

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation

1963 wurde in den USA die erste erfolgreiche Lebertransplantation am Menschen durch Thomas Starzl durchgeführt [1]. Es vergingen jedoch noch weitere 20 Jahre, bis die Transplantation als eine akzeptierte Therapie-Modalität in der Behandlung fortgeschrittener Lebererkrankungen definiert wurde [2]. Bei solchen terminalen Lebererkrankungen (ESLD) gilt die Lebertransplantation heutzutage als ein etabliertes Therapieverfahren mit ausgezeichneten Organ- und Patientenüberlebensraten [3, 4]. Durchschnittlich zeigt sich in Europa eine 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten von 70% und der Transplantatorgane von 62%. Nach 10 Jahren sinkt die Patientenüberlebensrate auf durchschnittlich 61% bzw. die Organüberlebensrate auf 53% [5]. Auch in den USA zeigen sich ähnliche Überlebensraten: die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten liegt hier bei 73,1%, die der Organe bei 66,9%. Nach 10 Jahren leben durchschnittlich noch 59,1% der Patienten, von den transplantierten Organen sind noch 52,5% funktionstüchtig [6]. Entscheidend dazu beigetragen haben die Einführung moderner Immunsuppressiva, verbesserte Organkonservierung, die Weiterentwicklung chirurgischer Techniken und des perioperativen Managements [7, 8]. Zu den Indikationsstellungen zählen neben primären Lebermalignomen, kongenitalen Erkrankungen und viral verursachten Zirrhosen auch alkoholtoxische Leberzirrhosen (siehe Abbildung 1 und 2).

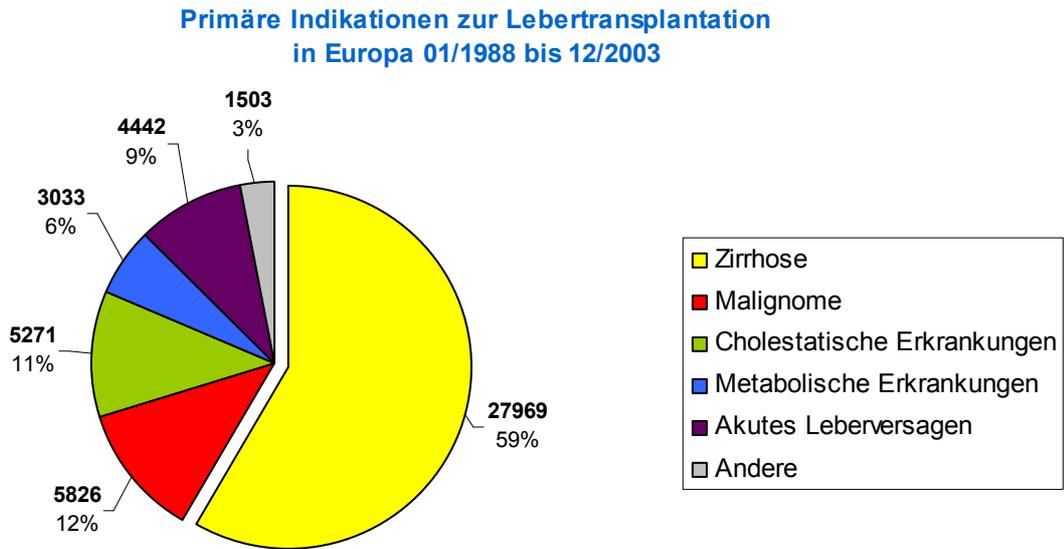


Abb.1 Primäre Indikationen für Lebertransplantationen in Europa 1988-2003
European Liver Transplant Registry Stand Oktober 2004

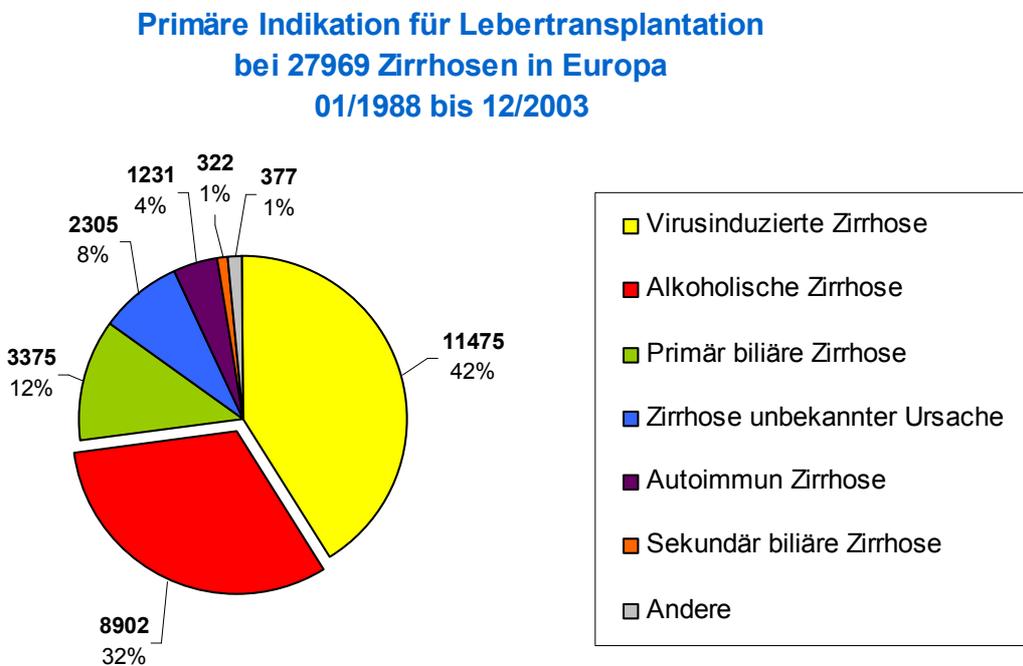


Abb.2 Aufteilung der Indikation Leberzirrhose in Europa 1988-2003
European Liver Transplant Registry Stand Oktober 2004

1.2 Alkoholtoxische Lebererkrankung und Transplantation

Obwohl epidemiologische Daten dem moderaten Alkoholkonsum eine positive Rolle im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko zuweisen [9-11], ist der exzessive Alkoholkonsum nicht nur mit einer höheren Morbidität und Mortalität, sondern auch mit vielen physischen, psychischen und sozialen Problemen assoziiert [12, 13]. Die hohe Prävalenz in unserem Kulturkreis sowie deren Folgen für die Bevölkerung stellen ein großes gesundheitspolitisches Problem dar [14, 15].

Zu den Folgen des exzessiven Alkoholkonsums und der Alkoholabhängigkeit gehören neben psychosozialen Konflikten und neuropsychiatrischen Störungen vor allem zahlreiche organische Krankheitsbilder. Dazu zählen u. a. Pankreatitiden, Kardiomyopathien, Polyneuropathien, endokrine Störungen sowie ein erhöhtes Risiko für verschiedene Krebserkrankungen [16]. Eine der schwerwiegendsten Folgeerkrankungen, die äthyltoxische Lebererkrankung (Alcoholic liver disease; ALD), die in die irreversible Leberzirrhose übergehen kann, stellt hierbei die Indikation zur Lebertransplantation dar.

Die Lebererkrankung bei Alkoholabusus verläuft in 3 Stadien: 1. Reine Fettleber (Steatosis hepatis) ohne entzündliche Reaktion, 2. Alkoholtoxische Fettleberhepatitis mit entzündlicher Reaktion und 3. Mikronoduläre Leberzirrhose:

Das erste Stadium, die Steatosis hepatis, ist bei starkem Alkoholkonsum bedingt durch eine erhöhte Fettsäure- und Triglyceridsynthese bei beeinträchtigter Lipoproteinsekretion und führt zur Fetteinlagerung in den Hepatozyten. Mikroskopisch sichtbar werden hierbei große intrazytoplasmatische Fetteinschlüsse, welche den Zellkern komprimieren und in die Peripherie der Hepatozyten verlagern. Dieses Stadium ist in der Regel bei absoluter Alkoholabstinenz in einigen Wochen vollkommen reversibel [17].

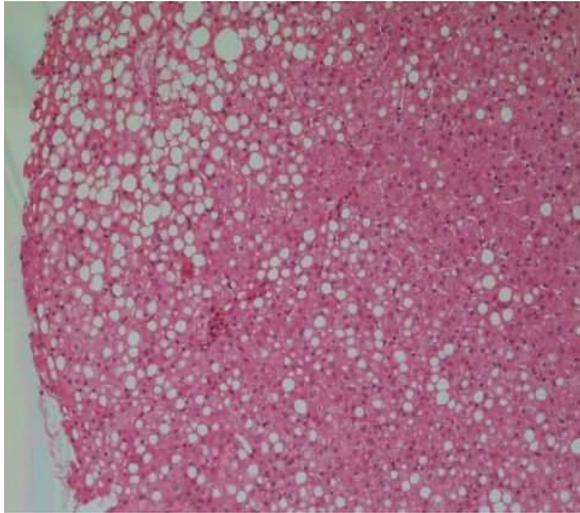


Abb.3 *Steatosis hepatis, makrovesikulär*
(100-fach vergrößert, HE-Färbung)*

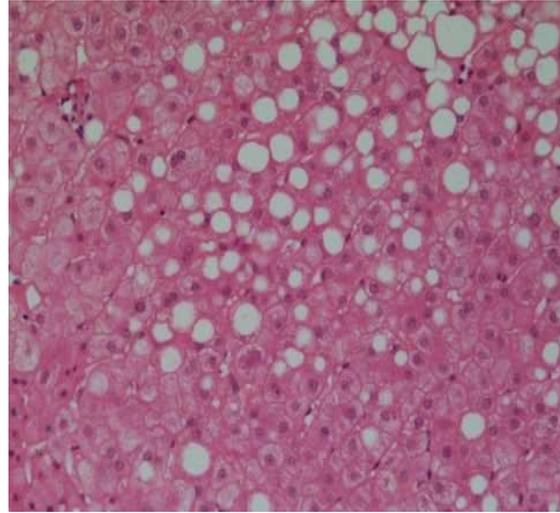


Abb.4 *Steatosis hepatis, makrovesikulär*
(200-fach vergrößert, HE-Färbung)*

* beide Bilder mit freundlicher Genehmigung des Pathologischen Instituts der Charité

Fortgesetzter Alkoholabusus kann zu Stadium 2, der entzündlichen alkoholischen Hepatitis (Steatohepatitis; ASH) führen [18]. Auch eine Steatohepatitis kann durch völlige Alkoholabstinenz deutlich gebessert werden, jedoch bleibt es im Gegensatz zur Steatosis hepatis in der Mehrzahl der Fälle bei histomorphologischen Veränderungen der Leber. Das Syndrom der alkoholischen Hepatitis setzt sich aus typischen klinisch-pathologischen Besonderheiten zusammen. Klinisch gehören zum Krankheitsbild Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schmerzen im oberen Abdomen, schmerzhafte Bauchdeckenspannung, Diarrhoe, unerklärbares Fieber, Ikterus und neutrophile Leukozytose in unterschiedlicher Kombination. Mikroskopisch zeigen sich Leberzellnekrosen, Mallory-Körperchen, Infiltration mit neutrophilen Granulozyten sowie perivenöse Entzündungen [19]. Auch andere histologische Merkmale wie Verfettung, Gallengangs-Proliferation, Cholestase oder perivenöse Fibrosierung können auftreten [20]. Es zeigen sich zum Teil erhebliche Variationen im Auftreten der beschriebenen Merkmale abhängig von individuellem Fall und der jeweiligen Beteiligung der Leber. Für die Leberschädigung spielt auch der stark lebertoxische Acetaldehyd eine Rolle, welcher beim Abbau von Ethanol durch die Alkoholdehydrogenase entsteht [21]. Die Entstehung freier Radikale, Lipidperoxidation, Glutathionverarmung sowie die Aktivierung von Apoptose werden außerdem als Schädigungsmechanismus diskutiert [22]. Auch die Eisenablagerung ist als toxische

Komponente von Bedeutung. Eisen führt durch Peroxidation von Membranlipiden, Gewebeschädigung und Umbau extrazellulärer Matrix zu einer Fibrosierung des Lebergewebes, welche progredient zu einer Zirrhose führen kann [23].

Charakteristische Abweichungen in den Laborbefunden können den Verdacht auf eine alkoholische Lebererkrankung erhärten. Dazu gehören der Anstieg der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT; gewöhnlich nicht über 500 IU/l), sowie der γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT), des Mean Cellular Volume (MCV) und des Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT) [24-26]. Auffällig ist vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung ein abnormer Wert im durchschnittlichen AST/ALT-Verhältnis von $>2,0$ [27-29].

Bei fortwährendem chronischem Alkoholenuss geht die Steatohepatitis innerhalb von Monaten oder wenigen Jahren in das dritte Stadium der ALD, die Zirrhose über [20].

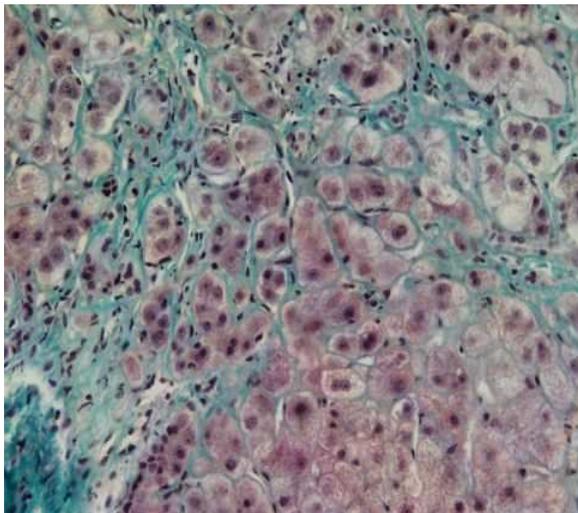


Abb. 5 Alkoholische Steatohepatitis, Grad 2

(200-fach vergrößert, Masson-Goldner-Färbung - Bindegewebe hier grün angefärbt)*

* mit freundlicher Genehmigung des pathologischen Instituts der Charité

Die Leberzirrhose ist das Endstadium der alkoholischen Lebererkrankung. In Mitteleuropa ist die Leberzirrhose mit 58% die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation, wobei die alkohol-induzierte Leberzirrhose für sich ca. 32% aller Zirrhosen ausmacht (siehe auch Abb. 1 und 2) [30]. Sie entwickelt sich im Anschluss an wiederholtes Auftreten alkoholischer Hepatitiden.

Obwohl sich erwiesenermaßen eine Korrelation zwischen der Menge des konsumierten Alkohols, der Dauer des Alkoholkonsums und der Entstehung der ALD zeigt [31], gibt es doch auch individuelle Ursachen und Risikofaktoren, die zu ihrem Auftreten beitragen können [32]. Hierzu zählt zum Beispiel das Geschlecht. Für Frauen ist bei gleichem Konsum die Gefahr an ALD zu erkranken größer als für Männer [33-35]. Auch Übergewicht mit einem Body-Mass-Index (BMI) von > 25 bei Frauen und >27 bei Männern scheint das Risiko für eine ALD bei gleichzeitigem Alkoholkonsum zu erhöhen [33, 36, 37]. Die Gründe hierfür sind bis heute nicht geklärt, wahrscheinlich aber hängt Übergewicht mit einer erhöhten Gefahr der Steatosis der Leber zusammen [38]. Auch genetische Ursachen werden diskutiert, bis zum jetzigen Zeitpunkt konnten jedoch noch keine relevanten Gene identifiziert werden [39-41].

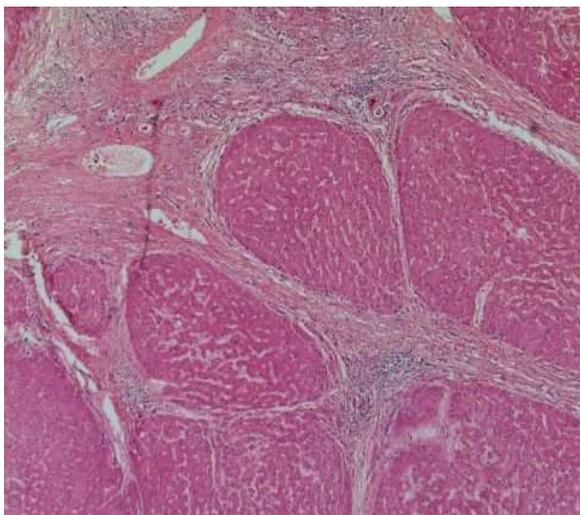


Abb.6 Leberzirrhose, kleinknotig
(40-fach vergrößert, HE-Färbung)*

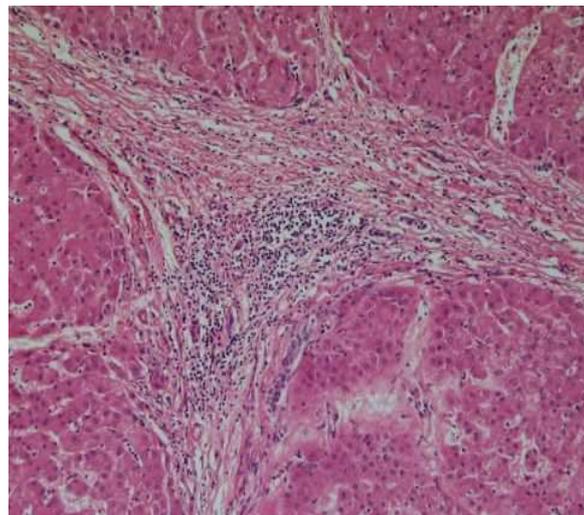


Abb.7 Leberzirrhose, kleinknotig
(100-fach vergrößert, HE-Färbung)*

**beide Bilder mit freundlicher Genehmigung des Pathologischen Instituts der Charité*

Eine Lebertransplantation ist die Therapie der Wahl im letzten Stadium der alkoholbedingten Lebererkrankung. Vorbehalten bleibt sie allerdings für Patienten mit lebensbedrohlichen Komplikationen der portalen Hypertension, hepatischer Dysfunktion und dokumentierter Alkoholabstinenz für mindestens 6 Monate. Wie mehrere Studien zeigen, ist das Überleben von Patienten mit ALD nach der Transplantation gleich gut oder besser als das von erwachsenen Patienten, die sich einer Transplantation aus anderen Gründen unterziehen mussten [42-44]. Auch die Rate von Abstoßungsepisoden zeigen ähnliche bzw. bessere Werte für ALD-Patienten als für Non-ALD-Patienten [45, 46].

1.3 Alkohol und Eisenspeicherung

Der exzessive Konsum von Alkohol hat neben vielen anderen auch Auswirkungen auf den Eisenstoffwechsel in der Leber [47]. Eine erhöhte Eisenspeicherung bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung ist häufig zu finden, vor allem in Fällen von manifester Zirrhose. Diskutiert wird ein Zusammenhang zwischen der alkoholbedingten vermehrten Eisenspeicherung und einer damit zusammenhängend erhöhten Toxizität des konsumierten Alkohols. Dennoch ist der pathophysiologische Mechanismus der Zunahme hepatischer Eisenablagerung bei vermehrtem Alkoholkonsum bis heute nicht endgültig geklärt [48].

1.4 Die Bedeutung der Leberbiopsie nach Transplantation

Das Langzeitüberleben von Patienten nach Lebertransplantation wurde in mehreren umfangreichen, retrospektiven Studien analysiert [43, 49, 50]. Einige haben gezeigt, dass Leberfunktionstests den Zustand des Transplantats nur sehr eingeschränkt wiedergeben können [51]. Diese Beobachtung wirft die Frage auf, ob in der transplantierten Leber eine spezifische Beziehung zwischen histopathologischer Diagnose und assoziierten biochemischen Veränderungen im Serum existieren [52]. Auch stellt sich die Frage, ob und inwieweit histopathologische Veränderungen des Transplantats auf die gleiche Weise interpretiert werden können wie die der nativen Leber. Abgesehen von dem Wissen um die Gefahr einer wieder auftretenden Lebererkrankung, bleibt doch die histologische Langzeitprognose für transplantierte Lebern weitestgehend unbekannt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Histologie des Transplantats assoziiert ist mit dem Transplantatüberleben und somit auch mit dem Überleben des Patienten [53]. Ziel dieser Arbeit ist es, den klinischen und histologischen Verlauf nach Lebertransplantation wegen alkoholtoxischer Leberzirrhose darzustellen. Dabei wird das Hauptaugenmerk auf die Auswertung von Histologien der gewonnenen Leberbiopsien gelegt.

1.5 Pathologische Veränderungen nach Lebertransplantation

Im Gegensatz zu Patienten, die sich aus anderen Gründen einer Lebertransplantation unterziehen müssen, geht man davon aus, dass bei Patienten mit ALD nach der Transplantation und bei anhaltender Alkoholabstinenz die leberschädigende Noxe völlig eliminiert ist. Der Verlauf kann dementsprechend hier nur durch Nebenwirkungen und

Langzeit-Nebeneffekte von zu geringer oder zu starker Immunsuppression bestimmt werden. Eine zu niedrige Dosierung der immunsupprimierenden Medikamente führt hierbei zu einem Anstieg der Rejektionsepisoden [54]. Eine zu hohe Dosierung der Immunsuppression kann toxisch wirken und die Infektanfälligkeit erhöhen [55, 56]. Trotz optimalen Bedingungen bei Transplantation und Nachsorge, sowie ausgeschlossenenem Rückfall in die Alkoholerkrankung ist in manchen Fällen ein verhältnismäßig schlechter Verlauf mit schnellem Transplantatversagen und der Re-Transplantations-Notwendigkeit gegeben. Hierbei wurde ein Zusammenhang mit bestimmten Risikofaktoren in anderen Studien gefunden [57, 58], was einen Erklärungsansatz darstellen könnte. Die Verlaufsbiopsie stellt deshalb ein wichtiges Instrument dar, um potentielle Zusammenhänge wie z.B. Steatosisgrad des Transplantats zum Zeitpunkt der Transplantation und den Verlauf bei optimaler immunsuppressiver Einstellung, zu erfassen.