

Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie
Direktor/Abteilungsleiter: Prof. Dr. Peter Neuhaus

Transforming Growth Factor beta (TGF- β) im Rahmen der
Lebertransplantation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum

vorgelegt von Carsten Schmidt
aus Hamburg

Referent: Professor P. Neuhaus

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. G. Schumacher
Priv.-Doz. Dr. med. F.A. Wenger

Gedruckt mit Genehmigung der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 15.12.2006

A. Inhaltsverzeichnis

A.	Inhaltsverzeichnis.....	1
B.	Einleitung.....	2
1.	Die Entwicklung der Lebertransplantation.....	2
2.	Komplikationen nach der Lebertransplantation.....	4
3.	Transforming Growth Factor Beta.....	5
4.	Fragestellung.....	8
C.	Material und Methoden.....	10
1.	Patienten.....	10
2.	Methoden.....	13
2.1.	Prä- und postoperative Untersuchungen.....	13
2.2.	Chirurgische Technik.....	14
2.3.	Einschätzung der initialen Transplantatfunktion.....	14
2.4.	Immunsuppression.....	15
2.5.	Diagnostik und Therapie von akuten Abstoßungsreaktionen.....	17
2.6.	Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Infektionen.....	18
3.	Material.....	19
3.1.	Materialgewinnung.....	19
3.2.	Labormethoden.....	20
3.3.	Dokumentation.....	20
4.	Statistik.....	21
D.	Ergebnisse.....	22
1.	Überlebensraten für Patienten und Transplantate.....	22
2.	Abstoßungsreaktionen.....	22
3.	Infektionen.....	23
4.	TGF- β bei unterschiedlichen Indikationen zur Lebertransplantation.....	24
5.	TGF- β während akuten und chronischen Abstoßungen.....	26
6.	TGF- β im Verlauf von Infektionen.....	29
7.	TGF- β in Bezug auf die Initialfunktion.....	33
8.	Vergleich von TGF- β im zentral- und lebervenösem Blut.....	34
E.	Diskussion.....	36
1.	Studienziele.....	36
2.	TGF- β während akuten und chronischen Abstoßungen.....	37
3.	TGF- β im Verlauf von Infektionen.....	38
4.	TGF- β In Bezug auf die Initialfunktion.....	40
5.	TGF- β im zentral- und lebervenösen Blut.....	40
F.	Zusammenfassung.....	42
G.	Literaturliste:.....	44
H.	Anhang.....	52
1.	Abkürzungen.....	52
2.	Tabellen.....	53
3.	Abbildungen.....	53
I.	Lebenslauf.....	55

F. Zusammenfassung

Transforming Growth Factor- β (TGF- β) hat komplexe Wirkungsmechanismen in der Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Zellwachstum, sowie in der Immunmodulation. Um die Bedeutung von TGF- β als diagnostischer Parameter nach Lebertransplantation zu untersuchen, wurden bei 81 Patienten mit 85 Transplantationen in der vorliegenden prospektiven Studie TGF- β Spiegel zu definierten Zeitpunkten im Plasma nach Lebertransplantation gemessen.

28 Patienten entwickelten eine akute Abstoßung, von denen 14 steroid-resistent waren. Bei 10 Patienten trat eine schwere Infektion auf, die in 5 Fällen letal endete. Eine asymptomatische oder milde Cholangitis wurde bei 11 Patienten diagnostiziert und 37 Patienten hatten einen weitgehenden unauffälligen postoperativen Verlauf. 4 Patienten entwickelten eine chronische Abstoßung, der in 3 Fällen eine akute, steroid-resistente Abstoßung vorausgegangen war. 2 der 4 Patienten mit chronischer Abstoßung konnten erfolgreich mit einer FK506 Rescue Therapie behandelt werden.

Bei den Patienten mit akuten Abstoßungsreaktionen imponierte eine deutliche Erhöhung des Bilirubins, der AST und ALT bei Fällen von steroid-resistenter Abstoßung. Diese Parameter waren auch im Vergleich zu einer unauffälligen Kontrollgruppe im Falle einer steroid-sensitiven Abstoßung erhöht, jedoch deutlich geringer. Beim TGF- β verhielt es sich in unserer Studie umgekehrt. Bei steroid-resistenten Abstoßungsreaktionen kam es zu keiner Erhöhung des TGF- β im Vergleich zur unauffälligen Vergleichsgruppe. Im Falle von steroid-sensitiven Abstoßungen war TGF- β jedoch signifikant zu diesen beiden Gruppen erhöht.

Patienten mit chronischer Abstoßung hatten einen signifikant erniedrigten TGF- β Spiegel. Bei den Patienten ohne Abstoßungsreaktion imponiert besonders ein TGF- β Peak, der im Verlauf jedoch rasch wieder abfällt.

Patienten, die im postoperativen Verlauf eine Komplikation entwickelten, hatten im Mittelwert einen erhöhten TGF- β Spiegel, der besonders durch 2 Peaks bedingt war. Der erste Peak war 3 Tage vor Diagnose der schweren Infektion und der zweite Peak 4 Tage nach der Diagnosestellung. Der TGF- β Spiegel bei Patienten, die im Verlauf der schweren Infektion verstarben, war im Vergleich zu den überlebenden Patienten nur geringfügig erhöht.

Die TGF- β Spiegel bei den unterschiedlichen initialen Transplantatfunktionen und im Vergleich zu leber- und zentralvenösen Blutes differierten nicht wesentlich.

TGF- β könnte sich als wichtiger Faktor zur frühen Differenzierung von steroid-sensitiven und steroid-sensiblen Abstoßungen sowie der frühen Diagnostik von chronischen Abstoßungsreaktionen erweisen. Als zusätzlicher Routineparameter zur Verlaufskontrolle nach Lebertransplantation erscheint der Wert von TGF- β jedoch nur beschränkt sinnvoll. Weiterführende Studien, um die genaue Rolle von TGF- β im Rahmen der Transplantationsmedizin zu untersuchen, sind jedoch nach den Ergebnissen dieser Studie gerechtfertigt.