

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

DISSERTATION

Lebertransplantation und Stoffwechselprozesse:  
Untersuchung am Modell der Leberlebendspende

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabine Edith Nolting

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. Neuhaus  
2. Prof. Dr. med. A. Pfeiffer  
3. Prof. Dr. med. U. Settmacher

**Datum der Promotion: 19.03.2010**

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1. Übersicht über das Thema der Arbeit.....	1
1.2. Die Ziele der Arbeit.....	9
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>10</b>
2.1. Übersicht über den Studienaufbau .....	10
2.2. Die Durchführung der Lebertransplantation und der Hemihepatektomie.....	10
2.3. Die Patienten .....	11
2.4. Der Glukose-Toleranz-Test .....	13
2.5. Die Analysemethoden der Laborparameter.....	14
2.6. Die Klassifikationssysteme .....	16
2.7. Das „minimal-model“ der Glukosekinetik .....	18
2.8. Die Bodyimpedanzanalyse (BIA).....	23
2.9. Die Statistikanalyse .....	24
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
3.1. Die Patienten .....	27
3.2. Die Ergebnisse des Glukose-Toleranz-Tests und der übrigen Parameter im longitudinalen Verlauf .....	33
3.3. Die Ergebnisse von Wechselwirkungen zwischen Parametern.....	53
3.4. Die Ergebnisse der Berechnungen von Diskriminationswerten.....	64
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>66</b>
4.1. Die Diskussion der Methoden .....	66
4.2. Die Diskussion der patientenbezogenen Daten .....	71
4.3. Die Diskussion der Ergebnisse des Glukose-Toleranz-Tests und der weiteren Parameter im longitudinalen Verlauf unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen.....	74
4.4. Die Diskussion des Einflusses der Immunsuppression auf die Entstehung des New- Onset Diabetes (NOD).....	94
4.5. Die Schlussfolgerungen.....	99
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>101</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>IX</b>
<b>REFERENZWERTE .....</b>	<b>XVII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>XVIII</b>

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>XIX</b>
<b>ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE: .....</b>	<b>XX</b>
<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS .....</b>	<b>XXII</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>XXIV</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>XXV</b>
<b>ERKLÄRUNG .....</b>	<b>XXVI</b>

# **1. Einleitung**

## **1.1. Übersicht über das Thema der Arbeit**

Der Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung von Blutzucker- und Fettstoffwechselprozessen im Verhältnis zur Leberfunktion. Es wurden die Stoffwechselprozesse analysiert sowohl von Patienten, bei denen eine Lebertransplantation durch Lebendspende durchgeführt, als auch von ihren Leberlebendspendern, bei denen Lebergewebe resiziert wurde.

### **1.1.1. Die Lebertransplantation**

Seit die erste erfolgreiche orthotope Lebertransplantation 1967 von T.E. Starzel in Pittsburgh durchgeführt wurde, hat sich die Lebertransplantation zu einer etablierten Therapie bei verschiedenen terminalen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie entwickelt.<sup>1</sup> Ursächlich war die Verbesserung der operativen Verfahren, der intensivmedizinischen Betreuung und Nachsorge sowie insbesondere der Immunsuppression. Allerdings deckt das Organangebot nicht den Bedarf.<sup>1</sup> Durch ein erweitertes Indikationsspektrum verlängern sich trotz steigender Transplantationszahlen die Wartezeiten auf eine Transplantation und ein Teil der Patienten verstirbt an ihrer Grundkrankheit, bevor ein geeignetes Organ zur Verfügung steht. Aus diesem Grund wurden die Teillebertransplantation und die Leberlebendspende als alternative Transplantationsverfahren entwickelt. Dies ist möglich aufgrund der hohen Regenerationsfähigkeit der Leber, die in beiden Körpern innerhalb kurzer Zeit auf ihre volle Größe und die vollständige Funktionskapazität heranwächst.<sup>63,110</sup> Limitiert werden diese Transplantationsarten durch anatomische Varianten des Spenderorgans, ein technisch sehr anspruchsvolles Operationsverfahren und das Körpergewicht des Empfängers, welches in einem Verhältnis von mindestens 0,8% zur Lebergröße stehen sollte.<sup>74</sup> Eine Leberlebendspende wurde erstmals 1989 in Chicago durchgeführt, wobei die links-lateralen Segmente II und III der Leber von einem erwachsenen Elternteil auf ein Kind übertragen wurden. 1993 wurde die Indikation der Leberlebendspende in Japan erstmals auf Erwachsene erweitert und als Leberteilresektion (Hemihepatektomie) rechts durchgeführt. Dabei wird die rechte Leber des Lebendspenders entnommen, dem Organempfänger anstelle der erkrankten

---

<sup>1</sup> Statistik der Deutschen Stiftung Organtransplantation: verfügbar unter <http://www.dso.de> Zugriff am 10.10.2006. Die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) ist die bundesweite Koordinierungsstelle für Organspenden nach dem Transplantationsgesetz von 1997.

Leber ins Leberbett (orthotope Transplantation) eingesetzt und durch Anastomosierung der Gefäße und des Gallenganges in den Körperkreislauf des Transplantierten integriert.

Die Lebendspende von Organen ist ethisch umstritten, da bei einem gesunden Menschen ein Eingriff vorgenommen wird, der ihm keinen medizinischen Nutzen bringt, ihn jedoch Gefahren aussetzt und möglicherweise zu einer dauerhaften Schädigung führen kann. Aus diesem Grund sind Lebendspenden in Deutschland durch das Transplantationsgesetz von 1997 streng reglementiert. In Deutschland ist eine Lebertransplantation zulässig, wenn ein Patient unter einer lebensgefährlichen, nicht rückbildungsfähigen und fortschreitenden Lebererkrankung leidet. Der Lebendspender muss medizinisch geeignet und mit dem Empfänger verwandt oder nachweislich eng persönlich mit ihm verbunden sein. Eine nach Landesrecht zuständige unabhängige Kommission muss die Freiwilligkeit der Spende feststellen und einen Organhandel ausschließen. Die übergeordnete Aufmerksamkeit in der Praxis der Lebendspende gilt der Gesundheit des Organspenders, der keinen unnötigen Gefahren ausgesetzt werden darf.

In den letzten Jahren traten aufgrund der verbesserten Ergebnisse bei den Überlebenszeiten der Transplantierten Komplikationen im Langzeitverlauf und Sekundärerkrankungen in den Vordergrund des Interesses.<sup>95</sup> Die fünf Jahresüberlebensraten von Lebertransplantierten liegen abhängig von der jeweiligen Studie bei 67 bis 82,5%.<sup>92,35,84</sup> Zehn Jahre nach der Transplantation leben noch 60 bis 74,7% der Patienten.<sup>43,5,84</sup> Eine maßgebliche Todesursache neben leberabhängigen Erkrankungen sind kardiovaskuläre Komplikationen.<sup>88,5,95</sup> Die kardiovaskulären Erkrankungen werden überwiegend bedingt durch eine Störung des Blutzuckerstoffwechsels, der zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten nach einer Organtransplantation führt.<sup>26,95</sup>

### **1.1.2. Der Blutzuckerstoffwechsel**

Der Blutzuckerstoffwechsel (Blutglukosehomöostase) hat einen zentralen Stellenwert im menschlichen Organismus. Die Glukose ist der Hauptenergielieferant des Stoffwechsels der Zellen. Das Nervengewebe, die Erythrozyten, das Nierenmark und die Skelettmuskulatur unter anaeroben Bedingungen sind auf Glukose als einzige verwertbare Energiequelle angewiesen. Die Glukose wird deshalb zur Überbrückung von Zeiten fehlender Nahrungsaufnahme im Organismus als Glykogen gespeichert und bei Erschöpfung der Speicher in der Leber und der Muskulatur neu synthetisiert. Die Glukoneogenese (Glukoseneusynthese) erfolgt aus Fettsäuren, verschiedenen Aminosäuren und Laktat vor allem in der Leber und in geringerem Maße auch in der Niere.<sup>58</sup>

Der Stoffwechsel der Glukose unterliegt einer komplizierten hormonellen Regulation, welche die Einhaltung enger physiologischen Grenzen für die Zuckerkonzentration im Blut gewährleistet sowie die Sicherstellung der Versorgung der Gewebe garantiert. Die physiologische Blutglukosekonzentration liegt in etwa zwischen 55 und 120 mg/dl. Das Ziel ist es, eine Balance zwischen der Glukoseproduktion in der Leber und dem Glukoseverbrauch in den Organen in Phasen von Hunger und Nahrungsaufnahme herzustellen. Werden die Zielgrenzwerte überschritten, liegt also eine Hypo- oder Hyperglykämie vor, so führt dies in Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer der Abweichung zu einer Schädigung des Organismus.<sup>58</sup>

#### 1.1.2.1. Der Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus (D.m.) ist eine weltweit häufige Störung des Blutzuckerstoffwechsels. Er „ist definiert als eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels. Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde.“<sup>42</sup> Das diagnostische Kriterium ist die Hyperglykämie im Nüchternzustand oder zwei Stunden postprandial. Der Diabetes mellitus wird in vier Typen eingeteilt (Typ 1 bis 4 Diabetes).<sup>3,4</sup> Bedeutsam für die Gesundheitssysteme sind die Folgeerkrankungen der Hyperglykämie an Nerven und Blutgefäßen mit Manifestation insbesondere an Augen, Nieren, Herz und Füßen, die eine erhöhte Morbidität und Mortalität insbesondere durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingen.

Einen Diabetes, der nach der Transplantation eines Organs beim Transplantierten erstdiagnostiziert wird, bezeichnet man als post-transplant Diabetes mellitus (PTDM) oder New-Onset Diabetes (NOD). Der Begriff ist folglich nicht durch die Pathophysiologie definiert, sondern durch den zeitlichen Zusammenhang zu einer Organtransplantation. Es kann sich um eine Störung der Blutglukoseregulation mit absolutem oder relativem Insulinmangel handeln. In der Literatur zur Organtransplantation wird eine Häufigkeit des NOD von 2 bis 53% beschrieben.<sup>25</sup> Dabei werden den Studien unterschiedliche Diabetesdefinitionen zugrunde gelegt und sehr heterogene Gruppen betrachtet, so dass eine Vergleichbarkeit der Daten schwierig ist.<sup>26</sup> Aus diesem Grunde wurden im Jahre 2003 Consensus Guidelines zur Diagnose und Definition des NOD auf der Grundlage von Expertenmeinungen formuliert.<sup>25</sup> Diese Leitlinien wurden 2005 auch auf die Diabeteserstmanifestation nach einer Lebertransplantation erweitert.<sup>124</sup> In den Studien zum NOD bei Lebertransplantierten wird ein pathophysiologischer Zusammenhang der Diabetes Genese mit verschiedenen Faktoren wie z. B. der Immunsuppression und der Infektion mit

dem Hepatitis C Virus gesehen.<sup>25,49</sup> Welche Faktoren aber einen Patientenanteil prädisponieren, nach einer Organtransplantation eine Störung des Glukosestoffwechsels tatsächlich zu entwickeln, ist nicht genau bekannt.

#### 1.1.2.2. Das Insulin

Eine zentrale Funktion bei der Regulation der Blutglukosehomöostase hat das Insulin. Insulin ist ein anaboles Hormon, dass über eine Translokation von Membrantransportsystemen, Veränderungen der Genexpression und die Regulierung von Enzymaktivitäten eine Speicherung von Glukose, Aminosäuren und Fettsäuren bewirkt sowie deren Abbau inhibiert. Die zentralen Effekte des Insulins auf den Glukosemetabolismus sind die Aufnahme von Zuckern in die insulinabhängigen Gewebe (Muskulatur und Fettgewebe) und die Suppression der endogenen Glukoseproduktion in der Leber. Das Insulin interagiert mit einer Vielzahl von Hormonen und Zytokinen, die in einer sehr komplexen und fein austarierten Balance stehen. Ein Wechselspiel findet unter anderen mit der Wachstumshormonachse, den übrigen Pankreashormonen, den gastrointestinalen Hormonen, den Stresshormonen und den Fettgewebsmediatoren statt.<sup>58</sup>

Insulin ist ein Polypeptid, das in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gebildet wird. Sein Synthesevorläufer ist das Proinsulin. Aktiviert wird das Insulin durch die proteolytische Abspaltung des so genannten C-Peptids vom Proinsulin in den  $\beta$ -Zellen. Das Abspaltprodukt C-Peptid hat keine bekannte biologische Wirkung auf die Blutglukosehomöostase. Das C-Peptid wird in der klinischen Medizin als laborchemischer Marker für die körpereigene Insulinsekretion genutzt, da biologisch aktives Insulin und C-Peptid in gleichen Mengen (äquimolar) in das Blut sezerniert werden.<sup>97,41</sup> Die biologische Aktivität von Proinsulin auf die Glukosehomöostase entspricht in etwa 10% der Wirkung von Insulin. Die Freisetzung von Insulin erfolgt durch einen metabolischen (Glukose), hormonalen (Glukagon) oder neuronalen (vegetatives Nervensystem) Stimulus. Die Insulinantwort auf z. B. mit der Nahrung zugeführte Kohlenhydrate erfolgt in zwei Phasen. Die erste Phase entspricht einer bolusartigen Insulinabgabe des Pankreas in die Pfortader. In der zweiten Phase steigert sich die Insulinabgabe langsam und bleibt bis zur Normalisierung der Hyperglykämie nach Nahrungsaufnahme bestehen. Die biologische Halbwertszeit des Insulins beträgt ca. 5-7 min, des Proinsulins 17 min und des C-Peptids 30 min.<sup>41</sup> Abgebaut werden die drei Peptide zu unterschiedlichen Teilen in der Leber und der Niere.



### 1.1.2.3. Die Insulinresistenz

Eine Insulinresistenz bezeichnet eine verminderte Insulinwirkung oder Insulinempfindlichkeit an den peripheren Organen, Muskulatur und Leber, und führt zu kompensatorisch erhöhten Blutinsulinkonzentrationen (Hyperinsulinämie).<sup>89</sup> Die Insulinresistenz bewirkt einem Circulus vitiosus, da um eine Insulinwirkung zu erreichen, immer größere Mengen an Insulin ausgeschüttet werden müssen. Eine Hyperinsulinämie führt aber zu einer Abnahme der Insulinrezeptordichte an den Wirkorganen, so dass noch größere Insulinmengen benötigt werden, die eine immer geringere Wirkung haben. Diese Überbeanspruchung der  $\beta$ -Zelle kann zu einer Insulinsekretionsstörung des Pankreas ( $\beta$ -Zell-Dysfunktion) führen. Die Insulinresistenz ist die Basis der so genannten Wohlstandskrankheit Metabolisches Syndrom, welche durch Übergewicht bedingt wird. Gesellt sich zu der Insulinresistenz eine Insulinsekretionsstörung des Pankreas ( $\beta$ -Zell-Dysfunktion), spricht man von der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2.

### 1.1.2.4. Messverfahren und Marker für die Insulinresistenz

Um eine Insulinresistenz an den peripheren Organen am Menschen zu detektieren, gibt es bisher kein optimales Messverfahren. Es werden seit Jahrzehnten eine Vielzahl von Methoden und Modellen vorgestellt, um eine Insulinresistenz und ihr Ausmaß zu untersuchen. Als „Goldstandard“ hat sich die Clamp Technik<sup>27</sup> durchgesetzt. Dabei wird der Glukoseumsatz während einer mittels Insulininfusion induzierten Hyperinsulinämie bei Euglykämie gemessen. Die Menge einer variablen Glukoseinfusion zur Aufrechterhaltung der Euglykämie entspricht der Glukoseumsatzrate (für Einzelheiten siehe Kapitel 4.1.2.1., Seite 66). Eine weitere etablierte Methode ist der intravenöse Glukose-Toleranz-Test (ivGTT) mit einer Modeling-Analyse.<sup>15</sup> Bei der Modeling-Technik werden aus den Verläufen der Parameter Glukose, Insulin und C-Peptid mit Hilfe eines Computermodells durch den Abgleich von gemessenen und hypothetischen Kurvenverläufen die Insulinsensitivität, die Glukoseeffektivität und die zwei Phasen der  $\beta$ -Zell-Antwort berechnet (für Einzelheiten siehe Kapitel 2.7., Seite 18). Darüber hinaus existieren einfache Modelle, die eine Insulinresistenz anhand der Nüchternwerte verschiedener Parameter mit mathematischen Formeln ausrechnen. Zwei weit verbreitete Methoden sind der HOMA<sup>66</sup>- und QUICKI<sup>46</sup>-Score. Sie werden aus den Nüchternwerten für Glukose und Insulin gebildet.

Als Marker für eine Insulinresistenz gelten das Proinsulin<sup>38,89</sup> und der Fettgewebsmediator Adiponektin.<sup>111</sup> Bei gesunden  $\beta$ -Zellen wird Proinsulin in sehr geringem Umfang (< 3%) zusammen mit Insulin und C-Peptid in die Blutbahn abgegeben.<sup>41</sup> Bei einer

Insulinsekretionsstörung des Pankreas steigt der Anteil an sezernierten Proinsulin und seiner Vorläufer im Verhältnis zum abgegebenen Insulin an.<sup>96,100</sup> Nüchternblutkonzentrationen von intaktem Proinsulin > 10 pmol/l korrelieren mit einer Insulinresistenz und kardiovaskulären Komplikationen.<sup>37,55,85</sup>

Adiponektin ist ein ausschließlich von den Fettzellen (Adipozyten) gebildetes Zytokin.<sup>129</sup> Adiponektinrezeptoren werden auf den Leberzellen, den Muskelzellen und den  $\beta$ -Zellen exprimiert. Es supprimiert die hepatische Glukoneogenese<sup>126</sup> und scheint die periphere Insulinwirkung auf die Blutglukosespiegel zu steigern, ohne die Insulinlevel zu erhöhen.<sup>10</sup> Dieser Effekt wird mit der Modulation der Insulin Signaltransduktion in der Skelettmuskulatur durch Adiponektin über eine Tyrosin Phosphorylation des Insulinrezeptors in Zusammenhang gebracht.<sup>109</sup> Es vermindert ebenfalls die Lipidsynthese der Leber und verbessert den Fettsäurekatabolismus.<sup>69</sup> Niedrige Adiponektin Level sind mit Insulinresistenz, veränderten Blutfetten (Dyslipidämie) und Atherosklerose assoziiert. Adiponektin wird ein  $\beta$ -Zell protektiver Effekt zugeschrieben. Es soll als antiapoptotisches Reagenz wirken und eine abnorme Insulinsekretion bei  $\beta$ -Zell-Dysfunktion korrigieren können.<sup>129</sup> Die Synthese von Adiponektin wird von Insulin und IGF-I gesteigert und bei übermäßiger Nahrungsaufnahme vermindert.<sup>69</sup> Adiponektin wirkt als Insulinsensitizer.

### **1.1.3. Der Lipidstoffwechsel**

Eine Störung der Insulinresistenz geht in der Regel mit Veränderungen einer großen Anzahl weiterer Stoffwechselteilsysteme einher, die miteinander interagieren. Ein Aspekt dieses komplexen Systems ist der Fettstoffwechsel.

Fette (Lipide) nehmen im menschlichen Organismus vielfältige Funktionen wahr. Zum einen sind die Lipide unerlässlich für den Aufbau von Membranen, zum anderen bilden sie die Grundstruktur von Steroidhormonen, fettlöslichen Vitaminen und verschiedenen Gewebshormonen (Eikosanoide). Außerdem sind sie der wichtigste Energiespeicher. Gespeichert werden die Fette als Triglyzeride vor allem im Fettgewebe. Mit der Nahrung aufgenommene Lipide werden als Chylomikronen vom Intestinaltrakt über das Lymph- und Blutsystem zur Leber transportiert. Da Lipide ihrer Natur entsprechend nicht wasserlöslich sind, benötigen sie Transportvehikel im Blut. Diese Transportvehikel werden Lipoproteine genannt und bestehen aus den Triglyzeriden und Cholesterin in unterschiedlicher Zusammensetzung sowie aus Phospholipiden und Apolipoproteinen. Lipoproteine werden anhand ihrer Dichte unterteilt, welche bei der Ultrazentrifugation bestimmt wird. Es gibt vier Dichteklassen, welche aufsteigend Chylomikronen, very low density lipoproteins (VLDL),

low density lipoproteins (LDL) und high density lipoproteins (HDL) genannt werden<sup>58</sup>. Die Leber spielt eine zentrale Rolle in der Produktion und Metabolisation der Lipoproteine. Sie reguliert ihre Synthese als auch die Degradation. Von der Leber ausgehend werden die peripheren Gewebe und das Fettgewebe mit Lipiden versorgt.<sup>58</sup>

#### **1.1.4. Die Leber**

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Organismus. Sie ist Entgiftungs- und Ausscheidungsorgan, Substratspeicher und das wichtigste Organ des Aminosäuren- und Proteinstoffwechsels sowie insbesondere des Glukose- und Lipidstoffwechsels.<sup>58</sup>

##### 1.1.4.1. Leberfunktionsmessungen

Die vielfältigen Funktionen der Leber mit Hilfe eines Messverfahrens zu quantifizieren, ist nicht möglich. Es existieren verschiedene Leberfunktionstests, die aber alle nur Teilaspekte der Leberfunktion beschreiben. Die Leberfunktion als Ganzes und insbesondere ihre Stoffwechsellistung ist aber mit keiner der bekannten Methoden darstellbar. Es gibt verschiedene Surrogatmarker, deren Interpretation im klinischen Alltag etabliert ist. So wird die Leberschädigung anhand des Übertritts, von an Stoffwechselprozessen beteiligten Enzymen der Leber, in den Blutkreislauf beurteilt. Die Höhe der im Blut gemessenen Enzyme und ihr Verhältnis zueinander geben einen Anhalt über die Art und das Ausmaß der Schädigung, obwohl diese so genannten Leberenzyme nicht Leber spezifisch sind. Üblich sind die Messung der Aspartat-Aminotransferase, der Alanin-Aminotransferase, der  $\gamma$ -Glutamyltransferase, der alkalischen Phosphatase, der Glutamatdehydrogenase und des Bilirubins.<sup>89</sup> Andere Parameter werden in der Leber synthetisiert und geben einen Hinweis auf die Leberfunktion, da ihre Bildung bei krankhaften Prozessen vermindert ist. Gebräuchlich sind die Bestimmung des Proteins Albumin, den Faktoren des Gerinnungssystems und der Cholinesterase.<sup>89</sup> Um das Ausmaß einer Leberzellschädigung und Funktionseinschränkung insbesondere in Hinblick auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten abschätzen zu können, wurden auf der Basis dieser Parameter Prognoseklassifikationssysteme entwickelt. Weit verbreitet in der klinischen Medizin sind die Scores Child-Pugh<sup>90</sup> und MELD<sup>48,130</sup> (für Einzelheiten siehe Kapitel 2.6.2., Seite 17).

##### 1.1.4.2. Die Leberzirrhose

Eine Leberzirrhose ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Bei einer chronischen Schädigung entwickelt sich eine entzündliche Fibrose, welche mit einer Zerstörung der Lebergewebsstruktur einhergeht. Es bildet sich eine progrediente bindegewebige

Umwandlung mit Untergang des Funktionsgewebes aus.<sup>89</sup> Eine Leberzirrhose ist eine katabole Erkrankung.<sup>82</sup> Sie führt zu einem Zustand, der durch schwere metabolische Veränderungen charakterisiert ist. Leberzirrhotiker haben einen veränderten Ruheumsatz, eine verringerte Körperfettmasse und decken ihren Energiebedarf zu einem prozentual deutlich erhöhten Anteil aus Fett. Patienten mit einer Leberzirrhose leiden unter einer Malnutrition, welche durch den Verlust an Muskelmasse und Fettgewebe sowie durch eine Proteinsynthesestörung charakterisiert ist.<sup>56,67</sup>

Bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist eine gestörte Glukosetoleranz mit Hyperinsulinämie und Insulinresistenz sehr häufig<sup>68,80</sup> und liegt bei 60 bis 80%, wobei sich bei 10 bis 30% ein Diabetes mellitus manifestiert.<sup>82</sup> Es wurde der Begriff hepatogener Diabetes geprägt, um diese Diabetesform als eigene Entität gegen andere Formen abzugrenzen. Auch der Lipidstoffwechsel ist bei Patienten mit einer Leberzirrhose erheblich beeinträchtigt. Da die Leber das zentrale Organ des Lipidstoffwechsels ist, verändert eine Lebererkrankung nicht nur die Plasmaspiegel der Lipoproteine, sondern auch ihre prozentuale Verteilung.

#### **1.1.5. Stoffwechsel und Lebertransplantation**

Bei einem Grossteil der Transplantationskandidaten besteht ein zirrhotischer Umbau der Leber. Als Besonderheit bei Lebertransplantationskandidaten ist folglich eine bestehende Stoffwechselstörung der Patienten zu berücksichtigen.

In einzelnen Untersuchungen ist beobachtet worden, dass sich die gestörte Glukosetoleranz bei Patienten nach einer Lebertransplantation wieder normalisiert.<sup>70,111,80,61,105</sup> Durch den Austausch des pathophysiologischen Korrelates kann ein hepatogener D.m. geheilt werden.<sup>85,110</sup> Andererseits entwickeln einige Patienten einen Diabetes erst nach der Transplantation. In einer Studie von Steinmüller et al.<sup>111</sup> konnte anhand von Stoffwechseluntersuchungen vor und nach der Transplantation aufgezeigt werden, dass sowohl Diabetesneumanifestationen als auch Normalisierungen der Glukosetoleranzstörung nach einer Transplantation im selben Patientenkollektiv parallel auftreten. Aus einer Gruppe von 618 Empfängern waren 56% der Patienten, die vor der Transplantation Diabetiker waren, ein Jahr nach der Transplantation diabetesfrei. Gleichzeitig entwickelten aber 7,2% der ehemaligen Nichtdiabetiker einen NOD im ersten postoperativen Jahr.<sup>111</sup>

Die Ursachen für eine Neumanifestation eines Diabetes mellitus sowie für eine Normalisierung des Blutzuckerstoffwechsels nach einer Transplantation sind bisher noch nicht abschließend geklärt. Auch die Veränderungen des Fettstoffwechsels und der Proteine Proinsulin und Adiponektin sind in diesem Zusammenhang bislang nur unzureichend

untersucht worden. Desgleichen ist die Rolle der Leber im Rahmen dieser Stoffwechselprozesse nur ungenügend beschrieben worden. Diese Fragen sind aus diesem Grunde Gegenstand der Arbeit.

## **1.2. Die Ziele der Arbeit**

Das Ziel der Arbeit war die Untersuchung des Glukose- und des Lipidstoffwechsels im Verhältnis zur Leberfunktion. Betrachtet wurden Lebertransplantierte und ihre jeweiligen Leberlebendspender in einer prospektiven Untersuchung. Das experimentelle Design unterschied sich von bisherigen Untersuchungen durch die Erhebung von Ausgangswerten der untersuchten Parameter vor der Transplantation und ihrer Betrachtung im Verlauf. Eine Besonderheit des Versuchsaufbaus war der direkte Vergleich zwischen der Gruppe der Transplantierten und der Spendergruppe als optimalem Kontrollkollektiv.

Die Auswertung konzentrierte sich auf folgende Fragestellungen:

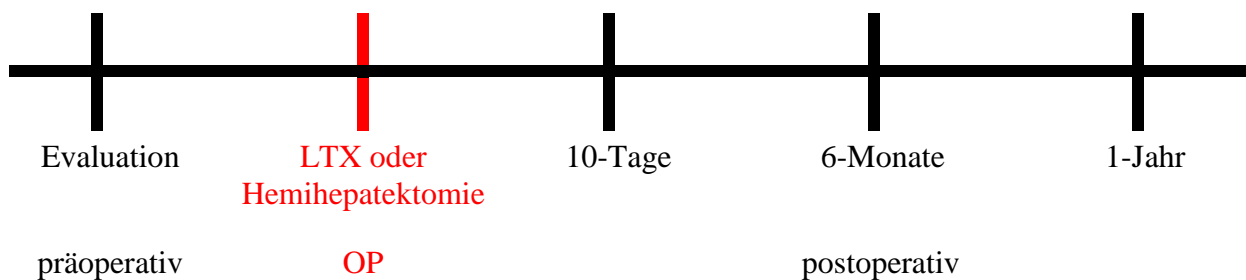
1. Es sollten Risikofaktoren für einen NOD charakterisiert und Einflussfaktoren für eine Wiederherstellung einer normalen Glukosetoleranz bei zuvor bestehender Glukosetoleranzstörung identifiziert werden.
2. In der Gegenüberstellung der beiden Gruppen und ihrer Verläufe im Vergleich sollte der Einfluss der aktuellen Immunsuppressionsschemata auf die Pathogenese der Glukosetoleranzstörung geklärt werden.
3. In der Gegenüberstellung der Parameter der präoperativen Testung zum postoperativen Verlauf der Empfänger sollten die Entwicklungen von Glukosestoffwechsel, Lipidstoffwechsel, Proinsulin und Adiponektin bei Lebertransplantierten vor und nach der Transplantation untersucht werden.
4. In der Gegenüberstellung der Parameter der präoperativen Testung zum postoperativen Verlauf der Spender sollte der alleinige Einfluss der Leberfunktion auf den Metabolismus von Glukosestoffwechsel, Lipidstoffwechsel, Proinsulin und Adiponektin analysiert werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Übersicht über den Studienaufbau

Die Untersuchungen der Studienpatienten fanden in einem Zeitraum von Januar 2001 bis Mai 2004 an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt- Universität zu Berlin statt. Bei den Patientenpaaren wurden an jeweils 4 Terminen ein erweiterter, intravenöser Glukosetoleranztest mit häufiger Probenentnahme (ivGTT) vorgenommen, bei dem Glukose, Insulin und C-Peptid im Blut bestimmt wurden. Aus den Glukose-, Insulin- und C-Peptidwerten wurden mit dem Softwareprogramm SAAM II, Version 1.0.2. basierend auf der „minimal modeling“- Technik<sup>15</sup> die Insulinsensitivität, die Glukoseeffektivität und die pankreatische  $\beta$ -Zell-Antwort als Parameter des Glukosestoffwechsels berechnet. Aus den Nüchternwerten von Glukose und Insulin wurden außerdem die Insulinresistenzscores HOMA und QUICKI gebildet. An den vier Testterminen wurden weiterhin klinische Verlaufparameter wie Bodyimpedanzmessung, Medikation, Organrejektion und Komplikationen erfasst sowie Werte des Lipidstoffwechsels, HbA1c, Proinsulin, Adiponektin, Parameter der Leber und Niere untersucht. Bei den Transplantatempfängern wurden ferner präoperativ der Child-Pugh- und MELD-Score bestimmt und die entnommenen Lebern sowie postoperativ gewonnene Stanzbiopsien histologisch auf deren Zirrhose bedingten Umbau evaluiert.<sup>8</sup>

Abbildung 1: Die Testzeitpunkte der Studie



### 2.2. Die Durchführung der Lebertransplantation und der Hemihepatektomie

Die Leberlebendspendetransplantation wird im Virchow-Klinikum seit 1999 vorgenommen. Sie erfolgt als simultane Spender- und Empfängeroperation in benachbarten Operationssälen. Für die Empfänger wurde beim Organspender der rechte Leberlappen resiziert. Beim Spender wurde nach einer intraoperativen Sonographie und Cholangiographie die Resektionslinie mittels Elektrokauter markiert. Es wurde eine Cholezystektomie durchgeführt sowie das Ligamentum hepatoduodenale präpariert. Die Durchtrennung des Parenchyms erfolgte mittels CUSA, bipolarer Pinzette, Titanklammern und Ligaturen. Der rechte Leberlappen wurde nach zeitlicher

Absprache mit der parallel ablaufenden Empfängeroperation explantiert. Die rechte Lebervene, der rechte Gallengang und die Arteria hepatica dextra sowie der rechte Pfortaderast wurden abgesetzt. Das Resektat wurde durch diese Gefäße mittels University of Wisconsin-Konservierungslösung freigespült. Die Gefäße und der Gallengang des Transplantats wurden präpariert.

Beim Empfänger wurde parallel zur Hemihepatektomie beim Spender der Situs für die Transplantation vorbereitet. Dazu wurden die Lebergefäße sowie der Ductus choledochus dargestellt. Ein Femoro-axillärer-Bypass wurde angelegt. Die Leber wurde aus ihrem Bett gelöst und von der retrohepatischen Vena cava abpräpariert. Die Gefäßzu- und -abgänge wurden nach Klemmung der Vena cava, Vena portae und Arteria hepatica legiert oder für spätere Anastomosen vorbereitet. Die Implantation des Hemihepatektomietransplantats wurde orthotop durchgeführt. Die Anastomosierung der Gefäße erfolgte, wenn immer praktikabel, in End-zu-End Technik. Bei einigen Patienten, bei denen die Rekonstruktion des Gallenganges in End-zu-End Technik nicht möglich war, wurde eine Roux-en-Y Hepaticojejunostomie vorgenommen. Nach Anastomosierung der Gefäße erfolgten die Freigabe von arterieller und Pfortaderdurchblutung sowie die Entfernung der Cavaklemme.<sup>102</sup>

## **2.3. Die Patienten**

### **2.3.1. Einschlusskriterien für die Studie**

Es wurden nur Patienten untersucht, die eine erstmalige Lebertransplantation als Lebendspende erhalten haben, oder als Leberlebendspender von der Ethikkommission Berlin zugelassen wurden. Sie mussten mindestens 18 und höchstens 65 Jahre alt sein und ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie geben haben. Die Transplantationen der in dieser Arbeit betrachteten Studienteilnehmer fanden in einem Zeitraum von Januar 2001 bis Mai 2003 statt. Die Ergebnisse der Nachuntersuchungen wurden bis Mai 2004 für die Auswertung berücksichtigt.

### **2.3.2. Ausschlusskriterien für die Studie**

Von den 46 in diesem Zeitraum am Virchow Klinikum vorgenommenen Leberlebendspendetransplantationen konnten 57% im Rahmen dieser Studie untersucht werden. Die Gründe für den Ausschluss waren das Alter der Patienten (acht der 46 Empfänger waren Kinder), eine hepatische Enzephalopathie mit soporösem oder komatösem Bewusstseinszustand, eine Katecholamin- und Dialysepflichtige klinische Instabilität der Patienten sowie die Ablehnung der Studienteilnahme durch die Probanden.

### **2.3.3. Die Patientenpopulation**

Im oben genannten Zeitraum konnten 24 Paare und zusätzlich zwei Spender alleine in die Studie einbezogen werden. Von den ursprünglich 50 eingeschlossenen Studienteilnehmern wurden 18 Spender-Empfängerpaare für die endgültige Auswertung berücksichtigt. Die Gründe für den Ausschluss der Studienteilnehmer war ein Abbruch der Studie durch die Teilnehmer (Ein Patientenpaar brach die Studienteilnahme nach der Transplantation ab, zwei Spender nach dem Tod des jeweiligen Empfängers.), eine Störung des Glukosestoffwechsels bei Spendern in der Evaluationsuntersuchung (drei Patienten) oder ein manifester D.m. bei Empfängern (ein Patient). Eine Glukosestoffwechselstörung wurde festgelegt als eine Insulinsensitivität  $< 2 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$  in der Evaluationsuntersuchung des Glukose-Toleranz-Tests.<sup>17</sup> Ein manifester Diabetes mellitus wurde angenommen bei Nüchternglukosewerten im venösen Blutplasma  $> 126 \text{ mg/dl}$ <sup>3,4</sup> in der Evaluationsuntersuchung oder bei einer bereits bestehenden antidiabetischen Therapie. Bei vier Patienten traten an mindestens einem Testtag Testfehler auf, die eine Auswertung verhinderten. Diese Patientendaten wurden komplett von der Auswertung ausgeschlossen. Zwei Empfänger erhielten zusätzlich noch zu einem anderen Zeitpunkt eine Nierentransplantation. Sie wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da sich durch die weitere Transplantation zu viele zusätzliche Einflussfaktoren ergeben haben. Eine Spenderin, die postoperativ eine protahierte Leberinsuffizienz entwickelte, wurde in der Analyse für den postoperativen Verlauf ausgeschlossen.

Alle Spender wurden vor der geplanten Operation im Rahmen eines standardisierten Evaluationsprogramms gründlich untersucht und waren ohne wesentliche Vorerkrankungen.<sup>79</sup>

### **2.3.4. Die Immunsuppression der Empfängergruppe**

Die Immunsuppression aller Organempfänger nach der Leberlebendspendetransplantation wurde nach einem Standardschema bestehend aus Prednisolon, Tacrolimus und Basiliximab-Induktion (siehe Tabelle 1, Seite 13) durchgeführt. Die Tacrolimusmedikation richtete sich nach dem Blutspiegel mit einem Zielwert von initial 10-15 ng/ml. Die Blutspiegelbestimmung erfolgte morgens vor der Medikamenteneinnahme. Die Prednisolondosis wurde, wenn immer möglich, innerhalb von drei Monaten post-LTX ausgeschlichen. Bei Patienten mit einer Autoimmunhepatitis wurde Prednisolon auf eine Erhaltungsdosis reduziert oder das Schema um Mycophenolatmofetil erweitert.



Tabelle 1: Das Standardschema der initialen Immunsuppression

Medikamente	Postoperativer Tag	Dosierung
Tacrolimus	0. + 1. ab dem 2. Tag	2 x 0,05 mg/kg KG nach Spiegel → Ziel 10-15 ng/ml
Basiliximab	1. + 4.	20 mg
7 S Immunglobulin	1.	10 mg
Methylprednisolon	0.	500 + 250 mg
Prednisolon	1. - 3. 4. 5. - 7. 8. - 14. 15. - 21. 22. - 28. 29. - 42. 43. - 47. 48. - 56.	1 mg/kg KG 0,5 mg/kg KG 0,4 mg/kg KG 0,25 mg/kg KG 0,2 mg/kg KG 10 mg/d 7,5 mg/d 5 mg/d 2,5 mg/d
	nach einer weiteren Woche abgesetzt	

## 2.4. Der Glukose-Toleranz-Test

### 2.4.1. Der insulinmodifizierte intravenöse Glukose-Toleranz-Test

Zur Bestimmung der Glukosetoleranz der Patienten wurde der intravenöse Glukose-Toleranz-Test mit häufiger Probenentnahme (ivGTT)<sup>18</sup> insulinmodifiziert nach Welch et al.<sup>122</sup> vorgenommen. Es wurden den Patienten insgesamt 24 Blutproben nach einem feststehenden Protokoll entnommen zur Bestimmung von Glukose-, Insulin- und C-Peptidspiegeln (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Das Protokoll des ivGTT: Zeitpunkte in Minuten (min) für die Blutentnahme

<b>Zeit (min)</b>	-15	-10	-5	<b>0</b>	+2	+4	+6	+8	+10	+12	+16	+19	<b>+20</b>
<b>Zeit (min)</b>	+22	+25	+27	+30	+40	+50	+60	+70	+80	+100	+120	+140	+180

Zuerst erfolgten drei Vorabnahmen zur Bestimmung des Basalwertes (Zeit in Minuten -15, -10, -15). Zum Zeitpunkt Null Minuten wurde Glukose injiziert und die Zeitmessung gestartet. Darauf erfolgten Blutabnahmen in meist zwei Minutenabständen. Zum Zeitpunkt **+20** Minuten wurde

Insulin gespritzt und in größer werdenden Minutenabständen bis zum Zeitpunkt +180 Minuten Blut entnommen.

#### **2.4.2. Versuchsablauf des insulinmodifizierten intravenösen Glukose-Toleranz-Testes**

Nach einer mindestens achtstündigen Nüchternperiode über Nacht wurde gegen sieben Uhr morgens der Glukose-Toleranz-Test nach Protokoll durchgeführt (siehe Tabelle 2, Seite 13).

Die Blutabnahmen erfolgten über eine Verweilkanüle aus einer cubital Vene. In den Arm der Gegenseite wurde in ein weitlumiges Gefäß ein Butterfly plaziert, über das Glukose G 50 % (B.Braun, D-34209 Melsungen) in der Menge 300 mg Glukose pro kg Körpergewicht als Bolus und Insulin (Insuman Rapid, Aventis D-65796 Bad Soden) 0,035 U pro kg Körpergewicht bei Nichtdiabetikern und 0,07 U pro kg Körpergewicht bei Diabetikern infundiert wurde. Nach der Applikation von Glukose und Insulin wurde mit mindestens 20 ml 0,9% isotoner Natriumchloridlösung nachgespült. Die Blutabnahmen wurden mit 2,6 ml Lithium-Heparin-Gel S-Monovetten der Firma Sarstedt (D-51588 Nümbrecht) vorgenommen. Vor jeder Blutentnahme wurden ca. 3 ml Blut mit einer Einmalspritze entnommen und verworfen, nach jeder Abnahme mit 5 ml 0,9% isotoner Natriumchloridlösung die Kanüle gespült. Die Monovetten wurden nach der Blutentnahme auf Eis gelagert und nach maximal 2 Stunden bei 4°C zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde in Eppendorfgefäßen pipetiert und sofort gemessen oder bis zur Messung einige Tage später bei -20°C gelagert.

Der erste Test lag kurz vor dem Transplantationstermin. Der zweite Test wurde am 10. Tag postoperationem durchgeführt. Bei den allgemeinen Nachuntersuchungen der Patienten 6-Monate und 1-Jahr nach der Transplantation wurden der dritte und der vierte Test ausgeführt.

### **2.5. Die Analysemethoden der Laborparameter**

#### **2.5.1. Die Bestimmung der Laborparameter**

Die Serum C-Peptid-Werte (ng/ml) wurden mit dem Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay LKPE5 C-Peptid-Immulate (DPC Biermann, Bad Nauenheim, Deutschland) gemessen. Die Insulinwerte ( $\mu$ IU/ml) wurden mit dem Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay LKIN5 Immulate Insulin-Assay (DPC Biermann, Bad Nauenheim, Deutschland) bestimmt. Für beide Serumwerte wurde das Analysegerät Immulate (DPC Biermann, Bad Nauenheim, Deutschland) verwendet. Die Serumglukose (mg/dl) wurde mit dem enzymatischen Puffer Glucose HK-Flüssigreagenz Gluco-quant nach der Hexokinase-Methode und dem BM/Hitachi 917/Modular (Roche Diagnostics, Basel, Schweiz) photometrisch untersucht.

An den vier Testterminen wurden weiterhin die Blutwerte für HbA1c (%), die Nierenwerte Kreatinin (mg/dl) und Harnstoff (mg/dl), die Lipide Cholesterin (gesamt), HDL und LDL in (mg/dl) sowie die Triglyzeride (mg/dl), die Leberfunktionsparameter Quick (%), INR, Albumin (g/dl) und die Cholinesterase (CHE/ kU/l), sowie die Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (AST/ U/l), Alanin-Aminotransferase (ALT/ U/l),  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT/ U/l), alkalische Phosphatase (AP/ U/l), Glutamatdehydrogenase (GLDH/ U/l) sowie Bilirubin total und konjugiert (mg/dl) gemessen. Die Abnahmen erfolgten jeweils vor dem Testbeginn in Serumröhrchen (Sarstedt, D-51588 Nümbrecht). Die Bestimmung der Enzyme wurde bei 37°C vorgenommen. Die Messungen der Laborparameter wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité Berlin Campus Virchow Klinikum durchgeführt.

Aus den basalen Abnahmen des Glukose-Toleranz-Tests erfolgte zusätzlich die Bestimmung von Proinsulin intakt (pmol/l) und Adiponektin (mg/l). Die Messung der beiden Parameter wurde am Institut für klinische Forschung und Entwicklung IKFE GmbH unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. A. Pfützner durchgeführt.

### **2.5.2. Die Grenzwerte**

Die Beurteilung der Blutglukosekonzentration beruhte auf der Definition des Diabetes mellitus der 2003 International Consensus Guidelines für New-Onset Diabetes nach einer Transplantation<sup>25</sup>, welche der Klassifikation der ADA 1997<sup>4</sup>/ WHO 1999<sup>3</sup> entspricht. Eine pathologische Glukosetoleranz wurde bei Nüchternglukosewerten im venösen Blutplasma von > 126 mg/dl angenommen, eine gestörte Nüchternglukose (IFG= impaired fasting glucose) bei Werten zwischen 110 und 126 mg/dl. Ein Diabetes mellitus wurde bei Nüchternglukosewerten > 126 mg/dl oder Gelegenheitswerten sowie postprandial Werten > 200 mg/dl diagnostiziert.

Die Grenzwerte für Proinsulin intakt und Adiponektin beruhen auf den Angaben des Instituts für klinische Forschung und Entwicklung IKFE GmbH. Die Normwerte für Proinsulin intakt wurden mit < 11 pmol/l angegeben. Eine Insulinresistenz lag bei Werten > 11 pmol/l vor. Die Normwerte für Adiponektin lagen für Männer zwischen 8- 10 mg/l und für Frauen zwischen 10- 12 mg/l. Werte < 7 mg/dl galten als supprimiert und entsprachen einer Insulinresistenz.

Die Grenzwerte für die Routineparameter basierten auf den Angaben des Instituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie der Charité Berlin Campus Virchow Klinikum und können dem Anhang entnommen werden (siehe Seite XVII).

Für einige verwendete Parameter, insbesondere die Insulinresistenzscores, existierten keine allgemeingültigen Grenzwerte. Für diese wurden mit Hilfe einer ROC-Kurven-Analyse anhand der Evaluationswerte der beiden Patientengruppen Spender und Empfänger Diskriminationswerte für das eigene Kollektiv gebildet.

## **2.6. Die Klassifikationssysteme**

### **2.6.1. Die Insulinresistenz-Scores**

Als einfache Insulinresistenz-Scores sind der HOMA und der QUICKI gebräuchlich. Beide berechnen sich aus den Nüchternwerten für die Blutglukose und das Insulin. Grenzwerte für die Scores mussten anhand der eigenen Stichprobe ermittelt werden. Die Resultate der Berechnung können dem Ergebnisteil entnommen werden.

#### **2.6.1.1. HOMA**

HOMA ist die Abkürzung für Homeostasis model assesment. Der Score basiert auf einem Computer Modell.<sup>66</sup> Es setzt eine Rückkopplungsschleife zwischen basalen Plasmaglukose- und Insulinspiegeln voraus. In Abhängigkeit von den Basalspiegeln wird die Insulinresistenz, basierend auf einer mathematischen Schätzung, vorhergesagt.<sup>119</sup> Die Richtigkeit der Schätzung wurde anhand von Vergleichen mit anderen Methoden zur Bestimmung der Insulinresistenz verifiziert. Die Korrelation nach Spearman mit der euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp Technik wird mit  $r= 0,88$  und  $p< 0,0001$  angegeben.<sup>66</sup>

Der Score wird berechnet mit der Formel:

$$\text{HOMA-IR} = G_0 \times I_0 / 22,5$$

Wobei  $G_0$  die Nüchternglukose (mmol/l) und  $I_0$  das Nüchterninsulin ( $\mu\text{U/ml}$ ) repräsentieren. Die Zahl 22,5 ist eine Konstante.

#### **2.6.1.2. QUICKI**

Die Abkürzung QUICKI steht für Quantitative Insulin Sensitivity Check Index. Die Formel für den Score wurde in einer Studie von Katz et al.<sup>46</sup> anhand der Korrelation von verschiedenen Rechenmodellen zu den Ergebnissen eines euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp und einer ivGTT Untersuchung eines Studienkollektivs ermittelt.

Der QUICKI<sup>46</sup> wird aus der Formel berechnet:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(I_0)] + [\log(G_0)]$$

$G_0$  repräsentiert die Nüchternglukose (mmol/l) und  $I_0$  das Nüchterninsulin ( $\mu\text{U/ml}$ ).

### 2.6.2. Die Risikoklassifikations-Scores bei Leberzirrhose

Die am weitesten verbreiteten Klassifikationssysteme zur Prognoseabschätzung von Patienten mit einer Leberzirrhose sind der Child-Pugh-Score<sup>90</sup> und der MELD-Score.<sup>46,126</sup> Der Child-Pugh-Score wurde zur Prognoseabschätzung vor einem operativen Eingriff bei Patienten mit einer Leberzirrhose entwickelt. Die Parameter für die Score Bildung wurden empirisch ermittelt. Das Child-Pugh-Stadium berechnet sich aus den Laborparametern Albumin (g/dl), Bilirubin (mg/dl) und Quick-Wert (%) sowie den klinischen Parametern Enzephalopathie und Aszites.

Für jeden dieser Parameter werden je nach Ausprägung ein bis drei Punkte vergeben. Anhand der Punkte erfolgt dann eine Einteilung der Stadien von A bis C (A: 5- 6 Punkte; B: 7- 9 Punkte; C: 10- 15 Punkte).

Tabelle 3: Die Child-Pugh-Score Kriterien

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
<b>Enzephalopathie</b>	keine	I- II°	III- IV°
<b>Aszites</b>	kein	leicht	mittel
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	< 2,0	2,0- 3,0	> 3,0
<b>Albumin (g/dl)</b>	> 3,5	2,8- 3,5	< 2,8
<b>Quick- Wert (%)</b>	> 70	40- 70	< 40

Die Abkürzung MELD-Score steht für Model of End-Stage Liver Disease. Er wurde als prospektives Modell zur Vorhersage des Drei-Monats-Überlebens von Patienten mit Leberzirrhose entwickelt. Die Grundlage des Modells ist eine multivariate Analyse, mit der klinische Parameter mit signifikanter Korrelation zu Prognosefaktoren identifiziert werden. Er wird aus dem natürlichen Logarithmus der Parameter Bilirubin (mg/dl), INR und Kreatinin (mg/dl) mit Hilfe einer komplexen Formel berechnet.<sup>46,126</sup>

MELD-Score Formel:

$$3,8 \times \log e (\text{Bilirubin (mg/dl)}) + 11,2 \times \log e (\text{INR}) + \log e (\text{Kreatinin (mg/dl)}) + 6,4$$

Der Schweregrad der Lebererkrankung nimmt auch bei diesem Score mit steigendem Punktwert zu. Die Mortalität liegt bei einem Score-Wert < 9 im einstelligen Prozentbereich, bei Werten zwischen 20 bis 29 schon bei 20% und bei Werten > 40 bei über 70 %.<sup>123</sup>

### 2.6.3. Die histologische Interpretation des Leberumbaus

Die histologische Interpretation des Leberumbaus wurde nach der Klassifikation von Batts und Ludwig<sup>8</sup> vorgenommen. Entwickelt wurde die Einteilung für die Interpretation einer chronischen

Hepatitis unterschiedlicher Genese. Beurteilt werden der Entzündungsgrad (Grading) und der fibrotische Umbau (Staging) anhand einer semiquantitiven Skala jeweils von Null bis Vier reichend (siehe Tabelle 4).

*Tabelle 4: Die Kriterien für die Klassifikation nach Batts und Ludwig*

Skala	Grading	Staging
0	Keine Aktivität	Keine Fibrose
1	Minimal	Portale Fibrose
2	Mild	Periportale Fibrose
3	Moderat	Septale Fibrose
4	Schwer	Zirrhose

Ein Grading oder Staging von Null bedeutet: Es liegt keine Entzündung oder Fibrose vor. Der Schweregrad nimmt dann mit ansteigendem Zahlenwert zu. Die Interpretation der Leberhistologien wurde in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Rudolph, Mitarbeiterin am Institut für Pathologie der Charité unter Leitung von Prof. Dr. M. Dietel durchgeführt.

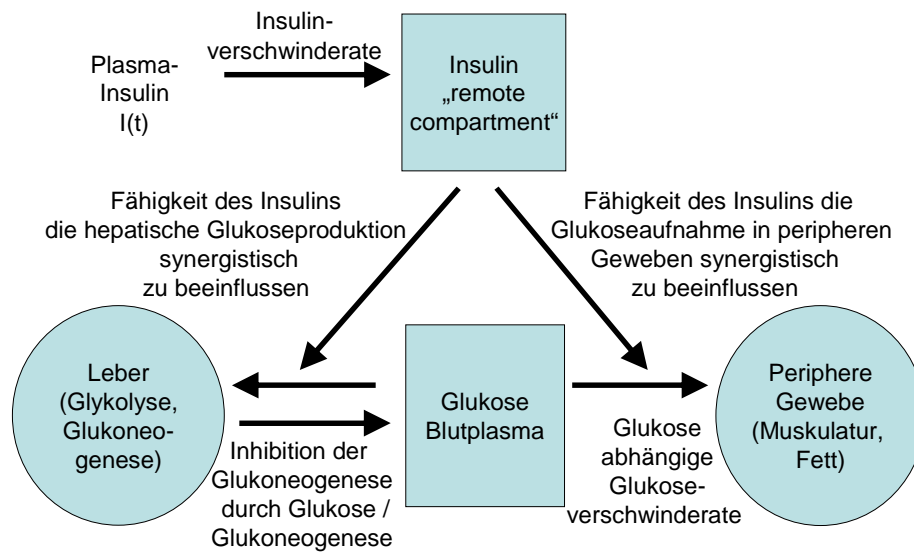
## **2.7. Das „minimal-model“ der Glukosekinetik**

Die Glukoseeffektivität, die Insulinsensitivität und die pankreatische  $\beta$ -Zell-Antwort wurden mit Hilfe von Bergman's „minimal-model“<sup>13</sup> berechnet. Die „minimal-modeling Technique“ beschreibt physiologische Regelkreisläufe mit Hilfe eines kompartmentellen Modells. Bei der „minimal-model“ Methode nach Bergman et al. wird die Kinetik der Plasmaglukose und des Plasmainsulins über die Zeit nach Glukoseinjektion mit Hilfe eines mathematischen Modells der Insulinsekretion und der Glukoseverschwinderate in einem Einkompartimentmodell analysiert.<sup>18</sup>

### **2.7.1. Die Grundlagen**

Das „minimal-model“ ist eine mathematische Methode. Die Prämissen sind: 1) Glukose hemmt die eigene Produktion und bewirkt eine Steigerung der eigenen Aufnahme proportional zu seiner Plasmakonzentration.<sup>12</sup> 2) Insulin wirkt synergistisch auf diese Effekte der Glukose. Und 3) Die Insulinwirkung auf die Plasmaglukosekonzentration ist abhängig von der Insulinkonzentration in einem Kompartiment außerhalb des Blutplasmas, dem sogenannten „remote compartment“.<sup>18</sup> Dieses „remote compartment“ steht für die Beobachtung, dass es eine Verzögerung in der Insulinwirkung gibt, die auf Schwierigkeiten bei der Diffusion des Hormons durch die Kapillarwand, Rezeptor- und Postrezeptoreffekte zurückgeführt werden.<sup>104</sup> Vereinfacht dargestellt entspricht die Insulinkonzentration im Interstitium dem „remote compartment“.

Abbildung 2: Das Kompartimentmodell des Glukosestoffwechsels nach Bergman et al.<sup>14</sup>



Das „minimal-model“ kann durch zwei Differentialgleichungen beschrieben werden:

- 1)  $dG / dt = - (p_1 + X(t)) G(t) + p_1 G_b$
- 2)  $dX / dt = - p_2 X(t) + p_3 (I(t) - I_b)$

Tabelle 5: Die Definition der Variablen des Kompartimentmodells des Glukosestoffwechsels nach Bergman et al.<sup>14</sup>

Variablen	Definition der Variablen
<b>G</b>	Extrazelluläres Glukose-Kompartiment / Plasma Glukose
<b>G (t)</b>	Plasmaglukosekonzentration zum Zeitpunkt t
<b>G<sub>b</sub></b>	Basale Glukosekonzentration (mg/dl)
<b>I (t)</b>	Plasmainsulinkonzentration zum Zeitpunkt t
<b>I<sub>b</sub></b>	Basale Insulinkonzentration (mU/l)
<b>X(t)</b>	Variable proportional zum Remote-Insulin und seiner Wirkung auf die hepatische Glukoseproduktion und die Glukoseaufnahme in periphere Gewebe zum Zeitpunkt t
<b>B<sub>0</sub></b>	Extrapolierte hepatische Glukoseproduktion bei einer Glukosekonzentration von 0
<b>p<sub>1</sub></b>	Glukose abhängige Glukoseverschwinderate und Inhibition der hepatischen Glukoseproduktion durch Glukose
<b>p<sub>2</sub></b>	Insulinelimination (Verschwinden des Insulins aus dem „remote compartment“)
<b>p<sub>3</sub></b>	Insulinwirkung

Gleichung 1 entspricht der Glukoseabnahme innerhalb einer bestimmten Zeit nach Glukosegabe. Gleichung 2 beschreibt die Insulinkinetik nach Glukoseinjektion.

$G(t)$  und  $I(t)$  stehen für die Plasmaglukosekonzentration und die Plasmainsulinkonzentration zu den einzelnen Zeitpunkten ( $t$ ) nach der Glukoseinjektion.  $G(b)$  und  $I(b)$  entsprechen den basalen Glukose- und Insulinkonzentrationen vor Glukoseinjektion.  $X(t)$  ist eine Variable proportional zur Insulinkonzentration im „remote compartement“ und beschreibt die Wirkung des Insulins auf die Glukoseabnahme.  $p_1$  repräsentiert die Fähigkeit der Glukose, die Glukoseaufnahme unabhängig von einem Anstieg des Basalinsulins zu induzieren.  $p_3$  steht für die Insulinwirkung und  $p_2$  stellt die Insulinelimination dar.

Bei der Analyse des „minimal-model“ werden zwei von einander unabhängige Konstrukte betrachtet: 1. Die Wirkung des Insulins auf die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion sowie die Insulin vermittelte gesteigerte Glukoseaufnahme in der Peripherie. Und 2. die Glukose vermittelte pankreatische Insulinsekretion.<sup>18</sup> Für den 1. Teil wird die Dynamik des Zeitverlaufs des Plasmainsulins betrachtet, der zum Verschwinden der Glukose aus dem Plasma führt. Das Modell basiert auf der Annahme, dass Insulin die autoregulatorische Wirkung der Glukose, die Aufnahme in periphere Gewebe sowie die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, in dem „remote compartment“ nicht linear steigert.<sup>18</sup> Die Analyse dient der Berechnung der Glukoseeffektivität ( $S_G$ ) und der Insulinsensitivität ( $S_I$ ) (siehe Kapitel 2.7.2., Seite 21).

Für den 2. Teil wird die Dynamik des Zeitverlaufs der Glukose angesehen, der zur Induktion der  $\beta$ -Zell-Sekretion<sup>18</sup> in einem linearen Zweikompartimentmodell<sup>118</sup> führt. Die  $\beta$ -Zell-Sekretion verläuft in zwei Phasen. Beide Phasen beginnen zur gleichen Zeit, wobei die erste Phase aufgrund ihrer Größe die Zweite überdeckt und die zweite Phase erst nach dem Abfall der Ersten sichtbar wird. Zur Vereinfachung des Modells wird nur das neu ausgeschüttete C-Peptid als Marker für die Insulinsekretion betrachtet. Das erste Kompartiment ist als leicht zugänglich definiert und wird durch das Blutplasma und Gewebe repräsentiert, in denen sich die Konzentration von Substanzen schnell an die Blutplasm Spiegel angleichen. Das zweite Kompartiment besteht aus peripheren Geweben.<sup>31</sup> Die erste Phase ( $\phi_1$ ) wird als bolusartige Ausschüttung (monoexponentielle Funktion) des in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gespeicherten C-Peptids in das erste Kompartiment direkt nach Glukoseinjektion angesehen. Die zweite Phase ( $\phi_2$ ) entspricht einer Art Feinjustierung der Blutglukosehomöostase und wird als C-Peptidausschüttung im Verhältnis zur Glukosebelastung bei Überschreitung eines spezifischen Schwellenwertes ( $h$ ) angenommen.<sup>118</sup> Sie bleibt bis zur Normalisierung der Blutglukosekonzentration bestehen.



## 2.7.2. Die Definition der „minimal-model“ Parameter

### 2.7.2.1. Glukoseeffektivität

Die Glukoseeffektivität ( $S_G$ ) bezeichnet die Insulin unabhängige Wirkung der Glukose auf die eigene Aufnahme in der Peripherie sowie die Selbsthemmung der Abgabe aus der Leber zur Normalisierung des Blutglukosespiegels bei basalem Insulin<sup>13</sup> und wird auch Masseneffekt genannt. Sie entspricht dem Parameter  $p_1$  aus den Gleichungen des kompartmentellen Modells. Die  $S_G$  repräsentiert den fraktionellen Glukoseumsatz, der ohne Änderungen in der basalen Insulinkonzentration vonstatten geht. Der Umsatz lag bei Kontrollpersonen bei  $0,021 \text{ min}^{-1}$ .<sup>17</sup>

### 2.7.2.2. Insulinsensitivität

Die Insulinsensitivität ( $S_I$ ) beschreibt die unterstützende Wirkung des Insulins auf die Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion und die gesteigerte Insulin vermittelte Glukoseaufnahme in der Peripherie.<sup>13</sup> Sie wird in den Differentialgleichungen durch die Parameter  $p_3 / p_2$  definiert. Die  $S_I$  steht folglich für das Verhältnis zwischen Insulinwirkung und Insulinelimination. Bei einer Kontrollgruppe wurden durchschnittliche Werte von  $5 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} \mu\text{U}^{-1} \text{ ml}^{-1}$  gemessen.<sup>17</sup>

### 2.7.2.3. Pankreatische $\beta$ -Zell-Antwort

Die pankreatische  $\beta$ -Zell-Antwort wird durch  $\phi_1$  und  $\phi_2$  beschrieben.  $\phi_1$  wird berechnet als das Verhältnis der in der 1. Phase in das Kompartiment eins abgegebenen C-Peptidmenge, welche schon vor der Glukosegabe in den  $\beta$ -Zellen gespeichert war ( $X_0$ ), zur Glukosebelastung ( $\Delta G$ ). Dabei wird nur die jeweils neue Menge an C-Peptid und Glukose berücksichtigt. Die Sensitivität der 1. Phase entspricht also der Menge an Insulin der 1. Phase, die sofort nach der Glukosegabe ausgeschüttet wird.  $\phi_2$  entspricht einer verzögerten exponentiellen Insulinausschüttung bis zu einer Plateaubildung im Verhältnis zur Glukosekonzentration über einem spezifischen Schwellenwert.  $\phi_2$  misst den stimulierenden Effekt der Glukose auf die C-Peptidneuausschüttung (b), welche durch die Glukosekonzentration kontrolliert wird.<sup>118</sup>

Tabelle 6: Die Definition der „minimal-model“ Parameter mit Formel und Einheit

Parameter	Formel	Einheit
<b>Insulinsensitivität (<math>S_I</math>)</b>	$S_I = p_3 / p_2$	$\text{min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$
<b>Glukoseeffektivität (<math>S_G</math>)</b>	$S_G = p_1$	$\text{min}^{-1}$
<b>1. Phase <math>\beta</math>-Zell-Sekretion (<math>\phi_1</math>)</b>	$\phi_1 = X_0 / \Delta G$	dimensionslos
<b>2. Phase <math>\beta</math>-Zell-Sekretion (<math>\phi_2</math>)</b>	$\phi_2 = b$	$\text{min}^{-1}$

Variablen	Definition der Variablen
$\Delta G$	Maximaler Zuwachs der Glukosekonzentration (maximale Glukosekonzentration – minimale Glukosekonzentration)
$X_0$	Menge des in der 1. Phase in das Kompartiment 1 abgegebenen C-Peptids, welches schon vor der Glukosegabe in den $\beta$ -Zellen gespeichert war
$b$	Stimulierender Einfluss der Glukose auf die C-Peptidneuausschüttung
$p_1$	Glukose abhängige Glukoseverschwinderate und Inhibition der hepatischen Glukoseproduktion durch Glukose
$p_2$	Insulinelimination
$p_3$	Insulinwirkung

### 2.7.3. Die softwaregestützte Berechnung der „minimal-model“ Parameter

Für die Berechnung der „minimal-model“ Parameter wurde das SAAM II, Version 1.0.2 Programm (SAAM Institute, Seattle, WA, USA)<sup>7</sup> verwendet. SAAM steht für Simulation, Analysis and Modeling und ist ein Computerprogramm, dass zur Auswertung von Daten einer Kinetik in einem kompartmentellen Modell entwickelt wurde.<sup>64</sup>

Auch bei der Software gestützten Berechnung werden die zwei Konstrukte unabhängig von einander analysiert: Für den 1. Teil wird die Dynamik des Zeitverlaufs des Plasma Insulins als „input“ betrachtet, der zum Verschwinden der Glukose aus dem Plasma dem „output“ führt. Dabei werden aus den gemessenen Insulinwerten hypothetische Glukosewerte berechnet. Die berechneten und die tatsächlich gemessenen Werten werden dann miteinander verglichen und aus dem Grad der Übereinstimmung, dem so genannten Fitting, die definierten Parameter mit Hilfe der Software bestimmt. Für den 2. Teil sieht man sich die Dynamik des Zeitverlaufs der Glukose an, der zur Induktion der  $\beta$ -Zell-Sekretion führt.<sup>18</sup> Das bedeutet die Kinetik der Glukose wird als „input“ und die darauf folgende Insulinsekretion als „output“ betrachtet. Aus den gemessenen Glukosewerten werden hypothetische Insulinwerte berechnet und anschließend die beiden Insulinkurven miteinander verglichen.

Die Präzision der geschätzten Parameter wird als fraktionelle Standardabweichung ausgedrückt. Die fraktionelle Standardabweichung entspricht der Ratio des Kurvenverlaufs der gemessenen und der geschätzten Parameter, ausgedrückt in Prozent. Schätzungen mit Abweichungen > 25% wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Die Analyse der durch den ivGTT erhobenen Rohdaten wurde durch einen Untersucher durchgeführt, für den die Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet war.

## 2.8. Die Bodyimpedanzanalyse (BIA)

### 2.8.1. Die Grundlagen der Körperfettanalyse

Die Methode der Bodyimpedanzanalyse wurde entwickelt, um mit Hilfe eines einfachen Verfahrens die Körperzusammensetzung zu ermitteln. Das Prinzip der „Single Frequency BIA“ beruht auf der Übertragung eines elektrischen Signals (ca. 50  $\mu\text{A}$ ) mit bekannter Frequenz auf Körpergewebe. Die zwischen zwei Elektroden gemessene elektrische Spannung entspricht der Impedanz der Gewebe.<sup>2</sup> Die Impedanz als Wechselstromwiderstand hat die Einheit  $\Omega$ . Sie setzt sich zusammen aus einem Realteil, dem Wirkwiderstand (R), und einem Imaginärteil, dem Blindwiderstand (X).

Die Impedanz wird mit folgender Formel berechnet:<sup>19</sup>

$$Z = |\underline{Z}| = \sqrt{R^2 + X^2}$$

Als Leiter fungieren geladene Ionen. Der gemessene Widerstand ist abhängig von der Leitfähigkeit der Gewebeart. Der Widerstand von Körperflüssigkeiten ist aufgrund einer hohen Leitfähigkeit im Vergleich zu festen Körpergeweben, wie z.B. Fett und Knochen oder auch Luft niedriger.<sup>9</sup> Die Impedanz wird außerdem von der Querschnittsfläche beeinflusst. Der Widerstand ist in Gebieten mit einer großen Querschnittsfläche, wie z.B. am Körperstamm, geringer als in Gebieten, wie z.B. am Handgelenk, die eine kleinere Querschnittsfläche aufweisen.<sup>2</sup> Die distalen Extremitäten tragen zusammen zu mehr als 50% zum Gesamtkörperwiderstand bei und eignen sich deshalb besonders gut zur Widerstandsmessung. Der Anteil des Körperstamms dagegen ist gering.<sup>40,60</sup> Die Impedanz eines einfachen geometrischen Modells wird dabei hauptsächlich durch drei Parameter beeinflusst: Durch die Länge eines Leiters und seine Konfiguration (Leiterquerschnittsfläche) sowie durch die benutzte Signal Frequenz. Die Streuung des elektrischen Signals ist frequenzabhängig.<sup>114</sup> Verwendet man bei der Messung eine feste Frequenz, so ist, unter der Voraussetzung konstanter Leitereigenschaften des Organismus, die Impedanz ausschließlich von der Leiterlänge und dem Leitervolumen abhängig.

Das weltweit am häufigsten verwendete System ist die tetrapolare Messung, bei der der elektrische Widerstand mit Gelenkelektroden über den Handgelenken und Fußknöcheln abgeleitet wird. Ein neues, weniger aufwendiges Prinzip der BIA-Messung ist die Messung über foot-pad-elektrodes.

Das System beruht auf einer Widerstandsmessung über Druckkontaktelektroden im Bein-zu-Bein-System. Über die nackten Fußsohlen wird ein elektrisches Signal mit einer Frequenz von

50 Hz und 50 $\mu$ A von einer Extremität auf die andere übertragen. Die Füße haben dabei Kontakt mit vier Druckelektroden der zweigeteilten Oberfläche einer digitalen Waage. Es werden simultan die Impedanz von Bein zu Bein und das Körpergewicht gemessen. Die foot-pad-elektrodes-Methode hat eine hohe Impedanzkorrelation zur konventionellen Gelenkelektrodenmessung.<sup>77</sup>

Die Impedanz wird nach der Messung mit bekannten statistischen Daten aus Alter, Körpergröße und Geschlecht in Korrelationen gesetzt und die Parameter Total Body Water (TBW), fettfreie Masse (FFM) und Fettgehalt berechnet. Das TBW bezeichnet die Gesamtheit des Körperwassers. Die fettfreie Masse setzt sich vor allem aus der Muskulatur, Knochen und anderen Körpergeweben sowie dem Körperwasser zusammen. Der Fettgehalt repräsentiert die Fettgewebe des Körpers. Die Korrelation der Bodyimpedanzmessung zu den gemessenen Parametern wurde experimentell belegt; theoretische Grundlagen zu diesen Zusammenhängen existieren bisher noch nicht.<sup>33</sup>

### **2.8.2. Die Körperfettanalyse mit der Körperfettanalysewaage von Tanita**

Bei Patienten der Empfänger- und Spendergruppe wurden an jedem der vier Testtermine am Morgen vor dem ivGTT die Parameter Total Body Water (TBW) in Litern (l), die fettfreie Masse (FFM) in Kilogramm (kg) und den Fettgehalt in Prozent (%) des Körpergewichts mithilfe einer Körperfettanalysewaage (Tanita Corp., Tokio, Japan) der foot-pad-elektrodes-Methode im Bein-zu-Bein-System bestimmt. Zur Berechnung der Parameter wurden die Körpergröße, Alter und Geschlecht der Patienten per Hand eingegeben. Zusätzlich wurde der Body Mass Index berechnet, der aus dem Quotienten der Körpergröße zum Quadrat im Verhältnis zum Körpergewicht gebildet wurde. Die Studienteilnehmer betraten die Waage barfuß und nur leicht bekleidet. Sie waren seit mindestens acht Stunden nüchtern.

### **2.9. Die Statistikanalyse**

Die Daten der Statistikanalyse wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SEM) oder als Median mit Quartilen 25-75% (IQR) angegeben. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die statistischen Tests nicht-parametrisch durchgeführt. Alle Zeitpunkte wurden gleichwertig miteinander verglichen.

Die Feststellung von Diskriminationswerten für das untersuchte Patientenkollektiv erfolgte durch die Berechnung von ROC-Kurven. Dafür wurden auf der Grundlage der Evaluationswerte beider Gruppen die Sensitivität und Spezifität für die Werte eines Parameters analysiert. Anhand der

höchsten Summe aus Sensitivität und Spezifität für einen Parameter wurde der Diskriminationswert festgelegt.

Die statistische Auswertung der Kurvenverläufe des Glukose-Toleranz-Tests erfolgte mit einer multivariaten zweifaktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen (1. Faktor: Messminuten 30-100 min, 2. Faktor: Testzeitpunkte). Angegeben wurde der p-Wert für den Vergleich der Testtage. Die klinischen Parameter wurden mittels einer multivariaten nicht-parametrischen Analyse für Wiederholungsmessungen (MANOVA) mit Fokus auf die Unterschiede in den Gruppen (Spender versus Empfänger) für den postoperativen Verlauf analysiert (1 Faktor: Gruppe Spender/Empfänger; 2 Faktor: Zeit Testzeitpunkte 10-Tage, 6-Monate und 1-Jahr). Angegeben wurde das Signifikanzniveau des Gruppenunterschieds. Die univariaten Analysen der Parameter zum Vergleich einzelner Testzeitpunkte wurden gegeneinander mit dem Test nach Wilcoxon für abhängige Gruppen und mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Gruppen berechnet.

Korrelationen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman analysiert. Korreliert wurden Parameter des Testzeitpunktes Evaluation unter Einbeziehung der Messwerte beider Gruppen. Für die Evaluierung von Zusammenhängen zwischen Parametern der drei postoperativen Untersuchungszeitpunkte wurden die Wechselwirkungen zwischen den Parametern betrachtet. Nach Normierung der Werte untereinander wurden die Wechselwirkungen der Parameter während der Zeit mit einer zwei-faktoriellen nicht-parametrischen MANOVA-Analyse für 2 Wiederholungsfaktoren (1. Faktor: Parameter, 2. Faktor: Zeit: postoperativer Verlauf) berechnet.

Multiple Testungen wurden nach der Methode von Bonferroni-Holm adjustiert<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Eine Adjustierung nach Bonferroni-Holm wird angewendet, um eine Summation des  $\alpha$ -Fehlers zu vermeiden. Dafür werden die p-Werte nach ihrer Größe sortiert. Begonnen wird mit dem kleinsten Wert. Um eine Signifikanz zu erreichen, muss der kleinste p-Wert einer multiplen Testung kleiner sein als  $\alpha/n$  ( $n$ = Anzahl der Testungen). Üblicherweise wird ein  $\alpha < 0,05$  verwendet. Der nächst größere Wert muss kleiner sein als  $\alpha/n-1$ . Das übernächste p muss kleiner sein als  $\alpha/n-2$  und so geht es weiter bis  $p_n < \alpha$ . Sollte vor Erreichen der  $n$ -Zahl der durchgeführten Testungen ein p-Wert größer als der entsprechende adjustierte p-Wert sein, so gilt dieses p und alle weiteren p in aufsteigender Reihenfolge als nicht signifikant.

Tabelle 7: Die Grenzwerte für die Adjustierung nach Bonferroni-Holm:

<b>Anzahl</b>	<b>Grenzwerte in aufsteigender Reihenfolge in Abhängigkeit von der Anzahl (n) der Testungen: <math>p &lt;</math></b>			
n=1	0,05			
n=2	0,025	0,05		
n=3	0,0167	0,025	0,05	
n=4	0,0125	0,0167	0,025	0,05

Statistische Unterschiede wurden als signifikant befunden wenn der p-Wert ( $p$ )  $< 0,05$  ist. Das Signifikanzniveau wurde bis drei Stellen hinter dem Komma angegeben. Berechnungen wurden mit SPSS™ (Version 13) und SAS™ (Version 8.1) Software durchgeführt. Die Berechnungen erfolgten in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern des Biomathematischen Instituts der Charité Berlin sowie den ehemaligen Mitarbeitern Hrn. Prof. Dr. Wernicke und Fr. Dr. Wegener.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Die Patienten**

#### **3.1.1. Der Testtag**

Der Evaluationstest lag bei den Spendern 3,5 (IQR 25-75: 1,0-18,8) und bei den Empfängern 2,5 (IQR 25-75: 1,3-16,5) Tage vor dem Transplantationstermin. Der 10-Tages-Test musste bei einem kleinen Teil der Spender aus organisatorischen Gründen (Entlassung aus dem Krankenhaus) schon am 9. Tag postoperationem durchgeführt werden. Im Mittel wurde aber am 10. Tag getestet (IQR 25-75: 9,0-10,0). Bei Empfängern, die in den ersten zehn Tagen aufgrund einer Abstoßungsreaktion über drei Tage eine Methylprednisolonkurzinfusion (3 x 500 mg i.v.) erhalten haben, wurde der Test um eine Woche nach der letzten Methylprednisolongabe verschoben. Ebenso wurde bei operativen Revisionen aufgrund des Postaggressionsstoffwechsels die Glukose-Toleranz-Testung um sieben Tage nach hinten verlegt. Die Empfängergruppe wurde im Mittel am 11. postoperativen Tag getestet (IQR 25-75: 10,0-15,0). Der dritte und vierte Test wurden im Rahmen der allgemeinen Nachuntersuchungen durch die Lebertransplantationsambulanz 6-Monate sowie 1-Jahr nach dem Transplantationstermin durchgeführt.

#### **3.1.2. Die Patientenpopulation**

##### **3.1.2.1. Die Spendergruppe**

Die Spendergruppe bestand aus 18 Patienten ohne Störungen der Glukosetoleranz im ivGTT der Evaluationsuntersuchung. Die zehn Frauen und acht Männer waren mit den Transplantierten verwandt oder hatten eine enge persönliche Beziehung. Sieben der Spender sind Kinder, fünf Geschwister, vier Ehepartner und einer war ein Elternteil der Transplantatempfänger. Ein Spender war mit dem Empfänger verschwägert.

##### **3.1.2.2. Die Empfängergruppe**

Die Empfängergruppe setzte sich aus 18 Patienten, sieben männlichen und elf weiblichen, ohne manifesten D.m. zusammen. Als Grunderkrankung und Indikation für eine Transplantation hatten zwölf Patienten eine Leberzirrhose: Fünf aufgrund einer Virushepatitis (n=3 HCV, n=2 HBV; bei 4 Patienten mit HCC), sechs wegen einer nutritiv-toxischen Genese und einer durch eine Autoimmunhepatitis. Die übrigen Patienten litten an einer Primär sklerosierenden Cholangitis (n=3, bei 2 Patienten mit Klatzkin-Tumor), einer Primär billären Zirrhose (n=1), einem Klatzkin-Tumor (n=1) und einem Budd-Chiarri Syndrom (n=1).

Tabelle 8: Die klinischen Daten der Patientengruppen

Parameter	Spender (n=18)	Empfänger (n=18)
<b>Alter (Jahren)</b>	39 (31-54)	52 (42-55)
<b>Männeranteil (%)</b>	8 (44%)	7 (39%)
<b>Child-Pugh Stadium</b>		8,0 (5,5-11,8)
<b>MELD-Score</b>		11,4 (6,2-16,0)
<b>Histologie</b> der explantierten Leber <sup>8</sup>		
Staging		4,0 (4,0-4,0)
Grading		3,0 (2,0-3,0)
<b>Komplikationen</b> (im 1. postoperativen Jahr gesamt)	7 (39%)	12 (67%)
davon: Retransplantation		1 (6%)
Tot	0 (0%)	4 (22%)
<b>Rejektionen</b>		9 (53%)
<b>NOD</b>		1 (6%)

Angaben als Median mit Quartilen (25-75) oder Anzahl =n (%)

### 3.1.3. Komplikationen in der Empfängergruppe im ersten postoperativen Jahr

In der Empfängergruppe verstarben in den ersten zwölf Monaten nach der Lebertransplantation vier Patienten. Ein Empfänger wurde aufgrund einer initialen Nichtfunktion der Spenderleber retransplantiert und verstarb am 19. postoperativen Tag an einer Hirnblutung. Die Todesursachen der anderen drei Patienten waren ein hämorrhagischer Schock nach akuter Blutung der Leberarterie, eine Leberinsuffizienz aufgrund einer schweren HCV-Reinfektion sowie ein inoperables Rezidiv eines cholangiozellulären Karzinoms bei einer R1-Resektion. Sie verstarben an den postoperativen Tagen 39, 93 und 341.

Als weitere Komplikationen traten in der Empfängergruppe auf: Galleleckagen (n=6), Nachblutungen (n=4), eine Cholangitis (n=2), eine Magenucusperforation (n=1), ein Cushing Syndrom (n=1), eine Narbenhernie (n=2) und HCV Reinfekte bei allen drei Patienten mit einer HCV-Infektion als Grunderkrankung. Da einige Patienten mehrere Komplikationen erlitten, oder diese Ursache für ihren Tod waren, stimmte die Anzahl der Empfänger mit Komplikationen nicht mit der n-Zahl der einzelnen Erkrankungen überein. Operative Eingriffe aufgrund von Komplikationen mussten bei sieben Patienten der Empfängergruppe durchgeführt werden, von denen zwei Patienten im weiteren Verlauf verstarben.



### 3.1.4. Komplikationen in der Spendergruppe im ersten postoperativen Jahr

Drei Spender entwickelten in den ersten postoperativen Tagen nach der Hemihepatektomie ein Galleleck. Die Galleleckagen konnten mittels konservativer Therapie zur vollständigen Ausheilung gebracht werden. Bei einem Patienten kam es aufgrund von anatomischen Besonderheiten zu einer Durchblutungsstörung eines Lebersegmentes, die durch einen Anstieg der Leberenzyme ohne Leberfunktionsbeeinträchtigung gekennzeichnet war. Ein weiterer Spender erlitt einen Lagerungsschaden des linken Armes während der Operation. Unter intensiver physiotherapeutischer Betreuung konnte erfreulicherweise eine restitutio at integrum erreicht werden. Ein Spender entwickelte eine Narbenhernie, die mit einer Herniotomie behandelt wurde.

### 3.1.5. Rejektionen in der Empfängergruppe

Bei einem Verdacht auf eine Rejektion wurden Gewebeproben mittels Stanzbiopsie gewonnen und die Diagnose durch eine histologische Untersuchung gesichert. Die Abstoßungsreaktion wurde durch eine 500 mg Methylprednisolonkurzinfusion über drei Tage therapiert. Im ersten postoperativen Jahr hatten neun Patienten eine Abstoßungsreaktion, die mittels Methylprednisolon behandelt werden musste. Sie manifestierte sich in den ersten postoperativen Tagen bis Wochen im Mittel 12 (7-24) Tage nach der Organtransplantation.

### 3.1.6. Die Entwicklung von New-Onset Diabetes (NOD)

Tabelle 9: Die Darstellung der Glukosetoleranz der Empfängergruppe zu den 4 Untersuchungszeitpunkten

Untersuchungszeitpunkt	Nüchternblutglukosewerte		Insulinresistenz
	>110 mg/dl	> 126 mg/dl	$S_I < 2 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$
<b>Evaluation</b> (n=18)	4 (22%)	0 (0%)	11 (61%)
<b>10-Tage</b> (n=16)	1 (6%)	3 (19%)	8 (50%)
<b>6-Monate</b> (n=14)	0 (0%)	1 (7%)	1 (7%)
<b>1-Jahr</b> (n=13)	2 (15%)	0 (0%)	1 (8%)

Angaben als Anzahl =n (%)

Zum Zeitpunkt der Evaluationsuntersuchung hatten in der Empfängergruppe 22% der Patienten einen Blutglukosewert zwischen 110 und 126 mg/ dl im venösen Blutplasma im Nüchterzustand. Der Median der erhöhten Glukosewerte lag bei 120 mg/dl (117-123). Einen manifesten Diabetes mellitus hatte kein Patient. Eine Insulinresistenz zeigten 61% der Transplantationskandidaten im

Glukose-Toleranz-Test anhand des Modelingparameter Insulinsensitivität ( $S_I < 2 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ ).<sup>17</sup>

Die ersten Tage nach der Transplantation erhielten die Empfänger eine parenterale Ernährung, die zum Teil von einer Insulingabe über Perfusor begleitet war. Da es sich bei einer parenteralen Ernährung um einen unphysiologischen Zustand handelt, wurden diese Zeiten für die Auswertung nicht berücksichtigt. Nach dem Absetzen der parenteralen Energiezufuhr zum Zeitpunkt 10-Tage nach der Transplantation hatten 19% der Patienten Blutglukosespiegel  $>126 \text{ mg/dl}$  im venösen Blutplasma im Nüchternzustand und bekamen teilweise intermittierend Insulin. Ein Patient hatte zum Zeitpunkt 10-Tage einen Nüchternblutzuckerspiegel zwischen 110 und 126 mg/dl, also eine gestörte Nüchternglukose.

Die erhöhten Blutzuckerspiegel normalisierten sich bei allen Empfängern bis auf eine Ausnahme noch vor der Entlassung aus dem Krankenhaus. Ein Patient zeigte weiterhin erhöhte Blutzuckerwerte und hatte zum Testzeitpunkt 6-Monate nach der Lebertransplantation einen manifesten Diabetes mellitus. Dieser Empfänger erhielt eine niedrig dosierte Insulintherapie (4-2-2 IE/ Tag) eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten. 1-Jahr nach der Transplantation wurde der Diabetes mellitus des Patienten diätätisch geführt. Die Insulinsensitivität dieses Patienten war zu jedem Untersuchungszeitpunkt gut bis sehr gut (Evaluation  $S_I = 2,68 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ , 10-Tage  $S_I = 4,09 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ , 6-Monate  $S_I = 9,17 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$  und 1-Jahr  $S_I = 10,7 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ ). Schon in der Evaluationsuntersuchung zeigte sich aber eine zuvor bestehende Störung der  $\beta$ -Zell-Antwort. Diese Störung war erkennbar an sehr niedrigen Insulin- und C-Peptidspiegeln im Nüchternzustand sowie an der völlig fehlenden Dynamik während des Glukose-Toleranz-Tests. Autoantikörper gegen Insulin und gegen die  $\beta$ -Zelle konnten 1-Jahr nach der Transplantation bei diesem Patienten nachgewiesen nicht werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine immunsuppressive Therapie, welche der Patient zum Abnahmezeitpunkt erhielt, die Untersuchungsergebnisse einer Antikörpersuche verfälscht haben kann.

Die Insulinsensitivität der Transplantierten lag zu den Untersuchungszeitpunkten 6-Monate und 1-Jahr bei 94% der Probanden im Normbereich. Ein einziger Empfänger zeigte zu diesen Untersuchungszeitpunkten eine Insulinresistenz mit erniedrigter  $S_I$  (6-Monate  $S_I = 1,47 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$  und 1-Jahr  $S_I = 1,36 \text{ min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ ). Seine Blutglukosespiegel befanden sich aber im Normbereich ( $< 100 \text{ mg/dl}$ ).

### 3.1.7. Die Immunsuppression der Empfängergruppe zu den postoperativen Untersuchungszeitpunkten

Tabelle 10: Die Immunsuppression der Empfänger zu den Testzeiten 10-Tage, 6-Monate und 1-Jahr nach der Transplantation

<b>Immunsuppression</b>	<b>10-Tage</b> (n= 17)	<b>6-Monate</b> (n= 14)	<b>1-Jahr</b> (n=13)
<b>Tacrolimusdosis</b> (mg/kg/d)	0,15 (0,11-0,22)	0,06 (0,03-0,09)	0,04 (0,02-0,07)
<b>Tacrolimusspiegel</b> (ng/ml)	9,3 (7,3-13,4)	7,1 (5,3-9,1)	6,3 (4,1-7,7)
<b>Prednisolondosis</b> (mg/d)	15 (15-20)	8,8 (6,9-13,8)	7,5 (6,3-8,8)
<b>Prednisolonmedikation</b> (Anzahl der Patienten)	17 (100%)	4 (28,6%)	2 (15,4%)

Angaben als Median mit Quartilen (25-75) und Anzahl n in (%)

#### 3.1.7.1. 10-Tage

Zum Untersuchungszeitpunkt 10-Tage nach der Transplantation erhielten die Patienten Prednisolondosen zwischen 10 und 25 mg/d. Zwei Patienten bekamen zusätzlich zum Tacrolimus Sirolimus und drei Mycophenolatmofetil.

#### 3.1.7.2. 6-Monate

Bei den Nachuntersuchungen 6-Monate nach der Transplantation erhielten noch drei Patienten Prednisolon in einer Dosierung von 5-10 mg und ein weiterer Patient von 25 mg. Bei allen übrigen Patienten wurde die Prednisolonmedikation innerhalb von durchschnittlich 3 Monaten ausgeschlichen. Bei einem Patienten wurde die Tacrolimusdosis bei Umstellung auf Sirolimus langsam ausgeschlichen. Sechs Patienten bekamen zusätzlich zum Tacrolimus Mycophenolatmofetil und drei Patienten Sirolimus. Vier Patienten erhielten eine alleinige Immunsuppression mit Tacrolimus. Ein Patient wurde aufgrund eines Tumorrezidivs auf eine niedrig dosierte Therapie mit Sirolimus umgestellt.

#### 3.1.7.3. 1-Jahr

Nach einem Jahr erhielten noch zwei Patienten 5 und 10 mg/d Prednisolon. Zwei Transplantierte wurden auf eine alleinige Immunsuppression mit Sirolimus eingestellt, einer auf eine Kombination von Sirolimus und Mycophenolatmofetil. Bei einem weiteren Patienten war die Umstellung von Tacrolimus auf Sirolimus noch nicht abgeschlossen. Vier Patienten erhielten zusätzlich zum Tacrolimus Mycophenolatmofetil. Ein Patient wurde mit Mycophenolatmofetil

als einzigem Immunsuppressivum geführt und drei Patienten bekamen ausschließlich Tacrolimus.

### **3.1.8. Die Medikation der Spender- und Empfängergruppe postoperativ**

Die Transplantierten erhielten postoperativ eine Infektionsprophylaxe bestehend aus Aciclovir 3 x 200 mg/d und Cotrimoxazol 480 mg 3x/wo. Des Weiteren bekamen sie routinemäßig Pantoprazol 40 mg 1-0-1, Ursodeoxycholsäure 250 mg 1-0-1, Multivitamin, Multimineral, Magnesium, Acetylcystein 600 Brausetabletten und Certoparin 0,3 s.c. Den Spendern wurde in den ersten postoperativen Tagen standardmäßig Pantoprazol 40 mg 1-0-1, Ursodeoxycholsäure 250 mg 1-0-1 und Certoparin 0,3 s.c. verabreicht. Die Schmerztherapie wurde in beiden Gruppen mittels einer periduralen PCA-Pumpe (PCA= patient controlled analgesia/ Patienten gesteuerte Analgesie) befüllt mit Piritramid oder einer oralen Kombination aus Metamizol und Piritramid geführt. Bei Bedarf erhielten die Patienten weitere Medikamente nach den allgemein üblichen Therapiestandards in Abhängigkeit von der Indikation.

## 3.2. Die Ergebnisse des Glukose-Toleranz-Tests und der übrigen Parameter im longitudinalen Verlauf

### 3.2.1. Die Körperzusammensetzung

Der Abschnitt Körperzusammensetzung umfasst den Verlauf von Körpergewicht (kg), Bodymaßindex (BMI/ kg/m<sup>2</sup>) und den Bodyimpedanzanalyseparametern Fettanteil (FA/ %), fettfreie Masse (FFM/ kg) sowie Körperwasser (TBW/ l).

Tabelle 11: Die longitudinalen Daten zum Verlauf von Körpergewicht, BMI und Bodyimpedanzanalyseparametern beider Gruppen

	<b>Evaluation</b>	<b>10-Tage</b>	<b>6-Monate</b>	<b>1-Jahr</b>	<b>p</b>
<b>BMI</b>					
Spender	24,2 (21,8-26,0)	24,4 (21,3-24,8)	23,9 (21,9-25,2)	25,6 (22,6-26,8)	0,248
Empfänger	23,4 (20,6-25,4)	21,9 (19,6-25,2)	21,9 (19,4-25,0)	22,8 (21,4-27,8)	
<b>Gewicht</b>					
Spender	70,7 (63,1-76,4)	71,2 (61,0-75,9)	73,6 (62,9-77,2)	73,1 (65,8-82,5)	0,049
Empfänger	67,3 (59,1-72,7)	63,5 (54,0-68,7)	62,3 (54,8-70,8)	63,9 (61,5-76,3)	
<b>FA</b>					
Spender	25,3 (18,1-34,7)	24,0 (16,3-32,7)	21,3 (16,8-35,5)	22,2 (17,3-33,0)	0,967
Empfänger	22,8 (17,1-32,4)	24,3 (17,5-30,6)	27,0 (13,5-30,6)	28,3 (19,6-33,3)	
<b>FFM</b>					
Spender	48,2 (42,5-62,9)	50,7 (41,8-63,0)	47,8 (43,3-65,3)	49,5 (44,3-65,8)	0,387
Empfänger	49,3 (48,1-52,2)	51,6 (40,5-54,1)	46,6 (40,7-55,6)	47,2 (43,3-55,2)	
<b>TBW</b>					
Spender	35,3 (31,1-46,0)	37,1 (30,6-46,1)	35,0 (31,7-47,7)	36,3 (32,4-48,1)	0,374
Empfänger	35,7 (33,5-38,2)	37,8 (29,7-39,6)	34,1 (29,7-40,7)	34,6 (31,3-40,4)	

Angaben als Median mit Quartilen (25-75); p= Signifikanztestung im Gruppenvergleich Spender/ Empfänger im postoperativen Verlauf 10-Tage bis 1-Jahr mit der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für Wiederholungsmessungen

#### 3.2.1.1. Der Vergleich der postoperativen Verläufe

Der postoperative Verlauf der beiden Gruppen für die Parameter der Körperzusammensetzung unterschied sich nicht signifikant mit der Ausnahme für die Gewichtsentwicklung. Beim Körpergewicht zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Spender- und Empfängergruppe von p= 0,049. Die Spender nahmen im postoperativen Verlauf deutlich an Gewicht zu, während die Empfänger nur leicht zunahmen und im Vergleich zur Spendergruppe weniger gewogen haben. Die Gewichtszunahme der beiden Gruppen offenbarte sich auch bei der

Zunahme des BMI in beiden Gruppen. Bei der fettfreien Masse und dem Körperwasser präsentierten sich keine entscheidenden Veränderungen. Beim Fettanteil zeigten die Spender eher einen konstanten Verlauf und die Empfänger eine leichte Zunahme.

### 3.2.1.2. Die Spendergruppe

Tabelle 12: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Parameter der Körperzusammensetzung der einzelnen Testtage der Spendergruppe gegeneinander

<b>Wilcoxon</b>		<b>10-Tage / Evaluation</b>	<b>10-Tage / 6-Monate</b>	<b>10-Tage / 1-Jahr</b>	<b>Evaluation / 1-Jahr</b>
<b>BMI</b>	p=	0,015	0,347	0,001	0,004
<b>Gewicht</b>	p=	0,003	0,033	0,001	0,001
<b>FA</b>	p=	0,069	0,575	0,726	0,208
<b>FFM</b>	p=	0,441	0,263	0,161	0,068
<b>TBW</b>	p=	0,398	0,263	0,161	0,068

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Wilcoxon, Adjustierung für  $n = 4$

Die Spendergruppe nahm vom Evaluationstest zum 10-Tagestest 0,5 kg an Gewicht zu und stieg mit dem BMI um 0,2 ( $\text{kg/m}^2$ ) leicht an. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine weitere Zunahme von Gewicht und BMI, so dass die Spender zum 1-Jahrestest im Mittel 2,4 kg schwerer waren und einen um 1,4 ( $\text{kg/m}^2$ ) höheren BMI aufwiesen. Diese Entwicklung zwischen den einzelnen Testtagen war statistisch signifikant (siehe Tabelle 12). Bei den Bodyimpedanzanalyseparametern zeigten sich dagegen nur minimale Bewegungen von ca. 5% Unterschied, die keinerlei statistische Relevanz aufwiesen.

### 3.2.1.3. Die Empfängergruppe

Tabelle 13: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Parameter der Körperzusammensetzung der einzelnen Testtage der Empfängergruppe gegeneinander

<b>Wilcoxon</b>		<b>Evaluation / 6-Monate</b>	<b>Evaluation / 1-Jahr</b>
<b>BMI</b>	p=	0,422	0,727
<b>Gewicht</b>	p=	0,470	0,753
<b>FA</b>	p=	0,484	0,407
<b>FFM</b>	p=	0,207	0,407
<b>TBW</b>	p=	0,483	0,515

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Wilcoxon, Adjustierung für  $n = 2$

Der Verlauf innerhalb der Empfängergruppe zeichnete sich durch eine Abnahme des BMI um 1,5 ( $\text{kg/m}^2$ ) und 3,8 kg Gewicht vom Evaluations- auf den 10-Tagestest sowie einen

anschließenden Anstieg der beiden Parameter um 0,9 (kg/m<sup>2</sup>) und 0,4 kg zum 1-Jahrestest aus. Parallel nahm der Fettanteil der Gruppe von 22,8% beim Evaluationstest um 24% auf 28,3% nach einem Jahr zu. Die Parameter Fettfreie Masse und Körperwasser präsentierten einen leichten Anstieg von ca. 5% vom Evaluationstest auf den 10-Tagestest und ein Absinken bis zum 1-Jahrestest um 8%. Statistisch signifikant war keine der beschriebenen Entwicklungen.

#### 3.2.1.4. Die Zusammenfassende Darstellung der beiden Gruppen im Vergleich

Tabelle 14: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Parameter der Körperzusammensetzung der Spender- gegen die Empfängergruppe

M-W-U-Test		Evaluation Spender / Empfänger	1-Jahr Spender / Empfänger	Spender Evaluation / Empfänger 1-Jahr
<b>BMI</b>	p=	0,569	0,346	0,795
<b>Gewicht</b>	p=	0,217	0,041	0,347
<b>FA</b>	p=	0,606	0,423	0,923
<b>FFM</b>	p=	1,000	0,481	0,630
<b>TBW</b>	p=	0,888	0,481	0,630

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U, Adjustierung für n= 3

Die Spendergruppe nahm an BMI und Gewicht von der Evaluierungsuntersuchung zum 1-Jahrestest hin zu und unterschied sich mit p= 0,004 und p= 0,001 signifikant nach einem Jahr von ihren Ausgangswerten. Die Empfängergruppe dagegen verlor 10-Tage postoperativ erst einmal an BMI und Gewicht. Im weiteren Verlauf stiegen beide Parameter durch die Zunahme des Fettanteils kontinuierlich an. Die 1-Jahreswerte der beiden Gruppen unterschieden sich um fast 10 kg (p= 0,041). Nach der Adjustierung nach Bonferroni-Holm für n=3 war diese Unterscheidung aber nicht mehr signifikant. In der Testung der Empfänger 1-Jahreswerte gegenüber den Spenderevaluationen zeigte sich kein Unterschied in der Testung nach Mann-Whitney-U. Zusammenfassend wurde der Verlauf für die Körperzusammensetzung in beiden Gruppen durch die BMI und Gewichtszunahme der Probanden charakterisiert.

#### 3.2.2. Die Leberparameter

Der Unterpunkt Leberparameter beinhaltet die Gerinnungswerte Quick und INR, die Enzyme Aspartat-Aminotransferase (AST/ U/l), Alanin-Aminotransferase (ALT/ U/l),  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT/ U/l), alkalische Phosphatase (AP/ U/l) sowie Glutamatdehydrogenase (GLDH/ U/l) und die Leberfunktionsparameter Cholinesterase (CHE/ kU/l) Albumin (g/dl) sowie Bilirubin total und konjugiert (mg/dl).

Tabelle 15: Die longitudinalen Daten der Leberparameter beider Gruppen

	<b>Evaluation</b>	<b>10-Tage</b>	<b>6-Monate</b>	<b>1-Jahr</b>	<b>p</b>
<b>Quick</b>					
Spender	100 (94-108)	95 (87-110)	101 (91-108)	104 (94-119)	0,423
Empfänger	68 (38-84)	85 (78-107)	100 (84-112)	102 (82-115)	
<b>INR</b>					
Spender	1,00 (0,97-1,03)	1,03 (0,96-1,07)	0,99 (0,96-1,03)	0,99 (0,94-1,04)	0,591
Empfänger	1,18 (1,06-1,69)	1,10 (0,97-1,13)	1,00 (0,94-1,05)	0,96 (0,93-1,07)	
<b>Albumin</b>					
Spender	4,2 (3,9-4,5)	3,6 (3,4-3,8)	4,1 (3,8-4,3)	4,2 (4,1-4,4)	0,211
Empfänger	3,4 (2,9-3,7)	3,4 (3,2-4,1)	3,9 (3,7-4,2)	4,2 (3,7-4,4)	
<b>Bili-t</b>					
Spender	0,60 (0,40-0,73)	1,00 (0,60-1,40)	0,60 (0,40-0,80)	0,60 (0,43-0,70)	0,041
Empfänger	2,60 (1,90-8,03)	1,90 (1,40-8,70)	0,70 (0,40-1,23)	0,60 (0,50-0,70)	
<b>Bili-c</b>					
Spender	0,20 (0,18-0,23)	0,65 (0,40-0,88)	0,20 (0,20-0,28)	0,20 (0,20-0,20)	0,003
Empfänger	1,65 (1,00-3,45)	1,60 (0,90-6,20)	0,25 (0,20-0,75)	0,30 (0,20-0,30)	
<b>AST</b>					
Spender	20 (18-24)	61 (44-93)	27 (22-33)	26 (25-31)	0,171
Empfänger	91 (46-162)	53 (33-106)	35 (27-42)	32 (25-37)	
<b>ALT</b>					
Spender	20 (14-22)	96 (60-181)	23 (18-25)	22 (19-33)	0,148
Empfänger	58 (26-180)	102 (84-261)	34 (20-42)	29 (20-50)	
<b>GGT</b>					
Spender	20 (15-24)	179 (79-252)	37 (25-64)	39 (22-53)	0,524
Empfänger	140 (63-227)	156 (80-316)	43 (22-86)	26 (20-107)	
<b>AP</b>					
Spender	56 (47-67)	112 (76-164)	73 (59-87)	67 (59-80)	0,049
Empfänger	162 (101-232)	101 (79-231)	94 (77-176)	88 (75-170)	
<b>GLDH</b>					
Spender	2,26 (1,94-3,06)	14,84 (8,47-31,85)	4,68 (2,85-8,63)	3,60 (2,25-6,92)	0,688
Empfänger	5,65 (3,15-24,76)	12,10 (7,34-22,18)	4,19 (3,05-5,87)	4,03 (3,30-4,77)	
<b>ChE</b>					
Spender	9,27 (8,67-10,51)	5,31 (4,84-5,91)	8,05 (7,14-9,38)	8,97 (8,27-10,31)	0,036
Empfänger	3,52 (2,77-4,94)	3,60 (2,81-4,84)	7,81 (5,79-9,59)	7,66 (6,27-9,79)	



Angaben als Median mit Quartilen (25-75); p= Signifikanztestung im Gruppenvergleich Spender/ Empfänger im postoperativen Verlauf 10-Tage bis 1-Jahr mit der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für Wiederholungsmessungen

### 3.2.2.1. Der Vergleich der postoperativen Verläufe

Nach den operativen Eingriffen an der Leber, als Hemihepatektomie bei den Spendern und als Leberteiltransplantation bei den Empfängern, unterschieden sich die beiden Gruppen im Verlauf ihrer Leberparameter im ersten postoperativen Jahr nur in wenigen Ausnahmen. Beim Bilirubin total (p= 0,041) und konjugiert (p= 0,003), bei der AP (p= 0,049) als auch bei der Cholinesterase (p= 0,036) liess sich ein signifikanter Unterschied berechnen. In beiden Gruppen waren die Leberenzyme als Hinweis für eine Leberverletzung am Test des zehnten postoperativen Tages stark erhöht. Im weiteren Verlauf fielen die Parameter aber in beiden Gruppen zum 1-Jahreswert deutlich ab. Die Leberfunktionsparameter dagegen waren am 10-Tagestest niedrig und stiegen im weiteren Verlauf an. Diese grundsätzlichen Entwicklungen zeigten sich auch bei den Bilirubinen und der Cholinesterase, allerdings von einem deutlich höheren bzw. niedrigeren 10-Tagestestwert in der Empfängergruppe ausgehend. Diese unterschiedlichen Ausgangsniveaus der postoperativen Verläufe der beiden Gruppen waren die Ursache für die signifikanten Unterschiede der statistischen Berechnung.

### 3.2.2.2. Die Spendergruppe

Tabelle 16: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Leberparameter der einzelnen Testtage der Spendergruppe gegeneinander

<b>Wilcoxon</b>		<b>10-Tage / Evaluation</b>	<b>10-Tage / 6-Monate</b>	<b>10-Tage / 1-Jahr</b>	<b>Evaluation / 1-Jahr</b>
<b>Quick</b>	p=	0,551	0,753	0,062	0,088
<b>INR</b>	p=	0,348	0,597	0,073	0,167
<b>Albumin</b>	p=	0,000	0,001	0,001	0,250
<b>Bili-t</b>	p=	0,002	0,007	0,001	0,680
<b>Bili-c</b>	p=	0,000	0,005	0,001	0,739
<b>AST</b>	p=	0,000	0,001	0,000	0,001
<b>ALT</b>	p=	0,000	0,001	0,000	0,002
<b>GGT</b>	p=	0,000	0,001	0,001	0,000
<b>AP</b>	p=	0,001	0,013	0,007	0,002
<b>GLDH</b>	p=	0,001	0,001	0,003	0,013
<b>CHE</b>	p=	0,001	0,001	0,001	0,363

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Wilcoxon, Adjustierung für n= 4

Der Verlauf innerhalb der Spendergruppe war von einer statistisch signifikanten Unterscheidung der 10-Tagestestwerte gegenüber den anderen drei Testzeitpunkten gekennzeichnet (siehe Tabelle 16, Seite 37). Die Leberenzyme AST, ALT, GGT, AP und GLDH erhöhten sich vom Evaluations- zum 10-Tagestest um 205, 380, 795, 100 und 557%. Im weiteren Verlauf bis zum 1-Jahrestest fielen die Leberenzyme wieder in den Normbereich ab. Die 1-Jahrestestwerte unterschieden sich aber signifikant von ihrem Evaluationswert. Bilirubin total und konjugiert stiegen ebenfalls vom Evaluationstest zum 10-Tagestest an und zwar um 67% und 220% ihres Ausgangswertes. Albumin und die Cholinesterase dagegen fielen um 14% und 43% am 10-Tagestest gegenüber ihrem Evaluationswert ab. Nach 6-Monaten und 1-Jahr wurden die Evaluationswerte wieder erreicht.

Eine Ausnahme von der Unterscheidung des 10-Tagestestwertes gegenüber den anderen drei Testzeitpunkten lag bei den Gerinnungswerten Quick und INR vor. Der Quick und der INR veränderten sich nur minimal in ihrem Verlauf ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen.

### 3.2.2.3. Die Empfängergruppe

*Tabelle 17: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Leberparameter der einzelnen Testtage der Empfängergruppe gegeneinander*

<b>Wilcoxon</b>		<b>Evaluation / 6-Monate</b>	<b>Evaluation / 1-Jahr</b>
<b>Quick</b>	p=	0,011	0,002
<b>INR</b>	p=	0,019	0,004
<b>Albumin</b>	p=	0,008	0,008
<b>Bili-t</b>	p=	0,006	0,003
<b>Bili-c</b>	p=	0,064	0,005
<b>AST</b>	p=	0,019	0,013
<b>ALT</b>	p=	0,048	0,062
<b>GGT</b>	p=	0,109	0,248
<b>AP</b>	p=	0,096	0,068
<b>GLDH</b>	p=	0,116	0,099
<b>CHE</b>	p=	0,004	0,008

*Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Wilcoxon, Adjustierung für n= 2*

Der Verlauf innerhalb der Empfängergruppe war von einer Verbesserung vom Evaluations- zum 1-Jahrestest gekennzeichnet. Die Leberenzyme AST, ALT, GGT, AP und GLDH sanken vom Evaluierungswert zum 1-Jahrestestwert um 65, 50, 81, 46 und 29% ab. Bilirubin total und konjugiert verringerten sich im selben Zeitraum um 77 und 82%. Albumin und die

Cholinesterase dagegen stiegen bis zum 1-Jahrestest um 24 und 118% des Evaluationswertes an. Diese Veränderungen vom Evaluationswert gegenüber dem 1-Jahreswert waren für die Parameter Albumin, AST und CHE sowie Bilirubin total und konjugiert statistisch signifikant (siehe Tabelle 17, Seite 38). Auch bei den Gerinnungswerten Quick und INR zeigte sich ein signifikanter Unterschied vom Evaluationswert zum 1-Jahreswert.

#### 3.2.2.4. Die Zusammenfassende Darstellung der beiden Gruppen im Vergleich

Tabelle 18: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Leberparameter der Spender- gegen die Empfängergruppe

<b>M-W-U-Test</b>		<b>Evaluation Spender / Empfänger</b>	<b>1-Jahr Spender / Empfänger</b>	<b>Spender Evaluation / Empfänger 1-Jahr</b>
<b>Quick</b>	p=	0,000	0,827	0,702
<b>INR</b>	p=	0,000	0,865	0,651
<b>Albumin</b>	p=	0,000	0,368	0,456
<b>Bili-t</b>	p=	0,000	0,942	0,873
<b>Bili-c</b>	p=	0,000	0,099	0,072
<b>AST</b>	p=	0,000	0,134	0,000
<b>ALT</b>	p=	0,000	0,368	0,021
<b>GGT</b>	p=	0,000	0,577	0,032
<b>AP</b>	p=	0,000	0,005	0,000
<b>GLDH</b>	p=	0,001	0,779	0,005
<b>CHE</b>	p=	0,000	0,045	0,017

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U, Adjustierung für n= 3

Zum Zeitpunkt des Evaluationstests unterschieden sich die Spender und die Empfängergruppe erwartungsgemäß in allen Leberwerten signifikant (siehe Tabelle 18). Nach der Hemihepatektomie zeigten sich dann in der Spendergruppe ein typischer Anstieg der Leberwerte und ein leichter Abfall der Funktionsparameter. Nach 6-Monaten und 1-Jahr wurde dann das Ausgangsniveau wieder erreicht. Die Empfängergruppe hatte zum Zeitpunkt der Evaluationsuntersuchung stark erhöhte Leberwerte und stark erniedrigte Leberfunktionsparameter. Nach der Transplantation normalisierten sich die Parameter innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Beim 1-Jahrestest zeigte sich im Vergleich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied mehr in den gemessenen Werten. Zwei Ausnahmen zu diesem übergeordneten Verlauf bildeten die AP und die CHE. Außerdem unterschieden sich die AST, ALT, GGT und die GLDH der Empfänger 1-Jahreswerte signifikant von den Evaluationswerten der Spender. Bei den gleichen Parametern zeigte sich auch in der Spendergruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den Evaluations- und den 1-Jahreswerten. Trotz des

statistischen Unterschieds lagen die Jahreswerte beider Gruppen für alle Leberparameter aber im Normbereich. Der postoperative Verlauf der beiden Gruppen unterschied sich für die Mehrheit der Leberwerte nicht und zeigte auch bei den Werten mit einem statistischen Unterschied einen parallelen Verlauf.

### 3.2.3. Die Nierenfunktionsparameter

Als Nierenfunktionsparameter wurden Kreatinin (mg/dl) und Harnstoff (mg/dl) bestimmt.

Tabelle 19: Die longitudinalen Daten der Nierenfunktion beider Gruppen

	<b>Evaluation</b>	<b>10-Tage</b>	<b>6-Monate</b>	<b>1-Jahr</b>	<b>p</b>
<b>Kreatinin</b>					
Spender	0,76 (0,66-0,86)	0,68 (0,55-0,79)	0,78 (0,70-0,80)	0,81 (0,70-0,85)	0,0096
Empfänger	0,72 (0,62-0,98)	0,85 (0,79-1,14)	0,90 (0,72-1,02)	0,97 (0,74-1,34)	
<b>Harnstoff</b>					
Spender	27 (24-33)	19 (14-22)	27 (24-31)	28 (26-32)	0,0001
Empfänger	26 (21-47)	57 (40-89)	40 (26-58)	32 (23-79)	

Angaben als Median mit Quartilen (25-75); p Signifikanztestung im Gruppenvergleich Spender/ Empfänger im postoperativen Verlauf 10-Tage bis 1-Jahr mit der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für Wiederholungsmessungen

#### 3.2.3.1. Der Vergleich der postoperativen Verläufe

Für die Nierenfunktionsparameter zeigte sich im postoperativen Verlauf der beiden Gruppen ein deutlicher Unterschied (Kreatinin:  $p= 0,0096$ , Harnstoff:  $p= 0,0001$ ). Die Kreatininwerte präsentierten zwar in beiden Gruppen einen parallelen Anstieg, der bei der Empfängergruppe aber auf einem insgesamt höheren Niveau stattfand. Die Harnstoffwerte der beiden Gruppen dagegen bewegten sich über den Verlauf der drei Testtage auf einander zu. Die Werte der Spender stiegen an, während die der Empfänger abfielen.

#### 3.2.3.2. Die Spendergruppe

Tabelle 20: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Nierenfunktionsparameter der einzelnen Testtage der Spendergruppe gegeneinander

<b>Wilcoxon</b>		<b>10-Tage / Evaluation</b>	<b>10-Tage / 6-Monate</b>	<b>10-Tage / 1-Jahr</b>	<b>Evaluation / 1-Jahr</b>
<b>Kreatinin</b>	p=	0,011	0,003	0,003	0,108
<b>Harnstoff</b>	p=	0,001	0,003	0,004	0,729

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Wilcoxon, Adjustierung für  $n= 4$

Der Verlauf innerhalb der Spendergruppe war gekennzeichnet durch ein Absinken der Werte für Kreatinin um 11% und für Harnstoff um 30% vom Evaluations- auf den 10-Tagestest und eine anschließende Normalisierung der Parameter zum 1-Jahrestest. Der 10-Tagestest unterschied sich dabei signifikant von den anderen drei Testtagen (siehe Tabelle 20, Seite 40). Zwischen dem Evaluations- und dem 1-Jahrestest zeigte sich in der statistischen Berechnung kein Unterschied.

### 3.2.3.3. Die Empfängergruppe

Tabelle 21: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Nierenfunktionsparameter der einzelnen Testtage der Empfängergruppe gegeneinander

<b>Wilcoxon</b>	<b>Evaluation / 6-Monate</b>	<b>Evaluation / 1-Jahr</b>
<b>Kreatinin</b> p=	0,019	0,008
<b>Harnstoff</b> p=	0,073	0,139

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Wilcoxon, Adjustierung für n= 2

Der Verlauf der zwei Parameter innerhalb der Empfängergruppe unterschied sich deutlich zu dem in der Spendergruppe. Die Werte für Kreatinin stiegen kontinuierlich im Normbereich vom Evaluations- zum 1-Jahrestest um insgesamt 35% an. Es zeigte sich dabei eine Signifikanz vom Evaluationswert zum Test 6-Monate (p=0,019) und 1-Jahr (p= 0,008) nach der Transplantation. Der Wert für Harnstoff dagegen stieg vom Evaluierungswert zum 10-Tagestest um das 2,2 fache an, um dann im weiteren Verlauf wieder auf die Höhe des Ausgangsniveau abzufallen. Diese Entwicklung war nicht signifikant.

### 3.2.3.4. Die Zusammenfassende Darstellung der beiden Gruppen im Vergleich

Tabelle 22: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Nierenfunktionsparameter der Spender- gegen die Empfängergruppe

<b>M-W-U-Test</b>	<b>Evaluation Spender / Empfänger</b>	<b>1-Jahr Spender / Empfänger</b>	<b>Spender Evaluation / Empfänger 1-Jahr</b>
<b>Kreatinin</b> p=	0,874	0,097	0,044
<b>Harnstoff</b> p=	0,655	0,210	0,305

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U, Adjustierung für n= 3

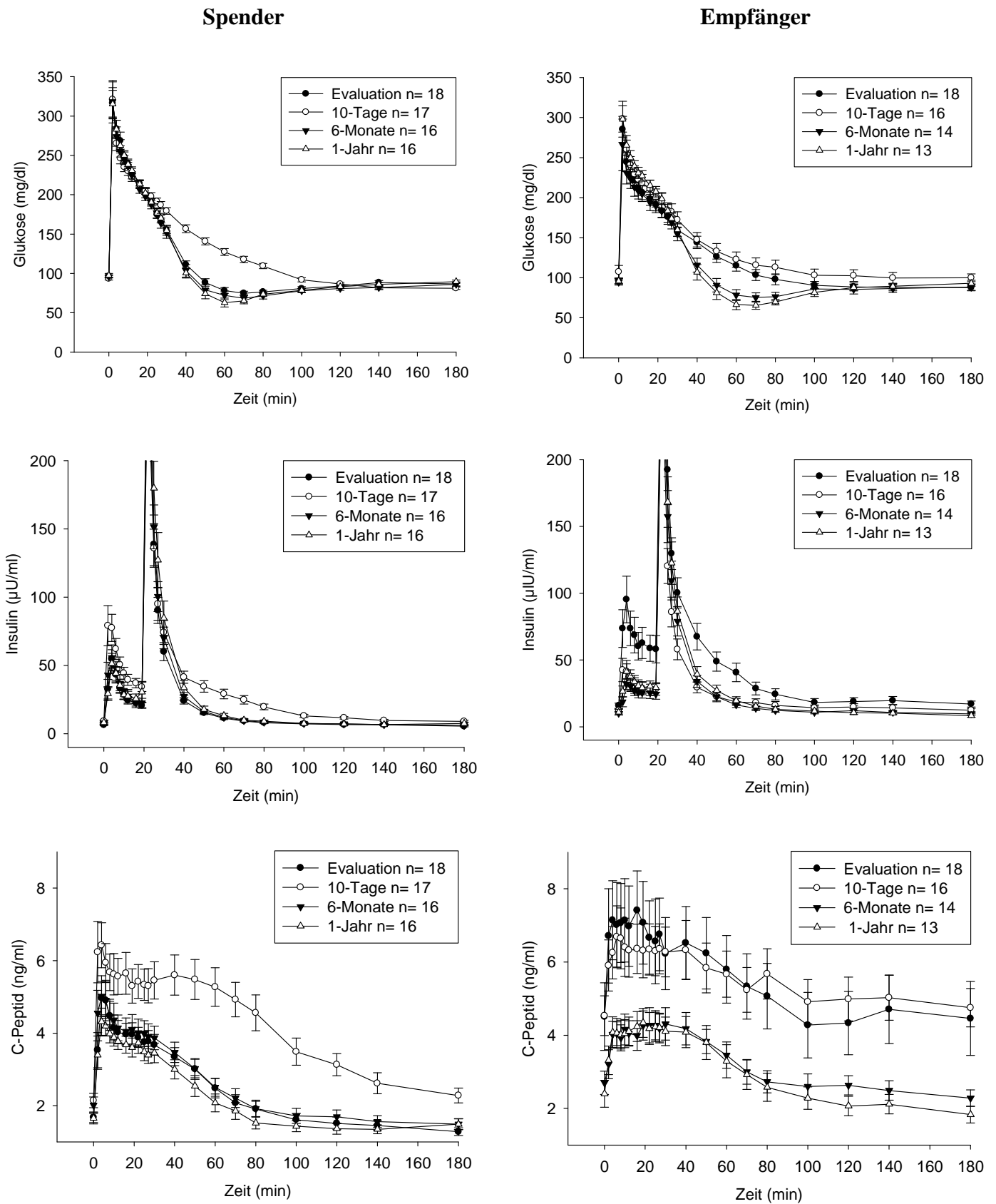
Die Evaluations- und die 1-Jahreswerte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der statistischen Berechnung. Allerdings lag der 1-Jahres Kreatininwert der Empfängergruppe mit 0,97 (mg/dl) deutlich über dem Evaluationswert der Spendergruppe von 0,76 (mg/dl). Dieser Unterschied von 28% war nach der Adjustierung aber nicht mehr signifikant (p= 0,044).

### **3.2.4. Der Verlauf der Glukose-, Insulin- und C-Peptidkurven**

Die statistische Auswertung der Kurvenverläufe erfolgte mit einer multivariaten zweifaktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen (1. Faktor: Messminuten 30-100 min, 2. Faktor: Testzeitpunkte). Aufgrund der geringen Fallzahl ließ die statistische Methode eine Analyse des gesamten Kurvenverlaufs wegen zu hoher Anzahl an Messpunkten nicht zu. Deshalb wurden nur die Messzeitpunkte 30 bis 100 Minuten analysiert. Die Berechnung des statistischen Unterschieds erfolgte für jeweils zwei Messzeitpunkte paarweise. Für die Spendergruppe wurden die Kurvenverläufe des Testzeitpunktes 10-Tage gegenüber den Untersuchungstagen Evaluation, 6-Monate und 1-Jahr getestet. Außerdem wurden die Verläufe der Evaluationswerte zu den 1-Jahreswerten auf Unterschiede untersucht. Innerhalb der Empfängergruppe wurden die Kurvenverläufe der Evaluationsuntersuchung gegenüber den Testtagen 10-Tage, 6-Monate und 1-Jahr getestet. Zusätzlich wurde der 10-Tagestest noch auf Unterschiede zum 1-Jahrestest evaluiert. Angegeben in der Auswertung wurde das Signifikanzniveau  $p$  der Analyse für den Vergleich der Testtage. Das multiple Testen wurde adjustiert nach der Methode nach Bonferroni-Holm für die Anzahl  $n=4$ .

In den folgenden Abbildungen wurde der Verlauf der ivGTT Glukose-, Insulin- und C-Peptidmittelwerte ( $\pm$ -SEM) über die Zeitspanne von 180 min für die vier Testzeitpunkte aufgetragen. Die Kurvenverläufe der Spendergruppe werden links und die der Empfängergruppe rechts präsentiert.

Abbildung 3: Die Glukose-, Insulin- und C-Peptidmittelwertkurven der Spender- und Empfängergruppe zu den vier Testzeitpunkten



Angegeben sind die Mittelwerte (+/- SEM)

#### 3.2.4.1. Die Spendergruppe

In der Spendergruppe zeigten die Kurven aller drei Parameter zu den Zeitpunkten Evaluation, 6-Monate und 1-Jahr einen analogen Verlauf. Einzig die 10-Tage nach der Hemihepatektomie erhobenen Werte unterschieden sich signifikant ( $p < 0,000001$ ) von den übrigen Messzeitpunkten. Es zeigte sich postoperativ bei den Spendern eine verlangsamte Absenkung der Blutglukose in den Normbereich im Zeitraum 30 bis 100 min nach Glukosebolusgabe. Gleichzeitig bestand im selben Zeitraum eine Hyperinsulinämie. Die C-Peptidkonzentration des 10-Tages Tests waren über die gesamten 180 min Testzeit erhöht. Die Kurvenverläufe des Evaluations- und 1-Jahrestests unterschieden sich für alle drei Parameter in der statistischen Berechnung nicht (Glukose  $p= 0,095$ , Insulin  $p= 0,342$ , C-Peptid  $p= 0,063$ ).

#### 3.2.4.2. Die Empfängergruppe

In der Empfängergruppe stellte sich in der Evaluationsuntersuchung im Kurvenverlauf der Glukose-, Insulin- und C-Peptidwerte eine Glukosetoleranzstörung mit ausgeprägter Insulinresistenz dar. Die Blutglukose sank im Zeitraum 30 bis 100 min verlangsamt in den Normbereich ab. Es bestand eine Hyperinsulinämie mit deutlich erhöhten C-Peptidkonzentrationen. Diese Störung blieb auch 10-Tagen nach der Transplantation noch bestehen. Sichtbar wurde dies an den erhöhten Glukose- und C-Peptidwerten. Die präoperative Hyperinsulinämie war zu diesem Zeitpunkt schon nicht mehr nachweisbar. In der Berechnung des Insulinverlaufs für den 10-Tagestest gegenüber der Evaluationsuntersuchung zeigte sich ein deutlicher Unterschied von  $r= 0,00001$ , während sich die 10-Tagesuntersuchung von den 1-Jahresdaten nicht unterschied ( $p= 0,861$ ). Die Hyperinsulinämie war folglich bereits 10-Tage nach der Lebertransplantation auf Normalniveau. In den Untersuchungen 6-Monate und 1-Jahr nach der Lebertransplantation zeigten auch die Kurvenverläufe für Glukose und C-Peptid eine Normalisierung der Glukosetoleranz an und unterschieden sich signifikant von der Evaluationsuntersuchung (6-Monate: Glukose  $p= 0,00016$ , C-Peptid  $p= 0,00081$  und 1-Jahr: Glukose  $p= 0,00002$ , C-Peptid  $p= 0,00327$ ).

#### 3.2.4.3. Die beiden Gruppen im Vergleich

Direkt nach der Leberlebenspende im 10-Tagestest zeigten die Spender im ivGTT eine gestörte Glukosetoleranz im Sinne einer akuten Insulinresistenz. Diese normalisierte sich im ersten Jahr nach der Operation wieder, so dass nach 6-Monaten und einem Jahr die präoperativen Ausgangswerte der Evaluationsuntersuchung wieder erreicht wurden.



In der Empfängergruppe dagegen lag eine präoperative Glukosetoleranzstörung vor, die auch zum Zeitpunkt 10-Tage nach der Transplantation mit Ausnahme der Insulinkurve kaum eine Veränderung zeigte. Nach einem Jahr indes hatte sich die Glukosetoleranz der Transplantierten normalisiert und entsprach im Kurvenverlauf den Spenderausgangswerten.

Die große Ähnlichkeit der Kurvenverläufe bei der akuten und der chronischen Glukosetoleranzstörung bei einer Leberschädigung ist bemerkenswert.

### 3.2.5. Die Stoffwechselfparameter

Unter dem Abschnitt Stoffwechsel wurden die folgenden Parameter zusammengefasst: Die vier „minimal-model“ Parameter (Insulinsensitivität ( $S_I/ \text{min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ ), die Glukoseeffektivität ( $S_G/ \text{min}^{-1}$ ) und die  $\beta$ -Zell-Antwort ( $\phi_1$  und  $\phi_2/ \text{min}^{-1}$ )), die Insulinresistenzscores HOMA und QUICKI, die Nüchternwerte von Glukose (mg/dl), Insulin ( $\mu\text{IU/ml}$ ), C-Peptid (ng/ml), Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ ) und Proinsulin intakt, der HbA1c (%) sowie die Lipidwerte Cholesterin (gesamt, HDL und LDL in mg/dl) und die Triglyceride (mg/dl).

Tabelle 23: Die longitudinalen Daten des Stoffwechsels beider Gruppen

	<b>Evaluation</b>	<b>10-Tage</b>	<b>6-Monate</b>	<b>1-Jahr</b>	<b>p</b>
<b><math>S_G</math></b>					
Spender	0,024 (0,020-0,027)	0,016 (0,012-0,018)	0,023 (0,018-0,027)	0,024 (0,018-0,028)	0,879
Empfänger	0,016 (0,013-0,020)	0,020 (0,015-0,024)	0,018 (0,016-0,022)	0,021 (0,016-0,030)	
<b><math>S_I</math></b>					
Spender	4,52 (3,57-5,51)	2,00 (1,20-3,84)	5,40 (2,99-7,15)	4,20 (3,13-8,29)	0,922
Empfänger	1,52 (0,94-2,96)	2,00 (1,21-3,88)	3,90 (2,93-5,97)	5,87 (3,23-8,77)	
<b><math>\phi_1</math></b>					
Spender	92,4 (70,4-149,3)	116,6 (69,5-189,0)	103,8 (79,2-157,3)	86,8 (58,2-119,3)	0,471
Empfänger	113,6 (62,0-159,0)	119,9 (49,0-204,9)	65,7 (31,9-110,9)	98,10 (46,2-149,9)	
<b><math>\phi_2</math></b>					
Spender	7,84 (6,40-9,52)	10,70 (9,57-17,05)	9,19 (7,09-10,31)	8,12 (4,98-9,73)	0,716
Empfänger	10,58 (8,59-16,57)	11,98 (5,63-19,69)	9,57 (7,64-11,06)	8,83 (7,86-11,24)	
<b>HOMA</b>					
Spender	1,43 (1,04-2,12)	2,06 (1,50-2,61)	1,67 (1,35-2,01)	1,46 (1,10-2,72)	0,026
Empfänger	3,09 (1,79-6,70)	2,91 (1,76-3,46)	2,36 (1,46-2,84)	1,69 (1,47-3,17)	
<b>QUICKI</b>					
Spender	0,67 (0,60-0,73)	0,60 (0,57-0,65)	0,64 (0,61-0,68)	0,66 (0,56-0,72)	0,026
Empfänger	0,54 (0,46-0,62)	0,55 (0,53-0,62)	0,58 (0,55-0,66)	0,63 (0,54-0,66)	

	<b>Evaluation</b>	<b>10-Tage</b>	<b>6-Monate</b>	<b>1-Jahr</b>	<b>p</b>
<b>Glukose</b>					
Spender	96 (93-101)	92 (89-98)	95 (90-101)	94 (91-103)	0,837
Empfänger	92 (87-107)	99 (87-111)	94 (86-97)	94 (89-105)	
<b>Insulin</b>					
Spender	6,0 (4,4-8,6)	8,4 (6,6-11,8)	6,7 (6,0-8,2)	5,9 (5,0-11,0)	0,027
Empfänger	14,3 (8,3-24,3)	11,8 (7,8-14,7)	10,0 (6,2-12,7)	7,6 (6,5-14,3)	
<b>C-Peptid</b>					
Spender	1,65 (1,33-1,93)	2,30 (1,40-2,65)	1,85 (1,43-2,30)	1,80 (1,00-2,18)	0,002
Empfänger	3,60 (2,55-5,23)	4,50 (2,68-6,18)	2,40 (1,75-3,20)	1,90 (1,75-2,50)	
<b>Adipo.</b>					
Spender	8,39 (7,56-18,04)	12,81 (11,42-21,15)	12,31 (10,00-15,93)	12,60 (8,05-20,61)	0,277
Empfänger	27,41 (17,43-35,96)	14,42 (10,66-20,82)	16,90 (11,86-27,05)	17,54 (10,67-20,92)	
<b>Proin.</b>					
Spender	2,81 (2,03-4,26)	2,76 (2,21-3,34)	2,76 (2,16-3,81)	3,03 (2,33-3,43)	0,085
Empfänger	6,41 (3,41-11,87)	4,75 (2,93-7,65)	3,25 (2,27-5,27)	3,78 (2,38-5,38)	
<b>HbA-1c</b>					
Spender	5,7 (5,5-5,8)	5,4 (5,1-5,5)	5,6 (5,3-5,9)	5,7 (5,4-5,8)	0,551
Empfänger	4,8 (3,8-5,2)	5,3 (5,0-5,9)	5,9 (4,6-6,3)	5,8 (4,9-6,0)	
<b>Chol.</b>					
Spender	178 (145-193)	125 (120-136)	179 (144-210)	198 (168-208)	0,193
Empfänger	128 (105-184)	113 (92-132)	167 (132-199)	188 (134-219)	
<b>HDL</b>					
Spender	55 (47-61)	41 (37-51)	64 (56-79)	66 (60-73)	0,053
Empfänger	41 (28-51)	30 (21-44)	57 (48-75)	52 (40-70)	
<b>LDL</b>					
Spender	103 (80-129)	72 (61-81)	99 (75-120)	105 (91-122)	0,007
Empfänger	85 (53-132)	54 (44-63)	74 (51-83)	93 (66-129)	
<b>TG</b>					
Spender	86 (55-99)	70 (60-88)	71 (56-91)	84 (61-113)	0,013
Empfänger	77 (59-111)	110 (73-194)	73 (59-143)	106 (84-163)	

Angaben als Median mit Quartilen (25-75); p= Signifikanztestung im Gruppenvergleich Spender/ Empfänger im postoperativen Verlauf 10-Tage bis 1-Jahr mit der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für Wiederholungsmessungen

### 3.2.5.1. Der Vergleich der postoperativen Verläufe

Die in der Tabelle 23 (Seite 45) angegebenen p-Werte waren die Ergebnisse der Signifikanztestung (MANOVA) des Gruppenvergleichs für den postoperativen Verlauf der Spender und Empfänger. Die p-Werte der Testung für alle vier „minimal-model“ Parameter lagen bei nahezu 1, so dass ein Unterschied in den Verläufen der beiden Gruppen von Tag 10 bis 1-Jahr statistisch ausgeschlossen wird und sogar von einer großen Ähnlichkeit der Verläufe nach dem operativen Eingriff ausgegangen werden kann.

Während sich der postoperative Verlauf der beiden Gruppen für die „minimal-model“ Parameter nicht unterschied, ist die Entwicklung für die weiteren Stoffwechselfdaten heterogener. Bei den Scores HOMA und QUICKI sowie den Nüchternwerten für Insulin und C-Peptid zeigte sich ein paralleler Verlauf der Parameter in beiden Gruppen mit einem Absinken bzw. beim QUICKI mit einem Ansteigen der Werte im Sinne einer Verbesserung der Insulinwirkung vom 10-Tage-Test bis zum 1-Jahrestest. Dabei waren die Werte der Empfängergruppe jeweils deutlich höher bzw. beim QUICKI niedriger als die der Spendergruppe. Aufgrund des Niveauunterschieds der Gruppenverläufe ergab sich in der Berechnung für den Gruppenvergleich ein  $p < 0,05$ . Die Verläufe dieser Parameter unterschieden sich folglich signifikant, obwohl sie sich durch Parallelität auszeichneten. Ebenso verhielt es sich bei dem Lipoprotein LDL, bei dem ein paralleler Verlauf mit ansteigender Tendenz aber jeweils niedrigeren Werten für die Empfängergruppe vorlag. Ein signifikanter Unterschied in der statistischen Berechnung ergab sich auch für die Triglyzeride, die in der Spendergruppe im ersten postoperativen Jahr leicht anstiegen und bei den Empfängern eine Zickzackbewegung vollzogen.

Die übrigen Stoffwechselfparameter Glukose, Adiponektin, Proinsulin, HbA1c und Cholesterin (gesamt) sowie HDL unterschieden sich in der statistischen Berechnung für den postoperativen Verlauf der beiden Gruppen nicht.

### 3.2.5.2. Die Spendergruppe

Tabelle 24: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Stoffwechselfparameter der einzelnen Testtage der Spendergruppe gegeneinander

Wilcoxon		10-Tage / Evaluation	10-Tage / 6-Monate	10-Tage / 1-Jahr	Evaluation / 1-Jahr
<b>S<sub>G</sub></b>	p=	0,004	0,016	0,001	0,865
<b>S<sub>I</sub></b>	p=	0,001	0,009	0,001	0,569
<b>φ<sub>1</sub></b>	p=	0,246	0,650	0,039	0,056
<b>φ<sub>2</sub></b>	p=	0,002	0,011	0,002	0,756
<b>HOMA</b>	p=	0,019	0,121	0,326	0,115
<b>QUICKI</b>	p=	0,019	0,109	0,253	0,078
<b>Glukose</b>	p=	0,097	0,127	0,163	0,979
<b>Insulin</b>	p=	0,013	0,070	0,320	0,109
<b>C-Peptid</b>	p=	0,023	0,408	0,006	0,660
<b>Adipo.</b>	p=	0,002	0,754	0,056	0,101
<b>Proin.</b>	p=	0,594	0,695	0,088	0,064
<b>HbA1c</b>	p=	0,002	0,006	0,009	0,860
<b>Chol</b>	p=	0,000	0,001	0,001	0,266
<b>HDL</b>	p=	0,008	0,002	0,002	0,003
<b>LDL</b>	p=	0,002	0,003	0,002	0,638
<b>TG</b>	p=	0,408	0,649	0,044	1,000

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Wilcoxon, Adjustierung für  $n=4$

In der übergeordneten Betrachtung innerhalb der Spendergruppe zeichnete sich der deutlich veränderte Verlauf der 10-Tageswerte im Vergleich zu den anderen drei Testzeitpunkten aus. Bis zum 1-Jahrestest nach der Hemihepatektomie normalisierten sich die Werte dann wieder. Die Glukoseeffektivität der Spender fiel um 34% und die Insulinsensitivität um 56% zum Zeitpunkt 10-Tage nach der Hemihepatektomie signifikant ( $S_G$   $p=0,004$ ;  $S_I$   $p=0,001$ ) gegenüber dem Evaluationswert ab. Im weiteren Verlauf stiegen die beiden Parameter wieder auf ihr Ausgangsniveau an. Die Testzeitpunkte 6-Monate ( $p=0,016$ ) und 1-Jahr ( $p=0,001$ ) unterschieden sich ebenfalls signifikant von der 10-Tagesuntersuchung. Parallel stiegen die  $\phi_2$ -Werte um 36% signifikant an ( $p=0,002$ ). Für die Testung des  $\phi_2$  10-Tageswert gegenüber dem 6-Monatswert ( $p=0,011$ ) und dem 1-Jahreswert ( $p=0,002$ ) zeigte sich ebenso ein relevanter Unterschied. Die  $\phi_1$ -Werte stiegen analog den  $\phi_2$ -Daten an und blieben auch nach 6-Monaten noch leicht erhöht. Eine signifikante Veränderung liess sich aber nach der Adjustierung nach

Bonferroni-Holm für  $n = 4$  nicht berechnen. Nach einem Jahr wurden die Ausgangswerte aller vier Parameter wieder erreicht.

Bemerkenswert war der Anstieg der Nüchternwerte für Insulin und für C-Peptid um ca. 40% zum 10-Tagestest. Proinsulin und die Nüchtern glukose dem gegenüber zeigten keine Veränderung. Die Scores HOMA und QUICKI präsentierten entsprechend eine Abweichung um 56 und 10% zum Testtag 10-Tage im Sinne einer Insulinresistenz. Eine Signifikanz liess sich für diese Veränderungen des 10-Tagestests gegenüber den anderen drei Testtagen nach der Adjustierung (Bonferroni-Holm  $n=4$ ) nicht berechnen.

Adiponektin stieg nach dem operativen Eingriff vom Evaluationswert zum 10-Tagestest um 53% signifikant ( $p = 0,002$ ) an und blieb im weiteren Verlauf erhöht. Der Evaluationswert und der 1-Jahreswert unterschieden sich aber nicht signifikant.

Bei den Blutfetten Cholesterin, HDL und LDL zeigte sich ein signifikantes Absinken ( $p = 0,0004$ ,  $p = 0,008$  und  $p = 0,002$ ) der Werte des 10-Tagestests gegenüber dem Evaluationswert um 30, 25 und 30%. Auch die Testwerte beim 6-Monatstest ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,003$ ) und 1-Jahrestest ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,002$ ) unterschieden sich signifikant vom 10-Tagestest. Die 1-Jahreswerte entsprachen wieder den Evaluationswerten mit Ausnahme von HDL ( $p = 0,003$ ). Der HDL-Wert des 1-Jahrestest der Spender stieg über den Evaluationswert hinaus um 27% an, so dass sich ein statistischer Unterschied berechnen liess.

Die Triglyzeridwerte sanken vom Evaluationstest auf den 10-Tagestest um 18 % leicht ab und stiegen vom 6-Monats- auf den 1-Jahrestest wieder auf das Ausgangsniveau an. Signifikant waren diese Bewegungen aber nicht.

Der Verlauf der HbA1c-Werte ähnelte denen der Cholesterine. Der Evaluationswert sank von 5,7% um 5% auf 5,4% am 10-Tagestest ab und stieg an den nächsten beiden Testtagen wieder auf sein Ausgangsniveau an. Diese Veränderungen des 10-Tagestestwertes gegenüber dem Evaluationswert, 6-Monatswert und 1-Jahreswert waren signifikant ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,006$ ,  $p = 0,009$ ).

### 3.2.5.3. Die Empfängergruppe

Tabelle 25: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Stoffwechselfparameter der einzelnen Testtage der Empfängergruppe gegeneinander

Wilcoxon		Evaluation / 6 Monate	Evaluation / 1-Jahr
<b>S<sub>G</sub></b>	p=	0,726	0,107
<b>S<sub>I</sub></b>	p=	0,002	0,002
<b>φ<sub>1</sub></b>	p=	0,285	0,575
<b>φ<sub>2</sub></b>	p=	0,721	0,241
<b>HOMA</b>	p=	0,109	0,279
<b>QUICKI</b>	p=	0,258	0,328
<b>Glukose</b>	p=	0,925	0,972
<b>Insulin</b>	p=	0,087	0,279
<b>C-Peptid</b>	p=	0,196	0,196
<b>Adipo.</b>	p=	0,308	0,009
<b>Proin.</b>	p=	0,006	0,023
<b>HbA1c</b>	p=	0,099	0,027
<b>Chol</b>	p=	0,463	0,208
<b>HDL</b>	p=	0,114	0,386
<b>LDL</b>	p=	0,074	0,859
<b>TG</b>	p=	0,701	0,055

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Wilcoxon, Adjustierung für  $n=2$

In der Empfängergruppe war der Verlauf der vier „minimal-model“ Parameter heterogener. Die Insulinsensitivität stieg kontinuierlich von der präoperativen Testung bis zum 1-Jahreswert um insgesamt das 3,9 fache des Evaluationswertes an. Dabei unterschieden sich die Testzeitpunkte 6-Monate (Wilcoxon  $p=0,002$ ) und 1-Jahr ( $p=0,002$ ) signifikant von der Evaluationsuntersuchung. Die Glukoseeffektivität stieg zum 10-Tagestest leicht an, sank zum Test 6-Monate und stieg zur Jahresuntersuchung wieder an. Die leichte Tendenz nach oben um 31% im 1. Jahr war nicht signifikant. Die  $\phi_2$ -Werte stiegen von der Evaluationsuntersuchung zum 10-Tagestest leicht an und fielen dann um 27% gegenüber dem 1-Jahreswert ab. Auch hier zeigte sich keine Signifikanz zwischen den einzelnen Testzeitpunkten. Ähnlich verhielt es sich mit den  $\phi_1$ -Werten, die erst leicht anstiegen, dann stark abfielen und erneut anstiegen aber zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung anzeigen.

Auch bei den weiteren Stoffwechselfparametern der Empfänger zeigte sich in ihrer Entwicklung über die vier Testzeitpunkte ein sehr gemischtes Bild. Einige Parameter präsentierten einen

kontinuierlichen Abwärts- bzw. Aufwärtstrend im Sinne einer Normalisierung. Dabei verbesserten sich HOMA, QUICKI, Nüchterninsulin und Proinsulin vom Evaluationswert zum 1-Jahrestest um 45, 17, 47 und 41%. Diese Entwicklung war einzig signifikant für Proinsulin als deutliche Veränderung gegenüber dem Evaluationswert (Evaluation/ 6-Monate  $p= 0,006$ , Evaluation/ 1-Jahr  $p= 0,023$ ). Die Adiponektinspiegel fielen von einem sehr hohen Evaluationswert zum 10-Tageswert um 47% ab und verblieben im weiteren Verlauf auf diesem Niveau. Die Veränderung des Evaluationwertes gegenüber dem 1-Jahrestest war signifikant ( $p= 0,009$ ). Der Nüchtern-C-Peptidwert stieg dagegen zum 10-Tagestest um ca. 25% im Vergleich zum Evaluationswert noch einmal an, bevor er um 47% vom Evaluationswert gegenüber dem 1-Jahrestest abfiel. Eine Signifikanz liess sich für diese Veränderungen nicht berechnen. Die Nüchternblutglukosewerte änderten sich fast überhaupt nicht. Der Evaluationswert stieg von 92 mg/ dl um 8% auf 99 mg/ dl am Testtag 10-Tage an und fiel am 1-Jahrestest auf 94 mg/ dl wieder ab. Signifikant waren diese leichten Bewegungen nicht. Der HbA1c-Wert der Empfängergruppe dagegen stieg von der Evaluationsuntersuchung zum 1-Jahrestest kontinuierlich um 21% innerhalb des Normbereichs an. Der 1-Jahrestest unterschied sich signifikant von dem Ausgangswert ( $p= 0,027$ ). Die Blutfette Cholesterin (gesamt), HDL und LDL sanken beim 10-Tagestest von niedrigen Ausgangswerten um 12, 27 und 36% noch einmal ab, um dann im weiteren Verlauf anzusteigen. Die Evaluationswerte der Cholesterine (gesamt, HDL, LDL) änderten sich gegenüber der 1-Jahrestestuntersuchung um 47, 27 und 6%, unterschieden sich aber nicht signifikant. Die Triglyzeride vollzogen eine Zickzack Bewegung. Statistisch signifikant war keine dieser Veränderungen.

### 3.2.5.4. Die zusammenfassende Darstellung der beiden Gruppen im Vergleich

Tabelle 26: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Stoffwechselfparameter der Spender- gegen die Empfängergruppe

<b>M-W-U-Test</b>		<b>Evaluation Spender / Empfänger</b>	<b>1-Jahr Spender / Empfänger</b>	<b>Spender Evaluation / Empfänger 1-Jahr</b>
<b>S<sub>G</sub></b>	p=	0,002	0,982	0,888
<b>S<sub>I</sub></b>	p=	0,000	0,525	0,401
<b>φ<sub>1</sub></b>	p=	1,000	0,610	0,767
<b>φ<sub>2</sub></b>	p=	0,032	0,286	0,421
<b>HOMA</b>	p=	0,001	0,232	0,041
<b>QUICKI</b>	p=	0,001	0,268	0,045
<b>Glukose</b>	p=	0,521	0,846	0,603
<b>Insulin</b>	p=	0,000	0,232	0,025
<b>C-Peptid</b>	p=	0,001	0,184	0,056
<b>Adipo.</b>	p=	0,000	0,268	0,020
<b>Proin.</b>	p=	0,007	0,374	0,394
<b>HbA1c</b>	p=	0,000	0,531	0,643
<b>Chol</b>	p=	0,034	0,619	0,645
<b>HDL</b>	p=	0,057	0,092	0,961
<b>LDL</b>	p=	0,377	0,503	0,593
<b>TG</b>	p=	0,938	0,056	0,082

Angaben: p-Werte der Signifikanztestung nach Mann-Whitney-U, Adjustierung für n= 3

Die Empfängergruppe unterschied sich zum Zeitpunkt der Evaluationsuntersuchung von der Spendergruppe bei der Glukoseeffektivität um 34% (p= 0,002) und der Insulinsensitivität um 66% (p= 0,0001) signifikant in ihren Ausgangswerten. Die φ<sub>1</sub>-Antwort der beiden Gruppen schien in ihrer Stärke identisch zu sein (p= 1,0), während die φ<sub>2</sub>-Antwort sich um 35% deutlich unterschied nach der Adjustierung nach Bonferroni-Holm für n= 2 aber keine Signifikanz erreichte (p= 0,032). Beim 1-Jahrestest zeigte sich zwischen den beiden Gruppen für die vier Parameter kein Unterschied mehr. Und auch im Vergleich der 1-Jahreswerte beider Gruppen zu den Spenderevaluationswerten liess sich keine Signifikanz berechnen.

Bei den übrigen Stoffwechselfparametern unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant zur Evaluationsuntersuchung in ihren Werten beim HOMA (p=0,001), QUICKI (p=0,001), Insulin (p=0,0004), C-Peptid (p=0,001), Adiponektin (p=0,00007), Proinsulin (p=0,007) und HbA1c (p=0,0004). Für Cholesterin (gesamt) (p=0,034) ergab sich nach der Adjustierung (n=3) keine



Signifikanz mehr. Für die weiteren Parameter zeigte sich kein statistischer Unterschied in der Evaluationsuntersuchung. Ein Jahr nach der Transplantation bzw. Hemihepatektomie unterschieden sich die beiden Gruppen in keinem der untersuchten Stoffwechselfparameter mehr. Die Spendergruppe hatte ihre Ausgangswerte wieder erreicht oder beim HDL sogar übertroffen. Die Empfängergruppe erreichte Normwerte, die sich von den Spenderevaluationswerten als Kontrollwerten nicht unterschieden. Zwei Ausnahmen davon bildeten allerdings die Parameter Insulin und Adiponektin. Die Werte der Empfängergruppe befanden sich bei der 1-Jahresuntersuchung mit 7,6 ( $\mu\text{IU/ml}$ ) für Insulin und 17,54 ( $\mu\text{g/ml}$ ) für Adiponektin zwar im Normbereich, lagen aber signifikant höher ( $p= 0,0249$ ,  $p= 0,020$ ) als die der Spendergruppe (5,9 ( $\mu\text{IU/ml}$ ), 12,6 ( $\mu\text{g/ml}$ )).

### **3.3. Die Ergebnisse von Wechselwirkungen zwischen Parametern**

Verschiedene der in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Parameter und Parametergruppen entwickelten sich im longitudinalen Verlauf stets gleich oder gegenläufig. Diese Beziehungen der Parameter zueinander genauer aufzuzeigen, war die Aufgabe des nun folgenden Abschnitts. Um die Bezüge zu untersuchen, wurden in jedem nachstehendem Unterabschnitt jeweils zwei statistische Verfahren angewendet. Eine Korrelation über alle Zeitpunkte hinweg, wie ursprünglich geplant, war nicht möglich, da es kein geeignetes statistisches Verfahren für die nicht parametrische Korrelation abhängiger Werte gibt. Aus diesem Grund erfolgte die Untersuchung der Zusammenhänge mittels zweier Methoden einmal für die präoperativen Ausgangswerte und zweitens für den postoperativen Verlauf. Zunächst wurden die Evaluationswerte der ausgewählten Parameter nach der Methode von Spearman über beide Gruppen hinweg miteinander korreliert. Anschließend wurden die Daten der postoperativen drei Untersuchungszeitpunkte normiert und mittels einer multivariaten zwei-faktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen in ihrem Verlauf miteinander in Beziehung gesetzt. Für die Analyse wurden die Daten beider Gruppen verwendet. Berechnet wurde der p-Wert der Wechselwirkung, der sogenannte relative Effekt.

#### **3.3.1. Die Wechselwirkungen zwischen Leberfunktionsparametern und Parametern der Glukosetoleranz**

Um den Einfluss der Leberfunktion und der Leberschädigung auf den Glukosestoffwechsel zu zeigen, wurden die erhobenen Parameter der Glukosetoleranz und die entsprechenden Leberwerte mit Hilfe der zwei unter Punkt 3.3. beschriebenen statistischen Verfahren miteinander in Beziehung gesetzt.

### 3.3.1.1. Die Korrelation der Evaluationswerte

Korreliert wurden die Modelingparameter Insulinsensitivität ( $S_I$ ), Glukoseeffektivität ( $S_G$ ) und  $\beta$ -Zell-Antwort ( $\phi_1$ ,  $\phi_2$ ), die Nüchternwerte von Glukose, Insulin, C-Peptid, Proinsulin und Adiponektin, der HbA1c-Wert, die Familienanamnese sowie die Scores HOMA und QUICKI im Verhältnis zu den Leberscores MELD und Child-Pugh, den Gerinnungswerten Quick und INR, den Enzymen Aspartat-Aminotransferase (AST/ U/l), Alanin-Aminotransferase (ALT/ U/l),  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT/ U/l), alkalische Phosphatase (AP/ U/l) sowie Glutamatdehydrogenase (GLDH/ U/l) und den Leberfunktionsparametern Cholinesterase (CHE/ kU/l) Albumin (g/dl) sowie Bilirubin total und konjugiert (mg/dl) und dem Zirrhose-Staging<sup>8</sup>.

Die Nüchternglukose,  $\phi_1$  und die Familienanamnese der Patienten hatten keinerlei Korrelation zu Parametern der Lebererkrankung oder -funktion. Der HbA1c war umgekehrt proportional mit den Leberparametern korreliert. Das bedeutet, umso schlechter die Leberfunktion und umso höher die Leberenzyme waren, desto niedriger war der HbA1c. Die ausführliche Besprechung des HbA1c folgt unter Punkt 3.3.2. Die  $S_G$  korrelierte diskret negativ mit der AST ( $r = -0,346$ ,  $p = 0,039$ ,  $n = 36$ ) und der GGT ( $r = -0,351$ ,  $p = 0,036$ ,  $n = 36$ ) und deutlich positiv mit Albumin ( $r = 0,492$ ,  $p = 0,002$ ,  $n = 36$ ) und der Cholinesterase ( $r = 0,517$ ,  $p = 0,002$ ,  $n = 32$ ).

In der folgenden Tabelle wurden die noch nicht besprochenen Parameter der Glukosetoleranz den ausgewählten Parametern der Lebererkrankung gegenübergestellt. Dargestellt ist der Korrelationskoeffizient ( $r =$ ) mit Signifikanzniveau ( $p =$  angegeben bis drei Stellen hinter dem Komma) und Anzahl ( $n =$ ) der Variablenpaare. Bei Variablenpaaren, deren Korrelation keine Signifikanz ergeben hatte, steht anstatt der Werte n. s. als Abkürzung für nicht signifikant.

Tabelle 27: Die Korrelationen der Evaluationswerte beider Gruppen zwischen ausgewählten Parametern der Lebererkrankung und dem Glukosestoffwechsel

Parameter		HOMA	QUICKI	S <sub>I</sub>	ϕ <sub>2</sub>	Insulin	C-Pep.	Adipo.	Proin.
<b>MELD</b>	r=	0,623	-0,620			0,703	0,757		0,718
	p=	0,008	0,008	n. s.	n. s.	0,002	0,000	n. s.	0,001
	n=	17	17			17	17		17
<b>Child-Pugh</b>	r=					0,507	0,520	0,509	0,691
	p=	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	0,032	0,027	0,031	0,001
	n=					18	18	18	18
<b>INR</b>	r=	0,617	-0,632	-0,461		0,636	0,561	0,505	0,717
	p=	0,000	0,000	0,005	n. s.	0,000	0,000	0,003	0,000
	n=	35	35	35		35	35	32	32
<b>Albumin</b>	r=	-0,452	0,458	0,579		-0,504	-0,448	-0,815	-0,462
	p=	0,006	0,005	0,000	n. s.	0,002	0,006	0,000	0,007
	n=	36	36	36		36	36	33	33
<b>Bili-c</b>	r=	0,671	-0,674	-0,583	0,364	0,722	0,674	0,569	0,625
	p=	0,000	0,000	0,000	0,041	0,000	0,000	0,001	0,000
	n=	36	36	36	32	36	36	33	33
<b>AST</b>	r=	0,478	-0,475	-0,555	0,474	0,507	0,578	0,539	0,540
	p=	0,003	0,003	0,000	0,006	0,002	0,000	0,001	0,001
	n=	36	36	36	32	36	36	33	33
<b>GGT</b>	r=			-0,638	0,428	0,360	0,357	0,456	
	p=	n. s.	n. s.	0,000	0,015	0,031	0,033	0,008	n. s.
	n=			36	32	36	36	33	
<b>ChE</b>	r=			0,603		-0,398	-0,403	-0,667	-0,476
	p=	n. s.	n. s.	0,000	n. s.	0,024	0,022	0,000	0,009
	n=			32		32	32	29	29
<b>Zir.-Stag.</b>	r=							0,540	
	p=	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	0,021	n. s.
	n=							18	

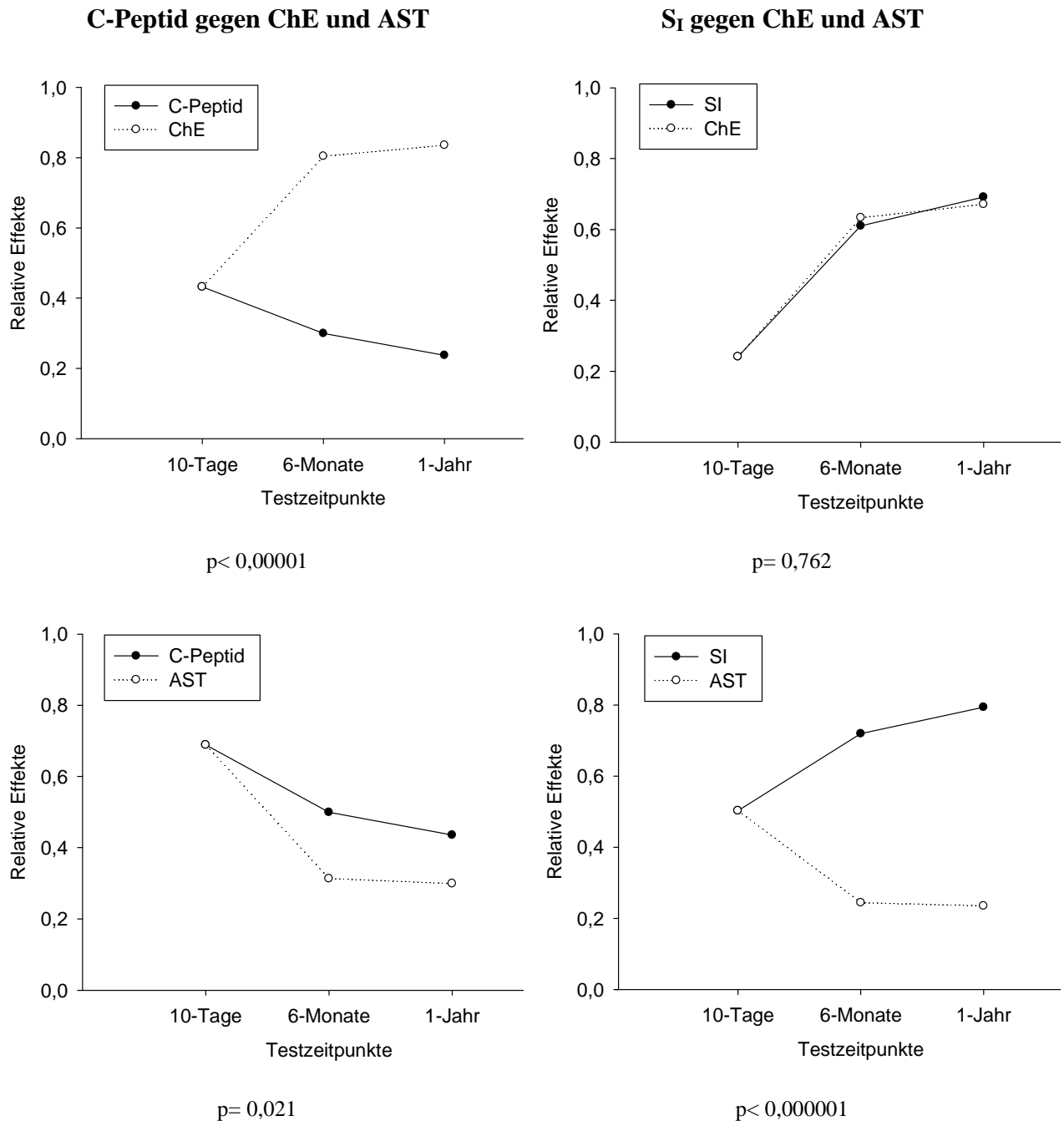
Darstellung als Korrelationen nach Spearman (r=) mit Signifikanzniveau (p=) und Anzahl (n=), n.s. = Abkürzung für nicht signifikant

Die Parameter des Glukosestoffwechsels und die Leberparameter korrelierten deutlich miteinander. Zusammenfassend liess sich konstatieren: Umso niedriger die Parameter der Leberfunktion und umso höher die Leberenzyme als Zeichen der Leberschädigung waren, desto niedriger war die Insulinsensitivität repräsentiert durch die S<sub>I</sub>, HOMA und QUICKI und desto höher war ϕ<sub>2</sub> und die Nüchternwerte für Insulin, C-Peptid, Proinsulin und Adiponektin.

### 3.3.1.2. Die Normierung für den postoperativen Verlauf

Es wurden Wechselwirkungen untersucht für die Glukosestoffwechselfparameter Nüchterninsulin, Nüchtern-C-Peptid,  $S_I$  und  $\phi_2$  in Beziehung zu den Leberparametern AST, GGT, Bilirubin total, INR, Albumin und Cholinesterase. Nachfolgend beispielhaft dargestellt wurden die relativen Effekte für die Parameter C-Peptid und  $S_I$  gegenüber der ChE und der AST.

Abbildung 4: Die relativen Effekte für C-Peptid und  $S_I$  nach der multivariaten zweifaktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen nach Normierung für den postoperativen Verlauf der Gruppen Spender/ Empfänger



$p$ -Wert= relativer Effekt/ Wechselwirkung der Gruppen Spender/ Empfänger für den postoperativen Verlauf einzelner Werte normiert.

Die Spiegel für Insulin und C-Peptid sanken mit den Parametern der Leberschädigung AST, GGT und Bilirubin gleichsinnig über die drei Testzeitpunkte ab, während die Leberfunktionsparameter Cholinesterase und Albumin spiegelbildlich anstiegen. Der INR sank gleichfalls ab. Die  $S_1$  und  $\phi_2$  dagegen entwickelten sich gleichsinnig mit den Leberfunktionsparametern und gegensinnig mit den Parametern der Leberschädigung.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse der multivariaten zweifaktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen für die postoperativen Verläufe die gleiche Tendenz widerspiegeln wie die Korrelationskoeffizienten der Evaluationsdaten. Die Parameter der Leber und des Glukosestoffwechsels verhielten sich stets gleich- oder gegensinnig in dem Zusammenhang, dass umso schlechter die Leberfunktion und umso höher die Parameter der Leberschädigung waren, desto größer waren die Veränderungen am Glukosestoffwechsel. Und in dem Maße wie sich die Leber regenerierte, normalisierte sich auch der Glukosestoffwechsel.

### **3.3.2. Die Wechselwirkung zwischen der Malnutrition und der Lebererkrankung**

Eine Lebererkrankung, insbesondere eine schwere oder fortgeschrittene, führt zu einer Malnutrition der Patienten. Im folgenden Abschnitt wird evaluiert, in welcher Beziehung die Parameter der Körperzusammensetzung, die Blutfette und der HbA1c zu den Parametern der Leberschädigung und Leberfunktion stehen.

#### **3.3.2.1. Die Korrelation der Evaluationswerte**

Korreliert wurden der BMI ( $\text{kg/m}^2$ ), das Körpergewicht (kg), die Parameter der Bodyimpedanzmessung (Fettanteil (FA/ %), fettfreie Masse (FFM/ kg) sowie Körperwasser (TBW/ l)), die Cholesterine (gesamt, HDL, LDL/ mg/dl), die Triglyzeride und der HbA1c (%) im Verhältnis zu den Leberscores MELD und Child-Pugh, den Gerinnungswerten Quick und INR, den Enzymen Aspartat-Aminotransferase (AST/ U/l), Alanin-Aminotransferase (ALT/ U/l),  $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT/ U/l), alkalische Phosphatase (AP/ U/l) sowie Glutamatdehydrogenase (GLDH/ U/l) und den Leberfunktionsparametern Cholinesterase (CHE/ kU/l) Albumin (g/dl) sowie Bilirubin total und konjugiert (mg/dl) und dem Zirrhose-Staging<sup>8</sup>.

Tabelle 28: Die Korrelation der Evaluationswerte beider Gruppen zwischen Parametern der Malnutrition und der Lebererkrankung

Parameter		HbA-1c	BMI	Gewicht	Chol	HDL	LDL
<b>MELD</b>	r=						
	p=	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	n=						
<b>Child-Pugh</b>	r=				-0,471		
	p=	n. s.	n. s.	n. s.	0,049	n. s.	n. s.
	n=				18		
<b>Quick</b>	r=	0,471			0,434	0,438	
	p=	0,007	n. s.	n. s.	0,008	0,018	n. s.
	n=	31			36	29	
<b>Albumin</b>	r=	0,672			0,367	0,377	
	p=	0,000	n. s.	n. s.	0,028	0,044	n. s.
	n=	32			36	29	
<b>Bili-c</b>	r=	-0,637			-0,342	-0,449	
	p=	0,000	n. s.	n. s.	0,041	0,015	n. s.
	n=	32			36	29	
<b>AST</b>	r=	-0,648				-0,409	
	p=	0,000	n. s.	n. s.	n. s.	0,028	n. s.
	n=	32				29	
<b>ChE</b>	r=	0,595			0,487	0,542	
	p=	0,000	n. s.	n. s.	0,005	0,002	n. s.
	n=	31			32	29	
<b>Zir.-Stag.</b>	r=					-0,518	
	p=	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	0,048	n. s.
	n=					15	

Darstellung als Korrelationen nach Spearman (r=) mit Signifikanzniveau (p=) und Anzahl (n=), n.s. = Abkürzung für nicht signifikant

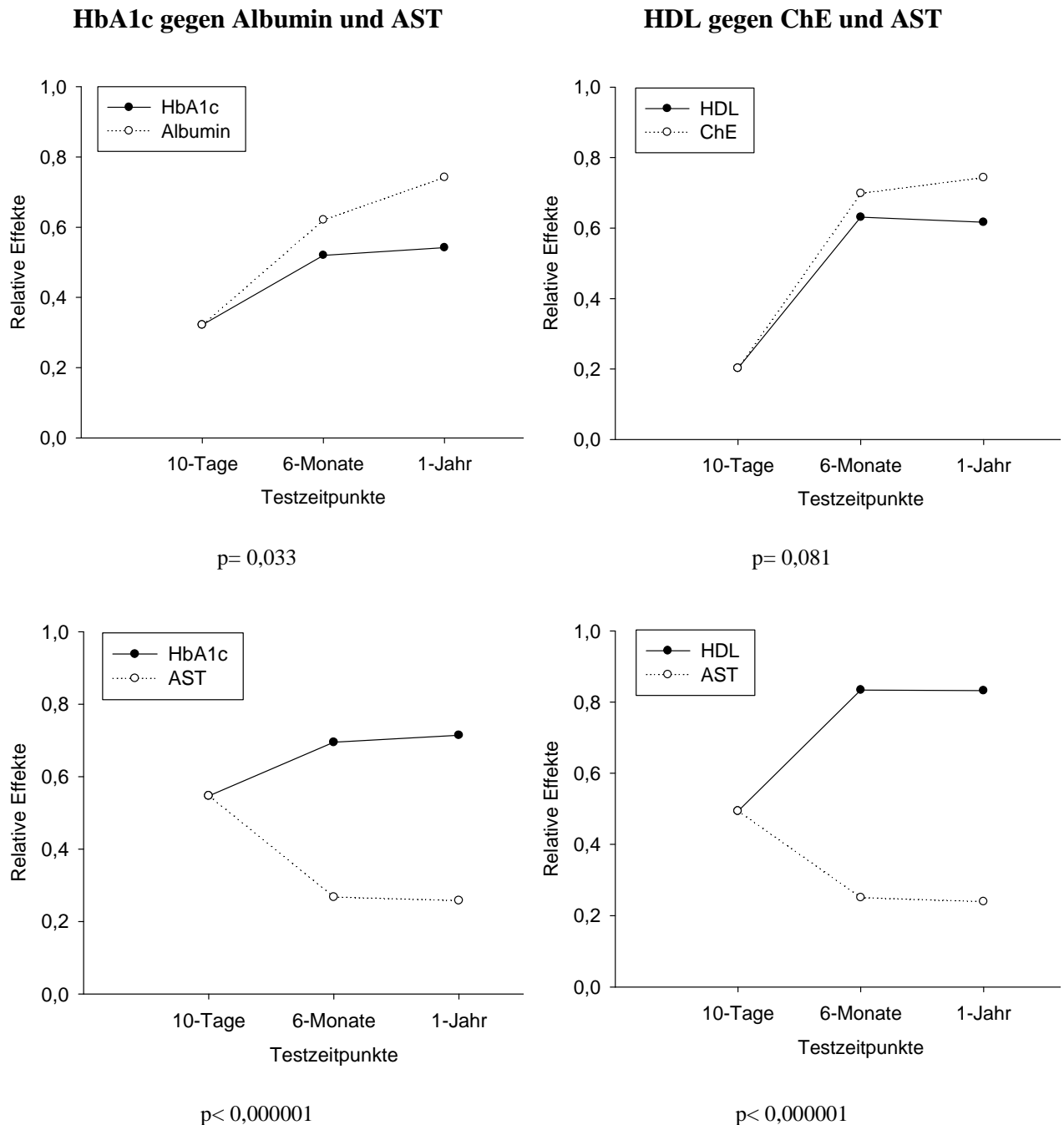
Nicht tabellarisch dargestellt wurden die folgenden Korrelationen. Die Triglyzeride korrelierten mit der ALT (r= 0,362, p= 0,030, n= 36). Das HDL korrelierte zusätzlich mit dem Bilirubin total (r= -0,483, p= 0,017, n= 29) und der HbA1c korrelierte außerdem noch mit allen weiteren getesteten Parametern.

Der BMI und das Körpergewicht korrelierten überhaupt nicht mit den getesteten Parametern. Auch für die Parameter der Bodyimpedanzmessung ergab die statistische Analyse keine signifikante Korrelation. Einzig die GLDH korrelierte (r= -0,496, p= 0,043, n= 17) mit dem Fettanteil. Der HbA1c sowie Cholesterin (gesamt) und HDL dagegen korrelierten deutlich mit den Leberwerten.

### 3.3.2.2. Die Normierung für den postoperativen Verlauf

Es wurden die ausgewählten Parameter HbA1c und HDL im Verhältnis zu den Leberwerten AST, GGT, Bilirubin total, INR, Albumin und Cholinesterase untersucht. Nachfolgend wurden beispielhaft für die allgemeine Entwicklung die relativen Effekte des HbA1c und des HDL gegenüber der AST sowie gegenüber dem Albumin bzw. der ChE dargestellt.

Abbildung 5: Die relativen Effekte für HbA1c und HDL nach der multivariaten zweifaktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen nach Normierung für den postoperativen Verlauf der Gruppen Spender/ Empfänger



$p$ -Wert= relativer Effekt/ Wechselwirkung der Gruppen Spender/ Empfänger für den postoperativen Verlauf einzelner Werte normiert.

Die Parameter HbA1c und HDL verhielten sich in der Entwicklung über die drei Testtage stets gleichsinnig. Sie stiegen parallel mit den Leberfunktionsparametern Albumin und Cholinesterase an und die Leberenzyme AST, GGT und Bilirubin fielen ebenso wie der INR spiegelbildlich zu ihnen ab. Die Ergebnisse der postoperativen Wechselwirkungen untermauerten also die Resultate der Korrelationen der Evaluationswerte. HbA1c und HDL entwickelten sich gleichsinnig mit der Leberfunktion, repräsentiert durch Albumin und die Cholinesterase und gegensinnig zur Leberzellschädigung, dargestellt anhand der AST.

### 3.3.3. Die Wechselwirkungen zwischen Parametern der Glukosetoleranz gegenüber HbA1c, Cholesterin (gesamt) und HDL

Der HbA1c, Cholesterin (gesamt) und HDL wurden aufgrund ihres interessanten Verhältnisses zu den Leberfunktionsparametern und den Leberzellschädigungsparametern in ihren Wechselwirkungen zu den Parametern des Glukosestoffwechsels weitergehend untersucht. Es wurde der Korrelationskoeffizient gebildet mit den Modelingparametern Insulinsensitivität ( $S_I$ ), Glukoseeffektivität ( $S_G$ ) und  $\beta$ -Zell-Antwort ( $\phi_1$ ,  $\phi_2$ ), den Nüchternwerten von Glukose, Insulin, C-Peptid, Proinsulin und Adiponektin, der Familienanamnese sowie die Scores HOMA und QUICKI.

Tabelle 29: Die Korrelation der Evaluationswerte beider Gruppen zwischen Parametern der Glukosetoleranz gegenüber Hba1c und HDL

Parameter		HOMA	QUICKI	$S_I$	$\phi_2$	Insulin	C-Pep.	Adipo.	Proin.
<b>HbA-1c</b>	r=				-0,529		-0,486	-0,541	
	p=	n.s.	n.s.	n.s.	0,004	n.s.	0,005	0,002	n.s.
	n=				28		32	29	
<b>HDL</b>	r=					-0,386	-0,387		
	p=	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,039	0,038	n.s.	n.s.
	n=					29	29		

Darstellung als Korrelationen nach Spearman (r=) mit Signifikanzniveau (p=) und Anzahl (n=), n.s.= Abkürzung für nicht signifikant

Der HbA1c korrelierte deutlich negativ mit  $\phi_2$  (r= -0,529, p= 0,004, n= 28), C-Peptid (r= -0,486, p= 0,005, n= 32) und Adiponektin (r= -0,541, p= 0,002, n= 29). HDL korrelierte negativ mit Insulin (r= -0,386, p= 0,039, n= 29) und C-Peptid (r= -0,387, p= 0,038, n= 29). Alle weiteren Korrelationen erreichten keine Signifikanz. Auch Cholesterin (gesamt) zeigte keine signifikante Korrelation mit den untersuchten Parametern.



Die Parameter des Glukosestoffwechsels korrelierten negativ mit dem HbA1c und HDL. Folglich waren HbA1c und HDL umso niedriger, desto stärker die Insulinresistenz war.

### **3.3.4. Der Einfluss der Immunsuppression auf die Parameter des Glukosestoffwechsels**

Um den Einfluss der Immunsuppression auf den Glukosestoffwechsel der Empfängergruppe zu analysieren, wurden die Parameter des Glukosestoffwechsels mit den Medikamenten der Immunsuppression nach der Methode von Spearman korreliert. Untersucht wurden die „minimal-model“ Parameter Insulinsensitivität ( $S_I / \text{min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ ), Glukoseeffektivität ( $S_G / \text{min}^{-1}$ ) und  $\beta$ -Zell-Antwort ( $\phi_1$  und  $\phi_2 / \text{min}^{-1}$ ), die Insulinresistenzscores HOMA und QUICKI, die Nüchternwerte von Glukose (mg/dl), Insulin ( $\mu\text{IU/ml}$ ), C-Peptid (ng/ml), Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ ) und Proinsulin intakt sowie der HbA1c (%) mit dem Tacrolimusspiegel (ng/ml), der Tacrolimustagesdosis (mg/kg), der Prednisolontagesdosis (mg) und der kumulativen Prednisolondosis des jeweiligen Testzeitpunktes.

Da eine Korrelation über alle drei postoperativen Zeitpunkte hinweg aufgrund methodischer Beschränkungen nicht zulässig war, erfolgte die Bildung von Korrelationskoeffizienten für jeden einzelnen der drei Messzeitpunkte 10-Tage, 6-Monate und 1-Jahr.

#### **3.3.4.1. Die Korrelation zu den drei Messzeitpunkten 10-Tage, 6-Monate und 1-Jahr**

Am Testzeitpunkt 10-Tage ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Glukoseeffektivität und dem Tacrolimusspiegel ( $r= 0,624$ ,  $p= 0,010$ ,  $n= 16$ ) sowie eine negative zwischen dem Adiponektin und der Tacrolimustagesdosis ( $r= -0,534$ ,  $p= 0,033$ ,  $n= 16$ ). Alle weiteren untersuchten Parameter erreichen keine Signifikanz. Interessant war, dass sich keine Wechselbeziehung zum Prednisolon berechnen liess, obwohl die Prednisolonmedikation direkt postoperativ sehr hoch war.

Zum Untersuchungszeitpunkt 6-Monate nach der Transplantation liessen sich folgende Korrelationen berechnen, die in der nachstehenden Tabelle dargestellt wurden. Alle weiteren Berechnungen waren nicht signifikant.

Tabelle 30: Die Korrelation der Immunsuppression mit den Parametern des Glukosestoffwechsels zum Zeitpunkt 6-Monate nach der Transplantation

Parameter		Tacrolimus- spiegel	Tacrolimusdosis	Prednisolondosis	Prednisolon Kumulativ
<b>HOMA</b>	r=	0,715	0,668		0,556
	p=	0,006	0,013	n. s.	0,039
	n=	13	13		14
<b>QUICKI</b>	r=	-0,668	-0,667		-0,568
	p=	0,009	0,013	n. s.	0,034
	n=	13	13		14
<b>S<sub>I</sub></b>	r=	-0,567			
	p=	0,006	n. s.	n. s.	n. s.
	n=	13			
<b>S<sub>G</sub></b>	r=	-0,714			
	p=	0,043	n. s.	n. s.	n. s.
	n=	13			
<b>Insulin</b>	r=	0,732	0,588		0,535
	p=	0,004	0,035	n. s.	0,049
	n=	13	13		14
<b>Proin.</b>	r=		0,740		
	p=	n. s.	0,009	n. s.	n. s.
	n=		11		

Darstellung als Korrelationen nach Spearman (r=) mit Signifikanzniveau (p=) und Anzahl (n=), n.s. = Abkürzung für nicht signifikant

Die Insulinresistenz, repräsentiert durch die Insulinresistenzscores, die SI sowie die Insulin- und Proinsulinspiegel, korrelierte positiv mit der Tacrolimustagesdosis und negativ mit den Tacrolimusspiegeln. Die kumulative Prednisolondosis schien nach diesen Berechnungen einen Einfluss auf den Nüchterninsulinspiegel zu haben, was sich auch in der Wechselwirkung mit den Insulinresistenzscores widerspiegelte.

Zum Untersuchungszeitpunkt 6-Monate erhielten nur noch vier Patienten eine Prednisolontagesmedikation. Die Berechnung der Korrelation war aufgrund der geringen Fallzahl wenig aussagekräftig.

Für den Untersuchungszeitpunkt 1-Jahr liess sich nur eine signifikante Korrelation berechnen. Die Insulinsensitivität korrelierte stark positiv mit der Tacrolimustagesdosis (r= 0,845, p= 0,004, n= 9). Eine Berechnung der Wechselwirkungen mit der Prednisolon Tagesdosis war leider nicht möglich, da nur noch zwei Patienten zu diesem Untersuchungszeitpunkt eine Prednisolonmedikation erhielten.

Eine Wechselwirkung mit den Nüchternblutzuckerspiegeln und dem HbA1c ergab sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt.

#### 3.3.4.2. Die Normierung für den postoperativen Verlauf

Wie in den vorangegangenen Abschnitten wurde eine multivariate zweifaktorielle Analyse für Wiederholungsmessungen für den postoperativen Verlauf durchgeführt. Diese Analyse zeigte starke Wechselwirkungen zwischen den Immunsuppressiva und allen Parametern des Glukosestoffwechsels mit Ausnahme der Nüchternglukose, welche sich über die Testzeitpunkte nicht veränderte. Diese Ergebnisse wurden an dieser Stelle aber nicht weiter dargestellt, sondern in der Diskussion besprochen.

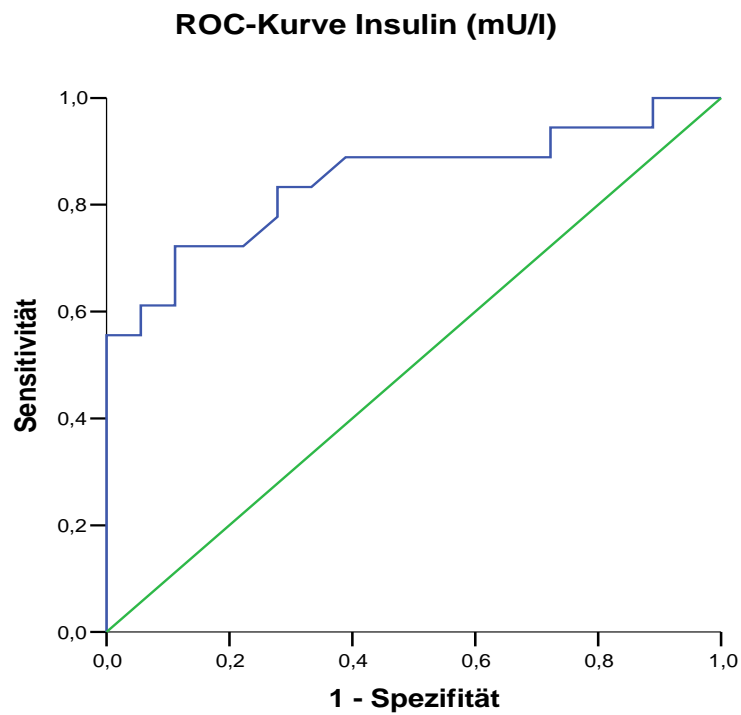
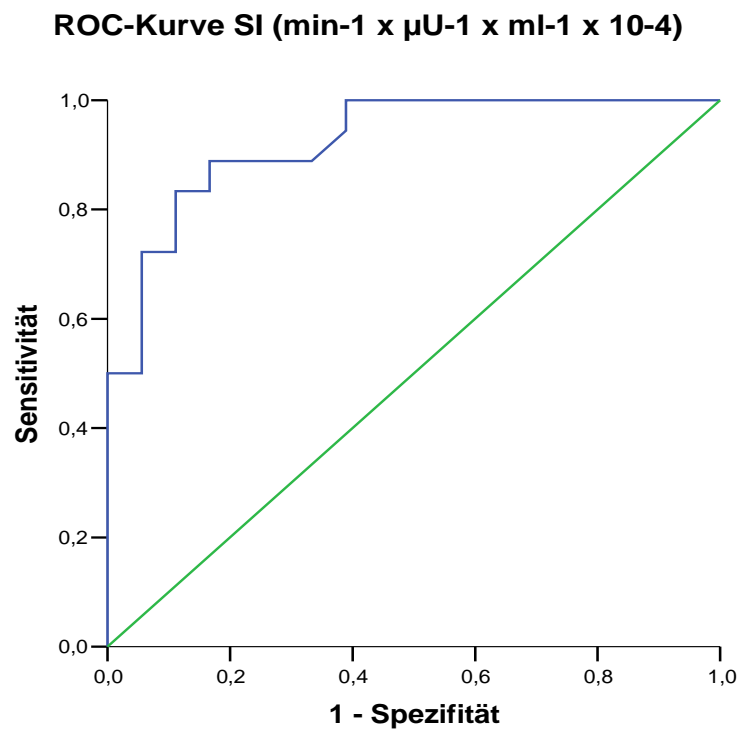
### 3.4. Die Ergebnisse der Berechnungen von Diskriminationswerten

Für das Patientenkollektiv wurden für ausgewählte Parameter Diskriminationswerte berechnet, welche als Unterscheidungshilfe von normalen zu pathologischen Bereichen dienen. Diese berechneten Werte waren Orientierungshilfen für die Interpretation von Parametern des Studienkollektivs und stellen keine allgemeingültigen Grenzwerte dar. Festgelegt wurden die Diskriminationswerte anhand von ROC-Kurven Analysen auf der Basis der Evaluationswerte der beiden Patientengruppen Spender und Empfänger. Es wurden folglich die Werte der leberkranken Transplantationskandidaten und die des gesunden Normalkollektivs der Lebendspender gegenübergestellt, um Unterscheidungswerte zu evaluieren. Die Auswahl der entsprechenden Parameter erfolgte aus unterschiedlichen Gründen. Für die „minimal-model“ Parameter und die Insulinresistenz-Scores HOMA und QUICKI existierten keine allgemeingültigen Grenzwerte und eine Festlegung wurde für das jeweilige Patientenkollektiv empfohlen. Für die übrigen Parameter war ein Diskriminationswert für die Interpretation der Daten sinnvoll. In der nachfolgenden Tabelle werden die berechneten Parameter mit ihrem Diskriminationswert, der entsprechenden Sensitivität und Spezifität und der Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) dargestellt. Anschließend werden beispielhaft die ROC-Kurven für die Insulinsensitivität und das Nüchterninsulin aufgetragen.

Tabelle 31: Die Diskriminationswerte der ROC-Kurven Analyse Evaluationswerte Spender/ Empfänger

Parameter	Diskrimi- nationswert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC
$S_I$ ( $\text{min}^{-1} \times \mu\text{U}^{-1} \times \text{ml}^{-1} \times 10^{-4}$ )	3,2	88,9	88,3	0,924
$S_G$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0,215	72,2	83,3	0,796
$\phi_1$	Keine Diskrimination berechenbar			
$\phi_2$ ( $\text{min}^{-1}$ )	9	78,6	72,2	0,724
HOMA	1,9	77,8	72,2	0,812
QUICKI	0,57	94,4	61,1	0,813
Glukose (mg/dl)	Keine Diskrimination berechenbar			
Insulin (mU/l)	9,15	72,2	88,9	0,846
C-Peptid (ng/ml)	2,75	77,8	94,4	0,824
HbA1c (%)	5,35	93,8	87,5	0,863
HDL (mg/dl)	47,5	78,6	66,7	0,710

Abbildung 6: Die ROC-Kurven der Evaluationswerte Spender/ Empfänger für  $S_I$  und Nüchterninsulin nach Sensitivität/ 1-Spezifität aufgetragen.



## **4. Diskussion**

### **4.1. Die Diskussion der Methoden**

#### **4.1.1. Die Wahl des Untersuchungskollektivs**

Um die metabolischen Veränderungen durch die Lebertransplantation zu verifizieren, war es wünschenswert, die Ausgangsmessungen möglichst direkt vor der Transplantation durchzuführen und die Ergebnisse mit einer möglichst gleichartigen Kontrollgruppe vergleichen zu können. Diese Situation war in idealer Weise bei der Lebendspende-Transplantation gegeben. Zum einen war der Operationstermin gut planbar, so dass Evaluierungsuntersuchungen zeitnah zur Transplantation durchgeführt werden konnten. Zum anderen wurde bei Spendern und Empfängern eine große Operation im Bereich der Leber durchgeführt und beide Patientengruppen befanden sich nach dem Eingriff in einem Zustand mit Teilleber. Der jeweilige Spender und der dazugehörige Empfänger besaßen eine Teilleber desselben Organs, welches in den zwei Körpern unterschiedlichen Einflüssen ausgesetzt war. Als Untersuchungskollektiv wurden deshalb für die Studie ausschließlich Leberlebendspender und -empfänger gewählt.

Die Spendergruppe bestand aus völlig gesunden Angehörigen der Transplantatempfänger. Sie wurden vor der geplanten Hemihepatektomie eingehend nach einem Standardprotokoll untersucht. Sie verkörperten folglich ein Normalkollektiv und konnten als ideale Kontrollgruppe genutzt werden. Die Evaluationswerte der Spender dienten als Norm, zu der die Werte, die bei Spendern und Empfängern zu den verschiedenen Testzeitpunkten erhoben wurden, in Beziehung gesetzt wurden. Alle 18 in der Auswertung berücksichtigten Spender hatten eine normale Glukosetoleranz.

#### **4.1.2. Die Wahl der Untersuchungsmethoden**

##### **4.1.2.1. Die Wahl der Methoden zur Testung der Glukosetoleranz**

Zur Messung der Glukosetoleranz boten sich als Methoden der orale Glukose Toleranz Test, der hyperinsulinämische euglykämische Glukose Clamp und der intravenöse Glukose-Toleranz-Test mit „minimal-model“ Analyse an. Des Weiteren existieren noch einfache mathematische Modelle, die auf der Berechnung von Parametern bei Nüchternblutabnahme beruhen.

Beim oralen Glukose Toleranz Test (OGTT) wird vom Studienteilnehmer eine definierte Menge an Zucker aufgelöst in Wasser oder Tee getrunken und die Blutzuckerwerte zum Zeitpunkt 0, 60 und 120 Minuten nach der Glukosegabe bestimmt. Der OGTT ist relativ einfach durchführbar und wird deshalb häufig als Methode zur Untersuchung des Glukosestoffwechsels in Studien

verwendet. Somit bietet sich der Test an, da die Ergebnisse mit den Daten anderer Arbeiten gut vergleichbar sind. Außerdem ist die Interpretation der Ergebnisse allgemein bekannt, so dass die Studienresultate von einem großen Publikum ohne weitere Erklärungen leicht verstanden werden. Des Weiteren entspricht die Glukoseinkorporation der Nahrungsaufnahme, so dass die Glukosehomöostase unter physiologischen Bedingungen getestet wird. Der Nachteil der Methode ist die fehlende Möglichkeit einer Analyse einzelner Parameter des Glukosestoffwechsels insbesondere der Insulinresistenz. Außerdem erlaubt die physiologische Aufnahme des Zuckers über den Darm keine definierte Aussage über die Menge des in das Blut aufgenommenen Zuckers. Insbesondere unter den postoperativen Bedingungen nach einem großen Baueingriff, der mit dem Problem einer Darmträgheit einhergeht, sind Messergebnisse nicht reproduzierbar. Zudem beeinflusst eine schwere Leberzirrhose die Hämodynamik, was zu einer Beeinträchtigung der Glukoseaufnahme aus dem Darm führen kann. Diese hämodynamischen Veränderungen scheinen auch noch längere Zeit nach der Transplantation bestehen zu bleiben.<sup>73</sup>

Der hyperinsulinämische euglykämische Glukose Clamp ist der „Goldstandard“ um die Insulinsensitivität *in vivo* zu quantifizieren.<sup>27</sup> Er misst direkt die Insulinwirkung auf den Glukoseumsatz unter den vom Untersucher hergestellten gleich bleibenden Bedingungen (steady state conditions). Dafür bekommen Probanden eine kontinuierliche Insulininfusion, um die Insulinplasmaspiegel bei etwa 100  $\mu\text{U/ml}$  zu halten. Gleichzeitig wird eine variable Glukoseinfusion gegeben. Unter der Voraussetzung eines Fließgleichgewichtes entspricht die Glukoseinfusion der Glukoseumsatzrate und damit der Insulinsensitivität. Limitiert wird der Einsatz der Methode vor allem durch die nicht ganz einfache Durchführbarkeit. Beim Clamp werden über einen Zeitraum von drei Stunden Blutabnahmen gesammelt. Dabei muss die Glukoseinfusion ständig adjustiert werden, um einer Hypoglykämie des Probanden bei gleichzeitiger Insulininfusion vorzubeugen. Die Glukoseeffektivität muss bei dieser Methode durch einen separaten Test unter Aufrechterhaltung eines hyperglykämischen Fließgleichgewichtes untersucht werden. Eine Darstellung der  $\beta$ -Zell-Antwort ist mit dieser Methode nicht möglich. Ein weiterer Nachteil ist die Herstellung eines steady state. Dieser Zustand ist unphysiologisch und unterdrückt die Reaktion weiterer Hormone<sup>27</sup>, die im Rahmen dieser Studie mit untersucht aber nicht alle von der vorliegenden Arbeit einbezogen wurden.

Die „minimal-model“ Analyse eines intravenösen Glukose-Toleranz-Tests mit häufiger Probenentnahme (ivGTT)<sup>18</sup> ist eine allgemein akzeptierte und gut untersuchte Alternative zum Clamp (für Einzelheiten siehe Kapitel 2.4., Seite 13).<sup>16</sup> Um eine endogene Insulinresistenz zu

detektieren ist der intravenöse Glukosetoleranztest mit Messung des Insulinresponse anderen Methoden sogar überlegen.<sup>99</sup> Es gibt eine Reihe unterschiedlicher Protokolle und Modifikationen für diese Methode. Der insulinmodifizierte ivGTT nach Welch et al.<sup>122</sup> wurde ausgewählt, da er auch bei Glukosetoleranzstörungen gut reproduzierbare Ergebnisse liefert.<sup>23</sup> Es gibt eine Vielzahl von Arbeiten, welche eine gute Korrelation der Modeling-Technik mit dem Clamp belegen.<sup>10,23,16,100</sup> Ein Vorteil des Modeling ist die Generierung von mehreren den Glukosestoffwechsel beschreibenden Parametern durch einen einzigen Test. Nachteile der „minimal-model“ Methode sind der nicht unerhebliche Aufwand der Untersuchung bei Durchführung und Auswertung sowie die unphysiologische Glukose- und Insulininkorporation. Kritisiert wird außerdem die starke Vereinfachung der theoretischen Grundlagen des Modells des Glukosestoffwechsels, welche zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Störung eines Probanden führen könnten. Trotz der sicherlich vorhandenen Nachteile hat sich der insulinmodifizierte ivGTT nach Welch et al.<sup>122</sup> als beste Methode für das untersuchte Studienkollektiv herauskristallisiert. Bei einer intravenösen Glukosegabe reguliert die periphere Aufnahme der Glukose hauptsächlich die Extraktion aus dem Blut.<sup>91</sup> Der Aufwand und der Nutzen bei der Testung an den schwerkranken Transplantationskandidaten und frisch Transplantierten stehen in einem vertretbaren Verhältnis und die Ermittlung von vier den Glukosestoffwechsel beschreibenden Parametern erlaubt die gewünschte Differenzierung bei der Auswertung.

Die Scores HOMA und QUICKI wurden ausgewählt, weil sie in der Literatur weit verbreitet und einfach zu bestimmen sind (für Einzelheiten siehe Kapitel 2.6., Seite 16). Diese Einfachheit ist zugleich ihr Nachteil. Sie errechnen die Insulinresistenz aus den Nüchternwerten von Glukose und Insulin.<sup>46,66</sup> Es wird vorausgesetzt, dass es einen Zusammenhang zwischen den Nüchternwerten und der Insulinresistenz gibt. Dieser Zusammenhang ist aufgrund eines Rückkopplungsmechanismus zwischen den beiden Werten gegeben. Allerdings gibt es auch Patienten, bei denen eine Insulinresistenz vorliegt, die aber trotzdem keine erhöhten Nüchternspiegel für Glukose und Insulin zeigen. Diese Patienten können mit diesen relativ einfachen Methoden nicht detektiert werden. Trotzdem besteht eine hohe Korrelation der beiden Methoden mit der euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp Technik (QUICKI<sup>46</sup>  $r= 0,78$ ;  $p < 0,0001$  und HOMA<sup>66</sup>  $r= 0,88$ ;  $p < 0,0001$ ) und dem ivGTT. Es gibt eine Vielzahl an Veröffentlichungen mit Modifikationen dieser Modelle. Diese sind aber meist nicht in weiteren Studien evaluiert worden und haben aus diesem Grund nicht überzeugt. Die Bestimmung der Scorewerte diente in dieser Arbeit in erster Linie der Etablierung weiterer Parameter als Surrogatmarker für die Glukosetoleranz. Das die Insulinresistenzscores HOMA und QUICKI



auch bei Patienten mit einer Leberzirrhose angewendet werden können, hat die Untersuchung von Perseghin et al.<sup>81</sup> gezeigt.

#### 4.1.2.2. Die Bodyimpedanzanalyse

Die Bodyimpedanzanalyse (BIA) ist ein einfaches und weit verbreitetes Verfahren zur Beurteilung der Körperzusammensetzung (für Einzelheiten siehe Kapitel 2.8., Seite 23). Da das Gewicht und der BMI bei Patienten mit einer Leberzirrhose und Aszites nicht sehr aussagekräftig sind, sollte die Bodyimpedanzanalyse dazu dienen, ein genaueres Bild der Veränderungen der Körperzusammensetzung und der Malnutrition bei den Transplantierten widerzuspiegeln.

Als Methoden zur Ermittlung einer Malnutrition bei Patienten mit einer Leberzirrhose existiert eine Vielzahl von Untersuchungen. Verbreitet sind die 24-Stundenmessung von Kreatinin im Urin zur Errechnung der Muskelmasse, die standardisierte Hautfaltenmessung zur Ermittlung des subkutanen Fettgewebes, die Bestimmung des Körperkaliumgehaltes und die BIA. Jedes dieser Verfahren hat Nachteile. Die 24-Stundenmessung von Kreatinin im Urin ist abhängig von der Nierenfunktion, der Leberfunktion und der Muskelmasse. Die Ergebnisse der Hautfaltenmessung sind untersucherabhängig. Der Körperkaliumgehalt wird durch Diuretika beeinflusst, welche Patienten mit Aszites regelmäßig erhalten. Die Bodyimpedanzanalyse wurde letztlich ausgewählt, da ihre Werte unabhängig von Veränderungen der Leber- und Nierenfunktion sowie Muskelmasse sind, sich einfach und schnell durchführen lässt und ein allgemein anerkanntes Verfahren ist. Ein Nachteil der BIA ist der hohe Anteil der distalen Extremitäten bei der Ermittlung ihrer Parameter von mehr als 50% am Gesamtkörperwiderstand<sup>40,60</sup>, was zu einer Unterschätzung des Gesamtkörperwassers bei Patienten mit Aszites führen kann. Das im Rahmen der Untersuchung verwendete Widerstandsmessungssystem über Druckkontaktelektroden im Bein-zu-Bein-System hat eine hohe Impedanzkorrelation zur konventionellen Gelenkelektrodenmessung.<sup>77</sup>

#### 4.1.2.3. Die Prognose-Scores bei Leberzirrhose

Es gibt verschiedene Scores, welche zur Beurteilung der Prognose einer Leberzirrhose entwickelt wurden. Am häufigsten in der klinischen Medizin verwendet und am besten evaluiert sind der Child-Pugh- und der MELD-Score (für Einzelheiten siehe Kapitel 2.6.2., Seite 17). Trotz der breiten Anwendung, haben die Modelle auch Nachteile. Beide wurden ursprünglich nicht als allgemeine Prognosescores entwickelt, sondern um die Prognose von Patienten bei einem definierten operativen Eingriff einschätzen zu können. Der Child-Pugh-Score wird

beeinflusst von subjektiven Faktoren bei der Beurteilung von zwei der fünf Parameter, der Aszitesmenge und dem Enzephalopathiegrad. Zwei weitere Parameter, das Albumin und der Quickwert, sind Lebersyntheseparameter, welche eng miteinander korrelieren und auch durch extrahepatische Veränderungen beeinflusst werden können. Die Grenzwerte für die quantitativen Parameter wurden willkürlich gewählt und der Anstieg des Schweregrades sowie des Mortalitätsrisikos ist nichtlinear von Stadium A nach C.<sup>113</sup> Außerdem sind alle fünf Parameter gleich gewichtet, obwohl die einzelnen Faktoren sich unterschiedlich stark auf die Mortalität von Patienten mit einer Leberzirrhose auswirken. Der Score ist aber leicht zu ermitteln und allgemein verbreitet.

Der MELD-Score ist aufgrund einer multivariaten Analyse ermittelt worden, welche nach prädiktiven Variablen suchte.<sup>123</sup> Er ist aus diesem Grund objektiver als der Child-Pugh-Score.<sup>113</sup> Aber auch die Parameter Kreatinin und Bilirubin sind durch extrahepatische Einflussnahme veränderbar.

Studien haben aber gezeigt, dass beide Scores trotz aller Nachteile als allgemeine Prognosescores valide sind.<sup>119,130</sup> Aus diesem Grund werden sie auch in der Transplantationsmedizin zur Beurteilung der Wartelistendringlichkeit von Kandidaten angewendet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Klassifikationssysteme als Surrogatmarker für die Schwere einer Lebererkrankung verwendet.

#### 4.1.2.4. Die Beurteilung der Leberhistologie

Zur Beurteilung der Leberhistologie existiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Klassifikationssystemen. Ein Nachteil ist, dass der Großteil dieser Beurteilungssysteme zur Evaluation der chronisch viralen Hepatitis entwickelt wurde. Für die Zirrhoseklassifikation von Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese existiert nur das Klassifikationssystem von Batts und Ludwig (für Einzelheiten siehe Kapitel 2.6.3., Seite 17).<sup>8</sup> Da dieses auch einfach anwendbar ist, wurde es zur Beurteilung der Leberhistologie des Studienkollektivs genutzt.

#### 4.1.3. Die Wahl der statistischen Methoden

Die Wahl der statistischen Methoden wurde in Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern des Biomathematischen Instituts der Charité Berlin, sowie den ehemaligen Mitarbeitern Hrn. Prof. Dr. Wernicke und Fr. Dr. Wegener getroffen. Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs konnte bei den meisten untersuchten Parametern keine Normalverteilung erreicht werden. Deshalb kamen für die Auswertung nur nichtparametrische Testmethoden in Betracht. Somit

limitierte sich die Methodenauswahl erheblich. Für die Berechnung von Wechselbeziehungen eignete sich der Korrelationskoeffizient nach Spearman. Eine Korrelation über alle Zeitpunkte hinweg, wie zunächst erwogen, war leider aufgrund einer fehlenden adäquaten statistischen Methode nicht möglich. Die Methode nach Spearman erlaubt keine Korrelation abhängiger Werte, welche sich bei longitudinalen Messungen automatisch ergeben. Da es aber beabsichtigt war, eine grundsätzliche Wechselbeziehung zwischen Parametergruppen zu evaluieren, sollte der ganze Verlauf der Daten beider Gruppen in die Analyse mit einbezogen werden. Deshalb wurden als Methoden die Korrelation nach Spearman für die Evaluationswerte und eine multivariate nichtparametrische Analyse für den postoperativen Verlauf angewendet. Für eine multivariate nichtparametrische Analyse von longitudinalen Daten eignete sich nur die Methode nach Brunner. Alle weiteren möglichen Methoden hätten adjustiert werden müssen, um eine Summation des  $\alpha$ -Fehlers zu vermeiden. Aus diesem Grund wurden die statistischen Berechnungen der Arbeit mit der Methode nach Brunner vorgenommen.

Die Adjustierung nach Bonferroni-Holm ist ein etabliertes Verfahren zur Vermeidung einer Summation des  $\alpha$ -Fehlers. Die ROC-Kurven Analyse ist eine konventionelle Methode zur Ermittlung von Diskriminationswerten.

## **4.2. Die Diskussion der patientenbezogenen Daten**

### **4.2.1 Das Patientenkollektiv**

#### 4.2.1.1. Der Gruppenvergleich

Der Geschlechteranteil der beiden Gruppen war mit 39% Männeranteil bei den Empfängern und 44% bei den Spendern vergleichbar (siehe Tabelle 8, Seite 28). Der Altersmedian der Empfängergruppe lag mit 52 Jahren höher als der der Spender mit 39 Jahren. Der 25-75-Quartilenbereich der Empfänger entsprach aber mit 42- 55 Jahren in etwa dem der Spender mit 31- 54 Jahren. Auch die Parameter der Körperzusammensetzung BMI (Spender/ Empfänger 24,2/ 23,4), Gewicht (70,7/ 67,3), FA (25,3/ 22,8), FFM (48,2/ 49,3) und TBW (35,3/ 35,7) unterschieden sich nicht wesentlich (siehe Tabelle 11, Seite 33).

#### 4.2.1.2. Die Empfängergruppe

Die Verteilung der Grunderkrankungen der Transplantationskandidaten war heterogen. Den größten Anteil hatten die Virushepatitiden mit 28% und die nutritiv-toxische Zirrhose mit 33%. 78% der Empfänger hatten eine Leberzirrhose Stadium 4 nach Batts und Ludwig<sup>8</sup> entwickelt. Der MELD-Score von 11,4 und das Child-Pugh-Stadium von 8 (siehe Tabelle 8, Seite 28)

spiegelte die Schwere des nach der Explantation an der kranken Leber ermittelten Leberumbaus nur bedingt wieder.

#### **4.2.2. Die Überlebensraten und Komplikationen**

##### 4.2.2.1. Die Spender

Die veröffentlichten Komplikationsraten bei Leberlebendspendern liegen zwischen 30 und über 60% <sup>21,135</sup>, abhängig von Zentrum und Land. Die des eigenen Kollektivs entspricht mit 39% folglich dem Durchschnitt (siehe Tabelle 8, Seite 28). Man muss bei diesen Daten berücksichtigen, dass die Hemihepatektomie ein komplizierter operativer Eingriff ist. Die veröffentlichten Komplikationsraten für die Entfernung des rechten Leberlappens liegen zwischen 30 und 40% bei einer Mortalität von 5%. Die Vergleichbarkeit der Zahlen einzelner Veröffentlichungen ist aber schwierig, da keine allgemein gültige Definition für den weitläufigen Begriff Komplikation besteht. Auch die Unterteilung in schwere und leichte Komplikationen ist nicht standardisiert. Einigkeit besteht aber darin, dass die häufigste Komplikation Probleme des Gallengangsystems sind.<sup>20</sup> Dies war auch beim eigenen Patientenkollektiv der Fall. Von den beobachteten Komplikationen in der Spendergruppe entfielen 22% auf das Gallengangssystem. Dreiviertel davon waren leichte Komplikationen, welche sich konservativ behandeln ließen. Ein Spender erlitt aber eine Leberinsuffizienz und musste operativ revidiert werden. Somit traten 33% leichte Komplikationen und 6% schwere Komplikationen auf. Ein Todesfall beim Spenderkollektiv war nicht zu beklagen. Das Mortalitätsrisiko für Spender weltweit wird mit Zahlen zwischen 0,1- 2% angegeben.<sup>103,128</sup>

Die Zahlen für die Komplikationsraten sollten aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die große Mehrheit der Spender zwischen dem 7. und dem 14. Tag nach der Hemihepatektomie aus der stationären Behandlung entlassen wurde und nach ca. 3 Wochen wieder in ihr normales Leben zurückkehrte.

##### 4.2.2.2. Die Empfänger

Die Komplikationsrate der Patienten der Empfängergruppe lag bei 67% (siehe Tabelle 8, Seite 28). Operative Eingriffe aufgrund von Komplikationen mussten bei sieben Patienten der Empfängergruppe durchgeführt werden, von denen 2 Patienten im weiteren Verlauf verstarben. Schwere Komplikationen traten somit bei 44% der Empfänger auf. Komplikationen am Gallengangssystem machten die größte Gruppe von Problemen aus (33%), gefolgt von den Nachblutungen und den HCV-Reinfekten. Die Einjahresüberlebensrate der Empfängergruppe lag bei 78%. Die Komplikationsrate des Studienkollektivs war damit höher bzw. die Überlebensrate

niedriger, als die einer anderen Untersuchung an Leberlebendspendeempfängern des eigenen Zentrums, welche über biläre Komplikationen von 14% und eine Einjahresüberlebensrate von 88% bei den Transplantierten berichtet.<sup>110</sup> Über die Ursache der schlechteren Ergebnisse kann nur spekuliert werden. Höchstwahrscheinlich sind sie durch Selektion bedingt und auf die geringe Anzahl von Studienteilnehmern in dieser Studie zurückzuführen. Aus England werden mit 75% vergleichbare Einjahresüberlebensraten bei Leberlebendspendeempfängern berichtet.<sup>125</sup> Ab dem Jahr 2000 wird in den USA das Einjahrestransplantatüberleben für Lebern nach Lebendspende mit 81%<sup>128</sup> und 84%<sup>34</sup> angegeben. Biläre Komplikationen liegen in den Vereinigten Staaten bei 30-40%.<sup>128</sup> Grundsätzlich ist die perioperative Komplikationsrate bei der Leberteiltransplantation höher als bei der Kadaverspende.<sup>103</sup>

#### **4.2.3. Die Häufigkeit des New-Onset Diabetes (NOD)**

Die Häufigkeit für einen NOD für das eigene Kollektiv lag im ersten postoperativen Jahr bei 6% (siehe Tabelle 9, Seite 29). Dies ist im Vergleich zu anderen Untersuchungen eine niedrige Quote. Die NOD-Häufigkeit in der neueren Literatur ab dem Jahr 2000 liegt zwischen 0 und 32%.<sup>39,71,111</sup> In Arbeiten älteren Datums werden z. T. deutlich höhere Prävalenzen (bis 53%) beschrieben.<sup>108,49,43</sup> Bei einem Vergleich der Prävalenzen ist zu berücksichtigen, dass den verschiedenen Studien unterschiedliche Diabetesdefinitionen zugrunde gelegt und sehr heterogene Gruppen betrachtet werden.<sup>44</sup> Aber auch eine aktuelle retrospektive Studie von Oufroukhi et al.<sup>78</sup> über 179 Patienten mit einer Blutzuckerbestimmung nach den Kriterien der WHO<sup>3</sup>/ ADA<sup>4</sup> vor und 12 Monate nach der Transplantation berichtet mit 35,9% deutlich höhere Prävalenzen.

In der Literatur findet man einen Zusammenhang der Inzidenz von NOD mit Alter und Gewicht der Patienten, mit durchgemachten Abstoßungsreaktionen, einem zuvor bestehenden D.m., einer HCV-Infektion und der immunsuppressiven Therapie. Die Diskussion der verschiedenen Erklärungsmodelle für eine Diabetes Entstehung nach einer Lebertransplantation wird unter dem Abschnitt 4.4. (Seite 94) erörtert.

#### **4.2.4. Die Immunsuppression und Medikation**

Die Immunsuppression aller Transplantierten wurde direkt nach der Transplantation mit einem Standardschema bestehend aus Prednisolon, Tacrolimus und einer Basiliximab-Induktion durchgeführt (siehe Tabelle 1, Seite 13). Die Prednisolondosis wurde so schnell wie möglich ausgeschlichen. Im weiteren postoperativen Verlauf musste bei einigen Patienten aufgrund einer medizinischen Indikation von Tacrolimus auf ein anderes Immunsuppressivum gewechselt oder

eine Kombinationstherapie mit einem zweiten Wirkstoff durchgeführt werden. Als weitere Immunsuppressiva verabreicht wurden Sirolimus und Mycophenolatmofetil. Diese Erweiterung der immunsuppressiven Therapie beeinträchtigt möglicherweise die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei der Interpretation. Denn Sirolimus und Mycophenolatmofetil gelten im Gegensatz zum Tacrolimus als nicht diabetogen wirksam. Es wäre aus wissenschaftlicher Sicht wünschenswert gewesen, alle Patienten nach Standardschema zu behandeln. Dies ist aber eine Einschränkung, die bei klinischen Studien immer anzutreffen ist, da man anders als im Tierversuch keine streng reglementierte Umwelt schaffen kann und will. Da aber die Interpretation den Einfluss der Immunsuppression auf den Glukosestoffwechsel an sich und nicht eine spezifische Wirkung eines Medikamentes berücksichtigt, ist diese Einschränkung zu vernachlässigen. Das verwendete Standardschema entsprach den zum Zeitpunkt der Studie gültigen wissenschaftlichen Erkenntnissen für eine optimale immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation und wurde im Studienzentrum routinemäßig verabreicht. Auch jede weitere den Studienteilnehmern applizierte Medikation entsprach den üblichen medizinischen Standards.

### **4.3. Die Diskussion der Ergebnisse des Glukose-Toleranz-Tests und der weiteren Parameter im longitudinalen Verlauf unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen**

#### **4.3.1. Die Parameter der Körperzusammensetzung**

Im postoperativen Verlauf zeigte sich beim Körpergewicht ein signifikanter Unterschied zwischen Spender- und Empfängergruppe (siehe Tabelle 11, Seite 33). Der aussagekräftigere Parameter BMI und die Bodyimpedanzanalysewerte präsentierten dagegen keine Gruppenunterscheidung. Die Spender nahmen im postoperativen Verlauf deutlich an Gewicht und BMI zu (siehe Tabelle 12, Seite 34). Die Empfänger zeigten nur eine leichte Zunahme an BMI und Gewicht nach der Transplantation. In der Empfängergruppe ist die Gewichtszunahme wahrscheinlich auf den verbesserten Ernährungsstatus der Transplantierten nach dem Austausch der kranken Leber zurückzuführen. Der nicht signifikante Anstieg des Fettanteils der Empfänger über das erste postoperative Jahr unterstreicht diese Interpretation. Die plötzliche Abnahme von BMI und Körpergewicht in der Empfängergruppe am Untersuchungszeitpunkt 10-Tage gegenüber den Evaluationswerten scheint auf das Verschwinden eines präoperativen Aszites zurückzuführen zu sein. Diese Veränderung der Körperzusammensetzung spiegelt sich in den Werten für das Körperwasser und die Fettfreie Masse nicht wider. Die BMI- und Gewichtszunahme der Spendergruppe dagegen muss wohl auf eine vermehrte Inaktivität der

Patienten im Vergleich zum Lebensstiel vor der Hemihepatektomie zurückgeführt werden. Möglicherweise ist die sportliche Aktivität nach dem großen operativen Eingriff bewusst oder unbewusst reduziert worden. Eine andere Erklärung könnte der Verlust des Arbeitsplatzes sein, den ein Teil der Spender nach der Krankheitsphase hinnehmen musste. Diese sozialen Einflussfaktoren wurden aber im Rahmen der Studie nicht standardisiert erfasst, sondern nur im persönlichen Gespräch evaluiert. Auch der Ernährungsstatus der Transplantierten wurde nicht durch weitere Testverfahren wie z. B. Messung der Körperfaltendicke vereinheitlicht erhoben. Die Annahme eines verbesserten Ernährungsstatus beruht auf der allgemeinen klinischen Erfahrung nach einer Lebertransplantation und der subjektiven Einschätzung des Untersuchers.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die angewendeten Untersuchungsverfahren die Veränderungen in der Körperzusammensetzung des Untersuchungskollektivs nur unzureichend nachvollzogen. Insbesondere konnte ein Zustand der Malnutrition von Patienten mit diesem Verfahren nicht festgestellt werden. Lebertransplantationskandidaten leiden zu 70 bis 80% an einer mäßigen bis schweren Malnutrition, welche charakterisiert ist durch den Verlust an Muskelmasse und Fettgewebe.<sup>67</sup>

Dies kann als Kritik am Studiendesign gewertet werden. Da die erhobenen Parameter aber der üblichen klinischen Praxis im Umgang mit Lebertransplantationskandidaten und Transplantierten zur Erfassung der Körperzusammensetzung entsprachen, muss andererseits grundsätzlich über die Methoden zur Evaluation des Ernährungsstatus im Rahmen der Transplantationsmedizin nachgedacht werden. Möglicherweise war aber auch nur die geringe Fallzahl verantwortlich für die fehlende Signifikanz dieser Ergebnisse.

#### **4.3.2. Die Leberparameter**

Die Leberparameter der als Lebertransplantationskandidaten gelisteten Empfänger waren zum Zeitpunkt der Evaluationsuntersuchung als Ausdruck der schweren Lebererkrankung naturgemäß erhöht bzw. die Funktionsparameter deutlich erniedrigt (siehe Tabelle 15, Seite 36). Die Werte der Spender dagegen befanden sich alle im Normbereich, da ausschließlich vollständig lebergesunde Probanden zur Leberlebendspende zugelassen wurden. Nach den operativen Eingriffen an der Leber in den beiden Patientengruppen, als Hemihepatektomie bei den Spendern und als Leberteiltransplantation bei den Empfängern, stiegen die Leberparameter an bzw. fielen die Funktionsparameter der Spender deutlich ab, während in der Empfängergruppe sich die Werte bei zuvor bestehendem Leberschaden gegenüber der Evaluationsuntersuchung nicht stark veränderten. Zu den Untersuchungszeitpunkten 6-Monate und 1-Jahr normalisierten sich die Werte in beiden Gruppen parallel (siehe Tabelle 15, Seite 36). Der postoperative Verlauf der

Patienten beider Gruppen im ersten postoperativen Jahr unterschied sich bei den meisten Parametern nicht. Eine Ausnahme bildeten Bilirubin total und konjugiert sowie die AP und die Cholinesterase. Die Tendenz der Entwicklung war auch bei diesen Parametern in beiden Gruppen gleich. Aufgrund der unterschiedlich hohen Ausgangsniveaus nach dem operativen Eingriff in den beiden Gruppen liessen sich in der statistischen Berechnung der postoperativen Verläufe aber Signifikanzunterschiede zeigen.

Bei der Untersuchung 1-Jahr nach den operativen Eingriffen unterschieden sich die Werte der beiden Gruppen nicht, mit Ausnahme der Werte für die AP und die Cholinesterase (siehe Tabelle 18, Seite 39). Gegenüber den Spenderevaluationswerten liessen sich außerdem für die AST, ALT, GGT und die GLDH signifikante Unterschiede für die Empfänger- als auch die Spendergruppe berechnen. Trotzdem, und das ist wichtig, lagen alle Werte beider Gruppen zum Testzeitpunkt 1-Jahr im Normbereich.

Interessant bei der Betrachtung der Leberwerte des Untersuchungskollektivs ist, dass beide Gruppen direkt postoperativ zum Testzeitpunkt 10-Tage an einer Leberfunktionsstörung litten und sich in ihren postoperativen Verläufen nicht wesentlich unterschieden. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen kann man folglich den Einfluss weiterer Faktoren evaluieren.

#### **4.3.3. Die Nierenfunktionsparameter**

Der Verlauf der Nierenfunktionsparameter in den beiden Gruppen war sehr unterschiedlich. In der Spendergruppe war ein signifikantes Absinken der Werte für Kreatinin und für Harnstoff am 10-Tagestest gegenüber den anderen drei Testtagen (siehe Tabelle 19, Seite 40) zu beobachten. In der Empfängergruppe dagegen stiegen die Werte für Kreatinin kontinuierlich im Normbereich vom Evaluations- zum 1-Jahrestest um insgesamt 35% an. Die Harnstoffwerte auf der anderen Seite stiegen zunächst um das 2,2 fache vom Evaluierungstest zum 10-Tagestest an, um anschließend auf das Ausgangsniveau abzufallen. Während die Kreatininwerte der beiden Gruppen zumindest parallel verliefen, bewegten sich die Harnstoffwerte über den Verlauf der drei Testtage aufeinander zu.

Bei der Bewertung der Nierenfunktionsparameter ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei nur um Surrogatparameter handelt. Sie werden aufgrund ihrer Eigenschaften bei der Ausscheidung über die Nieren im klinischen Alltag zur Beurteilung der Nierenfunktion verwendet. Kreatinin wird von der Niere vollständig glomerulär filtriert und tubulär weder resorbiert noch sezerniert. Somit entspricht die Ausscheidungsmenge der Filtrationsrate der Nieren. Kreatin wird in der Leber synthetisiert und fungiert als Kreatinphosphat als Energiespeicher der Muskulatur. Es wird von der Muskulatur kontinuierlich an das Blutplasma abgegeben, so dass die



Kreatininplasmaspiegel der Muskelmasse proportional entsprechen. Die Kreatininausscheidung der Niere wird beeinflusst durch die individuelle Muskelmasse sowie einer Schädigung des Muskels.<sup>58</sup>

Harnstoff ist das wichtigste Endprodukt des Proteinstoffwechsels und Hauptausscheidungsform des Stickstoffs. Gebildet wird Harnstoff in der Leber. Auch Harnstoff wird in der Niere frei filtriert, im Tubulus aber zum Teil resorbiert. Beeinflusst wird die Harnstoffausscheidung durch die Proteinzufuhr sowie durch einen erhöhten Eiweiskatabolismus bei Fieber und Infektionen oder nach operativen Eingriffen. Ein schwerer Leberschaden führt zu erniedrigten Werten.<sup>58</sup>

Das kurzfristige postoperative Absinken der beiden Nierenfunktionsparameter in der Spendergruppe kann viele Ursachen haben. Zum einen hatten die Spender zum Untersuchungszeitpunkt 10-Tage eine Leberfunktionsstörung, welche zu einer verminderten Harnstoffsynthese führen kann. Andererseits war aber möglicherweise auch die Proteinzufuhr aufgrund von ungewohntem Essen im Krankenhaus oder fehlendem Appetit nach einer großen Operation vermindert. Die Verminderung der Kreatininwerte im Plasma könnte auf eine Inaktivität der Patienten mit einem leichten Muskelabbau zurückzuführen sein. Andererseits war in der Empfängergruppe im gleichen Zeitraum eine Zunahme der Kreatininspiegel zu beobachten. Genau zu interpretieren ist die Bewegung der Nierenfunktionsparameter ohne weitere Testverfahren nicht. Die erniedrigten Werte für die zwei Parameter in der Spendergruppe weisen aber als wichtiges Ergebnis darauf hin, dass ein Eiweiskatabolismus als Folge eines Postaggressionsstoffwechsels zum Untersuchungszeitpunkt 10-Tage im Untersuchungskollektiv nicht besteht.

Ursächlich für den kurzfristigen postoperativen Harnstoff Anstieg in der Empfängergruppe scheint indes die bessere Leberfunktionskapazität nach der Transplantation im Vergleich zur kranken Leber zu sein. Das Transplantat übernimmt die Entgiftung der angesammelten Stickstoffmetabolite. Eine andere Erklärung für den Harnstoffanstieg wäre das Vorliegen eines Eiweiskatabolismus. Ein Eiweiskatabolismus konnte aber für die Spendergruppe für den gleichen Untersuchungszeitpunkt ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund scheint die verbesserte Leberfunktionskapazität nach der Transplantation die wahrscheinlichere Ursache für den Harnstoffanstieg der Empfängergruppe zu sein. Der kontinuierliche Kreatininanstieg der Transplantatempfänger muss aber eine andere Ursache haben. Aufgrund der Malnutrition bei einer Leberzirrhose ist die individuelle Muskelmasse der Patienten vermindert. Dadurch besteht ein reduziertes Kreatininangebot, welches eine Nierenfunktionsstörung kaschieren kann. Denn die Nierenfunktionsparameter liegen trotz einer möglichen Einschränkung der glomerulären

Filtrationsrate im Normbereich. Im Zuge der verbesserten Leberfunktion normalisiert sich der Ernährungsstatus der Transplantierten und die Muskelmasse nimmt zu. Eine direkte postoperative Niereninsuffizienz manifestiert sich immerhin bei ca. 70% der Transplantierten.<sup>72</sup> Zum Evaluationszeitpunkt hatten zwei Patienten über dem Normbereich liegende Nierenfunktionsparameter bei sehr schlechter Leberfunktion. Am Testzeitpunkt 10-Tage war bei drei Empfängern eine eingeschränkte Nierenfunktion nachweisbar. Der kontinuierliche Anstieg der Kreatininwerte der Empfängergruppe im ersten postoperativen Jahr ist aber am ehesten auf eine chronische Nephrotoxizität durch die Immunsuppression und weitere nephrotoxische Medikamente zurückzuführen. So kommt es bei einer Überdosierung z. B. bei Medikamenteninteraktionen zu einer akuten toxischen Schädigung, welche meist reversibel ist. Die Immunsuppressiva führen aber über verschiedene Mechanismen, wie z. B. Veränderungen des renalen Blutflusses, zu einer chronischen Niereninsuffizienz.<sup>72</sup> Da aber die Nierenfunktion der Patientengruppen kein Hauptuntersuchungsgegenstand der Studie war und die methodischen Testungen derselben aus diesem Grund nur unzureichend waren, bleibt die Diskussion nur Spekulation. Wichtig für die weitere Auswertung ist jedoch die Feststellung, dass zum Untersuchungszeitpunkt 10-Tage beim Untersuchungskollektiv kein kataboler Stoffwechsel vorherrschte, der eine Ursache für eine periphere Insulinresistenz sein kann.

#### **4.3.4. Die Stoffwechselfparameter**

##### 4.3.4.1. Die Insulinresistenz

Die Insulinresistenz ist das übergeordnete Phänomen bei der Beurteilung der Parameter der Glukosetoleranz. In der Empfängergruppe bestand eine chronische Glukosetoleranzstörung vor der Transplantation. Die Spender entwickelten direkt nach der Hemihepatektomie eine akute Veränderung ihrer Glukosehomöostase. Sie zeigten eine Glukosetoleranzstörung, die dem gestörten Stoffwechsel der Empfänger vor der Transplantation entsprach. Im weiteren postoperativen Verlauf normalisierten sich die Daten beider Gruppen parallel. Diese grundsätzliche Entwicklung lässt sich an allen den Glukosestoffwechsel beschreibenden Parametern mit Ausnahme der Nüchternglukose und den HbA1c-Werten nachvollziehen. Die beiden Werte werden gesondert unter Punkt 4.3.4.2. besprochen. Auch die Parameter Proinsulin und Adiponektin werden jeweils einzeln unter den Punkten 4.3.4.3. und 4.3.4.4. diskutiert, da es für diese Proteine noch keine Veröffentlichungen im Zusammenhang mit der Lebertransplantation gibt.

Im Einzelnen stellten sich die Ergebnisse folgendermaßen dar. Anhand der Rohkurven des Glukose-Toleranz-Tests (siehe Abbildung 3, Seite 43) zeigte sich bei den Spendern 10-Tage postoperativ eine signifikant verlangsamte Absenkung der Blutglukose in den Normbereich nach Glukosebolusgabe mit begleitender Hyperinsulinämie sowie über die gesamte Testzeit erhöhten C-Peptidkonzentrationen. Die Kurvenverläufe der übrigen Testzeitpunkte unterschieden sich für die drei Parameter in der statistischen Berechnung nicht. Diese Veränderung des 10-Tageswertes im Vergleich zu den anderen drei Testzeitpunkten spiegelte sich dann auch in den „minimal-model“ Parametern, den Nüchternwerten für Insulin und C-Peptid und den Scores HOMA und QUICKI wieder (siehe Tabelle 23, Seite 45). Nach einem Jahr wurden die Ausgangswerte aller Parameter wieder erreicht. Bemerkenswert ist, dass die Daten der jeweiligen Parameter der Spender am Testtag 10-Tage sich den in der ROC-Kurven-Analyse ermittelten Diskriminationswerten (siehe Tabelle 31, Seite 64) stark annäherten oder diese sogar in Richtung pathologisch überschritten. Analoge Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen an Leberlebendspendern zum Vergleich mit den eigenen Ergebnissen konnten trotz einer intensiven Literaturrecherche nicht ausfindig gemacht werden.

In der Empfängergruppe zeigte sich in der Evaluationsuntersuchung im Kurvenverlauf der Glukose-, Insulin- und C-Peptidwerte (siehe Abbildung 3, Seite 43) sowie anhand der „minimal-model“ Parameter und den Nüchternwerten für Insulin und für C-Peptid (siehe Tabelle 23, Seite 45) eine Glukosetoleranzstörung mit ausgeprägter Insulinresistenz. In Übereinstimmung mit der Literatur<sup>81,83,117,70</sup> bestand eine Hyperinsulinämie mit deutlich erhöhten C-Peptidkonzentrationen für die Basalwerte als auch für den Verlauf über die Zeit während des Glukose-Toleranz-Tests. Die Insulinsensitivität, die Glukoseeffektivität und HOMA waren deutlich erniedrigt, während  $\phi_1$  und  $\phi_2$  sowie QUICKI erhöht waren (siehe Tabelle 23, Seite 45). Die Störung der Glukosetoleranz blieb auch 10-Tagen nach der Transplantation noch bestehen. Die präoperative Hyperinsulinämie der Gruppe hatte sich zu diesem Zeitpunkt aber schon normalisiert. Zu den Zeitpunkten 6-Monate und 1-Jahr nach der Lebertransplantation zeigten die Kurvenverläufe für Glukose und C-Peptid sowie die „minimal-model“ Parameter, die Nüchternwerte für Insulin und C-Peptid und die Scores HOMA und QUICKI eine Normalisierung der Glukosetoleranz an. Die Normalisierung der Glukosetoleranz beim eigenen Studienkollektiv entspricht den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die auch einen gewissen Zeitraum nach der Transplantation, zumindest bei einem Teil der Transplantierten, wieder Normalwerte beobachteten.<sup>54,72,120,82,115</sup>

Der postoperative Verlauf der beiden Gruppen zeichnete sich durch Parallelität aus (siehe Tabelle 23, Seite 45). Der Abfall der Insulinsensitivität in beiden Gruppen z.B. wurde begleitet

von einem kompensatorischen Anstieg von  $\phi_2$ , so dass das Produkt der Parameter ( $S_I \times \phi_2$ ) in etwa konstant blieb. Diese Beobachtung entspricht der allgemeinen Studienlage.<sup>18</sup> Zum Zeitpunkt 1-Jahr nach der Transplantation bzw. Hemihepatektomie unterschieden sich Spender und Empfänger in keinem der untersuchten Glukosetoleranzparameter (siehe Tabelle 26, Seite 52). Die Spendergruppe war bei allen Parametern auf ihr Ausgangsniveau zurückgekehrt (siehe Tabelle 24, Seite 48) und die Empfängergruppe erreichte Normwerte, die den Spenderevaluationswerten entsprachen (siehe Tabelle 26, Seite 52). Eine Ausnahme davon zeigte allerdings der Parameter Insulin. Die Werte der Empfängergruppe bei der 1-Jahresuntersuchung befanden sich mit 7,6 ( $\mu\text{IU/ml}$ ) für Insulin zwar im Normbereich, lagen aber signifikant höher ( $p= 0,0249$ ) als die der Spendergruppe (5,9 ( $\mu\text{IU/ml}$ )) (siehe Tabelle 23, Seite 45 und Tabelle 26, Seite 52). Auch der Verlauf der Insulinrohkurve über die Zeit (siehe Abbildung 3, Seite 43) während des Glukose-Toleranz-Tests am Zeitpunkt 10-Tage unterschied sich bei beiden Gruppen deutlich. Die Spendergruppe zeigte eine klare Hyperinsulinämie zum Testzeitpunkt im Gegensatz zu den Empfängern, deren Insulinkurvenverlauf sich schon normalisiert hatte. Grundsätzlich analog war der Verlauf der Kurven für die drei Parameter Glukose, Insulin und C-Peptid für die Empfängerevaluationswerte und die Spender 10-Tageswerte. Die große Ähnlichkeit der Kurvenverläufe bei der akuten und der chronischen Glukosetoleranzstörung bei einer Leberschädigung legt eine gemeinsame Grundlage für die Pathologie nahe.

Als ursächlich für die Hyperinsulinämie bei einer Leberzirrhose werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert: eine gesteigerte Insulinsekretion, eine verminderte Insulindegradation in der Leber, ein reduzierter Blutfluss der Leber aufgrund eines erhöhten portosystemischen Shunts und eine Insulinresistenz der Muskulatur. Insulin wird zum größten Teil inaktiviert durch Degradierung nach Bindung an den Insulinrezeptor und Internalisierung des Insulin-Rezeptor-Komplexes in den insulinempfindlichen Organen.<sup>30</sup> Ungefähr 50% des aus dem Pankreas in die Pfortader abgegebenen Insulins wird sofort in der Leber abgebaut und erscheint gar nicht erst im Körperkreislauf.<sup>29,98</sup> Das restliche Insulin wird größtenteils bei weiteren Leberpassagen metabolisiert und zu etwa 30% von der Niere extrahiert.<sup>29</sup> In etwa 69% des C-Peptids wird über die Niere ausgeschieden.<sup>47</sup> Die Extraktion durch die Leber ist vernachlässigbar gering.<sup>86</sup> Diese Grundlagendaten zur Pathophysiologie von Insulin und C-Peptid zeigen, dass der C-Peptidstoffwechsel im Gegensatz zum Insulinmetabolismus weitgehend unabhängig vom Einfluss der Leber verläuft. Misst man erhöhte Werte für Insulin als auch C-Peptid, so kann die Hyperinsulinämie nicht alleine Folge einer verminderten

Insulindegradation in der Leber aufgrund einer Leberfunktionsbeeinträchtigung oder eines portosystemischen Shunts sein, da beide Peptide äquimolar in den Blutkreislauf abgegeben werden. Die Hyperinsulinämie mit begleitend hohen C-Peptidwerten muss auf eine gesteigerte Insulinsekretion des Pankreas zurückgeführt werden. Untersuchungen von Smith-Laing et al.<sup>106</sup> zeigen auch, dass ein portosystemischer Shunt bei Patienten ohne Leberzellschaden den hepatischen Insulinmetabolismus im Vergleich zu Kontrollen nicht beeinträchtigt. Die Autoren interpretieren den Leberzellschaden als ursächlich für die Hyperinsulinämie.

In der eigenen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine Hyperinsulinämie in beiden Gruppen mit erhöhten C-Peptidwerten und einer peripheren Insulinresistenz einherging. Die Parameter der Glukosetoleranz waren in beiden Gruppen stets gleichsinnig im Sinne einer Insulinresistenz verändert. Gleichzeitig mit der Glukosetoleranzstörung bestanden bei den Patienten an den jeweiligen Testtagen ein Leberzellschaden sowie eine Leberfunktionsstörung. Die Evaluationswerte der Parameter des Glukosestoffwechsels und die Leberparameter beider Gruppen korrelierten stark miteinander (siehe Tabelle 27, Seite 55). Besonders deutlich zeigte sich der Zusammenhang bei Bilirubin konjugiert und dem MELD-Score mit den Glukosetoleranzparametern. Umso niedriger die Parameter der Leberfunktion und umso höher die Leberenzyme als Zeichen der Leberschädigung waren, desto niedriger waren die  $S_I$  und HOMA und desto höher QUICKI,  $\phi_2$  sowie die Nüchternwerte für Insulin und C-Peptid. In der Normierung für den postoperativen Verlauf zeigten sich entsprechende Wechselwirkungen für die ausgewählten Parameter. Die Spiegel für Insulin und C-Peptid sanken mit den Parametern der Leberschädigung AST, GGT und Bilirubin gleichsinnig über die drei Testzeitpunkte ab, während die Leberfunktionsparameter Cholinesterase und Albumin zusammen mit der  $S_I$  und  $\phi_2$  spiegelbildlich anstiegen. Die Parameter der Leber und des Glukosestoffwechsels verhielten sich stets gleich- oder gegensinnig in dem Zusammenhang, dass umso schlechter die Leberfunktion und umso höher die Parameter der Leberschädigung waren, desto größer waren die Veränderungen am Glukosestoffwechsel. Diese Aussage gilt für beide untersuchten Gruppen: Einmal für die akute Leberzellschädigung der Spender nach Hemihepatektomie und zum anderen für die chronische Lebererkrankung der Empfänger vor der Transplantation sowie für die Situation mit Teilleber in dieser Gruppe 10-Tage nach der Transplantation.

Dass es eine grundsätzliche Beziehung zwischen Leberfunktion und Glukosestoffwechsel gibt, wird untermauert durch die Ergebnisse anderer Gruppen. Grundsätzlich bekannt ist das gemeinsame Vorkommen von Glukosetoleranzstörung und Leberzirrhose.<sup>83</sup> Studien bei Patienten mit Fettleber bei Übergewicht oder einem metabolischem Syndrom zeigen einen Zusammenhang

von Insulinresistenz mit den erhöhten Leberenzymen AST, ALT, GGT und Bilirubin.<sup>35,38,120</sup> Und dass sich der bei einer Leberzirrhose veränderte Glukosemetabolismus durch eine Lebertransplantation wieder verbessert, ist in einer ganzen Reihe von Studien beschrieben worden.<sup>74,116,85,65,110</sup> Auch bei den Probanden beider Gruppen des eignen Studienkollektivs normalisierte sich der Glukosestoffwechsel in dem Maße wie sich die Leber regenerierte. Dass aber nicht nur chronische Lebererkrankungen sondern auch akute Leberzellschädigungen, wie in der Spendergruppe durch die Hemihepatektomie ausgelöst, zu einer entsprechenden Störung der Glukosetoleranz führen, ist neu. Es gibt nur einzelne Berichte über eine Hyperinsulinämie bei anderen akuten Lebererkrankungen wie einer Virushepatitis oder einer Paracetamolüberdosierung.<sup>94,93</sup> Die Frage die sich stellt ist, wie die Leber den Glukosestoffwechsel beeinflusst?

In einer Querschnittsuntersuchung von Tietge et al.<sup>117</sup> an einem Kollektiv aus drei Gruppen von Patienten mit Leberzirrhose, Patienten nach einer Lebertransplantation und einer Kontrollgruppe ist gezeigt worden, dass sich der Glukosemetabolismus nach einer Lebertransplantation im Vergleich zur Zirrhose verbessert, aber von der Kontrollgruppe doch unterscheidet.<sup>117</sup> Es bleiben Veränderungen im Glukosemetabolismus des Muskels unabhängig von der immunsuppressiven Medikation bestehen. Der nichtoxidative Glukosespeicher (nonoxidative glucose disposal = Glykogensynthese) sowie die Glukose Aufnahme des Muskels sind reduziert.<sup>117</sup> Auch die Blutinsulin- und C-Peptidspiegel der Transplantierten bleiben etwas erhöht im Vergleich zu den Werten der Kontrollen.<sup>117</sup> Die erhöhten basalen Insulinspiegel bei den Transplantierten der Studie von Tietge et al.<sup>117</sup> entsprechen den Ergebnissen der eigenen Untersuchung bei der Empfängergruppe 1-Jahr nach der Transplantation im Vergleich zu der Spendergruppe. In einer von Selberg et al.<sup>101</sup> durchgeführten Untersuchung zur Insulinresistenz bei Leberzirrhose wurde der Glukosestoffwechsel des Skelettmuskels mittels einer Positronenemissionstophographischen Scan Analyse evaluiert. Auch in dieser Studie zeigt sich ein erniedrigter Glukosetransport sowie ein verringerter nichtoxidativer Glukosespeicher (nonoxidative glucose disposal) des Skelettmuskels.<sup>101</sup> Das entscheidende Ergebnis der Studien ist, dass für die Pathophysiologie der Insulinresistenz bei Leberschädigung die Skelettmuskulatur wesentlich zu sein scheint. Auch ältere Untersuchungen zeigen, dass die Insulinresistenz die Hauptursache für eine Glukosetoleranzstörung bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist.<sup>62,83</sup> Ein manifester Diabetes entwickelt sich dann bei Patienten, wenn zusätzlich zur reduzierten Insulinsensitivität ein Defekt der Insulinsekretion hinzukommt.<sup>53</sup> Die Skelettmuskulatur wird aber nicht nur bei Lebererkrankungen, sondern prinzipiell bei Störungen des Glukosestoffwechsels, wie dem metabolischen Syndrom und dem Diabetes mellitus Typ 2, als der Hauptsitz der peripheren

Insulinresistenz angesehen.<sup>50</sup> Grundlegend für die Pathophysiologie der Insulinresistenz ist folglich die Glukoseaufnahme und -speicherung des Skelettmuskels.

Im Nüchternzustand herrscht eine Balance zwischen der größtenteils in der Leber stattfindenden endogenen Glukoseproduktion und der Glukoseverwertung. Glukoseverwertende Organe sind in der Nüchternperiode hauptsächlich (~75%) insulinunabhängige Gewebe, insbesondere das zentrale Nervensystem.<sup>6</sup> Nach einer Glukosebelastung mit hohen Insulinkonzentrationen, z.B. nach einer Mahlzeit, erfolgt die Glukoseaufnahme zu 95% in der Skelettmuskulatur.<sup>6</sup> In der Folge wird die Skelettmuskulatur, die unter Nüchternbedingungen nur 10% der gesamten im Blutplasma enthaltenen Glukose aufnimmt<sup>6</sup>, nach einer Nahrungsaufnahme zum Hauptabnehmer des Glukosestoffwechsels. Der insulinabhängige Glukosetransport in den Muskeln ist dabei der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.<sup>50</sup> Der transmembranöse Glukosetransport erfolgt durch die Translokation des Transporters GLUT 4.<sup>50</sup> Die periphere Insulinresistenz scheint vor allem auf Defekte bei der GLUT 4 Translokation zurückzuführen zu sein. Ursächlich ist die stark erniedrigte Zelloberflächendichte des Transporters.<sup>50</sup> Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können darüber hinaus noch Fehler bei der Signaltransduktion des Insulinrezeptors nachgewiesen werden, die aber die Insulinresistenz alleine nicht erklären können.<sup>50</sup>

Obwohl die periphere Insulinresistenz aufgrund seiner Prävalenz ein immanent wichtiges und viel beforschtes Thema ist, konnten die molekularen Mechanismen seiner Wirkungsweise noch nicht abschließend geklärt werden. Eine mögliche Erklärung für die Pathophysiologie der Insulinresistenz könnten aber zirkulierende inflammatorische Zytokine liefern. Es gibt eine ganze Anzahl an Zytokinen, die in der neueren Literatur mit einer Insulinresistenz in Verbindung gebracht werden. Zu ihnen zählen TNF- $\alpha$  sowie Interleukin-1 und 6 (IL). Bei allen dreien handelt es sich um inflammatorische Zytokine, die von einer Vielzahl von Zelltypen produziert und freigesetzt werden. In einer Studie von Kim et al.<sup>48</sup> an Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Gabe von IL-6 den insulinabhängigen Glukosetransport des Skelettmuskels akut beeinträchtigte. Die gleichzeitige Verabreichung von Interleukin-10, einem antiinflammatorischen Zytokin, schützte dagegen vollständig vor der Insulinresistenz induzierenden Wirkung des Interleukin-6. Der inflammatorische Zytokinstoffwechsel wird reguliert durch verschiedene Gegenspieler, wie z.B. dem IL-10. Die Proteingruppe Suppressors of Cytocine Signaling (SOCS) inhibieren die Zytokinsignaltransduktion und sollen eine Rolle bei der negativen Rückkopplung spielen. Die Expression der SOCS Proteine in den Geweben wird durch die entsprechenden Interleukine stimuliert. Die Arbeitsgruppe von Mooney et al.<sup>76</sup> konnte in ihrer Studie an Hepatomzelllinien zeigen, dass die SOCS-1 und 6 Proteine als Reaktion auf

eine Stimulation mit IL-1 und 6 die Insulinrezeptorsignaltransduktion direkt inhibieren. Diese Ergebnisse könnten den Wirkmechanismus der Zytokine auf die periphere Insulinresistenz erklären. Die inflammatorischen Zytokine könnten auch die gesuchte Verbindung zwischen der peripheren Insulinresistenz und der Leberfunktion darstellen. Ein Leberzellschaden ist prinzipiell mit Inflammation verbunden. Er führt zu oxidativem Stress und einer Zytokinproduktion. In einer Untersuchung von Lin et al.<sup>57</sup> konnte gezeigt werden, dass die Insulinresistenz bei Patienten mit einer Leberzirrhose mit der Höhe der TNF- $\alpha$ -Spiegel und der Schwere der Erkrankung korrelieren. Da die besprochenen Zytokine im Rahmen dieser Arbeit aber nicht untersucht wurden, bleibt es der weiteren Forschung vorbehalten, die Frage nach einem Zusammenhang zu klären.

#### 4.3.4.2. Die Glukose- und HbA1c-Werte

Die Blutzuckerwerte beider Untersuchungsgruppen veränderten sich zwischen den Testzeitpunkten nicht signifikant und gaben auch keinen Hinweis auf eine Gruppenunterscheidung (siehe Tabelle 23-26, Seiten 45-52). Auch in der ROC-Kurven-Analyse für die Evaluationswerte der beiden Gruppen liess sich kein Diskriminationswert berechnen (siehe Tabelle 31, Seite 64). Die Glukosewerte der Patienten veränderten sich nicht, obwohl eine nachweisbare Glukosetoleranzstörung in der Empfängergruppe zum Evaluationszeitpunkt und bei beiden Gruppen am 10-Tagestest vorlag. Die Blutglukosewerte der Studienteilnehmer zeigten auch keine Korrelation zu anderen Parametern der Glukosetoleranz oder Insulinresistenz. Dies ist ein erstaunliches Resultat dieser Untersuchung, da in der klinischen Praxis die Nüchternblutzuckerwerte der zentrale Parameter zur Unterscheidung einer Glukosetoleranzstörung ist. Ein weiterer üblicher Untersuchungsparameter ist der HbA1c-Wert. Der HbA1c ist nicht enzymatisch glykolysiertes Hämoglobin. Das Hämoglobin ist der rote Blutfarbstoff der Erythrozyten und die Voraussetzung für deren Fähigkeit Sauerstoff zu transportieren. Es wird in den Erythrozytenvorläufern gebildet und besteht aus dem Globin- und dem Hämanteil. In Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckerspiegels kommt es zu einer irreversiblen Glykosylierung des Hämoglobinmoleküls. Das HbA1c wird deshalb im klinischen Alltag verwendet um die glykämische Kontrolle eines Patienten der letzten zwei bis drei Monate zu evaluieren, was in etwa der Erythrozyten Lebenszeit entspricht. Der HbA1c-Wert verhielt sich im untersuchten Studienkollektiv paradox zur Glukosehomöostase. Der HbA1c-Wert der Empfängergruppe stieg von der Evaluationsuntersuchung zum 1-Jahrestest kontinuierlich signifikant um 21% innerhalb des Normbereichs an, obwohl sich umgekehrt proportional die Insulinsensitivität deutlich verbesserte (siehe Tabelle 23, Seite 45). Der HbA1c-Evaluationswert



der Spender sank dagegen signifikant um 5% vom Evaluations- zum 10-Tagestest ab und stieg an den nächsten beiden Testzeitpunkten wieder auf sein Ausgangsniveau an. Da die Evaluationstests nur wenige Tage vor der Hemihepatektomie durchgeführt wurden liegen zwischen den zwei Abnahmen und dem Absinken um 5% im Mittel 14 Tage. Das Absinken des HbA1c der Spender 10-Tage nach der Hemihepatektomie ist möglicherweise auf den Blutverlust bei der Operation zurückzuführen. Allerdings wurde sehr blutarm operiert, so dass kein Spender postoperativ eine Bluttransfusion benötigte oder eine relevante Anämie zeigte. Außerdem ist in der Empfängergruppe der HbA1c-Wert im selben Zeitraum von 4,8% (3,8-5,2) auf 5,3% (5,0-5,9) angestiegen (siehe Tabelle 23, Seite 45). Und das obwohl der Blutverlust bei einer Transplantation eher größer zu sein scheint, da ein kleiner Teil der Empfänger in den ersten postoperativen Tagen eine Bluttransfusion erhielt.

67% der Patienten der Empfängergruppe hatten zum Evaluationszeitpunkt eine Insulinresistenz und vier davon sogar eine gestörte Nüchternglukose mit Glukosenüchternwerten zwischen 110-126 mg/dl. Ihre HbA1c-Werte lagen aber bei allen außer einem Patienten deutlich unter dem Grenzwert von 6,1%. Der Median der Empfängergruppe für HbA1c am Evaluationstag betrug 4,8% (3,8- 5,2). Der Diskriminationswert der ROC-Kurven Analyse der Evaluationswerte der beiden Gruppen lag bei 5,35% (Sensitivität 93,8%, Spezifität 87,5%,  $p < 0,001$ ) (siehe Tabelle 31, Seite 64).

Von den vier Patienten mit einer pathologischen Glukosehomöostase hatte nur einer ein erhöhtes glykolysiertes Hämoglobin. Dieser Patient hat einen HbA1c-Wert von 6,5% bei einem Blutzuckerwert von 122 mg/dl. Folglich ergab der Hba1c-Wert bei drei von vier Patienten des Studienkollektivs mit einer pathologischen Glukosehomöostase ein falsch negatives Ergebnis bezogen auf eine Glukosetoleranzstörung. Und eine Glukosetoleranzstörung aufgrund einer Insulinresistenz war sogar bei 67% der Patienten (siehe Tabelle 9, Seite 29) diagnostiziert worden, ohne dass es dafür bei der großen Mehrheit der Patienten Anzeichen anhand des Nüchternglukosespiegel oder des HbA1c-Wertes gegeben hätte. Was diesen einen Patienten mit dem erhöhten HbA1c von den anderen Empfängern unterschied, wurde auch bei einer genauen Durchsicht der Patientendaten nicht ersichtlich.

Eine mögliche Erklärung für das paradoxe Verhalten des HbA1c lieferte die Analyse der Wechselwirkungen des postoperativen Verlaufs. In der Korrelation der Evaluationswerte der beiden Gruppen des HbA1c mit den Parametern der Leberfunktion und der Leberschädigung zeigten sich sehr deutliche Zusammenhänge (siehe Tabelle 28, Seite 58). Die Leberfunktionsparameter Albumin, Cholinesterase und der Quick korrelierten positiv bzw. der

INR negativ mit dem HbA1c. Mit den Leberenzymen AST, ALT, GGT, AP, GLDH sowie Bilirubin total und konjugiert dagegen waren eindeutig negative Korrelationen zu erkennen. Nur mit den Klassifikationssystemen Child-Pugh und MELD sowie mit dem Zirrhosestadium zeigten sich keine signifikanten Wechselwirkungen. Aus den beobachteten Korrelationen kann man schließen, dass der HbA1c-Wert eines Patienten umso niedriger war, desto schwerer seine Leberfunktionsbeeinträchtigung und desto größer der Leberschaden war. Dies ist paradox, da schwere Leberfunktionsbeeinträchtigungen mit Störungen des Glukosestoffwechsels assoziiert sind und man aus diesem Grund erhöhte HbA1c-Werte erwarten würde. Dies scheint aber bei Lebererkrankungen gerade nicht zutreffend zu sein. Im Gegenteil zeigte die Korrelation des HbA1c mit den Parametern der Glukosetoleranz ein umgekehrt proportionales Verhältnis. Der HbA1c korrelierte deutlich negativ mit  $\phi_2$ , C-Peptid und Adiponektin (siehe Tabelle 29, Seite 60). Er war folglich umso niedriger, desto stärker die Insulinresistenz ausgeprägt war. Ein solcher direkter Zusammenhang zwischen der Insulinresistenz und dem HbA1c-Wert scheint auf der Basis der bekannten pathophysiologischen Erkenntnisse zur nichtenzymatischen Glykolysierung unwahrscheinlich. Die Verbindung zwischen dem gestörten Glukosemetabolismus und den erniedrigten HbA1c-Werten könnte die Leberfunktionsbeeinträchtigung sein, welche beide Stoffwechselprozesse beeinflusst.

Auch in den wenigen anderen Untersuchungen zum HbA1c-Wert bei Patienten mit einer Leberzirrhose wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. In der Untersuchung von Lahousen et al.<sup>54</sup> an 15 Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose haben 40% der Studienteilnehmer HbA1c-Werte unterhalb des unteren Referenzbereichs für Nichtdiabetiker. Eine Korrelation mit den Leberenzymen AST, ALT und GGT konnten nicht festgestellt werden. In der Arbeit von Nomura et al.<sup>76</sup> konnte aufgezeigt werden, dass die HbA1c-Werte von Patienten mit einer Leberzirrhose deutlich niedriger sind als die von Patienten mit einer Hepatitis oder einem Diabetes trotz vergleichbarer Nüchternblutzuckerspiegel.

Der Zusammenhang der Leberfunktion mit dem Stoffwechsel des HbA1c ist noch nicht abschließend geklärt.<sup>100</sup> Die Hämoglobinsynthese findet ausschließlich in den Erythrozyten und ihren Vorläuferzellen statt. Die Leber hat aber einen großen Anteil am Eisenstoffwechsel, welcher bei einer Leberschädigung gestört ist. So sind die roten Blutzellen für die Hämbiosynthese auf die Eisenbereitstellung durch Transferrin angewiesen. Transferrin reguliert indirekt über die Eisenbereitstellung aber auch direkt über weitere Mechanismen die Hämbiosynthese.<sup>87</sup> Das Häm wiederum reguliert die Globinbiosynthese.<sup>87</sup> Eine Störung des Eisenstoffwechsels führt zu einer Anämie. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose besteht meist

eine makrozytäre Anämie.<sup>100</sup> Sie geht mit einer Retikulozytose einher, was auf einen erhöhten Erythrozyten Umsatz zurückzuführen ist. In der Studie von Lahousen et al.<sup>54</sup> konnte eine negative Korrelation des HbA1c mit der Retikulozytenanzahl (%) bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose gefunden werden. Nomura et al.<sup>76</sup> berichtet von einer leichten Anämie und Retikulozytose bei den Patienten mit einer Leberzirrhose und erniedrigtem HbA1c. Eine veränderte Erythrozytenlebenszeit führt zu erniedrigten HbA1c-Werten, was man auch bei hämolytischen Anämien beobachten kann.<sup>21</sup> Der erhöhte Erythrozyten Umsatz bei Lebererkrankungen ist möglicherweise in Teilen durch einen Hypersplenismus bei portaler Hypertension bedingt.

Zu klären, welchen Einfluss die Leber nun tatsächlich auf den Metabolismus des HbA1c hat, bleibt künftiger Forschung vorbehalten. Entscheidend ist aber, dass es einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen einer Leberfunktionsstörung und der Höhe des HbA1c-Wertes gibt. Bei Patienten mit einer Lebererkrankung darf folglich der HbA1c nicht zur Beurteilung einer Glukosestoffwechselstörung verwendet werden.

#### 4.3.4.3. Das Proinsulin

Die Proinsulinwerte der beiden Untersuchungsgruppen entwickelten sich sehr unterschiedlich. Die Proinsulinspiegel der Spendergruppe blieben zu allen vier Testzeitpunkten auf demselben Niveau und zeigten keine signifikanten Veränderungen (siehe Tabelle 23, Seite 45). Die Werte der Empfängergruppe dagegen fielen von der Evaluationsuntersuchung gegenüber dem 1-Jahreswert um 41% signifikant ab. Erstaunlich ist, dass bereits 10-Tage nach der Transplantation ein Proinsulinabfall von 26% zu verzeichnen war. Die 1-Jahreswerte der Empfänger unterschieden sich nicht von denen der Spender (siehe Tabelle 26, Seite 52).

Proinsulin wird als Vorläuferprodukt der Insulinsynthese zu einem geringen Anteil zusammen mit aktivem Insulin in den Blutkreislauf sezerniert.<sup>41</sup> Dieser Anteil steigt aber bei einer  $\beta$ -Zell-Dysfunktion an<sup>92,96</sup> und wird als Hinweis auf eine Schädigung der  $\beta$ -Zelle interpretiert. Zu einer Schädigung der  $\beta$ -Zelle kommt es infolge eines hohen Insulinbedarfs bei einer Insulinresistenz. Eine chronische Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie wurde bei den Probanden der Empfängergruppe für den Evaluationszeitpunkt im Rahmen der Auswertung bereits festgestellt. Bei den Patienten der Spendergruppe konnte eine akute Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie für den Testzeitpunkt 10-Tage diagnostiziert werden. Die Proinsulinwerte beider Gruppen (siehe Tabelle 23, Seite 45) lagen allerdings zu jedem Testzeitpunkt unter dem Grenzwert für eine Insulinresistenz von  $> 10$  pmol/l.<sup>55</sup> Die akute Insulinresistenz der Spendergruppe spiegelte sich in ihren Proinsulinwerten nicht wieder. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass eine

$\beta$ -Zell-Dysfunktion erst bei einer chronischen Überlastung auftritt. Bei den Empfängern waren die Proinsulinspiegel vor der Transplantation zunächst erhöht und normalisierten sich ebenso wie die Insulinresistenz innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Der schnelle postoperative Abfall der Spiegel nach der Transplantation ist wahrscheinlich auf die verbesserte Clearancefunktion des Leberteiltransplantates für Proinsulin im Vergleich zur kranken Leber zurückzuführen. Das Proinsulin wird zu einem großen Anteil von der Leber metabolisiert<sup>98</sup> und zu etwa 55 % von der Niere extrahiert.<sup>47</sup> Dabei ist der Anteil an extrahiertem Proinsulin durch die Leber im Vergleich zum Insulin um 10-15-Mal geringer und geht aus diesem Grund langsamer vonstatten. Die Extraktion von Proinsulin durch die Leber wird unabhängig von den Plasmakonzentrationen nicht gesteigert.<sup>98</sup> Ein starker Zusammenhang der Proinsulinwerte mit der Leberfunktion und der Leberschädigung zeigte sich in der Korrelation der Parameter für die Evaluationswerte beider Gruppen. Die Proinsulinspiegel korrelierten deutlich positiv mit den Zirrhoseklassifikationssystemen MELD und Child-Pugh-Stadium und demzufolge mit der Schwere der Lebererkrankung (siehe Tabelle 27, Seite 55). Es zeigte sich darüber hinaus eine klare Wechselwirkung mit der Leberfunktion, charakterisiert durch die Parameter INR, Quick, Albumin und Cholinesterase, als auch mit der Leberschädigung, dargestellt durch die Parameter Bilirubin total und konjugiert sowie AST und ALT (siehe Tabelle 27, Seite 55). Die periphere Insulinresistenz der Empfängergruppe war zum Zeitpunkt 10-Tage nach der Transplantation noch nicht wieder soweit normalisiert, als dass sie den Proinsulinspiegel Abfall gänzlich erklären könnte. Eine  $\beta$ -Zell-Dysfunktion zeigte sich nur bei einem Patienten. Am ehesten kann man die Proinsulinspiegel der Empfängergruppe durch den Zusammenhang des Proinsulinmetabolismus mit der Leberfunktion erklären. Der Abfall von Proinsulin verlief parallel zur Verbesserung der Leberfunktion nach der Transplantation.

Aufgrund des großen Einflusses der Leber auf den Proinsulinmetabolismus sind Proinsulinspiegel von Patienten mit einer Leberzirrhose nicht geeignet um als Insulinresistenzmarker beurteilt zu werden. Da ein Zusammenhang von Insulinresistenz mit erhöhten Leberenzymen bekannt ist, bleibt es der weiteren Forschung vorbehalten bei Studien zum Proinsulin die Leberfunktion der Studienteilnehmer zu berücksichtigen.<sup>35,38,120</sup>

#### 4.3.4.4. Das Adiponektin

Das Fettgewebshormon Adiponektin wurde erst vor etwa zehn Jahren entdeckt. Über seine Pathophysiologie sind bisher verschiedene Einzelheiten bekannt, aber ein Gesamtbild seiner Wirkungen und Wechselwirkungen ist noch nicht etabliert. Die Höhe der Plasma Adiponektinspiegel wird durch verschiedene Einflüsse verändert. Der Ernährungsstatus scheint

einen Einfluss zu haben, denn bei Übergewicht sind die Blutspiegel erniedrigt und steigen bei einer Gewichtsreduktion an.<sup>127</sup> Niedrige Adiponektin Level sind assoziiert mit einer Insulinresistenz, Adipositas, Dyslipidämie und Atherosklerose. Daraus wurde geschlossen, dass niedrige Plasmaspiegel < 10 mg/dl ein kardiovaskuläres Risiko darstellen. Die Ausgangswerte der Gruppe (siehe Tabelle 23, Seite 45) gesunder, nicht insulinresistenter Spender lagen bei 8,39 (7,56-18,4) mg/l und damit im Graubereich der Beurteilung. Die Werte der leberkranken Transplantationskandidaten dagegen waren mit 27,41 (17,43-35,96) mg/l sehr hoch. Die Adiponektinspiegel der Spendergruppe stiegen postoperativ nach der Hemihepatektomie um 53% gegenüber dem Evaluationswert signifikant an, während die der Empfängergruppe von dem hohen Ausgangsniveau nach der Leberteiltransplantation um 47% abfielen. Im weiteren Verlauf des ersten Jahres verblieben die Spiegel der beiden Gruppen auf etwa demselben Niveau. Signifikante Unterschiede liessen sich für die postoperativen Untersuchungswerte nicht berechnen. Die hohen präoperativen Adiponektinspiegel für die Insulinresistenten Empfänger entsprachen nicht den erwarteten Resultaten. Der Wert deckt sich aber gut mit Untersuchungen von Sohara et al.<sup>107</sup> und Tietge et al.<sup>116</sup> an Patienten mit einer Lebererkrankung. Beide beschreiben eine positive Korrelation der Adiponektinspiegel mit der Schwere der Lebererkrankung. In der Studie von Sohara et al.<sup>107</sup> zeigen sich signifikant erhöhte Adiponektinspiegel bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Diese erhöhten Spiegel steigen proportional zur Child-Pugh-Klassifikation und damit zur Schwere der Lebererkrankung an. Auch in der Studie von Tietge et al.<sup>116</sup> zeigt sich eine Korrelation der deutlich erhöhten zirkulierenden Adiponektinspiegeln mit der Schwere der Lebererkrankung, charakterisiert durch das Child-Pugh-Stadium. Des Weiteren wird eine Korrelation mit den Leberfunktionsparametern Albumin, Cholinesterase und der Prothrombinzeit von der Arbeitsgruppe beschrieben.<sup>116</sup> Einzelne Leberenzyme korrelieren bei Patienten mit einer Leberzirrhose in den beiden Studien nicht signifikant. Für das eigene Patientenkollektiv wurde ein Korrelationskoeffizient für die Werte der Evaluationsuntersuchung gebildet. Für die Leberwerte ergab sich eine deutliche positive Korrelation der Adiponektinspiegel mit der Child-Pugh-Klassifikation, dem INR, der AST, der ALT, der GGT, der AP und Bilirubin total sowie konjugiert (siehe Tabelle 27, Seite 55). Zu den Leberfunktionsparametern Quick, Albumin und Cholinesterase zeigte sich eine klare negative Korrelation. Außerdem korrelierte Adiponektin eindeutig positiv mit dem Zirrhose Staging der explantierten Leber. Im Gegensatz zu den Studien von Sohara und Tietge wurde die Korrelation für das eigene Kollektiv aber nicht für Lebergesunde und -kranke getrennt, sondern über beide Gruppen hinweg durchgeführt. Bei gesunden Probanden ist eine negative Korrelation von Adiponektin Plasmaspiegeln mit der ALT, GGT und AP<sup>59</sup> beschrieben worden und auch

Sohara et al.<sup>107</sup> können diese Beobachtung für die ALT bestätigen. Eine grundsätzliche Korrelation der Leberwerte mit den Adiponektinspiegeln ist bisher noch nicht berichtet worden. Die klaren Wechselwirkungen der Leberfunktion und Leberschädigung mit den Adiponektinspiegeln in der eigenen Untersuchung, spricht für einen wichtigen regulatorischen Einfluss der Leber auf den Adiponektinmetabolismus. Diese Annahme wird untermauert durch Ergebnisse von Tietge et al.<sup>116</sup>, der die Extraktion von Adiponektin durch die Leber untersucht hat. In der Arbeit konnte anhand von Blutuntersuchungen der Leberarterie und -vene über Katheter in Verbindung mit einem ICG-Test gezeigt werden, dass die Leber eine große Rolle bei der Extraktion von Adiponektin spielt und diese Funktion bei einer Leberzirrhose vermindert ist. Diese Ergebnisse können auch den plötzlichen Anstieg der Adiponektinspiegel der Spendergruppe nach der Hemihepatektomie erklären, ebenso wie den Abfall der Empfängergruppe nach dem Austausch der zirrhotischen Leber durch ein gesundes Leberteiltransplantat. Nach den operativen Eingriffen und dem Vorhandensein einer Teilleber in beiden Untersuchungsgruppen lagen die Blutspiegel auf dem gleichen Niveau.

In mehreren Studien wurde eine negative Korrelation von Adiponektinblutspiegeln zum BMI und dem Körperfettanteil gefunden.<sup>11</sup> Ein Einfluss des BMI oder des Körperfettanteils auf die Adiponektinspiegel erscheint aufgrund der schnellen Veränderung der Blutspiegel in den beiden Gruppen innerhalb von Tagen unwahrscheinlich. Zum Gewicht, dem BMI und den Parametern der Bodyimpedanzanalyse war auch keine Wechselbeziehung für das eigene Patientenkollektiv nachweisbar. Auch in den Arbeiten von Sohara et al.<sup>107</sup> und Tietge et al.<sup>116</sup> wurde keine Korrelation zum BMI, dem Körperfettanteil und der Fettfreien Masse für die Patienten mit Leberzirrhose gefunden.

Die Hypothese eines wichtigen Einflusses der Leber auf den Adiponektinstoffwechsel wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass Rezeptoren dieses Fettgewebshormons vor allem auf der Leber expremiert werden. Weitere Adiponektinrezeptoren wurden auf der Muskulatur und den  $\beta$ -Zellen gefunden. Adiponektin supprimiert die hepatische Glukoneogenese<sup>133</sup> und scheint die periphere Insulinwirkung auf die Blutglukosespiegel zu steigern ohne die Insulinlevel zu erhöhen.<sup>10</sup> In mehreren Studien wurde eine negative Korrelation von Adiponektinblutspiegeln zu den Nüchternspiegeln von Glukose und Insulin sowie dem Ausmaß der Insulinresistenz gezeigt.<sup>11</sup> Des Weiteren wurden eine positive Korrelation mit Plasma HDL Konzentrationen und eine negative mit den Triglyzeriden beschrieben.<sup>24,125,63</sup> In der eigenen Untersuchung ergab sich zu den Parametern des Glukosestoffwechsels basales Insulin und C-Peptid,  $\phi_2$  und HOMA-Score eine deutliche positive Korrelation, während die Korrelationen zur  $S_1$ , zur  $S_G$ , zum QUICKI-

Score und zum HbA1c klar negativ signifikant waren (siehe Tabelle 29, Seite 60). Zu den Nüchternwerten für die Plasmaglukose und den Blutlipiden war keine Wechselbeziehung nachweisbar.

Auch in der Studie von Sohara et al.<sup>107</sup> korrelieren die Insulinspiegel der Zirrhose Patienten positiv mit den Adiponektinspiegeln anstatt negativ, wie in den Untersuchungen an Lebergesunden. Eine Korrelation mit den Nüchternblutzuckerspiegeln der Lebererkrankten kann auch diese Arbeitsgruppe nicht finden. Eine Korrelation mit den Blutglukosespiegeln und den Blutfetten zeigt sich in der Untersuchung von Tietge et al.<sup>116</sup> ebenfalls nicht.

Adiponektin wird ein  $\beta$ -Zell protektiver Effekt zugeschrieben. Es soll als antiapoptotisches Reagens wirken und eine abnorme Insulinsekretion bei  $\beta$ -Zell-Dysfunktion korrigieren können.<sup>129</sup> Denkbar als Erklärung für die hohen Adiponektinspiegel bei den leberzirrotischen Empfängern ist folglich auch eine vermehrte Adiponektin Ausschüttung zur Überwindung der Insulinresistenz. Allerdings sind bisher nur niedrige Spiegel im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz beschrieben worden. In einer Studie an Mäusen konnte gezeigt werden, dass Adiponektin vor einer Tetrahydrochlorid induzierten Leberfibrose schützt.<sup>45</sup> Man könnte die hohen Spiegel folglich mit einem Schutz vor einem weiteren zirrotischen Umbau in Zusammenhang bringen. Indes ist eine solche Rückkopplungsschleife bisher nicht identifiziert worden. Wahrscheinlicher ist es, dass die hohen Spiegel der Empfänger vor der Transplantation als auch der Anstieg der Adiponektinwerte der Spender nach der Hemihepatektomie auf die Funktionseinschränkung der Leber zurückzuführen sind. Die Leber scheint einen immanenten Einfluss auf die Adiponektinhomeostase zu haben wie die Extraktion des Hormons aus dem Blutfluss zeigt.<sup>116</sup> Aus diesem Grund sind bei lebergesunden Probanden erhobene Erkenntnisse der Wirkungsweise des Hormons auf Patienten mit einer Leberzirrhose nicht übertragbar. Dies wird untermauert durch die umgekehrt proportionalen Korrelationen des Adiponektins mit z. B. Nüchterninsulin bei den Zirrhosepatienten im Gegensatz zu Untersuchungen an gesunden Kontrollpersonen. Insbesondere die Korrelation des Schweregrads der Lebererkrankung mit der Höhe der Adiponektinspiegel spricht für diese Sichtweise. In einer Studie von Bugianesi et al.<sup>21</sup> an 174 Patienten mit einer Nicht-alkoholischen Steatosis (NASH) konnte allerdings ein Zusammenhang der Adiponektinspiegel mit dem Schweregrad der Lebererkrankung nicht bestätigt werden. Der Schweregrad der Lebererkrankung wurde in dieser Arbeit durch den Fibrosegrad ermittelt. Eine Leberzirrhose ist in diesem Patientenkollektiv aber nur bei drei Patienten nachweisbar als beginnende Zirrhose. Ein Drittel der Patienten zeigt keinerlei Fibroseanzeichen. Die Adiponektinspiegel der NASH-Patienten sind erniedrigt. Da in der Studie

von Bugianesi et al.<sup>21</sup> fast ausschließlich Patienten ohne eine Leberzirrhose untersucht wurden und die Adiponektinspiegel des Kollektivs supprimiert und nicht erhöht sind, widersprechen die Ergebnisse den eigenen Resultaten nicht.

Eine schwere Lebererkrankung geht einher mit erhöhten Adiponektinspiegeln. Dabei korreliert die Schwere der Lebererkrankung charakterisiert durch das Child-Pugh-Stadium, die Konzentration von Leberenzymen im Blut und die Höhe von Leberfunktionsparametern positiv mit dem zirkulierenden Adiponektin. Trotz Insulinresistenz und Hyperinsulinämie sind die Adiponektinwerte bei Patienten mit einer Leberzirrhose nicht supprimiert. Eine Korrelation zur Nüchtern glukose, zum BMI und weiteren Parametern der Körperzusammensetzung ergibt sich bei diesen Patienten nicht. Die normalen Regulationsmechanismen für Adiponektin scheinen durch eine Lebererkrankung gestört zu werden. Die Rolle der Leber in der Adiponektinhomöostase muss in Zukunft in weiteren Studien noch evaluiert werden.

#### 4.3.4.5. Die Lipide

Die Blutfette Cholesterin (gesamt), HDL und LDL der Empfängergruppe sanken beim 10-Tagestest von niedrigen Ausgangswerten um 12, 27 und 36% noch einmal ab, um dann im weiteren Verlauf anzusteigen (siehe Tabelle 23, Seite 45). In der Spendergruppe zeigte sich bei Cholesterin (gesamt), HDL und LDL ein deutliches signifikantes Absinken der Werte des 10-Tagestests gegenüber dem Evaluationswert, sowie gegenüber den Testwerten beim 6-Monatstests und 1-Jahrestest (siehe Tabelle 24, Seite 48). Die Triglyzeridwerte beider Gruppen veränderten sich nicht signifikant. Interessant sind insbesondere die niedrigen Ausgangswerte der Cholesterine der Empfängergruppe als auch das Absinken der Spiegel der Spendergruppe nach der Hemihepatektomie. Für den Untersuchungszeitpunkt Evaluation liess sich ein Diskriminationswert für die beiden Gruppen für HDL von 47,5 mg/dl mit einer Sensitivität von 78,6% und einer Spezifität von 66,7% berechnen (siehe Tabelle 31, Seite 64). Interessanterweise sank der HDL-Wert der Spendergruppe nach der Hemihepatektomie mit 41 mg/dl am 10-Tagestesttag unter den berechneten Diskriminationswert ab. Für Cholesterin gesamt, LDL und die Triglyzeride liess sich kein Diskriminationswert berechnen. Cholesterin (gesamt) und LDL verhielten sich aber analog zum HDL.

Cholesterin (gesamt) und HDL korrelierten mit den Parametern der Leberschädigung und der Leberfunktion berechnet für die Evaluationsuntersuchung der beiden Gruppen (siehe Tabelle 28, Seite 58). Cholesterin (gesamt) korrelierte deutlich mit dem Child-Pugh-Stadium und Bilirubin konjugiert sowie mit den Leberfunktionsparametern Quick, Albumin und Cholinesterase. Das HDL korrelierte negativ mit den Parametern der Leberschädigung AST, Bilirubin total und



konjugiert sowie mit den Funktionsparametern Quick, Albumin und Cholinesterase. Darüber hinaus korrelierte HDL noch klar negativ mit dem Zirrhose Stadium der explantierten Leber. Die Triglyzeride korrelierten diskret positiv mit der ALT aber keinem weiteren Leberparameter. Die Korrelation der Blutfette zu den Leberwerten war dergestalt, dass umso höher die Leberenzyme und umso niedriger die Funktionsparameter waren, desto niedriger waren auch die Plasmacholesterine. Die Höhe der Plasmalipide gibt folglich Auskunft über die Schwere der Lebererkrankung. Besonders gut für eine Diskrimination scheint sich hierfür das HDL zu eignen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, welche die Blutfette als Leberfunktionsparameter untersucht haben. Tietge et al.<sup>115</sup> hat an einem Kollektiv aus Patienten mit Leberzirrhose und Lebertransplantierten festgestellt, dass die Plasmakonzentration der Lipide unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung vor allem von der Leberfunktion abhängt. In der Studie konnten die Apolipoproteine A1 und B als Funktionsmarker identifiziert werden. Das Apolipoprotein A1 ist ein Strukturprotein, welches ausschließlich im Lipoprotein HDL vorkommt. Während Apolipoprotein B ein Bestandteil des LDL ist. Insbesondere die Apolipoprotein A1-Spiegel nahmen in der Studie mit der Schwere der Lebererkrankung, definiert als Korrelation mit der ICG-Clearance, dem Child-Pugh-Stadium, der Prothrombinzeit, dem Albumin, der Cholinesterase und der AP, ab. Eine Korrelation der Triglyzeride mit Parametern der Leber konnte in der Studie nicht festgestellt werden. In einigen weiteren Studien wurde eine Korrelation insbesondere der HDL-Spiegel und Apolipoprotein A1-Spiegel mit der Schwere der Lebererkrankung, definiert durch Leberfunktionsscores, festgestellt.<sup>22,36,75</sup> Bei Patienten mit einer Leberzirrhose scheinen die Lipoproteine und insbesondere das HDL als gute Leberfunktionsmarker zu fungieren. Nach einer Lebertransplantation mit Verbesserung der Leberfunktion werden wieder normale Blutlipidspiegel erreicht.<sup>75</sup> Die Triglyzeridwerte verändern sich bei chronischen Lebererkrankungen nicht signifikant gegenüber Gesunden. Im weiteren Verlauf der ersten zwei Jahre nach einer Lebertransplantation kommt es bei Patienten gehäuft zu Hyperlipidämien.<sup>72</sup> Diese Hyperlipidämien werden neben anderen Ursachen auch auf den Einfluss der Immunsuppression auf die Blutlipidspiegel zurückgeführt.<sup>112</sup> Eine Hyperlipidämie konnte aber bei den Transplantierten des eigenen Kollektivs für das erste postoperative Jahr nicht beobachtet werden.

Bei der Bildung des Korrelationskoeffizienten zwischen den Blutlipiden Cholesterin (gesamt) und HDL mit den Parametern der Glukosetoleranz (siehe Tabelle 29, Seite 60) zeigte sich ein diskreter negativer Zusammenhang zwischen dem HDL und den Nüchterninsulin und C-Peptidwerten. HDL korrelierte negativ mit Insulin und C-Peptid. Folglich waren die Insulin- und

C-Peptidspiegel umso höher, desto niedriger die HDL-Werte waren. Oder anders ausgedrückt umso stärker die Insulinresistenz ist, desto niedriger ist das HDL. Der Zusammenhang des HDL mit dem Glukosemetabolismus scheint, ähnlich wie beim HbA1c vermutet, nicht über direkte Wechselwirkungen, sondern über die Leberfunktionsstörung zustande zu kommen. Denn die Leberfunktion hat einen Einfluss auf den Glukose- als auch auf den Lipidstoffwechsel.

#### **4.4. Die Diskussion des Einflusses der Immunsuppression auf die Entstehung des New-Onset Diabetes (NOD)**

Eine erhöhte Diabetesrate nach einer Transplantation ist erstmals von T.E. Starzel beschrieben worden und wurde auf die Nebenwirkungen der Immunsuppression mit Steroiden zurückgeführt.<sup>108</sup> Das Risiko einer Diabetesmanifestation ist in den ersten sechs Monaten nach der Transplantation am höchsten und steigt dann stetig mit den Jahren nach der Transplantation erneut an.<sup>25</sup> Die diabetogene Wirkung von Steroiden wird in vielen Studien quer durch alle Anwendungsbereiche in der Medizin belegt und ist eine etablierte Annahme.<sup>25</sup> Aber auch den neueren Immunsuppressiva Cyclosporin A und Tacrolimus werden diabetogene Effekte zugeschrieben. Es gibt eine große Anzahl von Studien, welche diese Vermutung belegen.<sup>39</sup> Die Calcineurininhibitoren haben in verschiedenen Tier- und Zellmodellen eine verminderte Insulinsekretion bewirkt, welche dosisabhängig zu sein scheint. In höheren Dosen entwickeln beide Immunsuppressiva eine  $\beta$ -Zelltoxizität.<sup>39</sup> In klinischen Studien werden höhere Diabetes Inzidenzen unter einer Tacrolimus basierten Therapie berichtet, welche eine Dosisabhängigkeit zeigt.<sup>32</sup> In einer jüngst veröffentlichten Meta-Analyse über Nieren-, Leber- und Herztransplantationsstudien wurde dieser Effekt bestätigt.<sup>39</sup> In einzelnen Untersuchungen konnte aber kein Unterschied in der Diabetogenität der beiden Calcineurininhibitoren festgestellt werden. In einer Studie von Konrad et al.<sup>51</sup> wird berichtet, dass eine längerfristige Monotherapie mit Cyclosporin A oder Tacrolimus keine schädliche Wirkung auf die Insulinsensitivität, die erste Phase der Insulinsekretion und die Insulinsynthese bei lebertransplantierten Patienten hat.

Bei dem Vergleich von Studien zum Thema Diabetes nach einer Transplantation ergeben sich verschiedene Probleme. Zunächst war bis zum Jahre 2003 die Definition des NOD nicht einheitlich, so dass unterschiedliche Kriterien in den einzelnen Studien festgelegt worden sind. Als Unterscheidungsmerkmal sind z. B. der Insulinbedarf von Patienten oder unterschiedlich hohe Nüchternblutzucker verwendet worden. Die Glukosetoleranz wird in den Arbeiten anhand inkomparabler Methoden untersucht. Einige verwenden die Nüchternglukosewerte, andere Insulinresistenzscores oder den oralen Glukose-Toleranz-Test. Die angegebenen Prävalenzen kann man deshalb nicht vergleichen. Bei vielen Arbeiten handelt es sich zudem um

Querschnittsstudien, so dass keine Informationen über die zuvor bestehenden Glukosetoleranzstörungen existieren. Außerdem sind die Messzeitpunkte im postoperativen Abstand vom Transplantationstermin mannigfaltig, obwohl die Diabetes Inzidenz grundsätzlich mit den Jahren zunimmt. Zum Teil ist die Glukosetoleranz auch nicht das primäre Studienziel, sondern ein Nebeneffekt von Medikamentenstudien. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Leberfunktion der Studienteilnehmer nicht separat evaluiert wurde. Dabei ist der Einfluss der Lebererkrankung auf den Glukosestoffwechsel bedeutend. Ferner sind Leber spezifische Erkrankungen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten nach einer Lebertransplantation.<sup>89,5,96</sup>

Selektiv den Einfluss der Immunsuppression auf den Glukosestoffwechsel bei Transplantierten zu untersuchen, gestaltet sich grundsätzlich schwierig. Da die Leberfunktion einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel hat, muss bei der Analyse eben diese Beeinflussung berücksichtigt werden. Denn die Sachlage beim eigenen Studienkollektiv stellt sich folgendermaßen dar: Die Parameter des Glukosestoffwechsels der Empfängergruppe verbesserten sich innerhalb des ersten postoperativen Jahres parallel mit der Leberfunktion. Gleichzeitig nahm die Immunsuppressivadosis der Patienten mit dem größer werdenden Abstand zum Transplantationstermin ab. Folglich konnte man nach Normierung für den postoperativen Verlauf in einer multivariaten zweifaktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen eindeutige Wechselwirkungen für die Immunsuppressiva im Verhältnis zu den Parametern des Glukosestoffwechsels berechnen. Denn die Abnahme der Immunsuppressivamedikation und die Verbesserungen des Glukosemetabolismus verliefen analog. Dass diese berechneten Wechselwirkungen aber nicht die tatsächlichen Zusammenhänge aufzeigten, belegte der Vergleich der Empfängergruppe mit der Spendergruppe. Im Gegensatz zu den Transplantierten erhielten die Organspender keine immunsuppressive Medikation. Aber auch bei ihnen konnte man im postoperativen Verlauf eine parallele Entwicklung von Leberregeneration und Normalisierung der akuten postoperativ aufgetretenen Insulinresistenz beobachten (siehe Tabelle 15, Seite 36 und Tabelle 23, Seite 45). In der multivariaten Analyse des Gruppenunterschiedes der Empfänger- und Spendergruppe für den postoperativen Verlauf zeigte sich bei den Glukosestoffwechselfparametern nur ein Unterschied für die Nüchterninsulin- und C-Peptidspiegel sowie für die Insulinresistenzscores HOMA und QUICKI (siehe Tabelle 23, Seite 45). Da Insulin und C-Peptid stets äquimolar sezerniert werden und sich die beiden Scores auf der Basis der Nüchterninsulinwerte berechnen, ist eine gleichsinnige Abweichung dieser vier Parameter nicht verwunderlich. Interessant ist folglich, dass es einen Gruppenunterschied bei den Insulinspiegeln gab, während sich die Blutzuckerspiegel, die „minimal-model“ Parameter, der

HbA1c sowie die Spiegel für Proinsulin und Adiponektin nicht unterschieden. Man muss auch berücksichtigen, dass die postoperative Entwicklung von Spendern und Empfängern für die Nüchterninsulin- und C-Peptidspiegel sowie für die Insulinresistenzscores HOMA und QUICKI gleichsinnig verlief und sich der Gruppenunterschied nur auf die Steilheit des Abfalls bzw. des Anstiegs bezog.

Auch bei der Leberregeneration glich sich der postoperative Verlauf der beiden Gruppen (siehe Tabelle 15, Seite 36). Für die Mehrheit der Parameter liess sich in der multivariaten Analyse kein Unterschied berechnen, mit der Ausnahme für Bilirubin total und konjugiert sowie der AP und der Cholinesterase. Aber ebenso wie bei den Glukosestoffwechselfparametern Insulin, C-Peptid und den Scores unterschieden sich diese vier Parameter nur in dem Gefälle der Entwicklung über die drei postoperativen Untersuchungszeitpunkte. Die Veränderungen bei den beiden Gruppen gestalteten sich auch hier stets parallel.

Aus dem Vergleich der beiden untersuchten Gruppen für den übereinstimmenden postoperativen Verlauf kann man schließen, dass die Ursache für die Glukosetoleranzstörung nach der Transplantation auf die Leberfunktionsstörung zurückzuführen ist und nicht mit der immunsuppressiven Therapie alleine erklärt werden kann. Die Resultate der Korrelationen der Immunsuppressiva mit den Glukosestoffwechselfparametern zu den drei postoperativen Testzeitpunkten zeigten zwar einen Zusammenhang, der aber aus den oben genannten Gründen mit Vorsicht zu betrachten ist. Eine diabetogene Wirkung der Immunsuppressiva kann anhand der eigenen Daten nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Aber die NOD-Häufigkeit für das erste postoperative Jahr unter der im Studiendesign verwendeten Immunsuppression war mit einem Patienten (6%) gering (siehe Tabelle 9, Seite 29). Und bei diesem Patienten konnte in der Evaluationsuntersuchung ein schon vorbestehender Defekt der  $\beta$ -Zell-Sekretion in der „minimal-model“ Analyse festgestellt werden. Die Entwicklung eines Diabetes wäre bei diesem Patienten folglich auch ohne die Einflüsse der Transplantation sehr wahrscheinlich gewesen. Unter Berücksichtigung der ivGTT Rohdaten kann man davon ausgehen, dass bei Durchführung eines oralen Glukose-Toleranz-Tests vor der Transplantation sich höchst wahrscheinlich ein pathologischer Zweistundenwert ergeben hätte, welcher der Definition eines manifesten Diabetes zulässt. Insofern ist es fraglich, ob dieser eine Diabetesfall tatsächlich ein New-Onset Diabetes war. Da ein pathologisch erhöhter Blutzuckerwert bei diesem Patienten vor der Transplantation aber nicht festgestellt wurde, muss der Fall als NOD angesehen werden.

Bei der Beurteilung der Diabetogenität der immunsuppressiven Medikamente sollte man bedenken, dass die diabetogene Wirkung dosisabhängig ist. In früheren Jahren wurden sehr hohe

Steroidmengen nach einer Organtransplantation verabreicht.<sup>108</sup> Eine hochdosierte Steroidtherapie geht mit einer hohen Diabetesinzidenz einher.<sup>25</sup> Prednisolonmengen von weniger als 7,5 mg/d sind selten mit klinisch signifikanten Veränderungen des Glukosemetabolismus assoziiert. Dank potenterer Immunsuppressiva, insbesondere seit der Entwicklung der Calcineurininhibitoren, konnten die Prednisolonmengen deutlich reduziert werden. Die diabetogene Wirkung der Calcineurininhibitoren wurde bisher meist im Vergleich zwischen Tacrolimus und Cyclosporin A untersucht. Des Weiteren gibt es experimentelle Studien an Tieren bei denen toxische Dosen verwendet wurden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den klinischen Alltag erscheint fraglich. Aber auch hier scheint eine dosisabhängige diabetogene Wirkung zu bestehen. Die Dosisabhängigkeit der Immunsuppression zeigt sich auch in dem Einfluss der Abstoßungsreaktion auf die NOD-Häufigkeit.<sup>49</sup> Eine Abstoßungsreaktion wird üblicherweise mit einer Hochdosis Steroidinfusion therapiert.

Neben der Immunsuppression ist der Einfluss der HCV-Infektion auf die NOD Häufigkeit ein viel diskutiertes Thema. Bei Patienten mit einer HCV-Infektion wird eine erhöhte NOD-Häufigkeit beobachtet.<sup>49</sup> Auch bei Patienten nach einer Nierentransplantation entwickeln HCV positive Transplantierte überproportional häufig einen Diabetes mellitus.<sup>25</sup> Es gibt aus diesem Grund die Vermutung, dass das Virus pathophysiologisch zur Diabetes Genese beiträgt. Andere Untersuchungen konnten dies nicht bestätigen, haben aber gezeigt, dass die Schwere der HCV-induzierten Lebererkrankung zu Veränderungen des Glukosemetabolismus führt.<sup>52,65</sup> Auch der Grad der Leberschädigung und Fibrose, untersucht anhand von Leberbiopsien bei HCV-Patienten, sowie die Viruslast korreliert mit der Entwicklung von NOD.<sup>24,28</sup> Diese Resultate wiederum bestätigen die eigenen Ergebnisse, nach denen die postoperative Glukosetoleranzstörung auf eine Leberfunktionsstörung zurückzuführen ist. Patienten mit einer HCV-Infektion als Grunderkrankung erleiden in der überwiegenden Zahl eine Reinfektion nach der Transplantation. Die Reinfektionsrate ist insbesondere in den letzten Jahren aufgrund aggressiverer Virusvarianten angestiegen. Eine Reinfektion führt in relativ kurzer Zeit wieder zu einer schweren Lebererkrankung. HCV infizierte Transplantierte haben aus diesem Grund eine allgemein schlechtere Prognose bezüglich Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Patienten mit anderen Grunderkrankungen.<sup>25,34</sup> Dass folglich Transplantierte mit einer HCV-Infektion überproportional häufig einen Diabetes entwickeln, ist unter Beachtung dieses Hintergrundes nicht verwunderlich.

Weitere aktuelle Erklärungsmodelle für NOD in der Literatur beziehen sich auf einen Zusammenhang der Inzidenz mit dem Alter und Gewicht der Patienten sowie einer zuvor

bestehenden Glukosetoleranzstörung.<sup>25</sup> Ein Einfluss von Alter und Gewicht auf die Entstehung eines Diabetes mellitus überrascht nicht. Dieser Zusammenhang ist auch in der nicht transplantierten Normalbevölkerung evident. Insbesondere der Einfluss des Körpergewichts auf die Entwicklung eines D.m. ist eine gut belegte Beziehung. Insofern sind diese Ursachen nicht spezifisch für die Situation nach einer Organtransplantation und wurden deshalb an dieser Stelle nicht weiter diskutiert.

Eine zuvor bestehende Glukosetoleranzstörung führt nicht automatisch, aber zu einem erhöhten Prozentsatz, zu einer Glukoseintoleranz nach einer Transplantation.<sup>25</sup> Dies ist möglicherweise auf das Ausmaß der Störung der  $\beta$ -Zellsekretion zurückzuführen. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose ist die Insulinresistenz der Muskulatur die Hauptursache für die Glukosetoleranzstörung.<sup>66,88</sup> Ein manifester Diabetes entwickelt sich erst dann, wenn zusätzlich ein Defekt der Insulinsekretion hinzukommt.<sup>53</sup> In einzelnen Untersuchungen ist beobachtet worden, dass sich die gestörte Glukosetoleranz bei Patienten nach einer Lebertransplantation wieder normalisiert.<sup>70,111,80,61,105</sup> Die Insulinresistenz wird durch eine Verbesserung des Glukosemetabolismus der Muskulatur nach einer Lebertransplantation vermindert.<sup>85,110,117</sup> Daraus kann man schließen, dass sich nach einer Lebertransplantation die Glukosetoleranzstörung der Patienten bessert, welche hauptsächlich auf eine Insulinresistenz der Muskulatur zurückzuführen ist. Haben Patienten aber eine Störung der  $\beta$ -Zellsekretion entwickelt, die ein individuell spezifisches Ausmaß überschreitet, so bleibt der Glukosemetabolismus auch nach einer Transplantation verändert. Die Ursachen einer  $\beta$ -Zellsekretionsstörung sind nicht vollständig geklärt. Die Entwicklung einer Störung der  $\beta$ -Zellsekretion scheint aber abhängig von der individuellen Genetik zu sein.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass auch diese Studie die Pathophysiologie des NOD nicht abschließend klären konnte. Es wurde aber gezeigt, dass der Einfluss der Immunsuppression auf die Entstehung des NOD bei einer niedrig dosierten Therapie mit Tacrolimus und einem schnellen Ausschleichen des Prednisolon überschätzt wird. Weit ausschlaggebender für eine Glukosetoleranzstörung bei Lebertransplantierten scheinen die Lebererkrankung und die Leberfunktion zu sein, wie der Vergleich mit den Organspendern gezeigt hat. Inwieweit die immunsuppressive Medikation im verwendeten Standardschema einen diabetogenen Einfluss hat, müsste, um klinisch relevante Ergebnisse zu liefern, nicht im Tierversuch, sondern an Lebergesunden Probanden untersucht werden. Zumindest sollte in Zukunft bei Studien zur Diabetesentstehung nach einer Transplantation die Leberfunktion im Studiendesign berücksichtigt werden.

#### **4.5. Die Schlussfolgerungen**

Die Empfängergruppe wies vor der Transplantation einen chronisch gestörten Stoffwechsel auf. Sie zeigte eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie sowie hohe C-Peptid-, Proinsulin- und Adiponektinwerte. Die HbA1c- und Lipidwerte waren ebenso wie die Leberfunktionsparameter erniedrigt und die Leberenzyme deutlich erhöht. Die Spender dagegen, die ein völlig gesundes Normalkollektiv repräsentieren, entwickelten nach der Hemihepatektomie eine akute Störung der untersuchten Stoffwechselsysteme, die in ihrem Ausmaß den Werten der Transplantationskandidaten mit infauster Lebererkrankung entsprachen. Nach den operativen Eingriffen verlief die Regeneration der Leber und der Stoffwechselprozesse in beiden Gruppen übereinstimmend. 1-Jahr nach der Transplantation bzw. Hemihepatektomie hatten sowohl Spender als auch Empfänger Normalwerte erreicht. Im Einzelnen stellen sich die Veränderungen in den Stoffwechselsystemen der beiden Gruppen folgendermaßen dar:

1. Die Insulinresistenz: Die Spender zeigten direkt nach der Leberteileresektion eine akute Störung der Insulinsensitivität vergleichbar mit den Veränderungen bei einer Leberzirrhose. Chronische Lebererkrankungen führen folglich ebenso wie akute Leberzellschädigungen zu einer peripheren Insulinresistenz der Skelettmuskulatur. Die Störung des Glukosestoffwechsels korreliert dabei mit der Schwere des Leberschadens.
2. Die Glukose und der HbA1c-Wert: Die Nüchternglukosewerte der Patienten beider Gruppen veränderten sich über die vier Testzeitpunkte hinweg nicht, obwohl eine eindeutige Glukosetoleranzstörung vorlag. Der HbA1c-Wert war paradoxerweise umso niedriger, je größer die Insulinresistenz und je schwerer die Lebererkrankung war. Folglich dürfen bei Patienten mit einer Lebererkrankung der HbA1c- und der Nüchternglukosewert nicht alleine zur Beurteilung einer Glukosestoffwechselstörung verwendet werden, da diese Parameter das Ausmaß der Stoffwechselveränderungen deutlich unterschätzen.
3. Das Proinsulin: Die Proinsulinspiegel der Spendergruppe waren zu allen vier Testzeitpunkten auf dem gleichen niedrigen Niveau. Auch bei der akuten Insulinresistenz zum Testzeitpunkt 10-Tage blieben die Werte unverändert. Die pathologisch hohen Ausgangswerte der Empfängergruppe dagegen fielen von der Evaluationsuntersuchung gegenüber dem 1-Jahreswert um 41% deutlich ab. Es zeigte sich ein starker Zusammenhang der Proinsulinwerte mit der Leberfunktion und der Leberschädigung. Proinsulin eignet sich bei Patienten mit einer Lebererkrankung und bei akuten Veränderungen der Insulinsensitivität nicht als Insulinresistenzmarker.

4. Das Adiponektin: Eine schwere Lebererkrankung geht mit hohen Adiponektinspiegeln einher, wobei die Schwere der Erkrankung positiv mit dem zirkulierenden Adiponektin korreliert. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose sind die Adiponektinwerte im Gegensatz zu Lebergesunden trotz Insulinresistenz und Hyperinsulinämie nicht pathologisch supprimiert. Als Insulinresistenzmarker eignet sich Adiponektin bei Patienten mit einer Lebererkrankung nicht.

5. Die Blutfette: Die Höhe der Plasmalipide korrelierte negativ mit der Schwere der Lebererkrankung. Insbesondere das HDL eignet sich als Leberfunktionsparameter.

6. Die Immunsuppression: Das verwendete immunsuppressive Therapieschema hatte im ersten postoperativen Jahr nicht zur Entwicklung eines NOD geführt. Als entscheidend für die Entwicklung von Glukosetoleranzstörungen nach einer Lebertransplantation haben sich die Leberfunktion und zuvor bestehende Defekte des Glukosestoffwechsels erwiesen.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass für die Pathophysiologie des NOD nach einer Lebertransplantation die periphere Insulinresistenz der Skelettmuskulatur ausschlaggebend ist. Es konnte gezeigt werden, dass der Einfluss der Immunsuppression auf die Entstehung des NOD überschätzt wird. Weit entscheidender für eine Glukosetoleranzstörung bei Lebertransplantierten sind die Lebererkrankung und die Leberfunktion. Generell hat die Leber einen immanent wichtigen Einfluss auf die untersuchten Stoffwechselwege. So präsentieren die Spender nach der Hemihepatektomie unmittelbar dieselben Störungen von Stoffwechselprozessen, wie die leberzirrotischen Empfänger vor der Transplantation. Bei Patienten mit einer Lebererkrankung dürfen aus diesem Grund Parameter wie Blutfette, HbA1c, Proinsulin und Adiponektin nur mit starken Einschränkungen interpretiert werden.

Dass die Leber an den untersuchten Stoffwechselprozessen beteiligt ist, ist allgemein bekannt. Die fundamentale Erkenntnis dieser Arbeit ist aber, dass eine kranke Leber diese Stoffwechselwege ursächlich verändert.



## 5. Zusammenfassung

Die Lebertransplantation ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung terminaler Lebererkrankungen. Verbesserte Ergebnisse bei den Überlebenszeiten der Patienten nach einer Transplantation haben dazu geführt, dass Komplikationen im Langzeitverlauf in den Vordergrund des Interesses treten.<sup>95</sup> Zu diesen Langzeitkomplikationen zählt die Störung des Stoffwechsels, welche eine erhöhte Morbidität und Mortalität der Patienten nach einer Organtransplantation bedingen.<sup>28,99</sup> Ziel dieser Studie war die Untersuchung von Stoffwechselprozessen am Modell der Leberlebendspendetransplantation.

Bei Empfängern und Spendern eines Leberteiltransplantats wurde an vier Terminen ein insulinmodifizierter erweiterter, intravenöser Glukosetoleranztest (ivGTT) durchgeführt.<sup>121</sup> Mit der „minimal-model“ Methode wurden die Insulinsensitivität, die Glukoseeffektivität und die pankreatische  $\beta$ -Zell-Antwort berechnet.<sup>15</sup> Als weitere Parameter wurden erhoben: Die Nüchternwerten von Glukose, Insulin, C-Peptid, Proinsulin und Adiponektin, der HbA1c-Wert, die Insulinresistenzscores HOMA und QUICKI, Werte des Lipidstoffwechsels, sowie Parameter der Leber- und Nierenfunktion, der Zirrhosegrad<sup>8</sup>, der Child-Pugh- und MELD-Score sowie klinische Verlaufparameter wie Bodyimpedanzmessung, Medikation, Organrejektion und Komplikationen. Die Untersuchungszeitpunkte lagen drei Tage vor bzw. 10-Tage, 6-Monate und 1-Jahr nach dem operativen Eingriff.

In der Entwicklung der untersuchten Parameter über die vier Testzeitpunkte zeigten die beiden Gruppen Spender und Empfänger ab dem Testzeitpunkt 10-Tage einen parallelen Verlauf. Zu diesem Untersuchungszeitpunkt waren die Angehörigen beider Gruppen im Besitz einer gesunden Teilleber. Die postoperative Regeneration von Leber und Stoffwechselprozessen in beiden Gruppen verlief analog. Ein Jahr nach der Transplantation bzw. Hemihepatektomie hatten sowohl Spender als auch Empfänger Normalwerte erreicht, die den Ausgangswerten der Spendergruppe entsprachen.

Der Ausgangszustand der Spender- und Empfängergruppe zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ist dagegen völlig gegensätzlich. Die Empfängergruppe bestand zu 89% aus Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose und wies vor der Transplantation einen chronisch gestörten Stoffwechsel auf. Sie zeigten eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie sowie hohen C-Peptid-, Proinsulin- und Adiponektinwerten, die HbA1c- und Lipidwerte waren ebenso wie die Leberfunktionsparameter erniedrigt und die Leberenzyme deutlich erhöht. Die Spendergruppe dagegen bestand aus einem völlig gesunden Normalkollektiv. Sie entwickelten unmittelbar nach der Hemihepatektomie eine akute Störung der untersuchten

Stoffwechselsysteme, die in ihren Werten der Empfängergruppe vor der Transplantation entsprach. Sie zeigten zum Testtag 10-Tage eine Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie sowie hohen C-Peptid- und Adiponektinwerten, die HbA1c- und Lipidwerte sanken ebenso wie die Leberfunktionsparameter ab und die Leberenzyme als Zeichen der Leberzellschädigung waren deutlich erhöht.

Sowohl der chronische als auch der akute Leberzellschaden führten zu einer peripheren Insulinresistenz der Skelettmuskulatur. Die Störung des Glukosestoffwechsels korrelierte dabei mit der Schwere des Leberschadens. Der Einfluss der Leberzellschädigung auf den Glukosestoffwechsel hat eine pathophysiologische Bedeutung für die Entstehung des NOD. Im untersuchten Studienkollektiv zeigte sich, dass das verwendete immunsuppressive Therapieschema im ersten postoperativen Jahr keinen Einfluss auf die Entwicklung eines NOD hatte, sondern sich zuvor bestehende Defekte und Glukosetoleranzstörungen durch Leberfunktionsveränderungen als maßgeblich erwiesen.

Eine Korrelation mit der Leberfunktion zeigte sich auch für die Blutfette und das HbA1c. Ihre Spiegel verhielten sich umgekehrt proportional zur Leberfunktion. Proinsulin und Adiponektin werden in ihrem Metabolismus durch die Leber stark beeinflusst. Die Nüchternglukosewerte der Patienten veränderten sich dagegen nicht. Aus diesen Ergebnissen folgt, dass bei Patienten mit einer Lebererkrankung weder die Nüchternglukose noch der HbA1c-Wert zur Beurteilung einer Glukosetoleranzstörung und weder Proinsulin noch Adiponektin als Insulinresistenzmarker geeignet sind. Die fundamentale Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass eine kranke Leber die untersuchten Stoffwechselprozesse ursächlich verändert.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Consensus Conference on Indications of Liver Transplantation. Paris, France, June 22-23, 1993. *Hepatology* 1994;20:1S-68S.
2. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996;64:524S-532S.
3. World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva; 1999. Report nr WHO/NCD/NCS/99.2.
4. American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
5. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, Testa G, Jeyarajah DR, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997;64:1801-1807.
6. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol* 1988;255:E769-774.
7. Barrett PH, Bell BM, Cobelli C, Golde H, Schumitzky A, Vicini P, Foster DM. SAAM II: Simulation, Analysis, and Modeling Software for tracer and pharmacokinetic studies. *Metabolism* 1998;47:484-492.
8. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1409-1417.
9. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:193-224.
10. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947-953.
11. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:84-89.
12. Bergman RN, Bucolo RJ. Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose balance. *Am J Physiol* 1974;227:1314-1322.
13. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;236:E667-677.
14. Bergman RN, Bowden CR, Cobelli C. The minimal model approach to quantification of factors controlling glucose disposal in man. Bergman CCRN, editor. Chichester U.K.: John Wiley & Sons Ltd; 1981. 269-296 p.
15. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981;68:1456-1467.
16. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79:790-800.
17. Bergman RN. Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989;38:1512-1527.
18. Bergman RN, Cobelli C. The minimal model approach to quantification of factors controlling glucose disposal in man. Bergman CCRN, editor. Chichester U.K.: John Wiley & Sons Ltd; 1981. 269-296 p.

19. Boulrier A, Fricker J, Thomasset AL, Apfelbaum M. Fat-free mass estimation by the two-electrode impedance method. *Am J Clin Nutr* 1990;52:581-585.
20. Broelsch CE, Frilling A, Testa G, Malago M. Living donor liver transplantation in adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:3-6.
21. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976;57:1652-1659.
22. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Zamboni L, Sama C, Barbara L. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1997;157:792-796.
23. Coates PA, Luzio SD, Brunel P, Owens DR. Comparison of estimates of insulin sensitivity from minimal model analysis of the insulin-modified frequently sampled intravenous glucose tolerance test and the isoglycemic hyperinsulinemic clamp in subjects with NIDDM. *Diabetes* 1995;44:631-635.
24. Cotler SJ, Kallwitz E, TenCate V, Bhushan A, Berkes J, Benedetti E, Layden-Almer J, Layden TJ, Valyi-Nagy T, Guzman G. Diabetes and hepatic oxidative damage are associated with hepatitis C progression after liver transplantation. *Transplantation* 2007;84:587-591.
25. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003;75:SS3-24.
26. Davidson JA, Wilkinson A. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care* 2004;27:805-812.
27. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-223.
28. Delgado-Borrego A, Liu YS, Jordan SH, Agrawal S, Zhang H, Christofi M, Casson D, Cosimi AB, Chung RT. Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance. *Liver Transpl* 2008;14:193-201.
29. Duckworth WC, Kitabchi AE. Insulin metabolism and degradation. *Endocr Rev* 1981;2:210-233.
30. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocr Rev* 1988;9:319-345.
31. Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Erickson KM, Standefer J. Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide behavior. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:520-528.
32. Ericzon B, Groth C, Bismuth H, Calne R, McMaster P, Neuhaus P, Otto G, Pichlmayr R, Williams R. Glucose metabolism in liver transplant recipients treated with FK 506 or cyclosporin in the European multicentre study. *Transpl Int* 1994;7 Suppl 1:S11-14.
33. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996;64:388S-396S.
34. Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/UNOS liver transplant registry. *Clin Transpl* 2004:315-329.
35. Godsland IF, Johnston DG. Co-associations between insulin sensitivity and measures of liver function, subclinical inflammation, and hematology. *Metabolism* 2008;57:1190-1197.

36. Habib A, Mihas AA, Abou-Assi SG, Williams LM, Gavis E, Pandak WM, Heuman DM. High-density lipoprotein cholesterol as an indicator of liver function and prognosis in noncholestatic cirrhotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:286-291.
37. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Stern MP, Holloway DL, Monterrosa A, Bowsher RR. Disproportionately increased proinsulin levels are associated with the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1806-1810.
38. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Kempf J, Zinman B, Haffner SM. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2004;53:2623-2632.
39. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-595.
40. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969;27:531-534.
41. Horwitz DL, Starr JI, Mako ME, Blackard WG, Rubenstein AH. Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 1975;55:1278-1283.
42. Janka H, Redaelli M, Gandjour G, Giani G, Hausner H, Michaelis D, Standl E. Evidenzbasierte Leitlinien der DDG Bremen: Scherbaum, WA, Lauterbach, KW, Renner, R; 2000.
43. Jindal RM. Posttransplant diabetes mellitus--a review. *Transplantation* 1994;58:1289-1298.
44. Jindal RM, Hjelmesaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000;70:SS58-63.
45. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, Fukui K, Maeda N, Nishizawa H, Nagaretani H, Okamoto Y, Kihara S, Miyagawa J, Shinomura Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003;125:1796-1807.
46. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-2410.
47. Katz AI, Rubenstein AH. Metabolism of proinsulin, insulin, and C-peptide in the rat. *J Clin Invest* 1973;52:1113-1121.
48. Kim HJ, Higashimori T, Park SY, Choi H, Dong J, Kim YJ, Noh HL, Cho YR, Cline G, Kim YB, Kim JK. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* 2004;53:1060-1067.
49. Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, Schwartz M, Roman SH. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:30-33.
50. Koistinen HA, Zierath JR. Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. *Ann Med* 2002;34:410-418.
51. Konrad T, Steinmuller T, Vicini P, Toffolo G, Grewerus D, Schuller A, Bechstein WO, Usadel KH, Cobelli C, Neuhaus P. Regulation of glucose tolerance in patients after liver transplantation: impact of cyclosporin versus tacrolimus therapy. *Transplantation* 2000;69:2072-2078.

52. Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, Toffolo G, Briem D, Lormann J, Herrmann G, Berger A, Kusterer K, Teuber G, Cobelli C, Usadel KH. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. *Eur J Clin Invest* 2000;30:111-121.
53. Kruszynska YT, Harry DS, Bergman RN, McIntyre N. Insulin sensitivity, insulin secretion and glucose effectiveness in diabetic and non-diabetic cirrhotic patients. *Diabetologia* 1993;36:121-128.
54. Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, Lipp RW, Krause R, Little RR, Schnedl WJ. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol* 2004;10:2284-2286.
55. Langenfeld MR, Forst T, Standl E, Strotmann HJ, Lubben G, Pahler S, Kann P, Pfoetzner A. IRIS II Study: Sensitivity and specificity of intact proinsulin, adiponectin, and the proinsulin/adiponectin ratio as markers for insulin resistance. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:836-843.
56. Lautz HU, Selberg O, Korber J, Burger M, Muller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Invest* 1992;70:478-486.
57. Lin SY, Wang YY, Sheu WH. Increased serum soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with insulin resistance in liver cirrhosis. *Metabolism* 2004;53:922-926.
58. Löffler G, Petrides P. *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin: Springer-Verlag; 1998.
59. Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, Delgado E, Kihara S, Ricart W, Fernandez-Real JM. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:256-263.
60. Lukaski HC, Scheltinga rm. Improved Sensitivity of the Tetrapolar Bioelectrical Impedance Method to Assess Fluid Status and Body Composition: Use of Proximal Electrode Placement. *Age & Nutrition* 1994;5:123-129.
61. Luzi L, Perseghin G, Regalia E, Sereni LP, Battezzati A, Baratti D, Bianchi E, Terruzzi I, Hilden H, Groop LC, Pulvirenti A, Taskinen MR, Gennari L, Mazzaferro V. Metabolic effects of liver transplantation in cirrhotic patients. *J Clin Invest* 1997;99:692-700.
62. Marchesini G, Bianchi GP, Forlani G, Rusticali AG, Patrono D, Capelli M, Zoli M, Vannini P, Pisi E. Insulin resistance is the main determinant of impaired glucose tolerance in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1987;32:1118-1124.
63. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, Fulcher AS, Posner MP. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:1375-1379.
64. Martin IK, Weber KM, Ward GM, Best JD, Boston RC. Application of the SAAM modeling program to minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test data. *Comput Methods Programs Biomed* 1990;33:193-203.
65. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328-333.
66. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
67. McCullough AJ. Malnutrition in liver disease. *Liver Transpl* 2000;6:S85-96.

68. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967;2:1051-1056.
69. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-1525.
70. Merli M, Leonetti F, Riggio O, Valeriano V, Ribaudo MC, Strati F, Tisone G, Casciani CU, Capocaccia L. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:649-654.
71. Mirabella S, Brunati A, Ricchiuti A, Pierini A, Franchello A, Salizzoni M. New-onset diabetes after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:2636-2637.
72. Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clin Liver Dis* 2000;4:691-710.
73. Navasa M, Feu F, Garcia-Pagan JC, Jimenez W, Llach J, Rimola A, Bosch J, Rodes J. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:355-360.
74. Neuhaus P. Live donor/split liver grafts for adult recipients: when should we use them? *Liver Transpl* 2005;11:S6-9.
75. Nikkila K. Liver transplantation restores low serum levels of very low density and high density lipoproteins in end-stage primary biliary cirrhosis. *Ann Med* 1992;24:129-136.
76. Nomura Y, Nanjo K, Miyano M, Kikuoka H, Kuriyama S, Maeda M, Miyamura K. Hemoglobin A1 in cirrhosis of the liver. *Diabetes Res* 1989;11:177-180.
77. Nunez C, Gallagher D, Visser M, Pi-Sunyer FX, Wang Z, Heymsfield SB. Bioimpedance analysis: evaluation of leg-to-leg system based on pressure contact footpad electrodes. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:524-531.
78. Oufroukhi L, Kamar N, Muscari F, Lavayssiere L, Guitard J, Ribes D, Esposito L, Alric L, Hanaire H, Rostaing L. Predictive factors for posttransplant diabetes mellitus within one-year of liver transplantation. *Transplantation* 2008;85:1436-1442.
79. Pascher A, Sauer IM, Walter M, Lopez-Haeninnen E, Theruvath T, Spinelli A, Neuhaus R, Settmacher U, Mueller AR, Steinmueller T, Neuhaus P. Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of life in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:829-837.
80. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, Pulvirenti A, Leao AA, Calori G, Romito R, Baratti D, Luzi L. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:694-703.
81. Perseghin G, Caumo A, Mazzaferro V, Pulvirenti A, Piceni Sereni L, Romito R, Lattuada G, Coppa J, Costantino F, Regalia E, Luzi L. Assessment of insulin sensitivity based on a fasting blood sample in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:697-702.
82. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose metabolism in cirrhosis: a review with some perspectives for the future. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:691-709.
83. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-627.
84. Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:234-246.

85. Pflutzner A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lubben G, Forst T. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:682-687.
86. Polonsky K, Jaspan J, Pugh W, Cohen D, Schneider M, Schwartz T, Moossa AR, Tager H, Rubenstein AH. Metabolism of C-peptide in the dog. In vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. *J Clin Invest* 1983;72:1114-1123.
87. Ponka P. Cell biology of heme. *Am J Med Sci* 1999;318:241-256.
88. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, Steinbrecher UP, Fong TL. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001;7:811-815.
89. Pschyrembel. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Hildebrandt H, editor. Berlin, New York: de Gruyter; 1998.
90. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
91. Reaven GM, Brand RJ, Chen YD, Mathur AK, Goldfine I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993;42:1324-1332.
92. Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:44-48.
93. Record CO, Alberti KG, Williamson DH, Wright R. Glucose tolerance and metabolic changes in human viral hepatitis. *Clin Sci Mol Med* 1973;45:677-690.
94. Record CO, Chase RA, Alberti KG, Williams R. Disturbances in glucose metabolism in patients with liver damage due to paracetamol overdose. *Clin Sci Mol Med* 1975;49:473-479.
95. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl* 2001;7:S13-21.
96. Roder ME, Porte D, Jr., Schwartz RS, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:604-608.
97. Rubenstein AH, Clark JL, Melani F, Steiner DF. Secretion of Proinsulin C-Peptide by Pancreatic [beta] Cells and its Circulation in Blood. *Nature* 1969;224:697-699.
98. Rubenstein AH, Pottenger LA, Mako M, Getz GS, Steiner DF. The metabolism of proinsulin and insulin by the liver. *J Clin Invest* 1972;51:912-921.
99. Samols E, Marks V. Interpretation of the Intravenous Glucose Test. *Lancet* 1965;40:462-463.
100. Schnedl WJ, Wallner SJ, Piswanger C, Krause R, Lipp RW. Glycated hemoglobin and liver disease in diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr* 2005;155:411-415.
101. Selberg O, Burchert W, vd Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, Balks HJ, Muller MJ. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest* 1993;91:1897-1902.



102. Settmacher U, Steinmuller T, Luck W, Eisele R, Theruvath T, Heise M, Neuhaus P. Complex vascular reconstructions in living donor liver transplantation. *Transpl Int* 2003;16:742-747.
103. Settmacher U, Theruvath T, Pascher A, Neuhaus P. Living-donor liver transplantation--European experiences. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 4:iv16-21.
104. Sherwin RS, Kramer KJ, Tobin JD, Insel PA, Liljenquist JE, Berman M, Andres R. A model of the kinetics of insulin in man. *J Clin Invest* 1974;53:1481-1492.
105. Shetty A, Wilson S, Kuo P, Laurin JL, Howell CD, Johnson L, Allen EM. Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance. *Transplantation* 2000;69:2451-2454.
106. Smith-Laing G, Sherlock S, Faber OK. Effects of spontaneous portal-systemic shunting on insulin metabolism. *Gastroenterology* 1979;76:685-690.
107. Sohara N, Takagi H, Kakizaki S, Sato K, Mori M. Elevated plasma adiponectin concentrations in patients with liver cirrhosis correlate with plasma insulin levels. *Liver Int* 2005;25:28-32.
108. Starzel T. Experience in renal transplantation. Philadelphia: Saunders; 1964.
109. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-1888.
110. Steinmuller T, Pascher A, Sauer IM, Theruvath T, Muller AR, Settmacher U, Neuhaus P. [Living donor liver transplantation of the right liver lobe between adults]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1067-1071.
111. Steinmuller TH, Stockmann M, Bechstein WO, Settmacher U, Jonas S, Neuhaus P. Liver transplantation and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:401-405.
112. Steinmuller TM, Graf KJ, Schleicher J, Leder K, Bechstein WO, Mueller AR, Dette K, Schulz E, Neuhaus P. The effect of FK506 versus cyclosporine on glucose and lipid metabolism--a randomized trial. *Transplantation* 1994;58:669-674.
113. Strahl S, Maier KP. [Risk-classification in liver cirrhosis]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006;95:1275-1281.
114. Thomasset AL. Bio-electrical properties of tissue impedance measurements. *Lyon med* 1962;207:107-118.
115. Tietge UJ, Boker KH, Bahr MJ, Weinberg S, Pichlmayr R, Schmidt HH, Manns MP. Lipid parameters predicting liver function in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2255-2260.
116. Tietge UJ, Boker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E82-89.
117. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, Muller MJ, Manns MP, Boker KH. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1030-1040.
118. Toffolo G, De Grandi F, Cobelli C. Estimation of beta-cell sensitivity from intravenous glucose tolerance test C-peptide data. Knowledge of the kinetics avoids errors in modeling the secretion. *Diabetes* 1995;44:845-854.
119. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative

- contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979;28:1086-1096.
120. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1889-1895.
  121. Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1508-1518.
  122. Welch S GS, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1508-1518.
  123. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
  124. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:291-298.
  125. Williams RS, Alisa AA, Karani JB, Muiesan P, Rela SM, Heaton ND. Adult-to-adult living donor liver transplant: UK experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:7-14.
  126. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-1295.
  127. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-3819.
  128. Yeh H, Olthoff KM. Live donor adult liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:241-246.
  129. Zhao YF, Feng DD, Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:804-819.

## Referenzwerte

Referenzbereichsliste des Zentralinstituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie  
Campus Virchow-Klinikum / Campus Charité-Mitte (Stand September 2006)

<b>Enzyme (37°C)</b>					
ALT (mit Pyridoxalphosphat)	w	bis 34	U/l	P	
	m	bis 45	U/l	P	
AP	w	35 - 104	U/l	P	
	m	40 - 129	U/l	P	
AST (mit Pyridoxalphosphat)	w	bis 35	U/l	P	
	m	bis 50	U/l	P	
GGT	w	bis 38	U/l	P	
	m	bis 55	U/l	P	
GLDH	w	bis 4.8	U/l	P	
	m	bis 6.4	U/l	P	
PCHE		>5.3	kU/l	P	
<b>Klinische Chemie</b>					
Albumin		3.6 - 5	g/dl	P	
Bilirubin (konjugiert)		bis 0.3	mg/dl	P	
Bilirubin (total)		bis 1.0	mg/dl	P	
Glucose		55 - 110	mg/dl	P	
Harnstoff		14 - 46	mg/dl	P	
HbA1c		4.3 - 6.1	%	EB	
Cholesterin gesamt		< 200	mg/dl	P	
HDL-Cholesterin	w	>45	mg/dl	P	
	m	>35	mg/dl	P	
LDL-Cholesterin		< 130	mg/dl	P	
Triglyzeride		< 180	mg/dl	P	
Kreatinin	w	bis 1.0	mg/dl	P	
	m	bis 1.2	mg/dl	P	
<b>Endokrinologie</b>					
C-Peptid		0.88 - 3.99	ng/ml	S	
Insulin		6 - 27	mU/l	S	
<b>Hämostaseologie</b>					
TPZ (Quick)		70 - 130	%	CB	
TPZ - INR		0.9 - 1.25		CB	

### Legende

P = Plasma (Li-Heparin)    CB = Citrat-Blut    EB = EDTA-Blut    S = Serum

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Das Standardschema der initialen Immunsuppression.....	13
Tabelle 2: Das Protokoll des ivGTT: Zeitpunkte in Minuten (min) für die Blutentnahme .....	13
Tabelle 3: Die Child-Pugh-Score Kriterien.....	17
Tabelle 4: Die Kriterien für die Klassifikation nach Batts und Ludwig .....	18
Tabelle 5: Die Definition der Variablen des Kompartimentmodells des Glukosestoffwechsels nach Bergman et al. <sup>14</sup> .....	19
Tabelle 6: Die Definition der „minimal-model“ Parameter mit Formel und Einheit.....	21
Tabelle 7: Die Grenzwerte für die Adjustierung nach Bonferroni-Holm: .....	26
Tabelle 8: Die klinischen Daten der Patientengruppen.....	28
Tabelle 9: Die Darstellung der Glukosetoleranz der Empfängergruppe zu den 4 Untersuchungszeitpunkten .....	29
Tabelle 10: Die Immunsuppression der Empfänger zu den Testzeiten 10-Tage, 6-Monate und 1-Jahr nach der Transplantation .....	31
Tabelle 11: Die longitudinalen Daten zum Verlauf von Körpergewicht, BMI und Bodyimpedanzanalyseparametern beider Gruppen.....	33
Tabelle 12: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Parameter der Körperzusammensetzung der einzelnen Testtage der Spendergruppe gegeneinander.....	34
Tabelle 13: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Parameter der Körperzusammensetzung der einzelnen Testtage der Empfängergruppe gegeneinander	34
Tabelle 14: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Parameter der Körperzusammensetzung der Spender- gegen die Empfängergruppe .....	35
Tabelle 15: Die longitudinalen Daten der Leberparameter beider Gruppen.....	36
Tabelle 16: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Leberparameter der einzelnen Testtage der Spendergruppe gegeneinander .....	37
Tabelle 17: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Leberparameter der einzelnen Testtage der Empfängergruppe gegeneinander.....	38
Tabelle 18: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Leberparameter der Spender- gegen die Empfängergruppe .....	39
Tabelle 19: Die longitudinalen Daten der Nierenfunktion beider Gruppen.....	40
Tabelle 20: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Nierenfunktionsparameter der einzelnen Testtage der Spendergruppe gegeneinander .....	40
Tabelle 21: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Nierenfunktionsparameter der einzelnen Testtage der Empfängergruppe gegeneinander.....	41

Tabelle 22: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Nierenfunktionsparameter der Spender- gegen die Empfängergruppe .....	41
Tabelle 23: Die longitudinalen Daten des Stoffwechsels beider Gruppen.....	45
Tabelle 24: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Stoffwechselfparameter der einzelnen Testtage der Spendergruppe gegeneinander.....	48
Tabelle 25: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Stoffwechselfparameter der einzelnen Testtage der Empfängergruppe gegeneinander .....	50
Tabelle 26: Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung der Stoffwechselfparameter der Spender- gegen die Empfängergruppe.....	52
Tabelle 27: Die Korrelationen der Evaluationswerte beider Gruppen zwischen ausgewählten Parametern der Lebererkrankung und dem Glukosestoffwechsel.....	55
Tabelle 28: Die Korrelation der Evaluationswerte beider Gruppen zwischen Parametern der Malnutrition und der Lebererkrankung .....	58
Tabelle 29: Die Korrelation der Evaluationswerte beider Gruppen zwischen Parametern der Glukosetoleranz gegenüber Hba1c und HDL .....	60
Tabelle 30: Die Korrelation der Immunsuppression mit den Parametern des Glukosestoffwechsels zum Zeitpunkt 6-Monate nach der Transplantation.....	62
Tabelle 31: Die Diskriminationswerte der ROC-Kurven Analyse Evaluationswerte Spender/ Empfänger .....	64

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Die Testzeitpunkte der Studie .....	10
Abbildung 2: Das Kompartimentmodell des Glukosestoffwechsels nach Bergman et al. <sup>14</sup> ....	19
Abbildung 3: Die Glukose-, Insulin- und C-Peptidmittelwertkurven der Spender- und Empfängergruppe zu den vier Testzeitpunkten.....	43
Abbildung 4: Die relativen Effekte für C-Peptid und $S_I$ nach der multivariaten zweifaktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen nach Normierung für den postoperativen Verlauf der Gruppen Spender/ Empfänger .....	56
Abbildung 5: Die relativen Effekte für HbA1c und HDL nach der multivariaten zweifaktoriellen Analyse für Wiederholungsmessungen nach Normierung für den postoperativen Verlauf der Gruppen Spender/ Empfänger .....	59
Abbildung 6: Die ROC-Kurven der Evaluationswerte Spender/ Empfänger für $S_I$ und Nüchterninsulin nach Sensitivität/ 1-Spezifität aufgetragen.....	65

## Abkürzungen und Symbole:

$\phi_1$	1. Phase der $\beta$ -Zell-Antwort (dimensionslos)
$\phi_2$	2. Phase der $\beta$ -Zell-Antwort ( $\text{min}^{-1}$ )
Adipo.	Adiponektin ( $\mu\text{g/ml}$ )
ALT	Alanin-Aminotransferase (U/l)
AP	alkalische Phosphatase (U/l)
AST	Aspartat-Aminotransferase (U/l)
AUC	Fläche unter der Kurve
BIA	Bodyimpedanzanalyse
Bili-t	Bilirubin total (mg/dl)
Bili-c	Bilirubin konjugiert (mg/dl)
BMI	Bodymaßindex $\text{kg/m}^2$
CHE	Cholinesterase (kU/l)
Chol.	Cholesterin (gesamt) (mg/dl)
D.m.	Diabetes mellitus
FA	Fettanteil (%)
FFM	Fettfreie Masse (kg)
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase U/l)
GLDH	Glutamatdehydrogenase (U/l)
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	high density lipoprotein (mg/dl)
i.v.	Intravenöse Injektion
IL	Interleukin
IQR	Quartilen Bereich 25-75%
ivGTT	intravenöser Glukose-Toleranz-Test
LDL	low density lipoprotein (mg/dl)
LTX	Lebertransplantation
M-W-U-T	Mann-Whitney-U-Test
n	Anzahl
n. s.	Nicht signifikant
NOD	New-Onset Diabetes
OP	Operation

p	Signifikanzniveau der statistischen Berechnung
Proinsu.	Proinsulin intakt
PTDM	post-transplant Diabetes mellitus
r	Korrelationskoeffizient
Ratio	Ratio aus C-Peptid und Insulin
Rejek.	Rejektionshäufigkeit
SEM	Standardabweichung
S <sub>G</sub>	Glukoseeffektivität (min <sup>-1</sup> )
S <sub>I</sub>	Insulinsensitivität (min <sup>-1</sup> x μU <sup>-1</sup> x ml <sup>-1</sup> x 10 <sup>-4</sup> )
TBW	Körperwasser
TG	Triglyzeride (mg/dl)
TNF-α	Tumornekosefaktor α
Zir.-Stag.	Zirrhose Staging

## Publikationsverzeichnis

### Artikel

1. Stockmann M, Konrad T, Nolting S, Hünerebein D, Wernecke KD, Döbling H, Steinmüller T, Neuhaus P. Major influence of liver function itself but not of immunosuppression determines glucose tolerance after living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:535-543.
2. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerebein D, Döbling H, Steinmüller T, Neuhaus P. No influence of immunosuppression on insulin sensitivity and beta-cell function in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:1861-1864.
3. Stockmann M, Steinmüller T, Nolting S, Neuhaus P. Posttransplant diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34:1571-1572.

### Kurzartikel

1. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerebein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Insulinsensitivität und  $\beta$ -Zell-Funktion bei Leberlebend-Spende und –Transplantation im Verlauf [abstract P3674]. *Z Gastroenterol* 2003; 41:121
2. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerebein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in living-donor liver transplantation [abstract 1425]. *Am J Transplant (Suppl 5)* 2003; 3:517
3. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerebein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Glucose metabolism in living-donor liver transplantation [abstract 277]. *Liver Transpl* 2003; 9:C70
4. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerebein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Akute Insulinresistenz nach Leberlebend-Spende [abstract 7]. *Z Gastroenterol* 2003; 41:605
5. Stockmann M, Hünerebein D, Nolting S, Gräf KJ, Konrad T, Steinmüller T, Neuhaus P. IGF-1 und GH bei Lebendspende-Lebertransplantation [abstract 25]. *Z Gastroenterol* 2003; 41:611
6. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerebein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Acute insulin resistance after donor-lobectomy for living-donor liver transplantation [abstract 557]. *ESOT 2003 abstract book* 2003; 143
7. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerebein D, Steinmüller T, Neuhaus P. Glukosemetabolismus bei Lebendspende Leberstransplantation: 1 Jahr follow-up [abstract 3.116]. *Z Gastroenterol* 2004; 42:82
8. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünerebein D, Döbling H, Steinmüller T, Neuhaus P. Minimal modeling analysis of glucose metabolism in living-donor liver transplantation revealed no influence of immunosuppression during 1-year follow up [abstract 94]. *Am J Transplant (Suppl 8)* 2004; 4:184
9. Stockmann M, Hünerebein D, Nolting S, Gräf KJ, Konrad T, Steinmüller T, Neuhaus P. IGF-1 and GH in living-donor liver transplantation [abstract 1365]. *Am J Transplant (Suppl 8)* 2004; 4:533
10. Nolting S, Stockmann M, Konrad T, Hünerebein D, Döbling H, Steinmüller T, Neuhaus P. Veränderungen des Glukosemetabolismus bei Lebendspende-



- Lebertransplantation beim Erwachsenen [abstract P-256]. Diabetes und Stoffwechsel (Suppl 1) 2004; 13:118
11. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünnerbein D, Döbling H, Steinmüller T, Neuhaus P. Immunosuppression has no Influence on glucose tolerance in living-donor liver transplantation [abstract 144]. J Hepatol (Suppl 2) 2005; 42:59
  12. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünnerbein D, Döbling H, Steinmüller T, Neuhaus P. Alterations of glucose metabolism in living-donor liver transplantation [abstract V9\_73]. Exp Clin Endocrinol Diabetes (Suppl 1) 2005; 113:
  13. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünnerbein D, Döbling H, Neuhaus P. Glucose metabolism in living-donor liver transplantation (LD-LTX): Major influence of liver function itself but not of immunosuppression [abstract PO-761]. Transplant Int (Suppl 1) 2005; 18:218
  14. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünnerbein D, Döbling H, Neuhaus P. Die Leberfunktion selbst und nicht die Immunsuppression beeinflusst die Glukosetoleranz nach Lebendspende-Lebertransplantation [abstract 3.17]. Z Gastroenterol 2006; 44:115
  15. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünnerbein D, Döbling H, Neuhaus P. Not Immunosuppression but liver function determines glucose tolerance in living-donor liver transplantation (LD-LTX) [abstract 272]. Liver Transpl 2006; 12:C-68
  16. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünnerbein D, Herrling H, Döbling H, Neuhaus P. Glucose tolerance in living-donor liver transplantation correlates with liver function and IGF-1 but not with immunosuppression [abstract 96]. Am J Transplant (Suppl 2) 2006; 6:98
  17. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünnerbein D, Döbling H, Neuhaus P. Glucose metabolism in living-donor liver transplantation correlates with liver function and IGF-1 [abstract 166]. J Hepatol (Suppl 2) 2006; 44:S70
  18. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Hünnerbein D, Neuhaus P. Fasting glucose is not useful for determination of impaired glucose tolerance in living-donor liver transplantation [abstract 182]. J Hepatol 2007; 46:S78
  19. Stockmann M, Nolting S, Konrad T, Herrling S, Hünnerbein D, Neuhaus P. Determination of impaired glucose tolerance or early diabetes mellitus in cirrhosis and after liver transplantation is not possible by fasting glucose [abstract 1574]. Am J Transplant (Suppl 2) 2007; 7:552

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei Professor Dr. med. Neuhaus für die Vergabe des Dissertationsthemas und die wohlwollende Unterstützung und Förderung bedanken.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Martin Stockmann für seine immer freundliche Unterstützung sowie die vielen ausführlichen Diskussionen und Anregungen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei Herrn PD Dr. med. Thomas Konrad bedanke ich mich für die Berechnung der „minimal-model“ Parameter, die interessanten Gespräche zum Thema und die zahlreichen wertvollen Ratschläge.

Den Mitarbeitern des Transplantationsbüros und ganz besonders Fr. Siems möchte ich für die freundliche Beantwortung der regelmäßigen Anfragen zu Transplantationskandidaten und dem Stand der Planung danken.

Bei den Ärzten und Schwestern der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie und insbesondere den Mitarbeiterinnen der LTX-Ambulanz bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Patientenuntersuchungen.

Den ehemaligen Mitarbeitern des Biomathematischen Instituts der Charité Berlin Herrn. Prof. Dr. Wernicke und Frau Dr. Wegener möchte ich für die ausführliche statistische Problemerkörterung danken. Die Weiterbetreuung der Arbeit wurde von beiden sogar trotz erreichten Ruhestands fortgeführt.

Den technischen Assistentinnen des Zentralinstituts für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie Campus Virchow-Klinikum danke ich für die freundliche Kooperation bei der Bearbeitung der Proben.

Für die Hilfe bei der Interpretation der Leberhistologien sei Frau Dr. Rudolph, Mitarbeiterin am Institut für Pathologie der Charité, gedankt.

Außerdem möchte ich insbesondere Diana Hühnerbein aber auch Hellena Döbling für die gute Zusammenarbeit bei der Betreuung der Studienpatienten danken.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie für ihre Geduld und ihre immerwährende Unterstützung bedanken!

Diese Arbeit wurde durch ein Forschungsstipendium und eine Studienbegleitende Forschungsförderung der Charité, Universitätsklinikum Berlin, gefördert.

## **Erklärung**

„Ich, Sabine Edith Nolting, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lebertransplantation und Stoffwechselprozesse: Untersuchung am Modell der Leberlebendspende“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift