

Aus der Klinik für Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation histologischer Merkmale im Langzeitverlauf nach  
Lebertransplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Allex

aus Nürtingen

Datum der Promotion: 06.03.2020

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	IV
Abstrakt.....	VII
Abstract.....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1 Einführung und Geschichte der Lebertransplantation.....	1
1.2 Epidemiologie und Praxis der Lebertransplantation.....	2
1.3 Betreuung und immunsuppressive Therapie nach der Transplantation.....	4
1.4 Inflammation, Verfettung und Fibrose.....	5
1.4.1 Leberpathologie.....	5
1.4.2 Steatohepatitis und Leberzirrhose.....	7
1.6 Fragestellung und Zielsetzung.....	10
2. Methodik.....	11
2.1 Patienten.....	11
2.2 Datenerhebung.....	12
2.3 Statistische Auswertung.....	17
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Beschreibung der Rezipienten zum Zeitpunkt der Transplantation.....	21
3.2 Beschreibung der Spenderparameter.....	24
3.3 Verlauf nach der Transplantation.....	28
3.3.1 Komorbiditäten und Gewicht.....	28
3.3.2 Auswertung der Biopsiebefunde.....	30
3.4 Auswertung nach bestimmten Merkmalen.....	34
3.4.1 Auswertung nach Spender-BMI.....	34
3.4.2 Auswertung nach Empfänger-BMI.....	37
3.4.3 Entwicklung der Inflammation im Transplantat.....	41
3.4.4 Entwicklung der Verfettung im Transplantat.....	42
3.4.5 Entwicklung der Fibrose im Transplantat.....	45
3.5 Stoffwechselfparameter im Labor.....	49
4. Diskussion.....	54
4.1 Einflüsse des Ernährungszustandes.....	54
4.1.1 Gewichtszunahme nach LTX.....	54

4.1.2 Einfluss des Spender-BMI auf die Histologie .....	56
4.1.3 BMI und Leberverfettung.....	57
4.1.4 BMI und HCC-Prävalenz .....	61
4.2 Diabetes Mellitus als eigenständiger Risikofaktor.....	63
4.3 Fibroseentwicklung im Lebertransplantat.....	65
4.3.1 Zunahme der Leberfibrose über die Zeit .....	65
4.3.2 Fibroseentwicklung und Inflammationsgrade .....	66
4.4 Fazit, Limitationen und Ausblick .....	67
Literaturverzeichnis .....	69
Eidesstattliche Versicherung .....	79
Lebenslauf.....	80
Danksagung .....	81

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

2.2	Tabelle 1: Grunderkrankungen .....	13
	Tabelle 2: Grunderkrankungen, Unterteilung für Subgruppenanalyse.....	14
	Tabelle 3: Kodierung der histologischen Daten.....	15
	Tabelle 4: Gruppierung der histologischen Merkmale für Auswertungen nach bestimmten Merkmalen sowie anhand von Laborparametern.....	16
3.1	Tabelle 5: Empfängercharakteristika.....	22
	Tabelle 6: Häufigkeiten von HCC.....	23
	Abbildung 1: BMI zum Zeitpunkt der Transplantation in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten.....	24
3.2	Abbildung 2: Altersverteilungen von Empfänger und Spender.....	25
	Tabelle 7: Spendercharakteristika.....	26
	Abbildung 3: Gewichtskorrelation bei Transplantation.....	27
3.3.1	Abbildung 4: Relativer Anteil an Diabetes-Erkrankten im Verlauf .....	28
	Abbildung 5: Absoluter Anteil an Normalgewichtigen, Übergewichtigen und Adipösen im Verlauf.....	29
	Abbildung 6: Relativer Anteil an Normalgewichtigen, Übergewichtigen und Adipösen im Verlauf.....	30
3.3.2	Tabelle 8: Verfettungsgrade in den Leberbiopsien.....	30
	Abbildung 7: Graphische Darstellung der Leberverfettung im Verlauf.....	31
	Tabelle 9: Fibrosegrade in den Leberbiopsien.....	31
	Abbildung 8: Graphische Darstellung der Leberfibrose im Verlauf.....	32
	Tabelle 10: Inflammationsgrade in den Leberbiopsien.....	32
	Abbildung 9: Graphische Darstellung der Leberinflammation im Verlauf..	33
	Tabelle 11: Hämosiderosegrade in den Leberbiopsien.....	33
	Abbildung 10: Graphische Darstellung der Hamösiderose im Verlauf.....	34
3.4.1	Tabelle 12: Patientencharakteristika und Nullbiopsien nach Spender- BMI.....	36
3.4.2	Tabelle 13: Subgruppen nach dem BMI prä-Transplantation.....	37
	Abbildung 11: HCC-Prävalenz in verschiedenen Gewichtsklassen.....	38
	Abbildung 12: Vergleich der Gewichtsguppen zum Zeitpunkt 1 Jahr in Hinblick auf die Leberverfettung zu den Jahren 1, 3, 5 und 7.....	39
	Abbildung 13: Vergleich der Gewichtsguppen zu den Zeitpunkten 3, 5 und 7 Jahren in Hinblick auf die Leberverfettung zu den Jahren 3, 5 und 7....	40

	Abbildung 14: Vergleich der Gewichtsguppen zu den Zeitpunkten 1-7 Jahre in Hinblick auf die Leberverfettung zum Jahr 10.....	41
3.4.4	Tabelle 14: Subgruppen nach der Entwicklung der Leberverfettung.....	43
	Abbildung 15: Verbesserung der Leberverfettung.....	44
	Abbildung 16: Keine Veränderung der Leberverfettung.....	44
	Abbildung 17: Verschlechterung der Leberverfettung.....	45
3.4.5	Tabelle 15: Subgruppen nach der Entwicklung der Leberfibrose.....	47
	Abbildung 18: Verbesserung der Leberfibrose.....	48
	Abbildung 19: Keine Veränderung der Leberfibrose.....	48
	Abbildung 20: Verschlechterung der Leberfibrose.....	49
3.5	Tabelle 16: Triglyceridwerte und Ausprägung der Leberverfettung.....	50
	Abbildung 21: Verteilung der Laborwerte der Triglyceride zu den Jahren 1, 3 und 5 gruppiert nach den verschiedenen Graden an Leberverfettung sowie nach der Leberverfettung 2 Jahre darauf.....	51
	Tabelle 17: Nüchtern glukosewerte und Grad der Leberverfettung betroffene Patienten.....	52
	Abbildung 22: Verteilung der Laborwerte der Nüchtern glukose zu den Jahren 1, 3 und 5 gruppiert nach den verschiedenen Grade an Leberverfettung sowie nach der Leberverfettung 2 Jahre darauf.....	53

## Abkürzungsverzeichnis

AFLD	Alcoholic fatty liver disease
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASH	Alcoholic steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
BMI	Body Mass Index
BRIC	Benigne rekurrende intrahepatische Cholestase
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
$\gamma$ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IL-2	Interleukin – 2
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model end stage liver disease
NSE	Nonstandard exception
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SE	standard exception
SBC	Sekundär biliäre Cholangitis
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha

## **Abstrakt**

**Einleitung:** Der Goldstandard der Therapie terminaler Lebererkrankungen ist die Lebertransplantation. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) nimmt als Ursache für eine Lebertransplantation in der westlichen Welt zu und kann im Transplantat rezidivieren. Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung von langfristigen histologischen Veränderungen in Lebertransplantaten und die Korrelation dieser Veränderungen mit laborchemischen und klinischen Parametern, insbesondere dem Körpergewicht der Empfänger.

**Methodik:** Es wurden die Leberbiopsiebefunde von 414 Patienten, die zwischen 2005 und 2011 in der Charité ein Lebertransplantat erhielten, retrospektiv ausgewertet. Neben klinischen und laborchemischen Parametern wurden die vier histologischen Merkmale Fibrose, Steatose, Inflammation und Hämosiderose evaluiert und statistisch untersucht. Insgesamt konnten 1494 Leberbiopsien eingeschlossen werden.

**Ergebnisse:** Die Prävalenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) korrelierte mit dem Body-Mass-Index (BMI) der Patienten: In der Gruppe der Adipösen hatten 54,1% bis zum Zeitpunkt der Transplantation ein HCC entwickelt, in der Gruppe der Normalgewichtigen waren es nur 39,1% ( $p < 0,01$ ). Nach der Transplantation kam es zu einer signifikanten Gewichtszunahme: Nach einem Jahr waren 87 (34,4%) Patienten übergewichtig und 52 (20,6%) adipös, nach 5 Jahren waren es 122 (38,5%) beziehungsweise 94 (29,7%) Patienten ( $p < 0,01$ ). Männer hatten insgesamt einen signifikant höheren BMI als Frauen. Nach einem Jahr waren 114 Patienten an Diabetes mellitus erkrankt, nach 5 Jahren 137 Patienten ( $p < 0,01$ ). Der BMI korrelierte mit dem Verfettungsgrad des Transplantats. Die Inflammation im Organ war ein signifikanter Vorbote der Fibrosierung, die in ihrer Prävalenz über die ersten 5 Jahre zunahm ( $p < 0,01$ ). Jedoch konnten sich manche Patienten mit höhergradiger Inflammation oder Fibrose verbessern. Zwischen Steatose und Fibrose bestanden keine signifikanten Zusammenhänge. Diabetes mellitus, Triglyceride und die Nüchtern glukose waren signifikant mit der Leberverfettung assoziiert ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,03$ ;  $p < 0,05$ ).

**Schlussfolgerung:** Rezidive und de-novo nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) sind mit einem hohen BMI sowie einer starken postoperativen Gewichtszunahme verknüpft. Im Transplantat führen ähnliche Prozesse wie im nativen Organ zu Steatose und NAFLD. Diabetes mellitus muss als eigenständiger Risikofaktor beachtet werden, der unabhängig vom BMI eine Verfettung und Inflammation der transplantierten Leber bedingt. Beide Bestandteile des metabolische Syndrom müssen somit als gefährliche Komplikation für einen Lebertransplantationspatienten angesehen werden.

## **Abstract**

**Background:** The gold standard therapy of terminal liver disease is liver transplantation. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is becoming the leading cause for liver transplantation in the western world and is able to recidivate in the transplant. The aim of this work was the long term retrospective evaluation of histological changes in liver transplants and the correlation of these changes with clinical and laboratory parameters. Special attention should be paid to the body weight.

**Methods:** The findings of the liver biopsies of 414 patients who received a liver transplant at the Charité between 2005 and 2011 were evaluated. Besides clinical and laboratory parameters the four histological categories fibrosis, steatosis, inflammation and hemosiderosis were statistically explored. A total of 1494 liver biopsies were included.

**Results:** The prevalence of the hepatocellular carcinoma (HCC) correlated with the body mass index (BMI) of the patients: 54.1% of the obese patients had developed HCC before the transplantation took place, but only 39.1% of the normal weighted patients ( $p < 0.01$ ). After the transplantation, significant weight gain occurred: at the one-year checkpoint, 87 (34,4%) patients were overweighted and 52 (20,6%) obese; after 5 years, 122 (38,5%) and 94 (29,7%) patients, respectively ( $p < 0.01$ ). Men showed higher BMI than women overall. 114 patients showed diabetes mellitus after one year. This number increased to 137 patients after 5 years ( $p < 0.01$ ). The BMI correlated with the degree of steatosis of the graft. Inflammation was a precursor of fibrosis. Prevalence of fibrosis increased over the first 5 years ( $p < 0.01$ ). But some patients with a higher initial degree of inflammation or fibrosis were able to improve. There were no significant correlations between fatty degeneration and fibrosis. Diabetes mellitus, triglycerides and fasting glucose were significantly associated with fatty liver disease ( $p = 0,02$ ;  $p = 0,03$ ;  $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Relapse of and de-novo nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) are connected to high BMI and postoperative weight gain. The same processes as in the original organ lead to steatosis and NAFLD in the graft. Diabetes mellitus must be considered a separate risk factor which causes fatty degeneration and inflammation in the transplanted liver regardless of the BMI. Overall, both components of the metabolic syndrome must be considered a dangerous complication for each patient receiving liver transplantation.

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einführung und Geschichte der Lebertransplantation**

Die Leber spielt im menschlichen Organismus eine zentrale Rolle. Sie ist beteiligt am Energiestoffwechsel, reguliert diesen, speichert und synthetisiert Metabolite, scheidet aus und entgiftet. Als Goldstandard zur Therapie einer terminalen Leberinsuffizienz oder eines akuten Leberversagens gilt die Lebertransplantation. Die weltweit erste erfolgreiche Lebertransplantation wurde 1967 in Pennsylvania, USA, von dem Chirurgen Thomas Starzl durchgeführt. In Deutschland fand die erste Lebertransplantation 1969 in Bonn statt, durchgeführt von Alfred Gütgemann und Tschon-Su Lee. Die Eingriffe waren mit einer hohen Mortalität verbunden. Die meisten Patienten überlebten weniger als ein Jahr. Hauptursachen für das Versterben der Patienten waren unzureichende Operationstechniken zur Gallengangsrekonstruktion sowie ungenügende Therapiemöglichkeiten von systemischen Infektionen und der immunvermittelten Abstoßungsreaktionen (1).

Ein Quantensprung gelang Hartmann Stähelin und Jean-François Borel in den 70er Jahren in Basel mit der Entdeckung des Cyclosporin A und seiner Wirkung. Cyclosporin A bindet und hemmt über Cyclophyllin 18 das Enzym Calcineurin-Phosphatase, wodurch T-Lymphozyten nicht aktiviert werden können. Dies geschieht sonst über das Auslesen verschiedener, für zahlreiche inflammatorische Zytokine sowie Interferone codierender Gene, wobei insbesondere Interleukin-2 (IL-2) von Bedeutung ist. Zur Transkription von IL-2 wird der Transkriptionsfaktor NFAT benötigt, welcher ebenfalls von Cyclosporin A gehemmt wird (2,3). Auf diese Weise wirkt Cyclosporin A immunsuppressiv (4). Im Jahr 1989 wurde FK 506 (Tacrolimus) zum ersten Mal unter der Leitung von Thomas Starzl klinisch angewandt und 1994 offiziell zur Immunsuppression nach Organtransplantation zugelassen. Tacrolimus, ebenfalls ein Calcineurininhibitor, hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Cyclosporin A (2). Es kann sowohl zur Verhinderung von Abstoßungsreaktion als auch zur Therapie ebendieser eingesetzt werden.

In den nächsten Jahren wurden weitere Medikamente eingeführt und die chirurgischen Techniken verbessert. Neue Möglichkeiten zur Organkonservierung nach der Entnahme wurden entdeckt und die Überlebensrate stieg stetig an. Betrug die 1-Jahres-Überlebensrate vor 1984 etwa 30%, so stieg sie bis 1988 auf etwa 50% und bis 1991 auf circa 70%. Heutzutage werden in Deutschland in den verschiedenen

Transplantationszentren 1-Jahres-Überlebensraten von 90%, 5-Jahres-Überlebensraten von 80% und 10-Jahres-Überlebensraten von 70% erreicht (5,6).

## **1.2 Epidemiologie und Praxis der Lebertransplantation**

Etwa 29 Millionen Europäer leiden unter chronischen Lebererkrankungen und 0,1% der Bevölkerung unter einer Leberzirrhose oder Leberkrebs, den finalen Stadien der chronischen Lebererkrankung, assoziiert mit einer hohen Sterblichkeit. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist die fünfthäufigste Krebsart in Europa (7). In Deutschland sind circa 5 Millionen Menschen von Lebererkrankungen betroffen (8), wobei die Dunkelziffer deutlich höher sein mag. Es leiden etwa 1 Million Menschen unter einer Leberzirrhose: dies entspricht ungefähr 1,7% der Bevölkerung. Die Todesfälle aufgrund einer Leberzirrhose betragen 2016 laut WHO-Statistik 18,9/100 000 männlicher Einwohner und 7,8/100 000 weiblicher Einwohner (9). Insgesamt starben 2015 laut dem Statistischen Bundesamt 15190 Einwohner (davon 9964 Männer und 5226 Frauen) an Lebererkrankungen (10). Manche dieser Patienten hätten durch eine Lebertransplantation vor dem Tod bewahrt werden können. Jedoch decken die Spenderorgane bei Weitem nicht den bestehenden Bedarf: 2017 wurden durch Eurotransplant in 8 Ländern (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Ungarn, Slowenien) 1556 Lebern vermittelt, gleichzeitig standen zum Jahresende noch 1631 Patienten auf der Warteliste (11).

Zu den Indikationen für eine Lebertransplantation zählen Leberparenchymerkrankungen, cholestatische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, vaskuläre Erkrankungen und Tumoren, das akute, fulminante Leberversagen und das akute oder chronische Transplantatversagen. Die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose oder eines HCC sind Alkoholismus (alcoholic steatohepatitis, ASH), Hepatitis B und C und die nicht-alkoholische Steatohepatitis (non-alcoholic steatohepatitis, NASH). Die Inzidenz der alkoholischen Fettleber hat in den letzten Jahrzehnten aufgrund verminderten Alkoholkonsums abgenommen. Auch die Häufigkeit einer Hepatitis B – Infektion ist aufgrund der Einführung des entsprechenden Impfstoffes rückläufig. Seit einigen Jahren existiert zudem eine Therapie der Hepatitis C. Einzig die Inzidenz der NASH nahm, parallel zu der Verbreitung von Übergewicht und Adipositas, in allen westlichen Ländern zu (7).

Die Dringlichkeit einer Lebertransplantation bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen richtet sich nach der zunehmenden Einschränkung der Leberfunktion. Diese wird anhand des MELD-Scores („Model for Endstage Liver Disease“) klassifiziert. Der MELD-Score berechnet sich aus dem Gesamtbilirubin, dem Serumkreatinin sowie dem INR und gibt die 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit an. Es können zwischen 6 und 40 Punkte vergeben werden, wobei 6 Punkte einer 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit von 100% und 40 Punkte einer Wahrscheinlichkeit von 0% entsprechen. Es gibt die Möglichkeit, bei Erkrankungen, die im Labor nicht ausreichend abgebildet werden, durch „standard exception“ (SE) weitere Punkte aufzuschlagen. Dazu gehören zum Beispiel das HCC oder schwere genetische Erkrankungen wie die Zystische Fibrose. In Einzelfällen kann ein „non-standard exception“ (NSE) beantragt werden. Für Patienten unter 16 Jahren kommt ein angepasste pädiatrischer MELD-Score zum Einsatz (12). Neben dem MELD-Score wird bei Allokation des Spenderorgans außerdem die Blutgruppe und das Körpergewicht von Spender und Empfänger beachtet.

Es wird zwischen der postmortalen Organspende und der Lebendspende unterschieden. Bei der ersten Option wird das Organ eines hirntoten Spenders im Ganzen oder unter bestimmten Umständen auch partiell (Leber-Split) transplantiert. Der Leber-Split bringt den Vorteil, dass zwei Patienten durch das Organ eines Empfängers versorgt werden können. In der Regel wird hier die Leber in einen größeren rechten Teil (Segmente I, IV-VIII) und einen kleineren linken Teil (Segmente II-III) geteilt, wodurch sich ein Transplantat für Erwachsene und ein zweites für Kinder ergibt. Gelegentlich wird die Leber auch in zwei gleiche Hälften geteilt (Segmente I-IV; Segmente V-VIII) (13). Bei der Lebendspende spendet ein lebender Mensch altruistisch einen Teil seiner Leber. Die Organteilung funktioniert hier ähnlich wie bei einer postmortalen Segmentspende: Bei der Leber-Lebendspende für erwachsene Empfänger über 65kg Körpergewicht wird der rechte Leberlappen gespendet (Segmente 5-8), Empfänger unter 65kg und Kinder erhalten den linken Leberlappen (Segmente 1-4) (14). Da die Leber eine hohe Regenerationsfähigkeit besitzt und wachsen kann, ist das Risiko für den Spender dank moderner Operationstechniken überschaubar, insbesondere wenn der linke Leberlappen gespendet wird. Auch das Outcome für den Empfänger ist generell gut (15).

### **1.3 Betreuung und immunsuppressive Therapie nach der Transplantation**

Mit einer erfolgreichen Lebertransplantation ändert sich das Leben des Patienten bedeutend. Die Zeit des Wartens auf ein Spenderorgan ist vorbei. War der Patient vorher schwer krank, meist nicht erwerbstätig und zu vielen Alltagstätigkeiten nicht mehr fähig, kann nach der Operation die Lebensqualität wieder deutlich ansteigen. Der Patient kann oft wieder aktiv am Leben teilnehmen, Sport ausüben, eventuell einer geeignete regelmäßige berufliche Tätigkeit nachgehen und sich ausgewogen ernähren. Regelmäßige Arztbesuche, Blutkontrollen und eine dauerhafte medikamentöse Therapie werden jedoch zur Pflicht.

Nach einer Lebertransplantation wird häufig ein Gewichtsanstieg im Zusammenhang mit einer übermäßigen Kalorienzufuhr beobachtet. Über 25% der ursprünglich normalgewichtigen Patienten entwickeln innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Operation Übergewicht. Es kommt zu verschiedenen metabolischen Veränderungen und der Ausprägung eines metabolischen Syndroms (16). Diese metabolischen Veränderungen können Einfluss auf das Spendeorgan nehmen. So kann durch Fetteinlagerung eine NASH im Transplantat entstehen (17). Die NASH ist als die schwerste Form der NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) klassifiziert. Es kommt zur Einlagerung von Fettsäuren in die Leberzellen und bei der NASH darüber hinaus zu einer Entzündungsreaktion. Hier spielen Komorbiditäten wie Adipositas und Diabetes, die Ernährung, Genetik, Immunsystemaktivierung und Zellapoptose eine große Rolle (18).

NAFLD ist in westlichen Ländern allgemein sehr weit verbreitet und muss als Multisystemerkrankung mit weitreichenden Folgen beachtet werden, welche nicht nur die Leber, sondern auch andere Organe insbesondere das Herz-Kreislauf-System betreffen. Die Erkrankung übt einen großen Einfluss auf Regulationsmechanismen und intrazelluläre Signaltransduktionen aus (19). Um eine möglichst lange Funktionsdauer des Spendeorgans zu gewährleisten, muss der Patient gründlich über Verhaltensweisen und Risikofaktoren aufgeklärt werden. Eine engmaschige Betreuung im Anschluss an die Transplantation ist wichtig, um eine hohe Lebensqualität sowie eine lange Lebensdauer des Spendeorgans zu erreichen.

Nach einer Lebertransplantation ist der Patient lebenslang auf eine immunsuppressive Therapie angewiesen, um eine Abstoßung des körperfremden Materials zu verhindern. Häufig wird zunächst eine Kombination aus 2 oder 3 Medikamenten gegeben.

Calcineurininhibitoren (z.B. Ciclosporin A, Tacrolimus) werden häufig mit Steroiden und Mycophenolat-Mofetil kombiniert. Das Cortison wird aufgrund der Nebenwirkungen häufig nach 2 Monaten abgesetzt, ist zu Beginn jedoch essentiell zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion. Es hemmt die Antikörper- und Komplementbindung und die körpereigene Interleukin- und Interferon-Synthese. Weitere mögliche Immunsuppressiva sind mTOR-Inhibitoren (mammalian target of rapamycin) wie Everolimus, das vor allem die Vermehrung von B- und T-Lymphozyten über eine Blockade des IL-2-Rezeptors hemmt. Bei akuten, schweren Abstoßungsreaktionen können zudem Antikörper eingesetzt werden, zum Beispiel Antithyozytenglobuline, Muromonab-CD3 oder Basiliximab (20). Zu den Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie gehört vor allem die steigende Anfälligkeit für Infektionen aller Art, das vermehrte Auftreten maligner Tumoren, Mineralisierungsstörungen der Knochen und die Niereninsuffizienz (20,21). Von einer Auswirkung der verschiedenen Immunsuppressiva auf die Gewichtsentwicklung nach der Transplantation wird ausgegangen (22).

Ferner sollte die zur Lebertransplantation führende Grunderkrankung auch nach der Transplantation nicht außer Acht gelassen werden. Nicht jede Grunderkrankung kann durch eine Transplantation kurativ behandelt werden. Bei alkoholabhängigen Patienten muss eine weitere absolute Alkoholkarenz angestrebt werden. Bei den viralen Hepatitiden kann es zu einer Reinfektion des Transplantats kommen. Auch eine Autoimmunhepatitis, eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder eine primär biliäre Zirrhose können im transplantierten Organ rezidivieren. Das Rezidiv der Grunderkrankung kann unter Umständen eine erneute schwere Schädigung des Lebertransplantats bis hin zur erneuten Zirrhoseentwicklung hervorrufen und eine Retransplantation notwendig machen (12,21).

## **1.4 Inflammation, Verfettung und Fibrose**

### **1.4.1 Leberpathologie**

Sowohl nach einer Lebertransplantation als auch bei einer akuten oder chronischen Erkrankung der Leber muss die Leberfunktion regelmäßig beurteilt werden, um klinische Entscheidungen zu antizipieren und den Patienten bestmöglich zu versorgen.

Am Einfachsten gelingt die Beurteilung laborchemisch über die Bestimmung der verschiedenen Leberwerte. Albumin und die Gerinnungsfaktoren, die im Quick-Wert

abgebildet sind, können zur Überwachung der Syntheseleistung genutzt werden. Die Leberenzyme wie Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) werden bei Schädigung der Hepatozyten freigesetzt und helfen bei der Deutung des Leberschadens. Schließlich kann eine Cholestase anhand von Gamma-Glutamyl-Transferase (gGT), Alkalische Phosphatase (AP) und direktem sowie indirektem Bilirubin diagnostiziert werden (23).

Trotz der vielfältigen laborchemischen und auch radiologischer Möglichkeiten kann ausschließlich eine Leberbiopsie mit anschließender histologischer Auswertung ausreichende Information über den parenchymalen Zustand geben. Hierbei werden die Grade der Fibrose, Steatose, Inflammation und Hämosiderose des Organs bestimmt. Physiologisch finden sich in der Leber weder Entzündungsreaktionen oder eine Fibrose, noch Fetteinlagerungen. Werden Lipide in das Zytoplasma der Hepatozyten eingelagert, spricht man von einer Steatosis hepatis. Diese kann alkoholisch (alcoholic fatty liver disease, AFLD) oder anderweitig bedingt sein (NAFLD) und ist in der Regel reversibel. Findet sich darüber hinaus eine Inflammation, so spricht man von einer Steatohepatitis (24). Eine Inflammation in der Leber tritt jedoch auch unabhängig von einer Steatosis auf und ist zunächst unspezifisch. Bei chronischen und auch akuten Lebererkrankungen kann man in jedem Stadium der Krankheit Entzündungsaktivität in den verschiedenen Leberzellen finden (25). Kommt es zu einer Faservermehrung, spricht man von einer Leberfibrose. Während geringe Grade noch reversibel sind, stellt die Leberzirrhose in der Regel das terminale Endstadium einer fortgeschrittenen Leberschädigung dar (26).

Histologisch betrachtet gliedert sich das Leberparenchym in viele Zentralvenenläppchen oder Lobuli. Hier sind Hepatozyten und Sinusoide um eine Zentralvene gruppiert. In den Sinusoiden fließt Mischblut aus Pfortader und Leberarterie zur Zentralvene. In ihrer Wand finden sich drei Zellarten: Endothelzellen, Kupffer-Zellen und Leber-Sternzellen oder Ito-Zellen. Entlang des Randes der Lobuli verlaufen die Gefäße der Glisson-Trias, aus welchen sich die Sinusoide abzweigen. Die Glisson-Trias mit dem umgebenden Bindegewebe wird als Portalfeld bezeichnet. Anders verhält es sich mit den Gallengängen, die sich zwischen den Hepatozyten finden. Die von ihnen gebildete Galle strömt nach außen, wird von den interlobulären Gallengängen aufgenommen und entgegengesetzt abtransportiert. Die Grenzen der Lobuli sind nur schlecht erkennbar, da physiologisch kaum interlobuläres Bindegewebe existiert (27).

Eine Hepatitis, also allgemein eine Leberentzündung, kann verschiedene Ursachen haben: viral, anderweitig infektiös, autoimmun, medikamentös oder toxisch. Zudem kann ein Stoffwechseldefekt oder eine Stauung eine Hepatitis bedingen. Ist die Ätiologie unbekannt, spricht man von einer kryptogenen Hepatitis. Bei einer Dauer von bis zu 6 Monaten handelt es sich um eine akute Hepatitis, bei einer längeren Zeitspanne um eine chronische Verlaufsform. Die chronische Hepatitis führt im Verlauf zu Umbauprozessen in der Leber und zu einer Fibrose. Im Sinne einer Narbenbildung entstehen Bindegewebsstränge von einem zum nächsten Portalfeld oder von einem Portalfeld zu einer Vene. Hierbei kommt es zur Hepatozytenproliferation. Die Sinusoide werden durch Kapillaren mit einer Basallamina und ohne die typische Fensterung ersetzt (28). Die im geschädigten Organ ablaufenden Prozesse sind sich trotz verschiedener Ätiologie ähnlich. Das uniforme Bild einer chronischen Leberschädigung ist die Fibrose und Zirrhose. Wird die Grunderkrankung adäquat behandelt, kann eine Fibroseregression bis zur vollständigen Erholung des Organs hervorgerufen werden (29).

#### **1.4.2 Steatohepatitis und Leberzirrhose**

Im Folgenden soll die Steatohepatitis hervorgehoben werden. Es wird die alkoholtoxische (ASH) von der nicht-alkoholtoxischen Steatohepatitis (NASH) unterschieden. Ursachen für eine NASH sind hauptsächlich die Faktoren des metabolischen Syndroms und mit diesem eng verknüpft: Eine entscheidende Rolle spielen Dyslipidämie, Adipositas, übermäßige Kalorienaufnahme, ein verändertes Adipokin-Profil und Insulinresistenz (30). Daneben treten selten medikamenteninduzierte Formen sowie die Schwangerschaftsfettleber auf. Es kommt durch freie, ungesättigte Fettsäuren und Ketonkörper (beziehungsweise durch Alkoholkonsum bei der ASH) zu oxidativem Stress, Induktion von proinflammatorischen Faktoren und Enzym-Induktion (z. B. CYP2E1) (31,32). Über Steatosis und Steatohepatitis kann schließlich Fibrose und Leberzirrhose entstehen (12). Ein entscheidender Unterschied zwischen der ASH und der NASH findet sich in der Linearität der Fibroseprogression. Während diese bei der ASH vorhersehbar und in direktem Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum verläuft, hängt sie bei der NASH von einem komplexen Zusammenspiel aus Ernährungsstil, Lebensführung, metabolischen Komorbiditäten, genetischen Faktoren und hepatischen Begleiterkrankungen ab. Veränderungen der einzelnen Faktoren können zu einer weiteren Fibrosierung oder umgekehrt zu einer Fibroseregression führen (33).

Viele körpereigene Prozesse unterliegen einer gewissen Dynamik zwischen Matrixsynthese und Matrixresorption. Ist diese Dynamik gestört, resultieren daraus pathologische Auswirkungen. Eine Fibrose der Leber entsteht, wenn eine Dysbalance zwischen Fibrogenese und Fibrolyse besteht (34). In die Fibroseentstehung sind die verschiedenen Zellen der Leber sowie Immunzellen involviert. Zelltod durch Nekrose und Apoptose ist ein entscheidender Schritt für die intrahepatische Narbenbildung (35). Limitierender Faktor der Reversibilität der Fibrosierung ist die Stabilisierung des Kollagens durch enzymatische Ausbildung von Quervernetzungen (34). Fibrosierung muss als Antwort aller Zellen der Leber auf einen schädigenden Einfluss betrachtet werden. Es kommt zu einer Reaktion des Immunsystems: Durch die Freisetzung von Lysosomen und Zytokinen werden die Kupffer-Zellen aktiviert. Diese rekrutieren weitere Leukozyten und Thrombozyten. Gleichzeitig beginnen die Vitamin-A-speichernden Ito-Zellen sich in Myofibroblasten zu transformieren, was zu einer weiteren Freisetzung von Wachstumsfaktoren führt. Die Ito-Zellen produzieren den größten Teil der extrazellulären Matrix (25). Eine wichtige Rolle spielen Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) (25,28,36). TNF- $\alpha$  regt die matrixsynthetisierenden Zellen zur Proliferation an, während TGF- $\beta$  vor allem die Fibrogenese hochreguliert (36). Die genannten Wachstumsfaktoren wandern in den Zellkern und führen dort zur Transkription verschiedener Gene, mit dem Effekt, dass Fibroblasten wachsen, vermehrt Proteine extrazellulär eingelagert werden und Fibrozyten aus dem Knochenmark in die Leber einwandern. Zusätzlich entsteht durch freie Radikale oxidativer Stress, der ebenfalls zu Entzündungsreaktionen, Umbau und Fibrosierung beiträgt (35). Durch die Gewebeschädigung wandeln sich die Fibrozyten zurück in Fibroblasten und produzieren kollagene Fasern (Typ I-IV). Die endotheliale Fenestration, die normalerweise im Diss'schen Raum besteht, dem Spaltraum zwischen Hepatozyten und Endothelzellen der Lebersinusoiden, wird dadurch aufgehoben (28,36). Im Diss'schen Raum findet die eigentliche Versorgung der Hepatozyten mit Sauerstoff statt. Dieser Vorgang ist nun gestört, es kommt zum Untergang der Hepatozyten. Zudem steigt durch die Fibrosierung und Verhärtung der Leber der Strömungswiderstand in den Sinusoiden an. Bei der Steatohepatitis entsteht das typische Bild der Maschendrahtfibrose, da das entstehende Kollagen vor allem zentral und an den Sinusoiden zu finden ist (36,37).

In der transplantierten Leber kann es durch das Wiederauftreten der Grunderkrankung zu einer erneuten Fibrose kommen. Der Prozess wird hier jedoch von weiteren, neuen Faktoren wie der medikamentösen Immunsuppression, akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen sowie de-novo-Erkrankungen der Leber moduliert (38). Auch die Ischämiezeit während der Transplantation und der ursprüngliche Organzustand zum Zeitpunkt der Organentnahme beeinflusst die weitere Entwicklung (39).

Sowohl eine Inflammation als auch eine Bindegewebsvermehrung in der Leber laufen oft klinisch still ab. Es finden sich allgemeine und unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Ikterus, Pruritus, Konzentrationsschwierigkeiten und Übelkeit bei den Patienten. Das Endstadium der Leberfibrose ist die Leberzirrhose. Hier kann es zu den typischen Symptomen eines Leberversagens wie Ödembildung, Aszites, Leberhautzeichen und Fieber kommen (40). Das hepatorenale Syndrom, hepatische Enzephalopathien und Ösophagusvarizenblutungen sind akute Notfälle und müssen unverzüglich behandelt werden (12).

## 1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Die Lebertransplantation ist der Goldstandard in der Therapie terminaler Lebererkrankungen. Für den Organempfänger ist die Betreuung nach erfolgreicher Transplantation essentiell. Eine engmaschige Betreuung und Nachsorge soll eine möglichst hohe Lebensqualität sowie eine langfristige Funktionalität des Transplantats ermöglichen. Um hierfür wichtige Maßnahmen zu identifizieren und schädliche Verhaltensweise rechtzeitig aufdecken zu können, ist eine genaue Evaluation des Langzeitverlaufs nach Lebertransplantation notwendig. In dieser Arbeit wurde diese Evaluation auf Grundlage von histologischen Merkmalen in Leberbiopsien durchgeführt.

Eine Transplantation eines Organs führt zu einer einzigartigen Konstellation: Zwei genetisch verschiedene Organismen treffen aufeinander und müssen fortan koexistieren. Dies führt zu der spannenden Frage, welcher Einfluss im Anschluss überwiegt: Beeinflusst das transplantierte Organ den Organismus des Empfängers? Oder das empfangende Individuum vom Zeitpunkt der Operation an die transplantierte Leber? Kann in dieser Hinsicht überhaupt eine gewisse Trennschärfe erreicht werden?

Zielsetzung dieser Arbeit war, histologische Veränderungen der transplantierten Lebern im Langzeitverlauf zu untersuchen und sie mit klinischen Parametern des Spenders und Empfängers zu korrelieren. Primäre Fragestellung war der Einfluss des Empfänger-Stoffwechsels auf das Spenderorgan und seine histologische Entwicklung im Langzeitverlauf. Sekundäre Fragestellungen waren zum einen der metabolische Einfluss des Spenders auf das Organ nach Transplantation. Zum anderen wurde untersucht, welche Rolle die Stoffwechsellage des Empfängers für den weiteren Verlauf nach Lebertransplantation spielt. Hier wurden als Unter Aspekte des metabolischen Syndroms insbesondere das Körpergewicht, eine Diabetes-mellitus-Erkrankung und laborchemische Stoffwechsellparameter betrachtet. Es sollten die Auswirkungen von Übergewicht und Adipositas, Typ 2 Diabetes Mellitus und Dyslipidämie auf das klinische Outcome beschrieben werden. Auf weitere Einflussfaktoren wie arterielle Hypertonie, die Art der Immunsuppression und Abstoßungsreaktionen wurde nicht spezifisch eingegangen.

## **2. Methodik**

### **2.1 Patienten**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive longitudinale Datenanalyse anhand einer prospektiven Datenerhebung im Rahmen regelmäßiger Routineuntersuchungen nach Lebertransplantation.

Es wurden klinische, laborchemische und histologische Daten von 414 Patienten erhoben, die zwischen Januar 2005 und Juli 2011 in der Chirurgischen Klinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin ein Lebertransplantat erhalten haben und über die hausinterne Lebertransplantationsambulanz nach festgelegtem Schema engmaschig nachgesorgt wurden. Die Erhebung der Patientendaten wurde 2016 vorgenommen und 2017 ergänzt. Insgesamt wurden 1494 von Pathologen erstellte Biopsiebefunde der Leber von 414 Patienten gesichtet. Dabei wurde der histologische Befund hinsichtlich vier Kriterien (Steatose, Fibrose, Inflammation, Hämosiderose) durchgelesen und anschließend eine Klassifizierung des Schweregrads des jeweiligen Merkmals vorgenommen.

Es wurden folgende Kriterien für den Einschluss beziehungsweise den Ausschluss von Patienten definiert: Eingeschlossen wurden lebende, erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) Patienten beider Geschlechter, deren Lebertransplantation in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Charité Berlin vor mindestens 5 Jahren stattfand. Da das klinikeigene Patientendokumentationssystem (SAP) erst ab 2005 flächendeckend verwendet wurde, konnten Transplantationen vor 2005 nicht beachtet werden. Dadurch ergaben sich 4 oder mehr interne Nachsorgeuntersuchungen mit entsprechender Dokumentation und somit entstand ein definierter longitudinaler Beobachtungszeitraum über 5 bis 10 Jahren mit vergleichbaren Patientendaten.

401 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren ein frühes Versterben des Patienten, wodurch der Follow-Up-Zeitraum von 5 Jahren nicht erfüllt wurde, ebenso ein Umzug des Patienten mit Verlegung der Nachsorge in ein anderes Transplantationszentrum und das Nichtwahrnehmen der entsprechenden Nachsorgetermine, sodass keine ausreichende Dokumentation erreicht werden konnte. Ein weiteres Ausschlusskriterium war, wenn aufgrund von Blutungsneigungen oder medikamentöser Antikoagulation keine Routine-Biopsien erfasst werden konnten. Lebertransplantationen bei Kindern wurden nicht in die Studie miteinbezogen. Bei multiplen Lebertransplantationen, die meist aufgrund der initialen Nichtperfusion durchgeführt wurden, wurde stets die Retransplantation beachtet. Die Grunderkrankung,

die die ursprüngliche Transplantationsindikation dargestellt hatte, wurde als Diagnose in den Datensatz aufgenommen wurde. Als primärer Endpunkt wurde das Erreichen der Kontrolluntersuchung nach 5, respektive 7 oder 10 Jahren nach Lebertransplantation definiert.

## **2.2 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte anhand des klinikeigenen Patientendokumentationssystems (SAP), einer klinikeigenen Datenbank der lebertransplantierten Patienten (PROTON) und den ambulanzeigenen, prospektiv angelegten Patientenakten und Pflegedokumentationen. Die Patientendaten wurden anonymisiert.

Die Nachkontrollen in der Lebertransplantationsambulanz der Charité nach erfolgter Lebertransplantation fanden nach 6 Monaten, 1 Jahr, 3 Jahren, 5 Jahren, 7 Jahren und 10 Jahren und im Anschluss regelmäßig alle 3 Jahre statt. Diese Untersuchungen umfassten eine ausführliche Anamnese, eine gründliche klinische Untersuchung, eine Abdomen-Sonographie und eine umfangreiche Blutuntersuchung mit Leberwerten und Stoffwechselwerten. Mit Ausnahme der Kontrolle nach 6 Monaten wurde zudem eine Transplantatbiopsie mit histologischer Befundung durch das Pathologische Institut der Charité durchgeführt. Auf eine Biopsie wurde verzichtet, falls der Patient diese verweigerte, eine Biopsie erst kürzlich aufgrund einer dringenden Indikation stattgefunden hatte oder eine Kontraindikation vorlag.

Es wurde die langfristige Entwicklung der Lebertransplantate in Hinblick auf die Zunahme und Abnahme von Fibrose, Steatose, Inflammation und Häm siderose untersucht. Die histologischen Biopsiebefunde wurden mit klinischen Parametern korreliert. Ein Ziel war es, die Veränderungen in der Leber mit dem BMI und Gewichtsverlauf der Empfänger in Beziehung zu setzen. Es sollte untersucht werden, inwiefern ein zu hohes Körpergewicht den Verlauf nach Transplantation beeinflusste. Weitere metabolische Parameter sollten ebenfalls beachtet werden. Unter Berücksichtigung der Veränderung der Stoffwechsellage nach erfolgreicher Transplantation sollten insbesondere die Auswirkungen von einer verminderten Insulinsensitivität bei einer Diabetes-mellitus-Typ-2-Erkrankung auf das Transplantat beschrieben werden. Die gerichtete Alternativhypothese besagte, dass die metabolischen Erkrankungen des Patienten einen erheblichen negativen Einfluss auf den weiteren Verlauf und die Qualität des Transplantats hatten. Ein weiteres Bestreben war, die Histologie mit laborchemischen

Parametern in Zusammenhang zu setzen. In Bezug zur obigen Zielsetzung sollten vor allem Laborwerte Beachtung finden, die Rückschlüsse auf die Stoffwechsellage des Patienten zuließen. Hierzu gehörten die Nüchtern glukose, der HbA1c, die Cholesterinwerte und die Triglyceride. Zuletzt sollte untersucht werden, ob und inwiefern über die implantierte Leber die Stoffwechsellage des Organspenders Einfluss auf die Histologie im Verlauf und somit auch auf die Stoffwechsellage des Empfängers nehmen konnte. Hierzu wurden metabolische Parameter des Spenders erhoben.

1	Leberparenchym-Erkrankungen	Alkoholabusus Chron. Hepatitis C/ HCV Chron. Hepatitis B/ HBV Alkohol + HCV Alkohol + HCB NASH Autoimmune Leberzirrhose Kryptogene Leberzirrhose
2	Cholestatische Erkrankungen	Primär biliäre Cholangitis/ PBC Sekundär biliäre Cholangitis/ SBC Primär sklerosierende Cholangitis/ PSC Sekundär sklerosierende Cholangitis/ SSC Benigne rekurrende intrahepatische Cholestase/ BRIC Caroli-Syndrom
3	Primäre Stoffwechselerkrankungen	Morbus Wilson Familiäre Amyloidose Alpha-1-Antitrypsinmangel Oxalose
4	Vaskuläre Erkrankungen	Budd-Chiari-Syndrom Morbus Osler
5	Akutes Geschehen	Akutes Leberversagen Toxisches Leberversagen
6	Maligne Tumoren	Lebermetastasen Cholangiokarzinom/ CCC
7	Benigne Tumoren	Fokale noduläre Hyperplasie/ FNH Hämangiom
8	Sonstige Erkrankungen	Echinokokkose Polyzystische Leber- und Nierenerkrankung

Tabelle 1: Grunderkrankungen

Einmalig erfasst wurden das Geschlecht des Patienten, sein Geburtsdatum, das Operationsdatum und die Grunderkrankung (Tabelle 1), welche gleichzeitig die Transplantationsindikation darstellte. Es wurde erhoben, ob zum Zeitpunkt der Operation ein HCC vorlag. Im Anschluss wurden die Erkrankungen zur besseren Darstellung und um eine Subgruppenanalyse durchführen zu können zu Erkrankungsgruppen zusammengefasst (Tabelle 2).

	Leberparenchymerkrankungen
1	- Alkoholinduzierte Leberzirrhose
2	- Hepatitis B / C
3	- Alkohol und Hepatitis B / C
4	- Andere
5	Cholestatische Erkrankungen
6	Sonstige Erkrankungen

*Tabelle 2: Grunderkrankungen, Unterteilung für die Subgruppenanalysen*

Der MELD-Score zum Zeitpunkt der Transplantation wurde aus Serumkreatinin, dem International Normalized Ratio (INR) und dem Serumbilirubin (MELD-Score =  $10 \{0,957 \times \text{Log}_e(\text{Kreatinin mg/dl}) + 0,378 \times \text{Log}_e(\text{Bilirubin mg/dl}) + 1,120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0,643\}$ ) ermittelt (41). Ob es im Verlauf zu einem Rezidiv der Grunderkrankung kam (zum Beispiel erneuter Alkoholabusus, Reinfektion des Transplantats, weiterbestehende Autoimmunerkrankung), wurde ebenfalls erfasst.

Bezüglich der stattgehabten Operation wurden die Art der Transplantation (full-size Leber oder linker bzw. rechter Lebersplit), die Operationsdauer, die kalte Ischämiezeit, die Anastomosenzzeit und die Gesamtischämiezeit festgehalten. Ein Lebersplit bezeichnet hierbei das Verwenden nur eines Teils der Leber, wobei in unserer Klinik ein Lebersplit rechts durch die Lebersegmente IV-VIII und ein Lebersplit links die Segmente II-III definiert ist.

Folgende Parameter wurden zu den Kontrolluntersuchungen erhoben: Diabetes mellitus; Alter (in Jahren); Körpergröße und Körpergewicht; Leberverfettung, Leberfibrose, Leberinflammation und Leberhämosiderose in der jeweiligen Biopsie sowie der Nullbiopsie. Für die Erfassung des Diabetes-mellitus-Status wurde sowohl eine Diagnosestellung im SAP oder im Arztbrief beachtet, als auch ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48\text{mmol/l}$ ) in der Laboruntersuchung (42). Der Typ 1 Diabetes mellitus wurde

nicht vom Typ 2 Diabetes mellitus abgegrenzt. Die Analysen, Zusammenhänge und Diskussion der Ergebnisse wurden in Bezug auf einen Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Zusätzlich wurde der Body Mass Index ( $BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}$ ) zum Zeitpunkt aller Verlaufsuntersuchungen aus Körpergröße und Körpergewicht des Patienten berechnet. Basierend auf der Leberbiopsie mit anschließender histologischer Befundung durch das Institut für Pathologie wurden Verfettungsgrad, Fibrosegrad, Inflammationsgrad und Hämosiderose des Lebertransplantats extrahiert und nach einem einheitlichen System klassifiziert. Falls eine Nullbiopsie stattgefunden hatte, wurden hier die gleichen Parameter erhoben. Biopsien bis 14 Tage nach der Operation wurden ebenfalls als Nullbiopsie gewertet, wobei die seit der Operation verstrichene Zeit (in Tagen) festgehalten wurde. Der Grad der Inflammation, Fibrose und Hämosiderose wurden basierend auf Desmet und Scheuer codiert, dargestellt in Tabelle 3 (43,44).

Leberverfettung (<50% verfettete Zellen)	0 Keine Leberverfettung (<5%) 1 Leichtgradig: 5-10% der Zellen verfettet 2 Mittelgradig: 10-30% der Zellen verfettet 3 Hochgradig: 30-50% der Zellen verfettet
Fettleber (>50% verfettete Zellen)	4 Schwere Leberverfettung / Fettleber
Fibrose	0 Keine Fibrose 1 Geringgradig: portale Faservermehrung, keine Septen 2 Mittelgradig: Ausbildung portoportaler Septen 3 Hochgradig: Septen mit Zerstörung der Leberarchitektur 4 Leberzirrhose
Inflammation	0 Keine Inflammation 1 Geringe Inflammation 2 Mäßige Inflammation 3 Schwere Inflammation
Hämosiderose	0 Keine Hämosiderose 1 Leichte Hämosiderose 2 Mittelgradige Hämosiderose 3 Schwere Hämosiderose

Tabelle 3: Kodierung der histologischen Daten (45,46)

Minimale und geringe Inflammation wurden zu geringer Inflammation zusammengefasst, um zu kleine Subpopulationen zu vermeiden. Für die Leberverfettung wurde die histopathologische Unterteilung in Leberzellverfettung (<50% der Hepatozyten weisen eine Einlagerungen von Fettsäuren auf) und Fettleber (>50% der Hepatozyten sind von einer Leberzellverfettung betroffen) gewählt. Die Leberzellverfettung kann weiter in unterteilt werden in leichtgradige (5-10%), mittelgradige (10-30%) und hochgradige (30-50%) Leberverfettung (47). Für spätere Analysen nach bestimmten Merkmalen der Empfängerpopulation wurde die histologische Kodierung für jede Kategorie in 3 Gruppen zusammengefasst, dargestellt in Tabelle 4.

Leberverfettung	Gruppe 1 (Grad 0-1): keine-leicht Gruppe 2 (Grad 2-3): mittel-hochgradig / mäßig Gruppe 3 (Grad 4): schwer / Fettleber
Fibrose	Gruppe 1 (Grad 0): keine Gruppe 2 (Grad 1-2): mild-mäßig / leicht-mittel Gruppe 3 (Grad 3-4): schwer
Inflammation	Gruppe 1 (Grad 0): keine Gruppe 2 (Grad1): gering Gruppe 3 (Grad 2-3): mäßig/mittel – schwer
Hämosiderose	Gruppe 1 (Grad 0): keine Gruppe 2 (Grad 1): gering Gruppe 3 (Grad 2-3): mäßig/mittel – schwer

*Tabelle 4: Gruppierung der histologischen Merkmale für spätere Auswertungen nach bestimmten Merkmalen sowie anhand von Laborparametern (in Klammern die jeweiligen histologischen Grade, die der Gruppe zugeordnet wurden)*

Es wurden folgende Laborparameter jeweils präoperativ und zu den Zeitpunkten der Kontroll-Untersuchungen aus dem System ausgelesen: Gesamtcholesterin (in mg/dl), High Density Lipoprotein (HDL, in mg/dl), Low Density Lipoprotein (LDL, in mg/dl), Triglyceride (in mg/dl), HbA1c (in %) und Nüchtern glukose (in mg/dl).

Vom Organspender wurde erfasst: Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation, Geschlecht, BMI und Todesursache.

Wenn bestimmte Werte und Parameter nicht vorlagen, wurden diese als fehlend klassifiziert und im Anschluss nicht in die Rechnung miteinbezogen. Die gültigen

Prozentwerte bezogen sich dann auf die neue Gesamtheit N der in die Berechnung einfließenden Patienten.

Zur Auswertung und Bildung von Patientengruppen und Subgruppen wurden verschiedene Werte und Differenzen berechnet: Gewichtsklassen von jeweils Spender und Empfänger entsprechend ihres BMI (untergewichtig (BMI  $<18 \text{ kg/m}^2$ ), normalgewichtig (BMI  $18\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ ), übergewichtig (BMI  $25\text{-}29 \text{ kg/m}^2$ ), adipös (BMI  $>29 \text{ kg/m}^2$ )), die Differenz zwischen jeweils dem Fibrosegrad und dem Verfettungsgrad nach 5 Jahren im Vergleich zum 1. Jahr sowie die Differenz zwischen dem Gewicht nach 5 Jahren zum 1. Jahr. Für eine statistische Auswertung zu kleine Patientenpopulationen wurden zum Teil in einer gemeinsamen Übergruppe zusammengefasst.

### **2.3 Statistische Auswertung**

Alle Daten wurden mit der Statistik- und Analysesoftware *IBM SPSS Statistics* (Version 25 für Mac, IBM Corporation, 2017) erfasst, verschlüsselt und statistisch ausgewertet. Es kamen verschiedene statistische Testverfahren zur Anwendung. Der berechnete empirische Signifikanzwert  $p$  ist das Ergebnis eines Signifikanztests. Die Nullhypothese  $H_0$  (es gibt keinen Unterschied bzw. Zusammenhang) wird mit kleinerem  $p$ -Wert immer unwahrscheinlicher, dann wird sie zugunsten der Alternativ- oder Arbeitshypothese  $H_1$  (es besteht ein Unterschied bzw. Zusammenhang) verworfen. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Fehler 1. Art begangen wird, also dass die Nullhypothese  $H_0$  fälschlicherweise abgelehnt wird. Dieser Fehler soll unbedingt vermieden werden. Es wird als übliches Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$  gewählt. Demnach werden Testergebnisse mit  $p \leq 0,05$  als signifikant und Testergebnisse mit  $p > 0,05$  als nicht signifikant gewertet. Signifikant bedeutet, dass der Unterschied oder aber Zusammenhang zwischen den getesteten Gruppen nicht zufallsbedingt ist (48).

#### *Chi-Quadrat-Test*

Zum Vergleich zweier qualitativer Parameter wurden Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest verwendet. Der Test kann verwendet werden, um die Unabhängigkeit zweier Merkmale voneinander zu untersuchen. Die Arbeitshypothese  $H_1$  geht davon aus, dass eine Abhängigkeit besteht (49). Der Chi-Quadrat-Test kann auch verwendet werden, um die Signifikanz der im Folgenden aufgeführten Tests zu bestimmen. In der Arbeit wurde mit dem Test die Verteilung von Diabetes mellitus

ermittelt, zum Teil die Auswertung nach dem BMI vorgenommen sowie die Entwicklung der Leberinflammation und -fibrose untersucht.

#### *Wilcoxon-Test*

Der Wilcoxon-Test ist ein nichtparametrischer statistischer Test für zwei verbundene Stichproben. Abhängig sind die Messwerte zum Beispiel dann, wenn sie vom gleichen Patienten stammen, aber zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt wurden. Die Daten müssen mindestens ordinalskaliert sein. Mit dem Wilcoxon-Test kann geprüft werden, ob die beiden Stichproben in ihrer zentralen Tendenz verschieden sind. Dafür werden die absoluten Differenzen zwischen zwei Paaren berechnet und anschließend die Differenzen mit Rängen versehen. Paardifferenzen mit dem Wert 0 werden von der Rangverteilung ausgeschlossen. Schließlich werden positive und negative Rangplätze notiert. Es wird der mittlere Rang und Rangsummen gebildet, diese werden dann verglichen. Ist das Ergebnis signifikant, gibt es einen Unterschied in der zentralen Tendenz, d.h. vor und nach einer Maßnahme oder im Verlauf (50). Hier wurde der Test dazu verwendet, die Entwicklung der Leberverfettung über die Zeit zu untersuchen sowie die Zunahme von Diabetes-Mellitus-Diagnosen.

#### *Mann-Whitney-U-Test*

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nichtparametrischer statistischer Test für zwei unabhängige Stichproben und testet, ob die zentralen Tendenzen verschieden sind. Als Voraussetzung gilt, dass die abhängige Variable mindestens ordinalskaliert ist und die zusätzlich eine unabhängige Variable gegeben ist, mit der sich zwei zu vergleichende Gruppen bilden lassen. Die Messwerte werden von klein nach groß und unabhängig von den gebildeten Gruppen durch Ränge ersetzt. Dann wird für die beiden Gruppen jeweils die Rangsumme berechnet. Ist das Ergebnis signifikant, so kann davon ausgegangen werden, dass Unterschiede zwischen den Gruppen nicht zufallsbedingt sind (51). Der Mann-Whitney-U-Test wurde in dieser Arbeit für den Vergleich verschiedener Gewichtsklassen bezüglich der resultierenden Leberverfettung benutzt. Zudem konnten mithilfe des Tests Frauen und Männer hinsichtlich ihrer Merkmale gegenübergestellt werden.

### *Friedman-Test*

Der Friedman-Test ist ein nichtparametrischer statistischer Test für mehrere, voneinander abhängige Stichproben. Das heißt, er kann ebenso wie der Wilcoxon-Test verwendet werden, wenn die Daten vom gleichen Patienten, aber von unterschiedlichen Zeitpunkten stammen, es sich also um Messwiederholungen handelt. Er testet, ob sich die zentralen Tendenzen einer Variablen innerhalb mehrerer, voneinander abhängiger Gruppen unterscheiden. Die einzige Voraussetzung für den Test ist, dass die Variablen mindestens ordinalverteilt sind. Auch bei diesem Test handelt es sich um einen Rangsummentest, der nicht den absoluten Abstand zwischen Messwerten, sondern nur ihre Ordnung berücksichtigt (52). Der Test wurde verwendet, um die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im zeitlichen Verlauf zu untersuchen. Auch für eine Betrachtung der Entwicklung der Diabetes Mellitus Erkrankungen in verschiedenen Subgruppen konnte der Test verwendet werden. Zudem wurde der Test bei der statistischen Auswertung der Biopsie-Befunde angewandt.

### *Kruskal-Wallis-Test*

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nichtparametrischer statistischer Test für mehrere, voneinander unabhängige Stichproben. Er kann anstelle einer Varianzanalyse verwendet werden. Im Gegensatz zu dieser müssen hier die Messwerte nicht intervallskaliert und normalverteilt sein. Voraussetzungen sind mindestens eine Ordinalskalierung und eine unabhängige Variable, mithilfe derer die Gruppen gebildet werden. Ebenso wie der Friedman-Test ordnet der Kruskal-Wallis-Test die Messwerte ihrer Größe nach und teilt ihnen Ränge zu, wobei die Größe des Abstands zwischen den einzelnen Werten keine Beachtung findet (53). In der vorliegenden Arbeit wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, um den Zusammenhang zwischen Spender- und Empfänger-BMI zu untersuchen, die Auswertung nach dem Empfänger-BMI vorzunehmen und die weitere Entwicklung der Leberverfettung zu bewerten.

### *Rangkorrelation nach Spearman*

Mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman kann ein linearer Zusammenhang zweier Variablen bewiesen werden. Die Variablen können hierbei gleichsinnig oder gegenläufig miteinander korrelieren. Die Variablen müssen mindestens ordinalskaliert sein. Ihnen werden Ränge zugeordnet, mit denen gerechnet wird (54). Mit dem Test konnten in der

vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen Empfänger- und Spender-BMI untersucht werden.

Zur Darstellung der Ergebnisse benötigte Tabellen wurden innerhalb von Microsoft Word (Version 16.10 für Mac) erstellt und angepasst. Benötigte Graphiken wurden entweder modifiziert aus SPSS entnommen oder manuell mithilfe von Microsoft Excel (Version 16.11 für Mac) kreiert. Zur Darstellung wurden Balkendiagramme, gestapelte Balkendiagramme, Boxplots und Streudiagramme verwendet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Rezipienten zum Zeitpunkt der Transplantation

Von den insgesamt 414 eingeschlossenen Patienten waren 164 (39,6%) weiblich und 250 (60,4%) männlich. Der mediane Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 7 Jahre (5-10). Die häufigste Grunderkrankung, die letztendlich zum Organversagen und zur Transplantation führte, war die alkoholinduzierte Leberzirrhose bei 167 (40,3%) Patienten. Darauf folgte als zweithäufigste Transplantationsindikation die Hepatitis-C-Infektion bei 66 (15,9%) Patienten. Insgesamt 115 (27,8%) Patienten hatten auf dem Boden ihrer Zirrhose ein HCC entwickelt. Die Transplantationsindikationen wurden zur besseren Übersicht in 8 Gruppen zusammengefasst (siehe Tabelle 1, Kapitel 2.2). 308 (74,4%) Patienten litten an einer Leberparenchymerkrankung (alkoholinduzierte Leberzirrhose, HBV-Infektion, HCV-Infektion, autoimmune Zirrhose, kryptogene Zirrhose, NASH). 47 (11,4%) Patienten waren an einer cholestatischen Lebererkrankung erkrankt (PBS, PBC, PSC, SSC, BRIC, Caroli-Syndrom). Eine primäre Stoffwechselerkrankung (M. Wilson, familiäre Amyloidose,  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel, Oxalose) lag bei 9 (2,2%) Patienten vor. Eine vaskuläre Erkrankung (Budd-Chiari-Syndrom, M. Osler) stellte die Transplantationsindikation bei 8 (1,9%) Patienten da, bei 24 (5,8%) Patienten war die Indikation ein akutes Leberversagen (Virushepatitis, toxisch, sonstiges akutes Geschehen). 8 (1,9%) der Patienten hatten einen malignen und 2 (0,5%) der Patienten einen benignen Tumor entwickelt. Bei 8 (1,9%) Patienten war eine sonstige Erkrankung (Echinokokkose, polyzystische Leber- und Nierenerkrankung) die Transplantationsursache.

369 (89,1%) Patienten erhielten ein Lebertransplantat, 43 (10,4%) wurden einmal retransplantiert und 2 (0,5%) wurden zweimal retransplantiert. 394 (95,2%) der Patienten erhielten eine vollständige Leber, 19 (4,6%) einen rechtsseitigen Lebersplit und 1 (0,2%) Patient einen linksseitigen Lebersplit. Der MELD-Score wurde bei 384 Patienten erhoben, bei 30 fehlte er und konnte nicht nachträglich berechnet werden. Der Mittelwert betrug 19,1 Punkte ( $\pm$ 10,3) und der Median 16 Punkte (6; 55). Zum Zeitpunkt der Transplantation waren im Gesamtkollektiv 103 (24,9%) Patienten an Diabetes Mellitus erkrankt. Die demographischen Charakteristika des Kollektivs sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Zusätzlich sind in Tabelle 6 die HCC-Fälle aufgeführt.

	n (%) / Median (min; max)
<b>Geschlecht</b>	
w	164 (39,6)
m	250 (60,4)
<b>Alter in Jahren</b>	54 (20; 74)
<b>Grunderkrankung</b>	
Leberparenchymerkrankungen	308 (74,4)
- Alkoholinduzierte Zirrhose	167 (40,3)
- HCV	66 (15,9)
- HBV	23 (5,6)
- Alkohol + HCV	8 (1,9)
- Alkohol + HBV	4 (1,0)
- NASH	3 (0,7)
- Autoimmune Zirrhose	9 (2,2)
- Kryptogene Zirrhose	28 (6,8)
Cholestatische Erkrankungen	47 (11,4)
Stoffwechselerkrankungen	9 (2,2)
Vaskuläre Erkrankung	8 (1,9)
Akutes Leberversagen	24 (5,8)
Maligner Tumor	8 (1,9)
Benigner Tumor	2 (0,5)
Sonstiges	8 (1,9)
<b>Transplantat</b>	
Komplettes Lebertransplantat	394 (95,2)
Split rechts	19 (4,6)
Split links <sup>1</sup>	1 (0,2)
<b>Retransplantation</b>	43 (10,4)
<b>Re-Retransplantation</b>	2 (0,5)
<b>Meld-Score</b>	16 (6; 55)
<b>Diabetes Mellitus</b>	
ja	103 (24,9)
nein	311 (75,1)
<b>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</b>	26 (16; 43)*
BMI <25	174 (42,0)
BMI 25-29	159 (38,6)
BMI >29	79 (19,2)

Tabelle 5: Empfängercharakteristika (<sup>1</sup>auxilliäre Transplantation; \*Angabe zum BMI fehlt bei 2 Patienten)

HCC	n (%)
Leberparenchymerkrankungen	101 (32,8)
- Alkoholinduzierte Zirrhose	- 44 (26,3)
- HCV	- 37 (56,1)
- HBV	- 11 (47,8)
- Alkohol + HCV	- 2 (25,0)
- Alkohol + HBV	- 1 (25,0)
- NASH	- 3 (100)
- Autoimmune Zirrhose	- 0 (0)
- Kryptogene Zirrhose	- 3 (10,7)
Cholestatische Erkrankung	0 (0)
Stoffwechselerkrankung	2 (22,2)
Vaskuläre Erkrankung	1 (12,5)
Akutes Leberversagen	2 (8,3)
Maligner Tumor	0 (0)
Benigner Tumor	1 (0,5)
Sonstiges	0 (0)

Tabelle 6: Häufigkeiten von HCC in den verschiedenen Gruppen von Transplantationsindikationen

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 20 und 74 Jahren alt, der Mittelwert betrug 52,9 Jahre ( $\pm 10,1$ ) und der Median 54 Jahre (20-74) (Abb. 2, Kapitel 3.2).

Es wurde das Gewicht der Patienten vor der Lebertransplantation untersucht sowie die Patienten entsprechend ihres BMI in Gruppen eingeteilt. Es waren insgesamt 171 (41,3%) Patienten normalgewichtig und 3 (0,7%) Patienten untergewichtig, die im Folgenden aufgrund ihrer geringen Anzahl in die Gruppe der Normalgewichtigen miteinbezogen wurden. 159 (38,6%) der Patienten waren übergewichtig und 79 (19,2%) adipös. Für 2 Patienten fehlte eine Angabe bezüglich des BMI zum Zeitpunkt der Operation. Der Mittelwert des BMI vor der Transplantation beträgt  $26 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 4,6$ ) und der Median  $26 \text{ kg/m}^2$  (16-43). Der BMI war signifikant höher bei männlichen als bei weiblichen Patienten ( $26,61 \text{ kg/m}^2$  vs.  $25,13 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0,01$ ) (Abb. 1).

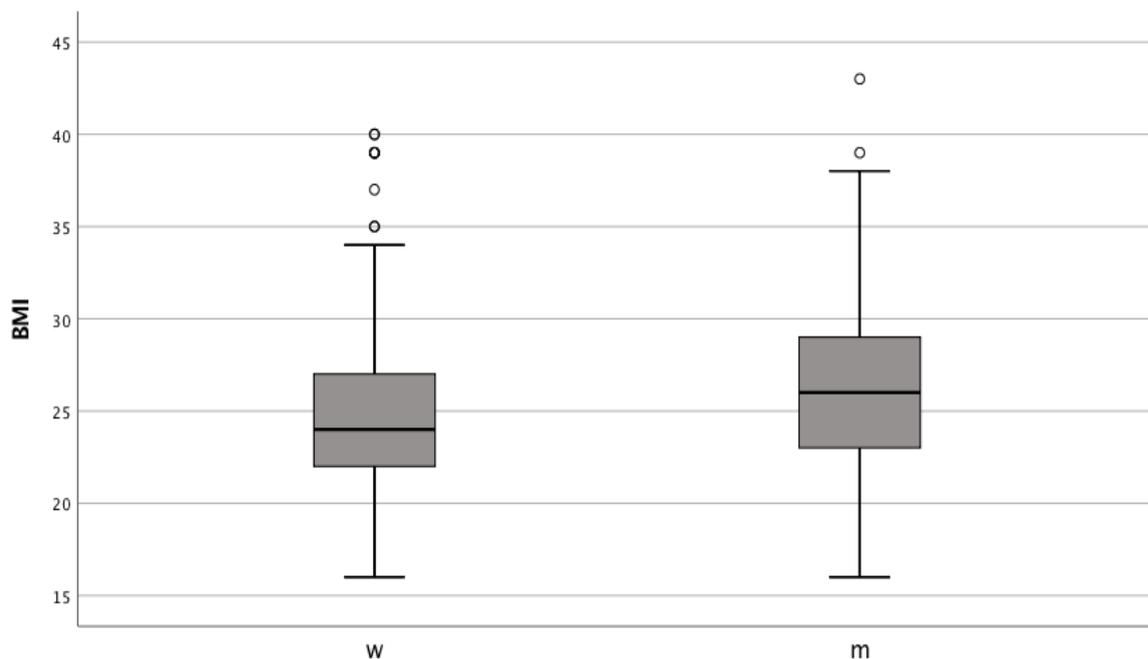


Abbildung 1: BMI zum Zeitpunkt der Transplantation in Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten, Männer haben einen signifikant höheren BMI als Frauen (26,61 kg/m<sup>2</sup> vs. 25,13 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,01$ ).

### 3.2 Beschreibung der Spenderparameter

Im Folgenden sollen die erhobenen Charakteristika der Organspender näher betrachtet werden. Von den 414 Spendern waren 210 (50,7%) männlich und 201 (48,6%) weiblich, bei 3 Organen konnten keine Angaben zum Geschlecht gefunden werden.

Die Organspender waren zwischen 8 und 90 Jahre alt. Der Mittelwert beträgt 50,5 Jahre ( $\pm 17,7$ ) und der Median 52 Jahre (8-90) (Abb. 2).

Es wurden 394 (95,2%) vollständige Lebern, 19 (4,6%) rechtsseitige Leber-Splits und 1 (0,2%) linksseitiger Leber-Split transplantiert. Die kalte Ischämiezeit (Zeit ohne Blutversorgung des Organs unter adäquater Kühlung) beträgt im Mittel 558,9 Minuten ( $\pm 179,0$ ) und der Median war 555,50 Minuten (8-1499). Der Mittelwert der Anastomosenzeit (warme Ischämiezeit; Zeit von Entnahme des Organs aus der Kühlung bis zur Anastomisierung mit den Gefäßen und Reperfusion im Körper des Empfängers) beträgt 48,75 Minuten ( $\pm 20,8$ ) und der Median war 45 Minuten (5-165). Die gesamte Ischämiezeit (kalte Ischämiezeit + Anastomosenzeit) beträgt im Mittel 607,67 ( $\pm 183,7$ ) Minuten und der Median war 608 Minuten (36-1633).

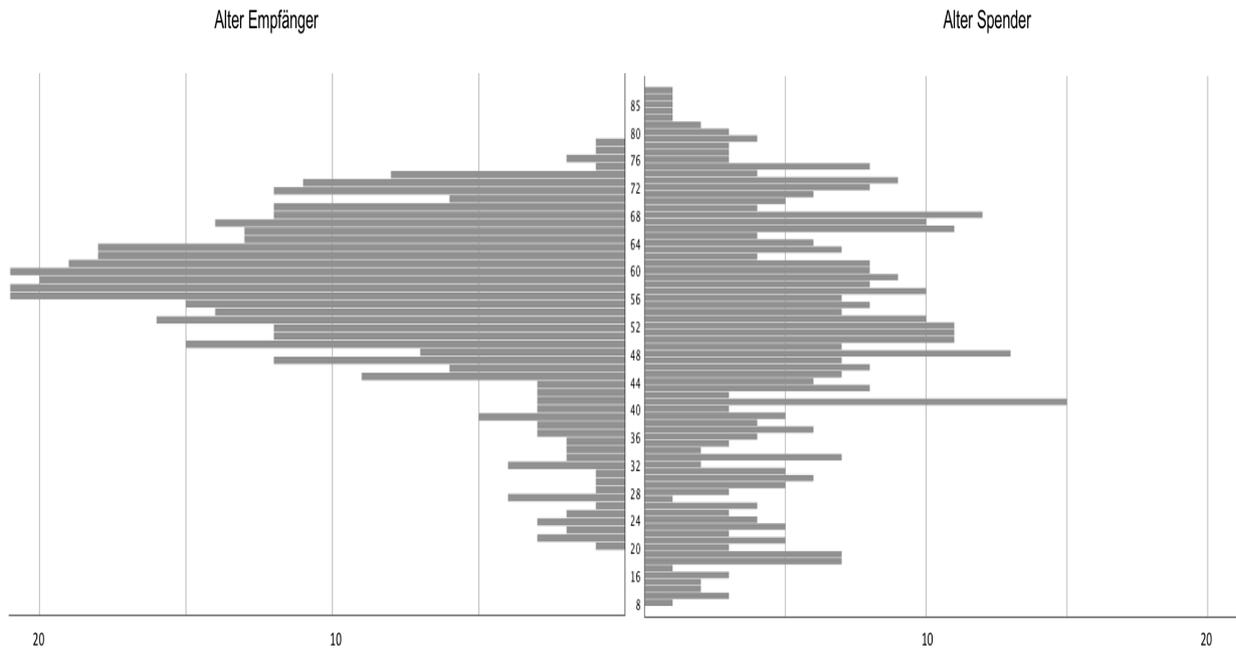


Abbildung 2: Altersverteilungen mit absoluter Häufigkeit (x-Achse: Anzahl Patienten / y-Achse: Alter in Jahren); links: Alter des Empfängers zum Zeitpunkt der Transplantation; rechts: Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Organentnahme.

Bei 246 (59,4%) Patienten wurde eine Nullbiopsie durchgeführt, wobei nicht immer alle Merkmale eindeutig in den schriftlichen histopathologischen Befunden definiert waren. 73 (34,4%) der Transplantate zeigten keine und 68 (32,1%) nur eine geringfügige Verfettung. 113 (55,4%) der Transplantate zeigten keine Fibrose und 69 (33,8%) eine leichtgradige Fibrose. 66 (37,5%) der Lebern waren entzündungsfrei und 80 (45,5%) wiesen ein leichtes Entzündungsinfiltrat auf. 83 (73,5%) der Lebern waren ohne Hämosiderose. Umgekehrt zeigten 71 (33,5%) der Lebertransplantate eine höhergradige Verfettung (mittelgradig, hochgradig oder schwere Leberverfettung) und 22 (10,8%) eine höhergradige Fibrose (mittelgradig, hochgradig oder Zirrhose). 30 (17%) waren stärker entzündlich infiltriert (mittelgradig oder schwergradig) und 30 (26,5%) zeigten Eisenablagerungen. Die demographischen Charakteristika des Spenderkollektivs wurden in Tabelle 7 zusammengefasst.

	n (%) / Median (min; max)
<b>Geschlecht</b>	
w	201 (48,6)
m	210 (50,7)
<b>Alter</b>	52 (8;90)
<b>BMI zur Tx</b>	25 (15; 46)
<18	2 (0,5)
18-24	172 (43,0)
25-29	169 (42,3)
>29	57 (14,2)
<b>Ischämie</b>	
Kalte Ischämie	555,5 (18; 1499)
Anastomosenzzeit	45 (5; 165)
Gesamte Ischämiezeit	608 (36; 1633)
<b>Nullbiopsien</b>	246 (59,4)
<b>Verfettung</b>	212 (51,2)
keine	73 (34,4)
gering	68 (32,1)
mittel	25 (11,8)
hoch	33 (15,6)
Fettleber	13 (6,1)
<b>Fibrose</b>	204 (49,3)
keine	113 (55,4)
gering	69 (33,8)
mittel	20 (9,8)
schwer	2 (1,0)
Zirrhose	0
<b>Inflammation</b>	176 (42,5)
keine	66 (37,5)
leicht	80 (45,5)
mittel	29 (16,5)
schwer	1 (0,2)
<b>Hämosiderose</b>	113 (27,3)
keine	83 (73,5)
gering	28 (24,8)
mittel	2 (1,8)
schwer	0

Tabelle 7: Spendercharakteristika

Bezüglich dem BMI der Spender fand sich ein Mittelwert von  $25,8 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 4,3$ ) und ein Median von  $25 \text{ kg/m}^2$  (15-46). Insgesamt waren 174 (43,5%) Patienten normalgewichtig und 169 (42,3%) übergewichtig. 40 (10,0%) Patienten hatten Adipositas Grad I, 13 (3,2%) Adipositas Grad II und 4 (1,0%) Adipositas Grad III. Bei der Auswahl der Spenderlebern wurde in unserer Klinik stets versucht, Empfänger mit Lebern von etwa gleich großen beziehungsweise schweren Spendern zu versorgen. Dies bestätigte sich in der Analyse der Daten. Die BMI von Spender und Empfänger korrelierten miteinander. Die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman ergab ein signifikantes Ergebnis mit  $p < 0,01$  (Abb. 3).

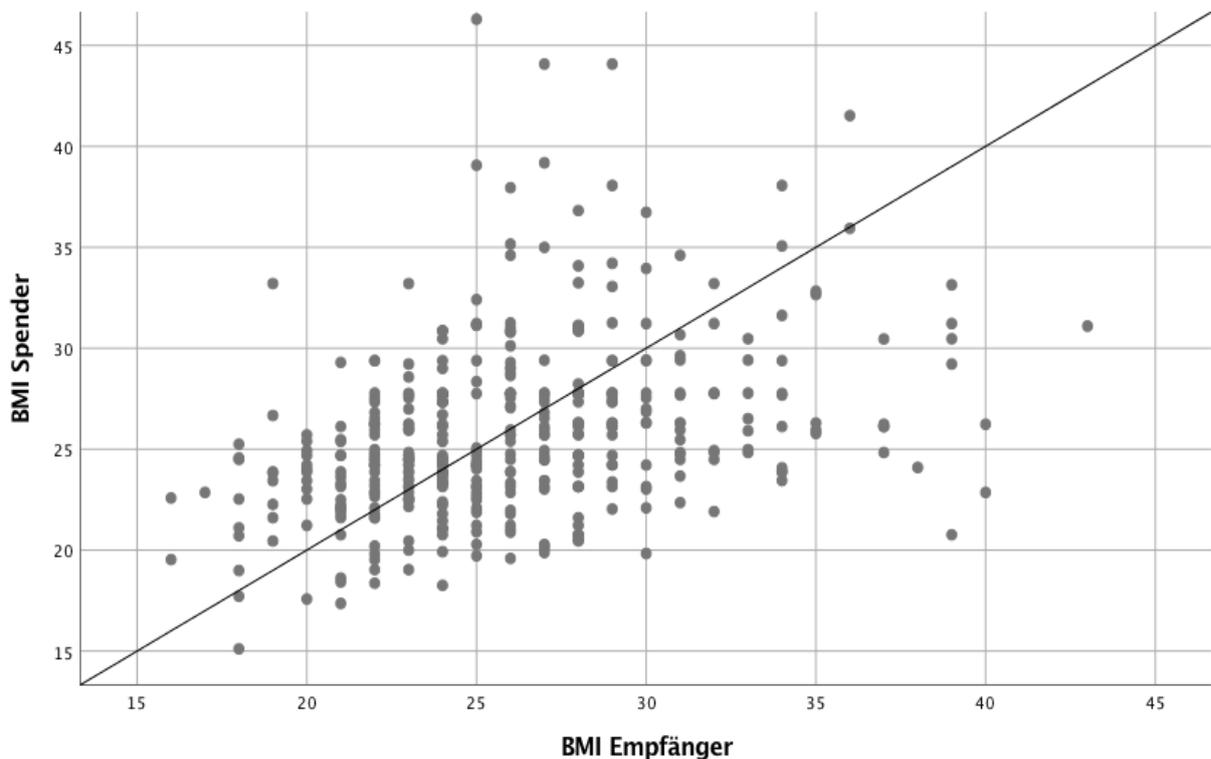


Abbildung 3: Gewichtskorrelation bei Transplantation.

### 3.3 Verlauf nach der Transplantation

#### 3.3.1 Komorbiditäten und Gewicht

An Diabetes Mellitus waren zum Zeitpunkt der Transplantation 103 (24,9%) Patienten erkrankt. Nach 1 Jahr waren 114 (27,5%) Patienten und nach 5 Jahren 137 (33,1%) von 414 Patienten erkrankt. Nach 7 Jahren hatten 128 (34,8%) von 368 Patienten und nach 10 Jahren 63 (32,6%) von 193 Patienten einen Diabetes. Es kam zu einer Zunahme von Diabetes-Mellitus-Erkrankungen über die ersten 7 Jahre des Beobachtungszeitraums. Zum Zeitpunkt der Untersuchung nach 10 Jahren ist der Anteil der Erkrankten etwas zurückgegangen (Abb. 4). Es wurde die Prävalenz der Diabetes-Mellitus-Erkrankung nach 5 Jahren im Vergleich zu der Prävalenz nach 1 Jahr mithilfe des Wilcoxon-Test untersucht. Die Zunahme war signifikant (137(33,5%) vs. 114(27,5%);  $p < 0,01$ ) (Abb. 4).

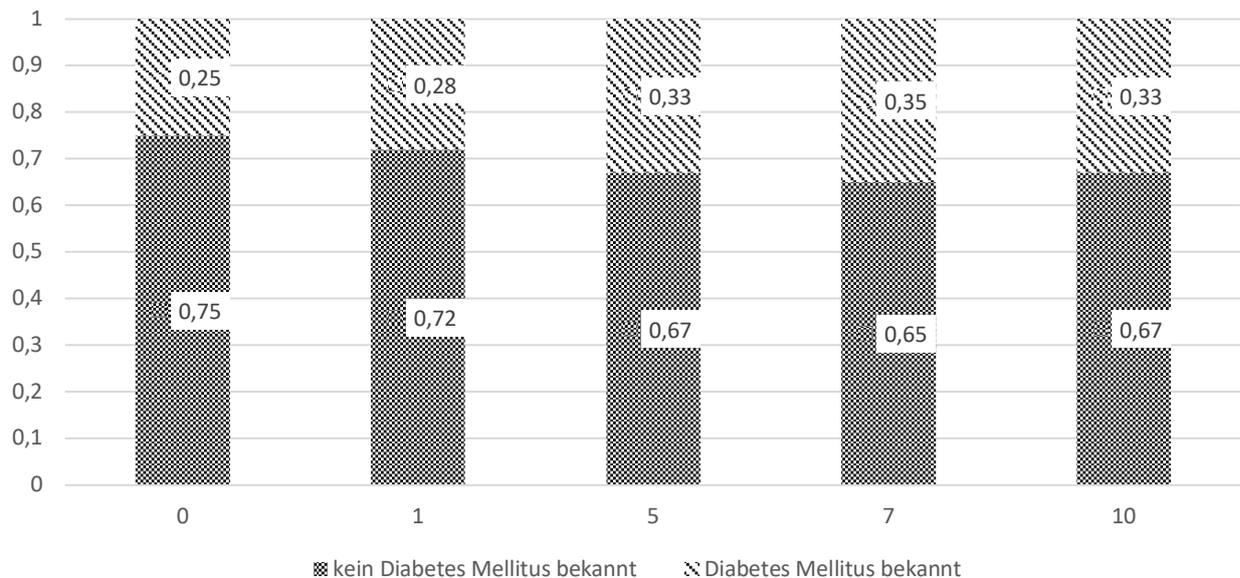


Abbildung 4: Relativer Anteil an Diabetes-Erkrankten im Verlauf, signifikante Zunahme der Diabetes-Mellitus-Prävalenz Jahr 5 zu Jahr 1 mit  $p < 0,01$  (x-Achse: Jahr / y-Achse: relativer Anteil).

Im Folgenden wird die Entwicklung des BMI beschrieben. Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 5 dargestellt. Nach 1 Jahr waren 87 (34,4%) Patienten übergewichtig und 52 (20,6%) adipös, nach 3 Jahren waren 103 (36%) übergewichtig und 81 (28,3%) adipös. Nach 5 Jahren hatten 122 (38,5%) der Patienten Übergewicht und 94 (29,7%) Adipositas. Nach 7 Jahren bzw. 10 Jahren waren 109 (35,9%) bzw. 66 (38,8%) der Patienten übergewichtig und 92 (30,3%) bzw. 46 (27,1%) adipös. Insgesamt stieg das Gewicht der Patienten bis zum Zeitpunkt von 5 Jahren an, das Ergebnis war signifikant

(Normalgewichtige Patienten 114(45,1%) vs. 102 (35,7%) vs. 101(31,9%);  $p<0,01$ ). Im Anschluss kam es zu einer Verkleinerung der Kohorte durch weniger eingeschlossene Patienten und es gab prozentual gesehen wieder einen kleinen Anstieg der Normalgewichtigen (Abb. 5).

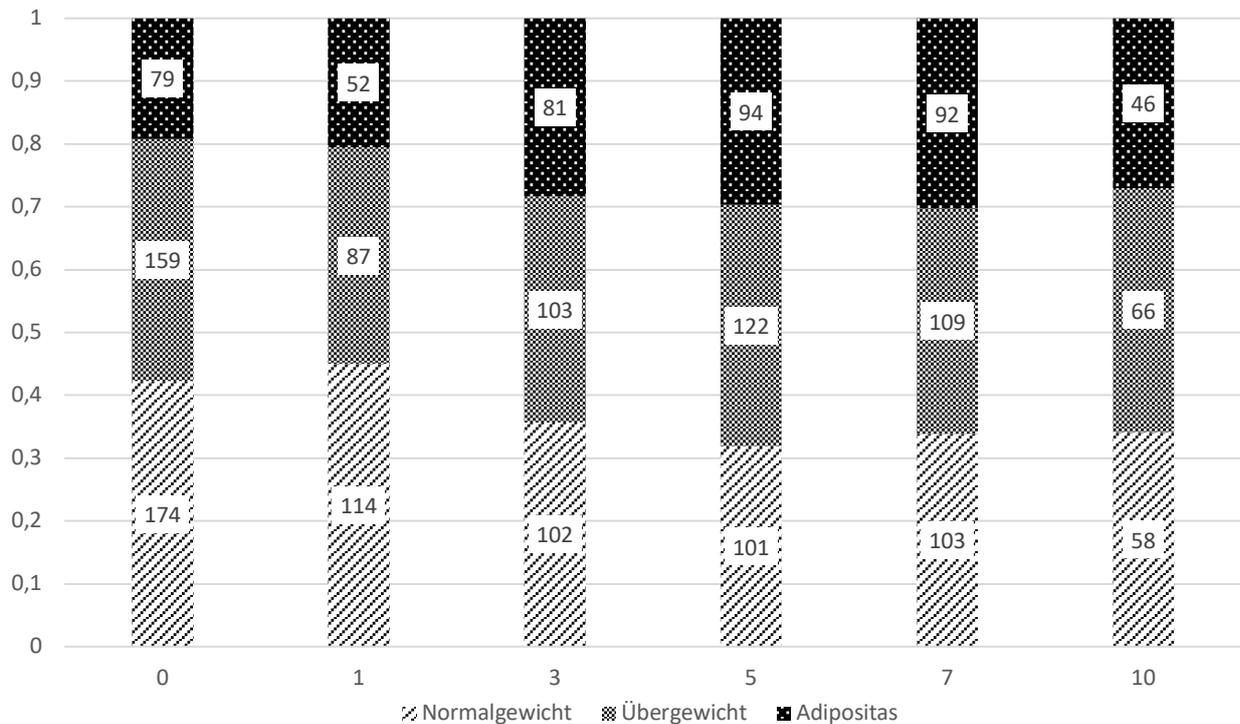


Abbildung 5: Absoluter Anteil an Normalgewichtigen, Übergewichtigen und Adipösen im Verlauf, signifikante Unterschiede zu den Kontrolluntersuchungen Jahr 0 bis 5 mit  $p<0,01$ ; gestapelt und auf 100% skaliert (x-Achse: Jahr / y-Achse: relativer Anteil).

Es ergaben sich Unterschiede in Bezug auf das Körpergewicht von Frauen im Vergleich zu Männern. Es wurden, aufgeteilt nach Geschlecht, jeweils die 3 Gewichtsgruppen zum Operationszeitpunkt sowie zu den Kontrolluntersuchungen nach 1, 3, 5, 7 und 10 Jahren betrachtet und der Mann-Whitney-Test verwendet. Männer waren bei all diesen Kontrolluntersuchungen, außer nach 10 Jahren, signifikant übergewichtiger und adipöser als Frauen: Jahr 0 (163(65,7%) vs. 75(45,7%);  $p<0,01$ ), Jahr 1 (100(66,6%) vs. 39(37,9%);  $p<0,01$ ), Jahr 3 (131(74,5%) vs. 53(48,1%);  $p<0,01$ ), Jahr 5 (145(75,9%) vs. 71(56,3%);  $p<0,01$ ), Jahr 7 (133(73,5%) vs. 68(55,3%);  $p<0,01$ ) und Jahr 10 (73(70,2%) vs. 39(59,1%);  $p=0,27$ ). Es fiel bei Betrachtung der Zahlen zudem auf, dass der Anteil der übergewichtigen/adipösen männlichen Empfängern recht linear zunahm, während er bei Frauen schwankte. Die Ergebnisse wurden in Abbildung 6 dargestellt.

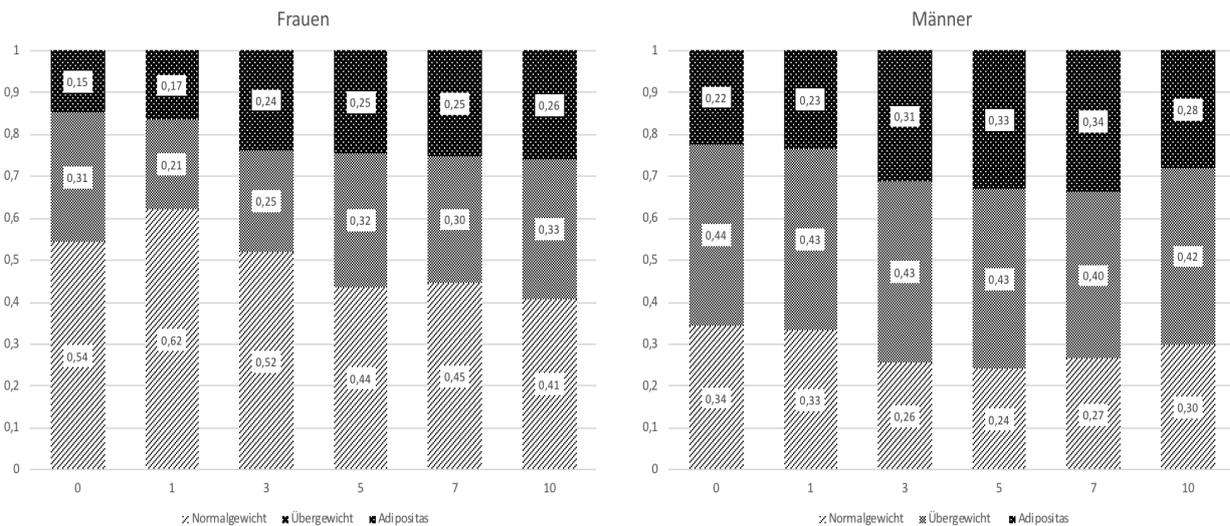


Abbildung 6: Relativer Anteil an Normalgewichtigen, Übergewichtigen und Adipösen nach Geschlecht gruppiert, gestapelt und auf 100% skaliert (x-Achse: Jahr / y-Achse: relativer Anteil).

### 3.3.2 Auswertung der Biopsiebefunde

Die histologischen Befunde zu den einzelnen Kontrolluntersuchungen wurden hinsichtlich ihrer vier Qualitäten (Verfettung, Fibrose und Inflammation des Transplantats sowie Eisenablagerungen) ausgewertet. Es wurde der Friedman-Test angewendet. Anschließend wurde ein paarweiser Vergleich durchgeführt. Bei der Berechnung wurde der Zeitpunkt der Transplantation (Jahr 0) ausgeschlossen, da hier vergleichsweise wenig Informationen bzw. Biopsien vorlagen.

Für die Leberverfettung blieb die Verteilung der unterschiedlichen Steatosegrade über den Beobachtungszeitraum hinweg vergleichbar, dargestellt in Tabelle 8 / Abbildung 7.

Zeitpunkt Biopsie	0 n=212	1 n=332	3 n=296	5 n=281	7 n=208	10 n=115
<i>Keine Verfettung</i>	73 34,4%	117 35,2%	105 35,5%	92 32,7%	75 36,1%	43 37,4%
<i>Leichte Verfettung</i>	68 32,1%	92 27,7%	73 24,7%	67 23,8%	45 21,6%	27 23,5%
<i>Mäßige Verfettung</i>	25 11,8%	49 14,8%	42 14,2%	28 10,0%	31 14,9%	14 12,2%
<i>Hochgradige Verfettung</i>	33 15,6%	49 14,8%	51 17,2%	66 23,5%	39 18,8%	19 16,5%
<i>Fettleber</i>	13 6,1%	25 7,5%	25 8,4%	28 9,9%	18 9,6%	12 10,5%

Tabelle 8: Verfettungsgrade in den Leberbiopsien

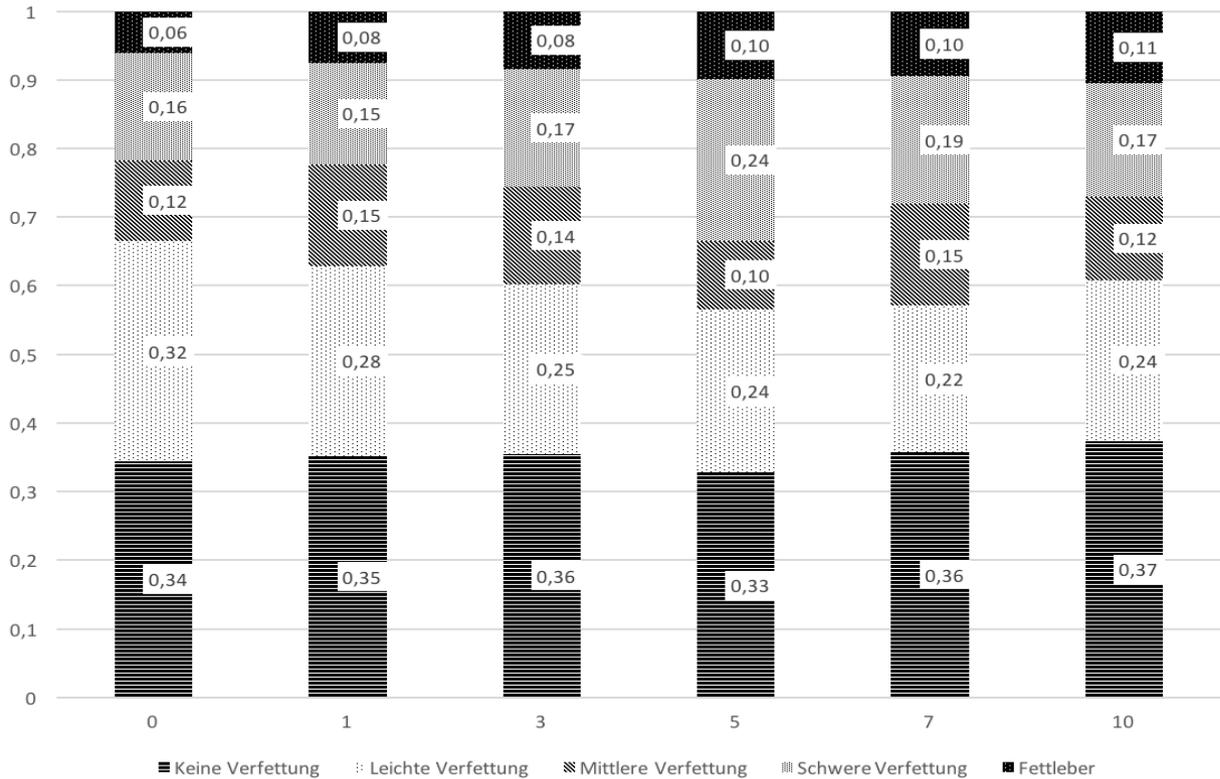


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Leberverfettung zu den Kontrolluntersuchungen, keine signifikanten Unterschiede (x-Achse: Jahr / y-Achse: relativer Anteil)

Die Leberfibrose nahm vom ersten bis zum zehnten Jahr nach Transplantation etwas ab. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Schweregrade von Jahr 10 gegenüber Jahr 5 (*keine/geringe Fibrose 81(70,5%) vs. 168(58%); p<0,01*). Die Häufigkeiten wurden in Tabelle 9 und Abbildung 8 dargestellt.

Zeitpunkt Biopsie	0 n=210	1 n=354	3 n=310	5 n=290	7 n=213	10 n=115
<i>Keine Fibrose</i>	113 55,4%	55 15,5%	52 16,8%	48 16,6%	50 23,5%	34 29,6%
<i>Geringe Fibrose</i>	69 33,8%	164 46,3%	118 38,1%	120 41,4%	91 42,7%	47 40,9%
<i>Mäßige Fibrose</i>	20 9,8%	126 35,6%	123 39,7%	103 35,5%	60 28,2%	26 22,6%
<i>Schwere Fibrose</i>	2 1,0%	9 2,5%	14 4,5%	17 5,9%	11 5,2%	5 4,3%
<i>Leberzirrhose</i>	- -	- -	3 1,0%	2 0,7%	1 0,5%	3 2,6%

Tabelle 9: Fibrosegrade in den Leberbiopsien

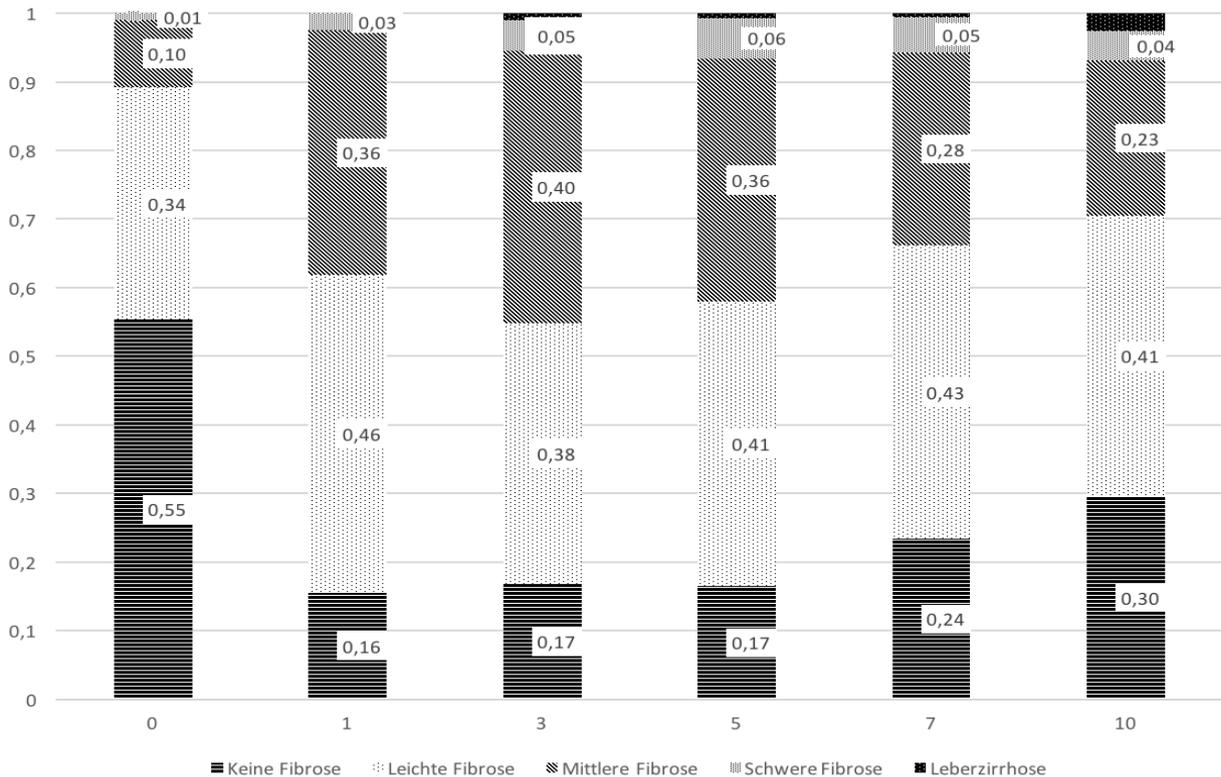


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Leberfibrose zu den Kontrolluntersuchungen, Verteilung nach 10 Jahren vs. 5 Jahren unterschiedlich mit  $p < 0,01$  (x-Achse: Jahr / y-Achse: relativer Anteil)

Auch der Grad der Leberinflammation zeigte sich über den zeitlichen Verlauf abnehmend: Leberbefunde ohne Inflammation nahmen zu und mäßige / schwere Inflammation ab, wie in Tabelle 10 und Abbildung 9 dargestellt. Im paarweisen Vergleich ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrolle nach 10 Jahren und den Kontrollen nach Jahr 1 (keine Inflammation 60 (52,6%) vs. 107(30,2%);  $p=0,03$ ), Jahr 3 (60(52,6%) vs. 112(36,2%);  $p < 0,01$ ) und Jahr 5 (60 (52,6%) vs. 103(35,6%);  $p=0,02$ ).

Zeitpunkt Biopsie	0 n=176	1 n=354	3 n=309	5 n=288	7 n=212	10 n=114
Keine Inflammation	66 37,5%	107 30,2%	112 36,2%	103 35,8%	89 42,0%	60 52,6%
Leichte Inflammation	80 45,5%	133 37,6%	88 28,5%	118 41,0%	85 40,1%	43 37,7%
Mäßige Inflammation	29 16,5%	107 30,2%	101 32,7%	60 20,8%	35 16,5%	11 9,6%
Schwere Inflammation	1 0,6%	7 2,0%	8 2,6%	7 2,4%	3 1,4%	- -

Tabelle 10: Inflammationsgrade in den Leberbiopsien

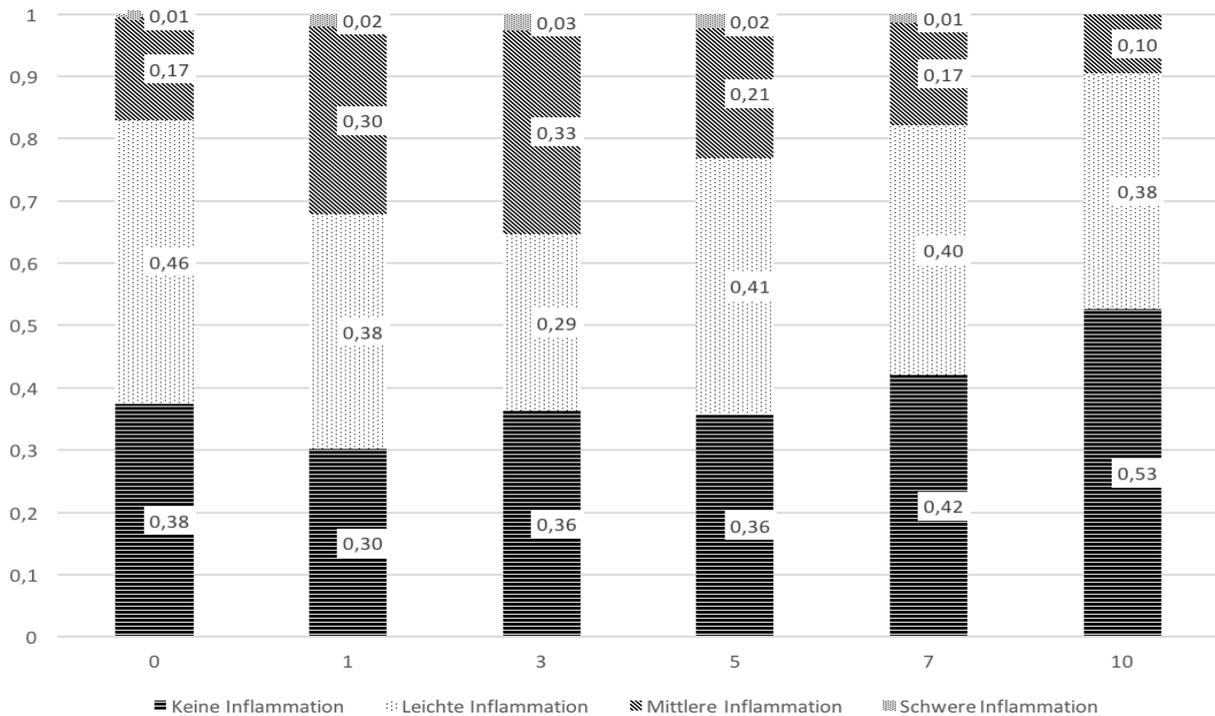


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Leberinflammation zu den Kontrolluntersuchungen, signifikante Unterschiede Jahr 10 vs. Jahr 1,3 und 5 mit  $p < 0,01$  (x-Achse: Jahr / y-Achse: relativer Anteil)

Bezüglich der Hämosiderose konnten keine signifikanten Unterschiede zu den verschiedenen Zeitpunkten nachgewiesen werden. Die Verteilung blieb annähernd gleich, wie in Tabelle 11 und Abbildung 10 dargestellt.

Zeitpunkt Biopsie	0 n=113	1 n=245	3 n=221	5 n=217	7 n=167	10 n=101
Keine Hämosiderose	83 73,5%	181 73,9%	157 71,0%	150 69,1%	114 68,3%	80 79,2%
Leichte Hämosiderose	28 24,8%	59 24,1%	53 24,0%	51 23,5%	49 29,3%	19 18,8%
Mäßige Hämosiderose	2 1,8%	3 1,2%	8 3,6%	12 5,5%	3 1,8%	1 1,0%
Starke Hämosiderose	-	2 0,8%	3 1,4%	4 1,8%	1 0,6%	1 1,0%

Tabelle 11: Hämosiderosegrade in den Leberbiopsien

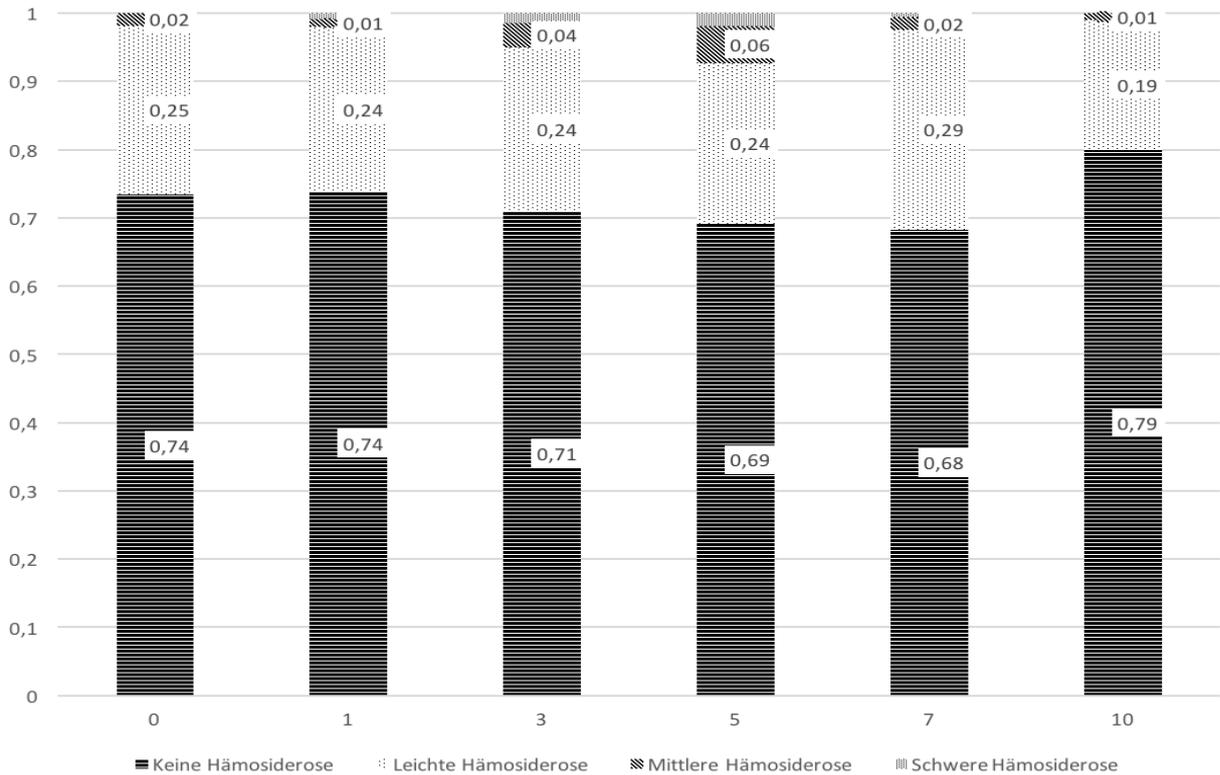


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Hämösiderose in der Leber zu den Kontrolluntersuchungen, nicht signifikant mit  $p=0,97$  (x-Achse: Jahr / y-Achse: relativer Anteil)

### 3.4 Auswertung nach bestimmten Merkmalen

#### 3.4.1 Auswertung nach Spender-BMI

Es sollten verschiedene Merkmale untersucht werden. Zunächst wurde eine Auswertung nach dem Spender-BMI vorgenommen. Hierzu wurden die vorliegenden Nullbiopsiebefunde ausgewertet. Die Kategorien aller vier histologischen Merkmale wurden zu jeweils 3 Gruppen zusammengefasst, um zu kleine Fallzahlen in den Subgruppen zu verhindern. Diese Einteilung wurde für das gesamte Kapitel 3.4 beibehalten. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde die Gruppenzugehörigkeit des Spenders (normalgewichtig – übergewichtig – adipös) mit dem Zustand der Leber zum Zeitpunkt der Entnahme (Nullbiopsie) korreliert.

Von den normalgewichtigen Spendern wiesen 65 (70,7%) keine oder eine leichte Leberverfettung auf und 23 (25,0%) eine mäßige. 4 (4,3%) Patienten litten unter einer Fettleber. Im Vergleich hatten von den adipösen Spendern 20 (66,7%) keine bis leichte Fetteinlagerungen, 9 (30,0%) mäßig-hochgradige und 1 (3,3%) eine schwere

Leberversfettung, also Fettleber. Bezüglich einer Leberfibrose zeigten 58 (63,0%) der Normalgewichtigen keine Fibrosierung, 33 (35,9%) eine milde-mäßige und 1 (1,1%) eine Zirrhose. Bei den Adipösen waren 15 Patienten (57,7%) ohne Fibrose und 11 (42,3%) hatten eine milde-mäßige Fibrose. Bei 31 (40,3%) normalgewichtigen Patienten ließ sich keine Inflammation feststellen, bei 46 (59,7%) eine Geringgradige. Hingegen wies die Leber in der Gruppe der adipösen Patienten in 6 (30,0%) Fällen keine, in 13 (65,0%) Fällen eine geringe und in 1 (5,0%) Fall eine höhergradige Inflammation auf. Es fiel statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Spender-BMI und histologischem Befund der Nullbiopsie auf.

Korrelationen ergaben sich zwischen dem BMI des Spenders und dem BMI des Empfängers sowie der Grunderkrankung, der Diabetes Mellitus- und der HCC-Prävalenz des Empfängers: Nachdem mithilfe der Rangkorrelation nach Spearman ein linearer Zusammenhang von Spender- und Empfänger-BMI gezeigt werden konnte, wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests der Zusammenhang zwischen Spender- und Empfänger-BMI über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet: Der Spender-BMI korrelierte signifikant mit dem Empfänger-BMI zu den Jahren 1-7 ( $p < 0,01$ ). Die Empfänger von Lebern von adipösen und übergewichtigen Spendern litten signifikant häufiger unter Leberparenchymerkrankungen als die Empfänger von Lebern normalgewichtiger Spender (48(84,2%) vs. 133(78,7%) vs. 117(67,2%);  $p < 0,01$ ). Empfänger von Lebern nicht normalgewichtiger Spender waren signifikant häufiger an Diabetes Mellitus erkrankt als Empfänger von den Organen Normalgewichtiger (17(29,8%) vs. 54(32,0%) vs. 28(16,1%);  $p < 0,01$ ) und hatten in der Vergangenheit häufiger ein HCC entwickelt (25(43,9%) vs. 48(28,4%) vs. 33(19%);  $p < 0,01$ ). Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in Tabelle 12 dargestellt.

	<b>Spender BMI &lt;25</b> n=174	<b>Spender BMI 25-29</b> n=169	<b>Spender BMI &gt;29</b> n=57	<b>Signifikanz°</b>
<b>Geschlecht</b>				
<b>Empfänger</b>				<b>p&lt;0,01</b>
w	85 (48,9%)	55 (32,5%)	15 (26,3%)	
m	89 (51,1%)	114 (67,5%)	42 (73,7%)	
<b>Alter Empfänger*</b>	54 (21; 68)	55 (20; 72)	53 (32; 69)	p=0,44
<b>BMI Empfänger*</b>				<b>p&lt;0,01</b>
Normalgewicht	101 (58,4%)	59 (35,1%)	5 (8,8%)	
Übergewicht	55 (31,8%)	69 (41,1%)	31 (54,4%)	
Adipositas	17 (8,1%)	40 (23,8%)	21 (36,8%)	
<b>Grunderkrankung</b>				
<b>Empfänger</b>				<b>p&lt;0,01</b>
Leberparenchym- Erkrankung	117 (67,2%)	133 (78,7%)	48 (84,2%)	
cholestatisch	25 (14,4%)	16 (9,5%)	5 (8,8%)	
Sonstiges	32 (18,4%)	20 (11,8%)	4 (7,0%)	
<b>Diabetes Mellitus</b>				
<b>Empfänger*</b>	28 (16,1%)	54 (32,0%)	17 (29,8%)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>HCC Empfänger</b>	33 (19,0%)	48 (28,4%)	25 (43,9%)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>Nullbiopsien</b>				
<b>Verfettung</b>				p=0,137
keine-leicht	65 (70,7%)	53 (61,6%)	20 (66,7%)	
mäßig	23 (25,0%)	25 (29,1%)	9 (30,0%)	
schwer	4 (4,3%)	8 (9,3%)	1 (3,3%)	
<b>Fibrose</b>				p=0,168
keine	58 (63,0%)	37 (45,7%)	15 (57,7%)	
mild-mäßig	33 (35,9%)	43 (53,1%)	11 (42,3%)	
schwer	1 (1,1%)	1 (1,2%)	-	
<b>Inflammation</b>				p=0,429
keine	31 (40,3%)	28 (36,8%)	6 (30,0%)	
gering	46 (59,7%)	48 (63,2%)	13 (65,0%)	
mäßig-schwer	-	-	1 (5%)	
<b>Hämosiderose</b>				p=0,292
keine	40 (75,5%)	26 (65,0%)	15 (83,3%)	
gering	12 (22,6%)	13 (32,5%)	3 (16,7%)	
mäßig-schwer	1 (1,9%)	1 (2,5%)	-	

Tabelle 12: Patientencharakteristika und Nullbiopsien nach Spender-BMI (\*zum Zeitpunkt der Transplantation; °Kruskal-Wallis-Test)

### 3.4.2 Auswertung nach Empfänger-BMI

Das Patientenkollektiv wurde anhand des Körpergewichts zum Zeitpunkt der Transplantation in 3 Gruppen aufgeteilt: Patienten mit Normalgewicht (BMI <25), Übergewicht (BMI 25 bis <30) und Adipositas (BMI ≥30). Untergewichtige Patienten wurden aufgrund ihrer sehr geringen Anzahl zu der Gruppe der Normalgewichtigen gezählt. So sollte der Einfluss des BMI auf die Entwicklung des Organs untersucht werden. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 13 dargestellt.

	Normalgewicht n=174	Übergewicht n=159	Adipositas n=79	Signifikanz°
<b>Geschlecht*</b>				<b>p&lt;0,01</b>
w	89 (51,1%)	51 (32,1%)	24 (30,4%)	
m	85 (48,9%)	108 (67,9%)	55 (69,6%)	
<b>Alter im Median*</b>	53 (20;74)	55 (27; 70)	55 (31; 72)	
<b>Grunderkrankung*</b>				<b>p&lt;0,01</b>
Leberparenchym	105 (60,3%)	131 (82,4%)	71 (89,9%)	
- Alkohol	41 (39,0%)	78 (59,5%)	47 (89,9%)	
- HCV/ HBV	41 (39,0%)	35 (26,7%)	13 (18,3%)	
- Alkohol + HCV/HBV	4 (3,8%)	5 (3,8%)	3 (4,2%)	
- Andere	19 (18,1%)	13 (9,9%)	8 (11,3%)	
Cholestatisch	37 (21,3%)	8 (5%)	2 (2,5%)	
Sonstige	32 (18,4%)	20 (17,1%)	6 (7,6%)	
<b>Diabetes Mellitus*</b>	27 (15,5%)	44 (27,7%)	31 (39,2%)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>HCC*</b>	29 (16,7%)	47 (29,6%)	30 (38,0%)	<b>p&lt;0,01</b>
<b>Nullbiopsien</b>				
<b>Verfettung</b>				p=0,991
keine-leicht	56 (66,7%)	59 (67,0%)	25 (64,1%)	
mäßig	23 (27,4%)	22 (25,0%)	13 (33,3%)	
schwer	5 (6,0%)	7 (8,0%)	1 (2,6%)	
<b>Fibrose</b>				p=0,512
keine	41 (55,4%)	55 (59,1%)	17 (47,2%)	
mild-mäßig	32 (43,2%)	37 (39,8%)	19 (52,8%)	
schwer	1 (1,4%)	1 (1,1%)	-	
<b>Inflammation</b>				p=1,0
keine	25 (36,8%)	29 (37,7%)	11 (36,7%)	
gering	43 (63,2%)	47 (61,0%)	19 (63,3%)	
mäßig-schwer	-	1 (1,3%)	-	
<b>Hämosiderose</b>				p=0,301
keine	27 (69,2%)	40 (71,4%)	15 (88,2%)	
gering	11 (28,2%)	15 (26,8%)	2 (11,8%)	
mäßig-schwer	1 (2,6%)	1 (1,8%)	-	

Tabelle 13: Subgruppen nach dem BMI vor der Transplantation (\*auf den Rezipient zum Zeitpunkt der Transplantation bezogen; °Kruskal-Wallis-Test)

Die Empfänger waren in allen Gewichtsgruppen annähernd gleich alt (*Median 53 (20;74) vs. 55 (27;70) vs. 55 (31;72)*). Hinsichtlich der Verteilung der Grunderkrankungen ergaben sich signifikante Unterschiede. So litten adipöse und übergewichtige Patienten in 89,9% bzw. 82,4% der Fälle unter Leberparenchymerkrankungen, während es bei Normalgewichtigen nur 60,3% waren (*71(89,9%) vs. 131(82,4%) vs. 105(60,3%);  $p<0,01$* ). Dagegen war bei 21,3% der normalgewichtigen Patienten eine cholestatische Lebererkrankung ursächlich für das Leberversagen, respektive 5% und 2,5% bei den Übergewichtigen und Adipösen. Die Prävalenz von Diabetes Mellitus korrelierte mit dem BMI, Normalgewichtige waren seltener erkrankt als Übergewichtige und Adipöse (*27(15,5%) vs. 44(27,7%) vs. 31(39,2%);  $p<0,01$* ). Die Prävalenz von HCC in der explantierten Leber war ebenfalls signifikant mit dem BMI des Patienten assoziiert (*29(16,7%) vs. 47(29,6%) vs. 30(38,0%);  $p<0,01$* ), dargestellt in Abbildung 11.

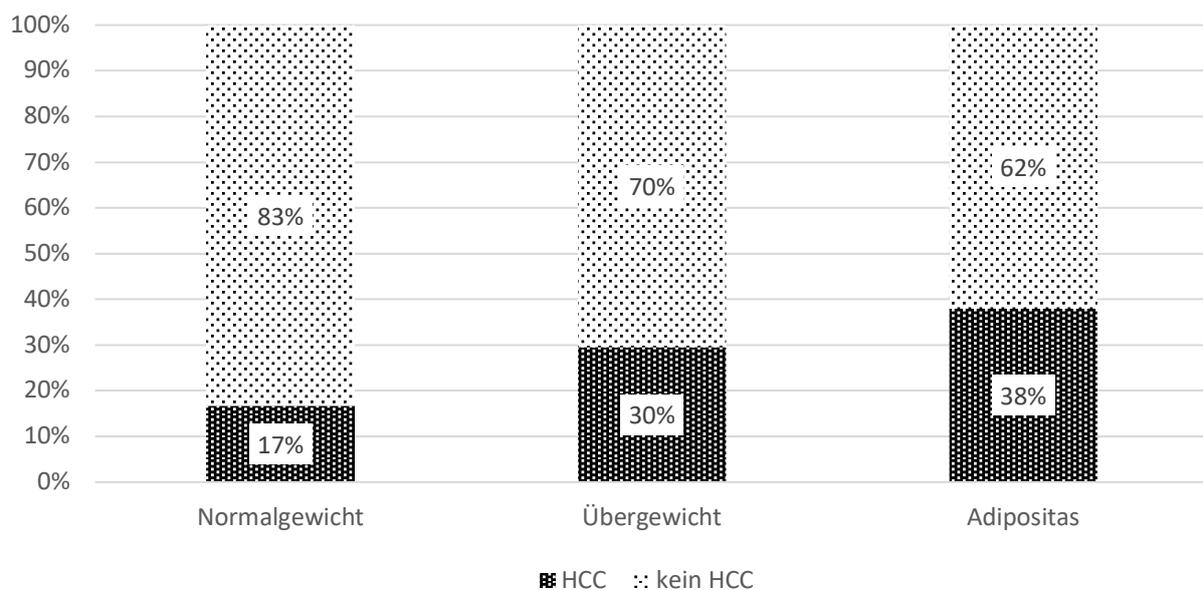


Abbildung 11: HCC-Prävalenz in verschiedenen Gewichtsklassen (0,167 vs. 0,296 vs. 0,38;  $p<0,01$ )

Es wurde die Gruppe der normalgewichtigen Patienten mit den adipösen Patienten in Hinsicht auf den Zusammenhang zwischen dem BMI zu den verschiedenen Kontrolluntersuchungen und der Leberverfettung untersucht. Es bestand über den Beobachtungszeitraum größtenteils ein signifikanter Zusammenhang. War der BMI im normalen Bereich, zeigte sich in der Leber eher eine geringgradige Steatose als wenn der BMI stark erhöht war. So korrelierte der BMI nach 1 Jahr mit der Verfettung des Organs nach 1 Jahr (*keine-leichte Verfettung 63(71,6%) vs. 21(48,8%);  $p=0,01$* ), ebenso verhielt es sich nach 3 Jahren (*27(75%) vs. 5(31%);  $p<0,01$* ), 5 Jahren (*26(68,4%) vs.*

6(28,6%);  $p < 0,01$ ), 7 Jahren (21(72,4%) vs. 5(31,3%);  $p < 0,01$ ) und 10 Jahren (26(65,0%) vs. 12(42,9%);  $p = 0,04$ ). Der BMI schien zudem auch einen Einfluss auf die längerfristige weitere Fetteinlagerung des Organs zu haben. So bestand eine Korrelation zwischen der Gewichtsgruppe zur Kontrolle nach 1 Jahr und der Verfettung nach 3, 5 und 7 Jahren (keine-leichte Verfettung 27(71,1%) vs. 3(33,3%);  $p = 0,01$ ), (31(73,8%) vs. 2(18,2%);  $p < 0,01$ ), (22(68,8%) vs. 1(14,3%);  $p = 0,04$ ). Ebenso verhielt es sich mit dem BMI zum 3. Jahr und dem Organzustand nach 5, 7 und 10 Jahren (keine-leichte Verfettung 29(78,4%) vs. 48(20,0%);  $p < 0,01$ ), (19(70,4%) vs. 4(30,8%);  $p = 0,02$ ), (12(75,0%) vs. 2(22,2%);  $p = 0,01$ ). Gleiches galt für den BMI zum 5. Jahr und Kontrolluntersuchung im Jahr 7 und 10: ein höherer BMI korrelierte mit einer höhergradigen Steatose, während ein niedriger BMI mit einer geringen Steatose einherging (17(65,4%) vs. 4(33,3%);  $p = 0,03$ ), (9(75,0%) vs. 2(28,6%);  $p = 0,02$ ). Der BMI zur Kontrolle nach 7 Jahren korrelierte mit der Fetteinlagerung nach 10 Jahren (11(73,3%) vs. 2(25,0%);  $p = 0,01$ ). Zwischen dem BMI vor der Transplantation und der Verfettung bestand nach 1, 3, 7 und 10 Jahren kein Zusammenhang ( $p = 0,77$ ;  $p = 0,07$ ;  $p = 0,56$ ;  $p = 0,54$ ); jedoch nach 5 Jahren ( $p = 0,02$ ). Ein Vergleich aller 3 Gewichtsgruppen untereinander wurde ebenfalls durchgeführt, die Ergebnisse sind in Abbildung 12-14 dargestellt.

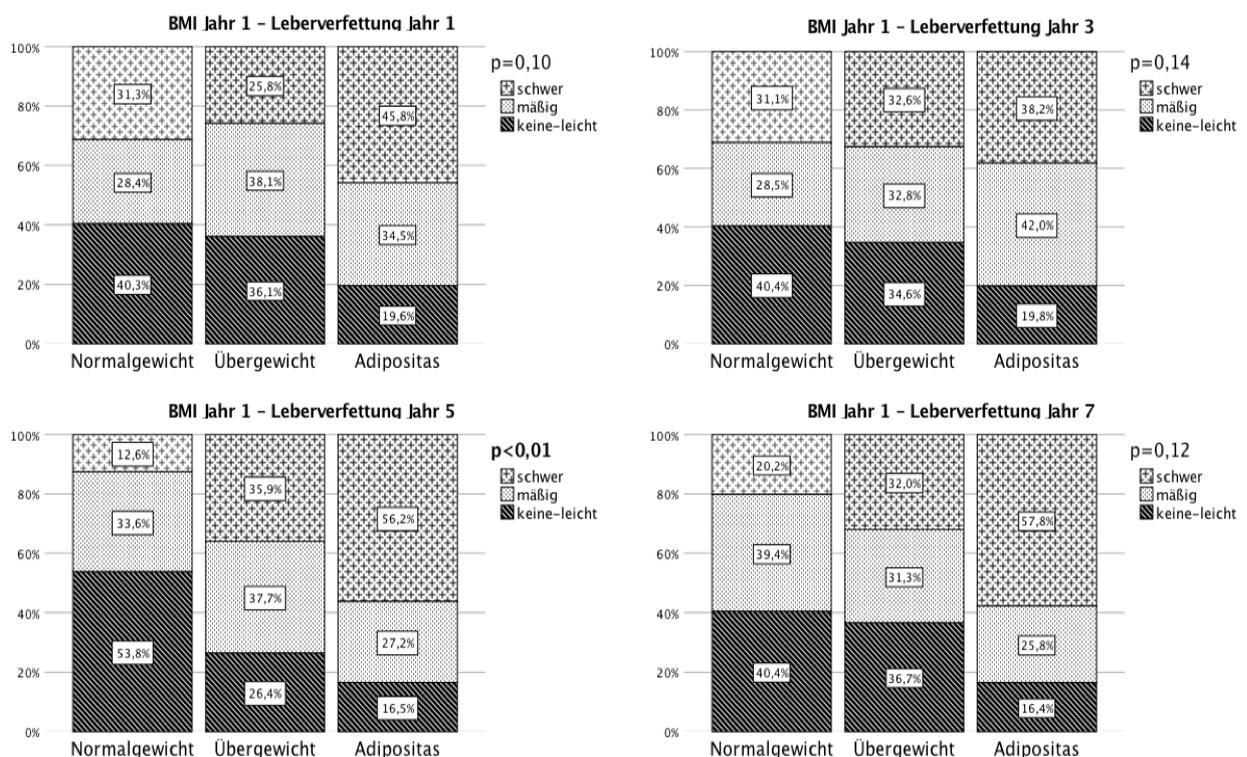


Abbildung 12: Vergleich der 3 Gewichtsgruppen zum Zeitpunkt 1 Jahr in Hinblick auf die Leberverfettung zu den Jahren 1, 3, 5 und 7 (x-Achse: Gewichtsgruppen; y-Achse: relative Anzahl der Verfettungsgrade)

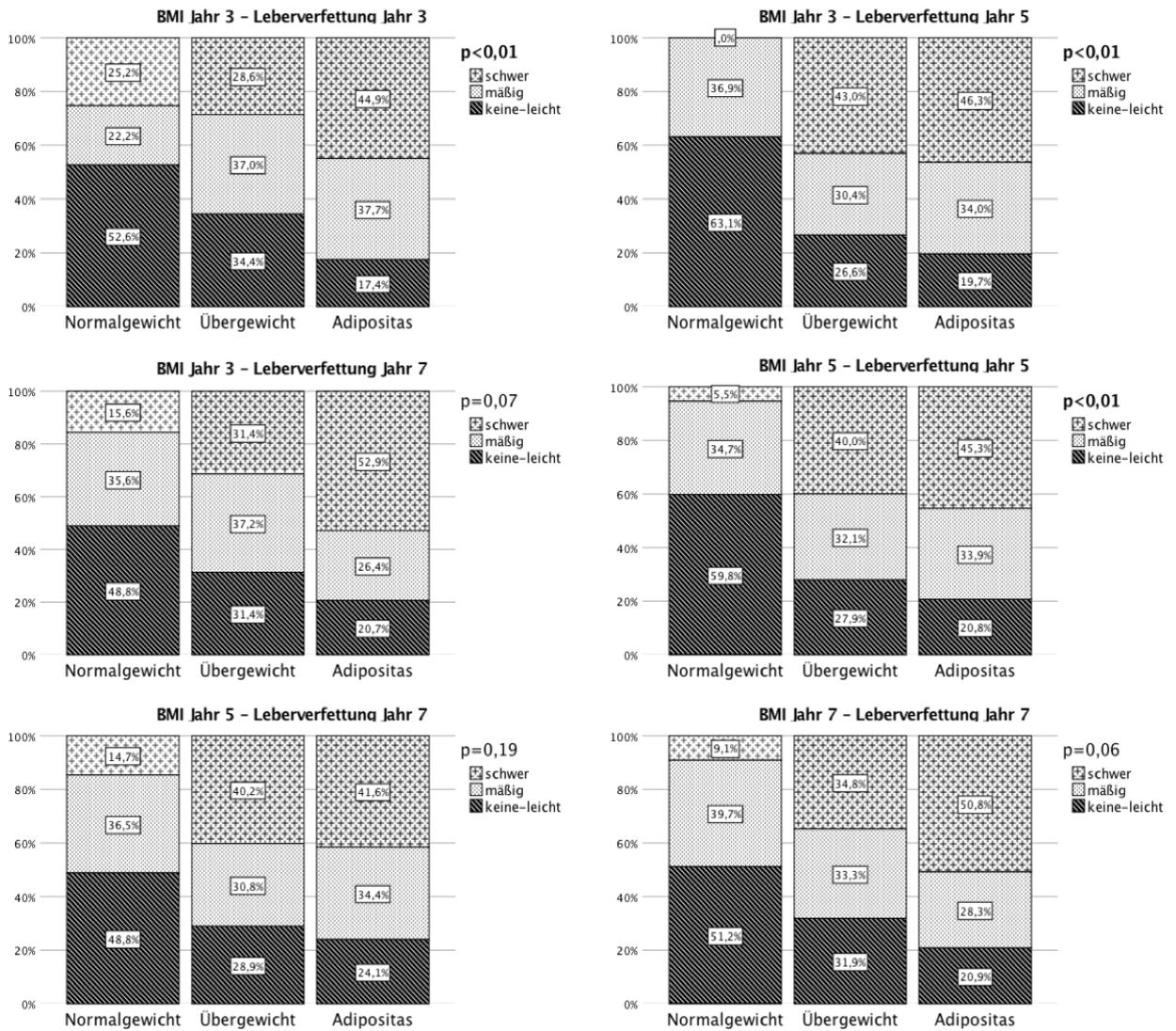


Abbildung 13: Vergleich der 3 Gewichtsguppen zu den Zeitpunkten 3, 5 und 7 Jahre in Hinblick auf die Leberverfettung zu den Jahren 3, 5 und 7 (x-Achse: Gewichtsguppen; y-Achse: relative Anzahl der Verfettungsgrade)

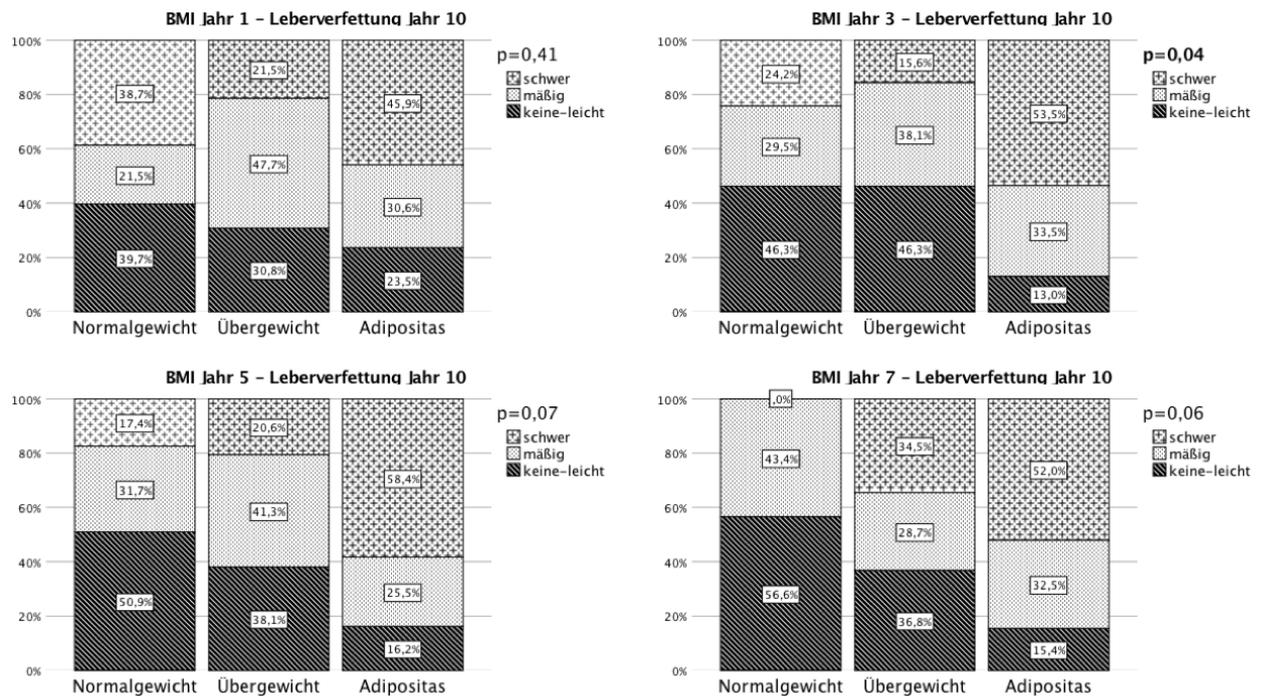


Abbildung 14: Vergleich der 3 Gewichtsgruppen zu den Zeitpunkten 1-7 Jahre in Hinblick auf die Leberverfettung zum Jahr 10 (x-Achse: Gewichtsgruppen; y-Achse: relative Anzahl der Verfettungsgrade)

Hinsichtlich des BMI und der Leberfibrose hingegen ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge beweisen: Weder zum Zeitpunkt der Biopsieentnahmen, noch längerfristig korrelierte der BMI des Patienten mit dem Fibrosegrad. Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen BMI des Patienten und dem Inflamationsgrad in der transplantierten Leber untersucht. Statistisch signifikant waren einzig die Korrelationen zwischen dem BMI zu Jahr 1 und der Inflammation zum 3. Jahr (*keine Inflammation* 21(24,4%) vs. 24(72,7%);  $p < 0,01$ ) sowie dem BMI zum Jahr 3 und der Inflammation zum selben Zeitpunkt (19(23,2%) vs. 33(56,9%);  $p < 0,01$ ). Entgegen der Erwartung korrelierte hier jedoch ein erhöhter BMI mit erniedrigter Inflamationsaktivität im Transplantat, ein normaler BMI mit mehr Entzündung.

### 3.4.3 Entwicklung der Inflammation im Transplantat

Zusätzlich zum oben beschriebenen Einfluss des BMI auf die Leberinflammation wurden die Auswirkungen von Fett- und Eiseneinlagerungen in der Leber auf die Inflamationsentwicklung im selben Transplantat untersucht. Es ließ sich feststellen, dass die Steatose der Leber die Inflammation im Organ beeinflusste und im Verlauf triggerte. Es wurde eine Korrelation zwischen der Verfettung nach 3 Jahren und der Inflammation nach 5 Jahren gezeigt: Von den Patienten mit keiner bis leichter Steatose

wiesen 2 Jahre später 51 (37,5%) keine Inflammation auf, bei jenen mit mäßiger oder schwerer Steatose waren es 23 (30,7%) und 9 (39,0%) ( $p=0,04$ ). Ebenfalls wurde ein Zusammenhang zwischen der Verfettung nach 5 Jahren und der Inflammation zum gleichen Zeitpunkt (*keine Inflammation* 65(42,5%) vs. 31(33,3%) vs. 5(17,9%);  $p=0,02$ ) und nach 7 Jahren (46 (45,1%) vs. 23(38,3%) vs. 3(18,8%);  $p=0,04$ ) festgestellt. Die Stärke der Hämosiderose korrelierte mit der Inflammation nur zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Kontrolle (*keine Inflammation* 56(38,1%) vs. 13(25,5%) vs. 4(25,0%);  $p=0,02$ ). Für die Kontrollen dazwischen sowie für den Verlauf ließen sich keine signifikanten Assoziationen nachweisen.

#### **3.4.4 Entwicklung der Verfettung im Transplantat**

Es wurde die Entwicklung der Leberverfettung statistisch untersucht. Hierfür wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt (Verbesserung, Verschlechterung und gleichbleibender Verfettungsgrad nach 5 Jahren im Vergleich zu 1 Jahr). Als vorläufiger Endpunkt wurden 5 Jahre gewählt, weil hier beobachtungsbedingt noch keine Patientendaten wegfielen. Anstelle der Nullbiopsiebefunde wurden die vollständig vorliegenden 1-Jahres-Biopsiebefunde gewählt. Von 238 Patienten verbesserte sich bei 66 (27,7%) Patienten der Verfettungsgrad, bei 86 (36,1%) gab es keine Veränderung und bei 86 (36,1%) Patienten zeigte sich eine Verschlechterung. Die Leberverfettung nahm insgesamt zu. Zu Beginn zeigten 63,0% der Patienten keine oder eine leichte Fetteinlagerung, nach 5 Jahren waren es nur noch 56,6%. Hinsichtlich der Verfettung und Inflammation zeigte sich, dass sich eher die Patienten verbesserten, die zu Beginn eine höhergradige Fetteinlagerung oder Entzündung aufwiesen. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 14 und Abbildungen 15-17 dargestellt.

Von den Patienten, bei denen sich die Leberverfettung gebessert hat, waren zum Zeitpunkt der Transplantation 57,5% normalgewichtig, 27,5% übergewichtig und 15% adipös. Nach 5 Jahren waren 41,1% normalgewichtig, 35,7% übergewichtig und 23,2% adipös. In der Gruppe der Patienten ohne Veränderung der Leberverfettung hatten bei der Transplantation 38,9% Normalgewicht, 40,7% Übergewicht und 20,4% Adipositas. Nach 5 Jahren waren 31,7% normalgewichtig, 44,5% übergewichtig und 23,8% adipös. Zuletzt wurden die Patienten betrachtet, deren Lebern eine zunehmende Verfettung zeigte: Zu Beginn im Vergleich zur 5-Jahre-Kontrolle waren 40,4% vs. 25% normalgewichtig, 36,4% vs. 43,4% übergewichtig und 19,2% vs. 31,6% adipös. Die stärkste Gewichtszunahme wurde also in der Gruppe, bei der sich die Steatose

verstärkte, verzeichnet. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die Prävalenz von Diabetes Mellitus war bei Patienten mit einer stärker verfetteten Leber zu Beginn und Verbesserung oder einer Verschlechterung im Verlauf signifikant höher als bei Patienten ohne Veränderung (*Diabetes Mellitus 19(28,8%) vs. 28(32,6%) vs. 13(15,1%); p=0,02*).

<b>Verfettung</b>	<b>Verbesserung</b> n=66	<b>Keine Änderung</b> n=86	<b>Verschlechterung</b> n= 86	<b>Sigifikanz°</b>
<b>Geschlecht</b>				p=0,54
w	27 (40,9%)	28 (32,6%)	33 (38,4%)	
m	39 (59,1%)	58 (67,4%)	53 (61,6%)	
<b>Alter im Median*</b>	53 (21; 72)	52 (21; 74)	54 (26; 68)	p=0,19
<b>Grunderkrankung*</b>				p=0,36
Leberparenchym	47 (71,2%)	67 (77,9%)	68 (79,1%)	
Cholestatisch	11 (16,7%)	7 (8,1%)	10 (11,6%)	
Sonstige	8 (12,1%)	12 (14,0%)	8 (9,3%)	
<b>Diabetes mellitus*</b>	19 (28,8%)	13 (15,1%)	28 (32,6%)	<b>p=0,02</b>
<b>BMI*</b>				p=0,20
Normalgewicht	23 (57,5%)	21 (38,9%)	23 (40,4%)	
Übergewicht	11 (27,5%)	22 (40,7%)	55 (36,4%)	
Adipositas	6 (15,0%)	11 (20,4%)	29 (19,2%)	
<b>Biopsien 1 Jahr</b>				
<b>Verfettung</b>				<b>p&lt;0,01</b>
keine-leicht	23 (34,8%)	56 (65,1%)	71 (82,6%)	
mäßig	31 (47,0%)	26 (30,2%)	15 (17,4%)	
schwer	12 (18,2%)	4 (4,7%)	-	
<b>Fibrose</b>				p=0,28
keine	6 (9,1%)	17 (20,0%)	16 (18,6%)	
mild-mäßig	59 (89,4%)	66 (77,6%)	67 (77,9%)	
schwer	1 (1,5%)	2 (2,4%)	3 (3,5%)	
<b>Inflammation</b>				<b>p=0,02</b>
keine	12 (18,2%)	34 (39,5%)	33 (38,4%)	
leicht-mäßig	54 (81,8%)	52 (60,5%)	51 (59,3%)	
schwer	-	-	2 (2,3%)	
<b>Hämosiderose</b>				p=0,63
keine	36 (75,0%)	46 (73,0%)	45 (81,8%)	
leicht-mäßig	11 (22,9%)	17 (27,0%)	7 (12,7%)	
schwer	1 (2,1%)	-	3 (5,5%)	

Tabelle 14: Subgruppen nach der Entwicklung der Leberverfettung (Kontrolle nach 5 Jahren gegenüber 1 Jahr; \*auf den Rezipient zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Tx bezogen; °Kruskal-Wallis-Test)

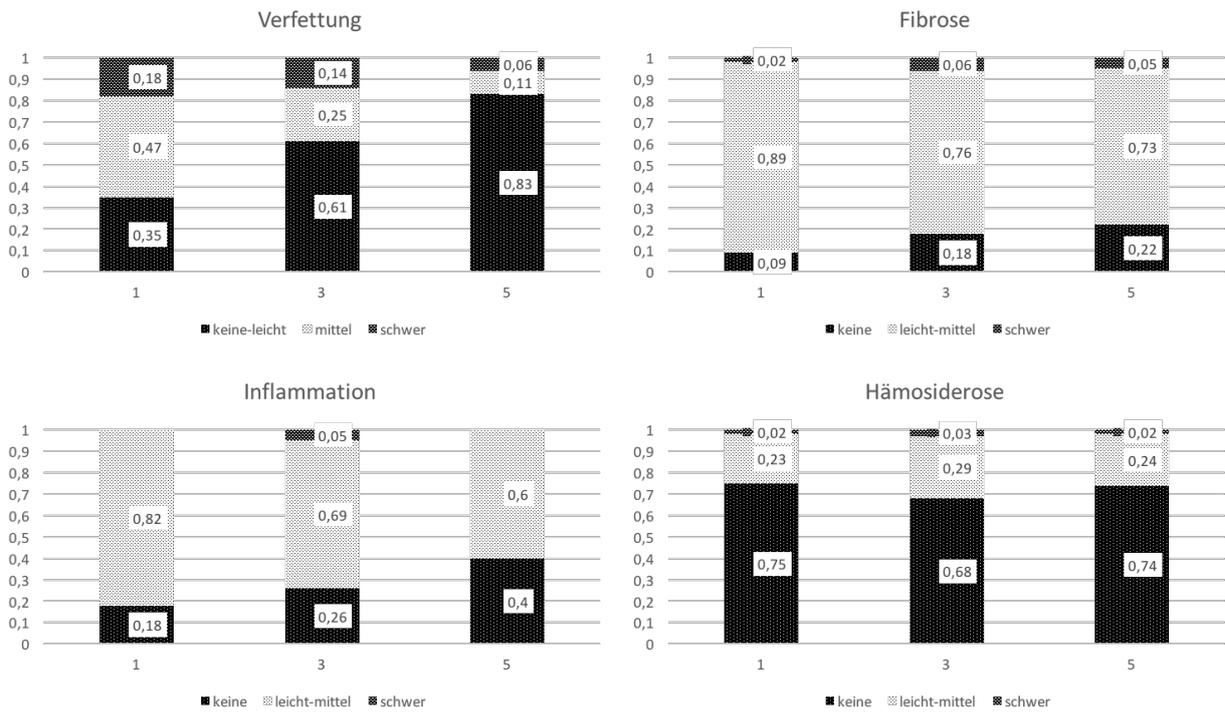


Abbildung 15: Verbesserung der Leberverfettung in Jahr 5 im Vergleich zu Jahr 1 (x-Achse: Jahr nach LTX / y-Achse: relative Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade)

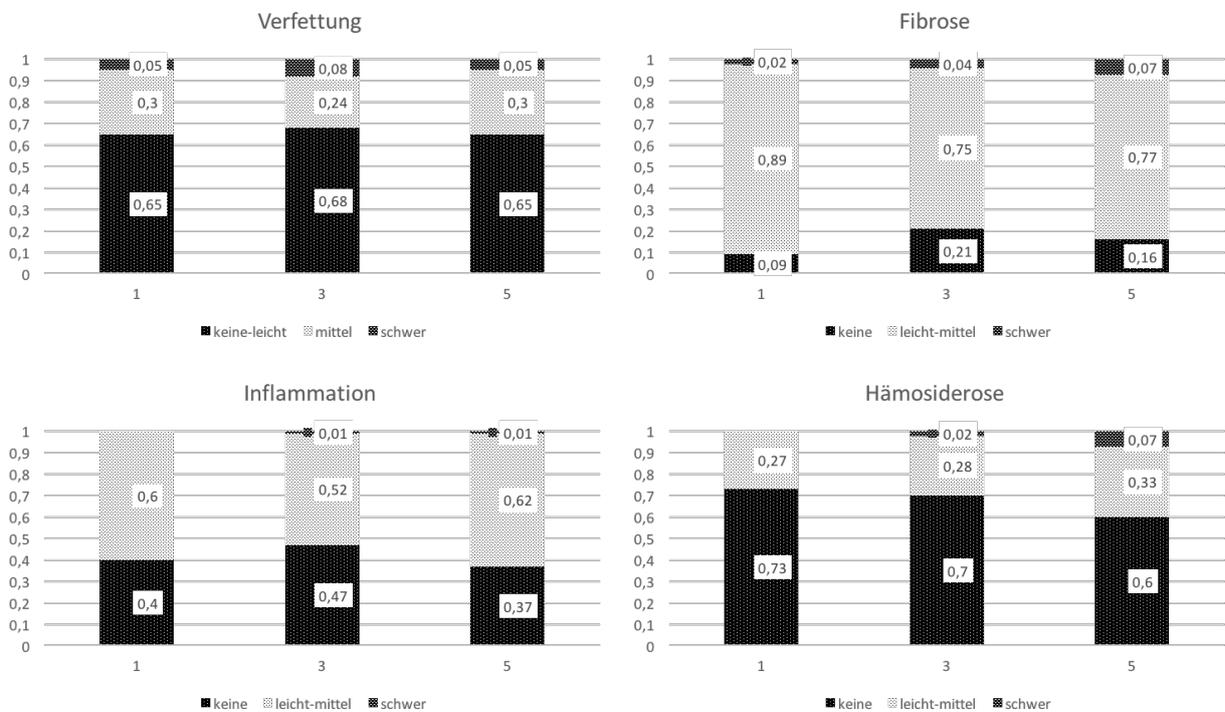


Abbildung 16: Keine Veränderung der Leberverfettung in Jahr 5 im Vergleich zu Jahr 1 (x-Achse: Jahr nach LTX / y-Achse: relative Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade)

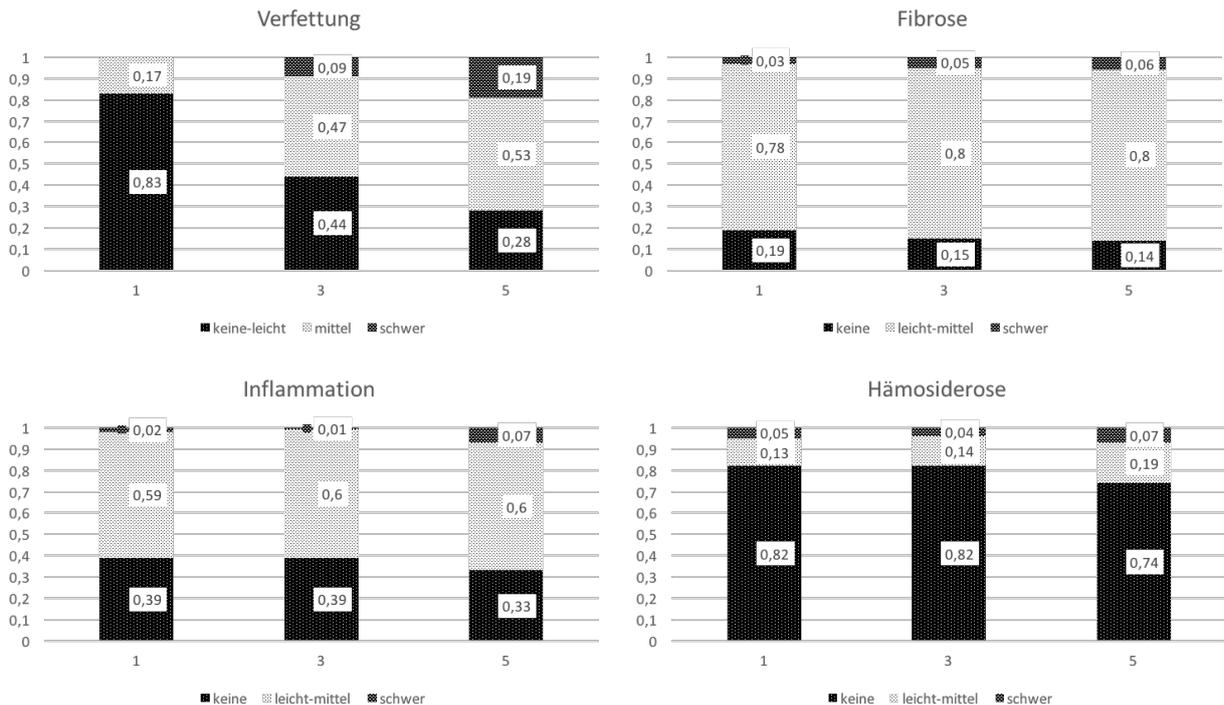


Abbildung 17: Verschlechterung der Leberverfettung in Jahr 5 im Vergleich zu Jahr 1 (x-Achse: Jahr nach LTX / y-Achse: relative Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade)

### 3.4.5 Entwicklung der Fibrose im Transplantat

Zunächst sollte der Zusammenhang zwischen Inflammation und Fibrose untersucht werden. Die Prävalenz der Fibrose war zum Zeitpunkt der Biopsien signifikant mit dem Inflamationsgrad assoziiert: Eine geringere Entzündung korrelierte mit einem kleineren Fibrosegrad, während stärkere Entzündung und ein höherer Fibrosegrad oft zusammen vorkamen. Zum Jahr 1 wiesen 29 (52,7%) der Biopsien ohne Fibrose auch keine Entzündung auf, von den Biopsien mit mäßiger und starker Fibrose waren es 77 (26,6%) und 1 (11,1%) ( $p < 0,01$ ). Ähnlich verhielt es sich zum Jahr 3 (*keine Inflammation* 39 (75,0%) vs. 72 (30,4%) vs. 1 (5,9%);  $p < 0,01$ ), Jahr 5 (37 (77,1%) vs. 66 (30,1%) vs. 0;  $p < 0,01$ ), Jahr 7 (30 (61,2%) vs. 56 (37,6%) vs. 2 (18,2%);  $p = 0,02$ ) und Jahr 10 (29 (85,3%) vs. 31 (43,7%) vs. 0;  $p < 0,01$ ) und bei der Nullbiopsie (42 (49,2%) vs. 22 (28,2%) vs. 0;  $p = 0,04$ ). Zudem bestand eine Korrelation zwischen dem Inflamationsgrad in der Nullbiopsie und der Fibrose nach einem Jahr (11 (55,0%) vs. 41 (34,2%) vs. 2 (33,3%);  $p < 0,01$ ), der Inflammation nach 3 Jahren und der Fibrose nach 5 und 7 Jahren (23 (53,5%) vs. 65 (34,6%) vs. 2 (11,8%);  $p < 0,01$ ), (23 (50,0%) vs. 41 (31,8%) vs. 1 (12,5%);  $p < 0,01$ ); sowie der Inflammation nach 5 Jahren und der Fibrose nach 7 Jahren (24

(54,5%) vs. 35 (27,1%) vs. 1 (11,1%);  $p < 0,01$ ). Die Inflammation der Leber korrelierte also mit der Zunahme der Fibrose im weiteren Verlauf.

Ebenso wurden Zusammenhänge zwischen Verfettungsgrad in der Biopsie und dem Fibrosegrad aufgezeigt. Hierbei gab es punktuell signifikante Assoziationen, allerdings nicht fortlaufend: Es bestand ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Verfettungsgrad nach 5 und 7 Jahren und dem Fibrosegrad nach 10 Jahren ( $p < 0,01$ ). Zu diesen Zeitpunkten bedingte ein höherer Steatosegrad einen höheren Fibrosegrad: Bei der Biopsie nach 10 Jahren zeigten 7 (25,9%) der Organe ohne Fibrose, 27 (44,2%) der Organe mit leichter-mäßiger Fibrose und 6 (75,0%) der Organe mit starker Fibrose nach 5 Jahren eine mäßige-schwere Leberverfettung ( $p < 0,01$ ). Zum Zeitpunkt der Kontrolle nach 7 Jahre war die Steatose ebenfalls höher bei den später stärker fibrosierten Lebern (*mäßig-schwere Verfettung* 2 (8,0%) vs. 26 (44,8%) vs. 4 (80%);  $p < 0,01$ ).

Die Entwicklung der Leberfibrose wurde im Detail weiter untersucht. Hierfür wurden die Patienten erneut in 3 Gruppen eingeteilt (Verbesserung, Verschlechterung und gleichbleibende Fibrose nach 5 Jahren im Vergleich zur Biopsie nach 1 Jahr). Von den sich verbessernden Patienten waren 32,4% an Diabetes erkrankt, respektive nur 28,3% der Patienten mit gleichbleibender Fibrose und 14,1% der sich verschlechternden Patienten (22(32,4%) vs. 28(28,3%) vs. 13(14,1%);  $p = 0,02$ ).

Es fiel auf, dass die sich verbessernden Patienten im Vergleich mit den sich verschlechternden Patienten eine schlechtere 1-Jahres Biopsie hinsichtlich des Fibrosegrades hatten (*mäßige-schwere Fibrose* 47(69,1%) vs. 8(8,7%);  $p < 0,01$ ). Ähnlich verhielt es sich bezüglich des Anteil der Patienten mit Eiseneinlagerungen (*Hämosiderose* 14(29,8%) vs. 7(10,9%);  $p < 0,01$ ). Charakteristika der Gruppen wurden in Tabelle 15 aufgezeigt und die zeitliche Entwicklung in Abbildung 18-20 dargelegt.

<b>Fibrose</b>	<b>Verbesserung</b> n=68	<b>Keine Änderung</b> n=99	<b>Verschlechterung</b> n=92	<b>Signifikanz</b>
<b>Geschlecht</b>				p=0,76
w	28 (41,2%)	36 (36,4%)	33 (35,9%)	
m	40 (58,8%)	63 (63,6%)	59 (64,1%)	
<b>Alter im Median*</b>	55 (26; 71)	53 (22; 73)	54 (22; 68)	p=0,08
<b>Grunderkrankung*</b>				p=0,81
Leberparenchym	55 (80,9%)	70 (70,7%)	69 (75,0%)	
Cholestatisch	8 (11,8%)	14 (14,1%)	10 (10,9%)	
Sonstige	5 (7,4%)	15 (15,2%)	13 (14,1%)	
<b>Diabetes mellitus*</b>	22 (32,4%)	28 (28,3%)	13 (14,1%)	<b>p=0,02</b>
<b>BMI*</b>				p=0,12
Normalgewicht	19 (46,3%)	37 (56,1%)	21 (36,8%)	
Übergewicht	16 (39,0%)	19 (28,8%)	23 (40,4%)	
Adipositas	6 (14,6%)	10 (15,2%)	13 (22,8%)	
<b>Biopsien 1 Jahr</b>				
<b>Verfettung</b>				p=0,65
keine-leicht	38 (60,3%)	59 (66,3%)	56 (62,9%)	
mäßig	19 (30,2%)	26 (29,2%)	28 (31,5%)	
schwer	6 (9,5%)	4 (4,5%)	5 (5,6%)	
<b>Fibrose</b>				<b>p&lt;0,01</b>
keine	-	10 (10,1%)	33 (35,9%)	
mild-mäßig	64 (94,1%)	87 (87,9%)	58 (63,0%)	
schwer	4 (5,9%)	2 (2,0%)	1 (1,1%)	
<b>Inflammation</b>				p=0,19
keine	16 (23,5%)	32 (32,7%)	35 (38,0%)	
leicht-mäßig	51 (75,0%)	65 (66,3%)	55 (59,8%)	
schwer	1 (1,5%)	1 (1,0%)	2 (2,2%)	
<b>Hämosiderose</b>				<b>p&lt;0,01</b>
keine	33 (70,2%)	45 (65,2%)	57 (89,1%)	
leicht-mäßig	12 (25,5%)	22 (31,9%)	7 (10,9%)	
schwer	2 (4,3%)	2 (2,9%)	-	

*Tabelle 15: Subgruppen nach der Entwicklung der Leberfibrose (Kontrolle nach 5 Jahren gegenüber 1 Jahr, \*auf den Rezipient zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Tx bezogen)*

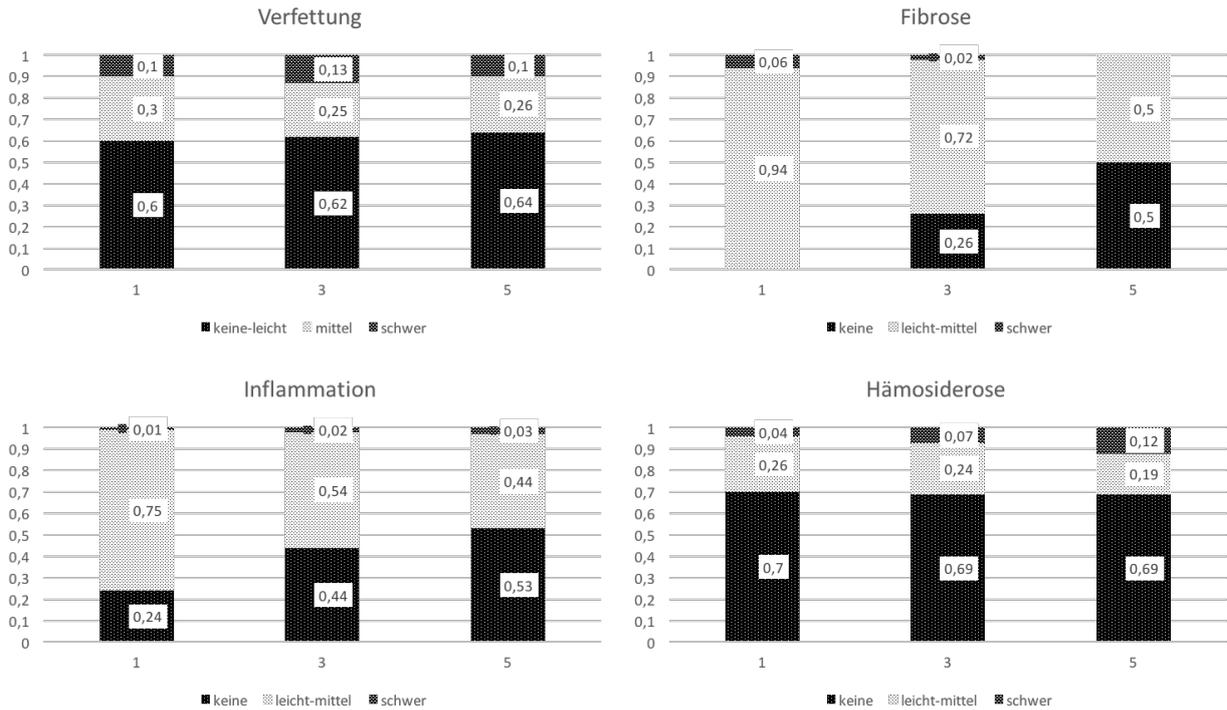


Abbildung 18: Verbesserung der Leberfibrose (x-Achse: Jahr nach LTX / y-Achse: relative Häufigkeiten der verschiedenen Schweregrade)

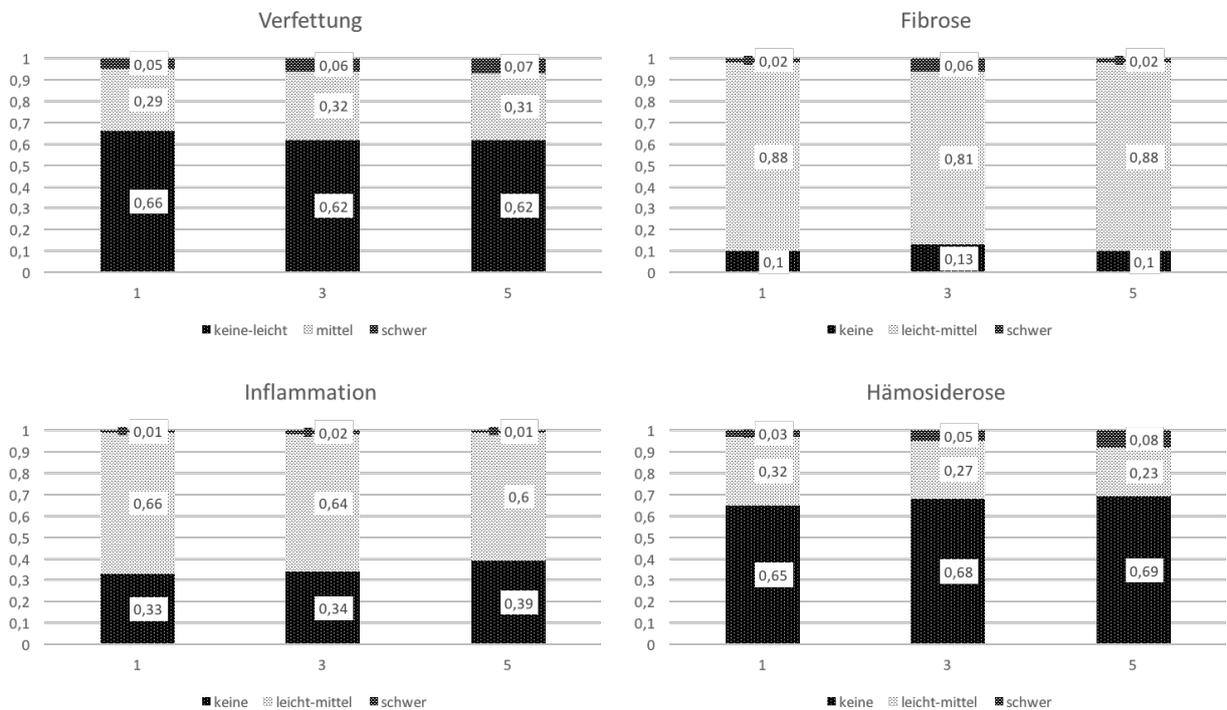


Abbildung 19: Gleichbleibende Leberfibrose (x-Achse: Jahr nach LTX / y-Achse: relative Häufigkeiten der verschiedenen Schweregrade)

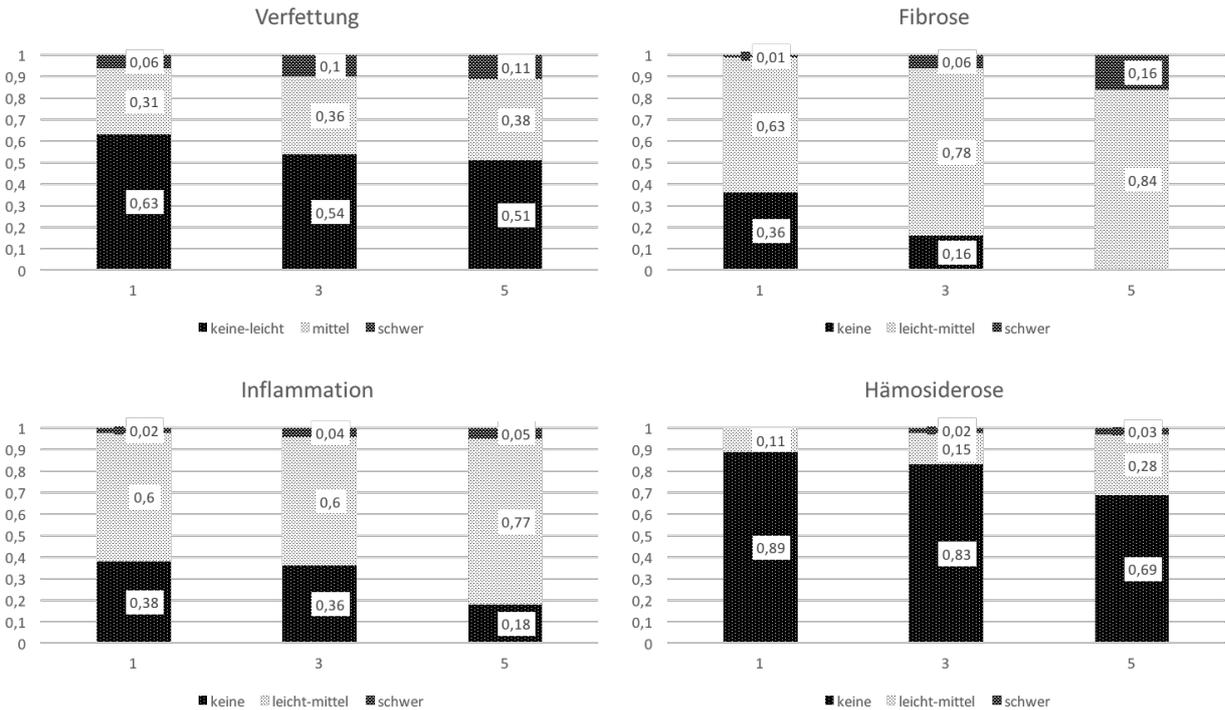


Abbildung 20: Verschlechterung der Leberfibrose (x-Achse: Jahr nach LTX / y-Achse: relative Häufigkeiten der verschiedenen Schweregrade)

### 3.5 Stoffwechselfparameter im Labor

Im nächsten Schritt wurden bestimmte Laborparameter der Patienten ausgewertet. Es wurden die Gesamtcholesterin-, HDL-Cholesterin-, LDL-Cholesterin- und Triglyceridwerte und ihr Zusammenhang zur histologischen Verfettung, Inflammation und Fibrose des Lebertransplantats betrachtet. Hierzu wurde der jeweilige Laborwert als gruppierende Variable für den nichtparametrischen Test benutzt, eingeteilt nach Normalwert und erhöhtem Wert entsprechend der WHO-Klassifikation (55). Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin waren nicht mit dem Grad der Verfettung, dem Fibrotestadium oder dem Inflammationsgrad des Organs assoziiert. Beim HDL-Cholesterin korrelierten die Laborwerte nur punktuell zur Untersuchung nach 1 und 3 Jahren mit dem Grad der Leberverfettung zu denselben Zeitpunkten ( $p < 0,05$ ).

Signifikante Zusammenhänge bestanden zwischen dem Triglyceridwert (Norm  $< 150 \text{ mg/dl}$ , pathologisch erhöht wenn  $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ) und der Verfettung der Leber, nämlich zwischen dem Wert nach 1 Jahr und der Verfettung nach jeweils 1, 3 und 5 Jahren. So hatten 59 (29,6%) der Patienten mit keiner-leichter Leberverfettung zum Jahr 1 einen erhöhten Triglyceridwert, bei den Patienten mit schwerer Leberverfettung waren es

13 (56,5%) ( $p < 0,01$ ). Es folgen die Werte für die Jahre 3 und 5 jeweils für die Patientengruppe mit keiner-leichter Steatose im Vergleich zu den Patienten mit schwerer Steatose: (erhöhte Triglyceride 52(30,8%) vs. 10(47,6%);  $p = 0,02$ ), (42(27,5%) vs. 12(50,0%);  $p < 0,01$ ). Das Gleiche galt für den Wert nach 3 Jahren und den Organzustand nach 3 und 5 Jahren (37(21,1%) vs. 8(36,4%);  $p < 0,01$ ), (37(24,0%) vs. 11(42,3%);  $p = 0,01$ ); sowie die Triglyceride nach 5 Jahren und die Verfettung nach 5 und 7 Jahren (27(22,9%) vs. 11(55,0%);  $p < 0,01$ ), (24(22,9%) vs. 9(60,0%);  $p < 0,01$ ). In Tabelle 16 wurden die Unterschiede noch einmal für 2 kleine Gruppen dargestellt: Patienten mit keiner Leberverfettung im Transplantat und Patienten mit einer schweren Leberverfettung. Abbildung 21 zeigt die genaue Verteilung der Laborwerte inklusive Median in Form von Boxplots.

Leberverfettung	Jahr 1		Jahr 3		Jahr 5		Jahr 7	
	Keine	Schwer	Keine	Schwer	Keine	Schwer	Keine	Schwer
<b>Triglyceride</b>								
<b>Jahr 1</b>								
<150mg/dl	40,1%	18,4%	40,8%	20,7%	42,0%	26,0%	41,5%	22,3%
≥150mg/dl	27,9%	27,9%	25,0%	31,7%	20,0%	41,0%	29,4%	30,9%
<b>Jahr 3</b>								
<150mg/dl	-	-	45,4%	17,8%	39,7%	28,3%	38,6%	26,4%
≥150mg/dl	-	-	17,2%	39,1%	20,5%	41,0%	26,2%	31,2%
<b>Jahr 5</b>								
<150mg/dl	-	-	-	-	40,0%	26,4%	43,5%	20,1%
≥150mg/dl	-	-	-	-	15,1%	46,6%	17,2%	37,9%

Tabelle 16: Triglyceridwerte und Ausprägung der Leberverfettung (betroffene Patienten in % vom Gesamtkollektiv)

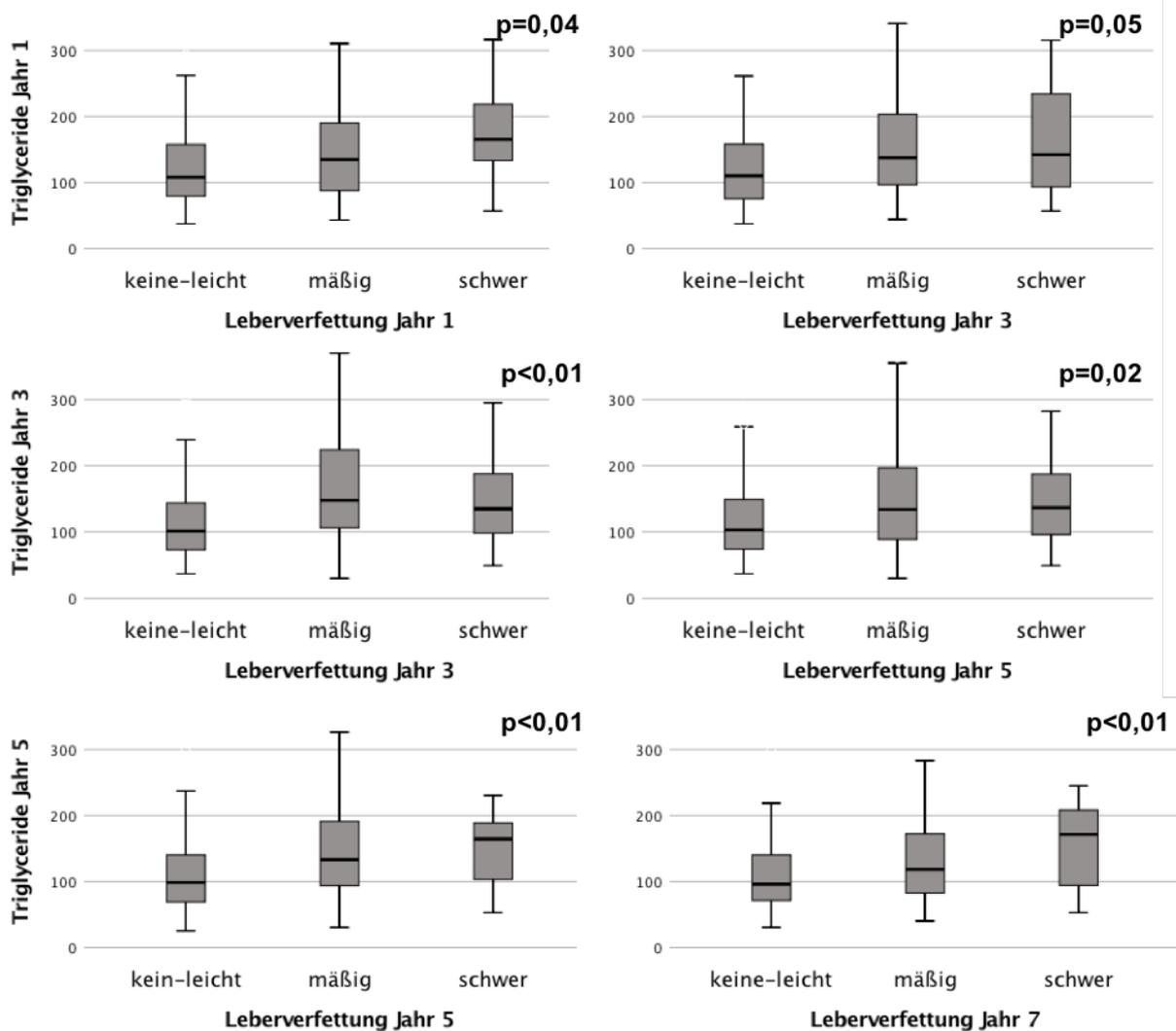


Abbildung 21: Verteilung der Laborwerte der Triglyceride zu den Jahren 1, 3 und 5 gruppiert nach den verschiedenen Graden an Leberverfettung sowie nach der Leberverfettung 2 Jahre darauf

HbA1c als Langzeitwert für die Diabeteseinstellung und Stoffwechsellage des Patienten wurde ebenfalls betrachtet. Da der Wert nur sehr unvollständig vorlag, wurde stattdessen der Nüchternblutglukosewert herangezogen. Die Nüchternblutglukose korrelierte mit der Entwicklung der Leberverfettung im weiteren Verlauf nach der Transplantation, zumeist waren die Ergebnisse signifikant. Von den Patienten mit normaler Nüchternblutglukose (<110mg/dl) ein Jahr postoperativ hatten 44,2% zum selben Zeitpunkt keine Leberverfettung und 16,4% eine starke Leberverfettung oder Fettleber, bei den Patienten mit pathologischer Nüchternblutglukose (>125mg/dl) waren es 21,7% beziehungsweise 30,4% ( $p<0,01$ ). Nach 3 Jahren wiesen von den Patienten mit normaler Nüchternblutglukose 39,2% keine Fetteinlagerungen auf und 21,6% eine starke Fetteinlagerung bis Fettleber,

von den Patienten mit pathologischer Nüchtern glukose waren es 27,4% und 37,1% ( $p=0,09$ ). Für die Nüchtern glukose in den Jahren 3 und 5 und die Verfettung zeigten sich ähnliche Zahlen: Eine pathologisch erhöhte Nüchtern glukose in Jahr 3 führte zu einer signifikant verstärkten Steatose im Jahr 5 beim Vergleich der Gruppe mit keiner bis geringer Leberverfettung mit der Gruppe mit starker Leberverfettung (*Nüchtern glukose*  $>125\text{mg/dl}$  22(14,2%) vs. 11(42,3%);  $p=0,05$ ). Ebenso korrelierte eine hohe Nüchtern glukose in Jahr 5 mit einer schwereren Verfettung in Jahr 7 (12(11,2%) vs. 5(31,3%);  $p<0,01$ ). Die Jahre 7 und 10 konnten aufgrund der geringen Anzahl an gemessenen Glukosewerten nicht untersucht werden. Parallel zu den Ergebnissen zu den Triglyceridwerten wurden auch die Ergebnisse der Untersuchung zu den Nüchtern glukosewerten in Tabelle 17 und Abbildung 22 dargestellt.

Leberverfettung	Jahr 1		Jahr 3		Jahr 5		Jahr 7	
	Keine	Schwer	Keine	Schwer	Keine	Schwer	Keine	Schwer
<b>Nüchtern glukose</b>								
<b>Jahr 1</b>								
<110mg/dl	44,2%	16,4%	39,2%	21,6%	28,8%	23,6%	42,4%	22,3%
>125mg/dl	21,7%	30,4%	27,4%	37,1%	17,9%	50,0%	25,7%	37,2%
<b>Jahr 3</b>								
<110mg/dl	-	-	37,8%	22,7%	36,8%	27,5%	40,0%	23,3%
>125mg/dl	-	-	27,4%	37,1%	21,8%	47,3%	19,4%	41,7%
<b>Jahr 5</b>								
<110mg/dl	-	-	-	-	37,0%	25,4%	43,8%	18,0%
>125mg/dl	-	-	-	-	17,0%	48,9%	9,4%	40,6%

Tabelle 17: Nüchtern glukosewerte und Ausprägung der Leberverfettung (betroffene Patienten in % vom Gesamtkollektiv)

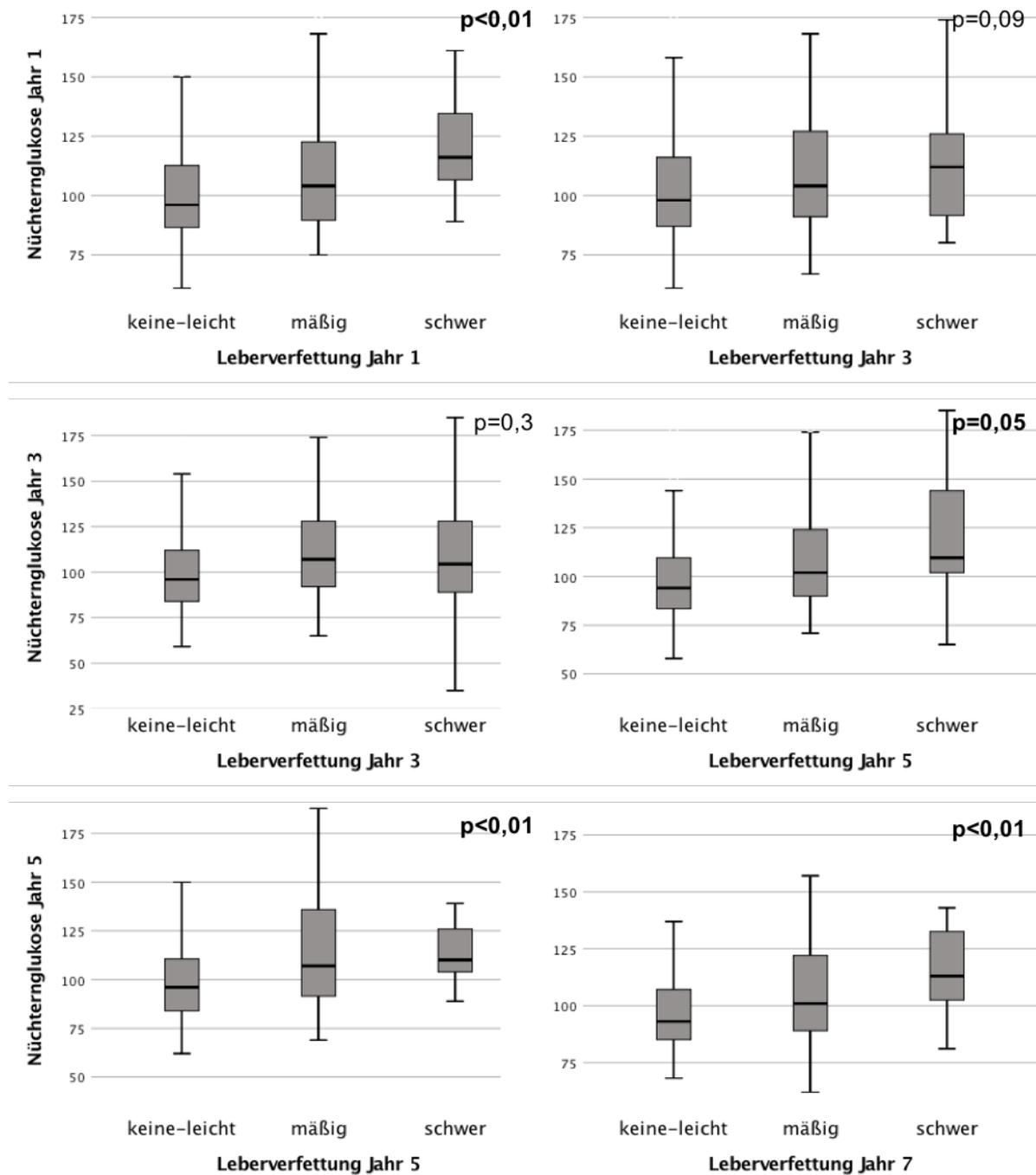


Abbildung 22: Verteilung der Laborwerte der Nüchternblutglukose zu den Jahren 1, 3 und 5 gruppiert nach den verschiedenen Grade an Leberverfettung sowie nach der Leberverfettung 2 Jahre darauf

## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Studie wurden die histologischen Veränderungen in der transplantierten Leber im Langzeitverlauf nach erfolgreicher Lebertransplantation betrachtet. Die histologischen Befunde wurden mit klinischen Parametern wie metabolischen Veränderungen und Messwerten sowie ausgewählten Spender- und Empfängercharakteristika in Bezug gesetzt. Es wurde die große Anzahl von knapp 1500 Biopsiebefunden ausgewertet und untersucht. Andere Arbeiten oder Studien, die sich derart intensiv mit der Evaluation von verschiedenen histologischen Merkmalen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation beschäftigen und eine entsprechende Anzahl an Biopsien oder Biopsiebefunden betrachteten, konnten nicht auffindig gemacht werden. Meist konzentrierten sich andere Autoren auf nur ein histologisches Merkmal wie zum Beispiel die Leberfibrose oder wählten einen kürzeren Beobachtungszeitraum, auch existieren mehr Arbeiten über Leberbefunde vor einer Transplantation als Arbeiten über die weitere histologische Entwicklung im transplantierten Organ. Eine wichtige Limitation ist die Interobserver-Variabilität, also das Problem der durch unterschiedliche Untersucher beziehungsweise Pathologen entstehende Variabilität bei der Erhebung und Klassifizierung von Routinebefunden. Um die Reproduzierbarkeit der Studie zu verbessern und diesen Bias zu vermeiden, hätte eine Sichtung aller Biopsien durch eine Person stattfinden müssen. Im Rahmen dieser Arbeit war eine selbstständige histologische Befundung nicht realisierbar.

### **4.1 Einflüsse des Ernährungszustandes**

#### **4.1.1 Gewichtszunahme nach LTX**

Bereits vor der Transplantation fiel ein Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und BMI auf. Wie erwartet hatten Patienten mit Leberparenchymerkrankungen, wie der NASH oder der alkoholinduzierten Leberzirrhose, generell einen höheren BMI als Patienten mit beispielsweise cholestatischen Grunderkrankungen. Der relative Anteil sowohl an übergewichtigen als auch an adipösen Patienten nahm im Allgemeinen nach der Lebertransplantation über die Jahre zu. 1 Jahr nach der Operation waren 55% der Patienten übergewichtig oder adipös, 64,3% nach 3 Jahren und 68,2% nach 5 Jahren. Männer hatten einen signifikant höheren BMI als Frauen: Nach 5 Jahren wiesen 76% einen BMI  $\geq 25$  auf, von den Frauen nur 57%. In der Gesamtbevölkerung liegt der Anteil übergewichtiger einschließlich adipöser Erwachsener laut dem Robert-Koch-Institut im

Jahr 2017 bei 54%. Männer in der Gesamtbevölkerung sind öfters übergewichtig als Frauen. Insgesamt sind 61,6% übergewichtig oder adipös, beim weiblichen Teil der Bevölkerung sind es 46,7% (56). Somit tritt Übergewicht und Adipositas in der Gesamtbevölkerung seltener auf als bei den lebertransplantierten Patienten. Auch andere Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass nach der Transplantation das Gewicht zunimmt (16,17,57). Die Gründe für die Gewichtszunahme sind noch nicht abschließend geklärt. Die medikamentöse Immunsuppression nach erfolgter Transplantation wird als mögliche Ursache für die Gewichtszunahmen genannt. Während allgemein bekannt ist, dass eine systemische Glukokortikoid-Therapie zu einer Gewichtszunahme führen kann, wird der Einfluss von Calcineurininhibitoren und eventuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten noch diskutiert (58). Arkasu et al. und Richards et al. berichteten, dass kein Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und nicht-steroidalen Immunsuppressiva bestehe (59,60). Everhart et al. und Giusto et al. kamen hingegen zu dem Entschluss, dass Calcineurininhibitoren mit einer Gewichtszunahme verknüpft seien. Ihnen wird ein positiver Effekt auf metabolische Vorgänge, Fett- sowie Muskelaufbau zugeschrieben (61,62). Andere Autoren wie Reuben et al. bemerkten ebenfalls, dass es bei einem großen Anteil der Patienten nach Lebertransplantation zu einer Gewichtszunahme komme. Abzugrenzen sei jedoch die erwünschte und förderliche Gewichtszunahme bei zuvor kachektischen Patienten (22). Die Autoren sprachen von zwei Drittel Übergewichtigen und Adipösen in der Kohorte. Risikofaktoren seien die immunsuppressive Therapie, ein erhöhter BMI vor Lebertransplantation sowohl vom Empfänger als auch vom Spender sowie der Umstand, verheiratet zu sein. Dies sei jedoch nicht mit einer verkürzten Lebenserwartung verknüpft (22). Die Leber ist zudem von einem Teil des vegetativen Nervensystems innerviert und nimmt darüber auf die zentrale Regulierung von Metabolismus, Appetit sowie Hormonhaushalt Einfluss. Bei einer Lebertransplantation werden diese Verbindungen des vegetativen Nervensystems teilweise isoliert (62).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme der Kohorte und der verabreichten Immunsuppression nicht untersucht. Jedoch war die Immunsuppression zum Großteil mit Calcineurininhibitoren (Tacrolimus) durchgeführt worden, während Glukokortikoide gemäß dem klinikinternen Standard regelhaft zügig nach Transplantation ausgeschlichen wurden.

In der beobachteten Patientenkohorte ließ sich ein synchroner Zusammenhang zwischen Spender- und Empfänger-BMI über die Zeit feststellen. Jedoch mag dies dadurch

beeinflusst sein, dass Spender und Empfänger nach Vergabekriterien gemäß ihrer Größe und Gewicht abgeglichen werden. Für die Jahre danach kann daher anhand der vorliegenden Daten nicht bestimmt werden, ob die Spenderleber den Metabolismus des Empfängers in Richtung Gewichtszunahme beeinflusst oder ob dem die Biologie des Empfängers zu Grunde liegt. Zudem muss an dieser Stelle eine mögliche Umstellung des Lebenswandels beachtet werden. Weitere Faktoren wie z. B. eine eventuelle Frühberentung nach Transplantation oder notwendige Berufsumstellung und damit einhergehende Veränderungen des Aktivitätslevels konnten hier nicht berücksichtigt werden konnten.

In den Kontrollen nach 7 und 10 Jahren nahm der relative Anteil der Normalgewichtigen wieder leicht zu. Diese Umkehr lässt sich eventuell damit erklären, dass Übergewicht und Adipositas allgemein mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (63). Allerdings wurden verstorbene Patienten allgemein nicht berücksichtigt beziehungsweise in die Studie mit aufgenommen, was zu einem Bias führen kann und eine genaue Deutung nicht zulässt.

#### **4.1.2 Einfluss des Spender-BMI auf die Histologie**

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Spender-BMI und dem histologischen Verfettungsgrad der zu transplantierenden Leber zum Zeitpunkt der Transplantation festgestellt werden. Die Grade von Steatose, Fibrose und Inflammation schienen unabhängig vom Ernährungszustand des Spenders zu sein.

Andere Autoren kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen. NS Choudhary et al. kamen in ihrer Studie zur Vorhersagbarkeit von NAFLD zu dem Entschluss, dass ein BMI  $\geq 25$  sowie andere metabolische Faktoren zwar eine erhöhte Sensitivität für das Abschätzen des Verfettungsgrads besäßen, die Odds-Ratios jedoch allesamt niedrig wären (64). Die Autoren führten dies auf die multifaktorielle Genese des NAFLD zurück, bei der neben metabolischen Parametern auch die Ethnie, das Geschlecht, die Ernährung sowie weitere Faktoren eine Rolle spielen (64). M Jehangir et al. beschrieben die Leberbiopsie und histologische Untersuchung als Goldstandard zur Feststellung von Leberverfettung sowie ihrer Gradierung. Mit der Leberbiopsie verglichen wurde der Leber-CT-Scan und die Höhe des BMI. Die Aussagekraft beider Methoden stellte sich als deutlich ungenauer heraus. Die Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen BMI und Grad der Leberverfettung. 85% der Patienten mit einem BMI  $>29$  zeigten eine Leberverfettung, jedoch nur 5% ihrer Patienten mit einem BMI von 25-29 kg/m<sup>2</sup>. Die Ergebnisse waren nicht signifikant (65).

In unserer Studie wurden allein transplantierte Lebern beachtet. Um als Organspende vermittelt werden zu können, muss das Organ eine gewisse Qualität haben. Organe mit zu starker Schädigung aufgrund von Verfettung, Inflammation oder Fibrose werden nicht zur Spende zugelassen und wurden somit auch hier nicht mit eingeschlossen, wodurch ein gewisser Bias hervorgerufen werden könnte. Dadurch lässt sich nicht sagen, ob in vielen Fällen nicht doch der BMI mit der Lebersteatose korrelierte, diese jedoch so weit fortgeschritten war, dass das Organ abgelehnt werden musste. Bei der Vergabe von Organen wurden Gewicht und Größe von Spender und Empfänger entsprechend berücksichtigt. So lässt sich erklären, dass es einen Zusammenhang gab zwischen Spender-BMI und der Grunderkrankung des Empfängers, seinem Geschlecht und ob ein Diabetes-Mellitus besteht. Diese Faktoren waren alle mit dem Körpergewicht des Empfängers verbunden, das wiederum mit dem Körpergewicht des Spenders korrelierte. Zudem korrelierte die HCC-Prävalenz im explantierten Organ mit dem BMI des Spenders. Somit lässt sich nicht eindeutig sagen, ob im Spenderorgan bereits vorhandenes, überschüssiges Fett eine Gewichtszunahme des jeweiligen Empfängers triggerte oder nicht. Am wahrscheinlichsten ist, dass es sich bei dem Vorgang der Gewichtszunahme um einen multifaktoriellen Prozess handelt, dessen einzelne Einflussfaktoren nur schwer voneinander zu trennen sind.

#### **4.1.3 BMI und Leberverfettung**

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI des Empfängers und dem histologisch bestimmten Verfettungsgrad des Transplantats im Verlauf. Der BMI der Patienten korrelierte signifikant mit der histologischen Entwicklung des Organs im Verlauf. Ein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Inflamationsgrad des transplantierten Organs, dem Fibrosegrad oder der Hämosiderose konnte nicht gezeigt werden. Es darf davon ausgegangen werden, dass ähnliche Prozesse zu einer Steatose des Transplantats führen wie bei einem nicht-transplantierten Organ, gleichzeitig geht die Verfettung bis hin zur Diagnosestellung eines NAFLD oft mit erneuter Fibrose einher (66). Kommt es also bei den Empfängern nicht zu einem Rezidiv der Grunderkrankung, wie zum Beispiel einem erneuten Alkoholabusus oder einer Hepatitis-C-Reinfektion, so kann davon ausgegangen werden, dass ein entscheidender Grund für die zunehmende Verfettung der Leber im Stoffwechselstatus der Patienten begründet liegt. Adipositas, Hypertonie, Insulinresistenz und Dyslipidämie werden in der Kombination als metabolisches Syndrom bezeichnet. Die meisten gängigen Definitionen sehen vor, dass

mindestens 3 von 5 Kriterien (Übergewicht, Insulinresistenz, Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie) erfüllt sein müssen, um bei einem Patienten das Metabolische Syndrom diagnostizieren zu können. In der Literatur wird das Metabolische Syndrom als eine häufige und potentiell gefährliche Komplikation nach Lebertransplantation bezeichnet (16). Die NAFLD und NASH gelten als Manifestation des Metabolischen Syndroms in der Leber. In der vorliegenden Patientenkohorte lag die NAFLD-Rate nach Transplantation nach 1 Jahr bei 37,0%, nach 3 Jahren bei 39,8%, nach 5 Jahren bei 43,5%, nach 7 Jahren bei 42,4% und nach 10 Jahren bei 39,1%.

Jiménez-Pérez et al. beschrieben, dass sich das Risiko, nach Lebertransplantation ein metabolisches Syndrom zu entwickeln, durch eine Gewichtszunahme nach der Operation erhöhe. Gleichzeitig erhöhe sich dadurch die Wahrscheinlichkeit, an Folgeerkrankungen wie der NAFLD/ NASH zu erkranken oder an kardiovaskulären Ereignissen zu versterben. Patienten, die aufgrund einer NASH-Zirrhose transplantiert werden mussten, entwickelten sehr häufig bereits im ersten Jahr erneut eine NAFLD/ NASH (16).

In dieser Arbeit wurde nur bei wenigen Patienten die Grunderkrankung NASH als Transplantationsgrund diagnostiziert. Bei der NASH handelt es sich um eine in ihrer Inzidenz über die letzten Jahre zunehmende Krankheit, deren Ursache im westlichen Lebensstils vermutet wird und die wie oben erläutert als leberspezifische Manifestation des Metabolischen Syndroms gilt (33). Es kann vermutet werden, dass eine gewisse Anzahl an NASH-Lebern in unserer Studie unerkannt blieb oder bei den kryptogenen Leberzirrhosen zu finden wäre. Außerdem ist die Trennschärfe zwischen ASH und NASH manchmal gering, oft finden sich auch Mischbilder beider Erkrankungen. Vor 10 Jahren war die NASH noch ein recht unbekanntes Krankheitsbild, sie gilt jedoch mittlerweile in den USA als zweithäufigster Grund für eine Lebertransplantation und ist als eine Systemerkrankung anzusehen. Experten gehen davon aus, dass die NASH bis zum Jahr 2030 die häufigste zum Leberversagen führende Erkrankung in allen westlichen Ländern sein wird (18,19). Schon heute würden 30-40% der Männer und 15-20% der Frauen in den Industriestaaten unter einer NAFLD leiden (67). Shaker et al. schrieben, dass ein Rezidiv der NAFLD bei Patienten häufig sei, die aufgrund dessen ein Transplantat erhielten. Außerdem trete bei bis zu 40% der Empfänger eine de novo-NAFLD auf (17). Diese Zahl korreliert mit den oben beschriebenen Raten der Prävalenz einer NAFLD von 37,0-43,5%. Es handelt sich also um eine häufige Komplikation nach Lebertransplantation mit enormen Auswirkungen auf das allgemeine Outcome sowie die langfristige Organfunktion. Gleichzeitig steigt die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer

Ereignisse in dieser Patientengruppe (68). Zudem wird in der Literatur ein vermehrtes Auftreten von Niereninsuffizienz im Zusammenspiel mit NASH im Lebertransplantat beschrieben, wodurch ebenfalls kardiovaskuläre Vorfälle getriggert werden (68). Durch das NAFLD/NASH-Rezidiv oder de novo-Auftreten kann eine Retransplantation nötig werden. Aktuell liegen zu diesem Thema nur wenige Daten und Studien vor, Avesh et al. zeigten jedoch eine signifikant geminderte Überlebensrate bei Rezipienten mit NASH im Vergleich zu Patienten mit anderen, eine Retransplantation notwendig machenden Lebererkrankungen (69).

Das Metabolische Syndrom ist eine häufige Erkrankung nach erfolgreicher Transplantation, von der bis zu 50% der Organempfänger betroffen sind. Es wird ein Zusammenspiel zwischen Spender- und Empfängerfaktoren vermutet (17). Als Hauptgründe für das de novo-Auftreten von NAFLD oder NASH werden in der Literatur – neben dem Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms – die folgenden Ursachen beschrieben: Signifikante Gewichtszunahme nach der Lebertransplantation, erhöhter BMI vor der Operation, erhöhter BMI zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung und vaskuläre Erkrankungen wie Thrombosen (70–72). Tilg et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sich anhand des BMI und des Bauchumfangs im Verlauf nach Transplantation das weitere Fortschreiten des NAFLD vorhersagen ließe (73). Die Zunahme des Verfettungsgrad der Transplantate und die Gewichtszunahme der Patienten lässt sich so in einen größeren Kontext des Metabolischen Syndroms und Wiederauftretens bzw. der Neuentwicklung von einer NAFLD / NASH einordnen. Insgesamt erhöht ein de novo-NAFLD oder -NASH ebenso wie ein HCV- oder HCC-Rezidiv die Mortalität deutlich (74). Gitto et al. beschrieben konkret eine Überlebensrate 15 Jahre postoperativ von 30,0% bei Patienten mit de novo-NASH gegenüber 65,8% bei Patienten ohne signifikante Leberverfettung (75).

Weiterhin wurde die Dyslipidämie als Teil des Metabolischen Syndroms untersucht. Es ergab sich in dieser Studie jedoch keine Korrelationen zwischen Organzustand und HDL- oder LDL-Cholesterin. Lediglich der Triglyceridwert korrelierte signifikant mit dem Verfettungsgrad zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme und ließ Rückschlüsse auf die weitere Progression der Steatosis zu. Die Synthese von Triglyceriden in der Leber war erhöht, was auf ein übermäßiges Angebot an Nährstoffen über die gesteigerte Kalorienzufuhr zurückzuführen sein mag. Andere Autoren fanden ebenfalls die Triglyceride signifikant erhöht, bei gleichzeitig normalen Cholesterinwerten (76). Der NAFLD-Grad und das Serumtriglyceridlevel scheinen eng miteinander

zusammenzuhängen, jedoch sind nicht alle Patienten betroffen: Mit einer engmaschigen Kontrolle, gut eingestellten Statintherapie und Lebensstiländerungen ist ein normales Lipidprofil auch bei NAFLD-Patienten möglich (77). Generell sind die Angaben in der Literatur sehr unterschiedlich. Je nach Quelle zeigen 20 – 80% der Patienten mit einer Lebersteatosis eine Dyslipidämie (78). Die erhöhten Triglyceridlevel führen jedoch nicht nur zu einer Progression der Leberverfettung, sondern stellen auch ein Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Mellitus Typ 2 dar, fördern Arteriosklerose und begünstigen kardiovaskuläre Ereignisse (79). Kardiovaskuläre Ereignisse stellen mit etwa 40% die Todeshauptursache nach Lebertransplantation dar, weit vor Infektionen (28%) und Transplantatversagen (12%) (80). Ein entsprechend hoher Stellenwert sollte der Kontrolle und Therapie der Dyslipidämie und der Atherosklerose beigemessen werden.

In unserer Studie ging ein erhöhter BMI überraschenderweise nicht mit einer erhöhten Inflammationsaktivität in der Leber einher. Es wurde erwartet, dass über die vermehrte metabolische Belastung der Leber sowohl ihre Verfettung als auch ihre Entzündung eher zunehmen würden. Dabei wurde von einem multifaktoriellen Prozess ausgegangen, bei dem Steatosis und Steatohepatitis, also Fetteinlagerung und schließlich Entzündungsaktivität, zu Fibrose und schließlich Zirrhose führen. Dies geschieht im Sinne von einer NAFLD, aus der sich im Anschluss eine NASH entwickelt (12,31,32). In der untersuchten Patientengruppe entwickelten zwar viele Empfänger im Zusammenhang mit ihrem Gewicht eine Verfettung der transplantierten Leber, jedoch kam es oft nicht zu der Entstehung einer Steatohepatitis, also zu einer Aktivierung der verfetteten Leber. An dieser Stelle gab es jedoch verschiedene Bias: Patienten, die im Verlauf verstorben sind, konnten nicht eingeschlossen werden. Es wäre also möglich, dass unter diesen einige zu finden wären, die bei erhöhtem BMI eine NAFLD und eine NASH mit Endstadium Zirrhose entwickelt haben. Zudem ist noch nicht ausreichend evaluiert, inwiefern vor allem das Gewicht entscheidend ist oder ob auch ein erhöhter Triglyceridwert bei Normalgewicht zu oben beschriebenen Prozessen führen kann. Möglich wäre auch, dass sich erst im gemeinsamen Zusammenspiel und einhergehend mit einer Insulinresistenz die toxische Wirkung der vermehrten Fetteinlagerung in die Leber ergibt. Es ist wichtig, näher zu untersuchen ob die Konstitution des Spenders eine Wirkung auf die Entwicklung des Organs im Empfänger oder sogar seinen Metabolismus hat.

#### **4.1.4 BMI und HCC-Prävalenz**

Ein wichtiges Ergebnis der Studie zeigt, dass die Prävalenz von einem hepatozellulären Karzinom vor der Transplantation mit dem Ernährungszustand des Patienten vor der Transplantation korrelierte.

Weltweit machte Leberkrebs im Jahr 2018 etwa 4,7% aller Karzinomentitäten aus und war für 8,2% aller karzinombedingten Todesfälle verantwortlich, wobei er häufiger bei Männern als bei Frauen auftrat (81). Es handelt sich also um keine seltene Tumorentität, sondern eine häufiger auftretende Karzinomform. Inzidenz und Prävalenz des HCC haben in der vergangenen Zeit zudem zugenommen und die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr hat sich in den letzten 35 Jahren verdoppelt. Ursachenforschung, Prävention und Therapie geraten deshalb immer mehr in den Fokus. Während die Verbreitung der alkoholtoxischen Lebererkrankung etwa gleichgeblieben ist, ist die Zunahme von Leberzellkarzinomen auf das vermehrte Auftreten von Hepatitis-Infektionen und NASH-Erkrankungen zurückzuführen (82).

Am häufigsten waren adipöse Patienten an einem HCC erkrankt, gefolgt von der Gruppe der Übergewichtigen. Am seltensten trat das HCC bei normalgewichtigen Patienten auf. Zwischen den drei Gruppen erhöhte sich die HCC-Prävalenz um jeweils etwa 15 Prozentpunkte. Vor allem der Unterschied zwischen Normalgewichtigen und Übergewichtigen fiel deutlich aus: In der Gruppe der Übergewichtigen war die HCC-Auftretsrates 10,8% höher als bei den Normalgewichtigen, zwischen den Übergewichtigen und Adipösen war die Rate noch um 5% erhöht. Es schien also auch ein Zusammenhang zur Stärke des Übergewichts und dem metabolischen Syndrom zu bestehen.

Zunächst kann die erhöhte Prävalenz des Karzinoms mit der Grunderkrankung zusammenhängen. In der untersuchten Patientenkohorte unterschieden sich die Ursachen für die Lebertransplantation signifikant zwischen den drei Gewichtsgruppen. Ein höherer BMI ging eher mit Leberparenchymerkrankungen einher, insbesondere NASH und alkoholtoxischer Leberzirrhose. Normalgewichtige Patienten litten öfters an cholestatischen Lebererkrankungen, Stoffwechselerkrankungen oder vaskulären Erkrankungen. Ein HCC entsteht meistens auf dem Boden einer Leberfibrose und daraus resultierender Leberzirrhose und wird begünstigt durch chronisch - entzündliche Aktivität, die zum Beispiel bei Virushepatitiden oder der NASH besteht (83). Einige chronische Speicherkrankheiten wie der Morbus Wilson und die Hämochromatose können zu einem HCC führen (84). Bei einem NAFLD entsteht das HCC ebenfalls häufig in der bereits zirrhotischen Leber, kann jedoch auch unabhängig vom Fibroestadium

beziehungsweise in nicht-fibrotischen Organen auftreten. Als Ursache werden unter Anderem chronische Inflammation und immunologische Reaktionen in der Leber sowie Hyperinsulinämie beschrieben (85). Verschiedene Noxen und Viren wirken erwiesen krebserregend in der Leber, dazu gehören Alkohol, chronische Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Infektionen und einige Umweltgifte (86). Unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC sind Übergewicht und Diabetes Mellitus sowie die NASH (19). Übergewicht begünstigt die Entstehung von Diabetes Mellitus Typ 2. Bei einer Diabetes-Erkrankung spielt vor allem die Kette aus Insulinresistenz und inflammatorischer Antwort eine entscheidende Rolle. Auch der bei adipösen Patienten erniedrigte Adiponektinspiegel scheint nicht nur die Diabetes Mellitus-Entstehung, sondern auch die Karzinomentstehung zu begünstigen (85,87,88).

Insgesamt besteht ein Zusammenhang zwischen Metabolischem Syndrom und HCC-Prävalenz. Welzel et al. untersuchten alle an HCC erkrankten Patienten in den USA über 12 Jahre und kamen zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit HCC das Metabolische Syndrom signifikant öfters vorkommt als bei Patienten ohne HCC, mit einer Signifikanz von  $p < 0,01$ . Gleiches gelte auch für das intrahepatische Cholangiokarzinom (ICC): Bei von dieser Karzinomform betroffenen Patienten lag ebenfalls gehäuft ein metabolisches Syndrom vor (84).

Die Prävalenz von HCC-Erkrankungen scheint mit der weltweiten Zunahme an Adipositas-kranken verknüpft zu sein. Für die Prävention von HCC ist also ein gutes Gewichtsmanagement bei Risikopatienten essentiell. Denkbare Risikofaktoren sind bereits vorbestehende Leberschädigung oder -erkrankung, andere Kriterien des Metabolischen Syndroms insbesondere der Diabetes Mellitus (vgl. Kapitel 4.2) oder lebertoxische Noxen und Verhaltensweisen wie übermäßiger Alkoholkonsum. Auch bei Lebertransplantationspatienten muss zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen werden, dass die Mechanismen für das Entstehen eines HCC die gleichen wie vor Lebertransplantation sind. Dementsprechend – und in Hinblick auf die in Kapitel 4.1.3 erörterten Einflüsse des BMI auf eine Transplantatverfettung – sollte die Wichtigkeit eines BMI im Normalbereich und einer Gewichtsreduktion nicht unterschätzt werden. In der Lebertransplantationsambulanz der Charité trat jedoch in der Gesamtkohorte von etwa 2800 Patienten, bei denen mehr als 3000 Lebertransplantationen durchgeführt wurden, seit 1988 kein einziges de novo-HCC auf dem Boden einer NAFLD auf (nicht-publizierte Daten).

## 4.2 Diabetes Mellitus als eigenständiger Risikofaktor

Diabetes Mellitus Typ 2 ist ein eigenständiger Risikofaktor für Leberverfettung und Leberfibrose im Zusammenhang mit einer Lebertransplantation. Bis zur Routineuntersuchung nach 5 Jahren nahm die Prävalenz der Erkrankung in der Kohorte zu. Die Krankheit wirkte sich unabhängig vom BMI des Patienten auf die Beschaffenheit des Transplantats aus: Diabetes Mellitus förderte eine weitere Verfettung der Leber. Die Diabetes Mellitus-Prävalenz in der Kohorte nahm über die ersten 7 Jahre konstant zu, im Anschluss fiel sie leicht ab, es wurden aber auch die Patientenzahlen geringer. Patienten mit bereits bestehendem Diabetes Mellitus profitierten besonders stark von einer Lebertransplantation: Sie hatten oft gleichzeitig ein metabolisches Syndrom und somit eine besonders schlechte Ausgangslage hinsichtlich der Leberfunktion. Durch eine Transplantation kann zusätzlich zur Wiederherstellung der Leberfunktion die allgemeine Stoffwechsellage des Rezipienten optimiert werden (89). Zwar wird sowohl die Leberverfettung und als auch -inflammation durch Diabetes Mellitus gefördert, jedoch hatte in unserer Studie nur die Inflammation einen direkten Einfluss auf die Fibrosierung. Zudem zeigte sich, dass in der untersuchten Kohorte vermehrt Patienten mit Diabetes Mellitus eine leichte Verbesserung der Leberfibrose erfuhren. Hier könnte eine durch die Transplantation optimierte Stoffwechsellage des Patienten ein Faktor sein, der zu diesem Phänomen beitrug. Es wird davon ausgegangen, dass ein Zusammenhang zwischen Leberzirrhose und geminderter Glukosetoleranz besteht und durch eine Lebertransplantation die Glukosetoleranz verbessert werden kann (90). Grancini et al. beschrieben eine Erholung der  $\beta$ -Zellen, eine gesteigerte Insulinsensitivität sowie eine mögliche Regression eines vor Transplantation vorbestehenden Diabetes Mellitus aufgrund noch unklarer Mechanismen (91).

Es wird beschrieben, dass beide Krankheitsbilder – NAFLD und Diabetes Mellitus – eine ähnliche beziehungsweise zu einem großen Teil die gleiche Pathogenese aufweisen. So spielen jeweils Lipotoxine, Zytokine und Adipokine eine Rolle und beide Krankheitsbilder gelten als Teil des metabolischen Syndroms. Zum Einen fördert eine verminderte Insulinresistenz die Entstehung von NAFLD oder NASH, zum Anderen erhöht jedoch umgekehrt auch die Präsenz von NAFLD oder NASH das Diabetes-Mellitus-Erkrankungsrisiko (73). Loomba et al. beschrieben eine Prävalenz des NAFLD von über 70% bei Diabetes Mellitus Typ 2-Erkrankten in der Gesamtbevölkerung (92). Andere Autoren kamen zu dem Entschluss, dass mithilfe einer Untersuchung der Leber und einer Diagnose einer NAFLD sogar sicherer auf das Risiko für einen Diabetes Mellitus

geschlossen werden könne, als über die Kriterien des metabolischen Syndroms. Auf diese Weise wären genauere Rückschlüsse auf die Stoffwechsellage des Patienten möglich (93).

Bezüglich der Blutglukose zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der gemessenen Nüchternglukose und der Leberverfettung sowie der Progression der Fetteinlagerung über die ersten 5 Jahre nach erfolgter Transplantation. Im Anschluss waren die Fallzahlen zu gering für eine zuverlässige Auswertung. Die Bedeutung des HbA1c konnte aufgrund unvollständiger Patientendaten nicht untersucht werden. Hohe Nüchternglukosewerte begünstigten die Steatosis der Leber. Dies zeigt den großen Einfluss der Stoffwechsellage auf das Transplantat und seine Entwicklung postoperativ. Über die ersten 7 Jahre hinweg blieb die Verteilung und Streuung der Nüchternglukosewerte ähnlich, mehr als 50% der Patienten befanden sich im physiologischen Bereich, jedoch gab es nach oben hin viele Ausreißer. Dies ließe sich mit einem Nichteinhalten der erforderlichen Nüchternheit am Morgen durch die Patienten erklären. Im 10. Jahr war die Streuung deutlich kleiner und bis auf einen Patienten wiesen alle Empfänger normale Nüchternglukosewerte auf. Hier ist weiterhin die Hypothese denkbar, dass nur gesunde und mit wenig Komorbiditäten behaftete Patienten 10 Jahre nach einer Lebertransplantation überlebt haben. Andere Autoren kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass sich die Nüchternglukose je nach Verfettungsgrad der Leber signifikant unterscheidet und über den Verlauf nach Transplantation Aufschluss geben könne. Höhere Grade an Leberverfettung führen zu einem höheren Nüchternglukosespiegel und zu allgemein höheren Glukosespiegeln. Ursache dafür sei die in beiden Krankheitsbildern anzutreffende Insulinresistenz (94,95).

Diabetes mellitus als eigenständiger Risikofaktor für fortschreitende Leberverfettung und NASH-Entwicklung ist somit nicht nur für die primäre NAFLD oder NASH essentiell, sondern auch für das langfristige Ergebnis nach erfolgter Lebertransplantation. Dementsprechend sollte die Erkrankung nach aktuellem Wissensstand bestmöglich therapiert werden. Der Entstehung sollte vorgebeugt und insbesondere auf lebensstiländernde Maßnahmen Wert gelegt werden. Hier ist eine Gewichtsreduktion hervorzuheben. Sowohl NAFLD als auch Diabetes mellitus hängen eng mit Übergewicht und den damit verbundenen metabolischen und immunologischen Veränderungen zusammen. Durch Gewichtsreduktion kann eine bestehende Insulinresistenz verbessert werden. Die durch das Fettgewebe verursachte Inflammation wird dadurch gemindert und Lipolyse sowie übermäßige Fetteinlagerung in die Leber reduziert (96).

### **4.3 Fibroseentwicklung im Lebertransplantat**

#### **4.3.1 Zunahme der Leberfibrose über die Zeit**

In der untersuchten Patientenkohorte nahm die Leberfibrose insgesamt über den zeitlichen Verlauf hinweg zu, mit einer kleinen Umkehr dieses Trends ab der Kontrolluntersuchung nach 7 Jahren, wie es auch bezüglich anderer Analysepunkte dieser Studie beobachtet wurde. Gleichzeitig zeigte sich eine Regression der Leberfibrose bei einigen Patienten. Insbesondere jene Organempfänger mit einem hohen Fibrosegrad in der Ausgangsbiopsie zum Jahr 1 wiesen oft verbesserte Fibrosegrade nach 5 Jahren auf. Eine stärkere Fibrosierung postoperativ hat bei entsprechender Therapie und Lebensstilveränderungen ein gewisses Potential, etwas zurückzugehen, während eine nicht vorhandene oder minimale Fibrose in der Nullbiopsie oder 1-Jahres-Biopsie bereits das Optimum darstellt.

In der Literatur wird eine Fibrose des Lebertransplantats meist auf eine Re- oder Neuinfektion mit Hepatitis-B oder -C zurückgeführt oder auf lokale Rezidive von Autoimmunerkrankungen (97). An dieser Stelle wäre es interessant, alle HCV-Patienten auszuschließen, da HCV bei den betroffenen Patienten eine treibende Kraft für die Refibrosierung war. Damit könnte untersucht werden, ob es eine Veränderung hinsichtlich der Fibroseentwicklung nach Transplantation gäbe. Diese Analysen könnten im weiteren Verlauf separat vorgenommen werden.

In aktueller Literatur wird vor allem die Reaktivierung und de novo-Entstehung von NAFLD / NASH betont und untersucht (68,98). Verschiedene Faktoren wie der Diabetes-mellitus-Status, Körpergewicht und Gewichtszunahme, eine Hepatitis-C-Infektion sowie Medikamente zeigten in einer Studie mit 430 Biopsien einen deutlichen Einfluss auf eine de novo-NAFLD (66). Dies könnte auch in unserer Patientengruppe der treibende Faktor für eine Fibrosezunahme im Organ sein, obwohl der Zusammenhang nicht primär bewiesen werden konnte. Es kommt über die gleichen Mechanismen wie bei einer NAFLD / NASH im körpereigenen Organ zu einer Verschlechterung der Funktion im transplantierten Organ (99,100). Auch eine neue Leberschädigung durch Umwelttoxene und Alkohol ist möglich. Rezidivierende Grunderkrankungen wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Der Schwerpunkt lag auf der Untersuchung metabolischer Faktoren. Es konnte aber keine direkte Korrelation zwischen BMI und Fibrose oder Leberverfettung und Fibrose im Transplantat gezeigt werden.

Zur Verbesserung einer bestehenden Leberfibrose kann es bei allen Krankheitsbildern kommen, gesetzt den Fall, dass die zugrundeliegende Ursache behoben oder die Grunderkrankung adäquat therapiert wird. Außen vor ist hier allerdings die Leberzirrhose, bei der davon ausgegangen wird, dass sie als Endstadium der Fibrosierung nicht mehr reversibel ist. Jedoch wird diese Annahme in letzter Zeit in der Literatur vermehrt diskutiert, verschiedene Autoren halten selbst die Regression einer Zirrhose für möglich, da es sich bei der Fibroseentstehung um einen dynamischen Prozess zwischen Matrixsynthese und -degradation handelt (101–103).

#### **4.3.2 Fibroseentwicklung und Inflammationsgrade**

Als Vorbote der Fibrosierung erwies sich in der Analyse der Grad der Entzündungsaktivität im Lebertransplantat: Eine Inflammation im Organ führte in der untersuchten Patientengruppe langfristig zu einer Leberfibrose. Zudem war der Einfluss einer Leberinflammation auf die Fibroseentwicklung im Spenderorgan deutlich ausgeprägter als der Einfluss der Leberverfettung. Möglicherweise liegt hier jedoch ein Bias aufgrund der HCV-Patienten vor, die zwangsläufig eine Rekurrenz erlitten und höhergradige Fibrotestadien erreichten.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt und in der Literatur hinreichend bekannt, führt chronische Leberinflammation zu Fibrose (104). Zudem wird oft davon ausgegangen, dass es ohne Inflammation keine Fibrose geben könne und die Inflammation die größte Rolle in der Progression der Fibrose spielt, selbst wenn die Stärke der Inflammation nicht linear mit dem Grad der Fibrose korreliert werden kann (105). Ob die Inflammation viral, autoimmun oder durch Steatose bedingt ist, spielt dabei eine untergeordnete Rolle. Dies beweist auch der Erfolg der medikamentösen Therapien zum Beispiel bei chronischer Hepatitis: Obwohl diese nicht direkt antifibrotisch wirken, kann mit ihrer Einnahme die Progression der Fibrose aufgehalten werden. In einigen Fällen zeigte sich die Bindegewebsvermehrung sogar rückläufig (106). Anti-virale Therapien bei Hepatitis und immunmodulierende Medikamente bei autoimmuner Genese haben also antifibrotische Effekte durch die Eindämmung der Entzündung (37). Zudem wurde gezeigt, dass durch das Ausschalten des verursachenden Faktors die Fibrose zurückgedrängt werden kann (29). Anti-virale Therapie bei chronischer Hepatitis C verhindert eine Fibroseprogression in 68% der Fälle (107). Bei der NAFLD kommen extrahepatische Inflammationslokalisationen erschwerend hinzu. Fettgewebe produziert übermäßig

proinflammatorische Zytokine. Zudem spielt Inflammation bei der Progression von Insulinresistenz eine Rolle (73).

Die medikamentöse Therapie ist nach der erfolgreichen Transplantation also essentiell, um der Fibroseprogression oder -entstehung vorzubeugen und bereits vorhandene Fibrose zu vermindern. Es konnte zudem gezeigt werden, dass sich die Leberfibrose unter immunsuppressiver Therapie bei über der Hälfte der beobachteten Patienten verbessert. Diese Wirkung zeigen sowohl Glukokortikoide als auch Calcineurininhibitoren und sie wird der Reduktion der Leberinflammation zugeschrieben (106), die auch in dieser Studie treibende Kraft für eine fortschreitende Fibrosierung der Leber war. Jedoch ist der antifibrotische Effekt gering, langsam und wenig planbar oder vorhersehbar. Für die Zukunft wäre also die Entwicklung von direkt antifibrotischen Wirkstoffen erstrebenswert. Zwar ist der Mechanismus der Fibroseentwicklung mittlerweile gut verstanden, bisher gibt es ein solches Medikament jedoch nicht. Die einzig kurative Behandlungsoption für eine terminale Leberzirrhose und -insuffizienz bleibt weiterhin die Lebertransplantation (108).

#### **4.4 Fazit, Limitationen und Ausblick**

Mit dieser Studie konnte eine signifikante Zunahme des Körpergewichts der Patienten wie auch von Diabetes-mellitus-Typ-2-Erkrankungen nach Lebertransplantation gezeigt werden. Ein erhöhter BMI und Diabetes mellitus waren mit einem höheren histologischen Verfettungs- und Inflammationsgrad assoziiert. Durch vermehrte Entzündungsaktivität stieg wiederum das Risiko für die Entstehung oder Intensivierung einer Leberfibrose. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass insbesondere adipöse Patienten ein höheres Risiko für ein HCC aufwiesen. Zusammenfassend korrelierten diese Faktoren miteinander und bedingten und verstärkten sich gegenseitig. Die laborchemischen Parameter fügten sich in dieses Bild ein und könnten zum Monitoring dienen. Insgesamt bestätigt sich der Eindruck, dass der Prävention und der Therapie des metabolischen Syndroms aufgrund seiner Bedeutung als zentraler Risikofaktor für eine Verschlechterung der Transplantatfunktion in der Patientenbetreuung nach erfolgreicher Lebertransplantation eine wichtige Rolle zukommt.

Es wäre interessant, in unserer Studie die Patienten mit Gewichtszunahme nach Lebertransplantation weitergehend zu untersuchen, um den eventuellen Einfluss von medikamentösen Therapien, Lifestyle oder Begleiterkrankungen genauer zu detektieren.

Der Einfluss von stattgehabten Abstoßungsreaktionen auf den langfristigen Transplantatzustand wurde nicht untersucht. Ebenso wurde nicht zwischen den verschiedenen angewendeten Arten der medikamentösen Immunsuppressionen differenziert. Eine Untersuchung dieser Teilaspekte sprengte den festgelegten Rahmen, sollte jedoch im Anschluss erfolgen. Als wichtige Limitation der vorliegenden Arbeit soll an dieser Stelle zudem noch einmal auf das Problem der Interobserver-Variabilität hingewiesen werden, wodurch die Reproduzierbarkeit abnimmt.

Insgesamt lässt sich anhand der hier vorliegenden Daten und der oben durchgeführten Berechnungen keine Aussage über die eindeutigen Gründe der überproportionalen Gewichtszunahme in der Kohorte treffen. In der Praxis sollte ein konsequentes Management des metabolischen Syndroms in Transplantationspatienten angestrebt werden. Als erste Maßnahme wäre hier stets Patienten-Normalgewicht anzustreben, welches sich positiv auf das Transplantat auswirkt, das Diabetes-Risiko senkt beziehungsweise bei bereits bestehendem Diabetes die Stoffwechsellage verbessert und auch die Stoffwechselfparameter wie Blutglukose und Blutfette positiv beeinflusst.

Es sollten weitere Studien zu Entstehung und Progression der Leberfibrose durchgeführt werden. Somit kann dieser nicht nur vorgebeugt, sondern es können langfristig Wirkstoffe entwickelt werden, die direkt antifibrotisch wirken. Auch die Revision und die de novo-Entstehung von NAFLD in Transplantatorganen und ihre Therapie sollte weiter erforscht werden. Dies ist besonders wichtig im Hinblick auf die stetige Zunahme von NAFLD in der Bevölkerung, von NASH als Transplantationsgrund und die klinische Relevanz von Rezidiven der Krankheiten im transplantierten Organ. NAFLD und NASH sind systematische Erkrankungen, die über die Leber hinaus für den Patienten weitreichende Folgen haben. Auch diese sollten weiter untersucht werden, um Zusammenhänge aufzuzeigen und entsprechende, die Lebensqualität steigernde und Morbidität und Mortalität senkende Therapien zu evaluieren und anzuwenden.

## Literaturverzeichnis

1. Starzl TE, Ishikawa M, Putnam CW, Porter KA, Picache R, Husberg BS, Halgrimson CG, Schroter G. Progress in and Deterrents to Orthotopic Liver Transplantation, with Special Reference to Survival, Resistance to Hyperacute Rejection, and Biliary Duct Reconstruction. *Transplant Proc.* Dezember 1974;6(4 Suppl 1):129–39.
2. Jørgensen KA, Koefoed-Nielsen PB, Karamperis N. Calcineurin Phosphatase Activity and Immunosuppression. A Review on the Role of Calcineurin Phosphatase Activity and the Immunosuppressive Effect of Cyclosporin A and Tacrolimus. *Scand J Immunol.* 1. Februar 2003;57(2):93–8.
3. Lin W, Erdmann F, Quintero A, Fischer G, Zhang Y. Thioxylated cyclosporin A for studying protein–drug interactions. *Bioorg Med Chem Lett.* 1. Dezember 2016;26(23):5754–6.
4. Cheng M. Hartmann Stahelin (1925–2011) and the contested history of cyclosporin A. *Clin Transplant.* 1. Mai 2013;27(3):326–9.
5. Ungeheuer E. Fortschritte in der Chirurgie im letzten Jahrzehnt: 109. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 21.–25. April 1992, München. Berlin Heidelberg: Springer; 1992. (Langenbecks Archiv für Chirurgie).
6. Fung JJ. Obituary of Thomas E. Starzl, MD, PhD. *Am J Transplant.* 1. Mai 2017;17(5):1153–5.
7. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol.* März 2013;58(3):593–608.
8. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Hepatologie: Erkrankungsinzidenz nimmt zu [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt.* 2018 [zitiert 17. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/198203/Hepatologie-Erkrankungsinzidenz-nimmt-zu>
9. GHO | By category | Liver cirrhosis (15+), age-standardized death rates - by country [Internet]. WHO. [zitiert 17. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1092>
10. Statistisches Bundesamt Deutschland, Herausgeber. Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015. 2017;51.
11. Yearly statistics | Eurotransplant [Internet]. [zitiert 16. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=yearlystats>
12. Manns MP, Schneideweind S. *Praxis der Hepatologie.* 1. Aufl. Heidelberg:

Springer; 2016.

13. Hashimoto K, Fujiki M, Quintini C, Aucejo FN, Uso TD, Kelly DM, Eghtesad B, Fung JJ, Miller CM. Split liver transplantation in adults. *World J Gastroenterol*. 7. September 2016;22(33):7500–6.
14. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Chancen und Risiken der Leber-Lebendspende-Transplantation [Internet]. 2008 [zitiert 25. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/58817/Chancen-und-Risiken-der-Leber-Lebendspende-Transplantation>
15. Shazi L, Abbas Z. Ethical dilemmas related to living donor liver transplantation in Asia. *Ir J Med Sci 1971* - [Internet]. 23. Februar 2019 [zitiert 22. März 2019]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s11845-019-01989-7>
16. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Omonte Guzmán E, Amo Trillo V, Rodrigo López JM. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 28. Juli 2016;22(28):6416–23.
17. Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: New challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol WJG*. 14. Mai 2014;20(18):5320–30.
18. Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. November 2013;10(11):627–36.
19. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. April 2015;62(1, Supplement):S47–64.
20. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol*. 8. Juni 2015;7(10):1355–68.
21. Post-Liver Transplantation Management [Internet]. [zitiert 16. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/post-liver-transplantation-management/>
22. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: Diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl*. 1. November 2001;7(11B):s13–21.
23. Deutzmann R, Netzker R, Rassow J, Hauser K. *Duale Reihe Biochemie*. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 864 S.
24. 021-025I\_S25\_NASH\_Nicht\_alkoholische\_Fettlebererkrankung\_2015-01.pdf [Internet]. [zitiert 21. November 2018]. Verfügbar unter:

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-)

[025I\\_S25\\_NASH\\_Nicht\\_alkoholische\\_Fettlebererkrankung\\_2015-01.pdf](#)

25. Seki E, Schwabe RF. Hepatic Inflammation and Fibrosis: Functional Links and Key Pathways. *Hepatology* Baltim Md. März 2015;61(3):1066–79.
26. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, Denk H, Dienes HP. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis. *Pathol.* 1. September 2004;25(5):337–48.
27. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 5. Aufl. Thieme;
28. Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology*. 1. Mai 2008;134(6):1655–69.
29. Sun M, Kisseleva T. Reversibility of Liver Fibrosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. September 2015;39(0 1):S60–3.
30. Yu Y, Cai J, She Z, Li H. Insights into the Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutics of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *Adv Sci* [Internet]. 12. Dezember 2018 [zitiert 20. März 2019];6(4). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382298/>
31. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res Curr Rev*. 2017;38(2):147–61.
32. Larter Claire Z, Yeh Matthew M. Animal models of NASH: Getting both pathology and metabolic context right. *J Gastroenterol Hepatol*. 19. November 2008;23(11):1635–48.
33. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol*. 1. Februar 2018;68(2):238–50.
34. Liu SB, Ikenaga N, Peng Z-W, Sverdlov DY, Greenstein A, Smith V, Schuppan D, Popov Y. Lysyl oxidase activity contributes to collagen stabilization during liver fibrosis progression and limits spontaneous fibrosis reversal in mice. *FASEB J*. 23. Dezember 2015;30(4):1599–609.
35. Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*. 1. April 2015;62(1, Supplement):S15–24.
36. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol WJG*. 21. Juni 2014;20(23):7260–76.
37. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol WJG*. 14. März 2014;20(10):2515–32.
38. Hübscher SG. What is the long-term outcome of the liver allograft? *J Hepatol*. 1.

September 2011;55(3):702–17.

39. Scheenstra R, Peeters PMGJ, Verkade HJ, Gouw ASH. Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: Ten years of follow-up. *Hepatology*. 1. März 2009;49(3):880–6.

40. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *The Lancet*. 17. Juli 2010;376(9736):190–201.

41. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Lebertransplantationen: Laborwerte – das Zünglein an der Waage [Internet]. 2013 [zitiert 14. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/134052/Lebertransplantationen-Laborwerte-das-Zuenglein-an-der-Waage>

42. Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M, Heinemann L, Kerner W, Müller U, Landgraf R. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetol Stoffwechs*. 20. Oktober 2016;11(S 02):S78–81.

43. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1. Juni 1994;19(6):1513–20.

44. Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP, für die Konsensusgruppe „Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis“\*. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Z Für Gastroenterol*. Februar 2004;42(02):175–87.

45. Band 2: II Leber: 8 Grundlagen 8.3 Pathologie. In: *Gastroenterologie in Klinik und Praxis* [Internet]. 2008. Aufl. Thieme Verlag; 2008 [zitiert 14. Mai 2018]. S. 1206. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0034-79922.pdf>

46. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, Denk H, Dienes HP. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis. *Pathol*. 1. September 2004;25(5):337–48.

47. Thomas C. *Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik*. Schattauer Verlag; 2006. 432 S.

48. Statistischer Hypothesentest [Internet]. [zitiert 25. Februar 2018]. Verfügbar unter: [http://www.reiter1.com/Glossar/Hypothese\\_Hypothesentest\\_Risikoarten.htm#Anmerkungen%20zu%20statistischen%20Hypothesen](http://www.reiter1.com/Glossar/Hypothese_Hypothesentest_Risikoarten.htm#Anmerkungen%20zu%20statistischen%20Hypothesen)

49. Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik. 6. Aufl. 2013.
50. Wilcoxon-Test  
 [Internet]. [zitiert 25. Februar 2018]. Verfügbar unter:  
<http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/wilcoxon.html>)
51. Mann-Whitney-U-Test [Internet]. [zitiert 25. Februar 2018]. Verfügbar unter:  
<http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html>)
52. Friedman-Test  
 [Internet]. [zitiert 25. Februar 2018]. Verfügbar unter:  
<http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/friedman.html>
53. UZH - Methodenberatung - Kruskal-Wallis-Test [Internet]. [zitiert 14. Mai 2018]. Verfügbar unter:  
<http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/kruskal.html>
54. Rangkorrelation nach Spearman  
 [Internet]. [zitiert 16. Juli 2018]. Verfügbar unter:  
<https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/zusammenhaenge/rangkorrelation.html>
55. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med J Br Diabet Assoc. Juli 1998;15(7):539–53.
56. Koch-Institut R. Journal of Health Monitoring | 2017/2 | Gesundheitsverhalten. 2017;120.
57. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: Relation to etiology and immunosuppression. Liver Transpl. 14(11):1648–54.
58. Charlton M, Rinella M, Patel D, McCague K, Heimbach J, Watt K. Everolimus Is Associated With Less Weight Gain Than Tacrolimus 2 Years After Liver Transplantation: Results of a Randomized Multicenter Study. Transplantation. Dezember 2017;101(12):2873–82.
59. Akarsu M, Bakir Y, Karademir S, Unek T, Bacakoglu A, Astarcioglu I. Prevalence and Risk Factors for Obesity After Liver Transplantation: A Single-Center Experience. Hepat Mon [Internet]. 1. August 2013 [zitiert 22. März 2018];13(8). Verfügbar unter:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3787684/>
60. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver

- transplantation. *Transpl Int*. 1. April 2005;18(4):461–6.
61. James E. Everhart, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: Incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg*. 1. Juli 1998;4(4):285–96.
62. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol WJG*. 21. August 2014;20(31):10682–90.
63. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. *JAMA*. 2. Januar 2013;309(1):71–82.
64. Choudhary NS, Saraf N, Saigal S, Duseja A, Gautam D, Lipi L, Rastogi A, Goja S, Bhangui P, Ramschandra S, Babu YR, Soin AS. Prediction of nonalcoholic fatty liver in prospective liver donors. *Clin Transplant* [Internet]. 1. April 2017 [zitiert 19. März 2018];31(4). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ctr.12890>
65. Jehangir M, Nazir R, Jang A, Rana A, Rafique S, Dar Faisal S. Macrovesicular steatosis in living related liver donors: correlation of biopsy findings with CT liver attenuation index and body mass index. *Clin Transplant*. 13. Juni 2016;30(9):1016–20.
66. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, Adeyi O, Selzner M, Grant D, Sapisochin G, Greig P, Cattral M, McGilvray I, Ghanekar A, Selzner N, Lilly L, Patel K, Bhat M. Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transpl*. 2019;25(1):56–67.
67. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity. *Hepatology*. 24. November 2004;40(6):1387–95.
68. Patel YA, Berg CL, Moylan CA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Key Considerations Before and After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci*. Mai 2016;61(5):1406–16.
69. Thuluvath A, Chen P-H, Thuluvath P, Kantsevov S, Savva Y. Poor Survival After Retransplantation in NASH Cirrhosis. *Transplantation*. 1. Januar 2019;103(1):101–8.
70. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, McVicar J, Zern M, Torok N. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl*. 6. Oktober 2006;13(6):844–7.
71. Guan LL, Leong CC, Aileen W, Gee LS, Mei LY, Selamat SD, Maureen DC, Prabhakaran K, Chun-Tao W. Prevalence and clinical associations of posttransplant fatty

- liver disease. *Liver Int.* 1. Februar 2007;27(1):76–80.
72. Zahmatkeshan M, Geramizadeh B, Eshraghian A, Nikeghbalian S, Bahador A, Salahi H, Malek-Hosseini SA. De Novo Fatty Liver Due to Vascular Complications After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 1. März 2011;43(2):615–7.
73. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Januar 2017;14(1):32–42.
74. Gitto S, Marra F, Maria ND, Bihl F, Villa E, Andreone P, Burra P. Nonalcoholic steatohepatitis before and after liver transplant: keeping up with the times. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 1. Februar 2019;13(2):173–8.
75. Gitto S, Maria N de, Benedetto F di, Tarantino G, Serra V, Maroni L, Cescon M, Pinna A, Schepis F, Andreone P, Villa E. De-novo nonalcoholic steatohepatitis is associated with long-term increased mortality in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1. Juli 2018;30(7):766–73.
76. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol.* Juli 2010;53(1):199–206.
77. Correlation between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 1. April 2016;10(2):S77–81.
78. Souza MR de A, Diniz M de FF de M, Medeiros-Filho JEM de, Araújo MST de. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol.* März 2012;49(1):89–96.
79. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Nutrients.* 10. Mai 2013;5(5):1544–60.
80. Kwon HM, Hwang GS. Cardiovascular dysfunction and liver transplantation, Cardiovascular dysfunction and liver transplantation. *Korean J Anesthesiol Korean J Anesthesiol.* 2. April 2018;71(2):85–91.
81. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
82. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Diagnose und Therapieoptionen beim hepatozellulären Karzinom [Internet]. 2014 [zitiert 7. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/154415/Diagnose-und-Therapieoptionen-beim-hepatozellulaeren-Karzinom>

83. Ringelhan M, Pfister D, O'Connor T, Pikarsky E, Heikenwalder M. The immunology of hepatocellular carcinoma. *Nat Immunol.* März 2018;19(3):222–32.
84. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-medicare database - Welzel - 2011 - *Hepatology* - Wiley Online Library [Internet]. [zitiert 7. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.24397>
85. Wong CR, Nguyen MH, Lim JK. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 7. Oktober 2016;22(37):8294–303.
86. Erkekoglu P, Oral D, Chao M-W, Kocer-Gumusel B. Hepatocellular Carcinoma and Possible Chemical and Biological Causes: A Review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* [Internet]. 2017 [zitiert 7. Mai 2018];36(2). Verfügbar unter: <http://www.dl.begellhouse.com/journals/0ff459a57a4c08d0,07051ad6449b2804,68bfc0be219f17ef.html>
87. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes.* 15. Februar 2015;6(1):151–66.
88. Starley Brad Q., Calcagno Christopher J., Harrison Stephen A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology.* 22. April 2010;51(5):1820–32.
89. Moura Neto A, Bovi TG, Righetto CM, Fiore AR, Lot LT, Perales SR, de Ataíde EC, Boin IFSF. Clinical Profile of Patients With Diabetes Mellitus and Liver Transplantation: Results After a Multidisciplinary Team Intervention. *Transplant Proc.* 1. April 2018;50(3):784–7.
90. Shetty A, Wilson S, Kuo P, Laurin J, Howell C, Johnson L, Allen E. Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance. *Transplantation.* 1. Juni 2000;69(11):2451–4.
91. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, Boselli ML, Gatti S, Donato MF, Palmieri E, Resi V, Pugliese G, Bonadonna R, Orsi E. Central role of the  $\beta$ -cell in driving regression of diabetes after liver transplantation in cirrhotic patients. *J Hepatol* [Internet]. 21. Januar 2019 [zitiert 1. April 2019];0(0). Verfügbar unter: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30028-5/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30028-5/abstract)
92. Loomba R, Abraham M, Tech B, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, Bass NM. Association between diabetes, family history of diabetes and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology Baltim Md.* September 2012;56(3):943–51.
93. Yki-Järvinen M. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence

- of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1. November 2014;2(11):901–10.
94. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RAF, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1. Oktober 2003;285(4):E906–16.
95. Zhang Z, Wang J, Wang H. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* März 2018;15(3):2936–40.
96. Portillo-Sanchez P, Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol* [Internet]. 12. April 2016 [zitiert 8. Mai 2018];2. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471954/>
97. Tabatabai L, Lewis D, Gordon F. Fibrosis/cirrhosis after orthotopic liver transplantation. *Hum Pathol.* 1. Januar 1999;30(1):39–47.
98. Liu A, Galoosian A, Kaswala D, Li AA, Gadiparthi C, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Liver Transplantation Trends and Outcomes, and Risk of Recurrent Disease in the Graft. *J Clin Transl Hepatol.* 28. Dezember 2018;6(4):420–4.
99. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 1. Februar 2017;45(4):485–500.
100. Chauhan R, Lingala S, Gadiparthi C, Lahiri N, Mohanty SR, Wu J, Michalak TI, Satapathy SK. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J Hepatol.* 27. März 2018;10(3):352–70.
101. Lo RC, Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clin Mol Hepatol.* Dezember 2017;23(4):302–7.
102. Hytioglou P, Theise ND. Regression of human cirrhosis: an update, 18 years after the pioneering article by Wanless et al. *Virchows Arch Int J Pathol.* Juli 2018;473(1):15–22.
103. Campana L, Iredale JP. Regression of Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):1–10.
104. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* Mai 2008;134(6):1655–69.
105. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest.* 127(1):55–

64.

106. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol WJG*. 14. März 2014;20(10):2515–32.

107. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 30. Dezember 2003;32(5):1131–7.

108. Böttcher K, Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 1. November 2017;121:3–8.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Laura Alex, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation histologischer Merkmale im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Dennis Eurich für die Möglichkeit, über dieses Thema promovieren zu dürfen. Bei der Betreuung vermittelte er mir nicht nur sein Wissen, sondern stand mir auch immer zur Seite.

Auch Frau Dr. Eva-Maria Teegen möchte ich danken. Sie unterstützte mich zu jedem nur erdenklichen Zeitpunkt und half mir bei Unklarheiten und Fragen. Dank ihr verlor ich nie den Fokus.

Ich danke den Mitarbeitern der Lebertransplantationsambulanz, die stets eine gewissenhafte Dokumentation vornahmen. Ohne sie hätte ich meine Daten nicht sammeln können. Auch danke ich den Mitarbeitern des Pathologischen Instituts, auf deren histologische Befundungen ich zurück greifen konnte.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden, die mich mit konstruktiven Vorschlägen begleitet und moralisch unterstützt haben und insbesondere meiner Mutter, die meine Arbeit gewissenhaft Korrektur gelesen hat.