

Seite 1

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantations-  
chirurgie der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Orthotope Lebertransplantation bei leberassoziierten Stoff-  
wechselerkrankungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Christine Häberer

aus Schongau

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Priv.-Doz.Dr.med. J. Pratschke  
2. Prof.DR.med. C.-D. Heidecke  
3. Prof.Dr.med. Th. Steinmüller

Datum der Promotion: 22.10.2007

**Inhaltsverzeichnis:**

1	Einleitung	5
1.1	Geschichte der Lebertransplantation	5
1.2	Indikationen zur Lebertransplantation	7
1.2.1	allgemeine Indikationsstellung	7
1.2.2	leberassoziierte Stoffwechselerkrankungen	10
1.2.2.1	hepatische Stoffwechselerkrankungen	10
1.2.2.1.1	Morbus Wilson	10
1.2.2.1.2	alpha-1-Antitrypsinmangel	13
1.2.2.1.3	Oxalose	14
1.2.2.1.4	Crigler-Najjar-Syndrom	15
1.2.2.1.5	Ornithin-Carbamyl-Transferase-Mangel	16
1.2.2.1.6	Hämochromatose	16
1.2.2.1.7	Porphyrien	18
1.2.2.1.8	Cystische Fibrose	20
1.2.2.1.9	Glykogenosen	22
2	Fragestellung	24
3	Material und Methoden	25
3.1	Beschreibung des Patientenguts	25
3.2	retrospektive Datenerhebung	29
3.3	operativer Eingriff	29

3.4	Immunsuppression	31
3.5	Follow up der Patienten	32
3.6	erkrankungsspezifische Untersuchungen	33
4	Ergebnisse	35
4.1	Gesamtkollektiv	35
4.2	Der postoperativer Verlauf in den einzelnen Indikationsgruppen	38
4.2.1	Morbus Wilson	38
4.2.2	alpha-1-Antitrypsinmangel	40
4.2.3	Oxalose	42
4.2.4	Crigler-Najjar-Syndrom	43
4.2.5	Ornithin-Carbamyl-Transferase-Mangel	44
4.2.6	Hämochromatose	44
4.2.7	Porphyrien	46
4.2.8	Cystische Fibrose	47
4.2.9	Glykogenose	47
5	Diskussion	50
6	Zusammenfassung	66
7	Literaturstellen	67
8	Anhang	84

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der Lebertransplantation

Die Transplantation, einst als phantastische Perspektive für die Zukunft bezeichnet (11), stellt im klinischen Alltag eine etablierte Therapie dar. Die Anfänge der Transplantationsmedizin reichen bis in das letzte Jahrhundert zurück. Landsteiner legte mit der Entdeckung des AB0-Blutgruppen-Systems die Grundlagen zum immunologischen Verständnis der Gewebeunverträglichkeit (4). Die Indikation und Dringlichkeit von Transplantationen wurde insbesondere während des II. Weltkrieges verdeutlicht. Britische Ärzte versuchten die massiven Brandverletzungen von Soldaten und Zivilisten mit allogenen Hauttransplantaten zu behandeln. Diese ersten Behandlungsversuche verliefen auf Grund heftiger Entzündungsreaktionen und mangelnder immunologischer Kenntnisse frustan. Als Konsequenz wurden die Transplantate nekrotisch und funktionslos (12). Dieses Problem griff die Arbeitsgruppe um Medawar auf und versuchte erstmals systematisch das Problem der immunologischen Gewebeunverträglichkeiten experimentell zu bearbeiten (13). Schon bald zeigte sich, daß der Organverlust auf einer Entzündungsreaktion beruht. In diesem Zusammenhang prägte Medawar erstmals den Begriff der Abstoßungsreaktion (13). Zum weiteren immunologischen Verständnis trugen Untersuchungen von Gorer und Snell bei, die belegten, daß die Interaktionen zwischen Empfänger und Spender vom Grad der genetischen Verwandtschaft, d.h. deren Oberflächenantigenen, abhängen (14,15). Später wurden die sogenannten Histokompatibilitätsantigene (MHC) entdeckt, die bei der Abstoßungsreaktion eine entscheidende Rolle spielen (16). Die ersten experimentellen Transplantationen mit menschlichen Organen wurden in den 50iger Jahren an den Nieren bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz durchgeführt. Heute stellt die Nierentransplantation (NTX) weltweit die am häufigsten durchgeführte Transplantation eines parenchymatösen Organs dar, gefolgt von Herz, Leber und Bauchspeicheldrüse (4).

Die Anfänge der Lebertransplantation (LTX) reichen bis in die 50iger Jahre zurück. Chirurgen wie Welch und Starzl prägten die Anfänge der Transplantation des größten Stoffwechselorgans des menschlichen Körpers. Neben immunologischen, stellten v.a. chirurgische Probleme die Ärzte vor große Schwierigkeiten. Deshalb war die LTX jahre-

lang nur vier großen Zentren weltweit vorbehalten: Pittsburgh (USA), Cambridge/Kings (UK), Hannover (BRD) und Groningen (Niederlande) (1). Nachdem chirurgische Probleme wie die Rekonstruktion der Gallengänge gelöst wurden, erreichte die LTX zunehmende Akzeptanz und eine erweiterte Indikationsstellung. Maligne Erkrankungen stellten zu Beginn der LTX die häufigste Indikationsgruppe. Auf Grund der hohen Inzidenz von Metastasen und der geringen 1-Jahresüberlebenszeit von 26% (2) nach LTX bei malignen Erkrankungen, wurde diese Indikation zur LTX zunehmend kritisch diskutiert. Patienten mit benignen, irreversiblen, terminalen Lebererkrankungen als potentielle Transplantationsempfänger zeigten in der weiteren Entwicklung der LTX einen erfolgreicherer Verlauf. Die häufigsten Diagnosen Ende der 60iger Jahre waren neben den malignen Erkrankungen, lebercirrhotische Erkrankungen, chronische aggressive Hepatitiden und Gallengangsatresien (2). Mit verbessertem Langzeitüberleben wurden die Indikationen zur LTX großzügiger gestellt. Angeborene Stoffwechselerkrankungen wie Glykogenspeichererkrankungen, alpha-1- Antitrypsinmangel oder Morbus Wilson zählen heute v.a. bei Jugendlichen und Kindern zu den häufigen Indikationen zur LTX.

Zum erfolgreichen Gelingen einer LTX ist die Wahl des Operationszeitpunktes von erheblicher Bedeutung. Der optimale Operationszeitpunkt wird durch die Aktivität und das Stadium der Grunderkrankung, Patientenalter, Lebensqualität, Child-Pugh-Stadium und Komplikationshäufigkeit von Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie und Dekompensationsphasen geprägt (1).

Ein entscheidender Punkt in der Entwicklung der Transplantationsmedizin sind die Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie in den letzten zwanzig Jahren. Die Einführung potenter immunsuppressiver Medikamente Mitte der 80iger Jahre konnte die Überlebensraten und die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessern (3). Durch die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte bezüglich Indikation, Operationszeitpunkt, Operationstechnik, postoperativem intensivmedizinischem und immunsuppressivem Management hat sich die orthotope LTX zu einer etablierten Methode bei terminalen Lebererkrankungen entwickelt. Die lebertransplantierten Patienten der Charite Berlin können inzwischen 1-Jahresüberlebenszeiten von 92% und 5-Jahresüberlebenszeiten von 83% aufweisen. Die orthotope LTX wird zurzeit weltweit in mehr als 150 Zentren durchgeführt (1).

## 1.2 Indikationen zur Lebertransplantation

### 1.2.1 allgemeine Indikationsstellung

Tabelle 1: Die Indikationen werden in 5 Hauptgruppen unterteilt (1):

Leberzirrhose	akutes Leber- versagen	angeborene Stoffwechsel- erkrankungen	primär maligne Leber- erkrankungen	Retrans- plantation
primär paren- chymatöse Er- krankungen	virale Hepatiti- den Pilzvergiftungen	z.B. Morbus Wilson, alpha-1- Antitrypsin- mangel	Hepatom, hepatocelluläres Carcinom	
primär cholesta- tische Erkrän- kungen	fremdstoff- induziert z.B. Halothan, Sulfonamide		Cholangio- carzinom	
primär vasculäre Erkrankungen	metabolische Lebererkrän- kungen z.B. Reye-Syndrom	M. Osler	Hämangio- sarkom	

Als eine effektive und in vielen Fällen kurative Therapie kann die LTX insbesondere Kindern und Erwachsenen mit schweren, irreversiblen Lebererkrankung angeboten werden, bei denen konservative und chirurgische Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Der Erfolg der LTX ist abhängig von der Indikationsstellung, der Wahl des adäquaten Operationszeitpunktes, dem präoperativen Zustand des Patienten und dem postoperativen Management. Erfahrungen zeigen, daß der Verlauf der LTX um so erfolgreicher ist, je besser der klinische Zustand des Patienten vor dem Eingriff war. Idealerweise sollten Patienten mit terminaler Lebererkrankung vor klinischer Dekompensation oder nicht mehr akzeptabler Lebensqualität einer LTX zugeführt werden. Die Entscheidung bezüglich des idealen Operationszeitpunktes muß daher als interdisziplinäre

Indikation zwischen Hausarzt, Hepatologen, Anästhesisten und Transplantationschirurgen getroffen werden.

In Westdeutschland hat die Mortalität auf Grund einer Leberzirrhose seit 1950 bedingt durch den steigenden Alkoholkonsum kontinuierlich zugenommen, v.a. die Gruppe der 20-40 jährigen ist davon betroffen (5). Histologisch ist die Leberzirrhose charakterisiert durch die Kombination von Nekrosen, nodulären Regenerationen des Parenchyms, Zunahme des Bindegewebes und Störung der Architektur der Leberläppchen und der Gefäßstruktur. Die Leberzirrhosen werden nach ihrem klinischen Erscheinungsbild in latente und manifeste Formen eingeteilt. Etwa 20% aller Zirrhosen sind latent, d.h. es liegen keinerlei diagnoseweisende Symptome vor. Demgegenüber weisen manifeste Zirrhosen Symptome und Beschwerden auf, die auf Störungen der Leberzellfunktion und der Leberhämodynamik beruhen. Neben unspezifischen Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Übelkeit und Gewichtsabnahme zeigen sich bei der körperlichen Untersuchung häufig Spider nävi, Teleangiektasien, Palmar- bzw. Plantarerytheme. Auf Grund der metabolischen Insuffizienz der erkrankten Leber treten neben hormonellen Störungen v.a. Veränderungen in der Syntheseleistung der Gerinnungsfaktoren und der Proteine auf. Die histologische Untersuchung ist, neben der richtungsweisenden Sonographie und Computertomographie, diagnosesichernd für eine Leberzirrhose. Die Therapie der komplikationslosen, kompensierten Zirrhose erfolgt konservativ. Eine der schwersten Komplikation ist die portale Hypertension mit Varizenblutung, Aszites und Hypersplenismus. Ebenso kann eine hepatische Enzephalopathie und ein Leberausfallskoma auftreten, bzw. als Spätkomplikation ein primäres Leberzellkarzinom. Die Prognose und der Verlauf einer Leberzirrhose sind abhängig von Ätiologie und Krankheitsstadium. Die Mortalität nach einem Jahr ist bei Child A gering, bei Child B ca. 20-40% und bei Child C ca. 40-60%.

Das akute fulminante Leberversagen ist gekennzeichnet durch massive Leberzellnekrosen bzw. Leberzerfall bei relativ kurzer Krankheitsdauer (meist weniger als 4 Wochen). Ätiologisch ist in ca. 55% der Fälle eine fulminante Virushepatitis, in ca. 40% Hepatotoxine wie Halothan, Paracetamol oder Knollenblätterpilztoxin und in seltenen Fällen eine Schwangerschaftsfettleber verantwortlich. Die rasch auftretende Klinik zeigt

sich in einer hepatischen Enzephalopathie, flapping tremor, Foetor hepaticus, Blutungskomplikationen durch Gerinnungsstörungen, Nierenversagen, Sepsis und weiteren Schockzeichen. Die Therapie besteht in Entgiftungsmaßnahmen bzw. Antidotgaben bei Intoxikationen oder Glukokortikoidgaben bei Virushepatitiden. Trotz maximaler intensivmedizinischer Betreuung hat das akute Leberversagen eine schlechte Prognose mit einer Letalität von ca. 70%.

Die primär malignen Lebererkrankungen gehören in Europa mit einer Inzidenz von 2:100000 im Vergleich zu Asien und Afrika zu den eher seltenen Erkrankungen. Diese geographische Verteilung kann auf die Durchseuchung mit Hepatitis-B-Virus und Hepatitis-C-Virus, welche als Hauptursachen für dieses Malignom gelten, zurückgeführt werden. Weitere Ursachen für das primäre Leberzellkarzinom sind Intoxikationen mit Aflatoxinen oder Thorotrast, bzw. wie bereits erwähnt die Leberzirrhose. Die klinische Symptomatik ist unspezifisch. Neben Druckschmerz im Oberbauch, Kachexie kann ein tastbarer Tumor mit Aszites auftreten. Als Tumormarker eignet sich das Alpha-Fetoprotein. Sonographie, CT und Laparoskopie mit Biopsie erhärten die Diagnose, bzw. gelten als beweisend. Die Therapie besteht in der Resektion des Tumors oder der LTX bei vorbestehender Zirrhose und ungenügender Leberfunktion. Voraussetzung ist in beiden Fällen das Fehlen von Metastasen. Die Prognose ist bei einer mittleren Überlebenszeit von 6 Monaten nach Diagnosestellung schlecht. Ein weiteres seltenes Malignom stellt das Cholangiocarzinom, mit einer Inzidenz von 7% aller malignen Lebertumoren dar. Prädisponierend sind Infektionen, Intoxikationen, primäre sklerosierende Cholangitis, Colitis ulcerosa, intrahepatische Gallensteine, alpha-1-Antitrypsinmangel und kongenitale Anomalien der Gallenwege. Klinik und Diagnostik sind vergleichbar mit dem hepatocelluläre Carcinom, die ikterischen Verlaufsformen sind hier häufiger. Die Therapie erfolgt hier ebenso als Tumorresektion oder LTX in Kombination mit Duodenopankreatektomie nach Whipple-Child bei fehlender Metastasierung. Das Hämangiosarkom ist ein maligner, vom Gefäßsystem ausgehender, sehr seltener Tumor der Leber. Pathogenetisch ist die Assoziation mit Thorotrast, Arsen, Vinylchlorid-Produkten sowie anabolen und kontrazeptiven Steroiden von Bedeutung. Sowohl die Symptomatik, als auch die Diagnostik und Therapie ist vergleichbar mit bereits besprochenen malignen Erkrankungen.

Als Kontraindikation zur LTX gelten vorbestehende fortgeschrittene cardiopulmonale Erkrankungen, verschiedene nicht korrigierbare, lebensbedrohliche kongenitale Anomalien, maligne Metastasen, aktueller Drogen- und Alkoholabusus, Sepsis und HIV-Infektionen. Da bei sorgfältiger Patientenauswahl auch ältere Patienten im Alter von über 60 Jahren die LTX gut tolerieren, gilt das fortgeschrittene Patientenalter (älter als 60) heutzutage nur noch als relative Kontraindikation. Weitere relative Kontraindikationen sind virale Hepatitisinfektionen mit hoher Replikationsrate, Pfortaderthrombosen, vorbestehende Nierenerkrankungen, schwere psychiatrische Erkrankungen und Non-Compliance des Patienten (3). Die Auswahl der Patienten muß immer individuell nach verschiedenen Kriterien erfolgen, d.h. gezielte Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und des Krankheitsstadiums.

## **1.2.2 Leberassoziierte Stoffwechselerkrankungen**

Der Stellenwert der LTX bei Stoffwechselerkrankungen hat in den letzten Jahren an Bedeutung zugenommen. Die Gruppe der hepatischen Stoffwechselerkrankungen sowie Stoffwechselerkrankungen mit sekundärer hepatischer Beteiligung soll im Folgenden besprochen werden.

### **1.2.2.1 hepatische Stoffwechselerkrankungen**

#### **1.2.2.1.1 *Morbus Wilson***

Der Morbus Wilson (hepatolentikuläre Degeneration) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels der Leber, wodurch eine toxische Anreicherung des Spurenelements in Leber, Gehirn und anderen Organen erfolgt. Ohne adäquate Behandlung verläuft diese Erkrankung progredient, nur durch frühe symptomatische Therapie kann die Lebenserwartung verbessert bzw. normalisiert werden. Die weltweite Inzidenz der Erkrankung in allen ethnischen und geographischen Bevölkerungsgruppen beträgt ca. 1 zu 30000 (3). Charakterisiert wird das Krankheitsbild durch den Mangel des Kupferproteins Coeruloplasmin. Ätiologisch ist eine Mutation auf dem langen Arm

des Chromosom 13 verantwortlich. Dieser Defekt bewirkt eine Störung der hepatobiliären Kupferausscheidung. Aus dem Darm resorbiertes und in Bindung an Albumin, Peptide und Aminosäuren transportiertes Kupfer gelangt mit dem Pfortaderblut zur Leber. Dort wird Kupfer über Carrier in Hepatozyten aufgenommen und intrazellulär an verschiedene Proteine v.a. Coeruloplasmin gebunden. Dieses Glykoprotein wird in der Leber gebildet und mit gebundenem Kupfer in das Blut ausgeschieden. Kupfer wird ferner von den Leberzellen über noch ungeklärte Mechanismen, evtl. über Lysosomen in die Galle ausgeschieden. Die Kupferbilanz wird beim Gesunden durch die enterale Kupferresorption und biliärenteralen Kupferausscheidung bestimmt, mit einem täglichen Umsatz von ca. 1-5 mg und einer Gesamtkörperkonzentration von 70-100 mg Kupfer (9). Die Kupfer-Homöostase ist beim Morbus Wilson gestört, da die Serumkonzentration an Coeruloplasmin bei 95% der Fälle (5) vermindert ist. Coeruloplasmin ist nicht nur für die Kupferausscheidung zuständig, sondern reguliert auch die Kupferaufnahme in extrahepatische Organe, so daß bei dessen Mangel eine unkoordinierte Aufnahme und Speicherung in multiplen Organen erfolgt. Durch toxische Konzentrationen werden die speichernden Zellen geschädigt. Klinisch manifestiert sich diese Schädigung durch unterschiedliche Symptome. Klinische Manifestationen treten erstmalig zwischen dem 6. und 25. Lebensjahr auf, selten jenseits des 40. Lebensjahres. Bei ca. 50% der Patienten ist die Leber betroffen. Die Differentialdiagnose kann durch verschiedene hepatische Erscheinungsformen Probleme bereiten. (akute Hepatitis, fulminante Hepatitis, chronisch-aktive Hepatitis oder Zirrhose) (3) Oft wird die Grunderkrankung bis zum Auftreten einer Leberzirrhose verkannt. Als zweithäufigste Erstmanifestation kommen neurologische und psychiatrische Störungen vor. Begleitend hierzu treten immer Kayser-Fleischer-Ringe in Form von braunroten Kupferablagerungen in der Descemet-Membran am Außenrand der Iris auf. Visuelle Störungen sind in diesem Rahmen nicht beschrieben. Die Inzidenz der Kayser-Fleischer-Ringe beträgt bei Patienten mit Morbus Wilson 95%, bei ZNS-Manifestation besteht eine Koinzidenz von 100%. Primäre neurologische Störungen äußern sich durch Ruhe- und Intentionstremor, Spastik, Rigor, Chorea, Dysphagie und Dysarthrie. Sensibilitätsstörungen treten niemals auf. Die neurologischen Symptome entstehen durch die direkte toxische Schädigung von Nervenzellen. Psychiatrische Symptome wie Schizophrenie, manisch-depressive Psychosen und klassische Neurosen können auftreten. Renale Glukosurie, renale Aminoazidurie, Phosphatdiabetes, renal-tubuläre Azidose, Hyperurikämie oder Nierensteine sind bei Nierenschädigung beschrieben. Des weiteren können Hämolyse, Leukopenie, Thrombozy-

topenie, Blutungs- oder Thromboseneigung auftreten. Die Schädigung der Herzmuskelzellen kann unterschiedliche Symptome zeigen. Die diagnoseweisenden Veränderungen beim Morbus Wilson sind in der Leber bzw. im ZNS zu suchen. Als Konsequenz sollte bei einer akuten wie chronischen Lebererkrankung im Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalter differentialdiagnostisch an einen Morbus Wilson gedacht werden. Das gleiche gilt für Symptome im neurologischen, wie psychiatrischen Bereich. Als richtungsweisende Veränderung zeigt sich in Laboruntersuchungen eine charakteristische Konstellation im Kupferhaushalt, im Serum erniedrigte Kupfer- ( $<60 \mu\text{g/dl}$ ) und Coeruloplasminwerte ( $<25 \text{ mg/dl}$ ) sowie eine erhöhte Kupferausscheidung im Urin ( $>100\text{mg/d}$ ). Diese Veränderungen sind bei 90% der Patienten nachweisbar (5). Die spezifischen Leberparameter sind entsprechend der Leberschädigung verändert. Im Falle einer akuten nekrotisierenden Hepatitis sind die Transaminasen erhöht, während bei der Leberzirrhose diese Parameter lange im Normalbereich liegen. Als diagnosebeweisend gilt die Bestimmung des Kupfergehaltes der Leber durch Biopsie von ausreichend nichtfibrotisiertem Gewebe ( $>10 \text{ mg}$ ). Es liegt ein Morbus Wilson vor, wenn der Kupfergehalt bei über  $250 \mu\text{g/g}$  Trockengewicht liegt (normal  $20\text{-}50 \mu\text{g/g}$ ). In der präsymptomatischen Phase sind die Werte meist niedriger, aber dennoch über  $150 \mu\text{g/g}$ . Die Mitbeteiligung anderer Organsysteme muß durch adäquate Laboruntersuchungen verifiziert werden. Die Behandlung besteht primär in der frühzeitigen Reduktion der Kupferablagerungen, um drohende Spätschäden zu vermeiden. Etablierte Therapie ist die Verabreichung von Penicillinamin, einem Kupferbindenden Chelatbildner, in einer Dosis von  $20\text{-}30 \text{ mg/kg/d}$ . Bei klinischer Besserung und Abnahme der Kupferausscheidung erfolgt eine Dosisreduktion auf  $10\text{-}15 \text{ mg/kg/d}$ , eine lebenslange Dauertherapie ist erforderlich. Der Erfolg dieser Therapie wird an der Besserung der hepatischen sowie cerebralen Funktionen gemessen und von den Nebenwirkungen des Medikaments limitiert. Als Alternative bei Unverträglichkeiten kann der Chelatbildner Triäthylentetramin oder Zink eingesetzt werden, wodurch die enterale Kupferresorption gehemmt wird. Bei frühzeitiger Diagnostik und konsequenter, konservativer Therapie ist die Prognose gut. Ohne Therapie ist die Erkrankung auf Grund der sich entwickelnden Leberinsuffizienz und ihrer Komplikationen mit einer hohen Letalität verbunden. Sowohl bei der terminalen Leberzirrhose, dem fulminanten Leberversagen, als auch bei therapieresistenten neurologischen Symptomen stellt die LTX zurzeit die einzige kurative Therapie dar.

### **1.2.2.1.2 alpha-1-Antitrypsinmangel**

Der alpha-1-Antitrypsinmangel ist eine autosomal-kodominant vererbte Enzymopathie, auf Grund einer Mutation des alpha-1-Antitrypsin (AT) -Gen auf dem Chromosom 14. Die meist normalen alpha-1-AT-Allele werden als M-Typ klassifiziert. Der größte Anteil von alpha-1-AT wird in den Hepatocyten synthetisiert. Das Enzym fungiert als Inhibitor bei Proteinasen z.B. von Bakterien, Leukozyten und Makrophagen. Bei dieser Erkrankung sind mehrere Mutationsvarianten bekannt, die als Z- bzw. S-Varianten bezeichnet werden. Die Inzidenz des homozygoten Status der Z-Variante (Protease-Inhibitor Pi-ZZ) liegt bei 1:1500. Die alpha-1-AT-Konzentration im Serum ist hier auf 15% der Norm reduziert. Die Inzidenz der heterozygoten Form Pi-MZ beträgt 1:25, doch die alpha-1-AT-Konzentration ist dort lediglich auf 50-60% der Norm gesenkt (5). Die häufigste Mangelmutation die Z-Variante verursacht Defekte, welche die Sekretion der Protease aus der Leberzelle verhindern. Daraus resultiert die Anreicherung des defekten Enzyms in Leberzellen. Der histologische Nachweis erfolgt als PAS-positive Einschlüsse. Als Ursachen für den cirrhotischen Leberumbau werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert: Anreicherung des defekten alpha-1-AT, durch inadäquate Protektion vor Antioxidantien und ungehemmten Proteasen oder durch Autoimmunprozesse. Am wahrscheinlichsten ist die Kombination dieser drei Pathomechanismen. Die Leberschädigung kann bei Neugeborenen ein neonatales Hepatitis-Syndrom verursachen, das charakteristischerweise Hyperbilirubinämie von konjugiertem Bilirubin, erhöhte Transaminasen und Hepatosplenomegalie verursacht. Bei ca. 14-29% der Säuglinge mit neonataler Hepatitis kann die PiZZ-Variante gefunden werden (9). Im Kindes- und Jugendalter manifestiert sich die Erkrankung häufig als Zirrhose. Weitere Erscheinungsformen führen jenseits des 40.-50. Lebensjahres zur Manifestation in Form einer progressiven Leberzirrhose (5). Bei beiden Formen, homozygote wie heterozygote Variante, ist die Wahrscheinlichkeit zur malignen Entartung erhöht. Neben hepatocellulären Carzinomen werden auch Cholangiocarzinome beschrieben. Durch die fehlende Schutzwirkung von alpha-1-AT, welches das Lungengewebe vor proteolytischen Angriffen der neutrophilen Elastasen bewahrt, kann eine Lungenbeteiligung in Form von Asthma, Emphysem oder COPD entstehen. Desweiteren können auch die Nieren vom alpha-1-AT-Mangel betroffen sein und sich membranproliferierende Glomerulonephritiden entwickeln. Richtungsweisend

sind neben dem Fehlen der alpha-1-Globuline in der Elektrophorese v.a. die Lungen- und Leberbeteiligung. Nach Diagnosestellung ist die Prognose im Allgemeinen sehr schlecht, da sich rasch eine portale Hypertension mit deren Komplikationen entwickelt. Häufig erfolgt der Übergang in ein hepatocelluläres Carzinom oder die destruktive Lungenerkrankung bestimmt das Krankheitsbild. Die Prognose wird zusätzlich durch die geringen Therapiealternativen verschlechtert. Konservativ bietet sich nur die Substitution von alpha-1-AT an, die wöchentlich erfolgen muß und lediglich die Emphysementwicklung beeinflusst. Der einzige durchgreifende Therapieansatz ist die Lebertransplantation, die auch den ursächlichen Defekt der Lebererkrankung behebt.

### **1.2.2.1.3 Oxalose**

Die primäre Hyperoxalurie ist autosomal-rezessiv vererbt und verursacht eine Störung im Aminosäuremetabolismus, mit einer gesteigerten Oxalatbildung und -ausscheidung. Es gibt zwei Formen der primären Hyperoxalurie. Oxalat ist das Endprodukt eines Nebenweges des Glyzinabbaues. Bei Typ1 beruht die exzessive Synthese von Oxalat auf dem Fehlen der Alanin-Glykoxalat-Aminotransferase. Glykoxalat, die Vorstufe des Oxalats, wird zu Glykolat reduziert und zusammen mit Oxalat im Urin vermehrt ausgeschieden. Beim Typ2 liegt der primäre Defekt in der D-Glyzerat-Dehydrogenase vor, wodurch vermehrt L-Glyzertat gebildet wird und zusammen mit dem erhöhten Oxalat im Urin ausgeschieden wird. Beide Stoffwechselforgänge spielen sich in den hepatischen Peroxisomen ab. Bedingt durch Hyperoxalurie kommt es zu Calciumoxalatablagerung in multiplen Organen. Klinisch manifest wird der Defekt durch die Nephrolithiasis und deren Folgen. Die Nephrolithiasis entsteht durch Ausfällung von Calciumoxalat. Eine Urämie entsteht besonders häufig bei gleichzeitig bestehender Nephrocalcinose. Die meisten Patienten werden im 2.-3. Lebensjahrzehnt dialysepflichtig. Die Diagnostik stützt sich auf eine gesteigerte Oxalat-, Glykolat- bzw. D-Glyzerat-Ausscheidung. Normalerweise werden beim Erwachsenen 20mg/d Oxalat ausgeschieden, während bei der Oxalose das 2-4fache dieser Menge im Urin zu finden ist. Außer in Gefäßwänden, sind auch im Knochenmark und im Herzmuskel Oxalatablagerungen möglich. Die Therapie erfolgt symptomatisch. Die Oxalatbildung wird durch die Gabe von Pyridoxin (Vitamin B6) gehemmt. Durch Alkalisierung des Harns, gesteigerter Flüssigkeitszufuhr und forcierter Diurese wird die Löslichkeit von Oxalat im Urin erhöht. Trotz konservativer

Therapie kommt es im Laufe der Erkrankung zur terminalen Niereninsuffizienz. Eine alleinige NTX ohne LTX bei weiterem Bestehen der Grunderkrankung und einer raschen Entwicklung einer erneuten Niereninsuffizienz durch Oxalatablagerungen ist umstritten. Eine kombinierte LTX/NTX führt als kurativer Ansatz zur drastischen Senkung der Oxalatproduktion sowie deren Ausscheidung (5) und therapiert somit die Grunderkrankung.

#### **1.2.2.1.4 Crigler-Najjar-Syndrom**

Eine seltene leberassoziierte Stoffwechselerkrankung stellt das Crigler-Najjar-Syndrom dar. Der Vererbungsmodus ist bei Typ 1 autosomal-rezessiv, bei Typ 2 wird ein autosomal-dominanter Erbgang diskutiert (5). Das Crigler-Najjar-Syndrom zählt zu den vererbten Hyperbilirubinämien, Ursache dafür ist das Fehlen (Typ 1) bzw. die verminderte Aktivität (Typ 2) der Bilirubin-UDP-Glukuronyltransferase. Dieses Enzym katalysiert die Konjugation von Bilirubin in der Leber, d.h. unkonjugiertes Bilirubin akkumuliert. Bei Typ 1 entwickelt sich bereits in den ersten Lebenstagen ein schwerer Ikterus mit Bilirubinwerten über 20 mg/dl, der lebenslang persistiert, zentralnervöse Störungen als Zeichen eines Kernikterus sind sehr wahrscheinlich. Bei dem leichter verlaufenden Typ 2 steigen die Bilirubinwerte erst im Laufe des ersten Lebensjahres bzw. der zweiten Lebensdekade auf 6-20 mg/dl an (5), die zentralnervösen Störungen zeigen sich in diesem Falle als motorische Dysfunktionen und Sprachstörungen, Choreoathetosen und Taubheit. Therapeutisch stehen nur wenige Alternativen zur Verfügung, um das toxische freie Bilirubin zu senken, z.B. die symptomatische Phototherapie oder ggf. eine Austauschtransfusion. Bei Typ 2 kann mit Phenobarbital eine Enzyminduktion erreicht werden. Diverse Methoden zur Reduzierung des Serumbilirubins sind in der Erprobung, z.B. der Einsatz von Bilirubin-Oxidasen, die Induktion von P 450c oder die Genterapie; diese Ansätze sind derzeit überwiegend tierexperimentell untersucht (9). Eine Erweiterung der klinisch relevanten Therapieansätze stellt die LTX dar, die als ursächliche Behandlung des Enzymdefekts gute Erfolge verspricht. Die Prognose bei Typ 1 des Crigler-Najjar-Syndroms ohne Therapie ist schlecht mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 1,5 Jahren, bei Typ 2 ist die Lebenserwartung mit 50 Jahren deutlich besser.

### **1.2.2.1.5 Ornithin-Carbamyl-Transferase-Mangel**

Der Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT) -Mangel ist eine seltene X-chromosomal vererbte Stoffwechselerkrankung. Die metabolische Störung betrifft den Harnstoffzyklus und führt zu einer Hyperammonämie. Die Harnstoffsynthese ist dabei nicht vollständig unterbrochen, da die Enzymaktivität lediglich vermindert ist. Die klinischen Symptome treten spontan und nach Proteinzufuhr auf, parallel zur Zunahme der Ammoniumkonzentration im Blut. Zeichen dieser Episoden sind Erbrechen, lethargisches Verhalten, Somnolenz und Übergang in tiefes Koma. Ursache ist die direkte neurotoxische Schädigung des Ammoniums und eine Schwellung der Gliazellen durch Zunahme der intrazellulären Glutaminkonzentration mit osmotisch bedingtem Wassereinstrom. Die klinische Manifestation tritt vorwiegend im Säuglings- und Kindesalter auf. Die Diagnose wird durch die erhöhten Ammoniumkonzentrationen im Serum, defekte Enzymbestimmung der OCT aus dem Lebergewebe und der klinischen Symptomatik verifiziert. Grundlage der Therapie ist eine proteinarme Kost (0,5-0,7 g/kg/d). Gemische aus essentiellen Aminosäuren und deren Ketonanaloga werden, auf Grund ihrer Fähigkeit Ammonium zu binden, bevorzugt. Ein weiterer Therapieansatz ist die Verabreichung von Benzoat und Phenylazetat, welche als Konjugate mit Glyzin bzw. Glutamin renal ausgeschieden werden und somit Stickstoff eliminieren. Bei ausgeprägter Hyperammonämie ist eine extrakorporale Dialyse indiziert. Als einzig kurative Alternative gilt die LTX, die den hepatischen Enzymdefekt behebt. Die Prognose ist insgesamt schlecht, das Erwachsenenalter wird nur bei geringer Krankheitsausprägung erreicht.

### **1.2.2.1.6 Hämochromatose**

Die Hämochromatose ist eine der häufigsten autosomal-rezessiven Stoffwechselerkrankungen. In der europäischen Bevölkerung sind ca. 10% heterozygote und 0,3% homozygote Träger des Gendefekts (3). Die Störung bei der idiopathischen Hämochromatose liegt auf Chromosom 6 in direkter Nachbarschaft zu den HLA-Antigenen A3, B7 und B14. Die Mutation bewirkt eine Störung der Eisenbilanz mit erhöhter enteralen Resorption. Als Folge kommt es zur Gewebeschädigung mit exzessiver Eisenablagerung in verschiedenen Organsystemen (Leber, Pankreas, Herz). Der genaue Mecha-

nismus der Pathogenese ist bis heute nicht geklärt. Der normale Eisengehalt beim Erwachsenen beträgt 3-4 g. Die Regulationsbreite des Eisenstoffwechsels wird ausschließlich über die Resorption bestimmt, die zwischen 5 bis maximal 20% des aufgenommenen Eisens (10-30 mg/d) beträgt. Bei fortgeschrittener Erkrankung kann der Gesamteisengehalt des Körpers 20 g betragen (3). Die Gewebsschäden entstehen durch Lyse der eisenbeladenen Lysosomen, durch Peroxidation der Lipide in den Zellorganellen und Stimulation der Kollagensynthese (3). Ein zusätzlicher pathogenetischer Faktor ist der Alkoholabusus. Die klinischen Symptome entwickeln sich beim Mann meist ab dem 40. Lebensjahr, bei der Frau v.a. nach der Menopause. Frauen erkranken insgesamt 5-10 mal seltener als Männer (5). Die Leber ist in 95% der Fälle vergrößert (3) und zeigt eine klein- bis mittelknotige Zirrhose, die als Pigmentzirrhose bezeichnet wird. Trotz dieser Leberveränderung sind die Leberwerte oft im Normbereich, die ersten Zeichen sind meistens ein Verlust der Körperbehaarung, Handflächerythem, testikuläre Atrophie und Gynäkomastie. Eine portale Hypertension mit Splenomegalie und Ascites tritt außergewöhnlich spät auf. Primäre hepatozelluläre Carcinome kommen bei ca. 30% der Patienten mit Zirrhose vor (3). In 90% der Fälle zeigt sich eine bronzefarbene Pigmentierung der Haut, bedingt durch Ablagerungen von Melanin und Eisen in der Epidermis (3). Weitere Organbeteiligungen betreffen das Pankreas mit nachfolgendem Diabetes mellitus (D.m. Typ I, „Bronzediabetes“), das Skelettsystem in 25-50% der Fälle mit chronischer Polyarthrit und das Herz bei ca. 15% der Patienten (3). Vor allem die Cardiomyopathie kann bei auftretender Kongestion den plötzlichen Herztod verursachen. Hier muß insbesondere die Differentialdiagnose zur idiopathischen Kardiomyopathie beachtet werden. Weitere Manifestationsformen am Herzen können Arrhythmien in Form von supraventrikulären Extrasystolen, paroxysmale Tachykardie, Vorhofflattern, bzw. -flimmern und AV-Blockierungen sein. Hypogonadismus im Rahmen einer Hämochromatose zeigt sich durch Libidoverlust, Impotenz, Amenorrhoe, testikuläre Atrophie und spärliche Körperbehaarung. Zurückzuführen ist diese Störung auf die direkte Schädigung des Hypothalamus- und Hypophysensystems. Bei allen Patienten mit einem ungeklärten Hypogonadismus, Hepatomegalie, Kardiomyopathie, abnormer Hautpigmentation, Diabetes mellitus oder Arthritis muß eine Hämochromatose in Betracht gezogen werden. Diagnostisch richtungsweisend für die Erkrankung sind die Eisenstoffwechselfparameter. Der Serumgehalt an Eisen, Sättigungsgrad von Transferrin und Serumferritin werden bestimmt (Normwerte: Eisen 4-30 µmol/l, Fer-

ritin < 200µg/l, Transferrin < 45% mit Eisen abgesättigt). Beweisend für die Erkrankung ist die Leberbiopsie mit Eisenwerten über 80 µmol/g Feuchtgewicht. Für die Verlaufskontrollen kann die Eisenmenge mit Hilfe der Computer- bzw. Magnetresonanztomographie errechnet werden. Differenzialdiagnostisch muß immer eine erworbene Eisenüberladung ausgeschlossen werden. Eine Siderose kann auch bei einer alkoholtoxischen Leberzirrhose, bestimmten Anämieformen und der Porphyria cutanea tarda vorkommen. Die Therapie der Hämochromatose muß immer eine Entfernung des Speichereisens zum Ziel haben. Dies kann zum einen durch wiederholten Aderlaß erfolgen. Üblicherweise im ersten Jahr 2x500ml in der Woche. Bei schweren Anämien oder Hypoproteinämien ist als weiterer Therapieansatz die Behandlung mit dem Chelatbildner Desferroxamin indiziert. Die Therapie von Leber- und Herzversagen, Diabetes mellitus oder Hypogonadismus werden konservativ durchgeführt. Bei irreversibler Schädigung der Leber kann eine LTX als symptomatische Therapie in Erwägung gezogen werden. In erster Linie sollte jedoch die frühzeitige Aderlaßtherapie durchgeführt werden. Bei einer frühzeitigen Therapie und Senkung des Eisenspiegels innerhalb von 18 Monaten auf Normbereiche kann sich auch die Lebenserwartung normalisieren. Von unbehandelte Patienten überleben nur 18% 5 Jahre nach Diagnosestellung. Ein Drittel davon entwickelt ein hepatozelluläres Carcinom, wiederum ein Drittel verstirbt durch Herzrhythmusstörungen oder akute Herzinsuffizienz. 25% erleiden ein Leberzellversagen oder eine portale Hypertension (3). Auf Grund dieser Tatsachen ist das Familienscreening (HLA-Typisierung) und die frühzeitige Therapie von größter Bedeutung für die spätere Prognose.

#### **1.2.2.1.7 Porphyrien**

Der Stoffwechseldefekt betrifft in diesem Falle die Hämbiosynthese. Häm wird zu 85% in den unreifen Erythrozyten und zu 15% in der Leber synthetisiert. Die Hämbiosynthese wird durch Hemmung des ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms Aminolävulinsäure reguliert. Die Einteilung erfolgt in akute und chronische Formen, welche wiederum in erythropoetische und hepatische Störungen unterteilt werden. Die autosomal-dominant vererbte erythropoetische Protoporphyrinurie ist mit einer Inzidenz von ca. 1:100 000 die häufigste erythropoetische Form (5). Protoporphyrin kumuliert sowohl in

den unreifen Erythrozyten als auch im Serum und wird vermehrt enteral eliminiert. Ursächlicher Defekt ist ein Mangel des Enzyms Ferrochelatase. Bei hepatogenen Formen kommt es zu einer intrahepatischen Kumulation von Protoporphyrin, welches als hepatotoxische Substanz gilt. Die hepatologischen Befunde reichen von periportal Fibrose bis zur cholestatischen Zirrhose. Als Zeichen der Leberschädigung und der Cholestase steigt die Porphyrinurie mit Dominanz des Koproporphyrins. Im Allgemeinen tritt schon im Kindesalter eine Photosensibilität auf. Die Hauterscheinungen unterscheiden sich von anderen Porphyrinen, d.h. Bläschenbildung ist in diesem Fall nicht typisch. Vielmehr gleichen die Erscheinungen dem Quincke-Ödem, mit Rötung, Schwellung, Brennen und Juckreiz bereits wenige Minuten nach Sonneneinstrahlung. Chronische Hautveränderungen zeigen sich als Lichenifikation, lederartige Pseudovesikel und aufgesprungene Lippen- und Nagelveränderungen. Bei ca. 25% der Fälle tritt eine Anämie auf, bei ca. einem Drittel der Fälle kommt eine hepatobiliäre Erkrankung hinzu (5). Bei erhöhter Ausscheidung von Porphyrinen im Stuhl und im Urin sollte in Verbindung mit erhöhten Serumwerten und einer Leberschädigung differentialdiagnostisch immer an die erythropoetische Protoporphyrinurie gedacht werden. Beweisend für die Diagnose sind eine verminderte Enzymaktivität der Ferrochelatase in Lymphozyten- und Fibroblastenkulturen. Die frühzeitige Diagnose und Therapie ist v.a. für die hepatobiliären Folgen entscheidend. Man versucht mit Cholestyramin, Vitamin E und Gallensäuren den enterohepatischen Kreislauf des Protoporphyrins zu unterbrechen, sowie die Mobilisierung des Protoporphyrins zu senken. Diese Behandlung greift jedoch nur im Frühstadium der Erkrankung und kann an Hand der Porphyrinurie prognostisch beurteilt werden. Die Entwicklung einer Leberzirrhose ist auf Grund dieser begrenzten Therapiemöglichkeiten jedoch relativ häufig, so daß eine LTX bei der Protoporphyrinurie-induzierten Leberzirrhose indiziert sein kann.

Bei den hepatischen Porphyrinen ist die Porphyria cutanea tarda mit mehr als 10:100 000 Fällen die häufigste Form (5). Sie betrifft v.a. männliche Erwachsene und das Zentrum des Krankheitsgeschehens bildet die Leber. Alkohol (in 70% der Fälle) und Östrogene, v.a. hormonale Kontrazeptiva, sind wichtige Manifestationsursachen (5). Ursache der Porphyria cutanea tarda ist eine Störung der Uroporphyrinogen-Decarboxylase in der Leber. Dieser Enzymdefekt kann genetisch (autosomal-dominant), toxisch oder toxogenetisch bedingt sein. Die Akkumulation von Uro- und Heptakarboxyporphyrin bewirkt eine chronische Leberzellschädigung, die in klinisch latenten wie manifesten Stadien

verlaufen kann. Der Krankheitsprozeß zieht sich Monate oder Jahre hin, bis eine klinische Manifestation erkennbar ist. Im Vordergrund der klinischen Erscheinungen steht die Photosensibilität der Haut. Bei Sonnenexposition reagiert die Haut mit der Bildung von Flüssigkeitsgefüllten Vesikeln und Bläschen, v.a. an Gesicht, Hand- und Fußrücken, Unterarmen und Beinen. Die Haut ist in diesen Bereichen sehr vulnerabel und reagiert auch bei geringer Traumatisierung mit Bläschenbildung. Sogenannte Milien, das sind kleine weißliche Plaques, können in Verbindung mit den Bläschen entstehen. Die Hautirritationen heilen langsam ab und neigen zu Infektionen. Im weiteren Krankheitsverlauf bildet sich eine Hypertrichose und Hyperpigmentation aus, sowie eine Verdickung, Vernarbung und Verkalkung ähnlich wie bei der Sklerodermie. Eine abdominal-neuropsychiatrische Symptomatik wie bei anderen Porphyrinen tritt nicht auf. Ein Hinweis auf die Leberbeteiligung ist die Porphyrinurie, die jedoch erst bei fortgeschrittener Schädigung auftritt, ebenso die Dunkelfärbung des Urins. Eine Leberbiopsie in diesem späten Stadium zeigt im UV- Licht ein homogenes feuerrotes fluereszierendes Gewebe durch die Porphyrinablagerung. Neoplastische Erkrankungen in Form von Koinzidenz mit Prostatacarcinom, primärem Leberzellcarcinom und anderen malignen Erkrankungen sind bei diesem Krankheitsbild bekannt. Deshalb ist die frühzeitige Erkennung der Erkrankung und deren Therapie entscheidend für die Prognose. An erster Stelle steht die Alkoholkarenz und das Absetzen von hormonellen Kontrazeptiva. Wenn dieses zum Rückgang des Porphyrinprozeßes noch nicht ausreichen sollte, kann die Chloroquintherapie und Aderlaßbehandlung wirksam sein. Die cutane Manifestation kann durch eingeschränkte UV-Exposition in Verbindung mit Lichtschutzsalben gebessert werden. Die Funktion der Nieren und der Leber muß kontinuierlich kontrolliert werden. Die Indikation zur LTX stellt sich, wenn eine Dekompensation einer bestehenden Leberinsuffizienz auf Grund einer zu spät eingeleiteten konservativen Therapie bzw. trotz konservativer Therapie auftritt.

#### **1.2.2.1.8 Cystische Fibrose**

Eine der häufigsten autosomal-rezessiven Stoffwechselerkrankungen ist die cystische Fibrose bzw. Mukoviscidose. Je nach geographischer Lage tritt dieser Gendefekt auf Chromosom 7 in einer Häufigkeit von 1:2000 bis 1:3000 der Geburten auf (9). Diese Störung bewirkt einen Mangel an Cystische-Fibrose-Transport (CFTR) -Protein, einem

Transportregulator für einen cAMP abhängigen Chloridkanal. Hieraus resultiert eine epitheliale Dysfunktion an Bronchial-, Darm-, Pankreas- und Hauteithelien. Es entsteht vermehrtes und hochvisköses Sekret in den Gangsystemen des Bronchialapparates, Pankreas und der Gallengänge. Im Respirationstrakt führt dieses zähe Sekret zu chronischer Sinusitis und Bronchitis. Die Erkrankung zeigt einen periodischen Verlauf, in der klinische Stabilitätsphasen durch Exazerbationen unterbrochen werden. Bei einer klinischen Verschlechterung werden gewöhnlich Antibiotika verabreicht, um die drohenden Infektionen v.a. mit *Hämophilus influenza*, *Staphylokokkus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* zu vermeiden. Erschwerend kann auch eine Aspergillose auftreten, die bei 10% der Betroffenen das Syndrom der allergischen Aspergillose zeigt. Die intraluminale Ansammlung des Sekrets und die Reaktivität der Bronchien, die bei 40-60% der Patienten auftritt, führt zur chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (3). Folgen davon sind Bronchiektasien und im Endstadium respiratorische Insuffizienz mit nachfolgendem Cor pulmonale. Im Gastrointestinaltrakt kann sich der zähe Schleim erstmals durch einen Mekoniumileus im Neugeborenenalter manifestieren. Im Erwachsenenalter äußert sich die cystische Fibrose im Intestinum mit einer Pankreasinsuffizienz, die mit einer Häufigkeit von 90% der erwachsenen Kranken auftritt. Auch die  $\beta$ -Zellen des Pankreas können betroffen sein, doch Hyperglykämien und Insulinbedarf ist nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten zu erwarten. An der Leber bewirkt das visköse Sekret anfangs eine Stauung in den kleinen Gallengängen, welche zu einer intra- oder extrahepatische Cholestase, Cholangitis und Cholelithiasis führt. Eine portale Fibrose mit Proliferation der Cholangien kann die Folge sein. Die fokale biliäre Fibrose geht im weiteren Krankheitsverlauf in eine Leberzirrhose über, die histologisch durch Ablagerungen von eosinophilem Material in den kleinen Gallengängen auffällt. Auch das Schweißdrüsenepithel besitzt das Unvermögen NaCl zu resorbieren. Diese Tatsache wird v.a. für die Diagnostik der cystischen Fibrose verwandt, d.h. bei einer Cl-Konzentration von mehr als 70 mval/l im Schweiß, in Verbindung mit den klinischen Kriterien, führt zur Diagnosestellung. Nur 1-2% der Patienten mit klinisch manifester Erkrankung haben eine Cl-Konzentration im Normbereich (3). Weitere diagnostische Kriterien sind das Fehlen einer Reaktion der Schweißdrüsen, wie der Bronchialschleimhaut auf  $\beta$ -adrenerge Stimuli und die DNS-Analyse. Ziel der Behandlung ist die Mobilisierung des viskösen Sekrets. Drainage des zähen Bronchialsekrets, Antibiotikatherapie und physikalische Behandlungsformen sind primär pulmonale Behandlungsansätze. Die Pankreasinsuffizienz wird durch Enzymsubstitution gemildert. Cholestatische Formen werden ebenso

symptomatisch behandelt, die Gabe von Ursodesoxycholsäure wie bei der primären biliären Zirrhose ist in Erprobung (5). Insgesamt sind die Therapiealternativen nur bedingt erfolgreich, eine ursächliche Behandlung ist bis heute unbekannt. Die Gentherapie würde eine kausale Therapie bedeuten. Die LTX hat aber dennoch ihre Berechtigung in der Behandlung der cystischen Fibrose, insbesondere wenn sich bei noch guter Lungenfunktion schon frühzeitig eine Zirrhose entwickelt. Dieser Fall tritt immer häufiger ein, da die Lungenerkrankung mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten effektiver behandelt werden kann und damit der limitierende Faktor die Schädigung der Leber darstellt. Die Lebenserwartung hat sich auf Grund der Therapieentwicklungen erhöht und liegt derzeit durchschnittlich bei 28-30 Jahren (9).

#### **1.2.2.1.9 Glykogenosen**

##### Glykogenose Typ Ia

Die Erkrankung (von Gierke-Krankheit, hepatorenale Glykogenose) beruht auf einem autosomal-rezessiv vererbten Defekt der Glukose-6-Phosphatase. Eine verminderte Enzymaktivität kann in Leber, Niere und Darmmucosa nachgewiesen werden. Die Inzidenz wird zwischen 1:100 000 und 1:400 000 beschrieben (3). Dieses Enzym ist nicht unmittelbar an der Glykogensynthese bzw. am Glykogenabbau beteiligt. Die Glykogensynthese wird indirekt durch die Anreicherung von Glukose-6-Phosphat aktiviert. Das vermehrte Glykogen akkumuliert vorwiegend in Leber und Nieren. Der Enzymdefekt verursacht eine Hypoglykämie, deren Folge wiederum ein Hypoinsulinismus mit gesteigerter Lipolyse und Reduktion der Proteinsynthese bedeutet. Glukose-6-Phosphat wird vermehrt über den Glykolyseweg abgebaut. Dabei entsteht Laktat, das in den Nieren durch kompetitive Hemmung die Harnsäureausscheidung vermindert. Die metabolische Symptomatik ist folglich sehr vielschichtig: Hypoglykämie, ausgeprägter Hypertriglyzeridämie und mäßiger Hypercholesterinämie, Laktatazidose und Hyperurikämie. Die Betroffenen fallen klinisch durch Kleinwuchs, puppenhaftes Aussehen und einer ausgeprägten Hepatomegalie auf. Eine hämorrhagische Diathese ist auf die gestörte Glykolyse in den Thrombozyten zurückzuführen. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung meist im ersten Lebensjahr. Die Verzögerungen des Wachstums und der Adoleszenz sind charakteristisch. Die geistige Entwicklung ist in der Regel unauffällig, falls keine

hypoglykämiebedingten Hirnschädigungen aufgetreten sind. Nach der Pubertät nehmen die Symptome an Intensität ab und Leber- bzw. Nierenbefunde stehen im Vordergrund. Die Leber zeigt eine Verfettung mit Tendenzen zur Leberzirrhose, oft verbunden mit Adenomen mit einem signifikant erhöhten Risiko zur malignen Transformation (3). Die Diagnostik wird durch eine Leberbiopsie gesichert, die eine Glykogenvermehrung in Zytoplasma sowie Zellkernen und Lipidvakuolen in Hepatozyten zeigt. Bei weiterer Aufarbeitung des Biopsiematerials kann das defekte Enzym diagnostiziert werden. Die wichtigste Therapiemaßnahme ist die kontinuierliche Glukosezufuhr, um die drohende Hypoglykämie zu verhindern. Die übrigen metabolischen Störungen werden symptomatisch behandelt. Eine LTX kann bei ausgeprägtem Leberbefund indiziert sein. Die Prognose hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die frühe Diagnose und die effizientere Behandlung der kontinuierlichen Glukosezufuhr z.B. durch die nasogastraler Sonde in der Nacht haben die Langzeitschäden an Organen deutlich vermindert (9).

## 2 Fragestellung

Bedingt durch die Entwicklung und Etablierung der LTX hat sich diese Therapie von einer Zukunftsvision zu einer Routinetherapie entwickelt (11-16). Die Folge ist eine Erweiterung der Indikationsstellung. Die Behandlung von leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen mittels LTX hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen, so daß sich Fragen bezüglich des Therapieerfolges im Vergleich zu konservativen Behandlungsformen stellen.

1. Stellt die LTX eine adäquate Therapie von leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen dar?
2. Wie ist das Überleben nach LTX bei leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen?

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Beschreibung des Patientenguts

An der Charite', medizinische Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin, Campus Virchow, sind von September 1988 bis September 2003 insgesamt 1596 LTX an 1444 Patienten durchgeführt worden. 73 dieser LTX sind aufgrund von leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen an 71 Patienten durchgeführt worden.

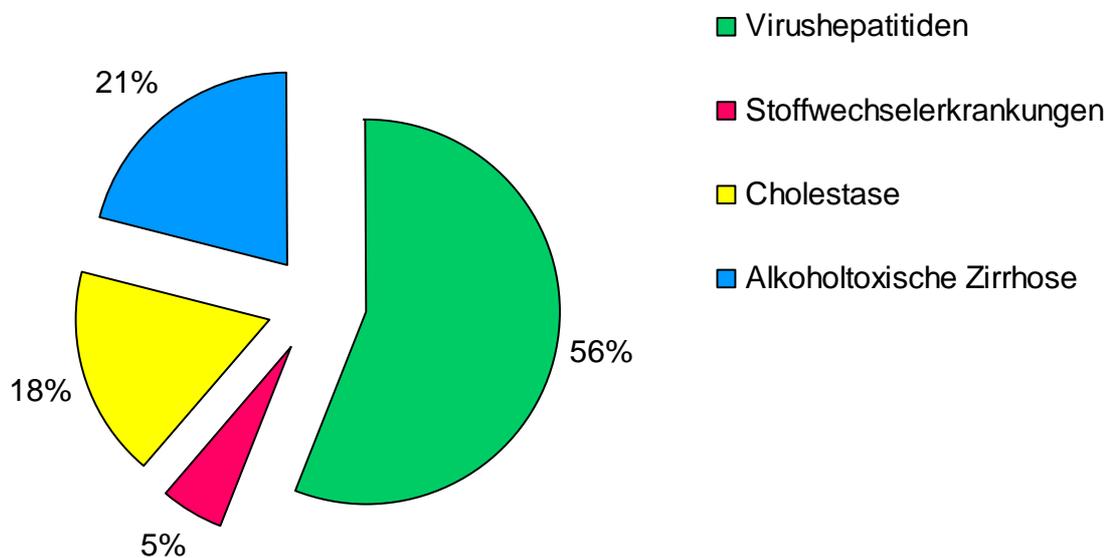


Abb. 1: Primärindikation der LTX – Berlin 07/1988-09/2003 (1596 Transplantationen/1444 Patienten)

Die leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen bilden somit 5% des Gesamtpatientengutes. Die Altersspanne der Patienten reicht von 3 bis 65 Jahren (mittleres Alter: 35 Jahre / Standardabweichung:  $\pm 12$  Jahre). 9 verschiedene Stoffwechselerkrankungen führten zur LTX. Die häufigste Indikation bei 25 Patienten stellt der Morbus Wilson dar. Bei 6 dieser Patienten (mittleres Alter: 25 Jahre / 15-34 Jahre) waren die therapieresistente neurologischen Komplikationen bei suffizienter Leber die Ursache zur Operation. Trotz intensiver Therapie mit D-Penicillinamin und Zink zeigten die neurologischen Symptome eine progressive Tendenz, mit deutlichen neurologischen Defiziten, welche

die Patienten bis zur Pflegebedürftigkeit einschränkten. Bei den übrigen 19 Fällen stand die Leberbeteiligung im Vordergrund. 6 dieser Patienten (mittleres Alter: 22 Jahre / 18-25 Jahre) erkrankten an fulminantem Leberversagen. Die ersten Symptome zeigten sich als Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel, Ödeme und Ikterus. Bereits nach 2-6 Wochen wurde bei allen 6 Patienten eine hämolytische Anämie diagnostiziert mit Hämoglobinwerten von 7,2 bis 8,5 mg/dl und Bilirubinwerten von 63 bis 87 mg/dl. Die Serumkreatininwerte erreichten Werte bis zu 2,7 mg/dl. Für 2 der Patienten stellte dies die Erstmanifestation der Erkrankung dar, mit einer Leberbeteiligung im Sinne einer Zirrhose mit Ösophagusvarizen und Ascites. Die Diagnose wurde durch die erhöhte Kupferausscheidung mit dem Urin und in einem Fall durch das Auftreten des Kayser-Fleischer-Ringes verifiziert. Bei einem der Patienten war der Morbus Wilson bereits seit 17 Jahren, bei bestehendem Kayser-Fleischer-Ring und stabiler Leberfunktion, bekannt. 13 weitere Patienten erkrankten an terminaler Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassifikation B und C). Das mittlere Alter lag in dieser Gruppe bei 30 Jahren (22-37 Jahre). Das Auftreten von Symptomen vor der LTX variierte zwischen 4 Monaten und 18 Jahren. Trotz konservativer Behandlung mit D-Penicillinamin bzw. Zink entwickelte sich in allen Fällen eine progressive Leberzirrhose. 2 Patienten dieser Gruppe zeigten neurologische Symptome in Form von Ataxie, Dysarthrie, Tremor und Sialorrhö. Die Diagnostik stützte sich primär auf die erhöhte Kupferausscheidung im Urin ( $>100\text{mg/d}$ ), den erhöhten Kupfergehalt in der Leberbiopsie ( $>50\mu\text{g/g}$ ) und das Auftreten von Kayser-Fleischer-Ringen.

An zweithäufigster Stelle steht als Indikation der alpha-1-Antitrypsinmangel mit 16 LTX bei 15 Patienten. Ein Patient mußte nach 2 Jahren aufgrund von rezidivierenden Cholangitiden mit cirrhotischem Umbau der Transplantatleber einer Retransplantation unterzogen werden. Das Alter schwankt in dieser Gruppe zwischen 3 und 52 Jahren, bei einem mittleren Alter von 38 Jahren. Bei 3 der Fälle wird ein PiZZ- Genotypus beschrieben. Eine Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassifikation B bzw. C) war bei allen Betroffenen bekannt. Bei einem Patienten wurde die Diagnose des alpha-1-Antitrypsinmangels jedoch erst bei der Leberhistologie des Explantats gestellt, als LTX Indikation galt präoperativ eine Hepatitis C bedingte Zirrhose. Des weiteren diagnostizierte der Pathologe bei diesem Patienten am Leberhilus des Explantatorganes ein Non Hodgkin Lymphom vom B-Zelltyp, an welchem der Patient 5 Monate nach LTX verstarb. Die Lungenbeteiligung zeigte sich nur in geringem Ausmaß bei 3 der Patienten,

der Leidensdruck ging bei allen 15 Patienten auf die Schädigung der Leber zurück.

Eine weitere Gruppe stellte die primäre Hyperoxalurie dar. In der Charité` Berlin unterzogen sich 5 Patienten einer kombinierten LTX/NTX aufgrund einer Oxalose. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der LTX im Alter zwischen 21 und 28 Jahren. Alle Patienten waren 1-5 Jahre vor LTX dialysepflichtig und wiesen renal bedingte Osteopathien auf. Eine Patientin unterzog sich bereits 5 Jahre vor der kombinierten LTX/NTX einer isolierten NTX, die Transplantatniere mußte jedoch nach 9 Monaten wegen Blutungen und Funktionsverlust entnommen werden. Bei 2 Patienten war eine Infektion mit Hepatitis-C-Virus bekannt.

Die Hämochromatose ist die Grunderkrankung bei 12 der metabolischen Indikationen zur LTX. Das Alter liegt in dieser Gruppe zwischen 40 und 65 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren. Alle Betroffenen waren an einer Pigmentzirrhose mit unterschiedlich stark ausgeprägter portaler Hypertension erkrankt. Weitere Organbeteiligungen zeigten sich im Sinne einer Herzinsuffizienz, KHK, endokriner Pankreasinsuffizienz und Gefäßschädigungen in Form von transitorischen ischämischen Attacken. Bei einem Patienten war eine positive Drogen- und Alkoholanamnese und eine chronische Hepatitis B- und C-Infektion bekannt. Ein Patient wurde bereits ein Jahr vor der LTX einer Leberteilresektion auf Grund eines hepatocellulären Carzinoms unterzogen.

Die Porphyrie stellt bei 5 Patienten die Indikation zur LTX dar. Die Patienten sind zum Operationszeitpunkt zwischen 45 und 59 Jahren alt. Alle Erkrankten zeigten trotz konservativer Therapie eine dekompensierte bzw. drohend dekompensierte Leberzirrhose, in einem Fall mit Enzephalopathie im Stadium II und in einem anderen Fall durch akute Ösophagusvarizenblutung. In 4 der Fälle ist die Leberzirrhose auf eine erythrohepatische Protoporphyrrie und in einem Fall auf eine Porphyria cutanea tarda zurückzuführen. Die Diagnose war zwischen 3 und 19 Jahren präoperativ bekannt. Die Manifestation an der Haut v.a. nach Sonnenexposition ist besonders bei den Protoporphyrriepatienten ausgeprägt, die im Laufe der Erkrankung eine progressive Tendenz zeigt.

Die Mukoviscidose stellte bei 6 Patienten die Indikation für die LTX dar. Sie zeigten eine dekompensierte Leberzirrhose mit rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen. Die krankheitsspezifische Organbeteiligung war unterschiedlich ausgeprägt, im Sinne einer Lungeninsuffizienz mit Bronchiektasen sowie chronischer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion und einer endokrinen wie exokrinen Pankreasinsuffizienz.

Ein Patient wurde im Alter von 17 Jahren einer LTX unterzogen, der von der seltenen Hyperbilirubinämie dem Crigler-Najjar-Syndrom Typ I betroffen war. Bereits im 2. Lebensmonat wurde diese Erkrankung diagnostiziert und während der Kindheit mit Phototherapie über ca. 6 Stunden nächtlich behandelt. Die Krankheit manifestiert sich in zunehmenden cerebralen Auffälligkeiten, im Sinne von Ataxie und Sprachverzögerung. Der junge Mann zeigt sich bei der neurologischen Untersuchung mit deutlich reduzierter Aktivität und Mobilität, Hypomimie und Hypokinesie, sowie mental verlangsamt. Die Werte für Bilirubin, Cholinesterase und Ammoniak sind präoperativ massiv erhöht (Bilirubin  $>400\mu\text{g/l}$ ), die Leberenzyme liegen im Normbereich bzw. leicht darüber.

Eine weitere seltene Indikation zur LTX stellt der OCT-Mangel dar. Ein Mädchen, welches an dieser Hyperammonämie erkrankt war, ist im Alter von 10 Jahren in der Charité Berlin transplantiert worden. Die Diagnose wurde vor Vollendung des ersten Lebensjahres gestellt. Trotz balanzierter und reduzierter Proteinzufuhr treten rezidivierende Hyperammonämien auf, die klinisch durch Erbrechen und Vigilanzstörungen imponieren. Es entwickelte sich in den letzten Jahren eine zunehmende Distanzlosigkeit und eine signifikante Intelligenzabnahme (IQ von 90 auf 80). Bezüglich der hepatischen Situation ist in den Jahren präoperativ ebenso eine Verschlechterung der Syntheseleistung zu vermerken, die auf die verminderte Proteinzufuhr sowie die direkte Parenchymschädigung durch das Ammonium zurückzuführen ist.

Ein weiterer Patient ist im Alter von 30 Jahren aufgrund einer Glykogenose Typ I (von Gierke) transplantiert worden. Diese Diagnose war bereits 10 Jahre vor LTX bekannt. Der Patient litt in seiner Kindheit unter rezidivierenden Hypoglykämien und im weiteren Verlauf an rezidivierenden Gichtanfällen. Seit der Diagnosestellung ist eine progrediente Verschlechterung der Leberfunktion zu verzeichnen, die letztendlich zur Transplantation führte.

### **3.2 retrospektive Datenerhebung**

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte retrospektiv. Die Evaluierungsdaten, sowie der prä-, intra- bzw. postoperative Verlauf sind dokumentiert und werden im Archiv der Transplantationsambulanz der Charite Berlin aufbewahrt. Die aktuellsten Daten sind direkt in der Transplantationsambulanz archiviert. Dort werden die postoperativen „Check up“-Untersuchungen durchgeführt bzw. die hausärztlichen Labor- und Untersuchungsergebnisse gesammelt, um eine bestmögliche Verlaufskontrolle zu erreichen. Die jeweiligen Patientendaten wurden in eigens angefertigte Tabellen übertragen, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Es wurden allgemeine bzw. routinemäßige Werte berücksichtigt, sowie erkrankungsspezifische Parameter. Zur näheren Erläuterung der einzelnen Patienten wurden Arztbriefe bzw. Verlegungsberichte zu Rate gezogen.

### **3.3 operativer Eingriff**

Spenderorgane werden zentral über Eurotransplant (Leiden/Niederlande) vergeben und meist im Rahmen einer Multiorganentnahme vom Entnahmeteam entnommen. Spender sind vornehmlich Opfer von Schädel-Hirn-Traumata, die nach der vorgeschriebenen Feststellung des Hirntodes die Kriterien wie stabile Herz-Kreislauf-Verhältnisse, ausreichende Sauerstoffversorgung, Ausschluß von Infektionen z.B. mit Hepatitis B, C oder HIV, nicht vorhandenes Bauchtrauma und fehlende Organfunktionsstörungen erfüllen. Die entnommene und konservierte („University of Wisconsin (UW) solution“) Leber wird hinsichtlich ihrer ABO- Kompatibilität und Größe untersucht und gekühlt zum Empfänger transportiert. Die Kälteischämiezeit kann maximal auf 20 Stunden ausgedehnt werden, so daß eine straffe Organisation zwischen Entnahmeteam und Implantationsteam von großer Bedeutung ist. Die Entfernung der nativen Leber des Empfängers ist technisch schwierig, v.a. bei vorliegender portalen Hypertension und multiplen venösen Kollateralen, Gerinnungsstörungen oder bei vermehrten Adhäsionen nach vorhergehenden Operationen (8). Nach Durchtrennung der Portalvene, sowie intra- und suprahepatischen Vena cava wird ein pumpengetriebenes venöses Bypass-System verwendet, um den venösen Abfluß aus der Portalvene und unteren Hohlvene zu gewährleisten. Das Blut der unteren Körperhälfte, d.h. V.cava und V.mesenterica sup., wird über die extracorpor-

rale Biopumpe der V.subclavia zugeführt. Während der anhepatischen Phase wird dadurch der Aufstau in die visceralen Organe verhindert. Nachdem die Arteria hepatica und der Ductus choledochus durchtrennt worden sind, kann die native Leber entnommen werden. In der anhepatischen Phase können Störungen der Gerinnung, Hypoglykämien, Hypokalzämien oder Hypothermien auftreten, die vom Anästhesistenteam beherrscht werden müssen. Zur Implantation wird als erstes die suprahepatische V. cava mit einer termino-terminalen Anastomose verbunden, danach die infrahepatische V.cava anastomosiert. Nachdem die V.portae und die A.hepatica reanastomosiert worden sind, erfolgt die Reperfusion des Organes und anschließend wird der Gallengang unter Einlage einer T-Drainage rekonstruiert. Dies geschieht entweder durch Seit-zu-Seit-Anastomose oder bei nicht verwendbarem Ductus choledochus des Empfängers als Choledochojejunostomie auf einer Dünndarmschlinge nach Roux Y. Eine komplikationslose orthotope LTX dauert durchschnittlich 8 Stunden, bei einer Schwankungsbreite von 4-18 Stunden (3). Das mögliche Auftreten von exzessiven Blutungen kann die Gabe von großen Mengen Blut, Blutprodukten und Plasmaexpander während der Operation erfordern. Insgesamt ist für diese aufwendige Operation ein erfahrenes Operationsteam notwendig, um die bestmöglichen Prognosen dieser Therapieform auszuschöpfen.

### 3.4 Immunsuppression

Die Weiterentwicklung in der Pharmakologie und Immunologie hat in den letzten Jahren entscheidend zu Langzeiterfolgen der Transplantationsmedizin beigetragen. Die Prägnanz der Begriffe wie Abstoßungsreaktion, Spezifität der Oberflächenantigene und Histokompatibilitätskomplexe (MHC) stellten die Weichen zum immunologischen Verständnis (13-15). Hieraus konnten sich pharmakologische Ansätze entwickeln. Die konventionelle immunsuppressive Therapie stellt heute eine Kombination aus Cyclosporin, Azathioprin und Kortikosteroiden dar (8). Mit der Einführung der immunsuppressiven Substanz Cyclosporin im Jahre 1980 ist die Überlebenszeit nach LTX entscheidend verlängert worden (3). Dieses potente Immunsuppressivum unterdrückt sowohl die humorale wie auch die zellvermittelte Immunantwort über eine Hemmung der Interleukin-2-Produktion, der T-Zellproliferation, der Calcineurinaktion und der Bindung des Immophilins (6). Ein weiterer Vorteil dieses Medikaments ist die Wirkungslosigkeit auf das sich schnell teilende Knochenmark, im Gegensatz zu anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin. Hieraus läßt sich möglicherweise die Abnahme der Infektionen nach Transplantationen erklären (3). Die limitierende Nebenwirkung von Cyclosporin ist die Nephrotoxizität. Cyclosporin führt dosisabhängig zu tubulären Schädigungen und direktem Spasmus der Nierenarterien. Die Störungen der Nierenfunktion sind durch Dosisreduktion zu bessern. Weitere Nebenwirkungen stellen Hypertension, Hyperkaliämie, Tremor, Hirsutismus und Gingivahyperplasie dar. Auch das Risiko von malignen lymphatischen Erkrankungen scheint wie bei Azathioprin erhöht zu sein. Auf Grund dieser Nebenwirkungen ist die sogenannte „triple drug therapy“ eine Kombination aus Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon in dosisreduzierter Form die adäquate immunsuppressive Medikation. Bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz bzw. intra- oder postoperativ aufgetretener Niereninsuffizienz sollte eine rasche Dosisreduktion angestrebt werden. Ein weiteres immunsuppressives Medikament stellt OKT3 dar. Der monoklonale Antikörper hat seine Hauptindikation bei der akuten Abstoßungsreaktion in der frühen Posttransplantationsphase zur Therapie der akuten methylprednisolonresistenten Abstoßung. Neben häufigen anaphylaktischen Reaktionen sind vor allem bakterielle, Pilz- oder Zytomegalie-Infektionen bei OKT3-Gabe gefürchtet. Ein neues potentes Immunsuppressivum stellt Tacrolimus dar, das 1984 als Metabolit des japanischen Fleckpilzes *Streptomyces tsukubaensis* isoliert wurde (3,7). 1989 wurde in Pitts-

burgh das Medikament erstmals klinisch eingesetzt (7). Heute wird das Makrolid-Antibiotikum mit ähnlichen immunsuppressiven Wirkung und Wirkungsmechanismus wie Cyclosporin als potentielle und gut verträgliche Alternative zu Cyclosporin angesehen (16). Zusätzlich besitzt Tacrolimus eine deutlich höhere immunsuppressive Potenz und zeigt in klinischen Untersuchungen eine signifikante Reduzierung von akuten, wie kortisonresistenten Abstoßungsreaktionen (10) bzw. des Einsatzes von OKT3 (7). Die Nebenwirkungen von Tacrolimus sind vergleichbar mit Cyclosporin, d.h. die Nephrotoxizität steht im Vordergrund. Neben der Nephrotoxizität kann bei Tacrolimus eine neurotoxische Wirkung beobachtet werden, sowie eine Potenzierung der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung mit Cyclosporin. Eines der wichtigsten Prinzipien der immunsuppressiven Therapie ist folglich die Abwägung zwischen Immunsuppression und Vermeidung von Nebenwirkungen bei größtmöglicher Immunkompetenz. Eine optimale immunsuppressive Therapie zeichnet sich durch eine selektive Suppression des Immunsystems und einer geringen Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen aus. Die immunsuppressive Behandlung nach Transplantationen stellt jedoch eine Gradwanderung zwischen lebenserhaltender Akzeptanz des Organs auf der einen Seite und dem Auftreten gefährdender, opportunistischer Infektionen auf der anderen Seite dar.

### **3.5 Follow up der Patienten**

Die Patienten verbleiben bei komplikationslosem Verlauf ca. 6 Wochen nach der LTX in stationärer Überwachung. Die Patienten müssen sich nach diesem Eingriff kontinuierlichen Kontrollen unterziehen, um die Funktion des transplantierten Organs, die immunsuppressive Therapie, Krankheitsverlauf und das subjektive Befinden zu verfolgen. In der Charite Berlin werden Patienten aus Berlin und der näheren Umgebung in den ersten 3 postoperativen Monaten 2 mal wöchentlich in der Transplantationsambulanz untersucht. Die übrigen Patienten werden von ihren jeweiligen Hausärzten betreut und die Daten in der Transplantationsambulanz dokumentiert. Diese Kontrolle beschränkt sich auf eine Blutuntersuchung, d.h. großes Blutbild und Anti-HBs-Serologie, sowie kurze Besprechung der allgemeinen subjektiven Verfassung. Nach 3 Monaten wird diese Untersuchung bei komplikationslosem Verlauf auf 1 mal wöchentlich reduziert. 6 Monate nach der LTX wird bei allen Patienten die Halbjahres-Kontrolluntersuchung durchge-

führt. Diese Untersuchung beinhaltet Röntgen-Thorax, EKG, Sonographie des Abdomen und großes Labor. Falls weiterhin keine Komplikationen auftreten, können die Blutuntersuchungen im Abstand von 2 Wochen erfolgen. Nach 1 Jahr wird eine Kontrollbiopsie aus der Leber entnommen, um eventuell klinisch stumme Veränderungen histologisch zu diagnostizieren. Beim Jahres-Check wird ebenfalls ein Röntgen-Thorax, EKG, Abdomenultraschall und die Erhebung von Laborparametern durchgeführt. Nach dem ersten Jahr wird die Blutuntersuchung im Abstand von 3-4 Wochen und einmal jährlich der Jahres-Check durchgeführt. Die LTX erfordert von den Betroffenen ein Leben lang eine ausgesprochen hohe Compliance bei exzellenter ärztlicher Betreuung, um Komplikationen möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und therapieren.

### **3.6 erkrankungsspezifische Untersuchungen**

Um den Verlauf der einzelnen Erkrankungen prä- und postoperativ besser beurteilen zu können, werden spezifische Parameter erhoben. Dabei werden vorwiegend Labordaten dokumentiert, welche die Aktivität der Stoffwechselerkrankungen widerspiegelt.

Beim Morbus Wilson werden die Parameter für den Kupferhaushalt untersucht, d.h. erhöhter Kupfergehalt in der Leberbiopsie ( $>50\mu\text{g/g}$ ), erhöhte renale Kupferausscheidung ( $>100\text{mg/d}$ ) und das Auftreten von Kayser-Fleischer-Ringen.

Der alpha-1-Antitrypsinmangel fällt v.a. in der Proteinelektrophorese auf. Die alpha-1-Fraktion ist im Gegensatz zur gamma-Fraktion erniedrigt. Das alpha-1-Antitrypsin kann auch quantitativ bestimmt werden. Zusätzlich zur Enzymbestimmung muß die Funktion der vorwiegend betroffenen Organe kontrolliert werden, d.h. Lungenfunktionstests und Pankreasenzymbestimmung.

Bei der Oxalose wird die Oxalatbelastung des Körpers durch die Untersuchung des Urin- und Serumgehalts an Oxalat gemessen. Die Schädigungen dieser Akkumulation, die auch postoperativ noch eine gewisse Zeit anhält, werden durch Clearanceuntersuchungen, Knochendichtemessungen, Nieren- und Leberultraschall sowie Punktionshistologie der Leber kontrolliert.

Die Hämochromatose wird über die Parameter des Eisenstoffwechsels analysiert. Der

Eisengehalt im Serum (Norm:4-30  $\mu\text{mol/l}$ ) und in der Leber (Norm:<80 $\mu\text{mol/g}$ ), sowie Ferritin (Norm:<200 $\mu\text{g/l}$ ) und Transferrinsättigung (Norm:<45%) werden bestimmt. Zusätzlich zu diesen Laborwerten muß auch postoperativ eine ausführliche cardio-pulmonale Überwachung mit EKG und Herz-Echographie in geeigneten Abständen durchgeführt werden, um die toxische Schädigung frühzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren.

Patienten mit einer Porphyrie weisen einen Defekt in der Hämbiosynthese auf. Bei der Protoporphyririe können daher erhöhte Werte von Protoporphyrin in den Erythrozyten, im Plasma und Stuhl festgestellt werden. Ebenso ist die Konzentration an Koproporphyrin im Urin und Stuhl erhöht. Bei dieser Erkrankung weisen die dermatologischen, wie neurologischen Symptome auf die Aktivität der Stoffwechselstörung hin, so daß diese kontinuierlich beobachtet werden müssen. Die Porphyria cutanea tarda zeigt ebenfalls dermatologische Erscheinungen, die den Verlauf der Erkrankung kennzeichnen. Im Labor werden die Konzentrationen an Hepatokarboxylporphyrin im Plasma, Stuhl, Urin und in der Leber kontrolliert. Auch das Uroporphyrin zeigt erhöhte Werte in Plasma, Urin und in Leber.

Bei der Mukoviscidose müssen die Funktionen der vorwiegend betroffenen Organe überprüft werden. Im Vordergrund stehen Lungenfunktionstests und Bestimmung der exokrinen Pankreasleistung, d.h. der Amylase und Lipase.

Der Verlauf des seltenen Crigler-Najjar-Syndroms wird durch die Bestimmung von Bilirubin, das sich nach der LTX kontinuierlich verringert, und Gallensäure veranschaulicht. Eine weitere Verlaufskontrolle stellt die Beobachtung der neurologischen bzw. intellektuellen Entwicklung dar.

Beim OCT-Mangel wird ebenfalls die neurologische Entwicklung beobachtet und zusätzlich Ammoniak und Harnstoff im Serum bestimmt.

Die Glykogenose wird v.a. durch Laborparameter in ihrer Aktivität eingestuft. Charakteristische Veränderungen zeigen sich in der Erhöhung der Laktat- und Harnsäurekonzentrationen, sowie der Verringerung der Thrombozyten- und neurophilen Granulozytenzahl.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gesamtkollektiv

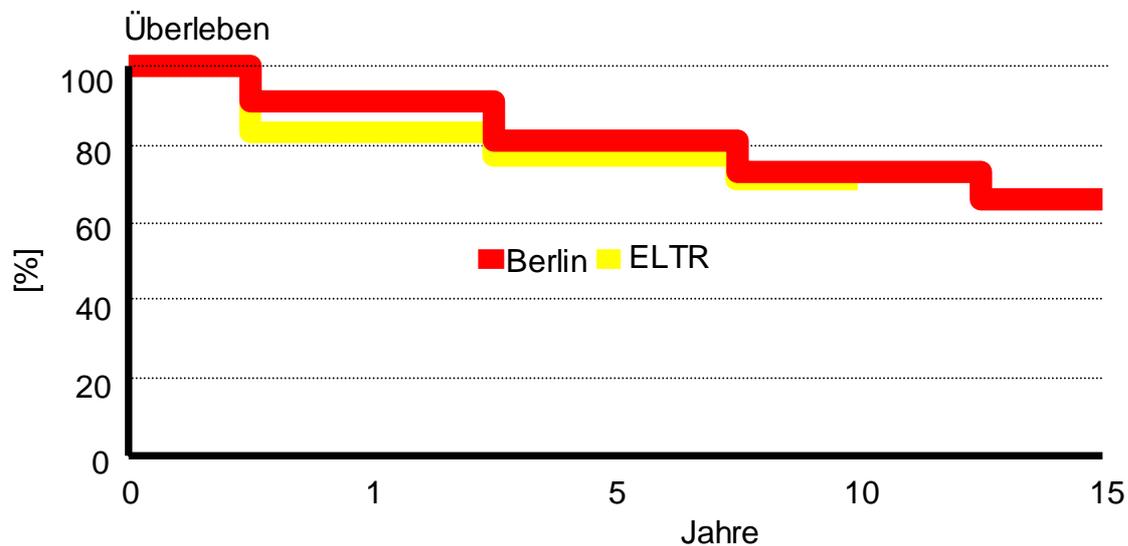


Abb. 2: Überlebensrate der Patienten zur LTX mit Primärindikation Stoffwechselerkrankung

ELTR: Europäisches Lebertransplantationsregister

Das Gesamtkollektiv besteht aus 71 Patienten (n=71). Den Hauptanteil bilden die an Morbus Wilson Erkrankten mit 35% (n=25), gefolgt von Patienten mit alpha-1-Antitrypsinmangel mit 21% (n=15) und Hämochromatose mit 18% (n=12). Jeweils 7% (n=5) bildet die Gruppe der Oxalose und Porphyrien. 6 Patienten (9%) wurden auf Grund einer Mukoviscidoseerkrankung transplantiert und jeweils 1 Patient wegen eines Crigler-Najjar-Syndroms, OTC-Mangels bzw. einer Glykogenose Typ I. Die Hauptindikation zur LTX stellt die dekompensierte Leberzirrhose mit 76% (n=54) dar. Neurologische Defizite beim Morbus Wilson führen in 9% der Fälle (n=6) zur LTX. Bei der Oxalose ist die terminale Niereninsuffizienz (n=5/6%) die Indikation zur Operation. Lediglich bei 9% (n=6) der metabolisch bedingten LTX bestimmt das akute Leberversagen den Operationszeitpunkt. 64 der 71 Patienten des metabolischen Gesamtkollektivs sind nach einem Jahr noch am Leben, das entspricht einer 1-Jahresüberlebensrate von 90%. Die durchschnittliche Überlebenszeit bzw. Beobachtungszeit liegt bei 36 Monaten.

Nur 7 der Patienten verstarben innerhalb der ersten postoperativen Monate, entsprechend einer Mortalitätsrate von 10%.

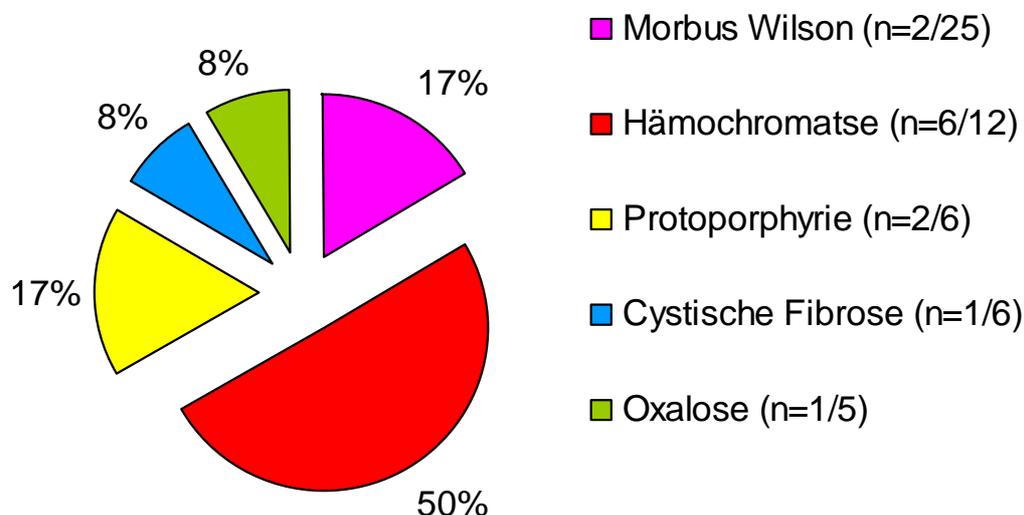


Abb. 3: Sterblichkeit nach 10 Jahren LTX in Abhängigkeit von der Primärdiagnose 07/1988-09/2003 (12/68)

Im Vergleich zu den insgesamt 1596 durchgeführten LTX an der Charite' Berlin Campus Virchow im Zeitraum von September 1988 bis September 2003 sind die Ergebnisse der metabolisch bedingten LTX positiv zu bewerten. Insgesamt liegt die 1-Jahresüberlebenszeit bei 91,3% und die Mortalitätsrate bei 8,7% im Berliner Transplantationszentrum. Die Leberfunktion nach 5 Jahren zeigt durchschnittlich gute Funktionsparameter mit GOT von 18 IU/l ( $\pm 16$ ), Gesamtbilirubin von 0,8 mg/dl ( $\pm 0,4$ ), einer Thromboplastinzeit (Quick) von 94% ( $\pm 16$ ) und Kreatinin 1,0 mg/dl ( $\pm 0,5$ ).

Tabelle 2: Leberfunktion 5 Jahre nach der Transplantation Berlin 07/1988-09/2003

	<b>GOT</b>	<b>Bilirubin</b>	<b>Quick</b>	<b>Kreatinin</b>
	<b>[IU/L]</b>	<b>[mg/dl]</b>	<b>[%]</b>	<b>[mg/dl]</b>
<b>Wilson</b>	10 ± 1	0,6 ± 0,3	88 ± 28	0,9 ± 0,2
<b>AAT</b>	25 ± 17	0,9 ± 0,4	76 ± 38	1,0 ± 0,2
<b>Oxalose</b>	15 ± 4	0,8 ± 0,2	106 ± 7	2,4 ± 1,4
<b>Porphyrie</b>	18 ± 7	1,3 ± 0,3	88 ± 9	0,8 ± 0,4
<b>Gesamt</b>	18 ± 16	0,8 ± 0,4	94 ± 16	1,0 ± 0,5

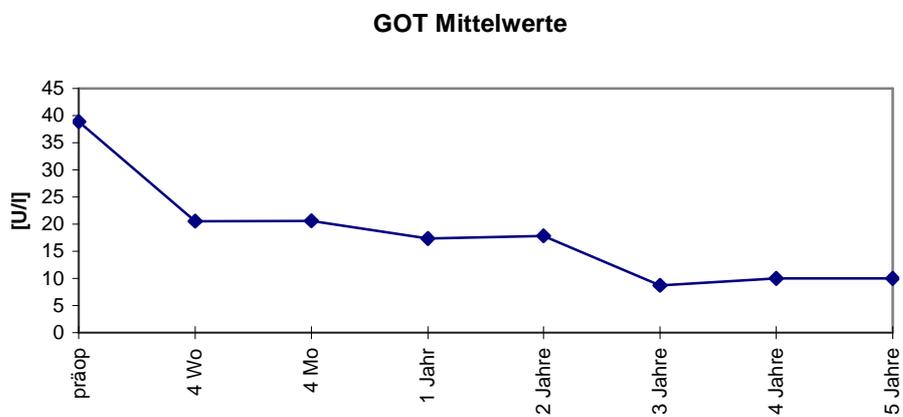


Abb. 4: GOT Mittelwerte

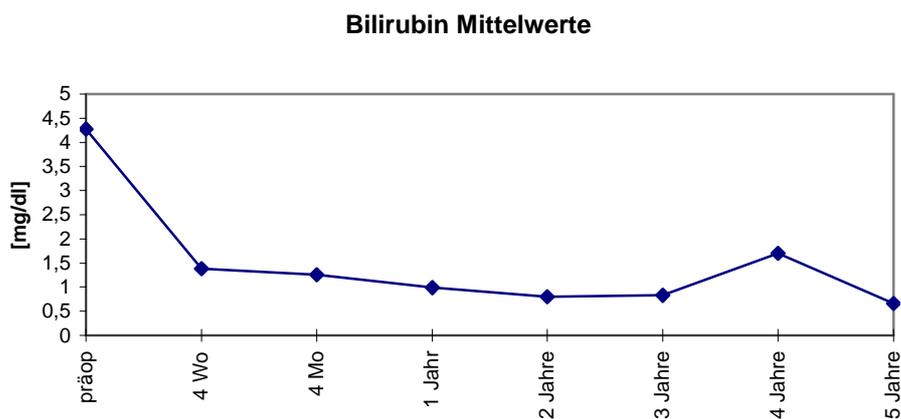


Abb. 5: Bilirubin Mittelwerte

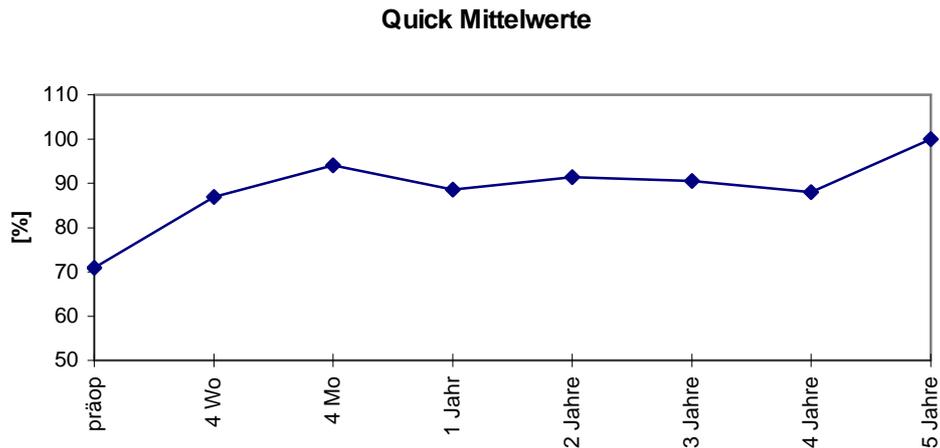


Abb. 6: Quick (TPZ) Mittelwerte

## 4.2 Der postoperativer Verlauf in den einzelnen Indikationsgruppen

Tabelle 3: Todesursache nach LTX in Abhängigkeit zur Primärdiagnose 07/1988-09/2003

	Hämo.	M. Wilson	Cyst. Fibr.	Protop.	Oxalose
<b>Herzversagen</b>	3				
<b>Multiorganversagen</b>	2			1	
<b>Sepsis</b>					1
<b>Chron. Rejektion</b>		2	1		
<b>Carzinom</b>	1			1	

### 4.2.1 Morbus Wilson

Patienten mit Morbus Wilson zeigten eine Überlebensrate von 92% (n=23). In der frühen postoperativen Phase nach LTX entwickelten alle Patienten neurologische Symptome. Die Patienten, die aufgrund des Leberschadens transplantiert wurden (n=19),

entwickelten neurologische Auffälligkeiten in Form von Tremor, Nystagmus, Horner Syndrom bzw. Parästhesien. Diese Symptome bildeten sich im weiteren Verlauf bis auf 2 Patienten mit Tremor vollständig zurück (17).

Die postoperative Leberfunktion bei den neurologisch induzierten LTX (n=6) erwies sich in 5 der Fälle als exzellent. Ein Patient zeigte initial schlechte Funktionsparameter mit GOT-Werten von maximal 2340 U/l und entwickelte ein akutes Nierenversagen. Erst nach Hämodialyse und Umstellung der Immunsuppression von Cyclosporin auf FK506 normalisierten sich sowohl die Leber- als auch die Nierenwerte. Die Explantate dieser 6 Patienten zeigten histologisch in einem Fall eine Zirrhose, in 4 Fällen eine Fibrose und einmal ein normales Leberparenchym. Die neurologischen Symptome in Form von Tremor, Ataxie, Dysarthrie und psychologischen Veränderungen blieben die ersten 4-6 postoperativen Wochen unverändert. Im weiteren Verlauf und mit intensiver physikalischer Therapie zeigten 5 der 6 Patienten innerhalb eines Jahres deutliche Verringerung ihrer neurologischen Defizite und konnten Alltagsaufgaben selbstständig bewerkstelligen. Lediglich ein Patient zeigte nach initialer Besserung der neurologischen Symptomen eine Stagnation im gesamten Beobachtungszeitraum.

Aufgrund eines fulminanten Leberversagens wurden 6 der an Morbus Wilson Erkrankten innerhalb eines Tages (n=2) bzw. 3 Tagen (n=4) nach dem akuten Ereignis transplantiert. Die frühe postoperative Phase verlief komplikationslos. Erst im weiteren Verlauf entwickelten 2 Patienten eine akute Abstoßungsreaktion 1. Grades, die nach Methylprednisolongabe schnell wieder rückläufig war. Nach einer Beobachtungszeit von mindestens 10 Monaten zeigten alle Patienten eine gute Leberfunktion.

Eine terminale Leberzirrhose war bei 13 der an Morbus Wilson Erkrankten die Indikation zur LTX. In 7 dieser Fälle zeigte sich der postoperative Verlauf als komplikationslos. Ein Patient entwickelte eine akute Abstoßungsreaktion, die bereits innerhalb einer Woche nach der standardisierten Methylprednisolongabe (500mg für 3 Tage) abgeklungen war. In einem der Fälle zeigt die Leber schon initial eine mangelnde Funktion. Zusätzlich entwickelte dieser Patient ein akutes Nierenversagen, was eine Hämodialyse notwendig machte. Nachdem die Immunsuppression von Cyclosporin auf FK506 umgestellt wurde, bildete sich die ischämische Cholangitis und die akute Niereninsuffizienz zurück. 4 Wochen nach der LTX zeigten alle Leber- und Nierenwerte wieder normale Funktion. 2 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum auf Grund einer chronischen Abstoßungsreaktion.

Insgesamt zeigen 92% aller Morbus Wilson Fälle (n=23) nach LTX eine suffiziente Leber und eine subjektiv gute Lebensqualität.

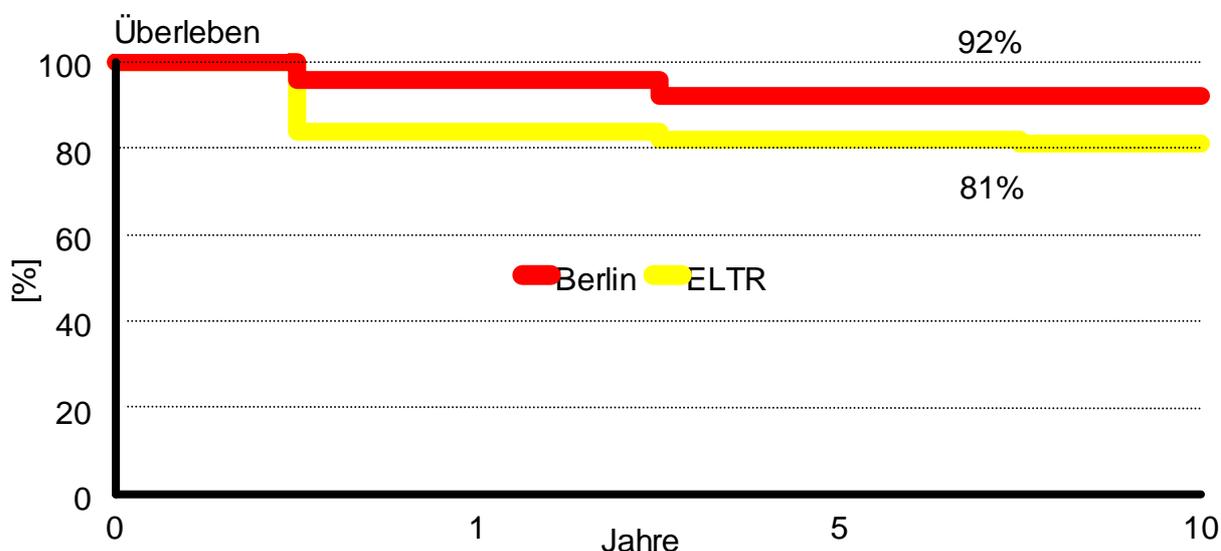


Abb. 7: Überleben bei Patienten mit Morbus Wilson als Hauptindikation zur LTX  
ELTR: Europäisches Lebertransplantationsregister

#### 4.2.2 alpha-1-Antitrypsinmangel

Weitere 15 Patienten sind aufgrund eines alpha-1-Antitrypsinmangel transplantiert worden. Der postoperative Verlauf zeigte in dieser Gruppe bei einzelnen Patienten sehr unterschiedliche Komplikationen, wobei die ersten postoperativen Tage bei 14 Patienten unauffällig verliefen. Erst im weiteren Verlauf entwickelten sich Komplikationen wie Infektionen bzw. Abstoßungsreaktionen. Der jüngste Patient (3 Jahre) erholte sich primär ausgesprochen schnell, die Extubation erfolgte bereits 1 Stunde nach Beendigung der Operation. Am 7. postoperativen Tag stellte sich Fieber ein, das auf eine Pseudomonasinfektion mit akuter intrahepatischer Cholangitis zurückzuführen war. Nach Antibiotikatherapie waren die Symptome unmittelbar rückläufig. Doch bereits am 14. postoperativen Tag stiegen die Leberwerte an. Die Leberbiopsie ergab eine Rejektion 2.-3. Grades, die sich durch Steroidgabe nicht beeinflussen ließ. Nach Umstellung der Immunsuppression von Cyclosporin auf FK506 bildete sich die Abstoßungsreaktion zurück. Bei einem weiteren Patienten wurde erst bei der Routinebiopsie am 7. postoperativen

Tag ein Konservierungsschaden festgestellt, bei guter Transplantatfunktion. Des Weiteren wurde serologisch eine CMV-Infektion diagnostiziert, die trotz fehlender Klinik virostatisch (Cytotec, Cymeven) behandelt wurde. Eine Patientin entwickelte am 6. postoperativen Tag eine Graft-Versus-Host-Reaktion, die sich nach spenderspezifischen Blutkonserven wieder zurückbildete. Nach kurzer komplikationsloser Phase bekam die Patientin am 13. postoperativen Tag Fieber, welches auf eine bakterielle Infektion zurückzuführen war und antibiotisch gut therapierbar war. Bei einem weiteren Patienten dieser Gruppe wurde als Ursache der Leberzirrhose überraschenderweise ein bis zu diesem Zeitpunkt unbekannter alpha-1-Antitrypsinmangel diagnostiziert. In Kombination mit einem ausgeprägten Ischämieschaden des Transplantats (GOT:2360 U/l, GPT:1450 U/l) stellte sich ein akutes Nierenversagen ein, welches mit einer 4-maligen Dialyse therapiert wurde. Die Explantatleber zeigte als weitere Besonderheit am Leberhilus hochmaligne B-Zell-Lymphome. Die daraufhin erfolgte weitere Diagnostik ergab eine Metastase im rechten Lungenunterlappen. 3 Monate nach der LTX erlitt der Patient einen A. cerebri media Infarkt links mit flächenhafter Einblutung und begleitender Subarachnoidalblutung. Trotz konservativer Therapie blieb eine schwere globale Aphasie und eine gesichtsbetonte Hemiparese zurück. Nach weiteren 2 Monaten verstarb der Patient an den Folgen seiner malignen Erkrankung. Bei einem anderen Patienten dieser Gruppe entwickelt sich nach zunächst komplikationsloser Phase eine Rejektion 1. Grades, die nach Gabe von OKT3 mit zusätzlicher Antibiose zur Rückbildung kam. In der postoperativen Phase stellte sich ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus ein. Wegen einer akuten, septischen Cholangitis und Hepatitis-C-Infektion mußte der Patient 10 Monate nach LTX erneut stationär aufgenommen werden. Nach konservativer Therapie konnte der Patient wieder entlassen werden. 21 Monate nach der ersten LTX mußte der Patient wegen rezidivierenden Cholangitiden mit Cholestase und Rarefizierung der intrahepatischen Gallengängen retransplantiert werden. Außer einer steroid-sensiblen Rejektion 1.-2. Grades und einen zunächst schwer einstellbaren Diabetes verlief die postoperative Phase komplikationslos. Die anderen Patienten dieser Indikationsgruppe zeigten im gesamten Beobachtungszeitraum einen komplikationslosen Verlauf.

### 4.2.3 Oxalose

Weitere 5 Patienten wurden aufgrund einer Oxaloseerkrankung einer kombinierten LTX/NTX unterzogen. Die Transplantatleber zeigte initial in allen Fällen eine gute Funktion. Bei den Transplantatnieren waren in der frühen postoperativen Phase Hämodialysen wegen der noch hohen Oxalosewerten im Serum und der teils insuffizienten Nierenfunktion indiziert. Zwei der Patienten erholten sich nach einer Leberrejektion 1. Grades in den ersten postoperativen Tagen schnell und zeigten nach Normalisierung der Oxalosewerte mittels Dialyse eine suffiziente Leber- und Nierenfunktion. Eine kurzfristige Dialyse war bei einem dieser Patienten aufgrund einer tiefen Beinvenenthrombose beidseits 5 Monate nach der Transplantation nötig. Eine weitere Patientin mußte bei Nachblutung am 1. postoperativen Tag relaparotomiert werden. Die Transplantatfunktionen waren in den ersten 5 postoperativen Tagen sehr gut. Erst danach entwickelte sich eine Rejektion der Leber (1. Grades) und Niere (2.-3. Grades) und erforderte eine Steroidtherapie und Plasamapherese. Die Immunsuppression wurde von Cyclosporin auf FK506 umgestellt. Die Patientin wurde anurisch und dialysepflichtig. Nach ca. 14-tägiger Dialyse stellte sich bei weiterhin erhöhten Retentionswerten wieder eine dezentale Urinproduktion ein (erst 10-30 ml/d, dann 900ml/d). Sonographisch wie röntgenologisch zeigte sich ein erweitertes Nierenbeckenkelchsystem, welches eine Nephrostomie notwendig machte. Bei pulmonalen Dystelektasen und interstitieller Flüssigkeitsansammlungen, sowie rezidivierende Pleuraergüsse, wurde die Patientin mehrfach punktiert. Auch im Abdomen sammelte sich zunehmend Flüssigkeit, die zunächst durch eine Laparotomie und im weiteren Verlauf durch einen Pigtail-Katheter entleert wurde. Insgesamt erholte sich diese Patientin langsam, stabilisierte sich jedoch nach ca. 4 Wochen zunehmend. Ein Patient verstarb in der 3. postoperativen Woche auf Grund einer Sepsis. Der letzte Patient in dieser Gruppe mußte sich bereits am 3. postoperativen Tag einer Transplantatnephrektomie unterziehen, da die Niere aufgrund von schweren Abflußstörungen funktionslos geworden war. Nachdem der Patient wieder täglich dialysiert wurde, erhielt er ca. 6 Wochen später eine erneute Nierentransplantation. Am 4. postoperativen Tag stellte sich aufgrund einer akuten Abstoßungsreaktion 1.-2. Grades eine Oligurie ein, die mit einer Urbason-Stoßtherapie und OKT-Therapie behandelt wurde. Nach intermittierenden Dialysen nahm die Diurese nur zögerlich bis ca. 600 ml/d zu. Die Umstellung auf FK506 und eine zusätzliche Diuretikatherapie verbesserte die

Nierenfunktion bis zu einer Diurese von 1800 ml/d, so daß auf Hämodialyse verzichtet werden konnte. In der weiteren Beobachtungszeit waren alle Patienten dialysefrei und zeigten im weiteren Verlauf normale Oxalosewerte bzw. die Rückbildung der renalen Osteopathie.

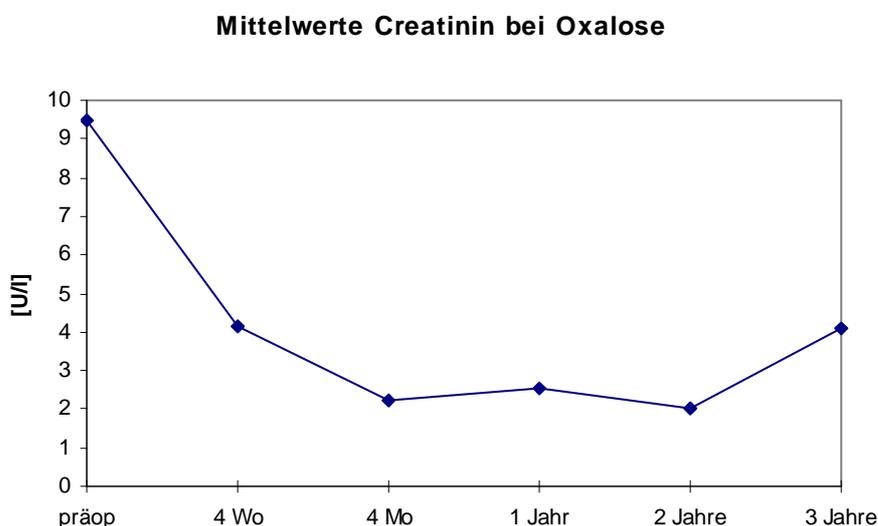


Abb. 8: Creatinin-Mittelwerte bei Oxalose:

#### 4.2.4 Crigler-Najjar-Syndrom

Ein Patient wurde aufgrund eines Crigler-Najjar-Syndroms einer LTX unterzogen. Sowohl initial als auch im weiteren Verlauf traten keinerlei Komplikationen auf, das Transplantat zeigte während der gesamten Beobachtungszeit regelrechte Funktion. Lediglich die gleichzeitig durchgeführte Hernien-OP mit upside-down-Magen bereitete dem Patienten postoperativ Beschwerden, die auf eine kleine paraösophageale Resthernie zurückzuführen waren. Bereits einen Monat nach LTX konnte der Patient aus der Klinik in die ambulante Behandlung entlassen werden. Dort konnte etwa 6 Wochen postoperativ ein Tremor der Hände diagnostiziert werden, der auf die Cyclosporintherapie zurückzuführen war. Nach Dosisreduktion bildete sich diese Nebenwirkung schnell zurück. Beim routinemäßigen Halbjahres-Check fiel eine seit 3 Monaten bestehende Rhinitis auf, die durch histologische Untersuchung auf eine EBV-Infektion zurückzuführen war. Nach Aussetzen von Azathioprin, einer vorübergehenden Reduzierung des Cyclosporins und antiviralen Therapie mit Ganciclovir zeigte sich eine prompte Remission der Beschwer-

den. Im Bereich des Abdomen konnte ein Rezidiv des upside-down-Magens und eine inguinale Hernie rechts diagnostiziert werden. Die neurologischen Symptome zeigten leider im gesamten Beobachtungszeitraum nur geringe Besserungstendenzen, bei insgesamt gutem Allgemeinbefinden.

#### **4.2.5 Ornithin-Carbamyl-Transferase-Mangel**

Eine weitere LTX wurde aufgrund eines OTC-Mangels durchgeführt. Die 10-jährige Patientin zeigte einen komplikationslosen postoperativen Verlauf bei rascher Normalisierung der Leberwerte und insgesamt guter Transplantatfunktion. Die seit Jahren bestehende Eßstörung und Adipositas besserte sich bereits in den ersten Wochen. Nach ca. 4 Monaten zeigt sich auch eine deutliche Verbesserung der psychischen und intellektuellen Situation. Lediglich einer Steroidnebenwirkung, in Form einer cushoiden Facies, machte eine Dosisreduzierung von Cortison erforderlich.

#### **4.2.6 Hämochromatose**

Des Weiteren wurden 12 Patienten wegen einer Hämochromatose-Erkrankung transplantiert. Diese Gruppe zeigt im gesamten Vergleich das schlechteste Ergebnis, da 2 Patienten aufgrund einer Aspergillus-Sepsis, 3 Patienten an Herzversagen und 1 Patient an den Folgen einer Tumorerkrankung verstarben. Die betroffenen Patienten (45 bzw. 65 Jahre alt) wiesen bereits vor der LTX erhebliche Vorerkrankungen auf. Ein 65-Jährige litt an einem insulinpflichtigen Diabetes und einer koronaren 3-Gefäßerkrankung. Die Lebersituation, in Form einer kompletten Pigmentleberzirrhose, wurde durch ein zusätzlich bestehendes hepatocelluläres Carzinom prognostisch verschlechtert. Im frühen postoperativen Verlauf normalisierten sich die Laborwerte bis auf den Blutzucker rasch, welche jedoch durch einen Diabetologen zu befriedigenden Werten korrigiert werden konnte. 5 Wochen nach LTX mußte der Patient erneut stationär aufgenommen werden, da sich eine Rejektion in Verbindung mit einer CMV-Infektion einstellte. Diese Komplikationen konnten medikamentös gut behandelt werden. Im weiteren Verlauf komplizierte sich die Situation durch radiologisch und bronchoskopisch

gesicherte Aspergillome und infarktverdächtige Herzsymptomatik. Nachdem die pulmonale Situation eine Intubation erforderlich machte, führte ein Multiorganversagen zum Tode des Patienten. Auch ein jüngerer Patient war durch diverse Vorerkrankungen belastet. Die Diagnosen reichten über posthepatische Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis B und C (serologisch abgelaufener Hepatitis D), Ösophagusvarizen Grad II, anamnestischem Drogen- und Alkoholmißbrauch bis hin zur Herzinsuffizienz. Der Patient erholte sich postoperativ nur sehr langsam. Am 12. postoperativen Tag entwickelte der Patient eine akute Rejektion, die mit einer Urbasontherapie behandelt wurde. Als weitere Komplikationen stellte sich eine Niereninsuffizienz und eine Aspergillus fumigatus Sepsis ein. Am 19. postoperativen Tag verstarb der Patient an Multiorganversagen. Die übrigen 6 Patienten zeigten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

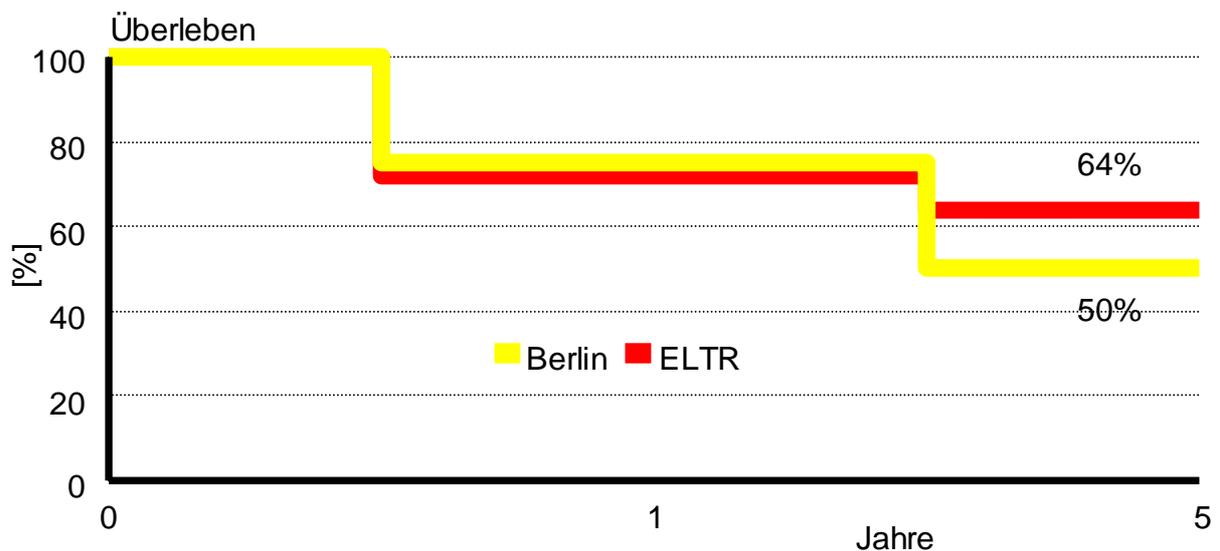


Abb. 9: Überleben der Patienten mit Hämochromatose als Hauptindikation zur LTX  
ELTR: Europäisches Lebertransplantationsregister

### 4.2.7 Porphyrien

Weitere 5 Patienten wurden aufgrund einer Porphyrie einer LTX unterzogen. Bei 3 der Patienten war der postoperative Verlauf komplikationslos, die Patienten zeigten bis auf primär schwer einstellbare Blutzuckerwerte bzw. geringgradige Bakteriämien keine nennenswerten Unregelmäßigkeiten. In einem Fall diagnostizierte der Pathologe primär ein inzidentes hepatocelluläres Carzinom, welches keinen Einfluß auf den weiteren Verlauf zeigte. Ein Jahr später mußte dieser Patient wegen einer Splenomegalie mit Thrombozytopenie stationär aufgenommen werden. Nach erfolgter Splenektomie entwickelte sich eine partielle, medikamentös gut therapierbare, Pfortaderthrombose. Ein Patient verstarb in der 1. postoperativen Woche an einem Multiorganversagen ein weiterer im 2. postoperativen Jahr aufgrund einer Tumorerkrankung. Auch bei der ältesten Patientin dieser Gruppe (59 Jahre) verlief die postoperative Phase komplizierter. Die Patientin zeigte bereits präoperativ eine dekompensierte Leberzirrhose mit einer Encephalopathie im Stadium II. Trotz guter Transplantatfunktion konnte die Patientin nicht extubiert werden. Bereits nach einigen Stunden stellte sich eine CO<sub>2</sub>-Retention ein. Weitere Extubationsversuche scheiterten, da sich bei längerer Spontanatmung eine Tachypnoe mit starker CO<sub>2</sub>-Retention entwickelte. Am 9. postoperativen Tag wurde eine Tracheotomie durchgeführt. Ein neurologisches Konsil ergab zu diesem Zeitpunkt keinen Anhalt für die bestehende Ateminsuffizienz. Die Patientin blieb weiterhin vigilanzgemindert und zeigte keine Spontanbewegungen, ein erneutes neurologisches Konsil ergab eine akute Polyneuropathie mit Hirnnervenbeteiligung. Insgesamt mußte die Patientin 5 Wochen beatmet werden, trotz rezidivierender bronchopulmonaler Infekte konnte dann eine Extubation ohne respiratorische Unterstützung erfolgen. Ein weiteres Problem stellte sich bei der immunsuppressiven Therapie ein, sowohl unter Gabe von FK 506 als auch Cyclosporin entwickelte die Patientin neurologische Symptome in Form von generalisierten Krampfanfällen. Deshalb wurde die Immunsuppression auf eine Zweifachtherapie mit Azathioprin und Prednisolon umgestellt. Das Transplantat zeigte weiterhin eine gute Funktion. Die Patientin fiel auch im späteren Beobachtungszeitraum durch die neurologischen Defizite wie einer latenten Ateminsuffizienz auf. Im gesamten Beobachtungszeitraum fällt bei den erythrohepatische Protoporphyrrie Fällen ein erhöhter Protoporphyrriespiegel sowohl in den Erythrozyten wie im Plasma auf, der bereits nach einem Jahr klinisch-biochemische und histologische Transplantatschädi-

gungen bewirken kann (18).

#### **4.2.8 Cystische Fibrose**

Die cystische Fibrose war in 6 der Fälle die Indikation zur LTX. Bei einem jüngeren männlichen Patienten (20 Jahre) zeigte das Transplantat gemessen an den Transaminasewerten (maximal 706 U/l) primär eine mäßige Funktion. Die Routine- Leberbiopsie am 7. postoperativen Tag brachte eine Rejection 0.-1. Grades, eine mäßige Cholestase sowie einen geringen Konservierungsschaden hervor. Der postoperative Verlauf war gekennzeichnet durch einen Abfall der Galleproduktion, der durch eine 7-tägige Therapie mit Pentoxifyllin reversibel war. Während des gesamten stationären Aufenthalts kam es zu keiner Infektion, so daß der Patient am 12. postoperativen Tag verlegt werden konnte. In Absprache mit den pädiatrischen Kollegen wurde prophylaktisch eine Antibiose mit Gernebcin und Fortum durchgeführt. Eine weibliche Patientin (27 Jahre) dieser Gruppe wurde aufgrund einer intraoperativ entdeckten rekanalisierten Pfortaderthrombose für 14 Tage heparinisiert. Ansonsten gestaltete sich der primäre postoperative Verlauf komplikationslos. Die perioperativen Antibiose wurde wegen der Grunderkrankung 7 Tage beibehalten. Einen Monat postoperativ entwickelte die Patientin eine geringgradige Abstoßungsreaktion, die mit Steroiden gut therapiert werden konnte. Ca. 2 Wochen später wurde eine CMV-Infektion diagnostiziert, die eine 14-tägige Ganciclovirtherapie erforderlich machte. Nach 3 Monaten mußte die Patientin wegen stärkster Osteoporoseschmerzen, die auf die Steroidgabe und die Grunderkrankung zurückzuführen waren, erneut stationär aufgenommen werden. Bei der Durchuntersuchung konnte eine Humerusfraktur links sowie ein Frakturverdacht LWK II diagnostiziert werden. Des Weiteren entwickelte sich eine respiratorische Insuffizienz, die eine Sauerstoffgabe und die weitere Behandlung in der Lungenklinik Heckeshorn erforderlich machte. Ein Patient verstarb an den Folgen einer chronischen Rejection, trotz intensivmedizinischer Versorgung. Die verbleibenden 3 Patienten mit cystischer Fibrose konnten nach einem komplikationlosen postoperativen Verlauf in die ambulante Betreuung entlassen werden.

#### **4.2.9 Glykogenose**

Ein Patient wurde aufgrund einer Glykogenose Typ I transplantiert. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die am 5. postoperativen Tag durchgeführte hepato-biliäre Funktionsszintigraphie zeigte einen Nachweis eines Perfusionsausfalles sowie einer Funktionseinschränkung der Leber. Die Routinebiopsie am 8. postoperativen Tag ergab ein weitgehend regulär aufgebautes Leberparenchym mit leichtem Zellhydrops. Bei anfangs rückläufigen Transaminasen und Cholestaseparametern kam es ca. 3 Wochen postoperativ zum erneuten Anstieg. Die daraufhin durchgeführte Leberbiopsie ergab das morphologische Bild einer Hepatitis, die auf eine medikamentös-toxische Reaktion zurückzuführen war. Außerdem zeigte sich eine Rejection I. Grades, die auf Steroidgabe gut ansprach. Da der LTX-Spender bei CMV negativem Empfänger CMV positiv war, wurde dem Patient Cytotect (IMV-Hyperimmunglobulin) verabreicht. Im weiteren Verlauf normalisierten sich die Leberwerte. Der Patient mußte lediglich wegen eines leichten Diabetes mellitus eine Diät einhalten und wegen einer Eisenmangelanämie ein Eisenpräparat vorübergehend einnehmen.

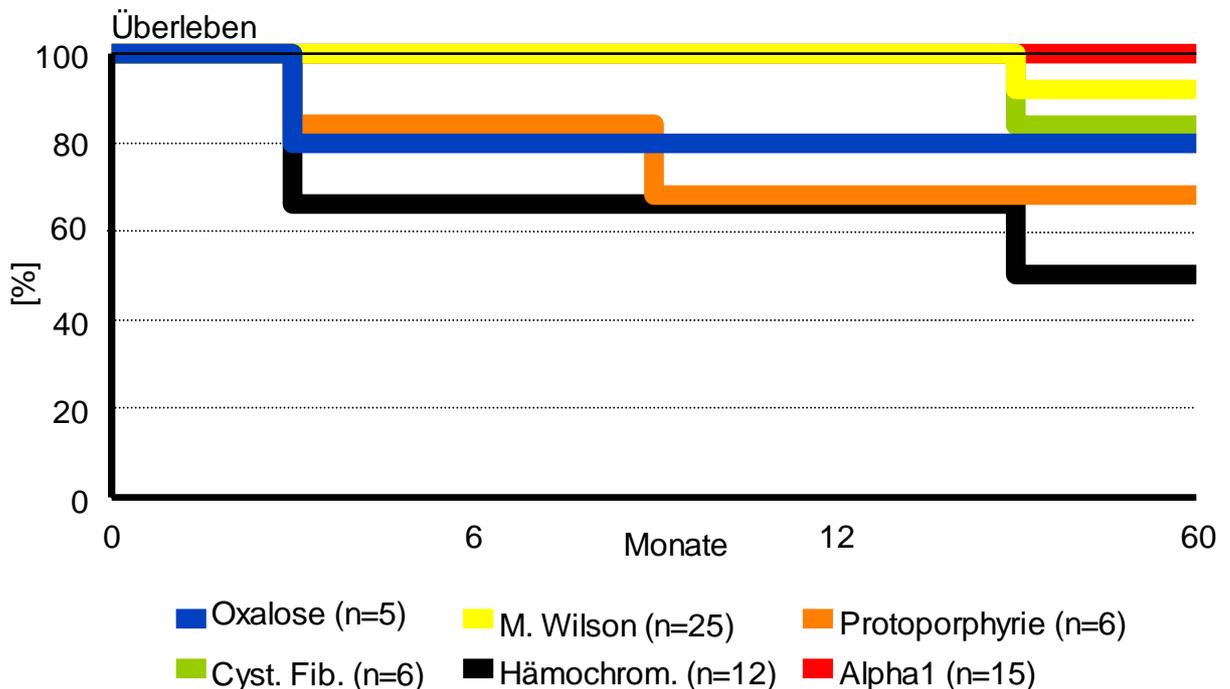


Abb. 10: Überleben der Patienten nach LTX in Abhängigkeit von der Primärindikation

Die Überlebens- bzw. Beobachtungszeiten in den einzelnen Indikationsgruppen reichen von 1 bis 91 Monaten. Insgesamt gesehen zeigen die Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum positive Ergebnisse, die auch im Vergleich mit anderen Indikationen zur LTX optimistisch zu beurteilen sind.

## 5 Diskussion

Die Behandlung und Prävention genetischer Erkrankungen erregt sowohl in der Wissenschaft als auch in der Öffentlichkeit großes Interesse. Die normale Entwicklung und physiologische Homöostase sind von koordinierten Interaktionen der Produkte vieler im metabolischen System zusammenarbeitender Gene abhängig. Diese Systeme sind begrenzt anpassungsfähig, wobei trotz der Einflüsse von Umweltbedingungen meist eine normale Homöostase erreicht wird. Mutationen, die die anpassungsfähige Kapazität dieser Systeme reduzieren, führen zu Abnormalitäten, die wir als genetische Erkrankung erkennen können. Das mutierte Gen kann so zu einer Schädigung einer bestimmten Entwicklung oder eines homöostatischen Systems führen, so daß das System nur mangelhaft oder nicht unter allen Bedingungen funktioniert und dadurch eine monogene Störung verursacht. Alternativ dazu kann ein mutiertes Gen unter normalen Bedingungen geringe Auswirkungen haben, aber unter bestimmten Umwelteinflüssen zu Fehlentwicklungen und Störungen der Homöostase führen, was als multifaktorielle Störung bezeichnet wird. Folglich ist die Rolle der Gene bezüglich Gesundheit und Krankheit sowohl zentral als auch komplex. Deshalb ist auch die Behandlung der genetischen Erkrankungen sowohl schwierig als auch häufig nicht effektiv. Die konventionelle Therapie erfordert ein genaues Verständnis der biochemischen Pathophysiologie. Der metabolische Phänotyp kann beispielsweise durch die Akkumulation von toxischen Vorstufenprodukten bestimmt sein, welche durch eine diätetische Einschränkung therapiert werden kann (z.B. Restriktion von Galaktose bei Galaktosämie). Ein weiterer Therapieansatz ist die Nutzung von alternativen Stoffwechselwegen, die zu einer Reduktion der toxischen Metaboliten führen (z.B. Penicillinamingabe zur Reduktion überschüssiger Kupferspeicherung beim Morbus Wilson). Doch auch alternative Stoffwechselwege können eine Akkumulation von toxischen Metaboliten bewirken. Dies kann beispielsweise durch die Inhibition eines am Abbau beteiligten Enzyms verringert werden (z. B. Inhibition der Xanthinoxidase durch Allopurinol bei der Gicht). Wenn der metabolische Phänotyp durch ein Produktdefizit gekennzeichnet ist, kann eine diätetische sowie pharmakologische Substitution erfolgen (z.B. Hormonsubstitution bei genetisch bedingten Nebennierenrindendefekten). Eine weitere therapeutische Alternative ist die Behandlung des Proteinphänotyps. Eine Therapie auf der Ebene eines dysfunktionellen Proteins benötigt entweder die Aktivierung oder die Substitution des mutierten Proteins.

Zur Aktivierung eines Proteins kann beispielsweise ein Vitamin-Cofaktor zum Einsatz kommen, dabei muß die Toleranz der pharmakologischen Dosis beachtet werden. Ebenso ist zu berücksichtigen, daß offensichtlich nicht jede Vitamin-abhängige Mutation auf die Substitution reagiert. Als Beispiel hierfür gilt die Behandlung der Homocystinurie mit der Gabe von Vitamin E (Pyridoxin). Die Proteinsubstitution ist eine weitere Möglichkeit der Behandlung von genetischen Erkrankungen. Probleme bei dieser Therapie stellen die Verfügbarkeit, Stabilität und Immunogenität der Proteine dar (z. B. Substitution von alpha-1-Antitrypsin bei alpha-1-Antitrypsinmangel). Wie alle diese Alternativen zeigen, bereitet die konventionelle Therapie der genetischen Erkrankungen diverse Schwierigkeiten und oft mangelnde Effektivität. Solange die Gentherapie nicht verfügbar ist, werden diese Unzulänglichkeiten der konventionellen Therapie von genetischen Erkrankungen bestehen bleiben. Die Organtransplantation befindet sich als Therapieansatz auf der Grenze zwischen einer Therapie auf der Ebene von dysfunktionellen Proteinen und der Gentherapie. Einerseits sorgt ein transplantiertes Organ für einen Ersatz eines fehlenden Proteins, andererseits enthält das transplantierte Gewebe neue genetische Information, die im Gegensatz zum Standardmodell der Gentherapie nicht in das Genom des Empfängers integriert wird. Bei der Bewertung der jeweiligen Therapieform von genetischen Erkrankungen können zwei allgemein gültige Fragen gestellt werden. Auf der einen Seite steht die Frage nach dem therapeutischen Nutzen, auf der anderen Seite die Wiederherstellung des Normalzustands des Patienten.

Die in dieser Arbeit behandelten genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen führen in Abhängigkeit von Schweregrad und Dauer der Erkrankung zu einer Leberzirrhose bzw. einem akuten Leberversagen. Dabei sollte auch die wachsende Inzidenz der hepatischen Carzinome bei einer Leberzirrhose berücksichtigt werden (43). Die orthotope LTX kann die einzige therapeutische Option bei leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen darstellen, die eine befriedigende 1-Jahresüberlebenszeit bzw. Langzeitüberleben der Patienten bietet. Zusätzlich kann bei den hepatischen Stoffwechselerkrankungen eine Normalisierung des fehlenden bzw. defekten Proteins durch die gesunde Spenderleber erreicht werden (44,45). Die LTX kann also den zugrunde liegenden genetischen Defekt im Ansatz "heilen", so daß der metabolische Phänotyp durch den gesunden Spender ausgeglichen wird (19,33). Bei den Stoffwechselerkrankungen mit einer sekundären Leberbeteiligung kann lediglich eine subjektive Besserung der Erkrankung erfolgen.

Die Wilson'sche Erkrankung war eine der ersten genetisch bedingten Lebererkrankung, die mit der LTX behandelt wurde (20,21,47). Die Diagnose dieser Erkrankung erfolgt über die spezifischen Laborparameter, erniedrigte Coeruloplasminspiegel im Serum, Anstieg von freiem Kupfer im Serum und Kupferausscheidung im Urin, Kupferanreicherung in der Leber und Auftreten von Kayser-Fleischer-Ringen im Auge. Mindestens zwei dieser Kriterien sind notwendig zur sicheren Diagnosestellung, falls keine histologischen Befunde bzw. andere Anzeichen einer primären biliären Zirrhose oder einer anderen chronischen Cholestase nachgewiesen werden können (23). Bei unklarer Diagnosestellung kann die Kupferclearance aus dem Blut mit Hilfe von radioaktiv markiertem Kupfer die Diagnose verifizieren (24). Bei allen 25 Morbus Wilson Fällen wurden diese Diagnosekriterien erfüllt. Des Weiteren wurde bei 3 der 6 Patienten mit ausgeprägten neurologischen Symptomen präoperativ ein MRT des Kopfes durchgeführt. Bei allen 3 Patienten konnten Dichteabnormitäten im Bereich der Basalganglien (n=3), des Thalamus (n=1) und der Substantia nigra (n=1) festgestellt werden. Eine allgemeine Hirnatrophie konnte in 3 Fällen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse entsprechen den Angaben in der Literatur (25). Im Allgemeinen sprechen Patienten mit Leberzirrhose auf Grund eines Morbus Wilson suffizient auf die konservative Therapie mit z.B. D-Penicillinamin oder Diuretika an (21). Die LTX kommt dann zur Anwendung, wenn die Wilson'sche Erkrankung trotz medikamentöser Therapie zur Manifestation einer Leberzirrhose im Endstadium bzw. einem fulminanten Leberversagen geführt hat (21,26,27,28,29). Die LTX für neurologisch manifeste Wilson Erkrankungen mit normaler Leberfunktion ist zurzeit noch keine anerkannte Therapieform (21,30,31). Bezüglich der Therapie der neurologischen Symptome beim Morbus Wilson sind nur wenig Daten verfügbar (17,22,32). Aufgrund dieser Tatsache wurden die Patienten bezüglich ihrer Indikationsstellung unterteilt: neurologisch manifeste Wilson Erkrankungen mit stabiler Leberfunktion, Leberzirrhose im Endstadium und akutes Leberversagen aufgrund einer fulminanten Kupferspeicherhepatitis. In der Literatur wird für den Morbus Wilson die beste 5-Jahres Überlebenszeit von  $79,2 \pm 5,3\%$  beschrieben (26). Im vorliegenden Patientenkollekt kann eine Überlebensrate von 92% nachgewiesen werden, bei gutem körperlichen Befinden. Eine Ursache für dieses positive Ergebnis wird auch im geringen Alter zu suchen sein (Alter: 15-37 Jahre). In dieser Altersgruppe werden bei sämtlichen Lebererkrankungen die besten Ergebnisse (Überlebensraten von  $83,3 \pm 1,2\%$ ) erzielt (26). Schwere neurologische Symptome waren lediglich in wenigen Studien die Indika-

tion zur LTX (22,32). Auch die Verbesserung der neurologischen Symptomatik nach LTX wird in der Literatur nur selten beschrieben (21). Der Beginn des Beschwerderückgangs der neurologischen Symptomatik wird auch bei anderen Autoren im Zeitraum von 4 bis 8 Wochen nach LTX beobachtet (22,32). Die Patienten erlangen eine Verbesserung ihrer Sprachfähigkeit, können die Stuhlentleerung ohne Hilfe bewerkstelligen und sind fähig allein zu essen. Ataxie, Tremor, Akinesie und Rigor verlieren an Intensität (22,32). Die jüngeren Patienten zeigen eine rapide Verbesserung ihrer neurologischen Symptomatik im Vergleich zu den älteren Vertretern dieser Gruppe. Der Älteste dieser Gruppe zeigt lediglich eine geringe und langsame Verbesserung der neurologischen Symptome, der Beobachtungszeitraum betrug aber lediglich 11 Monate, so daß eine positivere Entwicklung zu erwarten ist. Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten neurologischen Symptome und dem Zeitpunkt der LTX scheint keinen Einfluß auf die Entwicklung der Symptomatik zu haben, beispielsweise zeigt ein Patient mit länger bestehenden neurologischen Defiziten gegenüber den übrigen Vertretern der Gruppe eine positivere Entwicklung. Gemäß unserer Beobachtungen ist die neurologische Manifestation des Morbus Wilson ohne Leberfunktionsstörungen eine adäquate Indikation zur LTX. Der Operationszeitpunkt ist lediglich von der Leberfunktion abhängig. Die LTX sollte jedoch vor Eintreten einer erheblichen Behinderung des Patienten erfolgen (46).

Die LTX ist bei Patienten mit fulminantem Leberversagen unterschiedlichster Genese eine bevorzugte Therapieform, v.a. nach Versagen konservativer Therapieansätze (21, 26-29,33). Falls eine Lebertransplantation aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht durchführbar ist, steht keine weitere Therapieoption zur Verfügung. Wird die Indikation zu spät gestellt, entwickeln die Patienten irreversible Encephalopathien und intracraniale Hämorrhagien. 75% der Todesfälle könnten vermieden werden, wenn die Patienten frühzeitig zur Transplantation bereit stünden bevor irreversible Hirnschäden entstanden sind (29,34). Erfolgt die LTX erst im Komastadium 3-4, so kann oftmals ein steigender intracranieller Druck verzeichnet werden. Es wird beschrieben, daß bei Patienten mit schweren Encephalopathien und erhöhtem Hirndruck ( $\geq 40$ mmHg) schlechte Ergebnisse zu erwarten sind (34). Die heterotrope LTX ist nur in wenigen Fällen erfolgreich durchgeführt worden (35). Aufgrund dieser Fakten ist der optimale Operationszeitpunkt schwer zu bestimmen und sollte v.a. nicht zu spät gestellt werden (36). Überleben die Patienten die kritische perioperative Phase, so zeigen diese exzellente Er-

gebnisse (34). Ein wichtiger Faktor für das positive Ergebnis scheint eine relativ kurze Dauer der Erkrankung zu sein (21). Diese Beobachtungen stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Die 6 Patienten dieser Gruppe zeigten eine kontinuierliche Verschlechterung der hepatischen Funktion und entwickelten eine hämolytische Anämie. Eine neurologische Symptomatik, außer einer geringfügigen Encephalopathie, konnte bis zur LTX nicht nachgewiesen werden. 2 der Patienten wurden am Tag des akuten Leberversagens transplantiert, die 4 weiteren Patienten konnten erst 3 Tage nach dem akuten Ereignis einer LTX unterzogen werden. Alle 6 Patienten wurden vor Auftreten von Komplikationen bzw. schweren Encephalopathien transplantiert.

Die LTX bei Morbus Wilson mit Leberzirrhose im Endstadium ist seit einigen Jahren eine adäquate Therapieform (37). Die Spenderleber korrigiert den metabolischen Defekt, so daß die LTX beim Morbus Wilson eine Kausaltherapie darstellt (38). Damit ist ein Rezidiv ausgeschlossen. Da diese Gruppe sehr gute Ergebnisse aufweisen kann, sollte die Indikation zur LTX frühzeitig gestellt werden (26). Die Operation sollte vor Eintreten einer Encephalopathie bzw. anderer Komplikationen der fortgeschrittenen Leberzirrhose erfolgen, um den Erfolg dieser Behandlung zu gewährleisten.

Die Neurotoxizität der angewandten Immunsuppressiva nach LTX zeigte nur eine geringe Ausprägung. Alle 19 Patienten ohne schwerwiegende neurologischen Symptomen präoperativ entwickelten leichte neurologische Ausfälle. Im Detail wurden Tremor (n=8; 80%), Nystagmus (n=2; 20%), Horner Syndrom (n=1; 10%) und Parästhesien (n=1; 10%) beobachtet. Üblicherweise wird der Tremor mit einer Inzidenz von 40% in der europäischen Multicenter-Leber-Studie beschrieben. Die erhöhte Neurotoxizität der Immunsuppressiva ist vermutlich auf die Vorschädigung des Gehirns durch den Morbus Wilson zurückzuführen. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, daß sich Cyclosporin und Kupfer an der gleichen Stelle im Gehirn binden. Cyclosporin zeigt dabei eine höhere Affinität im Hippocampus, Cerebellum, Cortex und den Basalganglien (40). Kupfer akkumuliert vorwiegend im Thalamus (92%), dem Stammhirn (84%) und den Basalganglien (72%) (25). Aufgrund dieser gemeinsamen Bindungsstellen im Gehirn kann die erhöhte Toxizität der Immunsuppressiva im Vergleich zu anderen Indikationsstellungen erklärt werden. Desweiteren wurden weder bei der Inzidenz als auch der Schwere der neurologischen Symptome keine nennenswerte Unterschiede zwischen der Verabreichung von Cyclosporin oder FK 506 in dieser Gruppe festgestellt (41).

Die LTX ist eine adäquate Behandlungsform für alle drei Manifestationsformen des Morbus Wilson. In allen Fällen konnte ein exzellentes Ergebnis beobachtet werden. Die beeindruckendste Beobachtung ist die deutliche Verbesserung der neurologischen Defizite beim neurologisch manifesten Morbus Wilson, die sich bei allen 6 Patienten fast vollständig zurückgebildet haben. Bei 23 Patienten, die aufgrund einer Wilsonerkrankung transplantiert wurden, traten postoperativ keine größeren Komplikationen auf und die Spenderorgane zeigten eine ausgezeichnete Funktion.

Ein weiteres Beispiel für eine exzellente Entwicklung und Überlebenszeit nach LTX ist der alpha-1-Antitrypsinmangel. Diese autosomal-kodominant vererbte Enzymopathie ist in den 60iger Jahren in Assoziation mit dem familiären Lungenemphysem entdeckt worden (48). Das Enzym alpha-1-Antitrypsin wird in den Hepatozyten synthetisiert, welches ein weites Spektrum von Proteasen im Plasma, einschließlich Trypsin, inhibiert. Es sind mehr als 30 verschiedene Varianten des alpha-1-AT bekannt, mit dem normalen Phänotyp PiMM (49). Der häufigste Phänotyp assoziiert mit einer Lebererkrankung ist PiZZ. Diese Patienten zeigen typischerweise alpha-1-Antitrypsin Konzentrationen von 10-15% der Norm (50,51). Um eine Schädigung der Leber zu vermeiden, sind 40 % des normalen alpha-1-Antitrypsins notwendig (48). Bei Lebererkrankungen im Kinder- und Jugendalter sind etwa 20% der Fälle auf den genetischen Phänotyp PiZZ zurückzuführen (51). Die Inzidenz dieser Erkrankung liegt bei annähernd 1:2000-4000 (51,52). Die klinische Manifestation dieser Stoffwechselerkrankung ist individuell sehr variabel. Einige Patienten entwickeln bereits sehr früh eine Leberzirrhose, andere erreichen das Erwachsenenalter bevor die ersten Leberfunktionsstörungen auftreten. Bei beiden Formen ist das erhöhte Entartungsrisiko zu beachten. Die Lungenschädigung tritt in Form von Asthma, Emphysem und COPD in Erscheinung. Nach Diagnosestellung ist die Prognose dieser Erkrankung sehr schlecht, da zurzeit keine effiziente konservative Therapie zur Verfügung steht. Die Substitution von alpha-1-Antitrypsin ist der einzige konservative Therapieansatz, der lediglich die Destruktion des Lungengewebes positiv beeinflusst. Die LTX stellt folglich die einzig kurative Behandlungsform dar, die in diesen Stoffwechseldefekt eingreift. Die Transplantation setzt dabei an 4 verschiedenen Ansatzpunkte an: den Erwerb des gesunden Phänotyps des Donors, die Normalisierung des alpha-1-Antitrypsinlevels, die Eliminierung der erkrankten Leber und die Prävention der Komplikationen, die mit diesem Stoffwechseldefekt einher gehen, wie z.B. die Destruktion des Lungengewebes (48). Desweiteren ist ein Rezidiv auszuschließen, da der

genetische Defekt durch die Spenderleber behoben ist (51). Der optimale Zeitpunkt für die Transplantation ist ebenso wie der individuelle Verlauf dieser Erkrankung sehr variabel, als Operationsindikation gelten das Fortschreiten sowohl der Lungenerkrankung, wie auch der Verschlechterung der Leberfunktion. Das Ergebnis für unsere 15 Patienten mit alpha-1-Antitrypsinmangel entspricht der positiven Beschreibung in der Literatur (48,50,51). Einer der Patienten verstarb 5 Monate nach LTX auf Grund eines postoperativ diagnostizierten Malignoms. Die übrigen Patienten, einschließlich nach einer Retransplantation, erfreuen sich bester Gesundheit.

Die Beteiligung anderer Organensysteme auf Grund einer krankhaften Substratanreicherung und Fehlfunktion in einem anderen Organ kann die Indikation zur Multiorgantransplantation darstellen. Als Beispiel hierfür gilt die primäre Hyperoxalurie, eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Aminosäuremetabolismus. Diese Störung bewirkt eine gesteigerte Oxalatbildung wie -ausscheidung, was wiederum eine Calciumoxalatanreicherung in multiplen Organen zur Folge hat. Klinisch manifestiert sich dieser Defekt meist durch die Nephrolithiasis, die sich im weiteren Verlauf zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz entwickelt. Die konservative Therapie erfolgt symptomatisch mit der Gabe von Pyridoxin (Vitamin B6), die die Oxalatbildung hemmt. Desweiteren kann die Löslichkeit von Oxalat durch Alkalisierung des Harns, gesteigerte Flüssigkeitszufuhr und forcierte Diurese verbessert werden. Trotz dieser Therapiealternativen kann die Progredienz der Erkrankung nicht aufgehalten werden, so daß sich im weiteren Verlauf konsequent eine Niereninsuffizienz entwickelt. Zur Diskussion steht nun die Transplantation der Nieren bzw. Leber. Die isolierte Nierentransplantation stellt eine Therapieoption dar, die v.a. Erkrankte im Erwachsenenalter mit spätem und mildem Krankheitsverlauf vorbehalten werden sollte (54-56,64,65,68). Als entscheidender Nachteil dieser Therapieform ist die Akkumulation von Oxalat in den transplantierten Nieren zu sehen (61). Die Transplantation ausschließlich der Leber kann in ausgewählten Fällen bei Kindern sinnvoll erscheinen, bei welchen eine schwere Resistenz gegenüber Pyridoxin bei geringer Nierenbeteiligung vorliegt (56,57,58). Durch die Reduktion der operativen und postoperativen Risiken bei einer Lebertransplantation gilt jedoch die kombinierte Leber- und Nierentransplantation zurzeit als die erfolgreichste Therapieoption (54,59-63,66,67). Auch die potentiellen Risiken der kombinierten Transplantationsoperation sind durch verbesserte Operationstechniken verringert worden. Der entscheidende Vorteil dieser Multiorgantransplantation ist der kurative Ansatz. Der Stoffwechseldefekt der

Oxalose ist in den hepatischen Peroxisomen lokalisiert, so daß die LTX den genetischen Defekt behebt und die NTX die belastende, dialysepflichtige Niereninsuffizienz. Diese Multiorgantransplantation bei der Oxalose wurde erstmals 1984 durch Watts et al. beschrieben (53). 5 Patienten unterzogen sich wegen einer Oxalose Typ I einer kombinierten Leber- und Nierentransplantation. Bei 4 Patienten konnte postoperativ eine gute Leberfunktion festgestellt werden. Komplikationen traten bei den Transplantationen auf, die auf Rejektionsprozesse bzw. noch erhöhte Oxalatkonzentrationen zurückzuführen waren. Durch weitere postoperative Dialyse, erhöhter Flüssigkeitszufuhr und forcierter Diurese konnte letzteres positiv beeinflusst werden. Diese Problematik der Oxalatdepots im Gewebe wird auch in der Literatur beschrieben und gleichermaßen therapiert (64,69). Die Oxalatbelastung in anderen Organen, wie z.B. die Cardiomyopathie und die renale Osteopathie, zeigen postoperativ ebenfalls durch diese Therapie eine Regression (64,70). Nachdem die Nierenfunktion durch diese Maßnahmen erfolgreich therapiert war, erfreuten sich alle Patienten dieser Gruppe bester Gesundheit und können als „Oxalose geheilt“ gelten. Die bestmöglichen Ergebnisse der kombinierten LTX/NTX bei der primären Hyperoxalurie können erzielt werden, wenn die Operation möglichst in einem frühen Krankheitsstadium erfolgt. Der optimale Transplantationszeitpunkt ist vor der Entwicklung von Organschädigungen durch die hohe Oxalatkonzentration anzusetzen, d.h. vor dem Entstehen einer Niereninsuffizienz im Endstadium (71,72). Die kombinierte LTX/NTX ist folglich der einzige kurative Therapieansatz für die primäre Hyperoxalurie, welchen die moderne Medizin zu bieten hat.

Bei der Beobachtung unserer Patienten wird immer wieder deutlich, wie entscheidend die Wahl des Operationszeitpunktes für den postoperativen Verlauf ist. Bei zwei weiteren leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen zeigt sich dieser Zusammenhang besonders signifikant. Ein Beispiel stellt das Crigler-Najjar-Syndrom dar. Diese Hyperbilirubinämie kann als autosomal-rezessiver Typ 1 oder autosomal-dominanter Typ 2 auftreten. Bei unserem Patienten wurde die Diagnose Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1 bereits im 2. Lebensmonat gestellt. Die konservative Behandlung mit der Fototherapie konnte die Progression der cerebralen Schädigung nicht aufhalten. Der Patient zeigte bereits im Jugendalter deutliche cerebrale Auffälligkeiten, im Sinne einer Ataxie, motorischen wie mentalen Verlangsamung und Sprachverzögerung. Die LTX wurde im Alter von 17 Jahren durchgeführt. Während sich der operative und postoperative Verlauf absolut komplikationslos zeigte, verbesserte sich die neurologische Symptomatik nur un-

befriedigend. Wie auch in der Literatur beschrieben sollte der Transplantationszeitpunkt deshalb vor der Entwicklung von irreversiblen neurologischen Symptomen erfolgen (73). Der metabolische Defekt ist mit der LTX behoben, doch die cerebrale Schädigung zeigt nur geringe Regressionstendenzen.

Eine weitere leberassoziierte Stoffwechselerkrankung mit cerebraler Beteiligung stellt der Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT-) Mangel dar. Bei dieser X-chromosomal vererbten Erkrankung liegt eine metabolische Störung im Harnstoffzyklus vor. Durch Proteinzufuhr steigt die Ammoniumkonzentration im Blut, was zentralnervöse Störungen wie Erbrechen, lethargische Reaktionen bis hin zum Koma zur Folge hat. Daraus erklärt sich auch die konservative Therapie, die in einer Proteinrestriktion besteht. Die klinische Manifestation tritt meist im Säuglings- bzw. Kleinkindalter auf und wird durch die OCT-Enzymbestimmung aus einer Leberbiopsie verifiziert. Das therapeutische Prinzip zur Vermeidung von Hyperammonämien kann konservativ auch durch die Verabreichung von Benzoat und Phenylazetat zur Stickstoffeliminierung erfolgen. Doch trotz dieser Therapieansätze ist die Prognose dieser Erkrankung schlecht. Die Progression der cerebralen Schädigung läßt sich nur bedingt beeinflussen, so daß das Erwachsenenalter nur bei geringer Krankheitsausprägung erreicht wird. Die einzige kurative Behandlungsform ist der Enzymersatz, der bei dem heutigen Wissensstand nur durch eine LTX erfolgen kann (74,75). Die ersten Transplantationen beim OCT-Mangel werden 1975 von Dr. Leon Rosenberg von der Yale University beschrieben (75). Wie auch bei der oben genannten angeborenen Hyperbilirubinämie ist auch hier der Operationszeitpunkt ein entscheidender Faktor für den Erfolg der Therapie. Die LTX sollte vor der irreversiblen cerebralen Schädigung mit erheblicher Intelligenzminderung erfolgen, d.h. möglichst in den ersten Lebensjahren (74,75). Zusätzlich wirkt sich ein präoperativ striktes Management bezüglich der Vermeidung von Hyperammonämien und katabolen Streßsituationen positiv aus (76). In unserem Fall wurde die LTX im Alter von 10 Jahren durchgeführt, die postoperative Entwicklung zeigt ein sehr erfreuliches Ergebnis. Sowohl die psychischen als auch die intellektuellen Auffälligkeiten bildeten sich im weiteren Verlauf vollständig zurück und die Patientin zeigt subjektives wie objektives Wohlbefinden. In beiden Fällen wurde eine komplette Leber transplantiert, nicht wie in der Literatur beschrieben eine auxiliäre Segmenttransplantation (43,77). Durch die Spenderknappheit gelangt diese Therapieform zu größerer Bedeutung. Auch im Berliner Transplantationszentrum werden Leberlappen von Lebendspendern transplantiert. Diese

Operationsform ist durch die einzigartige Fähigkeit der Leber, bei Verkleinerung nachzuwachsen, möglich. Nach Entnahme von ca. 60% des rechten Leberlappens wächst dieser innerhalb von ungefähr 6 Wochen zur ursprünglichen Größe nach. Auch beim Empfänger erlangt das Teiltransplantat nach einer entsprechenden Zeit eine normale Größe. Mit dieser Methode können trotz Organknappheit einigen Patienten, v.a. durch Familienangehörige, das Leben gerettet werden. Dabei darf jedoch das Operationsrisiko für den Spender nicht vernachlässigt werden (110).

Bei den Stoffwechselerkrankungen mit sekundärer hepatischer Beteiligung stellt die LTX keine kurative Therapieform dar. Hier können lediglich schwere Symptome gelindert bzw. die Lebensqualität vorübergehend verbessert werden.

Die idiopathische Hämochromatose gilt als Beispiel für eine genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung mit sekundärer Leberbeteiligung. Diese Erkrankung ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten metabolischen Störungen im europäischen Raum, ca. 10% der Bevölkerung sind heterozygote und 0.3% homozygote Träger dieses Gendefekts (3). Die Mutation bewirkt eine erhöhte enterale Eisenresorption, die mit einer exzessiven Eisenablagerung in diversen Organen (z.B. Leber, Pankreas, Herz) einher geht. Die damit verbundene Zellschädigung verursacht die klinische Symptomatik, z.B. Lebervergrößerung bzw. die Entwicklung einer Pigmentzirrhose, bis hin zum primär hepatozellulären Carcinom. Die Pankreasbeteiligung manifestiert sich mit einem Diabetes mellitus („Bronzediabetes“), die Herzschädigung zeigt sich durch eine kongestive Cardiomyopathie und verschiedene Arrhythmieformen (78). Desweiteren fallen Hämochromatosekranke durch eine abnorme Hautpigmentation (Eisenablagerungen in der Epidermis) und durch hormonelle Störungen auf Grund der Schädigung des hypothalamischen und hypophysären Systems auf. Die konservative Therapie muß somit die Verringerung des Speichereisens zum Ziel haben. Die effektivste Alternative hierzu stellt die Aderlaßtherapie dar, die sich jedoch selbst durch die Entwicklung von schweren Anämien und Hypoproteinämien limitiert. In diesen Fällen ist die Verabreichung von Desferroxamin, einem Chelatbildner, indiziert. Die Therapie der Leber- und Herzsymptomatik, des Diabetes mellitus bzw. Hypogonadismus erfolgt ebenfalls konservativ. Die frühzeitige Diagnose und konsequente Therapie ist prognostisch von großer Bedeutung. Bei der irreversiblen Schädigung der Leber kann die LTX in Erwägung gezogen werden. In der Charite Berlin wurden 12 Patienten mit einer Hämochromatose wegen einer Leberzirrhose im Endstadium einer LTX unterzogen. Diese Gruppe zeigte im

gesamten Vergleich das schlechteste Ergebnis, mit einer Überlebensrate von 50%. 2 Patienten verstarben an den Folgen einer Aspergillus-Sepsis, 4 weitere Patienten aufgrund ihrer kardiovaskulären Vorschädigung. Diese Patienten waren schon vor der Transplantation mit erhebliche Vorerkrankungen belastet, wie z.B. ein insulinpflichtiger Diabetes, koronare 3-Gefäßerkrankung, hepatozelluläres Carcinom, chronische Hepatitis C und B, Drogen- und Alkoholmißbrauch und Herzinsuffizienz. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen anderer Zentren überein, auch hier wurden relativ unbefriedigende Ergebnisse im Vergleich zu anderen Indikationsgruppen festgestellt (79,80). Das Risiko einer postoperativen Infektion, Komplikationen bezüglich der cardialen Situation bzw. maligner Vorerkrankungen ist relativ hoch (81-83). Die cardiale Beteiligung scheint für die Effizienz der LTX eine entscheidende Rolle zu spielen, so daß eine differenzierte cardiale Diagnostik präoperativ durchgeführt werden muß. Des weiteren muß der prognostisch ungünstige Einfluß des Alkoholabusus mit berücksichtigt werden (82). Bezug nehmend auf die Grunderkrankung, also die pathologische Eisenspeicherung, wird in der Literatur eine positive Entwicklung beobachtet (84,85). Bei einer längerfristigen postoperativen Beobachtungszeit konnte eine verringerte Eisenspeicherung sowohl in der Spenderleber, als auch in anderen Organen festgestellt werden. Dies würde bedeuten, daß die Leber am Mechanismus der pathologischen Eisenspeicherung aktiv beteiligt ist. Dieser Zusammenhang kann erst bei genauer Kenntnis des Pathomechanismus vollständig geklärt werden. Die LTX bei der idiopathischen Hämochromatose muß aus diesen Gründen noch genauer untersucht werden, um die Effizienz dieser Therapieform besser beurteilen zu können.

Die Porphyrien stellen einen weiteren Stoffwechseldefekt mit sekundärer Leberbeteiligung dar. Die Hämbiosynthese ist bei diesem Erkrankungsbild gestört, das Häm wird zu 85% in den unreifen Erythrozyten und zu 15% in den Hepatozyten synthetisiert. Die Porphyrien werden in erythropoetische und hepatische Störungen unterteilt. Die häufigste erythropoetische Form ist die erythropoetische Protoporphyrinurie, mit einer Inzidenz von 1:100 000 (5). Der metabolische Defekt kommt durch den Mangel an Enzym Ferrochelatase zustande, was eine Kumulation an Protoporphyrin zur Folge hat. Dieses Stoffwechselzwischenprodukt reichert sich in den Erythrozyten, dem Serum und den Hepatozyten an, wodurch die Schädigung der Leber erfolgt. Die pathologischen Bilder reichen von der periportalen Fibrose bis hin zur cholestatischen Zirrhose. Die erste klinische Manifestation tritt jedoch meist als Hautsymptomatik in Erscheinung. Bereits im

Kindesalter fällt eine extreme Photosensibilität auf, die sich in Form eines Quincke-Ödems mit Rötung, Schwellung, Brennen und Juckreiz schon nach kurzer Sonnenexposition zeigt. Als chronische Hautveränderungen können nach wenigen Jahren Lichenifikationen, lederartige Pseudovesikel sowie Lippen- und Nagelveränderungen diagnostiziert werden. Die Kombination einer Lichtdermatose mit Gallensteinen bzw. parenchymatösen Ikterus sollte deshalb immer an eine erythropoetische Protoporphyrurie denken lassen (86). Die frühzeitige Diagnose und Therapie sind v.a. für die hepatobiliären Folgen entscheidend. Der konservative Therapieansatz versucht den enterohepatischen Kreislauf und die Mobilisierung des Protoporphyrins durch die Gabe von Cholestyramin, Vitamin E und Gallensäuren zu unterbrechen. Diese Therapie ist jedoch nur im Frühstadium wirksam und kann an Hand der Porphyrinurie prognostisch beurteilt werden. Als Konsequenz hieraus entwickelt sich relativ häufig eine Leberzirrhose, so daß eine Transplantation im fortgeschrittenen Stadium zur Diskussion steht.

Eine weitere Indikation zur LTX kann die Porphyria cutanea tarda darstellen, die zu den häufigsten hepatischen Porphyrinurie zählt. In diesem Fall kommt die Leberschädigung durch die Akkumulation von Uro- und Heptakarboxyporphyrin zustande. Zur Manifestation dieser Erkrankung tragen meist Alkoholkonsum bzw. die Einnahme von Östrogenen v.a. in Form von hormonellen Kontrazeptiva bei (5). Die klinische Manifestation zeigt sich v.a. in der Photosensibilität der exponierten Haut. Die Chronifizierung dieser Anomalie wird durch Verdickung, Vernarbung und Verkalkung der betroffenen Dermis, ähnlich der Sklerodermie, deutlich. Auch in diesem Fall weist die Porphyrinurie auf die Leberbeteiligung hin. Die konservative Therapie beschränkt sich zunächst auf die Alkoholkarenz bzw. das Absetzen der hormonellen Kontrazeptiva und die Einschränkung der UV-Exposition. Bei Therapieresistenz kann die Chloroquingabe und die Aderlaßtherapie zum Einsatz kommen. Trotz dieser Alternativen kommt es jedoch auch bei dieser Erkrankung häufig zur irreversiblen Leberschädigung, die eine LTX notwendig machen kann. In unserem Fall wurden 5 Patienten mit einer Leberzirrhose im Endstadium auf Grund einer Porphyrie transplantiert (4 erythropoetische Protoporphyrinurie, 1 Porphyria cutanea tarda). Der postoperative Verlauf war in 3 Fällen komplikationslos, die Funktion des Transplantats stellte sich auch im 4. Fall positiv dar. Doch hier stellten sich Komplikationen bezüglich der neurologischen Entwicklung ein, die auf den späten Operationszeitpunkt nach der Dekompensation mit einer Enzephalopathie im Stadium II zurückzuführen sind. Durch längerfristige Beatmung und die Umstellung der Immunsuppression

war die Situation jedoch beherrschbar, bei geringer Persistenz der neurologischen Defizite und Ateminsuffizienz. Ein Patient verstarb bereits am 5. postoperativen Tag an einem Multiorganversagen. Der Protoporphyrinspiegel war in allen Fällen im gesamten Beobachtungszeitraum erhöht, so daß im weiteren Verlauf mit der Schädigung des Transplantats gerechnet werden muß (18,90). In der Literatur werden auch Fälle beschrieben, bei denen die postoperativen Protoporphyrinspiegel um bis zu 70% verringert sind (87-89). Das legt die Vermutung nahe, daß die Leber eine entscheidende Rolle bei der Überproduktion des Protoporphyrins spielt. Dies würde auch die, bei diesen Fällen, rückläufigen Hauterscheinungen und Protoporphyrinkonzentrationen in den Erythrozyten erklären (87). Der genetische Enzymdefekt ist zwar mit der LTX nicht behoben, die Aktivität der Ferrochelatase der gesunden Spenderleber kann jedoch eine „schützende“ Wirkung bezüglich der Akkumulation von Protoporphyrin bedeuten (87). Trotz allem dürfen die Risiken eines Erkrankungsrezidivs, der Persistenz der Photosensibilität und die Gefahr der Hautschädigung durch die Operationsbeleuchtung nicht vernachlässigt werden. Letzteres kann durch eine gezielte Prophylaxe minimiert werden, d.h. einer Minimierung der epidermalen wie intestinalen Bestrahlung mit Operationslicht (87,88). Insgesamt läßt sich jedoch eine eindeutige Indikationsstellung der LTX bei schweren Leberschäden auf Grund von Porphyrinen erkennen, die primär eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten bedeutet (87-89).

Eine der bekanntesten und häufigsten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen ist die cystische Fibrose bzw. in den Medien meist als Mukoviszidose bezeichnet. Die Häufigkeit dieser genetischen Störung wird in der Literatur von 1:2000 bis 1:3000 beschrieben (9). Dieser Defekt bewirkt eine Dysregulation der membrangebundenen Chloridkanäle, so daß vermehrtes und hochvisköses Sekret gebildet wird. Die epitheliale Dysfunktion kommt v.a. im Bronchialsystem, Darm, Pankreas und in der Leber zum Tragen. Im Vordergrund dieser Erkrankung steht die Lungenschädigung, die von einer Bronchitis, über rezidivierende Infektionen und Bronchiektasen, bis hin zur respiratorischen Insuffizienz mit nachfolgendem Cor pulmonale reichen kann. Im Gastrointestinaltrakt manifestiert sich der zähe Schleim im Kindesalter meist als Mekoniumileus und im Erwachsenenalter als Pankreasinsuffizienz. In der Leber bewirkt dieses visköse Sekret zunächst eine Stauung in den kleinen Gallengängen, die im weiteren Verlauf zu einer Cholestase mit Cholangitiden und Cholelithiasis, bis hin zur portalen Fibrose führen kann. Da die Therapiealternativen und deren Erfolge die pulmonale Situation erheblich

verbessert haben, stieg die Lebenserwartung der betroffenen Patienten und die hepatische Situation bestimmt in zunehmendem Maße die weitere Prognose (91,92). Aus diesem Grund tritt auch die Therapie dieser Organbeteiligung immer mehr in den Vordergrund, d.h. die LTX bei portaler Hypertension im Endstadium einer Zirrhose stellt die einzig kurative Behandlungsform dar (93,94). Die konservative Therapie mit Ursodesoxycholsäure ist leider nur bedingt wirksam und kann in vielen Fällen die Entwicklung einer biliären Zirrhose nicht verhindern (95,96). Bei der cystischen Fibrose sind einige Risiken bezüglich der LTX zu beachten: Zum einen ist der optimale Operationszeitpunkt schwer zu wählen, zum anderen ist die aktuelle Lungensituation zum Transplantsationstermin von entscheidender prognostischer Bedeutung und schließlich ist die Gefahr von schweren Lungeninfektionen ohne gleichzeitige Lungentransplantation durch die postoperative Immunsuppression zu befürchten (93). Aus diesem Grund sind Patienten mit hepatischer Manifestation der cystischen Fibrose bei guter pulmonaler Situation die optimalen Transplantationskandidaten (93,94). In der Charite Berlin wurden 6 Patienten auf Grund einer cystischen Fibrose transplantiert. In keinem Fall stellte sich eine postoperative Lungeninfektion ein, was durch eine perioperative Antibiose prophylaktisch erfolgreich verhindert wurde. Der routinemäßige 1-Jahres-Check-up zeigte ebenso eine gute Leberfunktion und unauffällige Leberbiopsie. In der Literatur wird auch die Verbesserung der pulmonalen Situation nach der LTX beschrieben, die teilweise auf die Behebung der portalen Hypertension mit den intrapulmonalen Shunts und eventuell auf die immunsuppressive Wirkung bezüglich entzündlicher Prozesse in der Lunge zurückzuführen ist (97). Ebenso wird beschrieben, daß die diabetogene Stoffwechsellage eine Remission erfahren kann. Dies legt die Hypothese nahe, daß der Diabetes mellitus bei der cystischen Fibrose nicht auf einen Autoimmunprozeß, sondern auf eine mechanische Beeinträchtigung des Pankreas zurückzuführen ist (98). Insgesamt gesehen ist die LTX folglich eine adäquate Therapie der cystischen Fibrose, bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose und gut erhaltener Lungenfunktion. Dabei wird nicht ausschließlich die Lebersituation verbessert, sondern auch andere Organbeteiligungen sowie das allgemeine Befinden positiv beeinflusst (93,94). Eine Erweiterung dieser Therapie stellt die Multiorgantransplantation dar. Bei der cystischen Fibrose steht zusätzlich die Transplantation von Lunge, Pankreas und eventuell auch der Niere zur Diskussion. Als Beispiel hierfür wird in der Literatur die Triple-Organ-Transplantation von Pankreas, Leber und Niere beschrieben. Die Indikation für diese umfangreiche Operation wurde nach akutem Leber- und Nierenversagen bei bestehendem Diabetes mellitus auf Grund

einer cystischen Fibrose gestellt. In diesem Fall stellten sich während der gesamten Beobachtungszeit von 24 Monaten keinerlei Anzeichen einer Malabsorption ein (99). Die Überlegung einer Multiorgantransplantation sollte demnach bei der cystischen Fibrose unter Berücksichtigung der operativen Risiken unbedingt in Erwägung gezogen werden.

Als letztes Beispiel für eine genetisch bedingte metabolische Störung mit sekundärer Leberbeteiligung ist die Glykogenose Typ Ia (von Gierke-Krankheit, hepatorenale Glykogenose) zu nennen. Diese autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung bewirkt eine Glykogenanreicherung v.a. in Leber und Niere. Der Enzymdefekt verursacht eine Stoffwechsellage in Form von Hypoglykämie, Hypertriglycerinämie, Laktatacidose und Hyperurikämie. Die klinische Manifestation erfolgt meist im ersten Lebensjahr. Die Diagnostik wird durch eine Leberbiopsie verifiziert, die eine typische Glykogenanreicherung sowie Lipidvakuolen in den Hepatozyten zeigt. Ziel der konservativen Therapie ist folglich die Verhinderung von Hypoglykämien, die eine Organschädigung auf Grund der Anreicherung von Glykogen zur Folge hat. Deshalb ist die frühzeitige Diagnose und konsequente Glucosezufuhr von entscheidender Bedeutung für die spätere Prognose (100-105). Durch die Einführung einer nasogastralen Sonde in der Nacht haben sich die Langzeitschäden an Organen deutlich vermindert. Trotz der verbesserten Prognose der Glykogenose kann es jedoch zu schwerwiegenden Leberschäden kommen, die bei fortgeschrittener Zirrhose eine LTX indizieren. Die LTX ist bei den Glykogenosen eine eher untypische Therapieform, wird jedoch auch in der Literatur in oben genanntem Fall bzw. bei konservativ nicht korrigierbarer Stoffwechsellage als Behandlungsoption beschrieben (106-109). Dabei konnten sowohl die langfristige Normalisierung der Stoffwechsellage, sowie seltener eine nur geringfügige Besserung der metabolischen Situation beobachtet werden. Insgesamt überwiegt jedoch die Verbesserung der Lebensqualität nach der LTX. Auch in unserem Fall war der postoperative Verlauf komplikationslos und der Patient war nach der LTX nicht mehr den Glykogenose-typischen Stoffwechsellagen ausgesetzt.

Die LTX bzw. die kombinierte LTX/NTX stellt folglich eine sichere und effiziente Therapie der leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen dar. Diese Therapieoption hat sich auch als sichere und erfolgreiche Behandlung bei genetisch bedingten metabolischen Störungen mit sekundärer Leberbeteiligung etabliert. Neben der entscheidenden Wahl des Operationszeitpunktes ist auch die sorgfältige Auswahl der Patienten für die post-

operative Prognose von größter Bedeutung. Desweiteren ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Mitarbeit des Patienten für ein zufriedenstellendes Ergebnis verantwortlich.

Die Ergebnisse der LTX in unserer Klinik bei metabolischen Störungen sind mit anderen Indikationen vergleichbar. Die LTX stellt eine exzellente wie kurative Therapieform bei leberbedingten Stoffwechselstörungen mit fortgeschrittener Leberzirrhose dar. Die metabolischen Störungen mit sekundärer Leberbeteiligung können mit einer LTX unter bestimmten Bedingungen im weiteren Verlauf positiv beeinflusst werden, so daß dieser Eingriff auch ohne kurativen Ansatz indiziert ist. Solange Techniken wie die Gentherapie nicht zur klinischen Realität zählen, ist die LTX die Methode der Wahl bei dekompensierten leberbedingten bzw. leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen.

## 6 Zusammenfassung

Die Ergebnisse nach LTX und kombinierter LTX/NTX der Charite` Berlin sind sowohl mit anderen Transplantationszentren, als auch mit anderen Indikationen vergleichbar. Der Beobachtungszeitraum von 15 Jahren (7/1988-9/2003) zeigt exzellente Überlebensraten (>80%) mit subjektiv meist ausgezeichneter Lebensqualität. Dabei ist zu beachten, dass 2 Indikationsgruppen das Gesamtergebnis negativ beeinflussen. Die Mortalitätsrate der Hämochromatose von 50% und der Porphyrinen von 40% ist vor allem auf die erheblichen cardialen und vaskulären Vorschädigungen zurückzuführen. Die aufgeführten metabolischen Störungen führen unwillkürlich im weiteren Krankheitsverlauf zur Leberzirrhose und je nach Stoffwechseldefekt zur Schädigung anderer Organe. Da die Gentherapie zurzeit noch nicht verfügbar ist, ist die Transplantationsmedizin derzeit die einzige Therapieoption. Bei den hepatischen Stoffwechselstörungen stellt die LTX die Eliminierung des Gendefekts, d.h. die `Heilung` des metabolischen Defekts, dar. Die Patienten können folglich nach der Transplantation ein weitgehend `normales` Leben führen, abgesehen von der notwendigen Immunsuppression und der damit verbundenen Kontrolluntersuchungen. Die Lebensqualität lässt sich auch bei leberassoziierten Stoffwechseldefekten durch die LTX deutlich verbessern. Im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren mussten lediglich 3 Erkrankungsrückfälle verzeichnet werden. In der Gruppe der cystischen Fibrose war 1 Patient (n=6) und bei den Porphyrinfällen waren 2 Patienten (n=5) vom rezidivierenden Stoffwechseldefekt betroffen. Somit erleiden nur 12,5% des gesamten Patientenguts einen Erkrankungsrückfall. Um die Effizienz der LTX und der kombinierten LTX/NTX bestmöglich auszuschöpfen, bedarf es einer sorgfältigen Auswahl der Patienten und Wahl des Operationszeitpunktes. Wenn alle Faktoren optimal aufeinander abgestimmt werden, d.h. Patientengut, Operationszeitpunkt, postoperative und poststationäre Versorgung, stellt die Transplantation derzeit die effektivste Therapieform für genetisch bedingte leberassoziierte Stoffwechselerkrankungen dar. Erst wenn die Gentherapie klinisch verwirklicht ist, wird die Transplantationsmedizin als Methode der Wahl bei dekompensierten leberbedingten wie leberassoziierten Stoffwechselerkrankungen abgelöst.

## 7 Literaturstellen

(01) L. Brent, R. A. Sells

Organ Transplantation

Current clinical and immunological concepts

1989, 201-205

(02) D. M. Huwe, F. T. Rapaport

Clinical Transplantation

1972, 333-345

(03) J. Isselbacher, E. Braunwald, J. D. Wilson, J. B. Martin, A. S. Fauci, D. L. Kaspar

Harrison, Innere Medizin 1995

(04) V. Schumpelick, N. M. Bleese, U. Mommsen

Chirurgie, 1994

(05) Prof. Dr. Dr. h.c. R. Gross, Prof. Dr. Dr. h.c. P. Schölmerich, Prof. Dr. Dr. h.c. W.

Gerok

Die Innere Medizin, 1994

(06) J. I. Lee, D. M. Canafax

Transplantation

J Transplantation Proceedings 1996, 28:2156-2158

(07) G. B. Klintmalm

Liver transplantation

J Clinical Transplantation 1994, 8:207-210

- (08) A. B. Cosimi, M. T. Bailin  
Organ Transplantation  
Liver transplantation, 1995, 680-696
- (09) Scriver, Beaudet, Sly, Valley  
Metabolic and Molecular Bases of inherited Diseases, 1995
- (10) A. D. Mayer, J. Dmitrewski, J.-P. Squifflet,  
a.a Transplantation  
J Transplantation 1997, 64:436-443
- (11) Marcus E., Wong SNT, Luisada AA.  
Homologus heart grafts: Transplantation of the heart in dogs.  
Surg Forum 1951, 2:212
- (12) Converse Jm.  
J Plastic and Reconstructive Surg 1982, 70:225
- (13) Gibson T., Medawar Pb.  
The fate of skin homografts in man  
J Anat 1943, 77:299
- (14) Gorer Pa.  
The antigenic basis of tumour transplantation  
J Pathol Bacteriol 1938, 47:231
- (15) Snell Gd.  
Methods for the study of histocompatibility genes  
J Genetics 1948, 49:87

- (16) Pratschke J., Neuhaus R., Tullius S., Haller G., Jonas S., Steinmüller T., Bechstein W-O., Neuhaus P.  
Treatment of cyclosporin-related adverse effects by conversion to tacrolimus after liver transplantation  
J Transplantation 1997, 64:6
- (17) Schumacher G., Platz P. K., Mueller A. R., Neuhaus R., Steinmüller T., Bechstein W. O., Becker M., Luck W., Schuelke M., Neuhaus P.  
Liver Transplantation - Treatment of Choice for Hepatic and Neurological Manifestation of Wilson`s Disease  
J Clin Transplantation 1997:11:217
- (18) Steinmüller T., Doss M. O., Steffen R., Blumhardt G., Bechstein W: O., Frank M., Siegl., Kretschmar R., Neuhaus P.  
Lebertranplantation bei erythrohepatischer Protoporphyrurie  
DMW 1992, 1097-1102
- (19) Esquivel C., Marino I., Fioravanti V., et al.  
Livertransplantation for metabolic disease of the liver  
J Gastroenterol Clin. North. Am. 1988:17:167
- (20) Starzl TE. Giles G., Lilly Jr., et al.  
Indications for orthotopic liver transplantation: With particular reference to hepatomas, biliary atresia, cirrhosis, Wilson disease and serum hepatitis  
J Transplant Proc 1971:3:308
- (21) Schilsky Ml., Scheinberg H., Sternlieb I.  
Liver transplantation for Wilson`s disease: indications and outcome  
J Hepatology 1994:19:583-587

- (22) Mason Al., Marsh W., Alpres Dh., et al.  
Intractable neurological Wilson's disease treated with orthotopic liver transplantation  
Dig Dis Sci 1993;38:1746
- (23) Danks Dm., Metz G., Sewell R., Prewett Ej.  
Wilson's disease in adults with cirrhosis but no neurological abnormalities  
J Br Med 1990;301:331-332
- (24) Scheinberg Ich., Sternlieb I.  
Wilson's disease.  
J Gastroenterol 1990;85:1453-1457
- (25) Roh Jk., Lee Tg., Wie Ba., Park Sh., Chang Kh.  
Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in  
Wilson's disease  
J Neurology 1994;44:1064-1068
- (26) Kilpe Ve., Krakauer H., Wren Re.  
An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to  
medicare  
J Transplantation 1993;56:554-561
- (27) Sternlieb I.  
Wilson's disease: Indications for liver transplants  
J Hepatology 1984;4:15S-17S
- (28) Rela M., Heaton Nd., Vougas V., Mc Entee G., Gane E., Farhat B., Chiyende J.,  
Miele-Vergani G., Mowat Ap., Portmann B., Williams R., Tan Kc.  
Orthotopic liver transplantation for hepatic complications of Wilson's disease  
J Br Surg 1993;80:909-911

- (29) Devictor D., desplanques L., Debray D., Ozier Y., Dubousset Am., Valayer J., Houssin D., Bernard O., Huault G.  
Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children  
J Hepatology 1992:26:1156-1162
- (30) Yarze Jc., Martin P., Munoz Sj., Friedman Ls.  
Wilson's disease: Current status  
Am J Med 1992:92:643-654
- (31) Sternlieb I.  
Perspectivs on Wilsons's disease  
J Hepatolody 1990:12:1234-1239
- (32) Polson Rj., Rolles K., Calne Ry., Williams R., Marsden D.  
Revesal of sever neurologic manifesation of Wilsons's disease following ortothropic  
Liver transplantation  
QJ Med 1987:244:685-691
- (33) Ross Sheil Ag., Mc Caughan G., Isai H., Hawker F., Thompson Jf., Dorney Sfa.  
Acute and subacute fulminant hepatic failure: The roleof liver transplantation.  
Med J aust 1991: 154: 724-728
- (34) Schafer Df., Shaw Bw.  
Fulminant hepatic failure and ortothropic liver transplantation.  
Semin Liver Dis 1989: 9: 198-194
- (35) Stampfl Da., Munoz Sj., Moritz Mj., Rubin R., Armenti Vt., Jarrell Be., Maddrey Wc.  
Heteroropic liver transplantation for fulminant Wilson's disease  
J Gastroenterology 1990: 99: 1834-1836

- (36) Terajima H., Tanaka K., Okajima K., Inomata Y., Yamaoka Y.  
 Timing of transplantation and donor selection in living related liver transplantation for fulminant Wilson's disease  
 J Transplant Proc. 1995: 27: 1177-1178
- (37) Starzl Te., Giles G., Lilly Jr., Takagi H., Martineau G., Schroter G., Halgrimson Cg., Penn I., Putman Cw.  
 Indication for orthotopic liver transplantation: With particular reference to hepatomas, biliary atresia, cirrhosis, Wilson's disease and serum hepatitis  
 J Transplant Proc 1971: 3: 308-312
- (38) Groth Cg., Dubois Rs., Corman J., Gustafsson A., Iwatsuki S., Rodgerson Do., Halgrimson Cg., Starzl Tg.  
 Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's disease  
 J Transplant Proc. 1973: 5: 829-833
- (39) Christe W:  
 Neurological disorders in liver and kidney transplant recipients  
 J Transplant Proc. 1994: 26: 3175-3176
- (40) Bladen C., Vincent Sr.  
 Characterisation and localisation of (3H) cyclosporin A binding sites in rat brain  
 J Neuroreport 1994: 5: 1386-1388
- (41) Müller Ar., Platz Kp., Bechstein Wo., Schattenfroh N., Stoltenberger-Didinger G., Blumhardt G., Christe W., Neuhaus P.  
 Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation  
 J Transplantation 1994: 58: 155-169

- (42) Jan D., Poggi F., Laurent J., Rabier P., Jouvet P., Lacaille F., Beringer A., Hubert P., Revillon Y., Saudubray J.M.  
Liver transplantation: New Indications in metabolic disorders?  
J Transplant Proc. 1994: 26: 189-190
- (43) Rela M., Muiesan P., Heaton N.D., Corbally M., Haji H., Mowat A.P., Williams R., Tan K.C.  
Orthotopic liver transplantation for hepatic-based metabolic disorders  
Transpl Int (Springer Verlag) 1995:8: 41-44
- (44) Provoost Ap., Madern Gc., Sinaasappel M., Terpstra Ot., Molenaar Jc.  
Successful prolonged correction of an inborn metabolic defect by heterotropic auxiliary  
liver transplantation in a dog model  
J Transplan Proc 1993: 25: 1950-1951
- (45) Terpsta Ot.  
Auxiliary liver grafting: a new concept in liver transplantation  
Lanct 1993: 342: 758
- (46) Chen C.L., Kuo Y.C.  
Metabolic effects of liver transplantation in Wilson's disease  
J Transplant Proc 1993:25. 2944-2947
- (47) Ringe B., Rodeck B., Fangmann J., Latta K., Kohlhaw K., Pichlmayr R.  
Cure of hepatic-based inborn errors of metabolism by liver transplantation  
J Transplant Proc 1992: 24: 2684-2686

- (48) Esquivel C.O., Vicente E., Van Thiel D., Gordon R., Marsh W., Makowka L., Koneru B., Iwatsuki S., Madrigal M., Delgado Millan M.A., Todo S., Tzakis A., Starzl T.E.  
Orthotopic liver transplantaion for alpha-1-Antitrypsin deficiency: An experimence in 29 children and 10 adults  
J Transplant Proc 1987: 14. 3798-3802
- (49) Fagerol M., Mittman C.  
Genetics of the Pi system; Pulmonary emphysema and proteolysis  
Academic Press (New York):1972.123-133
- (50) Carlos O., Esquivel M.D., Ignazio R. Marino, Fiorvianti V., Van Thiel D.H.  
Liver transplantaion for metabolic disease of the liver  
Gastroenterology Clinics of North America 1988: 17:167-174
- (51) Kiziliski T.A., Jones A.B., Kneteman N.M.  
Orthotopic liver transplantaion for alpha-1-antitrypsin deficiency in identical twins  
J Transplant Proc 1993. 25: 1912-1913
- (52) Sveger T.  
Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200 000 infants  
N Engl J Med 1996: 294:1316
- (53) Watts Rwe., Calne Ry., Rolles K., et al.  
Successful treatment of primary hyperoxalury type 1 by hepatic and renal transplantation  
J Lancet 1987: II: 474

(54) Watts rwe., Mansell Ma.

Oxalate, liver and kidneys. Combined renal and hepatic transplants transform the outlook in primary hyperoxaluria type 1

J B M 1990: 301: 772-773

(55) Sheinman Jl., Najarian Js., Mauer Sm., et al.

Successful strategies for renal transplantation in primary oxalosis

Kidney Int 1984: 24: 804

(56) Cochat P., Schärer K.

Practical pediatric nephrology: Should liver transplantation be performed before advanced renal insufficiency in primary hyperoxaluria type 1 ?

Pediatr Nephrol 1993: 7: 212-218

(57) Sue P., Wikinson A., Shaked A., Busuttill Rw.

Hepatorenal syndrome in liver transplantation

Am Surg 1991: 57: 806-809

(58) Gonwa Ta., Poplawski S., Paulsen w., et al.

Pathogenesis and outcome of hepatorenal syndrome in patients undergoing orthotopic liver transplantation

Transplant 1989: 47. 395-397

(60) Watts R.W.E., Danpure C.J., De Pauw L., Toussaint C., et al.

Combined liver-kidney and isolated liver transplantation for primary hyperoxaluria type1:

The european experience

Nephrol Dial Transplant 1991: 6: 502-511

- (61) Bufi M., Rossi A., Costa M.G., et al.  
Primary hyperoxaluria: A case report of combined liver-kidney transplantation  
J Transplant Proc 1994; 26: 3645-3646
- (62) Fung J., Makowa L., Tzakis A., et al.  
Combined liver kidney transplantation: analysis of patients with performed lympho-  
cytotoxic antibodies  
J Transplant Proc 1988; 23: 1557-1558
- (63) Gonwa Ta., Nery Jr., et al.  
Simultaneous liver and renal transplantation in man  
J Transplant 1988; 46: 690-693
- (64) Katz A., Mauer Sm.  
Transplantation in primary hyperoxaluria type 1  
Am J Med 1992; 92: 341-342
- (65) Katz A., Kim Y., Scheinmann Jl., Najarian Js., Mauer Sm.  
Long-term outcome of kidney transplantation in children with oxalosis  
J Transplant Proc 1989; 21: 2033-2035
- (66) Watts Rwe., Calne Ry., Williams R., et al.  
Primary hyperoxaluria(type 1): attempted treatment by combined hepatic and renal  
transplantation  
Q J Med 1985; 57: 697-703
- (67) Jamieson Nv., Watts Rwe., Evans Db., Williams R., Calne Ry.  
Liver and kidney transplantation in the treatment of primary hyperoxaluria  
J Transplant Proc 1991; 23: 1557-1558

(68) Scheinman JI.

Primary hyperoxaluria: therapeutic strategies for the 90's  
Kidney Int 1991; 40: 398-399

(69) Lloveras J.-J., Durand D., Dupre C., Rischman P., et al.

Combined liver kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. Prevention of the recurrence of calcium oxalate deposits in the renal graft  
clinical nephrology 1992; 38: 128-131

(70) Billie S. Fyfe, Douglas H., Quish A., Squire A., et al.

Reversal of primary Hyperoxaluria Cardiomyopathy after combined liver and renal-transplantation  
Am Journal of Cardiol 1995; 75: 210-214

(71) Janssen F., Hall M., Schurmans T., De Pauw L., Hooghe L., Gelin M., Goyens P., Kinnaert P.

Combined liver and kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1 in children  
Transplant Proc 1994; 26: 110-111

(72) Toussaint C., Vienne A., De Pauw L., Gelin M., et al.

Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1  
J Transplant 1995; 59: 1700-1704

(73) Mowat A.P.

Liver disorders in children: The indications for liver replacement in parenchymal and metabolic diseases  
J Transplant Proc 1987; 14: 3236-3241

- (74) Jan D., Poggi F., Jouvet P., Rabier D., Laurent J., et al  
Definitive cure of hyperammonemia by liver transplantation in urea cycle defects:  
Report of three cases  
J Transplant Proc 1994; 26: 188
- (75) Todo S., Starzl T.E., Tzakis A., et al  
Orthotopic liver transplantation for urea cycle enzyme deficiency  
J Hepatology 1992; 31: 419-422
- (76) Hasegawa T., Tzakis A., Todo S., Reyes J, Starzl T.E. et al  
Orthotopic liver transplantation for Ornithine Transcarbamylase deficiency with hyperammonemic encephalopathy  
J Pediatric Surgery 1995; 30: 863-865
- (77) Whittington P., Edmond Jc., Heffron Nd., et al  
Orthotopic auxiliary liver transplantation for Crigler-Najjar-Syndrome  
J Lancet 1993; 342: 779
- (78) Edwards Cq., Kushner Jp.  
Screening for hemochromatosis  
N Engl J Med 1993; 328: 1616-1620
- (79) Fagiuoli S., Hassanein T., Gurakar A., Caraceni P., et al.  
Liver transplantation for hereditary hemochromatosis (HCC)  
J Gastroenterology 1993; 104: A898
- (80) Kilpe Ve., Krakauer H., Wren Re.  
An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centres as reported to Medicare  
J Transplant 1993; 56: 554-561

(81) Nichols Gm., Bacon Br.

Hereditary hemochromatosis: pathogenesis and clinical features of a common disease

Am J Gastroenterol 1989; 84: 851-862

(82) Farrell F.J., Nguyen M., Woodley S., Imperial J.C., et al.

Outcome of liver transplantation in patients with hemochromatosis

J Hepatology 1994; 20: 404-409

(83) Mosimann F., gardaz Jp., Fontollet C., et al.

Fatal cardiomyopathy after liver transplantation for genetic hemochromatosis

J Transplant Proc 1994; 26: 3635

(84) Koskinas J., Portmann B., Lombard M., Smith T., Williams R.

Persistent iron overload 4 years after inadvertent transplantation of a haemochromatotic liver in a Patient with primary biliary cirrhosis

J Hepatology 1992; 16: 351-354

(85) Dietze O., Vogel W., Braunsperger B., Margreiter R.

Liver transplantation in idiopathic hemochromatosis

J Transplant Proc 1990; 22: 1512-1513

(86) Gauer E.B., Doss M.O., Riemann J.F.

Erythrohepatische Protoporphyrinurie: Eine seltene Differentialdiagnose des parenchymatösen Ikterus

Dtsch. med. Wschr. 1995; 120: 713-717

(87) Mion F.B.C., Faure J.L., Berger F., McGregor B., Perrot H., Paliard P.

Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria

J Hepatology 1992; 16: 203-207

- (88) Bloomer J.R., Weimer M.K., Bossenmaier I.C., Snover D.C., Payne W.D., Ascher N.L.  
Liver transplantaion in a patient with protopophyria  
J Gastroenterology 1998: 97:188-!94
- (89) Polson R.J., Lim C.K., Rolles K., Calne R.Y., Williams R.  
The effect of liver transplantation in a 13-year-old boy with erythropoietic protoporphyria  
J Transplantation 1988: 46: 386-389
- (90) Steinmüller T., Doss M.O., Steffen R., et al.  
Lebertransplantation bei erythroetischer Protoporphyrrie  
DMV 1992: 117: 1197
- (91) Elborn S.T.  
Cystic fibrosis: prospects for gene therapy  
Hospital Update 1994: 20:13-20
- (92) Scott-Jupp R., Lama M., Tanner M.S.  
Prevalence of liver disease in cystic fibrosis  
Arch. Dis Child 1991:66: 698-701
- (93) Noble-Jamieson G., Valente J., Barnes N.D., Friend P.J., Jamieson N.V., Ramussen A., Calne R.Y.  
Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis  
Arch Dis Child 1994. 71: 349-352
- (94) Miele L.A., Orenstein D., Teperman L., Podesta L., Koneru B., Starzl T.E.  
Liver transplantation in cystic fibrosis  
J The Lancet 1989: 13:1073

- (95) Tanner M.S.  
Liver and biliary problems in cystic fibrosis  
Soc Med 1992: 85: 20-24
- (96) Cotting J., Lentze M.J., Reichen J.  
Effects of ursodoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis  
Gut 1990: 31: 918-921
- (97) Greally P., Hussein M.J., Cook A.J., Sampson A.P., Piper P.J., Price J.F.  
Sputum tumor necrosis factor-alpha and leukotriene concentrations in cystic fibrosis  
Arch Dis Child 1993: 68: 389-392
- (98) Dodge J.A., Morrison G.  
Diabetes mellitus in cystic fibrosis: a review  
J Soc Med 1992: 85: 25-28
- (99) Stern R.C., Mayes J.T., Weber F.L.Jr., Blades E.W., Schulak J.A.  
Restoration of exocrine pancreatic function following pancreas-liver-kidney transplantation in a cystic fibrosis patient  
Clin Transplant 1994: 8: 1-4
- (100) Folkman J., Philippart A., Tze W., Crigler J.  
Portocaval shunt for glycogen storage disease: value of prolonged intravenous hyperalimentation before surgery  
Surgery 1972: 72: 306-314
- (101) Burr I., O'Neill J., Karzon D., et al.  
Comparison of the effects of total parenteral nutrition, continuous intragastric feeding, and portocaval shunt on a patient with type I glycogen storage disease  
J Pediatr 1974: 85: 792-795

(102) Fernandes J., Alaupovic P., Wit J.M.

Gastric drip feeding in patient with glycogen storage disease type I. Its effects on growth and plasmalipids and apolipoproteins

Pediatr Res 1989: 25:327-331

(103) Sidbury J., Chen Y., Roe C.

The role of a raw starches in the treatment of type I glycogenosis

Arch Intern Med 1986: 146. 370-373

(104) Wolfsdorf J., RudlinC., Crigler J.

Physical growth and development of children with type I glycogen storage disease: comparison of the effects of long term use of dextrose uncooked cornstarch

Am J Clin Nutr 1990:52: 1051-1057

(105) Hayde M., Widhalm K.

Effects of cornstarch treatment in very young with glycogen storage disease type I

Eur J Pediatr 1990: 149: 630-633

(106) Malatack J., Iwatsuki S., Gartner J., et al.

Liver transplantation for type I glycogen storage disease

Lancet 1983: 1073-1075

(107) Kirschner B., Baker A., Thorp F.

Growth in adulthood after liver transplantation for glycogen storage type I

J Gastroenterology 1991: 101. 238-241

(108) Burdelski M., Rodeck B., Latta A., Brodehl J., Ringe B., Pichlmayr R.

Treatment of inherited metabolic disorders by liver transplantation

J Inherit Metab Dis 1991; 14: 604-618

(109) Lachoux A., Boillot O., Stamm D., et al.

Treatment with lenograstim and orthotopic liver transplantation for glycogen storage disease type Ib

J of Pediatr 1993. 12: 1005-1008

(110) dpa

Zehn Leberlappen an der Charite' verpflanzt

Tagesspiegel: 3. Mai 2000: Nr. 17040: 13

## **8 Anhang**

### **Lebenslauf**

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





## **Publikation**

J. Pratschke, T. Steinmüller, W.O. Bechstein, R. Neuhaus, S.G. Tullius, S. Jonas, M.Lang, C. Haeberer, W. Luck, M. Becker, and P. Neuhaus  
Orthotopic Liver Transplantation for Hepatic Associated Metabolic Disorders  
Transplantations Proceedings, 31, 1-000(1999)

## **Worte des Dankes**

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Neuhaus und Herrn PD Dr. med. Johann Pratschke für die Überlassung des interessanten Themas und die optimale Betreuung meiner Dissertation. Frau Dr. med. Ruth Neuhaus möchte ich für die freundliche Hilfe und Möglichkeit der Einsicht in die Patientenakten in der Transplantationsambulanz danken. Desweiteren gilt mein Dank Herrn Dr. med. Werner Lück für die Unterstützung und Verfügungstellung der Daten, der im Kindesalter transplantierten Patienten.

Ausdrücklicher Dank gilt meinem Bruder Dr. Ing. Franz Nuscheler, der mich unermüdlich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert hat.

## **Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich, Christine Häberer, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, im Dezember 2006