lösung, das aus der infrahepatischen Vena cava abgelassene Blut (lebervenenöser Blutflush) gewonnen, anschließend der Katheter in der Lebervene replaziert und nach Abschluss der Operation eine erneute röntgenologische Lagekontrolle durchgeführt.

Blutentnahmen konnten zum Zeitpunkt des Operationsbeginnes, kurz vor der Hepatektomie, zur Reperfusion bis zum Entfernen des Lebervenenkatheters sowohl zentralvenös als auch lebervenenös durchgeführt werden. Alle Patienten erhielten intraoperativ bis 3 Tage nach der Lebertransplantation Aprotinin in einer Dosierung von 0,1 Millionen I.E./kgKG/h zur Senkung des Bedarfes an Blutkonserven (Bechstein et al., 1990) und bis 48 Stunden postoperativ Dopamin in renaler Dosierung (bis 3yg/kgKG/h) zur Gewährleistung einer ausreichenden Diurese.

### 3. Score zur Einteilung der initialen Transplantatfunktion

**Tab. 3: Score zur Einteilung der Transplantatfunktion**

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Gallenfarbe*	dunkelbraun	hellbraun	gelb
Gallenmenge*	>250ml/24h	<250ml/24h	keine
AST**	<500	500-1000	>1000
ALT**	<500	500-1000	>1000
Punktzahl	4 - 6	7 - 9	10 - 12
Transplantatfunktion	gut	mäßig	schlecht

aus: Müller et al., Transplantation Vol. 62, 1118-1126, No.8, October 27, 1996

### 4. Prophylaxe und Management der Abstoßungsreaktionen

Bei den 81 Patienten kamen 3 verschiedene Immunsuppressionsschemata zur Anwendung. Die immunsuppressive Therapie erfolgte als Vierfach (Quadruple) Therapie mit Cyclosporin A, Azathioprin, Prednisolon sowie BT 563 oder ATG/ALG für die Dauer der ersten 7 Tage. Danach wurde sie als 3-fach Therapie fortgesetzt (ohne BT 563 bzw. ATG/ALG).

12 Patienten erhielten keine zusätzliche Induktionstherapie (primäre Triple Therapie). Zwei Patienten, die retransplantiert wurden, waren vorher wegen einer steroidresistenten bzw. chronischen Rejektion auf Tacrolimus umgesetzt worden und erhielten als Dualtherapie Tacrolimus zusammen mit Methylprednisolon.

**Tab. 4: Immunsuppressionsschema**

	Immunsuppressiva	Induktionstherapie	Patienten
<b>Quadrupletherapie</b>	CsA,AZT, Prednisolon	BT 563/ALG o. ATG	47/24
<b>Prim. Tripletherapie</b>	CsA,AZT, Prednisolon	keine	12
<b>Dualtherapie</b>	Tacrolimus, Prednisolon	keine	2

CsA: Cyclosporin A, AZT: Azathioprin, BT563: Interleukin-2-Rezeptor-Antagonist, ALG: Ant-Lymphozyten-Immunoglobulin, ATG: Anti-T-Lymphozyten-Immunoglobulin

Mit der Verabreichung von Cyclosporin A wurde am ersten postoperativen Tag mit einer Dosierung von 1-2 mg/kg Körpergewicht als kontinuierliche intravenöse Infusion über 8 Stunden 2x am Tag begonnen.

Nach Verschluss der T-Drainage am fünften postoperativen Tag wurde es oral mit folgender Dosierung weiterverabreicht: 5-7 mg/kg Körpergewicht (Cyclosporin A Spiegel 600-800 ng/ml). Tacrolimus wurde 0,1 – 0,2 mg/kg KG dosiert und ein Spiegel von 10 – 15 ng/ml angestrebt. Azathioprin (Imurek®) wurde in einer Dosierung von 25 mg/Tag die ersten sechs postoperativen Tage lang gegeben und dann auf eine Dosierung von 1-2 mg/kg Körpergewicht, angepasst an die Leukozytenzahl, umgestellt. Methylprednisolon wurde als Bolusgabe vor der Reperfusion und 6 Stunden nach der Reperfusion verabreicht. Danach erfolgte die Methylprednisolongabe mit einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht am ersten bis dritten postoperativen Tag und wurde dann auf 40 mg/Tag am vierten bis siebten postoperativen Tag gesenkt. Anti-T-Lymphozytenserum (ATG) wurde als kontinuierliche intravenöse Infusion über 8 Stunden/Tag in der Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht bei Beginn der Operation bis POD 6 gegeben. 1ml ATG enthält 20 mg Immunglobulin gegen menschliche T-Lymphozyten. Es wird hergestellt von Kaninchen, die vorher durch menschliche T-Lymphoblasten immunisiert worden waren.



**Tab. 5: Immunsuppression prä-, intra- und postoperativ  
Dosierungstabelle**

Immunsuppressivum	Prä-/intraoperative Gabe	Dosierung zu Beginn	spätere Dosierung
Cyclosporin A (CsA)		2 x 1-2 mg/kg KG i.v. über jeweils 8 Stunden	ab POD 5: 2 x 5-7 mg/kg KG p.o., dann nach Spiegel
Azathioprin (AZA)	150 mg intraoperativ	1 x 25 mg p.o.	ab POD 7: 1-2 mg/kg KG
Prednisolon		1 x 1mg/kg KG p.o. ab POD 1	ab POD 4: stufenweise Reduktion
ATG		0,5 ml/kg KG i.v. über 8 Stunden	bis POD 8
BT563		10 mg i.v. über 24 Stunden	POD 6-12: 10 mg i.v. über 6 Stunden
Tacrolimus (FK 506)		0,1 - 0,2 mg/kg KG p.o.	nach Spiegel
Urbason®	500 mg i.v. intraoperativ	500 mg/d i.v. über drei Tage	bei Abstoßungen
OKT 3		5 mg/d i.v. als Bolus für 7 Tage	bei steroidresistenten Abstoßungen

POD: postoperativer Tag, p.o.: per os, i.v.: intravenös, ATG: Anti- T-Lymphozyten-Immunoglobulin, BT 563: Interleukin-2-Rezeptor Antagonist, OKT 3: monoklonale Antikörper gegen T-Lymphozyten

## 5. Therapieschema bei Abstoßungsreaktionen

Im Bezug auf die Abstoßungsuntersuchungen wurden in steroidsensible (AR) und steroidresistente (SR) Abstoßungsreaktionen unterschieden. Die Kontrollgruppe bestand aus

den Patienten mit komplikationslosem postoperativem Verlauf ohne Infektionen und Abstoßungsreaktionen (n = 37).

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. des Therapiebeginnes einer akuten Abstoßungsreaktion wurde als Tag 0 definiert. Der Tag des Beginnes einer akuten Abstoßungsreaktion lag im Mittel am 7. POD, so dass bei der Kontrollgruppe der 7. POD als Tag Null bestimmt wurde. Eine Abstoßungsreaktion lag vor, wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt waren: die klinischen Zeichen einer Abstoßungsreaktion wie Fieber, Aufhellung der Gallenfarbe und eine Verminderung der Gallenproduktion zusammen mit der Verschlechterung der Leberfunktionsparameter (AST, ALT, Bilirubin,  $\gamma$ -GT und alkalische Phosphatase) und mit dem histologischen Nachweis in der Leberbiopsie.

**Tab. 6: Histologisches Beurteilungsschema von akuten Abstoßungen**

0.	kein Anhalt für eine Abstoßung
I.	geringe periportale mononukleäre Infiltrate, geringe Endothelitis, geringe Gallengangsverletzung, keine Leberzellnekrosen
II.	moderate periportale mononukleäre Infiltrate, die Membran des Periportalfeldes überschreitend, begrenzte Endothelitis, begrenzte Gallengangsverletzung, Einzelzellnekrosen der Hepatozyten
III.	weitergehende Veränderungen als II. und konfluierende Leberzellnekrosen

Die Patienten wurden bei einer manifesten Abstoßungsreaktion nach folgendem Schema behandelt: Methylprednisolon (Urbason®) mit einer Dosierung von 500 mg/Tag intravenös an drei aufeinander folgenden Tagen. Klinisch, laborchemisch und histologisch gesicherte Abstoßungsreaktionen wurden bei erfolgloser Steroidtherapie als steroidresistent bezeichnet und mittels Umsetzung auf Tacrolimus (0,1-0,2 mg/kgKG/die p.o.) und in besonders schweren Fällen in Kombination mit OKT3 (monoklonale Antikörper) 5mg/die als Bolus über 7 Tage (Cilag GmbH, Sulzbach) therapiert. – Bei Nichtansprechen auf diese Therapie fand eine Retransplantation statt.

Des weiteren traten auch chronische Abstoßungsreaktionen auf. Histologisch zeigte sich eine obliterative Vaskulopathie mit Verlust der Gallengänge (Vanishing-Bile-duct-Syndrome, VBDS). – Bei Nichtansprechen der Therapieumstellung auf die Abstoßungsreaktion wurde eine Retransplantation durchgeführt.

## 6. Prophylaxe und Management der Infektionen

Die Patienten erhielten vor der ersten Cyclosporin- und ATG-Gabe 50 mg Ranitidin i.v. und 4 mg Tavegil i.v.. Zur Infektionsprophylaxe wurde systemisch intraoperativ und für zwei Tage postoperativ 3 x 1 g/die Cefotaxim i.v., 3 x 40-80 mg/die Tobramycin i.v. und 2 x 500 mg/die Metronidazol i.v. verabreicht.

Zum Schutz vor den Erregern von opportunistischen Infektionen wie Legionella pneumophila und Pneumocystis carinii erhielten die Patienten ab POD 1 bis zwei Wochen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus Ciprofloxacin bzw. Cotrimoxazol p.o.

Es fand eine selektive Darmdekontamination mit 100 mg Polymyxin B, 80 mg Gernebcin und 0,5 Millionen Einheiten Nystatin 4x/Tag 5 Tage vor der LTX (soweit möglich) und bis drei Wochen nach der LTX statt. Die gleiche Therapie wurde als Oralpaste 4x/Tag appliziert. Zur Prophylaxe von Herpesinfektionen wurde allen Patienten ab POD 1 sechs Wochen lang Aciclovir verabreicht.

Patienten mit positiven HbsAg-Titer bekamen 10.000 I.E. anti-HBs Hyperimmunoglobulin (Hepatect®) i.v. intraoperativ als auch 2000 I.E./die die ersten sieben Tage postoperativ und nachfolgend angepasst an den gemessenen anti-HBs Titer.

Alle Patienten bekamen 10 g Ig 7S und CMV-Hyperimmunglobulin an Tag 1 und Tag 14, zur Anregung der Gallensäurebildung wurden 500 mg Ursodesoxycholsäure verabreicht.

CMV-negative Empfänger eines CMV positiven Spenderorganes erhielten an POD 1 und 14 vorbeugend Cytotect®.

**Tab. 7: Infektionsprophylaxe und Dosierungsschema**

<b>Antibiotikum/ Virostatikum</b>	<b>Tagesdosis</b>	<b>Zeitraum</b>
Cefotaxim	3 x 1g i.v.	intraoperativ bis 48 h postoperativ
Tobramycin	3 x 40 - 80 mg i.v.	intraoperativ bis 48 h postoperativ
Metronidazol	2 x 500 mg i.v.	intraoperativ bis 48 h postoperativ
Ciprofloxacin	250 mg per os	bis 2 Wochen nach Entlassung
Cotrimoxazol	480 mg per os 3 x wöchentlich	bis 2 Wochen nach Entlassung
Aciclovir	5mg/kg KG i.v., dann 3 x 200 mg per os	bis zur 6. Woche postoperativ
CMV-Hyperimmunglobulin (Cytotect®)	1 mg/kg KG i.v.	am 1. und 14. POD
Anti-HBs- Hyperimmunglobulin (Hepatect®)	2000 IE i.v.( intraoperativ 10 000 IE i.v. bei HBV positiven Patienten)	intraoperativ bis POD 7, anschließend nach anti-HBs Titer

HBV: Hepatitis-B-Infektion, CMV: Cytomegalievirus, i.v.: intravenös, POD: postoperativer Tag

## 7. Therapieschema bei Infektionen

Es wurden im Rahmen des postoperativen bakteriologische Monitorings Abstriche aus Rachen und Rektum (bei Frauen auch vaginal) sowie der Urin, die Galle und Sputum (gegebenenfalls Bronchoalveoläre Lavage, BAL) abgenommen und Erregerbestimmungen an den ZVK-Spitzen 2x / Woche durchgeführt und nach Resistogramm behandelt (besonders mit Vancomycin und Imipenem bei positiver Selektion von Enterokokken und gram-positiven Bakterien nach der selektiven Darmkontamination). Bei klinischem Untersuchungsbefund oder röntgenologischem Verdacht auf eine Pneumonie wurde eine diagnostische Bronchoskopie mit der Gewinnung von mikrobiologischem Material durchgeführt, um die Diagnose zu sichern und entsprechend Resistogramm mit antibiotischen, antiviralen oder antifungalen Medikamenten zu behandeln.

CMV-Infektionen wurden mittels APAAP (pp65, early antigen) sowie mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) diagnostiziert und mit Ganciclovir behandelt.

Schwere Infektionen waren definitionsgemäß, wenn ein Versagen von mehr als 2 Organen

auftrat, einschließlich Nierenversagen, akute respiratorische Insuffizienz, Leberversagen, disseminierte intravasale Koagulopathie oder SIRS (systemic inflammatory response syndrom). Katecholaminpflichtigkeit und neurologische Erkrankungen, akute oder chronische Abstoßungen wurden ebenfalls mitbetrachtet.

Als Kontrollgruppen wurden Patienten mit schweren Infektionen, asymptomatischen Cholangitiden (definiert wie folgt: Erregernachweis in der Gallenflüssigkeit, erhöhte Cholestaseparameter, keine Temperaturerhöhung) und unauffälligem Verlauf verglichen. Wiederum wurde, wie bei den Abstoßungsreaktionen, bei den Patienten mit unauffälligem Verlauf der POD 7 als Tag 0 festgelegt.

## **8. Material und Messmethoden**

Die Blutentnahmen fanden perioperativ aus dem zentralvenösen Katheter sowie aus dem lebervenösen Katheter statt. Begonnen wurde bei Operationsbeginn bis zur Entfernung des lebervenösen Katheters 48 h postoperativ. Die Blutentnahmen wurden zu genau definierten Zeitpunkten durchgeführt: zum Op-Beginn, zur Hepatektomie, zur Reperfusion und 15 Minuten, 2, 6, 12, 18, 24, 36 und 48 Stunden nach Reperfusion statt.

Nach 48 Stunden fanden die Blutentnahmen nur noch 1x/die zentralvenös statt und gingen nach Entfernung des ZVK's in periphere Blutentnahmen über. Nach etwa 14 Tage intensivstationärer Überwachung konnten die meisten Patienten auf die Normalstation verlegt werden.

Die heparinisierten Blutproben wurden innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme für 10 Minuten bei 10°C zentrifugiert. Danach wurde das Plasma zu je 250 µl in Aliquots pipettiert und bei 70° C aufbewahrt. Die sVCAM-1 Spiegel wurden mit der ELISA Methode gemessen (Enzyme linked sorbent assay; von DPC Biermann, Bad Nauheim, FRG). Die Messung von sVCAM-1 wurde folgendermaßen durchgeführt: Die Proben wurden bei Raumtemperatur verarbeitet. Zur Bestimmung von sVCAM-1 wurde das Plasma 1:50 mit dem Probenverdünner verdünnt. Das Gleiche geschah mit dem Kontrollplasma. Danach wurde auf die Mikrotiterplatten 100 µl des jeweiligen Anti-Adhäsionsmoleküle Konjugatverdünner gegeben. Anschließend wurden die Standardproben, die Patientenproben und die Parameterkontrollproben dazu pipettiert. Dann erfolgte eine Inkubation von 90 Minuten bei Raumtemperatur. Als nächster Schritt wurde die Mikrotiterplatte sechs mal mit Waschpuffer gewaschen. Nach Entfernung der Waschpufferreste wurde 100 µl Substratlösung eingebracht.

Nach einer 30-minütigen Inkubationszeit, unter vorherigem Folienschluss der Platte, wurde Stopplösung dazugegeben. Es folgte eine photometrische Messung der Farbintensität bei 450 nm. Anhand der unterschiedlichen Konzentrationen der Standardproben wurde eine Kurve aufgezeichnet, an der die sVCAM-1 Konzentrationen unserer Proben (ng/ml) mittels PC errechnet wurden. Bei der Kontrollgruppe der gesunden Probanden (n = 45) bei einem Alter zwischen 21 und 55 Jahren lagen die Durchschnittsspiegel für sVCAM-1 bei  $843 \pm 33,2$  ng/ml.

## 9. Datenerhebung und statistische Auswertung

Die Patientendaten und die Messergebnisse wurden in das Computer Programm Microsoft Access (Microsoft, Redmond, USA) eingegeben. Die Methoden wurden mit dem Programm Statistica (Statsoft, Tulsa, USA) mit den Methoden der deskriptiven Statistik (Lage- und Streuungsmaße) sowie der analytischen Statistik (Parameterschätzungen und statistische Tests zur Überprüfung von Hypothesen) ausgewertet. Zur Beschreibung der Daten  $x_i$  eines quantitativen Merkmals wurde als erwartungstreuer Schätzer des unbekanntes

Populationsmittelwertes der Stichprobenmittelwert 
$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i$$
 (Stichprobenumfang n) angegeben.

Die empirische Stichprobenstreuung 
$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$
 wurde zur Schätzung des

Standardfehlers des Mittelwertes 
$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$
 verwendet.

Neben der deskriptiven Statistik wurde auch die schließende Statistik in Form statistischer Testverfahren verwendet.

Ein statistischer Test liefert innerhalb bestimmter Regeln eine Entscheidung, ob eine vorgegebene Hypothese über eine zu untersuchende Grundgesamtheit anhand bestimmter Daten aus einer Stichprobe verworfen werden muss oder nicht verworfen werden kann.

Die Ausgangshypothese  $H_0$  Null (der in der Stichprobe gefundene Effekt ist zufallsabhängig gestreut und nicht in der Grundgesamtheit vorhanden) wird der Gegenhypothese, in diesem Fall der Arbeitshypothese  $H_1$ , gegenübergestellt.

Bei einem Signifikanzniveau  $\alpha$ , in der vorliegenden Arbeit  $\alpha=5\%$ , wurde gefordert, dass die Wahrscheinlichkeit des Verwerfens der Hypothese nicht größer als  $\alpha$ , also  $5\%$  zu sein habe. Aufgrund dieser Prüfgröße würde  $H_0$  beibehalten oder  $H_1$  verworfen.

Die statistischen Testverfahren sind gebunden an bestimmte Verteilungen und zwar fast immer an Normalverteilungen. Dementsprechend differenziert man in parametrische Testverfahren (t-Test bzw. bei mehr als 2 Stichproben die Varianzanalyse) und in nicht parametrische Tests (Wilcoxon-Test und Mann-Whitney-Wilcoxon-Test).

Der Wilcoxon-Test vergleicht dabei verbundene Stichproben quantitativer Merkmale, während der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test unverbundene Stichproben quantitativer Merkmale vergleicht. Zur Überprüfung der Unabhängigkeit zweier qualitativer Merkmale dient der Chi-Quadrat-Test.

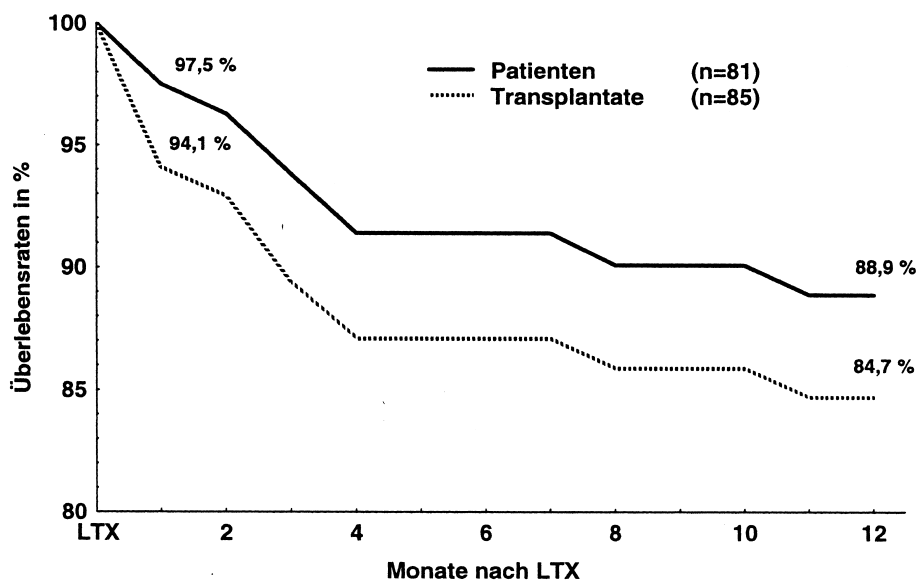
In der vorliegenden Arbeit wurden diese statistischen Testverfahren verwendet; außerdem wurde zusätzlich das nominelle Signifikanzniveau (p-Wert) angegeben.

## IV. Ergebnisse

### 1. Überlebensraten

Nach einem Monat waren 79 der 81 Patienten am Leben (97,5%); nach Ablauf eines Jahres lebten noch 72 (88,9%). Von den 85 Transplantatorganen waren nach Ablauf eines Monats noch 80 (94,1%) erhalten und nach einem Jahr noch 72 Organe (84,7%) funktionsfähig.

**Abb. 3: Überlebensraten Patienten / Transplantate**



Während des ersten Jahres nach der Lebertransplantation waren 9 Patienten (11,1 %) verstorben: Fünf verstarben an schweren Infektionen; zwei an einer Hepatitis B Reinfektion, je ein Patient an einer fulminanten Hepatitis C Reinfektion und einem erneuten Ausbruch einer Tumorerkrankung (Gallengangskarzinom).



**Tab. 8: Todesursachen (Tod innerhalb des 1. postoperativen Jahres)**

Indikation zur LTX	Zeit nach LTX	Todesursache
HCV	7,0 Monate	HCV-Reinfektion
HBV	4,0 Monate	HBV-Reinfektion
Gallengangskarzinom	2,5 Monate	Tumorrezidiv
HCV	2,5 Monate	extrapontine Myelinolyse
HBV	2,5 Monate	HBV-Reinfektion
PNF	2,0 Monate	MOFS
Gallengangskarzinom	1,5 Monate	nekrot.Pankreatitis, MOFS
CR	3 Wochen	CMV, ARI
HCV	3 Wochen	MOFS

HCV: Hepatitis-C-Infektion, HBV: Hepatitis-B-Infektion, MOFS: Multiorganversagen, ARI: akute respiratorische Insuffizienz, CMV: Cytomegalievirus, CR: chronische Rejektion, PNF: primär non-function)

## 2. Retransplantationen

Von den 81 Patienten musste bei vier Patienten (4,9%) eine Retransplantation durchgeführt werden. Bei zwei Patienten war eine primäre Nichtfunktion des Transplantates der Grund, bei den anderen beiden Patientinnen war je eine hyperakute therapierefraktäre Abstoßung und je eine chronische Abstoßung die Ursache für die Retransplantation (siehe Tabelle 9).

**Tab. 9: Retransplantationen**

Indikation zur LTX	Zeit nach 1. LTX	Grund für Re - LTX
Alkoholzirrhose	72 Tage	chronische Abstoßung
Intoxikation	13 Tage	Hyperakute Abstoßung
akutes Leberversagen	8 Tage	Primäre-Nicht-Funktion
Autoimmunhepatitis	3 Tage	Primäre-Nicht-Funktion

## 3. sVCAM-1 der gesunden Kontrollgruppe und der lebertransplantierten Patienten

Die gemessenen mittleren sVCAM-1 Spiegel waren bei den transplantierten Patienten höher als bei der gesunden Kontrollgruppe (sVCAM-1:  $834 \pm 33,2$  ng/ml). Die sVCAM-1 Spiegel bei der Gesamtzahl der Patienten nach Lebertransplantation lagen zwischen 1000 und 1800 ng/ml, deutlich erhöht waren sie bei  $>2500$  ng/ml.

**Tab. 10: Routinelaborparameter und sVCAM-1 bei den verschiedenen Operationsindikationen (Plasmakonzentration bei Operationsbeginn gemessen)**

	<b>Zirrhose n= 70</b>	<b>ALV n= 5</b>	<b>Re-LTX n= 6</b>
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	$5,6 \pm 1,4$	$11,3 \pm 1,7$	$15,4 \pm 2,2^*$
<b>AST(U/I)</b>	$123 \pm 44,9$	$165 \pm 49,7$	$92,1 \pm 33,7$
<b>ALT(U/I)</b>	$187 \pm 51,2$	$230 \pm 50,8$	$162 \pm 49,4$
<b>sVCAM-1(ng/ml)</b>	$2391 \pm 87,3$	$2544 \pm 117,8$	$3053 \pm 128,3$

\*  $p \leq 0,01$  vs chronischen Lebererkrankungen, ALV: akutes Leberversagen, Re-LTX: Retransplantation

#### **4. Routinelaborparameter und sVCAM-1 im leber- und zentralvenösen Blut**

Zum Zeitpunkt der Reperfusion wurden große Mengen der Transaminasen AST (Lebervene:  $2037 \pm 167$  U/l und Zentralvene:  $182 \pm 71,6$  U/l) und ALT (Lebervene:  $2285 \pm 199$  U/l und Zentralvene:  $162 \pm 54,2$  U/l) in das lebervenöse Blut freigesetzt ( $p \leq 0,01$  versus zentralvenöses Blut), die sich 15 Minuten bis 2 Stunden nach der Reperfusion angeglichen.

Die sVCAM-1 Werte waren initial bis 2h nach der Reperfusion erhöht, glichen sich danach lebervenös und zentralvenös an, so dass kein signifikanter Unterschied bestand.

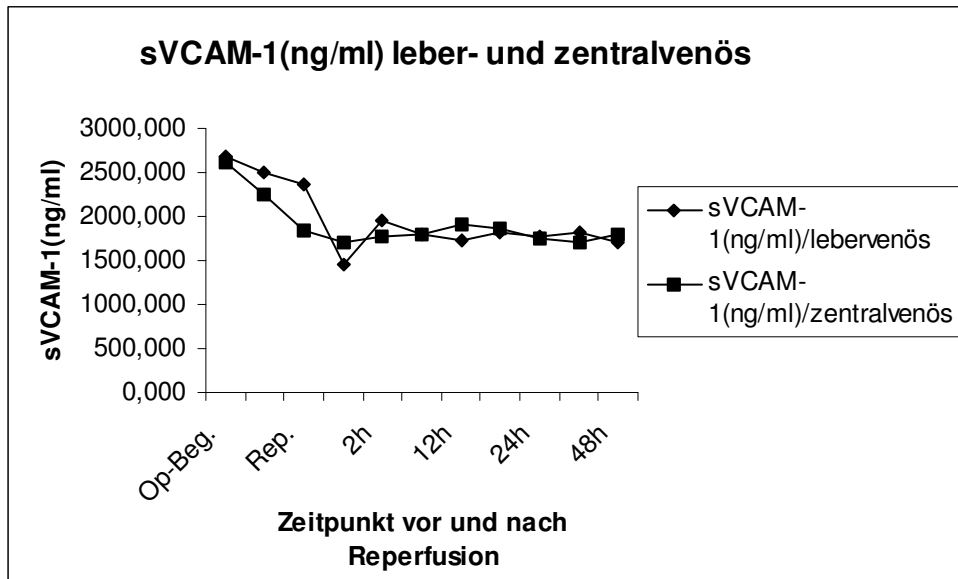


Abb. 4: sVCAM-1(ng/ml) leber- und zentralvenös

## 5. Initiale Transplantatfunktion

Die initiale Transplantatfunktion der lebertransplantierten Patienten wurde entsprechend dem bereits besprochenen Transplantatscoresystem in drei Gruppen eingeteilt: bei 47 Patienten (55,3%) funktionierte das Organ gut, bei 24 Patienten (28,2%) funktionierte es mäßig und 14 Patienten (16,8%) hatten eine schlechte Transplantatfunktion. Von den 14 Patienten mit einer schlechten Transplantatfunktion musste nur ein Patient (1,2%) retransplantiert werden. Von den 9 Patienten, die nach Ablauf eines Jahres verstorben waren, hatte nur ein Patient eine schlechte Transplantatfunktion. Es liegt also kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer schlechten Transplantatfunktion und der 1-Jahres Mortalität vor.

### 5.1 Initiale Transplantatfunktion und postoperative Komplikationen

#### Schlechte initiale Transplantatfunktion und Abstoßungen

In der Gruppe der 14 Patienten mit der schlechten Transplantatfunktion traten 5 akute steroidresistente Abstoßungen, eine akute steroidsensible Abstoßung und eine chronische Abstoßung auf. Die Inzidenz an einer Abstoßung zu erkranken war geringfügig erhöht gegenüber Patienten mit guter oder mäßiger Transplantatfunktion (42,8% versus 34,7%). Die Inzidenz an einer steroidresistenten Abstoßung zu erkranken war dagegen bei Patienten mit

einer initial schlechten Transplantatfunktion deutlich erhöht (35,7% versus 17,4% bei allen 81 Patienten;  $p \leq 0,05$ ). Es erwiesen sich fünf von den insgesamt sechs Abstoßungsreaktionen bei Patienten mit schlechter Transplantatfunktion als steroidresistent, während bei den mäßigen Transplantatfunktionen von zwei Abstoßungsreaktionen eine steroidresistent war (8,3%); bei den guten Transplantatfunktionen waren sieben von insgesamt 18 Abstoßungen (14,9%) steroidresistent.

### **Schlechte initiale Transplantatfunktion und Infektionen**

Innerhalb der 14 Patienten mit schlechter Transplantatfunktion traten bei 3 Patienten (21,4%) eine asymptomatische bis milde Cholangitis auf. Bei den 10 Patienten mit schweren Infektionen war in sechs Fällen die Transplantatfunktion gut, bei drei Patienten mäßig und bei einem Patienten schlecht (siehe Tabelle).

**Tab.11: Verteilung der postoperativen Komplikationen**

<b>Komplikation</b>	<b>gute/mäßige TX</b>	<b>schlechte TX</b>
<b>Immunologische Komplikation</b>	23/71(32,4%)	7/14(50 %)
<b>Abstoßungsreaktionen gesamt</b>	22/71(30,9%)	6/14(42,8%)
<b>steroidresistente Abstoßung</b>	9/71(12,6%)	5/14(35,7%)
<b>Retransplantation</b>	3/71(4,2%)	1/14(7,1%)
<b>schwere Infektion</b>	9/71(12,6%)	1/14(7,1%)
<b>Tod (nach 1 Jahr)</b>	9/71(12,6%)	1/14(7,1%)

## **5.2 Initiale Transplantatfunktion und Routinelaborparameter**

Als Bestandteil des Transplantatscoresystems korrelierten die Spiegel der Transaminasen AST und ALT als auch die Gallenfarbe und Gallenmenge mit der initialen Transplantatfunktion. Bei initial schlechten Transplantatfunktionen zeigte sich ein deutlicher Anstieg für die Spiegel von AST auf  $1164 \pm 76,9$  U/l und von ALT auf  $1206 \pm 69,8$  U/l. Bei den mäßigen Transplantatfunktionen lag AST bei  $471 \pm 43,1$  U/l und ALT bei  $531 \pm 33,7$  U/l bzw. bei den guten Transplantatfunktionen betragen die Spiegel für AST  $158 \pm 9,8$  U/l und für ALT

201±10,7 U/l. Die mittleren Bilirubinspiegel waren bei den schlechten und mäßigen Transplantatfunktion (8,9±2,3 mg/dl und 9,8±2,7 mg/dl) höher als bei den Patienten mit guten Transplantatfunktionen (4,6±0,8 mg/dl).

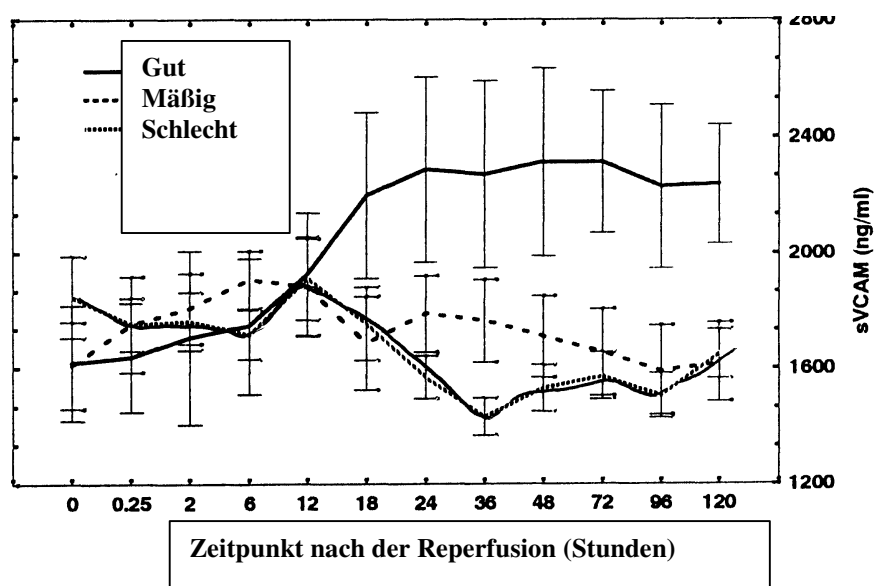
### 5.3 Initiale Transplantatfunktion und sVCAM-1

Die mittleren sVCAM-1 Spiegel lagen bei Patienten mit schlechter Transplantatfunktion signifikant höher (2101±187 ng/ml) als bei Patienten mit mäßiger (1844±139 ng/ml) und guter Transplantatfunktion (1641±103 ng/ml).

**Tab. 12: Transplantatfunktion**

Transplantatfunktion	gut	mäßig	schlecht
AST (U/l)	158 ± 9,8	471 ± 43,1	1164 ± 76,9
ALT (U/l)	201 ± 10,7	531 ± 33,7	1206 ± 69,8
Bilirubin(mg/dl)	4,6 ± 0,8	9,8 ± 2,7	8,9 ± 2,3
sVCAM-1(ng/ml)	1641 ± 103	1844 ± 139	2101 ± 187

**Abb. 5: sVCAM-1-Spiegel bei guten, mäßigen und schlechten Transplantatfunktionen**  
aus: Müller et al., Transplantation, Vol 62,1118-1126, No. 8, October 27,1996



## 6. Abstoßungsreaktionen

Es traten bei 28 Patienten (34,7%) Abstoßungsreaktionen auf, wobei sich davon 14 (17,4%) als steroidresistent erwiesen und mit Tacrolimus (n=8) bzw. einer Kombination von Tacrolimus und OKT3 (n=6) behandelt werden mussten. Die übrigen 14 Abstoßungsreaktionen waren steroidsensibel. Vier Patienten entwickelten eine chronische Abstoßungsreaktion (4,7%). Bei drei Patienten entstand die chronische Abstoßung auf dem Boden einer nicht vollständig geheilten steroidresistenten Abstoßungsreaktion, bei der vierten Patientin war es vorher zu keiner akuten Abstoßungsreaktion gekommen.

**Tab. 13: Therapien bei Abstoßungsreaktionen**

Behandlung	Anzahl der Patienten	Prozentuale Verteilung
<b>Akute Abstoßung</b>		
Methylprednisolon	14/81	17,4%
Tacrolimus	8/81	9,9%
Tacrolimus und OKT3	6/81	7,4%
<b>Chronische Abstoßung</b>		
Tacrolimus	4/81	4,9%

### 6.1 Routinelaborparameter bei akuten Abstoßungsreaktionen

Mit Beginn der akuten Abstoßung stieg das Bilirubin bei allen Patienten deutlich an. Ein früher Anstieg war bei Patienten mit akuten steroidresistenten Abstoßungen ( $12,3 \pm 1,9$  mg/dl) zu beobachten. Bei den Patienten mit steroidsensiblen Abstoßungen ( $5,6 \pm 0,9$  mg/dl) und mit unauffälligen Verläufen ( $3,4 \pm 0,4$  mg/dl) waren die Bilirubinspiegel niedriger. Die mittleren AST Spiegel stiegen zu Beginn der akuten Abstoßung an und blieben bis zum Ende der Beobachtungsepisode bei den Patienten mit steroidresistenten Abstoßungen erhöht ( $65,3 \pm 19,1$  U/l) im Vergleich zu den mittleren AST Spiegeln bei Patienten mit unauffälligem Verlauf. Die AST Spiegel bei Patienten mit steroidsensiblen Abstoßungen normalisierten sich bereits innerhalb der ersten Woche nach der Lebertransplantation ( $33,2 \pm 9,6$  U/l). Bei den ALT Spiegel zeigte sich ein ähnlicher Verlauf; jedoch stieg der ALT Spiegel langsamer an und

sank bei Patienten mit steroidsensiblen Abstoßungsreaktionen langsamer wieder ab. Die mittleren ALT Spiegel waren bei Patienten mit steroidresistenten Abstoßungen höher ( $167 \pm 45,3$  U/l) im Vergleich zu Patienten mit steroidsensiblen Abstoßungen ( $109,4 \pm 28,5$  U/l) und unauffälligen Verläufen ( $60,4 \pm 16,5$  U/l).

Zusammenfassend betrachtet waren die mittleren Spiegel der genannten Laborparameter (Bilirubin, AST, ALT) bei den Patienten mit steroidresistenten Abstoßungsreaktionen höher als bei den Patienten mit steroidsensiblen Abstoßungsreaktionen ( $p \leq 0,01$ ).

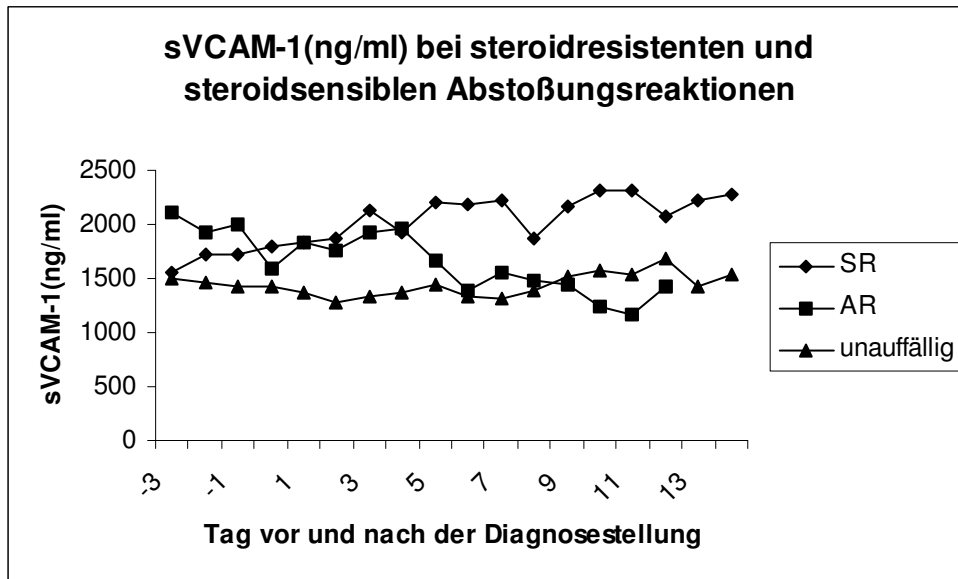
**Tab. 14: Routinelaborparameter bei Abstoßungsreaktionen (POD 1-14 nach der Diagnosestellung)**

	SR	AR	unauffällig
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	$12,3 \pm 1,9^*$	$5,6 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,4$
<b>AST (U/l)</b>	$65,5 \pm 19,1^*$	$33,2 \pm 9,6$	$17,5 \pm 3,7$
<b>ALT (U/l)</b>	$167 \pm 45,3^*$	$109,4 \pm 28,5$	$60,4 \pm 6,5$
<b><math>\gamma</math>-GT</b>	$163 \pm 6,1$	$145 \pm 4,9$	$108,5 \pm 6,1$
<b>AP (U/l)</b>	$169 \pm 5,3$	$156,3 \pm 3,2$	$153 \pm 5,3$
<b>Quick (%)</b>	$68,2 \pm 0,8^*$	$75,5 \pm 0,9$	$83,5 \pm 0,8$

\* $p \leq 0,01$ , SR: steroidresistente Abstoßung, AR: steroidsensible Abstoßung

## 6.2 sVCAM-1 bei akuten Abstoßungsreaktionen

In Bezug auf sVCAM-1 gab es keine signifikanten Unterschiede in den Spiegeln bei den Patienten mit steroidresistenten bzw. steroidsensiblen Abstoßungsreaktionen und unauffälligen Verläufen.

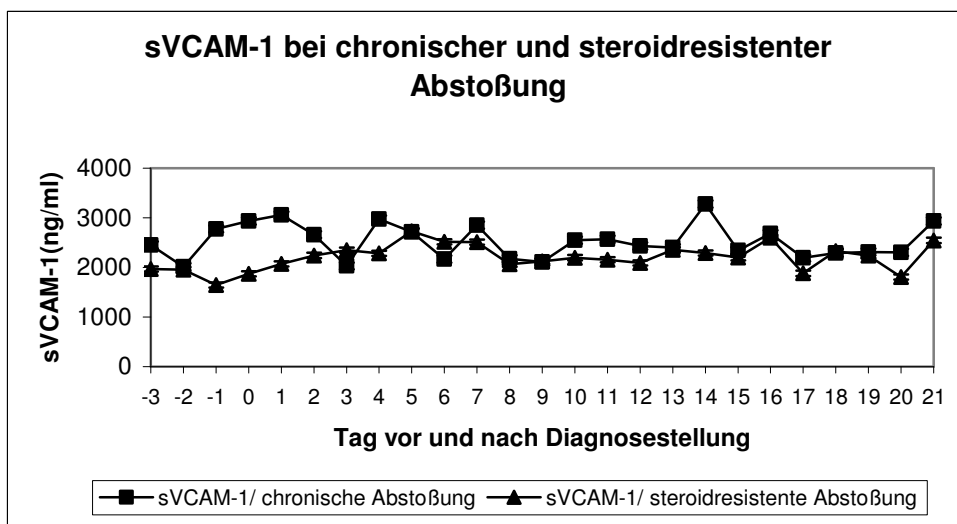


**Abb.6: sVCAM-1 (ng/ml) bei steroidresistenten und steroidsensiblen AR**

### 6.3 sVCAM-1 bei chronischen Abstoßungsreaktionen (n=4)

Zwischen den sVCAM-1 Werten bei Patienten mit chronische Abstoßung und mit steroidresistenter Abstoßung gab es keine signifikanten Unterschiede.

**Abb.7: sVCAM-1 bei chronischer und steroidresistenter Abstoßungsreaktionen**





## 7. Infektionen

Es traten bei 10 Patienten schwere Infektionen auf (12,3%), die bei fünf Patienten (6,2%) zum Tode führten. Die übrigen fünf wurden erfolgreich therapiert. Bei 11 Patienten war eine milde bis asymptomatische Cholangitis zu finden (13,5%), aber kein Anhalt für eine begleitende akute Transplantatabstoßung oder mehr als zwei sekundäre Organversagen. Alle Patienten aus der Gruppe der schweren Infektionen erlitten ein akutes Nierenversagen (ANV) und erhielten eine Hämodialyse bzw. -filtration. Außerdem wurden sie aufgrund einer akuten respiratorischen Insuffizienz beatmungspflichtig. Acht Patienten wurden kreislaufinsuffizient und katecholaminpflichtig. Bei drei Patienten trat eine akute Abstoßungsreaktion auf, die sich bei einem Patienten als steroidresistent und bei zwei als steroidsensibel erwies. Bei zwei Patientinnen trat eine chronische Abstoßung auf: Eine Patientin verstarb an den postoperativen Komplikationen, die andere Patientin wurde retransplantiert und überlebte.

**Tab. 15: Schwere Infektionen (n = 10) aus: Müller et al., Transpl Int (1996) 9, Suppl 1:S126-131**

Patient	Tx-Indikation	Infektion	Organversagen	Tod
1	ALV, fulminante Hepatitis A	Pneumonie (atyp.), Aspergilleninfektion	ARI, ANV, Katecholamine, Leberversagen, Koma	ja
2	1. ALV (unbekannt)	Enterokokkensepsis	Lungenarterienembolie, DIC	ja
	2. Leberversagen: Re- LTX	Aspergillensepsis	ARI, ANV, Katecholamine, Guillan- Barre-Syndrom, Koma	
3	1. HCV-Zirrhose	Pseudomonas Sepsis	CR, ANV, ARI, Katecholamine	ja
	2. CR: Re-LTX		Koma, GI-Blutung	
4	ALV, fulminante NANB- Hepatitis	Aspergillenpneumonie staph. aureus Sepsis	SR, ARI, ANV, Koma, extrapontine Myelinolyse	ja
5	Klatskin-Tumor, LTX+Whippleop.	nekrotisierende Pankreatitis, Peritonitis, CMV- Pneumonie	septisches Leberversagen, ARI, ANV, Katecholamine	ja
6	Alkoholzirrhose	Aspergillenpneumonie, Sepsis (unbekannt)	CR, ANV, ARI, Katecholamine, Koma	nein
7	1. Autoimmun Zirrh. 2. PNF: Re-LTX	Enterokokkenpneumonie/ - sepsis	ARI, ANV, Somnolenz, AR	nein
8	kryptogene Zirrhose	Pneumonie (atyp.)	ARI, ANV, Katecholamine	nein
9	Alkoholzirrhose	Pneumocystis carinii Pneumonie	ARI, ANV, Katecholamine, AR	nein
10	Oxalose, LTX+NTX	Legionellenpneumonie	ARI, ANV, Katecholamine	nein

ALV: akutes Leberversagen, ARI: akute respiratorische Insuffizienz, ANV: akutes Nierenversagen, DIC: disseminierte intravasale Koagulopathie, CR: chronische Rejektion, AR: steroidsensible Abstoßung, SR: steroidresistente Abstoßung, PNF: primäre Nichtfunktion des Transplantates, LTX: Lebertransplantation, NTX: Nierentransplantation, HCV-Zirrhose: Hepatitis-C-Zirrhose

Der Hauptfokus der Infektionen war bei 9 von 10 Patienten mit schweren Infektionen die Lunge. Insgesamt traten bei den 81 Patienten 11 Pneumonien auf (13,6%), bei 10 Patienten bestand dadurch eine respiratorische Insuffizienz. Sechs Patienten erkrankten an einer Sepsis. Insgesamt fünf Organe versagten bei sechs Patienten mit schweren Infektionen, nur eine Patientin aus dieser Gruppe überlebte. Bei vier Patienten waren drei Organe betroffen, alle Patienten aus dieser Gruppe überlebten. Die häufigsten Erreger waren Staphylokokken, Enterokokken, Aspergillen und Zytomegalieviren.

Bei den 14 Patienten mit einer schlechten Transplantatfunktion trat nur in einem Fall und zwar im Rahmen einer Retransplantation, eine schwere Infektion auf (7,4%).

**Tab. 16: Überlebende und Nichtüberlebende Patienten mit schweren Infektionen (n=10)**

<b>Organversagen</b>	<b>Überlebende Patienten (n=5)</b>	<b>Nichtüberlebende Patienten (n=5)</b>
<b>Sepsis</b>	2/5 (40%)	3/5 (60%)
<b>Pneumonie</b>	5/5 (100%)	4/5 (80%)
<b>Akutes Nierenversagen</b>	5/5 (100%)	5/5 (100%)
<b>Koma</b>	0/5 (0%)	5/5 (100%)
<b>Katecholamine</b>	4/5 (80%)	4/5 (80%)
<b>Akute Abstoßung</b>	3/5 (60%)	2/5 (40%)

### **7.1 Routinelaborparameter bei Infektionen**

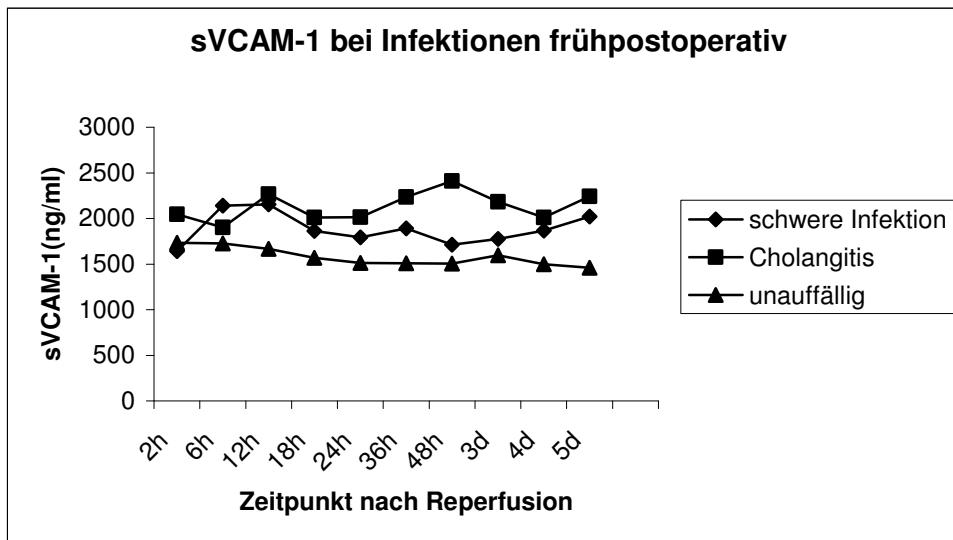
Ein wichtiger Leitparameter für die Schwere einer Infektion ist der CRP-Spiegel. Ein signifikanter Anstieg war für das C-reaktive Protein mit Spiegeln von  $6,2 \pm 1,2$  mg/dl ( $p \leq 0,01$ ) bei Patienten mit schweren Infektionen verglichen mit Patienten mit asymptomatischen Cholangitiden ( $2,6 \pm 0,6$  mg/dl) und den unauffälligen Verläufen ( $1,5 \pm 0,2$  mg/dl) zu beobachten.

Die mittleren Bilirubin- und AST-Spiegel sind ein Zeichen für die eingeschränkte Leberfunktion im Rahmen der schweren Infektion. Die mittleren Bilirubinspiegel waren bei den Patienten mit schweren Infektionen deutlicher höher ( $14,3 \pm 2,3$  mg/dl;  $p \leq 0,01$ ) verglichen mit der asymptomatischen Cholangitis ( $8,1 \pm 1,7$  mg/dl) und den unauffälligen Verläufen ( $3,4 \pm 0,4$  mg/dl). Ein geringer Anstieg bei den mittleren Bilirubinspiegel trat bei den Patienten

auf, die in der Folge verstarben ( $15,5 \pm 1,7$  mg/dl versus  $11,6 \pm 2,2$  mg/dl bei den überlebenden Patienten). Die mittleren AST Spiegel stiegen bei den schweren Infektionen zum Ende hin an ( $81,4 \pm 18,3$  U/l versus den normalen Spiegeln bei asymptomatischen Cholangitiden und unauffälligen Verläufen).

## 7.2 sVCAM-1 bei Infektionen

Die mittleren sVCAM-1 Spiegel waren bei Patienten mit asymptomatischen bis milden Cholangitiden höher ( $2018 \pm 301$  ng/ml), im Vergleich zu den schweren Infektionen und unauffälligen Verläufen ( $1865 \pm 292$  ng/ml und  $1404 \pm 49,6$  ng/ml;  $p \leq 0,01$ ) jedoch nicht signifikant erhöht.



**Abb.8: sVCAM-1 bei Infektionen (frühpostoperativ)**

### 7.3 Routinelaborparameter bei den nichtüberlebenden / überlebenden Patienten schwerer Infektionen

Die mittleren ALT Spiegel waren zwischen den nichtüberlebenden Patienten und den überlebenden Patienten ( $97 \pm 42,3$  U/l und  $63,4 \pm 16,5$  U/l) in der späteren Phase der Infektion unterschiedlich. Kein Unterschied war in den verschiedenen Gruppen außer in der Abnahme der Prothrombinzeit, dem Serumcholesterin und einem Anstieg des Serumkreatinins zu beobachten, da alle Patienten mit schweren Infektion auch ein akutes Nierenversagen erlitten. Bei den Patienten, die an den schweren Infektionen verstarben, traten eine Thrombozytopenie und eine Verringerung der Prothrombinzeit auf ( $p \leq 0,01$  versus den überlebenden Patienten schwerer Infektionen).

**Tab. 17: Routinelaborparameter bei den nicht-überlebenden/ überlebenden Patienten schwerer Infektionen**

<i>Parameter</i>	<i>Nichtüberlebende</i>	<i>Überlebende</i>
<b>Bilirubin(mg/dl)</b>	$15,9 \pm 1,7$	$11,6 \pm 2,2$
<b>AST (U/l)</b>	$98,7 \pm 21,7^*$	$43,6 \pm 8,6$
<b>ALT (U/l)</b>	$97,0 \pm 42,3$	$63,4 \pm 16,5$
<b>Thrombozyten-zahl (x1000)</b>	$91,1 \pm 4,9^{**}$	$147,329 \pm 5,2$
<b>Quick(%)</b>	$52,9 \pm 0,1^{**}$	$64,7 \pm 0,1$

\* $p=0,05$ , \*\*= $0,01$

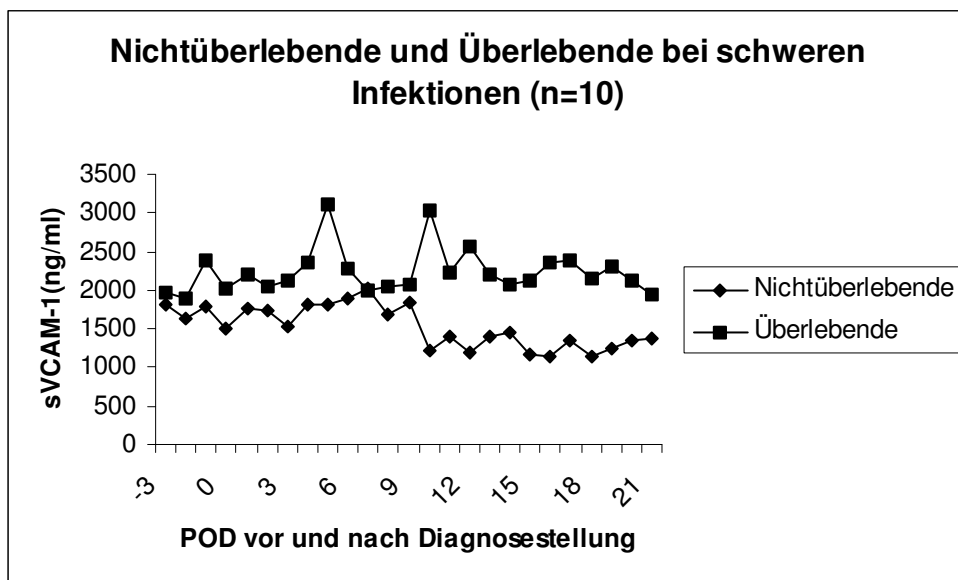
#### 7.4. sVCAM-1 bei den nichtüberlebenden / überlebenden Patienten schwerer Infektionen

Zusammengefasst waren die sVCAM-1 Werte bei den überlebenden Patienten ( 2215,656 ng/ml) höher als bei den nichtüberlebenden Patienten (1585,155 ng/ml).

Bei den nicht überlebenden Patienten schwerer Infektionen (n=5) waren unterschiedliche sVCAM-1 Spiegel zu messen. Bei zwei der Patienten traten hohe sVCAM-1 Spiegel auf. Im Gegensatz dazu kam es bei zwei weiteren Patienten trotz massiver Komplikationen zu keinem Anstieg der sVCAM-1 Spiegel.

Bei den überlebenden Patienten schwerer Infektionen (n=5) traten bei einem Patienten (Nr. 11) nach einer Retransplantation wegen einer primären Nichtfunktion die initial höchsten sVCAM-1 Spiegel auf. Auch bei der Patientin Nr. 74 traten hohe Spiegel auf, die bis zum Tag der Retransplantation aufgrund einer chronischen Abstoßung hoch blieben.

Die sVCAM-1 Spiegel des Patienten Nr. 12 waren erhöht. Seine größten Probleme waren die dialysepflichtige Niereninsuffizienz und atypische Pneumonie. Bei dem vierten und dem fünften überlebenden Patienten trat eine schwere Infektion ohne sVCAM-1 Anstieg auf.



**Abb.9: sVCAM-1 bei nichtüberlebenden und überlebenden Patienten schwerer Infektionen**

## 8. Beantwortung der Fragen:

1. Es gibt keine Unterschiede zwischen den leber- bzw. zentralvenösen sVCAM-1 im Blut.
2. Bei akuten Ereignissen wie z.B. dem Budd-Chiari-Syndrom sind die sVCAM-1 Spiegel niedriger als bei chronischen Lebererkrankungen wie z.B. Leberzirrhosen viraler Genese.
3. Die sVCAM-1 Spiegel sind bei schlechten Transplantatfunktion höher als bei den mäßigen bzw. guten Transplantatfunktionen.
4. Aufgrund der sVCAM-1 Spiegel kann eine Abstoßungsreaktion nicht frühzeitig erkannt werden.
5. Die sVCAM-1 Spiegel korrelieren nicht mit der Schwere der Abstoßungsreaktion. Jedoch sind die Werte bei chronischen Abstoßungsreaktionen höher als bei akuten Abstoßungsreaktionen. Außerdem spricht der Rückgang der sVCAM-1 Werte für eine erfolgreiche Therapie der Abstoßungsreaktion.
6. Die sVCAM-1 Spiegel korrelieren nicht mit der Schwere einer Infektion. Außerdem sind die sVCAM-1 bei den überlebenden Patienten schwerer Infektionen höher als bei den Nichtüberlebenden.

## **V. Diskussion**

### **1. Studienziele**

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden die sVCAM-1 Spiegel mittels ELISA im zentral- und lebervenösen Blut bei 81 Patienten mit 85 orthotopen Lebertransplantationen gemessen.

Die häufigsten Ursachen der postoperativen Morbidität und Mortalität sind Infektionen und therapierefraktäre Abstoßungsreaktionen (Neuhaus et al., 1991).

Ein Konservierungs-, Ischämie- oder Reperfusionsschaden kann die Ursache für ein initiales Transplantatversagen bzw. für eine Transplantatdysfunktion sein und zu einem erhöhten Anteil an Abstoßungsreaktionen führen (Howard et al., 1990, Katz et al., 1993, Bilbao et al., 1997).

Während der Konservierungs- und Reperfusionsphase kommt es zur Schädigung des sinusoidalen Endothels. Das Adhäsionsmolekül VCAM-1 ist endothelspezifisch.

### **2. sVCAM-1 und die präoperativen Diagnosen zur Lebertransplantation**

Untersuchungen von VCAM-1 fanden bisher unter anderem bei chronischen Lebererkrankungen wie der primären biliären Zirrhose, der Leberzirrhose ethyltoxischer und viraler Genese (HCV bzw. HBV) und der Autoimmunhepatitis statt.

VCAM-1 (membranständig) war bei den chronischen Lebererkrankungen erhöht und korrelierte bei der PBC (Lim et al., 1995) und der chronischen Hepatitiden viraler bzw. ethyltoxischer Genese (Volpes et al., 1992, Adams et al., 1995, Kaplanski et al., 1997) mit dem Stadium der Krankheit.

Zirkulierendes, lösliches VCAM-1 (sVCAM-1) wurde bei Kindern mit einer chronischen Hepatitis B bestimmt, dabei ist sVCAM-1 bei den chronischen HbsAG-Trägern erhöht (Wirth et al., 1997).

Dies bestätigte sich auch in unserer Studie: sVCAM-1 war bei den chronischen Lebererkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Probanden erhöht. An erster Stelle standen die sVCAM-1 Spiegel bei Patienten mit Hepatitis C und die Hepatitis B, fast



genauso hoch waren die Spiegel bei Patienten mit Leberzirrhose ethyltoxischer Genese. Die niedrigsten Spiegel traten beim Budd Chiari Syndrom auf.

### **3. sVCAM-1 lebervenös und zentralvenös**

In vergangenen Studien zum Monitoring von sVCAM-1 im Rahmen der Lebertransplantation wurde bisher noch kein Vergleich zwischen diesem Parameter von lebervenösem zu zentralvenösem Blut vorgenommen. Laut unserer Studie ist eine parallele Messung von sVCAM-1 in der Leber- und Zentralvene nicht sinnvoll, da 2h nach Reperfusion die Werte nahezu identisch sind, so dass davon auszugehen ist, dass durch das chirurgische Trauma während der Operation kein sVCAM-1 freigesetzt wird. – Ein Legen des LVK ist in Zukunft in Bezug auf sVCAM-1 Messungen als nicht sinnvoll anzusehen.

### **4. sVCAM-1 und die Initialfunktion**

Um die Morbiditäts- und Mortalitätsrate nach Lebertransplantation zu senken, ist ein Verständnis von Ischämie- und Reperfusionsschäden, die sich in der Transplantatfunktion zeigen, unumgänglich.

Im Rahmen der Lebertransplantation kommt es zu einer gesteigerten Expression der Adhäsionsmoleküle auf den sinusoidalen Endothelzellen, sowie parallel dazu zu einer Aktivierung der Neutrophilen (durch Kupferzellen und T-Zellen) und zu einer Infiltration des Transplantates (Kupiec-Weglinski et al., 2005).

Zur Vorbeugung von Reperfusionsschäden wurden in einer Studie (Weigand et al., 2001) lebertransplantierte Patienten mit hochdosierten N-Acetylcystein vor und während der Reperfusion der Spenderleber behandelt. Dadurch konnten die sVCAM-1 Werte signifikant reduziert werden.

In einer wichtigen Studie von Steinhoff et al. (1993) wurde das endothelständige VCAM-1 betrachtet. Es wurde in der gesunden Leber sowie im Rahmen der Abstoßung untersucht. In der gesunden Leber wurde VCAM-1 auf den Kupferzellen gefunden. Es wurde eine hohe Expressionsdichte von membranständigen VCAM-1 in vivo nach Ischämie- und Reperfusionsschäden entlang der Endothelzellen gefunden.

Die Einschränkung der Transplantatfunktion bis zur PNF (primäre Nichtfunktion) wurde in

früheren Studien zu einem großen Teil durch Ischämie- und Reperfusionsschädigungen der Leber hervorgerufen (Arii et al., 1995).

Eine andere Studie erforschte den Konservierungsschaden in der University of Wisconsin-Lösung nach einer Konservierungsdauer von über 24 Stunden: die Endothelzellen starben ab und die Kupfferzellen, die sogenannten Lebermakrophagen, wurden aktiviert (Lemasters et al., 1997). Die Kupfferzellen setzen neben anderen Zellen bei dem stattfindenden Konservierungsschaden im Rahmen der inflammatorischen Reaktion Mediatoren wie TNF- $\alpha$  und den platelet activating factor (PAF) frei (Horie et al., 1997).

Die sVCAM-1 Spiegel der Patienten in unserer Studie mit schlechter Transplantatfunktion waren signifikant höher als bei den Patienten mit mäßigen und guten Transplantatfunktionen und korrelierten so mit der initialen Transplantatfunktion. Dementsprechend ist sVCAM-1 ein wichtiger zusätzlicher Parameter zu den bisher gemessenen, der es ermöglicht, Konservierungs- und Reperfusionsschäden zu verfolgen.

## **5. sVCAM-1 bei unauffälligem komplikationslosem Verlauf**

Der sVCAM-1 Spiegel war bei den komplikationslosen postoperativen Verläufen höher als bei den gesunden Probanden. Bereits präoperativ hatten die Patienten aufgrund der Endothelaktivierung durch die z. T. chronischen Zirrhosen erhöhte sVCAM-1 Werte.

## **6. sVCAM-1 bei Abstoßungsreaktionen**

Es gab in der Vergangenheit Studien, die sich mit der Transplantatfunktion befassten und auch Rückschlüsse auf die Entstehung von Abstoßungsreaktionen zogen, jedoch keine, die einen Zusammenhang mit Adhäsionsmolekülen herstellte.

Das Resultat einer dieser Studien (Howard et al., 1990) war, dass nach schweren Konservierungsschäden mehr Abstoßungsreaktionen (71%) als bei Verläufen ohne Konservierungsschaden (33%) auftraten, und dementsprechend das Transplantatüberleben nach schweren Konservierungsschäden schlechter war.

VCAM-1 wurde anhand von Biopsien und als lösliche Form im Serum von Patienten, bei denen eine Herz-, Nieren-, Pankreas- oder Lebertransplantation stattgefunden hatte, untersucht. In allen außer einer Studie (Navarro et al., 1998) fanden sich ansteigende

sVCAM-1 Spiegel bei Patienten mit Abstoßungsreaktionen. sVCAM-1 war erhöht bei Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantationen (Briscoe et al., 1991) und bei Abstoßungsreaktionen nach Nierentransplantationen, möglicherweise über eine Zytokinaktivierung vermittelt (Fuggle et al., 1993).

Anhand von Biopsien bei Abstoßungsreaktionen im Rahmen von Leber- und Pankreastransplantationen wurde die VCAM-1 Expression auf sinusoidalen Endothelzellen untersucht (Bacchi et al., 1993). Die Studie ergab eine erhöhte VCAM-1 Expression mit fokaler Verteilung in den Portal- und Sinusoidalzellen sowie den dendritischen Zellen bei Abstoßungsreaktionen.

Auch in einer anderen Untersuchung mit Leberbiopsien wurde VCAM-1 als sinnvoller Parameter für mäßige, später auftretende Abstoßungen aufgefasst (Allen et al., 1996). Während der Lebertransplantatabstoßung war VCAM-1 auf den portalen und sinusoidalen Endothelzellen zu finden.

Die erste Studie von zirkulierendem, löslichem VCAM-1 (sVCAM-1) an pädiatrischen Patienten mit Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation (Lang et al., 1995) untersuchte sVCAM-1 und fand einen Anstieg der Spiegel bei Abstoßungsreaktionen und ein Absinken der Spiegel nach erfolgreicher Therapie. In der Studie von Fabrega et al., 2000, wurden sVCAM-1 bei Lebertransplantierten Patienten mit und ohne Abstoßung untersucht mit folgendem Ergebnis: sVCAM-1 war erst erhöht, wenn die Abstoßungsreaktion als Diagnose bereits offensichtlich war. Nach erfolgreicher Therapie war sVCAM-1 signifikant rückläufig. Nur eine Studie (Navarro et al., 1998) ergab keinen Unterschied der sVCAM-1 Spiegel bei lebertransplantierten Patienten mit und ohne Abstoßungsreaktionen.

Dies bestätigte sich auch in unserer Studie: Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Betrachtung der sVCAM-1 Spiegel zwischen Patienten mit steroidresistenten bzw. steroidsensiblen Abstoßungsreaktionen und Patienten mit unauffälligen Verläufen. Das Absinken der sVCAM-1 Spiegel kann jedoch ein wichtiger Verlaufsparemeter in Bezug auf eine erfolgreiche Steroidtherapie sein.

Nach der Gabe von Methylprednisolon kam es bei 11 der 14 Patienten mit einer steroidsensiblen Abstoßungsreaktion zu einem raschen Rückgang der sVCAM-1 Spiegel. Zwei Patienten sprachen nur langsam auf die Steroidgabe an, parallel dazu verlief der sVCAM-1 Abfall nur zögernd.

sVCAM-1 zeigt sich besonders auf den Endothelzellen, die bei Ischämie- und Reperfusionsschäden verletzt werden. Es gibt verschiedene Therapieansätze, die dem

zeitlichen Ablauf der kaskadenartigen Endothelaktivierung entsprechen. Unter anderem gibt es die Strategie Zytokine bzw. Endotoxine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und Lipopolysaccharide (LPS), die als Mediatoren für die Steigerung der Expressionsdichte der Adhäsionsmoleküle verantwortlich sind, zu blockieren.

## **5. sVCAM-1 bei schweren Infektionen**

Es wurden bisher Untersuchungen von sVCAM-1 bei Patienten mit Sepsis, Multiorganversagen sowie Abstoßungsreaktionen kombiniert mit Zytomegalieinfektionen durchgeführt.

sVCAM-1 wurde im Rahmen von Sepsiserkrankungen untersucht. VCAM-1 war bei gram-positiven Sepsiserkrankungen erhöht. Es war jedoch kein erkennbarer prognostischer Wert in Bezug auf den Ausgang der Erkrankung ersichtlich gewesen (Knapp et al., 1998).

Die sVCAM-1 Werte wurden auch bei Patienten mit Sepsis im Vergleich zu Patienten mit einem Polytrauma verglichen, die Spiegel der Sepsis-Patienten lagen deutlich höher. sVCAM-1 stellte einen prognostischen Parameter für den Ausgang der Erkrankung dar. Bei den versterbenden Patienten war sVCAM-1 höher als bei den überlebenden Patienten (Boldt et al., 1996).

In der Untersuchung von Lebranchu et al., 1995 war VCAM-1 nicht bei Abstoßungsreaktionen, dagegen jedoch bei Abstoßungsreaktionen in Kombination mit Zytomegalieinfektionen erhöht.

sVCAM-1 war bei Multiorganversagen kombiniert mit Infektion höher als bei Multiorganversagen ohne Infektionen. Nach erfolgter Genesung der Patienten waren die sVCAM-1 Konzentrationen rückläufig (Endo et al., 1995-1996).

Die sVCAM-1 Spiegel waren in unserer Studie bei Patienten mit schweren Infektionen nicht höher als bei Patienten mit asymptomatischen Cholangitiden und unauffälligen Verläufen. Weiterhin waren die sVCAM-1 Spiegel bei den überlebenden Patienten schwerer Infektionen höher als bei den Nichtüberlebenden.

## **8. Schlussfolgerung**

VCAM-1 ist ein 110-kd Membranglykoprotein und bindet an Lymphozyten und Monozyten. Die Exprimierung auf den Endothelzellen wird durch Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor

$\alpha$  induziert. Im Vergleich zu der gesunden Probandengruppe waren die Spiegel der lebertransplantierten Patienten deutlich erhöht, aber auch bei den Gesunden waren zirkulierende Adhäsionsmoleküle nachweisbar. Bei 81 Patienten wurden die Plasmakonzentrationen der löslichen Adhäsionsmoleküle sVCAM-1 vor, während sowie nach der Lebertransplantation mittels der ELISA Methode photometrisch gemessen. Anhand der unterschiedlichen Plasmakonzentrationen, die beim Auftreten von guten, mäßigen und schlechten Transplantatfunktionen, Abstoßungsreaktionen und Infektionen bestimmt worden sind, sollte festgestellt werden, ob das lösliche Adhäsionsmolekül sVCAM-1 als prädiktiver Parameter für ein nichtinvasives Monitoring zur frühzeitigen Erkennung und Differenzierung von Transplantatschäden, Abstoßungsreaktionen sowie Infektionen im Rahmen der Lebertransplantation dienen könnte.

Zunächst zur initialen Transplantatfunktion: die Höhe der sVCAM-1 Werte korrelierten mit einer initial schlechten Transplantatfunktion, lassen aber nicht die Unterscheidung zwischen Transplantaten mit INF (Initial-Non-Function/primäres Transplantatversagen) und sich erholenden Transplantaten zu.

Außerdem wies unsere Studie nach, das ein Ansteigen der sVCAM-1 Werte zwar kein prädiktiver Wert für eine Abstoßungsreaktion ist, aber ein Absinken der Werte eine erfolgreiche Therapie anzeigen kann.

Infektionen sind die häufigsten Gründe für das Versterben von Patienten nach einer Lebertransplantation. Laut unserer Studie ist das Adhäsionsmolekül sVCAM-1 jedoch kein spezifischer Parameter im Rahmen der Infektionsdiagnostik.

Zusammengefasst ist sVCAM-1 ein weiterer Parameter in der Abstoßungs- und Infektionsdiagnostik. Er kann zur Beurteilung des initialen Transplantatschadens und zur Überwachung des Therapieerfolges der Abstoßungsreaktionen herangezogen werden, allerdings sind die zusätzlichen Informationen limitiert.

## VI. Zusammenfassung

In früheren Studien wurde bereits auf die Bedeutung von Adhäsionsmolekülen bei Ischämie- und Reperfusionsschäden und ihre Korrelation mit der Schwere der Abstoßungsreaktion nach Transplantationen hingewiesen. In der vorliegenden Studie sollte das Verhalten der Plasmakonzentration der löslichen Adhäsionsmoleküle sVCAM-1 perioperativ bei lebertransplantierten Patienten im Hinblick auf seine Bedeutung als prädiktiver Parameter in Bezug auf postoperative Komplikationen sowie der Zusammenhang mit einer schlechten Transplantatfunktion untersucht werden.

Die Plasmakonzentrationen des zirkulierenden löslich vaskulären Zell-Adhäsionsmolekül-1 (sVCAM-1) wurden in ihrem zeitlichen Verlauf zwischen August 1993 und Juli 1994 bei 85 orthotopen Lebertransplantationen an 81 Patienten in einer prospektiven Studie lebervenös und zentralvenös mittels ELISA untersucht. Die Indikationen für die Lebertransplantation waren im wesentlichen Leberzirrhosen aufgrund viraler Hepatitiden (B und C), sowie die Leberzirrhose ethyltoxischer Genese und die primäre biliäre Leberzirrhose. Ein akutes fulminantes Leberversagen trat in fünf Fällen auf, sechs Patienten wurden retransplantiert.

Die Immunsuppression erfolgte mit drei verschiedenen Immunsuppressionsschemata: der Quadruple-, der Triple und der Dualtherapie. Die Tripletherapie wurde mit Cyclosporin A, Azathioprin, Prednisolon bei 12 Patienten und die Quadrupletherapie mit einer zusätzlichen Gabe von ATG (24 Patienten) bzw. BT 563 (47 Patienten) als Induktionstherapie bei insgesamt 71 Patienten die ersten 7 oder 12 postoperativen Tage durchgeführt. Zwei retransplantierte Patienten erhielten die Dualtherapie Tacrolimus und Prednisolon. Die Messungen der Plasmakonzentrationen des Parameters fanden intraoperativ (OP-Beginn, Hepatektomie, Reperfusion, 15 Minuten, 2 Stunden, 6 Stunden nach der Reperfusion) und postoperativ in den ersten 72 Stunden aus lebervenösem und zentralvenösem Blutproben und nach diesem Zeitpunkt aus zentralvenösem Blut mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay Technik (ELISA) statt.

Die 1-Monat und 1-Jahr Überlebensraten für Patienten und Transplantate betragen 97,5% (79/81) und 88,9% (72/81) für die Patienten und 94,1% (80/85) und 84,7% (72/81) für die Transplantate. Die Spiegel der Adhäsionsmoleküle der Transplantierten lagen signifikant über den Werten der gesunden Kontrollgruppe. Während des ersten postoperativen Monats traten bei 28 der 81 transplantierten Patienten Abstoßungsreaktionen auf, bei 14 Patienten waren die

Abstoßungsreaktionen steroidsensibel, die anderen 14 Patienten mussten mit Tacrolimus (n=8) oder einer Kombination von Tacrolimus und OKT 3 (n=6) behandelt werden. Bei 4 Patienten traten frühe chronische Abstoßungsreaktionen auf, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Zwei der vier Patienten erholten sich vollständig, eine Patientin wurde erfolgreich retransplantiert und ein Patient verstarb an einer Pseudomonas-sepsis. Die Inzidenz an einer steroidresistenten Abstoßungsreaktion zu erkranken, war bei Patienten mit initial schlechter Transplantatfunktion erhöht (35,7% versus 17,4 % bei allen 81 Patienten;  $p \leq 0,05$ ).

Die sVCAM-1 Werte korrelierten mit der initialen Transplantatfunktion.

sVCAM-1 ist ein Parameter zur Bewertung von späten Reperfusionsschäden und der Einteilung von Transplantatdysfunktionen. Jedoch sind die herkömmlichen Laborparameter wie Bilirubin (Anstieg bei steroidresistenten Abstoßungsreaktionen) und die Transaminasen AST und ALT nicht zu ersetzen.

sVCAM-1 zeigt frühzeitig keine Abstoßungsreaktionen. Es steigt erst nach der Diagnosestellung an. Die Rückläufigkeit der Werte spricht jedoch für ein erfolgreiches Ansprechen der Therapie. Weiterhin ist es bei chronischen Abstoßungsreaktionen erhöht. Es gibt jedoch keinen signifikanten Unterschied zu den steroidresistenten Abstoßungsreaktionen. Auch zeigt die Höhe von sVCAM-1 nicht die Schwere einer Infektion an. Die Spiegel von sVCAM-1 waren bei den asymptomatischen Cholangitiden höher als bei den schweren Infektionen.

## **Literaturverzeichnis**

**Adams DH, Burra P, Hubscher SG, Elias E, Newman W.**

Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease. Hepatology, 1994; 19(3): 588-594.

**Adams DH.** Adhesion molecule and liver transplantation: new strategies for therapeutic intervention.

J Hepatology 1995; 23: 225-31

**Alcalde G, Merino J, Sanz S, Zubimendi JA, Ruiz JC**

Circulating adhesion molecules during kidney allograft rejection. Transplantation 1995 Jun 27;59(12):1695-9

**Allen MD, King C, MacDonald TO**

VCAM-1 and E-Selectin expression during cytomegalovirus infection in post-transplant myocardial biopsies.

Clin Transplant 1996 Dec; 10 (6 Pt 1): 528 – 537

**Allison AC, Eugui EM**

Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. Review. Immunopharmacology 2000;47: 85-118

**Arii S, Imamura M**

Liver transplantation and hepatic sinusoidal cells. J Gastroenterol Hepatol 1995; 10 Suppl 1: S92-6

**Arnou PM**

Infections following orthotopic liver transplantation. HPB Surg 1991, 3:4: 221-232



**Atherton**

Quantitative investigation of the adhesiveness of circulating polymorphonuclear leukocytes to blood vessel walls.

J. Physiol. 1972; 222: 447 – 474

**Azuma H, Heemann UW, Tullius SG, Tilney NL**

Cytokines and adhesion molecules in chronic rejection.

Clin Transplant 1994; 8(2 Pt2): 168-80

**Bechstein WO, Riess H, Neuhaus P, Himmelreich G, Steffen R, Slama KJ, Rossaint R, Blumhardt G**

The effect of aprotinin on blood product requirements during orthotopic liver transplantation.

Clin Transplant 1990; 5: 422-426

**Bechtel U, Scheuer R**

Assessment of soluble adhesion molecules (sICAM-1,sVCAM-1,sELAM-1) and complement cleavage products (sC4d, sC5b-9) in urine.

Transplantation 1994; 58: 905

**Bellamy MC, Galley HF**

Changes in inflammatory mediators during orthotopic liver transplantation.

Br J Anaesth 1997 Sep;79(3): 338

**Belzer FO, Southard JH**

Principles of solid-organ preservation by cold storage.

Transplantation 1988; 45: 673.

**Belzer FO, D'Alessandro AM, Hoffman RM et al.**

The use of UW solution in clinical transplantation : A 4-year experience.

Ann Surg 1990; 215:579.

**Bevilacqua MP, Pober JS**

IL - 1 activation of vascular endothelium.

Am. J. Pathol. 1985; 121: 343

**Bevilacqua MP, Pober JS**

Identification of an inducible endothel leucocyte adhesion molecule.

Proc. natl. Acad. Sci. U. S. A. 1987; 84: 92.

**Berg EL, Picker LJ, Robinson MK**

In Vascular adhesion molecules, cellular and molecular mechanisms of inflammation.  
Volume2. Cochrane C. and Gimbrone M.A.

Jr.,eds (San Diego: Academic Press), pp 111-129

**Beutler BA, Milsark IW**

Passive immunisation against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin.

Science, 1985; 229: 869

**Bjerknes, Cheng**

Dynamics of Lymphocyte-endothelial interactions in vivo.

Science 1986; 231: 402

**Bloom S, Fleming K**

Adhesion molecule expression in primary sclerosing cholangitis and the primary biliary cirrhosis.

Gut 1995; 36: 604

**Boldt J, wollbrück, Kuhn D, Linke LC, Hempelmann G**

Do plasma levels of circulating soluble adhesion molecules differ between surviving and nonsurviving critically ill patients?

Chest 1995; 107(3): 787-792

**Boldt J, Muller M, Kuhn D, Linke LC, Hempelmann G**

Circulating adhesion molecules in the critically ill: a comparison between trauma and sepsis patients.

Intensive Care Med 1996 Feb; 22 (2) : 122 – 128

**Bilbao I, Charco R, Hidalgo E, Lazaro JL, Balsells J, Murio E, Magaric C**

Risk factors for severe ischemic injury after liver transplantation.

Transplantation Proc 1997; 29: 368-70.

**Bismuth H, Ericzon BG**

Hepatic Transplantation in Europe.

Lancet, 1987;2: 674

**Blaheta RA, Scholz M**

Adhäsion und Penetration humaner Lymphozyten durch allogene Endothelzellen im Rahmen der Organabstoßung.

1995 Zentralbl Chir 1995; 120: 739

**Blankenstein JD, Terpstra OT: Liver transplantation: The past and the future.**

Hepatology 1991; 13: 1235

**Blumhardt G, Lemmens P, Topalidis T, Meissler M, Baer P, Steffen R, Schön M, Müller C, Neuhaus P**

Increases flow rate of preservation solution in the hepatic artery during organ preservation can improve postischemic liver function.

Transplan Proc 1993;25:2540-2542

**Böker KHW, Oldhafer K**

Lebertransplantation: Indikation, Ergebnisse, Vor- und Nachsorge

Internist 1996; 37: 250-263

**Boyd, Nowotny**

The role of accessory molecules in lymphocyte activation.

Transp Proc 1989; 21: 3840

**Breidahl AF, Hickes MJ**

The role of adhesion molecules in surgery.

Aust N Z J Surg 1995 Dec;65(12): 838

**Bricio T, Rivera M, Molina A, Martin A, Burgos J; Mampaso F**

Soluble adhesion molecules in renal transplantation.

Renal failure 1996 Jan; 18(1):75-83

**Briscoe DM, Schoen FJ, Rice GE et al.**

Induced expression of endothelial-leucocyte adhesion in human cardiac allograft.

Transplant 1991; 51:537-539

**Brown MF, Zibari G, Burney D, Granger DN, McDonald JC**

Hepatic ischemia/reperfusion affects leukocyte rolling and velocity.

Clin transplant 1997; 11(5 Pt 2):511-515

**Bruno CM, Sciacca C, Cilio D, Bertino G, Marchese AE, Politi G, Chinnici L**

Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic disease of the liver.

World J Gastroenterol 2005; 11(29): 4566-4569

**Busuttil RW, Holt CD:** Tacrolimus (FK 506) is superior to cyclosporin in liver transplantation.

Transplant Proc 1997; 29: 534-8.

**Butcher EC**

Leucocyte-endothelial cell recognition: three or more steps to specificity and diversity.

Cell 1991; 67: 1033

**Caldwell-Kenkel JC, Currin RT**

Reperfusion injury to endothelial cells following cold ischemic storage of rat livers.

Hepatology, 1989;10:292

**Caldwell-Kenkel JC, Currin RT, Tanaka Y, Thurman RG, Lemasters JJ.**

Kupffer cell activation and endothelial cell damage after storage of rat livers: effects of reperfusion.

Hepatology 1991; 13(1): 83-95.

**Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P**

Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas, and 2 livers.

Lancet 1979; 2:8151:1033-1036

**Calne RY**

Strategies in tolerance and liver transplantation.

Clin Transplantation 1991 ;5:544-548

**Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL et al.**

Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells.

Blood 1990; 76: 965-970

**Carlos, Harlan**

Leukocyte - endothelial adhesion molecules.

Blood 1994; 84: 2086

**Chen RF, Chang JC, Yeh WT, Lee CH, Liu JW, Eng HL, Yang KD**

Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS).

Microbes and infection, Institut Pasteur 2006; 8(1): 122-127

**Clavien PA, Glyn R Morgan.**

Effect of cold preservation on lymphocyte adherence in the perfused rat liver. Transplantation 1991; 52: 412.

**Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM.** Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies.

Transplantation 1992; 53: 957-78.

**Colonna JO, Brems JJ, Golstein LI, Millis JM, Vargas JH, Berquist WE, Ray RA, Lewin KJ, Brill JE**

The importance of percutaneous liver biopsy in the management of liver transplant recipient.

Transplant Proc; 1: 682- 684

**Colletti LM, Remick DG**

The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiologic alterations following hepatic ischemia/reperfusion injury.

J. Clin. Invest 1990; 85: 1936

**Cowley HC, Heney D**

Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome: A prospective cohort study.

Crit. Care Med., 1994; 22: 651

**D' Alessandro AM, Kalayoglu M**

The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation.

Transplant Proc 1991; 23: 1536

**Damle NK, Aruffo A**

Vascular adhesion molecule 1 induces T-cell antigen receptor-dependent activation of CD4+T lymphocytes.

Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 6403-6407

**Davenport M, Gonde C, Narayanaswamy B, Mieli-Vergani G, Tredger JM**

Soluble adhesion molecule profiling in preoperative infants with biliary atresia.

J of pediatric surgery 2005; 40(9): 1464-1469

**Davies HS, Pollard SG, Calne RY**

Soluble HLA antigens in the circulation of liver graft recipients.

Transplantation 1989; 47: 524

**Dejica D, Grigorescu M, Dejica V, Radu C, Neculoiu D**

Serum Levels of intercellular-1 and vascular cell-1 adhesion molecules in chronic hepatitis C and the influence of interferon-alpha + ribavirin therapy.

**Dufour A, Corsini E**

Modulation of ICAM-1, VCAM-1 and HLA-DR by cytokines and steroids on HUVECs and human brain endothelial cells.

J Neurol Sci 1998 May 7; 157(2): 117-121

**Duijvestijn AM, Hamann A**

Mechasims and regulation of lymphocyte migration.

Immunol Today 1989; 10: 23

**Dulkanchainun TS, Goss JA**

Reduction of hepatic ischemia/reperfusion injury by a soluble P-Selectin glycoprotein ligand-1.

Ann Surgery 1998 Jun; 227(6): 832

**Egger G, Burda A, Hengster P, Kunc M, Margreiter R**

Polymorphonuclear leukocyte functions as predictive markers for infections after organ transplantation.

Transplant int 2000; 13(2): 114-121

**Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME, Lobb RR**

VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site.

Cell 1990; 60: 577

**Endo S, Inada K, Kasai T, Takakuwa T, Yamada Y, Koike S, Wakabayashi G, Niimi M, Taniguchi S, Yoshida M**

Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure.

J Inflamm, 1995 - 1996; 46 (4) : 212 - 219

**European FK 506 Multicenter Liver Study Group.**

Randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection.

Lancet 1994; 344: 423

**Eriksson BM, Sjölin J, Claesson K, Wirgartz BZ, Grillner L, Tötterman TH**

Circulating soluble vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 in immunocompetent and renal transplant patients: correlation with cytomegalovirus disease and renal function.

Scand J of infectious disease 2001; 33(5): 350-354

**Fabrega E, Castro B, Crespo J, de la Pena J, Gomez-Fleitas M, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, Pons-Romero F**

Different time course of circulating adhesion molecules and hyaluron during hepatic allograft reaction.

Transpl 2000; 69(4): 569-573

**Falleti E, Pirisi M, Fabris C, Bortolotti N, Soardo G, Gonano F, Bartoli E**

Circulating standard CD 44 isoform in patients with liver disease: relationship with other soluble adhesion molecules and evaluation of diagnostic usefulness.

Clinical biochemistry 1997; 30(1): 69-73

**First MR**

Transplantation in the nineties.

Transplantation 1992; 53: 1

**Fuggle S, Sanderson JB, Gray DWR et al.**

Variation in expression of endothelial adhesion molecules in pretransplant and transplanted kidneys-correlation with intragraft events.

Transplant 1993; 55:117-123

**Furukawa H, Todo S, Inventarza O et al.**

Effect of cold ischemia time in early outcome of human hepatic grafts.

Transplantation 1991; 51: 1000.



**Gearing AJ, Newman W**

Circulating adhesion molecules in disease.

Immunol Today 1993; 14: 506-12.

**Gearing AJ, Hemingway I**

Soluble Forms of vascular adhesion molecules, E - Selectin, ICAM - 1, VCAM -1: pathological significance.

Ann NY Acad Sci 1992; 667: 324

**Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Makowka L, Tzakis AG, Todo S, Starzl TE**

Liver Transplantation.

In: Cerilli GJ (Hrsg.): Organ Transplantation and Replacement, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1988; 511-34.

**Hadley S, Samore MH**

Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporin or FK506 as primary immunosuppression.

Transplantation 1995; 59,6: 851

**Hakim RM**

Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility.

Kidney Int., 1993,44: 484

**Haller GW, Langrehr JM, Blumhardt G, Platz KP, Müller AR, Bechstein WO, Bisson S, Jonas S, Lobeck H, Knoop M, Neuhaus P.**

Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts.

Transplant Proc 1995; 27:1192.

**Hamamoto I, Hossain MA, Mori S, Maeba T, Maeta H**

Impact of adhesion molecules of the selectin family on liver microcirculation at reperfusion following cold ischemia.

Transpl Int 1996 ; 9 (5) : 454 – 460

**Hamzaoui A, Ammar J, El Mekki F, Borgi O, Ghrairi H, Ben Brahim M, Hamzaoui K**

Elevation of serum soluble E-selectin and VCAM-1 in severe asthma.

Mediators of inflammation 2001; 10(6): 339-342

**Harlan JM**

Leukocyte-endothelial interactions.

Blood, 1985; 65: 513

**Haruta I, Tokushige K, Komatsu T, Ikeda I, Yamauchi K, Hayashi N**

Clinical implication of vascular cell adhesion molecule-1 and very late activation antigen-4 interaction, and matrix metalloproteinase-2 production in patients with liver disease.

Can j of gastroenterology 1999; 13(9): 721-727

**Haug CE, Colvin RB, Delmonico FL et al.**

A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD 54) mAB in renal allograft recipients.

Transplantation 1993; 55:766

**Heeman UW, Tullius SG, Haruhito A, Kupiec-Weglinsky J, Tilney NL**

Adhesion molecules and transplantation.

Annals of surgery 1994; 219(1): 4-12

**Hill PA, Main IW**

ICAM-1 and VCAM-1 in human renal allograft rejection.

Kidney International 1995; 47: 1383

**Höckerstedt K, Butron T, Salmela K, Ahonen J, Eklund B, Isoniemi H, Holmberg C;  
Kyllönen L, Lautenschlager I**

Does acute rejection correlate with infection in liver transplantation?

Transplant Proc 1992; 24(1): 296-297

**Hoffmann, Pichlmayr R**

Production of cytokines (TNF-alpha, IL-1 beta) and the endothelial cell activation in human liver allograft rejection.

Transplantation 1993; 55: 329.

**Howard TK, Klintlmal GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA.**

The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient.

Transplantation 1990; 49(1):103-7.

**Hynes RO**

Integrins: versatility, modulation, and signalling in cell adhesion.

Cell 1992; 69: 11-25

**Isacke, CM, Horton MA**

The Adhesion molecule.

Facts Book Series, Academic Press, 2000; Second Edition.1-313

**Iwagaki H, Hizuta A, Uomoto M, Takeuchi Y, Kohoka H, Okamoto T, Tanaka N**

Clinical value of zytokine antagonists in infectious complications.

Res. Commun Mol Pathol Pharmaol 1997; 96:25-34.

**Jaeschke, H**

Cellular adhesion molecules: regulation and functional significance in the pathogenesis of liver disease.

Am Phys Society 1997; G 602.

**Jamieson NV, Johnston PS, O'Grady JG et al.**

Clinical use of UW solution or a simplified liver preservation solution prior to transplantation in 179 human livers.

Transplant Proc 1990;21: 2189.

**Janssen BA, Luqmani RA**

Correlation of blood levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with disease activity in systemic lupus erythematosus and vasculitis.

Br J Rheumatology 1994; 33: 1112

**Jost U, Winkler M, Ringe B, Rodeck B, Pichlmayr R**

FK 506 treatment of intractable rejection after liver transplantation.

Transplant Proc 1993;25(4): 2686-7.

**Kaplanski G, Farnarier C, Payan MJ, Bongrand P, Durand JM**

Increased levels of soluble adhesion of molecules in the serum of patients with hepatitis C. Correlation with cytokine concentrations and liver inflammation and fibrosis.

Digestive disease and sciences 1997; 42(11): 2277-2284

**Kas-Deelen AM, Harmsen MC, De Maar EF, Oost-Kort WW, Tervaert JW, Van der Meer J, Van Son WJ, The TH**

Acute rejection before cytomegalovirus infection enhances von Willebrand factor and soluble VCAM-1 in blood.

Kidney international 2000; 58(6): 2533-2542

**Katz E, Mor E, Patel T, Theise N, Emre S, Schwartz ME, Miller CM.**

Association between preservation injury and early recipient in clinical liver transplantation: fact or myth?

Transplant Proc 1993; 25: 1907-1908

**Kawai S, Matsumoto J, Aikawa M, Matsuda H**

Increases plasma levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell molecule-1 (sVCAM-1) associated with disease severity in primate model for severe human malaria: Plasmodium coatneyi-infected Japanese macaques (*Macaca fuscata*).

J of veterinary medical science 2003; 65 (5): 629-631

**Keck H, Langrehr JM, Knoop M, Lohmann R, Bechstein WO, Blumenhardt G, Neuhaus P**

Reconstruction of the bile duct using the side-to-side anastomosis in 389 orthotopic liver transplantations.

Transplant Proc 1995;27(1): 1250-1.

**Kennedy EM, Wood RP**

Primary nonfunction. Is there a contribution from the back table bath?

Transplantation 1990; 49: 739

**Kirchner H, Kruse A, Neustock P, Rink L**

Cytokine and Interferone. Botenstoffe des Immunsystems.

Spektrum, Akademischer Verlag 1994, 156-61.

**Klar, Bredt**

Early assessment of reperfusion injury by intraoperative quantification of hepatic microcirculation in patients.

Transplantation Proceedings 1997; 29: 362.

**Knapp S, Thalhammer F**

Prognostic value of MIP-1 alpha, TGF-beta 2, sELAM-1, and sVCAM-1 in patients with gram-positive sepsis.

Clin Immunol Immunopathol 1998 May;87(2):139

**Kobayashi H, Horikoshi K, Long L, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T**

Serum concentration of adhesion molecule in postoperative biliary atresia patients: relationship of disease activity and cirrhosis.

J of pediatric surgery 2001; 36(8): 1297-1301

**Koch AE, Burrow JC, Haines GK, Carlos TM, Harlan JM, Leibovich SJ**

Immunolocalization of endothelial and leukocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissue.

Lab invest 1991; 64(3): 313 - 320

**Koizumi A, Hashimoto S**

Elevation of serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in bronchial asthma.

Clin Exp Immunol 1995; 101: 468

**Koo DD, Welsh KI, Roake JA.**

Ischemia/reperfusion injury in human kidney transplantation: an immunohistochemical analysis of changes after reperfusion.

Am J Pathol 1998 Aug; 153 (2) : 557 – 566

**Knapp et al.**

Prognostic value of MIP-1 alpha, TGF-beta 2, sELAM-1 , and sVCAM-1 in patients with gram-positive sepsis.

Clin Immunol Immunopathol 1998 May;87(2):139-144

**Kulander L, Pauksens K, Venge P**

Soluble adhesion molecules, cytokines and cellular markers in serum in patients with acute infections.

Scand J Infect Dis 2001; 33(4): 290-300

**Kupiec-Weglinski JW, Busuttil RW**

Ischemia and reperfusion injury in liver transplantation.

Transplant Proc 2005; 37(4): 1653-1656

**Lang T, Krams SM, Villanueva J, Cox KL, So SK, Martinez OM**

Differential patterns of circulating intercellular-1(cICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1(cVCAM-1) during liver allograft rejection.

Transplantation 1995; 59:584-589.

**Lang T, Krams SM, Villanueva J, So SK, Berquist WE, Cox KL, Esquivel CO, Martinez OM.**

Circulating intercellular adhesion molecule-1 and the vascular cell adhesion molecule -1 in pediatric liver recipients.

Transplant Proc 1995; 27: 1148-49.

**Langrehr JM, Lohmann R, Kaisers U, Lemmens HP, Jonas S, Platz KP, Mueller AR, Knoop M, Keck H, Blumenhardt G, Bechstein WO, Neuhaus P**

Immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation.

Chirurgische Gastroenterologie 1994; 10: 427-32.

**Lauchart W, Müller R, Pichelmayr R**

Immunoprophylaxis of Hepatitis B Virus Infection in recipients of Human Liver Allografts.

Transplant Proc 1987; 19(1Pt 3): 2387-9.

**Lautenschlager I, Hoeckerstedt K, Taskinen E**

Expression of adhesion molecules and their ligands in liver allografts during acute and chronic rejection.

Transplant Proc 1997;29: 3114-15.

**Lautenschlager I, Hoeckerstedt K, Linnavuori K, Taskinen E**

Human Herpesvirus 6 infection increases adhesion molecules expression in liver allografts.

Transplant Proc 1998; 31: 479-80.

**Lebranchu Y, Al Najjar A, Kapahi P, Valentin JF, Nivet H, Bagros P, Bardos P, Haskard D**

The Association of increase soluble VCAM-1 Level with CMV disease in human kidney allograft recipients.

Transplant Proc 1995; 27 (1): 960

**Lemasters JJ, Peng XX, Bachmann S, Currin RT, Gao W, Thurman RG**

Dual role of Kupffer cell activation and endothelial cell damage in reperfusion injury to livers stored for transplantation surgery.

J Gastroenterol Hepatol 1995; 10(1): 84-87

**Lemasters JJ, Thurman RG**

Reperfusion injury after liver transplantation.

Annu Rev Pharma Toxi 1997 ; 37 : 327-338

**Leone M , Boutiere-Albanese B, Valette S, Camoin-Jau L, Barrau K, Albanese J, Martin C, Dignat-George F**

Cell adhesion molecules as a marker reflecting the reduction of endothelial activation induced by glucocorticoids.

Shock 2004; 21(4): 311-314

**Liang Y, Dong DQ, Yang YH**

The significance of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and its relationship with the tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in patients with pulmonary tuberculosis.

Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases 2006; 29(4): 266-269

**Lim, Jazrawi**

Soluble E-Selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in primary biliary cirrhosis.

J Hepatology 1995; 22: 416.

**Lo SK, Detmers PA**

Transient adhesion of neutrophils to endothelium.

J Exp Med 1989; 169: 1779

**Mantovani A, Dejana E**

Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. Immunol Today 1989; 10: 370

**Markin RS, Stratta RJ, Woods GL**

Infection after liver transplantation.

Am J Surg Pathol 1990;14 Suppl 1: 64-78

**Martelius T, Krogerus L**

Cytomegalievirus infection is associated with increased inflammation and severe bile duct damage in rat liver allografts.

Hepatology 1998 Apr;27(4): 996



**Martin S**

Lösliche Formen von Adhäsionsmolekülen. Wege für Diagnostik und Therapie.

Deutsches Ärzteblatt 1995, 92. Jahrgang/Heft 44 A. 2984-2990

**Markocka - Maczka K**

Concentration of serum soluble forms of ICAM-1(sICAM-1) and VCAM-1(sVCAM-1) in patients with chronic pancreatitis and in patients with pancreatic carcinoma.

Wiadomosci lekarskie 2003; 56(3-4): 147-151

**Marui A, Fukuda Y, Koyama Y, Nakano I, Urano F, Yamada M, Hayakawa T**

Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular molecule-1 in liver disease, and their changes by treatment with interferon.

J of int med research 1996; 24(3): 258-265

**Matsuda Y, Hara J, Osugi Y, Tokimasa S, Fujisaki H, Takai K, Ohta H, Kawa-Ha K, Okada S**

Serum levels of soluble adhesion molecules in stem cell transplantation-related complications.

Bone marrow transplantation 2001; 27(9): 977-98

**Mayadas TN, Johnson RC, Rayburn H, Hynes RO, Wagner DD**

Leukocyte rolling and extravasation are severely compromised in P Selectin -Deficient mice.

Cell 1993; 74: 541-554.

**McKeown CMB, Edwards V**

Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allografts in rat.

Transplantation 1988; 46: 178.

**Mc Master P, Buist L**

FK 506 in Transplantation.

Transplant Proc 1993 ;25(4) : 2684-5.

**Metchnikoff E**

Sur lallutte des cellules de l'organisme contre l'invasion des microbes:

Ann Inst Pasteur 1887;1: 321

**Mora NP, Gonwa TA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB**

Risk of postoperative infection after Liver Transplantation: A univariate and stepwise logistic regression analysis of risk factors in 150 consecutive patients.

Clin. Transplantation 1992;46: 443.

**Moreno E, Gomez R, Garcia I, Pinto IG, Loinaz C, Colin F**

Biochemical Monitoring and its predictive value in the immediate postoperative outcome of liver grafts: analysis of 28 parameters.

Transplant Proc 1992; 24(1): 145

**Mueller AR, Platz KP, Haller GW, Schuhmacher C, Neuhaus P**

Adhesion molecules during adverse events after liver transplantation.

Transplant Proc 1997; 29: 2822-2824.

**Mueller AR, Platz KP, Schuhmacher G, Riger J, Gebauer B, Neumann U, Neuhaus P**

Mechanism of preservation and reperfusion injury in human liver transplantation.

Transplant Proc 1997;29: 3455-3457.

**Mueller AR, Platz KP, Wiehe I, Monticelli F, Lierath J, Keitel M, Streich R, Bechstein WO, Neuhaus P**

Cytokine pattern in patients with infections after liver transplantation.

Transplantation Int 1996; 9(1): 126-131.

**Mueller AR, Platz KP, Haak M, Undi H, Muller C, Kottgen E, Weidemann H, Neuhaus P**

The release of cytokines, adhesion molecules, and extracellular matrix parameters during and after reperfusion in human liver transplantation.

Transplantation 1996; Vol. 62(8): 1118-1126.

**Nagahama M, Nomura S, Ozaki Y, Yoshimura C, Kagawa H, Fukuhara S**

Platelet activation markers and soluble adhesion molecules in patients with systemic lupus erythematosus.

Autoimmunity 2001; 33(2): 85-94

**Nashan B, Schlitt HJ**

Differential Diagnosis of viral infections and acute rejection episodes in liver grafted patients by transplantat aspiration cytology.

Transplant Proc 1991; 23: 1507

**Navarro VJ, Silver D, Langnas AN**

A pilot study of soluble adhesion molecules as surrogate markers for acute liver allograft rejection.

Transplantation 1998 Jan 15; 65(1): 126 – 130

**Nawroth PP, Waldherr, Zhang YM, Lin J, Bierhaus A, Lu J, von Riedesel J et al.**

Mechanism of endothelial cell activation.

Transplant Proc 1993;25:2:2052-2053

**Neuhaus P, Steffen R, Blumenhardt G, Bechstein WO, Lemmens P, Keck H, Rossaint R, Slama R**

Verbesserte Überlebenschancen nach Lebertransplantation durch Verminderung perioperativer Komplikationen.

Z Gastroenterol 1991; 29 (Suppl.2):169-72.

**Neuhaus P, Bechstein WO, Blumhardt G, Wiens M, Lemmens P et al.**

Comparison of quadruple immunosuppression after livertransplantation with ATG or IL-2 receptor antibody.

Transplantation 1993; 55:1320-1327

**Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP et al.**

Technique and Results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplantations.

Ann Surg 1994; 219,4:426-434

**Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Platz KP, Jonas S, Mueller Ar, Langrehr JM, Lohmann R, Schattenfroh N, Knoop M, Keck H, Lemmens P, Raakow R, Lüsebrink R, Slama KP, Lobeck H, Hopf U**

Comparison of FK 506- und CsA-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience.

Transplantation 1995; 59: 31-40.

**Neuhaus P, Mueller AR, Platz KP**

Die Lebertransplantation als Schule der Viszeralchirurgie: Erfahrungen für das perioperative Management. Liver Transplantation – a challenge in visceral surgery; experience in perioperative management.

Chirurg 1996; 67: 341-347

**Nordoy I, Aukrust P, Muller F, Froland SS**

Abnormal levels of circulating adhesion molecules in HIV-1 infection with characteristic alternations in opportunistic infections.

Clin Immunol Immunopathol 1996; 81(1):16-21.

**Oppenheimer-Marks N, Davis LS**

Differential utilization of ICAM-1 and VCAM-1 during the adhesion and transendothelial migration of human T lymphocytes.

J Immunol 1991; 147: 2913

**Osborn L, Hession C, Tizard R, Vassallo C, Lühowskyi et al.**

Direct Expression Cloning of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes.

Cell 1989; 59:1203-1211

**Otte JB**

Recent developments in liver transplantation: lessons from 5-year experience.

J Hepatol 1991;12: 386

**Otto G**

Bedeutung des Perfusionsschadens für die Transplantatprognose.

Chirurgische Gastroenterologie 1994; 10: 422-426

**Pearson, Carleton**

Granulocyte adhesion to endothelium in culture

J. Cell. Sci 1979; 38: 225

**Pelletier RP, Ohye RG, Vanbuskirk A et al.**

Importance of endothelial VCAM-1 for inflammatory leukocytic infiltration in vivo.

J Immunol 1992; 149:2473-2481

**Pelletier R, Ohye R**

Monoclonal antibody to Anti-VCAM-1 interferences with murine cardiac allograft rejection.

Transplant Proc 1993,25;1: 839

**Pichelmayr R**

Immunosuppressive methods and antilymphocytic serum.

Stud Gen Berl 1970,23:344-352

**Pigott R, Dillon LP**

Soluble forms of E-Selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatans of cytokine-activated endothelial cells.

Biochem Biophys Res Commun 1992; 187: 584

**Pirenne, Gunson**

Influence of Ischemia-Reperfusion injury on rejection after liver transplantation.

Transplantation Proceedings 1997; 29: 366.

**Platt JL**

Connection between cell adhesion and Transplantations.

Annals of Surgery 1994 219: 1-3, Editorial

**Platz KP, Solliger HW, Hullett DA, Eckhoff DE, Eugui EM, Allison AC**

RS-61443- a new potent immunosuppressive agent.

Transplantation 1991; 51(1) : 27-31

**Platz KP, Mueller AR, Zytowski M, Bechstein WO, Blumenhardt G, Lobeck H, Neuhaus P**

OKT3 vs FK 506 rescue management of acute steroid-resistant and chronic rejection.

Transplant Proc 1995; 27(1): 1111-3.

**Platz KP, Mueller AR, Zytowski M, Lemmens P, Lobeck H, Neuhaus P**

Management of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation.

World J Surg 1996; 20(8):1052-8

**Platz KP, Mueller AR, Rossaint R, Steinmüller T, Lemmens HP, Lobeck H, Neuhaus P**

Cytokine pattern during rejection and infection after liver transplantation: improvements in postoperative monitoring?

Transplantation 1996; Vol. 62(10): 1441-1450

**Platz KP, Mueller AR, Willimski C, Mansoorian B, Berg T, Neuhaus R, Hopf U, Radke C, Neuhaus P**

Indication of mycophenolate mofetil therapy in hepatitis C patients undergoing liver transplantation.

Transplant Proc 1998; 30(5): 2232-2233

**Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD.**

Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation- a multivariate analysis.

Transplantation 1993; 55: 807-813.

**Pober JS**

Zytokine-mediated activation of vascular endothelium: physiology and pathology.

AM J Path 1988;133:426-433.

**Pober JS, Cotran RS**

The role of endothelial cells in inflammation.

Transplantation 1990; 50: 537

**Pober JS, Gimbrone jr. MA**

Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by Interleukin 1, Tumor Necrosis Factor and Immune Interferon.

J Immunol. 1986; 137:1893

**Pratt BM, From D**

Endothel cell-extracellular matrix interactions.

Ann NY ACAD Sci 1985; 460: 274

**Qu Y, Liu C, Pan S, Zhang C, Bi Q**

Changes of leukocyte rheologic characteristic and cell adhesion molecules in patients with multiple organ failure after severe trauma.

Chinese journal of surgery 2000; 38(10): 778-780

**R&D Systems**

Fundamental Facts, Cell adhesion molecules 1996; 23-48,49-60.

**Rice GE, Munro JM, Bevilacqua MP**

Inducible cell adhesion molecule 110 (INCAM -110) is an endothelial receptor for lymphocytes.

J Exp Med 1990; 171: 1369-1374

**Rogiers X, Sterneck M, Malago M, Schulte am Esch J, Fischer L, Broelsch CE**

Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen der transplantierten Leber bei Standardimmunsuppression.

Chirurgische Gastroenterologie 1994; 10: 434-438.

**Rose DM, Cardarelli PM, Cobb RR, Ginsberg MH**

Soluble VCAM-1 binding to alpha-4 integrins is cell type specific and activation dependent and is disrupted during apoptosis in T cells.

Blood 2000; 95(2): 602-609

**Rothlein R, Mainolfi EA**

A form of circulating ICAM-1 in human serum.

J Immunol 1991 Dec 1; 147(11): 3788

**Sankary HN, Williams JW**

Can Serum Liver Function tests differentiate rejection from other causes of liver dysfunction after hepatic transplantation?

Transplant Proc 1988,20: 669

**Scoazec JY, Durand F, Degott C, Delautier JB, Belghiti J, Benhamou and Feldmann G**

Expression of cytokine-dependent adhesion molecule in postreperfusion biopsy specimens of liver allografts.

Gastroenterology 1994; 107: 1094-1102.

**Sedmak DD, Grosz CG**

The role of vascular endothelial cells in Transplantation.

Arch Pathol Lab Med 1991,115:260-265

**Seth R, Raymond FD, Makgoba MW**

Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders.

Lancet 1991; i:83-4

**Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr., Iwatsuki S, Griffith BP, Hardestly RL, Bahnson HT, Starzl TE**

Venous bypass in clinical liver transplantation.

Ann Surg 1984 200 (4):524-534.

**Shimizu Y, van Seventer GA**

Regulated expression and binding of three VLA ( $\beta_1$ ) integrin receptors on T cells.

Nature 1990b; 345: 250.



**Shimizu Y, Newman W**

Four molecular pathways of T cell adhesion to endothelial cells: roles of LFA-1, VCAM-1 and ELAM-1 and changes in pathway hierarchy under different activation conditions.

J Cell Biol 1990a; 113: 1203

**Simpson KJ, Hayes PC**

Soluble adhesion molecule in immune mediated liver disease.

Gut 1995; 36:806-808.

**Springer TA**

Adhesion receptors of the immune system.

Nature 1990; 342: 425.

**Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN et al.:**

Homotransplantation of the liver in Humans.

Surg Gyn Obst 1963, 117: 659-676

**Starzl TE, Fung JJ**

OKT3 in treatment of allografts rejecting under cyclosporine-steroid therapy.

Transplant Proc 1986;4:937-41.

**Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramanan R, Jain A**

FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation.

Lancet 1989,2:1000-1004.

**Steinhoff G, Behrend M, Schrader B, Duijvestijn, Wonigeit K.**

Expression Patterns of leukocyte adhesion ligand molecules on human liver endothelia: lack of ELAM-1 and CD 62 inducibility on sinusoidal endothelia and distinct distribution of VCAM-1, ICAM-1, ICAM-2, and LFA-3

J Pathology 1993; 142: 481-488.

**Steinhoff G, Behrend M, Schrader B, Pichlmayr R**

Intercellular immune adhesion molecule in human liver transplants: overview on expression patterns of leukocyte receptor and ligand molecules.

Hepatology 1993; 18: 440-52

**Steinmueller T, Neuhaus P**

A prospective, randomized trial with quadruple versus tacrolimus-based induction after liver transplantation.

Transplant Proc 2001;33 (1-2): 1520

**Stoolmann LM**

Adhesion molecules controlling lymphocyte migration.

Cell 1989; 56: 907

**Suzuki S, Konno H, Nakamura S**

Role of cytokines in hepatic ischemia and reperfusion injury.

Nippon Geka Gakkai zasshi 1999; 100(5): 325-330

**Tang RB, Chen SJ, Soong WJ, Chung RL**

Circulating adhesion molecules in sera of asthmatic children.

Pediatric pulmonology 2002; 33(4): 249-254

**The US Multicenter FK 506 Liver Study Group**

A comparison of tacrolimus (FK506) und cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation.

N Engl J Med 1994; 331: 1110-1117

**Thurman RG, Lindert KA, Cowper KB, te Koppele JM, Currin RT, Caldwell-Kenkel JC, Tanaka Y, Gao W, Takei Y, Marzi I, Lemsters JJ**

Activation of Kupffer cells following liver transplantation.

Kupffer Cell Foundation 1991: 358-363

**Thurman RG, Marzi I**

Hepatic reperfusion injury following orthotopic liver transplantation in the rat.  
Transplantation 1988; 46: 502

**Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, Gordon RD, Starzl TE**

Extended preservation of human livergrafts with UW solution.  
JAMA 1989; 261: 711

**Tracey KJ, Fong Y**

Anti cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteriaemia.  
Nature 1987, 330: 662

**Tran-Thi TA, Northoff H**

Production of TNF-alpha, IL-1 and IL-6 in the perfused liver.  
Von E. Wisse (Hrsg.), Kupffer Cell Foundation 1993, Cells of the hepatic sinusoid. Vol.4: 88

**Turner GD, Ly VC, Nguyen TH, Tran TH, Nguyen HP, Bethell D, Wyllie S, Louwrier K, Fox SB, Gatte KC, Day NP, Tran TH, White NJ, Berendt AR**

Systemic endothelial activation occurs in both mild and severe malaria. Correlating dermal microvascular endothelial cell phenotype and soluble cell adhesion molecules with disease severity.  
Am J of pathology 1998; 152(6): 1477-1487

**Viebahn R, Thoma M, Kinder O, Schenk M, Lauchart W, Becker HD**

Analysis of intragraft adhesion molecule and their release in clinical transplantation: impact of reperfusion injury.  
Transplant Proc 1998; 30: 4257-59.

**Volpes R, van den Oord JJ, Desmat VJ**

Immunohistochemical study of adhesion molecules in liver inflammation.  
Hepatology 1990; 12: 59-65.

**Volpes R, van den Ood JJ, Desmet VJ**

Vascular adhesion molecules in acute and chronic liver inflammation.

Hepatology 1992;2: 269-275.

**Weigand MA, Plachky J, Thies JC, Spies-Martin D, Otto G, Martin E, Bardenheuer HJ**

N-acetylcysteine attenuates the increase in alpha-Glutathione S-transferase and circulating ICAM-1 and VCAM-1 after reperfusion in humans undergoing liver transplantation.

Transplant 2001; 72(4): 694-698

**Weigel G, Grimm M, Griesmacher A, Seebacher G, Sichrovsky T, Wolner E, Laufer G, Muller MM**

Adhesion molecule behaviour during rejection and infection episodes after heart transplantation.

Clin Chem Lab Med 2000; 38(5): 403-8.

**Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, Washington JA, Perkins JD, di Cecco S, Krom R**

Selective Bowel Decontamination to decrease gramnegative aerobic bacterial and candida colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation.

Transplantation 1988; 45(3): 570-4.

**Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, McMaster P, Kalayoglu M, Levy G, Freeman R, Bismuth H, Neuhaus P, Mamelok R, Wang W**

A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary transplant recipients.

Liver Transpl 2001; 7(5): 442-450

**Winkler M, Ringe B, Jost U, Melter M, Rodeck B, Buhr T, Brinkmann T, Pichlmayr R**

conversion from cyclosporin to FK 506 after liver transplantation.

Tranplant Int 1993; 6: 319-324

**Wirth S, Fechler R, Gerner P, Friedt M, Habermehl P**

Lösliche Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 im Plasma von Kindern mit chronischer Hepatitis B.

Poster V 5, Kinder- und Jugendärztekongreß Berlin 1997

**Wood RP, Ozaki CF, Katz SM, Monsour HP, Dyer CH, Johnston TD**

Liver Transplantation: the last ten years.

Horizons in Organ Transplantation 1994; 74 (5):1133-47

**Wu YW, Lee CM, Lee YT, Wang SS, Huang PJ**

Value of circulating adhesion molecules in assessing cardiac allograft vasculopathy.

J of heart and lung transplantation 2003; 22(11): 1284-1287

**Wuthrich RP, Jenkins TA, Snyder TL**

Regulation of cytokine-stimulated vascular cells.

Transplant 1993; 55: 172-177

## Anhang

### 1. Tabellenverzeichnis

Tab.1: Lokales Vorkommen der untersuchten Adhäsionsmoleküle bei entzündlichen Lebererkrankungen (Tabelle nach Steinhoff)	S.7
Tab.2: Indikationen für die Lebertransplantation	S.13
Tab.3: Score zur Einteilung der Transplantatfunktion	S.15
Tab.4: Immunsuppressionsschema	S.15
Tab.5: Immunsuppression prä-, intra- und postoperativ	
Dosierungstabelle	S.17
Tab.6: Histologisches Beurteilungsschema von akuten Abstoßungen	S.18
Tab.7: Infektionsprophylaxe und Dosierungsschema	S.20
Tab.8: Todesursachen(Tod innerhalb des 1. postoperativen Jahres)	S.25
Tab.9: Retransplantationen	S.25
Tab.10: Routinelaborparameter und sVCAM-1 bei den verschiedenen Operationsindikationen (Plasmakonzentration bei Operationsbeginn gemessen)	S.26
Tab.11: Verteilung der postoperativen Komplikationen	S.28
Tab.12: Transplantatfunktion	S.29
Tab. 13: Therapien bei Abstoßungsreaktionen	S.30
Tab.14:Routinelaborparameter bei Abstoßungsreaktionen (POD 1-14 nach der Diagnosestellung)	S.31
Tab.15: Schwere Infektionen	S.34
Tab.16: Überlebende und nichtüberlebende Patienten mit schweren Infektionen	S.35
Tab.17: Routinelaborparameter bei den nichtüberlebenden / überlebenden Patienten schwerer Infektionen	S.37

## 2. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Struktur des sVCAM-1	S.4
Abb.2: Struktur des Integrines VLA-4	S.6
Abb.3: Überlebensraten Patienten / Transplantate	S.24
Abb.4: sVCAM leber- und zentralvenös	S.27
Abb.5: sVCAM-1 bei guter, mäßiger und schlechter Transplantationsfunktion	S.29
Abb.6: sVCAM-1 bei steroidresistenten und steroidsensiblen AR	S.32
Abb.7: sVCAM-1 bei chronischen und steroidresistenten AR	S.32
Abb.8: sVCAM-1 bei Infektionen frühpostoperativ	S.36
Abb.9: sVCAM-1 bei nichtüberlebenden und überlebenden Patienten schwerer Infektionen	S.38

### 3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin - Aminotransferase
ALG	Anti-Lymphozyten Immunoglobulin
ALV	Akutes Leberversagen
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
APAAP	Alkaline Phosphatase anti-Alkaline Phosphatase
APC	Antigen präsentierende Zelle
AR	akute Rejektion (Abstoßung)
ARV	akutes respiratorisches Versagen
AST	Aspartat - Aminotransferase
ATG	Anti-T-Lymphozyten-Immunoglobulin
Aza	Azathioprin
bzw.	beziehungsweise
BT563	Interleukin 2 Rezeptor Antagonist
CMV	Cytomegalievirus
CR	chronische Abstoßung (Rejektion)
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
d	Tag
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
DL	Deziliter
EDTA	Ethylene Diamine Tetra-Acetate
ELISA	Enzyme linked Immuno Sorbent Assay
ELAM	Endothelial leukocyte adhesion molecule
FK 506	Tacrolimus
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
h	Stunde
HbsAg	Hepatitis B Virus surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom



HCV	Hepatitis C Virus
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HSV	Herpes simplex Virus
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IF	Initialfunktion
IFN	Interferon
IL	Interleukin
INCAM	Inducible cell adhesion molecule
ISGL	Immunoglobulinsuperfamily
i.v.	intravenös
ITBL	ischemic biliary type lesion
Kg KG	pro Kilogramm Körpergewicht
L	Liter
LECAM	Leukocyte endothelial cell adhesion molecule
LTX	Lebertransplantation
LVK	Lebervenenkatheter
Mg	milligram
µg	microgramm
MOFS	Multi Organ Failure Syndrom
OKT3	Monoklonale Antikörper
OLTX	orthotope Lebertransplantation
OP	Operation
OP-Beginn	Operationsbeginn
NTX	Nierentransplantation
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
PCR	Polymerase Chain Reaction
PE	Probeexizision
p.o.	per os
POD	Postoperativer Tag
PMN	polymorphkernige Neutrophile
PNF	Primäre Nichtfunktion
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
Re-LTX	Retransplantation
resp.	respektive

Rt-PA	rekombinanter tissue Plasminogen-Aktivator Komplex
SDD	selektive Darmdekontamination
SARS	severe acute respiratory syndrome
SR	steroidresistente Abstoßungsreaktion
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
VBDS	Vanishing bile duct Syndrome
VLA	Very Late Antigen
U	unit(s)
UW	University of Wisconsin Lösung
Vs.	versus

## **Erklärung**

Ich, Sabine Jahns, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:  
„sVCAM-1 als Verlaufparameter bei der 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.

02.05.07

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.



## **Danksagung**

Bedanken möchte ich allen Personen, die das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Bei Herrn Prof. Dr. med. P. Neuhaus bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung aller zur Durchführung meiner Promotion erforderlichen Daten und materiellen Voraussetzungen.

Mein herzlicher Dank gilt vor allem Herrn PD Dr. Neumann, der sich meiner Doktorarbeit trotz der fortgeschrittenen Zeit angenommen hat.

Außerdem bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Andrea R. Müller und PD Dr. med. Klaus-Peter Platz für die Unterstützung bei den statistischen und experimentellen Arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Schwester Carola für Ihre motivierende Unterstützung während der vergangenen Jahre .