

4 Ergebnisse

Untersucht wurden alle Histologien, die in den Krankenhausakten zu finden waren. Von 271 Patienten wurden folgende Histologien evaluiert: Histologien der explantierten Leber (n=161), 1-Jahres-Biopsien (n=214), 3-Jahres-Biopsien (n=159), 5-Jahres-Biopsien (n=115), 7-Jahres-Biopsien (n=37), 10-Jahres-Biopsien (n=24) und 13-Jahres-Biopsien (n=6). Fehlende Daten sind auf Weiterbehandlung der Patienten in einem anderen Zentrum, mangelnde Rückmeldung, Verzicht auf Biopsie wegen oraler Antikoagulation oder Verzicht auf Biopsie auf Wunsch des Patienten zurückzuführen. Auch wurden routinemäßige 7-Jahres-Biopsien erst bei Patienten eingeführt, die seit 1994 in unserem Zentrum transplantiert wurden.

4.1 Histologien

4.1.1 Die explantierte Empfänger-Leber

Erhältlich waren die histologischen Beurteilungen der explantierten Organe von 161 der 271 Patienten. 153 beurteilte Gewebeprobe (95%) zeigten eine Leberzirrhose (Fibrosegrad 4). 5 Gewebeprobe (3,1%) zeigten keine Fibrosierung des Lebergewebes, 2 Proben (1,2%) eine leichte Fibrose ohne Septenbildung und eine Probe eine Fibrosierung mit leichter Septenbildung. Gleichzeitig fand sich bei 132 Patienten (82%) eine portale Entzündungsreaktion der Leber. Einzelzellnekrosen sah man in 46 Fällen (28,6%). 159 der 161 Gewebeprobe (98,8%) zeigten keine oder nur eine leichte Verfettung des Gewebes bis 60%. Nur in 2 Fällen konnte eine schwere Verfettung von mehr als 61% des Lebergewebes festgestellt werden. Auffällig war weiterhin eine deutliche Siderose bei 62 der 161 Patienten (38,5%). Duktopenien zeigten sich in 2 Fällen (1,2%).

Diagnosen von 161 Gewebeprobe	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	5	3,1
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	2	1,2
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	1	0,6
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	153	95,0
Portale Entzündung	132	82,0
Einzelzellnekrosen	46	28,6
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	109	67,7
1-20% Verfettung (Grad 1)	40	24,8
21-40% Verfettung (Grad 2)	8	5,0
41-60% Verfettung (Grad 3)	2	1,2
61-80% Verfettung (Grad 4)	2	1,2
81-100% Verfettung (Grad 5)	0	0,0
Siderose	62	38,5
Duktopenie	2	1,2

Tabelle 3: Histologische Ergebnisse der explantierten Organe

4.1.2 1-Jahres-Biopsie

Von 271 Patienten hatten bis zum Ende des Untersuchungszeitraums 257 Patienten die Transplantation ein Jahr überlebt. Ein-Jahres-Biopsien lagen von 214 der 257 Patienten vor, 43 Patientendaten konnten nicht evaluiert werden. 200 von 214 untersuchten Patienten (93,5%) zeigten keine oder eine leichte Fibrosierung ohne Septenbildung, 14 Patienten (6,5%) hatten eine Fibrosierung mit leichter Septenbildung. Starke Septenbildung oder Leberzirrhose fand sich in keiner der untersuchten Gewebeproben. Eine portale Entzündung hatten 79 Patienten (36,9%). Einzelzellnekrosen wurden in 18,2% der Fälle bei 39 Patienten gefunden. Es wurden 195 Gewebeproben (91,1%) mit dem Vorhandensein keiner oder einer leichten Verfettung bis 60% (Grad 0-3) beurteilt, 19 Proben (8,9%) zeigten eine schwere Verfettung zwischen 61-100% (Grad 4-5). Eine Eisenspeicherung kam bei 14 Patienten (6,5%) vor. Duktopenie sah man bei 2 Patienten (0,9%).

Diagnosen von 214 Gewebeproben	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	111	51,9
Leichte Fibrose ohne Septenbildung (Grad 1)	89	41,6
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	14	6,5
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0
Portale Entzündung	79	36,9
Einzelzellnekrosen	39	18,2
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	100	46,7
1-20% Verfettung (Grad 1)	68	31,8
21-40% Verfettung (Grad 2)	15	7,0
41-60% Verfettung (Grad 3)	12	5,6
61-80% Verfettung (Grad 4)	14	6,5
81-100% Verfettung (Grad 5)	5	2,3
Siderose	14	6,5
Duktopenie	2	0,9

Tabelle 4: Histologische Ergebnisse der 1-Jahres-Biopsie

4.1.3 3-Jahres-Biopsie

Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums hatten 214 von 271 Patienten die Transplantation drei Jahre überlebt. Von diesen 214 Patienten standen 159 Gewebeproben zur Verfügung. 140 Patienten (88,1%) zeigten keine Fibrosierung (69/159; 43,4%) oder eine leichte Fibrosierung ohne Septenbildung (71/159; 44,7%). 16 Patienten (10%) hatten bereits eine leichte Septenbildung im Parenchym, 3 Patienten (1,9%) eine schwere Septenbildung ohne Zirrhose. Keine der untersuchten Gewebeproben wurde als Leberzirrhose beurteilt. Des Weiteren ergab die Biopsie bei 67 Patienten (42,1%) eine fortbestehende portale Entzündung, sowie in 25 Fällen (15,7%) Einzelzellnekrosen. Bei 133 Patienten (83,6%) bestand keine oder eine leichte Verfettung bis 60% (Grad 0-3), 26 Patienten (16,4%) zeigten eine Verfettung der Leber zwischen 61-100% (Grad 4-5). Eine Siderose der Sternzellen und Hepatozyten war bei 20 Patienten (12,6%) zu sehen, Duktopenien bei 2 Patienten (1,3%).

Diagnosen von 159 Gewebeproben	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	69	43,4
Leichte Fibrose ohne Septenbildung (Grad 1)	71	44,7
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	16	10,0
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	3	1,9
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0
Portale Entzündung	67	42,1
Einzelzellnekrosen	25	15,7
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	56	35,2
1-20% Verfettung (Grad 1)	46	28,9
21-40% Verfettung (Grad 2)	25	15,7
41-60% Verfettung (Grad 3)	6	3,8
61-80% Verfettung (Grad 4)	15	9,4
81-100% Verfettung (Grad 5)	11	6,9
Siderose	20	12,6
Duktopenie	2	1,3

Tabelle 5: Histologische Ergebnisse der 3-Jahres-Biopsie

4.1.4 5-Jahres-Biopsie

Von insgesamt 271 beobachteten Patienten hatten bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes 176 Patienten die Transplantation um 5 Jahre überlebt. 115 dieser 176 Patienten hatten eine beurteilbare 5-Jahres-Biopsie, von 61 Patienten waren keine histologischen Daten erhältlich. Neunundvierzig (42,6%) der Patienten zeigten 5 Jahre nach Transplantation keinen fibrotischen Umbau der Leber. 47 Patienten (40,9%) hatten eine portale Fibrosierung (Grad 1) ohne Septenbildung, 15 Patienten (13%) eine leichte Septenbildung und vier Patienten (3,5%) eine starke Septenbildung ohne Zirrhose. Ein Zirrhotischer Umbau der Leber wurde nach 5 Jahren bei keinem der untersuchten Patienten beobachtet. Die Biopsie ergab bei 40 Patienten (34,8%) eine portale Entzündungsreaktion der Leber, bei 22 Patienten (19,1%) konnten Einzelzellnekrosen in der Gewebeprobe evaluiert werden. Keine oder eine leichte Verfettung (bis 60% Steatosis) sah man bei 101 Patienten (87,8%), eine schwere Verfettung (61-100% Steatosis) bei 14 Patienten (12,2%). Eisenspeicherung wurde bei 14 Patienten beobachtet (12,2%), eine Duktopenie kam in einem Fall vor (0,9%).

Diagnosen von 115 Gewebeproben	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	49	42,6
Leichte Fibrose ohne Septenbildung (Grad 1)	47	40,9
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	15	13,0
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	4	3,5
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0
Portale Entzündung	40	34,8
Einzelzellnekrosen	22	19,1
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	36	31,3
1-20% Verfettung (Grad 1)	34	29,6
21-40% Verfettung (Grad 2)	22	19,1
41-60% Verfettung (Grad 3)	9	7,8
61-80% Verfettung (Grad 4)	10	8,7
81-100% Verfettung (Grad 5)	4	3,5
Siderose	14	12,2
Duktopenie	1	0,9

Tabelle 6: Histologische Ergebnisse der 5-Jahres-Biopsie

4.1.5 7-Jahres-Biopsie

Von 271 Patienten hatten bis zum Ende des Untersuchungszeitraums 138 Patienten die Transplantation 7 Jahre überlebt. Von 37 Patienten dieser Patienten lag eine beurteilbare 7-Jahres-Biopsie vor. Fünf der 37 Patienten (13,5%) hatten nach 7 Jahren keine fibrotischen Veränderungen der Leber, 19 (51,4%) eine leichte Fibrosierung ohne Septenbildung, 12 (32,4%) wenig Septenbildung und ein Patient (2,7%) zeigte viel Septenbildung ohne Zirrhose. Bei keinem Patienten ließ sich ein zirrhotischer Umbau der Leber feststellen. Achtzehn von siebenunddreißig Patienten (48,6%) zeigten eine portale Entzündung, in sieben Fällen (18,9%) sah man Einzelzellnekrosen. Keine oder eine leichte Verfettung der Leber bis 60% wurde bei 33 Patienten (89,2%) festgestellt, 4 Patienten (10,8%) hatten eine schwere Verfettung (61-80%ige Steatosis). Eine Eisenspeicherung zeigten 4 Patienten (10,8%), Duktopenien wurden in keinem der Präparate gefunden.

Diagnosen von 37 Gewebeproben	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	5	13,5
Leichte Fibrose ohne Septenbildung (Grad 1)	19	51,4
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	12	32,4
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	1	2,7
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0
Portale Entzündung	18	48,6
Einzelzellnekrosen	7	18,9
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	11	29,7
1-20% Verfettung (Grad 1)	9	24,3
21-40% Verfettung (Grad 2)	8	21,6
41-60% Verfettung (Grad 3)	5	13,5
61-80% Verfettung (Grad 4)	4	10,8
81-100% Verfettung (Grad 5)	0	0,0
Siderose	4	10,8
Duktopenie	0	0,0

Tabelle 7: Histologische Ergebnisse der 7-Jahres-Biopsie

4.1.6 10-Jahres-Biopsie

Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums hatten 70 Patienten von 271 die Transplantation um 10 Jahre überlebt. Von diesen 70 Patienten waren 24 Leberbiopsien vorhanden. Die wichtigsten Diagnosen waren: 4 Patienten (16,7%) hatten keine fibrotischen Veränderungen, 14 (58,3%) zeigten eine portale Fibrosierung ohne Septenbildung und 6 Patienten (25,0%), zeigten eine leichte Septenbildung. Schwere Septenbildung oder zirrhotischer Umbau des Lebergewebes war in keinem Präparat zu erkennen. Eine portale Entzündung hatten 10 Patienten (41,7%), Einzelzellnekrosen sah man bei 2 Patienten (8,3%). Bei 21 Patienten (87,5%) beobachtete man keine oder eine leichte Verfettung der Leber bis 60% Steatosis, 3 Patienten (12,5%) hatten eine schwere Verfettung (61-100% Steatosis). Eine Parenchymsiderose wurde bei 2 Patienten (8,3%) beschrieben, Duktopenien wurden bei keinem der beobachteten Patienten festgestellt.

Diagnosen von 24 Gewebeproben	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	4	16,7
Leichte Fibrose ohne Septenbildung (Grad 1)	14	58,3
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	6	25,0
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0
Portale Entzündung	10	41,7
Einzelzellnekrosen	2	8,3
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	7	29,2
1-20% Verfettung (Grad 1)	6	25,0
21-40% Verfettung (Grad 2)	6	25,0
41-60% Verfettung (Grad 3)	2	8,3
61-80% Verfettung (Grad 4)	2	8,3
81-100% Verfettung (Grad 5)	1	4,2
Siderose	2	8,3
Duktopenie	0	0,0

Tabelle 8: Histologische Ergebnisse der 10-Jahres-Biopsie

4.1.7 13-Jahres-Biopsie

Von insgesamt 271 Patienten hatten 19 Patienten bis zum Ende des Untersuchungszeitraums die Transplantation um 13 Jahre überlebt. Von diesen 19 Patienten standen 6 Leberbiopsien zur Auswertung zur Verfügung. Vier von sechs Patienten (66,7%) zeigten keinen fibrotischen Umbau der Leber, in einem Fall (16,7%) konnte ein fibrotischer Umbau mit wenig Septenbildung evaluiert werden, in einem anderen Fall (16,7%) viel Septenbildung ohne Zirrhose (Fibrosegrad 3). In keinem der 6 Fälle kam es nach 13 Jahren zu einer erneuten Zirrhose. Drei Patienten (50%) zeigten eine portale Entzündungsreaktion, ein Patient (16,7%) zeigte zusätzlich Einzelzellnekrosen. Eine leichte Verfettung (Grad 1, bis 20% Steatosis) wurde bei zwei Patienten gesehen, die anderen vier Gewebeproben waren nicht verfettet. In keinem der 6 Fälle konnten Eisenspeicherung oder Duktopenie nachgewiesen werden.

Diagnosen für 6 Gewebeproben	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	0	0,0
Leichte Fibrose ohne Septenbildung (Grad 1)	4	66,7
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	1	16,7
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	1	16,7
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0
Portale Entzündung	3	50,0
Einzelzellnekrosen	1	16,7
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	4	66,7
1-20% Verfettung (Grad 1)	2	33,3
21-40% Verfettung (Grad 2)	0	0,0
41-60% Verfettung (Grad 3)	0	0,0
61-80% Verfettung (Grad 4)	0	0,0
81-100% Verfettung (Grad 5)	0	0,0
Siderose	0	0,0
Duktopenie	0	0,0

Tabelle 9: Histologische Ergebnisse der 13-Jahres-Biopsie

4.2 Unterschiede zwischen Abstinenz und Konsum

Unterschieden wurde zwischen Patienten die eine strikte Alkoholkarenz nach der Transplantation einhielten (n=198; 73,1%; Abstinenz-Gruppe) und Patienten die nach Transplantation wieder Alkohol konsumierten (n=73; 26,9%; Rezidiv-Gruppe). Die Gruppe der trinkenden Patienten setzte sich zusammen aus 30 Frauen (41,1%) und 43 Männern (58,9%), die Gruppe der abstinenten Patienten bestand aus 57 Frauen (28,8%) und 141 Männern (71,2%). Die Daten wurden erhoben anhand von eigenen Aussagen der Patienten, bestätigt von Angehörigen, Hausärzten sowie durch Laborwerte und Leberbiopsien.

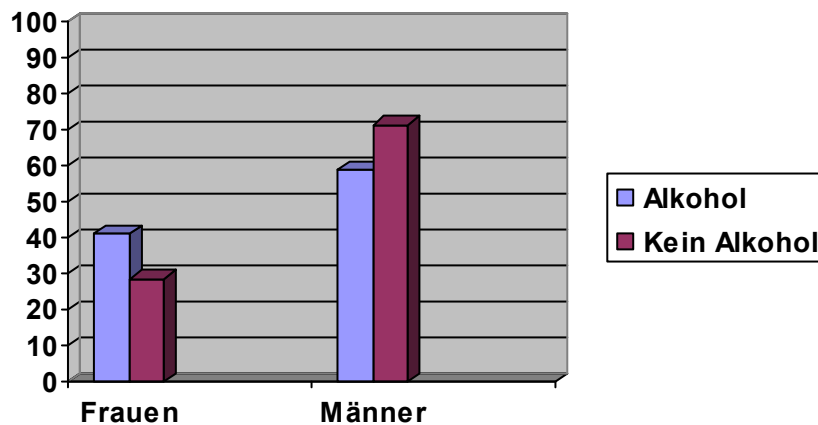


Abb. 8: Geschlechterverteilung bei Erkrankungsrezidivs und Alkoholabstinenz nach LTx

4.2.1 Fibroseentwicklung bei Alkoholabstinenz und Alkoholabusus

Untersucht wurden die Fibrosegrade des Lebergewebes 1, 3, 5 und 7 Jahre nach der Transplantation. 10-Jahres-Biopsien waren nur von 24 Patienten, 13-Jahres-Biopsien insgesamt nur von 6 Patienten erhältlich. Sie wurden aufgrund mangelnder Aussagekraft vernachlässigt.

Die Patientengruppe teilte sich in abstinenten Patienten (n=198; Abstinenz-Gruppe) und trinkende Patienten (n=73; Rezidiv-Gruppe). Wie aus Tabelle 9 ersichtlich zeigten sich 1 Jahr nach der Transplantation folgende Unterschiede in der Fibroseentwicklung zwischen den beiden Gruppen: in der Abstinenz-Gruppe konnte bei 79/156 (50,6%) keine Fibrosierung des Lebergewebes festgestellt werden, ähnlich verhielt es sich in der Rezidivgruppe wo 32/58 (55,2%) Patienten keine erneute Fibrosierung zeigten. Auch bezüglich höherer

Fibrosierungsgrade stellten sich die beiden Gruppen ähnlich dar. Mit einem p-Wert von 0,613 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in diesem Zeitraum festgestellt werden. Drei Jahre nach Transplantation zeigten die Biopsien der Abstinenz-Gruppe (n=112) und der Rezidiv-Gruppe (n=47) folgende Resultate: 52/112 der abstinenten Patienten (46,4%) hatten keine erneute Fibrose vs. 17/47 (36,2%) der trinkenden Patienten. Eine Fibrose mit schwerer Septenbildung (Grad 3) zeigte 1 Patient aus der Abstinenzgruppe (0,9%) und 2 Patienten aus der Rezidivgruppe (4,2%). Der p-Wert ist mit 0,144 nicht statistisch signifikant. In der 5-Jahres-Biopsie sah man in der Abstinenzgruppe (n=85) 36 Patienten (42,4%) ohne Fibrosierung bzw. 38 Patienten (44,7%) mit einer leichten Fibrose (Grad 1) des Lebergewebes. In der Rezidivgruppe hatten 13 Patienten (43,3%) gar keine Anzeichen für erneute Fibrosierung bzw. 9 Patienten (30,0%) eine leichte Fibrose ohne Septenbildung. Eine Fibrosierung mit schwerer Septenbildung (Grad 3) hatte in der Gruppe ohne Alkohol 1 Patient (1,1%), in der Gruppe mit Alkohol sah man eine erneute Fibrose Grad 3 bei 3 Patienten (10,0%). Es zeigten sich zu diesem Zeitpunkt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,479$).

Eine 7-Jahres-Biopsie war von insgesamt 37 Patienten erhältlich, davon waren 5 Patienten aus der Rezidivgruppe und 32 Patienten aus der Non-Rezidivgruppe. Von den 32 nicht-trinkenden Patienten hatten 4 (12,5%) keine Fibrosierung, 19 Patienten (59,4%) hatten eine leichte Fibrose ohne Septenbildung (Grad 1) und 9 Patienten hatten eine zweitgradige Fibrose mit leichter Septenbildung. Kein Patient aus dieser Gruppe hatte eine schwere Septenbildung oder erneute Zirrhose. In der Rezidivgruppe sah man einen Patienten (20%) ohne Fibrosierung, drei Patienten (60%) hatten eine leichte Septenbildung und ein Patient eine schwere Septenbildung. Zu diesem Zeitpunkt gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,075$).

Zeit			Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Σ gesamt	p-Werte
			keine Fibro- sierung	Fibrose ohne Septen	leichte Septen- bildung	schwere Septen- bildung		
1 Jahr nach Tx	+A	n	32	22	4	0	58	0,613
		%	55,2	37,9	6,9	0,0	100	
	- A	n	79	67	10	0	156	
		%	50,6	42,9	6,4	0,0	100	
3 Jahre nach Tx	+A	n	17	22	6	2	47	0,144
		%	36,2	46,8	12,8	4,2	100	
	- A	n	52	49	10	1	112	
		%	46,4	43,8	8,9	0,9	100	
5 Jahre nach Tx	+A	n	13	9	5	3	30	0,479
		%	43,3	30,0	16,7	10,0	100	
	- A	n	36	38	10	1	85	
		%	42,4	44,7	11,8	1,1	100	
7 Jahre nach Tx	+A	n	1	0	3	1	5	0,075
		%	20,0	0,0	60,0	20,0	100	
	- A	n	4	19	9	0	32	
		%	12,5	59,4	28,1	0,0	100	

-A: kein Alkohol +A: mit Alkohol *signifikant

Tabelle 10: Unterschiede in der Fibroseentwicklung bei Alkoholabstinenz und Konsum

4.2.2 Verfettung der Leber bei Alkoholabstinenz und Konsum

Untersucht wurden die Verfettungsgrade des Lebergewebes 1, 3, 5 und 7 Jahre nach Transplantation. Auch hier wurden die 10- und 13-Jahres-Biopsien vernachlässigt, da es sich nur um 24 bzw. 6 Gewebeproben handelte. Die Patientengruppe teilte sich in 198 abstinenten- und 73 trinkende Patienten.

Ein Jahr nach Transplantation zeigten sich in den vorhandenen Biopsien von 156 abstinenten- und 58 trinkenden Patienten folgende Ergebnisse: keine Verfettung zeigten in der Abstinenzgruppe 84/156 Patienten (53,8%) wohingegen in der Alkoholgruppe 16/54 (27,6%) keine Fetteinlagerungen zeigten. Eine 60-80%ige Verfettung (Grad 4) hatten aus der abstinenten Gruppe 6 Patienten (3,8%), in der Alkoholgruppe zeigten Selbige 8 Patienten (13,8%). Eine Grad-5-Verfettung (81-100%) hatte ein Jahr nach Transplantation in der Abstinenzgruppe kein Patient, in der Alkoholgruppe zeigten 5/58 (6,8%) diese Veränderungen. Ein Jahr nach Transplantation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit $p < 0,001$. Im dritten Jahr nach Transplantation sah man in 112 Biopsien von Patienten die keinen Alkohol tranken und 47 Biopsien von Patienten die Alkohol tranken folgende Resultate: keine Leberverfettung hatten in der abstinenten Gruppe 45/112 Patienten (40,2%), in der Rezidivgruppe waren es 11/47 Patienten (23,4%). Eine Grad-4-Verfettung zeigten in der Abstinenzgruppe 7/112 Patienten (6,3%), in der Alkoholgruppe waren es 8/47 (17,0%). 81-100% Verfettung sah man in der Gruppe ohne Alkohol bei 3 Patienten (3,7%), in der Gruppe mit Alkohol bei 8 Patienten (17,0%). Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit $p = 0,001$. In den Biopsien fünf Jahre nach Transplantation zeigten sich diese Ergebnisse: keine Verfettung der Leber hatten 31/85 Patienten (36,5%) in der Abstinenzgruppe und 5/30 Patienten in der Rezidivgruppe (16,7%). Eine Leberverfettung Grad 4 sah man bei 6/85 (7,1%) der abstinenten Patienten und 4/30 (13,3%) der nicht-abstinenten Patienten. 81-100% verfettetes Lebergewebe hatten in der Abstinenzgruppe 2 Patienten (2,4%) ebenso viele wie in der Rezidivgruppe (2/30; 6,7%). Dies ergab einen statistisch signifikanten Unterschied der beiden untersuchten Gruppen von $p = 0,01$. Sieben Jahre nach Transplantation standen 32 Biopsien der abstinenten Patienten und 5 Biopsien der Trinkenden zur Verfügung. Von den abstinenten Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt 11/32 (34,4%) keine Anzeichen einer Leberverfettung, in der Rezidivgruppe konnte kein Patient ohne Verfettung evaluiert werden. 3 von 32 Patienten (9,4%) aus der Abstinenzgruppe hatten eine Verfettung Grad 4 (61-80% Fett), ein Patient (20%) aus der Rezidivgruppe zeigte dieselbe Veränderung. Eine 81-100%ige Verfettung sah man in beiden Gruppen bei keinem Patienten. Zu diesem Zeitpunkt der Untersuchung kann mit $p = 0,096$ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. 10-Jahres-Biopsien standen von 20 abstinenten und 4 trinkenden Patienten zur Verfügung, 13-Jahres-Biopsien konnten von 5 abstinenten und einem trinkenden

Patienten untersucht werden. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft dieser wenigen Biopsien, wurde auf eine Auswertung dieser beiden Gruppen verzichtet.

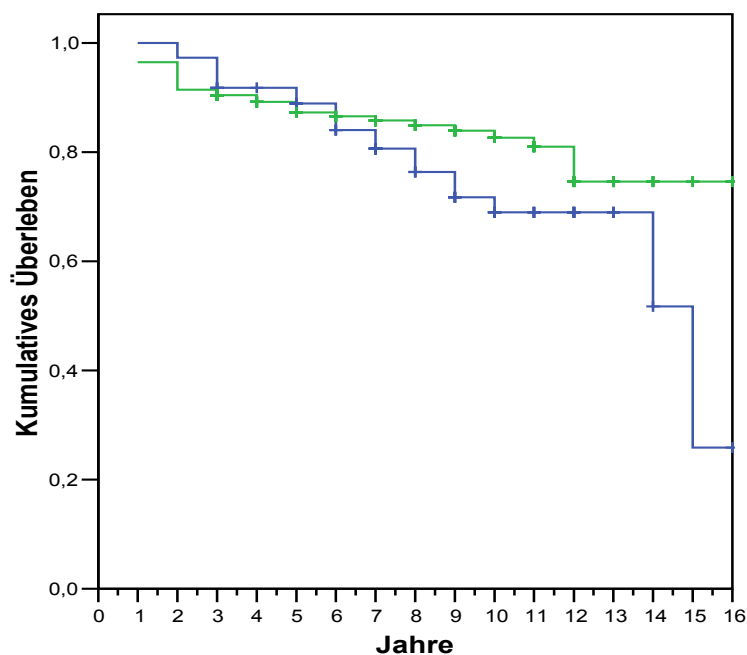
Zeit			Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Σ gesamt	p- Werte
			keine	1-20%	21- 40%	41- 60%	61- 80%	81- 100%		
1 Jahr nach Tx	+A	n	16	18	5	6	8	5	58	* <0,001
		%	27,6	31,0	8,6	10,3	13,8	8,6	100	
	- A	n	84	50	10	6	6	0	156	
		%	53,8	32,1	6,4	3,8	3,8	0,0	100	
3 Jahre nach Tx	+A	n	11	11	6	3	8	8	47	* 0,001
		%	23,4	23,4	12,8	6,4	17,0	17,0	100	
	- A	n	45	35	19	3	7	3	112	
		%	40,2	31,3	17,0	2,7	6,3	2,7	100	
5 Jahre nach Tx	+A	n	5	8	7	4	4	2	30	* 0,01
		%	16,7	26,7	23,3	13,3	13,3	6,7	100	
	- A	n	31	26	15	5	6	2	85	
		%	36,5	30,6	17,6	5,9	7,1	2,4	100	
7 Jahre nach Tx	+A	n	0	1	2	1	1	0	5	0,096
		%	0,0	20,0	40,0	20,0	20,0	0,0	100	
	- A	n	11	8	6	4	3	0	32	
		%	34,4	25,0	18,8	12,5	9,4	0,0	100	

+A: mit Alkohol – A: ohne Alkohol *signifikant

Tabelle 11: Unterschiedliche Entwicklung der Verfettung bei Alkoholabstinenz und Konsum

4.2.3 Überlebenszeit bei Alkoholabstinenz und Konsum

Die Überlebenszeit der untersuchten Patientengruppe (n=271) betrug durchschnittlich $7,1 \pm 3,9$ Jahre ab Tag 1 nach Transplantation. In der Abstinenz-Gruppe (n=198) ergab sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von $6,9 \pm 4,1$ Jahre, in der Rezidiv-Gruppe (n=73) sah man eine durchschnittliche Überlebenszeit von $7,6 \pm 3,4$ Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen in der Abstinenzgruppe 87%, in der Rezidiv-Gruppe 88%. Hingegen konnte eine 10-Jahres-Überlebensrate in der Abstinenzgruppe von 82%, in der Rezidivgruppe von 68% errechnet werden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeit zwischen den beiden Gruppen ($p=0,017$).



--- ohne Alkohol --- mit Alkohol

Abb. 9 Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Alkoholabstinenz und Alkoholrezidiv

4.3 HCC und Alkoholzirrhose

4.3.1 Biopsieergebnisse in der HCC-Gruppe

Da das Hepatozelluläre Karzinom Einfluss auf den Krankheitsverlauf und somit auf die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse haben könnte, werden Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose und zusätzlichem hepatozellulärem Karzinom (n=34) hier gesondert besprochen. In dieser Gruppe zeigten sich folgende Ergebnisse:

Es standen Histologien explantierter Organe von 29 der 34 untersuchten Patienten zur Verfügung. Diese ergaben folgende Befunde: alle 29 Patienten zeigten eine Fibrose 4. Grades (vollständige Zirrhose des Lebergewebes). 26 Patienten (89,7%) hatten eine portale Entzündung, 12 Patienten (41,4%) hatten Einzelzellnekrosen. Keine oder nur eine leichte Verfettung bis 60% (Grad 0-3) zeigten 27 Patienten (93,2%), 2 Biopsien (6,8%) zeigten eine schwere Leberzellverfettung. Eine Eisenspeicherung konnte bei 9 Patienten (31%) festgestellt werden.

Von 27 der 34 Patienten standen 1-Jahres-Biopsien zur Verfügung. Es lebten zu diesem Zeitpunkt noch 32 Patienten. 25 Patienten (92,6%) zeigten keine oder nur eine leichte Fibrosierung des Lebergewebes ohne Septenbildung, 2 Patienten (7,4%) hatten eine leichte Septenbildung. Schwere Septenbildung oder erneute Leberzirrhose konnte in keinem der Präparate gezeigt werden. Eine portale Entzündung war bei 11 Patienten (40,7%) zu sehen, Einzelzellnekrosen dagegen hatten nur 4 Patienten (14,8%). Keine oder eine leichte Verfettung bis 60% hatten 26 von 27 Patienten (96,3%), nur ein Patient (3,7%) zeigte eine schwere Leberverfettung zwischen 81-100% (Grad 5). Kein Patient hatte eine Eisenspeicherung, ebenso kam in keinem der Fälle eine Duktopenie vor.

3-Jahres-Biopsien waren von 16 Patienten erhältlich, 24 lebten zu diesem Zeitpunkt noch. 14 Patienten (87,6%) hatten keine oder nur eine leichte Fibrosierung ohne Septenbildung, 2 Patienten (12,4%) eine leichte bzw. starke Septenbildung, kein Patient zeigte Anzeichen für eine Zirrhosebildung. 6 Patienten (37,5%) zeigten eine portale Entzündungsreaktion dagegen hatte nur ein Patient (6,3%) Einzelzellnekrosen in seiner Biopsie. Eine schwere Verfettung der Leber >60% hatte 1 von 16 Patienten (6,3%). Auch drei Jahre nach Transplantation zeigte kein Patient eine Eisenspeicherung oder eine Duktopenie.

5 Jahre nach Transplantation lebten von 34 noch 17 Patienten (50%). Die histologischen Beurteilungen der erhältlichen 5-Jahres-Biopsien (n=13) ergaben folgende Resultate: 4

Patienten (30,8%) hatten zu diesem Zeitpunkt keine Anzeichen für eine erneute Fibroseentwicklung, 5 Patienten (38,5%) hatten einen leicht fibrotischen Umbau des Lebergewebes ohne Septenbildung. Leichte oder schwere Septenbildung ohne Zirrhose (Fibrosegrad 2-3) zeigten 4 Patienten (30,8%), bei keiner der Proben konnte eine erneute Leberzirrhose festgestellt werden. 7 Patienten (53,8%) hatten eine portale Entzündung, Einzelzellnekrosen hatte kein Patient. Eine schwere Verfettung bis >60% zeigten 2 Patienten (15,4%). Bei 3 Patienten (23,1%) sah man eine Eisenspeicherung, keiner der Patienten hatte eine Duktopenie.

7 Jahre nach Transplantation lebten 12 Patienten, es standen jedoch lediglich 3 zu beurteilende 7-Jahres-Biopsien zur Verfügung. Nach 10 Jahren lebten noch 2 Patienten, von lediglich einem der Patienten war eine 10-Jahres-Biopsie erhältlich. Keiner der 34 Patienten hatte bis zum Ende des Untersuchungszeitraums 13 Jahre überlebt. Aus diesem Grund wurde auf die Zusammenfassung der 13-Jahre Histologie verzichtet.

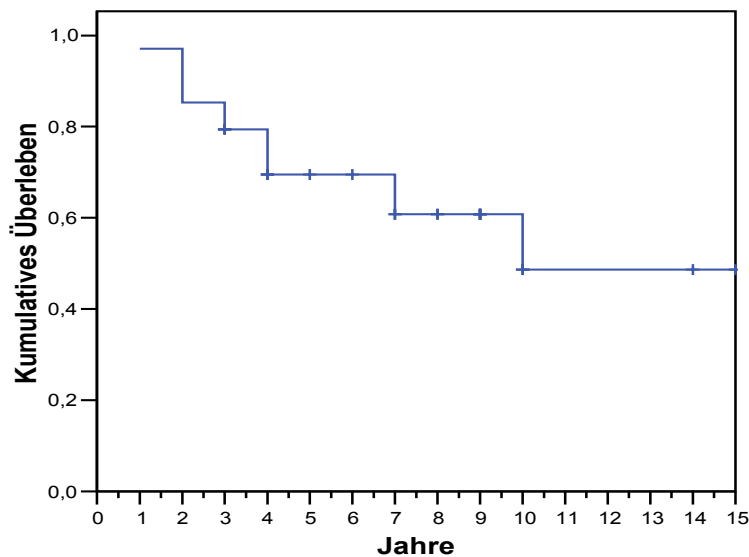


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Patienten mit HCC

	Explan- tierte Leber	1 Jahr nach Tx	3 Jahre nach Tx	5 Jahre nach Tx	7 Jahre nach Tx	10 Jahre nach Tx	13 Jahre nach Tx
Biopsien/ lebende Patienten	29/34	27/32	16/24	13/17	3/12	1/2	0/0
Fibrose							
Grad 0	0 (0%)	19 (70,4%)	7 (43,8%)	4 (30,8%)	1 (33,3%)	/	/
Grad 1	0 (0%)	6 (22,2%)	7 (43,8%)	5 (38,5%)	2 (66,7%)	/	/
Grad 2	0 (0%)	2 (7,4%)	1 (6,2%)	2 (15,4%)	0 (0%)	/	/
Grad 3	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,2%)	2 (15,4%)	0 (0%)	/	/
Grad 4	29 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/	/
Portale Entzündung	26 (89,7%)	11 (40,7%)	6 (37,5%)	7 (53,8%)	2 (66,7%)	/	/
Einzelzell- nekrosen	12 (41,4%)	4 (14,8%)	1 (6,3%)	0 (0%)	0 (0%)	/	/

Tabelle 12: Biopsieergebnisse der HCC-Gruppe I

	Explan- tierte Leber	1 Jahr nach Tx	3 Jahre nach Tx	5 Jahre nach Tx	7 Jahre nach Tx	10 Jahre nach Tx	13 Jahre nach Tx
Biopsien/ lebende Patienten	29/34	27/32	16/24	13/17	3/12	1/2	0/0
Verfettung							
Grad 0 0%	17 (58,6%)	7 (25,9%)	1 (6,3%)	2 (15,4%)	0 (0%)	/	/
Grad 1 1-20%	7 (24,1%)	8 (29,6%)	5 (31,3%)	4 (30,8%)	3 (100%)	/	/
Grad 2 21-40%	1 (3,4%)	7 (20,6%)	3 (18,8%)	5 (38,5%)	0 (0%)	/	/
Grad 3 41-60%	2 (6,9%)	4 (14,8%)	6 (37,5%)	0 (0%)	0 (0%)	/	/
Grad 4 61-80%	1 (3,4%)	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (7,7%)	0 (0%)	/	/
Grad 5 81-100%	1 (3,4%)	1 (3,7%)	0 (0%)	1 (7,7%)	0 (0%)	/	/
Siderose	9 (31,0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (23,1%)	0 (0%)	/	/
Duktopenie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	/	/

Tabelle 13: Biopsieergebnisse der HCC-Gruppe II

4.3.2 Unterschiede zwischen HCC- und Vergleichsgruppe ohne HCC

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass wenig statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit Hepatozellulärem Karzinom und der Patientengruppe ohne HCC evaluiert werden konnten. Lediglich der Verfettungsgrad der explantierten Organe konnte mit einem $p=0,051$, wenn auch streng genommen nicht statistisch signifikant, einen Trend zeigen. Die Biopsieergebnisse sind im Vergleich zwischen HCC- und Vergleichsgruppe ohne HCC in Tabelle 14 und 15 dargestellt.

Aussagen über die 7-, 10- und 13-Jahresbiopsien konnten aufgrund von Mangel an Material nicht getroffen werden.

Histo- logische Merkmale			Explan- tierte Leber	1 Jahr nach Tx	3 Jahre nach Tx	5 Jahre nach Tx
Keine oder leichte Fibrose (Grad 0-2)	+HCC	n	0	27	15	11
		%	0	100	93,7	84,6
	-HCC	n	8	214	156	111
		%	4,9	100	98,1	96,5
		p	0,681	0,147	0,698	0,262
Schwere Fibrose (Grad 3-4)	+HCC	n	29	0	1	2
		%	100	0	6,3	15,4
	-HCC	n	153	0	3	4
		%	95,1	0	1,9	3,5
	Portale Entzündung	+HCC	n	26/29	11/27	6/16
%			89,6	40,7	37,5	53,8
p			0,310	0,699	0,720	0,177
-HCC		n	132/161	79/214	67/159	40/115
		%	81,9	36,9	42,1	34,7

+HCC: Patienten mit HCC -HCC: Patienten ohne HCC *statistisch signifikant

Tabelle 14: Histologische Unterschiede bei Patienten mit HCC vs. Patienten ohne HCC I

Histo- logische Merkmale			Explan- tierte Leber	1 Jahr nach Tx	3 Jahre nach Tx	5 Jahre nach Tx
Einzelzell- nekrosen	+HCC	n	12/29	4/27	1/16	0/13
		%	41,3	14,8	6,25	0
	-HCC	n	46/161	39/214	25/159	22/115
		%	28,59	18,2	15,7	19,1
Keine oder leichte Verfettung bis 60% (Grad 0-3)	+HCC	n	27/29	26/27	15/16	11/13
		%	93,1	96,2	93,75	84,6
	-HCC	n	159/161	195/214	133/159	101/115
		%	98,7	91,2	83,6	87,8
	p	0,051(*)	0,358	0,286	0,740	
Schwere Verfettung 61-100% (Grad 4-5)	+HCC	n	2/29	1/27	1/16	2/13
		%	6,9	3,8	6,25	15,4
	-HCC	n	2/161	19/214	26/159	14/115
		%	1,3	8,8	16,4	12,2
Hämo- siderose	+HCC	n	9/29	0/27	0/16	3/13
		%	31,0	0,0	0,0	23,0
	-HCC	n	62/161	14/214	20/159	14/115
		%	38,5	6,5	12,5	12,2
Dukto- penie	+HCC	n	0/29	0/27	0/16	0/13
		%	0,0	0,0	0,0	0,0
	-HCC	n	2/161	2/214	2/159	1/115
		%	1,2	0,9	1,2	0,8

+HCC: Patienten mit HCC -HCC: Patienten ohne HCC *statistisch signifikant

Tabelle 15: Histologische Unterschiede bei Patienten mit HCC vs. Patienten ohne HCC II

4.4 Hämochromatose

4.4.1 Eisenspeicherung in den Biopsien

Von 161 vorhandenen Gewebeproben der 271 untersuchten Patienten konnten zum Zeitpunkt der Transplantation 62 (38,5%) als positiv bezüglich Eisenspeicherung beurteilt werden. Ein Jahr nach Transplantation zeigten sich folgende Ergebnisse: In der Patientengruppe, die vor der Transplantation bereits eine Siderose des Lebergewebes hatte, sah man ein Jahr nach

Transplantation bei 5/49 (10,2%) eine erneute Einlagerung, dagegen in der Vergleichsgruppe ohne Eisenspeicherung vor Tx hatten 4/81 Patienten (4,9%) eine solche; $p=0,252$. Im dritten Jahr konnten 9/34 zur Verfügung stehenden Biopsien (26,5%) aus der Eisenspeichergruppe, jedoch nur 5/47 (10,6%) eine Siderose verzeichnen; $p=0,063$. 5 Jahre nach Transplantation sah man in 3/17 (17,6%) vs. 3/30 Gewebeproben (10%) eine erneute Eiseneinlagerung; $p=0,45$. 7 Jahre nach Transplantation wurde keine der 4 zur Verfügung stehenden Biopsien aus der Eisenpositiven Gruppe als positiv im Hinblick auf Eisenspeicherung bewertet, in der Vergleichsgruppe wurden 2/10 Patienten (20%) als positiv eingestuft; $p=0,334$. 10 Jahre nach Transplantation zeigte aus keiner der beiden Gruppen ein Patient eine vermehrte Eiseneinlagerung.

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf eine vermehrte Eisenspeicherung nach der Transplantation zwischen den Patienten, die vor der Transplantation eine vermehrte Eisenspeicherung und denen, die vorher keine Speicherung zeigten.

4.4.2 Eisenspeicherung und erneuter Alkoholkonsum

In diesem Abschnitt soll der Zusammenhang eines Rezidivs der Grunderkrankung im Sinne von erneutem Alkoholkonsum und dem Auftreten einer Eisenspeicherung geprüft werden. Die 1-Jahres-Biopsien zeigen eine deutliche Siderose des Lebergewebes bei 4/58 Patienten (6,8%) in der Gruppe der Trinkenden vs. 10/156 (6,4%) bei den sicher abstinenten Patienten; $p=0,898$. 3 Jahre nach Transplantation konnten folgende Ergebnisse evaluiert werden: eine Eiseneinlagerung in das Lebergewebe kam bei 7/47 (14,8%) Patienten der Alkoholgruppe und 13/112 (11,6%) Patienten der abstinenten Gruppe vor; $p=0,569$. Die Untersuchung der 5-Jahres-Biopsien ergab eine Siderose in 7/30 (23,3%) vs. 7/85 (8,2%) Fällen mit einem p-Wert von 0,03. Die 7-Jahres-Biopsien zeigten in der Alkoholgruppe in einem von 5 Fällen (20%) eine Eisenspeicherung, in der abstinenten Gruppe bei 3/32 Patienten (9,3%); $p=0,477$. 10 Jahre nach Transplantation wurde in der Alkoholgruppe keiner der 4 Patienten als eisenpositiv bewertet vs. 2/20 (10%) in der abstinenten Gruppe; $p=0,509$.

Anhand dieser Daten lässt sich lediglich feststellen, dass 5 Jahre nach Transplantation ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,03$) in Bezug auf die Entwicklung einer Siderose des Lebergewebes zwischen den beiden Gruppen besteht. Alle anderen Gewebeproben lassen keine Deutung in diese Richtung zu.

4.5 Einflussfaktoren auf das Überleben

4.5.1 Alkoholkonsum

Die Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen Patienten die nach der Transplantation Alkohol konsumierten und denen die abstinent blieben, zeigen statistische Signifikanz ($p=0,017$), siehe auch Abbildung 9.

4.5.2 HCC in der Diagnose

Wie erwartet zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit mit einem $p=0,023$ zwischen der Patientengruppe welche sowohl eine alkoholtoxische Leberzirrhose als auch ein hepatozelluläres Karzinom hatte und der Patienten, welche nur an einer alkoholbedingten Leberzirrhose litten und kein Karzinom hatten. Patienten mit HCC in der Diagnose hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 69%, Patienten ohne HCC dagegen 87%. Anhand der 10-Jahres-Überlebensraten werden die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen noch deutlicher: 10 Jahre nach der Transplantation lebten noch 48% der Patienten mit HCC, in der Gruppe ohne HCC waren es 78%.

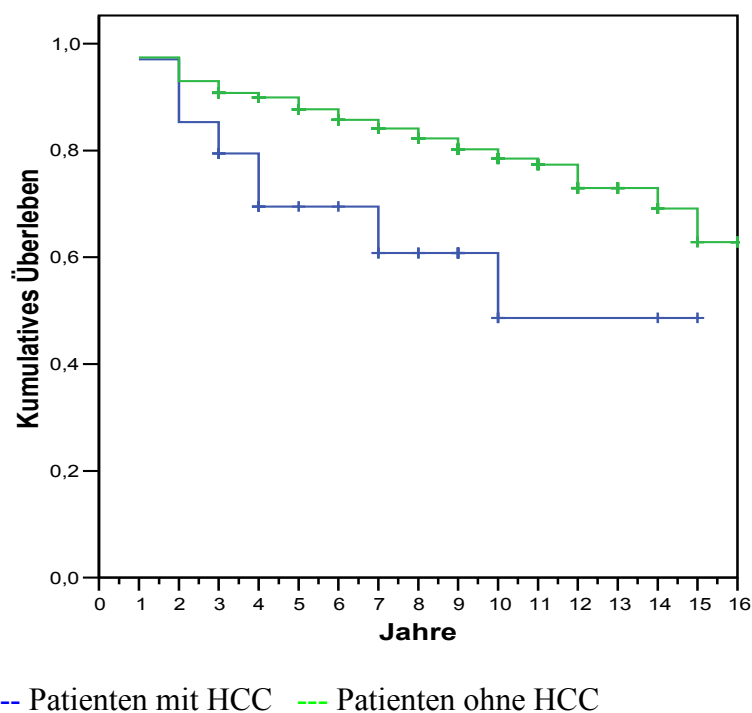
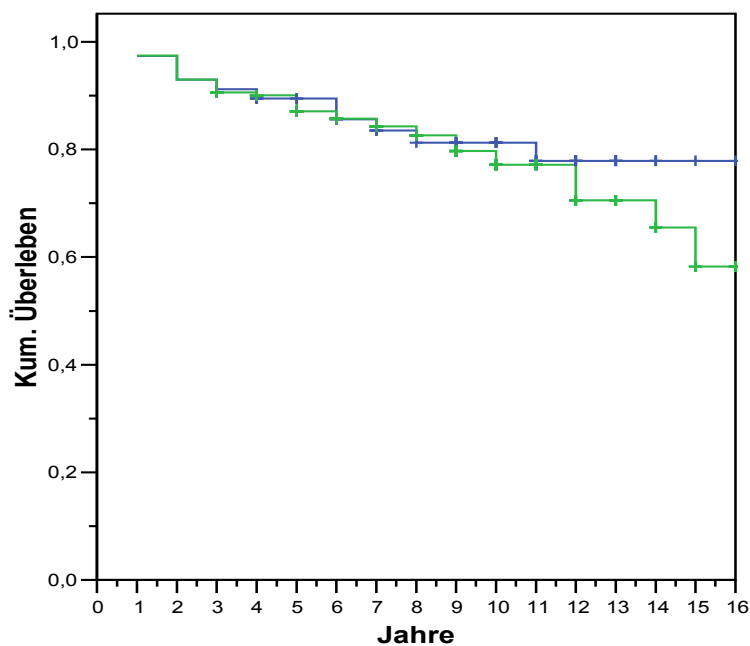


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Patienten mit HCC vs. ohne HCC

4.5.3 Kalte Ischämiezeit

Untersucht wurden die Daten von 271 Patienten. Die kalte Ischämiezeit wurde eingeteilt in weniger als 12 Stunden und mindestens 12 Stunden. Bei der Berechnung ergab sich mit einem p-Wert von 0,530 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Überlebenszeit.

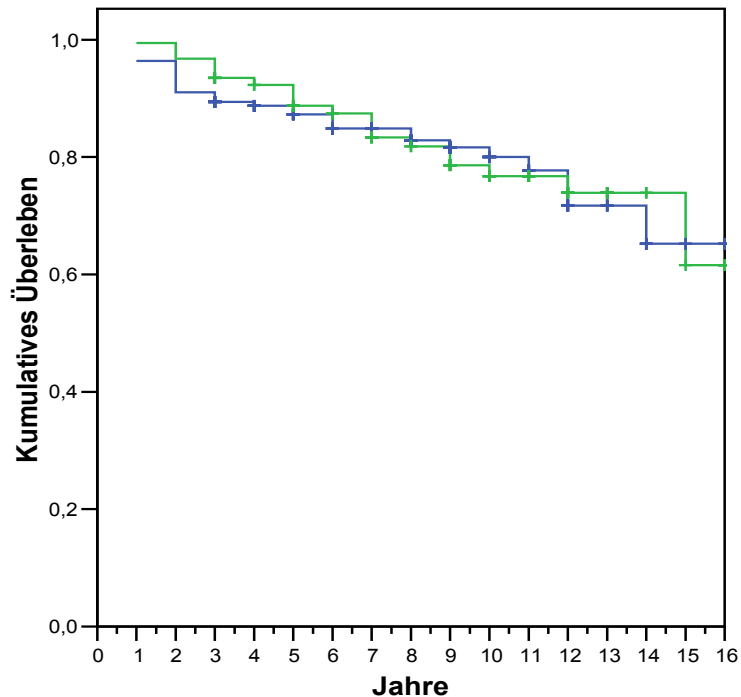


--- unter 12 Stunden kalte Ischämiezeit --- ≥12 Stunden kalte Ischämiezeit

Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei kalter Ischämiezeit <12 und ≥12 Stunden

4.5.4 Abstoßungsepisoden

Bei der Betrachtung des Vorkommens von Abstoßungsepisoden im Verlauf ergab sich folgendes Ergebnis: mit einem $p=0,900$ zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Patienten mit einer Abstoßung im Verlauf nach Transplantation und den Patienten ohne eine solche.

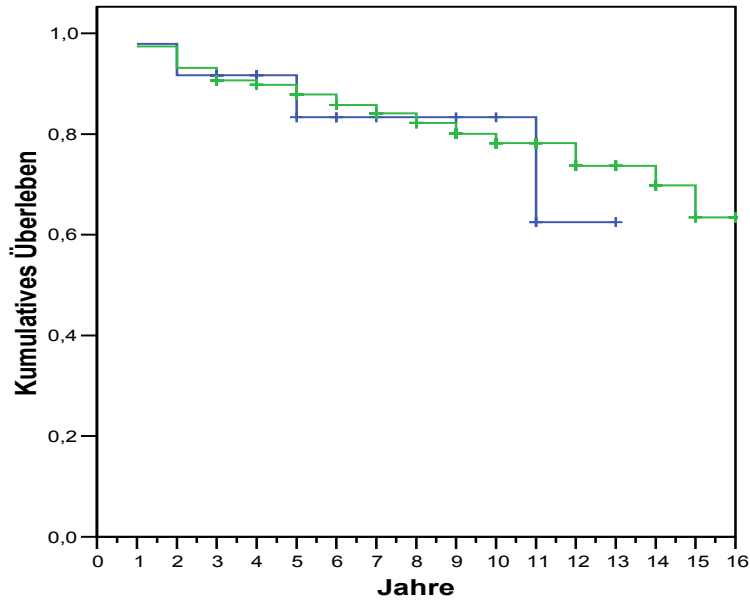


--- Patienten ohne Rejektion - - - Patienten mit Rejektion

Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit und ohne Rejektionen im Verlauf

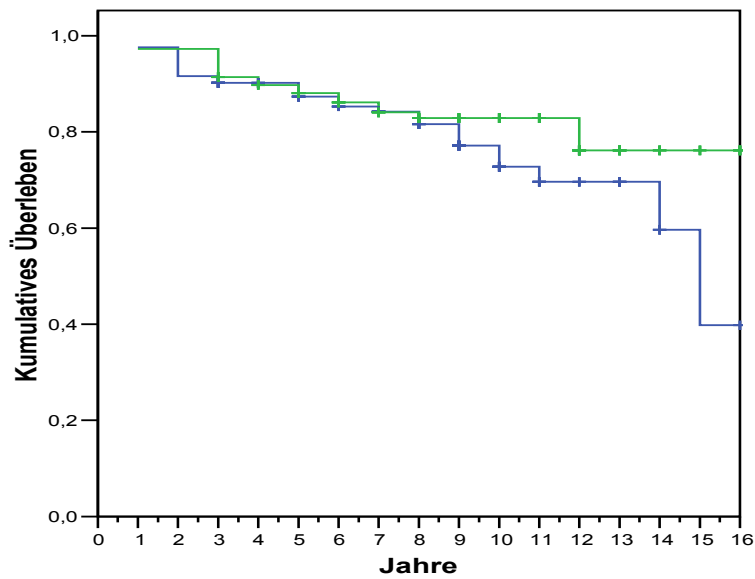
4.5.5 Patientenalter und Geschlecht

Das Patientenalter wurde eingeteilt in 2 Gruppen: eine Gruppe mit Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als 60 Jahre waren und eine Gruppe mit Patienten, die mindestens 60 Jahren alt waren. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen; $p=0,78$. Bei der Einteilung der Gruppen in eine Gruppe mit Patienten unter 50 und eine Gruppe mit mindestens 50 Jahren konnte ebenso wenig ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen evaluiert werden ($p=0,19$). Das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation scheint also keine signifikante Rolle zu spielen was die Überlebenszeit der Patienten angeht. Auch bei der Betrachtung des Geschlechterunterschieds ergab sich mit $p=0,48$ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.



-- Empfängeralter ≥ 60 Jahre -- Empfängeralter unter 60 Jahre

Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Empfängeralter < 60 und ≥ 60 Jahre



-- Empfängeralter ≥ 50 Jahre -- Empfängeralter unter 50 Jahre

Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Empfängeralter < 50 und ≥ 50 Jahre

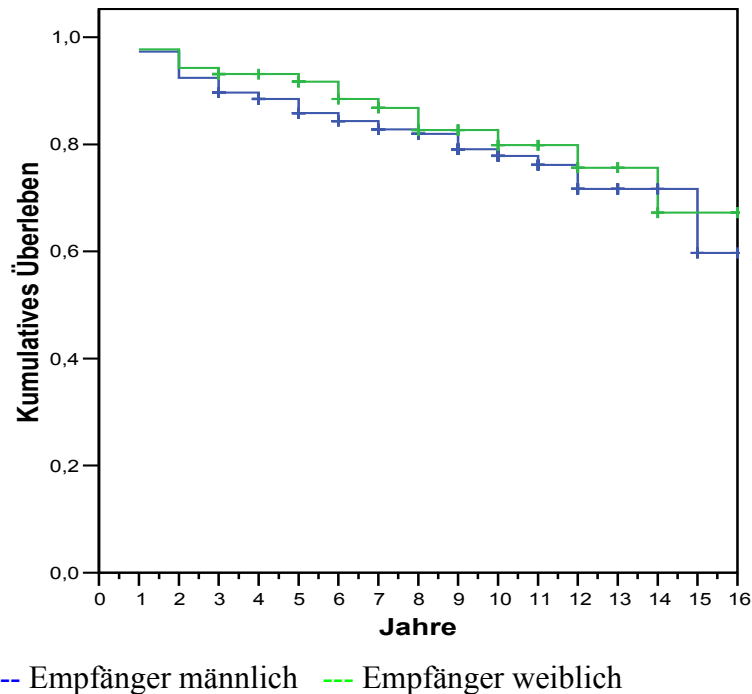
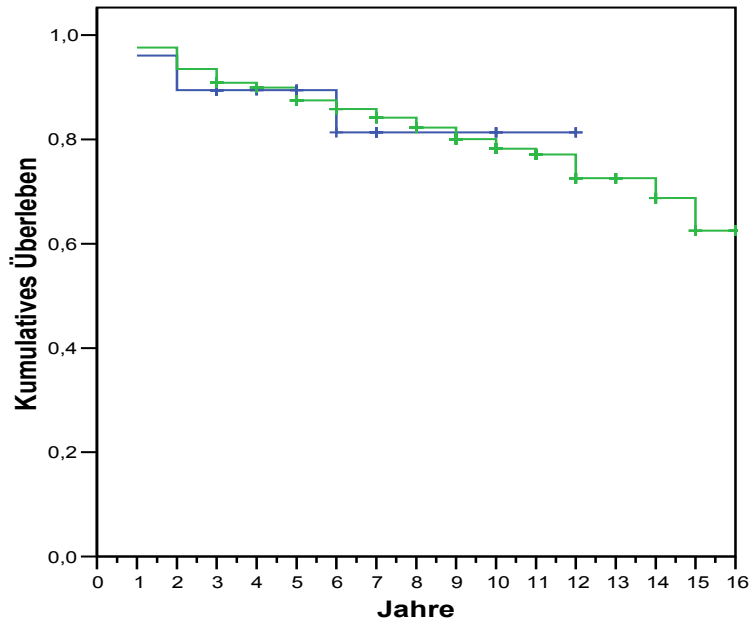


Abb. 16: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Empfänger im Geschlechtervergleich

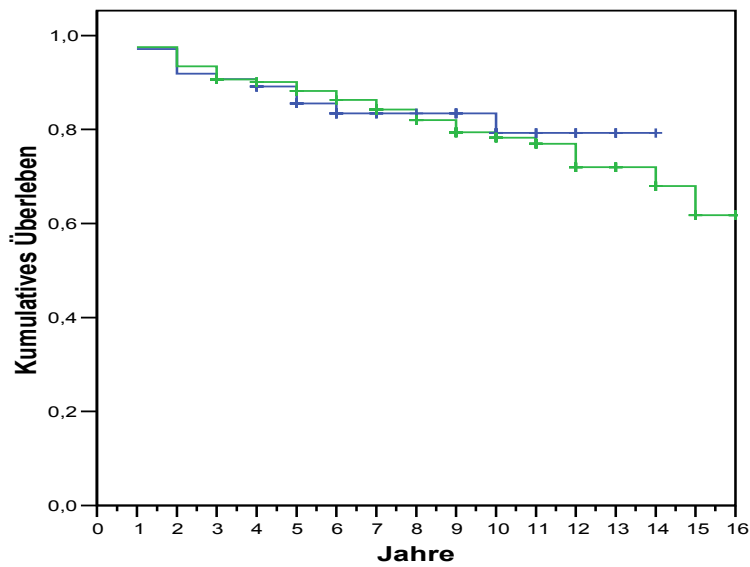
4.5.6 Spenderalter und Geschlecht

Das Spenderalter wurde eingeteilt in 2 Gruppen: eine Gruppe mit Spendern, die jünger als 60 Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation waren und eine Gruppe mit Spendern ≥ 60 Jahre. Der Unterschied in der Überlebenszeit ist mit einem $p=0,98$ als nicht statistisch signifikant anzusehen. Dieselbe nicht signifikante Aussage erhält man bei Einteilung der Gruppen in eine Gruppe unter 50 Jahren und eine Gruppe im Alter von mindestens 50 Jahren; $p=0,86$. Bei der Beurteilung des Einflusses des Geschlechtes des Spenders ergab sich mit $p=0,31$ auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.



--- Spenderalter ≥ 60 Jahre --- Spenderalter unter 60 Jahre

Abb. 17: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Spenderalter < 60 und ≥ 60 Jahre



--- Spenderalter ≥ 50 Jahre --- Spenderalter unter 50 Jahre

Abb. 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Spenderalter < 50 und ≥ 50 Jahre

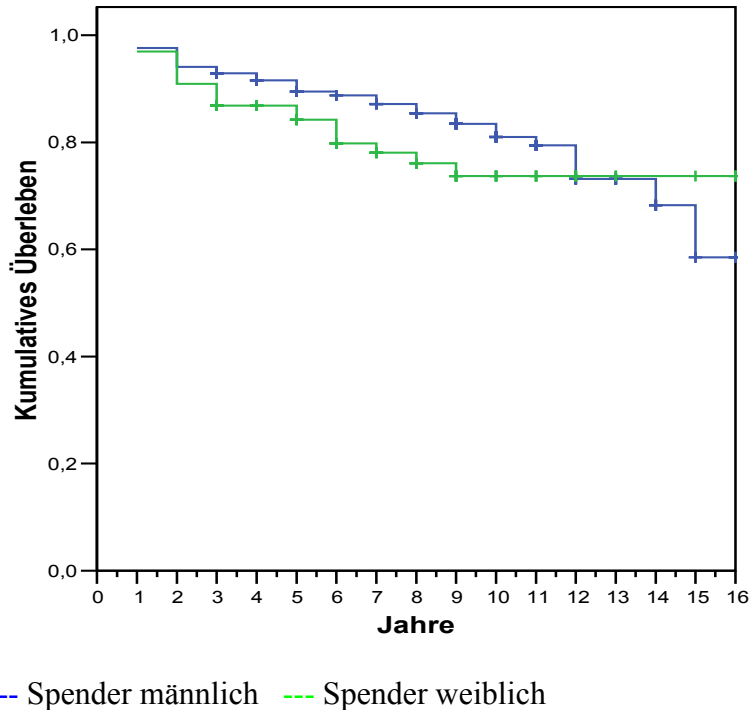


Abb. 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurven bei Geschlechtsunterschieden der Spender

4.5.7 Eisenspeicherung

Die Beurteilung der Eisenspeicherung vor der Transplantation in Bezug auf das Überleben ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Siderose vor OP ($p=0,559$). Auch eine Eiseneinlagerung 1 Jahr nach Transplantation hat keinen Einfluss auf die Überlebenszeit ($p=0,733$). Ebenso verhält es sich mit der Eiseneinlagerung 3 Jahre ($p=0,545$), 5 Jahre ($p=0,905$) und 7 Jahre nach Transplantation ($p=0,625$). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die die Speicherung von Eisen in die Leber zu keinem Zeitpunkt einen Einfluss auf das Überleben nach der Transplantation in dieser untersuchten Patientenklientel hat.

Einflussfaktoren	p
Alkoholkonsum nach Tx	p=0,017*
HCC in der Diagnose	p=0,023*
kalte Ischämiezeit <12 Stunden vs. ≥12 Stunden	p=0,530
Rejektionsepisoden im Verlauf	p=0,900
Empfängeralter bei Transplantation <60 vs. ≥60 Jahre	p=0,78
Empfängeralter bei Transplantation <50 vs. ≥50 Jahre	p=0,19
Empfängergeschlecht weiblich vs. männlich	p=0,48
Spenderalter <60 vs. ≥60 Jahre	p=0,98
Spenderalter <50 vs. ≥50 Jahre	p=0,86
Spendergeschlecht weiblich vs. männlich	p=0,31
Eisenspeicherung vor oder nach Tx	zu keinem Zeitpunkt signifikant

*statistisch signifikant

Tabelle 16: Einflussfaktoren auf das Überleben

4.6 Die transplantierte Leber ohne Alkohol

4.6.1 Histologische Ergebnisse nach 5 und 10 Jahren

Insgesamt wurden hierbei die Histologien von 198 Patienten untersucht, welche nach der Transplantation sicher dauerhaft abstinent blieben bzw. keinen einzigen Rückfall in den missbräuchlichen Alkoholkonsum hatten. Es standen 5-Jahres-Biopsien von 85 Patienten und 10-Jahres-Biopsien von 20 Patienten zur Verfügung. Eine Auflistung der histologischen Ergebnisse zeigt Tabelle 17 und 18.

Gewebeproben von 85 Patienten	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	36	42,4
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	38	44,7
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	10	11,8
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	1	1,2
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0
Portale Entzündung	33	38,8
Einzelzellnekrosen	14	16,5
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	31	36,5
1-20% Verfettung (Grad 1)	26	30,6
21-40% Verfettung (Grad 2)	15	17,6
41-60% Verfettung (Grad 3)	5	5,9
61-80% Verfettung (Grad 4)	6	7,1
81-100% Verfettung (Grad 5)	2	2,4
Siderose	7	8,2
Duktopenie	1	1,2

Tabelle 17: Histologische Ergebnisse nach 5 Jahren ohne Alkohol

Gewebeproben von 20 Patienten	n	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	3	15,0
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	13	65,0
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	4	20,0
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0
Portale Entzündung	9	45,0
Einzelzellnekrosen	2	10,0
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	6	30,0
1-20% Verfettung (Grad 1)	6	30,0
21-40% Verfettung (Grad 2)	5	25,0
41-60% Verfettung (Grad 3)	1	5,0
61-80% Verfettung (Grad 4)	2	10,0
81-100% Verfettung (Grad 5)	0	0,0
Siderose	2	10,0
Duktopenie	0	0,0

Tabelle 18: Histologische Ergebnisse nach 10 Jahren ohne Alkohol

4.6.2 5-Jahres-Histologien mit und ohne Rejektion

Von den 85 untersuchten Biopsien waren 32 von Patienten mit Rejektionen im Verlauf und 53 von Patienten ohne Rejektionen im Verlauf. Nach 5 Jahren zeigen sich ähnliche Fibrosierungsgrade in beiden Gruppen. In der Gruppe ohne Rejektion zeigt sich ein höherer Anteil mit portaler Entzündung (45,3% vs. 28,1%) Der Anteil an Einzelzellnekrosen ist dagegen in der Gruppe mit Rejektion deutlich höher als in der Gruppe ohne (31,2% vs. 7,5%). In Bezug auf die Verfettungsgrade kann man zu diesem Zeitpunkt keinen deutlichen Unterschied ausmachen. Allerdings ist der Anteil an Biopsien mit nachweislicher Siderose des Lebergewebes in der Gruppe mit Rejektion deutlicher (12,5% vs. 5,7%).

	mit Rejektion im Verlauf		ohne Rejektion im Verlauf	
	n=32	%	n=53	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	14	43,8	22	41,5
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	15	46,9	23	43,4
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	2	6,2	8	15,1
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	1	3,1	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0	0	0,0
Portale Entzündung	9	28,1	24	45,3
Einzelzellnekrosen	10	31,2	4	7,5
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	13	40,6	18	33,9
1-20% Verfettung (Grad 1)	9	28,1	17	32,0
21-40% Verfettung (Grad 2)	5	15,6	10	18,9
41-60% Verfettung (Grad 3)	1	3,1	4	7,5
61-80% Verfettung (Grad 4)	3	9,3	3	5,7
81-100% Verfettung (Grad 5)	1	3,1	1	1,9
Siderose	4	12,5	3	5,7
Duktopenie	0	0,0	1	1,9

Tabelle 19: Histologien nach 5 Jahren mit und ohne Rejektionen im Verlauf

4.6.3 10-Jahres-Histologien mit und ohne Rejektion

Von den 20 untersuchten Biopsien waren 11 von Patienten mit Rejektion im Verlauf und 9 von Patienten ohne Rejektion. In der Gruppe mit Rejektion im Verlauf zeigt sich ein etwas größerer Anteil an höhergradiger Fibrosierung des Lebergewebes als in der Gruppe ohne Rejektion (27,3% vs. 11,1%). Auch der Anteil der portalen Entzündungsreaktion ist in dieser Gruppe höher (54,5% vs. 33,3%). Es konnte außerdem eine höhergradige Verfettung bei den Patienten mit Rejektion festgestellt werden als bei den Patienten ohne Rejektion. Ebenso kam es in der Rejektionsgruppe bei 2 Patienten zu einer Eiseneinlagerung, in der Gruppe ohne Rejektion konnte bei keinem Patienten Eisen nachgewiesen werden. Duktopenien kamen dagegen in keiner der beiden Gruppen nach 10 Jahren vor.

	mit Rejektion im Verlauf		ohne Rejektion im Verlauf	
	n=11	%	n=9	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	1	9,1	2	22,2
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	7	63,6	6	66,7
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	3	27,3	1	11,1
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	0	0,0	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0	0	0,0
Portale Entzündung	6	54,5	3	33,3
Einzelzellnekrosen	1	9,1	1	11,1
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	3	27,3	3	33,3
1-20% Verfettung (Grad 1)	3	27,3	3	33,3
21-40% Verfettung (Grad 2)	2	18,1	3	33,3
41-60% Verfettung (Grad 3)	1	9,1	0	0,0
61-80% Verfettung (Grad 4)	2	18,1	0	0,0
81-100% Verfettung (Grad 5)	0	0,0	0	0,0
Siderose	2	18,1	0	0,0
Duktopenie	0	0,0	0	0,0

Tabelle 20: Histologien nach 10 Jahren mit und ohne Rejektionen im Verlauf

4.6.4 5-Jahres-Histologien bei kalter Ischämiezeit <12 und ≥12 Stunden

Von den 85 untersuchten Biopsien waren 26 von Organen mit einer kalten Ischämiezeit von mehr als 12 Stunden, 59 mit einer kalten Ischämiezeit unter 12 Stunden. Anhand der Fibrosierung ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Auch eine portale Entzündung zeigte sich in beiden Gruppen zu gleichen Anteilen (38,5% vs. 38,9%). Der Anteil der Einzelzellnekrosen war mit 23,0% vs. 13,5% in der Gruppe mit der Ischämiezeit über 12 Stunden etwas höher. Auch zeigte sich in dieser Gruppe ein größerer Anteil höhergradiger Verfettung (Grad 4 und 5) als in der Gruppe mit der kürzeren Ischämiezeit. Eine Eisenspeicherung war in beiden Gruppen zu etwa gleichen Anteilen zu beobachten. In der Gruppe mit der längeren Ischämiezeit kamen Duktopenien (3,8% vs. 0% in der Gruppe mit der kürzeren Ischämiezeit).

	Kalte Ischämiezeit ≥12 Stunden		kalte Ischämiezeit <12 Stunden	
	n=26	%	n=59	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	12	46,1	24	40,6
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	11	42,3	27	45,7
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	3	11,5	7	11,8
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	0	0,0	1	1,7
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0	0	0,0
Portale Entzündung	10	38,5	23	38,9
Einzelzellnekrosen	6	23,0	8	13,5
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	8	30,7	23	38,9
1-20% Verfettung (Grad 1)	10	38,5	16	27,1
21-40% Verfettung (Grad 2)	2	7,7	13	22,0
41-60% Verfettung (Grad 3)	0	0,0	5	8,5
61-80% Verfettung (Grad 4)	4	15,4	2	3,4
81-100% Verfettung (Grad 5)	2	7,7	0	0,0
Siderose	2	7,7	5	8,5
Duktopenie	1	3,8	0	0,0

Tabelle 21: Histologien nach 5 Jahren bei kalter Ischämiezeit <12 und ≥12 Stunden

4.6.5 10-Jahres-Histologien bei kalter Ischämiezeit <12 und ≥12 Stunden

Bei 20 zur Verfügung stehenden Biopsien handelte es sich in 7 Fällen um Organe mit einer kalten Ischämiezeit von mehr als 12 Stunden, 13 Organe hatten eine kalte Ischämiezeit unter 12 Stunden. Unterschiede zeigten sich in einem leicht erhöhten Anteil der Fibrosierung mit leichter Septenbildung (28,6% bei Ischämie ≥12h vs. 15,4% bei Ischämie <12h). In keiner der beiden Gruppen kam es zu einer starken Septenbildung oder erneuter Zirrhose. Der Anteil der portalen Entzündung war in der Gruppe ≥12h mit 57,1% deutlich höher als in der Gruppe <12h mit 38,5%. Einzelzellnekrosen kamen nur in der Gruppe <12h vor. Der Anteil höhergradiger Verfettung war in der Gruppe <12h höher als in der Gruppe mit längerer Ischämiezeit. Auffällig ist außerdem, dass eine Eiseneinlagerung nur in der Gruppe mit der längeren Ischämiezeit über 12 Stunden vorkam (28,6% vs. 0%).

	Kalte Ischämiezeit ≥12 Stunden		kalte Ischämiezeit <12 Stunden	
	n=7	%	n=13	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	1	14,3	2	15,4
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	4	57,1	9	69,2
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	2	28,6	2	15,4
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	0	0,0	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0	0	0,0
Portale Entzündung	4	57,1	5	38,5
Einzelzellnekrosen	0	0,0	2	15,4
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	2	28,6	4	30,8
1-20% Verfettung (Grad 1)	3	42,9	3	23,1
21-40% Verfettung (Grad 2)	1	14,3	4	30,8
41-60% Verfettung (Grad 3)	0	0,0	1	7,7
61-80% Verfettung (Grad 4)	1	14,3	1	7,7
81-100% Verfettung (Grad 5)	0	0,0	0	0,0
Siderose	2	28,6	0	0,0
Duktopenie	0	0,0	0	0,0

Tabelle 22: Histologien nach 10 Jahren bei kalter Ischämiezeit <12 und ≥12 Stunden

4.6.6 5-Jahres-Histologien bei Spenderalter <50 und ≥50 Jahre

Von den 85 zur Verfügung stehenden Biopsien waren 71 Biopsien von Organen, bei denen das Spenderalter unter 50 Jahren lag, 14 Biopsien waren von Organen, bei denen der Spender zum Zeitpunkt der Transplantation älter als 50 Jahre war. Im Fibrosierungsgrad zeigten sich nach 5 Jahren kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch der Anteil der Einzelzellnekrosen und portalen Entzündungen war nicht deutlich unterschiedlich. Der Anteil der Organe ohne eine Verfettung der Leberzellen ist mit 64,3% vs. 30,9% in der Gruppe der Spender ≥50 Jahre deutlich unterschiedlich, auch zeigt dass die Organe von jüngeren Spendern häufiger höhergradig verfettet sind als die von älteren Spendern. Der Anteil an Eisenspeicherung ist in beiden Gruppen ähnlich. Es zeigt sich jedoch ein höherer Anteil an Duktopenien in der Gruppe der älteren Spender (7,1% vs. 0%).

	Spenderalter <50 Jahre		Spenderalter ≥50 Jahre	
	n=71	%	n=14	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	30	42,3	6	42,8
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	33	46,5	5	35,7
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	7	9,8	3	21,4
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	1	1,4	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0	0	0,0
Portale Entzündung	27	38,0	6	42,8
Einzelzellnekrosen	12	16,9	2	14,2
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	22	30,9	9	64,3
1-20% Verfettung (Grad 1)	24	33,8	2	14,2
21-40% Verfettung (Grad 2)	13	18,3	2	14,2
41-60% Verfettung (Grad 3)	5	7,0	0	0,0
61-80% Verfettung (Grad 4)	5	7,0	1	7,1
81-100% Verfettung (Grad 5)	2	2,8	0	0,0
Siderose	6	8,5	1	7,1
Duktopenie	0	0,0	1	7,1

Tabelle 23: Histologien nach 5 Jahren bei Spenderalter <50 und ≥50 Jahre

4.6.7 10-Jahres-Histologien bei Spenderalter <50 und ≥50 Jahre

Von den 20 zur Verfügung stehenden Biopsien waren 18 Biopsien von Organen, bei denen das Spenderalter unter 50 Jahren lag, zwei Biopsien waren von Organen, bei denen der Spender zum Zeitpunkt der Transplantation älter als 50 Jahre war. Aufgrund der wenigen Histologien von Organen älterer Spender ist ein Vergleich nicht sehr aussagekräftig. Die Auflistung der histologischen Ergebnisse zeigt Tabelle 24:

	Spenderalter <50 Jahre		Spenderalter ≥50 Jahre	
	n=18	%	n=2	%
Keine Fibrosierung (Grad 0)	2	11,1	1	50,0
Leichte Fibrose ohne Septen (Grad 1)	13	72,2	0	0,0
Fibrosierung mit leichter Septenbildung (Grad 2)	3	16,7	1	50,0
Fibrosierung mit starker Septenbildung (Grad 3)	0	0,0	0	0,0
Leberzirrhose (Grad 4)	0	0,0	0	0,0
Portale Entzündung	7	38,9	2	100,0
Einzelzellnekrosen	2	11,1	0	0,0
Keine Verfettung 0% (Grad 0)	6	33,3	0	0,0
1-20% Verfettung (Grad 1)	4	22,2	2	100,0
21-40% Verfettung (Grad 2)	5	27,8	0	0,0
41-60% Verfettung (Grad 3)	1	5,6	0	0,0
61-80% Verfettung (Grad 4)	2	11,1	0	0,0
81-100% Verfettung (Grad 5)	0	0,0	0	0,0
Siderose	2	11,1	0	0,0
Duktopenie	0	0,0	0	0,0

Tabelle 24: Histologien nach 10 Jahren bei Spenderalter <50 und ≥50 Jahre