

## D. Ergebnisse

### 1. Überlebensraten für Patienten und Transplantate

Einen Monat nach Transplantation lebten noch 97,5% (79/81) der Patienten. Die Ein-jahres-überlebensrate betrug 88,9% (72/81). Die Überlebensraten der Transplantate waren entsprechend 94,1% (80/85) nach einem Monat, sowie 84,7% (72/85) nach einem Jahr.

Die Todesursachen der neun innerhalb des ersten Jahres verstorbenen Patienten (11,1% (9/81)) waren in fünf Fällen eine schwere Infektionen, in zwei Fällen eine fulminante HBV-Reinfektion, ein Patient verstarb an einer fulminanten HCV-Reinfektion, sowie ein Fall eines Gallengangscarcinomrezidivs.

<b>Todesursache</b>	<b>Patienten</b>
Schwere Infektion	5
HBV-Reinfektion	2
HCV-Reinfektion	1
Gallengangs-Ca.-Rezidiv	1
Gesamt	9

**Tab. 6: Todesursachen der im ersten Jahr nach Transplantation verstorbenen Patienten**

### 2. Abstoßungsreaktionen

Innerhalb des ersten postoperativen Monats entwickelten 28 Patienten eine akute Abstoßung. 14 von diesen Patienten konnten erfolgreich mit Methylprednisolon behandelt werden, während es sich bei der anderen Hälfte um eine steroid-resistente Rejektion handelte, die einer zusätzlichen Rescue-Therapie bedurfte (siehe Tabelle 7). 8 dieser Patienten erhielten eine FK506-Rescue-Therapie und 6 Patienten eine kombinierte FK 506- und OKT 3-Rescue-Therapie.

Bei 11 von den 14 Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung war die Rescue-Therapie schlussendlich erfolgreich, während die anderen 3 eine frühe chronische Abstoßung

entwickelten. 1 weiterer Patient entwickelte eine frühe chronische Abstoßung, ohne vorausgegangene akute Abstoßungsepisode. Von den insgesamt 4 Patienten mit einer frühen chronischen Abstoßung, konnten 2 erfolgreich mit einer hochdosierten FK 506-Rescue-Therapie behandelt werden, einer wurde erfolgreich retransplantiert, während ein weiterer Patient an einer Pseudomonas-Sepsis verstarb.

Als Vergleichsgruppe wurden 37 Patienten mit unauffälligem postoperativen Verlauf herangezogen.

<b>Inzidenz und Therapie</b>	<b>Patienten</b>	<b>Prozent</b>
Akute Abstoßung	28/81	34,6%
-steroid-sensibel	14/81	17,3%
-steroid-resistent	14/81	17,3%
- FK 506-Rescue	8/81	9,9%
- OKT 3 + FK 506-Rescue	6/81	7,4%
Chronische Abstoßung	4/81	4,9%
- FK 506-Rescue	4/81	4,9%

**Tab. 7: Inzidenz und Therapie von akuten und chronischen Abstoßungen**

### **3. Infektionen**

10 der 81 Patienten (12,3%) entwickelten eine nach den zuvor genannten Kriterien schwere Infektion. D.h., dass sie im Rahmen der Infektion eine Organdysfunktion von 2 oder mehr Organsystemen ausbildeten.

5 Patienten starben an den Folgen der Infektion, während die anderen 5 sich vollständig erholten. Die häufigste Todesursache war eine Aspergillus-Pneumonie und -Sepsis (3/5). 2 Patienten verstarben an den Folgen einer bakteriellen Sepsis (Enterokokken/Pseudomonas) (siehe Tabelle 8).

6 Patienten hatten 5 begleitende Organdysfunktionen (MODS), von denen 5 verstarben. Bei den anderen 4 Überlebenden wurden nur 3 begleitende Organdysfunktionen diagnostiziert. Bei 11

Patienten wurde im Rahmen der Routinediagnostik eine asymptomatische oder milde Cholangitis festgestellt ohne zusätzliche Abstoßung oder sekundäre Organdysfunktion.

<b>Infektionserreger</b>	<b>Überleben (5 / 10)</b>
Aspergillus-Pneumonie /-Sepsis	1/4
Atypische Pneumonie (P. carinii, Legionellen)	3/3
Bakterielle Sepsis (Enterokokken, Pseudomonas, S. aureus)	1/3

**Tab. 8: Erregerspektrum und Überlebensraten bei schweren Infektionen**

#### *4. TGF-β bei unterschiedlichen Indikationen zur Lebertransplantation*

Teilt man die verschiedenen Diagnosen, die zur Lebertransplantation führten, in drei Gruppen von Indikationen (Leberzirrhose, akutes Leberversagen (ALV), Retransplantation (Re-LTX)) ein, zeigt sich, dass die Gruppe der retransplantierten Patienten zwei deutliche TGF-β Peaks 15 Minuten und 18 Stunden nach Reperfusion aufweist. In dieser Gruppe betrug der TGF-β Mittelwert  $419,8 \pm 35,4$  pg/ml.

Der TGF-β Verlauf in der Gruppe der Leberzirrhotiker war im Vergleich deutlich homogener und wies keinerlei Peaks auf. Am höchsten war hier der Ausgangswert von 406 pg/ml, der im Verlauf graduell auf einen Wert von 283 pg/ml abfiel. Der Mittelwert in dieser Gruppe betrug  $355,8 \pm 10,9$  pg/ml und lag damit deutlich unterhalb der Gruppe der retransplantierten Patienten.

Die Gruppe der Patienten, die wegen eines akuten Leberversagens transplantiert wurden, wies die geringste TGF-β Konzentration von  $312,7 \pm 33,0$  pg/ml auf. Hier imponiert besonders ein relativ hoher Ausgangswert, der sehr rasch nach Transplantation abfällt, zwei Stunden nach Reperfusion zu einen erneuten relativen Peak ansteigt, um dann im Verlauf wieder deutlich abzufallen. (siehe Abbildung. 2)

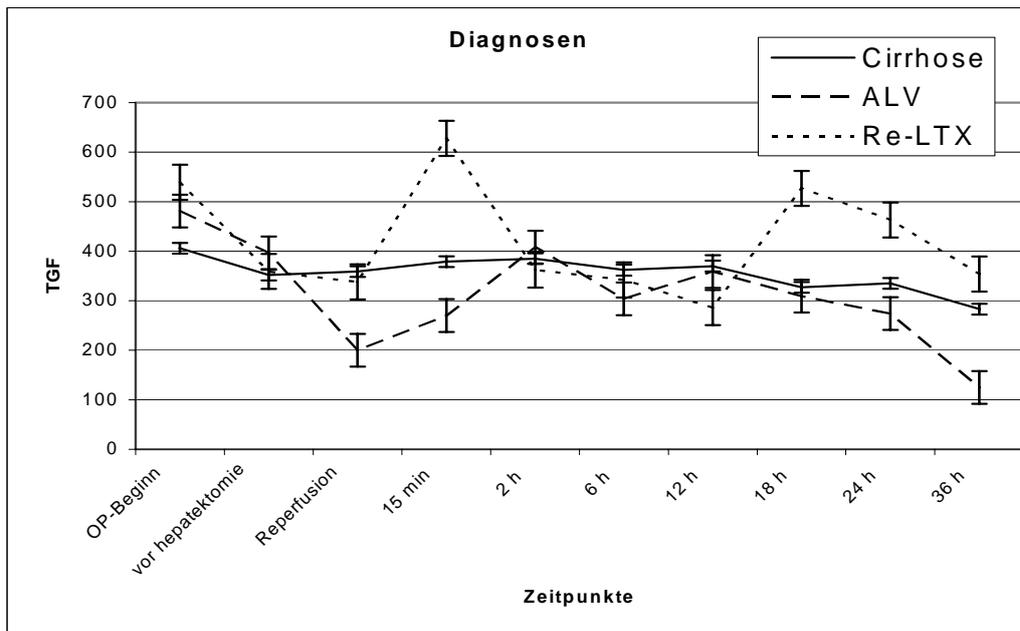


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der TGF-β Konzentration von OP-Beginn bis 36h nach Reperfusion bei verschiedenen Transplantationsindikationen (Zirrhose, akutes Leberversagen und Re-transplantation).

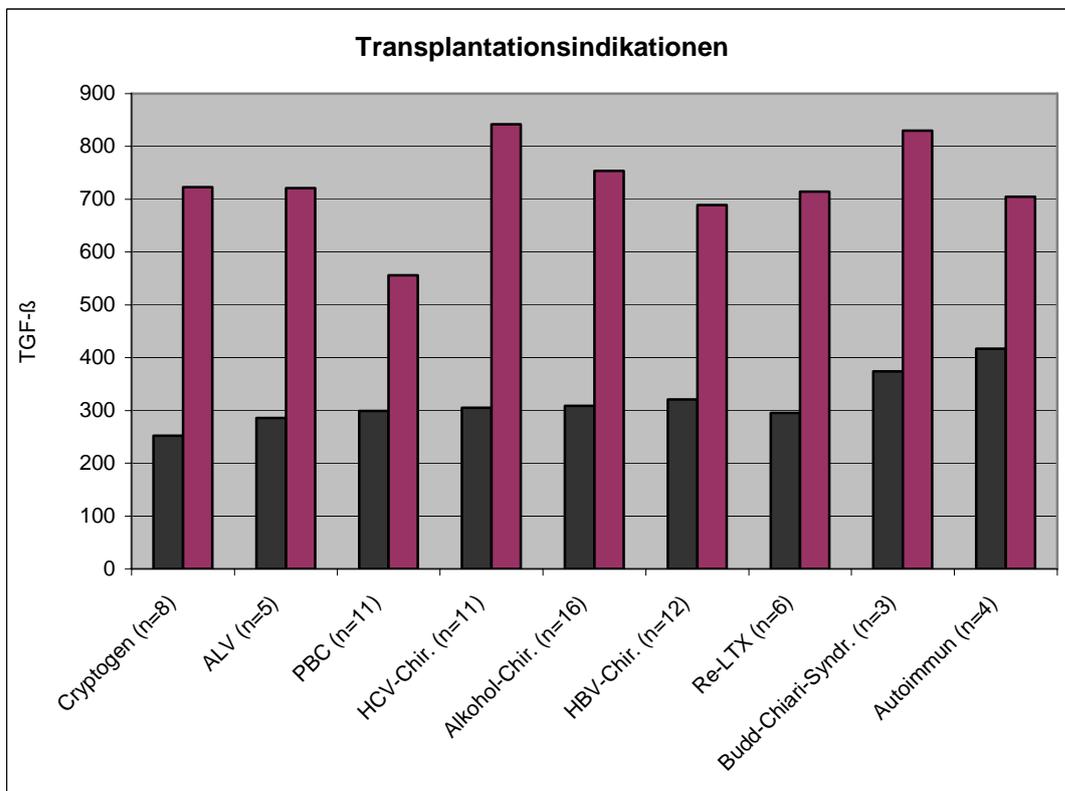


Abb. 3: Mittelwerte und Peaks für TGF-β unterteilt nach den verschiedenen Transplantationsindikationen.

## 5. TGF- $\beta$ während akuten und chronischen Abstoßungen

### TGF- $\beta$ und Routinelaborparameter während akuten Abstoßungsepisoden:

Patienten, die eine steroidresistente akute Rejektion entwickelten, hatten einen deutlichen Anstieg von Bilirubin, ALT, AST gegenüber der Patientengruppe mit steroidsensiblen akuten Abstoßungen. Die Mittelwerte dieser Parameter aus der Patientengruppe mit unauffälligem postoperativen Verlauf lagen wiederum deutlich unter denen mit akuten Abstoßungen.

Für TGF- $\beta$  wurde der höchste Mittelwert mit  $431 \pm 99,1$  pg/ml in der Patientengruppe mit steroid-sensibler Abstoßung (AR) beobachtet. Die Mittelwerte der Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung (SR) und der unauffälligen Kontrollgruppe lagen mit  $321 \pm 60,3$  pg/ml und  $318 \pm 135,3$  pg/ml dicht beieinander. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die genannten Laborparameter in den verschiedenen Patientengruppen für einen Zeitraum von 2 Wochen nach Diagnosestellung der akuten Abstoßung. Bei der Kontrollgruppe wurde der 7. postoperative Tag (POD) als erster Tag des zweiwöchigen Beobachtungszeitraumes gewählt, da 50% aller akuten Abstoßungen zwischen dem 4. und 10. postoperativen Tag auftraten.

	<b>SR</b>	<b>AR</b>	<b>unauff.</b>
Bilirubin (mg/dl)	$12,3 \pm 1,9$	$5,6 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,4$
<b>AST (U/l)</b>	$65 \pm 19,1$	$33 \pm 9,6$	$18 \pm 3,7$
<b>ALT (U/l)</b>	$167 \pm 45,3$	$109 \pm 28,5$	$60 \pm 16,5$
<b>TGF-<math>\beta</math> (pg/ml)</b>	$321 \pm 60,3$	$431 \pm 99,1$	$318 \pm 135,3$

**Tab. 9: TGF- $\beta$  und Routinelaborparameter im Vergleich während akuten**

### Rejektionen und einer unauffälligen Kontrollgruppe.

Abbildung 4 zeigt die Verläufe von TGF- $\beta$  von 3 Tage vor bis 14 Tage nach Diagnosestellung einer akuten Abstoßung. Bei den Patienten mit steroid-sensibler Abstoßung steigt TGF- $\beta$  zunächst am stärksten an und erreicht einen Peak von 612 pg/ml drei Tage nach

Diagnosestellung. Im weiteren Verlauf fällt es dann weiter ab. Die Kurven für die steroid-resistenten Abstoßungen und die unauffälligen Kontrollgruppe verlaufen zunächst homogen. Auffällig ist ein Peak von 820 pg/ml am 11. Tag in der Kontrollgruppe.

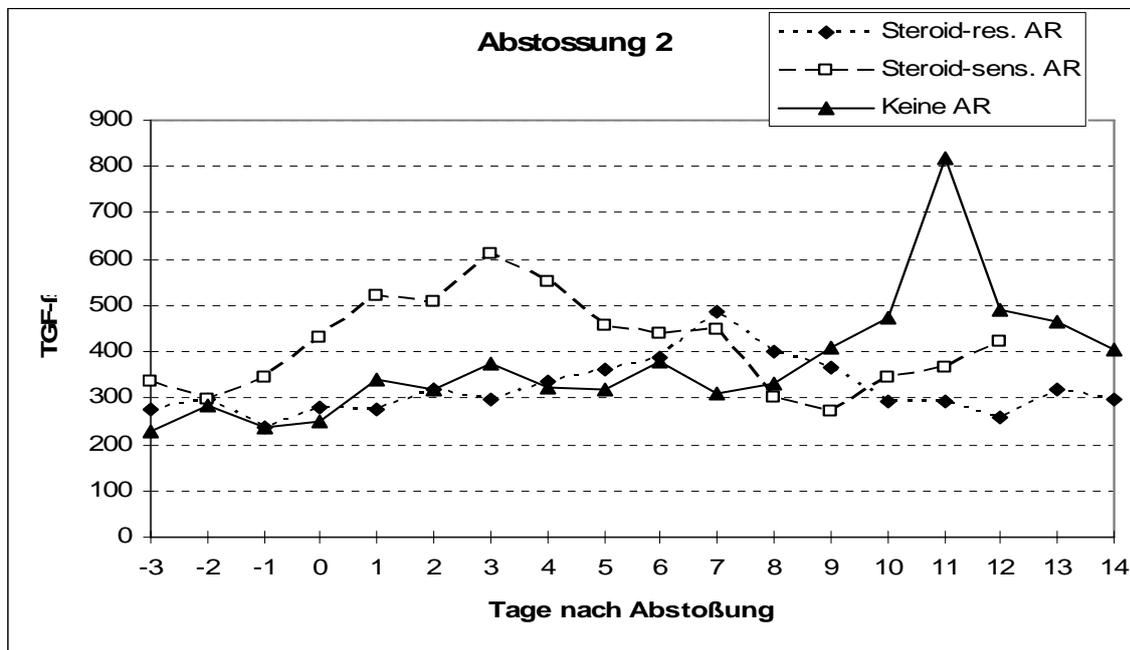


Abb. 4: TGF-β Mittelwerte vor und nach Abstoßungsreaktionen und Vergleichsgruppe

TGF-β bei chronischen Abstoßungen:

Die 4 Patienten mit früher chronischer Abstoßung hatten einen signifikant erniedrigten TGF-β Spiegel ( $172 \pm 62$  pg/ml) gegenüber den Patientenkollektiven mit keinen ( $375 \pm 135$  pg/ml) oder akuten Abstoßungsepisoden ( $399 \pm 101$  pg/ml). Tabelle 10 zeigt einen Überblick der TGF-β Mittelwerte von Patienten mit chronischer im Vergleich zu Patienten mit akuten Abstoßungen.

Abstoßungsart	chronische Abstoßung	steroid-senitive akute Abstoßung	steroid-resistente akute Abstoßung
TGF-β (pg/ml)	$172 \pm 62$	$415 \pm 99$	$385 \pm 103$

Tab. 10: TGF-β Mittelwerte im Vergleich bei verschiedenen Abstoßungsreaktionen

Im Verlauf fällt bei Patienten mit steroid-sensitiver Abstoßung vor allem ein steiler Anstieg des mittleren TGF-β Spiegels mit Peak bei 596 pg/ml 12 Stunden nach Reperfusion auf. Nach diesem Peak fällt er zwar rasch wieder ab, bleibt jedoch immer deutlich überhalb der mittleren TGF-β Spiegel der Patienten, die eine frühe chronische Abstoßung entwickelten.

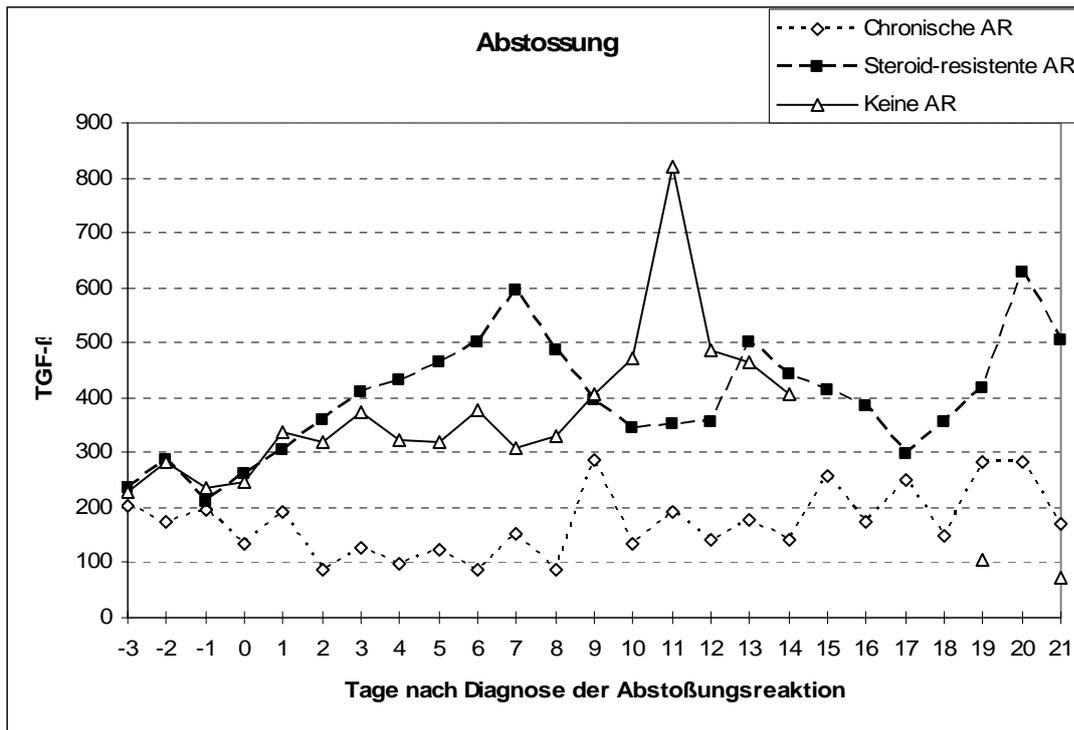


Abb. 5: TGF-β Spiegel während steroid-resistenter und chronischer Abstoßung \*  $p \leq 0,01$

Im Verlauf waren die TGFβ Spiegel bei den 4 Patienten mit früher chronischer Rejektion jedoch uneinheitlich. Am niedrigsten war die TGF-β Konzentration bei den 2 Patienten # 440 und # 442, deren chronische Abstoßung erfolgreich mit einer hochdosierten FK 506-Rescue Therapie behandelt werden konnte. Die Patientin # 391, die im Verlauf an einer Pseudomonas Sepsis verstarb, hatte zwar mit  $304 \pm 251$  pg/ml im Mittel relativ hohe TGF-β Spiegel, jedoch imponierte eine äußerst geringe TGF-β Serumkonzentration (78 pg/ml) zwischen dem 60. und 97. postoperativen Tag. In diese Zeit fällt auch die Diagnosestellung der chronischen Abstoßung (POD 89).

Der relative hohe TGF-β Gesamtmittelwert von  $304 \pm 251$  pg/ml erklärt sich bei dieser Patientin durch mehrere TGF-β Peaks ( bis 1167 pg/ml) zwischen dem 4. und 24. POD. Am 16. postoperativen Tag kam es bei Patientin # 391 zu einem klinischen Verdacht auf eine akute Abstoßung mit Bilirubin- und Transaminasenerhöhung, der sich jedoch histologisch nicht bestätigte.

Patientin # 518 musste wegen der chronischen Abstoßung am 73. POD retransplantiert werden. Die mittlere TGF-β Serumkonzentration zwischen LTX und Re-LTX betrug bei dieser Patientin  $304 \pm 121$  pg/ml. Abb. 6 zeigt die TGF-β Konzentration dieser 4 Patienten im Verlauf.

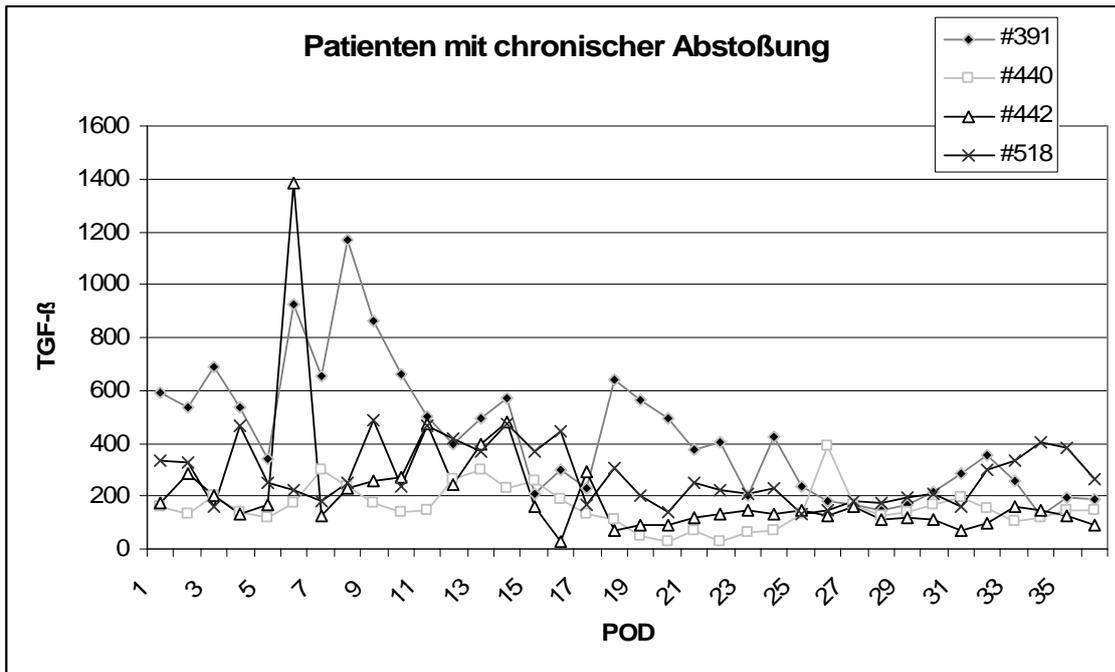


Abb. 6: TGF-β im Verlauf bei Patienten mit früher chronischer Abstoßung

## 6. TGF-β im Verlauf von Infektionen

Die 10 Patienten mit schwerer Infektion hatten einen mittleren TGF-β Spiegel von  $392 \pm 113$  pg/ml im Vergleich zu dem Patientenkollektiv mit milder oder asymptomatischer Cholangitis, bestehend aus 11 Patienten, das einen mittleren TGF-β Spiegel von  $239 \pm 57$  pg/ml aufwies. Die Kontrollgruppe mit komplikationslosen postoperativen Verläufen ( $n = 37$ ) hatte eine mittlere TGF-β Serumkonzentration von  $318 \pm 135$  pg/ml. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht der mittleren TGF-β Spiegel im Vergleich zu den Mittelwerten bei anderen Routineparametern.

<b>Parameter</b>	<b>schwerwiegende Infektionen (n = 10)</b>	<b>asymptomatische/ milde Cholangitis (n = 11)</b>	<b>kompliktionslose Verläufe (n = 37)</b>
TGF-β	392 ± 113 pg/ml	239 ± 57 pg/ml	318 ± 135 pg/ml
Bilirubin	14,3 ± 2,3 mg/dl	8,1 ± 1,7 mg/dl	3,4 ± 0,4 mg/dl
AST	81,4 ± 18,3 U/l	46,3 ± 13,6 U/l	17,5 ± 1,3 U/l
ALT	89,0 ± 9,7 U/l	95,7 ± 12,5 U/l	60,5 ± 2,5 U/l
Quick	57,7 ± 0,8 %	78,8 ± 1,0 %	83,5 ± 0,5 %
CRP	6,2 ± 1,2	2,6 ± 0,6	1,5 ± 0,2

**Tab. 11: TGF-β Spiegel im Vergleich bei schwerwiegenden Infektionen**

(Mittelwerte jeweils von 3 Tage vor bis 14 Tage nach Diagnosestellung)

Betrachtet man die mittleren TGF-β Spiegel im zeitlichen Verlauf, zeigt sich bei den Patienten, die im Verlauf eine schwere Infektion entwickelten, ein hoher Ausgangswert von 663 pg/ml, der zunächst wieder auf Werte zwischen 300 pg/ml und 400 pg/ml abfiel, dann jedoch kurz nach der Reperfusion einen erneuten Peak von 669 pg/ml erreichte, um dann wieder deutlich abzufallen. Die Kontrollgruppen der unauffälligen Patienten und der Patienten mit milder oder asymptomatischer Cholangitis hatten beide einen relativ geringen Ausgangswert (228 pg/ml vs. 195 pg/ml). Im Verlauf jedoch verhielten sie sich unterschiedlich. Die Patienten mit kompliktionslosen Verläufen verzeichneten zunächst nur einen ganz seichten Anstieg, um dann 48 Stunden nach Reperfusion einen deutlichen Peak von 820 pg/ml zu entwickeln. Nach diesem Peak fielen die Werte jedoch rasch wieder auf ein Niveau von ca. 400 pg/ml. Die Gruppe der Cholangitispatienten hatte einen sehr homogenen Verlauf, sie steigerte sich langsam vom Ausgangswert (195 pg/ml) auf ein relatives Peak von 371 pg/ml 48 Stunden nach Reperfusion, um dann im weiteren Verlauf kontinuierlich auf 108 pg/ml am 5. postoperativen Tag abzufallen. Abbildung 7 zeigt die TGF-β Verläufe der 3 Gruppen.

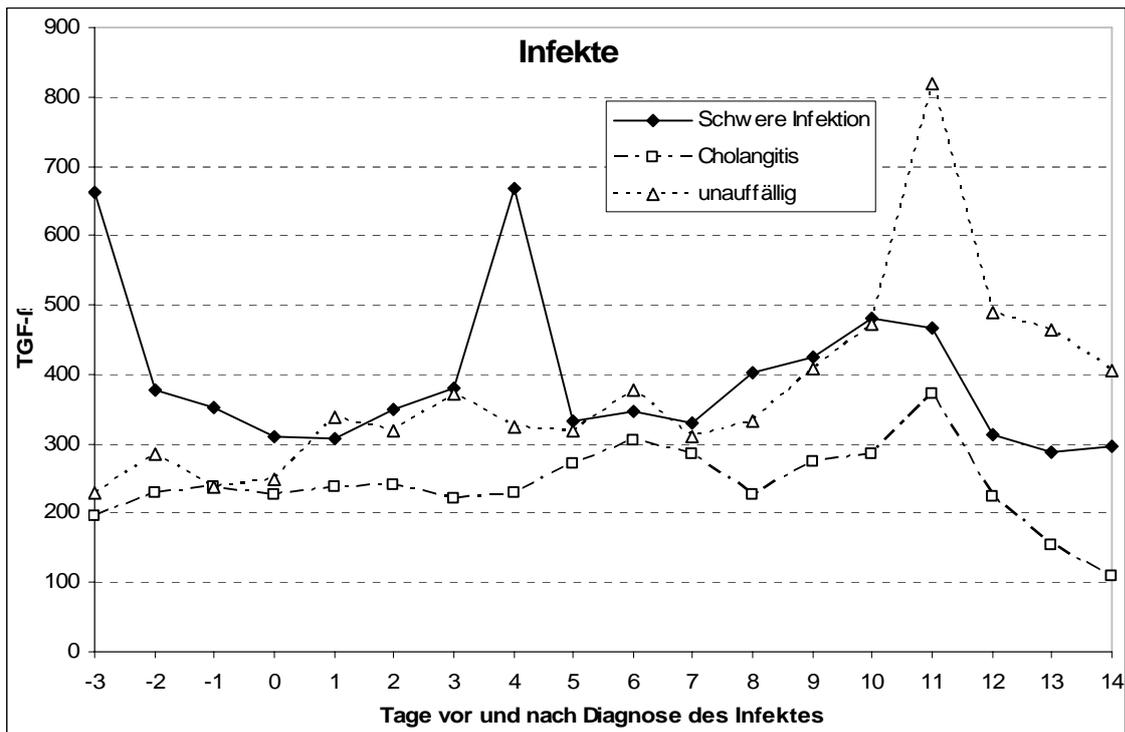


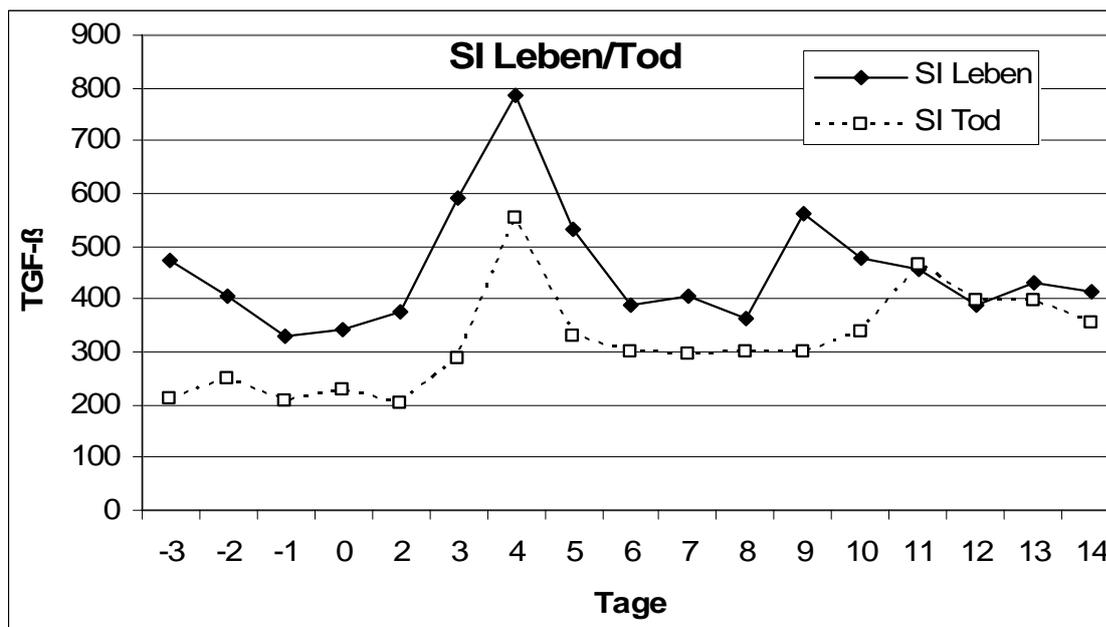
Abb. 7: TGF-β im Verlauf bei schwerer Infektion

Wie bereits erwähnt verstarben 5 der 10 Patienten mit schwerer Infektion im Verlauf. Die überlebenden Patienten der Gruppe hatten eine mittlere TGF-β Serumkonzentration von  $392 \pm 156$  pg/ml. Im Vergleich dazu hatte die Gruppe der verstorbenen Patienten einen TGF-β Mittelwert von  $360 \pm 191$  pg/ml. Die angegebenen Mittelwerte beziehen sich auch jeweils auf den Zeitpunkt von 3 Tage vor bis 14 Tage nach Diagnosestellung. Tabelle 12 zeigt eine Übersicht von TGF-β und anderen Routinelaborparametern bei Patienten, die ihre schwere Infektion überlebten, im Vergleich zu der Gruppe der Verstorbenen.

Parameter	Überlebende (n = 5)	Verstorbene (n = 5)
<b>TGF-β</b>	$392 \pm 156$ pg/ml	$360 \pm 191$ pg/ml
<b>Bilirubin</b>	$11,6 \pm 2,2$ mg/dl	$15,9 \pm 1,7$ mg/dl
<b>AST</b>	$43,6 \pm 8,6$ U/l	$98,7 \pm 21,7$ U/l
<b>ALT</b>	$63,4 \pm 16,5$ U/l	$97,0 \pm 42,3$ U/l
<b>Quick</b>	$64,7 \pm 0,1$ %	$52,9 \pm 0,1$ %
<b>CRP</b>	$5,5 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,7$

**Tab. 12: TGF- $\beta$  und Routinelaborparametern im Vergleich bei Patienten, die an den Folgen einer schweren Infektion verstarben und Patienten, die eine schwere Infektion überlebten**

Die TGF- $\beta$  Verläufe der zwei Gruppen war sehr ähnlich (Abbildung 8). Die Gruppe der überlebenden Patienten hatte 3 Tage vor Diagnosestellung einen höheren TGF- $\beta$  Ausgangswert von 474 pg/ml vs. 212 pg/ml. Im weiteren Verlauf näherten sie sich etwas mehr an. Beide Gruppen hatten am 4. Tag nach Diagnosestellung ihren relativen Peak von 788 pg/ml vs. 544 pg/ml. Die Gruppe der Überlebenden hatte 9 Tage nach Diagnosestellung noch einen kleineren Peak von 564 pg/ml. Im weiteren Verlauf näherten sich die TGF- $\beta$  Mittelwerte der Gruppen immer weiter an und erreichten dann am 11. Tag nach Diagnosestellung das gleiche Niveau von 458 pg/ml vs. 463 pg/ml, um sich dann im weiteren Verlauf bei Werten um 400 pg/ml einzupendeln.



**Abb. 8: TGF- $\beta$  im Verlauf bei Patienten, die eine schwere Infektion überlebten, im Vergleich zu Patienten, die an einer schweren Infektion verstarben.**

(Mittelwerte jeweils von 3 Tage vor bis 14 Tage nach Diagnosestellung)

## 7. TGF- $\beta$ in Bezug auf die Initialfunktion

Anhand der zuvor beschriebenen Vorgehensweise wurde die initiale Transplantatfunktion innerhalb der ersten 72 Stunden nach Reperfusion anhand der Gallen-Qualität und -Quantität sowie den postoperativen Transaminasen-Peaks beurteilt.

47 der 85 transplantierten Organe (55,3%) hatten eine gute, 24 (28,2%) eine mäßige und die verbleibenden 14 (16,8%) eine schlechte initiale Transplantatfunktion. Ein Patient aus der Gruppe mit schlechter initialer Transplantatfunktion musste wegen eines initialen Transplantatversagens retransplantiert werden.

6 der 14 Transplantate (42,8%) mit schlechter initialer Transplantatfunktion entwickelten eine akute Abstoßung, von denen 5 (35,7%) steroidresistent waren. Im Vergleich kam es bei den 71 Transplantaten mit guter und mäßiger Transplantatfunktion zu 22 (30,9%) akuten Abstoßungen, von denen 9 (12,6%) steroidresistent waren.

Schwere Infektionen traten mit 12,6% häufiger in der Gruppe Patienten mit guter und mäßiger initialer Transplantatfunktion auf. Lediglich ein Patient (7,1%) mit schlechter initialer Funktion erlitt im Verlauf eine schwere Infektion.

Komplikation	gute IF	mäßige IF	schlechte IF
<b>Akute Abstoßung</b>	18 /47 (38,3%)	4/24 (16,6%)	6/14 (42,8%)
<b>Steroidresistent</b>	7/47 (14,9%)	2/24 (8,3%)	5/14 (35,7%)
<b>Schwere Infektion</b>	6/47 (12,8%)	3/24 (12,5%)	1/14 (7,1%)

**Tab. 13: Inzidenz postoperativer Komplikationen in Bezug auf die initiale Transplantatfunktion**

In den ersten 5 postoperativen Tagen lagen die mittleren TGF- $\beta$  Spiegel in den 3 verschiedenen Gruppen dicht beieinander. Die Gruppe mit guter initialer Transplantatfunktion hatte einen mittleren TGF- $\beta$  Wert von  $320 \pm 40$  pg/ml, die mit mäßiger  $375 \pm 57$  pg/ml und die Patienten mit schlechter Transplantatfunktion einen mittleren Spiegel von  $321 \pm 82$  pg/ml.

Betrachtet man diese Werte im Verlauf, zeigt sich ein ähnlich homogenes Bild. Allerdings fällt auf, dass die Patientengruppe mit schlechter initialer Transplantatfunktion mit  $496$  pg/ml den

höchsten Ausgangswert hatte und am 5. postoperativen Tag mit 228 pg/ml den niedrigsten Spiegel aufwies. Insgesamt war die TGF- $\beta$  Verlaufskurve bei den Patienten mit guter initialer Funktion am gradlinigsten. Die erhöhte TGF- $\beta$  Mittelwert in der Gruppe mit mäßiger Transplantatfunktion ist bedingt durch 3 Peaks; 12 Stunden (459 pg/ml), 24 Stunden (400 pg/ml) und 72 Stunden (412 pg/ml) nach Reperfusion.

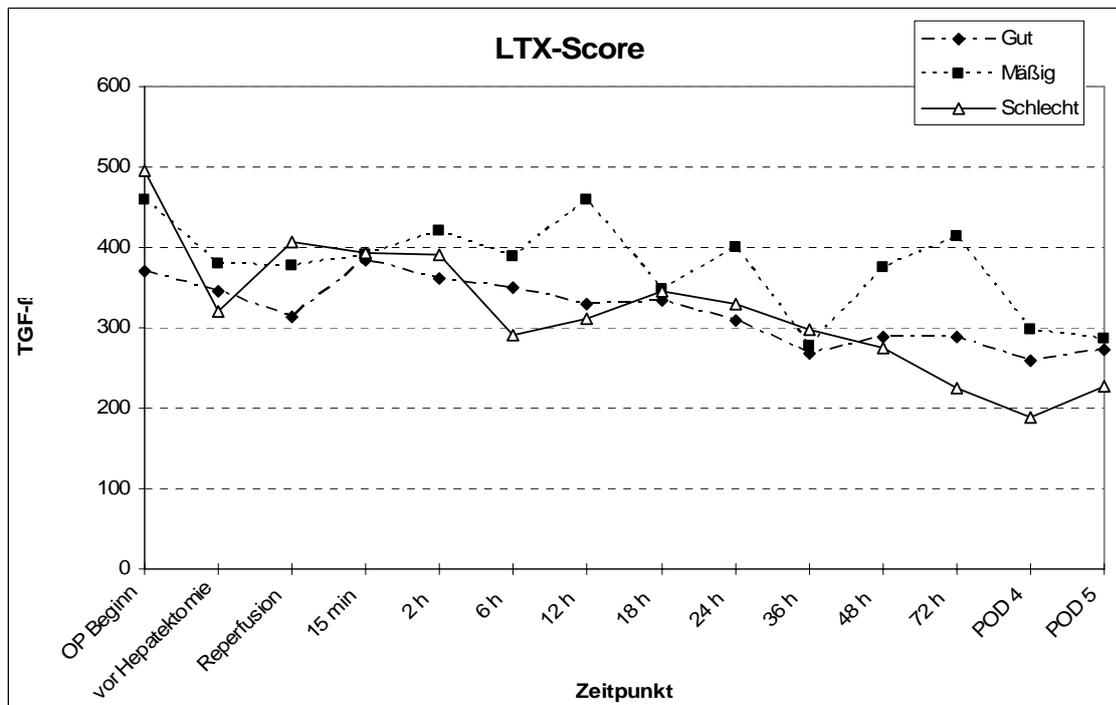


Abb. 9 zeigt den TGF- $\beta$  Verlauf in Bezug auf die initiale Transplantatfunktion bis zum 5. postoperativen Tag.

### 8. Vergleich von TGF- $\beta$ im zentral- und lebervenösem Blut

Bis 48 Stunden nach Reperfusion wurde der TGF- $\beta$  Spiegel sowohl aus zentralvenösen, als auch lebervenösen Blut bestimmt. Signifikante Unterschiede im TGF- $\beta$  Spiegel zeigen sich nicht. Lediglich 48 Stunden nach Reperfusion liegt der TGF- $\beta$  Spiegel mit 409 pg/ml deutlich über dem im zentralvenösen Blut gemessenen Spiegel von 311 pg/ml. Abbildung 10 zeigt den Verlauf von TGF- $\beta$  im zentral- und lebervenösen Blut zwischen OP-Beginn und den ersten 48 Stunden nach Reperfusion.

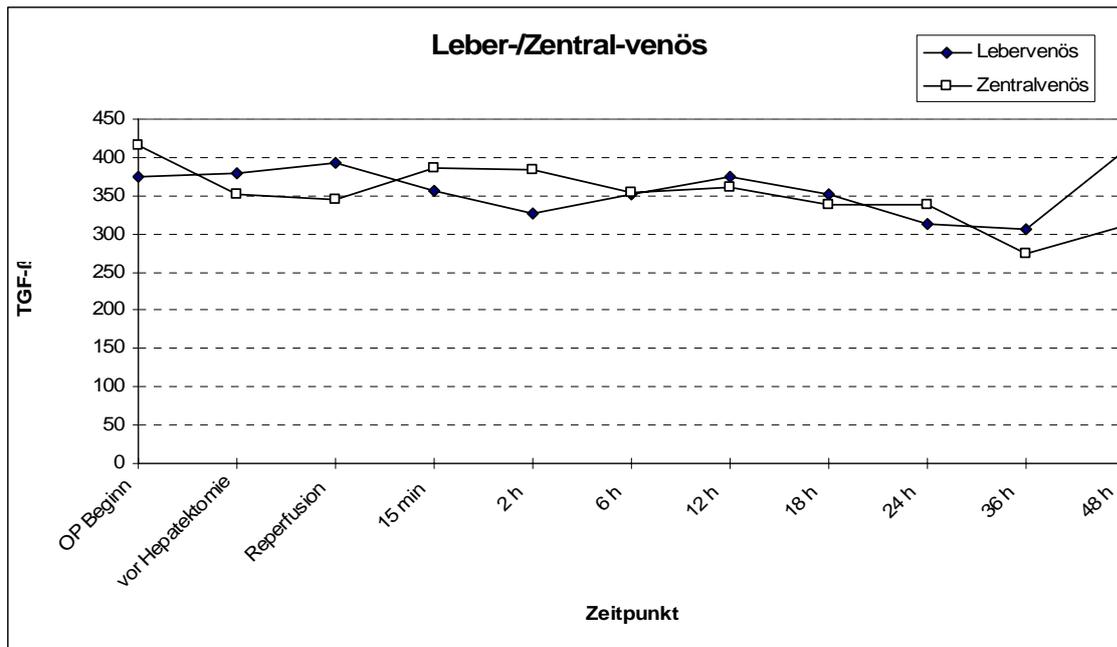


Abb. 10: Vergleich zwischen zentral- und lebervenösen TGF-β Spiegel bis 48 Stunden nach Reperfusion.

Der Mittelwert für TGF-β im lebervenösen Blut beträgt  $358 \pm 32,6$  pg/ml und der im zentralvenösen  $351 \pm 37,7$  pg/ml. Auch die starke Ähnlichkeit der Mittelwerte spiegelt den nicht signifikanten Unterschied der TGF-β Konzentration im zentral- und lebervenösen Blut wieder. Tabelle 14 zeigt die unterschiedlichen Mittelwerte der TGF-β Konzentration im Vergleich zur ebenfalls gemessenen AST im zentral- und lebervenösen Blut während der ersten 48 Stunden nach Reperfusion.

Parameter	zentralvenös	lebervenös
TGF-β	$358 \pm 32,6$ pg/ml	$351 \pm 37,7$ pg/ml
AST	$476 \pm 30,0$ U/l	$601 \pm 48,4$ U/l

Tab. 14: Mittelwerte von TGF-β und AST im Vergleich