Aus der chirurgischen Klinik und Poliklinik

Virchow Klinikum

Medizinische Fakultät

der Humboldt Universität zu Berlin

Direktor: Prof. Dr. P. Neuhaus

Digitale Dissertation

Hyaluronsäure als Verlaufsparameter im Rahmen der Lebertransplantation

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

am Virchow-Klinikum

Medizinische Fakultät Charité

der Humboldt Universität zu Berlin

vorgelegt von: Bernhard Gebauer

aus: Hamburg

Referent: Prof. Dr. med. P. Neuhaus

Koreferent: Prof. Dr. med. C. Frömmel

Gedruckt mit Genehmigung des Virchow-Klinikums, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt Universität zu Berlin

Promoviert am: 11. September 1998

Titel: Hyaluronsäure als Verlaufsparameter im Rahmen der Lebertransplantation

Abstract:

Schwere Infektionen und Abstoßungen sind die häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantation. Hyaluronsäure (HA) als eine Komponente der extrazellulären Matrix wird aus dem Blutkreislauf praktisch nur durch die Endothelzellen der Lebersinusoide (SEC) entfernt. Somit ist die Konzentration von HA im Plasma abhängig vom HA-Einstrom in den Blutkreislauf (z.B. bei vermehrter HA-Produktion der Fibroblasten nach Zytokinstimulation) und der metabolischen Funktion der SEC. Es wird angenommen, daß die SEC zu den ersten Angriffspunkten einer Abstoßungsreaktion in der Leber gehören.

Bei 81 Patienten mit 85 Lebertransplantationen wurde zusätzlich zu den Routineparametern die Plasma-HA bestimmt. 28 der 81 Patienten (34,6%) entwickelten eine akute Abstoßung. 14 Patienten konnten erfolgreich mit Methylprednisolon (steroid-sensible akute Abstoßung, AR) behandelt werden, während 14 Patienten eine zusätzliche Therapie mit FK506 oder OKT3 (steroid-resistente akute Abstoßung, SR) benötigten. 4 Patienten entwickelten innerhalb des ersten postoperativen Jahres eine frühe chronische Abstoßung (CR).

Bei 10 Patienten wurde eine schwere postoperative Infektion beobachtet, 11 Patienten entwickelten eine milde oder asymptomatische Cholangitis, während 37 Patienten einen unauffälligen postoperativen Verlauf hatten.

Mittlere HA Spiegel waren bei den Patienten mit AR gegenüber den Patienten mit unauffälligem Verlauf erhöht. Ein weiterer Anstieg von HA konnte bei den Patienten mit SR ($p \leq 0{,}01$ SR vs. AR) beobachtet werden. Patienten mit CR entwickelten die höchsten mittleren HA Spiegel aller Patienten mit Abstoßungen ($p \leq 0{,}01$ CR vs. SR).

Ein signifikanter Anstieg von HA konnte bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen beobachtet werden ($p \leq 0{,}01$ schwere Infektion vs. Cholangitis und unauffälliger Verlauf).

Ein HA Anstieg konnte schon 3 Tage vor der Diagnosestellung der schweren Infektion beobachtet werden. Die höchsten mittleren Plasma-HA Spiegel konnten bei den Patienten, die an einer schweren Infektion verstarben, festgestellt werden.

Eine routinemäßige HA-Bestimmung im postoperativen Verlauf könnte zu einer frühzeitigen Diagnose von Abstoßungen und Infektionen führen und somit eine Therapie zu einem früheren Zeitpunkt ermöglichen.

Schlagwörter: Lebertransplantation, Hyaluronsäure, Infektion, Abstoßung

Title: Hyaluronic acid (HA) as a diagnostic marker in liver transplantation

Abstract:

Severe infections and rejections are the most frequent complications following liver transplantation. Hyaluronic acid (HA) as a component of the extracellular matrix is cleared from the circulation only by sinusoidal liver cells (SEC). So the concentration of plasma HA depends upon the flow of HA in the circulation (e.g. increased HA-production in fibroblasts after cytokine stimulation and release) and the metabolic function of the SEC. SECs are suspected to be the first targets in allograft liver rejection.

81 patients with 85 liver transplantations were monitored for routine parameters and plasma HA on a daily basis. Of 81 patients, 28 patients (34,6%) developed acute rejection. 14 patients were successfully treated with methylprednisolone (steroid-sensitive acute rejection, AR), while 14 patients required additional treatment with FK506 or OKT3 (steroid-resistant acute rejection, SR). 4 patients developed an early chronic rejection (CR) within the first postoperative year.

10 patients developed a severe postoperative infection, 11 patients had a mild or asymptomatic cholangitis, while 37 patients had an uneventful postoperative course.

Mean HA levels were elevated in patients with AR compared with patients with an uneventful course. A further increase in HA was noticed in patients with SR ($p \leq 0{,}01$ SR vs. AR). Patients with CR developed the highest mean HA levels in the rejection group ($p \leq 0{,}01$ CR vs. SR).

A significant increase of HA was observed in patients with severe infection ($p \leq 0{,}01$ severe infection vs. Cholangitis and uneventful course). HA increased approximately 3 days prior to the diagnosis of the severe infection. The highest levels in our study were monitored in patients with lethal infections.

Routine monitoring of HA may improve current diagnostic tools and possibly lead to earlier detection of patients at risk after liver transplantation.

Keywords: Liver transplantation, Hyaluronic Acid, Infection, Rejection

A. Inhaltsverzeichnis **3**

B. Einleitung **5**
1. Entwicklung der Lebertransplantation 5
2. Komplikationen nach Lebertransplantation 7
3. Neuere Therapieansätze 8
4. Hyaluronsäure 9
5. Fragestellung 12

C. Material und Methoden **13**
1. Patienten und Diagnosen 13
2. Methoden 15
   2.1 Prä- und postoperative Untersuchungen 15
   2.2 Intraoperative Verfahren und Transplantat-Konservierung 15
   2.3 Immunsuppression 16
   2.4 Abschätzung der initialen Transplantatfunktion 17
   2.5 Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Infektionen 18
   2.6 Diagnose und Therapie von Abstoßungen 20
3. Material 22
   3.1 Materialgewinnung und Zeitpunkte 22
   3.2 Konservierung und Messung der Blutproben 23
4. Statistische Methoden 23

D. Ergebnisse **25**
1. Überlebensraten 25
2. Vergleich der Indikationen zur Lebertransplantation 26
3. Komplikationsloser postoperativer Verlauf 29
4. Vergleich Zentralvenös-Lebervenös 30
5. postoperative Komplikationen 32
   5.1 Initiale Transplantatfunktion 32
   5.2 Abstoßung 34
   5.3 Infektion 39
6. Maximale Hyaluronsäurekonzentrationen in der vorliegenden Studie 44

E. Diskussion **46**
1. Studienziele 46
2. Erhöhte Hyaluronsäurespiegel bei Lebererkrankungen 47

3. Hyaluronsäurespiegel bei verschiedenen Transplantations-Indikationen 47
3.1 Hyaluronsäurespiegel bei chronischen Lebererkrankungen 48
3.2 Hyaluronsäurespiegel bei Retransplantation 48
3.3 Hyaluronsäurespiegel bei kombinierter Leber- und Nierentransplantation 49
4. Hyaluronsäurespiegel bei komplikationslosem postoperativen Verlauf 50
5. Hyaluronsäurespiegel im Vergleich zentral-venös gegen leber-venös 50
6. Initialfunktion 51
6.1 postoperative Komplikationen bei schlechter initialer Transplantatfunktion 51
6.2 Hyaluronsäurespiegel in bezug auf die initiale Transplantatfunktion 52
7. Abstoßungsreaktion 53
7.1 Steroid-sensible Abstoßungen 54
7.2 Steroid-resistente Abstoßungen 54
7.3 Frühe chronische Abstoßungen 55
7.4 Ursache der erhöhten Hyaluronsäurespiegel bei Abstoßungen ? 56
8. Schwerwiegende Infektionen nach Transplantation 57
8.1 Häufigkeit von Infektionen in der vorliegenden Studie 58
8.2 Hyaluronsäure bei Cholangitis 58
8.3 Verhalten von Hyaluronsäure und Routineparametern im Verlauf von schwerwiegenden Infektionen 59
8.4 Hyaluronsäureverlauf bei erfolgreicher Therapie der Infektion gegenüber letalem Ausgang der Infektion 59
8.5 Ursache der Hyaluronsäurespiegel bei Infektion ? 60
9. Einfluß der Nierenfunktion auf die Hyaluronsäurespiegel 61

F. Zusammenfassung 62

G. Literaturverzeichnis 64

H. Anhang 73
1. Abkürzungen 73
2. Tabellen 74
3. Abbildungen 75
4. Danksagung 76
5. Lebenslauf 77

B. Einleitung

1. Entwicklung der Lebertransplantation

Die Idee der Lebertransplantation (LTX) wurde erstmals Anfang der 50er Jahre von C. Stewart Welch publiziert (1). Die ersten klinischen Experimente an Ratten machten in den späten 50er Jahren Thomas E. Starzl und Francis Moore (2, 3). Nach Perfektionierung der Transplantations-Operationstechnik führte Starzl 1963 die erste orthotope Lebertransplantation am Menschen durch.

Die Resultate der ersten Jahre waren ernüchternd, da die meisten Patienten in der frühen postoperativen Phase verstarben. Von 1963 bis Anfang der 80er Jahre wurden weltweit etwa 330 Lebertransplantationen durchgeführt und die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei circa 28 % (3). Ursachen der schlechten Ergebnisse waren unter anderem die mangelhaften Möglichkeiten der Immunsuppression und die noch wenig entwickelte Operationstechnik.

Anfang der 80er Jahre zeigten bereits die ersten klinischen Studien mit dem neuen Immunsuppressivum Cyclosporin A (CyA) dramatische Fortschritte. Im Vergleich zu dem zuvor favorisierten Therapieschema mit Azathioprin (AZA) und Steroiden stieg unter Cyclosporin A und Steroiden die 1-Jahres-Überlebensrate von circa 30 % auf über 65 % und die Anzahl der akuten Abstoßungen ging von etwa 80 % auf 40 % zurück (3-6).

Zu dieser Entwicklung trugen natürlich auch die Fortschritte in der chirurgischen Technik, der Anästhesie, der besseren Selektion der Patienten und der Verbesserung der Konservierung bei.

Seit Ende der 80er Jahre steht die University of Wisconsin (UW) Lösung zur Verfügung und zeigt große Vorteile bei der Konservierung der Spenderorgane, so daß die kalte Ischämiezeit von 8 Stunden auf 24 Stunden verlängert werden konnte (3, 7 - 10). Die Verlängerung der kalten Ischämiezeit hatte unter anderem den Vorteil, daß die zu transplantierenden Organe vor der Transplantation noch genauer untersucht und biopsiert werden konnten.

Seit Juni 1983 ist die Lebertransplantation durch die Consensus Development Conference of the National Health in den USA als Therapie der terminalen Lebererkrankungen anerkannt (8, 11).

Die Einführung des venösen Bypasses mit Pumpe (1983), die während der anhepatischen Phase den venösen Rückstrom von den Nierenvenen, den abdominalen Organen und den unteren Extremitäten zum Herzen sicherstellt, verbesserte die postoperativen Ergebnisse (12). Es zeigte sich, daß durch den venösen Bypass die Inzidenz von postoperativen Nierenfunktionsstörungen abnahm und der intraoperative Verbrauch von Blutkonserven reduziert werden konnte. Eine weitere Reduktion des Verbrauchs an Blutkonserven konnte durch die Einführung von Aprotinin, einem Antifibrinolytikum, erreicht werden (13).

Durch die Einführung der Seit-zu-Seit Choledochocholedochostomie mit T-Drainage konnte das Auftreten von Insuffizienzen und Stenosen der Gallengangsanastomose und das Auftreten von septischen Komplikationen gesenkt werden (10, 14, 15).

Neben Cyclosporin A wird derzeit auch das etwas potentere Immunsuppressivum FK506 (Prograf, Fujisawa, Osaka, Japan) angewendet (16). Dieses bietet im Vergleich zu Cyclosporin A nicht nur die Potenz akute und chronische Abstoßungen zu verhindern, sondern kann auch akute und frühe chronische Abstoßungen therapieren (17 - 21).

Als Induktionstherapie direkt im Anschluß an die Transplantation sind heutzutage Anti-Lymphozyten Immunglobulin (ALG, Mérieux, Frankreich) und Anti-T-Lymphozyten Immunglobulin (ATG, Fresenius, Deutschland) gebräuchlich (22, 23). In klinischer Erprobung befinden sich Interleukin 2 Rezeptor Antagonisten wie BT563 (Biotest, Dreieich, Deutschland) oder Simulect (Novartis, Deutschland) (24).

Monoklonale Antikörper OKT3 (Orthoclone, Cilag GmbH, Sulzbach, Deutschland) gegen T-Lymphozyten werden bei steroid-resistenten Abstoßungen und zur Dosisreduktion der Immunsuppression bei toxischen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva, z.B. Nierenversagen, eingesetzt (3, 25).

Im Gegensatz zur Nierentransplantation (NTX) konnte gezeigt werden, daß eine Übereinstimmung im humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-System zwischen Spender und Empfänger bei der Lebertransplantation nicht notwendig ist. Jedoch sollten Spender und Empfänger im ABO-Blutgruppensystem übereinstimmen (6, 26).

2. Komplikationen nach Lebertransplantation

Die häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantation sind akute Abstoßungen, Infektionen und Hepatitis B oder C Reinfektionen. Chirurgische Komplikationen, wie Gallengangskomplikationen und Thrombosen der Arteria hepatica variieren in den verschiedenen Zentren, treten jedoch generell etwas seltener auf (6). Noch seltener sind die initiale Nicht-Funktion (INF) des Transplantats (1,5 - 11 %) und chronische Abstoßungen (4 – 17 %) (27 - 29).

Bei 40 - 80 % der Lebertransplantationen treten Episoden von akuten Abstoßungen auf (5, 16, 23, 30 - 33). Diese akuten Abstoßungen, die meist in den ersten zwei Wochen nach Transplantation auftreten, können in den meisten Fällen erfolgreich mit Methylprednisolon behandelt werden. Schwerere Abstoßungsepisoden, die nicht auf Steroide ansprechen (=steroid-resistent), machen den Einsatz von OKT3 oder FK506 notwendig (18, 19). Die potente Immunsuppression zur Kontrolle der Abstoßung bahnt oft Infektionen den Weg.

4 - 17 % der Transplantate entwickeln in den ersten 3 Jahren nach Lebertransplantation eine chronische Abstoßung. Typisch für die chronische Abstoßung ist eine Entzündung des peripheren Gefäßsystems und des Subendotheliums, die zu einer konzentrischen, intimalen Wandverdickung, der sogenannten „allograft arteriosclerosis“ und einer Rarifizierung des Gallengangssystems, dem „vanishing bile duct syndrom“, führt (34, 35, 36).

Etwa 40 - 70 % aller Patienten machen nach Lebertransplantation wenigstens eine Episode einer bakteriellen (v.a. Enterbakteriacae), viralen (v.a. Zytomegalievirus), fungalen (v.a. Candida und Aspergillus) oder protozoalen (v.a. Pneumozystis carinii) Infektion durch (37 - 41). Die Angaben zur Mortalität durch Infektionen schwanken von 40 bis 89 %, je nach Schwere des untersuchten Krankheitskollektivs. Für die Infektionen werden vor allem 3 Ursachen verantwortlich gemacht: Chirurgische Komplikationen, Reaktivierung eines latenten Virus und Über-Immunsuppression.

Wichtige Therapieansätze bei der Therapie der Infektionen sind deshalb die Verbesserung der chirurgischen Techniken (z.B. Seit-zu-Seit Choledochochole-dochostomie), die Infektionsprophylaxe (z.B. selektive Darmdekontamination), die

Minimierung und Perfektionierung der Immunsuppression (z.B. Blutspiegelkontrollen) und die frühzeitige Diagnosestellung der Infektion.
15 - 30 % aller Transplantate haben eine schlechte initiale Funktion (9, 27 – 29, 42, 43). Obwohl sich die Transplantate mit schwerem Konservierungs- und Reperfusionsschaden in der Regel innerhalb der ersten 3 bis 4 Wochen nach Transplantation erholen, so sind sie doch mit einer erhöhten Inzidenz von akuten Abstoßungen und frühen Transplantatversagen verbunden (9, 44 - 48). So führt eine schlechte initiale Funktion zu erhöhter Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation. Studien haben gezeigt, daß bei der initialen Funktionsstörung vor allem die Lebersinusoidalen Endothelzellen (LEC) geschädigt sind (9, 44, 49, 50).
Bei etwa 1,5 - 11 % der Lebertransplantatate kommt es zu einer initialen Nicht-Funktion (INF), der schwersten Form der schlechten initialen Funktion, und führt zur Retransplantation oder Tod wegen akutem Transplantatversagen (43).

3. Neuere Therapieansätze

Ein Hauptproblem der Transplantationsmedizin ist nach wie vor die unzureichende Menge an geeigneten Organen. In den letzten Jahren zeigte sich, daß auch kritische Spenderorgane gute postoperative Ergebnisse und Transplantatüberlebensraten haben, so daß man die Spenderkriterien großzügiger handhaben kann (3).
Wegen der Limitierung der zur Verfügung stehenden Organe wurde die sogenannte ´split-liver´ oder Verwandten Transplantation entwickelt, bei der entweder eine Spenderleber für 2 Empfänger geteilt wird oder ein lebender nicht-zirrhotischer Spender die Lebersegmente II und III an einen Empfänger spendet (3, 51). Eine andere neue Methode ist die ´reduced-size´ Transplantation, bei der eine Spenderleber geteilt wird und 2 kleinen Kindern oder Säuglingen transplantiert wird (3, 51). Beide Methoden sind aber noch Gegenstand intensiver Forschung und rechtfertigen noch keinen routinemäßigen Einsatz.

4. Hyaluronsäure

Hyaluronsäure (Hyaluronic acid (HA), Hyaluronan, Hyaluronate) wurde 1934 zum ersten Mal von Meyer und Palmer im Glaskörper des Auges isoliert. Der Name ´hyal-´ leitet sich vom griechischen ´hyalos´ (=glasig) ab (52 - 54).

Hyaluronsäure ist ein lineares Polysaccharid, bestehend aus Disaccharid-Untereinheiten, die N-Acetylglucosamin (GlcNAc) und D-Glucuronsäure (GlcUA) enthalten [D-Glucuronsäure (1-β-3) N-Acetyl-D-Glucosamin (1-β-4)]^{n}. Ein HA-Molekül besteht aus 10.000 Disaccharid-Untereinheiten und hat ein Molekulargewicht in der Größenordnung von 10^6 bis 10^7 Dalton.

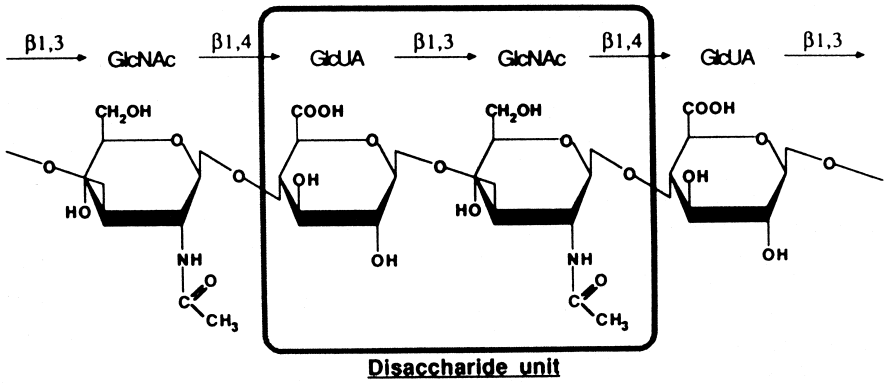

Abb. 1 : Aufbau der Hyaluronsäure aus GlcNAc-GlcUA-Disaccharid-Untereinheiten (aus : 55)

HA wird von der Zellmembran aller Körperzellen, vor allem der mesenchymalen Zellen, synthetisiert und kommt ubiquitär im Körper vor, mit einer besonders hohen Konzentration in den Bindegeweben, der extrazellulären Matrix, der Nabelschnur, der Gelenkflüssigkeit, dem Knorpelgewebe, der Haut und dem Glaskörper des Auges. HA wird von der Hyaluron Synthetase, die in der Zellmembran lokalisiert ist, gebildet. Die Synthese wird reguliert durch viele Faktoren, unter anderem Wachstumsfaktoren wie z.B. Transforming growth factor β (TGF-β) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Hormonen und Entzündungsmediatoren (z.B. Interleukin-1β (IL-1β) und Tumor Nekrose Faktor-α (TNF-α)) (55 - 58).

HA wird durch die Lymphgefäße zu den Lymphknoten (LN) transportiert, wo 80 - 90 % der HA abgebaut werden. Die verbliebenen 10 - 20 % gelangen in den Blutkreislauf und werden dort von den Endothelzellen der Lebersinusoiden (LEC) durch spezifische

Rezeptoren aufgenommen und intrazellulär zu Glucuronsäure und N-Acetylglucosamin abgebaut (55, 59 - 61). *Fraser et al.* konnten anhand von Elektronen-Mikroskopie Autoradiometrien an Ratten mit [^{3}H]-markiertem HA zeigen, daß die LEC für die Aufnahme von HA aus der Blutzirkulation verantwortlich sind (62). 90 % der totalen Radioaktivität war lokalisiert in den Leberendothelzellen.

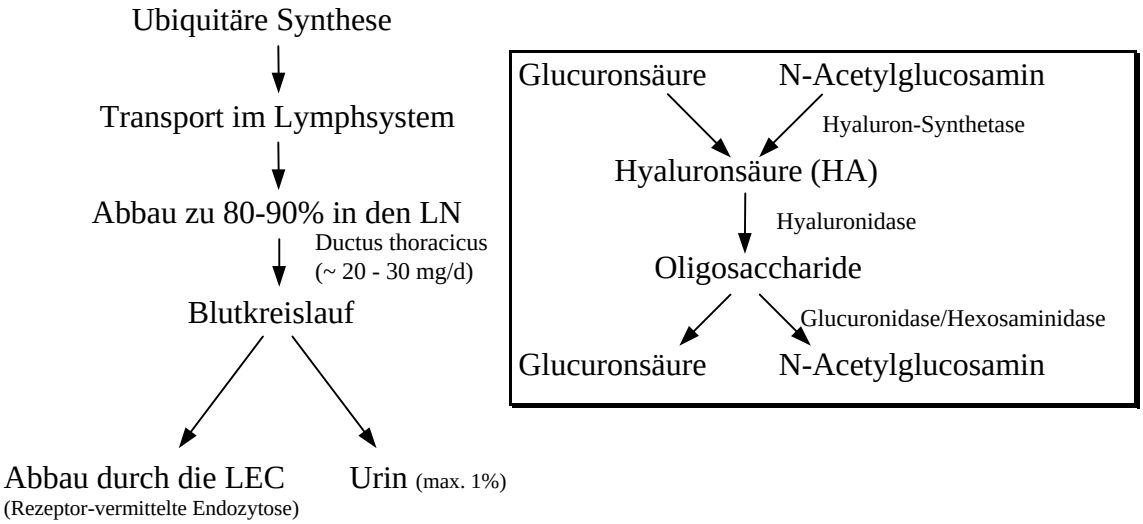

Abb. 2 : Metabolismus von Hyaluronsäure

Der Abbau der HA in den Leberendothelzellen (LEC) ist so effektiv, daß die Halbwertzeit der HA im Blutkreislauf nur etwa 2 - 5 Minuten beträgt (63). Die Niere filtriert und teilweise katabolisiert HA mit geringem Molekulargewicht. Dieser Mechanismus macht aber weniger als 1 % der gesamten HA-Clearance aus und ist gegenüber dem Katabolismus in den LEC zu vernachlässigen (64). Die normale Serumkonzentration liegt unter 100 µg/l mit dem Mittelwert bei 30 - 40 µg/l. Der totale HA-Umsatz im Serum liegt bei 10 - 100 mg/24h.

HA wird therapeutisch bei ophthalmologischen und otologischen Operationen (Visco-Chirurgie) und selten als intraartikuläre Injektion bei Gelenkerkrankungen (Viscosupplementation) eingesetzt (55, 65).

Die Funktionen von HA im menschlichen Körper sind noch Gegenstand intensiver Forschung. Man vermutet, daß HA durch seine massive Wasserbindung für die Wasser- und Plasmaprotein-Homöostase im Körper verantwortlich ist und als osmotischer Puffer

dient. Auch wird der HA durch sein visco-elastisches Verhalten eine Art Schmierfunktion besonders in Gelenken und Muskelfibrillen zugeschrieben.

Die HA-Produktion ist im besonderen gesteigert während der Zellproliferation und während der Mitose, so daß HA eine wichtige Rolle bei der Ablösung der Zellen während der Mitose zugeschrieben wird. Hyaluronsäure steigert weiterhin die Interleukin 1 Produktion und stimuliert die phagozytotische Aktivität von Monozyten und Granulozyten.

Hyaluronsäure ist auch als diagnostischer Parameter zu verwenden. Erhöhte HA Serum-Konzentrationen konnten bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Sklerodermie, Sepsis, Wilm´s Tumor, Mesotheliom und bei Erkrankungen der Leber z.B. Leberzirrhose beobachtet werden (55, 66). Verschiedene Studien haben versucht zu klären, ob diese Konzentrationserhöhungen eher auf einer vermehrter HA-Produktion oder HA-Freisetzung beruhen, oder Folge eines reduzierten HA-Abbaus in der Leber sind.

Moderat erhöhte HA-Serumkonzentrationen, besonders von niedermolarem HA, konnten auch bei Patienten mit dialysepflichtigem chronischem Nierenversagen festgestellt werden (67).

Konventionelle Lebertests (GOT, GPT, Bilirubin) messen die Funktion der Hepatozyten, während die Serumkonzentration der Hyaluronsäure (HA) abhäbgig ist von der Funktion der Leberendothelzellen (LEC), welche vermutlich die ersten Angriffspunkte bei der Konservierungs-Reperfusions-Erkrankung und der akuten Abstoßung sind (68).

Studien nach Lebertransplantation haben gezeigt, daß HA sehr gut zur Quantifizierung der Funktion der LEC eingesetzt werden kann. Weitere Studien demonstrierten, daß die HA-Konzentration im Serum sehr gut mit der initialen Funktion der transplantierten Leber korreliert (9, 44, 49, 69 - 73).

Auch bei akuten Abstoßungen nach Lebertransplantation steigt die Serum-Konzentration von Hyaluronsäure an (74 - 76). Bezüglich des Verhaltens von HA bei Infektionen nach Lebertransplantation ist bisher wenig bekannt, jedoch konnten Studien bei Sepsis-Patienten zeigen, daß Serum-HA-Konzentrationen bei Sepsis erhöht sind (77, 78).

5. Fragestellung

1. Finden sich besonders hohe HA-Konzentrationen im leber-venösen Blut ?
2. Zeigt sich auch in unserem Patientenkollektiv eine Korrelation zwischen HA und Konservierungs-Reperfusions-Schaden ?
3. Kann HA Patienten frühzeitig identifizieren, die wahrscheinlich eine steroid-resistente Abstoßung entwickeln ?
4. Ist HA ein Indikator für chronische Abstoßungen ?
5. Kann HA Patienten identifizieren, die ein besonders hohes Risiko für eine Infektion haben ?
6. Kann HA Patienten vor Ausbruch der Infektion diagnostizieren ?
7. Kann HA Patienten identifizieren, die wahrscheinlich an einer schweren Infektion versterben ?

C. Material und Methoden

1. Patienten und Diagnosen

Unsere Studie umfaßt 81 Patienten (f: 31 m: 50) mit 85 orthotopen Lebertransplantationen (LTX), die zwischen August 1993 und Juli 1994 im Universitätsklinikum Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin transplantiert wurden. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 45,8 ± 1,1 Jahre (18 - 62 Jahre).

Bei den Patienten wurden prospektiv die Serumspiegel verschiedener Cytokine und extrazellulärer Matrix-Bestandteile intra- und postoperativ gemessen und ausgewertet.

Indikation für die primäre Lebertransplantation war bei 16 Patienten eine Alkohol-toxische Zirrhose, bei 12 Patienten eine Hepatitis B (HBV), bei 11 Patienten eine Hepatitis C (HCV) Zirrhose, bei 11 Patienten eine Primäre Biliäre Zirrhose (PBC), bei 8 Patienten eine kryptogene Zirrhose, bei 4 Patienten eine autoimmune Zirrhose, bei 5 Patienten ein akutes Leberversagen (ALV) aufgrund einer fulminanten HBV, HCV-Hepatitis oder einer Intoxikation und bei 12 Patienten verschiedene andere Indikationen. Zu den 12 Patienten mit anderen Indikationen gehörten 3 Patienten mit Budd-Chiari-Syndrom, 2 mit Oxalose, 2 mit Morbus Wilson, und je 1 Patient mit Caroli-Syndrom, Primärer Sklerosierender Cholangitis (PSC), Klatskin-Tumor, Carcinoid-Metastase und Zystenleber.

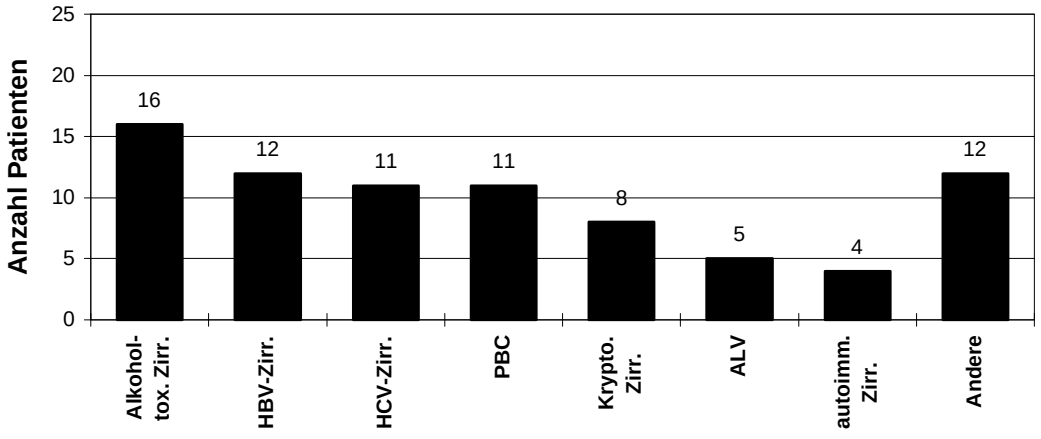

Abb. 3 : Indikationen zur primären Lebertransplantation (n=79)

Aufgrund der Grunderkrankung wurde die Lebertransplantation bei 4 Patienten mit einer Nierentransplantation (NTX) verbunden und bei 2 weiteren Patienten machte die Grunderkrankung eine Kombination von Lebertransplantation und Kausch-Whipple-Operation notwendig.

Sechs Retransplantationen (Re-LTX) wurden ebenfalls in unsere Studie mitaufgenommen. 4 Patienten, die bereits im Rahmen ihrer primären Lebertransplantation in unserer Studie waren, mußten retransplantiert werden. Indikation für die Retransplantation war jeweils in einem Fall eine Initiale Nicht-Funktion (INF) des Transplantats, eine chronische Abstoßung, eine therapierefraktäre akute Abstoßung und ein frühes Transplantatversagen aufgrund einer Lungenarterienembolie-Lysetherapie mit rekombinantem tissue Plasminogen-Aktivatorkomplex (rt-PA) und disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC).

2 Patienten wurden erst im Rahmen der Retransplantation in die Studie aufgenommen. Ein Patient aufgrund einer chronischen Abstoßung und ein Patient mit einer Hepatitis B-Reinfektion.

Die Studie wurde von der Ethikkomission der Freien Universität Berlin geprüft; jeder Patient erklärte vor Teilnahme an der Studie schriftlich sein Einverständnis.

Indikation zur LTX	**Transplantationen**
Leberzirrhose	70
Akutes Leberversagen (ALV)	5
Retransplantation (Re-LTX)	6
Andere (Zystenleber, Carcinoid-Metastase, Klatskin-Tumor, Caroli-Syndrom)	4
Insgesamt (Transplantationen)	**85**

Tab. 1 : Indikationen zur Lebertransplantation (n=85)

2. Methoden

2.1 Prä- und postoperative Untersuchungen

Präoperativ : Mit Ausname der Patienten mit fulminantem Leberversagen wurde bei allen Patienten im Rahmen des Evaluierungsprogramms eine körperliche Untersuchung, eine abdominelle Ultraschalluntersuchung, eine Abdomen-Computertomographie und eine Angiographie des Truncus coeliacus durchgeführt.

Postoperativ : Routinemäßig wurde am 7. postoperativen Tag und bei jedem Verdacht auf eine Abstoßung eine Leberbiopsie durchgeführt. Am 5. postoperativen Tag wurde über die T-Drainage eine Cholangiographie zum Ausschluß von Strikturen oder Leakagen der Gallengangsanastomose durchgeführt, wenn diese ausgeschlossen werden konnten, so wurde die T-Drainage abgeklemmt.

42 Tage nach Transplantation wurde vor dem Entfernen der abgeklemmten T-Drainage eine zweite Choleangiographie durchgeführt.

2.2 Intraoperative Verfahren und Transplantat-Konservierung

Die Konservierung des für die Transplantation vorgesehenen Organs erfolgte mit der University of Wisconsin (UW) Lösung. Die kalte Ischämiezeit betrug zwischen 3,5 und 22 Stunden (Mittelwert 9,5 ± 0,4 Stunden).

Die orthotopen Transplantationen wurden nach einer standardisierten Methode durchgeführt (14). Während der anhepatischen Phase wurde ein veno-venöser Bypass mit Pumpe zwischen der Vena femoralis und der Vena axillaris eingesetzt (12). Die Gallengangsanastomose erfolgte mittels einer Seit-zu-Seit-Choledochochole-dochostomie mit T-Drainage (10, 15). In einem Fall machte die Grunderkrankung eine Choledochojejunostomie notwendig. Alle Anastomosen waren vor Reperfusion geschlossen.

Intraoperativ bis 3 Tage nach Transplantation erhielten alle Patienten Aprotinin (0,1 Mio. I.E. /h) zur Senkung des Bedarfs an Blutkonserven (13). Weiterhin erhielten alle Patienten zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Diurese Dopamin in Nierendosis (bis 3 µg/kg KG/h) bis 48 Stunden postoperativ.

2.3 Immunsuppression

24 Patienten erhielten eine Quadruple Therapie aus Cyclosporin A (CyA), Azathioprin (AZA), Prednisolon und Anti-Lymphozyten Immunglobulin (ALG, Mérieux, Frankreich) für die ersten 7 postoperativen Tage, gefolgt von einer Triple Therapie aus Cyclosporin A, Azathioprin und Prednisolon.

47 Patienten wurden anstatt mit ALG mit dem Interleukin 2 Rezeptor Antagonisten BT563 (Biotest, Dreieich, Deutschland) für die ersten 12 Tage gefolgt von einer Triple Therapie behandelt (24).

Keine Induktionstherapie wurde bei 12 Patienten durchgeführt (Primäre Triple Therapie). 2 Patienten, die retransplantiert wurden, waren vorher auf FK506 (Prograf, Fujisawa, Osaka, Japan) und Prednisolon umgestellt worden. Die Umstellung erfolgte bei einem Patienten wegen einer steroid-resistenten Abstoßung beim anderen Patienten aufgrund einer frühen chronischer Abstoßung.

Da die enterale Cyclosporin A Resorption von der Anwesenheit von Galle abhängig ist, wurde das Immunsuppressivum in den ersten 5 Tagen nach Transplantation i.v. gegeben, da in dieser Zeit die Galle über die T-Drainage abgeleitet wurde (79, 80). Danach wurde Cyclosporin A per os verabreicht, FK506 wurde direkt postoperativ per os gegeben. Die Einstellung der Immunsuppression erfolgte anhand von Blutspiegelkontrollen (EDTA-Blut) von FK506 (IMX, Abott, Wiesbaden (Zielbereich : 10 – 15 ng/ml)) und Cyclosporin A (polyklonal) (TDX-assay (Zielbereich : 600 – 800 ng/ml)).

	Quadruple Therapie		**Primäre Triple Therapie**	**FK506**	**∑**
Induktion	ALG	BT563			
	Cyclosporin A	Cyclosporin A	Cyclosporin A	FK506	
	Azathioprin	Azathioprin	Azathioprin		
	Prednisolon	Prednisolon	Prednisolon	Prednisolon	
Transplan-tationen	24	47	12	2	85

Tab. 2 : Induktionstherapie

Immunsuppressivum	Dosierung zu Beginn	spätere Dosierung
Cyclosporin A (CyA)	2 x 1-2 mg/kg KG i.v. über jeweils 8 Stunden	ab POD 5: 2 x 5-7 mg/kg KG p.o., dann individuell nach Spiegel
Azathioprin (AZA)	1 x 25 mg p.o.	ab POD 7: 1-2 mg/kg KG, abhängig von der Leukozyten-zahl
Prednisolon	1 x 1 mg/kg KG p.o.	ab POD 4: stufenweise Reduk-tion
ALG	5 mg/kg KG i.v. über 8 Stunden	bis POD 8
BT563	10 mg i.v. über 24 Stunden	POD 6-12: 10 mg i.v. über 6 Stunden
FK506	0,1 - 0,2 mg/kg KG p.o.	individuell nach Spiegel
OKT3	5 mg/d als Bolus für 7 Tage	

Tab. 3 : Immunsuppressiva-Dosierungen
(POD : postoperativer Tag)

2.4 Abschätzung der initialen Transplantatfunktion

Die initiale Transplantatfunktion wurde anhand der Gallefarbe und -produktion in den ersten 24 Stunden nach Reperfusion und dem Maximum der hepatischen Enzyme im Plasma in den ersten 72 Stunden abgeschätzt. Die initiale Transplantatfunktion wurde in 3 Gruppen (gut, mäßig, schlecht) eingeteilt. (siehe Tab. 4)

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Galle Farbe (24 h nach Reperfusion)	dunkel braun	leicht braun	gelb
Gallenproduktion (24 h nach Reperfusion)	> 250 ml	< 250 ml	keine
AST / GOT (Maximum in 72 h)	< 500 U/l	500 - 1000 U/l	1000 U/l
ALT / GPT (Maximum in 72 h)	< 500 U/l	500 - 1000 U/l	1000 U/l
Transplantatfunktion	**Gut**	**Mäßig**	**Schlecht**
Punkte	4 - 6	7 - 9	10 - 12

Tab. 4 : Score für die Initiale Transplantatfunktion

2.5 Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Infektionen

Systemische Antibiotikaprophylaxe erfolgte für 2 Tage nach Lebertransplantation mit Cefotaxim, Tobramycin und Metronidazol i.v. (genaue Dosierungen siehe Tab. 5) (5). Als Prophylaxe vor Infektionen mit humanem Herpes Simplex Virus (HSV) wurden die Patienten mit Acyclovir p.o. in den ersten 6 Wochen nach Transplantation behandelt. Jeden 2. Tag wurde Cotrimoxazol p.o. zur Prophylaxe vor Pneumocystis carinii Infektionen gegeben. Die Prophylaxe vor Infektionen mit Legionellen erfolgte mit Ciprofloxacin p.o..

Die selektive Darmdekontamination (SDD) erfolgte oral bereits auf der Warteliste nach Indikationsstellung zur Lebertransplantation mit SDD3 (Polymyxin 100 mg, Nystatin 0,5 Mio. I.E., Tobramycin 80 mg) und nach der Transplantation weiter mit der viermaligen täglichen SDD3-Gabe p.o. bis 3 Wochen nach Transplantation (81).

Zur Prophylaxe vor Infektionen mit Zytomegalie-Viren (CMV) wurden alle Patienten am 1. und am 14. postoperativen Tag mit CMV-Antikörpern (Cytotect, Biotest, Dreieich, Deutschland) behandelt.

CMV negative Empfänger von einem CMV positiven Spender wurden in den ersten 4 Wochen einmal pro Woche prophylaktisch mit Cytotect und Gancyclovir behandelt. Alle Patienten wurden routinemäßig mit Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Alkaline Phosphatase anti-Alkaline Phosphatase (APAAP) auf CMV-Infektionen untersucht. Nachgewiesene Infektionen wurden mit Gancyclovir behandelt (82).

HBsAg positive Empfänger erhielten anti-HBs Hyperimmunglobulin (Hepatect, Biotest, Dreieich, Deutschland) intra- und postoperativ für 7 Tage, dann nach anti-HBs-Titer (5).

Antibiotikum	Dosierung	Zeitraum
Cefotaxim	4 x 1 g /d i.v.	intra-Op. bis 48 h post-Op.
Tobramycin	3 x 40 - 80 mg /d i.v.	intra-Op. bis 48 h post-Op.
Metronidazol	2 x 500 mg /d i.v.	intra-Op. bis 48 h post-Op.
Ciprofloxacin	250 mg/d p.o.	bis 2 Wochen nach Entlassung
Cotrimoxazol	480 mg (3 x / Woche) p.o.	bis 2 Wochen nach Entlassung
Acyclovir	5 mg / kg KG, dann 3 x 200 mg p.o.	für 6 Wochen nach Operation
CMV Immunglobulin	1 ml/kg KG i.v.	am 1. und 14. postoperativen Tag*
anti-HBs Immunglobulin (nur bei HBsAg positiven Empfängern)	10.000 I.E. i.v. 2.000 I.E. i.v./d	intra-Op. 1. bis 7. postoperativer Tag, dann weiter nach anti-HBs-Titer

Tab. 5 : Dosierung der Infektionsprophylaxe

*** bei CMV positiven Spender und CMV negativem Empfänger am 1., 7., 14., 21. und 28. postoperativen Tag**

Dreimal pro Woche erfolgten routinemäßig orale, rektale und T-Drainagen Abstriche und Urinkulturen. Cholangitis wurde definiert als positive Routineabstrich-Kultur der T-Drainage, selbst wenn keine klinischen Infektionszeichen vorlagen (5).

Bei unklarem Fieber wurden sofort Urin, Gallen und Sekret Kulturen angelegt. Bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf eine Pneumonie wurde eine Bronchoskopie veranlaßt, um die Diagnose zu sichern und Material für eine gezielte Antibiose zu gewinnen. Unklares Fieber oder Pneumonien ohne Keimnachweis wurden mit Imipenem und Vancomycin behandelt.

Infektionen wurden als schwerwiegend definiert, wenn mehr als 2 sekundäre Organversagen im Rahmen der Infektion auftraten. Zu den genannten Organversagen zählten akutes Nierenversagen (ANV), akutes respiratorisches Versagen (ARV), akutes Leberversagen, disseminierte intravasale Koagulation (DIC), Sepsis, systemic inflammatory response syndrom (SIRS), neurologische Auffälligkeiten, Notwendigkeit von Katecholaminen und eine akute oder chronische Abstoßung.

2.6 Diagnose und Therapie von Abstoßungen

Die Diagnose akute Abstoßung wurde anhand von klinischen Befunden, Laborparametern und einer bei Verdacht auf Abstoßung durchgeführten Biopsie gestellt (siehe Tab. 6). Als klinische Befunde dienten Fieber, Änderung der Gallefarbe oder -menge. Laborparameter, die zur Diagnostik der Abstoßung herangezogen wurden, waren Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT), Alkalische Phosphatase (AP) und Bilirubin.

Patienten mit mononukleärer Infiltration der Biopsie ohne Bilirubin- oder Transaminasenanstieg wurden nicht als akute Abstoßung interpretiert und nicht als solche therapiert.

Grad	Histologisches Korrelat
0	kein Anhalt für eine Abstoßung
I	geringe periportale mononukleäre Infiltrate, geringe Endothelitis, geringe Gallengangsverletzung, keine Leberzellnekrosen
II	moderate periportale mononukleäre Infiltrate, die die Membran des Periportalfelds überschreiten, begrenzte Endothelitis, begrenzte Gallengangsverletzung, Einzelzellnekrosen der Hepatozyten
III	weitergehende Veränderungen als II und konfluierende Leberzellnekrosen

Tab. 6 : Einteilung der Abstoßungen (aus: 5)

Akute Abstoßungen wurden mit Methylprednisolon 500 mg/d i.v. für 3 Tage behandelt. Akute Abstoßungen, die auf diese Therapie nicht ansprachen (= steroid-resistent) oder schwere wiederkehrende Abstoßungen, wurden mit einer Umstellung der Immunsuppression auf FK506 (FK506 Rescue, 0,1-0,2 mg/kg KG/d p.o.) behandelt (17 - 21). Bei einigen Patienten, die klinisch eine besonders schwerwiegende Abstoßung hatten, wurde eine simultane Behandlung mit FK506 und monoklonalen Antikörpern OKT3 (Orthoclone, Cilag GmbH, Sulzbach, Deutschland) (5 mg/d als Bolus für 7 Tage) notwendig (83).

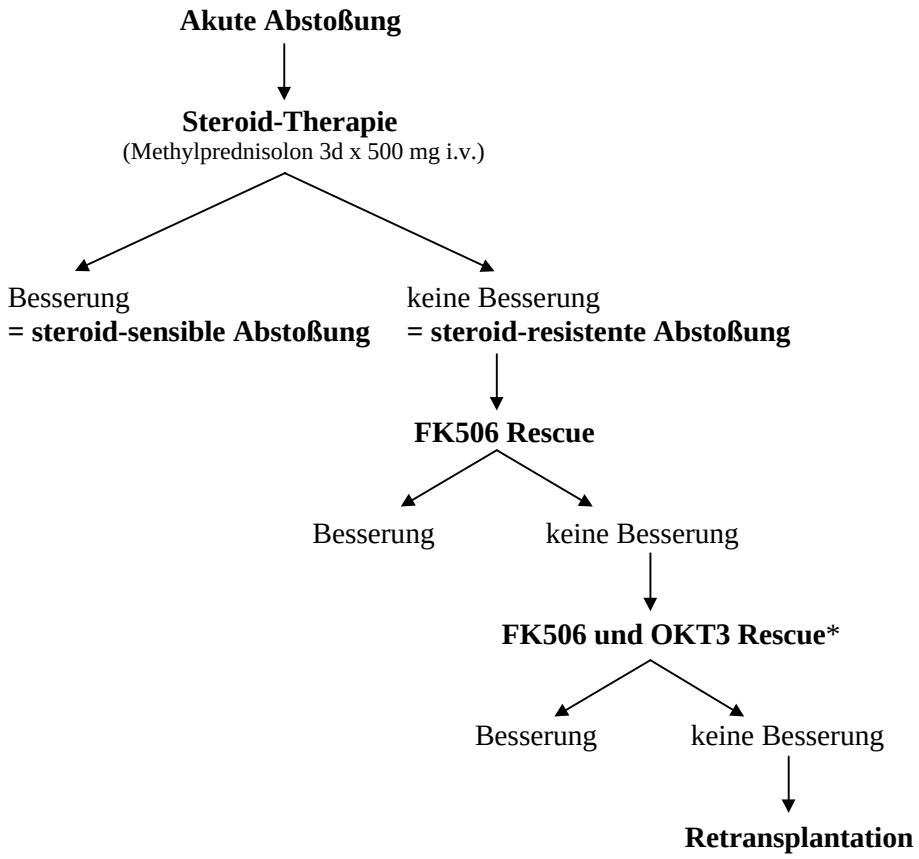

Abb. 4 : Schema der Therapie von akuten Abstoßungen

*** wenn keine Kontraindikationen vorliegen**

Eine chronische Abstoßung wurde definiert als obliterative Vaskulopathie mit Verlust von Gallengängen und machte eine Hochdosis-FK506-Rescue Therapie notwendig (36, 84 - 86).

	Früh	Spät
Portal Felder		
Gallengangs-Schädigung	+++	±
Gallengangs-Verlust	±	+++
Entzündung		
Chronische Entzündungs-Infiltrate	+++	±
Gefäß-Läsionen		
Arterielle Schaumzellen	±	+++
Venöse Endothelitis	++	±
Parenchym		
Cholestase	++	+++
Hepatozyten-Nekrose	+	++

Tab. 7 : Histologische Kriterien der chronischen Abstoßung (aus : 30)

3. Material

3.1 Materialgewinnung und Zeitpunkte

Die Blutabnahmen erfolgten präoperativ, intraoperativ und postoperativ zu folgenden Zeitpunkten: präoperativ bei Spender und Empfänger, bei Operationsbeginn, vor der Hepatektomie, zum Zeitpunkt der Reperfusion, 15 Minuten, 120 Minuten, 6 Stunden, 12 Stunden, 18 Stunden, 24 Stunden, 36 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden nach Reperfusion. Anschließend wurde an jedem Tag, den der Patient auf der Transplantationsintensivstation verbrachte (in der Regel 14 Tage nach Transplantation), einmal täglich Blut aus einer peripheren Vene für unsere Studie abgenommen.

Zusätzlich wurde bei den Patienten ein Oxymetrie-Katheter (Bexter, Deutschland) über die rechte Vena jugularis externa in die rechte Lebervene (= lebervenöser Katheter (LVK)) eingebracht. Dieser wurde vor der Hepatektomie in die Vena cava inferior zurückgezogen, um bei der Reperfusion wieder in die Lebervene vorgeschoben zu werden. Über diesen Katheter, der in der Regel bis 48 Stunden nach Reperfusion in der Lebervene verblieb, haben wir zusätzlich, zu den gleichen Zeitpunkten wie oben beschrieben, Material gewonnen.

Zum Zeitpunkt der Reperfusion wurde durch den LVK ein Teil des venösen Rückstroms aus der infrahepatischen Vena cava inferior gewonnen. Diesen Zeitpunkt bezeichneten wir als ´Flush´.

3.2 Konservierung und Messung der Blutproben

Das heparinisierte Blut wurde nach der Entnahme sofort mit Eis gekühlt und innerhalb von 30 Minuten nach Entnahme 10 Minuten zentrifugiert. Bis zum Zeitpunkt der Messung wurde das so gewonnene Plasma in Aliquots zu 250 µl bei -70°C gekühlt gelagert. Die Hyaluronsäure (HA) wurde mit einem Radio-Immun-Assay (RIA) (Kabi Pharmacia, Uppsala, Schweden) gemessen.

Das Prinzip dieses Assays beruht auf spezifischen ^{125}I-markierten Hyaluronsäure bindenden Proteinen (HABP) aus Rinderknorpeln. Die Hyaluronsäure der Probe bindet an die HABP. Die ungebundenen HABP werden an Hyaluronsäure, die an Sepharose gekoppelt ist, gebunden.

Nach Zentrifugieren der Lösung wird die an HABP gebundene Hyaluronsäure der Serum-Probe dekantiert, während die an Sepharose gekoppelte Hyaluronsäure und die von ihr gebundenen radioaktiv-markierten HABP im Reagenzglas verblieben. Die Radioaktivität wird dann im Gammazähler gemessen und ist umgekehrt proportional zur Hyaluronsäurekonzentration in der Probe (87).

Proben, die oberhalb des Meßbereichs von 500 µg HA/l lagen, wurden mit dem 0-Standart verdünnt und erneut gemessen.

Gesunde Probanden (n=41) im Alter von 21 bis 55 Jahren wurden zum Vergleich mitgemessen. Bei den Probanden ergab sich ein durchschnittlicher Hyaluronsäurespiegel im Plasma von 19,4 ± 2,5 µg/l.

4. Statistische Methoden

Die aus den Krankenakten erhobenen Daten und die Laborergebnisse wurden in das Computer-Datenbank-Programm Microsoft-Access (Microsoft, Redmond, USA) eingegeben. Danach fand die Auswertung mit Statistica (Statsoft, Tulsa, USA) statt.

Kaplan Meier Analysen, Wilcoxon, Chi-Quadrat (χ^2) und Kruskal-Wallis Tests und Varianz-Analysen (One-Way-ANOVA und Multivarianz-Analyse) wurden ihrer Funktion nach eingesetzt. Lineare Regressionsanalysen wurden verwendet, um herauszufinden, ob die Veränderungen der Hyaluronsäure mit der Inzidenz und Schwere von frühen postoperativen Infektionen und Abstoßungen korrelierten und ob

die Hyaluronsäure-Konzentrationen mit dem Überleben nach Infektion korrelierten. Multivarianzanalysen wurden durchgeführt zur Untersuchung des Einflusses der jeweiligen Parameter, sowie der Abgrenzung von schweren Infektionen und Abstoßungen. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert ($\bar{x}$) ± Standardfehler des Mittelwerts $\left(\sigma_{\bar{x}} = \frac{\text{Standardabweichung } (\sigma)}{\sqrt{n}}\right)$ bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0{,}05$ angegeben.

D. Ergebnisse

1. Überlebensraten

Die Überlebensraten für die Transplantate waren 94,1 % (80/85) im ersten Monat und 84,7 % (72/85) im ersten Jahr nach Transplantation. Bei den Patienten entsprechend 97,5 % (79/81) und 88,9 % (72/81). (siehe Abb. 5)

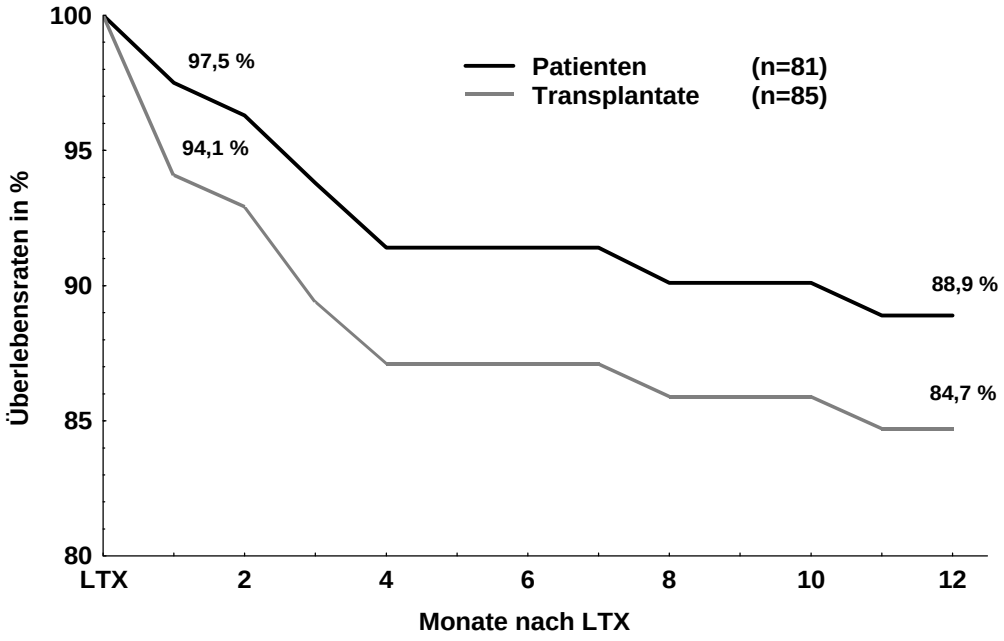

Abb. 5 : Überlebensraten Patienten und Transplantate in %

Im ersten Jahr nach der Transplantation verstarben 9 Patienten (11,1 % (9/81)). Als Todesursachen lag bei 5 Patienten eine schwerwiegende Infektion, bei 2 Patienten eine fulminante HBV-Reinfektion, bei 1 Patient eine fulminante HCV-Reinfektion und bei 1 Patient ein Gallengangskarzinom-Rezidiv vor. Der durchschnittliche Todeszeitpunkt der verstorbenen Patienten lag bei 110,2 ± 29,4 Tage nach Transplantation.

Todesursache	Patienten
schwere Infektion	5
HBV-Reinfektion	2
HCV-Reinfektion	1
Gallengangskarzinom-Rezidiv	1

Tab. 8 : Todesursachen der im ersten postoperativen Jahr verstorbenen Patienten

2. Vergleich der Indikationen zur Lebertransplantation

Wenn man die Indikationen zur Lebertransplantation in 3 Gruppen (Leberzirrhose, akutes Leberversagen (ALV) und Retransplantation (Re-LTX)) einteilt, zeigt sich, daß bei den Patienten mit Retransplantation als Indikation die mittlere HA-Konzentration vor allem im Bereich bis zu 12 Stunden nach Reperfusion im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant erhöht ist. Im weiteren Verlauf nähern sich die HA-Konzentrationen an, die Patienten mit Retransplantation haben jedoch immer höhere mittlere HA-Konzentrationen als die beiden anderen Gruppen.

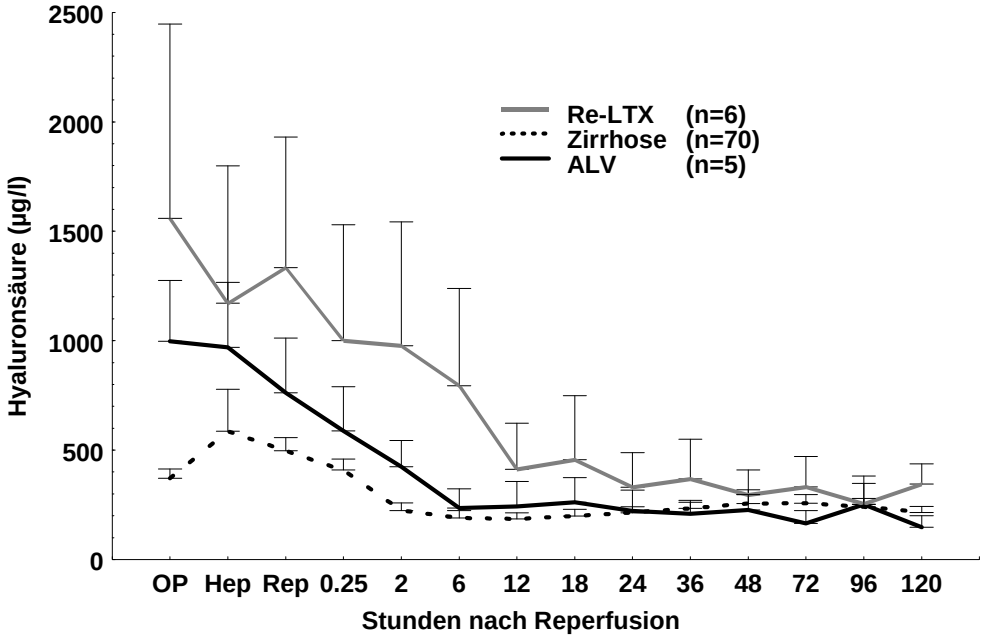

Abb. 6 : HA Verlauf nach Indikation zur LTX in den ersten postoperativen 120 Stunden

Tabelle 9 zeigt, daß bei den Patienten mit Retransplantation als Indikation auch die HA-Konzentrationen prä- und postoperativ mit 1343,3 ± 337,3 µg/l und 410,0 ± 25,7 µg/l gegenüber den anderen beiden Gruppen deutlich erhöht ist. Patienten mit Leberzirrhose

hatten mit 478,5 ± 55,2 µg/l und 232,1 ± 7,9 µg/l deutlich niedrigere HA-Spiegel prä- und postoperativ.

Parameter	Leberzirrhose (n=70)	Primär ALV (n=5)	Re-LTX (n=6)
Hyaluronsäure (prä-OP) *	478,5 ± 55,2 µg/l	983,8 ± 140,7 µg/l	1343,3 ± 337,3 µg/l
Hyaluronsäure (post-OP) **	232,1 ± 7,9 µg/l	260,0 ± 22,6 µg/l	410,0 ± 25,7 µg/l

Tab. 9 : HA-Spiegel der Indikationen zur Lebertransplantation

*** präoperativ (OP-Beginn und Hepatektomie)**

**** postoperativ (POD 1-28)**

Abbildung 7 gibt einen Überblick über die mittleren HA-Konzentrationen vor Transplantation in den großen Indikationsgruppen zur Transplantation. Von allen Patienten mit Leberzirrhose hatten die Patienten mit Alkoholzirrhose die höchsten präoperativen HA-Konzentrationen.

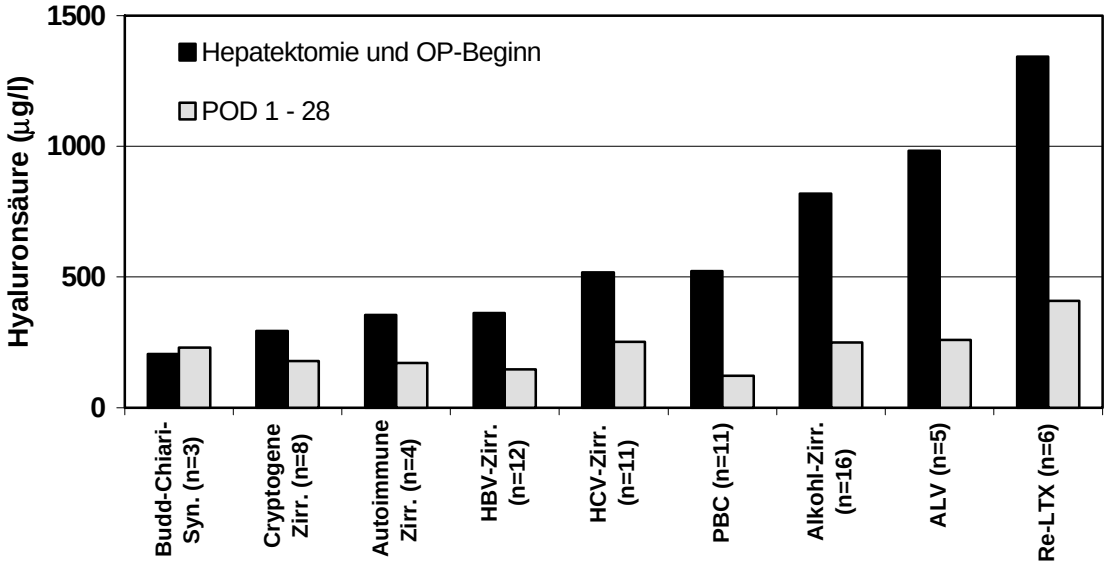

Abb. 7 : prä- und postoperative HA-Konzentrationen der Indikationen zur LTX

In Tabelle 10 gibt einen Überblick über die postoperativen Verlaufe und HA-Spiegel der 6 Patienten mit Retransplantationen. Die beiden Patienten, die in der postoperativen

Phase nach Retransplantation verstarben, hatten auch die höchsten HA-Spiegel in den ersten 28 Tagen nach Operation.

Pat.	Re-LTX-Ind.	Postoperative Komplikationen	HA [µg/l]	
1 *#375* *#391*	chronische Abstoßung	chronische Abstoßung und schwerwiegende Infektion	339,9 ± 39,1	✞
2 *#423* *#425*	frühes Transplantatversagen wegen rt-PA-Lyse	Schwerwiegende Infektion, 2 x Relaparotomie, Hämatothorax, DIC, ARV, ANV	1070,2 ± 65,1	✞
3 *#402* *#404*	Initiale Nicht-Funktion (INF)	Schwerwiegende Infektion	315,5 ± 39,6	
4 *#438* *#441*	therapierefraktäre akute Abstoßung	Cholangitis	321,8 ± 23,4	
5 *#518* *#537*	chronische Abstoßung	Unauffälliger postoperativer Verlauf	260,3 ± 22,3	
6 *#357* *#454*	HBV- Rekurrenz	Cholangitis	77,5 ± 9,7	

Tab. 10 : Postoperativer Verlauf der Patienten mit Retransplantation

✞ verstorben im ersten Jahr nach LTX

HA = Mittelwert von POD 1 bis POD 28

Bei 6 Patienten wurde neben der Leber auch eine Spenderniere transplantiert. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die postoperativen Verläufe dieser Patienten und über die prä- und postoperativen HA-Spiegel.

Pat.	NTX + LTX-Ind.	Postoperative Komplikationen	HA [µg/l]
1 *#405* *HD-NI*	Oxalose, Hepatitis C	Legionellen-Pneumonie und schwerwiegende Infektion, HLA-Antikörper, CyA-toxische Nierenfunktionsstörung {27}	keine Daten [2180,6 ± 156,7]
2 *#514* *HD-NI*	Oxalose	Steroid-resistente Abstoßungen der Niere mit FK506 und OKT3-Rescue {33}	455,1 ± 60,5 [309,8 ± 38,4]
3 *#463* *NI*	Kryptogene Zirrhose und Schrumpfnieren beidseitig nach Pyelonephritis	Atypische Pneumonie und schwerwiegende Infektion {0}	242,2 ± 60,5 [273,2 ± 144,2]
4 *#393* *HD-NI*	Zystenleber und –niere	Steroid-resistente Abstoßung der Leber mit FK506 Rescue {1}	64,5 ± 4,1 [203,5 ± 35,4]
Alle Patienten mit kombinierter LTX und NTX (n=4)			**253,9 ± 74,2 [670,4 ± 114,4]***

Tab. 11 : Prä- und postoperative HA-Spiegel bei Patienten mit kombinierter Leber-Nieren-Transplantation
{Anzahl der postoperativen Dialysen in Klammern}
HA : Mittelwerte präoperativ (OP-Beginn und Hepatektomie)
[in Klammern HA-Mittelwerte postoperativ (POD 1-14)]
*** Mittelwerte POD 1-14 ohne Patient 1 (#405) : 262,2 µg HA/l**
***HD-NI* : präoperative dialysepflichtige Niereninsuffizienz**
***NI* : präoperative Niereninsuffizienz ohne Dialyse**

3. Komplikationsloser postoperativer Verlauf

37 Patienten (45,7 % (37/81)) hatten im ersten Jahr nach Transplantation einen unauffälligen postoperativen Verlauf ohne Episoden von Abstoßungsreaktionen, Cholangitiden oder schweren Infektionen mit mehr als 2 sekundären Organversagen.

Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Verlauf eines Patienten mit komplikationslosem postoperativem Verlauf. Die mittlere HA-Konzentration (POD 1-14) bei diesem Patienten lag bei 151,7 ± 10,0 µg/l, bei allen Patienten mit komplikationslosem Verlauf lag der Mittelwert der ersten 14 Tage nach Transplantation bei 131,3 ± 6,2 µg/l.

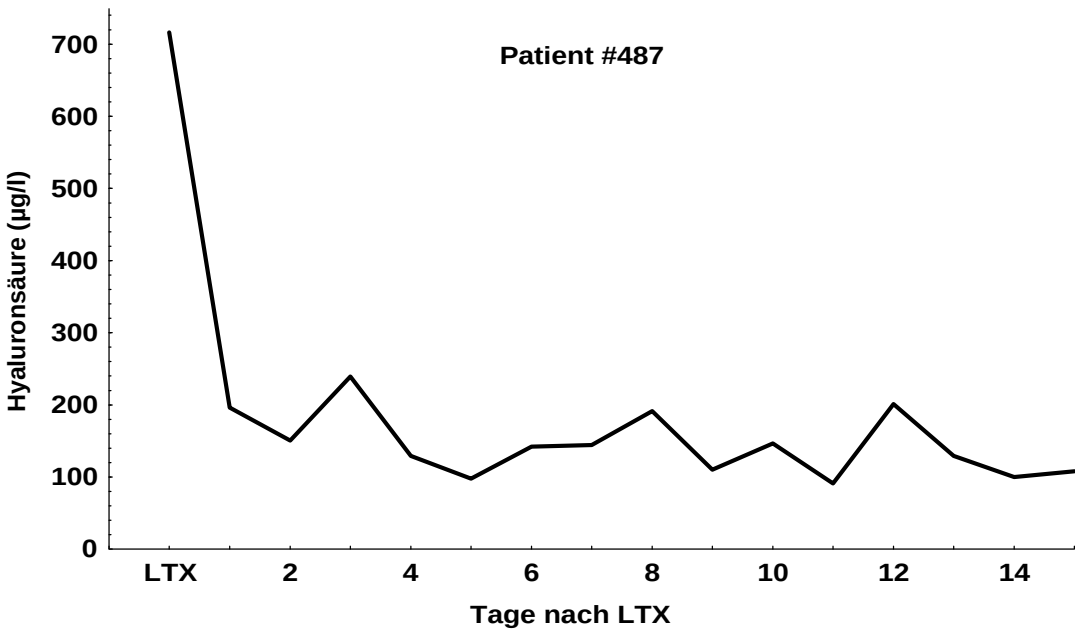

Abb. 8 : Patient mit komplikationslosem postoperativem Verlauf

4. Vergleich Zentralvenös-Lebervenös

Abbildung 9 zeigt den zeitlichen Verlauf der HA-Konzentration im zentralvenösen Blut im Vergleich zum Blut, das in den ersten 48 Stunden nach Lebertransplantation aus dem lebervenösen Katheter (LVK) abgenommen wurde.

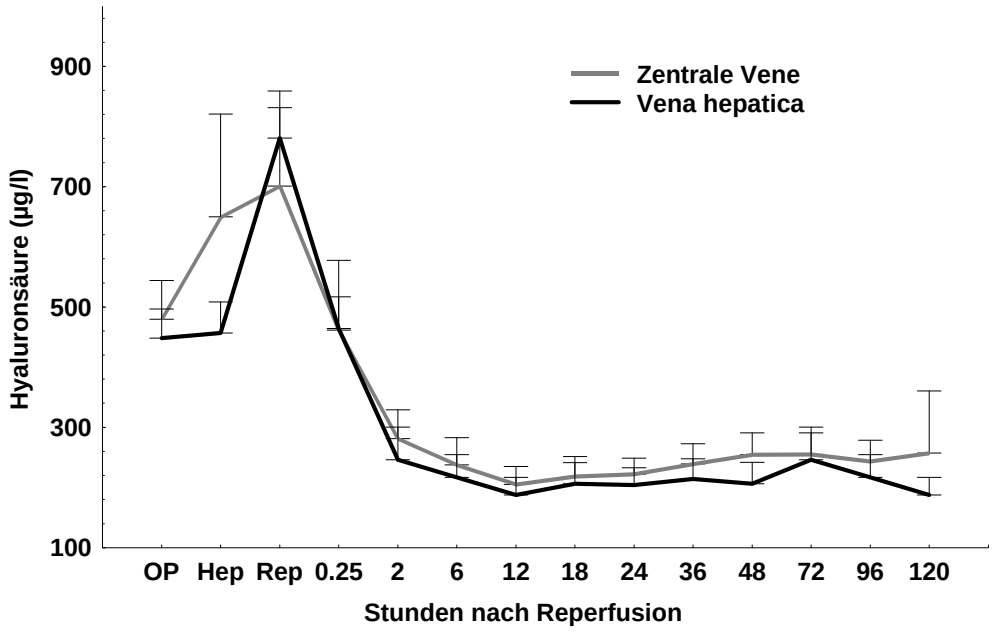

Abb. 9 : Vergleich der zentral-venösen mit der leber-venösen HA-Konzentration

Die Kurven der zentralvenösen und lebervenösen HA-Konzentrationen verlaufen größtenteils parallel und zeigen keine signifikanten Unterschiede. Zum Zeitpunkt der Reperfusion weist sowohl der zeitliche Verlauf der zentralvenösen, als auch der lebervenösen HA-Konzentration einen deutlichen Peak auf. Im Durchschnitt 2 Stunden nach Reperfusion haben sich die erhöhten Konzentrationen wieder normalisiert.

Parameter	Zentral-Venös	Leber-Venös
GOT	476 ± 30,0 U/l	601 ± 48,4 U/l
Hyaluronsäure	355,6 ± 24,0 µg/l	338,3 ± 15,6 µg/l

Tab. 12 : HA-Spiegel im Vergleich leber-venös versus zentral-venös
(Mittelwerte OP-Beginn bis 48 Stunden nach Reperfusion)

Ein ähnliches Bild ergeben auch die in Tabelle 12 dargestellten HA-Mittelwerte vom Operationsbeginn bis 48 Stunden nach Reperfusion. Auch die HA-Mittelwerte zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen zentral-venösen und leber-venösen HA-Spiegeln.

5. postoperative Komplikationen

5.1 Initiale Transplantatfunktion

Anhand des zuvor beschriebenen Schemas wurde die initiale Transplantatfunktion abgeschätzt (siehe Tab. 4). Nach dieser Abschätzung funktionierten 55,3 % (47/85) der Transplantate gut, 28,2 % (24/85) hatten einen mäßigen Konservierungs- und Reperfusionsschaden und 16,8 % (14/85) hatten eine schlechte initiale Transplantatfunktion. Die durchschnittliche kalte Ischämiezeit (CIT) war in den 3 Gruppen nicht signifikant verschieden.

Die Inzidenz von akuten Abstoßungen war in der Gruppe der Patienten mit initial schlechter Funktion (6/14 (42,8 %)) gegenüber allen Patienten (28/81 (34,6 %)) leicht erhöht. Besonders auffällig war jedoch, daß die Inzidenz von steroid-resistenten Abstoßungen in der Gruppe mit schlechter initialer Funktion im Vergleich zu allen Patienten signifikant erhöht war. (5/14 (35,7 %) vs. 14/81 (17,4 %); $p \leq 0,05$)

Von der Gruppe der Patienten mit der schlechten initialen Transplantatfunktion mußte 1 Patient wegen initialer Nichtfunktion (INF) des Transplantats retransplantatiert werden.

Aus der Gruppe der Patienten mit initial schlechter Transplantatfunktion verstarb im Laufe des ersten Jahres nur einer (7,1 % (1/14)).

	Alle Patienten (n=81)		**Gute oder Mäßige Funktion** (n=71)		**Initial schlechte Funktion** (n=14)	
Immunolog. Komplikationen♣	30/81	37,0 %	23/71	22,5 %	7/14	50,0 %
- akute Abstoßung	28/81	34,6 %	22/71	31,0 %	6/14	42,9 %
- steroid-sensible Abstoßung	14/81	17,4 %	13/71	18,3 %	1/14	7,1 %
- steroid-resistente Abstoßung	14/81	17,4 %	9/71	12,7 %	5/14	35,7 %*
- chronische Abstoßung	4/81	4,9 %	2/71	2,8 %	2/14	14,3 %
Retransplantation	4/81	4,9 %	3/71	4,2 %	1/14	7,1 %
Cholangitis	11/81	13,6 %	8/71	11,3 %	3/14	21,4 %
Schwere Infektion	10/81	12,3 %	9/71	12,7 %	1/14	7,1 %
Tod innerhalb eines Jahres	9/81	11,1 %	8/71	11,3 %	1/14	7,1 %

Tab. 13 : Komplikationen bei schlechter initialer Transplantatfunktion

*** $p \leq 0,05$ (schlechte versus gute oder mäßige Transplantatfunktion)**

♣ Zusammenfassung für akute und chronische Abstoßungen; 3 Patienten mit steroid-resistenter akuter Abstoßung entwickelten eine chronische Abstoßung

Bei den Patienten mit schlechter initialer Transplantatfunktion war die Hyaluronsäure Konzentration im Plasma mit 378,6 ± 87,5 µg/l am höchsten. Die Transplantate mit mäßiger und guter initialer Funktion hatten mit 232,6 ± 54,1 µg/l und 196,1 ± 48,3 µg/l geringere Hyaluronsäure Konzentrationen (Tab. 14). Bei den Patienten mit besonders hohen HA-Spiegelen waren postoperative Komplikationen wie Abstoßungen oder Infektionen nicht besonders gehäuft. Vielmehr hatten diese Patienten eine sehr lange kalte Ischämiezeit (CIT) und so lang die HA-Konzentration bei den Patienten mit kalter Ischämiezeit (CIT) zwischen 12 und 19,5 Stunden bei 483,2 µg/l.

Parameter	**gute initiale Funktion** (47/85) 55,3 %	**mäßige initiale Funktion** (24/85) 28,2 %	**schlechte initiale Funktion** (14/85) 16,8 %
Bilirubin	4,6 ± 0,8 mg/dl	9,8 ± 2,7 mg/dl	8,9 ± 2,3 mg/dl*
GOT (AST)	158,4 ± 9,8 U/l	471,9 ± 43,1 U/l	1164,3 ± 76,9 U/l*
Hyaluronsäure	196,1 ± 48,3 µg/l	232,6 ± 54,1 µg/l	378,6 ± 87,5 µg/l*
CIT	9,8 ± 0,5 Stunden	9,7 ± 0,8 Stunden	12,7 ± 1,1 Stunden
WIT	65,2 ± 3,0 Minuten	67,4 ± 3,7 Minuten	77,9 ± 7,1 Minuten

Tab. 14 : Initiale Transplantatfunktion

(Mittelwerte zwischen Reperfusion und POD 5)

∗ p ≤ 0,01 (schlechte versus gute oder mäßige Transplantatfunktion)

CIT : Kalte Ischämiezeit; WIT : Warme Ischämiezeit

Im zeitlichen Verlauf kann man die Gruppe der Transplantate mit schlechter Funktion besonders gut im Bereich zwischen 24 bis 120 Stunden nach Transplantation von den anderen beiden Gruppen differenzieren. Das Maximum der Hyaluronsäure Konzentration lag bei dieser Gruppe bei 48 Stunden nach Reperfusion (Abb. 10).

Die Gruppe der Patienten mit guter initialer Transplantatfunktion unterschied sich im zeitlichen Verlauf kaum von der mit mäßiger Funktion.

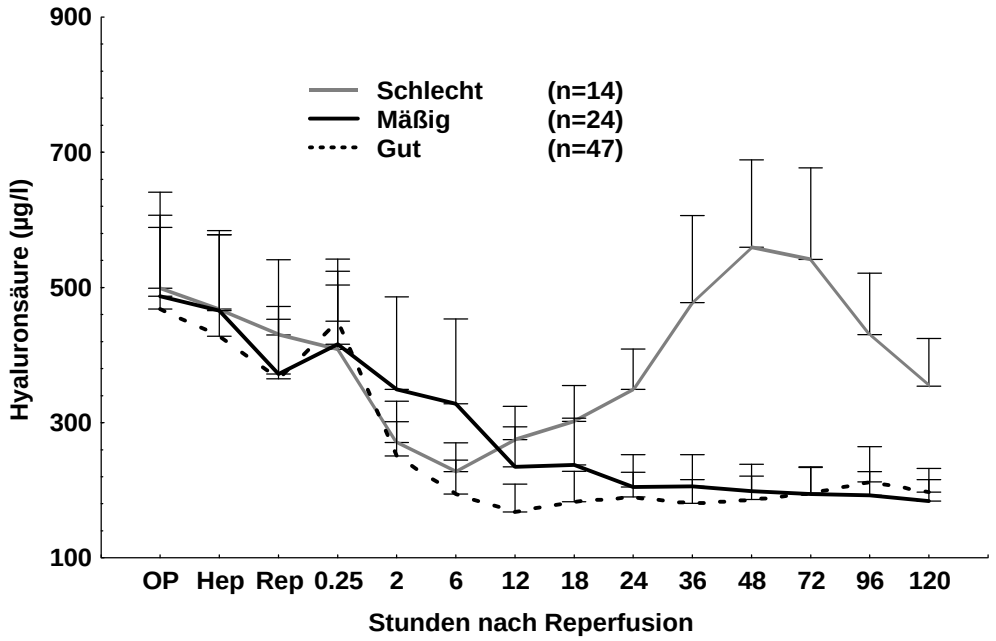

Abb. 10 : Zeitlicher Verlauf der Hyaluronsäurekonzentration aufgeschlüsselt nach Transplantatfunktion
OP : OP-Beginn; Hep : Hepatektomie; Rep : Reperfusion

5.2 Abstoßung

Im ersten Monat nach Transplantation entwickelten 28 Patienten (34,6 % (28/81)) eine akute Abstoßung. 14 Patienten (50,0 % (14/28)) konnten erfolgreich mit Methylprednisolon behandelt werden (=steroid-sensibel). Bei 14 Patienten war die akute Abstoßung steroid-resistent und mußte entweder mit FK506 allein (8 Patienten) oder mit einer Kombination aus FK506 und OKT3 (6 Patienten) behandelt werden.

10 Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung konnten so erfolgreich behandelt werden, während sich bei 3 Patienten aus der steroid-resistenten Abstoßung eine frühe chronische Abstoßung entwickelte.

Nur ein Patient mit früher chronischer Abstoßung hatte keine vorangegangene akute Abstoßung. Von den insgesamt 4 Patienten mit früher chronischer Abstoßung (4,9 % (4/81)) konnten 2 erfolgreich mit einer Hochdosis-FK506 Rescue Therapie behandelt werden, 1 Patient wurde erfolgreich retransplantiert und ein Patient verstarb wegen einer Pseudomonas-Sepsis.

Als Vergleichsgruppe dienten 37 Patienten mit einem unauffälligen postoperativen Verlauf ohne Abstoßungen oder Infektionen.

Abstoßungen	Patienten (n=81)	
Akute Abstoßungen	28/81	34,6 %
- steroid-sensibel	14/81	17,3 %
- steroid-resistent	14/81	17,3 %*
- FK506-Rescue	8/81	9,9 %
- FK506 + OKT3 Rescue	6/81	7,4 %
Chronische Abstoßungen		
- FK506-Rescue	4/81	4,9 %**

Tab. 15 : Akute und Chronische Abstoßungen

*** 3 Patienten entwickelten aus der steroid-resistenten Abstoßung eine frühe chronische Abstoßung**

**** 2 Patienten erholten sich komplett; 1 Patient wurde erfolgreich retransplantiert, 1 Patient verstarb**

Tabelle 16 zeigt, daß die mittleren HA-Spiegel aller Patienten mit akuter Abstoßung in den 2 Wochen nach Abstoßung gegenüber den Patienten mit unauffälligem Verlauf erhöht waren (248,6 vs. 131,3 µg/l).

Bei genauerer Betrachtung der akuten Abstoßungen fällt auf, daß vor allem bei den Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung die HA-Spiegel signifikant gegenüber den Patienten mit steroid-sensibler Abstoßung erhöht waren (290,5 vs. 155,2 µg/l). Die HA-Spiegel der steroid-sensiblen Abstoßungen unterschieden sich nur minimal von denen der Patienten mit unauffälligem postoperativen Verlauf (155,2 vs. 131,3 µg/l).

Parameter	Unauffälliger postoperativer Verlauf (n=37)	Alle akuten Abstoßungen (n=28)	Steroid-sensible akute Abstoßungen (n=14)	Steroid-resistente akute Abstoßungen (n=14)
Bilirubin	3,4 ± 0,4 mg/dl	9,8 ± 4,1 mg/dl	5,6 ± 0,9 mg/dl	12,3 ± 1,9 mg/dl *
GOT (AST)	17,5 ± 0,6 U/l	52,8 ± 4,1	33,2 ± 9,6 U/l	65,3 ± 19,1 U/l *
GPT (ALT)	60,4 ± 16,5 U/l	145,2 ± 9,2 U/l	109,4 ± 28,5 U/l	167,0 ± 45,3 U/l *
Quick	83,5 ± 0,6 %	71,0 ± 0,8 %	75,5 ± 1,1 %	68,2 ± 1,1 % *
Hyaluronsäure	131,3 ± 6,2 µg/l	248,6 ± 12,9 µg/l	155,2 ± 12,4 µg/l	290,5 ± 17,1 µg/l *

Tab. 16 : HA-Spiegel bei steroid-sensibler und steroid-resistenter Abstoßung

(Mittelwerte in den ersten 2 Wochen nach Diagnosestellung der Abstoßung)

*** $p \leq 0{,}01$ steroid-resistent versus steroid-sensibel**

Im zeitlichen Verlauf erkennt man, daß bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (0) der Abstoßung die Patienten, die schließlich eine steroid-resistente Abstoßung entwickelten, deutlich höhere Hyaluronsäurekonzentrationen im Vergleich zu den Patienten mit steroid-sensibler Abstoßung hatten. Auch 2 Wochen nach Abstoßung waren die Hyaluronsäurespiegel der Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung erhöht. In den 3 Tagen vor der Abstoßung konnte jedoch zwischen den 3 Gruppen kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Die Patienten mit steroid-sensibler Abstoßung hatten ähnliche HA-Spiegel, wie die Patienten mit unauffälligem postoperativem Verlauf.

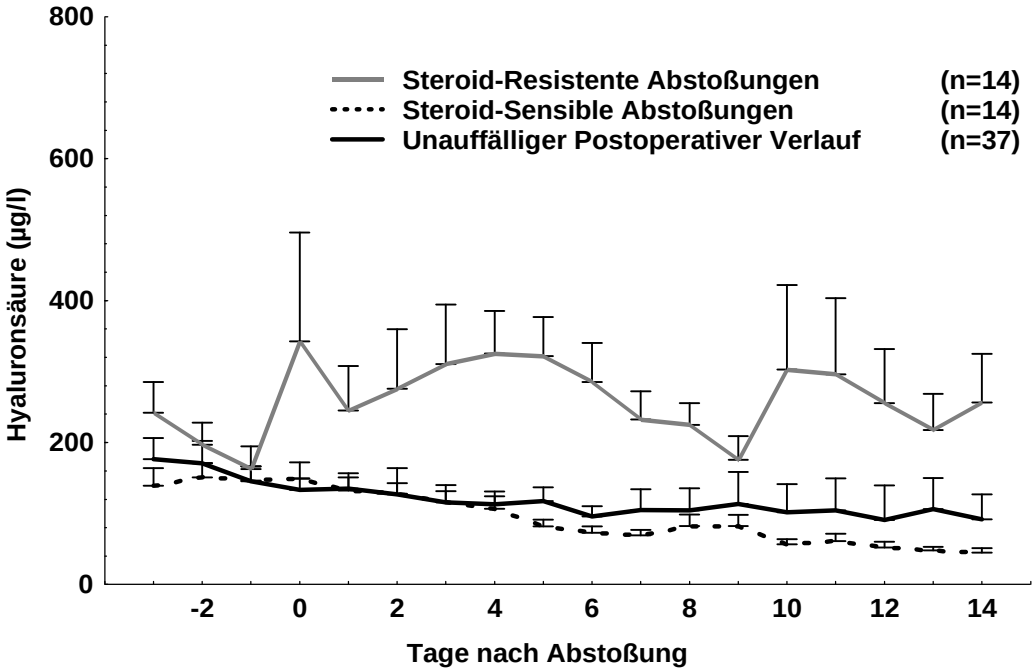

Abb. 11 : Zeitlicher Verlauf der Hyaluronsäurekonzentration nach Abstoßung
0 = Zeitpunkt der Diagnosestellung der akuten Abstoßung

Betrachtet man die Patienten, bei denen die steroid-resistente Abstoßung nur mit Hilfe von FK506 und OKT3 Rescue beherrscht werden konnte, so zeigt sich, daß bei diesen Patienten die HA-Spiegel gegenüber den Patienten mit alleinigem FK506 Rescue erhöht sind (336,1 vs. 249,6 µg/l).

Parameter	Alle akuten Abstoßungen (n=28)	Alle steroid-resistenten Abstoßungen (n=14)	FK506 Rescue (n=8)	FK506 + OKT3 Rescue (n=6)
Bilirubin	9,8 ± 4,1 mg/dl	12,4 ± 0,4 mg/dl	12,6 ± 0,6 mg/dl	11,8 ± 0,7 mg/dl
GOT	58,8 ± 4,1 U/l	65,3 ± 6,2 U/l	49,9 ± 5,5 U/l	89,1 ± 13,3 U/l
Hyaluronsäure	248,6 ± 12,9 µg/l	290,5 ± 17,1 µg/l	249,6 ± 17,2 µg/l	336,1 ± 31,3 µg/l

Tab. 17 : HA-Spiegel bei akuten steroid-resistenten Abstoßungen mit OKT3 versus OKT3 und FK506 Rescue (3 Tage vor Diagnosestellung der akuten Abstoßung bis 14 Tage nach Diagnosestellung)

Eine weiter Anstieg der HA-Spiegel konnte bei den Patienten festgestellt werden, die zusätzlich zu der steroid-resistenten Abstoßung eine schwere Infektion hatten. Besonders interessant ist die Beobachtung, daß die 3 Patienten, deren steroid-resistente Abstoßung in eine frühe chronische Abstoßung überging, deutlich erhöhte HA-Spiegel schon zum Zeitpunkt der steroid-resistenten Abstoßung hatten (410,5 vs. 253,9 µg/l). Eine ähnliche Hyaluronsäure-Spiegel Erhöhung konnte bei den Patienten, bei denen die steroid-resistente Abstoßung mit einer schwerwiegenden Infektion einherging, beobachtet werden (442,2 vs. 253,9 µg/l).

Parameter	Steroid-resistente Abstoßung, die in eine chronische Abstoßung überging (n=3)	Steroid-resistente Abstoßung mit schwerwiegender Infektion im Verlauf (n=2)	Steroid-resistente Abstoßung ohne weitere Komplikation (n=11)
Bilirubin	17,5 ± 0,8 mg/dl	16,5 ± 1,1 mg/dl	10,6 ± 0,5 mg/dl
GOT	57,4 ± 7,2 U/l	68,4 ± 9,8 U/l	57,8 ± 7,2 U/l
Hyaluronsäure	410,5 ± 43,6 µg/l	442,2 ± 37,4 µg/l	253,9 ± 19,1 µg/l

Tab. 18 : HA-Spiegel bei Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung und weiteren Komplikationen (3 Tage vor Diagnosestellung der steroid-resistenten Abstoßung bis 14 Tage nach Diagnosestellung)

Auch bei allen Patienten mit chronischer Abstoßung waren die HA-Spiegel signifikant gegenüber den Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung erhöht (299 vs. 223 µg/l).

Parameter	Steroid-resistente Abstoßung (n=14)	Chronische Abstoßung (n=4)
Bilirubin	11,2 ± 1,7 mg/dl	18,2 ± 4,1 mg/dl *
Hyaluronsäure	223 ± 28 µg/l	299 ± 63 µg/l *

Tab. 19 : HA-Spiegel bei akuter, steroid-resistenter Abstoßung versus chronischer Abstoßung
(Mittelwerte in den ersten 3 Wochen nach Diagnosestellung)
*** p ≤ 0,01**

Tabelle 20 gibt einen kurzen Überblick über den klinischen Verlauf der 4 Patienten mit früher chronischer Abstoßung. 3 der Patienten hatten zuvor eine steroid-resistente akute Abstoßung (SR), die in eine frühe chronische Abstoßung (CR) überging. Diese 3 Patienten hatten schon zum Zeitpunkt der steroid-resistenten Abstoßung stark erhöhte HA-Spiegel (410,5 µg/l vs. 290,5 µg/l) (siehe Tab. 18). Die Patientin #391, die schließlich durch eine schwerwiegende Infektion verstarb, hatte die höchsten HA-Spiegel. Die 2 Patienten (#440 und #442), deren frühe chronische Abstoßung erfolgreich mit einem FK506 Rescue behandelt werden konnte, hatten deutlich niedrigere HA-Spiegel. Die Patientin #518, deren chronische Abstoßung nur mit einer Retransplantation zu therapieren war, hatte mit 407,6 µg HA/l deutlich erhöhte Spiegel, die zwischen den Patienten mit erfolgreichem FK506 Rescue und der verstorbenen Patientin lagen.

Pat.	LTX-Ind.	Abstoßung	Postoperative Komplikationen	Therapie	HA [µg/l]	
1 *#391*	Re-LTX wegen Chronischer Abstoßung	SR → CR POD 89*	Schwerwiegende Infektion	FK506 → CyA → FK506	587,8 ± 59,2	✞
2 *#518*	Alkohol-Zirrhose	SR → CR POD 48*	Schwerwiegende Infektion	FK506-Rescue, später Re-LTX	407,6 ± 15,2	
3 *#440*	Kryptogene Zirrhose	SR → CR POD 17*	SIF; Asymptomatische Cholangitis und Candidose	FK506-Rescue	147,7 ± 17,8	
4 *#442*	M.Wilson	POD 22*	SIF; CMV-Infektion	FK506-Rescue	146,4 ± 6,5	

Tab. 20 : Patienten mit chronischer Abstoßung
HA = Mittelwerte der Serum-Hyaluronsäure von 3 Tage vor bis 21 Tage nach Diagnosestellung
SR : steroid-resistente Abstoßung; CR : frühe chronische Abstoßung; SIF : schlechte initiale Funktion
*** Diagnosestellung der frühen chronischen Abstoßung; ✞ verstorben im ersten Jahr nach LTX**

Abbildung 12 zeigt den zeitlichen Verlauf eines Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung und erfolgreicher Normalisierung der Transplantatfunktion unter OKT3 und FK506-Rescue Therapie.

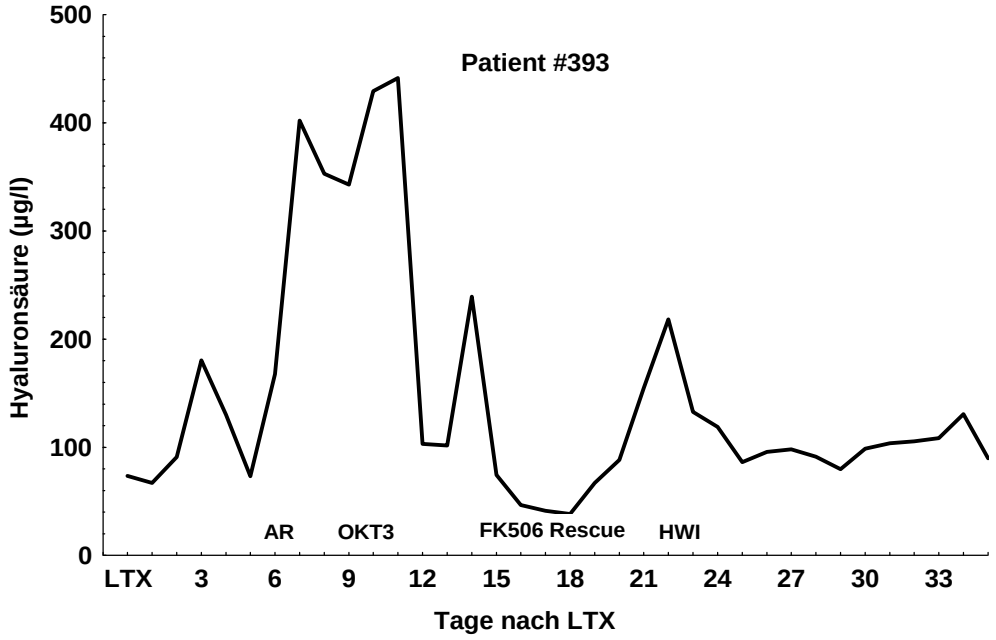

Abb. 12 : Zeitlicher Verlauf eines Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung und erfolgreichem Rescue mit FK506 und OKT3

AR : Akute Abstoßung; HWI : Harnwegsinfekt

5.3 Infektion

Nach der zuvor beschriebenen Definition (mehr als 2 sekundäre Organversagen) entwickelten 10 Patienten (12,3 % (10/81)) eine schwerwiegende bakterielle (n=3), fungale (n=4) oder atypische (n=3) Infektion. 5 Patienten verstarben an der Infektion, während 5 Patienten erfolgreich behandelt werden konnten. Von den Patienten mit mehr oder gleich 5 Organversagen (n=6) verstarben 5 Patienten (83,3 % (5/6)). Bei den Patienten mit weniger als 5 Organversagen (n=4) verstarb kein Patient.

Tabelle 21 gibt einen kurzen Überblick über die 10 Patienten mit schwerwiegenden Infektionen, die Organversagen und deren Verlauf.

Pat.	LTX-Ind.	Infektion	Organversagen	
1 *#390*	ALV, fulminante Hepatitis C	Atypische-Pneumonie, Aspergilleninf., CMV-Infektion [9]	ARV, ANV, Katecholaminbedarf, Leberversagen, Koma (5) HA 425,9 ± 119,2 µg/l	✞
2 *#423* *#425*	1. ALV, unbek. Urs. 2. Leberversagen	Enterkokken-Sepsis, Aspergillen-Sepsis [10]	Lungenarterienembolie, DIC, ANV, ARV, Katecholaminbedarf, Koma, Guillian-Barré-Syndrom (7) HA 1063,9 ± 79,6 µg/l	✞
3 *#375* *#391*	1. HCV-Zirrhose 2. chron. Abstoßung	Pseudomonas-Urosepsis, CMV-Infektion [89]	Chron. Abstoßung, ANV, ARV, Katecholaminbedarf, Koma, Gastrointestinale Blutungen (6) HA 587,8 ± 59,2 µg/l	✞
4 *#479*	ALV, fulminante HCV-Hepatitis	Aspergillen-Pneumonie, Staphylokokkus aureus-Sepsis [5]	Steroid-resistente Abstoßung, ARV, ANV, Koma, extrapontine Myelinolyse (5) HA 304,3 ± 35,8 µg/l	✞
5 *#469*	Klatskin-Tumor (LTX + Whipple)	nekrotisierende Pankreatitis, Peritonitis, CMV-Pneumonie [7]	Septisches Leberversagen, ANV, ARV, Koma, Katecholaminbedarf, Anastomoseninsuffizienz (6) HA 302,9 ± 20,2 µg/l	✞
6 *#518*	Alkohol-Zirrhose	Aspergillen-Pneumonie, unbekannte Sepsis [46]	Chronische Abstoßung, ANV, ARV, SIRS, Katecholaminbedarf, Koma (6) HA 387,8 ± 27,7 µg/l	
7 *#402* *#404*	1. autoimmune Zirr. 2. INF	Enterokokkenpneumonie und -sepsis [7]	ANV, ARV, Somnolenz, akute Abstoßung (4) HA 321,7 ± 38,1 µg/l	
8 *#463*	kryptogene Zirr. (LTX + NTX)	atypische Pneumonie [5]	ANV, ARV, Katecholaminbedarf (3) HA 272,6 ± 153,8 µg/l	
9 *#434*	Alkoholzirrhose	Pneumonzystis carinii Pneumonie [15]	ANV, ARV, Katecholaminbedarf, akute Abstoßung (4) HA 199,7 ± 21,7 µg/l	
10 *#405*	Oxalose (LTX + NTX)	Legionellen-Pneumonie [32]	ANV, Katecholaminbedarf, ARV (3) HA 1539,6 ± 61,9 µg/l	

Tab. 21 : Patienten mit schwerwiegenden Infektionen
[POD der Diagnosestellung]; (Anzahl der sekundären Organversagen in Klammern)
(1. = primäre LTX; 2. = Re-LTX; ✞ verstorben im ersten Jahr nach LTX)
HA = Mittelwert 3 Tage vor Diagnosestellung bis 14 Tage nach Diagnosestellung der Infektion

11 Patienten zeigten bei den Routineabstrichen eine asymptomatische oder milde Cholangitis ohne Zeichen einer zusätzlichen Abstoßung und ohne sekundäre

Organversagen. Als Vergleichsgruppe dienten auf der einen Seite die Patienten mit asymptomatischer oder milder Cholangitis auf der anderen Seite 37 Patienten mit einem unauffälligen postoperativen Verlauf ohne Abstoßungen oder Infektionen.

Die HA-Konzentration war bei den Patienten mit schwerer Infektion im Mittel mit 546,0 ± 40,7 µg/l signifikant gegenüber den Patienten mit milder oder asymptomatischer Cholangitis (205,2 ± 16,5 µg/l) oder Patienten mit unauffälligem postoperativen Verlauf (131,3 ± 6,2 µg/l) erhöht.

Parameter	**Unauffällige Patienten** (n=37)	**asymptomatische oder milde Cholangitis** (n=11)	**schwerwiegende Infektion** (n=10)
Bilirubin	3,4 ± 0,4 mg/dl	8,1 ± 1,7 mg/dl	14,3 ± 2,3 mg/dl*
GOT	17,5 ± 1,3 U/l	46,3 ± 13,6 U/l	81,4 ± 18,3 U/l
GPT	60,5 ± 2,5 U/l	95,7 ± 12,5 U/l	89,0 ± 9,7 U/l
CRP	1,5 ± 0,2 mg/dl	2,6 ± 0,6 mg/dl	6,2 ± 1,2 mg/dl*
Quick	83,5 ± 0,5 %	78,8 ± 1,0 %	57,7 ± 0,8 %*
Cholesterin	149 ± 2,1 mg/dl	126 ± 4,6 mg/dl	93 ± 2,3 mg/dl*
Harnstoff	82,1 ± 1,5 mg/dl	90,1 ± 2,4 mg/dl	171,0 ± 2,7 mg/dl*
Kreatinin	1,1 ± 0,02 mg/dl	1,3 ± 0,03 mg/dl	2,6 ± 0,06 mg/dl*
Hyaluronsäure	131,3 ± 6,2 µg/l	205,2 ± 16,5 µg/l	546,0 ± 40,7 µg/l*

Tab. 22 : HA-Spiegel bei schwerwiegenden Infektionen

(Mittelwerte 3 Tage vor bis 14 Tage nach Diagnosestellung)

*** p ≤ 0,01 (schwere Infektion versus Cholangitis oder unauffällige Patienten)**

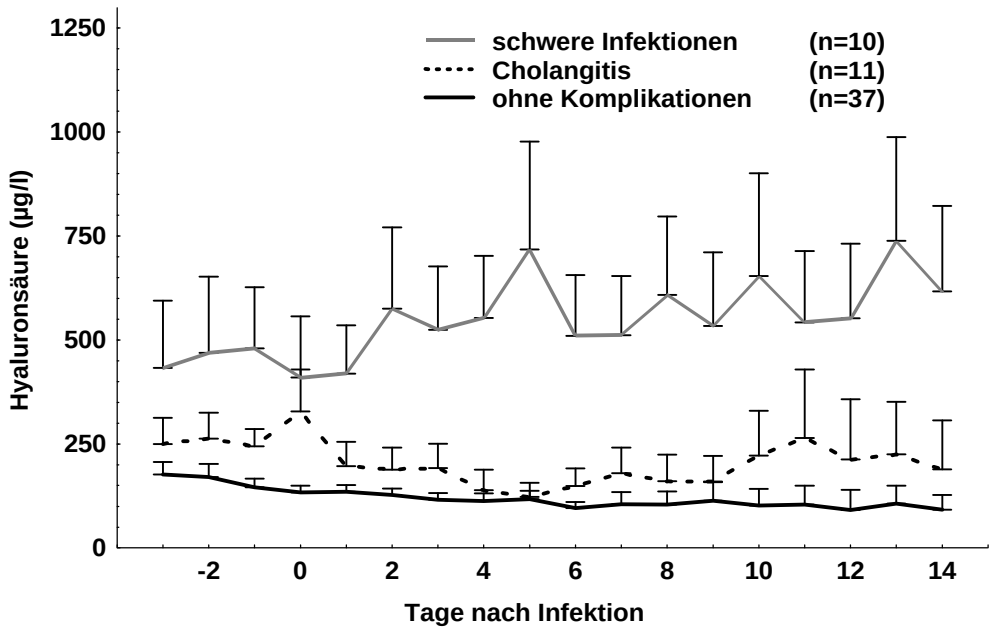

Abb. 13 : Hyaluronsäurekonzentrationen bei Patienten mit schweren Infektionen
0 = Zeitpunkt der Diagnosestellung der Infektion

Auch der zeitliche Verlauf (Abb. 13) zeigt, daß die HA-Konzentration der Patienten mit schweren Infektionen vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (0) bis 14 Tage nach Diagnosestellung deutlich erhöht sind. Die HA-Konzentrationen von den unauffälligen postoperativen Patienten und den Patienten mit Cholangitis zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Bei den 10 Patienten mit schweren Infektionen konnten wir weiterhin beobachten, daß die HA-Konzentration bei jenen Patienten besonders erhöht war, die schließlich an der Infektion verstarben. 663,6 ± 84,9 µg/l gegenüber 476,1 ± 39,8 µg/l bei den Patienten, die die Infektion überlebten.

Parameter	**Patienten, die eine schwere Infektion überlebten** (n=5)	**Patienten, die an einer schweren Infektion verstarben** (n=5)
Bilirubin	11,6 ± 2,2 mg/dl	15,9 ± 1,7 mg/dl
GOT(AST)	43,6 ± 8,6 U/l	98,7 ± 21,7 U/l
GPT(ALT)	63,4 ± 16,5 U/l	97,0 ± 42,3 U/l
CRP	5,5 ± 0,4	7,4 ± 0,7
Quick	64,7 ± 0,1 %	52,9 ± 0,1 %
Thrombozyten	147 ± 5,2 /nl	91,1 ± 4,9 /nl
Hyaluronsäure	476,1 ± 39,8 µg/l	663,6 ± 84,9 µg/l

Tab. 23 : Patienten, die an einer schwerwiegenden Infektion verstarben versus die eine schwerwiegende Infektion überlebten

(Mittelwerte der ersten 3 Wochen nach Diagnosestellung der Infektion)

Ein ähnliches Bild liefert auch Abbildung 14, welche den zeitlichen Verlauf der Patienten, die an der schweren Infektion verstarben mit denen vergleicht, die die schwere Infektion überlebten. Schon kurz nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung (0) ist die HA-Konzentration der Patienten, die an der Infektion verstarben, erhöht.

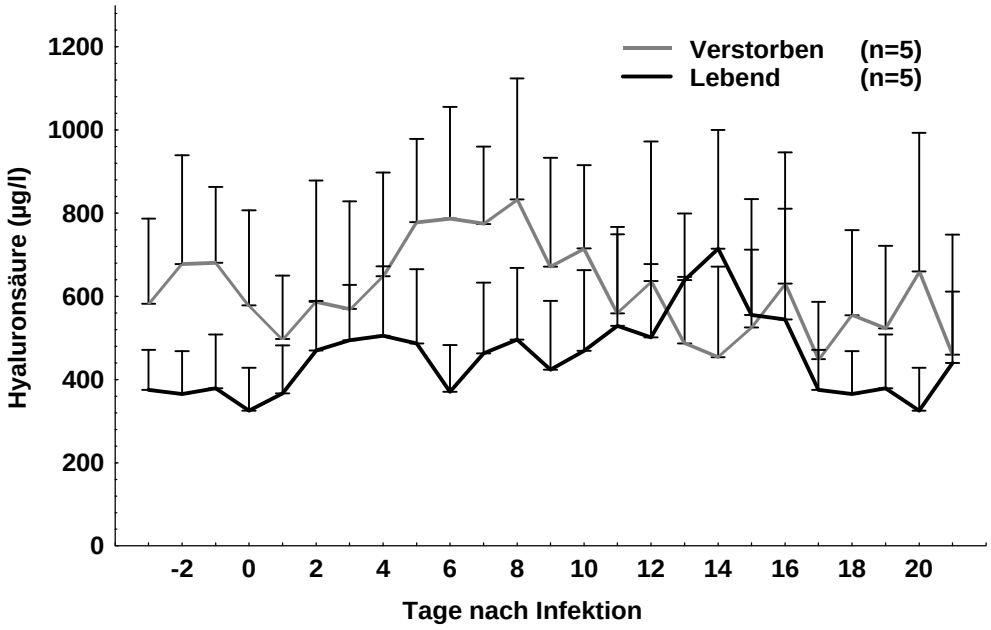

Abb. 14 : Vergleich der Hyaluronsäurekonzentrationen bei Patienten, die an einer schweren Infektion verstarben mit Patienten, die eine schwere Infektion überlebten

Abbildung 15 zeigt den zeitlichen HA-Verlauf einer Patientin mit schwerer Infektion und Tod durch multiple organ failure syndrom (MOFS). Lange Zeit nach Transplantation bewegten sich die HA-Spiegel bei dieser Patientin um die 200 µg/l. Am 19 Tag nach Transplantation wurde bei der Patientin eine schwerwiegende Infektion ohne Anstieg des HA-Spiegels festgestellt. Erst am 19 Tag nach Transplantation stiegen die HA-Konzentrationen rasant an, am 23 Tag nach Transplantation schließlich verstarb die Patientin.

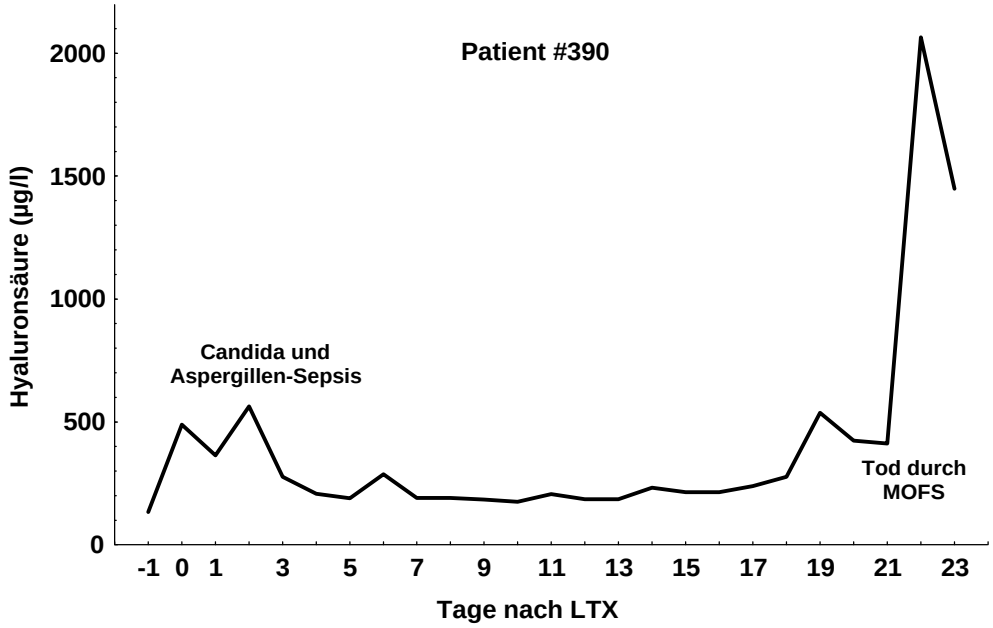

Abb. 15 : HA-Verlauf eines Patienten mit schwerer, letaler Infektion

(Mittelwert 3 Tage vor bis 14 Tage nach Diagnosestellung der Infektion : 425,9 µg HA/l)

6. Maximale Hyaluronsäurekonzentrationen in der vorliegenden Studie

Tabelle 24 zeigt die maximalen Hyaluronsäurekonzentrationen über 2000 µg/l in der vorliegenden Studie. Deutlich wird, daß bis auf einen Patienten alle eine komplikationsreichen postoperativen Verlauf mit schwerwiegenden Infektionen, Retransplantation oder chronischen Abstoßungen hatten.

Pat.	POD	Max. HA-Spiegel	Komplikationen
#390	22	2065,0	Schwerwiegende Infektion; Tag bevor MOFS und Tod am POD 23
#405	0, 3, 5-9, 11-14	2015 - 2928,6	Schwerwiegende Infektion, Dialyse, Legionellen-Pneumonie, HWI, Cholangitis
#423	0	3002-4051,4	Intraoperativ bis 6 h nach Reperfusion bei Retransplantation
#427	2	2016,0	Pleuraerguß, Thrombozytopenie
#440	7	2155,0	klinische akute Abstoßung, Urbasonbolus, später chronische Abstoßung und FK506 Rescue

Tab. 24 : Maximale HA-Konzentrationen bei allen Patienten (>2000 µg/l)

E. Diskussion

1. Studienziele

Verbesserungen der Organ-Konservierung, der chirurgischen Techniken, der Infektionsprophylaxe und -therapie sowie der Immunsuppression haben zu erhöhten 1 und 5-Jahres-Überlebensraten nach Lebertransplantation geführt. Mittlerweile hat sich die Transplantation zur anerkannten Therapie für chronische terminale Lebererkrankungen und irreversible akute Leberversagen entwickelt (11, 88).

Infektionen und Abstoßungsreaktionen sind jedoch, aller Verbesserungen zum Trotz, noch immer die häufigsten Komplikationen nach Transplantation. Vor allem die schwerwiegenden Infektionen beeinflussen die Letalität nach Lebertransplantation (37 - 41). Etablierte Laborparameter zur postoperativen Überwachung der Patienten sind Bilirubin, Quick, GOT, GPT, γGT und CRP. Problematisch an den oben genannten Parametern ist jedoch, daß diese sowohl bei Infektionen, als auch bei Abstoßungsreaktionen ansteigen, und somit wenig zur Differenzierung zwischen diesen beiden häufigen Komplikationen beitragen können.

Günstig wären Laborparameter, die relativ spezifisch für eins der oben genannten Ereignisse wären, und frühzeitig eine Infektion oder Abstoßungsreaktion anzeigen könnten.

Auch wären Laborparameter sinnvoll, die es erlauben frühzeitig zwischen steroid-sensibler und steroid-resistenter Abstoßungsreaktion zu differenzieren, so daß Patienten mit hohem Risiko für eine steroid-resistente Abstoßung von Beginn an mit einem potenteren Immunsuppressivum therapiert werden könnten.

In dieser Studie wurde untersucht, inwieweit Serum-Hyaluronsäure (HA) bei der Differenzierung der oben genannten Komplikationen hilfreich sein kann, und wie aussagekräftig Hyaluronsäure als diagnostischer Laborparameter nach Lebertransplantation ist. Prospektiv wurden dazu in dieser Studie die Serum-Hyaluronsäurespiegel von 81 Patienten beziehungsweise 85 Transplantationen prä-, intra- und postoperativ untersucht.

2. Erhöhte Hyaluronsäurespiegel bei Lebererkrankungen

Die meisten laborchemischen Marker (Quick, Bilirubin, GOT, GPT, γGT) sind Ausdruck der Funktion der Hepatozyten. Die Serum-Hyaluronsäurekonzentration jedoch ist Ausdruck der Funktion der Endothelzellen der Lebersinusoide (Leberendothelzellen (LEC)) (9, 44, 49, 69 - 73, 76).

Hyaluronsäure als diagnostischer Marker für progressive Lebererkrankungen ist schon häufig beschrieben worden. *Nyberg et al.* zeigten 1988, daß HA ein sehr früher und sensibler Parameter bei der primären biliären Zirrhose (PBC) ist und die Höhe der HA Serumkonzentration mit den histopathologischen Veränderungen korreliert (66). Ob die erhöhte Serumkonzentration Ursache einer vermehrten HA-Produktion, einer vermehrten HA-Ausschüttung und / oder einer HA-Abbaustörung in der Leber ist, ist unklar.

3. Hyaluronsäurespiegel bei verschiedenen Transplantations-Indikationen

In Tabelle 9 und Abbildung 7 zeigen, daß die postoperativen Hyaluronsäure-Spiegel deutlich niedriger sind als die präoperativen. Daraus wird deutlich, daß ein wie auch immer gestörter präoperativer Hyaluronsäure-Umsatz sich nach der Transplantation verbessert hat, obwohl die Hyaluronsäure-Spiegel noch immer höher liegen als bei Patienten mit komplikationslosem Verlauf beziehungsweise bei Lebergesunden. Diese auch weiterhin gegenüber Lebergesunden erhöhten Spiegel erklären sich durch die trotz Immunsuppression in der Leber stattfindenden Immunprozesse, die auch die Leberendothelzellen schädigen und so zu einem Anstieg der Hyaluronsäure führen.

Abbildung 6 zeigt den zeitlichen Verlauf während und kurz nach der Transplantation. Dabei zeigt sich, daß sich bei allen 3 Indikationsgruppen die erhöhten Hyaluronsäure-Spiegel nach der erfolgreichen Transplantation normalisieren, so daß bereits 12 Stunden nach Reperfusion kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen mehr besteht.

3.1 Hyaluronsäurespiegel bei chronischen Lebererkrankungen

Die Indikationen zur Lebertransplantation kann man in unserer Studie in drei große Gruppen (Leberzirrhose, akutes Leberversagen, Retransplantation) einteilen.

Abbildung 7 differenziert die Gruppe der chronischen Lebererkrankungen noch weitergehender. Dabei zeigt sich, daß die Patienten mit Alkoholischer Zirrhose präoperativ die höchsten HA-Spiegel haben. Dies entspricht Beobachtungen, die *Frébourg et al.*, *Ueno et al.* und *Engström-Laurent et al.* in verschiedenen Studien gemacht haben (89, 90, 91). Bei dieser Einteilung zeigt sich weiterhin, daß die mittleren HA-Spiegel bei den Patienten mit Leberzirrhose präoperativ am niedrigsten waren, während die Patienten mit Retransplantation die höchsten HA-Spiegel hatten. Auch postoperativ in den ersten 28 Tagen nach Transplantation hatten die Patienten mit Retransplantation gegenüber den anderen Gruppen deutlich erhöhte HA-Spiegel.

3.2 Hyaluronsäurespiegel bei Retransplantation

Betrachtet man die Einzelverläufe der 6 Patienten mit Retransplantationen (siehe auch Tabelle 10), so zeigt sich, daß diese einen weit langwierigeren und komplikationsreicheren prä- und postoperativen Verlauf hatten. Alle 6 Patienten mit Retransplantation entwickelten eine Infektion im postoperativen Verlauf, von denen nach unserer Definition drei als schwerwiegend eingestuft wurden. Aus der Gruppe der Retransplantationen verstarben 2 Patienten, so daß auch die 1-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Retransplantation mit 66,7 % (4/6) deutlich geringer ist, als die des Gesamtkollektivs (88,9 % (72/81)).

Die hohen prä- und postoperativen HA-Spiegel bei diesen Patienten sind als Ausdruck der Schwere der Erkrankung, die zur Indikation der Retransplantation geführt hat, als auch des komplikationsreichen und labilen postoperativen Verlaufs. Die deutlich erhöhten HA-Spiegel sind somit nicht notwendigerweise Folge der Retransplantation, sondern vielmehr Ausdruck des labilen Zustands des Patienten vor und nach Retransplantation. Ob diese erhöhten HA-Konzentrationen Ursache einer vermehrten, ubiquitären Produktion, einer lokal in der Leber erhöhten Produktion, einer vermehrten HA-Freisetzung oder einer HA-Abbaustörung in den Lebersinusoiden ist, bleibt an größeren Kollektiven von Retransplantierten zu untersuchen.

Die exzessiv hohen HA-Spiegel der Patientin #425 nach Retransplantation erklären sich durch den extrem komplikationsreichen postoperativen Verlauf mit 2 Relaparotomien, Hämatothorax, disseminierter intravasaler Koagulation (DIC), akutes respiratorisches und renales Versagen und schließlich Tod durch Multiorganversagen im Rahmen einer Aspergillen-Sepsis.

Der Patient #454 mit einer HBV-Reinfektion als Retransplantationsindikation hatte mit 77,5 µg HA/l sehr niedrige HA-Spiegel. Ursache dieser niedrigen HA-Spiegel ist vermutlich, daß die Hepatitis B Viren fast ausschließlich die Hepatozyten befallen und zerstören und somit die Leberendothelzellen und damit der HA-Stoffwechsel wenig beeinträchtigen.

3.3 Hyaluronsäurespiegel bei kombinierter Leber- und Nierentransplantation

Bei 4 Patienten wurde die Lebertransplantation (LTX) mit einer Nierentransplantation (NTX) kombiniert (Tabelle 11). Die präoperativen HA-Spiegel dieser allesamt präoperativ leber- und niereninsuffizienten Patienten lagen mit 253,9 µg/l niedriger als bei allen Patienten mit Leberzirrhose (478,5 µg/l) (siehe Tabelle 9). Somit scheint eine schlechte renale Funktion den HA-Stoffwechel nicht stärker zu beeinflussen, als die hepatische Funktion. Dies entspricht der Beobachtung von *Cooper et al*., daß die Niere zwar zum HA-Katabolismus und zur Ausscheidung beiträgt, ihre Rolle gegenüber den Leberendothelzellen aber zu vernachlässigen ist (64).

Die postoperativen HA-Spiegel der ersten postoperativen 14 Tage waren mit 262,2 µg/l gegenüber den Patienten mit komplikationslosem Verlauf erhöht (131,3 µg/l). Die erhöhten postoperativen HA-Spiegel können durch den komplikationsreichen postoperativen Verlauf erklärt werden. Alle 4 Patienten hatten postoperative Komplikationen. 2 Patienten entwickelten eine schwerwiegende Infektion, 1 Patient litt an einer steroid-resistenten akuten Abstoßung der Leber, ein weiterer an einer steroid-resistenten akuten Abstoßung der Niere.

Patient #405 hatte mit 2036,5 µg/l den höchsten HA-Mittelwert der ersten 14 Tage aller Patienten der Studie. Der Patient entwickelte ein Multiorganversagen postoperativ mit Niereninsuffizienz und HLA-Antikörpern und erhielt in den ersten 43 postoperativen

Tagen insgesamt 27 Hämodialysen, teilweise kombiniert mit einer Plasmapherese und Ultrafiltration. Im weiteren Verlauf trat bei diesem Patienten auch eine schwerwiegende Infektion auf. Leider liegen von diesem Patienten keine präoperativen HA-Spiegel vor.

4. Hyaluronsäurespiegel bei komplikationslosem postoperativen Verlauf

Die 37 Patienten mit komplikationslosem postoperativen Verlauf hatten in den ersten 14 postoperativen Tagen mit 131,3 µg/l gegenüber den gesunden Probanden mit 19,4 µg/l erhöhte HA-Spiegel. Diese erhöhten Spiegel erklären sich jedoch durch die nach der Konservierung und Transplantation noch gestörte Leberfunktion. Die Abbildung 8 zeigt am Einzelverlauf eines Patienten jedoch exemplarisch, daß sich die HA-Spiegel der Patienten ohne Komplikationen einem Spiegel kleiner 100 µg/l annähern. Durch die immunogenen Vorgänge, die trotz Immunsuppressiva in der transplantierten Leber stattfinden, werden aller Voraussicht nach die HA-Spiegel gegenüber Gesunden ohne Transplantation erhöht bleiben.

Nur 7 der 37 Patienten mit komplikationslosem Verlauf (7/37) (18,9 %) hatten eine mittlere Hyaluronsäurekonzentration der ersten zwei Wochen von größer 200 µg/l.

5. Hyaluronsäurespiegel im Vergleich zentral-venös gegen leber-venös

Durch die synchrone Bestimmung der zentral-venösen und der leber-venösen Hyaluronsäurekonzentrationen sollten Erkenntnisse gewonnen werden, ob erhöhte zentral-venöse HA-Spiegel nach der Reperfusion Ursache einer erhöhten Hyaluronsäure-Einschwemmung in den Blutkreislauf durch die Lebervene sind.

Tabelle 12 und Abbildung 9 zeigen, daß sich die zentral-venösen Hyaluronsäurespiegel von den leber-venösen weder im Mittelwert, noch im Verlauf signifikant unterscheiden. Aus diesen Daten können leider keine Rückschlüsse auf den Ursprung der erhöhten HA-Spiegel gewonnen werden, da die erhöhten HA-Konzentrationen auch weiterhin Ursache einer HA-Abbaustörung in den Lebersinusoiden, einer lokal in der Leber erhöhten Produktion oder HA-Freisetzung oder einer systemisch gesteigerten HA-Produktion sein können.

Abbildung 9 zeigt den prä-, intra- und postoperativen Hyaluronsäure-Verlauf. Dabei ist der mittlere präoperative HA-Spiegel deutlich höher, als der HA-Spiegel 2 Stunden nach Reperfusion, was zeigt, daß der gestörte HA-Umsatz vor Transplantation sich relativ schnell nach Reperfusion normalisiert. Weiterhin verdeutlicht die Abbildung, daß während der anhepatischen Phase der Operation (Hepatektomie bis Reperfusion) ein deutlicher Anstieg der HA-Konzentrationen stattfindet, was auf eine zentrale Rolle der Leber im HA-Stoffwechsel hindeutet.

6. Initialfunktion

Während der Transplantation wird die Leber nicht nur durch die Ischämiezeit geschädigt, sondern auch durch die Reperfusion mit warmem oxygeniertem Blut nach Schließung der Anastomosen. Die initiale Funktion der Leber, vor allem der Synthese- und Abbauprozesse, wird im frühen Stadium nach Transplantation durch das Ausmaß des Konservierungs- und Reperfusionsschadens beeinflußt. Man unterscheidet zum einen einen Konservierungsschaden, für den vor allem die kalte Ischämiezeit (CIT) und die verwendete Konservierungslösung bedeutsam ist, und zum anderen den Reperfusionsschaden, der vermutlich durch freie Sauerstoff-Radikale ausgelöst wird (9, 29, 47, 48, 50). Eine verlängerte kalte Ischämiezeit führt zu einem Schaden der sinusoidalen Endothelzellen der Leber (LEC). Diese LEC-Schädigung führt vermutlich über eine Zellschwellung und einer Thrombozyten- und Leukozytenanheftung während der Reperfusion zu einer Schädigung der Mikrozirkulation. Sekundär führt dieser Mechanismus durch Störung der Mikrozirkulation auch zu einem Schaden des Parenchyms, der Hepatozyten (92). Weitere Faktoren die für die initiale Funktion des Transplantats bedeutsam zu sein scheinen, sind die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung und das Alter des Spenders, der Fettgehalt des Transplantats, der intraoperative Blutverlust und die Nierenfunktion des Empfängers (29, 43, 47).

6.1 postoperative Komplikationen bei schlechter initialer Transplantatfunktion

In unserer Studie hatten nach unserer Definition 16,8 % (14/85) Transplantate eine schlechte initiale Funktion. Die Dauer der kalten und warmen Ischämiezeit war in den drei Gruppen der initialen Funktion (gut, mäßig, schlecht) nicht signifikant verschieden.

Bei Betrachtung der 1-Jahres-Überlebenszeit und der Anzahl der Retransplantationen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Patienten und der Gruppe der Transplantate mit schlechter initialer Funktion. Auch die Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen war bei schlechter initialer Funktion nicht signifikant erhöht. Diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß eine schlechte initiale Transplantatfunktion nicht für eine schwere postoperative Infektion prädisponiert. Bei der Betrachtung von immunologischen Komplikationen (akute und chronische Abstoßungen) zeigt sich, daß die Häufigkeit von akuten Abstoßungen bei schlechter initialer Funktion nicht erhöht ist, jedoch die Häufigkeit der schwereren, steroid-resistenten Abstoßungen signifikant erhöht ist (17,4 % vs. 35,7 % ; $p \leq 0{,}05$). Dies deutet darauf hin, daß besonders die komplikationsreicheren, schwereren Abstoßungen bei schlechter initialer Funktion häufiger vorkommen. Möglicherweise führt der durch den Konservierungs- und Reperfusionsschaden ausgelöste Endothelzell- und Parenchymschaden zu einer verstärkten Expression des humanen Leukozyten-Antigens (HLA) und Freilegung von Andockstellen für Immunzellen, und so zu einer ausgeprägteren Immunantwort des Empfängers gegen das Allograft (45).
Die Häufigkeit von frühen chronischen Abstoßungen war bei schlechter Initialfunktion in unserer Studie nicht signifikant erhöht, sollte aber an größeren Kollektiven mit einem längeren Beobachtungszeitraum genauer untersucht werden.

6.2 Hyaluronsäurespiegel in bezug auf die initiale Transplantatfunktion

Extrazelluläre Matrix-Bestandteile wie Hyaluronsäure spielen eine wichtige Rolle bei den Zell-zu-Zell Interaktionen, den endothelialen Zell-Basalmembran Interaktionen und die HA-Serumkonzentration ist stark von der Funktion der sinusoidalen Endothelzellen abhängig (93).
McKeown et al. konnten zeigen, daß bei prolongierter kalter Ischämiezeit, die Leberendothelzellen anschwellen und sich später von den darunterliegenden, intakten Hepatozyten ablösen (50). *Sutto et al.* demonstrierten an isolierten Rattenlebern, daß die Leberendothelzellen durch die Konservierung stärker geschädigt werden als die Hepatozyten (70). *Ikeda et al.* formulierten die Hypothese, daß durch die prolongierte kalte Ischämiezeit die Leberendothelzellen anschwellen und sich später von den

darunterliegenden Hepatozyten lösen und so zu einer Beeinträchtigung der Mikrozikulation führen, die wiederum in einen Parenchymschaden mündet (44).
Besonders die kalte Ischämiezeit beeinflußt also die Funktion der Leberendothelzellen (LEC) nach der Transplantation (44, 50). Hyaluronsäure hat sich als guter Parameter zur quantitativen Bestimmung der metabolischen Aktivität der Leberendothelzellen erwiesen (9, 44, 49, 69 - 76). Die meisten etablierten Laborparameter der Leberfunktion (Bilirubin, GOT, GPT, γGT, Quick) sind abhängig von der Funktion der Hepatozyten. Die primäre Schädigung durch den Konservierungs- und Reperfusionsschaden scheint aber zuerst, wie oben beschrieben, an den Leberendothelzellen stattzufinden, so daß Parameter, die die Funktion der Leberendothelzellen reflektieren, zur Beurteilung des Konservierungs- und Reperfusionsschadens günstiger wären.
In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Erhöhung der HA-Spiegel bei schlechter initialer Transplantatfunktion bis zum 5. postoperativen Tag (POD) im Vergleich zu den Patienten mit mäßiger oder guter Initialfunktion (378,6 µg/l vs. 232,6 µg/l bzw. 196,1 µg/l; $p \leq 0{,}01$).
Die Patienten, die eine schlechte Initialfunktion und im postoperativen Verlauf Komplikationen (Abstoßungen und Infektionen) hatten, wiesen gegenüber den Patienten mit schlechter Initialfunktion ohne postoperative Komplikationen keine erhöhten HA-Spiegel auf. Vielmehr zeigte sich, daß bei den Patienten mit besonders langer kalter Ischämiezeit (CIT) auch die HA-Spiegel von Reperfusion bis zum 5. postoperativen Tag erhöht waren.
Signifikante Abweichungen der Hyaluronsäure-Spiegel bei den Transplantaten mit schlechter initialer Funktion (siehe Abbildung 10) wurden während der späten Phase nach Reperfusion (18 bis 120 Stunden) festgestellt, die vermutlich auf die regulatorische Rolle der Hyaluronsäure während der Reparaturvorgänge der Mikrozirkulation und der Basalmembranstrukturen hinweist.

7. Abstoßungsreaktion

Bei 40 - 80 % der Patienten treten Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation auf (30, 31). Diese beeinflussen entscheidend die Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantation, so daß eine möglichst frühe Diagnosestellung und Therapie

notwendig sind. In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob die Serum-Hyaluronsäure-Spiegel eine frühzeitige Diagnose einer Abstoßung zulassen, und ob die Spiegel auch Rückschlüsse über den Verlauf und die Schwere der Abstoßungsreaktion erlauben. Dazu wurden die Hyaluronsäure-Spiegel bei den Patienten mit steroid-sensibler, steroid-resistenter und früher chronischer Abstoßung untersucht. Weiterhin sollten Rückschlüsse auf das Ausmaß der Schädigung der Leberendothelzellen (LEC) durch die Abstoßung gewonnen werden.

7.1 Steroid-sensible Abstoßungen

Insgesamt entwickelten in unserer Studie 28 von 81 Patienten (34,6 %) eine akute Abstoßung im ersten Monat nach Transplantation. 14 der 28 akuten Abstoßungen waren steroid-sensibel und sprachen gut auf Methylprednisolon an. Die Routineparameter waren bei den Patienten mit steroid-sensibler Abstoßung gegenüber denen mit komplikationslosem Verlauf nur gering erhöht. (siehe Tab. 16) Auch die Hyaluronsäurespiegel waren mit 155,2 µg/l gegenüber 131,3 µg/l nicht signifikant erhöht. Ursache dieses nur geringen Anstiegs der Routineparameter und der Hyaluronsäure ist vermutlich die schnelle und vollständige Reversibilität der Abstoßungsreaktion durch die Steroid-Bolus-Therapie.

Andere Studien, die sich mit dem Verhalten der Hyaluronsäure nach Abstoßungen beschäftigt haben, haben die Abstoßungen nicht nach steroid-sensibel und steroid-resistent getrennt untersucht, und sind so zu etwas anderen Ergebnissen gekommen (74 - 76).

7.2 Steroid-resistente Abstoßungen

Bei 14 Patienten der 28 mit akuter Abstoßung konnte die akute Abstoßung nicht mit einem Steroid-Bolus erfolgreich behandelt werden, so daß diese Abstoßungen als steroid-resistent eingestuft wurden. Die Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung hatten gegenüber den Patienten mit steroid-sensibler Abstoßung und den Patienten mit komplikationslosem postoperativen Verlauf signifikant erhöhte Hyaluronsäure-Spiegel (290,5 µg/l vs. 155,2 µg/l bzw. 131,3 µg/l; $p \leq 0{,}01$).

Im zeitlichen Verlauf (Abbildung 11) erkennt man, daß vor Diagnosestellung der Abstoßung dieser Konzentrationsanstieg noch nicht so ausgeprägt war, sondern erst am Tag der Diagnosestellung und in den folgenden Tagen sich die HA-Spiegel der steroid-resistenten akuten Abstoßungen deutlich von den anderen Patienten abhoben. Diese Beobachtung widerspricht den in der Literatur bekannten Studien. *Adams et al.* konnten an 44 Patienten 1988 zeigen, daß Hyaluronsäure vor Bilirubin eine akute Abstoßung anzeigt (74). *Shimizu et al.* ermittelten ähnliche Ergebnisse an einem isogenen und einem allogenen Ratten-Lebertransplantations-Modell (76).

Die Ursache dieser oben beschriebenen Diskrepanz zwischen der Literatur und unserer Studie könnte an einer besonders frühen Diagnosestellung in unserer Abteilung begründet liegen. So fordern *Adams et al.* in ihrer Studie immer eine positive Histologie, während in unserer Studie bei abstoßungsverdächtiger Klinik auch bei nur geringgradig positiver Histologie frühzeitig mit Steroiden behandelt wurde.

Betrachtet man die 3 Patienten bei denen sich aus der steroid-resistenten Abstoßung eine frühe chronische Abstoßung entwickelte, so zeigt sich, daß auch hier Hyaluronsäure in der Lage scheint, frühzeitig diesen andauernden Abstoßungsprozeß, der schließlich in die chronische Abstoßung mündet, frühzeitig anzeigen zu können. Diese 3 Patienten hatten mit 410,5 µg/l erhöhte HA-Spiegel im Vergleich zu den Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung ohne zusätzliche Komplikationen (siehe Tab. 18).

7.3 Frühe chronische Abstoßungen

In unserer Studie traten bei 4 Patienten frühe chronische Abstoßungsreaktionen auf. Drei der vier chronischen Abstoßungen entwickelten sich aus einer nicht vollständig zurückgebildeten, akuten steroid-resistenten Abstoßung, während eine chronische Abstoßung ohne vorangegangene akute Abstoßung auftrat. Betrachtet man die HA-Spiegel der Patienten mit chronischer Abstoßung, so zeigt sich, daß diese gegenüber den Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung signifikant erhöht sind (299 µg/l vs. 223 µg/l; $p \leq 0{,}01$). Tabelle 20 gibt einen Überblick über den postoperativen Verlauf dieser Patienten. Dabei erkennt man, daß die Patienten, die erfolgreich mit FK506-Rescue behandelt werden konnten nur gering erhöhte HA-Spiegel hatten. Die beiden Patienten

aber, die nicht erfolgreich mit FK506 behandelt werden konnten, übermäßig erhöhte HA-Spiegel hatten. Beide Patienten hatten eine schwerwiegende Infektion. 1 Patient verstarb, ein anderer konnte erfolgreich retransplantiert werden.

Die Hyaluronsäureverläufe korrelieren auch hier mit dem Krankheitsverlauf und könnten helfen frühzeitig Patienten zu identifizieren, bei denen ein FK506-Rescue nicht ausreicht, um eine chronische Abstoßung zu behandeln.

Unsere Ergebnisse entsprechen im wesentlichen den von *Adams et al.*, die zeigen konnten, daß Hyaluronsäure frühzeitig akute Abstoßungen anzeigen kann, ferner aber auch jene Patienten identifizieren kann, die wahrscheinlich aus der akuten Abstoßung heraus eine chronische Abstoßung entwickeln (74).

Da chronische Abstoßungen oft später nach Transplantation auftreten und unserer Beobachtungszeitraum sehr begrenzt war, können aus unserer Studie keine allgemeingültigen Erkenntnisse über das Verhalten der Hyaluronsäure bei chronischen Abstoßungen gewonnen werden. Diese Untersuchungen sollten an größeren Kollektiven mit chronischen Abstoßungen und mit einem längerem Beobachtungszeitraum gemacht werden.

7.4 Ursache der erhöhten Hyaluronsäurespiegel bei Abstoßungen ?

Lautenschlager et al. konnten zeigen, daß die Expression des Majorhistokompatibilitätskomplexes (MHC) auf den Leberendothelzellen (LEC) besonders ausgeprägt ist, während die Hepatozyten nur wenige MHC an ihrer Oberfläche besitzen (94). Das Endothel der Gefäße scheint der erste Ort der Schädigung bei einer beginnenden Abstoßung zu sein (95 - 98). Ungeklärt ist, ob diese Schädigung Ursache von immunogenen oder unspezifischen Mechanismen ist (74). Das Ausmaß der Schädigung scheint bei chronischer Abstoßung ausgeprägter zu sein als bei akuter Abstoßung, so daß sich auch die erhöhten Hyaluronsäurespiegel bei chronischer gegenüber der akuten Abstoßung erklären (74). *Porter et al.* konnten anhand von Histologien zeigen, daß bei chronischer Abstoßung eine Schädigung der Endothelzellen das erste Anzeichen des chronischen Abstoßungsprozesses ist (97). Die frühe Schädigung der Leberendothelzellen (LEC) erklärt auch, das die Hyaluronsäure durch den gestörten Abbau früh eine chronische Abstoßung anzeigen kann.

Neben der Schädigung der Leberendothelzellen kommt als Ursache der erhöhten Hyaluronsäurespiegel bei Abstoßung eine erhöhte Hyaluronsäureproduktion in Betracht, da eine Abstoßung auch zur Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren führt, die ihrerseits die Hyaluronsäureproduktion der Fibroblasten erhöhen (55 – 58, 99).

Shimizu et al. konnten anhand eines allogenen Abstoßungsmodells bei Ratten mit Hilfe von radioaktiv markierter Hyaluronsäure jedoch zeigen, daß vor allem die HA-Aufnahme in die LEC und somit der HA-Abbau durch den Abstoßungsprozeß gestört ist (76).

Wahrscheinlich treten jedoch beide Mechanismen, gesteigerte HA-Produktion und reduzierter HA-Abbau, nebeneinander auf und führen gemeinsam zu erhöhten HA-Serumkonzentrationen.

8. Schwerwiegende Infektionen nach Transplantation

Die Inzidenz von Infektionen nach Lebertransplantation ist höher als bei der Transplantation anderer solider Organe, da die Transplantation in eine kontaminierte Umgebung erfolgt und der Allgemeinzustand der meisten Empfänger extrem reduziert ist (39, 40). Trotz Infektionsprophylaxe, frühzeitiger Therapie von Infektionen und verbesserter chirurgischer Techniken, sind atypische, fungale und bakterielle Infektionen noch immer eine der häufigsten Komplikationen, und bestimmen ganz entscheidend das Überleben nach Lebertransplantation. Die meisten Infektionen treten in den ersten 2 Monaten nach Lebertransplantation auf. Als Risikofaktoren für eine Infektion sind bekannt: vor Transplantation (bestehende Kolonisation, latente oder manifeste Infektion, andere Begleiterkrankungen, Beatmungspflichtigkeit, akutes Nierenversagen, akute Gastrointestinale Blutung), chirurgische Faktoren (lange OP-Dauer, Art der Gallengangsanastomose, Verbrauch von Blutprodukten, Revisionsoperationen) und Risikofaktoren nach Transplantation (Häufigkeit von Abstoßungen bzw. Art der Abstoßungstherapie, Beatmungszeit, Nierenfunktion) (39 - 41, 100).

Sepsis, Pneumonie und Hepatitiden sind die häufigsten Manifestationen von Infektionen nach Lebertransplantation. Dominierende Keime bei diesen Infektionen sind

Staphylokokken, Enterokokken, Aspergillen und das Zytomegalievirus (38 - 41, 100, 101).

8.1 Häufigkeit von Infektionen in der vorliegenden Studie

In unserer Studie hatten 13,5 % (11/81) Patienten eine milde oder asymptomatische Cholangitis ohne weitere Komplikation. 12,3 % (10/81) der Patienten hatten nach unserer zuvor beschriebenen Definition eine schwerwiegende Infektion mit mehr als 2 sekundären Organversagen. Die Verläufe dieser Patienten in Tabelle 21 zeigten, daß bei 9 Patienten eine Pneumonie vorlag und sich bei 6 Patienten eine Sepsis entwickelte. Die Keime, die vor allem für diese Infektionen verantwortlich waren, sind Enterokokken, Aspergillen und das Zytomegalievirus (CMV). 50% (5/10) der Patienten mit schwerwiegender Infektion verstarben in unserer Studie. Bei 5 der 9 Patienten (55,6 %), die im ersten Jahr nach Transplantation in unserer Studie verstarben, war eine schwerwiegende Infektion die Todesursache. Bei 3 weiteren Patienten war eine Hepatitis-Virus-Reinfektion die Todesursache, so daß 88,9 % (8/9) der Patienten in unserer Studie durch Infektionen oder Reinfektion verstarben. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung der Infektionen für das Überleben nach Lebertransplantation und entsprechen im wesentlichen den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen. (100 - 102).

8.2 Hyaluronsäure bei Cholangitis

Bei den 11 Patienten mit milder oder asymptomatischer Cholangitis waren die mittleren Hyaluronsäure-Spiegel gegenüber den komplikationslosen Verläufen nur gering erhöht (205,5 µg/l vs. 131,3 µg/l). Da die Diagnose Cholangitis in unserer Studie sehr großzügig gehandhabt wurde und eine Cholangitis in unserer Studie nicht mit weiteren postoperativen Komplikationen verbunden war, können diese Patienten ebenfalls als Vergleichsgruppe gegenüber den schwerwiegenden Infektionen dienen.

8.3 Verhalten von Hyaluronsäure und Routineparametern im Verlauf von schwerwiegenden Infektionen

Von allen Routineparametern, die fortlaufend nach Transplantation bei den Patienten bestimmt wurden, hatte Bilirubin den größten prädiktiven Wert für die Schwere der Infektion. Der Schweregrad der Infektion wurde ebenfalls von dem C-reaktiven Protein (CRP), dem Serum-Cholesterin und der Prothrombinzeit (Quick) signifikant angezeigt. Weiterhin kam es zu einem sigifikanten Anstieg von Harnstoff und Kreatinin, da alle Patienten mit einer schwerwiegenden Infektion auch an einem akuten Nierenversagen litten.

Die Patienten mit schwerwiegender Infektion hatten signifikant erhöhte Hyaluronsäure-Spiegel gegenüber den Patienten mit Cholangitis bzw. mit komplikationslosem Verlauf (546,0 µg/l vs. 205,2 µg/l vs. 131,3 µg/l; $p \leq 0{,}01$). Im zeitlichen Verlauf zeigte sich, daß die Hyaluronsäure schon 3 Tage vor Diagnosestellung signifikant anstieg und so frühzeitig vor Diagnosestellung auf unserer Transplantationsintensivstation die Infektion anzeigen konnte (siehe Abb. 13).

8.4 Hyaluronsäureverlauf bei erfolgreicher Therapie der Infektion gegenüber letalem Ausgang der Infektion

Bei eingehenderer Betrachtung der einzelnen Patienten zeigt sich, daß die Höhe der Hyaluronsäure-Spiegel mit dem Ausgang der Infektion korrelierte. So hatten die 5 Patienten mit letalem Ausgang der Infektion mit 663,6 µg/l gegenüber den Patienten mit erfolgreicher Therapie der schwerwiegenden Infektion deutlich erhöhte Hyaluronsäure-Spiegel (663,6 µg/l vs. 476,1 µg/l; siehe Tabelle 23). Auch im Verlauf erkennt man, daß frühzeitig die HA-Spiegel der Patienten mit letalem Ausgang der schweren Infektion erhöht sind (Abbildung 14).

Von allen Patienten mit letalem Ausgang der Infektion hatte Patientin #391 mit 1063,9 µg HA/l die höchsten Spiegel in den ersten 14 Tagen nach Diagnosestellung der Infektion. Diese Patientin hatte neben dem Multiorganversagen auch einen kardiogenen Schock im Rahmen einer Lungenarterienembolie. Durch die Lysetherapie mit

rekombinantem tissue Plasminogen-Aktivatorkomplex (rt-PA) kam es dann zu einem Leberversagen, so daß eine Retransplantation bei dieser Patientin notwendig wurde.
Tabelle 21 zeigt, daß 3 der 5 Patienten mit letalem Ausgang der Infektion HA-Spiegel größer 400 µg/l hatten. Nur 1 Patient, der eine schwerwiegende Infektion überlebte, hatte HA-Spiegel größer 400 µg/l. Dieser Patient #405 ist ein Sonderfall, da er kombiniert Leber- und Nierentransplantiert wurde und ein langfristiges postoperatives Multiorgan- und Nierenversagen hatte. Dieser Patient hatte auch den höchsten mittleren HA-Spiegel der ersten 14 Tage nach Transplantation in unserer Studie (siehe auch 3.3).
Betrachtet man weiterhin die Anzahl der Organversagen der an einer Infektion verstorbenen Patienten, so zeigt sich, daß 5 von 6 Patienten mit größer gleich 5 Organversagen verstarben, während nur einer dieser 6 Patienten die schwerwiegende Infektion überlebte.

8.5 Ursache der Hyaluronsäurespiegel bei Infektion ?

Studien, die die Hyaluronsäurekonzentrationen bei Infektionen nach Lebertransplantation beschreiben sind nicht bekannt. Sehr wohl aber sind Beobachtungen bezüglich des Verhaltens von Hyaluronsäure bei Entzündungen und Sepsis beschrieben. *Berg et al.* zeigten in verschiedenen Studien, daß die HA-Serumkonzentrationen bei schwerer Sepsis erhöht sind, und bei Individuen, die an der Sepsis verstorben sind, noch weiter erhöht sind (77, 103). Als Ursache der erhöhten HA-Spiegel vermuteten *Berg et al.* eine erhöhte HA-Einschwemmung in den Blutkreislauf aus dem Interstitium durch kleine Leakagen, eine erhöhte HA-Produktion durch Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 oder ein reduzierter HA-Abbau entweder durch eine Schädigung der Leberendothelzellen (LEC) oder durch reduzierte Leberdurchblutung im Rahmen der Sepsis (77).
Alston-Smith et al. postulierten, daß die erhöhten HA-Spiegel bei Endotoxämie und Sepsis Ursache einer (i) erhöhten Anzahl von Ito Fettzellen (=stellate cells (CS)), (ii) einer in vivo Aktivierung von SC Populationen, welche zur erhöhten HA-Produktion führt, oder (iii) durch Faktoren und Mediatoren der Zellen des retikuloendothelialen Systems der Leber, die zu erhöhter Zellproliferation und HA-Produktion führt (103).

Die Ursache der erhöhten Hyaluronsäurekonzentrationen bei Patienten mit schwerwiegender Infektion ist unklar. Als mögliche Ursachen der erhöhten Hyaluronsäurekonzentration kommen eine Störung des Abbaus in den Leberendothelzellen oder eine ubiquitär erhöhte Hyaluronsäureproduktion im gesamten Organismus durch massive Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen im Rahmen der Infektion in Frage.

9. Einfluß der Nierenfunktion auf die Hyaluronsäurespiegel

Zur Untersuchung der Beobachtung von *Hällgren et al.*, daß Dialyse die HA-Konzentration vor allem der niedermolekularen Fraktion moderat erhöht, untersuchten wir diese Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz genauer (67). Insgesamt mußten 17 Patienten postoperativ an 427 dialysepflichtigen Tagen 337 Hämodialysen erhalten. Diese Patienten hatten an diesen dialysepflichtigen, niereninsuffizienten Tagen einen durchschnittlichen Hyaluronsäure-Spiegel von 460,5 ± 37,8 µg/l. Jedoch muß beachtet werden, daß bei diesen Patienten besonders häufig postoperative Komplikationen auftraten. So hatten 8/17 (47,1 %) Patienten eine schwerwiegende Infektion, 10/17 (58,8 %) Patienten eine akute oder chronische Abstoßungsreaktion und 6/17 (35,3 %) mußten retransplantiert werden.

F. Zusammenfassung

Komponenten der extrazellulären Matrix wie Hyaluronsäure spielen bei Reperaturvorgängen und Zell-zu-Zell-Interaktionen eine große Rolle. Um die Bedeutung von Hyaluronsäure als diagnostischer Parameter nach Lebertransplantation zu untersuchen, wurden bei 81 Patienten mit 85 Transplantationen in der vorliegenden, prospektiven Studie Hyaluronsäure-Spiegel zu definierten Zeitpunkten im Plasma nach Lebertransplantation gemessen.

28 Patienten entwickelten eine akute Abstoßung, von denen 14 als steroid-resistent eingestuft wurden. Bei 10 Patienten trat eine schwerwiegende Infektion auf, die bei 5 Patienten letal endete. Eine asymptomatische oder milde Cholangitis wurde bei 11 Patienten diagnostiziert, 37 Patienten hatten einen weitgehend unauffälligen postoperativen Verlauf. Bei 3 Patienten mit steroid-resistenter akuter Abstoßung, sowie bei einem Patienten ohne vorangegangene akute Abstoßung, entwickelte sich eine frühe chronische Abstoßung. Bei 2 der 4 Patienten konnte die frühe chronische Abstoßung erfolgreich mit einem FK506 Rescue behandelt werden.

Die postoperativen Hyaluronsäurespiegel lagen bei allen Patienten höher als bei den gesunden Probanden. Perioperativ konnten wir beobachten, daß besonders während der anhepatischen Phase der Operation die Hyaluronsäurekonzentration anstieg, was auf die zentrale Rolle der Leber im Hyaluronsäurestoffwechsel hindeutet.

Die 14 Transplantate, die initial schlecht funktionierten, hatten gegenüber den Transplantaten mit guter oder mäßiger Funktion signifikant erhöhte Hyaluronsäurespiegel. Die schlechte Funktion führte jedoch nicht zu einer erhöhten Mortalität oder zu einer Erhöhung der Inzidenz von Infektionen bei diesen Patienten. Jedoch traten in der Gruppe der Transplantate mit schlechter initialer Funktion gehäuft akute Abstoßungen auf. Vor allem die schwereren, steroid-resistenten Abstoßungen waren signifikant häufiger als bei den Transplantaten mit guter oder mäßiger Funktion.

Bei akuten Abstoßungen waren die Hyaluronsäurespiegel deutlich erhöht, jedoch zeigte sich, daß vor allem die steroid-resistenten Abstoßungen signifikant erhöhte Spiegel hatten, während die steroid-sensiblen Abstoßungen nur gering erhöhte Hyaluronsäurekonzentrationen aufwiesen. Bei Patienten bei denen die steroid-resistente Abstoßung mit weiteren Komplikationen, wie Übergang in eine frühe chronische

Abstoßung oder eine schwerwiegende Infektion, verbunden war, zeigten besonders hohe Hyaluronsäurespiegel.
Bei den Patienten mit schwerwiegender Infektion konnte ein erhöhter Hyaluronsäurespiegel schon 3 Tage vor Diagnosestellung festgestellt werden. Die Spiegel blieben auch im Verlauf der Infektion signifikant gegenüber den Patienten mit Cholangitis und unauffälligem postoperativen Verlauf erhöht. Ferner zeigte sich, daß ein weiterer Anstieg der Hyaluronsäurekonzentrationen bei den Patienten vorlag, die später im Verlauf an der schwerwiegenden Infektion verstarben. Hyaluronsäure war auch hier in der Lage frühzeitig Patienten zu identifizieren, die später an der schwerwiegenden Infektion verstarben. Nur ein Patient, der die schwerwiegende Infektion überlebte, hatte exzessiv hohe Hyaluronsäurespiegel.

Die Hyaluronsäure ist eine Komponente der extrazellulären Matrix, die im Blutkreislauf vor allem von den Endothelzellen der Lebersinusoide abgebaut wird. Somit ist sie ein guter Indikator für die Funktion der Leberendothelzellen (9, 44, 49, 69 - 73, 76). Da die Endothelzellen im Rahmen von Abstoßungen und Infektionen eine der ersten Angriffspunkte sind, ist Hyaluronsäure ein geeigneter Parameter zu postoperativen Überwachung von Patienten nach Lebertransplantation. Jedoch muß beachtet werden, daß ein Anstieg von Hyaluronsäure auf verschiedene Ereignisse hindeuten kann und somit nur unter Miteinbeziehung anderer klinischer und laborchemischer Marker zur Diagnostik eingesetzt werden kann. Eine routinemäßige Hyaluronsäurebestimmung im postoperativen Verlauf könnte zu einer frühzeitigen Diagnose von Abstoßungen und Infektionen führen und somit eine Therapie zu einem früheren Zeitpunkt ermöglichen.
Besonders die schwerwiegenden steroid-resistenten Abstoßungen und die frühen chronischen Abstoßungen, sowie die schwerwiegenden Infektionen kann Hyaluronsäure zuverlässig anzeigen.

G. Literaturverzeichnis

1 Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. Transplant-Bull 1955; 2: 54 - 5

2 Starzl TE, Marchiro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg-Gyn-Obst 1963; 117: 659 - 76

3 Wood RP, Ozaki CF, Katz SM, Monsour HP, Dyer CH, Johnston TD. Liver Transplantation : The last ten years. Horizont-Org-Transpl 1994; 74 (5): 1133 - 47

4 Neuhaus P, Steffen R, Blumhardt G, Bechstein WO, Lemmens P, Keck H, Rossaint R, Slama R. Verbesserte Überlebenschancen nach Lebertransplantation durch Verminderung perioperativer Komplikationen. Z Gastroenterol 1991; 29 (Suppl. 2): 169 - 72

5 Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Platz KP, Jonas S, Müller AR, Langrehr JM, Lohmann R, Schattenfroh N, Knoop M, Keck H, Lemmens P, Raakow R, Lüsebrink R, Slama KP, Lobeck H, Hopf U. Comparison of FK506 - and cyclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. Transplantation 1995; 59 (1): 31 - 40

6 Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Makowka L, Tzakis AG, Todo S, Starzl TE. Liver Transplantation. In : Cerilli GJ (Hrg.) : Organ Transplantation and Replacement, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1988; 511 - 34

7 Kalayoglu M, Sollinger HW, Stratta RJ, d´Alessandro AM, Hoffmann RM, Pirsch JD, Belzer FO. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. Lancet 1988; 1 (8586): 617 - 9

8 Starzl TE, Demetris AJ. Liver Transplantation : A 31-Year Perspective Part I. Curr Probl Surg 1990; 27 (2): 49 - 116

9 Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. Transplantation 1992; 53: 957 - 78

10 Keck H, Langrehr JM, Knoop M, Lohmann R, Bechstein WO, Blumhardt G, Neuhaus P. Reconstruction of bile duct using the side-to-side anastomosis in 389 orthotopic liver transplantations. Transplant-Proc. 1995; 27 (1): 1250 - 1

11 National Institutes of Health Consensus Development. Conference Statement: liver transplantation. Hepatology 1983; (Suppl.): 107 - 10

12 Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr., Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE. Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann-Surg 1984; 200 (4): 524 - 34

13 Neuhaus P, Bechstein WO, Lefebre B, Blumhardt G, Slama. Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. Lancet 1989; 14: 924 - 5

14 Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. Ann-Surg 1994; 219 (4): 426 - 34

15 Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Keck H. Side-to-side anastomosis of the common bile duct is the method of choice for biliary tract reconstruction after liver transplantation. Transplant-Proc. 1990; 22 (4): 1571

16 Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK506 for Liver, Kidney and Pancreas Transplantation. Lancet 1989; 2 (8670): 1000 - 4

17 Busuttil RW, Holt CD. Tacrolimus (FK506) is superior to cyclosporine in liver transplantation. Transplant-Proc. 1997; 29: 534 - 8

18 Platz KP, Müller AR, Zytowski M, Lemmens P, Lobeck H, Neuhaus P. Management of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation. World-J-Surg. 1996; 20 (8): 1052 - 8

19 Platz KP, Müller AR, Zytowski M, Bechstein WO, Blumhardt G, Lobeck H, Neuhaus P. OKT3 vs FK 506 rescue management of acute steroid-resistant and chronic rejection. Transplant-Proc. 1995; 27 (1): 1111 - 3

20 Jost U, Winkler M, Ringe B, Rodeck B, Pichlmayr R. FK506 treatment of intractable rejection after liver transplantation. Transplant-Proc. 1993; 25 (4): 2686 - 7

21 McMaster P, Buist L. FK 506 in transplantation. Transplant-Proc. 1993; 25 (4): 2684 - 5

22 Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in carine renal and liver homotransplantation an in human renal homotransplantation. Surg-Gyn-Obst 1967; 124: 301 - 8

23 Neuhaus P, Bechstein WO, Blumhardt G, Wiens M, Lemmens HP, Langrehr JM, Lohmann R, Steffen R, Schlag H, Slama KJ, Lobeck H. Comparison of quadruple immunosuppression after liver transplantation with ATG or IL-2 receptor antiboby. Transplantation 1993; 55 (6): 1320 - 7

24 Lemmens HP, Langrehr JM, Bechstein WO, Blumhardt G, Keck H, Lüsebrink R, Knoop M, Lohmann R, Tullius S, Lobeck H, Neuhaus P. Interleukin-2 receptor antibody vs ATG for induction immunsuppression after liver transplantation: initial results of a prospective randomized trial. Transplant-Proc. 1995; 27 (1): 1140 - 1

25 Starzl TE, Fung JJ. OKT3 in treatment of allografts rejecting under cyclosporine-steroid therapy. Transplant-Proc. 1986; 4: 937 - 41

26 Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Tzakas A, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation across ABO blood groups. Surgery 1986; 100: 342 - 8

27 Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. Transplantation 1989; 48: 447 - 53

28 Furukawa H, Todo S, Imventarza O, Casavilla A, Wu YM, Scotti-Foglieni C, Broznick B, Bryant J, Day R, Starzl TE. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. Transplantation 1991; 51 (5): 1000 - 4

29 Haller GW, Langrehr JM, Blumhardt G, Platz KP, Müller AR, Bechstein WO, Bisson S, Jonas S, Lobeck H, Knoop M, Neuhaus P. Factors relevant to the Development of Primary Dysfunction in Liver Allografts. Transplant-Proc. 1995; 27: 1192

30 Neuberger J. Liver allograft rejection--current concepts on diagnosis and treatment. J-Hepatol. 1995; 23 (Suppl. 1): 54 - 61

31 Adams DH, Neuberger JM. Patterns of graft rejection following liver transplantation. J-Hepatol. 1990; 10: 113 - 9

32 Ascher NL, Stock PG, Baumgardner GL, Payne WD, Najarian JS. Infection and rejection of primary hepatic transplant in 93 consecutive patients treated with triple immunosuppressive therapy. Surg-Gyn-Obst 1988; 167(6): 474 - 84

33 European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. Lancet 1994; 344: 423 - 8

34 Demetris AJ, Qian S, Sun H, Fung JJ. Liver allograft rejection: an overview of morphological findings. Am-J-Surg-Path 1990; 14 (Suppl.1): 49 - 63

35 Häyry P, Myllärniemi M, Calderon Ramirez L, Aavik E, Loubtchenkov M, Koskinen P, Lemström K, Räisänen-Sokolowski A. Immunobiology and pathology of chronic rejection. Transplant-Proc. 1997; 29: 77 - 8

36 Tullius SG, Volk HD, Bechstein WO, Neuhaus P. Biologie der chronischen Abstoßung. Tx-Med 1997; 9: 96 - 104

37 Dominguez EA. Long-term infectious complications of liver transplantation. Sem-Liver-Dis 1995; 15 (2): 133 - 8

38 Kibbler CC. Infections in liver transplantation: risk factors and strategies for prevention. J-Hosp-Infect 1995; 30 (Suppl.): 209 - 17

39 Winston DJ, Emmanouilides C, Bustuttil RW. Infections in liver transplant recipients. Clin-Infect-Dis. 1995; 21 (5): 1077 - 89

40 Markin RS, Stratta RJ, Woods GL. Infection after liver transplantation. Am-J-Surg-Path 1990; 14 (Suppl. 1): 74 - 8

41 Saliba F, Ephraim R, Mathieu D, Samuel D, Richet H, Castaing D, Bismuth H. Risk Factors For Bacterial Infection After Liver Transplantation. Transplant-Proc. 1994; 26 (1): 266

42 Grinyo JM. Reperfusion injury. Transplant-Proc. 1997; 29: 59 - 62

43 Bilbao I, Charco R, Hidalgo E, Lazaro JL, Balsells J, Murio E, Margarit C. Risk factors for severe ischemic injury after liver transplantation. Transplant-Proc. 1997; 29: 368 - 70

44 Ikeda T, Yanga K, Kishikawa K, Kakizoe S, Shimada M, Sugimachi K. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. Hepatology 1992; 16 (2): 454 - 61

45 Howard TK, Klintmalm GBG, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. Transplantation 1990; 49 (1): 103 - 7

46 Katz E, Mor E, Patel T, Theise N, Emre S, Schwartz ME, Miller CM. Association between preservation injury and early rejection in clinical liver transplantation: fact or myth ? Transplant-Proc. 1993; 25: 1907 - 8

47 Ploeg RJ, D`Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - a multivariate analysis. Transplantation 1993; 55: 807 - 13

48 Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA. Ischemic-type biliary complications after orthotopic Liver Transplantation. Hepatology 1992; 16 (1): 49 - 53

49 Itasaka H, Suehiro T, Wakiyama S, Yanaga K, Shimada M, Sugimachi K. Significance of HA for evaluation of endothelial cell damage after cold preservation/reperfusion. J-Surg-Res. 1995; 59 (5): 589 - 95

50 McKeown CMB, Edwards V, Phillips MJ, Harvey PRC, Petrunka CN, Strasberg SM. Sinusoidal lining cell damage: The critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat. Transplantation 1988; 46: 178 - 91

51 Bismuth H, Azoulay D, Dennison A. Recent developments in liver transplantation. Transplant-Proc. 1993; 25 (4): 2191 - 4

52 Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. J-Biol-Chem 1934; 107: 629 - 34

53 Balazs EA, Laurent TC, Jeanloz RW. Nomenclature of hyaluronic acid. Biochem J 1986; 235: 903

54 Laurent TC. Biochemistry of Hyaluronan. Acta Otolaryngol 1987; (Suppl. 442): 7 - 24

55 Laurent TC, Fraser JRE. Hyaluronan. J-FASEB 1992; 6 (7): 2397 - 404

56 Hamerman D, Wood DD. Interleukin 1 enhances synovial cell hyaluronate synthesis. Proc-Soc-Exp-Biol-Med 1984; 177 (1): 205 - 10

57 Heldin P, Laurent TC, Heldin C-H. Effect of growth factors on hyaluronan synthesis in cultured human fibroblasts. Biochem J 1989; 258 (3): 919 - 22

58 Postlethwaite AE, Smith GN, Lachman LB, Endres RO, Poppleton HM, Hasty KA, Seyer JM, Kang AH. Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human fibroblasts by interleukin 1. J-Clin-Invest 1989; 83 (2): 629 - 36

59 Eriksson S, Fraser JRE, Laurent TC, Pertoft H, Smedsrod B. Endothelial cells are a site of uptake and degradation of hyaluronic acid in the liver. Exp-Cell-Res. 1983; 144: 223 - 7

60 Reed RK, Laurent UBG. Turnover of hyaluronan in the microcirculation. Am-Rev-Respir-Dis. 1992; 146 (5 Pt 2): 37 - 9

61 Fraser JRE, Laurent TC. Turnover and metabolism of hyaluronan. In : Evered D, Whelan J (Hrg.) : The biology of hyaluronan, Ciba Foundation Symposium 143, John Wiley & Sons Ltd, Chichester 1989: 41 - 59

62 Fraser JR, Alcorn D, Laurent TC, Robinson AD, Ryan GB. Uptake of circulating hyaluronic acid by the rat liver. Cellular localization in situ. Cell Tissue Res 1985; 242 (3): 505 - 10

63 Fraser JRE, Laurent TC, Engström-Laurent A, Laurent UGB. Elimination of HA from the blood stream in the human. Clin-Exp-Pharma-Physio 1984; 11: 17 - 25

64 Cooper EH, Rathbone BJ. Clinical significance of the immunometric measurement of hyaluronic acid. Ann Clin Biochem 1990; 27: 444 - 51

65 Balazs EA, Denlinger JL. Clinical uses of hyaluronan. In : Evered D, Whelan J (Hrg.) : The biology of hyaluronan, Ciba Foundation Symposium 143, John Wiley & Sons Ltd, Chichester 1989: 265 - 80

66 Nyberg A, Engström-Laurent A, Lööf L. Serum Hyaluronate in Primary Biliary Cirrhosis (PBC) - A Biochemical Marker for Progressive Liver Damage. Hepatology 1988; 8 (1): 142 - 6

67 Hällgren R, Engström-Laurent A, Nisbeth U. Circulating hyaluronate. A potential marker of altered metabolism of the connective tissue in uremia. Nephron 1987; 46: 150 - 4

68 Pollard SG, Forbes MA, Metcalfe SM, Cooper EH, Calne RY. Hyaluronic acid in the assessment of liver graft function. Transplant-Proc. 1990; 22: 2301 - 2

69 Karayalcin K, Harrison JD, Attard A, Gunson BK, Jones S, Mayer D, Buckels JAC, McMaster P. Can effluent hyaluronic acid or creatine kinase predict sinusoidal injury severity after cold ischemia ? Transplantation 1993; 56 (6): 1336 - 9

70 Sutto F, Brault A, Lepage R, Huet PM. Metabolism of HA by liver endothelial cells: effect of ischemia-reperfusion in the isolated perfused rat liver. J-Hepatol. 1994; 20 (5): 611 - 6

71 Shimizu H, He W, Guo P, Miyazaki M, Falk RE. Evaluation of preservation damage to liver endothelial cells by HA uptake in vitro. Transplantation 1994; 58 (5): 635 - 6

72 Rao PN, Bronsther OL, Pinna AD, Demetris A, Snyder J, Fung J, Starzl TE. Prediction of early graft function by effluent levels of hyaluronic acid in clinical transplantation. Transplant-Proc. 1993; 25 (2): 2141 - 2

73 Gerlach J, Grehn S, Neuhaus P. Endothelial cell kinetics after anoxia and hypothermia in preservation solutions as indicators of endothelial repair. Transplant-Proc. 1993; 25 (1 Pt 2): 1593 - 4

74 Adams DH, Wang L, Hubscher SG, Neuberger JM. Hepatic endothelial cells. Targets in liver allograft rejection ? Transplantation 1989; 47 (3): 479 - 82

75 Yokoi Y, Nakamura S, Muro H, Baba S. Functional abnormalities of sinusoidal endothelial cells in rats with acute liver rejection. Transplantation 1994; 57 (1): 27 - 31

76 Shimizu H, He W, Guo P, Dziadkoviec I, Miyazaki M, Falk RE. Serum hyaluronate in the assessment of liver endothelial cell function after orthotopic liver transplantation in the rat. Hepatology 1994; 20 (5): 1323 - 9

77 Berg S, Jansson I, Hesselvik KJ, Laurent TC, Lennquist S, Walther S. Hyaluronan: relationship to hemodynamics and survival in porcine injury and sepsis. Crit-Care-Med. 1992; 20 (9): 1315 - 21

78 Berg S, Brodin B, Hesselvik F, Laurent TC, Maller R. Elevated levels of plasma hyaluronan in septicaemia. Scand-J-Clin-Lab-Invest 1988; 48 (8): 727 - 32

79 Andrews W, Iwatsuki S, Shaw BW Jr., Starzl TE. Cyclosporine monitoring in liver transplant patients. Transplantation 1985; 39(3): 338

80 Romagnoli J, Baiocchi L, Tisone G, Angelico M, Pisani F, Negrini S, Iaria G, Nistri A, Casciani CU. Qualitative patterns of biliary bile acids affect cyclosporine intestinal absorption in liver transplant recipients. Transplant-Proc. 1996; 28(6): 3129-30

81 Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, Washington II JA, Perkins JD, DiCello S, Krom R. Selective Bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and candida colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. Transplantation 1988; 45: 570 - 4

82 Stratter R, Shaefer M, Markin R, Bradshaw K, Donovan J, Wood R, Langnas A, Reed E, Woods G, Zetterman R, Sorrell M, Pillen T, Shaw BW Jr. Ganciclovir therapy for viral disease in liver transplant recipients. Transplant-Proc. 1991; 23 (3): 1968

83 Stratta R, Shaefer M, Bradshaw K, Wood R, Langnas A, Zetterman R, Donovan J, Sorell M, Markin R, Shaw BW Jr.. Experience with OKT3 after orthotophic liver transplantation. Transplant-Proc. 1991; 23 (3): 1970

84 Snover DC, Freese DK, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, Ascher NL. Liver allograft rejection: An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. Am-J-Surg-Path 1987; 11: 67 - 70

85 Demetris AJ, Murase N, Delaney CP, Woan M, Fung JJ, Starzl TE. The liver allograft, chronic (ductopenic) rejection, and microchimerism: What can they teach us? Transplant-Proc. 1995; 27 (1): 67 - 70

86 International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection. Hepatology 1995; 22 (2): 648 - 54

87 Tengblad A. Quantitative analysis of hyaluronate in nanogram amounts. Biochem J 1980; 185: 101 - 5

88 Atillasoy E, Berk PD. Fulminant hepatic failure: Pathology, Treatment, and Survival. Ann-Rev 1995; 46: 181 - 91

89 Frebourg T, Delpech B, Bercoff E, Senant J, Bertrand P, Deugnier Y, Bourreille J. Serum hyaluronate in liver diseases: Study by enzymoimmunological Assay. Hepatology 1986; 6 (3): 392 - 5

90 Engström-Laurent A, Lööf L, Nyberg A, Schröder T. Increased Serum Levels of Hyaluronate in Liver Disease. Hepatology 1985; 5: 628 - 42

91 Ueno T, Inuzuka S, Torimura T, Tamaki S, Koh H, Kin M, Minetoma T, Kimura Y, Ohira H, Sata M, Yoshida H, Tanikawa K. Serum hyaluronate reflects hepatic sinusoidal capillarization. Gastroenterology 1993; 105 (2): 475 - 81

92 Kiuchi T, Schlitt HJ, Oldhafer KJ, Nashan B, Tanaka A, Wonigeit K, Ringe B, Tanaka K, Yamaoka Y, Pichelmayr R. Early acute rejection after hepatic graft reperfusion: Association with ischemic injury with good function, oxygenation heterogeneity, and leucocyte adhesion without aggregation. Transplant-Proc. 1997; 29: 364 - 5

93 Schuppan D, Somasudaram R, Dterich W, Ehnis T, Bauer M. The extracellular matrix in proliferation and differentiation. Ann-New-York-Acad-Sci 1994; 733: 87 - 102

94 Lautenschlager I, Häyry P. Expression of the major histocompatibility complex antigens on different liver cellular components in rat and human. Scand-J-Immunol 1981; 14: 421 - 6

95 Colvin RB. The pathogenesis of vascular rejection. Transplant-Proc. 1991; 23: 2052 - 5

96 Snover DC. Problems in the interpretation of liver biopsies after liver transplantation. Am-J-Surg-Path. 1989; 13 (Suppl. 1): 31 - 8

97 Porter KA. Pathology of liver transplantation. Transplant Rev 1969; 2: 129 - 70

98 Snover DC, Sibley RK, Freese DK, Sharp HL, Bloomer JR, Najarian JS, Ascher NL. Orthotopic liver transplantation: a pathological study of 63 liver biopsies from 17 patients with special reference to diagnostic features of rejection and natural history of rejection. Hepatology 1984; 4: 1212 - 22

99 Hoffmann MW, Wonigeit K, Steinhoff G, Herzbeck H, Frad HD, Pichelmayr R. Production of cytokines (TNF-alpha, IL-1-beta) and endothelial cell activation in human liver allograft rejection. Transplantation 1993; 55: 329 - 35

100 Hadley S, Samore MH, Lewis WD, Jenkins RL, Karchmer AW, Hammer SM. Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comperison of outcomes in patients receiving cyclosporine and FK 506. Transplantation 1995; 59 (6): 851 - 9

101 George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC, Whitington PF, Broelsch CE. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors. Rev-Infect-Dis. 1991; 13(3): 387 - 96

102 Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, Tzakis AG, Starzl TE, Ho M. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. Medicine-Baltimore 1988; 67 (2): 132 - 43

103 Alston Smith J, Pertoft H, Laurent TC. Hyaluronan synthesis by rat liver stellate cells is enhanced under endotoxic conditions. Matrix 1993; 13 (4): 313 - 22

H. Anhang

1. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ALG	Anti-Lymphozyten Immunglobulin
ALV	akutes Leberversagen
ANV	akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
APAAP	Alkaline Phosphatase anti-Alkaline Phosphatase
AR	akute Rejektion (Abstoßung)
ARV	akutes respiratorisches Versagen
autoimm.	autoimmun
AZA	Azathioprin
BT563	Interleukin 2 Rezeptor Antagonist
CIT	Kalte Ischämiezeit
CMV	Zytomegalie-Virus
CR	Chronische Abstoßung
CRP	C-reaktives Protein
CyA	Cyclosporin A
d	Tag
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
dl	Deziliter
EDTA	Ethylene Diamine Tetra-Acetate
FK506	Tacrolimus
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GlcNAc	N-Acetylglucosamin
GlcUA	Glucuronsäure
GOT / AST	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT / ALT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
HA	Hyaluronsäure
HABP	Hyaluronsäure bindenden Proteinen
HBsAg	Hepatitis B Virus surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
Hep.	Hepatektomie
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HSV	Herpes Simplex Virus
HWI	Harnwegsinfekt
I.E.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
IL-1 β	Interleukin 1 beta
INF	Initiale Nicht-Funktion
kg KG	pro Kilogramm Körpergewicht
l	Liter
LEC	Leber Endothelzellen
LN	Lymphknoten
LTX	Lebertransplantation
LVK	lebervenöser Katheter
mg	Milligramm
µg	Microgramm
MHC	Majorhistokompatibilitätskomplex
ml	Milliliter
MOFS	multiple organ failure syndrom
NTX	Nierentransplantation
OKT3	monoklonale Antikörper gegen T-Lymphozyten
Op.	Operation
OP-Beginn	Operations-Beginn
p.o.	per os

PBC	Primäre Biliäre Zirrhose
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
POD	postoperativer Tag
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
Re-LTX	Re-Transplantation
Rep.	Reperfusion
RIA	Radio-Immun-Assay
rt-PA	rekombinanter tissue Plasminogen-Aktivatorkomplex
SDD	selektive Darmdekontamination
SIRS	systemic inflammatory response syndrom
Syn.	Syndrom
Tab.	Tabelle
TGF-β	Transforming Growth Factor beta
TNF-α	Tumor Nekrose Faktor alpha
U	Unit(s)
UW	University of Wisconsin Lösung
vs.	versus
WIT	Warme Ischämiezeit
Zirr.	Zirrhose

2. Tabellen

Tab. 1 : Indikationen zur Lebertransplantation (n=85) 14

Tab. 2 : Induktionstherapie 16

Tab. 3 : Immunsuppressiva-Dosierungen 17

Tab. 4 : Score für die Initiale Transplantatfunktion 17

Tab. 5 : Dosierung der Infektionsprophylaxe 19

Tab. 6 : Einteilung der Abstoßungen (aus: 5) 20

Tab. 7 : Histologische Kriterien der chronischen Abstoßung (aus : 30) 22

Tab. 8 : Todesursachen der im ersten postoperativen Jahr verstorbenen Patienten 26

Tab. 9 : HA-Spiegel der Indikationen zur Lebertransplantation 27

Tab. 10 : Postoperativer Verlauf der Patienten mit Retransplantation 28

Tab. 11 : Prä- und postoperative HA-Spiegel bei Patienten mit kombinierter Leber-Nieren-Transplantation 29

Tab. 12 : HA-Spiegel im Vergleich leber-venös versus zentral-venös 31

Tab. 13 : Komplikationen bei schlechter initialer Transplantatfunktion 32

Tab. 14 : Initiale Transplantatfunktion 33

Tab. 15 : Akute und Chronische Abstoßungen 35

Tab. 16 : HA-Spiegel bei steroid-sensibler und steroid-resistenter Abstoßung 35

Tab. 17 : HA-Spiegel bei akuten steroid-resistenten Abstoßungen mit OKT3 versus OKT3 und FK506 Rescue 37
Tab. 18 : HA-Spiegel bei Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung und weiteren Komplikationen 37
Tab. 19 : HA-Spiegel bei akuter, steroid-resistenter Abstoßung versus chronischer Abstoßung 38
Tab. 20 : Patienten mit chronischer Abstoßung 38
Tab. 21 : Patienten mit schwerwiegenden Infektionen 40
Tab. 22 : HA-Spiegel bei schwerwiegenden Infektionen 41
Tab. 23 : Patienten, die an einer schwerwiegenden Infektion verstarben versus die eine schwerwiegende Infektion überlebten 43
Tab. 24 : Maximale HA-Konzentrationen bei allen Patienten (>2000 µg/l) 45

3. Abbildungen

Abb. 1 : Aufbau der Hyaluronsäure aus GlcNAc-GlcUA-Disaccharid-Untereinheiten 9
Abb. 2 : Metabolismus von Hyaluronsäure 10
Abb. 3 : Indikationen zur primären Lebertransplantation (n=79) 13
Abb. 4 : Schema der Therapie von akuten Abstoßungen 21
Abb. 5 : Überlebensraten Patienten und Transplantate in % 25
Abb. 6 : HA Verlauf nach Indikation zur LTX in den ersten postoperativen 120 Stunden 26
Abb. 7 : prä- und postoperative HA-Konzentrationen der Indikationen zur LTX 27
Abb. 8 : Patient mit komplikationslosem postoperativem Verlauf 30
Abb. 9 : Vergleich der zentral-venösen mit der leber-venösen HA-Konzentration 31
Abb. 10 : Zeitlicher Verlauf der Hyaluronsäurekonzentration aufgeschlüsselt nach Transplantatfunktion 34
Abb. 11 : Zeitlicher Verlauf der Hyaluronsäurekonzentration nach Abstoßung 36
Abb. 12 : Zeitlicher Verlauf eines Patienten mit steroid-resistenter Abstoßung und erfolgreichem Rescue mit FK506 und OKT3 39
Abb. 13 : Hyaluronsäurekonzentrationen bei Patienten mit schweren Infektionen 42
Abb. 14 : Vergleich der Hyaluronsäurekonzentrationen bei Patienten, die an einer schweren Infektion verstarben mit Patienten, die eine schwere Infektion überlebten 43
Abb. 15 : HA-Verlauf eines Patienten mit schwerer, letaler Infektion 44

4. Danksagung

Danken möchte ich allen, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben:

Herrn Prof. Dr. P. Neuhaus für die freundliche Überlassung des Themas,

Frau PD Dr. A. R. Müller und Herrn PD Dr. K. P. Platz für die optimale Betreuung der Arbeit: für die stete und geduldige Unterstützung bei allen Fragen und Problemen im gesamten Studienablauf und insbesondere für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Diskussion der Ergebnisse,

Frau Jennifer Lierath, Frau Michaela Häusler und vor allem meinem ehemaligen Kommilitonen Christian F. Stoll für die Anleitung und tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung zahlreicher Hyaluronsäure Radio-Immun-Assays,

Den Ärzten der Abteilung für Anästhesie für die Hilfsbereitschaft im OP und insbesondere für das Legen der Lebervenenkatheter zu jeder Tages- und Nachtzeit,

Allen Mitarbeitern der Station 21 und der peripheren Stationen für die zuverlässige Krankenblattführung und für alle Gelassenheit im Umgang mit den Stationsablauf störenden Doktoranden,

Meiner Familie und allen Freunden, vor allem meiner Freundin Berit Müller, für die Geduld und Hilfe.

5. Lebenslauf

Persönliche Angaben

	Bernhard Gebauer
03.06.1969	geboren in Hamburg

Schulausbildung

1975-1980	Gemeinschaftsgrundschule Cappenberg (NRW)
1980-1989	Gymnasium Altlünen in Lünen (NRW) Abschluß mit der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

Okt. 1989 - Dez. 1990	Behindertenfahrdienst in Dortmund (NRW)

Hochschulausbildung

ab WS 1990/91	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
07.09.1992	Ärztliche Vorprüfung
26.08.1993	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
19.03.1996	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18.04.1997	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen und Praktisches Jahr

Famulaturen

21.02. - 13.03.1994	Innere Medizin/Kardiologie, St. Marienhospital, Lünen
02.05. - 05.06.1994	Radiologie, Rush Medical College, Chicago, USA
06.06. - 03.07.1994	Chirurgie, Rush Medical College, Chicago, USA
20.02. - 22.03.1995	Praxis für Allgemeinmedizin, Lünen
31.07. - 27.08.1995	Gynäkologie, Krankenhaus Neukölln, Berlin

Praktisches Jahr

1. Trimester:	Chirurgie, Virchow-Klinikum, Berlin
2. Trimester:	Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie und Intensivmedizin, Virchow-Klinikum, Berlin
3. Trimester	Radiologie, Virchow-Klinikum, Berlin

Arzt im Praktikum (AIP)

Seit dem 1.1.1998	Arzt im Praktikum in der Abteilung Radiologie und Nuklearmedizin, Krankenhaus Am Urban, Berlin

Veröffentlichungen:

A.R. Müller, K.P. Platz, B. Gebauer, R. Streich, U. Kaisers, C. Heckert, W.O. Bechstein, P. Neuhaus, Cytokine Pattern in Patients with Infections After Liver Transplantation
In: Gut 1995; 37 (Suppl. 2): A115

A.R. Müller, K.P. Platz, G. Schumacher, J. Riger, B. Gebauer, U. Neumann, P. Neuhaus, Mechanisms of Preservation and Reperfusion Injury in Human Liver Transplantation
In: Transplantation Proceedings 1997; 29; 3455-7

SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich erkläre, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Berlin, im Dezember 1997

Bernhard Gebauer