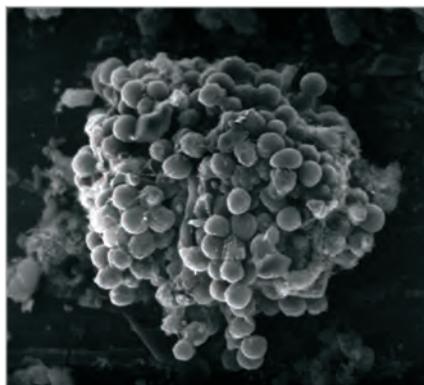


# KLINISCHE INSELZELLTRANSPLANTATION AM TRANSPLANTATIONSZENTRUM GIEßEN

Analyse der 15-Jahresdaten unter besonderer  
Berücksichtigung von Einflussfaktoren  
auf das Transplantatüberleben

**ISABEL FELICITAS MARTIN**



**INAUGURALDISSERTATION**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFFERSWEILER VERLAG**



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

---

**Klinische Inselzelltransplantation am Transplantationszentrum Gießen**

–

**Analyse der 15-Jahresdaten unter besonderer Berücksichtigung von  
Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben**

**INAUGURALDISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Isabel Felicitas Martin**

aus Lich

Gießen 2009

---

---

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik und Poliklinik III  
Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. R. G. Bretzel

Gutachter: Prof. Dr. med. W. Padberg

Tag der Disputation: 04.02.2010

---

---

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Die Geschichte des Diabetes mellitus .....	9
1.2 Definition: Diabetes mellitus .....	10
1.3 Diabetes-Klassifikation .....	13
1.3.1 Diabetes mellitus Typ 1 .....	13
1.3.2 LADA .....	15
1.3.3 Diabetes mellitus Typ 2 .....	16
1.4 Epidemiologie .....	18
1.5 Nicht-kurative Therapieprinzipien bei Diabetes mellitus Typ 1 .....	19
1.6 Ersatz des biologischen Inselzellapparates bei Diabetes mellitus Typ 1 ....	20
1.7 Die Geschichte der Transplantation .....	20
1.8 Pankreasorgantransplantation als Therapie-Option für den Diabetes mellitus Typ 1 .....	22
1.9 Inselzelltransplantation als Therapie-Option für den Diabetes mellitus Typ 1 .....	24
1.9.1 Kategorien der Inselzelltransplantation .....	26
1.9.2 Immunsuppression: Gießen Protokoll .....	27
1.9.3 Grenzen und Herausforderungen der klinischen Inseltransplantation ...	27
1.9.3.1 Spenderorgan-Procurement .....	28
1.9.3.2 Inselisolation .....	28
1.9.3.3 Weitere Einflüsse auf das Inselzelltransplantat .....	30
1.9.3.4 Bedeutung des HLA-Systems in der klinischen Inselzelltransplantation .....	31
1.9.3.5 Probleme durch opportunistische Infektionen am Beispiel des humanen Cytomegalievirus (HCMV) .....	32
1.9.4 Aktueller Stand der klinischen Inselzelltransplantation .....	35
1.9.5 Voraussetzungen für eine Inselzelltransplantation .....	38
1.10 Ziele der vorliegenden Arbeit .....	38
<b>2 Studienkollektiv und Methoden .....</b>	<b>41</b>
2.1 Einschluss- und Drop-Out-Kriterien .....	41
2.1.1 Spezielle Einschluss- und Drop-Out-Kriterien im HLA- und CMV-Kollektiv .....	42
2.1.2 Spezielle Einschluss- und Drop-Out-Kriterien im IAK-Kollektiv .....	44
2.1.3 Spezielle Einschluss- und Drop-Out-Kriterien im Langzeit-Kollektiv .....	44
2.2 Herkunft der Spenderinseln .....	45
2.3 Allokation der Spenderinseln .....	46
2.4 Allokation der Empfänger .....	46
2.5 Methode der Inselisolation .....	47
2.5.2 Inselreinheit (Purifikation) .....	48
2.5.3 Inselviabilität .....	48
2.5.4 Inseläquivalenzzahl (IEQ) .....	48

2.5.5 Inselzellvolumen .....	48
2.6 Methode der Inseltransplantation .....	49
2.7 Parameter der Transplantatfunktion .....	50
2.7.1 Inselzellfunktion .....	50
2.7.2 Insulinunabhängigkeit .....	50
2.7.3 Transplantatverlust .....	50
2.8 Untersuchungen im Einjahresverlauf.....	50
2.8.1 HLA-Untersuchung .....	50
2.8.1.1 Untersuchtes Kollektiv .....	50
2.8.1.2 Immunsuppressives Protokoll.....	51
2.8.1.3 Inhalte der HLA-Untersuchung .....	53
2.8.1.4 Methodik der HLA-Bestimmung.....	53
2.8.1.5 Methodik der Auto-Antikörper-Bestimmung:.....	53
2.8.2 CMV-Untersuchung .....	54
2.8.2.1 Untersuchtes Kollektiv .....	54
2.8.2.2 Immunsuppressives Protokoll.....	54
2.8.2.3 Inhalte der CMV-Untersuchung .....	54
2.8.2.4 CMV-Nachweis und antivirale Therapie .....	54
2.8.2.5 Methodik der HCMV-Bestimmung .....	55
2.8.3 Untersuchung der Geschlechtsverteilung .....	56
2.8.3.1 Untersuchtes Kollektiv .....	56
2.8.3.2 Immunsuppressives Protokoll.....	56
2.8.3.3 Inhalte der Untersuchungen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung	56
2.8.4 IAK-Untersuchung .....	57
2.8.4.1 Untersuchtes Kollektiv .....	57
2.8.4.2 Immunsuppressives Protokoll.....	57
2.8.4.3 Inhalte der IAK-Untersuchung .....	57
2.9 Untersuchungen im Langzeitverlauf .....	58
2.9.1 Untersuchtes Kollektiv .....	58
2.9.2 Immunsuppressives Protokoll.....	58
2.9.3 Inhalte der Untersuchungen im Langzeitverlauf.....	60
2.9.3.1 Methodik: Messung kardialer Surrogatparameter.....	61
2.9.3.2 Methodik: Messung der Knochendichte.....	62
2.9.3.3 Methodik: Darstellung der Lebermorphologie.....	62
2.10 Statistische Methoden.....	62
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>64</b>
3.1 Ergebnisse im Gesamtkollektiv .....	64
3.1.1 Demographische Daten: Gesamtkollektiv.....	64
3.1.2 Transplantatüberleben und Insulinunabhängigkeit im Gesamtkollektiv nach 12 Monaten .....	65
3.2 Demographische Daten der Subgruppen .....	66
3.2.1 Demographische Daten: HLA-Kollektiv (Empfänger):.....	66
3.2.2 Demographische Daten: HLA-Kollektiv (Spender):.....	67
3.2.3 Demographische Daten: CMV-Kollektiv (Empfänger):.....	67
3.2.4 Demographische Daten: CMV-Kollektiv (Spender):.....	68
3.2.5 CMV-Serostatus von Organ Spendern und Transplantat-Empfängern ....	69
3.2.6 Demographische Daten: IAK-Kollektiv .....	69

3.2.7	Demographische Daten: Subgruppen SIK und IAK (Empfänger): .....	69
3.2.8	Demographische Daten: Subgruppen SIK und IAK (Spender) .....	70
3.2.9	Demographische Daten: Langzeitverlauf (Empfänger) .....	70
3.2.10	Demographische Daten: Langzeitverlauf (Spender) .....	71
3.3	Ergebnisse im Einjahresverlauf .....	72
3.3.1	Ergebnisse der HLA-Untersuchungen .....	72
3.3.1.1	Zusammenhang zwischen HLA-Kompatibilität und Transplantatfunktion .....	73
3.3.1.2	Einfluss des HLA-Matchings auf eine CMV- (Re-)Aktivierung .....	75
3.3.1.3	Einfluss der HLA-Kompatibilität auf das (Wieder-) Auftreten diabetesassoziierter Auto-Antikörper (GAD, ICA, IA-2) .....	76
3.3.1.4	Zusammenhang zwischen dem Auftreten inselassoziierter Autoantikörper und der Inseltransplantatfunktion .....	80
3.3.2	Ergebnisse der CMV-Untersuchungen .....	82
3.3.2.1	Einfluss des CMV-Sero-Status von Spender und Empfänger auf eine CMV-Infektion des Empfängers .....	83
3.3.2.2	Einfluss einer CMV-Infektion bzw. –reaktivierung nach Transplantation auf die Transplantatfunktion .....	84
3.3.3	Ergebnisse der Untersuchungen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung von Spenderorgan und Transplantatempfänger .....	87
3.3.3.1	Einfluss der Geschlechtsverteilung von Spenderorgan und Transplantatempfänger auf die Transplantatfunktion .....	87
3.3.4	Ergebnisse im IAK-Kollektiv .....	88
3.3.4.1	Cyclosporinspiegel und Transplantatfunktion: gruppenspezifische Unterschiede zwischen SIK und IAK .....	88
3.3.4.2	Cyclosporinspiegel und Transplantatfunktion: IAK-Kollektiv .....	90
3.3.4.3	Einfluss der additiven Inselzelltransplantation auf eine vorausgegangene Nierentransplantation bei IAK-Patienten .....	91
3.4	Ergebnisse im Langzeitverlauf .....	95
3.4.1	Transplantatüberleben und Insulinunabhängigkeit .....	95
3.4.2	Subgruppenanalysen .....	97
3.4.2.1	Patientencharakteristika in den Gruppen mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion .....	97
3.4.2.2	Daten zur Stoffwechselfunktion zu den Zeitpunkten $t_0$ , $t_1$ und $t_2$ .....	97
3.4.2.3	Daten zur Stoffwechselfunktion in den Subgruppen .....	98
3.4.2.4	Hypoglykämiehäufigkeit und Sekundärkomplikationen zu $t_0$ , $t_1$ und $t_2$ . .....	100
3.4.2.5	Vergleich der Gruppen ohne vs. mit erhaltener Transplantatfunktion.. .....	101
3.4.2.6	Knochendichte im Langzeitverlauf .....	103
3.4.2.7	Lebermorphologie im Langzeitverlauf .....	106
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>107</b>
4.1	Einleitung .....	107
4.2	Diskussion der Ergebnisse im Einjahresverlauf .....	109
4.2.1	Transplantatfunktion und Insulinunabhängigkeit im Gesamtkollektiv ....	109
4.2.2	Zusammenhang zwischen HLA-Kompatibilität und Transplantatfunktion ... .....	111

4.2.3	Einfluss des HLA-Matchings auf eine CMV-(Re)-Aktivierung .....	112
4.2.4	HLA-Kompatibilität und Auftreten diabetesassoziierter Auto-Antikörper	113
4.2.5	Auto-Antikörper und Inseltransplantatfunktion .....	115
4.2.6	Einfluss des CMV-Sero-Status auf CMV-Infektion und Rolle der HLA-Kompatibilität .....	116
4.2.7	Einfluss der Geschlechts von Spenderorgan und Transplantatempfänger auf die Transplantatfunktion .....	120
4.2.8	Einfluss des Cyclosporinspiegels auf die Transplantatfunktion .....	120
4.2.9	Einfluss der additiven Inselzelltransplantation bei IAK-Patienten.....	122
4.3	Diskussion der Daten im Langzeitverlauf .....	124
4.3.1	Stoffwechselformparameter, Hypoglykämierate und diabetesassoziierte Sekundärkomplikationen im Gruppenvergleich .....	124
4.3.2	Einfluss der Inselzelltransplantation auf Knochenstoffwechsel und Lebermorphologie.....	126
4.4	Abschließende Beurteilung .....	129
4.5	Ausblick und Herausforderungen für die Zukunft .....	130
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>134</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>138</b>
<b>7</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>141</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>157</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>160</b>
<b>10</b>	<b>Publikationen, Poster und Vorträge .....</b>	<b>161</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>163</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>164</b>
<b>13</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>165</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CMV	Cytomegalievirus
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
HLA	Human Leukocyte Antigene
IAK	Insel- nach Nierentransplantation
IAL	Insel- nach Lebertransplantation
ICA	Inselzellantikörper
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie nach Basis- Bolus-Prinzip
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus
IEQ	Inseläquivalent
IPTR	Internationales Pankreas-Transplantations-Register
ITA	Alleinige Inselzelltransplantation
ITR	Internationales Inseltransplantationsregister
ITx	Inselzelltransplantation
LADA	Latenter autoimmuner Diabetes im Erwachsenenalter
MHC	major histocompatibility complex
NIDDM	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
PAK	Pankreas- nach Nierentransplantation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PTA	Alleinige Pankreastransplantation
SIK	Simultane Insel- und Nierentransplantation
SPK	Simultane Pankreas-Nieren-Transplantation
Tab.	Tabelle
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Geschichte des Diabetes mellitus

Die Zuckerkrankheit gehört zu den ältesten uns bekannten Krankheiten. Die ersten überlieferten Hinweise, wie man den übermäßigen Harnfluss behandeln sollte, stammen aus dem Jahre 1550 vor Christus. Im Jahre 150 nach Christus schildert der Arzt Aretaios aus Kappadokien den unerträglichen Durst, die großen Urinmengen und den Brand in den Eingeweiden, von denen seine Patienten berichteten. Um zu verdeutlichen, wie schnell die Krankheit den Körper durchfließt, gab er ihr den Namen "Diabetes", was so viel bedeutet wie "ausschreiten, durchgehen". Seine Prognose war düster: "Langsam ist die Entwicklung der Krankheit, lange brütet sie. Ist der Zustand gereift, so hat der Leidende nicht mehr lange zu leben, denn rasch ist der Verfall, schnell der Tod." (DEICHGRÄBER, 1971). Viele von Aretaios' Arztkollegen versuchten sich in den darauffolgenden Jahrhunderten an der Therapie des Diabetes, doch der Erfolg blieb aus. Leicht war es dagegen die Diagnose zu stellen, denn dazu mussten sie lediglich den Urin des Kranken kosten. Erst im 18. Jahrhundert, nachdem der Chemiker Matthew Dobson der Ursache des süßen Geschmacks auf den Grund gegangen war, indem er den Urin von Diabetikern verdampft und Zucker als Rückstand erhalten hatte, erhielt die Krankheit von John Rollo den Namenszusatz "mellitus" - "honigsüß". Im 19. Jahrhundert überschlugen sich dann die neuesten Ergebnisse bezüglich der Entstehung des Diabetes. Der Pathologe Rudolf Virchow vermutete 1854, "dass das Pankreas für die Leber gewisse Stoffe präpariere und nicht bloß nach außen, sondern auch nach innen in das Blut sezerniere". Paul Langerhans, ein Doktorand Virchows, beschrieb in seiner Dissertation 1869 "eigenartige Zellhaufen" in der Bauchspeicheldrüse - ohne jedoch etwas über ihre Funktion zu wissen. Mehr als 20 Jahre später erhielten die Langerhansschen Inseln schließlich ihren Namen, nachdem der Pathologe Gustave Laguesse den Zusammenhang zwischen Pankreas und Kohlenhydratstoffwechsel bemerkte. Einen weiteren Meilenstein der Diabetesforschung stellten die tierexperimentellen Versuche am Hund der beiden Pharmakologen Mering und

Minkowski im Jahre 1889 dar, die erstmals einen Zusammenhang zwischen Pankreasfunktion und Diabetes mellitus herstellen konnten. Sie fanden heraus, dass der Hund nach totaler Pankreatektomie die gleichen Symptome aufwies wie ein Diabeteskranker und sich diese nach autologer subkutaner Reimplantation des Pankreasgewebes wieder besserten, allerdings konnten sie damals den dafür verantwortlichen Stoff nicht identifizieren. Die erste Pankreasfragmenttransplantation bei einem 15jährigen Jungen durch Williams und Harsant mit Pankreasgewebe eines Schafes im Jahre 1893 führte zwar zum Rückgang der Glukosurie, doch verstarb der Junge kurze Zeit später. Auch ein alkoholisches Extrakt aus Kälberpankreas zeigte beim Menschen nicht den gewünschten Erfolg. Bis 1920 betrug die durchschnittliche Überlebenszeit eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 etwa 2 bis 3 Jahre bis zum Tod im ketoazidotischen Koma. Erst die Entdeckung des Insulins durch die Kanadier Banting und Best 1921 (bzw. durch Constantin Paulesco (1869–1931), dessen Publikationen bezüglich der Entdeckung des Anti-Diabetes-Hormon erst Jahre später richtig interpretiert wurden), brachte den wahren Durchbruch in der Therapie des Diabetes und ermöglicht seither das Überleben von Typ1-Diabetikern.

## 1.2 Definition: Diabetes mellitus

Die Bezeichnung „Diabetes mellitus“ beschreibt Veränderungen im Blutglucosestoffwechsel unterschiedlicher Genese. Mit der Nahrung zugeführte Kohlenhydrate können aufgrund eines absoluten oder relativen Insulinmangels nicht oder nicht adäquat verwertet werden, wodurch die Homöostase des Glucosehaushaltes nicht gewährleistet werden kann.

1998 erarbeitete die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft folgende Diagnose-Kriterien, nach denen ein Diabetes mellitus vorliegt, wenn eines der Kriterien erfüllt ist:

- Nüchternblutzucker  $\geq 7$  mmol/l (126 mg/dl)
- Pathologischer Glucosetoleranztest (Blutzucker  $\geq 11,2$  mmol/l (200 mg/dl) zwei Stunden nach der Gabe von 75 g Glucose)

- Blutzucker  $\geq 11,2$  mmol/l (200 mg/dl) in Verbindung mit einem der klassischen Symptome eines manifesten Diabetes mellitus, wie Polyurie, Polydipsie, generalisierter Pruritus, Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit und ggf. starker ungewollter Gewichtsverlust.

(Quelle: The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 1997)

Die angegebenen Referenzwerte beziehen sich auf die Blutzuckerbestimmung im Blutplasma, für andere Materialien wie Kapillarblut, venöses Blut oder Vollblut gelten andere Grenzwerte. Zur Diagnosestellung herangezogene Werte bedürfen der Erfassung mittels einer qualitätskontrollierten Labormethode.

Vor allem beim unbehandelten Diabetes mellitus Typ 1 sind die Beschwerden stark ausgeprägt; andere Diabetes mellitus Typen (s.u.) können dagegen lange Zeit symptomlos bleiben und erst durch Sekundärkomplikationen auf sich aufmerksam machen.

**Tab. 1: Differentialdiagnostische Kriterien für Diabetes mellitus Typ 1 und 2 bei Diagnosestellung**

	<b>Diabetes mellitus Typ 1</b>	<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>
<b>Manifestationsalter</b>	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
<b>Auftreten/Beginn</b>	akut bis subakut	meist schleichend
<b>Symptome</b>	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
<b>Körpergewicht</b>	meist normalgewichtig	meist übergewichtig
<b>Ketoseneigung</b>	ausgeprägt	fehlend oder nur gering
<b>Insulinsekretion</b>	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
<b>Insulinresistenz</b>	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
<b>Familiäre Häufung</b>	gering	typisch
<b>Kondordanz bei eineiigen Zwillingen</b>	30 bis 50 %	über 50 %
<b>Erbgang</b>	multifaktoriell (polygen)	multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)

<b>HLA-Assoziation</b>	vorhanden	nicht vorhanden
<b>Diabetesassoziierte Antikörper</b>	ca. 90-95% bei Manifestation (GAD, ICA, IA-2, IAA)	fehlen
<b>Stoffwechsel</b>	labil	stabil
<b>Ansprechen auf beta-zytotrope Antidiabetika</b>	meist fehlend	zunächst meist gut
<b>Insulintherapie</b>	erforderlich	meist erst sekundär bei Sistieren bzw. Regredienz der Insulinsekretion

(Quelle: AWMF-Leitlinien Diabetes, 2005, modifiziert)

Nach den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sollte ein regelmäßiges Screening auf Diabetes mellitus anhand geeigneter Untersuchungsverfahren bei Vorliegen folgender Risikofaktoren erfolgen:

- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 bei erstgradig Verwandten
- Übergewicht und körperliche Inaktivität
- arterieller Hypertonie (Blutdruck  $\geq$  140/90 mmHg)
- Dyslipoproteinämie mit HDL-Cholesterin  $\leq$  35 mg/dl (0,9 mmol/l) und / oder Triglyzeride  $\geq$  250 mg/dl (2,85 mmol/l)
- nach Gestationsdiabetes oder nach Geburt eines Kindes mit Geburtsgewicht > 4000 g
- früherer Nachweis einer gestörten Glukosetoleranz (IGT) oder einer abnormen Nüchtern glukose (IFG)
- makrovaskuläre Erkrankungen
- Albuminurie

### 1.3 Diabetes-Klassifikation

Bis 1998 unterschied man hinsichtlich der Notwendigkeit einer Diabetestherapie in NIDDM (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus) und IDDM (insulinabhängiger Diabetes mellitus) (WHO 1980). Aufgrund der darin liegenden Unschärfe ist diese Terminologie inzwischen veraltet. Heute sprechen wir von Diabetes mellitus Typ 1, Typ 2, Typ 3 und Typ 4 sowie diversen Subtypen.

**Tab. 2: Übersicht der Diabetestypen**

Typ	Ursache
1	Absoluter Insulinmangel durch autoimmunologische Zerstörung des Inselzellapparates
2	Insulinresistenz, relativer Insulinmangel
3	A Genetische Defekte der Betazelle (z.B. MODY-Formen)
	B Genetische Defekte der Insulinsekretion / -wirkung
	C Erkrankung oder Zerstörung des Pankreas (z.B. Pankreatitis, zyst. Fibrose)
	D Endokrinopathien (z.B. Akromegalie, Cushing-Syndrom)
	E Medikamentös / chemisch induziert (z.B. Glukokortikoide, Alpha-Interferon)
	F Infektionen
	G Seltene Formen eines autoimmunvermittelten Diabetes
	H Andere genetische Syndrome, die mit Diabetes assoziiert sind
4	Gestationsdiabetes

#### 1.3.1 Diabetes mellitus Typ 1

Beim Diabetes mellitus Typ 1 handelt es sich um einen Autoimmunprozess, der zu einer zunächst protrahierten, letztlich unwiderruflichen Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas (EISENBARTH, 1986) führt. Der Erkrankungsbeginn liegt meist bereits im Kindes- oder Jugendalter (BRETZEL, 1988; FEDERLIN, 1985; ZIEGLER et al., 1990), als erstes klinisches Zeichen kommt es

häufig zur Ketoazidose, wodurch die fehlende Betazellreserve sichtbar wird (KOMULAINEN et al., 1996).

Es kommt zur Infiltration der Langerhansschen Inselzelle mit mononukleären Zellen im Sinne einer Insulitis (FOULIS et al., 1986) und zur Inflammationsreaktion mit konsekutiver Zellzerstörung (CAMPBELL und HARRISON, 1990; JANSEN, 1977). Bei der für die Inselzelldestruktion pathogenetisch bedeutsamen zellulären Immunität spielen autoreaktive T-Zellen eine wesentliche Rolle, da sie gegen Epitope körpereigener Antigene der Inselzellen, wie z.B. Insulin und Glutamatdecarboxylase gerichtet sind (ROEP, 1996). Normalerweise werden die autoreaktiven T-Lymphozyten von T-Suppressorzellen unterdrückt. Bei gestörter Suppressorfunktion könnte eine unkontrollierte Expansion autoreaktiver T-Zellen eine unspezifische Entzündungsreaktion, unter anderem gegen die körpereigenen pankreatischen Beta-Zellen gerichtet, auslösen und damit die Beta-Zelle zerstören (RABINOVITCH und SKYLER, 1998). Der Antigenpräsentation, die durch antigenpräsentierende Zellen, z.B. Makrophagen, zusammen mit MHC (major histocompatibility complex) – Molekülen der Klasse II vermittelt wird, kommt hierbei eine entscheidende pathogenetische Bedeutung zu. Gestützt wird die These der gestörten Antigenpräsentation dadurch, dass für bestimmte Nucleotidsequenzen der MHC-Klasse-II kodierenden Gene eine erhöhte Diathese für Autoimmunerkrankungen gezeigt werden konnte (TODD et al., 1990). Anhand einer Überexpression von MHC-I-Molekülen lässt sich die Entzündung der Inselzellen detektieren.

Risikofaktoren zur Entstehung des Diabetes mellitus Typ 1 sind: erstgradige Verwandtschaft mit einem Diabetiker (ACHENBACH et al., 2005; MILLWARD und PYKE, 1986), Nachweis der HLA-Antigene HLA-DR3 und HLA-DR4 (ZIEGLER et al., 1989) sowie des Antikörpers IA-2beta (ACHENBACH et al, 2008) sowie bestimmte Ernährungs- und Umweltfaktoren (ZIEGLER et al, 2003; KARJALAINEN et al., 1992; DAHLQUIST et al., 1991).

Bei etwa 90-95% der Typ-1-Diabetiker lässt sich eine gestörte humorale Immunität anhand des Auftretens diabetesassoziierter Antikörper (Insulinrezeptor-autoantikörper, Insulinautoantikörper (IAA), Inselzellantikörper (ICA) mit ihren Subgruppen Glutamatdecarboxylase-spezifische Antikörper (GAD-65) und Tyrosinphosphatase-spezifische Antikörper (IA2)) nachweisen, die inzwischen als

wichtige Diagnosekriterien für das Autoimmungeschehen etabliert sind (LESLIE et al., 1999, ROLL und ZIEGLER, 1997).

Des Weiteren existiert eine Unterscheidung des Diabetes mellitus Typ 1 in Typ 1a und Typ 1b. Typ 1a bezeichnet eine autoimmunologisch bedingte Destruktion der Beta-Zellen, Typ 1b ist gekennzeichnet durch eine idiopathische Zerstörung insulinproduzierender Zellen. Beide Formen sind gleichermaßen durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet. Diese Unterscheidung ist jedoch nur theoretischer Natur, könnte doch dem Typ 1b letztlich auch eine autoimmun getriggerte Zerstörung zugrunde liegen, wobei im Screening zu diesem Zeitpunkt kein Nachweis von entsprechenden Antikörpern geführt werden kann.

Nachdem in 2002 die Visualisierung von Beta-Zell-infiltrierenden Lymphozyten mittels Magnetresonanztomographie im Maus-Modell gelungen ist (MOORE et al, 2002) bleibt zu hoffen, dass hierdurch künftig eine frühere Diagnostik möglich sein wird, quasi im prädiabetischen Stadium.

### 1.3.2 LADA

Eine Sonderform des Diabetes mellitus Typ 1 ist der latente autoimmune Diabetes im Erwachsenenalter (LADA), der mit einem langsamen Verlust der Betazellfunktion verbunden ist. Ein rasches Versagen der Therapie mit oralen Antidiabetika sowie das Auftreten diabetesassoziierter Antikörper sind typisch (ZIEGLER et al., 1998). Studiendaten lassen annehmen, dass bis zu 15% der vermeintlichen Typ-2-Diabetiker als LADA entlarvt würden, würde man bei sämtlichen Patienten die inselassozierten Antikörper bestimmen ( TIBERTI et al, 2008).

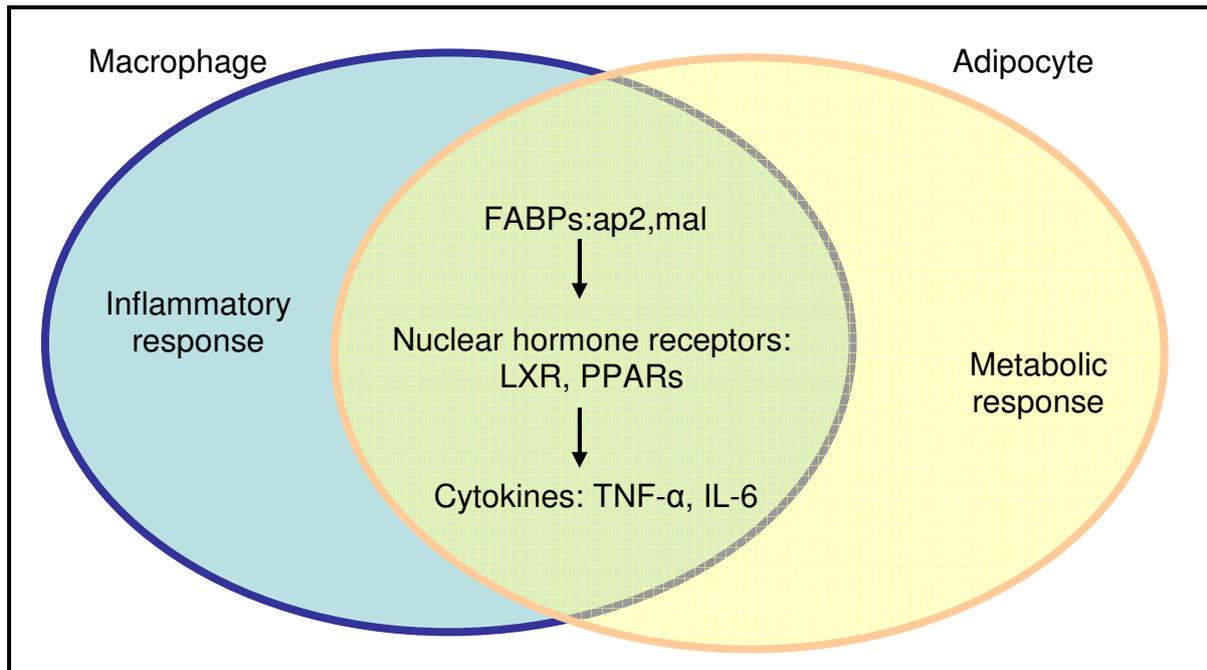
Dass beim latenten autoimmunen Diabetes im Erwachsenenalter genetische Merkmale sowohl des Diabetes mellitus Typ 1 als auch des Typ 2 zu finden sind, kann eine Erklärung dafür sein, dass sich auch phänotypisch ein Mischbild der beiden Erkrankungen findet (CERVIN et al., 2008).

### 1.3.3 Diabetes mellitus Typ 2

Das pathophysiologische Korrelat des Diabetes mellitus Typ 2, der sich meist im mittleren Erwachsenenalter manifestiert, ist zum einen eine periphere Insulinresistenz als Folge einer Überernährung mit konsekutiver Hyperinsulinämie der insulinabhängigen Organe wie Leber, Skelettmuskulatur und Fettgewebe und reicht vom Vorwiegen der Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem Vorwiegen des Sekretionsdefizits der Betazelle mit Insulinresistenz, zum anderen finden sich genetische Defekte der Insulinwirkung und der Insulinsekretion in Verbindung mit erworbenen Umweltfaktoren. Bei unzureichender Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Erschöpfung der pankreatischen Beta-Zelle, was nachfolgend die Eskalation der Therapie bis hin zur exogenen Insulinsubstitution erforderlich macht (UKPDS, 1994).

Als pathophysiologische Faktoren der Insulinresistenz werden u.a. ein vererbbarer Defekt der Insulin-Rezeptorfunktion (SHIMADA et al, 1990) sowie unterschiedliche Genmutationen (MOLLER et al, 1996) diskutiert. In den letzten Jahren ist zunehmend die Rolle des Fettgewebes als aktives endokrines Organ erkannt worden. Substanzen aus Fettzellen wie Resistin und TNF-alpha werden neben den beim Übergewicht chronisch erhöhten freien Fettsäuren und dem lokalen Glukokortikoidmetabolismus als Auslöser sowohl der Insulinresistenz als auch einer Insulinsekretionsstörung diskutiert (OHMURA et al, 2007; MOJIMINIYI et al, 2007; CAVAGHAN et al, 2000), wogegen hohe Adipopectin-Spiegel mit einem niedrigen Diabetes-Risiko vergesellschaftet sind (SPRANGER et al, 2003).

Nachfolgende Abbildung stellt die Rolle der Inflammation bei der Entwicklung der peripheren Insulinresistenz vereinfacht dar. Adipöses Gewebe wird von Makrophagen infiltriert und übernimmt zum Teil die Produktion von inflammatorischen Zytokinen.



**Abbildung 1:** Rolle der Inflammation bei Entwicklung peripherer Insulinresistenz

Zunehmend wird der gestörten Betazellsekretion die wesentliche Rolle bei der Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 beigemessen (FUKUDA-AKITA et al., 2008). Die gestörte Betazellfunktion wiederum ist mit dem Auftreten bestimmter genetischer Merkmale, z.B. dem Pro21Ala-Polymorphismus im PPAR $\gamma$ 2-Gen und Polymorphismen im TCF7L2-Gen sowie Gen-Umweltinteraktionen assoziiert (SANGHERA et al., 2008; PASCOE et al., 2007; HANSEN et al., 2005; STUMVOLL et al., 2002; O'RAHILLY et al., 2000)

Häufig tritt der Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf, dessen Entwicklung in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat (ELABBASSI et al., 2005).

Die umgangssprachliche noch verwendete, jedoch inzwischen veraltete Bezeichnung „Altersdiabetes“ für den Diabetes mellitus Typ 2 lässt erkennen, dass in der Vergangenheit mehrheitlich Personen im Erwachsenenalter von dieser Form betroffen waren. In den letzten Jahren wird Diabetes mellitus Typ 2 jedoch immer häufiger bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert als Folge der Überernährung und des damit verbundenen metabolischen Syndroms (CALI et al., 2008; MORRISON et al., 2008; DE FERRANTI et al., 2007).

## 1.4 Epidemiologie

Weltweit nimmt die Häufigkeit der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten kontinuierlich zu.

Laut WHO und Deutscher Diabetesgesellschaft gibt es zurzeit weltweit mehr als 194 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus, das sind 5,1 Prozent der erwachsenen Bevölkerung. Zwei Drittel davon leben in Entwicklungsländern. Die aktuellen Schätzungen für Deutschland belaufen sich auf ca. 6,4 Millionen Menschen mit behandeltem Diabetes mellitus, das sind etwa 7,6 Prozent der deutschen Bevölkerung (HAUNER et al., 2007). Im Vergleich zu den Daten aus 1988 ist es damit zu einem Anstieg der Erkrankungsrate um 54 Prozent gekommen (HAUNER et al., 2003)

Vor allem die Zahl der Typ-2-Diabetiker nimmt drastisch zu, zum einen durch den massiven Anstieg der übergewichtigen Menschen, zum anderen durch die höhere Lebenserwartung und die frühere Diagnosestellung (SCHERBAUM et al., 2005).

Die Deutsche-Diabetes-Union schätzt, dass in Deutschland bis 2010 10 Millionen Diabetiker diagnostiziert sein werden (Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2006. Kirchheim-Verlag.)

Etwa die Hälfte der Patienten nimmt orale Antidiabetika ein, ein Viertel ist insulinpflichtig. Schätzungsweise leiden 5-8% aller Diabetespatienten in Deutschland an einem Diabetes mellitus Typ 1. Bei weiteren 5-15%, die aufgrund der Entwicklung des Diabetes im mittleren und höheren Lebensalter dem Diabetes mellitus Typ 2 zugeordnet werden, ist vermutlich vom Vorliegen eines LADA auszugehen (NAIK et al., 2003; HAUNER, 1998; JANKA et al., 2002). In einer teils populationsbasierten internationalen Studie wurden bei 3 bis 50% der als Typ 2 diagnostizierten erwachsenen Diabetiker Antikörper gegen Glutamat-Decarboxylase gefunden (LANDIN-OLSSON, 2002; POZZILLI et al., 2001).

Vergleiche mit anderen europäischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit des Typ 2 Diabetes in der älteren Bevölkerung in Deutschland zu den höchsten in Europa zählt (RATHMANN et al., 2003).

Bis 2030 ist mit einem Anstieg der weltweiten Diabetes-Fälle auf 366 Millionen zu rechnen (Prävalenz 4,4%) (WILD et al., 2004).

## 1.5 Nicht-kurative Therapieprinzipien bei Diabetes mellitus Typ 1

Beim Diabetes mellitus Typ 1 ist die subkutane Insulintherapie zur Behandlung der Hyperglykämie unverzichtbar. Nach Einführung der Insulintherapie konnte die akute Letalität des ketoazidotischen Komas auf unter 1% gesenkt werden (BRETZEL, 1986). Heutzutage stellt die intensivierete Insulintherapie (ICT) nach dem Basis-Bolus-Prinzip in Verbindung mit einer strukturierten Schulung und kontinuierlicher diabetologischer Begleitung die Methode der Wahl dar. Eine Sonderform der intensivierten Insulintherapie steht in Form der Insulinpumpentherapie zur Verfügung. Trotz der differenzierten Therapiemöglichkeiten bleibt ein wesentliches Problem: Diabetes-assoziierte Sekundärkomplikationen wie Neuropathie und Mikro- und Makroangiopathie können selbst durch ein optimiertes Insulinmanagement mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckerregulation nur signifikant verzögert, jedoch nicht gänzlich verhindert werden. In der EURODIAB IDDM Complications Study lag die Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung bei Typ 1 Diabetikern bei 9% für Männer und 10% für Frauen (KOIVISTO et al., 1996). 30-40% der Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus leiden an einer Mikroalbuminurie (HARVEY et al, 2001), von denen wiederum bis zu 80% nach 10-15 Jahren eine Makroalbuminurie (> 300mg/dl/24h) entwickeln. 49% aller Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz sind Diabetiker (SCHWENGER et al., 2003).

In der 1993 veröffentlichten prospektiven Multicenterstudie DCCT konnte gezeigt werden, dass der HbA1c in der ICT-Gruppe zwar signifikant gesenkt werden konnte, allerdings kam es zu einem gehäuften Auftreten von ernsten Hypoglykämien (DCCT, 1993). Dies ist insbesondere in Hinblick auf die mit der Diabetes-Dauer zunehmende Entwicklung einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung bedeutsam (MEYER et al., 1998), erschwert durch eine häufig damit korrelierende autonome Neuropathie. Durch den Einsatz von seit 1996 verfügbaren Insulinanaloga konnte die postprandiale Synchronisation von Glucoseausschüttung und Insulinanflutung zwar deutlich verbessert werden (BOLLI 2006; SKRHA et al., 2002), allerdings stellen schwere Hypoglykämien weiterhin eine gefürchtete Komplikation der Insulintherapie dar (CHASE et al., 2001). Zudem zeigte die DCCT, dass manifeste Spätkomplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 nicht reversibel waren.

## 1.6 Ersatz des biologischen Inselzellapparates bei Diabetes mellitus Typ 1

Es steht außer Frage, dass eine normoglykämische Stoffwechsellage mit einem HbA1c unter 6,0% ohne gleichzeitig erhöhtes Risiko vermehrter hypoglykämischer Entgleisungen gegenwärtig nur durch den biologischen Ersatz des Inselzellapparates möglich ist, wie Teilergebnisse der ACCORD-Studie (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) - allerdings bei Patienten mit Typ-2-Diabetes - bestätigt haben. In der Gruppe mit intensiver antiglykämischer Therapie (Ziel-HbA1c unter 6,0%) wurde eine Zunahme der Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet (ACCORD-Study-Group, GERSTEIN et al, 2008).

Eine artefizielle Nachahmung der als kontinuierliche Glukosemessfühler, Insulinproduzenten sowie Insulinsezernierer fungierenden pankreatischen Beta-Zellen ist bislang trotz intensiver Forschungsbemühungen nicht möglich.

Der Ersatz des Inselzellapparates kann entweder durch Transplantation eines kompletten Pankreas bzw. Pankreassegmentes mit exokrinen und endokrinen Zellen (SUTHERLAND, 1993) oder aber durch Transplantation isolierter endokriner Zellverbände (FEDERLIN et al, 1992; MOREL, 1991), die aus einem oder mehreren Spenderpankreatata gewonnen werden, erreicht werden.

## 1.7 Die Geschichte der Transplantation

Die ältesten uns bekannten Berichte über Transplantationen entstammen dem Reich der Sagen und Legenden, als Beispiele seien der griechische Minotaurus mit dem Kopf eines Ochsen oder der ägyptische Gott Horus als Mensch mit einem Falkenkopf genannt. Cosmas und Damian, die Schutzpatronen der Ärzte und Chirurgen, ersetzten laut der Legende einem gläubigen Christen sein krebserstörtes Bein durch Transplantation des Unterschenkels eines schwarzhäutigen Äthiopiens.

Im 18. Jahrhundert begannen Naturwissenschaftler – insbesondere Physiker, Zoologen und Chemiker – und gelegentlich auch Ärzte und Mönche mit Tierexperimenten zur Transplantation. Einer der Pioniere war der französische Physiologe Henri-Louis Duhamel, der den Sporn eines Hahnes vom Fuß auf den

Kopf transplantierte – sowohl auf das gleiche Tier als auch auf Artgenossen. Die transplantierten Sporne erreichten auf dem Kopf überdimensionale Größen.

Erste Erfolge am Menschen stellten sich im 19. Jahrhundert durch die Entwicklung künstlicher Blutersatzlösungen (LOCKE und RINGER, 1890/1895) sowie durch Fortschritte in der Anästhesie und Aseptik ein.

Der Wiener Chirurg Emerich Ullmann transplantierte 1902 eine Niere vom Schwein in die Ellenbeuge einer urämischen Patientin. Technische Probleme führten zum Scheitern des Experimentes.

Alexis Carrel, der in Lyon, Chicago sowie am Rockefeller-Institut in New York arbeitete, entwickelte neue Operationstechniken wie die en-bloc-Transplantation, wusch die Nieren vor der Transplantation mit der neuen Locke-Lösung und führte nach der Transplantation histologische Untersuchungen durch. Mehr und mehr kristallisierte sich heraus, dass nur autologe Transplantate mehrere Jahre überleben konnten.

J.B. Murphy aus New York konnte bereits zwischen 1912 und 1914 die Rolle der Lymphozyten an der Abstoßung von transplantiertem Fremdgewebe zeigen. Er fand heraus, dass es Möglichkeiten gab, das lymphatische Gewebe z.B. durch Röntgenstrahlung zu schwächen. Erst in den 40er Jahren wurden diese Arbeiten wieder aufgegriffen und weiter entwickelt. Der Genetiker George Snell aus Maine führte 1948 den Terminus der Histokompatibilitätsgene bei Mäusen ein. Jean Dausset erhielt 1980 den Nobelpreis für die Entdeckung des analogen Komplexes beim Menschen 1952.

Auf der Basis dieser Ergebnisse stellten sich Anfang der 60er Jahre erste Erfolge bei der Transplantation von Gewebe auf nicht verwandte Empfänger ein durch die Verwendung von Ganzkörperbestrahlung und Milzbestrahlung sowie durch postoperative Kortisongabe zur Prophylaxe einer Nebenniereninsuffizienz.

Die durch die Bestrahlung auftretende Knochenmarkaplasie verhinderte allerdings längerfristige Erfolge, so dass zusätzlich 6-Mercaptopurin verabreicht wurde. Roy Calne machte 1960 die ersten Versuche mit Azathioprin, welches wesentlich besser zu handhaben war. 1962 überlebte erstmals ein Patient 21 Monate lediglich mit medikamentöser Immunsuppression. STARZL et al. gelang 1967 eine weitere Verbesserung der immunsuppressiven Therapie durch den klinischen Einsatz von

Anti-Lymphozytenglobulin. Als relativ unspezifische, polyklonale Antikörper gegen lymphozytäre Antigene, welche aus Pferden oder Kaninchen durch Injektion humaner Lymphozyten gewonnen werden, reagieren sie unmittelbar nach intravenöser Applikation mit allen Lymphozyten. Innerhalb von Minuten werden so vor allem die reifen T-Zellen aus der Zirkulation entfernt, wodurch sich besonders akute Abstoßungsreaktionen wirksam bekämpfen lassen (PADBERG et al., 1987).

Einen weiteren Durchbruch erfuhr die Transplantation durch die Entdeckung von Cyclosporin. 1970 wurden in Norwegen Bodenproben entnommen und die isolierten Mikroorganismen isoliert mit dem Ziel, neue Antibiotika zu entdecken. Der Stamm *Tolypocladium inflatum* Gams produzierte verschiedene zyklische Polypeptide, wobei der Metabolit Cyclosporin A zwar nur schwache antimykotische Eigenschaften zeigte, allerdings eine selektive, gegenüber anderen Zellen ca. 300mal stärkere Inhibition von Lymphozytenkulturen (J.F. BOREL und H. STÄHELIN, 1976). Durch die Wirkung auf T-Helferzellen, die fehlende myelotoxische Wirkung, die Wirkung sowohl auf zelluläre als auch humorale Immunabwehr sowie die Möglichkeit der Blutspiegelbestimmung konnten endlich deutliche Verbesserungen der Transplantationsergebnisse erreicht werden.

### 1.8 Pankreasorgantransplantation als Therapie-Option für den Diabetes mellitus Typ 1

In den 1960er Jahren fanden an der University of Minnesota in Minneapolis durch Lillehei und seinen Nachfolger Sutherland die wesentlichen Entwicklungen der Pankreastransplantation statt. Nachdem Lillehei die Duodenum-Pankreas-Transplantation entwickelt hatte, transplantierte er zusammen mit Kelly die erste vaskularisierte Bauchspeicheldrüse bei einer 28-jährigen Diabetikerin (KELLY et al, 1967). Zuvor wurde eine Bestrahlung des Organs vorgenommen, um die exokrine Funktion zu eliminieren. Das Organ funktionierte über 2 Monate.

Wie dem aktuellen Jahresbericht des Internationalen Pankreas-Transplantations-Registers (IPTR) der Universität von Minnesota zu entnehmen ist, sind bis 2004 weltweit 23043 Pankreastransplantationen durchgeführt worden, etwa 75 Prozent davon in den Vereinigten Staaten von Amerika (GRUESSNER et al., 2005).

Schätzungsweise erhöht sich die Zahl um etwa 10%, die nicht dem Register gemeldet wurden.

Bei der Pankreastransplantation werden folgende Kategorien unterschieden:

1. Simultane Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK)
2. Pankreas-nach-Nierentransplantation (PAK)
3. Alleinige Pankreastransplantation (PTA)

Die simultane Pankreas-Nieren-Transplantation findet am häufigsten Anwendung, da das funktionierende Pankreastransplantat die Stoffwechsellleistungen verbessert und damit diabetische Folgekrankungen wie Neuropathie, Retinopathie, Angiopathie und Nephropathie positiv beeinflusst (BIESENBACH et al., 2005). Dies führt letztendlich auch zu einer verbesserten Überlebensrate der transplantierten Niere sowie einer signifikanten Reduktion der Mortalität (DIETERLE et al., 2006; OJO et al., 2001; REDDY et al., 2003).

Die Allokation erfolgt HLA-kompatibel sowie in Abhängigkeit der Wartezeit. Die frühpostoperativen Ergebnisse der Pankreastransplantation werden im Wesentlichen bestimmt von der Qualität der Spenderorgane (Ischämiezeit, Alter und Dauer der Intensivtherapie des Spenders, Organpräservierung), typischen Risikofaktoren und vorbestehenden Problemen des Empfängers (z. B. zerebrale Arteriosklerose, koronare Herzerkrankung etc.) sowie der gewebsschonenden chirurgischen Technik bei der Spenderoperation und der Transplantation (SUTHERLAND et al., 2004; HERING et al., 2002).

Die Daten des IPTR zugrunde legend überleben im ersten Jahr nach Transplantation in der Gruppe SPK 85 bis 87 Prozent der Pankreastransplantate bei Insulinfreiheit des Transplantatempfängers. In den Gruppen PAK und PTA finden sich ähnliche Ergebnisse für das Ein-Jahres-Transplantatüberleben: 78 bis 85 Prozent bzw. 76 Prozent. Drei Jahre nach Transplantation sind in allen Kategorien noch etwa 62 Prozent der Patienten insulinfrei (IPTR, 2004).

**Tab. 3: 1-Jahres Patientenüberleben und Transplantatfunktion**

	SPK		PAK		PTA	
	USA	andere	USA	andere	USA	andere
Häufigkeit (2000-2004) [%]	71	91	21	4	8	5
Patientenüberleben (2000-2004) [%]	95	94	95	96	98	99
Überlebensraten der Nieren (2000-2004) [%]	89	92				
Überlebensraten des Pankreas (2000-2004) [%]	85	87	78	85	76	76

(Quelle: IPTR-Daten, 2004)

### 1.9 Inselzelltransplantation als Therapie-Option für den Diabetes mellitus Typ 1

Im Jahre 1972, nachdem es gelungen war, insulinproduzierende Langerhanssche Inselzellen zu isolieren, fanden durch W.F. Ballinger und P.E. Lacy sowie gleichzeitig durch den Ulmer Forscher Konrad Federlin die ersten erfolgreichen experimentellen Inseltransplantationen bei diabetischen Ratten statt.

Mit der ersten allogenen intraportalen Transplantation Langerhansscher Inselzellen im Jahr 1992 am Gießener Transplantationszentrum wurde die klinische Inselzelltransplantation als kuratives Therapieprinzip des Diabetes mellitus Typ 1 erstmals in Deutschland etabliert (BRETZEL et al., 1995).

Hierbei wird lediglich der endokrine Anteil des Pankreas (dieser entspricht etwa 1% der Gesamtorganmasse (CARROLL, 1992)) in einem aufwändigen Verfahren isoliert, gereinigt und nach CT- oder ultraschallgesteuerter perkutan-transhepatischer Punktion unter Lokalanästhesie sowie allenfalls leichter Sedierung in die Vena portae infundiert (s.u.).

Der Erfolg der Inselzelltransplantation wird anhand der C-Peptid-Spiegel und der Reduktion des Insulinbedarfs gemessen. Zahlreiche Studien belegen, dass das C-Peptid den besten Marker für die Beta-Zell-Funktion darstellt (ADA, 2001). Nach Alejandro et al. (1997) kann bereits ein niedrig-stabiler C-Peptid-Wert den Glucosestoffwechsel maßgeblich verbessern.

Ein Vorteil der Inseltransplantation gegenüber der Transplantation einer kompletten Bauchspeicheldrüse wird in der Tatsache gesehen, dass Post-Transplantationskomplikationen vor allem durch den exokrinen Anteil des Pankreas vermittelt werden (BRETZEL et al., 1986). Der operative Aufwand sowie das Risiko von Operationskomplikationen sind bei der Pankreastransplantation zudem beträchtlich höher als bei der Inselzelltransplantation. Intraabdominelle Blutungen, Anastomoseninsuffizienzen, Pankreasfisteln und –pseudozysten, Infektionen und Gefäßthrombosen, ggf. mit der Folge einer Re-Laparotomie, sind nur einige mögliche Komplikationen (SOLLINGER et al., 1998). Nennenswert ist zudem die Entwicklung einer Transplantationspankreatitis nach Transplantation eines kompletten Organs, die in vorübergehender und milder Form bei nahezu allen Patienten auftritt (LABRUZZO et al., 2006). Bei rund zehn bis 15 Prozent der Betroffenen kommt es jedoch zu schwereren, länger anhaltenden oder wiederholten Entzündungen, die zum Teil auch zum Funktionsverlust führen können.

Im Gegensatz zur Pankreastransplantation stellt die Implantation von Inselzellen in die Portalvene einen weitaus kleineren und komplikationsärmeren Eingriff dar. Blutungskomplikationen oder z.B. Pfortaderthrombosen nach portalvenöser Punktion und Infusion der Inselmasse sind selten (BUCHER et al., 2004). Weitere Optionen bei der Transplantation pankreatischer Inselzellen bestehen in der Möglichkeit, die Immunogenität und Antigenität der Inselzellen vor der Transplantation in vitro zu verändern, eine Verkapselung der Inselzellen durchzuführen, die Zellen an immunologisch günstige Orte zu transplantieren sowie in der Möglichkeit zur Kryopreservation (INOUE et al., 2000).

Zudem ist die Zukunft verheißungsvoll: Sollten Strategien wie die Xenotransplantation oder die Stammzelltherapie mit der Möglichkeit der Differenzierung von Vorläuferzellen in insulinproduzierende Betazellen Einzug in den klinischen Alltag halten, würde dies einen unendlichen Pool an Spenderzellen bedeuten.

### 1.9.1 Kategorien der Inselzelltransplantation

Man unterscheidet grundsätzlich drei Kategorien der Inseltransplantation:

1. SIK (= Simultaneous Islet-Kidney-Transplantation): Simultan bis wenige Tage nach erfolgter Nierentransplantation erhält der Organempfänger die isolierten Inselzellen des Spenders, von dem auch die Niere stammt. Für diese Kategorie kommen terminal niereninsuffiziente Typ-1-Diabetiker in Frage. Bei Bedarf kann der Organempfänger ggf. auch Inselzellen von mehreren Spenderorganen erhalten.
2. IAK (= Islet after Kidney Transplantation): Ehemals dialysepflichtige Typ-1-Diabetiker, die bereits eine Spenderniere erhalten haben und eine ausreichende Kreatinin-Clearance aufweisen ( $>45\text{ml/min}$ ), erhalten frühestens 6 Monate nach etablierter Nierentransplantation isolierte Inselzellen eines oder mehrerer Spenderpankrea.
3. ITA (= Islet Transplantation Alone): Eine alleinige Inseltransplantation wird bei Typ-1-Diabetikern durchgeführt, die an häufigen schweren Hypoglykämien bei gleichzeitiger Hypoglykämiewahrnehmungsstörung leiden (BRENDEL et al., 2001; SHAPIRO et al., 2000). Hierbei stellen vorbestehende typische diabetesassoziierte Folgeschäden wie Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie keine zwingenden Voraussetzungen für die Transplantation dar.

In Einzelfällen sind die Patienten nicht einer der o.g. Kategorien zuzuordnen. So wurden am Transplantationszentrum in Gießen Inselzellen in einen Patienten transplantiert, der vorher ein Lebertransplantat (IAL) erhalten hatte.

Die Allokation der Spenderorgane erfolgt über EUROTRANSPLANT (Leiden, Niederlande), mit den Mitgliedsstaaten Benelux, Deutschland, Österreich und Slowenien in Zusammenarbeit mit der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO).

### 1.9.2 Immunsuppression: Gießen Protokoll

**Tab. 4: Gießen-Protokoll (Ursprungs-Protokoll)**

- Inselpräparation: Endotoxinfreie Reagenzien
- Prä Transplantationem: Immunsuppression mit ATG/ALG 5mg/kgKG, -3d bis +10d
- Peri Transplantationem: Parenterale Ernährung, Infektprophylaxe (Gammaglobuline; Acyclovir; Vancomycin/Zienam)
- Post Transplantationem: *Immunsuppression:*
  - Prednisolon
  - Cyclosporin A (300-400ng/ml als Zielwert)
  - Azathioprin (75-100mg) oder
  - Mycophenolat-Mofetil (2x1g/d)
  - Diabetestherapie:*
  - Insulin intravenös
  - Adjuvanstherapie:*
  - Nikotinamid (2x1g/d)
  - Verapamil (3x80mg/d)
  - Pentoxifyllin (2x400mg/d)
  - Antioxidantien:  $\beta$ -Carotene 2x15000IU/d,
  - Vitamin C 1000mg/d, Vitamin E 400IU/d

(HERING et al., 1994; WEIMAR et al., 1999)

### 1.9.3 Grenzen und Herausforderungen der klinischen Inseltransplantation

Bisher konnte die klinische Inseltransplantation den Erwartungen aus den tierexperimentellen Untersuchungen nur teilweise gerecht werden.

Neben dem primären Mangel an Spenderorganen gibt es eine ganze Reihe möglicher Ursachen, die hier nur auszugsweise besprochen werden sollen:

### 1.9.3.1 Spenderorgan-Procurement

Schlechte Entnahmegüte mit zu langer sekundärer warmer und/oder kalter Ischämiezeit des Spenderorgans sowie Probleme bei Lagerung und Transport, Dauer der Intensivzeit sowie Dauer des Hirntodes bis zur Organentnahme beeinflussen die Organqualität (LAKEY et al. 1994, 2002; MURUVE et al, 2001) und führen zur Aktivierung inflammatorischer Prozesse (PRATSCHKE et al, 1999).

Todesursache, BMI und Alter des Spenders (BRANDHORST H. et al., 1995; BRANDHORST D. et al., 1994) sowie Vorerkrankungen des Spenders haben einen limitierenden Effekt auf die Inselzell-Ausbeute im Rahmen des konsekutiven Isolationsprozesses (MAHLER et al., 1999).

All diese Merkmale können einen entscheidenden Einfluss auf die Güte des Organs sowie die Gesamtausbeute der isolierten Zellen haben.

### 1.9.3.2 Inselisolation

Die Spenderinseln werden durch einen kontrollierten enzymatischen Digestionsprozess mittels Kollagenase aus dem gesamten Pankreas herausgelöst. Die Methode des Erstbeschreibers Moskalewski, die 1965 zunächst im Tierversuch etabliert wurde, wurde in den vergangenen Jahrzehnten schon mehrfach modifiziert. Heutzutage gilt die weitestgehend automatisierte, kontinuierliche Digestions-/Filtrationsmethode nach Ricordi und Lacy als Standard. Nach retrograder Injektion einer Kollagenaselösung via kanüliertem Ductus pancreaticus und temperatur- und flussgesteuerter Rezirkulation erfolgen eine enzymatische und mechanische Dissoziation des Pankreas. Die Gewebesuspension wird anschließend mittels Dichtegradientenzentrifugation gereinigt. Die Langerhansschen Inseln besitzen in der Regel eine geringere Dichte als das exokrine Pankreasgewebe und steigen daher im Dichtegradienten hoch (Purifikation) (RICORDI et al. und LACY et al., 1988/89). Durch kontinuierliche Verfeinerung der Isolationstechnik konnten sowohl die Inselausbeute pro Organ als auch die Gesamtanzahl transplantierbarer Zellen gesteigert und in der Folge die Transplantationsergebnisse deutlich verbessert werden. Nach Etablierung der neuen Methode konnte erstmalig

Insulinunabhängigkeit erreicht werden (BRETZEL et al, 1993, 1999). Innerhalb der letzten zehn Jahre wurde die Isolationsmethode am Transplantationszentrum in Gießen fortwährend modifiziert und optimiert (BRANDHORST et al, 1999, 2003, 2005, 2006).

Die Herausforderung bei der Inselzellisolation liegt unter anderem darin, das Organ soweit zu verdauen, dass die Inseln herausgelöst werden, ohne dabei die Inselarchitektur zu zerstören. Essentiell für eine erfolgreiche Inselisolierung ist die mechanische Auflockerung des Pankreasgewebes entlang der Läppchengrenzen bei der Kollagenaseinfusion via Ductus pancreaticus. Eine z.B. durch Entzündungen fibrotisch umgebaute Pankreasstruktur kann große Probleme bei der Distension bereiten (JAHR, 2006).

Für die Transplantatfunktion entscheidend sind sowohl Anzahl der isolierten Zellen als auch deren Reinheit und Viabilität. Letztere wiederum wird nicht zuletzt von Scherkräften der Dichtegradzentrifugation sowie durch die verwendeten, z.T. verunreinigten Chemikalien beeinflusst (LONDON et al., 1992). So kann eine Zytokinaktivierung durch Induktion einer gesteigerten Apoptosereaktion das Graftüberleben entscheidend verschlechtern (ECKHARD et al., 1996).

Um eine für die Transplantation ausreichende Inselzellmasse zu erhalten, werden durchschnittlich mehr als zwei Spenderorgane benötigt, in Einzelfällen wurden sogar bis acht Pankreata verwendet (BRENDDEL et al., 2001). Um Insulinunabhängigkeit zu erreichen, wurden in der Vergangenheit meist zwischen 8000 (BERTUZZI et al., 2001) bis 11000 (SHAPIRO et al., 2000) Inseläquivalente pro Kilogramm Körpergewicht transplantiert.

### 1.9.3.3 Weitere Einflüsse auf das Inselzelltransplantat

Peri- und posttransplantationem gibt es eine Reihe weiterer Einflüsse, die das Inseltransplantat bis hin zum kompletten Funktionsverlust schädigen können, wie zum Beispiel die verwendete Immunsuppression oder das Auftreten rekurrenter Autoantikörper. Morbidität und Mortalität der Empfänger können dadurch maßgeblich beeinflusst werden.

Die nachfolgende Tabelle fasst mögliche Ursachen der limitierten Erfolge bei der klinischen Inselzelltransplantation zusammen:

**Tab. 5: Ursachen limitierter Erfolge der klinischen Inseltransplantation**

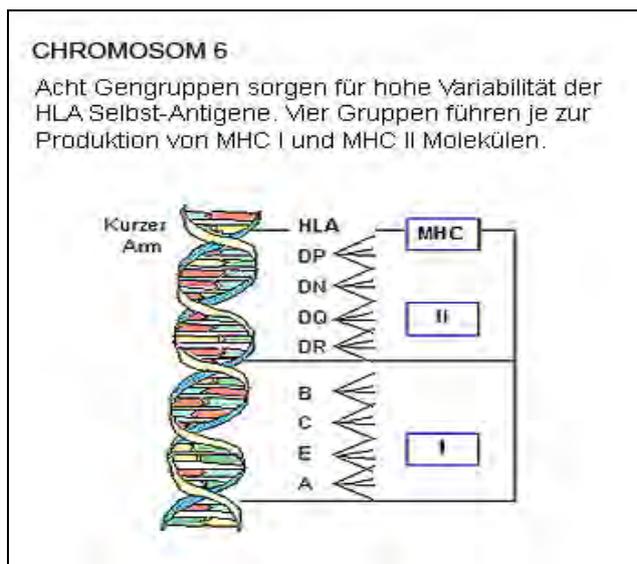
- Probleme im Organ-Procurement
- Geringe Inselausbeute durch mangelhafte Distension/Digestion und/oder Inselverlust im Reinigungsprozess
- Unzureichende Viabilität, Funktionalität und/ oder Reinheit der transplantierten Inseln
- Aktivierung der Gerinnungskaskade während der Infusion in die Vena portae
- Hypoxie der Inselzellen vor der Revaskularisation in der Leber
- Transplantatabstoßung durch zu hohe Immunogenität
- Ineffektivität der Immunsuppression
- Toxizität der Immunsuppression
- Toxizität durch Hyperglykämie
- Rekurrenz des Autoimmunprozesses im Inseltransplantat
- Infektanfälligkeit durch den herabgesetzten Immunstatus
- Frühe Inflammation und Apoptose
- Erhöhte Inzidenz von Malignomen im Langzeitverlauf

(KORSGREN et al., 2008 ; BERNEY et al., 2001; BOTTINO et al., 1998; BENNET et al., 1999; EL-OUAGHLIDI et al., 1999)

### 1.9.3.4 Bedeutung des HLA-Systems in der klinischen Inselzelltransplantation

Die Begriffe „Allo- und Autoimmunität“ sind wichtige Schlagworte innerhalb der Transplantationsmedizin. Vermittelt werden diese über den Haupthistokompatibilitätskomplex, eine Gruppe von Genen, denen für die Herstellung von Proteinen, die Immunerkennung und die immunologische Individualität eine außerordentlich wichtige Bedeutung zukommt. Die Gene sind auf Chromosom 6 lokalisiert.

Die Genprodukte, sogenannte MHC (major histocompatibility complex) – Moleküle (auch als human-leucozyte-antigen-Moleküle (HLA-Moleküle) bezeichnet), sind in die Zelloberflächen unserer Körperzellen integriert. Man unterscheidet MHC-I- und MHC-II-Moleküle.



**Abbildung 2:** Anordnung der HLA-Gene auf Chromosom 6

HLA-I-Moleküle werden von allen kernhaltigen Zellen exprimiert. Sie präsentieren intrazelluläre fremde Proteinfragmente, z.B. von Viren oder Bakterien. HLA-II-Moleküle sind auf Zellen beschränkt, die an einer bestimmten Immunantwort teilnehmen, sogenannten Antigen-präsentierenden Zellen.

Die körpereigenen T-Lymphozyten erkennen fremdes HLA entweder direkt oder sie erkennen fremde Proteinfragmente, die von körpereigenen HLA-Molekülen präsentiert werden. Die direkte Erkennung fremder HLA-Moleküle ist der wesentliche

Faktor für die Abwehr gegen fremdes Gewebe. Die inzwischen gut untersuchten Pathomechanismen der in-vivo-Funktion der HLA-Moleküle, die für die Antigenpräsentation für die T-Zelle verantwortlich sind und auf diesem Wege die Immunantwort ebenso bei Gesunden wie auch bei Transplantatempfängern einleiten, führen hierbei zu einem besseren Verständnis. (DYER et al., 1997).

Seit eine präzise Typisierung der HLA-Klasse-II-Allele auf DNA-Sequenzebene möglich ist, konnte eine deutliche Verbesserung der Transplantationsergebnisse durch eine verfeinerte Allokation erreicht werden (BEIN, 1994).

Doch trotz großer Fortschritte hinsichtlich der Entwicklung neuer immunsuppressiver Protokolle, der Allokation, der Transplantationskoordination sowie des Transplantationsvorgangs an sich führen Allo- und Autoimmunität in vielen Bereichen noch immer zu einer starken Einschränkung der Organverfügbarkeit.

So ist bei Nierentransplantationen bekannt, dass die Langzeit-Transplantat-Funktion eine hohe Korrelation zu einem Null-HLA-A-, -B-, -DR-Mismatch aufweist. (WEISS-SALZ et al., 2004; BRESNAHAN et al., 2002).

In der klinischen Inseltransplantation wurde bisher in der Regel ohne Rücksicht auf die HLA-Kompatibilität transplantiert. Unklar ist jedoch, ob der Grad der HLA-Übereinstimmung nicht doch einen Einfluss auf das Transplantatversagen hat.

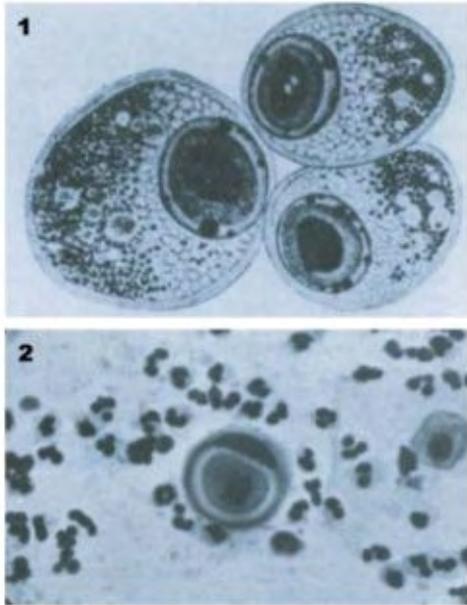
Es ist zu postulieren, dass eine hohe Übereinstimmung insbesondere auf HLA DR3 und DR4 bei den Transplantatempfängern zu einer hohen Rekurrenz des Autoimmunprozesses und damit ggf. zur autoimmunvermittelten Zerstörung des Inseltransplantates führen könnte (JAEGER et al., 1997).

Die Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität würde die Organverfügbarkeit allerdings wohl erheblich einschränken.

#### 1.9.3.5 Probleme durch opportunistische Infektionen am Beispiel des humanen Cytomegalievirus (HCMV)

CMV ist ein ubiquitäres doppelsträngiges DNA-Virus. Es gehört der Familie der Herpesviridae an. Serologischen Kriterien zufolge sind ca. 60-70% der adulten Bevölkerung asymptomatische Träger des HCMV (BABEL et al., 2000).

Beim immunkompetenten Erwachsenen führt CMV nur äußerst selten zu einer klinischen Manifestation, wogegen beim transplantierten und damit immunsupprimierten Patienten die CMV-Infektion zu symptomatischen Organerkrankungen, in schweren Fällen sogar bis zum Tode führen kann.



**Abbildung 3:** Typisches histologisches Bild einer Cytomegalievirusinfektion mit sogenannten „Eulenaugenzellen“

Die klinische Manifestation einer Infektion mit HCMV zeigt meist unabhängig vom transplantierten Organ ein ähnliches Bild. Das Virus kann fast jedes Organ befallen. Unspezifische Infektionszeichen sind Fieber, Anorexie, Myalgie und Arthralgie sowie Veränderungen im Blutbild. Oft gelingt der Nachweis von atypischen Lymphozyten. Eine weitere Folge der CMV-Infektion ist eine virusassoziierte Immunsuppression. Diese zeigt sich in mykotischen und bakteriellen Superinfektionen und kann sogar zur Reaktivierung anderer latenter Viren führen (BABEL et al, 2000), wodurch das Beschwerdebild zusätzlich verstärkt wird.

Drei Formen der CMV-Infektion können unterschieden werden: primäre Infektion, Reaktivierung und Superinfektion.

Die Inzidenz der CMV-Infektion post transplantationem variiert zwischen 23% und 85%; nur ca. die Hälfte der infizierten Patienten weisen klinische Manifestationen auf. Diese Daten sind abhängig vom serologischen Spender- und Empfänger-CMV-

Status, der CMV-Prophylaxe, der Sensitivität und Spezifität der verwendeten Testgeräte und –systeme und weiteren unspezifischen Faktoren.

CMV-Reaktivierungen sind häufig mit Immunreaktionen verbunden, die zu einer starken Zytokinfreisetzung führen. Es wurde beobachtet, dass bei hoher TNF-Alpha-Freisetzung die Inzidenz von CMV-Reaktivierungen deutlich erhöht war (REINKE et al., 1999). Nach Gabe eines monoklonalen Antikörpers (Muromonab CD3 (=OKT3)), der die vollständige Elimination der CD3-positiven Zellen aus dem Blut zur Folge hat und eine konsekutive massive Zytokinfreisetzung bewirkt, lässt sich anhand der einige Tage später ansteigenden CMV-Viruslast die so induzierte Reaktivierung nachweisen (DOCKE et al., 1994).

Immunmodulierende virale Infektionen wie CMV und begleitende inflammatorische Prozesse können zu einer Destruktion der Beta-Zellen führen und werden daher als mögliche Auslöser eines Diabetes mellitus Typ 1 diskutiert (RABINOVITCH et al., 1998).

Neuere Studien zur Pankreastransplantation lassen vermuten, dass eine CMV-Infektion post transplantationem keinen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben zu haben scheint (MALAISE et al., 2005), bei der Nierentransplantation hingegen findet sich ein erhöhtes Risiko für eine akute und chronische Transplantatabstoßung in Zusammenhang mit einer CMV-Infektion (HELANTERA et al., 2006; SAGEDAL et al., 2004, SOLA et al., 2003).

Die Rolle von CMV-Infektionen im Rahmen der klinischen Inselzelltransplantation ist bislang unklar.

#### 1.9.4 Aktueller Stand der klinischen Inselzelltransplantation

Den Daten des weltweiten Inseltransplantationsregisters (ITR, International Islet Transplant Registry), welches in Gießen geführt wird, kann man entnehmen, dass zwischen Januar 1990 und Dezember 2005 1049 allogene Transplantationen pankreatischer Inselzellen gemeldet wurden. Zwei Drittel der Transplantationen wurden an folgenden elf Zentren durchgeführt:

**Tab. 6: Zentren mit mehr als 20 Inselzelltransplantationen**

Zentrum	Tx-Zeitraum	Anzahl Tx
Edmonton	1991 – 2005	99
Gießen	1992 – 2005	93
Mailand	1991 – 2005	79
Brüssel (freie Universität)	1994 – 2005	74
Minneapolis	1991 – 2005	66
Miami	1991 – 2005	55
Genf	1994 – 2005	39
GRAGIL (Genf)	1999 – 2005	34
Nordic Network (Uppsala)	2001 – 2005	32
Philadelphia	2001 – 2005	30
Brüssel (Louvain)	2000 – 2005	24

(Quelle: Daten des Inseltransplantationsregisters, 2006, Gießen)

Nach den Daten des ITR findet sich ein Ein-Jahres-Transplantations-Überleben von 82% und eine Ein-Jahres-Insulinunabhängigkeitsrate von 43%. Das durchschnittliche Patienten-Überleben liegt bei 97%; 96% bei sowohl IAK- als auch SIK-Patienten sowie 100% bei ITA-Patienten.

Nach Veröffentlichung des Edmonton Reports (SHAPIRO et al., 2000), der eine Ein-Jahres-Insulinunabhängigkeitsrate von etwa 80% versprach, rückte die klinische Inselzelltransplantation als echte Alternative zur Pankreastransplantation bzw. zur intensivierten Insulintherapie mehr und mehr in den Fokus führender Diabeteszentren weltweit. In der Folge war ein deutlicher Anstieg an Aktivitäten

klinischer Inselzelltransplantationszentren zu verzeichnen. Allein zwischen 1999 und 2005 wurden 652 Patienten an 47 Zentren weltweit transplantiert (ITR, 2006).

Die initial vielversprechende Modifikation des zunächst in Gießen entwickelten immunsuppressiven Protokolls durch die Arbeitsgruppe in Edmonton war der Verzicht auf Steroide unter Beachtung einer Mindest-Anzahl an transplantierten Inseläquivalenten (mind. 11.000 pro Kilogramm Körpergewicht, dies entspricht einer etwa doppelt so hohen Zahl isolierter Inseln als bisher üblich), einer konsequenten Verhinderung der sekundären warmen Ischämiezeit sowie die Einhaltung der kalten Ischämiezeit unter 8 Stunden. Zudem sieht das Protokoll die Vermeidung tierischer Pufferlösungen während der Isolation vor. Die Transplantation pankreatischer Inselzellen erfolgte ausschließlich bei Typ-1-Diabetikern mit schweren Hypoglykämien und schwer kontrollierbarer Glucosehomöostase, allerdings ohne dialysepflichtige diabetische Nephropathie. Die strikte Empfängerauswahl sieht zudem einen konsequenten Ausschluss von Patienten mit Übergewicht oder Insulinresistenz vor. Die isolierten Inselzellen wurden ohne Kultivierung frisch transplantiert. Das immunsuppressive Protokoll beinhaltete die Induktionstherapie mit einem monoklonalen Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper (Daclizumab) sowie die dauerhafte Therapie mit niedrig dosiertem Tacrolimus und Sirolimus (SHAPIRO et al., 2000), wie in der nachfolgenden Tabelle gezeigt.

#### **Tab. 7: Edmonton-Protokoll**

- Pro Empfänger Transplantation von zwei bis vier Spenderorganen (Median: 2)
- >11.000 Inseläquivalente pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers
- Frisch isolierte Inselzellen, sequentiell transplantiert
- Steroid-freies Immunsuppressives Protokoll:
  - Daclizumab zur Induktion (5x)
  - Tacrolimus 3-8ng/ml
  - Sirolimus 15-20ng/ml

Als Reaktion auf die Erfolge des Edmonton-Protokolls wurde durch das Immune Tolerance Network der NIH eine internationale Multicenter-Studie an insgesamt 9 Zentren in Nordamerika und Europa (Boston, Edmonton, Genf, Gießen, Mailand,

Miami, Minneapolis, Seattle und St- Louis) ins Leben gerufen. Insgesamt 36 Patienten wurden nach dem Edmonton-Protokoll, teilweise mit leichten Modifikationen bezüglich der Empfängerauswahl und der Isolationstechnik, transplantiert. Die Ein-Jahres-Transplantatüberlebensrate betrug 72%, 44% der Patienten wurden innerhalb eines Jahres insulinunabhängig. Bei 28% der Patienten kam es innerhalb eines Jahres zu einem vollständigen Transplantatverlust. Zwei Jahre nach Transplantation waren jedoch nur noch 5 Patienten insulinunabhängig (SHAPIRO et al., 2006).

Aus dem ITR ist bekannt, dass gegenwärtig die längste dokumentierte Insulinunabhängigkeit eines Typ-1-Diabetikers nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation über neun Jahre anhält, am Transplantationszentrum in Gießen konnte in einem Fall eine Insulinunabhängigkeit von sieben Jahren erreicht werden (eigene Beobachtung). Diese überaus erfolgreichen Verläufe sind derzeit jedoch noch Einzelfällen vorbehalten.

Die aktuellen Daten des ITR zeigen gegenwärtig folgende Ein-Jahres-Daten: Überlebensrate von Inseltransplantaten weltweit 82%, Insulinunabhängigkeitsrate 42% und Patientenüberlebensrate 98%. Diese Daten zeigen eine deutliche Verbesserung der Erfolgsraten der klinischen Inselzelltransplantation innerhalb der letzten Jahre. Im Langzeitverlauf ist jedoch ein protrazierter Funktionsverlust zu verzeichnen.

Mehr und mehr zeichnet sich ab, dass die absolute Insulinunabhängigkeit zwar weiterhin als das oberste Ziel der Inseltransplantation gilt, jedoch scheint auch eine partielle Grafftfunktion, gemessen an persistierender C-Peptidsekretion, von Bedeutung zu sein, insbesondere in Hinblick auf eine stabile Glucosehomöostase und die Vermeidung schwerer Hypoglykämien (ALEJANDRO et al., 1997; RYAN et al., 2005; PILEGGI et al., 2006).

Nach Johnson et al. (2004) führen allein diese Aspekte zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der transplantierten Patienten, insbesondere aufgrund fehlender oder zumindest deutlich reduzierter schwerer Hypoglykämien.

### 1.9.5 Voraussetzungen für eine Inselzelltransplantation

Da Diabetes in der heutigen Zeit eine im Regelfall gut zu behandelnde Erkrankung ist, stellt sich aufgrund oben angeführter Risiken der klinischen Inselzelltransplantation für den Patienten die Indikation zur Transplantation gegenwärtig fast ausschließlich bei Typ-1-Diabetikern mit schweren diabetesassoziierten Sekundärkomplikationen, insbesondere bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, die ohnehin auf ein Nierentransplantat warten oder bereits eine Niere erhalten haben und für das Nierentransplantat immunsuppressiv behandelt werden müssen.

Eine zweite Gruppe, die deutlich von der durch die Inselzelltransplantation angestrebte Normoglykämie profitieren könnte, umfasst Patienten mit häufigen schweren Hypoglykämien bei nachgewiesener massiver Hypoglykämiewahrnehmungs- und -gegenregulationsstörung. Hier ist nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eine Immunsuppression lediglich aufgrund der Inseltransplantation durchaus zu vertreten.

### 1.10 Ziele der vorliegenden Arbeit

Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Analysen von Einflussfaktoren für Patienten- und Transplantatüberleben sowie von Effekten der Transplantatfunktion auf Stoffwechsel- und Organparameter im Gesamtkollektiv der zwischen 1992 und 2005 am Gießener Transplantationszentrum inseltransplantierten Patienten.

In der Literatur werden zahlreiche Faktoren diskutiert, die möglicherweise einen Einfluss auf das Transplantatüberleben bzw. den Verlust des Inselgrafts und damit die Rate der Insulinunabhängigkeit haben. So ist unter anderem die Rolle der HLA-Kompatibilität für das primäre Transplantatüberleben bei der klinischen Inselzelltransplantation gleichermaßen unklar wie auch die Bedeutung der Persistenz und Reokkurrenz diabetesassoziiierter Autoantikörper. Da das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 1 mit dem Vorhandensein bestimmter HLA-Antigene assoziiert ist (ZIEGLER et al., 1990), liegt die Vermutung nahe, dass persistierende oder neuauftretene diabetesassoziierte Auto-Antikörper (GAD, ICA, IA-2) in gewisser

Weise von dem Grad der HLA-Kompatibilität beeinflusst werden. Es ist daher zu prüfen, welchen Einfluss Persistenz bzw. Neuauftreten von Auto-Antikörpern nach der Transplantation Langerhansscher Inselzellen auf das endokrine Transplantat haben.

Die Reaktivierung von Cytomegalievirus (CMV) stellt eine häufige Komplikation bei Organtransplantationen dar und ist mit einem erhöhten Risiko von Peri- und Posttransplantationsmorbidity und –mortality assoziiert (RUBIN, 1990). Die Reaktivierung latenter CMV-Infektionen wird durch verschiedene Faktoren begünstigt (z.B. Gabe T-Zell-depletierender Antikörper, Verwendung zytotoxischer Substanzen, inflammatorische Prozesse etc.) (FISHMAN et al., 1998).

Zur Bedeutung einer CMV-(Re)Aktivierung auf das Inselgraft ist bisher wenig bekannt.

Eine Inselzelltransplantation nach bereits erfolgter Nierentransplantation (IAK) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und terminaler Niereninsuffizienz soll nicht nur den Glukose-Stoffwechsel verbessern und die Hypoglykämierate senken, sondern die Progression diabetesbedingter Sekundärkomplikationen hemmen, insbesondere in Hinblick auf eine Diabetes-induzierte Glomerulosklerose der Transplantatniere mit chronischem Transplantatverlust. Studien an Patienten nach alleiniger Nierentransplantation zeigen, dass ein Post-Transplantationsdiabetes als unabhängiger Risikofaktor die kardiovaskuläre Morbidity und Mortality erhöht (FERNANDEZ-FRESNEDO et al., 2003). Demgegenüber stehen nephrologischerseits Befürchtungen, die nachfolgende additive Inseltransplantation könne die Funktion der Transplantatniere beeinträchtigen. Bislang existieren keine publizierten Daten, die über diese Zusammenhänge Aufschluss geben.

Folgende Sachverhalte sollen geprüft werden:

- Welche Rolle spielt die HLA-Kompatibilität für
  - a) die Inselzelltransplantatfunktion
  - b) das Auftreten einer CMV-Infektion
  - c) die (Re-) Okkurrenz inselzelloassoziierter Autoimmunität?
- Welche Rolle spielt eine post transplantationem auftretende CMV-Infektion für die Inselzelltransplantatfunktion?

- Welche Rolle spielt das Geschlecht von Transplantatempfänger und Organspender für die Inselzelltransplantatfunktion?
- Welche Rolle spielt die immunsuppressive Therapie?
- Welchen Einfluss hat die additive Inselzelltransplantation auf die Nierenfunktion im IAK-Kollektiv?
- Effekte der Inselzelltransplantation auf
  - a) metabolische Parameter, insbesondere Glucosehomöostase
  - b) Diabetesbedingte Sekundärkomplikationen, insbesondere Pro – bzw. Regression
  - c) Hypoglykämierate
  - d) Knochenstoffwechsel
  - e) Lebermorphologie

## 2 Studienkollektiv und Methoden

### 2.1 Einschluss- und Drop-Out-Kriterien

**Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien für eine Transplantation pankreatischer Inselzellen bei Typ-1-Diabetikern**

**Einschlusskriterien (eines oder mehrere der Kriterien erfüllt Tx-Indikation):**

- Terminale Niereninsuffizienz und Listung zur Nierentransplantation (SIK)
- Vorangegangene Nierentransplantation (IAK), mindestens 6 Monate stabile Funktion etabliert
- Simultane oder vorangegangene andere Organtransplantation (z.B. simultane Insel-Herz-Tx), mindestens 6 Monate stabile Funktion etabliert
- Rezidivierende schwere Hypoglykämien aufgrund von Wahrnehmungs-/Gegenregulationsstörungen (ITA)

**Ausschlusskriterien (eines oder mehrere der Kriterien erfüllt Tx-Kontraindikation):**

- Alter < 18 oder > 65 Jahre
- Diabetesdauer weniger als 10 Jahre
- Diabetesmanifestation nach dem 35.Lebensjahr
- C-Peptid-Restsekretion (>0,5ng/ml nach iv. Glukagon- oder Arginingabe)
- Body-Mass-Index > 28
- Ausgeprägte Insulinresistenz (Insulinbedarf > 0,9IE/kg Körpergewicht)
- Kreatinin-clearance < 45ml/min (außer bei SIK)
- Portale Hypertension
- Floride Infektionen (insbesondere Hepatitiden)
- Florides Ulcus ventriculi oder duodeni
- Psychotische Erkrankung
- Non-Compliance
- Medikamenten- oder Drogenabusus
- Malignom (außer bei kurativer Therapie und Rezidivfreiheit für > 5 Jahre)
- unbehandelte koronare Herzerkrankung mit relevanter kardialer Insuffizienz
- unbehandelte diabetische proliferative Retinopathie

Bis 2005 erhielten am Inselzelltransplantationszentrum in Gießen 91 Patienten eine allogene intraportale Inselzelltransplantation (53 SIK, 25 IAK, 12 ITA und 1 IAL). In die HLA-Untersuchung konnten 47 Patienten eingeschlossen werden, in die CMV- und Geschlechterverteilung-Untersuchung 57 Patienten und in die IAK-Untersuchung 19 Patienten. An der Nachsorgeuntersuchung nahmen 32 Patienten teil, wovon 25 Patienten in die vorliegenden Untersuchungen eingeschlossen wurden.

Der Einfachheit halber wird das CMV- und Geschlechterverteilungs-Kollektiv im Folgenden als CMV-Kollektiv bezeichnet, da das Patientengut identisch ist.

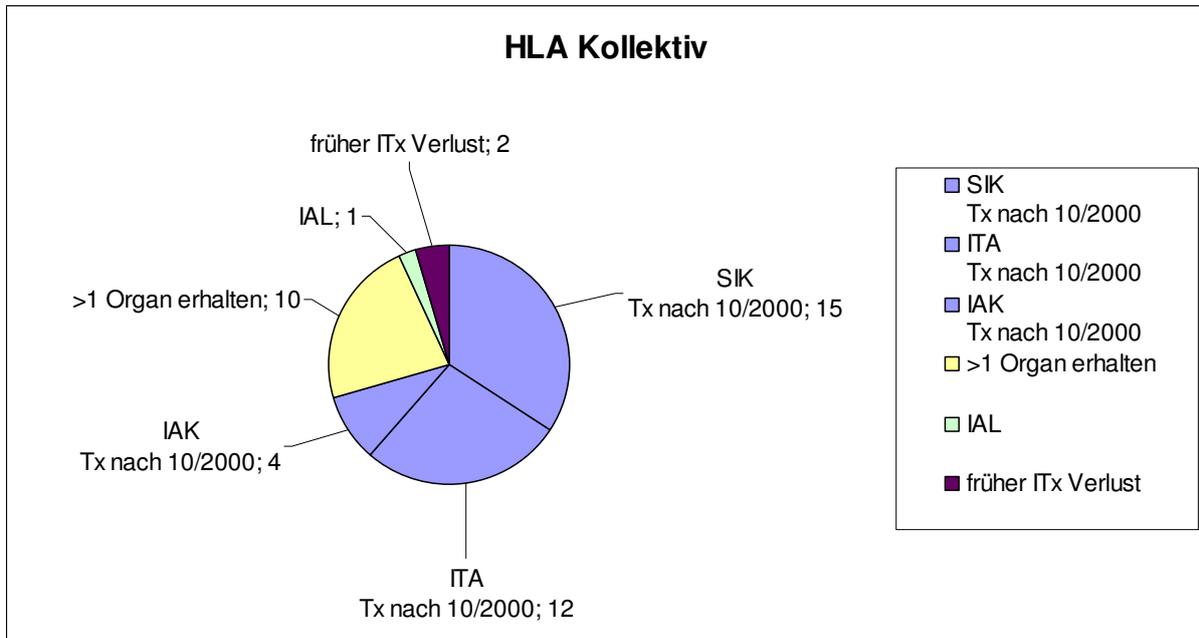
In die vorliegenden Subgruppen-Untersuchungen nicht eingeschlossen wurden Patienten, die eine alleinige Inseltransplantation (ITA) oder eine Insel-nach-Leber-Transplantation (IAL) erhalten hatten sowie Patienten, die einen frühen Transplantatverlust (definiert als C-Peptid  $< 0,5\text{ng/ml}$  innerhalb der ersten 2 Wochen nach Transplantation, s.a. Abb. 5) erlitten hatten.

Hinsichtlich der Nachsorgeuntersuchung wurden Patienten nicht berücksichtigt, die das Transplantationszentrum vor oder während des Untersuchungszeitraumes gewechselt hatten, z.B. aufgrund einer erneuten Listung zur Inselzell- oder Pankreastransplantation.

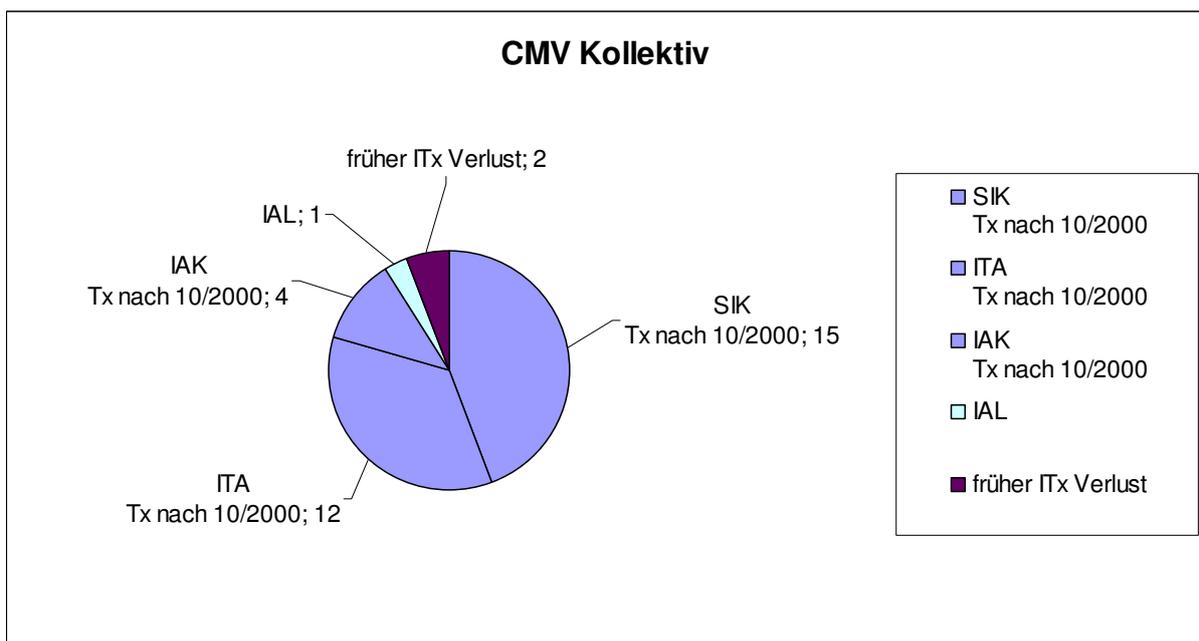
Weitere Drop-Out-Kriterien im Langzeit-Kollektiv waren Tod, schwere Erkrankungen, die eine Teilnahme am Untersuchungsprogramm unmöglich machten und persönliche bzw. familiäre Gründe von Seiten der Patienten.

#### 2.1.1 Spezielle Einschluss- und Drop-Out-Kriterien im HLA- und CMV-Kollektiv

Eingeschlossen wurden Patienten, die in der Zeit vom 26.11.1992 bis zum 09.10.2000 am Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität entweder eine simultane Insel-Nieren-Transplantation oder eine Insel-nach-Nieren-Transplantation erhielten und deren Nachbeobachtungszeit ab dem Zeitpunkt der Inseltransplantation mindestens 12 Monate betrug.



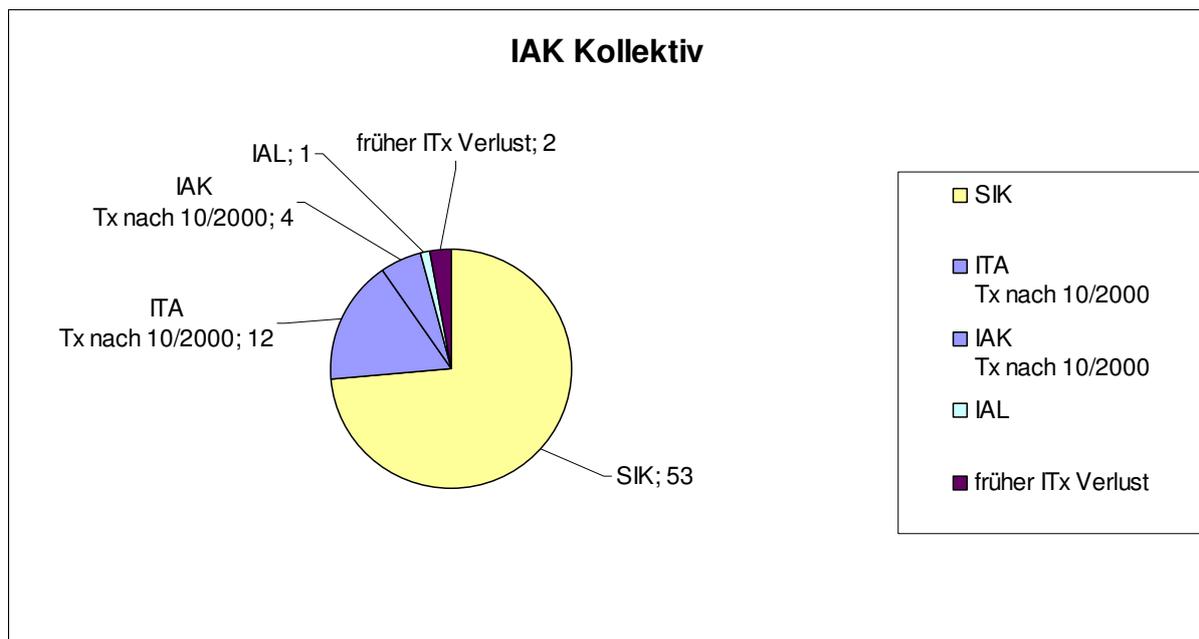
**Abbildung 4:** DropOut Kriterien HLA Kollektiv



**Abbildung 5:** DropOut Kriterien CMV Kollektiv

### 2.1.2 Spezielle Einschluss- und Drop-Out-Kriterien im IAK-Kollektiv

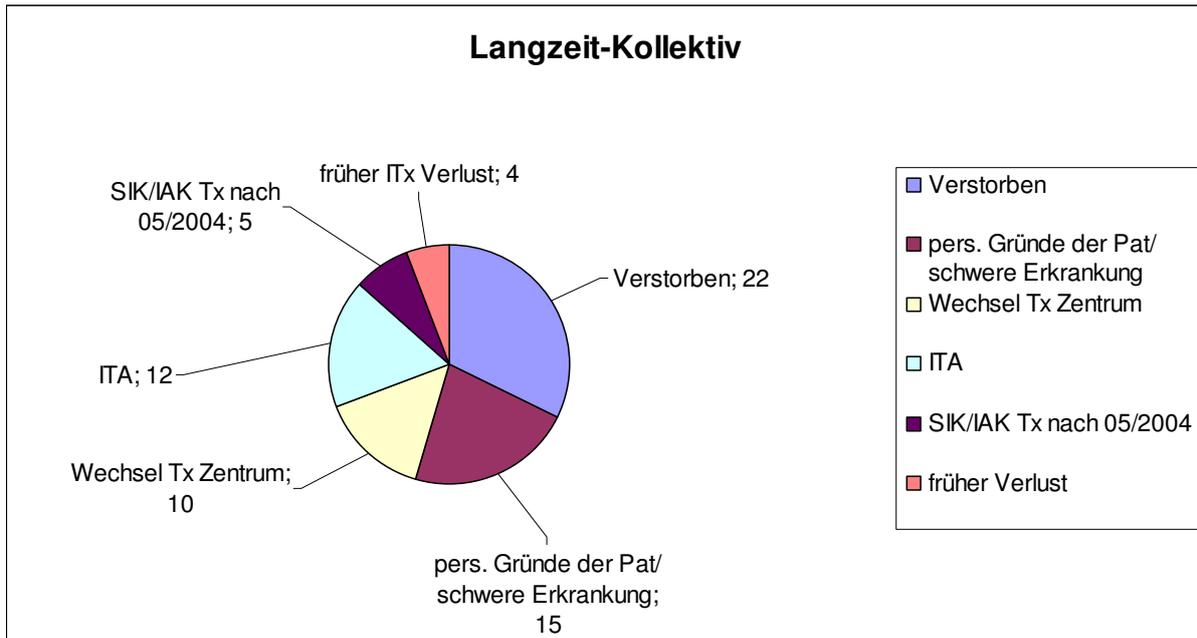
Eingeschlossen wurden lediglich Patienten, die in der Zeit vom 26.11.1992 bis zum 09.10.2000 am Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität eine Inselnach-Nieren-Transplantation erhalten haben und deren Nachbeobachtungszeit ab dem Zeitpunkt der Inseltransplantation mindestens 12 Monate betrug.



**Abbildung 6:** DropOut Kriterien IAK Kollektiv

### 2.1.3 Spezielle Einschluss- und Drop-Out-Kriterien im Langzeit-Kollektiv

Eingeschlossen wurden am Transplantationszentrum in Gießen inselzelltransplantierte Patienten, die im Zeitraum vom 01.06.2004 bis 31.05.2005 an einer Nachsorgeuntersuchung teilnahmen und deren Nachbeobachtungszeit ab dem Zeitpunkt der Inseltransplantation mindestens 12 Monate betrug.



**Abbildung 7:** DropOut Kriterien Langzeitkollektiv

## 2.2 Herkunft der Spenderinseln

Transplantiert wurden ausschließlich humane Spender-Inseln von hirntoten Multiorganspendern, die ihre Zustimmung zur Organentnahme entweder bereits zu Lebzeiten dokumentiert hatten, z.B. in Form eines Organspende-Ausweises, und/oder bei denen die Zustimmung durch die Angehörigen vorlag.

Für Organentnahme und Organprocurement gelten die Kriterien von EUROTRANSPLANT (Leiden, Niederlande). Aufgrund des aktuell besseren Outcomes der Pankreastransplantation werden die zur Organtransplantation freigegebenen Spenderpankreatata zunächst den Pankreastransplantationszentren angeboten. Wird das Organ zur kompletten Transplantation abgelehnt, wird es für die Inselzelltransplantation angeboten. Pankreatata von Spendern mit einem Alter über 55 Jahren oder einem BMI über 30kg/m<sup>2</sup> werden direkt für die Inseltransplantation angeboten.

### 2.3 Allokation der Spenderinseln

Folgende Faktoren haben sich in der von EUROTRANSPLANT durchgeführten Auswahl der zur Inselzellisolierung in Frage kommenden Spender-Pankreata als besonders beachtenswert herauskristallisiert:

- Alter des Spenders
- Todesursache
- Körpergewicht des Spenders
- Plasma-Glukose-Spiegel
- Kalte Ischämiezeit
- Intensivzeit
- Reanimationsdauer

(MAHLER et al., 1999, ZENG et al., 1994)

Zudem wurden nur Organe von verstorbenen Spendern verwendet, in deren Krankengeschichte keine Glucoseintoleranz, kein manifester Diabetes und kein chronischer Alkoholmissbrauch bekannt war (Eurotransplant, 2004).

### 2.4 Allokation der Empfänger

Die Auswahl des in Frage kommenden Empfängers zur Transplantation des vorliegenden Spenderorgans erfolgte in den Kategorien Insel-nach-Niere (IAK) und Inseltransplantation alleine (ITA) einzig ABO-kompatibel, die HLA-Typisierung wurde in diesen Fällen als Kriterium für das Spender-Empfänger-Matching nicht berücksichtigt.

In der Kategorie Simultane-Insel-Nieren-Transplantation mussten zusätzlich die Allokationskriterien für die Nierentransplantationen beachtet werden. Auch hier ist in erster Linie die Blutgruppenkompatibilität die notwendige Voraussetzung zur Transplantation. Zudem ist in Hinblick auf einen größtmöglichen Transplantationserfolg bezüglich der Niere eine weitgehende Übereinstimmung der HLA-Merkmale anzustreben (OPELZ et al, 1994 und 2007).

Ein weiterer Dringlichkeitsfaktor bei der Organallokation ist prinzipiell die Wartezeit. Diese beginnt bei der Inseltransplantation mit der Aufnahme auf die Warteliste, bei der Nierentransplantation mit dem ersten Tag der Nierenersatztherapie.

In den meisten Fällen fand bei der Allokation zur Inseltransplantation zudem die Inseläquivalenzzahl pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers Beachtung.

## 2.5 Methode der Inselisolation

Das Prinzip der Inselzellisolation wurde bereits in der Einleitung beschrieben. Die Isolation der zur Transplantation verwendeten Inselzellen erfolgte nach Distension mit aufgereinigter Kollagenase (Liberase, Roche) und dynamischer Digestion gefolgt von einer kontinuierlichen, hyperosmolaren Dichtegradientenzentrifugation in einem semiautomatischen System. Im Anschluss daran erfolgte die Quantifizierung, Reinheitsbestimmung und Qualitätskontrolle (Morphologie, Viabilität, glukosestimulierte Insulinsekretion). Die anschließende dreitägige Kultivierung der gewonnenen Inseln in einem Zellkulturansatz diente der Regenerierung der Inselzellen. Die nachfolgende Tabelle fasst die wichtigsten Verfahrensschritte zusammen:

**Tab. 8: Übersicht der Verfahrensschritte zur Inselzell-Isolation und Inselzell-Kultivierung**

- Pankreasdukt-distension (*hochgereinigte Kollagenase (Liberase, Roche)*)
- Enzymatische Digestion (*hochgereinigte Kollagenase (Liberase, Roche), Endotoxin-freie Substanzen*)
- Semi-automatische Gradientenzentrifugation auf kontinuierlichem Dichtegradienten
- Ausreichende funktionale Inselmasse (Qualitätskontrolle)
  - Volumenbestimmung/Reinheit (Purifikation)
  - Viabilität
  - Insulinsekretion auf Glukosestimulationsreiz
  - Sterilität
- Kultivierung (37°C, 3 Tage)

### 2.5.2 Inselreinheit (Purifikation)

Die Bestimmung des Reinheitsgrades der mittels Dichtegradientenzentrifugation gewonnenen Inselfraktion erfolgte mittels Invertmikroskop bei 40facher Vergrößerung und visueller Beurteilung der relativen Häufigkeit von Inselgewebe und Nicht-Inselgewebe. Nach Zugabe von Hanks-Lösung und Zentrieren der Gewebe erfolgte die Schätzung des relativen Anteils von Inselgewebe am Gesamtgewebe. Ein Anteil von z.B. 90 Prozent Inselgewebe der Gesamtmasse wurde als 90 Prozent rein bezeichnet.

### 2.5.3 Inselviabilität

Die Viabilität von Inselzellen vor bzw. nach Dichtegradientenzentrifugation wurde in Anlehnung an die Methoden von JONES et al. (1985) und LONDON et al. (1990) geprüft. Hierbei wird anhand einer fluoreszenzmikroskopischen Analyse der prozentuale Anteil lebender Inselzellen an der gesamten Inselpopulation visuell bestimmt.

### 2.5.4 Inseläquivalenzzahl (IEQ)

Die Inseläquivalenzzahl ist ein standardisierter Parameter zur Quantifizierung der Inselzellen. Als Inseläquivalent wird eine idealisierte Standardinselzelle mit einem Durchmesser von 150µm bezeichnet. Zur Bestimmung des Inseläquivalents (IEQ) werden die Inselzahl und das Inselvolumen verwendet. Das absolute Inselzellvolumen des humanen Pankreas beträgt etwa 1 ml.

### 2.5.5 Inselzellvolumen

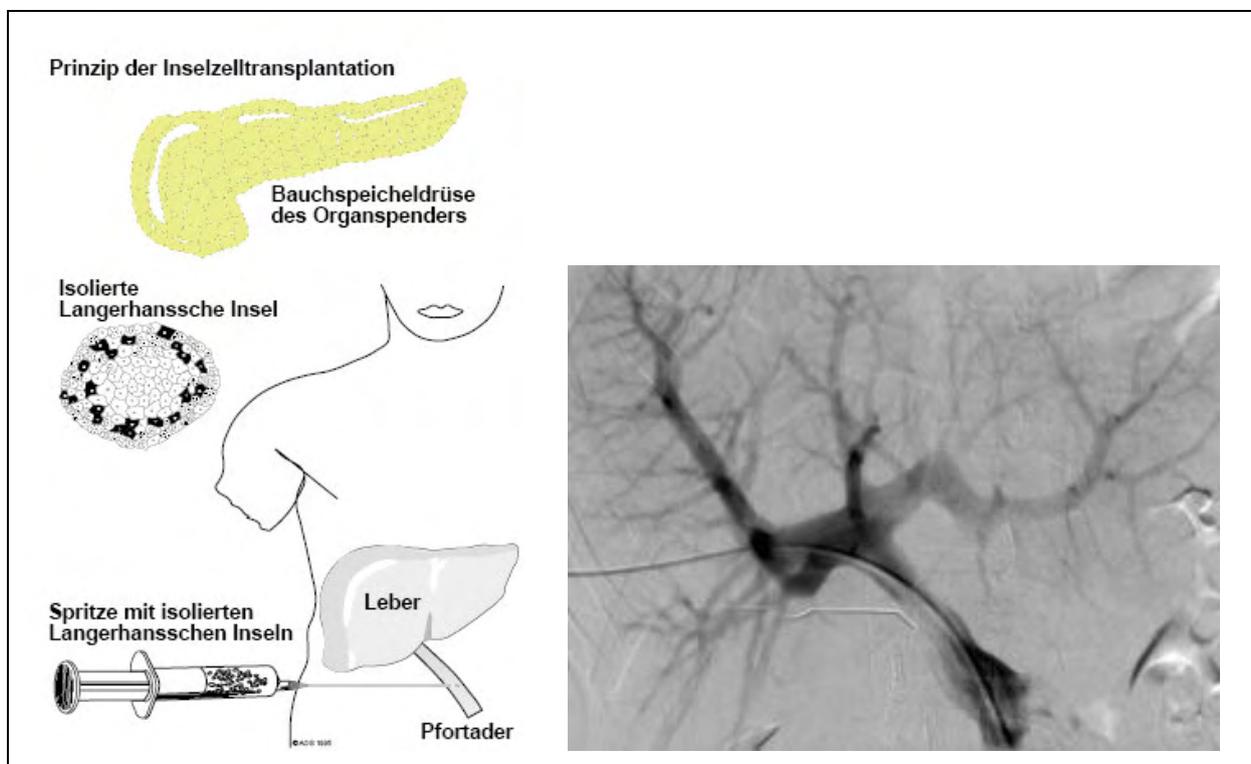
Zur Bestimmung des Inselvolumens der isolierten Inselzellen wird vereinfacht eine Kugelform angenommen. Mit unten angegebener Formel wird aus dem lichtmikroskopisch bestimmten Durchmesser (2r) das Inselvolumen errechnet:

$$\text{Inselvolumen} = \frac{4}{3} \pi r^3.$$

## 2.6 Methode der Inseltransplantation

In allen Fällen wurde die Inselgewebemenge (1-2ml) unter Regionalanästhesie, ständiger Kontrolle des portalvenösen Druckes sowie kontinuierlicher Röntgenüberwachung über 15-20 Minuten in das Portalvenensystem des wachen Empfängers infundiert. Zuvor erfolgten die CT- oder ultraschallgesteuerte perkutan-transhepatische Punktion sowie die portalvenöse oder intraportale Katheteranlage. Nach Beendigung der Infusion wurde der Stichkanal unter langsamem Zurückziehen des Katheters schrittweise mit Gelfoam verschlossen.

Ziel der oben beschriebenen Prozedur ist es, die Inseln entlang der natürlichen Flussrichtung der Portalvene in die Leber einzuschwemmen. Die Leber hat sich, vor allem hinsichtlich ihrer metabolischen Eigenschaften, bisher als überlegen gegenüber anderen Implantationsorten erwiesen. Unter optimalen Bedingungen siedeln sich die portalvenös eingeschwemmten Inseln in den Lebersinusoiden ab und wandern in das periportale Gewebe ein.



**Abbildung 8:** Prinzip der Inselzelltransplantation

## 2.7 Parameter der Transplantatfunktion

### 2.7.1 Inselzellfunktion

Ein funktionierendes Inselzelltransplantat lag im untersuchten Kollektiv definitionsgemäß dann vor, wenn in drei aufeinander folgenden Messungen ein C-Peptid  $> 0,5$  ng/ml gemessen wurde.

### 2.7.2 Insulinunabhängigkeit

Insulinunabhängigkeit lag im untersuchten Kollektiv definitionsgemäß dann vor, wenn der Transplantatempfänger an mehr als sieben aufeinanderfolgenden Tagen nach Transplantation keiner exogenen Insulinsubstitution bedurfte.

### 2.7.3 Transplantatverlust

Ein Verlust des transplantierten Inselzellapparates lag im untersuchten Kollektiv definitionsgemäß dann vor, wenn in drei aufeinanderfolgenden Messungen ein C-Peptid Wert  $< 0,5$  ng/ml gemessen wurde.

## 2.8 Untersuchungen im Einjahresverlauf

### 2.8.1 HLA-Untersuchung

#### 2.8.1.1 Untersuchtes Kollektiv

Um die Fragestellungen zur Bedeutung der HLA-Kompatibilität hinreichend analysieren zu können, wurden Empfänger ausgeschlossen, die mehr als ein Spenderorgan erhielten. Es wurden somit lediglich Patienten mit einem Spender-Empfänger-Verhältnis 1:1 berücksichtigt.

Die Einschlusskriterien erfüllten 47 Patienten, wovon 32 Patienten eine simultane Insel-Nieren-Transplantation und 15 eine Insel-nach-Nieren-Transplantation erhielten.

2.8.1.2 Immunsuppressives Protokoll

Alle Empfänger erhielten Prednisolon und Cyclosporin A sowie entweder Azathioprin (in 26 Fällen, davon 15 IAK, 11 SIK) oder Mycophenolat mofetil (in 21 Fällen, nur SIK) als Teil der dauerhaften immunsuppressiven Therapie zusammen mit T-Zell-depletierenden Antikörpern (ALG/ATG) zur Induktionstherapie innerhalb der ersten 7-10 Tage.

Zudem sieht das Gießen-Protokoll die ergänzende Medikation mit Vitaminen (E, C), Nicotinamid, N-Acetylcystein sowie Pentoxifyllin vor.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen eine differenzierte Darstellung der immunsuppressiven Protokolle in den Jahren 1992 bis 2000.

**Tab. 9: Immunsuppressive Induktionstherapie 1992 - 2000**

<b>Medikament</b>	<b>Dosis</b>	<b>Zeitraum bzgl. Tx</b>	<b>Anmerkung</b>
<b>ATG i.v.</b>	5mg / kg KG / d	Tag -3 bis +10	
<b>Cyclosporin A i.v.:</b>	3mg / kg KG / d	Tag -3 bis +10	Bei SIK ab Krea- Clearance>20ml/min
<b>Azathioprin p.o.</b>	100mg / d		Alle IAK SIK bis 1996
<b>MMF i.v.</b>	3g / d	Tag 0 bis 10	SIK ab 1996 Nach ATG-Gabe
<b>Urbason i.v.</b>	100mg / d	Tag -3 bis -1	Nur IAK
<b>Urbason i.v.</b>	1g	intraop. während NTx	Nur SIK
<b>Urbason i.v.</b>	250mg / d	Tag -3 bis -1	Nur SIK
<b>Prednisolon i.v.</b>	35mg / d	Tag 0 bis +10	
<b>Immunglobulin G i.v.</b>	10g / d	Prä Tx, Tag 1,2,4,6,8,10	
<b>Pentoxifyllin i.v.</b>	400mg / d	Tag -1 bis +11	

Tab. 10: Immunsuppressive Erhaltungstherapie 1992 – 2000

Medikament	Dosis	Zeitraum bzgl. Tx	Anmerkung
<b>Cyclosporin A p.o.</b>	nach Spiegel (Ziel: 100-150ng/ml)	Ab Tag 11	Bei SIK ab Krea- Clearance>20ml/min
<b>Azathioprin p.o.</b>	100mg / d		Alle IAK SIK bis 1996
<b>MMF p.o.</b>	2g / d nach Spiegel (Ziel: >2µg/ml)	Ab Tag 11	SIK ab 1996
<b>Prednisolon p.o.</b>	Allmähliche Dosisreduktion bis 10mg / d	Ab Tag 11	Nach 3 Mon. Versuch 10mg jeden 2.Tag
<b>Pentoxifyllin p.o.</b>	1200mg / d	Ab Tag 11	

Tab. 11: Supplementtherapie 1992 - 2000

Medikament	Dosis	Zeitpunkt
<b>Nicotinamid p.o.</b>	3g / d	
<b>Vitamin C i.v.</b>	1g / d	Tag 1-3
<b>Vitamin C p.o.</b>	1g / d	Tag 4-10
<b>Verapamil p.o.</b>	240mg / d	
<b>Vitamin E p.o.</b>	400mg / d	
<b>ACC i.v./p.o.</b>	9ml / d i.v. bzw. 600mg / d p.o.	Tag 1-10

### 2.8.1.3 Inhalte der HLA-Untersuchung

Objekt der Untersuchung war der Endpunkt Transplantat-Funktion (C-Peptid  $\geq$  0,5ng/ml) nach 12 Monaten in Abhängigkeit der HLA-Kompatibilität (Anzahl an Nichtübereinstimmungen (HLA-Mismatches) für HLA-A, HLA-B und HLA-DR). Die maximale Anzahl an HLA-Mismatches (HLA-MM) beträgt in diesem Zusammenhang 6, die sich aus jeweils zwei möglichen Mismatches für HLA-A, HLA-B und HLA-DR zusammensetzt. Es wurden sowohl die Gesamtanzahl der Mismatches als auch die Mismatches der einzelnen Loci (HLA-A, HLA-B, HLA-DR) betrachtet. Zudem erfolgte eine Korrelation von HLA-Kompatibilität und CMV- (Re-) Aktivierung

Zu der Anzahl der Mismatches wurde im zweiten Schritt das Neuauftreten bzw. die Persistenz folgender Autoantikörper in Beziehung gesetzt: GAD-65-Antikörper, Inselzellantikörper (ICA) und IA-2-Antikörper. Auch hier wurde als primärer Endpunkt die Transplantatfunktion nach 12 Monaten gewählt.

### 2.8.1.4 Methodik der HLA-Bestimmung

Die Molekularbiologische Bestimmung der HLA-Merkmale von Spender und Empfänger erfolgte mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die HLA-Zielsequenzen wurden mittels Sequenz-spezifischer Primer (PCR-SSP) amplifiziert und in der Gel-Elektrophorese detektiert. Zur Bestimmung der HLA-Klasse-II-Merkmale wurde eine Sequenzierung eingeschlossen.

### 2.8.1.5 Methodik der Auto-Antikörper-Bestimmung:

Antikörper gegen GAD 65 wurden (entsprechend des Protokolls von Petersen et al.) in einem Radioligandenassay, ausgehend von rekombinanter, in vitro exprimierter und (35S)-Methionin-markierter GAD 65 gemessen. IA-2 Antikörper wurden in einem ELISA-Format der Firma Boehringer Mannheim bestimmt, während ICA mittels indirekter Immunfluoreszenz auf humanem Pankreas der Blutgruppe 0 nachgewiesen wurden.

## 2.8.2 CMV-Untersuchung

### 2.8.2.1 Untersuchtes Kollektiv

Die Einschlusskriterien zur Untersuchung des CMV-abhängigen Inseltransplantatüberlebens sowie des Einflusses eines Hoch-Risiko-Matches bezüglich der Spender-/Empfänger-Konstellation (CMV IgG positiver Spender / CMV IgG negativer Empfänger) erfüllten 57 Patienten, wovon 19 eine Insel-nach-Nieren-Transplantation erhielten und 38 eine Simultane-Insel-Nieren-Transplantation.

### 2.8.2.2 Immunsuppressives Protokoll

Die Immunsuppression basierte wie im HLA-Kollektiv auf einer Kombination von Cyclosporin A und entweder Azathioprin (in 30 Fällen, davon 19 IAK, 11 SIK) oder Mycophenolat mofetil (MMF) (ab 1996; in 27 Fällen, nur SIK) zusammen mit T-Zell-depletierenden Antikörpern (ALG/ATG) zur Induktionstherapie innerhalb der ersten 7-10 Tage. Nach dem Gießen-Protokoll wurde den Patienten wie im HLA-Kollektiv zudem Prednisolon, Vitamin E und C sowie Nicotinamid, N-Acetylcystein und Pentoxifyllin verabreicht.

### 2.8.2.3 Inhalte der CMV-Untersuchung

Objekt der Untersuchung war der Endpunkt Transplantat-Funktion (C-Peptid  $\geq$  0,5ng/ml) nach 12 Monaten in Abhängigkeit des Nachweis einer CMV-DNAemie unter Berücksichtigung des CMV-Serostatus von Spender und Empfänger.

Die Transplantatfunktion wurde zu den Zeitpunkten 0, 1, 2, 3, 4 Wochen sowie 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 Monate nach Transplantation anhand des basalen C-Peptids bestimmt.

### 2.8.2.4 CMV-Nachweis und antivirale Therapie

In der vorliegenden Studie wurden sowohl Spender als auch Empfänger auf das Vorliegen von Anti-CMV-IgG getestet.

Zur antiviralen Prophylaxe erhielten sämtliche IAK-Patienten Acyclovir in einer Dosis von 4x200mg/d für 8 Wochen, die SIK-Patienten erhielten nur im Falle einer Hoch-Risiko-Konstellation (Spender CMVlgG positiv, Empfänger CMVlgG negativ) anti-CMV-Hyperimmunglobulin für 6 Wochen.

Post transplantationem wurde in regelmäßigen Abständen sowie beim Auftreten klinischer Anzeichen einer möglichen CMV-Infektion eine CMV-PCR durchgeführt.

Der Nachweis von Virus-DNA mittels Polymerasekettenreaktion wurde als sicheres Zeichen einer akuten Infektion mit dem Cytomegalievirus gewertet.

Empfänger mit einer im Serum nachgewiesenen aktiven CMV-Replikation wurden mit Gancyclovir behandelt, zunächst mittels zweimaliger intravenöser Gabe von 5mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag für 10-14 Tage, im weiteren Verlauf mittels oraler Gabe von 3x1g pro Tag. Es erfolgte eine Dosisanpassung an die Kreatininclearance.

#### 2.8.2.5 Methodik der HCMV-Bestimmung

CMV IgG, CMV IgM und CMV-NAT wurden mittels folgender Testverfahren bestimmt:

- CMV IgG: Liaison CMV IgG der Firma Sorin (kommerziell erhältlich)
- CMV IgM: Liaison CMV IgM der Firma Sorin (kommerziell erhältlich)
- CMV NAT: „In-House“-entwickelte Methode der Abteilung für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Gießen, unter Verwendung von zwei Zielsequenzen: mie (major immediate early antigen), gB (Membranglykoprotein). Die Methode wurde durch u. a. durch Teilnahme an Ringversuchen evaluiert.

### 2.8.3 Untersuchung der Geschlechtsverteilung

#### 2.8.3.1 Untersuchtes Kollektiv

Das untersuchte Kollektiv entspricht dem CMV-Kollektiv.

#### 2.8.3.2 Immunsuppressives Protokoll

Das in diesem Kollektiv verwendete immunsuppressive Protokoll entspricht dem des im CMV-Kollektiv verwendeten Protokolls.

#### 2.8.3.3 Inhalte der Untersuchungen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung

Objekt der Untersuchung war der Endpunkt Transplantat-Funktion (C-Peptid  $\geq$  0,5ng/ml) nach 12 Monaten in Abhängigkeit der Geschlechtsverteilung zwischen Organspender und Transplantatempfänger. Es wurden folgende Subgruppen gebildet: Organspender zu Transplantatempfänger (1) weiblich/weiblich (w/w), (2) männlich/männlich (m/m), (3) weiblich/männlich (w/m), (4) männlich/weiblich (m/w), (5) weiblich und männlich/weiblich (wm/w) sowie (6) weiblich und männlich/männlich. Hierbei wurden also auch Patienten mit einem Spender-Empfänger-Verhältnis  $> 1:1$  berücksichtigt. Fälle mit  $\geq$  zwei Organspendern, die das gleiche Geschlecht hatten, wurden wie Fälle behandelt, die nur ein Spenderorgan erhielten, es erfolgte daher die Einteilung in eine der Subgruppen 1-4.

## 2.8.4 IAK-Untersuchung

### 2.8.4.1 Untersuchtes Kollektiv

Insgesamt wurden 19 IAK-Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von  $\geq 12$  Monaten nach Insel-Transplantation untersucht.

### 2.8.4.2 Immunsuppressives Protokoll

Das immunsuppressive Protokoll beinhaltete in diesem Kollektiv Cyclosporin A, Azathioprin, Prednison und die Induktion mit ATG, wie oben beschrieben. Mycophenolat mofetil kam in dieser Kohorte nicht zum Einsatz, allerdings die oben beschriebene Supplement-Therapie nach dem Gießen-Protokoll.

### 2.8.4.3 Inhalte der IAK-Untersuchung

Untersucht wurde die Ein-Jahres-Funktionsrate der Transplantatnieren in Abhängigkeit von folgenden Parametern: HbA1c, C-Peptid, Insulinbedarf und Cyclosporin-A-Spiegel. Die Parameter wurden nach 0,1,2,3,4 Wochen sowie 2,3,6,9,12 Monaten bestimmt. Die Funktion der Transplantatniere wurde anhand von Nierenretentionsparametern (Kreatinin und Harnstoff) beurteilt.

## 2.9 Untersuchungen im Langzeitverlauf

### 2.9.1 Untersuchtes Kollektiv

An der Nachsorgeuntersuchung (follow-up) nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation am Transplantationszentrum in Gießen nahmen insgesamt 32 Patienten teil, von denen 25 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. 7 Patienten erhielten eine Insel-nach-Nieren-Transplantation (IAK), 18 Patienten eine simultane Insel-Nieren-Transplantation (SIK).

Als primärer Endpunkt wurde die erhaltene Inseltransplantatfunktion definiert.

Ein funktionierendes Inselgraft wurde definiert als C-Peptid  $\geq 0,5\text{ng/ml}$ , die Abstoßung wurde definiert als C-Peptid dreimal in Folge  $< 0,5\text{ng/ml}$ .

### 2.9.2 Immunsuppressives Protokoll

Das immunsuppressive Protokoll für diese Population beinhaltete in 8 Fällen die Kombination Cyclosporin A, Prednisolon und Azathioprin (7 IAK, 1 SIK), in 15 Fällen Cyclosporin A, Prednisolon und Mycophenolat mofetil (15 SIK) und in 2 Fällen Prednisolon, Mycophenolat mofetil, low-dose-Tacrolimus und Sirolimus (2 SIK) sowie in allen Fällen die Induktionstherapie mit T-Zell-depletierenden Antikörpern für 7-10 Tage sowie die Supplementtherapie nach dem Gießen-Protokoll mit Vitamin C und E, Nicotinamid und Pentoxifyllin wie oben beschrieben. Nachfolgende Tabelle beschreibt das modifizierte immunsuppressive Protokoll, das in Anlehnung an das Edmonton-Protokoll bei 2 SIK-Patienten des Langzeit-Kollektivs angewandt wurde.

Tab. 11: Immunsuppressive Induktionstherapie SIK ab 2001

<b>Medikament</b>	<b>Dosis</b>	<b>Zeitraum bzgl. Tx</b>	<b>Anmerkung</b>
<b>ATG i.v.</b>	9mg / kg KG /d	Tag 0	Unmittelbar vor NTx
<b>ATG i.v.</b>	3mg / kg KG /d	Tag 1-4	
<b>Prednisolon i.v.</b>	100mg	Tag 0 bis 1	Vor ATG-Gabe
<b>Urbason i.v.</b>	1g		Intraoperativ (NTx)
<b>Prednisolon p.o.</b>	25mg	Tag 2 bis 7	
<b>Immunglobulin G i.v.</b>	10g / d	Prä Tx, Tag 1,2,4,6,8	
<b>Pentoxifyllin i.v.</b>	400mg / d	Tag -1 bis +11	

Tab. 12: Immunsuppressive Erhaltungstherapie SIK ab 2001

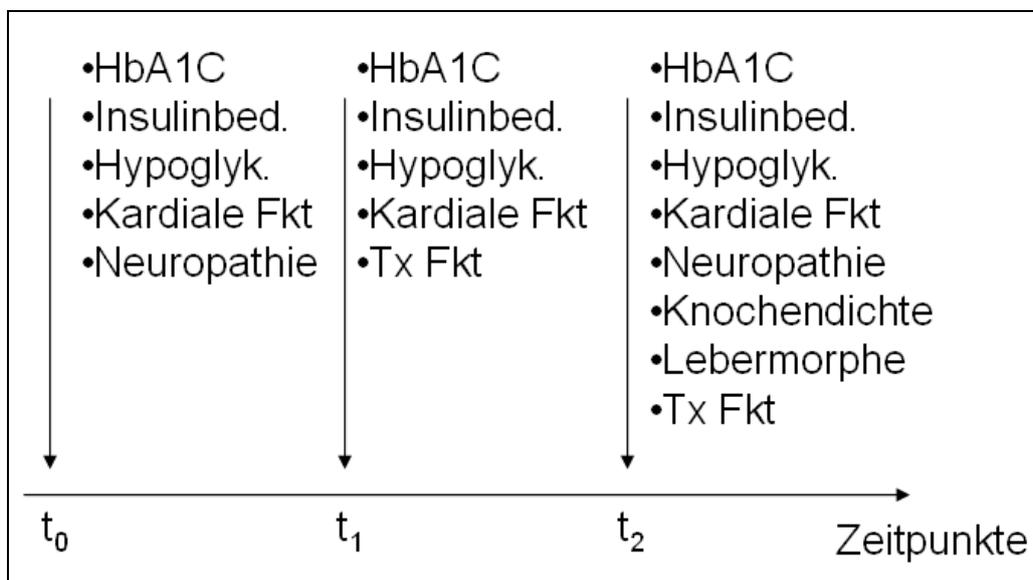
Medikament	Dosis	Zeitraum bzgl. Tx	Anmerkung
Tacrolimus p.o.	0,05mg / kg KG / d	prä Tx	
Tacrolimus p.o.	0,03mg / kg KG / d bzw. nach Spiegel (Ziel: 6-8ng/ml)	Ab Tag 0	nierenangepasst
Sirolimus p.o.	0,2mg / kg KG / d	prä Tx	
Sirolimus p.o.	0,1mg / kg KG / d bzw. nach Spiegel (Ziel: 12-15ng/ml)	Ab Tag 0	Zielspiegel nach 3 Monaten: 7-10ng/ml
MMF i.v.	3g / d	Tag 0-2	Nach ATG
MMF p.o.	3g / d	Ab Tag 3	
Prednisolon p.o.	Allmähliche Dosisreduktion	Ab Tag 8	10mg ab Woche 4, 2,5mg ab Woche 10, Steroidstop ab Woche 12
Pentoxifyllin p.o.	1200mg / d	Ab Tag 11	

### 2.9.3 Inhalte der Untersuchungen im Langzeitverlauf

Es sollte geprüft werden, inwieweit die Implantation insulinproduzierender Langerhansscher Inselzellen die metabolische Situation des Empfängerorganismus verbessern kann und ob es zu einer Beeinflussung der Progression diabetesbedingter Sekundärkomplikationen kommt.

Folgende Parameter wurden erfasst und zu den Zeitpunkten  $t_0$  (vor Transplantation),  $t_1$  (ein Jahr nach Transplantation) und  $t_2$  (variabler Zeitpunkt im Langzeitverlauf, Zeitpunkt des Nachsorgeprogramms) verglichen:

- erhaltene bzw. verlorene Transplantatfunktion
- HbA1C [%]
- Insulinbedarf [IE pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers]
- Anzahl schwerer Hypoglykämien pro Jahr [n]
- Kardiale Funktion (Ejektionsfraktion [%], Hinterwanddicke [mm], Septumdicke [mm])
- Diabetische periphere Neuropathie (Nervenleitgeschwindigkeit [m/s] und Biothesiometrie [ $\mu$ m]).



**Abbildung 9:** Untersuchte Parameter im Langzeitverlauf

Die Erfassung der Parameter Knochendichte und Lebermorphologie nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation erfolgte lediglich zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung ( $t_2$ ) und soll der Vollständigkeit halber rein deskriptiv dargestellt werden.

### 2.9.3.1 Methodik: Messung kardialer Surrogatparameter

Die Messung der Ejektionsfraktion sowie Septum- und Hinterwanddicke des Herzens erfolgte mittels konventioneller Echokardiographie und Farbdoppler-Echokardiographie.

### 2.9.3.2 Methodik: Messung der Knochendichte

Die Bestimmung der Knochendichte wurde mittels Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) durchgeführt. Das DEXA-Verfahren ermöglicht eine quantitative Messung des Knochenmineralgehaltes von einzelnen Körperregionen. Der Nachweis von osteoporotischen Frakturen wurde mittels konventioneller Röntgenverfahren geführt.

### 2.9.3.3 Methodik: Darstellung der Lebermorphologie

In allen Fällen wurde eine konventionelle Sonographie der Leber sowie die dopplersonographische Messung des portalvenösen Flußprofils durchgeführt, bei sonographischen Auffälligkeiten erfolgte im Anschluss die Darstellung der Leber mittels Magnetresonanztomographie.

## 2.10 Statistische Methoden

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse im Ein-Jahresverlauf erfolgt tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes. Als alternative Lage- und Streuungsmaße sind der Median (50%-Quartil), die Standardabweichung und der Bereich, d.h. das Intervall des 0% und 100% Quartils, angegeben. Kategoriale Parameter werden in Kontingenztafeln dargestellt.

Die Fragestellung, ob Unterschiede zwischen definierten Gruppen in Abhängigkeit von metrischen Parametern bestehen, wurde mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben analysiert. Dieser wurde auch für die Untersuchung der HLA-Kompatibilität verwandt. Als multipler Anschlusstest für paarweise Vergleiche bei mehr als zwei Gruppen wurde der Dunn-Test verwandt. (SACHS, 1997). Für Fragestellungen, die Veränderungen im zeitlichen Verlauf untersuchen wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben untersucht (DUFNER, JENSEN, SCHUMACHER, 1992).

Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest auf Zusammenhänge untersucht. Waren die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nicht gegeben, so wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Für die Anwendung des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durften höchstens 20% der Zellen der Kontingenztafel für die erwarteten Häufigkeiten einen Wert kleiner als fünf aufweisen.

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse im Langzeitverlauf erfolgt tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes für HbA1c und C-Peptid, für die übrigen Daten wird der Median angegeben. Als alternative Lage- und Streuungsmaße sind der Bereich und ggf. die Standardabweichung angegeben. Kategoriale Parameter werden in Kontingenztafeln dargestellt.

Die statistischen Analysen erfolgten mittels nichtparametrischen T-Tests unter einem Signifikanzniveau von  $\leq 0,05$ .

Die Darstellung der Ergebnisse der deskriptiven und analytischen Statistik erfolgt unter Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ . Die Irrtumswahrscheinlichkeit der statistischen Aussage wurde wie folgt bewertet:

$p > 0,05$  nicht signifikant

$p \leq 0,05$  signifikant.

Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS für Windows Version 15.0 und BIAS für Windows Version 7.0.3.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse im Gesamtkollektiv

##### 3.1.1 Demographische Daten: Gesamtkollektiv

Nachfolgende Tabellen zeigen die demographischen Daten der Empfänger im Gesamtkollektiv (n=91).

**Tab. 12: Demographische Daten Gesamtkollektiv**

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Diabetesdauer (Jahre)</b>	<b>Tx-Kategorie</b>
41,5 ± 7,8 [27-62]	21,9 ± 2,7 [17,5-30,3]	41w 50m	27,4 ± 7,3 [10-48]	53SIK 25IAK 12ITA 1IAL

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich angegeben.

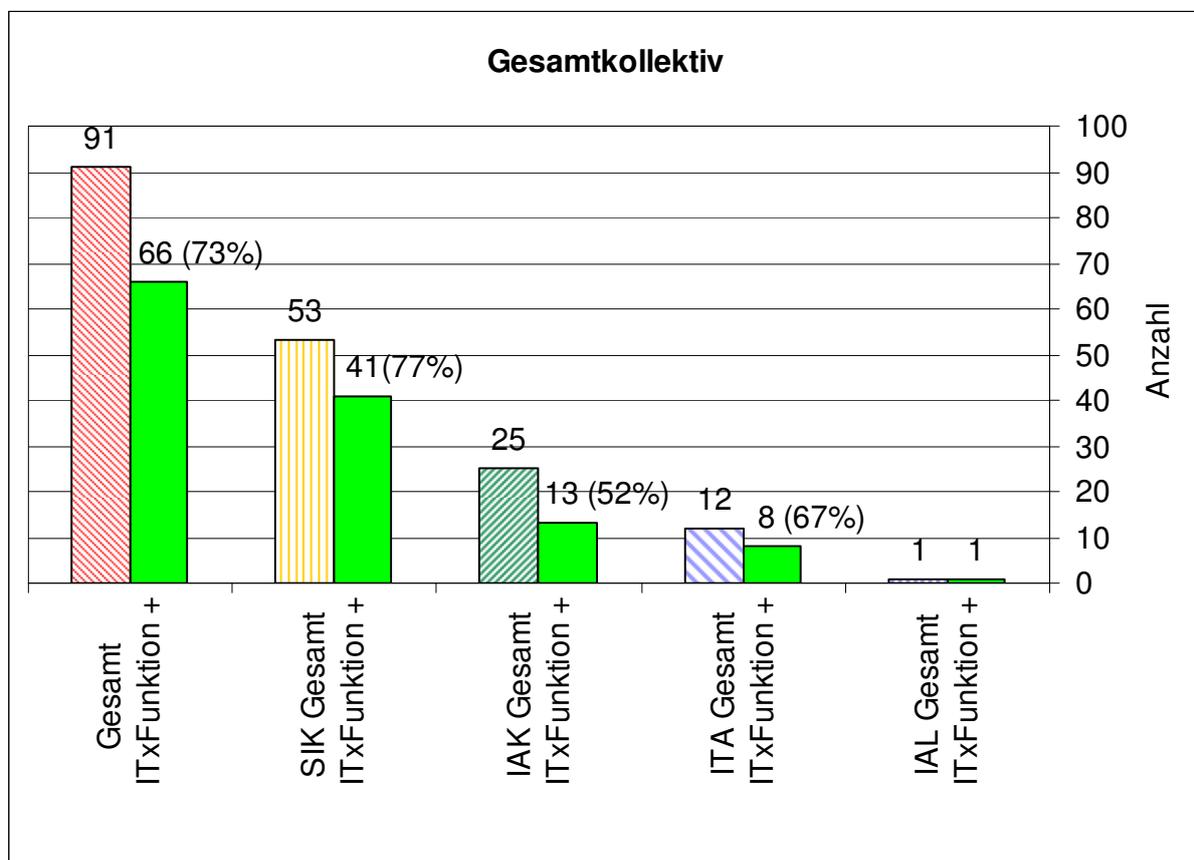
**Tab. 13: Demographische Daten Gesamtkollektiv nach Tx-Kategorie**

<b>Kategorie</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Diabetesdauer (Jahre)</b>
<b>SIK n=53</b>	42,4 ± 8,3 [32-64]	22,2 ± 2,8 [17,5-30,3]	25w 28m	27,9 ± 7,5 [12-48]
<b>IAK n=25</b>	39,4 ± 6,8 [27-53]	22,6 ± 1,9 [19,7-28,2]	7w 18m	26,3 ± 5,7 [11-38]
<b>ITA n=12</b>	38,9 ± 4,3 [30-52]	21,8 ± 1,7 [20,3-26,4]	9w 3m	26,3 ± 5,7 [10-39]
<b>IAL n=1</b>	51	22,9	1m	2

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich angegeben.

### 3.1.2 Transplantatüberleben und Insulinunabhängigkeit im Gesamtkollektiv nach 12 Monaten

Nachfolgende Darstellung zeigt das Gesamtkollektiv aller Patienten, die bis 2005 am Transplantationszentrum Gießen eine allogene intraportale Inselzelltransplantation erhielten und über einen Zeitraum von einem Jahr nachbeobachtet wurden. Zusätzlich sind die Verteilung innerhalb der Tx-Kategorien sowie die Anzahl der Patienten mit erhaltener Inseltransplantatfunktion (ITx-Funktion +) nach einem Jahr dargestellt.

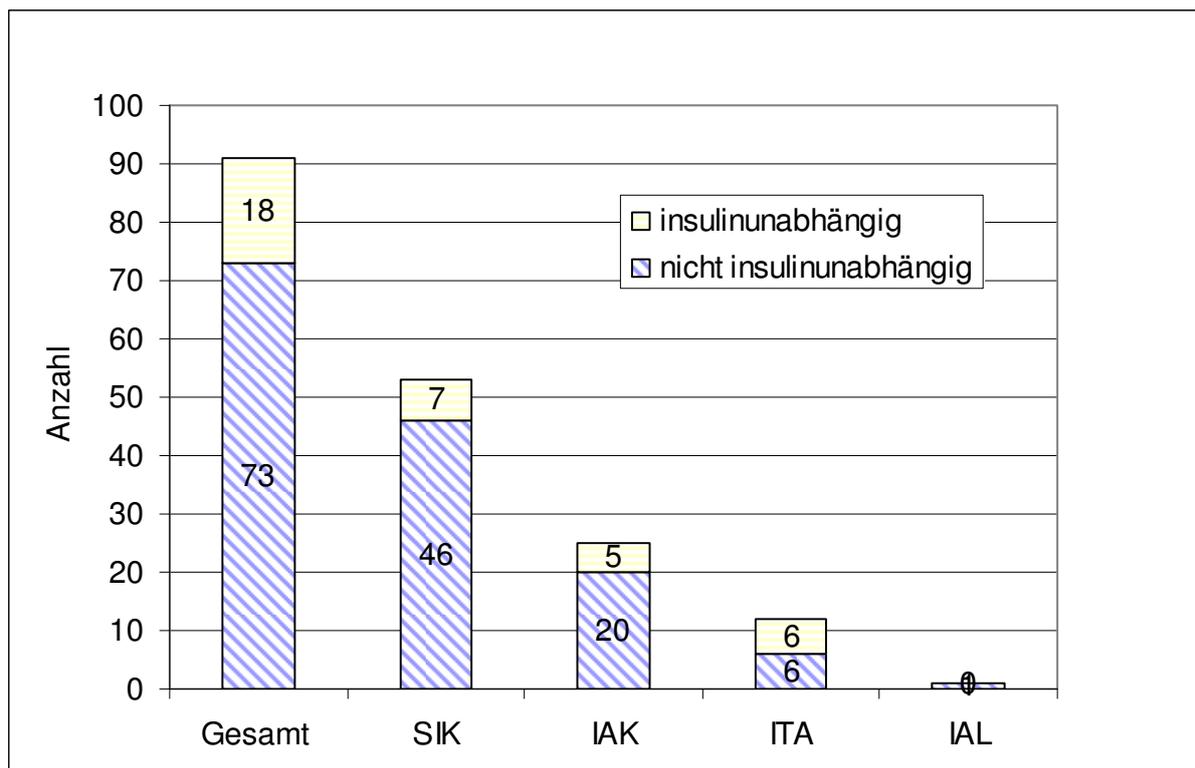


**Abbildung 10:** Anzahl der Insel-Transplantationen am Tx-Zentrum Gießen nach Tx-Kategorie und erhaltener ITx-Funktion nach einem Jahr (ITx-Funktion+)

In der SIK-Gruppe fand sich zwölf Monate nach Transplantation eine erhaltene Transplantatfunktion von 77%, in der IAK-Gruppe von 52% und in der ITA-Gruppe von 67%. Der IAL-Patient wies ebenfalls eine erhaltene Transplantatfunktion auf.

Das Patientenüberleben im ersten Jahr nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation lag in den Gruppen SIK, ITA und IAL bei 100%, in der IAK-Gruppe bei 92%.

Die Raten für die erreichte Insulinunabhängigkeit innerhalb des ersten Jahres nach Inseltransplantation zeigten sich wie folgt: SIK 7/53 (13%), IAK 5/25 (20%), ITA 6/12 (50%), IAL 1/1 (100%).



**Abbildung 11:** Insulinunabhängigkeitsrate ein Jahr nach Inselzelltransplantation

### 3.2 Demographische Daten der Subgruppen

#### 3.2.1 Demographische Daten: HLA-Kollektiv (Empfänger):

Das mittlere Alter bei Transplantation betrug 40 Jahre 7,6 [27 bis 64 Jahre].

Im Mittel wogen die Patienten bei Transplantation  $67 \pm 9,9$  Kilogramm [48,2 bis 91,8kg], der durchschnittliche BMI betrug  $22,7 \pm 2,4$  Kilogramm pro Quadratmeter Körperoberfläche [17,5 bis 30,3 kg/qm].

Im Schnitt litten die transplantierten Patienten bis zum Zeitpunkt der Inseltransplantation seit etwa  $28 \pm 6,8$  Jahren an Diabetes mellitus Typ1 [15-48 Jahre]. (Darstellung der Daten als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich.)

Im Übrigen wies die Population die gleichen Merkmale auf wie die Patienten des CMV-Kollektivs. Die Empfänger-Allokation erfolgte einzig AB0-kompatibel.

Von den 47 Patienten waren 25 (53%) weiblich, in der IAK-Gruppe fanden sich 6 Frauen (40%), in der SIK-Gruppe 19 (59%).

### 3.2.2 Demographische Daten: HLA-Kollektiv (Spender):

Die demographischen Daten der Organspender dieser Population sind in Tab. 4 beschrieben:

**Tab. 14: Demographische Spenderdaten HLA-Kollektiv**

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>KIZ (h)</b>	<b>Inselmasse (IEQ/kgKG)</b>	<b>Viabilität (%)</b>
40,9 ± 8,5 [24-54]	26,2 ± 3,4 [19,7-33,1]	21w 26m	7 ± 1,7 [4,0-13,1]	5773 ± 2307 [1388-12833]	87,3 ± 7,6 [73-99]

Die Daten sind als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich angegeben.

### 3.2.3 Demographische Daten: CMV-Kollektiv (Empfänger):

Das mittlere Alter der Empfänger bei Transplantation betrug  $40 \pm 7,5$  Jahre [27 bis 64 Jahre].

Im Mittel wogen die Patienten bei Transplantation  $68,6 \pm 9,9$  kg [48,2 bis 91,8kg], der durchschnittliche BMI betrug  $22,7 \pm 2,3$  kg/qm [17,5 bis 30,3 kg/qm].

Im Schnitt litten die transplantierten Patienten bis zum Zeitpunkt der Inseltransplantation seit  $28 \pm 7,1$  Jahren an Diabetes mellitus Typ1 [11-48 Jahre].

Insgesamt wurden 26 Frauen und 31 Männer inselzelltransplantiert.

Der Frauen-Anteil in der IAK-Gruppe beträgt 6 (32%), in der SIK-Gruppe 20 (53%).

### 3.2.4 Demographische Daten: CMV-Kollektiv (Spender):

In acht Fällen erhielten die Patienten Inselzellen von 2 Spenderorganen und jeweils in einem Fall von drei bzw. vier Spenderpankreaten (n=10 Inseltransplantate aus mehreren Spenderorganen).

Das durchschnittliche Alter der Organspender betrug  $41,5 \pm 8,4$  Jahre [24 bis 56].

Das Spendergewicht lag im Mittel bei  $79,6\text{kg} \pm 11,7$  [48 bis 110], der mittlere BMI bei  $26,1 \pm 9,0$  kg/qm [19,7 bis 37,5].

In 29 Fällen wurden Pankreaten von weiblichen Organspendern verwendet, in 41 Fällen von männlichen Spendern.

Folgende für die Transplantation wichtigen Spenderdaten wurden zusätzlich erfasst:

**Tab. 15: Übersicht zusätzlich erfasster Spenderdaten**

- Kalte Ischämiezeit (Stunden):  $7,04 \pm 1,7$  [2,45 - 13,1]
- Absolutzahl isolierter Inselzellen:  $156661 \pm 109608$  Zellen [36700 - 695200]
- Inseläquivalenzzahl (IEQ):  $448232 \pm 241846$  [114400 - 1511200]
- Reinheit der isolierten Zellen (%):  $78,48 \pm 13,7$  [50 - 98]
- Viabilität der isolierten Zellen (%):  $87,46 \pm 7,2$  [66-99]
- Inseläquivalenzzahl pro Gramm Pankreasgewebe:  
 $6711 \pm 4689$  [1230 - 26628]
- Inseläquivalenzzahl pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers:  
 $6503 \pm 3340$  [1388-19525]

(Darstellung der Daten als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich)

Die demographischen Daten des Kollektivs zur Untersuchung des Geschlechtstfaktors entsprechen denen des CMV-Kollektivs.

### 3.2.5 CMV-Serostatus von Organspendern und Transplantat-Empfängern

Die Spender/Empfänger-Konstellation hinsichtlich des CMV-IgG-Serostatus vor Transplantation ist in nachfolgender Tabelle dargestellt.

**Tab. 16: CMV IgG Serostatus der Spender und Empfänger**

	<b>Spender CMV -</b>	<b>Spender CMV +</b>
<b>Empfänger CMV -</b>	n=10	n=12
<b>Empfänger CMV +</b>	n=13	n=22

### 3.2.6 Demographische Daten: IAK-Kollektiv

Bei 19 Patienten erfolgte die allogene intraportale Inselzelltransplantation Monate bis Jahre nach stattgehabter Nierentransplantation (Islet-after-Kidney-Subgruppe), 38 Patienten erhielten zeitgleich sowohl ein Inselzell- als auch Nierentransplantat (Simultaneous-Islet-Kidney-Subgruppe).

### 3.2.7 Demographische Daten: Subgruppen SIK und IAK (Empfänger):

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die demographischen Daten der Gruppen SIK und IAK:

**Tab. 17: Demographische Daten SIK und IAK (Empfänger)**

<b>Variable</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Diabetesdauer (Jahre)</b>
<b>SIK n=38</b>	40,5 ± 7,9 [32-64]	22,6 ± 2,5 [17,5-30,3]	20w 18m	28,2 ± 7,7 [13-48]
<b>IAK n=19</b>	39,2 ± 6,7 [27-54]	22,8 ± 1,9 [19,7-28,2]	6w 13m	26,9 ± 5,9 [11-38]

Darstellung als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich.

3.2.8 Demographische Daten: Subgruppen SIK und IAK (Spender)**Tab. 18: Demographische Daten SIK und IAK (Spender)**

	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>KIZ (h)</b>	<b>Inselmasse (IEQ/kgKG)</b>	<b>Viabilität (%)</b>
<b>SIK</b>	40,1±8,3	26,1±2,7	16w	7,1±1,5	5436±2415	87,5±8,2
	[24-56]	[19,7-33,1]	26m	[4,0-10,2]	[1388- 12833]	[73-99]
<b>IAK</b>	42±8,8	26,3±4,2	12w	7±2,3	8639±3937	87,5±4,9
	[26-54]	[21,2-37,5]	15m	[2,5-13,1]	[5165- 15637]	[78-96]

Darstellung als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich.

Im untersuchten IAK-Kollektiv erhielten die Transplantatempfänger in 14 Fällen pankreatische Inselzellen von einem Spender, in 3 Fällen von 2 Spendern und in jeweils einem Fall war die Empfänger-/Spender-Konstellation 1:3 und 1:4.

3.2.9 Demographische Daten: Langzeitverlauf (Empfänger)

In nachfolgender Tabelle werden die gemittelten Werte für Alter, Body-Mass-Index (BMI), Diabetesdauer und Nachsorgezeit aufgeführt.

**Tab. 19: Demographische Empfängerdaten im Langzeitkollektiv zum Zeitpunkt der Transplantation**

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Diabetesdauer (Jahre)</b>	<b>Nachsorgezeit (Jahre)</b>
42,5±7,8	21,8±2,4	30±5,6	5,7±3,5
[34-63]	[16,4-26,5]	[21-39]	[1-11]

Darstellung als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich.

**Tab. 20: Demographische Empfängerdaten im Langzeitkollektiv zum Zeitpunkt der Transplantation, Subgruppen IAK/SIK**

	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Diabetesdauer (Jahre)</b>	<b>Nachsorgezeit (Jahre)</b>
<b>SIK</b>	42,9±2,4 [34-63]	22,1±2,5 [17,7-26,5]	29,6±5,5 [21-38]	5±3,1 [1-10]
<b>IAK</b>	41,6 ± 7,2 [35-54]	21,1±2,3 [16,4-22,4]	31,6±6,3 [21-39]	7,2±3,5 [2,6-11]

Darstellung als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich.

### 3.2.10 Demographische Daten: Langzeitverlauf (Spender)

Die demographischen Daten der Organspender dieser Population sind in nachfolgender Tabelle beschrieben:

**Tab. 21: Demographische Spenderdaten im Langzeitkollektiv zum Zeitpunkt der Transplantation**

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>KIZ (h)</b>	<b>Inselmasse (IEQ/kgKG)</b>	<b>Viabilität (%)</b>
38,8±11,0 [18-54]	25,9±2,1 [22,0-29,4]	20w 17m	7,5±2,3 [4,75-15,0]	7588±4378 [2568-15637]	89±7,9 [74-99]

Darstellung als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich.

In 14 Fällen war das Verhältnis transplantiertes Pankreata zu Empfänger 1:1. In 7 Fällen betrug das Verhältnis 2:1. In jeweils einem Fall wurden Inselzellen von 3 bzw. 6 Pankreata transplantiert.

Das Verhältnis weiblich zu männlich betrug 11:14.

### 3.3 Ergebnisse im Einjahresverlauf

#### 3.3.1 Ergebnisse der HLA-Untersuchungen

Die demographischen Daten der Empfänger in den Gruppen mit (Tx-Fkt+) versus ohne erhaltene Transplantatfunktion (Tx-Fkt-) sind nachfolgend aufgeführt:

**Tab. 22: Demographische Empfängerdaten des HLA-Kollektivs**

<b>Tx-Fkt nach 12 Monaten</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Diabetesdauer (Jahre)</b>
Tx-Fkt+ n=34 (72,3%)	40,3±7,6 [32-64]	17w 17m	22,5±2,6 [17,5-30,3]	28,5±7,3 [15-48]
Tx-Fkt- n=13 (27,7%)	38,6±7,9 [27-57]	7w 6m	23,2±1,2 [20,8-28,2]	26,2±5,0 [20-34]
p	ns	ns	ns	ns

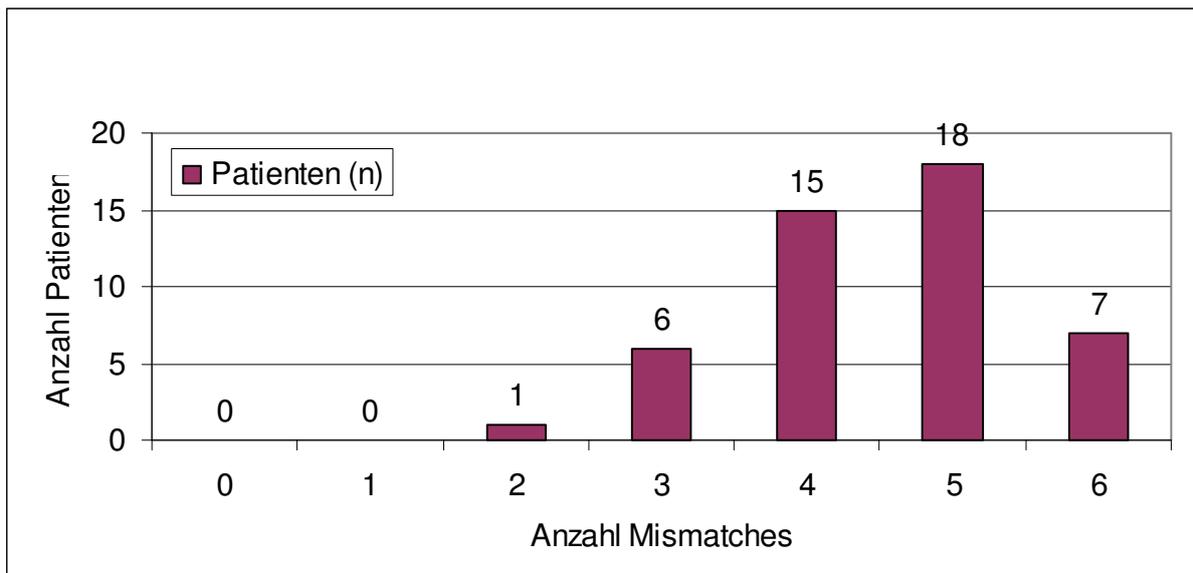
Darstellung als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich.

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der demographischen Daten.

In 34 von 47 (72,3%) Fällen konnte eine Ein-Jahres-Funktionsrate der transplantierten pankreatischen Inselzellen erreicht werden, während in 13 von 47 Fällen (27,7%) ein Funktionsverlust des Inselzelltransplantates dokumentiert wurde. In allen Fällen wurde innerhalb des ersten Jahres nach allogener Inselzelltransplantation eine erhaltene Funktion des Nierentransplantates beobachtet.

### 3.3.1.1 Zusammenhang zwischen HLA-Kompatibilität und Transplantatfunktion

Zunächst werden die Absolutzahlen der gefundenen HLA-Mismatches (HLA-MM) graphisch dargestellt. Die Maximal-Zahl der Mismatches beträgt 6, die sich aus jeweils zwei Mismatches für HLA-A, HLA-B und HLA-DR zusammensetzen.



**Abbildung 12:** Verteilung der HLA Mismatches

Die Ergebnisse dokumentieren eine hohe Rate an HLA-Inkompatibilität, etwa 85% der Spender-Empfänger-Konstellationen weisen 4 oder mehr HLA-Mismatches auf. In knapp einem Drittel der Fälle finden sich  $\geq 5$  HLA-MM. Aufgrund der Allokation, die einzig ABO-kompatibel erfolgte, war diese hohe Rate an HLA-Mismatches durchaus zu erwarten.

Im zweiten Schritt wird die Anzahl der Mismatches zu der Inseltransplantatfunktion nach 12 Monaten in Beziehung gesetzt.

Die Anzahl der HLA-Mismatches in den Gruppen mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion sind in Tab. 23 dargestellt.

**Tab. 23: HLA-Mismatches in den Gruppen mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion**

HLA-Mismatches	Tx-Fkt+ (n=34)	Tx-Fkt- (n=13)	
6	4 (11,8%)	3 (23,1%)	ns
5	15 (44,1%)	3 (23,1%)	ns
4	11 (32,3%)	4 (30,7%)	ns
3	4 (11,8%)	2 (15,4%)	ns
2	0	1 (7,6%)	ns

Die Unterschiede sind nicht signifikant. Das Vorliegen von nur einem oder keinem HLA-Mismatch wurde in keiner der Subgruppen beobachtet.

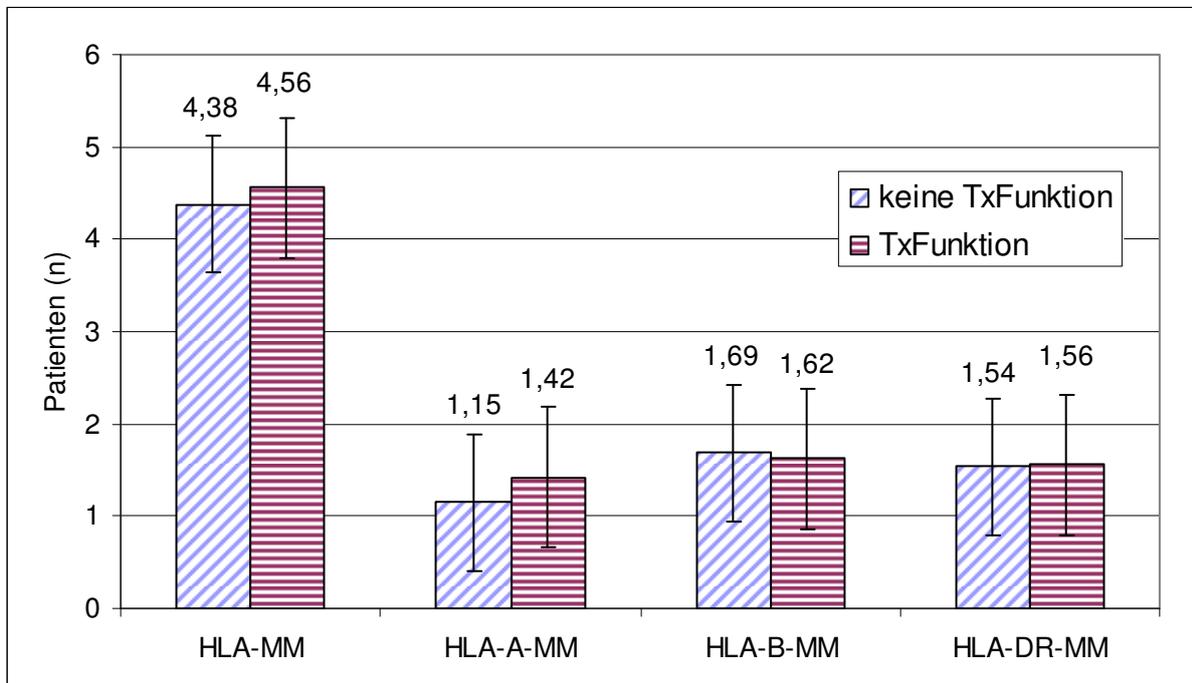
Während sich in der Gruppe mit erhaltener Ein-Jahres-Transplantatfunktion 88,3% der Patienten eine Inkompatibilitätsrate von 4 oder mehr HLA-MM fanden, waren es in der Gruppe ohne erhaltene Transplantatfunktion nach 12 Monaten 77%. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Anzahl der HLA-Mismatches für die einzelnen HLA-Loci (HLA-A, HLA-B, HLA-DR). Hinsichtlich der einzelnen HLA-Loci beträgt die maximale Anzahl der Mismatches 2.

**Tab. 24: Anzahl der Mismatches für die einzelnen HLA-Loci (HLA-A, HLA-B, HLA-DR)**

Loci	A_A_MM	B_B_MM	DR_DR_MM
<b>Anzahl MM</b>			
<b>0</b>	2	0	0
<b>1</b>	28	18	20
<b>2</b>	17	29	27

Nachfolgende Abbildung zeigt die Korrelation zu den Gruppen mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion nach 12 Monaten. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde das arithmetische Mittel der Anzahl der HLA-Mismatches gewählt.



**Abbildung 13:** HLA Mismatch vs. Transplantatfunktion nach 12 Monaten

Die beiden Gruppen erhaltene Inseltransplantatfunktion nach 12 Monaten vs. Inseltransplantatfunktionsverlust nach 12 Monaten wiesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Mismatches auf den einzelnen HLA-Loci auf.

### 3.3.1.2 Einfluss des HLA-Matchings auf eine CMV- (Re-)Aktivierung

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen der HLA-Kompatibilität und dem Auftreten bzw. der Reaktivierung einer CMV-Infektion untersucht. Als diagnostischer Hinweis für eine stattgehabte CMV-Infektion wurde ein positiver CMV-DNA-Nachweis zugrunde gelegt, wie unter 2.8.2.4 ausgeführt.

**Tab. 25: Beziehung zwischen HLA Mismatches und Auftreten einer CMV-Infektion**

MM	6	5	4	3	2	1	0	
<b>CMVDNA - (n=23)</b>	4	9	6	3	1	0	0	p=0,84
%	17,4	39,1	26,1	13	4,3	0	0	
<b>CMVDNA + (n=24)</b>	3	9	8	3	1	0	0	
%	12,5	37,5	33,3	12,5	4,2	0	0	

Zwischen den Gruppen mit 2, 3, 4, 5 oder 6 HLA-Mismatches fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens einer CMV-Infektion.

### 3.3.1.3 Einfluss der HLA-Kompatibilität auf das (Wieder-) Auftreten diabetesassoziierter Auto-Antikörper (GAD, ICA, IA-2)

Um in der vorliegenden Studie auch die Frage nach der Betazell-Autoimmunität zu berücksichtigen, insbesondere inwieweit die persistierende Autoimmunität einerseits durch die HLA-Kompatibilität beeinflusst wird und sie andererseits das Überleben des Inselzelltransplantates im Sinne einer „disease recurrence“ gefährden kann, wurde zunächst die Anzahl der HLA-Mismatches mit dem Neuauftreten bzw. der Persistenz diabetesassoziierter Auto-Antikörper korreliert und im zweiten Schritt die Autoimmunität in Beziehung zum Transplantatüberleben gesetzt.

In den nachfolgenden Tabellen sind zunächst die Absolutzahlen der detektierten Autoantikörper in Korrelation zu der Anzahl der HLA-Mismatches dargestellt. Als „neu“ werden die erst nach der Transplantation pankreatischer Inselzellen aufgetretenen Antikörper beschrieben, als „pers“ die schon vor der Transplantation vorhandenen und nach der Transplantation weiterhin nachweisbaren Autoantikörper.

**Tab. 26: Nachweis von GAD Antikörpern in Abhängigkeit des HLA-Gradings**

MM	6	5	4	3	2	
GAD-AK neu	0	2	1	2	0	p=0,35
GAD-AK pers	1	8	4	4	0	p=0,24

**Tab. 27: Nachweis von ICA Antikörpern in Abhängigkeit des HLA-Gradings**

MM	6	5	4	3	2	
ICA-AK neu	0	1	1	2	0	p=0,22
ICA-AK pers	0	4	2	3	0	p=0,20

**Tab. 28: Nachweis von IA2 Antikörpern in Abhängigkeit des HLA-Gradings**

MM	6	5	4	3	2	
IA2-AK neu	0	1	1	1	0	p=0,80
IA2-AK pers	1	1	1	1	0	p=0,88

Im untersuchten Kollektiv zeigten Neuauftreten oder Persistenz von diabetesassoziierten Autoantikörpern keine Korrelation zu der Absolut-Anzahl der HLA-Mismatches. Es fällt auf, dass GAD-65-Antikörper fast doppelt so häufig vorkamen als Inselzellantikörper, zudem ist sowohl bei den Inselzellantikörpern als auch bei den GAD-65-Antikörpern häufiger eine Persistenz als ein Neuauftreten von Autoantikörpern zu beobachten.

Die Untersuchung wurde zudem dezidiert für die einzelnen HLA-Loci durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tab. 29: GAD Antikörper in Abhängigkeit des HLA-A-Locus

A_A_MM	2	1	0	
GAD-AK neu	2	3	0	p=0,88
GAD-AK pers	6	10	1	p=0,92

Tab. 30: GAD Antikörper in Abhängigkeit des HLA-B-Locus

B_B_MM	2	1	
GAD-AK neu	3	2	p=0,64
GAD-AK pers	12	5	p=0,27

Tab. 31: GAD Antikörper in Abhängigkeit des HLA-DR-Locus

DR_DR_MM	2	1	
GAD-AK neu	0	5	p=0,01
GAD-AK pers	6	11	p=0,03

Tab. 32: ICA Antikörper in Abhängigkeit des HLA-A-Locus

A_A_MM	2	1	0	
ICA-AK neu	1	3	0	p=0,77
ICA-AK pers	3	6	0	p=0,74

Tab. 33: ICA Antikörper in Abhängigkeit des HLA-B-Locus

B_B_MM	2	1	
ICA-AK neu	1	3	p=0,15
ICA-AK pers	4	5	p=0,21

Tab. 34: ICA Antikörper in Abhängigkeit des HLA-DR-Locus

DR_DR_MM	2	1	
ICA-AK neu	1	3	p=0,3
ICA-AK pers	3	6	p=0,14

Tab. 35: IA2 Antikörper in Abhängigkeit des HLA-A-Locus

A_A_MM	2	1	0	
IA2-AK neu	0	3	0	p=0,34
IA2-AK pers	1	3	0	p=0,77

Tab. 36: IA2 Antikörper in Abhängigkeit des HLA-B-Locus

B_B_MM	2	1	
IA2-AK neu	2	1	p=0,68
IA2-AK pers	3	1	p=0,5

**Tab. 37: IA2 Antikörper in Abhängigkeit des HLA-DR-Locus**

DR_DR_MM	2	1	
IA2-AK neu	1	2	p=0,57
IA2-AK pers	2	2	p=0,75

Persistenz und Neuauftreten von GAD-65-Antikörpern korrelierten positiv mit einem niedrigen DR-DR-Mismatch. Die Gruppe mit nur einem DR-DR-Mismatch zwischen Spender und Empfänger zeigte eine signifikant höhere Rate an sowohl persistierenden ( $p=0,03$ ) als auch neu aufgetretenen GAD-65-Antikörpern ( $p=0,01$ ) als die Gruppe mit 2 DR-DR-Mismatches. Zudem fällt auf, dass das Vorhandensein von GAD-65-Antikörpern mit der Expression von HLA-DR-3- oder -DR-4-Antigen assoziiert war, und zwar in 10 von 12 Fällen (83%) vor Transplantation und in 13 von 17 Fällen (76,5%) nach Transplantation.

Demgegenüber konnte keine Koinzidenz von Persistenz bzw. Neuauftreten von IA-2- oder Inselzellantikörpern und dem Grad der HLA-Kompatibilität detektiert werden.

#### 3.3.1.4 Zusammenhang zwischen dem Auftreten inelassoziierter Autoantikörper und der Inseltransplantatfunktion

Nachfolgende Tabelle zeigt die Transplantatfunktion nach 12 Monaten in Abhängigkeit von persistierenden oder neu aufgetretenen Autoantikörpern. Auch hier wurden GAD-65-, IA-2- sowie Inselzellantikörper untersucht.

**Tab. 38: Autoantikörper in Abhängigkeit der Tx-Funktion 12 Monate nach Inselzelltransplantation**

	<b>Tx-Fkt12- n=13</b>	<b>Tx-Fkt12+ n=34</b>	
<b>GAD-AK neu +</b>	2 (15,4%)	3 (8,8%)	ns
<b>GAD-AK neu -</b>	11 (84,6%)	31 (91,2%)	
<b>GAD-AK pers +</b>	3 (23,1%)	9 (26,5%)	ns
<b>GAD-AK pers -</b>	10 (76,9%)	25 (73,5%)	
<b>ICA-AK neu +</b>	1 (7,7%)	3 (8,8%)	ns
<b>ICA-AK neu -</b>	12 (92,3%)	31 (91,2%)	
<b>ICA-AK pers +</b>	1 (7,7%)	5 (14,7%)	ns
<b>ICA-AK pers -</b>	12 (92,3%)	29 (85,3%)	
<b>IA2-AK neu +</b>	0 (0%)	1 (2,9%)	ns
<b>IA2-AK neu -</b>	13 (100%)	33 (97,1%)	
<b>IA2-AK pers +</b>	1 (7,7%)	1 (2,9%)	ns
<b>IA2-AK pers -</b>	12 (92,3%)	33 (97,1%)	

Aus den vorliegenden Daten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Persistenz bzw. dem Neuauftreten diabetesassoziierter Autoantikörper und der Transplantatfunktion.

### 3.3.2 Ergebnisse der CMV-Untersuchungen

Die beiden untersuchten Gruppen (Patienten mit oder ohne CMV-Reaktivierung nach Transplantation pankreatischer Inselzellen) unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Diabetesdauer und gewissen Spender-Charakteristika (kalte Ischämiezeit des Spenderorgans (KIZ-SO), Anzahl transplantierte Inselzelläquivalenzen (IEQ/ Kilogramm Körpergewicht).

**Tab. 39: Demographische Empfängerdaten und Organcharakteristika**

Variable	Alter (Jahre)	Geschlecht (w/m)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Diab- Dauer (Jahre)	KIZ (h)	Inselmasse (IEQ/kgKG)
<b>CMV – n=27</b>	38,0±7,3 [27-64]	12w 15m	23,3±2,4 [19,7-30,3]	28,4±7,4 [11-48]	7,1±2,0 [2,5-13,1]	6676±3514 [1388- 19525]
<b>CMV + n=30</b>	41,6±7,3 [32-57]	14w 16m	22,1±2,1 [17,5-25,6]	27,2±6,9 [13-41]	7,0±1,5 [4,0-10,25]	6348±3228 [2004- 15637]
<b>p</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Darstellung als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich.

Bei allen Patienten, die nach der Transplantation an einer Reaktivierung des CMV-Virus oder einer neu aufgetretenen CMV-Infektion litten, lag der Tag des Neuauftritts der Virus-DNA im Schnitt bei Tag 72 ±56,8.

Innerhalb eines Jahres nach Transplantation wurde bei 30 von 57 Patienten (53%) eine CMV-DNAemie nachgewiesen. Zwischen den beiden Gruppen IAK und SIK fanden sich signifikante Unterschiede:

**Tab. 40: Nachweis der CMV-Replikation in den Subgruppen IAK und SIK**

CMV-DNAemie	IAK	SIK
Pos.	7/19 (37%)	23/38 (60%)
Neg.	12/19 (63%)	15/38 (40%)

**p = 0,046**

Bei positivem CMV-DNA-Nachweis konnte in allen Fällen durch oben beschriebene antivirale Therapie eine Elimination der Virämie erreicht werden.

### 3.3.2.1 Einfluss des CMV-Sero-Status von Spender und Empfänger auf eine CMV-Infektion des Empfängers

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Zusammenhang des Auftretens einer CMV-Infektion während des ersten Jahres nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation mit der Spender-/Empfänger-Konstellation hinsichtlich des vor Transplantation bestehenden CMV-Serostatus:

**Tab. 41: CMV-Infektion in Abhängigkeit der Spender-/Empfänger-Konstellation**

Variable	Spender - Empfänger -	Spender - Empfänger +	Spender + Empfänger -	Spender + Empfänger +
	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>CMV-DNA -</b>	10 (37)	6 (22,2)	2 (7,4)	9 (33,3)
<b>CMV-DNA +</b>	0 (0)	7 (23,3)	10 (33,3)	13 (43,3)
<b>Signifikanz</b>	p<0,001	ns	p<0,001	ns

(0=CMV-IgG negativ vor Transplantation, 1=CMV-IgG positiv vor Transplantation)

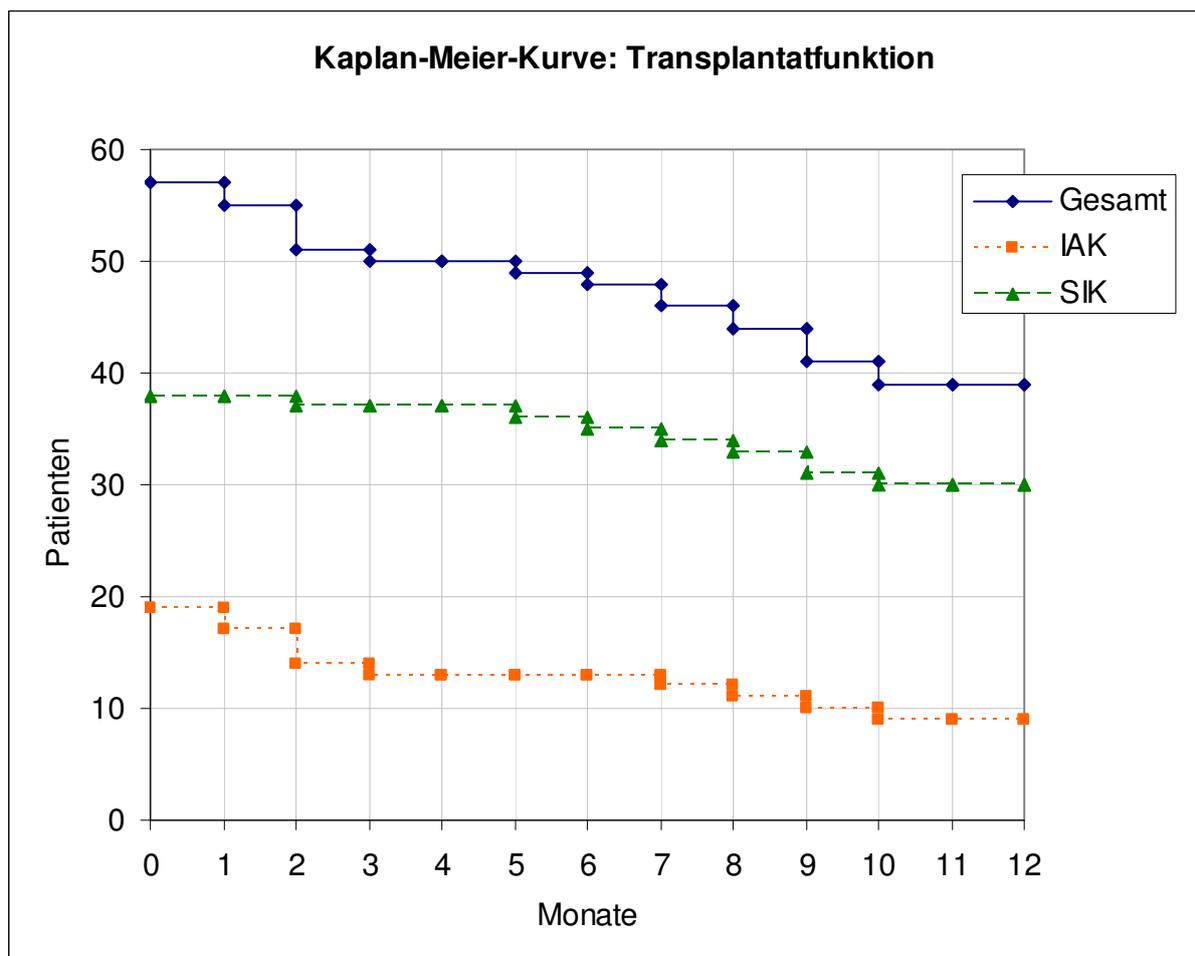
Die Inzidenz für das Auftreten einer CMV-(Re)Aktivierung war in der Gruppe mit Hoch-Risiko-Match „Spender CMV-IgG positiv/Empfänger CMV-IgG negativ“ signifikant höher als in den anderen Gruppen. In der Gruppe „Spender CMV-IgG negativ/Empfänger CMV-IgG negativ“ war im gesamten Verlauf keine CMV-Infektion zu beobachten.

### 3.3.2.2 Einfluss einer CMV-Infektion bzw. –reaktivierung nach Transplantation auf die Transplantatfunktion

Von diesen Ergebnissen ausgehend gilt es nun zu prüfen, inwieweit eine CMV-Infektion einen Einfluss auf die Transplantatfunktion per se hat.

Die Gesamt-Ein-Jahres-Funktionsrate der Inselzelltransplantate (C-Peptid > 0,5ng/ml) lag bei 39 von 57 (68,4%).

Im Gruppenvergleich IAK vs. SIK ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der Transplantatfunktion: In der IAK-Gruppe fanden sich in 9 von 19 (47,4%) Fällen eine erhaltene Transplantatfunktion nach 12 Monaten, während in der SIK-Gruppe bei 30 von 38 Inselzelltransplantaten (78,9%) eine stabile Funktion nachweisbar war ( $p=0,017$ ).



**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Kurve: Transplantatfunktion gesamt, Transplantatfunktion in den Subgruppen IAK und SIK

In der Gruppe mit nachweisbarer CMV-Infektion (CMVDNA+) zeigten 23 von 30 (76,7%) Patienten eine erhaltene Transplantatfunktion, 7 (23,3%) erlitten einen Transplantatverlust.

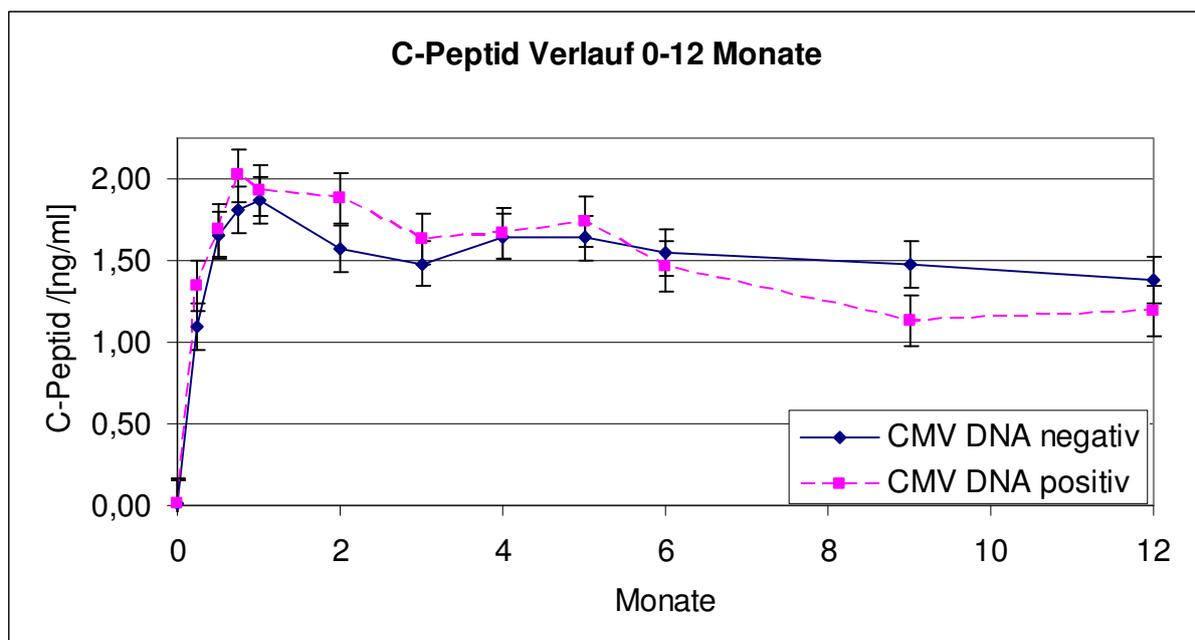
Die CMV-negative Gruppe (CMVDNA-) zeigte nach einem Jahr 16 von 27 (59,3) erhaltene Grafts, 11 (40,7%) Inselzelltransplantate wurden abgestoßen (Unterschiede nicht signifikant).

**Tab. 42: Tx-Funktion in den Subgruppen CMVDNA+ / CMVDNA-**

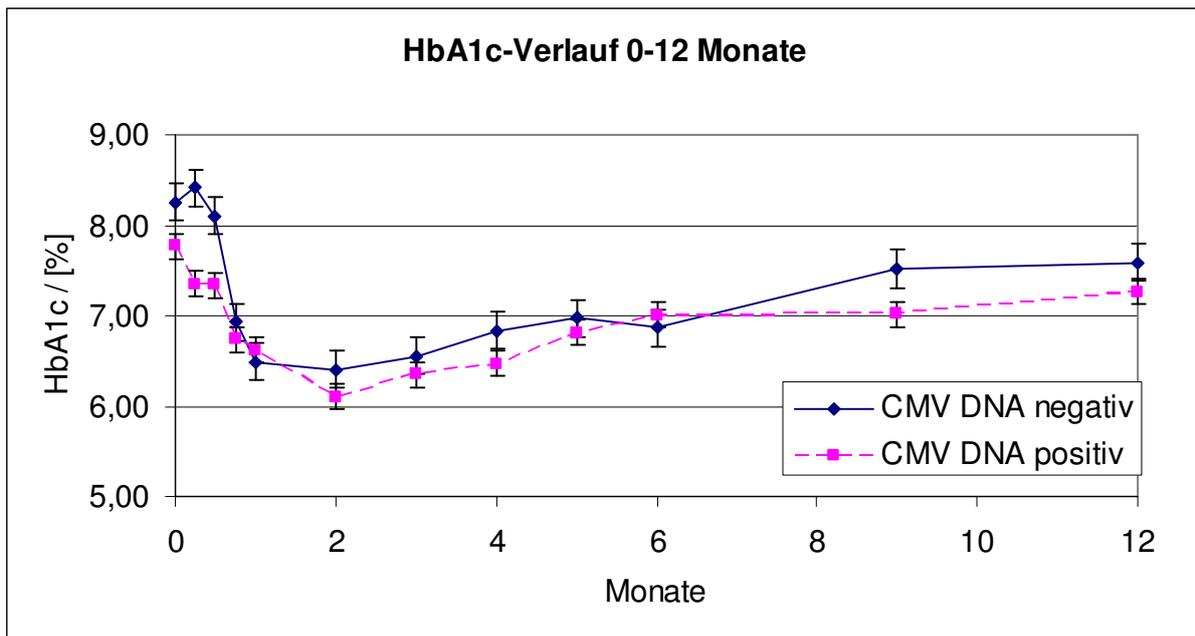
Variable	Erhaltene Tx-Funktion	Tx-Verlust	p=0,28
<b>CMVDNA+ (n=30)</b>	23/30 (76,7%)	7/30 (23,3%)	
<b>CMVDNA- (n=27)</b>	16/27 (59,3%)	11/27 (40,7%)	

Die Gruppe mit CMV-Reaktivierung beinhaltete 7 IAK-Patienten und 23 SIK-Patienten, wobei 2 (28,6%) der IAK-Patienten und 5 (21,7%) der SIK-Patienten einen Transplantatverlust nach 12 Monaten erfahren haben.

Die Werte für Nüchtern-C-Peptid und HbA1c zeigten innerhalb des Jahresverlaufes keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen mit oder ohne CMV-(Re)Aktivierung, wobei in der Gruppe mit CMV-Reaktivierung im zweiten Halbjahr tendenziell niedrigere C-Peptid-Werte zu beobachten waren.

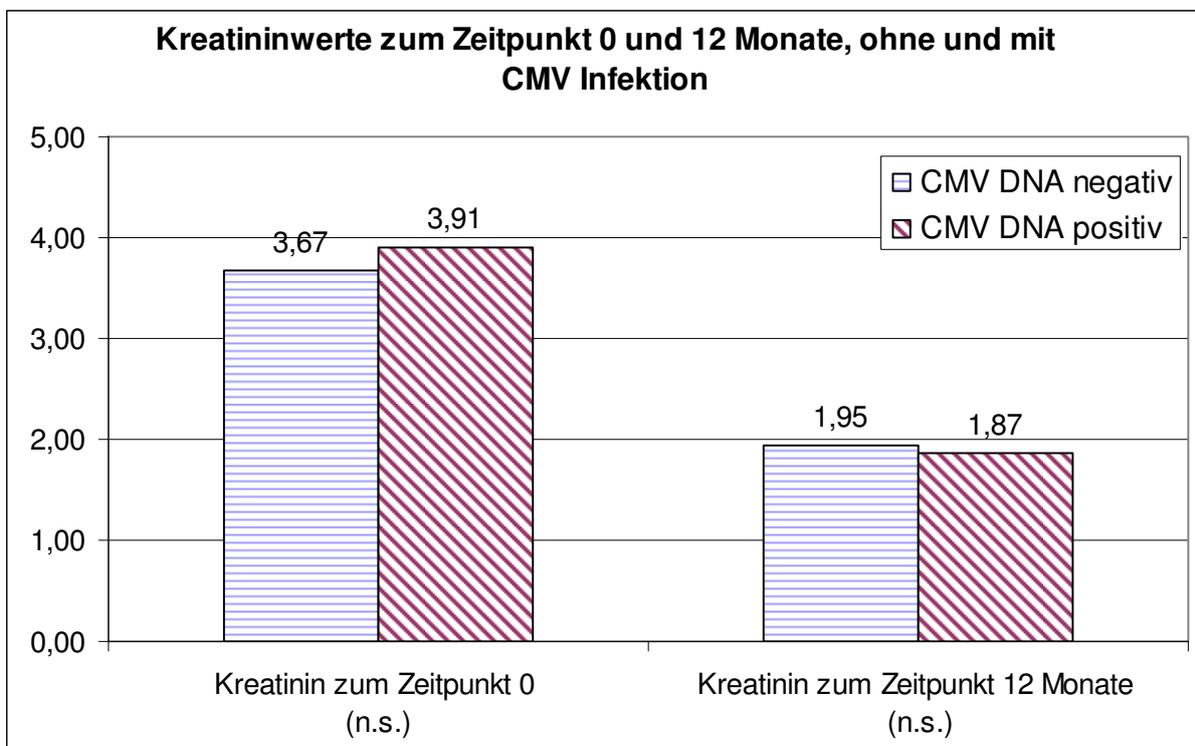


**Abbildung 15: C-Peptid Verlauf 0-12 Monate nach Transplantation**



**Abbildung 16: HbA1c-Verlauf 0-12 Monate nach Transplantation**

Ebenso ließ sich keine signifikante Änderung der Kreatininwerte zu den Zeitpunkten 0 und 12 Monate nach Transplantation nachweisen.



**Abbildung 17: Kreatininwerte 0 und 12 Monate**

### 3.3.3 Ergebnisse der Untersuchungen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung von Spenderorgan und Transplantatempfänger

#### 3.3.3.1 Einfluss der Geschlechtsverteilung von Spenderorgan und Transplantatempfänger auf die Transplantatfunktion

Wie bereits oben erwähnt, erfolgte zur Beurteilung eines Einflusses des Geschlechts von Spenderorgan und Transplantatempfänger auf die Tx-Funktion nach einem Jahr die Bildung von sechs Subgruppen.

Dabei fanden sich folgende Ergebnisse:

**Tab. 43: Tx-Funktion in Abhängigkeit des Geschlechtmatchings zwischen Organspender und Transplantatempfänger**

Variable	Spender w Empf. w (n=15)	Spender m Empf. m (n=23)	Spender w Empf. m (n=5)	Spender m Empf. w (n=11)	Spender w/m Empf. w (n=0)	Spender w/m Empf. m (n=3)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n(%)	n(%)
<b>Tx-Fkt. +</b>	10 (66,7)	16 (69,6)	3 (60)	8 (72,7)	0	3 (100)
<b>Tx-Fkt. -</b>	5 (33,3)	7 (30,4)	2 (40)	3 (27,3)	0	0
<b>Signifikanz</b>	ns	ns	ns	ns	ns	p>0,0001

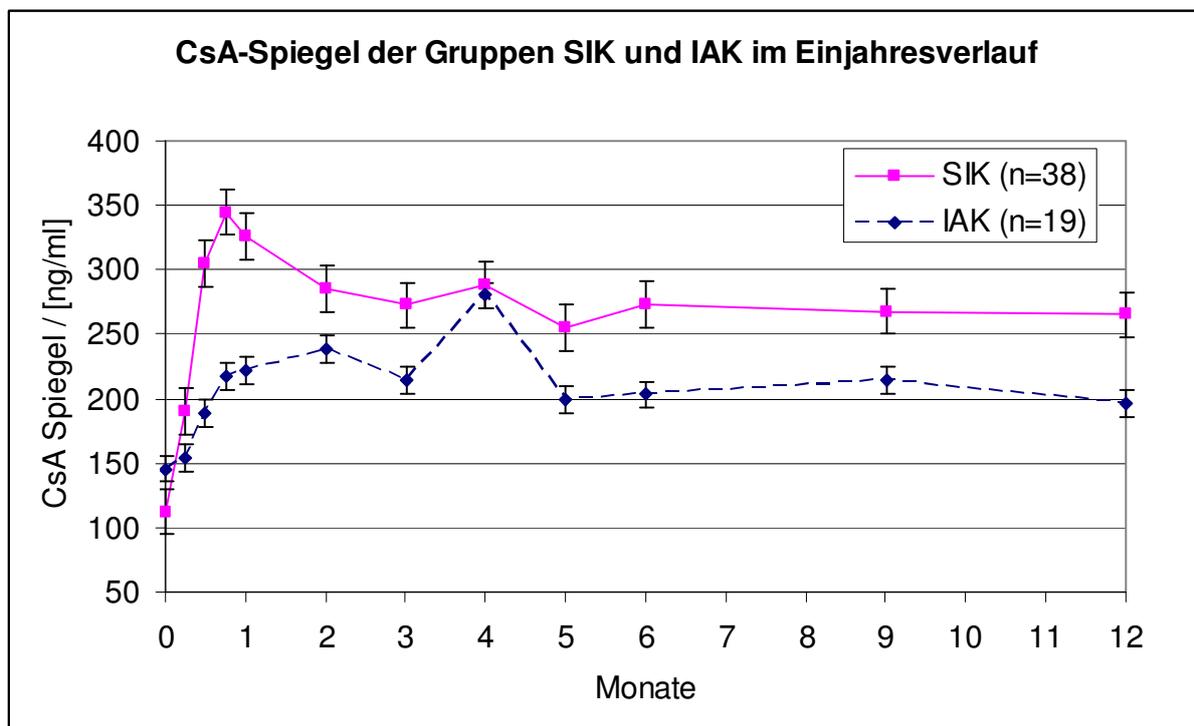
Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Transplantatfunktion nach einem Jahr zwischen den Subgruppen zeigte sich lediglich in der Gruppe mit  $\geq$  zwei sowohl männlichen als auch weiblichen Organspendern. Aufgrund der kleinen Gruppengröße ist dieses Ergebnis jedoch nicht valide.

### 3.3.4 Ergebnisse im IAK-Kollektiv

#### 3.3.4.1 Cyclosporinspiegel und Transplantatfunktion: gruppenspezifische Unterschiede zwischen SIK und IAK

In der SIK-Gruppe war eine deutlich bessere Ein-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zur IAK-Gruppe (78,9% vs. 47,4%,  $p=0,017$ ) zu beobachten. Die beiden Gruppen waren jedoch bezüglich der demographischen Daten vergleichbar (s.o.); zudem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens einer CMV-Infektion im Ein-Jahres-Verlauf (s.o.), so dass diese Parameter für diesen signifikanten Unterschied keine wesentliche Rolle zu spielen scheinen.

Nachfolgende Abbildung zeigt den Verlauf der CsA-Spiegel (dargestellt als Mittelwert und Fehlerindikator) in den Gruppen SIK und IAK zu den Zeitpunkten 0, 1, 2, 3, 4 Wochen sowie 2, 3, 4, 5, 6, 9 und 12 Monate. In nachfolgender Abbildung sind Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz angegeben.



**Abbildung 18:** CsA-Spiegel [ng/ml] der Gruppen SIK und IAK im Einjahresverlauf

Tab. 44: CsA-Spiegel [ng/ml] der Gruppen SIK und IAK im Einjahresverlauf

	SIK (n=38)	IAK (n=19)	p
<b>CsA_0</b>	112,6 ± 111	145,7 ± 72,5	<b>0,012</b>
<b>CsA_1Woche</b>	190,1 ± 73,4	153,9 ± 79,7	0,192
<b>CsA_2Wochen</b>	305 ± 76,9	189 ± 92,4	<b>&lt;0,01</b>
<b>CsA_3Wochen</b>	344,9 ± 53,2	217,9 ± 99,1	<b>&lt;0,01</b>
<b>CsA_4Wochen</b>	326,4 ± 63,2	222,2 ± 122	<b>&lt;0,01</b>
<b>CsA_2Monate</b>	285,7 ± 64,9	238,8 ± 87,8	<b>0,08</b>
<b>CsA_3Monate</b>	272,6 ± 65,9	214,4 ± 90,4	<b>0,023</b>
<b>CsA_4Monate</b>	288,6 ± 67,7	280,1 ± 109,1	0,826
<b>CsA_5Monate</b>	255,2 ± 71,6	199,0 ± 103,4	<b>0,041</b>
<b>CsA_6Monate</b>	273,2 ± 61	203,3 ± 90,7	<b>&lt;0,01</b>
<b>CsA_9Monate</b>	267,8 ± 109,1	214,6 ± 87,1	0,076
<b>CsA_12Monate</b>	265 ± 86,8	196,4 ± 79,4	<b>0,017</b>

Nahezu zu allen Zeitpunkten fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen SIK und IAK bezüglich der Cyclosporin-A-Spiegel. Zum Zeitpunkt 0 fand sich ein deutlich höherer CsA-Spiegel in der IAK-Gruppe, was sich jedoch dadurch erklärt, dass die IAK-Gruppe bereits vor der Inselzelltransplantation für einen längeren Zeitraum Cyclosporin A erhalten hatte, und zwar aufgrund der bereits Monate bis Jahre zuvor erfolgten Nierentransplantation. Die SIK-Gruppe erhielt dagegen die Niere erst wenige Tage vor der rasch folgenden Inseltransplantation und konnte daher noch keinen suffizienten CsA-Spiegel aufbauen.

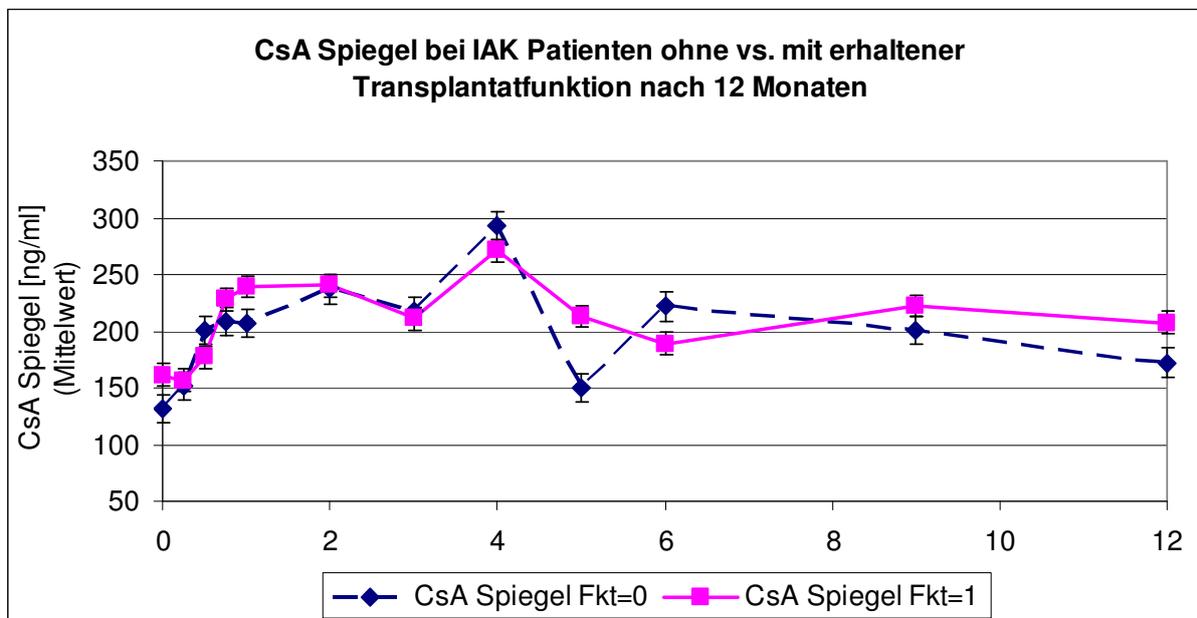
Zu fast allen übrigen Zeitpunkten fanden sich signifikant höhere CsA-Spiegel in der SIK-Gruppe.

Im nächsten Schritt erfolgte der Vergleich der Gruppen mit vs. ohne erhaltener Inselgrafffunktion nach einem Jahr, wiederum nach Gruppen SIK und IAK differenziert. Hierbei konnten keine paarweisen Signifikanzen erhoben werden, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der CsA-Spiegel in den

Gruppen IAK mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion und SIK mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion.

### 3.3.4.2 Cyclosporinspiegel und Transplantatfunktion: IAK-Kollektiv

Betrachtet man das gesamte IAK-Kollektiv bezüglich Transplantatfunktion und CsA-Spiegel, so findet man in der Gruppe mit erhaltener Transplantatfunktion einen mittleren CsA-Spiegel von  $258,4 \pm 92,1$  ng/ml vs.  $206,5 \pm 68,6$  ng/ml in der Gruppe ohne erhaltene Transplantatfunktion ( $p=0,054$ ).



**Abbildung 19:** CsA-Spiegel bei IAK Patienten ohne vs. mit erhaltener TxFunktion nach 12 Monaten

### 3.3.4.3 Einfluss der additiven Inselzelltransplantation auf eine vorausgegangene Nierentransplantation bei IAK-Patienten

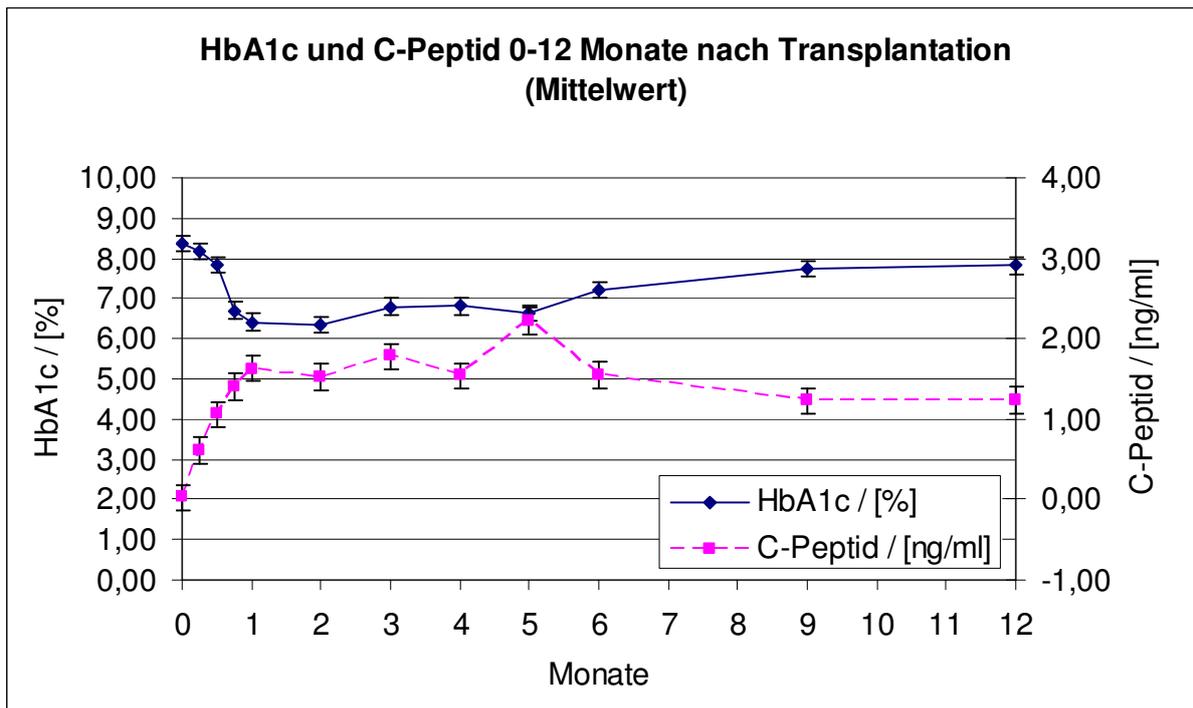
Anhand der erhobenen Daten soll geprüft werden, ob es Anlass zur Sorge gibt, eine additive Inselzelltransplantation könne dem vorausgegangenen Nierentransplantat schaden. Hierfür wurden sämtliche IAK-Patienten hinsichtlich der Nieren- und Inseltransplantatfunktion untersucht.

Ein Jahr nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation zeigten 19 von 19 (100%) der zuvor nierentransplantierten Patienten eine stabile Nieren-Funktion. Für die Inseltransplantate lag die Ein-Jahres-Funktionsrate bei 9 von 19 (47,4%). Frei von der exogenen Insulingabe wurden innerhalb dieses ersten Jahres 4 von 19 (21,1%) Patienten.

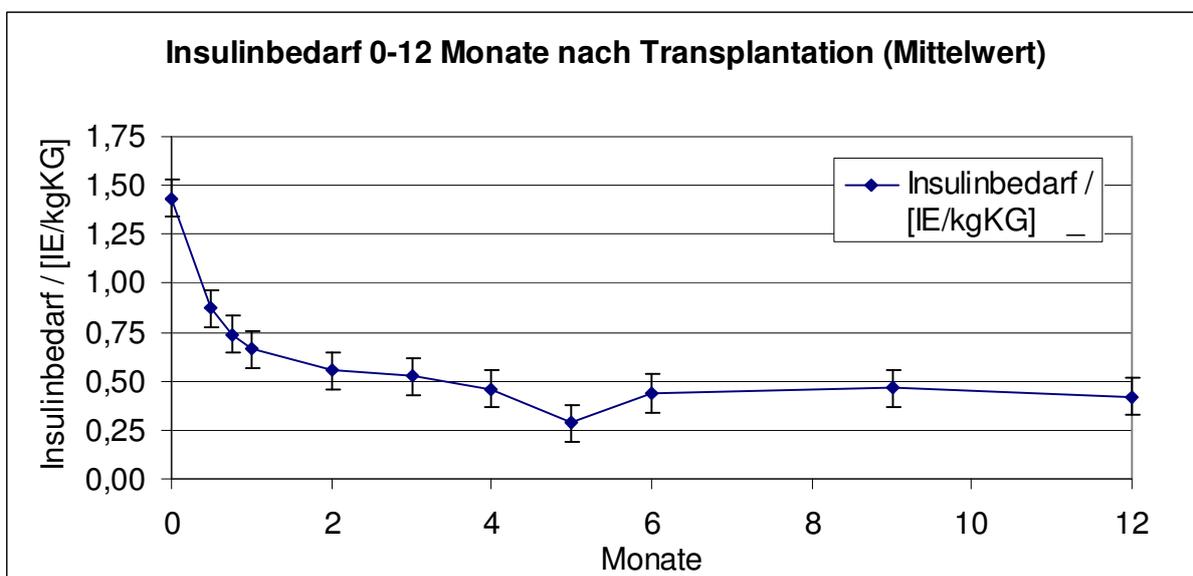
Für die untersuchten Stoffwechselfparameter sowie die Nierenretentionswerte fanden sich vor vs. 12 Monate nach Transplantation folgende Ergebnisse:

**Tab. 45: Vergleich metabolischer Parameter zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate nach Transplantation**

Parameter	t = 0 Monate	t = 12 Monate	p
HbA1c (%)	8,4 ± 1,0 [6,6-9,7]	7,8 ± 1,4 [5,4-10,6]	ns
C-Peptid (ng/ml)	0	1,2 ± 0,9 [0,0-2,7]	< 0,0001
Insulinbedarf (IE/kgKG/dies)	1,4 ± 0,8 [0,9-2,4]	0,4 ± 0,3 [0-0,8]	< 0,0001
Kreatinin (mg/dl)	1,6 ± 0,6 [0,8-3,4]	1,8 ± 0,7 [1,0-3,8]	ns
Harnstoff (mg/dl)	73 ± 29,8 [30-155]	89 ± 35,7 [37-174]	ns
Kreatinin-Clearance (ml/min)	53,9 ± 19,3 [8-85]	61,8 ± 29,3 [18-104]	ns



**Abbildung 20:** HbA1c und C-Peptid 0-12 Monate nach Transplantation



**Abbildung 21:** Insulinbedarf 0-12 Monate nach Transplantation

Die Parameter der Gruppen mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion nach 12 Monaten sind in nachfolgender Tabelle für die Zeitpunkte 0 und 12 Monate nach Transplantation dargestellt:

**Tab. 46: Vergleich metabolischer Parameter zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate in den Gruppen ohne vs. mit erhaltener Transplantatfunktion**

	<b>Tx-Fkt12M -</b>	<b>p</b>	<b>Tx-Fkt12M +</b>	<b>p</b>
<b>Zeitpunkt(Monate)</b>	<b>0 vs. 12</b>		<b>0 vs. 12</b>	
<b>HbA1c (%)</b>	8,2 [6,6-9,7] vs. 8,5 [7,2-10,6]	ns	8,5 [7,3-9,6] vs. 7,4 [5,4-9,8]	ns
<b>C-Peptid (ng/ml)</b>	0 vs. 0,1 [0-0,2]	ns	0 vs. 1,6 [0,9-2,7]	<0,001
<b>Insulinbedarf (IE/kgKG/dies)</b>	1,7 [0,6-2,7] vs. 0,65 [0,46-0,83]	0,002	1,2 [0,4-3,0] vs. 0,24 [0-0,62]	0,004
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,4 [0,8-1,9] vs. 1,4 [1-1,6]	ns	1,8 [1,3-3,4] vs. 2,1 [1,3-3,8]	ns
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	57,5 [30-78] vs. 78,4 [37-97]	ns	90,3 [60-155] vs. 98,4 [53-174]	ns
<b>Kreatinin-Clearance (ml/min)</b>	61,8 [45-85] vs. 83 [62-104]	ns	46 [8-64] vs. 53,4 [18-83]	ns

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich eine sehr stabile Transplantatnierenfunktion. Die Nierenretentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, Kreatinin-Clearance) waren 12 Monate nach der Transplantation pankreatischer Inselzellen im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Transplantation nicht signifikant verschieden.

In der Gruppe mit erhaltener Transplantatfunktion konnte eine deutliche Verbesserung des HbA1c-Wertes um mehr als 1% beobachtet werden. Auffallend war zudem der signifikant reduzierte Insulinbedarf, überraschenderweise sowohl in der Gruppe mit als auch ohne erhaltene Grafffunktion.

In nachfolgender Tabelle sind die gleichen Parameter nun in den Gruppen ohne versus mit erhaltener Transplantatfunktion zum Zeitpunkt 12 Monate dargestellt.

**Tab. 47: Vergleich metabolischer Parametern zum Zeitpunkt 12 Monate in den Gruppen ohne vs. mit erhaltener Transplantatfunktion**

	<b>Tx-Fkt12M -</b>	<b>Tx-Fkt12M +</b>	<b>p</b>
<b>HbA1c (%)</b>	8,5 [7,2-10,6]	7,4 [5,4-9,8]	ns
<b>C-Peptid (ng/ml)</b>	0,1 [0-0,2]	1,6 [0,9-2,7]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Insulinbedarf (IE/kgKG/dies)</b>	0,65 [0,46-0,83]	0,24 [0-0,62]	ns
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,4 [1-1,6]	2,1 [1,3-3,8]	ns
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	78,4 [37-97]	98,4 [53-174]	ns
<b>Kreatinin-Clearance (ml/min)</b>	83 [62-104]	53,4 [18-83]	ns

Die HbA1c-Werte in den Gruppen ohne versus mit erhaltener Transplantatfunktion zeigten ein Jahr nach Transplantation eine deutliche Divergenz, ohne dass sich hieraus eine Signifikanz ergab.

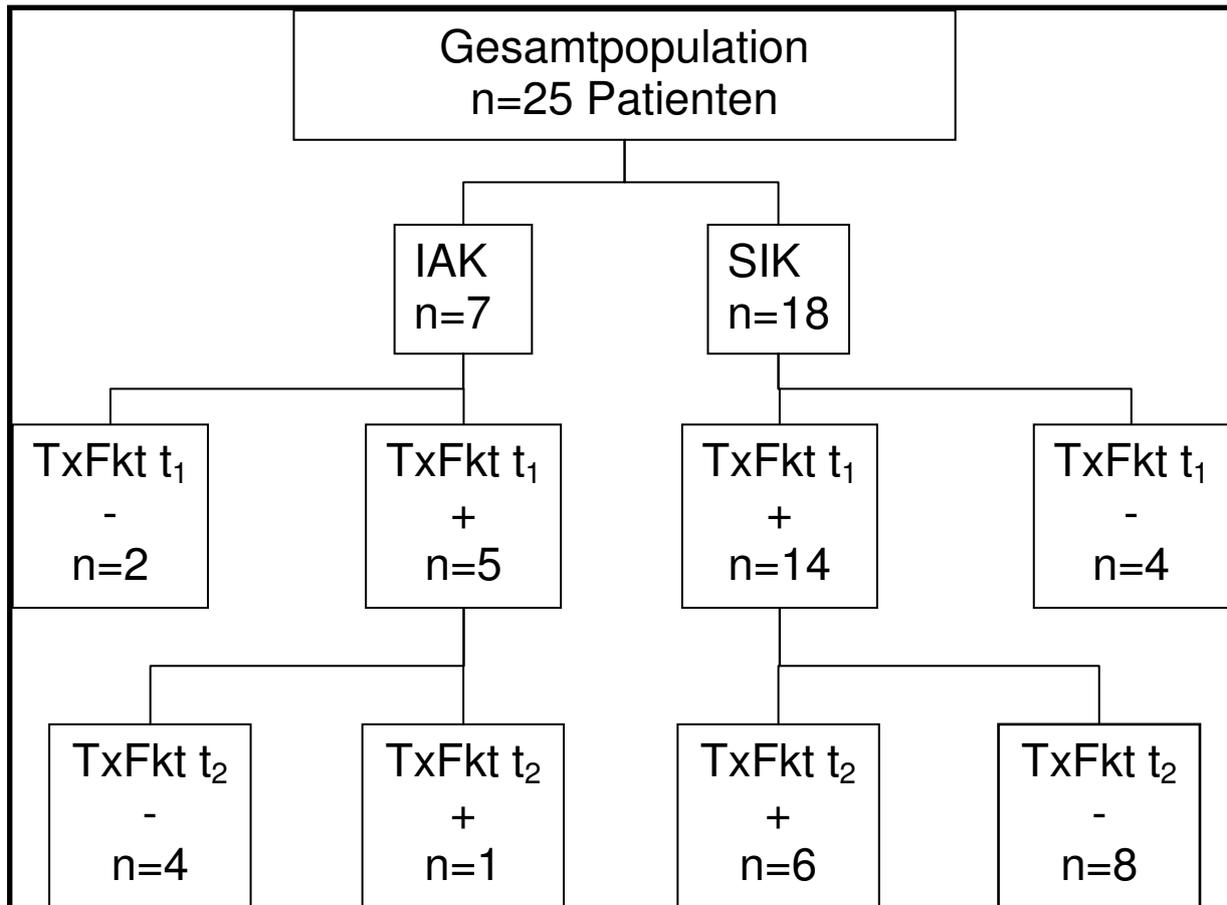
In der Gruppe mit erhaltener Funktion fand sich ein niedrigerer Insulinbedarf, während die Gruppe ohne erhaltene Funktion einen günstigeren Verlauf der Nierenfunktionsparameter erkennen ließ.

### 3.4 Ergebnisse im Langzeitverlauf

#### 3.4.1 Transplantatüberleben und Insulinunabhängigkeit

Ein Jahr nach Transplantation der Langerhansschen Inselzellen in die Empfängerleber zeigten 19 von 25 Patienten (76%) ein funktionierendes Inselgraft, während 6 Patienten (24%) ihre Inseltransplantatfunktion verloren haben. Zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung fand sich bei 7 von 25 Patienten (28%) eine erhaltene Transplantatfunktion, 18 Inselzellempfänger (72%) hatten eine Abstoßung der transplantierten Inselzellen erfahren. Die Nierenfunktion war in allen Fällen stabil. Die mittlere Dauer vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung betrug im genannten Kollektiv 5,7 Jahre, wobei der kürzeste Nachbeobachtungszeitraum ein Jahr und der längste elf Jahre betrug.

Die nachfolgende Abbildung gibt eine Übersicht über die Transplantatfunktion in den Gruppen IAK und SIK zu den Zeitpunkten  $t_0$  (vor Transplantation),  $t_1$  (1 Jahr nach Transplantation) und  $t_2$  (variabler Zeitpunkt im Langzeitverlauf).



**Abbildung 22:** Transplantatfunktion IAK/SIK zu t0 (vor Transplantation), t1 (1 Jahr nach Transplantation) und t2 (variabler Zeitpunkt im Langzeitverlauf)

In insgesamt vier Fällen (16%) konnte innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation Insulinunabhängigkeit erreicht werden. Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung war lediglich ein Patient (4%) im untersuchten Kollektiv unabhängig von der exogenen Insulingabe. In diesem speziellen Fall währte die Insulinunabhängigkeit bereits vier Jahre, die Nachbeobachtungszeit nach Inselzelltransplantation war hier 4,5 Jahre.

Eine stabile Transplantatnierenfunktion im Langzeitkollektiv zeigte sich zum Zeitpunkt t<sub>1</sub> in 100% der Fälle, zum Zeitpunkt t<sub>2</sub> in 92% der Fälle.

### 3.4.2 Subgruppenanalysen

#### 3.4.2.1 Patientencharakteristika in den Gruppen mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die Gruppen mit erhaltener Transplantatfunktion nach 12 Monaten (TxFkt  $t_{1+}$ ) versus ohne erhaltene Transplantatfunktion nach 12 Monaten (TxFkt  $t_{1-}$ ) sowie für die Gruppen mit erhaltener Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung (TxFkt  $t_{2+}$ ) versus ohne erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung (TxFkt  $t_{2-}$ ) sind in Tabelle 48 aufgeführt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

**Tab. 48: Deskriptive Statistik zu  $t_1$  und  $t_2$  in Abhängigkeit der TxFkt**

n=25	Alter [Jahre]	Geschlecht		BMI	Diab Dauer [Jahre]	Nachsorge [Jahre]	p
		männl.	weibl.				
<b>TxFkt <math>t_{1+}</math> n=19</b>	42± 7	11	8	22±2,5	30±6	6±3	ns
<b>TxFkt <math>t_{1-}</math> n=6</b>	45±10	3	3	22±2	28±5	4±3,3	ns
<b>TxFkt <math>t_{2+}</math> n=7</b>	40± 8	3	4	20±2,8	30±7	4±2,5	ns
<b>TxFkt <math>t_{2-}</math> n=18</b>	43± 8	11	7	22±2	30±5	6±3	ns

Darstellung der Werte als Mittelwerte und Standardabweichung.

Die Merkmale der einzelnen Gruppen waren nicht signifikant verschieden.

#### 3.4.2.2 Daten zur Stoffwechselfunktion zu den Zeitpunkten $t_0$ , $t_1$ und $t_2$

Die metabolischen Daten wurden zu den Zeitpunkten  $t_0$  (Zeitpunkt der Transplantation),  $t_1$  (1 Jahr nach Transplantation) und  $t_2$  (Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung) erfasst und miteinander verglichen. In nachfolgender Tabelle sind Mittelwert und Bereich ([]) für HbA1c, basales C-Peptid sowie Insulinbedarf pro Kilogramm Körpergewicht (IE/kgKG) dargestellt. Die Signifikanzen

beziehen sich sowohl auf den Vergleich der Zeitpunkte  $t_0$  und  $t_1$ ,  $t_1$  und  $t_2$  als auch  $t_0$  und  $t_2$ .

**Tab. 49: Metabolische Daten zu  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$**

Zeit	HbA1c [%]	C-Peptid [ng/ml]	Insulinbedarf / kg KG [IE]
<b>t<sub>0</sub></b>	7,8 ± 1,8 [4,8-13]	0,0	0,8 ± 0,3 [0,2–1,5]
<b>t<sub>1</sub></b>	7,1 ± 1,6 [4,0-10]	1,2 ± 1,3 [0-4,8]	0,4 ± 0,3 [0,0-1,0]
<b>t<sub>2</sub></b>	6,9 ± 1,1 [4,8- 9]	0,5 ± 0,8 [0-5,5]	0,5 ± 0,2 [0,0-0,8]
<b>p t<sub>0</sub> vs. t<sub>1</sub></b>	0,18	< 0,001	< 0,001
<b>p t<sub>1</sub> vs. t<sub>2</sub></b>	0,67	0,11	0,39
<b>p t<sub>0</sub> vs. t<sub>2</sub></b>	0,045	0,039	0,001

Für C-Peptid als Marker für die Funktion der transplantierten pankreatischen Inselzellen sowie für den exogenen Insulinbedarf fanden sich nach 12 Monaten und zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung im Vergleich zum Zeitpunkt  $t_0$  signifikante Unterschiede. Zum einen konnte also ein Erfolg bezüglich der Transplantation per se dokumentiert werden, zum Zweiten konnte auch ein deutlich reduzierter Bedarf an exogenem Insulin bis hin zur vollständigen Insulinunabhängigkeit erreicht werden. Im Vergleich der Zeitpunkte  $t_1$  und  $t_2$  fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man die HbA1c-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten, so ließ sich auch hier trotz zum Zeitpunkt  $t_2$  niedrigem C-Peptid eine kontinuierliche Verbesserung des HbA1c-Wertes im Zeitverlauf dokumentieren.

#### 3.4.2.3 Daten zur Stoffwechselfunktion in den Subgruppen

Im zweiten Schritt wurden die metabolischen Daten für die Gruppen mit versus ohne erhaltene Transplantatfunktion nach 1 Jahr (TxFkt  $t_1$ ) und zum Zeitpunkt der Follow-

Up-Untersuchung (TxFkt t<sub>2</sub>) erfasst. Die Ergebnisse, die wiederum als Mittelwert und Bereich angegeben sind, sind in den nachfolgenden beiden Tabellen dargestellt.

**Tab. 50: Metabolische Daten der Gruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t<sub>1</sub>**

TxFkt t <sub>1</sub>	HbA1c [%]	C-Peptid [ng/ml]	Insulinbedarf / kg KG [IE]
+	6,7 ± 1,7 [4,1-10]	1,6 ± 1,2 [0,5-4,8]	0,37 ± 0,3 [0-0,7]
-	8,2 ± 0,9 [7,0-9,3]	0,0 ± 0,1 [0,0-0,2]	0,56 ± 0,2 [0,2-1]
<b>P</b>	<b>0,05</b>	<b>0,01</b>	<b>0,043</b>

**Tab. 51: Metabolische Daten der Gruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t<sub>2</sub>**

TxFkt t <sub>2</sub>	HbA1c [%]	C-Peptid [ng/ml]	Insulinbedarf / kg KG [IE]
+	6,8 ± 1,0 [4,8-8,7]	2,0 ± 1,9 [0,5-5,5]	0,2 ± 0,2 [0,0-0,8]
-	7,0 ± 1,1 [6,3-8,8]	0 ± 0,1 [0,0-0,3]	0,59 ± 0,1 [0,5-0,8]
<b>P</b>	0,63	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Ein Jahr nach Inselzelltransplantation zeigten sich signifikante Unterschiede für HbA1c, C-Peptid und exogenen Insulinbedarf pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers in den Gruppen ohne versus mit funktionierendem Inselgraft. Zum Zeitpunkt Follow-Up (t<sub>2</sub>) zeigten beide Gruppen ein im Vergleich zum Zeitpunkt t<sub>0</sub> reduziertes HbA1c, wobei sich der Wert zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheidet. In der Gruppe mit funktionierendem Graft fand sich auch zum Zeitpunkt t<sub>2</sub> ein signifikant reduzierter Insulinbedarf.

### 3.4.2.4 Hypoglykämiehäufigkeit und Sekundärkomplikationen zu $t_0$ , $t_1$ und $t_2$

Des Weiteren sollten Zusammenhänge zwischen der Inselzelltransplantation und der Anzahl schwerer Hypoglykämien pro Jahr sowie der Progression diabetischer Folgekomplikationen, insbesondere der Makroangiopathie und der diabetischen Polyneuropathie untersucht werden. Als Surrogatparameter der kardialen Funktion wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sowie die Hinterwand- und Septumdicke des Herzens verwendet, als Marker für die diabetische Polyneuropathie die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des Nervus medianus sowie die Biothesiometrie (BT) von Os metatarsale I (OMT I). Die Untersuchungen hinsichtlich der Neuropathie konnten aufgrund fehlender Daten lediglich zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_2$  erhoben werden.

Analog zu den metabolischen Daten wurden diese zunächst im Gesamtkollektiv zu den Zeitpunkten  $t_0$ ,  $t_1$  und  $t_2$  erhoben und im zweiten Schritt in den beiden Gruppen mit versus ohne erhaltene Transplantatfunktion verglichen.

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen als Median und Bereich dargestellt.

**Tab. 52: Surrogatparameter der kardialen Funktion**

Variable	EF [%]	Hinterwand [mm]	Septumdicke [mm]
$t_0$	63 [60-75]	13 [ 7-16]	13 [9-16]
$t_1$	70 [55-80]	12 [11-21]	13 [10-20]
$t_2$	70 [55-83]	12 [10-19]	13 [9-21]
<b>p <math>t_0</math> vs. <math>t_1</math></b>	0,12	0,38	0,89
<b>p <math>t_1</math> vs. <math>t_2</math></b>	0,23	0,17	0,97
<b>p <math>t_0</math> vs. <math>t_2</math></b>	0,11	0,829	0,88

(Werte als Median [min-max])

**Tab. 53: Häufigkeit schwerer Hypoglykämien**

Variable	Hypoglykämiehäufigkeit [n]
t <sub>0</sub>	4 [0–50]
t <sub>1</sub>	0 [0– 2]
t <sub>2</sub>	1 [0–16]
<b>p t<sub>0</sub> vs. t<sub>1</sub></b>	<b>0,003</b>
<b>p t<sub>1</sub> vs. t<sub>2</sub></b>	<b>0,007</b>
<b>p t<sub>0</sub> vs. t<sub>2</sub></b>	0,584

(Werte als Median [min-max])

**Tab. 54: Kennzahlen der diabetischen peripheren Neuropathie**

Variable	NLG [m/s]	BT [µm]
t <sub>0</sub>	46 [38-59]	2,15 [0,3-6,8]
t <sub>1</sub>		
t <sub>2</sub>	47 [29-58]	1,9 [0-4,9]
<b>p t<sub>0</sub> vs. t<sub>1</sub></b>	-----	-----
<b>p t<sub>1</sub> vs. t<sub>2</sub></b>	-----	-----
<b>p t<sub>0</sub> vs. t<sub>2</sub></b>	0,683	0,522

(Werte als Median [min-max])

### 3.4.2.5 Vergleich der Gruppen ohne vs. mit erhaltener Transplantatfunktion

Zeitpunkt t<sub>1</sub>:**Tab. 55: Kardiale Surrogatparameter der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t<sub>1</sub>**

Variable	LVEF [%]	Hinterwand [mm]	Septumdicke [mm]
<b>TxFkt t<sub>1</sub>+</b>	70[55-80]	12[11-15]	16[12-20]
<b>TxFkt t<sub>1</sub>-</b>	70[61-73]	13[11-21]	13[10-16]
<b>p</b>	0,97	0,21	0,12

(Werte als Median [min-max])

**Tab. 56: Hypoglykämiehäufigkeit der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t<sub>1</sub>**

Variable	Hypoglykämiehäufigkeit [n]
TxFkt t <sub>1+</sub>	0[0-0]
TxFkt t <sub>1-</sub>	0[0-2]
<b>p</b>	0,35

(Werte als Median [min-max])

Zeitpunkt t<sub>2</sub>:**Tab. 57: Kardiale Surrogatparameter der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t<sub>2</sub>**

Variable	LVEF [%]	Hinterwand [mm]	Septumdicke (mm)
TxFkt t <sub>2+</sub>	68[65-82]	12[11-15]	13[9-21]
TxFkt t <sub>2-</sub>	71[55-83]	11[10-19]	12[10-14]
<b>p</b>	0,94 (n.s.)	0,59 (n.s.)	0,34 (n.s.)

(Werte als Median [min-max])

**Tab. 58: Hypoglykämiehäufigkeit der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t<sub>2</sub>**

Variable	Hypoglykämiehäufigkeit [n]
TxFkt t <sub>2+</sub>	0[0-30]
TxFkt t <sub>2-</sub>	1[0-32]
<b>p</b>	0,63 (n.s.)

(Werte als Median [min-max])

**Tab. 59: Kennzahlen der diabetischen peripheren Neuropathie der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t<sub>2</sub>**

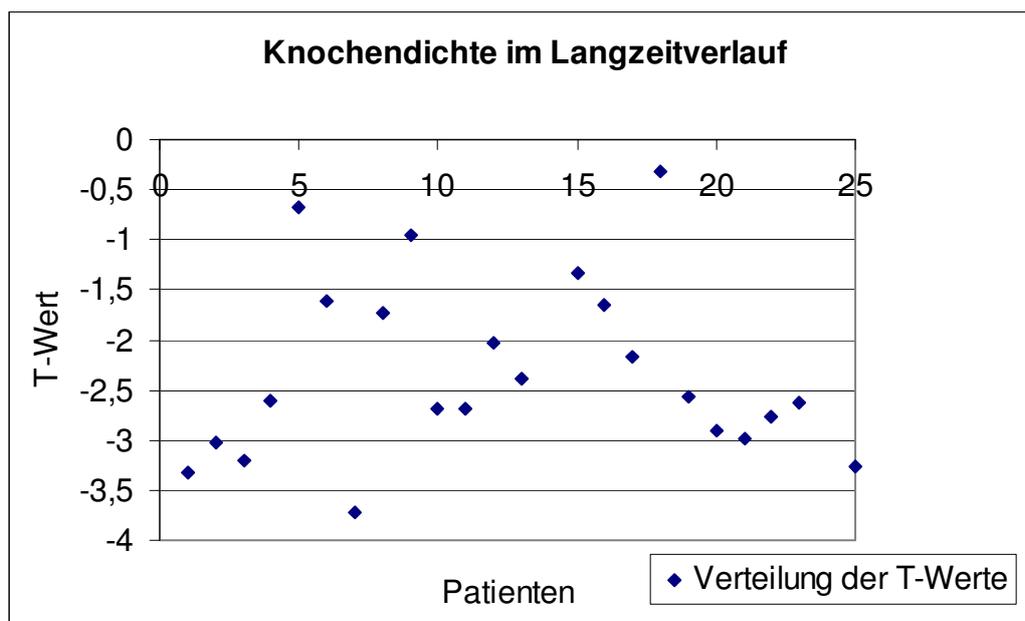
Variable	NLG [m/s]	BT [µm]
TxFkt t <sub>2+</sub>	48,5[28,6-49,1]	1,8[0-4,9]
TxFkt t <sub>2-</sub>	46,4[34,7-57,8]	2,6[0-4,2]
<b>p</b>	0,56 (n.s.)	0,84 (n.s.)

(Werte als Median [min-max])

Weder im Gesamtkollektiv noch im Gruppenvergleich fanden sich zu den verschiedenen Zeitpunkten signifikante Unterschiede bezüglich der linksventrikulären Auswurffraktion, der Hinterwanddicke und der Septumdicke des Myokards und bezüglich der diabetischen peripheren Neuropathie, gemessen anhand der Nervenleitgeschwindigkeit und Biothesiometrie. Hinsichtlich der Anzahl schwerer Hypoglykämien pro Jahr fand sich im Zeitverlauf nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation eine signifikante Reduktion.

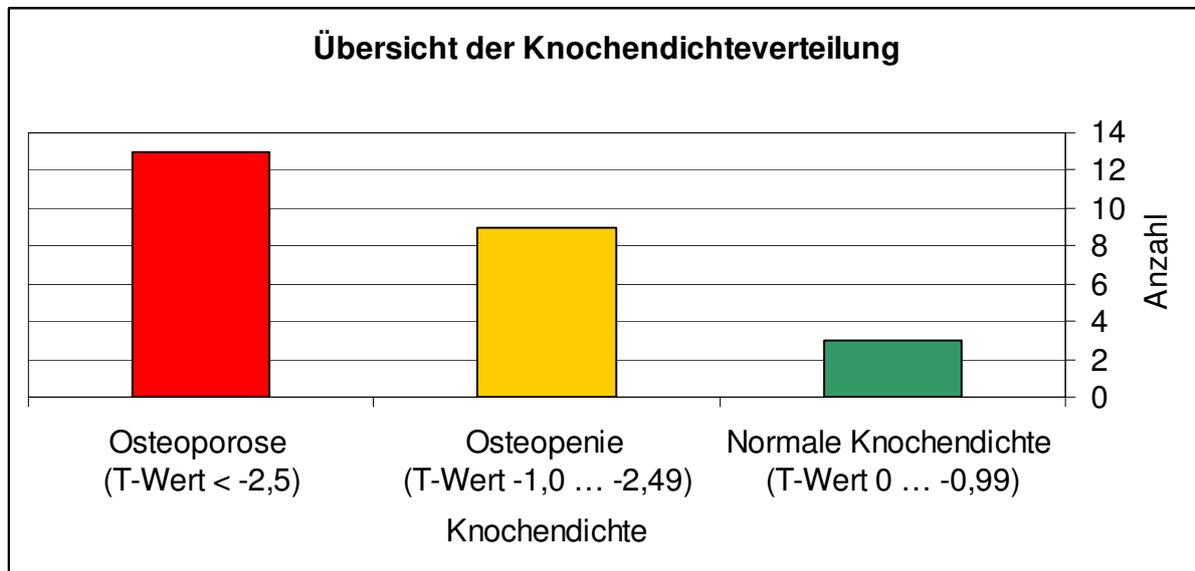
#### 3.4.2.6 Knochendichte im Langzeitverlauf

Die Verteilung der T-Werte im Bereich des Schenkelhalses ist in nachfolgender Abbildung dargestellt.



**Abbildung 23:** Verteilung der T-Werte innerhalb des Langzeit-Kollektiv

In 52 Prozent der Fälle (13 von 25) war eine manifeste Osteoporose mit einem T-Wert (Standardabweichung der mittleren Knochendichtewerte eines gesunden 30 – jährigen Menschen) unter -2,5 nachweisbar. In 2 Fällen waren im Bereich der Lendenwirbelsäule osteoporotische Impressionsfrakturen detektierbar.



**Abbildung 24:** Übersicht der Knochendichteverteilung im Langzeit-Kollektiv

Nachfolgende Tabellen zeigen die T-Werte im Vergleich der einzelnen Subgruppen.

**Tab. 60: Knochendichte in den Subgruppen mit vs. ohne erhaltene Tx-Funktion zum Zeitpunkt  $t_2$**

Variable	T-Wert	p
TxFkt $t_2+$	-2,48 ± 0,76	ns
TxFkt $t_2-$	-2,26 ± 0,95	

In den Subgruppen mit vs. ohne erhaltene Tx-Funktion fanden sich zum Zeitpunkt  $t_2$  keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Knochenmineralsalzgehaltes. In beiden Gruppen liegen die Mittelwerte deutlich im osteopenen Bereich.

**Tab. 61: Knochendichte in den Subgruppen SIK vs. IAK zum Zeitpunkt  $t_2$** 

Variable	T-Wert	p
SIK	$-2,16 \pm 0,91$	ns
IAK	$-2,66 \pm 0,81$	

In den Subgruppen SIK und IAK fanden sich zum Zeitpunkt  $t_2$  keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Knochenmineralsalzgehaltes.

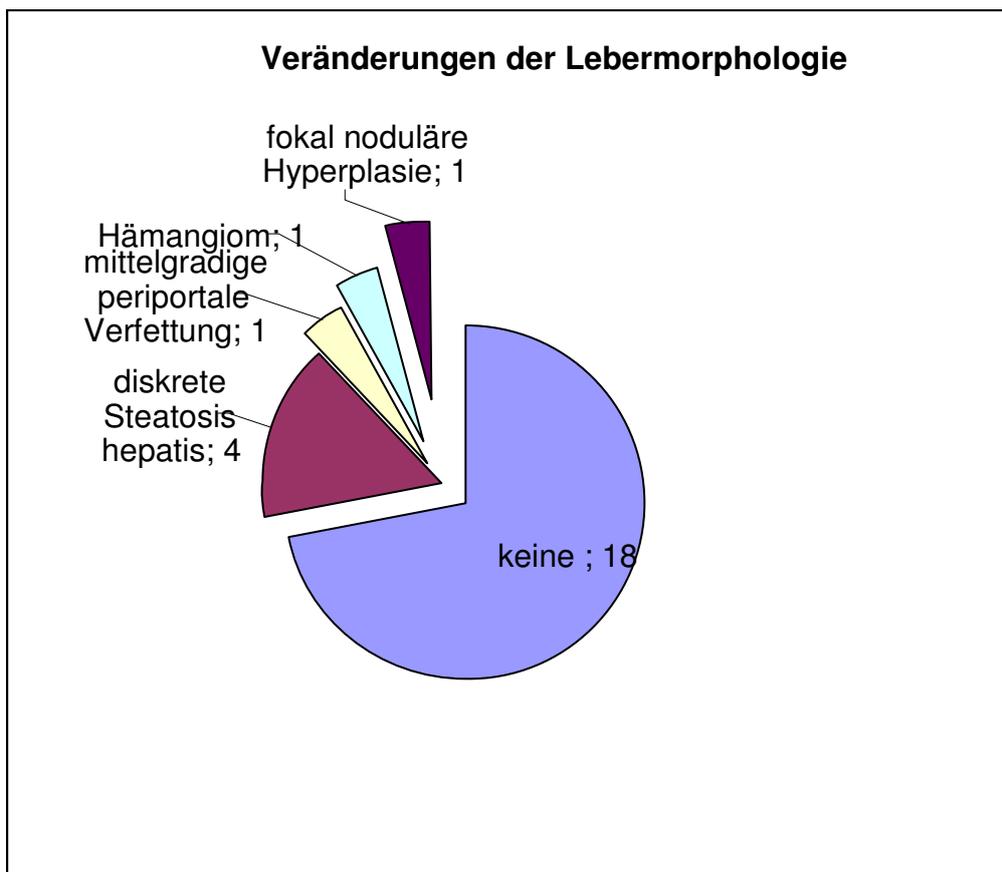
**Tab. 62: Knochendichte: Vierfeldertafel Subgruppen SIK/IAK**

Variable	TxFkt $t_{2+}$	TxFkt $t_{2-}$	P
SIK	$-2,4 \pm 0,81$	$-2,1 \pm 0,97$	ns
IAK	$-2,9 \pm 0,0$	$-2,6 \pm 0,89$	ns

Hinsichtlich der Knochendichte ergaben sich keine paarweisen Signifikanzen in den einzelnen Subgruppen.

### 3.4.2.7 Lebermorphologie im Langzeitverlauf

In 18 von 25 Fällen (72%) fand sich zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung eine unauffällige Lebermorphologie. In vier Fällen (16%) zeigte das Leberparenchym eine geringgradige Steatosis hepatis, in einem Fall (4%) eine mittelgradige periportale Verfettung. Jeweils in einem Fall fanden sich ein Hämangiom sowie eine fokal noduläre Hyperplasie.



**Abbildung 25:** Lebermorphologiebefunde

Lediglich der Patient mit Nachweis der fokal-nodulären Hyperplasie hatte zum Zeitpunkt der Bildgebung eine stabile Transplantatfunktion, die übrigen Patienten mit sonographisch nachweisbarer Veränderung der Lebermorphologie hatten einen Verlust der Inselzelltransplantates erlitten.

Das dopplersonographisch gemessene Portalvenenflussprofil zeigte sich in allen Fällen unauffällig.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einleitung

Der biologische Ersatz des zerstörten Inselzellapparates stellt bis zum heutigen Tage die einzige kurative Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 dar. Zwar kann die Progression diabetesassoziierter Sekundärkomplikationen wie Polyneuropathie, Retinopathie und glomeruläre Erkrankungen der Niere durch moderne Insulinregimes wie der intensivierten Insulintherapie nach dem Basis-Bolus-Prinzip oder der kontinuierlichen Insulinapplikation mittels Insulinpumpe deutlich verzögert werden, jedoch setzt dies zum einen eine hohe Compliance der betroffenen Patienten voraus, zum anderen besteht durch das Wissen, lebenslang abhängig von der exogenen Insulingabe zu sein, eine massive psychische Belastung (KOHLMANN et al., 2008). Zudem ist die normnahe Blutzuckereinstellung anhand einer optimierten Insulintherapie limitiert durch das deutlich erhöhte Risiko, schwere Hypoglykämien zu erleiden.

Der Ersatz der insulinproduzierenden Langerhans'schen Inselzellen kann einerseits durch die Transplantation eines kompletten Organs erfolgen, welches zu etwa 99% aus exokrinen und nur zu 1% aus endokrinen Anteilen besteht, andererseits besteht die Möglichkeit der Übertragung lediglich der Inselzellen.

Weltweit gehört das Inselzelltransplantationszentrum Gießen zu den erfahrensten Zentren.

Obwohl die Ergebnisse der Transplantation pankreatischer Inselzellen bezüglich Langzeit-Transplantatüberleben und vor allem Erreichen einer Insulinunabhängigkeit noch nicht an die der Pankreastransplantation heranreichen, so finden sich doch einige wichtige Vorteile gegenüber der Transplantation eines kompletten vaskularisierten Organs, die zur stetigen Verfeinerung dieses Verfahrens animieren: Die eigentliche Transplantations-Prozedur ist komplikationsarm und prinzipiell ambulant durchführbar, Probleme, die sich durch den chirurgischen Eingriff sowie post transplantationem durch den exokrinen Anteil des Pankreas ergeben, fallen weg. Zudem ergeben sich verheißungsvolle Zukunftsperspektiven im Sinne der Xeno- und Stammzelltransplantation und der Möglichkeit zur Abschwächung der Immunogenität und Antigenität in vitro vor der Transplantation.

Ein Hauptgrund für die im Vergleich zur vaskularisierten Pankreastransplantation noch niedrige Funktionsrate der Inselzelltransplantate ist in erster Linie die begrenzte Inselausbeute aus einem Spenderpankreas, vor allem durch fragile Prozesse bei der Entnahme, dem Transport und der Inselzellisolation.

Ein Marker einer frühzeitigen Transplantatabstoßung existiert bislang nicht.

Weitere Herausforderungen liegen in der kontrainsulinären Wirkung von üblicherweise zur Immunsuppression verwendeten Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus und Cyclosporin. Auch die eigentliche Funktion der transplantierten Inselzellen kann hierdurch beeinträchtigt werden. Dieser Effekt, der als Post-transplant Diabetes bezeichnet wird, tritt auch bei anderen Organtransplantationen auf und erklärt sich durch verschiedene Wirkungen wie Verringerung der Insulinfreisetzung aus den pankreatischen Betazellen, Anstieg der Insulinresistenz, direkte Medikamenten-Toxizität auf die Inselzellen und / oder Erhöhung der Apoptoserate der Betazellen (PENFORNIS et al., 2006).

Die Nephrotoxizität der Wirkstoffe schränkt zudem die Anwendbarkeit der Inselzelltransplantation bei Patienten mit intakter Nierenfunktion ein.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse im Einjahresverlauf

### 4.2.1 Transplantatfunktion und Insulinunabhängigkeit im Gesamtkollektiv

Bis Ende 2005 wurden am Transplantationszentrum in Gießen 25 Insel-nach-Nieren-Transplantationen, 53 simultane Insel-Nieren-Transplantationen, 12 alleinige Inseltransplantationen, zwei autologe Inseltransplantationen und eine Insel-nach-Leber-Transplantation durchgeführt. Damit gehört Gießen weltweit zu den erfahrensten Zentren mit einer der größten Expertisen.

**Tab. 63: Elf Zentren mit  $\geq 20$  Inseltransplantationen bis 2005**

Zentrum	Zeitraum	Anzahl der ITX
Edmonton	1991-2005	99
Gießen	1992-2005	93
Mailand	1991-2005	79
Brüssel (Freie Universität)	1994-2005	74
Minneapolis	1991-2005	66
Miami	1991-2005	55
Genf	1994-2005	39
GRAGIL/Genf	1999-2005	34
Nordic Network/Uppsala	2001-2005	32
Philadelphia	2001-2005	30
Brüssel (Louvain)	2000-2005	24

Quelle: International Islet Transplantat Registry, Gießen

Die Gesamt-Ein-Jahres-Funktionsrate des in den meisten Fällen aus einem Spenderpankreas gewonnenen transplantierten Inselzellapparates liegt am Gießener Zentrum bei 73%, wobei die Ein-Jahres-Funktionsrate des Inselgrafts in der IAK-Gruppe mit etwa 50 Prozent schlechter ist als in den übrigen Gruppen. Möglicherweise ist die bessere Funktionsrate bei SIK-Patienten mit den signifikant höheren Cyclosporin- A-Spiegeln und einer damit anzunehmenden potenteren Immunsuppression assoziiert, wie nachfolgend noch differenzierter ausgeführt wird.

Die Rate an Insulinunabhängigkeit innerhalb des ersten Jahres nach Inseltransplantation ist in der ITA-Gruppe höher als in den übrigen Gruppen, wonach

anzunehmen ist, dass hier das bereits verwendete steroidfreie Immunsuppressionsprotokoll zum Tragen kommt.

Auch wenn bedacht werden muss, dass eine Unabhängigkeit von exogenem Insulin in der Regel erst nach Absetzen der steroidhaltigen Medikation und damit nach Jahresfrist zu beobachten ist, sind die aktuell erreichten Raten an Insulinunabhängigkeit noch nicht zufriedenstellend. Dies bestätigen auch die Daten anderer europäischer Zentren, die Ein-Jahres-Funktionsraten des Inselgrafts von 50 bis 70% und Insulinunabhängigkeitsraten von etwa 20% angeben (BENHAMOU et al, 2001).

Noch sind es Einzelfälle, die durch das Erreichen von Insulinunabhängigkeit motivieren, das Prinzip des biologischen Inselzellersatzes weiter zu verfolgen, wie zum Beispiel die am 26. November 1992 erste in Gießen Insel-nach-Niere-transplantierte Patientin - einer der ersten Inselzelltransplantierten Menschen weltweit - die an Tag 400 post transplantationem unabhängig von der Gabe exogenen Insulins wurde, nachdem sie zuvor 22 Jahre an Diabetes mellitus Typ 1 gelitten hatte. Die Periode der Insulinunabhängigkeit dauerte immerhin 749 Tage an. Die Patientin hatte ein einzelnes Spenderorgan erhalten, das eine Inseläquivalenzzahl von 350900 und mit 5,2 Stunden eine relativ kurze kalte Ischämiezeit aufwies.

Zwischen Spender und Empfänger gab es eine hohe Rate an HLA-Mismatches.

Das Beispiel zeigt, dass es multiple mögliche Einflussfaktoren gibt, die die Transplantatfunktion und das Erreichen einer Insulinunabhängigkeit alterieren vermögen.

Nachfolgend wird ein Teil dieser potentiellen Einflussfaktoren diskutiert.

#### 4.2.2 Zusammenhang zwischen HLA-Kompatibilität und Transplantatfunktion

Der Einfluss eines guten HLA-Gradings auf das Transplantatüberleben von soliden Organen, insbesondere nach Nieren- und Lebertransplantation, scheint erheblich zu sein. Nach Opelz et al. ist davon auszugehen, dass ein 7% höheres Transplantatnieren-Überleben erreicht werden kann, wenn die Allokation nach dem bestmöglichen HLA-Match erfolgt (OPELZ et al., 1995). Vor allem die akute Abstoßungsreaktion der Transplantatniere soll negativ von einem hohen Grad an HLA-Mismatches beeinflusst werden.

Allerdings ist es aufgrund des ausgeprägten Polymorphismus des HLA-Systems nahezu unmöglich, perfekt passende Spenderorgane zu finden. Bisher erfolgte die Auswahl für die Inselzelltransplantation geeigneter Spenderorgane durch Eurotransplant lediglich AB0-kompatibel.

Eine Änderung der Allokationskriterien für die Inseltransplantation zugunsten eines optimalen HLA-Gradings würde einen noch massiveren Mangel an Spenderorganen, als er bisher ohnehin schon herrscht, und damit eine Explosion der Patientenzahlen auf den Wartelisten bedeuten.

Es sollte geprüft werden, inwieweit die Übereinstimmung des HLA-Gradings zwischen Organ-Spender und Transplantat-Empfänger einen Einfluss auf das Transplantatüberleben der pankreatischen Inselzellen hat.

Im vorliegenden Kollektiv wurde entsprechend der Allokation eine hohe Rate an HLA-Mismatches gefunden (in mehr als 85% der Fälle wurde eine HLA-Inkompatibilität von mindestens 4 Mismatches detektiert). Die Gesamt-Ein-Jahres-Überlebensrate betrug trotz des hohen Grades an HLA-Inkompatibilität 72,3%, 34 von 47 Transplantatempfängern zeigten nach 12 Monaten ein funktionierendes Inselzelltransplantat, gemessen am basalen C-Peptid.

Im Vergleich der Gruppen mit 2-6 HLA-Mismatches zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Ein-Jahrestransplantatüberlebens. Analog dazu ließen sich auch bei Betrachtung der einzelnen HLA-Loci keine Korrelationen bezüglich der Transplantatfunktion ableiten.

Hieraus kann geschlossen werden, dass der Grad der HLA-Kompatibilität unter Verwendung der oben beschriebenen immunsuppressiven Protokolle sowie der

üblichen klinischen Vorgehensweise offenbar keinen direkten Einfluss auf das Transplantatüberleben im untersuchten Kollektiv hat.

Diesen Ergebnissen zufolge könnten die bisherigen von Eurotransplant angewandten Kriterien für die Allokation von Pankreata für die Inselzelltransplantation, die sich lediglich nach der ABO-Kompatibilität richten, ohne Berücksichtigung der HLA-Übereinstimmung, beibehalten werden.

Zur Verifizierung der Ergebnisse sind jedoch Studien an größeren Kollektiven unverzichtbar. Zudem bleibt zu prüfen, inwieweit der Grad der HLA-Kompatibilität möglicherweise unspezifische inflammatorische Reaktionen sowie die Revaskularisation beeinflusst.

#### 4.2.3 Einfluss des HLA-Matchings auf eine CMV-(Re)-Aktivierung

Obwohl nach Literaturangaben die Transplantatfunktion solider Organe positiv mit einem hohen HLA-Match korreliert, wird ein Zusammenhang zwischen einem hohen Grad an HLA-Kompatibilität und dem Auftreten einer CMV-Reaktivierung vermutet, insbesondere in Hinblick auf den HLA-DR-Locus (MANEZ et al., 1993, POUTEIL-NOBLE et al., 1991). Dies ist möglicherweise als Folge einer durch HLA-DR-vermittelten Einschränkung immunologischer, insbesondere antiviraler Mechanismen zu werten.

Für die hier untersuchten Empfänger pankreatischer Inselzellen konnte keine Korrelation zwischen einem guten HLA-Grading und dem Auftreten einer CMV-Replikation nachgewiesen werden. Allerdings ist hier zu bedenken, dass aufgrund der Allokationskriterien in der untersuchten Population natürlicherweise ein hoher Grad an HLA-Mismatches vorkommt und daher die Fallzahlen mit niedrigen Mismatches sehr gering ausfallen. Das Vorliegen von nur einem oder keinem HLA-Mismatch wurde nicht beobachtet.

Würde jedoch der Umkehrschluss bedeuten, dass ein hoher Grad an HLA-Inkompatibilität zu einem selteneren Auftreten einer CMV-Infektion führt, so können wir auch dies anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigen. In allen HLA-MM-Gruppen kam eine CMV-Infektion etwa gleich häufig vor, es konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden, so dass auch diesem Aspekt bei der Auswahl der Allokationskriterien keine weitere Beachtung zukommen muss.

#### 4.2.4 HLA-Kompatibilität und Auftreten diabetesassoziierter Auto-Antikörper

Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, dass das Auftreten von Diabetes mellitus Typ 1 mit dem Vorhandensein bestimmter HLA-Antigene assoziiert ist. Autoimmunität und HLA-System scheinen daher in einem engen Zusammenhang zu stehen. Hier stellt sich die Frage, inwieweit sich der Grad der HLA-Kompatibilität auf eine (wieder-) auftretende Autoimmunität post transplantationem auswirkt, das heißt, ob Patienten mit einem hohen Grad an Übereinstimmung im HLA-System zwischen Spender und Empfänger ein höheres Risiko des (Wieder-) Auftretens von Autoantikörpern haben.

Die anhand des hier untersuchten Kollektivs erhobenen Daten ließen keine Korrelation von persistierenden oder neuauftretenden diabetesassozierten Autoantikörpern zu der Absolut-Anzahl der HLA-Mismatches erkennen.

Allerdings korrelierten Persistenz und Neuauftreten von GAD-65-Antikörpern positiv mit einem niedrigen DR-DR-Mismatch. Die Gruppe mit nur einem DR-DR-Mismatch zwischen Spender und Empfänger zeigte eine signifikant höhere Rate an sowohl persistierenden ( $p=0,03$ ) als auch neu nachweisbaren GAD-65-Antikörpern ( $p=0,01$ ) als die Gruppe mit 2 DR-DR-Mismatches.

Das Vorhandensein der HLA-Antigene HLA-DR3 und HLA-DR4 ist eindeutig mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert. In der hiesigen Population fiel interessanterweise auf, dass das Vorhandensein von GAD-65-Antikörpern mit der Expression von HLA-DR-3- oder -DR-4-Antigen korrelierte. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass die post transplantationem rekurrente Autoimmunität durch MHC-Klasse-II-Antigene vermittelt wird. Zudem lässt sie den Umkehrschluss zu, dass die Rekurrenz von Autoantikörpern durch eine höhere Anzahl an DR-DR-Mismatches möglicherweise vermieden werden könnte.

Wie bereits in den Neunziger Jahren durch unsere Arbeitsgruppe gezeigt (JAEGER et al., 1996 und 2000), kann es mehr als 25 Jahre nach Krankheitsbeginn eines Autoimmun-Diabetes zum Wiederauftreten bzw. zur Persistenz von Autoantikörpern, insbesondere GAD-65-Antikörpern, kommen. Anhand der Daten aus der klinischen Inseltransplantation konnte zudem nachgewiesen werden, dass sich die humoralen

Autoimmunphänomene kaum durch immunsuppressive Intervention beeinflussen lassen.

Dies konnte auch im untersuchten Kollektiv beobachtet werden. Es scheint ein „Autoimmunes Gedächtnis“ zu existieren, welches sogar in Anwesenheit einer suffizienten Immunsuppression aktiv bleiben bzw. werden kann.

Zudem fällt in diesem Zusammenhang auf, dass GAD-65-Antikörper häufiger auftreten bzw. vor allem häufiger persistieren als IA-2- oder Inselzellantikörper. Diese Beobachtung deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Fällen. Kawasaki et al. konnten bei 46 Langzeit-Typ-1-Diabetikern in 61% GAD-65-Antikörper nachweisen, während ICA nur in 24% der Fälle zu finden waren (KAWASAKI et al., 1994). Dies bestätigte wiederum die Ergebnisse von Rowley et al. aus 1992, die in einem ähnlich großen Kollektiv bei 59% der Langzeit-Diabetiker GAD-65-Antikörper fanden und nur bei 13% ICA. Bei Erstmanifestation des Diabetes mellitus Typ 1 werden die Antikörper jedoch in gleich hohem Prozentsatz gefunden.

Die Ätiologie der Auto-Antikörper-Persistenz, insbesondere die Frage, wieso nach langjährigem Bestehen eines Diabetes mellitus Typ 1 GAD-65-Antikörper soviel häufiger zu finden sind als ICA, ist letztlich nicht geklärt. Eine einfache Erklärung wäre eine unterschiedliche Sensitivität der Testmethoden. Für den Nachweis von GAD-Antikörpern wird der Radioimmunpräzipitationstest mit radioaktiv markiertem nativen Protein verwendet, während ICA anhand einer immunhistochemischen Methode nachgewiesen wird. Oben angeführte Daten könnten für die Überlegenheit des Radioimmunpräzipitationstest sprechen (ALLEN DÖRFER, 2000). Allerdings erklärt dies nicht, wieso beide Antikörper bei Erstmanifestation des Diabetes mellitus Typ 1 in nahezu gleich hohem Prozentsatz gefunden werden.

Von Jaeger et al. konnte gezeigt werden, dass nach der Transplantation pankreatischer Inselzellen der größte Anteil der vor der Transplantation vorhandenen GAD-Antikörper auch unter Immunsuppression persistierte, während die vor der Transplantation gemessenen Inselzellantikörper komplett verschwanden, was zu der Annahme veranlasst, dass Inselzellantikörper sensibler auf immunsuppressive Strategien reagieren (JAEGER et al, 1999).

#### 4.2.5 Auto-Antikörper und Inseltransplantatfunktion

Als Hauptbarriere für erfolgreiche Pankreas- und Inselzelltransplantationen werden bei Patienten mit Autoimmundiabetes inzwischen Auto- und Alloimmunität gesehen.

In mehreren Studien zur Pankreastransplantation bei Diabetes mellitus Typ 1 konnte gezeigt werden, dass das erneute Auftreten von Inselzellantikörpern post transplantationem signifikant mit einer Transplantatabstoßung assoziiert war, sowohl bei HLA-identischen Zwillingen als auch in Fällen mit einer hohen HLA-Inkompatibilität (PETRUZZO et al., 2000; BOSI et al., 1989).

Auch für die Inselzelltransplantation existieren Daten, die für eine Zerstörung der Betazellreserve (und damit gestörter Transplantatfunktion) durch Rekurrenz der Autoimmunität sprechen (JAEGER et al., 1997; BOSI et al., 2001).

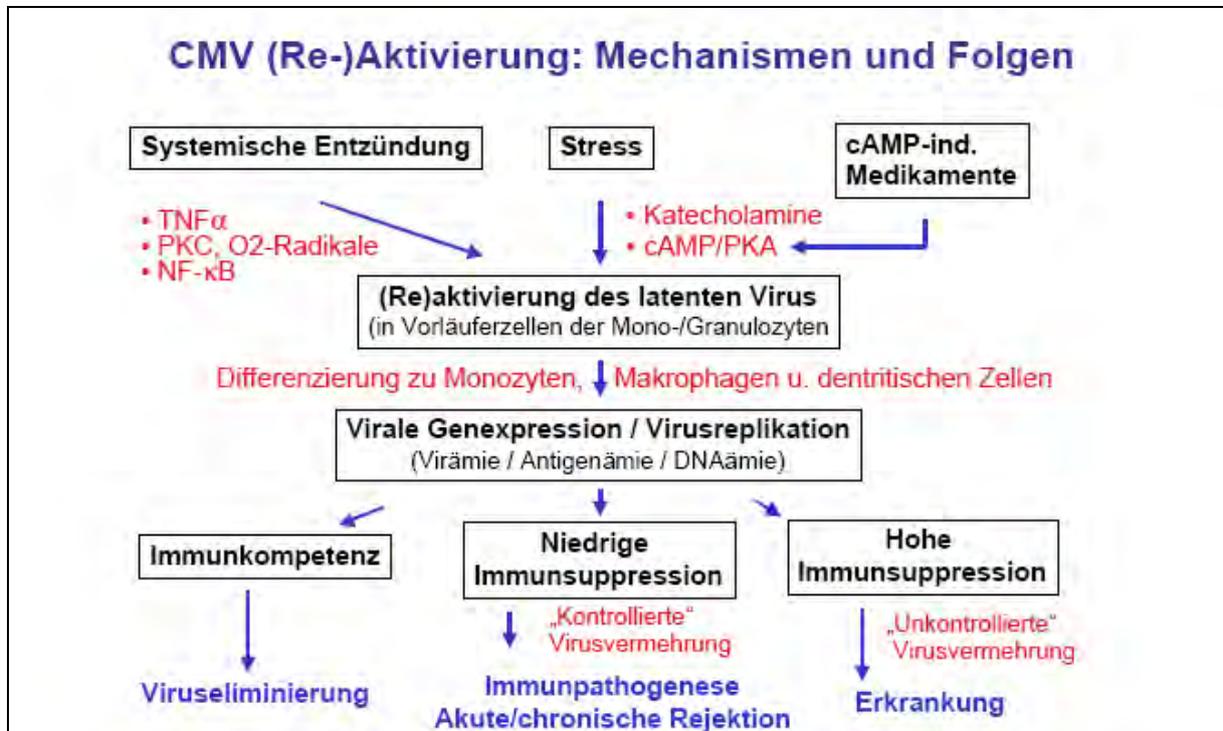
Anhand der vorliegenden Daten des untersuchten Kollektivs ergaben sich keine positiven Korrelationen zwischen der Persistenz bzw. dem Neuauftreten von diabetesassoziierten Autoantikörpern und dem Transplantatüberleben.

Allerdings gilt zu bedenken, dass eine suffiziente Beurteilung der Daten im Gruppenvergleich aufgrund der Größe der Gruppen kaum möglich ist. Hier besteht der Bedarf für weitere Untersuchungen an größeren Kohorten, sowohl für die Frage nach dem Einfluss der HLA-Kompatibilität auf das (Wieder-)Auftreten von Autoantikörpern als auch der Rolle der Autoimmunität in der klinischen Inselzelltransplantation.

Allerdings sind auch Chancen in der Autoimmunität zu sehen: Die Tatsache, dass anhand von diabetesassoziierten Antikörpern die Vorhersage der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 möglich ist, könnte möglicherweise als Zukunftsperspektive genutzt werden, um daraus Präventionsstrategien abzuleiten.

Sollte anhand größerer Kollektive die von Jaeger postulierte Hypothese bestätigt werden, dass eine persistierende Autoimmunität gegen GAD-65 das Inselzelltransplantatüberleben im Sinne einer „disease recurrence“ beeinträchtigt, so käme der Nachweis von GAD-65-Antikörpern vor der Transplantation als Risikomarker für eine frühe Transplantatabstoßung in Frage.

#### 4.2.6 Einfluss des CMV-Sero-Status auf CMV-Infektion und Rolle der HLA-Kompatibilität



Nach PRÖSCH et al., Internist 2000; 41: 1253-1262

**Abbildung 26:** CMV Replikationsmechanismus

Zahlreiche Studien geben Hinweise auf den Zusammenhang zwischen der Induktionstherapie mit Antilymphozyten-Antikörpern und einer erhöhten Rate an CMV-Reaktivierungen mit oder ohne klinische Anzeichen einer akuten Erkrankung (SIU et al., 2000; KROGSGAARD et al., 1994; PORTELA et al., 1995).

Unter der Vierfach-Immunsuppression mit Prednison, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil oder Azathioprin und der Induktion mit T-Zell-depletierenden Antikörpern fand sich eine hohe Inzidenz von neu manifestierten bzw. reaktivierten CMV-Infektionen (53%) im Ein-Jahresverlauf nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation.

Das Gießen-Protokoll sieht zudem die Verwendung von Pentoxifyllin zur Prävention der Zytokin-Freisetzung vor. Möglicherweise kommt diesem ein zusätzlicher Effekt bei der Replikation des Cytomegalievirus zu (STAAK et al., 1997).

Auffallend dabei ist, dass der Nachweis von CMV-DNA vor allem bei SIK-Patienten geführt wurde, IAK-Patienten waren weniger stark betroffen (60% vs. 37%).

Betrachtet man das Regime der antiviralen Therapie, so findet man hier eine mögliche Ursache: Während sämtliche IAK-Patienten eine antivirale Prophylaxe mit Acyclovir in einer Dosis von 4x200mg/d für 8 Wochen erhielten, wurde den SIK-Patienten nur im Falle einer Hoch-Risiko-Konstellation (CMV-IgG-positiver Spender/CMV-IgG-negativer Empfänger) anti-CMV-Hyperimmunglobulin für 6 Wochen verabreicht. Hieraus ist abzulesen, dass die gezielte Cytoglobin-Gabe bei SIK-Patienten mit Hoch-Risiko-Match keine suffiziente antivirale Prophylaxe darstellt. Auch die kontinuierliche Acyclovir-Prophylaxe bei IAK-Patienten führt mit einer CMV-Replikationsrate von knapp 40% zu unbefriedigenden Ergebnissen.

Interessant sind in diesem Rahmen erste Daten, die für die alleinige Inselzelltransplantation (ITA, islet transplantation alone) erhoben wurden: In einer kleinen Kohorte von 12 Patienten nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation konnten unter strikter Cytomegalievirusprophylaxe mit oraler Gancyclovir-Gabe weder manifeste systemische CMV-Erkrankungen noch CMV-Infektionen mit positivem CMV-DNA-Nachweis detektiert werden. In zwei Drittel der Fälle lag eine Hoch-Risiko-Konstellation (CMV-IgG-seropositiver Spender / CMV-IgG-seronegativer Empfänger) vor (RYAN et al., 2001).

Eine texanische Arbeitsgruppe konnte diese Ergebnisse an einer Patientengruppe von 11 Empfängern pankreatischer Inselzellen bestätigen. Unter der 100-tägigen Prophylaxe mit Valgancyclovir war bei keinem der Transplantatempfänger innerhalb der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 14,5 Monaten (6-24 Monate) eine Replikation des Cytomegalievirus zu dokumentieren (BARSHES et al., 2004).

Diese Ergebnisse sprechen für den Einsatz der Gancyclovir-Prophylaxe in der klinischen Inselzelltransplantation zur Verhinderung einer CMV-Infektion, insbesondere aufgrund der ausgesprochenen Organknappheit und einem nur schwer zu realisierenden verbesserten Spender-Empfänger-Matching bezogen auf den CMV-Status.

Alternativ zur prophylaktischen Therapie findet mehr und mehr die preemptive CMV-Therapie, d.h. die rechtzeitige Einleitung einer Frühtherapie nach positivem Nachweis einer CMV-Replikation, unabhängig von klinischen Zeichen einer aktiven Infektion, Verbreitung.

Nachgewiesenermaßen korreliert die Kinetik der Viruslast mit der Entwicklung einer CMV-Infektion (GHISETTI et al., 2004). Für die Erfassung der CMV-Replikation sind jedoch hochsensitive Nachweistests mit niedrigen Schwellenwerten von Nöten, da zum einen in Abhängigkeit der individuellen Immunkompetenz die CMV-spezifische T-Zellantwort ausbleiben kann und zum anderen trotz geringer systemischer Viruslast eine lokal auf ein Organ begrenzte CMV-Infektion bestehen kann, die durch herkömmliche Tests möglicherweise dem Nachweis entgehen würde.

Die Frage, inwieweit eine prophylaktische Therapie aller Transplantatempfänger einer preemptiven Therapie nur bei diagnostizierter CMV-Replikation überlegen ist, bleibt an dieser Stelle offen.

Weitere Möglichkeiten der Risiko-Minimierung einer CMV-Infektion bestehen in der Senkung der notwendigen Netto-Immunsuppression sowie in der Vermeidung akuter Abstoßungsreaktionen, welche OKT-3-pflichtig sind (BABEL et al., 2000).

Zudem wird seit Jahren an der Entwicklung von CMV-DNA-Vakzinen gearbeitet, um vor allem CMV-seronegative Empfänger zu schützen (PLOTKIN, 1991).

Bei Vorliegen einer Hoch-Risiko-Konstellation von Spender und Empfänger, sprich bei CMV-IgG-seropositivem Spender und initial CMV-IgG-seronegativem Empfänger, ließ sich im untersuchten Kollektiv ein signifikant höheres Risiko für die Aktivierung der Cytomegalievirus-Replikation, gemessen an der CMV-DNA, nachweisen als in den übrigen Gruppen (CMV-IgG-seronegativer Spender/CMV-IgG-seronegativer Empfänger, CMV-IgG-seronegativer Spender/CMV-IgG-seropositiver Empfänger, CMV-IgG-seropositiver Spender/CMV-IgG-seropositiver Empfänger). Die antivirale Prophylaxe mit entweder Acyclovir in der Gruppe Insel-nach-Nieren-Transplantation oder CMV-Hyperimmunglobulin bei Hoch-Risiko-SIK-Patienten, die eine CMV-Infektion zwar nicht zu verhindern vermag (wie oben bereits ausgeführt), scheint jedoch immerhin einen günstigen Einfluss auf die Unterdrückung einer systemischen Cytomegalievirus-Erkrankung zu haben.

Anders als uns von der Transplantation solider Organe bekannt ist, kann ein signifikanter Einfluss der Cytomegalievirusreplikation auf die Inseltransplantatfunktion nicht belegt werden (76,7% Transplantatüberleben in der CMV-positiven Gruppe vs. 59,3% in der CMV-negativen Gruppe, Unterschiede nicht signifikant). Allerdings

zeigten Patienten mit stattgehabter CMV-(Re-)aktivierung nach 6, 9 und 12 Monaten ein tendenziell niedrigeres C-Peptid als die Vergleichsgruppe, ohne dass sich hieraus statistische Signifikanzen ergeben würden.

Erstaunlich ist, dass im untersuchten Kollektiv auch die Serumkreatininwerte nach CMV-Infektion keinerlei signifikante Veränderung zeigten, wurde doch in zahlreichen Studien zur Nierentransplantation ein erhöhtes Risiko des akuten und chronischen Transplantatverlustes nach CMV-Infektion bestätigt (TOUPANCE et al., 2000). Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang mit der verabreichten antiviralen Therapie.

Des Weiteren ist zu diskutieren, ob die frühe CMV-Reaktivierung möglicherweise zur verzögerten Hochregulation lokaler inflammatorischer Faktoren und anschließend durch Aktivierung von Allo- und / oder Autoimmunität zu einem späten Transplantatverlust, sprich zu einem Verlust der Inselzellfunktion nach der einjährigen Nachbeobachtungsphase führen kann. Die vorliegenden Daten zugrundeliegend erscheint dies jedoch unwahrscheinlich, da zum einen der Zeitpunkt, an dem die CMV-DNAemie im Empfängerserum nachgewiesen werden konnte, im Durchschnitt bei Tag 72 post transplantationem lag und zum anderen in allen Fällen bei nachgewiesener positiver Virus-DNA ein Erfolg der antiviralen Therapie anhand der negativen Serologie dokumentiert werden konnte.

Zu bedenken gilt allerdings, dass das Studiendesign keine Interpretation darüber zulässt, ob das Inselzelltransplantat, das Nierentransplantat oder letztendlich der Empfänger in erster Linie für die CMV-(Re-)Aktivierung verantwortlich ist. Es ist durchaus denkbar, dass das relativ kleine Volumen des hochgereinigten Inselzelltransplantates, das dem Empfängerorganismus zugeführt wird, einen geringeren Beitrag zur CMV-Aktivierung leistet als die Transplantation eines soliden Organs.

#### 4.2.7 Einfluss der Geschlechts von Spenderorgan und Transplantatempfänger auf die Transplantatfunktion

Es wird immer wieder diskutiert, ob die Tatsache, dass ein transplantiertes Organ von einem weiblichen oder männlichen Spender stammt, entscheidenden Einfluss auf seine langfristige Funktion hat. Vor allem Nierentransplantate von weiblichen Spendern hatten in einer Datenanalyse von über 160000 Transplantationen eine schlechtere Überlebensrate als die von männlichen Spendern, unabhängig davon, ob die Empfänger Männer oder Frauen waren. Das Alter der Spenderin wurde als zusätzlicher Einflussfaktor detektiert: Je jünger die Spenderin, desto schlechter das Transplantatüberleben. Vor allem Organe von Spenderinnen unter 45 Jahren hatten eine ungünstige Prognose (ZEIER et al, 2002).

Klinische Studien zur Lebertransplantation zeigten ebenfalls einen Einfluss des Geschlechts auf die Transplantat-Funktion mit schlechterem Outcome bei weiblichen Spendern (EL-GIBALY et al., 2004).

Als Gründe für die schlechtere Transplantatfunktionsrate bei weiblichen Spendern werden unter anderem geschlechtsspezifische Merkmale des Immunsystems sowie die höhere Empfindlichkeit weiblicher Organe gegenüber Sauerstoffmangel diskutiert.

Im untersuchten Kollektiv konnte im Ein-Jahresverlauf kein signifikanter Einfluss des Geschlechtsmatchings nachgewiesen werden.

Hier besteht sicherlich der Bedarf nach längerfristigen Verlaufsbeobachtungen an größeren Kollektiven sowie nach differenzierteren Untersuchungen.

#### 4.2.8 Einfluss des Cyclosporinspiegels auf die Transplantatfunktion

Betrachtet man die Ergebnisse für das Transplantatüberleben in den beiden Gruppen SIK und IAK, so findet man eine deutlich bessere Ein-Jahres-Überlebensrate der SIK-Gruppe im Vergleich zur IAK-Gruppe (78,9% vs. 47,4%,  $p=0,017$ ). Da sich weder bezüglich der demographischen Daten noch bezüglich einer CMV-Infektion signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen fanden, wurde nach weiteren gruppenspezifischen Einflussfaktoren auf das Transplantatüberleben gesucht. Schon im Rahmen der ersten Insel-nach-Niere- und Simultan-Insel-Niere-Transplantationen

fiel auf, dass bei IAK-Patienten regelmäßig eine geringere Toleranz der Transplantatnieren gegenüber höheren Cyclosporin-A-Spiegeln (CsA) zu beobachten war als bei SIK-Patienten (eigene Beobachtung), was zu einem vorsichtigen Umgang mit CsA bei IAK-Patienten führte. Hier liegt die Vermutung nahe, dass der CsA-Spiegel einen nicht unerheblichen Einfluss auf das Transplantatüberleben der Inselzellen haben könnte.

Auch im untersuchten Kollektiv zeigten sich im Ein-Jahres-Verlauf signifikant niedrigere CsA-Spiegel innerhalb der IAK-Gruppe im Vergleich zur SIK-Gruppe.

Bezogen auf eine erhaltene bzw. verlorene Transplantatfunktion lassen sich zwischen den beiden Gruppen allerdings keine signifikant unterschiedlichen CsA-Spiegel nachweisen.

Im Gesamtkollektiv (SIK und IAK) zeigt die Gruppe mit erhaltener Transplantatfunktion einen um etwa 50ng/ml höheren CsA-Spiegel als die Gruppe mit verlorenem Transplantat.

Obwohl sich hier keine eindeutigen Signifikanzen ableiten lassen, ist tendenziell ein positiver Effekt höherer CsA-Spiegel auf das Inseltransplantatüberleben erkennbar.

Endgültig kann die Frage, wieso IAK-Patienten gegenüber SIK-Patienten ein schlechteres Ergebnis bezüglich der Inseltransplantatfunktion zeigen, jedoch an dieser Stelle nicht geklärt werden. Zu bedenken gilt, dass SIK-Patienten in den meisten Fällen Niere und Inselzellen vom gleichen Spender erhalten, während bei IAK-Patienten die Inselzelltransplantation Monate bis Jahre nach etablierter Nierentransplantation erfolgt und daher die Organe von zwei verschiedenen Spendern verwendet werden müssen. Der Einfluss der Alloimmunität muss in diesem Zusammenhang noch geklärt werden.

Zudem bedarf es auch einer Überprüfung der übrigen Bestandteile der immunsuppressiven Protokolle von SIK- und IAK-Patienten hinsichtlich ihres Einflusses auf die Transplantatfunktion von Niere und Inselzellen.

#### 4.2.9 Einfluss der additiven Inselzelltransplantation bei IAK-Patienten

Die Werte für Kreatinin und Harnstoff als Marker der Transplantatnierenfunktion zugrundelegend, kam es im Ein-Jahres-Verlauf nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Transplantatnierenfunktion innerhalb des untersuchten IAK-Kollektivs, weder in der Gruppe mit erhaltener Inseltransplantatfunktion noch in der Gruppe, die einen Verlust des Inseltransplantates erfahren haben, so dass es aktuell keinen Anlass für die Befürchtung gibt, dass die additive Inselzelltransplantation der bereits transplantierten Niere schaden könne.

In der Gruppe mit erhaltener Transplantatfunktion findet sich eine deutliche Verbesserung des HbA1c-Wertes um mehr als 1%. Zwar können in dem limitierten Zeitfenster keine sicheren Aussagen bezüglich einer dadurch erzielten Risikoreduktion für eine diabetesassoziierte Morbidität getroffen werden, jedoch belegen bereits existente Studien die Risikoreduktion um mehr als 30% bei einer HbA1c-Verbesserung um 1% (DCCT, 1993). Zudem gibt es Hinweise auf eine durch die additive Inseltransplantation vermittelte signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität (FIORINA et al., 2003).

Auffallend ist weiterhin der signifikant reduzierte Insulinbedarf, überraschenderweise sowohl in der Gruppe mit als auch ohne erhaltene Grafftfunktion. Folgende mögliche Erklärungen für diese Beobachtung kommen in Betracht: Erstens besteht möglicherweise eine minimale endogene Insulinrestsekretion der transplantierten Inselzellen unter der Nachweisgrenze, die zu einem niedrigeren Bedarf an exogenem Insulin führt, zweitens ist es durchaus denkbar, dass selbst eine kurzfristige, partielle Transplantatfunktion über einige Monate hinweg zu einer verbesserten Insulinsensitivität führt. Ob diese Effekte auch im Langzeitverlauf zu beobachten sind, wird an anderer Stelle besprochen.

Die Raten für die Inseltransplantatfunktion und für die Insulinunabhängigkeit 12 Monate post transplantationem liegen mit 47% und 21% in der IAK-Gruppe noch deutlich unter den Raten für die vaskularisierte Pankreastransplantation und sind sicherlich noch steigerungsfähig. Dies belegt jedoch auch die Forderung nach verbesserten immunsuppressiven Protokollen mit einer reduzierten Toxizität.

Für die Nierentransplantation finden sich inzwischen gute Ergebnisse durch den Einsatz des Calcineurin-Inhibitors Tacrolimus (WEIMER, 2006).

Auch erste Ergebnisse für Insel-nach-Niere-Transplantationen unter modifizierter Immunsuppression mit Tacrolimus in niedriger Dosis (low-Dose-Tacrolimus) zusammen mit Sirolimus sind ermutigend (ANDRES et al., 2005). Allerdings ist hierbei die Tacrolimus-vermittelte dosisabhängige Steigerung des Blutglucose-Spiegels sorgfältig zu kontrollieren.

Der Einsatz modifizierter immunsuppressiver Protokolle lässt auch für IAK-Patienten künftig eine verbesserte Inseltransplantatfunktion und Insulinunabhängigkeitsrate erwarten.

### 4.3 Diskussion der Daten im Langzeitverlauf

Zwischen Juni 2004 und Mai 2005 wurden sämtliche Patienten, die in Gießen eine Inselzelltransplantation erhalten haben, zu einer Nachsorgeuntersuchung eingeladen. Insgesamt nahmen 32 Patienten in diesem Zeitraum das Angebot wahr, dies entspricht in etwa nur einem Drittel der insgesamt in Gießen inselzelltransplantierten Patienten. Wieso das Angebot nur so limitiert wahrgenommen wurde, wurde bereits an anderer Stelle besprochen. 25 der untersuchten Patienten erfüllten die Kriterien, um in die hier vorliegenden Untersuchungen eingeschlossen zu werden.

Bereits veröffentlichte Studien belegen den positiven Effekt eines funktionierenden Inseltransplantates auf den Glukose-, Lipid- und Proteinmetabolismus (LUZI et al., 2001).

Anhand der im Langzeitverlauf erhobenen Daten sollte geprüft werden, ob die Transplantation pankreatischer Inselzellen bei Patienten mit schwerem Verlauf eines Diabetes mellitus Typ 1 die metabolische Situation verbessern kann und ob die Progression diabetesassoziierter Spätkomplikationen wie Mikro- und Makrovaskulopathie durch die Inselzelltransplantation beeinflusst wird.

#### 4.3.1 Stoffwechselfparameter, Hypoglykämierate und diabetesassoziierte Sekundärkomplikationen im Gruppenvergleich

Ein Jahr nach Inseltransplantation zeigen 19 von 25 Patienten (76%) eine erhaltene Transplantatfunktion, 4 von 25 (16%) sind insulinunabhängig.

Zum Zeitpunkt  $t_2$  zeigen 7 von 25 (28%) eine erhaltene Transplantatfunktion, in einem Fall (4%) wurde eine anhaltende Insulinunabhängigkeit erreicht.

Im Verlauf nach Inseltransplantation kam es zu einer kontinuierlichen Verbesserung des HbA1c-Wertes sowie zu einer Reduktion des Insulinbedarfes, überraschenderweise auch in den Fällen, in denen eine stetige Reduktion des basalen C-Peptids zu beobachten war.

Anhand der Ergebnisse der metabolischen Werte wird deutlich, dass eine erhaltene Inseltransplantatfunktion nachweislich zu einer Verbesserung der

Glukosehomöostase bei gleichzeitiger Reduktion des exogenen Insulinbedarfs bis hin zur vollständigen Insulinunabhängigkeit führt.

Die Anzahl schwerer Hypoglykämien wird selbst durch eine nur partielle Transplantatfunktion signifikant reduziert. Dieser Effekt bleibt in den meisten Fällen sogar dauerhaft bestehen, auch wenn keine C-Petid-Sekretion mehr nachweisbar ist und das Transplantat damit als abgestoßen definiert wird. Zum einen beruhen diese Effekte wohl auf der reduzierten exogenen Insulindosis, zum anderen auf der wiederhergestellten Hypoglykämiewahrnehmungs- und -gegenregulationsfähigkeit des adrenergen Systems. Dies belegt eindeutig die Indikation einer Transplantation pankreatischer Inselzellen bei Patienten mit schwer einstellbarem Diabetes mellitus Typ 1 und häufigen schweren Hypoglykämien, auch wenn diese keinerlei weitere diabetesassoziierten Sekundärkomplikationen aufweisen.

Nach erfolgter Inselzelltransplantation zeigen die Daten hinsichtlich diabetesassoziierter Sekundärkomplikationen (Mikro- und Makrovaskulopathie) im beobachteten Zeitverlauf keine signifikante Progression. Inwieweit der biologische Ersatz des Inselzellapparates darüber hinaus eine signifikante Verbesserung der Zielparameter herbeizuführen vermag, kann anhand der hier vorliegenden Daten aufgrund des kleinen Kollektivs und des Studiendesigns nicht abschließend beurteilt werden. Bei der Analyse der Daten problematisch ist sicherlich die extrem heterogene Nachbeobachtungszeit zwischen einem Jahr bis elf Jahre nach Inselzelltransplantation.

Fiorina et al. konnten im Vergleich von Patienten, die eine simultane Insel-Nieren-Transplantation erhalten hatten und Patienten mit alleinigem Nierentransplantat eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion und des enddiastolischen Volumens der Inselgruppe mit erhaltener Transplantatfunktion gegenüber der Nierengruppe nachweisen (FIORINA et al., 2005). Eine weitere Untersuchung zur diabetischen Neuropathie zeigte in 50% der Fälle eine Stabilisierung sowohl der klinischen neuropathischen Beschwerden als auch der elektrophysiologischen Daten. In einem Fall konnte eine Verbesserung erreicht werden (LEE et al., 2005).

In der ersten zitierten Studie wurde ein ähnlich großes Kollektiv wie das vorliegende untersucht, in der zweiten waren es acht Patienten, die in die Neuropathie-Untersuchung eingeschlossen wurden.

#### 4.3.2 Einfluss der Inselzelltransplantation auf Knochenstoffwechsel und Lebermorphologie

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Diabetes mellitus Typ 1 aufgrund der fehlenden anabolen Effekte von Insulin und Amylin einen Risikofaktor zur Entwicklung einer Osteoporose darstellt (HOFBAUER et al, 2007). Der nach Transplantationen übliche Einsatz von Steroiden und Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin A oder Tacrolimus zur immunsuppressiven Therapie hat ebenfalls einen direkten negativen Effekt auf den Knochenmineralsalzgehalt (Epstein et al., 2001, Stempfle et al., 2002).

Vor allem nierentransplantierte Patienten sind von einer verminderten Knochendichte betroffen, da schon meist im Vorfeld der Nierentransplantation ein sekundärer Hyperparathyreoidismus mit renaler Osteopathie vorliegt. Im Rahmen der Urämie ist üblicherweise eine low-turnover Osteopathie detektierbar. Bei Typ-1-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie und nachfolgender Organtransplantation addieren sich daher die Risiken zur Entwicklung bzw. Progression einer Osteopathie.

Inwieweit der biologische Ersatz des zerstörten Inselzellapparates und die damit verbundene physiologische Insulinausschüttung der Entwicklung bzw. der Progression einer Osteoporose entgegenwirken kann, ist bisher unklar.

Von der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation ist jedoch bekannt, dass diese Art der Transplantation mit einer besonders hohen Rate an osteoporotischen Frakturen vergesellschaftet ist, was sich am ehesten durch den zuvor bestehenden Diabetes erklären lässt (CHIU et al., 1998.) Im Vergleich zu nicht-diabetischen nierentransplantierten Patienten fand sich bei der alleinigen Nierentransplantation bei Typ-1-Diabetikern ein signifikant erhöhtes Frakturrisiko (17% vs. 40%) (NISBETH et al., 1999, LARSEN, 2004).

Weitere Risikofaktoren für Frakturen bei nierentransplantierten Patienten waren höheres Alter bei Transplantation, weibliches Geschlecht, lange Dauer der

Nierenerkrankung und der Niereneratztherapie sowie anamnestisch bereits bestehende Frakturen (VAUTOUR et al., 2004; O'SHAUGNESSY et al., 2002).

Da die Knochendichtemessungen im untersuchten Kollektiv lediglich zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung durchgeführt wurden und daher keine Vergleichsdaten zu den Zeitpunkten vor Transplantation und 12 Monate nach Transplantation vorliegen, kann in diesem Rahmen lediglich eine Beschreibung der röntgenologisch erhobenen Daten erfolgen. Nahezu alle Patienten im Langzeitkollektiv wiesen eine reduzierte Knochendichte auf, in mehr als der Hälfte der Fälle wurde eine manifeste Osteoporose nachgewiesen. Osteoporotische Impressionsfrakturen waren jedoch nur bei zwei Patienten (8%) detektierbar. Weder zwischen den Subgruppen IAK vs. SIK noch erhaltene Transplantatfunktion vs. nicht erhaltene Transplantatfunktion fanden sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Knochenmineralsalzgehaltes, gemessen anhand des T-Wertes, wobei sich in der IAK-Gruppe eine tendenziell niedrigere Knochendichte zeigte als in der SIK-Gruppe. Möglicherweise ist dies mit der aufgrund der länger zurückliegenden Nierentransplantation und damit länger verabreichten immunsuppressiven Therapie vereinbar, wobei dies anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend geklärt werden kann. Ebenso bleibt die Frage offen, welchen Einfluss die verabreichte immunsuppressive Therapie auf das Frakturrisiko hat bzw. ob schon prä- und peritransplantationem diesbezüglich Einflussfaktoren existieren.

Ob der aktuelle Trend zur Verwendung niedrig-dosierter Steroide bzw. steroidfreier Protokolle zur immunsuppressiven Therapie die Häufigkeit und/oder Schwere von Osteopathien in Zukunft zu vermindern vermag, wird anhand größerer Kohorten und Vergleichsparametern geprüft werden müssen. Aufgrund des bekannten negativen Effekts der Calcineurininhibitoren auf den Knochenstoffwechsel sowie oben genannter zusätzlicher Einflussfaktoren ist jedoch nicht zu erwarten, dass alleine der Verzicht auf Glucocorticoide eine maßgebliche Verbesserung der Knochendichte herbeiführen kann.

Der Einfluss der intraportalen Inselzelltransplantation auf die Lebermorphologie wird kontrovers diskutiert. Bhargava et al. konnten in ihrem untersuchten Kollektiv in 20% der Fälle nach Inselzelltransplantation mittels Magnetresonanztomographie eine sinusoidale Steatosis nachweisen (BHARGAVA et al., 2004). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Untersuchungen des Langzeitkollektivs. In sieben von 25 Fällen (28%) wurde eine Veränderung der Lebermorphologie sonographisch bzw. mittels MRT detektiert, wobei in jeweils einem Fall ein Hämangiom bzw. eine fokal-noduläre Hyperplasie vorlagen. In 20% der Fälle fand sich sonographisch eine Steatosis hepatis, subjektiv lag Beschwerdefreiheit vor, ebenso fanden sich keine auffälligen korrelierenden laborchemischen Marker. Von Eckhard et al. wurde einer dieser Fälle bereits ausführlich beschrieben, hierbei war es nach dreimaliger intraportaler Inselzelltransplantation zu einer histologisch nachweisbaren, jedoch klinisch asymptomatischen großtropfigen periportalen Verfettung mit diskreter chronischer Entzündung im Portalfeld gekommen (ECKHARD et al., 2004). Mit nachlassender Transplantatfunktion (gemessen anhand regredienter C-Peptid-Spiegel) waren die periportalen Verfettungen in der Bildgebung rückläufig.

Im vorliegenden Kollektiv konnte diese Beobachtung nicht nachvollzogen werden, da sämtliche Patienten, bei denen eine sinusoidale Steatosis hepatis nachgewiesen worden war, keine stabile Transplantatfunktion nachweisen konnten.

Zur Theorie einer dosisabhängigen Insulin-vermittelten Alteration der sinusoidalen Felder kann anhand der vorliegenden Daten daher keine Stellung bezogen werden, ebenso wenig zu der kontrovers diskutierten Frage nach einem karzinogenen Risikopotential der intraportalen Inselzelltransplantation.

Aus eigener Beobachtung ist jedoch kein Fall eines hepatozellulären Karzinoms im Langzeitverlauf nach intraportaler Inselzelltransplantation am Zentrum Gießen bekannt.

#### 4.4 Abschließende Beurteilung

Obwohl Gießen eines der größten Inselzelltransplantationszentren weltweit ist und eine ausgezeichnete Expertise aufweisen kann, täuschen die Daten nicht über den Bedarf nach Studien an größeren Kohorten hinweg; standardisierte Untersuchungsverfahren sind zudem eine dringende Voraussetzung, um die Daten vergleichbar zu machen.

Das mit knapp 30% noch unbefriedigende Ergebnis für ein dauerhaftes Transplantatüberleben nach 5,7 Jahren zeigt die Problematik eines protrahierten Transplantatverlustes und belegt die Erfordernisse bezüglich Präkonditionierung von Spenderinseln und Empfängerorganismus einerseits sowie Optimierung der Implantationsphase und der Immunsuppressiven Protokolle andererseits.

In Zukunft werden Längsschnittstudien notwendig sein, um einen optimalen Vergleich der Patientendaten zu gewährleisten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Motivation der Patienten, an speziellen Untersuchungsprogrammen teilzunehmen. Zum einen muss für den Patienten ein durch die Teilnahme bedingter Benefit erkennbar sein, zum anderen sollte ihm schon beim Aufklärungsgespräch zur Inselzelltransplantation bewusst gemacht werden, welchen wichtigen Beitrag er dadurch der Wissenschaft liefern kann und wird. Optimale Bedingungen liegen vor, wenn sich der Patient als Teil des Programmes sieht und ihm seine Verantwortung diesem und sich selbst gegenüber bewusst ist.

Zwar sind es bisher nur wenige Fälle, in denen eine längerfristige Insulinunabhängigkeit erreicht werden konnte, jedoch rechtfertigen diese Verläufe in besonderer Weise, die Inselzelltransplantation als kurativen Therapieansatz des Diabetes weiter zu verfolgen. Vor allem der persönliche Kontakt mit den Patienten, die zum großen Teil über eine deutlich verbesserte Lebensqualität nach Ersatz des Inselzellapparates berichten – erstaunlicherweise unabhängig von einer erreichten Insulinunabhängigkeit – motivieren für zukünftige Studienaktivitäten auf diesem Gebiet.

#### 4.5 Ausblick und Herausforderungen für die Zukunft

Der Vorteil der Inseltransplantation gegenüber der Pankreastransplantation, Langerhans'sche Inselzellen vor der Transplantation in ihrer Immunogenität und Antigenität in-vitro derart abzuschwächen, dass sie eine erhöhte Resistenz gegenüber dem durch die Transplantation bedingten Stress entwickeln, wurde bereits erwähnt. Eine Weiterentwicklung dieses Ansatzes stellt die Möglichkeit einer Immuntoleranzinduktion dar. Diese könnte zum Beispiel durch Mikro- oder Makroverkapselung der isolierten Inseln zum Schutz vor der Host-versus-Graft-Reaktion realisiert werden. Auch eine Ko-Transplantation von Knochenmarkszellen des Pankreasspenders ist denkbar. Einige dieser Ansätze sind im Tiermodell bereits erfolgreich getestet, inwieweit diese Konzepte jedoch in die Klinik übertragen werden können und damit die Organverfügbarkeit verbessert werden kann, bleibt abzuwarten (CALAFIORE et al., 2006).

Schon seit mehreren Jahren beschäftigen sich Forschungsgruppen weltweit mit der Idee der Xenotransplantation. Xenogene Inseln aus dem Schwein wären praktisch unbegrenzt verfügbar, zudem sind Schweine-Pankreata bezüglich Größe und Physiologie in etwa mit humanen Pankreata vergleichbar (EVANS, 2001). Auch hier zeigen sich inzwischen erste Erfolge in Großtierversuchen: unter stärkster Immunsuppression wurde bei der Transplantation von Schweineinseln in diabetische Affen eine längerfristige Insulinunabhängigkeit erreicht (HERING et al., 2006). Eine Limitation der Verwendung xenogener Inseln von Schweinen stellt allerdings die mögliche Übertragung und Replikation eines endogenen schweine-spezifischen Retrovirus dar (VAN DER LAAN et al., 2000; MARTIN et al., 1998).

In der Zukunft wird der Stammzelltherapie, der Gentherapie sowie regenerativen Therapieansätzen, evtl. auch in Kombination mit der Inselzelltransplantation, eine große Bedeutung zukommen.

Aus der Embryonalentwicklung ist bekannt, dass die Entwicklung zur reifen Beta-Zelle anhand der sequenziellen und transienten Aktivierung spezifischer Transkriptionsfaktoren genauestens gesteuert wird. In tierexperimentellen Versuchen

konnten sowohl humane embryonale und adulte Progenitorzellen zu funktionsfähigen, insulinproduzierenden Betazellen differenziert werden (BROLEN et al., 2005; SORIA et al., 2001). Allerdings war bislang die Anzahl der differenzierten Beta-Zellen aus embryonalen Stammzellen sehr gering und die physiologische Regulation der Insulinsekretion schlecht ausgebildet, so dass der Insulingehalt im Vergleich zur reifen Beta-Zelle weitaus niedriger war.

Der Vorteil der adulten Stammzelle bzw. Progenitorzelle gegenüber der embryonalen Stammzelle liegt einerseits in der ethischen Unbedenklichkeit des Materials, andererseits in der Möglichkeit, die Stammzellen direkt vom Patienten zu isolieren, was wiederum den Vorteil hat, dass nach autologer Transplantation keine bzw. eine nur geringe immunsuppressive Intervention erfolgen muss.

Zur Erkennung der adulten Stammzelle im Pankreasgewebe steht bisher jedoch kein spezifischer Marker zur Verfügung. Zulewski et al. beschreiben Zellen innerhalb des Langerhans'schen Zellverbandes, die durch die Expression des Filamentproteins Nestin charakterisiert sind. Diese Zellen können in der Zellkultur vermehrt werden und Insulin exprimieren (ZULEWSKI et al., 2001). Andere Arbeiten legen die Vermutung nahe, dass die Inselzellen aus duktalem Zytokeratin-19-positiven Gangepithelzellen entstehen (JENSEN et al., 2004, WANG et al., 1995).

Der genaue Weg der Stammzellen bis hin zur Differenzierung in reife Beta-Zellen ist bislang jedoch unklar und wird Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

Ein weiterer Nachteil der adulten Stammzelle liegt ähnlich wie bei der embryonalen Stammzelle in der mangelnden Fähigkeit zur exakten Regulierung der glucoseabhängigen Insulinsekretion.

Zudem ist die Entwicklung von Malignomen aus embryonalen und adulten Stammzellen nicht abschließend beurteilbar.

Eine Stimulation der Neogenese von Betazellen durch physiologisch vorkommende Peptide und Proteine (Islet neogenesis-associated protein, GLP-1, Exendin-4, Gastrin etc.) wurde inzwischen im Tierversuch nachgewiesen (XU et al., 2006). Die Regeneration der Betazellen ist allerdings noch nicht endgültig aufgeklärt. Aus den Ergebnissen des Einsatzes der o.g. Substanzen bei Typ-2-Diabetikern erhofft man sich richtungsweisende Erkenntnisse und Befunde zur Aufklärung der entsprechenden Mechanismen.

Im Mausmodell gelang die Herstellung Insulin-produzierender Zellen aus nicht-pankreatischen autologen Progenitorzellen aus Darm-, Leber- und Muskelzellen durch gentherapeutische Transdifferenzierung (CHEUNG et al., 2000; SHAW et al., 2002; RIU et al., 2002). Hierbei konnten Zellen generiert werden, die nach Differenzierung bis zu 60% des Insulingehaltes normaler Beta-Zellen aufwiesen (ZALZMANN et al., 2005). Zudem konnte eine physiologische glucoseabhängige Insulinsekretion erreicht werden.

Dieser Ansatz würde, ähnlich wie bei der pankreatischen Stammzelle, die Verwendung patienteneigener Zellen erlauben, wodurch die Problematik einer immunologischen Zellabstoßung vermeidbar wäre. Vor allem Patienten ohne vorangegangene oder simultane Transplantation eines zusätzlichen Organs inklusive Kinder, die man nicht unbedenklich einer lebenslangen Immunsuppression aussetzen kann, würden von diesem Konzept profitieren.

Inwieweit der Einsatz gentherapeutisch veränderter Zellen beim Menschen therapeutisch sicher ist, ist bisher unklar.

Ob eines oder mehrerer der oben genannten Konzepte das Potential zur Übertragbarkeit in den klinischen Alltag hat, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Bis dahin gilt es, sich folgender Herausforderungen der Transplantation pankreatischer Inselzellen zu stellen:

1. Dem eklatanten Mangel an Spenderorganen
2. Der Optimierung von Isolations- und Kultivierungstechniken zur Verbesserung von Qualität und Reinheit der isolierten Inselzellen
3. Der Notwendigkeit der Entwicklung molekularer Screeningmethoden zur frühzeitigen Erkennung der zellulären und humoralen Alloimmunantwort
4. Der Reduktion der Toxizität durch Immunsuppressiva und damit Verbesserung des Langzeittransplantatüberlebens
5. Der Reduktion der durch Transplantation und Immunsuppression bedingten Spätfolgen wie Malignome und Virusinfektionen durch optimierte immunsuppressive Protokolle
6. Der Erforschung der angeborenen Immunität (innate immunity) und Entwicklung speziell darauf abgestimmter Medikamente

7. Der effektiven Verhinderung der autoimmunen Zerstörung des Inselzelltransplantates
8. Der Präkonditionierung der transplantierten Inselzellen
9. Der Entwicklung von Maßnahmen und Prozessen zur verbesserten Implantation, Revaskularisierung und Regeneration der transplantierten Inseln
10. Der verbesserten Vorbereitung bzw. Konditionierung der Transplantatempfänger

Eine weitere wichtige Aufgabe der verantwortlichen Transplantationsmediziner und Diabetologen ist es zudem, kurative Therapiekonzepte zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 wie Inselzell- und Pankreastransplantation bezüglich Patientenüberleben und Stoffwechsellnormalisierung genauestens zu analysieren und mit herkömmlichen und bewährten Therapieprinzipien wie der intensivierten Insulintherapie in Verbindung mit Präventionsstrategien zur Vermeidung und Progressionshemmung diabetesassoziierter Sekundärkomplikationen zu vergleichen.

Eine besonders wichtige Rolle sollte in diesem Zusammenhang der Frage nach der Steigerung der Lebensqualität des Patienten zukommen.

## 5 Zusammenfassung

Innerhalb der letzten 15 Jahre hat sich die Transplantation pankreatischer Inselzellen am Transplantationszentrum in Gießen als anerkanntes Therapieverfahren für ausgewählte Typ-1-Diabetiker etabliert. Insbesondere Patienten mit schwer einstellbarem Diabetes, häufigen schweren Hypoglykämien und ausgeprägten diabetesassoziierten Sekundärkomplikationen sollen von der Therapie profitieren. Nur durch den biologischen Ersatz des ausgefallenen Inselapparates können eine normnahe Glucosehomöostase erreicht und gleichzeitig häufige Hypoglykämien vermieden werden. Nachteilig ist jedoch die Notwendigkeit einer bislang lebenslangen Immunsuppression des Empfängerorganismus.

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse von Einflussfaktoren auf das Ein-Jahres-Transplantatüberleben nach klinischer Inseltransplantation.

Dabei fanden sich folgende Ergebnisse:

- Die Ein-Jahres-Funktionsrate der transplantierten pankreatischen Inselzellen lag im Gesamtkollektiv bei 73%, die Rate an Insulinunabhängigkeit innerhalb des ersten Jahres bei 20%. In den Gruppen SIK und ITA war eine höhere Funktionsrate nachzuweisen als in der IAK-Gruppe. Die höchste Rate an Insulinunabhängigkeit wurde in der ITA-Gruppe beobachtet, am ehesten erklärt sich dies aufgrund der Verwendung steroidfreier immunsuppressiver Protokolle.
- Trotz einer hohen HLA-Inkompatibilitätsrate betrug die Gesamt-Ein-Jahres-Funktionsrate des Inselgrafts 72,3%. Der Grad der HLA-Kompatibilität hatte im untersuchten Kollektiv keinen direkten Einfluss auf das Inseltransplantatüberleben. Auch hinsichtlich der transplantierten Niere konnte im Einjahresverlauf kein direkter negativer Einfluss der hohen HLA-Inkompatibilitätsrate auf das Nierengraft nachgewiesen werden (Nierengraft-Funktionsrate nach 12 Monaten: 100%).
- Der Grad der HLA-Kompatibilität hatte keinen Einfluss auf eine CMV-Infektion im untersuchten Kollektiv.

- Es fanden sich keine Korrelationen von persistierenden oder neu aufgetretenen diabetesassoziierten Autoantikörpern zu der Absolut-Anzahl der HLA-Mismatches, jedoch korrelierten Persistenz und Neuauftreten von GAD-65-Antikörpern positiv mit einem niedrigen DR- Mismatch.
- Die Transplantatfunktion nach 12 Monaten im untersuchten Kollektiv wurde nicht signifikant durch das (Wieder-) Auftreten von diabetesassoziierten Autoantikörpern beeinflusst.
- Unter der Vierfach-Immunsuppression mit Prednison, Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil oder Azathioprin und der Induktion mit T-Zell-depletierenden Antikörpern fand sich eine hohe Inzidenz von neu manifestierten bzw. reaktivierten CMV-Infektionen (53%) im Ein-Jahresverlauf nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation. Die CMV-Infektionsrate war in der SIK-Gruppe höher als bei IAK-Patienten. Eine antivirale Prophylaxe mit Cytoglobin bzw. Acyclovir bietet demnach keinen suffizienten Schutz vor einer CMV-Replikation.
- Bei Vorliegen einer Hoch-Risiko-Konstellation von Spender und Empfänger (CMV-IgG-seropositivem Spender und initial CMV-IgG-seronegativem Empfänger) bestand ein signifikant höheres Risiko für die Aktivierung der Cytomegalievirus-Replikation, gemessen an der CMV-DNA, als in den übrigen Gruppen.

Das Transplantatüberleben wurde nicht durch die Replikation des Cytomegalievirus beeinflusst (76,7% Transplantatüberleben in der CMV-positiven Gruppe vs. 59,3% in der CMV-negativen Gruppe, Unterschiede nicht signifikant). Die Verlaufsdaten für C-Peptid, HbA1c und Kreatinin zeigten in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Allerdings konnte in der Subgruppe mit stattgehabter CMV-(Re-) aktivierung nach 6, 9 und 12 Monaten ein tendenziell niedrigeres C-Peptid beobachtet werden als in der Vergleichsgruppe.

- Das Geschlecht von Organspender und Transplantatempfänger hatte im untersuchten Kollektiv keinen Einfluss auf die Ein-Jahres-Transplantatfunktion.

- Die SIK-Gruppe zeigte eine bessere Ein-Jahres-Transplantatüberlebensrate als die IAK-Gruppe. Innerhalb der IAK-Gruppe fanden sich signifikant niedrigere CsA-Spiegel als in der SIK-Gruppe, eine signifikante Beeinflussung des Transplantatüberlebens durch die Höhe des CsA-Spiegels ließ sich jedoch nicht nachweisen.
- Die Transplantatnierenfunktion bei IAK-Patienten wurde durch die additive Inseltransplantation nicht signifikant alteriert. Für die Frage, ob die Inselzelltransplantation dagegen die Nierenfunktion langfristig eher günstig beeinflusst, müssen größere Fallzahlen über einen längeren Zeitraum beobachtet werden.

Über Langzeiteffekte der Inselzelltransplantation ist bisher noch wenig bekannt. Ein weiteres wesentliches Ziel der vorliegenden Studie war daher die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Transplantatüberleben und Glucosehomöostase, Anzahl schwerer Hypoglykämien und Progression diabetischer Folgeschäden im Langzeitverlauf.

Hierbei fanden sich folgende Ergebnisse:

- Eine erhaltene Inseltransplantatfunktion führte nachweislich zu einer Verbesserung der Glukosehomöostase bei gleichzeitiger Reduktion des exogenen Insulinbedarfs bis hin zur vollständigen Insulinunabhängigkeit.
- Die Anzahl schwerer Hypoglykämien wurde selbst durch eine nur partielle Transplantatfunktion signifikant reduziert.
- Nach erfolgter Inselzelltransplantation wurde im beobachteten Zeitverlauf keine signifikante Progression hinsichtlich der diabetischen peripheren Neuropathie nachgewiesen. Ebenso wurde keine signifikante Veränderung der kardialen Surrogatparameter beobachtet.
- Im untersuchten Kollektiv war das Vorhandensein einer Osteoporose ein häufiges Ereignis. Tendenziell wies die IAK-Gruppe eine geringere Knochendichte auf als die SIK-Gruppe. Osteoporotisch-bedingte Wirbelkörperfrakturen fanden sich lediglich in 2 Fällen.

- In 20% der Fälle waren nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation Veränderungen hinsichtlich der Lebermorphologie detektierbar.

Zwar stellt die Inselzelltransplantation im Vergleich zur Pankreasorgantransplantation ein vergleichsweise weniger invasives Verfahren dar, allerdings hat die Inseltransplantation bisher noch nicht die gleichen Erfolgsraten wie die Pankreastransplantation erreichen können.

Zudem ist im Falle der Pankreasorgantransplantation die erhaltene Transplantatfunktion in der Regel gleichzusetzen mit Insulinunabhängigkeit, wahrscheinlich bedingt durch die höhere transplantierte Inselzahl bzw. –masse.

Demgegenüber stehen eine geringere Komplikationsrate der Inselzelltransplantation im Vergleich zur Pankreastransplantation, eine weitaus kleinere zu transplantierende Organmasse sowie die Möglichkeit, die Inselzellen vor der Transplantation bezüglich Ihrer Antigenität und Immunogenität zu verändern.

Herausforderungen der Transplantation pankreatischer Inselzellen sind unter anderem im Mangel an geeigneten Spenderorganen, in der Notwendigkeit verbesserter immunsuppressiver Protokolle sowie der Verfeinerung der Isolationstechnik zu sehen.

Inwieweit Konzepte zur Immuntoleranzinduktion, Xenotransplantation, Stammzelltherapie, Gentherapie und regenerative Therapieansätze Einzug in den klinischen Alltag halten, wird sich innerhalb der nächsten Jahre zeigen müssen.

Neben künftigen Anstrengungen für alternative Therapiekonzepte des Diabetes mellitus Typ 1 sollte neben den metabolischen Zielkriterien die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten als oberstes Ziel der Therapie nicht aus den Augen verloren werden.

## 6 Summary

Within the last 15 years pancreatic islet transplantation has been recognized as an established treatment for patients with type 1 diabetes at the Transplantation Center in Gießen. Especially patients with “Brittle Diabetes”, severe hypoglycaemic episodes and severe diabetic secondary complications should benefit from that therapy. Replacement of destroyed islet of Langerhans is the only treatment to re-establish glucohomeostasis with no frequent hypoglycaemic episodes. However, the cost of this benefit is still the need for life-long immunosuppressive treatment of the recipient.

The aim of our study was to analyse results of clinical islet transplantation and influencing factors for a stable graft-function within one year after transplantation. Following results have been obtained:

- Isletgraftfunction within one year was 73%, the rate of insulin independence 20%. Simultaneous-islet-kidney-transplantation and islet-transplantation-alone showed better results than islet-after-kidney-transplantation. The highest rate for insulin independence was found in the group with islet-transplantation-alone, according to the steroid-free-immunosuppressive protocols.
- Despite a high rate of HLA-incompatibility one-year-survival of the islet graft was 72.3%. Data did not show a higher rate of graft failure with reference to the degree of HLA-Mismatch. Kidneygraftfunction also was not affected by high rate of HLA-incompatibility
- Degree of HLA-Mismatch was not associated with CMV-infection.
- Total number of HLA-Mismatch did not show an influence to persistent or newly detected autoantibodies, but (re-)occurrence of GAD-65-antibodies was more frequent in constellations with less mismatch on HLA-DR.
- One year islet graft function was not influenced by (re-)occurrence of islet autoantibodies.
- Under quadruple immunosuppression with induction therapy including T-cell-depleting antibodies we observed a high incidence of newly detected CMV-DNAemia (53%) within the first year after islet transplantation. SIK-patients

showed a higher rate for CMV-DNAemia than IAK-patients. CMV-prophylaxis with cytoglobin resp. acyclovir was not sufficient in preventing CMV-replication.

- High risk CMV-Matching, according to the pretransplant CMV-IgG serostatus of recipient and donor, was significantly associated with increased risk for CMV-replication.
- CMV-Infection was not associated with an increased risk of islet graft loss. Within one year we could not detect any differences in the development of values for C-peptide, A1c and Creatinine.
- One-year-graft-survival was not influenced by the gender of grafter or – recipient.
- SIK-patients showed a better one-year-survival rate than IAK-patients. Within the IAK-group we found significant lower values for cyclosporine A than in the SIK-group, but there was no significant correlation seen between islet graft function and CsA-values.
- Additive islet transplantation did not show a negative influence to kidney graft function.

Long term outcomes of clinical islet transplantation have not been addressed in a large series of islet allografts yet.

Follow up examinations were mainly focussed on long term islet function, metabolic situation, number of severe hypoglycaemias, progression of peripheral diabetic neuropathy and cardiovascular function in 25 patients with type-1-diabetes.

Following results have been obtained:

- Maintained pancreatic islet function in transplanted type-1-diabetic patients led to improved glucose control and reduced insulin requirement up to insulin independence.
- We found less severe hypoglycaemic episodes even in cases with only partial islet graft function.

- After islet transplantation there was no significant progression of diabetic complications as diabetic neuropathy. Also we did not find significant changes in cardiac function.
- 20 Percent of the patients showed changes concerning the liver morphology after intraportal islet transplantation.
- Loss of bone density had a high incidence, more in the IAK-group than in the SIK-group (differences not significant). Osteoporotic fractures just occurred in two cases.

Data of islet graft survival and insulin independence after clinical islet transplantation cannot reach the results for transplantation of the whole pancreas yet. However, advantages of the transplantation of islets of Langerhans are obviously, but we have to deal with many problems. Limited donor tissue and the need for better immunosuppressive protocols and isolation-procedures are only few of them.

Many innovative solutions (as tolerance induction, stem cell therapy, xenotransplants and regenerative strategies) are created to overcome the problem - the future will show us the transferability into the clinical practice.

Despite searching for alternative treatments of diabetes we should not forget the main challenge of diabetes therapy, namely the enhancement of quality of life for the patient.

## 7 Literatur

1. Achenbach P, Bonifacio E, Williams AJ, Ziegler AG, Gale EA, Bingley PJ (ENDIT Group). Autoantibodies to IA-2beta improve diabetes risk assessment in high-risk relatives. *Diabetologia* 2008; 51: 488-492.
2. Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG. Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 54 Suppl 2005; 2: 25-31.
3. Achenbach P, Bonifacio E, Ziegler AG. Predicting type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2005; 5: 98-103. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2549.
4. ADA – American Diabetes Association. <http://www.diabetes.org>
5. Alejandro R, Angelico MC, Ricordi C, Burke G, Nery J, Miller J, Esquenazi V, Mintz DH. More than 5-year islet allograft function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplant Proc.* 1997; 29: 2229-2230.
6. Alejandro R, Lehmann R, Ricordi C, Kenyon NS, Angelico MC, Burke G, Esquenazi V, Nery J, Betancourt AE, Kong SS, Miller J, Mintz DH. Long-term function (6 years) of islet allografts in type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 1983-1989.
7. Allendörfer, J. Inselzellantikörper und GAD-65-Antikörper bei Langzeit-Typ-1-Diabetikern. Inaugural-Dissertation, Gießen, 2000.
8. Andres A, Toso C, Morel P, Demuylder-Mischler S, Bosco D, Baertschiger R, Pernin N, Bucher P, Majno PE, Buhler LH, Berney T. Impact of a sirolimus/tacrolimus-based immunosuppressive regimen on kidney function after islet transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37: 1326-1327.
9. Babel N., Schlimper C, Prösch S, Kern F., Volk HD, Reinke P; Klinische Bedeutung, Prophylaxe und Therapie der CMV-Infektion beim Transplantatempfänger. *TransplantLinc* 2000; 2:12-19.
10. Ballinger WF, Lacy PE, Scharp DW, Kemp CB, Knight M. Isografts and allografts of pancreatic islets in rats. *Br J Surg* 1973; 60: 313.
11. Bhargava et al., Prevalence of hepatic steatosis after islet transplantation and its relation to graft function. *Diabetes* 2004; 53: 1311-1317.
12. Barshes NR, Lee TC, Brunicardi FC, Mote A, Schock AP, Alejandro R, Ricordi C, Goss JA. Lack of cytomegalovirus transmission after pancreatic islet transplantation. *Cell Transplant* 2004; 13: 833-838.
13. Bein G. HLA diagnosis and DNA technology. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1994; 21: 23-28.
14. Benhamou PY, Oberholzer J, Toso C, Kessler L, Penfornis A, Bayle F, Thivolet C, Martin X, Ris F, Badet L, Colin C, Morel P; GRAGIL consortium.

- Human islet transplantation network for the treatment of Type I diabetes: first data from the Swiss-French GRAGIL consortium (1999-2000). Groupe de Recherche Rhin Rhône Alpes Genève pour la transplantation d'Ilots de Langerhans. *Diabetologia* 2001; 44:859-64.
15. Bennett W, Sundberg B, Groth CG, Brendel MD, Brandhorst D, Brandhorst H, Bretzel RG, Elgue G, Larsson R, Nilsson B, Krosigren O. Incompatibility between human blood and isolated islets of Langerhans. *Diabetes* 1999; 48: 1907-1914.
  16. Berney T, Molano RD, Cattani P, Pileggi A, Vizzardelli C, Oliver R, Ricordi C, Inverardi L. Endotoxin-mediated delayed islet graft function is associated with increased intra-islet cytokine production and islet cell apoptosis. *Transplantation* 2001; 71: 125-132.
  17. Bertuzzi F, Grohovaz F, Maffi P, Caumo A, Aldrighetti L, Nano R, Hengster P, Calori G, Di Carlo V, Bonifacio E, Secchi A. Successful transplantation of human islets in recipients bearing a kidney graft. *Diabetologia* 2002; 45: 77-84.
  18. Biesenbach G, Königsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int.* 2005; 18: 1054-1060.
  19. Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006; Suppl 1:105-109.
  20. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-475.
  21. Bosi E, Bottazzo GF, Secchi A, Pozza G, Shattock M, Saunders A, Gelet A, Touraine JL, Traeger J, Dubernard JM. Islet cell autoimmunity in type I diabetic patients after HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes* 1989; 38: 82-84.
  22. Bosi E, Braghi S, Maffi P, Scirpoli M, Bertuzzi F, Pozza G, Secchi A, Bonifacio E. Autoantibody response to islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001; 50: 2464-2471.
  23. Bottino R, Fernandez LA, Ricordi C, Lehmann R, Tsan MF, Oliver R, Inverardi L. Transplantation of allogeneic islets of Langerhans in the rat liver: effects of macrophage depletion on graft survival and microenvironment activation. *Diabetes* 1998; 47: 316-323.
  24. Brandhorst D, Brandhorst H, Hering BJ, Federlin K, Bretzel RG. Isolated porcine pancreatic islets in long-term culture: effects of temperature on survival, viability, and function of islets. *Transplant Proc* 1995; 27: 3339.
  25. Brandhorst D, Hering BJ, Brandhorst H, Federlin K, Bretzel RG. Body mass index is an important determinant for human islet isolation outcome. *Transplant Proc* 1994; 26: 3529-3530.
  26. Brandhorst H, Brandhorst D, Hering BJ, Federlin K, Bretzel RG. Body mass index of pancreatic donors: a decisive factor for human islet isolation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 23-26.

- 27.Brandhorst H, Brandhorst D, Hering BJ, Bretzel RG. Significant progress in porcine islet mass isolation utilizing liberase HI for enzymatic low-temperature pancreas digestion. *Transplantation* 1999; 68: 355-361.
- 28.Brandhorst H, Brandhorst D, Hesse F, Ambrosius D, Brendel M, Kawakami Y, Bretzel RG. Successful human islet isolation utilizing recombinant collagenase. *Diabetes* 2003; 52: 1143-1146.
- 29.Brandhorst D, Huettler S, Alt A, Raemsch-Guenther N, Kurfuerst M, Bretzel RG, Brandhorst H. Adjustment of the ratio between collagenase class II and I improves islet isolation outcome. *Transplant Proc* 2005; 37: 3450-3451.
- 30.Brandhorst D, Kumarasamy V, Maatoui A, Alt A, Bretzel RG, Brandhorst H. Porcine islet graft function is affected by pretreatment with a caspase-3 inhibitor. *Cell Transplant* 2006; 15: 311-317.
- 31.Brendel MD, Hering BJ, Schultz AO, Bretzel RG. *ITR-Newsletter* 2001; 9: 4-12.
- 32.Bresnahan BA, Johnson CP, McIntosh MJ, Stablein D, Hariharan S. A comparison between recipients receiving matched kidney and those receiving mismatched kidney from the same cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 366-372.
- 33.Bretzel RG, Brandhorst D, Brandhorst H, Eckhard M, Ernst W, Friemann S, Rau W, Weimar B, Rauber K, Hering BJ, Brendel MD. Improved survival of intraportal pancreatic islet cell allografts in patients with type-1-diabetes mellitus by refined peritransplant management. *J Mol Med* 1999; 77: 140-143.
- 34.Bretzel RG, Browatzki CC, Schultz A, Brandhorst H, Klitscher D, Bollen CC, Raptis G, Friemann S, Ernst W, Rau WS, Hering BJ. Klinische Inseltransplantation bei Diabetes mellitus. *Diab Stoffw* 1993; 2: 378-390.
- 35.Bretzel RG, Hering BJ, Federlin KF. Islet cell transplantation in diabetes mellitus--from bench to bedside. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 143-159.
- 36.Bretzel RG, Slijepcevic M, Federlin K. Experimentelle und Klinische Inseltransplantation. *Z Exp Chir Transplant Künstliche Organe* 1986; 19: 243-246.
- 37.Bretzel RG. Principles of immunotherapy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 1988; 100: 435-442.
- 38.Bretzel RG. Inselzell- und Pankreastransplantation bei Diabetes: Status 1996. *Ther Umsch* 1996; 53: 889-901.
- 39.Brolen GK, Heins N, Edsbagge J, Semb H: Signals from the embryonic mouse pancreas induce differentiation of human embryonic stem cells into insulin-producing beta-cell-like-cells. *Diabetes* 2005; 54: 2867-2874.
- 40.Bucher P, Mathe Z, Bosco D, Becker C, Kessler L, Greget M, Benhamou PY, Andres A, Oberholzer J, Buhler L, Morel P, Berney T. Morbidity associated with intraportal islet transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 1119-1120.

41. Calafiore R, Basta G, Luca G, Brunetti P. New frontiers for the therapy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Recenti Prog Med* 2006; 97: 751-758.
42. Cali AM, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 123-127.
43. Campbell IL, Harrison LC. Molecular pathology of type 1 diabetes. *Mol Biol Med* 1990; 7: 299-309.
44. Carroll PB, Ricordi C, Rilo HR, Fontes P, Khan R, Tzakis AG, Shapiro R, Fung JJ, Starzl TE. Intrahepatic human islet transplantation at the University of Pittsburgh: results in 25 consecutive cases. *Transplant Proc* 1992; 24: 3038-3039.
45. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose tolerance. *J Clin Invest* 2000; 106: 329-333.
46. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM, Groop L. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1433-1437.
47. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T, Anderson J, Garg SK. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 430-434.
48. Cheung AT, Dayanandan B, Lewis JT, Korbitt GS, Rajotte RV, Bryer-Ash M, Boylan MO, Wolfe MM, Kieffer TJ. Glucose-dependent insulin release from genetically engineered K cells. *Science* 2000; 290:1959–1962.
49. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Vehik KS, Narayan KM, Zeitler P, Hamman RF. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 1422-1426.
50. Dahlquist G, Blom L, Lonnberg G. The Swedish Childhood Diabetes Study--a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia* 1991; 34: 757-762.
51. Deichgräber, Karl, A. v. *K. als med. Schriftsteller*, Abh. Sächs. Akad. d. Wiss., Berlin 1971, phil.-hist. Kl. 63, 3.
52. De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 285-296.
53. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>
54. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Update. DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1990; 13: 427-433.
55. Dieterle C, Brendel MD, Seissler J, Eckhard M, Bretzel RG, Landgraf R. Therapy of diabetes mellitus. Pancreas transplantation, islet transplantation, stem cell and gene therapy. *Internist (Berl)* 2006; 47: 489-496, 498-501.

56. Docke WD, Prosch S, Fietze E, Kimel V, Zuckermann H, Klug C, Syrbe U, Kruger DH, von Baehr R, Volk HD. Cytomegalovirus reactivation and tumour necrosis factor. *Lancet* 1994; 343: 268-269.
57. Dufner, Jensen, Schumacher (Editor). *Statistik mit SAS*; Stuttgart: Teubner-Verlag 1992; p166ff; p180ff..
58. Dyer PA, Claas FH. A future for HLA matching in clinical transplantation. *Eur J Immunogenet.* 24(1):17-28. 1997.
59. Eckhard, M. Untersuchungen zur Optimierung der Reinigung isolierter Langerhansscher Inseln aus dem Kollagenase-dissoziierten humanes Pankreas durch isopyknische Dichtegradientenzentrifugation. Inaugural-Dissertation, Gießen, 1996.
60. Eckhard M. et al. Disseminated periportal fatty degeneration after allogeneic intraportal islet transplantation in a patient with type 1 diabetes mellitus: a case report. *Transplant Proc* 2004; 36: 1111-1116.
61. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314: 1360-1368.
62. Elabbassi WN, Haddad HA. The epidemic of the metabolic syndrome. *Saudi Med J* 2005; 26: 373-375.
63. El-Gibaly et al. Die Ausprägung des kalten Konservierungs-/Reperfusionsschadens der Leber ist abhängig vom Geschlecht des Organspenders. Vortrag auf dem 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin, 2004.
64. El-Ouaghli A, Jahr H, Pfeiffer G, Hering BJ, Brandhorst D, Brandhorst H, Federlin K, Bretzel RG. Cytokine mRNA expression in peripheral blood cells of immunosuppressed human islet transplant recipients. *J Mol Med* 1999; 77: 115-117.
65. Epstein S, Dissanayake I, Goodman G, Bowman AR, Zhou H, Ma Y, Jee WS. Effect of the interaction of parathyroid hormone and cyclosporine A on bone mineral metabolism in the rat. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 240-247.
66. EUROTRANSPLANT International Foundation. <http://www.eurotransplant.org>.
67. Evans RW. Coming to terms with reality: Why xenotransplantation is a necessity. Editor: Platt JL, *Xenotransplantation* 2001; 29-51.
68. Federlin K, Hering B, Bretzel RG. Islet transplantation: clinical and experimental. *Horm Metab Res Suppl* 1992; 26: 148-151.
69. Federlin K. Diabetes mellitus and immunology--a manifold interrelation. *Immun Infekt* 1985; 13: 193-199.
70. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco AL, Rodrigo E, Zubimendi JA, Ruiz JC, Pinera C, Herraiz I, Arias M. Posttransplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2003; 35: 700.
71. Fiorina P, Folli F, Bertuzzi F, Maffi P, Finzi G, Venturini M, Socci C, Davalli A, Orsenigo E, Monti L, Falqui L, Uccella S, La Rosa S, Usellini L, Properzi G, Di

- Carlo V, Del Maschio A, Capella C, Secchi A. Long-term beneficial effect of islet transplantation on diabetic macro-/microangiopathy in type 1 diabetic kidney-transplanted patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 1129-1136.
72. Fiorina P, Gremizzi C, Maffi P, Caldara R, Tavano D, Monti L, Soggi C, Folli F, Fazio F, Astorri E, Del Maschio A, Secchi A. Islet transplantation is associated with an improvement of cardiovascular function in type 1 diabetic kidney transplant patients. *Diabetes Care* 2005; 28: 1358-1365.
73. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1741-1751.
74. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 1986; 29: 267-274.
75. Fukuda-Akita E, Okita K, Okauchi Y, Ryo M, Nakamura T, Funahashi T, Iwahashi H, Shimomura I, Miyagawa J, Yamagata K. Impaired early insulin secretion in Japanese type 2 diabetes with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79: 482-489.
76. Ghisetti V, Barbui A, Franchello A, Varetto S, Pittaluga F, Bobbio M, Salizzoni M, Marchiaro G. Quantitation of cytomegalovirus DNA by the polymerase chain reaction as a predictor of disease in solid organ transplantation. *J Med Virol*. 2004; 73: 223-229.
77. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant*. 2005; 19: 433-455.
78. Hansen L, Pedersen O. Genetics of type 2 diabetes mellitus: status and perspectives. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 122-135.
79. Harvey JN, Rizvi K, Craney L, Messenger J, Shah R, Meadows PA. Population-based survey and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18: 998-1002.
80. Hauner H. Occurrence of diabetes mellitus in Germany. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008; 123: 777-782.
81. Hauner H, Köster I, Schubert I. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus: Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004. Prevalence of Diabetes mellitus and Quality of Care in Hesse, Germany, 1998–2004. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A-2799 / B-2469 / C-2397.
82. Hauner H, Köster J, von Ferber L: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998–2001, Sekundärdatenanalyse der Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. *Dtsch med Wschr* 2003; 128: 2632–2637.
83. Hauner H for DMW Übersichten: Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch med Wschr* 1998; 123: 777–782.

84. Helantera I, Koskinen P, Finne P, Loginov R, Kyllonen L, Salmela K, Gronhagen-Riska C, Lautenschlager I. Persistent cytomegalovirus infection in kidney allografts is associated with inferior graft function and survival. *Transpl Int.* 2006; 19: 893-900.
85. Hering BJ et al., *Transplant Proc* 1994; 26: 570-571.
86. Hering BJ, Matsumoto I, Sawada T, Nakano M, Sakai T, Kandaswamy R, Sutherland. DER: Impact of Two-Layer pancreas preservation on islet isolation and transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 1813-1816.
87. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 1317-1328.
88. Huurman VA, Kalpoe JS, van de Linde P, Vaessen N, Ringers J, Kroes AC, Roep BO, De Fijter JW. Choice of antibody immunotherapy influences cytomegalovirus viremia in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabetes Care.* 29(4):842-7. 2006.
89. Inoue K, Miyamoto M. Islet transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7: 163-177.
90. Jaeger C, Brendel MD, Eckhard M, Bretzel RG. Islet autoantibodies as potential markers for disease recurrence in clinical islet transplantation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 328-333.
91. Jaeger C, Brendel MD, Hering BJ, Eckhard M, Bretzel RG. Progressive islet graft failure occurs significantly earlier in autoantibody-positive than in autoantibody-negative IDDM recipients of intrahepatic islet allografts. *Diabetes* 1997; 46: 1907-1910.
92. Jaeger C, Hering BJ, Dyrberg T, Federlin K, Bretzel RG. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with insulin-dependent diabetes mellitus undergoing kidney and islet-after-kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 424-426.
93. Jaeger C, Hering BJ, Hatzigelaki E, Federlin K, Bretzel RG. Glutamic acid decarboxylase antibodies are more frequent than islet cell antibodies in islet transplanted IDDM patients and persist or occur despite immunosuppression. *J Mol Med.* 1999; 77: 45-48.
94. Janka HU, Michaelis D. Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2002; 96: 159-165.
95. Jansen FK, Muntefering H, Schmidt WA. Virus induced diabetes and the immune system. I. Suggestion that appearance of diabetes depends on immune reactions. *Diabetologia* 1977; 13: 545-549.
96. Jensen J: Gene regulatory factors in pancreatic development. *Dev Dyn* 2004; 229: 176-200.
97. Johnson JA, Kotovych M, Ryan EA, Shapiro AM. Reduced fear of hypoglycemia in successful islet transplantation. *Diabetes Care* 2004; 27: 624-625.

98. Kaplan, EL, Meier, P (Editor) Nonparametric estimation from incomplete observations. *JASA* 1958; 53, 457-481.
99. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, Akerblom HK, Dosch HM. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992 Jul 30;327(5):302-7. Erratum in: *N Engl J Med* 1992; 327: 1252.
100. Kawasaki E, Takino H, Yano M, Uotani S, Matsumoto K, Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S. Evaluation of islet-specific autoantibodies in Japanese patients with insulin-dependent diabetes mellitus: a comparison between autoantibodies to glutamic acid decarboxylase, autoantibodies to 64 kDa islet cell protein and islet cell antibodies. *J Autoimmun* 1994; 7: 791-802.
101. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967 ; 61: 827-837.
102. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1031-1037.
103. Kohlmann T, Moock J. Patient satisfaction in diabetes mellitus--measures and results. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 120-123.
104. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 689-697.
105. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996; 75: 410-415.
106. Korsgren O, Lundgren T, Felldin M, Foss A, Isaksson B, Permert J, Persson NH, Rafael E, Rydén M, Salmela K, Tibell A, Tufveson G, Nilsson B. Optimising islet engraftment is critical for successful clinical islet transplantation. *Diabetologia* 2008; 51: 227-232.
107. Krogsgaard K, Boesgaard S, Aldershvile J, Arendrup H, Mortensen SA, Petterson G. Cytomegalovirus infection rate among heart transplant patients in relation to anti-thymocyte immunoglobulin induction therapy. Copenhagen Heart Transplant Group. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 239-247.
108. Labruzzo C, El Tayar AR, Hakim NS. Graft pancreatitis: literature review. *Int Surg* 2006; 91: 107-111.
109. Lakey JR, Kneteman NM, Rajotte RV, Wu DC, Bigam D, Shapiro AM. Effect of core pancreas temperature during cadaveric procurement on human islet isolation and functional viability. *Transplantation* 2002; 73: 1106-1110.

110. Lakey JR, Rajotte RV, Warnock GL, Kneteman NM. Cold ischemic tolerance of human pancreas: assessment of islet recovery and in vitro function. *Transplant Proc* 1994 ; 26: 3416.
111. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci* 2002 ; 958: 112-116.
112. Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr Rev* 2005; 25: 919-946.
113. Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA, Nguyen L, Brunicardi FC, Ricordi C, Alejandro R, Schock AP, Mote A, Goss JA. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. *Transplant Proc* 2005; 37: 2263-2265.
114. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 3-14.
115. London NJM, Contractor H, Lake S et al. A fluorometric viability assay for single human and rat islets. *Horm Metabol Res* 1990; 25: 82-87.
116. London NJM, James RFL, Bell PRF. Islet purification. In: *Pancreatic Islet Cell Transplantation, One century of transplantation for diabetes, 1992*. Ricordi C (Editor).
117. Luzi L, Perseghin G, Brendel MD, Terruzzi I, Battezzati A, Eckhard M, Brandhorst D, Brandhorst H, Friemann S, Socci C, Di Carlo V, Piceni Sereni L, Benedini S, Secchi A, Pozza G, Bretzel RG. Metabolic effects of restoring partial beta-cell function after islet allotransplantation in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50: 277-282.
118. Mahler R, Franke FE, Hering BJ, Brandhorst D, Brandhorst H, Brendel MD, Federlin K, Schulz A, Bretzel RG. Evidence for a significant correlation of donor pancreas morphology and the yield of isolated purified human islets. *J Mol Med* 1999; 77: 87-89.
119. Malaise J, Ricart MJ, Moreno A, Crespo M, Fernandez-Cruz L, Van Ophem D, Squifflet JP; EUROSPK Study Group. Cytomegalovirus infection in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 2848-2850.
120. Manes R, White LT, Linden P, Kusne S, Martin M, Kramer D, Demetris AJ, Van Thiel DH, Starzl TE, Duquesnoy RJ. The influence of HLA matching on cytomegalovirus hepatitis and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 1067-1071.
121. Martin U, Kiessig V, Blusch JH, Haverich A, von der Helm K, Herden T, Steinhoff G. Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *Lancet* 1998; 352: 666-667.
122. Mathew, T.H., McDonald, S.P., Russ, G.R. Donor and Recipient Risk Factors and Choice of Immunosuppression determine Long-Term Outcome in Renal Transplantation. *Transplant-Proc.* 2001; 33: 3400-3402.
123. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, Mahler R, Veneman T, Gerich J, Bretzel RG. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and

- awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1960-1966.
124. Millward BA, Alviggi L, Hoskins PJ, Johnston C, Heaton D, Bottazzo GF, Vergani D, Leslie RD, Pyke DA. Immune changes associated with insulin dependent diabetes may remit without causing the disease: a study in identical twins. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 292(6523):793-6. 1986.
  125. Mojiminiyi OA, Abdella NA. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*. 67(2):215-25. 2007.
  126. Moller DE, Bjorbaek C, Vidal-Puig A. Candidate genes for insulin resistance. *Diabetes Care*. 19(4):396-400. 1996.
  127. Moore A, Sun PZ, Cory D, Hogemann D, Weissleder R, Lipes MA. MRI of insulinitis in autoimmune diabetes. *Magn Reson Med*. 47(4):751-8. 2002.
  128. Morel P, Kaufman DB, Platt J, Braymann K, Field MJ, Lloveras JK, Almond PS, Fasola C, Kyriakides P, Tzardis P, et al. Islet xenotransplantation in a pre-clinical large animal model. *Transplant Proc*. 23(1 Pt 1):875-6. 1991.
  129. Morrison JA, Ford ES, Steinberger J. The pediatric metabolic syndrome. *Minerva Med*. 99(3):269-87. 2008.
  130. Muruve NA, Helling TS, Luger AM, Martinez J, Nelson PW, Pierce GE, Ross G, Shield CF, Warady BA, Aeder MI, Bryan CF. Effect of donor brain-death duration on graft outcome. *Transplant Proc* 2001; 33: 2980-2981.
  131. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 233-241.
  132. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1218–1222.
  133. Ohmura E, Hosaka D, Yazawa M, Tsuchida A, Tokunaga M, Ishida H, Minagawa S, Matsuda A, Imai Y, Kawazu S, Sato T. Association of Free Fatty Acids (FFA) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) and Insulin-resistant Metabolic Disorder. *Horm Metab Res* 2007; 39: 212-217.
  134. Opelz G, Wujciak T, Back D, Mytilineos J, Schwarz V, Albrecht G. Effect of HLA compatibility on kidney transplantation. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21: 198-202.
  135. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007; 84: 137-143.
  136. O’Rahilly S, Barroso I, Wareham NJ. Genetic factors in typ2 2 diabetes: the end of the beginning? *Science* 2005; 307: 370-373.
  137. O’Shaughnessy E, Dahl D, Smith C, Kasiske B. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 362–366.
  138. Padberg W, Schwemmler K, Dobroschke J, Kupiec-Weglinski JW, Tilney NL

- Immunsuppressive Therapie in der Transplantationschirurgie. *DMW* 1987; 112: 1670-1674.
139. Pascoe L, Tura A, Patel SK, Ibrahim IM, Ferrannini E, Zeggini E, Weedon MN, Mari A, Hattersley AT, McCarthy MI, Frayling TM, Walker M; RISC Consortium; U.K. Type 2 Diabetes Genetics Consortium. Common variants of the novel type 2 diabetes genes CDKAL1 and HHEX/IDE are associated with decreased pancreatic beta-cell function. *Diabetes* 2007; 56: 3101-3104.
  140. Penforinis A, Kury-Paulin, S: Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2006. 32: 539–546.
  141. Petersen JS, Hejnaes KR, Moody A, et al.: Detection of GAD 65 antibodies in diabetes and other autoimmune diseases using a simple radioligand assay. *Diabetes* 1994; 43: 459-467.
  142. Petruzzo P, Andreelli F, McGregor B, Lefrancois N, Dawahra M, Feitosa LC, Dubernard JM, Thivolet C, Martin X. Evidence of recurrent type I diabetes following HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes Metab.* 2000; 26: 215-218.
  143. Pileggi A, Alejandro R, Ricordi C. Clinical islet transplantation. *Minerva Endocrinol* 2006; 31: 219-232.
  144. Plotkin SA, Starr SE, Friedman HM, Brayman K, Harris S, Jackson S, Tustin NB, Grossman R, Dafoe D, Barker C. Effect of Towne live virus vaccine on cytomegalovirus disease after renal transplant. A controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 114: 525-531.
  145. Plotkin SA. Cytomegalovirus vaccine development--past and present. *Transplant Proc* 1991; 23: 85-89.
  146. Portela D, Patel R, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Wiesner RH, Steers JL, Krom RA, Paya CV. OKT3 treatment for allograft rejection is a risk factor for cytomegalovirus disease in liver transplantation. *J Infect Dis* 1995; 171: 1014-1018.
  147. Pouteil-Noble C, Betuel H, Raffaele P, Megri K, Louvier C, Lefrancois N, Bosshard S, Dubernard JM, Aymard M, Touraine JL. [Influence of HLA compatibility on cytomegalovirus infection in kidney transplantation]. *Presse Med* 1991; 20: 2022-2024.
  148. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24: 1460-1467.
  149. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Hancock WW, Tilney NL. Activation of proinflammatory genes in somatic organs as a consequence of brain death. *Transplant Proc* 1999; 31: 1003-1005.
  150. Rabinovitch A, Skyler JS. Prevention of type 1 diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82: 739-755.

151. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Cytokines and their roles in pancreatic islet beta-cell destruction and insulin-dependent diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1139-1149.
152. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003; 46: 182-189.
153. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, McKeown JW, Lucas BA, Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 464-470.
154. Reinke P, Prosch S, Kern F, Volk HD. Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999 ; 1: 157-1 64.
155. Ricordi C, Finke EH, Dye ES, Socci C, Lacy PE. Automated isolation of mouse pancreatic islets. *Transplantation* 1988; 46: 455-457.
156. Riu E, Mas A, Ferre T, Pujol A, Gros L, Otaegui P, Montoliu L, Bosch F. Counteraction of type 1 diabetic alterations by engineering skeletal muscle to produce insulin: insights from transgenic mice. *Diabetes* 2002; 51: 704–711.
157. Roep BO. T-cell responses to autoantigens in IDDM. The search for the Holy Grail. *Diabetes* 1996; 45: 1147-1156.
158. Roll U, Ziegler AG. Combined antibody screening for improved prediction of IDDM--modern strategies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 1-14.
159. Rowley MJ, Mackay IR, Chen QY, Knowles WJ, Zimmet PZ. Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 548-551.
160. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 754-766.
161. Ryan EA, Bigam D, Shapiro AM. Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 1-7.
162. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, Korbutt GS, Kin T, Imes S, Rabinovitch A, Elliott JF, Bigam D, Kneteman NM, Warnock GL, Larsen I, Shapiro AM. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 2001; 50: 710-719.
163. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. 2005; 54: 2060-2069.
164. Sachs, L. (Editor). *Angewandte Statistik*; Berlin: Springer-Verlag,1997; 393ff.
165. Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, Osnes K, Leivestad T, Foss A, Degre M, Fauchald P, Rollag H. Impact of early cytomegalovirus infection and

- disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004; 66: 329-337.
166. Sanghera DK, Nath SK, Ortega L, Gambarelli M, Kim-Howard X, Singh JR, Ralhan SK, Wander GS, Mehra NK, Mulvihill JJ, Kamboh MI. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in Khatri Sikhs from North India: genetic variation affects lipid levels. *Ann Hum Genet* 2008; 72: 499-509.
  167. Scherbaum, Werner; Ritz, Eberhard. Prävention und Therapie der diabetischen Nephropathie. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: A-137 / B-113 / C-109.
  168. Schwenger V, Hofmann A, Khalifeh N, Meyer T, Zeier M, Horl WH, Ritz E: Urämische Patienten – späte Überweisung, früher Tod. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1216–1220.
  169. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
  170. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbitt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.
  171. Shaw JAM, Delday MI, Hart AW, Docherty K. Secretion of bioactive human insulin following plasmidmediated gene transfer to non-neuroendocrine cell lines, primary cultures and rat skeletal muscle in vivo. *J Endocrinol* 2002; 172: 653–672.
  172. Shimada F, Taira M, Suzuki Y, Hashimoto N, Nozaki O, Taira M, Tatibana M, Ebina Y, Tawata M, Onaya T, et al. Insulin-resistant diabetes associated with partial deletion of insulin-receptor gene. *Lancet* 1990; 335: 1179-1181.
  173. Siu CW, Chan TM, Li FK, Choy BY, Lui SL, Lo CY, Tang S, Lo WK, Lai KN. Association between anti-thymocyte globulin administration and cytomegalic virus infection and/or CMV disease in cadaveric renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 1932-1934.
  174. Skrha J, Smahelova A, Andel M, Vrtovec M, Subic J, Kreze A, Vozar J, Korecova M, de Verga V, Wyatt J, Metcalfe S, Ristic S. Insulin lispro improves postprandial glucose control in patients with diabetes mellitus. *Sb Lek* 2002; 103: 15-21.
  175. Sola R, Diaz JM, Guirado L, Ravella N, Vila L, Sainz Z, Gich I, Picazo M, Garcia R, Abreu E, Ortiz F, Alcaraz A. Significance of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1753-1755.
  176. Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ et al.. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney-transplants. *Ann Surg* 1998; 228: 284-296.

177. Soria B, Skoudy A, Martin F. From stem cells to beta cells: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 407–415.
178. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF.
179. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):226-8. Erratum in: *Lancet* 2002; 361: 1060.
180. Staak K, Prosch S, Stein J, Priemer C, Ewert R, Docke WD, Kruger DH, Volk HD, Reinke P. Pentoxifylline promotes replication of human cytomegalovirus in vivo and in vitro. *Blood* 1997; 89: 3682-3690.
181. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124: 301-318.
182. Stempfle HU, Werner C, Siebert U, Assum T, Wehr U, Rambeck WA, Meiser B, Theisen K, Gartner R. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 2002; 73: 547–552.
183. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002; 51: 2341-2347.
184. Sutherland DE. Is there a need for pancreas transplantation? *Pro. Transplant Proc* 1993; 25: 47-51.
185. Sutherland DE, Gruessner A, Hering BJ. Beta-cell replacement therapy (pancreas and islet transplantation) for treatment of diabetes mellitus: an integrated approach. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 135-148.
186. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
187. Thefeld W. Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population. *Gesundheitswesen*. 1999; 61 Spec No: 85-89.
188. Tiberti C, Giordano C, Locatelli M, Bosi E, Bottazzo GF, Buzzetti R, Cucinotta D, Galluzzo A, Falorni A, Dotta F. Identification of tyrosine phosphatase 2(256-760) construct as a new, sensitive marker for the detection of islet autoimmunity in type 2 diabetic patients: the non-insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) study 2. *Diabetes* 2008; 57: 1276-1283.
189. Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunol Today* 1990; 11: 122-129.
190. Toupance O, Bouedjoro-Camus MC, Carquin J, Novella JL, Lavaud S, Wynckel A, Jolly D, Chanard J. Cytomegalovirus-related disease and risk of

- acute rejection in renal transplant recipients: a cohort study with case-control analyses. *Transpl Int* 2000; 13: 413-419.
191. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). XI: Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabet Med* 1994; 11: 534-544.
  192. Van der Laan LJ, Lockey C, Griffeth BC, Frasier FS, Wilson CA, Onions DE, Hering BJ, Long Z, Otto E, Torbett BE, Salomon DR. Infection by porcine endogenous retroviruses after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature*, 2000; 407: 90–94.
  193. Vautour LM, Melton III LJ, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 160–167.
  194. Weimar B. Et al., *Cardiovasc. Intervent. Radiol* 1999; 22: 343-344.
  195. Weimer R, Süsal C, Yildiz S, Staak A, Pelzl S, Renner F, Dietrich H, Daniel V, Kamali-Ernst S, Ernst W, Padberg W, Opelz G. Post-transplant sCD30 and neopterin as predictors of chronic allograft nephropathy: impact of different immunosuppressive regimens. *Am J Transplant.* 2006; 6: 1865-74.
  196. Weiss-Salz I, Mandel M, Galai N, Nave I, Boner G, Mor E, Nakache R, Simchen E; Israeli Transplantation Consortium. Factors associated with primary and secondary graft failure following cadaveric kidney transplant. *Clin Transplant.* 2004; 18: 571-575.
  197. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053.
  198. Xu G, Kaneto H, Lopez-Avalos MD, Weir GC, Bonner-Weir S. GLP-1/exendin-4 facilitates beta-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 107-110.
  199. Zalzman M, Anker-Kitai L, Efrat S: Differentiation of human liver-derived, insulin-producing cells toward the beta-cell phenotype. *Diabetes* 2005; 54: 2568-2575.
  200. Zeier M, Döhler B, Opelz G et al. The Effect of Donor Gender on Graft Survival. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2.570 - 2.576.
  201. Zeng Y, Torre MA, Karrison T, Thistlethwaite JR. The correlation between donor characteristics and the success of human islet isolation. *Transplantation* 1994; 57: 954-958.
  202. Ziegler AG, Baumgartl HJ, Standl E, Mehnert H. Risk of progression to diabetes of low titer ICA-positive first-degree relatives of type I diabetics in southern Germany. *J Autoimmun* 1990; 3: 619-624.
  203. Ziegler AG, Herskowitz RD, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Predicting type I diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 762-765.
  204. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003; 290: 1721-1728.

205. Ziegler B, Strebelow M, Rjasanowski I, Schlosser M, Ziegler M. A monoclonal antibody-based characterization of autoantibodies against glutamic acid decarboxylase in adults with latent autoimmune diabetes. *Autoimmunity*. 1998; 28: 61-68.
206. Ziegler M, Ziegler B. Immunological disorders of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol* 1989; 94: 97-114.
207. Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ et al.: Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001; 50: 521-533.

## 8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Differentialdiagnostische Kriterien für Diabetes mellitus Typ 1 und 2 bei Diagnosestellung .....	11
Tab. 2: Übersicht der Diabetestypen .....	13
Tab. 3: 1-Jahres Patientenüberleben und Transplantatfunktion .....	24
Tab. 4: Gießen-Protokoll (Ursprungs-Protokoll).....	27
Tab. 5: Ursachen limitierter Erfolge der klinischen Inseltransplantation .....	30
Tab. 6: Zentren mit mehr als 20 Inselzelltransplantationen .....	35
Tab. 7: Edmonton-Protokoll .....	36
Tab. 8: Übersicht der Verfahrensschritte zur Inselzell-Isolation und Inselzell- Kultivierung.....	47
Tab. 9: Immunsuppressive Induktionstherapie 1992 - 2000 .....	51
Tab. 10: Immunsuppressive Erhaltungstherapie 1992 – 2000.....	52
Tab. 11: Supplementtherapie 1992 - 2000 .....	52
Tab. 12: Demographische Daten Gesamtkollektiv.....	64
Tab. 13: Demographische Daten Gesamtkollektiv nach Tx-Kategorie .....	64
Tab. 14: Demographische Spenderdaten HLA-Kollektiv .....	67
Tab. 15: Übersicht zusätzlich erfasster Spenderdaten .....	68
Tab. 16: CMV IgG Serostatus der Spender und Empfänger.....	69
Tab. 17: Demographische Daten SIK und IAK (Empfänger).....	69
Tab. 18: Demographische Daten SIK und IAK (Spender) .....	70
Tab. 19: Demographische Empfängerdaten im Langzeitkollektiv zum Zeitpunkt der Transplantation.....	70
Tab. 20: Demographische Empfängerdaten im Langzeitkollektiv zum Zeitpunkt der Transplantation, Subgruppen IAK/SIK.....	71
Tab. 21: Demographische Spenderdaten im Langzeitkollektiv zum Zeitpunkt der Transplantation.....	71
Tab. 22: Demographische Empfängerdaten des HLA-Kollektivs .....	72
Tab. 23: HLA-Mismatches in den Gruppen mit vs. ohne erhaltene Transplantatfunktion .....	74

Tab. 24: Anzahl der Mismatches für die einzelnen HLA-Loci (HLA-A, HLA-B, HLA-DR) .....	74
Tab. 25: Beziehung zwischen HLA Mismatches und Auftreten einer CMV-Infektion	76
Tab. 26: Nachweis von GAD Antikörpern in Abhängigkeit des HLA-Gradings .....	77
Tab. 27: Nachweis von ICA Antikörpern in Abhängigkeit des HLA-Gradings .....	77
Tab. 28: Nachweis von IA2 Antikörpern in Abhängigkeit des HLA-Gradings.....	77
Tab. 29: GAD Antikörper in Abhängigkeit des HLA-A-Locus.....	78
Tab. 30: GAD Antikörper in Abhängigkeit des HLA-B-Locus.....	78
Tab. 31: GAD Antikörper in Abhängigkeit des HLA-DR-Locus .....	78
Tab. 32: ICA Antikörper in Abhängigkeit des HLA-A-Locus.....	78
Tab. 33: ICA Antikörper in Abhängigkeit des HLA-B-Locus.....	79
Tab. 34: ICA Antikörper in Abhängigkeit des HLA-DR-Locus .....	79
Tab. 35: IA2 Antikörper in Abhängigkeit des HLA-A-Locus .....	79
Tab. 36: IA2 Antikörper in Abhängigkeit des HLA-B-Locus .....	79
Tab. 37: IA2 Antikörper in Abhängigkeit des HLA-DR-Locus.....	80
Tab. 38: Autoantikörper in Abhängigkeit der Tx-Funktion 12 Monate nach Inselzelltransplantation .....	81
Tab. 39: Demographische Empfängerdaten und Organcharakteristika .....	82
Tab. 40: Nachweis der CMV-Replikation in den Subgruppen IAK und SIK .....	82
Tab. 41: CMV-Infektion in Abhängigkeit der Spender-/Empfänger-Konstellation .....	83
Tab. 42: Tx-Funktion in den Subgruppen CMVDNA+ / CMVDNA- .....	85
Tab. 43: Tx-Funktion in Abhängigkeit des Geschlechtmatchings zwischen Organspender und Transplantatempfänger.....	87
Tab. 44: CsA-Spiegel [ng/ml] der Gruppen SIK und IAK im Einjahresverlauf.....	89
Tab. 45: Vergleich metabolischer Parameter zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate nach Transplantation.....	91
Tab. 46: Vergleich metabolischer Parameter zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate in den Gruppen ohne vs. mit erhaltener Transplantatfunktion.....	93
Tab. 47: Vergleich metabolischer Parametern zum Zeitpunkt 12 Monate in den Gruppen ohne vs. mit erhaltener Transplantatfunktion.....	94
Tab. 48: Deskriptive Statistik zu $t_1$ und $t_2$ in Abhängigkeit der TxFkt.....	97
Tab. 49: Metabolische Daten zu $t_0$ , $t_1$ und $t_2$ .....	98

Tab. 50: Metabolische Daten der Gruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t1 .....	99
Tab. 51: Metabolische Daten der Gruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t2.....	99
Tab. 52: Surrogatparameter der kardialen Funktion .....	100
Tab. 53: Häufigkeit schwerer Hypoglykämien.....	101
Tab. 54: Kennzahlen der diabetischen peripheren Neuropathie.....	101
Tab. 55: Kardiale Surrogatparameter der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t1 .....	101
Tab. 56: Hypoglykämiehäufigkeit der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t1 .....	102
Tab. 57: Kardiale Surrogatparameter der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t2.....	102
Tab. 58: Hypoglykämiehäufigkeit der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t2.....	102
Tab. 59: Kennzahlen der diabetischen peripheren Neuropathie der Subgruppen mit (+) vs. ohne (-) erhaltene Transplantatfunktion zum Zeitpunkt t2 .....	103
Tab. 60: Knochendichte in den Subgruppen mit vs. ohne erhaltene Tx-Funktion zum Zeitpunkt t <sub>2</sub> .....	104
Tab. 61: Knochendichte in den Subgruppen SIK vs. IAK zum Zeitpunkt t <sub>2</sub> .....	105
Tab. 62: Knochendichte: Vierfeldertafel Subgruppen SIK/IAK.....	105
Tab. 63: Elf Zentren mit ≥ 20 Inseltransplantationen bis 2005.....	109

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rolle der Inflammation bei Entwicklung peripherer Insulinresistenz ....	17
Abbildung 2: Anordnung der HLA-Gene auf Chromosom 6.....	31
Abbildung 3: Typisches histologisches Bild einer Cytomegalievirusinfektion mit sogenannten „Eulenaugenzellen“ .....	33
Abbildung 4: DropOut Kriterien HLA Kollektiv.....	43
Abbildung 5: DropOut Kriterien CMV Kollektiv.....	43
Abbildung 6: DropOut Kriterien IAK Kollektiv .....	44
Abbildung 7: DropOut Kriterien Langzeitkollektiv.....	45
Abbildung 8: Prinzip der Inselzelltransplantation .....	49
Abbildung 9: Untersuchte Parameter im Langzeitverlauf.....	61
Abbildung 10: Anzahl der Insel-Transplantationen am Tx-Zentrum Gießen nach Tx- Kategorie und erhaltener ITx-Funktion nach einem Jahr (ITxFunktion+).....	65
Abbildung 11: Insulinabhängigkeitsrate ein Jahr nach Inselzelltransplantation .....	66
Abbildung 12: Verteilung der HLA Mismatches .....	73
Abbildung 13: HLA Mismatch vs. Transplantatfunktion nach 12 Monaten.....	75
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: Transplantatfunktion gesamt,.....	84
Abbildung 15: C-Peptid Verlauf 0-12 Monate nach Transplantation.....	85
Abbildung 16: HbA1c-Verlauf 0-12 Monate nach Transplantation .....	86
Abbildung 17: Kreatininwerte 0 und 12 Monate .....	86
Abbildung 18: CsA-Spiegel [ng/ml] der Gruppen SIK und IAK im Einjahresverlauf ..	88
Abbildung 19: CsA-Spiegel bei IAK Patienten ohne vs. mit erhaltener TxFunktion nach 12 Monaten.....	90
Abbildung 20: HbA1c und C-Peptid 0-12 Monate nach Transplantation.....	92
Abbildung 21: Insulinbedarf 0-12 Monate nach Transplantation.....	92
Abbildung 22: Transplantatfunktion IAK/SIK zu t0 (vor Transplantation), t1 (1 Jahr nach Transplantation) und t2 (variabler Zeitpunkt im Langzeitverlauf) .....	96
Abbildung 23: Verteilung der T-Werte innerhalb des Langzeit-Kollektiv .....	103
Abbildung 24: Übersicht der Knochendichteverteilung im Langzeit-Kollektiv .....	104
Abbildung 25: Lebermorphologiebefunde.....	106
Abbildung 26: CMV Replikationsmechanismus .....	116

## 10 Publikationen, Poster und Vorträge

### Publikationen:

Eckhard M, **Martin I**, Eich T, Weimar R, Zinn S, Bretzel RG, Brendel MD. Incidence of cytomegalovirus infections after immunosuppression induction in clinical islet transplantation and impact on graft function. *Transplant Proc.* 2002; 34:1922-1924.

Bretzel RG, Eckhard M, Jahr H, **Martin I**, Winter D, Brendel MD. Neue Perspektiven in der Behandlung des Diabetes mellitus. *Cardio Vasc* 2006; 6:34-37.

Bretzel RG, Jahr H, Eckhard M, **Martin I**, Winter D, Brendel MD. Islet cell transplantation today. *Langenbeck Arch Surg* 2007; 392: 239-253.

### Poster:

M. Eckhard, **I. Martin**, T. Eich, R. Weimer\*, S. Zinn\*, R.G. Bretzel, M.D. Brendel  
Impact of Cytomegalovirus Infections on Graft Function in Clinical Islet Transplantation.

8th World Congress of the International Pancreas and Islet Transplantation Association (IPITA), Innsbruck, Austria, 2001

Eckhard M, **Martin I**, Eich T, Winter D, Weimer R\*, Zinn S\*, Bretzel RG, Brendel MD.  
Bedeutung von Zytomegalievirus-Infektionen in der klinischen Inseltransplantation - Analyse von 50 Inseltransplantationen bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus  
Medizinische Klinik und Poliklinik III und Medizinische Klinik und Poliklinik II\*,  
Universitätsklinikum Giessen.

108. Kongreß ("Internistenkongreß") der Dt. Ges. f. Innere Medizin in Wiesbaden, Rhein-Main-Hallen, 2002

M. Eckhard, **I. Martin**, T. Eich, D. Winter, D. Brandhorst, H. Jahr, H. Brandhorst, M.D. Brendel, R.G. Bretzel.

Inseltransplantation als Therapieoption bei Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus und terminaler Niereninsuffizienz mit bereits etabliertem Nierentransplantat.

109. Kongreß ("Internistenkongreß") der Dt. Ges. f. Innere Medizin in Wiesbaden, Rhein-Main-Hallen, 26.04.-30.04.2003

**Martin I**, Winter D, Jahr H, Brendel MD, Bretzel RG, Eckhard M.

Verlaufsanalyse nach allogener intraportaler Inselzelltransplantation bei Patienten mit kompliziertem Typ-1-Diabetes, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen.

112. Internistenkongress in Wiesbaden vom 22. bis 26. April 2006.

M. Eckhard<sup>1</sup>, D. Winter<sup>1</sup>, C. Nachtmann<sup>2</sup>, **I. Martin**<sup>1</sup>, W. Rau<sup>2</sup>, M. Choschzick<sup>3</sup>, R.G. Bretzel<sup>1</sup>, M.D. Brendel<sup>1</sup>.

Periportale Verfettung nach allogener intraportaler Inseltransplantation –ein dosisabhängiger lokaler Insulineffekt?

<sup>1</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik III, <sup>2</sup>Abt. f. diagnostische Radiologie, <sup>3</sup>Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen  
41. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), 25.05.-27.05.2006

Vorträge:

**I. Martin.** Long Term Follow Up After Allogenic Intraportal Islet Transplantation, AIDPIT Congress Pisa/Italy, February 2006

**I. Martin.** 15 years of islet transplantation at Giessen Center for Islet Transplantation, akzeptiert als oral presentation für: AIDPIT Congress Igls/Austria, Januar 2010

## 11 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen,

---

Isabel F. Martin

## 12 Danksagung

Bei allen, die auf das Zustandekommen dieser Arbeit durch ihre Unterstützung positiven Einfluss genommen haben, möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. R.G. Bretzel, Leiter der Medizinischen Klinik III und Poliklinik am Zentrum für Innere Medizin der Justus Liebig Universität in Gießen für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung der Arbeit und der wissenschaftlichen Mitarbeit in seinem Team. Seinem großen, langjährigen Engagement im Bereich der experimentellen und klinischen Inselzelltransplantation verdanke ich die Möglichkeit, diese Arbeit erstellen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Michael Eckhard für die Initiierung und kompetente Betreuung der Arbeit sowie für seine offene Diskussionsbereitschaft und der stets zur Verfügung stehenden, außerordentlich freundschaftlichen Unterstützung bei unterschiedlichsten Problemen und Fragestellungen

Allen Mitarbeitern des Inselzelltransplantationsteams an der Medizinischen Poliklinik in Gießen und den Mitarbeitern der „International Islet Transplant Registry“ in Gießen danke ich herzlichst für Ihre unentbehrliche und immer freundliche Unterstützung, besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle Prof. Mathias Brendel, Dr. Daniel Winter sowie Andreas Schultz. Bei allen Problemen waren sie stets ansprechbar, wissenschaftlich hochkompetent und äußerst engagiert und kollegial.

Ebenso danke ich Prof. Weimer, Nephrologie, Prof. Padberg, Allgemein -, Thorax -, Visceral- und Transplantationschirurgie, sowie Prof. Bein, Klinische Immunologie, stellvertretend für alle Mitarbeiter der entsprechenden Abteilungen für die stets freundliche und kooperative Zusammenarbeit.

Ein besonderer Dank gilt auch allen an der Studie teilnehmenden Patienten.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei meiner lieben Familie bedanken für ihre unermüdliche Unterstützung und Motivation, für die Ermöglichung meines Studiums, für die vielen anregenden und aufbauenden Gespräche (danke vor allem Florentina und Lukas) und vor allem dafür, dass sie immer für mich da ist.

Meinem lieben Mann Christian ganz besonderen Dank für seine Hilfe bei der Gestaltung der Arbeit und dafür, dass er immer an mich glaubt.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**

*édition scientifique*

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5519-5



9 783835 551995