

Aus der Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie
und Viszerale Transplantation
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. X. Rogiers

**Duplexsonographische Untersuchungen der Leberperfusion in
Abhängigkeit vom transplantierten Lebervolumen im Kindesalter**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Christina Susanne Henckell
aus Hamburg

Hamburg, 2004

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 20.07.2005

Veröffentlicht mit der Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. X. Rogiers

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. K. Helmke

Prüfungsausschuss: 3. Gutachterin: PD Dr. M. Sterneck

Inhaltsverzeichnis *

		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Entwicklung der Lebertransplantation bei Kindern	1
1.2	Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern	3
1.3	Komplikationen	4
1.3.1	Allgemeine Komplikationen	4
1.3.2	Vaskuläre Komplikationen	4
1.3.3	Biliäre Komplikationen	5
1.3.4	Rejektion	6
1.3.5	Infektion	6
1.3.6	Sonstige Komplikationen	7
1.4	Blutversorgung von Leber und Milz	7
1.4.1	Perfusion der Leber und deren Besonderheiten	7
1.4.2	Beeinflussung der Milz durch die portale Hypertension	9
1.5	Sonographie und Duplexsonographie	9
1.6	Problematik der Lebertransplantation bei Kindern	15
1.6.1	Das „small-for-size“- Syndrom	16
1.6.2	Ziel dieser Studie	19
2	Material und Methoden	21
2.1	Patientengut	21
2.2	Datenerhebung	21
2.3	Untersuchte Parameter	22
2.3.1	Sonographische Befunde	22
2.3.2	Transplantatcharakteristika	22
2.3.2.1	Transplantatgröße	23
2.3.2.2	Überlebenszeit der Transplantate	23
2.3.3	Patientenstatus	24
2.3.4	Überlebenszeit der Patienten	24
2.3.5	Spendercharakteristika	24
2.4	Befunderhebung	24

* Glossar s. Seite 95

2.4.1	Duplexsonographie	24
2.4.2	Sonographie	25
2.4.3	Bestimmung des Gefäßwiderstandes	25
2.4.4	Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeiten	26
2.5	Betrachtungen und Verwendungen der ermittelten Daten	26
2.5.1	Einteilung der Patienten nach Organgrößengruppen	26
2.5.1.1	Arteria hepatica	27
2.5.1.2	Pfortader	27
2.5.1.3	Vena hepatica	27
2.5.1.4	Arteria lienalis	27
2.5.1.5	Vena lienalis	27
2.5.2	Strömungsverhältnisse in Abhängigkeit von einer vorbestehenden portalen Hypertension	28
2.5.2.1	Pfortader	28
2.5.2.2	Arteria hepatica	28
2.5.3	Betrachtung der Dynamik zwischen den Strömungsgeschwindigkeiten von V. lienalis und Pfortader	29
2.5.4	Laborparameter in Abhängigkeit von der Organgrößengruppe	29
2.5.5	Bestimmung der Milz- und Leberlänge	29
2.6	Statistik	29
3	Ergebnisse	31
3.1	Transplantatcharakteristika	31
3.1.1	Organgrößen	32
3.1.2	Transplantatverlust	32
3.2	Patientenstatus und Stammdaten	33
3.2.1	Alter, Gewicht, UNOS-Status der Patienten, Operationen nach Kasai	33
3.2.2	Indikation zur Lebertransplantation	34
3.2.3	Überleben der Patienten	36
3.3	Spendercharakteristika	36
3.4	Strömungsgeschwindigkeiten und RI in Abhängigkeit von der relativen Organgröße	38
3.4.1	Arteria hepatica	38

3.4.2	Pfortader	51
3.4.3	Vena hepatica	57
3.4.4	Arteria lienalis	57
3.4.5	Vena lienalis	59
3.5	Strömungsverhältnisse in Abhängigkeit von einer vorbestehenden portalen Hypertension	61
3.5.1	Pfortader	61
3.5.2	Arteria hepatica	66
3.6	Zusammenhang zwischen den Strömungsgeschwindigkeiten von Pfortader und V. lienalis	69
3.7	Laborparameter in Abhängigkeit von der Organgrößengruppe	70
3.7.1	Quick-Wert	70
3.7.2	GOT und GPT	72
3.7.3	Direktes Bilirubin	75
3.7.4	γ -GT	76
3.8	Entwicklung der Milz- und Leberlänge	76
3.8.1	Leberlänge	76
3.8.2	Milzlänge	77
4	Diskussion	78
5	Zusammenfassung	93
6	Glossar	95
7	Literaturverzeichnis	96
8	Lebenslauf	106
9	Danksagung	107
10	Erklärung	108

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Lebertransplantation bei Kindern

Die erste Lebertransplantation (LTX) bei einem Kind wurde bereits 1963 von Starzl durchgeführt und stellt heute ein übliches Therapieverfahren bei terminalen Lebererkrankungen dar [1-5].

Kinder mit schweren Lebererkrankungen werden meist bereits vor dem 2. Lebensjahr transplantationspflichtig, weshalb einst die Problematik der Organverfügbarkeit bestand. Aus Mangel an kindlichen Leberspendern und durch die Tatsache, dass sich die wenigen jungen Organspender meist bereits im Kindergarten- oder Schulalter befinden, ergibt sich bei kindlichen Lebertransplantationen eine Problematik, die sie wesentlich von denen Erwachsener unterscheidet [6-9].

Die Organknappheit bildete lange Zeit den limitierenden Faktor in der Lebertransplantation. Bislang lag die Sterblichkeitsrate vor LTX für bereits gelistete Kinder bei 25% [10-12]. Es musste ein Weg gefunden werden, nicht nur die absolute Zahl der Spenderorgane, sondern vor allem auch die Verfügbarkeit der passenden Organe zu erhöhen.

Dies gelang durch die Entwicklung eines neuen Operationsverfahrens von Bismuth und Houssin [13], sowie Broelsch et al [8] und resultierte schließlich in einer zunehmenden Zahl von Transplantationen größenreduzierter Organe (RLT), bei denen nur ein bestimmter Leberlappen verwendet, der andere aber verworfen wird.

Damit war die Problematik bezüglich der Organgröße in den meisten Fällen überwunden, so dass die RLT für junge transplantationspflichtige Kinder zu einer Standardtherapie wurde [14].

Die Verfügbarkeit von Spenderorganen an sich konnte auf diese Weise jedoch nicht erhöht werden. Mit jedem größenreduzierten Spenderorgan ging darüber hinaus ein potentiell Transplantat für einen erwachsenen Empfänger verloren.

Pichlmayer et al. [15], sowie Bismuth et al. [16] konnten schließlich über die ersten erfolgreichen Split-Lebertransplantationen (SLT) berichten, bei denen die Leber eines Spenders derart präpariert wird, dass zwei funktionstüchtige Leberlappen resultieren. Bevorzugt wird dabei der größere rechte Leberlappen einem Erwachsenen und der kleinere linkslaterale einem Kind transplantiert [15].

Auf diese Weise konnte zwar vielen transplantationspflichtigen Patienten geholfen werden, jedoch verstarben noch immer Kinder, die bereits zur Lebertransplantation gelistet waren.

Im Jahr 1990 wurde von Broelsch und von Strong et al. zum ersten mal erfolgreich ein linkslateraler Leberlappen transplantiert, der von einem, mit dem Patienten verwandten, lebenden Spender stammte [6, 17-19].

Dieses Verfahren der Leberlebendorgantransplantation (LRLT) konnte sich in den letzten Jahren weltweit etablieren und stellt heute ein übliches Therapieverfahren dar [20-22]. So konnte in unserem Zentrum die Sterberate von gelisteten Kindern durch die Anwendung dieses Operationsverfahrens von 18% auf 4 %-0% gesenkt werden [23].

Die 1-Jahres-Überlebensrate nach LTX bei Kindern liegt heute, je nach Operationsverfahren, in den verschiedenen Zentren zwischen 77-88 % [5, 24-26]. Unterscheidet man weiter die verschiedenen Transplantationstechniken, beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate nach Angaben von Spada et al. 85% nach SLT, 67% nach RLT und 84% nach Transplantation von Vollorganen [27]. Die 1-Jahres Überlebenshäufigkeit nach LRLT wird in der Literatur mit 80-91 % angegeben [28-30]. Die enormen Fortschritte, die im Gebiet der Lebertransplantation in den vergangenen 25 Jahren erzielt wurden, verbesserten sowohl das Organ-, als auch das Patientenüberleben, erheblich [26, 31-35]

Diese Fortschritte umfassen verbesserte Operationsverfahren, die auf Erfahrungen und Erkenntnissen vieler Studien basieren, optimierte Therapieoptionen im Hinblick auf wirksamere und verträglichere Immunsuppressiva, suffiziente Medikamente zur Behandlung von viralen, bakteriellen und mykotischen Infektionen, eine effiziente präoperative Nahrungsergänzung und Behandlung von hepatischen Komplikationen, schonendere Verfahren zur Organkonservierung, sowie eine optimierte intensivmedizinische, stationäre und poststationäre Betreuung von ärztlicher und pflegerischer Seite [36].

So ermöglichte die Einführung engmaschiger intra- und postoperativ durchgeführter Duplexsonographien die Früherkennung von unterschiedlichen Komplikationen und stellt als nichtinvasives diagnostisches Verfahren kein zusätzliches Risiko für den Patienten dar.

1.2. Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern

Bedingt durch die steigende Überlebenshäufigkeit und das zunehmend geringer werdende Risiko, hat sich das Spektrum der Indikationen zur LTX bei Kindern in den letzten Jahren erweitert und umfasst heute neben den chronischen Lebererkrankungen auch den semi-elektiven Organersatz sowie Lebertransplantationen bei metabolischen Lebererkrankungen und nicht resektablen Tumoren der Leber. So wird bei der Indikationsstellung heute auch die Aussicht auf eine höhere Lebensqualität oder -erwartung berücksichtigt [34, 37].

Es herrscht heute Einigkeit darüber, dass die Transplantation bei lebensbedrohlichen Lebererkrankungen durchgeführt werden sollte, noch ehe sich der Allgemeinzustand des Patienten deutlich verschlechtert hat. So konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Kinder mit UNOS-Status 1 und 2 nach Transplantation deutlich häufiger verstarben, als Kinder mit hohem UNOS-Status [34, 37-41].

Doch nicht nur die Überlebenswahrscheinlichkeit, sondern auch die Lebensqualität, kann durch eine rechtzeitige Lebertransplantation maximiert werden. So weisen die meisten Kinder mit einer schweren Lebererkrankung Entwicklungsverzögerungen auf, die nach LTX entweder überwiegend reversibel sind, wie beispielsweise die Wachstumsretardierung, oder solche, die nur von einigen Kindern aufgeholt werden können, wie mentale und motorische Fähigkeiten oder sogar irreversibel sind, wie cerebrale Läsionen [36, 42, 43].

Die Erkrankungen der Leber, die eine Transplantation notwendig machen, können in fünf große Gruppen eingeteilt werden:

Lebererkrankungen, die in ein chronisches Leberversagen münden (z.B. Gallengangatresie, Alagille-Syndrom, Sklerosierende Cholangitis sowie primäre und sekundäre biliäre Zirrhose), metabolische Erkrankungen (z. B. α_1 -Antitrypsin-Mangel, zystische Fibrose, Crigler-Najjar- Syndrom, Glykogenose Typ IV, Morbus Wilson), akutes Leberversagen (z.B. viral, toxisch), Lebertumoren (maligne und benigne) und vaskuläre Erkrankungen (Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombose) [26].

Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit ist vor allem das Ausmaß der portalen Hypertension der verschiedenen Erkrankungen von Bedeutung. So weisen Patienten mit zirrhotischen Erkrankungen eine ausgeprägte portale Hypertension auf. Vaskuläre Lebererkrankungen oder Lebertumoren hingegen zeigen im Allgemeinen keine

Leberzirrhose, wohingegen die Gruppe der metabolischen Erkrankungen im Hinblick auf die portale Hypertension eine Mittelstellung einnimmt.

1.3 Komplikationen

1.3.1 Allgemeine Komplikationen

Zu jedem Zeitpunkt nach LTX können unterschiedliche Komplikationen den Patienten oder das Transplantat gefährden. In der frühen Phase stehen einige davon im Vordergrund. Chirurgische Komplikationen, wie z.B. intraabdominelle Blutungen, vaskuläre Thrombosen, venöse Ausfluss-Obstruktion und biliäre Lecks und Strikturen können bereits intraoperativ auftreten, aber auch erst Tage nach LTX zu Problemen führen. Neben dem primären Organversagen stellen arterielle Thrombosen und die chronische Abstoßung heute die Hauptursachen für einen Transplantatverlust dar [7, 26, 27, 44-47].

1.3.2 Vaskuläre Komplikationen

Komplikationen der A. hepatica und der Pfortader, wie die Thrombose oder höhergradige Stenose, sind häufige Ursachen von Transplantatversagen und treten bei 4%-33% der Kinder auf [6, 15, 23, 27, 46-54].

Probleme der V. hepatica, welche sich vor allem in Stenosen zeigen, sind sehr viel seltener. Sie präsentieren sich mit Aszites, erhöhten Leberenzymen und einer Splenomegalie und können mittels Ballondilatation oder einer Stent-Einlage in den meisten Fällen erfolgreich behandelt werden [55].

Arterielle Thrombosen und höhergradige Stenosen sind, unabhängig vom Transplantationstyp, die schwerwiegendsten der vaskulären Komplikationen und kommen bei 4-26% der transplantierten Kinder vor [15, 26, 48-50].

Die Thrombose der A. hepatica ist gleichzeitig die häufigste vaskuläre Komplikation bei Kindern [48].

Die Entstehung einer Thrombose der A. hepatica (AHT) wird von verschiedenen Faktoren begünstigt. Dazu gehört unter anderem die Dauer der kalten Ischämie [27, 47, 48], Alter < 3 und Gewicht < 15 kg [56], bestimmte chirurgische und transplantatspezifische Faktoren (z.B. geringer Gefäßdurchmesser, vaskuläre Interponate) [57, 58], Rejektion [47, 49] sowie Flussverlangsamung, ein Hämatokrit >

44%, intraoperative Hypotension und Intima-Dissektion [48, 49, 59].

Obwohl es auch symptomlose AHT gibt, erleiden die meisten Patienten schwere Krankheitssymptome, die sich als akutes Transplantatversagen, als Organdysfunktion, als biliäre Komplikationen oder als Leberinfarkt mit Abszessbildung und Sepsis präsentieren können [48-51, 60].

Eine akute AHT kann in vielen Fällen chirurgisch, im Sinne einer Thrombektomie bzw. arteriellen Revision, behandelt und das Organ gerettet werden. Die Mehrheit der Fälle erfordert jedoch eine Re-LTX (67%), für die ein signifikant negativer Einfluss auf das Überleben nachgewiesen wurde [6, 23, 27, 45-47, 61].

Im späteren zeitlichen Verlauf kann das Organ nach einer AHT häufig durch ausgedehnte Kollateralkreisläufe versorgt werden.

Die Pfortaderthrombose (PAT) tritt mit 3-13% wesentlich seltener als die AHT auf [45, 47].

Das Überleben nach Auftreten einer PAT wird gegenüber der AHT zwar weniger beeinflusst, unter Umständen wird aber auch hier eine Re-LTX notwendig [47, 61].

Klinisch kann die PAT wie die AHT symptomlos verlaufen oder sich neben den Zeichen der AHT durch eine Splenomegalie, Aszites und gastrointestinale Blutungen präsentieren [27, 46, 62-66].

1.3.3 Biliäre Komplikationen

Biliäre Komplikationen, wie extra- und intrahepatische Strikturen, Anastomosensleakage, und Cholangitiden, ereignen sich bei 15% bis 30% der lebertransplantierten Kinder [28, 57, 67].

Trotz stetig verbesserter chirurgischer Techniken stellen sie noch immer eine wesentliche Ursache von erhöhter Morbidität dar und sollen für eine Letalität von 2% und für 4% des Organverlusts verantwortlich sein [66, 68].

Die biliären Komplikationen, insbesondere Leckagen, treten am häufigsten in der frühen postoperativen Phase auf, 13% der Kinder entwickeln aber erst zu einem späteren Zeitpunkt Probleme wie Strikturen oder Cholangitiden [36]. Leckagen erfordern in den meisten Fällen eine Revision, wohingegen Strikturen heute größtenteils mittels Ursodeoxycholsäure bzw. radiologisch-interventionell behandelt werden können, womit chirurgische Rekonstruktionen nur noch in besonderen Fällen erforderlich

werden [26, 36, 69].

1.3.4 Rejektion

Trotz Verbesserung der immunsuppressiven Therapieoptionen und zunehmend größerem Wissen über die immunologischen Vorgänge stellt die Abstoßung noch immer eine häufige Ursache für Morbidität und Funktionsstörungen des Transplantats dar.

Die akute zelluläre Rejektion, innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX, wird von 50-66% der pädiatrischen Empfänger mindestens einmal durchgemacht [36, 70, 71].

Im Gegensatz zur akuten, kann die chronische Rejektion zu jedem Zeitpunkt nach LTX auftreten und ist nur zum Teil reversibel. 8-32% der Kinder erleiden nach LTX eine chronische Rejektion [26, 36, 71].

Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptome und Laborparameter ist zur Diagnosesicherung auch heute noch eine Leberbiopsie unerlässlich. Die im Rahmen einer Abstoßung auftretenden vaskulären und parenchymatösen Veränderungen im Transplantat erhöhen den Gefäßwiderstand und beeinflussen dadurch das Fließverhalten in der Leber.

Bei Auftreten einer Rejektion kann gelegentlich auch eine Erhöhung der Immunsuppression eine Re-LTX nicht verhindern [72, 73].

Kinder, die aufgrund einer chronischen oder akuten Abstoßung bereits ein Transplantat verloren haben, zeigen häufig erneut eine chronische Abstoßung des Organs nach Re-LTX [60, 71, 74-77].

1.3.5 Infektionen

Trotz verbesserter Behandlungsoptionen und diagnostischer Strategien sind Infektionen zu einem erheblichen Teil für Morbidität und Letalität bei Kindern nach LTX verantwortlich. Der Literatur zufolge sind 8-88 % aller Todesfälle nach LTX mit Infektionen assoziiert [77-79].

Mit einem Anteil von 70-81% innerhalb der ersten 2 Monate ereignen sich die meisten Infektionen zwar noch während des stationären Aufenthaltes, können aber auch noch Jahre später zu schwerwiegenden Problemen führen [36].

Neben Infektionen im Gastrointestinal- und Respirationstrakt sind Bakterien häufige Verursacher von Sepsis und sind damit für die häufigste Komplikation nach LTX (60-70%) verantwortlich [36].

Pilzinfektionen mit *Candida albicans* und *Aspergillus* spp. werden bei 20% der Kinder dokumentiert und treten bevorzugt nach längerer Antibiotikatherapie auf [36].

Trotz Prophylaxe mit Aciclovir oder Ganciclovir kann eine Infektion mit dem Cytomegalie-Virus (CMV) nach fünf bis sechs Wochen auftreten [80]. Sie führt bei 64% aller seronegativer Empfänger, die ein CMV-positives Organ erhalten haben, und bei insgesamt 17% aller Empfänger zu einer Hepatitis [80] und bildet damit die häufigste Ursache für eine Hepatitis nach LTX. Die Behandlung der CMV-Hepatitis mit Ganciclovir ist jedoch meist erfolgreich [36, 81].

Die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) stellt insofern ein größeres Problem dar, als dass ein enger Zusammenhang zwischen EBV-Infektion und der lymphoproliferativen Krankheit besteht, die in ihrer Schwere von einer benignen Hyperplasie bis zu einem malignen Lymphom reichen kann [36].

Von den beinahe 65% EBV-negativen Kindern erleiden 75% innerhalb der ersten sechs Monate nach LTX eine EBV-Infektion [26, 36].

1.3.6 Sonstige Komplikationen

Weitere Komplikationen nach LTX umfassen ein weites Feld von unerwünschten Wirkungen der immunsuppressiven Therapie sowie neurologische Komplikationen, Hyperlipidämie nach LTX und das Auftreten eines Rezidives der ursächlichen Krankheit [82, 83].

1.4 Blutversorgung von Leber und Milz

1.4.1. Perfusion der Leber und deren Besonderheiten

Die Sauerstoffversorgung der Leber wird zu 30-50% durch die A. hepatica und zu 50-70% durch die Pfortader geleistet [83, 84]. Bei signifikanter Reduzierung des Portalflusses ist daher die Sauerstoffversorgung der Leber in Gefahr.

Der arterielle Anteil der Perfusion ist mit etwa 25% deutlich kleiner als der portalvenöse Strom, der rund $\frac{3}{4}$ der Leberperfusion bestreitet [83]. Die intrahepatischen Gallengänge werden allerdings über den peribiliären Plexus fast ausschließlich von den Ästen der A. hepatica versorgt [85].

Bei Reduktion der intra- oder prähepatischen portalen Zirkulation, entwickelt sich ein beachtlicher Kollateralkreislauf, der das Portalblut in die systemischen Venen drainiert

[83, 86].

Zwischen Arterie und Pfortader besteht eine Interaktion, die auch als „reziproke Beziehung“ bezeichnet wird.

Der Blutfluss der A. hepatica nimmt beim Abklemmen der Pfortader kompensatorisch um bis zu 60% zu; trotzdem bleibt die Gesamtdurchblutung der Leber in diesem Fall um 50% reduziert [84].

Verschiedene Autoren konnten demonstrieren, dass bereits ein *reduzierter* Pfortaderfluss zu einem deutlichen Anstieg des arteriellen Blutflusses führt [83].

Diese Reaktion des arteriellen Gefäßsystems der Leber auf Änderungen des Portalflusses, wird als „hepatic arterial buffer response“ bezeichnet. Arterielle Hyperämie und eine Erhöhung der Sauerstoffextraktion können eine Reduzierung des Portalflusses demnach zwar partiell kompensieren, bei einem Verlust des Pfortaderflusses kann eine volle Kompensation allerdings nicht gewährleistet werden [83].

Der physiologische Pfortaderdruck bei einem gesunden Menschen beträgt 7-10 mm Hg. Von einer portalen Hypertension spricht man definitionsgemäß bei Werten von über 20mm Hg [84].

Vor LTX leiden viele Patienten unter einer portalen Hypertension, welche Ausdruck eines anhaltend erhöhten intraluminalen Druckes der Pfortader und ihrer Kollateralen ist.

Die Hämodynamik der portalen Hypertension ist durch einen erhöhten portalen Druck bei gleichzeitig verringertem portalen Blutfluss und den oben genannten extrahepatischen venösen Kollateralen charakterisiert.

Die portale Hypertension kann sich akut entwickeln, beispielsweise nach Leberventhrombose, oder durch einen zunehmenden intrahepatischen Widerstand aufgrund progredienter Fibrosierung der hepatischen Mikroarchitektur.

Entsprechend der „hepatic arterial buffer response“ ist der arterielle Anteil an der Leberperfusion bei Leberzirrhose größer als bei physiologischer Leberarchitektur.

Die Richtung des Pfortaderflusses wird in der Literatur gleichzeitig als Konsequenz und Antreiber der Pathophysiologie der portalen Hypertension angesehen. Das Voranschreiten der Lebererkrankung und die Zunahme des sinusoidalen Druckes bieten das Potential für eine hepatofugale Strömung. Die dadurch bedingte Vorenthaltung von

nährstoffreichem Blut treibt die Schädigung der Leber weiter voran [87].

1.4.2 Beeinflussung der Milz durch die portale Hämodynamik

Die hämodynamische Situation bei portaler Hypertension wirkt sich auf die Milz als ein mit der Leber direkt in Verbindung stehendes Organ in hohem Maße aus. Unter erhöhtem portalvenösem Druck kommt es zu einer Zunahme der Milzgröße, sowie zu einem Anstieg des intralialen arteriellen Widerstandes [87].

Bolognesi et al. stellten fest, dass der lienale Widerstand, ausgedrückt als Resistenz Index (RI), bei Patienten mit Leberzirrhose höher ist, als bei gesunden Patienten. Im Rahmen ihrer Studie konnten sie sogar eine direkte Korrelation zwischen portalem Flusswiderstand und dem RI und eine umgekehrte mit dem Pfortaderfluss nachweisen. Nach LTX und Normalisierung des portalen und lienalen Widerstandes, unterschied sich der arterielle Widerstand von Gesunden und Transplantierten nicht mehr [88].

Die Splenomegalie ist eines der wichtigsten diagnostischen Zeichen der portalen Hypertension und besteht in Abhängigkeit vom Grad der Zirrhose bei 36% bis 92% der Patienten. Insbesondere bei jungen Patienten und nicht-alkoholbedingten Zirrhosen scheint sie besonders häufig vorzukommen [87, 88].

Das Ausmaß der Splenomegalie korreliert aber weder mit der portalen Hypertension noch mit dem lienalen Widerstand [88].

Histologisch zeigt die hyperplastische Milz eine verdickte Kapsel, eine erhöhte Trabekelzahl und eine zunehmende Verdickung und Hyperplasie des fibrillären Retikulums und der Sinus. Wo die Arterien und Arteriolen von weißer oder roter Pulpa umgeben sind, kommt es zu einer Zunahme des arteriellen Gefäßbettes und der Phagozytoseaktivität.

Die Splenomegalie bei portaler Hypertension wird dementsprechend nicht nur durch passive Stauung, sondern auch durch eine immunologische Stimulation und einen vermehrten Blutfluss aufgrund vergrößerter und verlängerter terminaler Arterien der weißen und roten Pulpa, verursacht [49, 54].

1.5 Sonographie und Duplexsonographie

Das Tempo und die Effektivität der Diagnosestellung von postoperativen Komplikationen sind für den Patienten und den Erhalt des Transplantates von entscheidender Bedeutung. Klinische Symptome oder der Befund einer einzelnen

diagnostischen Methode allein lassen oft keine sichere Diagnose zu.

Erst die Kombination aus klinischem Eindruck, Laborparametern und anderen diagnostischen Verfahren kann zügig zur Diagnose führen.

Der anfangs oft reduzierte Allgemeinzustand und die große Zahl an Untersuchungen, die bei lebertransplantierten Patienten in der prä- und postoperativen Phase durchgeführt werden müssen erfordern Untersuchungsmethoden, die wenig belasten und risikoarm sind.

Die enormen Verbesserungen der Untersuchungsmethoden mittels Ultraschall haben in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren einen großen Gewinn für Patienten und betreuende Ärzte gebracht. Die Überlebenshäufigkeit von Lebertransplantierten ist nicht zuletzt durch die Möglichkeit der frühzeitigen Diagnose von Komplikationen beachtlich gestiegen [89].

Trotzdem ist es auch heute nicht möglich, auf invasive Verfahren zu verzichten. Diese kommen vor allem im Rahmen von Transplantatabstoßungen zum Einsatz.

Die sonographischen Untersuchungsmethoden zeichnen sich durch einen geringen Aufwand, schnelle Verfügbarkeit und bedenkenlose Wiederholbarkeit aus.

Im Einzelnen weisen sie folgende Vorteile gegenüber anderen diagnostischen Methoden auf:

- Nicht-Invasivität
- Frei von Nebenwirkungen und Risiken
- Geringer finanzieller Aufwand
- Schnelle und einfache Verfügbarkeit, auch auf Intensivstationen
- Uneingeschränkte Wiederholbarkeit
- Möglichkeit der Kontrolle von Feinnadelpunktionen u.a.

Aufgrund technischer Verbesserungen sowie der zunehmenden Erfahrung der Untersucher, erlaubt die duplexsonographische Darstellung in der prä-, intra- und postoperativen Phase von Lebertransplantationen eine exakte qualitative und semiquantitative Aussage über die Leberperfusion [90].

Die Durchführung der Untersuchung und die Bewertung der erhobenen Befunde setzen viel Erfahrung seitens des Untersuchers voraus, lassen dann aber ein hohes Maß an Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Fragestellungen erwarten.

In der Transplantationschirurgie wird die Duplexsonographie in der Prä- und Posttransplantationsperiode, aber auch intraoperativ, routinemäßig eingesetzt und soll in jeder Phase die jeweils entscheidenden Befunde liefern.

Bedeutung in der präoperativen Phase:

Die Duplexsonographie ist ein wichtiges Diagnostikum zur Beurteilung des abdominellen Gefäßstatus. Die Untersuchungsergebnisse liefern in dieser Phase wichtige Informationen zur Operationsplanung und Anastomosentechnik.

Neben der Flussrichtung der einzelnen Gefäße lassen sich mittels Duplexsonographie Teil- oder Vollthrombosen der Pfortader, A. hepatica und der V. hepatica feststellen [82].

In der präoperativen Phase ist die Beurteilung einer portalen Hypertension von Bedeutung, mittels Duplexsonographie lassen sich dafür bestimmte Indikatoren diagnostizieren:

- Größeres Pfortaderkaliber
- Fehlende respiratorische Variation des Pfortaderflusses
- Präsenz von Kollateralflüssen (z.B. paraumbilicale Venen)
- Reduzierter antegrader Pfortaderfluss
- Rückfluss der Pfortader (bei sehr ausgeprägter Stauung auch in V. lienalis und V. mesenterica superior)

Neben den oben genannten Indikatoren, gibt auch die Wellenform der verschiedenen Gefäße bestimmte Hinweise auf das Ausmaß einer portalen Hypertension. Die Sensitivität und Spezifität der Pulsatilität der Pfortader- Wellenform für die portale Hypertension wird von einigen Autoren mit 94% bzw. 90% angegeben [49, 54].

Bedeutung in der intraoperativen Phase:

Durch die intraoperative Ermittlung der Blutflüsse der einzelnen Gefäße können sehr früh auftretende vaskuläre Komplikationen nahezu eliminiert werden.

Die Beurteilung von Durchgängigkeit und Flussgeschwindigkeiten der Gefäße ermöglichen den sofortigen Nachweis von Gefäßstenosen und Thrombosen, wodurch Transplantatumlagerungen oder Thrombektomien noch vor dem Bauchdeckenverschluss vorgenommen werden können.

Die Duplexsonographie ist also eine effiziente Methode, um bereits intraoperativ eine

abnormale hepatische Hämodynamik zu diagnostizieren und noch vor Schädigung des Transplantates zu intervenieren. Eine schnelle und entsprechende Behandlung, wie z.B. eine Re- Anastomisierung der Gefäße, kann darüber hinaus objektiv überwacht werden, bis Fluss und Wellenform zufriedenstellend erscheinen. Die dadurch erzielte Senkung der postoperativen vaskulären Komplikationen haben zu einer geringeren Rate an Re-Transplantationen und einer höheren Überlebensrate geführt [89, 91].

Bedeutung in der postoperativen Phase:

Die Duplexsonographie liefert optimale Informationen über die Perfusionsqualität in der frühen postoperativen Phase und ermöglicht die Diagnosestellung bei ungewöhnlichen Flussmustern, wodurch das Organ- und Patientenüberleben weiter verbessert werden kann [61].

Im Einzelnen können durch die postoperativen Untersuchungen Aussagen über die folgenden Modalitäten bezüglich Leber und Milz sowie im portalen System gemacht werden:

- Flussgeschwindigkeiten in den proximalen und peripher gelegenen hepatischen und lienalen Gefäßen
- Strömungsrichtung, Durchgängigkeit und Struktur der einzelnen Gefäße
- Widerstand in Leber und Milz
- Wellenform der Gefäße
- Echogenität und Reflexe in der Leber
- Homogenität des Lebergewebes
- Größe von Leber und Milz
- Biliome, biliäre Strikturen und Gallengangserweiterungen
- Leberzysten und Leberabszesse
- Aszites, Nekrosen, Ödeme

Aus den genannten Modalitäten lassen sich richtungweisende Hinweise und ggf. Diagnosen ableiten. Postoperativ betrifft das vor allem:

- Thrombosen und Stenosen der Arterie und der Pfortader
- Portale Hypertension
- Kollateralbildung
- Rejektion

Die Duplexuntersuchung in Bezug auf die Pfortaderhämodynamik:

Postoperativ spielt vor allem die duplexsonographische Detektion von Stenosen und Thrombosen, die sich sehr gut beurteilen lassen, eine wichtige Rolle. Die Diagnose der Pfortaderstenose gelingt mit hoher Wahrscheinlichkeit, wenn zum einen die Pfortader in ihrer ganzen Länge und zum anderen die V. lienalis dargestellt und nach Kollateralen gesucht wird [47, 92, 93].

Die Pfortaderthrombose (PAT) lässt sich ebenfalls sicher detektieren. Sie kann dann angenommen werden, wenn sich ein geringer Fluss vor der Thrombose und ein fehlender Pfortaderfluss intrahepatisch nachweisen lassen und die Pfortader einen kleinen Durchmesser aufweist [53, 92, 94].

Bei Vorliegen einer PAT zeigt häufig auch der arterielle Fluss besondere Charakteristika, die aber eher unspezifisch sind und den Verdacht auf eine Thrombose höchstens erhärten können: Einige Autoren haben eine höhere enddiastolische Flussgeschwindigkeit und eine Beeinflussung des Widerstandes beschrieben, der, ausgedrückt durch einen RI $< 0,5$, bei einer PAT niedriger als normalerweise ist [93].

Die Duplexuntersuchung in Bezug auf die Hämodynamik der Lebervene:

Bei einer Ausflussobstruktion stellt sich die V. hepatica dilatiert dar. Hämodynamisch zeigt sich zum einen eine Verlangsamung des Flusses und zum anderen eine Abflachung der Welle der V. hepatica. Someda et al. beschrieben außerdem, dass auch der Pfortaderfluss, im Sinne einer drastischen Reduktion des portalvenösen Einstroms (< 14 cm/s), von einer Obstruktion der Lebervene beeinflusst wird [49, 91, 95, 96].

Die Duplexuntersuchung in Bezug auf die Hämodynamik der Leberarterie:

Durch intra- und häufige postoperative Duplexuntersuchungen lassen sich arterielle Komplikationen frühzeitig aufdecken [96].

Noch vor Auftreten von klinischen Zeichen kann eine Thrombose der A. hepatica (AHT) aufgedeckt werden, was eine schnelle chirurgische Revision der Arterie ermöglicht, ehe die Leber Schaden nimmt [91].

Die gemeinsame Betrachtung von Flussgeschwindigkeiten, RI und der Wellenform der Arterie erlaubt die Abgrenzung von arteriellen Komplikationen wie Thrombosen und Stenosen voneinander und den Ausschluss einer initialen Dysfunktion, bei der ein

erhöhter RI messbar ist, der sich nach Funktionsaufnahme der Leber wieder normalisiert [49, 59].

Harms et al. ermittelten für die Duplexsonographie in Bezug auf arterielle Komplikationen im Allgemeinen eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97%. Der positive Vorhersagewert war 0,84 und der negative lag bei 1,0 [36].

Falsch-positive Ergebnisse hängen zum einen von der Erfahrung des Untersuchers und zum anderen von technischen Fehlern ab [36].

Zu falsch-negativen Ergebnissen kommt es vor allem dann, wenn sich arterielle Kollaterale gebildet haben, die eine Durchgängigkeit der A. hepatica vortäuschen können. Dieses Problem kann durch postoperative Untersuchungen in kurzen Intervallen weitgehend vermieden werden, weil die AHT auf diese Weise noch vor der Bildung von Kollateralen entdeckt wird [49, 50, 92].

Bei einer zunehmend schlechteren arteriellen Perfusion kann intrahepatisch eine „tardus et parvus“ Wellenform (verlängerte Zeit von der Enddiastole bis zum systolischen Peak der nächsten Welle) beobachtet werden. Bei einer AHT zeigt sich zunächst ein abnehmender oder fehlender enddiastolischer Fluss und schließlich ein fehlendes Doppler-Signal [49, 50, 95, 97].

Hohe systolische mit niedrigen enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten im Neohilus weisen auf das Vorliegen einer Stenose hin. Poststenotisch lässt sich, aufgrund einer Weitstellung der periphereren Arteriolen als Antwort auf die sinkende Sauerstoffversorgung, ein niedrigerer RI nachweisen.

Die genannten Befunde geben nach LTX einen Hinweis auf eine mögliche AHT und weisen eine recht hohe Spezifität auf [59, 91, 93, 96].

Die Zahl der richtig diagnostizierten AHT durch die Duplexsonographie wird je nach Autor mit 70% bis 100% angegeben [49].

Duplexsonographische Zeichen der Primären Dysfunktion:

Zülke et al. charakterisierten die primäre Dysfunktion durch einen erhöhten RI mit komplettem Verlust des arteriellen enddiastolischen Flusses oder paradoxem arteriellem Fluss, der eine sehr gute Organperfusion mit gutem diastolischem Fluss im Zuge einer Reduktion des hepatischen Gefäßwiderstandes meint. In diesem Zusammenhang scheint die Bildung von arterio-portalen Shunts eine Rolle zu spielen. Die genannten pathologischen Flussmuster sind potentiell reversibel [98, 99].

Duplexsonographische Zeichen der akuten und chronischen Rejektion:

Bei akuter Rejektion kommt es überhäufig zu einer erhöhten Echogenität der Leber, die allerdings unspezifisch ist und keine Diagnose erlaubt. Auch besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass, anders als bei der Nierentransplantation, der RI nicht mit einer Abstoßung nach LTX korreliert [98].

Anders als bei der Nierentransplantation, bei der fast immer eine vaskuläre Rejektion vorliegt, handelt es sich nach LTX meistens um eine zelluläre Rejektion [100].

Harms et al. zeigten jedoch im Rahmen einer Studie, dass die Kombination verschiedener Indices der verschiedenen Lebergefäße unter Umständen eine gewisse Zuordnung zu den pathologischen Geschehnissen wie akuter und chronischer Rejektion sowie Cholangitis erlaubt [101].

1.6 Problematik der Lebertransplantation von Kindern

Gemessen an Körpergewicht, Körpergröße und Alter gibt es für jeden Patienten ein ideales Lebervolumen (SLV).

Die verschiedenen chirurgischen Verfahren haben es zwar ermöglicht, dass die Leber eines Erwachsenen, bzw. ein Teil davon, einem Kind transplantiert werden kann, trotzdem wird nicht in allen Fällen die ideale Lebermasse erreicht.

Es gibt also solche Empfänger, die eine, gemessen an ihrem idealen Lebervolumen, normale Lebermasse (normolog), erhalten, solche, die eine im Verhältnis wesentlich zu große Lebermasse erhalten (hyperloge Organe) und solche, die eine, im Verhältnis, zu geringe Lebermasse erhalten (hypologe Organe).

Bei der Split-Lebertransplantation und bei der Leberlebendspende, unter Verwendung des linken bzw. linkslateralen Leberlappens, erhält der Empfänger meist den kleineren Teil der Leber. Dieser ist normalerweise für Kinder im Alter zwischen einem halben und drei Jahren geeignet.

Kinder, die zum Transplantationszeitpunkt jünger als ein halbes Jahr sind, erhalten daher in erster Linie hyperloge Organe.

Bei der Leberlebendspende wird den Spendern nach Möglichkeit der linkslaterale oder linke Leberlappen entnommen. Diese Entnahmetechnik birgt für den Spender das geringere Risiko und ist außerdem technisch einfacher durchzuführen.

Die operative Prozedur bei Entnahme des rechten Leberlappens bringt höhere Blutverluste, eine längere Operationsdauer und eine längere Liegedauer im Krankenhaus mit sich, ist aber, sofern die Funktion des voraussichtlich verbleibenden Leberteils für den Spender sicher ausreichend ist, durchaus möglich [102].

Insbesondere bei älteren Empfängern ist der linke Leberlappen des Spenders oft zu klein, muss aus bestimmten Situationen heraus aber gelegentlich trotzdem transplantiert werden. Dies erklärt, weshalb die Kinder mit hypologen Organen im Durchschnitt die Ältesten sind.

Aufgrund der Organknappheit werden zunehmend häufiger auch erwachsene Empfänger mit der SLT und der LRLT versorgt. Da von Seiten des Spenders nicht immer der rechte Leberlappen transplantiert werden kann, erhalten Erwachsene besonders oft ein hypologes Organ.

Der genauen Kenntnis über Risikoart und -zunahme bei abnehmendem Lebervolumen kommt enorme Bedeutung zu. Nur dadurch ist es möglich, eine weitestgehend präzise Risiko-Nutzen-Abwägung zum Wohl des Patienten und des Spenders zu tätigen.

1.6.1 Das “small-for-size“-Syndrom

Hua-Sheng et al. beobachteten im Rattenmodell bei schrittweise zunehmender Leberreduktion eine steigende Sterblichkeit [103-107].

Andere Autoren stellten fest, dass Patienten mit hypologen Organen besonders häufig Komplikationen entwickeln, die nicht nur einen höheren Organverlust, sondern auch ein geringeres Patientenüberleben nach sich ziehen [103].

Kiuchi et al. zeigten, dass die Überlebensrate von Patienten mit einer GRWR $< 0,8\%$ geringer war, als die von Empfängern mit einer GRWR von $0,8-1,0\%$ und noch geringer im Vergleich zu Patienten mit einer GRWR $>1,0\%$ [103, 108-111].

Das für eine ausreichende Transplantatfunktion minimal erforderliche Organvolumen ist umstritten, sollte aber nicht weniger als 1% des Körpergewichts des Empfängers ausmachen. Eine erfolgreiche LTX gelang jedoch in verschiedenen Zentren mit deutlich kleineren Transplantaten, die $0,59-0,8\%$ des Körpergewichts wogen [64, 112].

Bisher ist also nicht sicher geklärt, wo die Grenze der erforderlichen Mindestlebergröße liegt. Die verschiedenen Transplantationszentren streben als Mindestvolumen den Bereich zwischen $30-40\%$ des Standardlebervolumens an [28].

Der Ausdruck „small-for-size“-Syndrom (SFSS) wird benutzt, um die klinischen

Konsequenzen zu beschreiben, die die Transplantation eines hypologen Organs hat [28]. Es beinhaltet eine verlängerte Cholestase und Koagulopathie bei gleichzeitiger Normalisierung der Transaminasen und normalem Ein- und Ausfluss bei der duplexsonographischen Untersuchung. Die Diagnose lässt sich insofern klinisch innerhalb der ersten Woche nach Lebertransplantation herleiten [101, 103-107].

Im Einzelnen wurden von verschiedenen Autoren die folgenden Unterschiede zwischen Patienten mit hypologen Organen und denen mit normo- und hyperlogenen beobachtet. (In den einzelnen Studien wurden die Organgrößengruppen und die Berechnungsgrundlagen der relativen Lebergröße allerdings unterschiedlich festgelegt.):

- Ein geringeres Patientenüberleben [103-106]
- Ein geringeres Organüberleben und daraus resultierend höhere Re-LTX-Raten [103, 105-107, 112]
- Eine verzögerte Abnahme der pathologisch verlängerten Prothrombinzeit [28, 43, 103, 106, 107]
- Eine verzögerte Abnahme oder ein Neuanstieg der Hyperbilirubinämie [103]
- Eine anhaltend erhöhte GOT, die einzig von Kiuchi et al. festgestellt wurde (vermutlich, da nur diese Arbeitsgruppe die Lebermasse in einer Umrechnung berücksichtigte) [103]
- Eine höhere Inzidenz von postoperativen Blutungen und intestinalen Perforationen, die eine Re-Laparotomie erforderten [105]
- Eine höhere Inzidenz von arteriellen, portalen und venösen Komplikationen [103, 105, 107]
- Eine höhere Inzidenz von Sepsis [106]
- Histologische Zeichen, die mit einer schlechten Organfunktion und Cholestase assoziiert sind [43]
- Eine dreifach längere Liegedauer im Krankenhaus [28, 106, 113]

Die richtige Organgröße spielt also eine Schlüsselrolle für die frühe Organfunktion und das Organüberleben; ein hypologes Organ stellt einen dominanten Faktor für eine schlechte postoperative Leberfunktion dar [103].

Kiuchi et al. stellten allerdings fest, dass auch die LTX eines hyperlogenen Organs von einem Lebendspender bestimmte Nachteile hat. So treten vaskuläre Komplikationen (Thrombosen der A. hepatica und der Pfortader) aufgrund anatomischer Probleme häufiger auf.

Außerdem konnten, trotz ähnlich hoher Tacrolimus-Dosen, im ersten Monat nach LTX mehr akute Rejektionen von hyperlogenen Organen beobachtet werden, was möglicherweise auf die größere Menge von Antigenen im Verhältnis zur Körpermasse und der frühzeitigen Erholung der Organfunktion zurückzuführen ist. Anatomisch und immunologisch ergeben sich also Nachteile für hyperloge Organe, nicht jedoch funktionell. Die negative Bedeutung der genannten Beobachtungen erwies sich als weniger ausgeprägt, so dass die Ergebnisse in der hypologen Gruppe insgesamt trotzdem schlechter waren [105, 113].

Da nicht jeder Patient mit einem hypologen Organ ein SFSS entwickelt, stellt sich die Frage, welche Faktoren die Entstehung eines SFSS begünstigen.

Nach Erkenntnissen verschiedener Studien, die allerdings nicht ausschließlich Kinder berücksichtigen, prädisponieren neben der Organgröße die folgenden Faktoren die Entstehung eines SFSS:

- Lange kalte und warme Ischämiezeit [28]
- Dauer des präoperativen Intensivstation-Aufenthaltes [28]
- Präoperativer Zustand und Art der Krankheit: keiner der erwachsenen Patienten, die Child-Pugh Score A hatten, entwickelte ein SFSS oder zeigte eine erhöhte Sterblichkeitsrate trotz einer GRWR $\leq 0,6\%$. Das SFSS trat insgesamt bei 12,5% der Patienten und ausschließlich bei Patienten mit Child-Pugh Score B und C auf, von denen 83% ein SFSS entwickelten. Das Organüberleben lag in diesen Gruppen bei nur 33% gegenüber 74% in der Gruppe A. Mehr als die Hälfte benötigte eine Re-LTX und über ein Drittel der Betroffenen verstarb [103, 106, 114].

Es lässt sich also schlussfolgern, dass die Transplantation von hypologen Organen zu einem geringeren Patienten- und Organüberleben führt.

Dies kann zum Teil auf die reduzierte metabolische und synthetische Kapazität des hypologen Organs zurückgeführt werden [67, 86, 104].

Viele Autoren sind außerdem der Auffassung, dass die Ursache für die frühe Dysfunktion der hypologen Organe mit dem postoperativ ansteigenden portalvenösen Druck zusammenhängt. Da das hypologe Organ, mit reduziertem Gefäßbett, nach LTX den gesamten nativen portalen Einstrom erhält, resultiert ein dramatischer Anstieg des portalvenösen Blutflusses [86].

Es wird angenommen, dass im gleichen Maße, wie der portalvenöse Fluss postoperativ zunimmt, der arterielle Fluss sinkt. Auf diese Weise soll der Gesamtfluss der Leber in einem physiologischen Bereich, gemäß dem in Kapitel 1.4.1 beschriebenen „hepatic arterial buffer response“, gehalten werden. Dieser Reflex vollzieht sich auch bei transplantierten Lebern. In diesem Fall ist es allerdings die reziproke Antwort: der erhöhte Portalfluss führt zu einem geringeren arteriellen Blutfluss. Dadurch kommt es zu einer suboptimalen arteriellen Versorgung, welche von der Leber nur schlecht toleriert wird [115].

Das maximal tolerierte zusätzliche Blutvolumen der Leber beträgt 20% [104]. Daher liegt es nahe, dass ein von Man et al. gemessener 88%iger Anstieg innerhalb der ersten 40 min. nach LTX die Leber schädigt [104].

Man et al. zeigten, dass die Veränderungen der Hämodynamik und der hepatischen Mikrozirkulation bei hypologen Organen nur vorübergehend und vor allem nach der akuten Reperfusionphase vorhanden sind. Trotzdem kommt es zu einer Organschädigung, die an biochemischen und morphologischen Veränderungen erkennbar ist. Diese pathologischen Veränderungen sind anhaltend und sogar progressiv, da die zuvor aufgetretenen sinusoidalen Schäden irreversibel sind. Es kommt demzufolge zu einem Versagen der hepatischen Mikrozirkulation durch eine irreversible Endothelschädigung [86].

Die portale Hypertension schädigt das Gewebe und führt zu einem inadäquaten arteriellen Fluss, worauf die Leber mit Ischämie und Cholestase, die bis zum rapiden progressiven Leberversagen reichen kann, reagiert [116].

1.6.2 Ziel dieser Studie

Ziel dieser Studie ist es, herauszufinden, ob und inwieweit zwischen der Lebermasse im Verhältnis zum Körpervolumen und der Perfusion der Leber eine Abhängigkeit besteht. Insbesondere soll dabei der Pfortaderfluss und der arterielle Fluss der Leber untersucht werden. Außerdem soll der Einfluss einer präoperativen portalen Hypertension auf die postoperativen Strömungsverhältnisse sowie die Syntheseleistung von hypologen Organen beurteilt werden.

In der vorliegenden Studie wurden daher die folgenden Hypothesen untersucht:

1. Bei hypologen Organen kommt es gegenüber normo- und hyperlogen Organen in der frühen postoperativen Phase zu einer verminderten arteriellen

Strömungsgeschwindigkeit und einer späteren Normalisierung.

2. Patienten mit hypologen Organen weisen eine höhere portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit auf als solche mit normo- oder hyperlogen Organen.
3. Patienten mit portaler Hypertension zeigen nach LTX eine höhere portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit.
4. Hypologe Transplantate weisen eine geringere Syntheseleistung als normo- und hyperloge Organe auf.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Von Januar 1994 bis Dezember 2001 wurden in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf 190 Lebertransplantationen an 171 Kindern im Alter von 18 Tagen bis 17 Jahren vorgenommen.

Die vorliegende Studie untersucht die Perfusionsverhältnisse in Lebertransplantaten von Kindern. Dabei wird insbesondere der Zusammenhang zwischen Transplantatperfusion und relativer Organgröße untersucht, für deren Berechnung unter anderem die Kenntnis des Organgewichts erforderlich ist. Ein unbekanntes Transplantatgewicht stellt daher ein Ausschlusskriterium aus dem Patientenkollektiv dar.

Diese Studie umfasst alle pädiatrischen Patienten des oben genannten Zeitraums, die folgende Auswahlkriterien erfüllten:

- Kenntnis des intraoperativ erfassten Transplantatgewichts
- Es handelte sich um die erste LTX
- Keine auxiliäre LTX
- Überleben des Patienten für mindestens 24 h nach LTX
- Verfügbarkeit der sonographischen Dokumentation

Aus der Studie wurden fünf Patienten ausgeschlossen, deren sonographischen Untersuchungsunterlagen nicht verfügbar waren.

Eine Patientin war intraoperativ verstorben, eine weitere erhielt eine auxiliäre Leber, beide wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Demzufolge schließt diese Studie 161 Patienten mit 161 Transplantaten ein.

Von diesen 161 Patienten erhielten 14 ein zweites Transplantat, vier Kinder davon wurden dreimal transplantiert.

2.2 Datenerhebung

Alle benötigten Informationen über die Empfänger und Spender entstammen der LTX-Datenbank (Microsoft Access 97) der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Die sonographischen Bilder wurden in der Kinderradiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erstellt. Die Untersuchungen wurden stets vom gleichen Untersucher durchgeführt, so dass die Werte untereinander vergleichbar sind und eine höhere Reliabilität gewährleistet ist.

2.3 Untersuchte Parameter

2.3.1 Sonographische Befunde

Von jedem Patienten wurden alle Untersuchungen, die innerhalb der ersten zehn Tage nach LTX bzw. während des gesamten Aufenthaltes auf der Intensivstation durchgeführt wurden, untersucht.

Im weiteren postoperativen Verlauf erhielten die Patienten 14 Tage, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach LTX sonographische Verlaufskontrollen, deren Daten in der vorliegenden Arbeit ebenfalls untersucht wurden.

Um außerdem die Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeiten nach LTX gegenüber präoperativ zu beurteilen, zu welchem Zeitpunkt häufig eine portale Hypertension bestand, ist jeweils auch die letzte präoperative sonographische Untersuchung aufgenommen worden.

Vor LTX wurde der Zustand der Patienten durch den UNOS-Status wiedergespiegelt. UNOS 1 setzt voraus: Akutes und chronisches Leberversagen mit einer Lebenserwartung von weniger als sieben Tagen, sofern keine Leber transplantiert wird. UNOS 2 setzt voraus: Der Patient ist dauerhaft hospitalisiert und seit mindestens fünf Tagen im Krankenhaus, welches nicht mehr verlassen werden kann. Patienten mit UNOS-Status 3 befinden sich in regelmäßiger medizinischer Betreuung, ohne jedoch dauerhaft hospitalisiert zu sein. UNOS-Status 4 bedeutet, dass der Patient bei normaler Organfunktion zu Hause lebt und elektiv transplantiert werden kann.

2.3.2 Transplantatcharakteristika

- Transplantierte Segmente bzw. Transplantationstechnik
- Intraoperativ gewogenes Segmentgewicht
- Relative Transplantatgröße
- Mittlere kalte Ischämiezeit

2.3.2.1 Transplantatgröße

Alle Kinder werden für jede Lebertransplantation einer Gruppe zugeordnet, die ihr transplantiertes Organgewicht beschreibt.

Die Zuordnung der Patienten in eine dieser drei Gruppen "hypolog", "normolog" und "hyperlog" erfolgt auf der Basis der Größe des transplantierten Organs (TV) im Verhältnis zum physiologisch optimalen Lebervolumen, dem Standard-Lebervolumen (SLV).

Die Berechnung dieses Standard-Lebervolumens, welche die Kenntnis von Körpergewicht und -größe des Kindes voraussetzt, wird mittels folgender Formel durchgeführt [116]:

$$\text{Standardlebervolumen [ml]} = 1072,8 * \text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} - 345,7$$

Mittels des Standard-Lebervolumens [ml] (SLV) und des Transplantatvolumens [ml] (TV) lässt sich der TV/SLV-Quotient ermitteln.

Der Quotient wird durch die folgende Formel ermittelt:

$$\text{Transplantatvolumen [ml]/ Standard-Lebervolumen [ml]} = \text{TV/SLV - Quotient}$$

Ist der Quotient $\leq 0,5$, so ist das Organ definitionsgemäß hypolog und der Patient wird der Hypolog-Gruppe zugeordnet. Als normolog wird das Transplantat bezeichnet, wenn der Quotient $< 1,25$ und als hyperlog, wenn er $\geq 1,25$ ist.

Daraus ergibt sich für diese Studie eine Hypolog-Gruppe mit n=24 Patienten, eine Normolog-Gruppe mit n=99 Patienten und eine Hyperlog-Gruppe mit n= 38 Patienten.

Unter der Annahme, dass gesundes Leberparenchym mit 1,0 g/ml dieselbe physikalische Dichte wie Wasser aufweist, kann das Transplantatgewicht, als Produkt von Volumen und Dichte, mit dem Volumen gleichgesetzt werden.

2.3.2.2 Überlebenszeit der Transplantate

Die Berechnung des kumulativen Organüberlebens über zwei Jahre wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Dabei wurden die Transplantate in hypolog, normolog und hyperlog eingeteilt, um das unterschiedliche Überleben in Abhängigkeit von der transplantierten relativen Organgröße zu ermitteln.

2.3.3 Patientenstatus

- Name und Alter bei LTX
- Gewicht und Größe vor LTX
- Indikation zur Lebertransplantation
- UNOS-Status
- Vorausgegangene Kasai-Operationen
- Standardlebertvolumen

2.3.4 Überlebenszeit der Patienten

Es wurde die Berechnung des kumulativen Patientenüberlebens über zwei Jahre nach Kaplan- Meyer berechnet. Dabei wurden die Patienten in die drei Organgrößengruppen "hypolog", "normolog" und "hyperlog" eingeteilt, um Unterschiede bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit von der transplantierten relativen Organgröße zu ermitteln.

2.3.5 Spendercharakteristika

- Alter, Gewicht und Geschlecht
- Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation vor der Organspende
- Laborwerte (GOT, GPT, γ -GT, Gesamtbilirubin, Quick, Natrium) vor der Organentnahme

2.4 Befunderhebung

2.4.1. Duplexsonographie

Für die Erhebung der duplexsonographischen Befunde wurden seit 1994 drei verschiedene handelsübliche Duplexsonographiegeräte verwendet. Dies war zunächst ein Acuson 128 Duplexsonographiegerät der Firma Acuson (Verwendung der Schallköpfe Linear Array (L 7384) und V 328) und später zwei Gerätetypen der Firma Phillips (ehemals ATL (Advanced Technology Laboratories, Solingen)) mit der Bezeichnung HDI 3000 (Verwendung der Schallköpfe Curved Array (C7-4), Linear Array (L10-5) und Phased Array (P 5-3)) und HDI 5000 (Verwendung der Schallköpfe Curved Array (C 5-2 und C 7-4), Linear Array (L 12-5) und Phased Array (P 5-3)).

Die routinemäßige duplexsonographische Untersuchung, die im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in der Kinderradiologie vor, während und nach LTX bei Kindern durchgeführt wird, beinhaltet jeweils das Auffinden und die Ermittlung der Strömungsgeschwindigkeiten und -richtungen der Leber- und Milzgefäße.

Im Einzelnen gehört dazu die Ermittlung der Strömungsgeschwindigkeiten in der A. hepatica, in der Pfortader und in der Lebervene in einer Region zentral und in der Peripherie sowie die Strömungsgeschwindigkeit der A. und V. lienalis am Milzhilus.

Dabei bedeutet eine Messung von "zentral" eine Untersuchung der Gefäße am Neohilus der Leber. Die Messungen von "peripher" sind an Gefäßen unterhalb der Leberkapsel, nicht tiefer als 1 cm, durchgeführt worden. Der Schallkopf wurde bei den Messungen zentral und peripher jeweils in einem Winkel von 180° aufgesetzt.

Für die Auswertung der Messungen im Rahmen dieser Studie stand die duplexsonographische Befunddokumentation in fotografischer Form mit dazugehörigen und darauf meist abgebildeten Messwerten zur Verfügung.

Fehlende Messungen wurden durch Ablesen aus den Dopplerkurven nachträglich ermittelt und der Resistenz Index errechnet.

2.4.2 Sonographie

Im Rahmen der routinemäßigen Verlaufskontrollen ist jeweils die Länge von Leber und Milz bestimmt worden. Zur präoperativen Messung der Leberlänge wurde standardmäßig ein Bild angefertigt, bei dem die Leberlänge auf Gallenblasenhöhe lag. War bei dem Patienten keine Gallenblase vorhanden, wurde stattdessen die Höhe der V. cava inferior gewählt. Die Ermittlung der Milzlänge erfolgte stets auf einem Ultraschallbild, auf dem Niere und Nierenbecken angeschnitten waren.

Durch dieses standardmäßige Vorgehen wird eine hohe Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse erreicht, wodurch es am besten möglich ist, Aussagen über den Verlauf der Leber- und Milzlängenentwicklung zu machen.

2.4.3 Bestimmung des Gefäßwiderstandes

Als Ausdruck des Gefäßwiderstandes kann der Resistenz Index (RI) aus den systolischen und enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeiten der Leberarterie (zentral und peripher) ermittelt werden:

$$RI = s \text{ [cm/s]} - d \text{ [cm/s]} / s \text{ [cm/s]}$$

s: Maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit [cm/s]

d: Maximale diastolische Strömungsgeschwindigkeit [cm/s]

2.4.4 Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeiten

Arterien

Neben den Dopplerkurven der A. hepatica und A. lienalis sind jeweils die maximalen systolischen und enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeiten sowie das zeitliche Mittel eines Zyklus dargestellt und markiert worden. Zusätzlich zu den zentralen Messungen wurden auch die Dopplerkurven der peripheren Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica dargestellt.

Venen

Für die V. hepatica und die V. lienalis ist jeweils die maximale hepatofugale Strömungsgeschwindigkeit bestimmt und die Dopplerkurven der peripheren Strömungsgeschwindigkeit der V. hepatica dargestellt worden.

Pfortader

Die Untersuchung des portalvenösen Flusses erfolgte quantitativ, in Bezug auf die maximale hepatopetale Strömungsgeschwindigkeit.

2.5 Betrachtungen und Verwendungen der ermittelten Daten

2.5.1 Einteilung der Patienten nach Organgrößengruppe

Die Untersuchung der Strömungsgeschwindigkeiten bzw. des Resistenz Index der einzelnen Gefäße wurden unter Berücksichtigung der drei Organgrößengruppen "hypolog", "normolog" und "hyperlog" vorgenommen.

Das bedeutet, dass die mittleren Strömungsgeschwindigkeiten der drei Organgrößengruppen miteinander verglichen und in Diagrammen dargestellt worden sind.

Darüber hinaus sind die relativen Organgrößen mit den Strömungsgeschwindigkeiten

von Leberarterie und Pfortader miteinander korreliert und in Korrelationsdiagrammen dargestellt worden, um einen direkten Zusammenhang zwischen der relativen Organgröße und dem arteriellen bzw. portalvenösen Fluss zu untersuchen.

Schließlich erfolgte die Untersuchung sämtlicher Strömungsgeschwindigkeiten unter Berücksichtigung kleinerer Organgrößengruppen, mit fünf statt drei Organgrößengruppen und engerem relativem Organgrößen-Intervall.

Die Überlegung hierbei war, ob durch die enger definierten Organgrößengruppen deutlichere Unterschiede der Strömungsgeschwindigkeiten zu erkennen sein würden.

Auf diese Einteilung wurde aber im weiteren Verlauf verzichtet, da sich keine solchen Unterschiede zeigten, und die Einteilung in die drei Gruppen "hypolog", "normolog" und "hyperlog" wurde bevorzugt.

2.5.1.1 Arteria hepatica

- Resistenz Index, zentral und peripher
- Maximale Strömungsgeschwindigkeit, zentral und peripher
- Mittlere Strömungsgeschwindigkeit, zentral und peripher
- Korrelation von Strömungsgeschwindigkeit und relativer Organgröße

2.5.1.2 Pfortader

- Maximale Strömungsgeschwindigkeit, zentral und peripher
- Korrelation von Strömungsgeschwindigkeit und relativer Organgröße

2.5.1.3 Vena hepatica

- Maximale hepatofugale Strömungsgeschwindigkeit, zentral und peripher

2.5.1.4 Arteria lienalis

- Maximale Strömungsgeschwindigkeit, zentral

2.5.1.5 Vena lienalis

- Maximale Strömungsgeschwindigkeit, zentral

2.5.2 Strömungsverhältnisse in Abhängigkeit von einer vorbestehenden portalen Hypertension

Die Strömungsgeschwindigkeiten von Pfortader bzw. A. hepatica der Patienten mit Gallengangatresie (GGA) wurden jeweils mit denen ohne Gallengangatresie (Nicht-GGA) verglichen.

Ziel dieser Untersuchung war es zu beurteilen, wie groß der Einfluss einer präoperativ bestehenden portalen Hypertension, unter der v.a. Patienten mit GGA leiden, auf die postoperativen Strömungsverhältnisse ist. Die Bestimmungen der Strömungsgeschwindigkeiten von Patienten mit Leberzirrhose im Allgemeinen und denen mit GGA im Speziellen, zeigten im Vergleich keine wesentlichen Unterschiede. Daher wurde für diese Arbeit das Unterscheidungskriterium GGA/Nicht-GGA verwendet. Die Einteilung der Patienten in die Gruppen GGA und Nicht-GGA ist zudem als Kriterium klarer definiert und damit objektiver.

Unter Berücksichtigung dieser zwei Gruppen wurden zunächst die mittleren Strömungsgeschwindigkeiten aller Patienten gemeinsam dargestellt.

Außerdem wurden die Strömungsgeschwindigkeiten der Pfortader bzw. A. hepatica der Patienten mit GGA mit denen ohne GGA innerhalb einer Organgrößengruppe verglichen, um den Effekt der relativen Organgröße bei portaler Hypertension auf die Strömungsgeschwindigkeiten aufzuzeigen.

2.5.2.1 Pfortader

- Maximale zentrale Strömungsgeschwindigkeit, indikationsabhängig (GGA/Nicht-GGA)
- Maximale zentrale Strömungsgeschwindigkeit, indikations- *und* organgrößenabhängig (zusätzliche Unterscheidung nach hypo-, normo- und hyperlog)

2.5.2.2 Arteria hepatica

- Maximale zentrale Strömungsgeschwindigkeit, indikationsabhängig (GGA/Nicht-GGA)
- Maximale zentrale Strömungsgeschwindigkeit, indikations- *und* organgrößenabhängig (zusätzliche Unterscheidung nach hypo-, normo- und hyperlog)

2.5.3 Betrachtung der Dynamik zwischen den Strömungsgeschwindigkeiten von V. lienalis und Pfortader

Die Strömungsgeschwindigkeiten aller 161 Patienten sämtlicher Messzeitpunkte wurden gemeinsam in einem Diagramm aufgetragen. Die Betrachtung der Strömungsverhältnisse von V. lienalis und Pfortader wurde durchgeführt, um zu beurteilen, ob eine gegenseitige Beeinflussung zwischen Pfortader und V. lienalis vor und nach LTX stattfindet und wie ausgeprägt diese ist.

2.5.4 Laborparameter in Abhängigkeit von der Organgrößengruppe

Die Laborparameter Quick, Glutamatoxalacetattransaminase (GOT bzw. ASAT), Glutamatpyruvattransaminase (GPT bzw. ALAT), Bilirubin und Gamma-Glutamyltranspeptidase (γ -GT) der drei Organgrößengruppen wurden miteinander verglichen. Die zugrunde liegende Frage war, ob und inwiefern sich die relative Organgröße auf die Syntheseleistung des Transplantats auswirkt bzw. zu den laborchemischen Zeichen einer Cholestase führt. Dieser Vergleich wurde mit den Laborwerten der Tage 1, 2, 4 und 14 vorgenommen. Sie entsprachen den routinemäßig durchgeführten Blutentnahmen und wurden daher retrospektiv herangezogen.

2.5.5 Bestimmung der Milz- und Leberlänge

Die Leber- und Milzlänge der Patienten an den postoperativen Messzeitpunkten Tag 14, Monat 3, Monat 6 und Monat 12 wurden gemittelt und in Diagrammen dargestellt. Auf die Volumenveränderungen der Organe kann allein aufgrund der Länge nicht geschlossen werden. Die Zunahme oder Reduktion der Länge des jeweiligen Organs kann nur *Hinweise* auf die Volumenveränderungen nach LTX geben.

2.6 Statistik

Normal und nicht-normal verteilte Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. als Median [95% Konfidenzintervall] angegeben.

Die statistischen Analysen der dopplersonographischen Untersuchungen erfolgten mit EXCEL (Windows 2000/XP) und StatView (MAC. Version 95). Als Analyseverfahren bei drei zu vergleichenden Merkmalsgruppen wurde ANOVA mit dem Bonferroni-Post-Hoc-Test angewandt. Ein Signifikanzniveau $p < 0,0167$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

Zur Analyse von zwei Merkmalsgruppen wurde der Students`t-Test gewählt, wobei ein

Signifikanzniveau $p < 0,05$ als statistisch signifikant bewertet wurde.

Statistische Analysen des Langzeitorgan- und Patientenüberlebens wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Im Kaplan-Meier-Verfahren wird die Überlebensfunktion anhand der empirisch gegebenen Überlebenszeiten in Form einer Treppenfunktion dargestellt. Der Vergleich des Organ- und Patientenüberlebens in den verschiedenen Gruppen wurde mit Hilfe des Log-Rank-Testes durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Transplantatcharakteristika

Die Transplantatcharakteristika der drei Patientengruppen variierten untereinander.

Die durchschnittliche kalte Ischämiezeit betrug bei den hypo-, normo- und hyperlogenen Organen 250 Minuten (± 150), 417 Minuten (± 201) und 460 Minuten (± 144).

Die transplantierten Organe bzw. Organsegmente wiesen ein mittleres Gewicht von 260g (130-480) in der Hypolog-Gruppe, 257g (150-1700) in der Normolog-Gruppe und ein Gewicht von 348g (200-1008) in der Hyperlog-Gruppe auf.

In der Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe erhielten 92% (22/24), 87% (86/99) und 79% (30/38) der Patienten ein linkslaterales Lebersegment.

Auch die Transplantationsart kam unterschiedlich häufig in den drei Patientengruppen vor.

Der Anteil der Leberlebendspende (LRLT) machte in der Hypolog-Gruppe 54% (13/24), in der Normolog-Gruppe 45% (44/99) und in der Hyperlog-Gruppe 24% (9/38) aus.

Eine Split-Lebertransplantation (SLT) wurde in der Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe bei 46% (13/24), 45% (44/99) und 55% (27/38) der Patienten durchgeführt.

Eine reduzierte Organtransplantation (RLT) erhielten 4% (4/99) Patienten der Normolog-Gruppe und 16% (6/38) der Hyperlog-Gruppe.

Ein Vollorgan wurde 7 von 99 Patienten aus der Normolog-Gruppe und 2 von 38 aus der Hyperlog-Gruppe transplantiert.

Tabelle 3.1: Transplantatcharakteristika

	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
Linkslateraler Lappen	n=22 (92%)	n=86 (87%)	n=30 (79%)
Organgewicht [g]	260 (130-480)	257 (150-1700)	348 (200-1008)
Kalte Ischämiezeit [min]	250 (± 150)	417,3 (± 201)	460,4 (± 144)
LRLT	n=13 (54%)	n=44 (45%)	n=9 (24%)
SLT	n=11 (46%)	n=44 (45%)	n=27 (55%)
Vollorgantransplantation	n=0	n=7 (7%)	n=2 (7%)
RLT	n=0	n=4 (4%)	n=6 (16%)

3.1.1 Organgrößen

Diese Studie umfasst n=24 Patienten, die der Hypolog-Gruppe angehören, n=99 Patienten, die der Normolog-Gruppe und n=38 Patienten, die der Hyperlog-Gruppe zugeordnet wurden.

Das mittlere Organgewicht in % (Spanne) vom SLV betrug 0,4 (0,2-0,5) in der Hypolog-Gruppe, 0,9 (0,6-1,2) in der Normolog-Gruppe und 1,5 (1,3-2,2) in der Hyperlog-Gruppe.

Tabelle 3.2: Mittlerer TV/SLV- Quotient (Transplantatvolumen/Standard-Lebervolumen)

	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
TV/SLV (Spanne)	0,4 (0,2-0,5)	0,9 (0,6-1,2)	1,5 (1,3-2,2)

3.1.2 Transplantatverlust

Die höchste Rate an Transplantatverlusten war in der Hypolog-Gruppe zu beobachten. Weniger Organverluste waren in der Hyperlog-Gruppe, am wenigsten in der Gruppe der normologen Transplantate zu verzeichnen. Die meisten Verluste der hypologen Organe ereigneten sich bereits im ersten Vierteljahr nach LTX. Die Organverluste in der Normo- und Hyperlog-Gruppe traten hingegen relativ gleichmäßig verteilt innerhalb der ersten zwei Jahre postoperativ auf.

Die Unterschiede im Organüberleben erreichten keine Signifikanz zwischen den drei Organgrößengruppen (LogRank-Test $p > 0,05$).

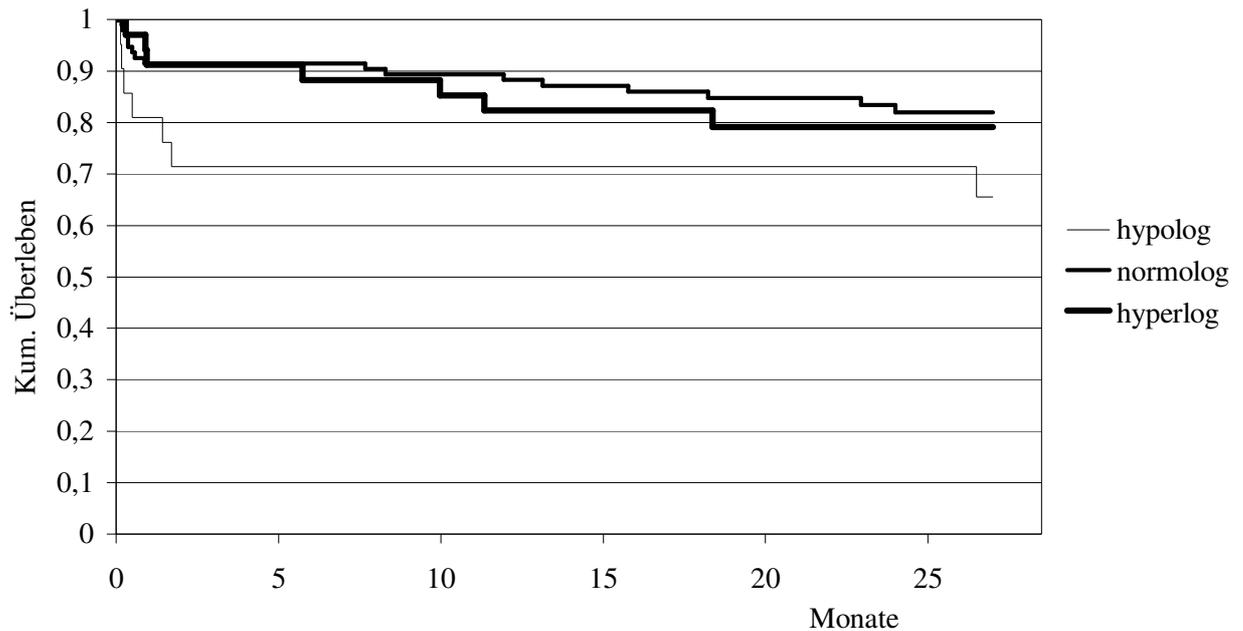


Abb.3.1: Kumulatives Überleben der Lebertransplantate nach Kaplan-Meyer

(Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p=0,762$; Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,336$; Normolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,655$; LogRank-Test; Hypolog-Gruppe: $n=24$, Normolog-Gruppe: $n=99$, Hyperlog-Gruppe: $n=38$)

3.2. Patientenstatus und Stammdaten

3.2.1 Alter, Gewicht, UNOS-Status der Patienten und vorangegangene Operationen nach Kasai

Zum Zeitpunkt der Transplantation waren die Empfänger in der Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe 7,2 Jahre (2,0-17,3), 0,9 Jahre (0,3-16,2) und 0,6 Jahre (0,1-5,4) alt.

Das mittlere Gewicht der Patienten betrug in der Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe 19,5 kg (14-43), 7,8 kg (4,4-74) und 6,5 kg (3,3-18).

In der Hypolog-Gruppe hatten 29% (7/24) den UNOS-Status 1 oder 2, in der Normolog-Gruppe waren es ebenfalls 29% (29/99) und in der Hyperlog-Gruppe 13% (13/38).

Vor LTX waren bei einigen Patienten eine Operation nach Kasai durchgeführt worden, die sich auf die intraabdominellen Verhältnisse auswirkt. Aus der Hyperlog-Gruppe

betrifft dies 29% (7/24), aus der Normolog-Gruppe 47% (46/99) und aus der Hyperlog-Gruppe ebenfalls 47% (18/38).

Tabelle 3.3: Alter, Gewicht, UNOS-Status und vorangegangene Kasai-OP

	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
Alter, Median (Jahre)			
(Spanne)	7,2 (2,0 -17,3)	0,9 (0,3-16,2)	0,6 (0,1-5,4)
Gewicht, Median (kg)			
(Spanne)	19,5 (14-43)	7,8 (4,4-74)	6,5 (3,3-18)
UNOS Status 1+2 (%)	n=7 (29)	n=29 (29)	n=5 (13)
Vorherige Kasai-OP			
(%)	n=7 (29)	n=46 (47)	n=18 (47)

3.2.2 Indikation zur Lebertransplantation

Die GGA bildete in allen drei Gruppen die häufigste Indikation zur LTX. In der Hypolog-Gruppe litten 34 % der Patienten unter GGA, weitere 17 % entfielen auf das Alagille-Syndrom.

In der Normolog-Gruppe setzten sich die Indikationen zu 60% aus der GGA und je 7% aus dem Alagille-Syndrom und der neonatalen Hepatitis zusammen. Die Patienten der Hyperlog-Gruppe litten zu 79% an GGA.

Tabelle 3.4: Indikationen zur Lebertransplantation

	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
GGA	8 (34%)	59 (60%)	30 (79%)
Alagille-Syndrom	4 (17%)	7 (7%)	
Akutes Leberversagen	2 (8%)	7 (7%)	3 (8%)
Neonatale Hepatitis		7 (7%)	4 (11%)
Oxalose	2 (8%)	3 (3%)	
Morbus Byler	1 (4%)	5 (5%)	
Tumor	2 (8%)	1 (1%)	
Sklerosierende			
Cholangitis	3 (13%)		
Hepatische Fibrose	1 (4%)	1 (1%)	
Morbus Wilson		2 (2%)	
Kryptogene Zirrhose		2 (2%)	
Mukoviszidose		1 (1%)	
GlykogenoseTyp 4			1 (3%)
Leberzirrhose unklarer			
Genese		1 (1%)	
Hepatopathie unklarer			
Genese		1 (1%)	
Crigler-Najjar-			
Syndrom		1 (1%)	
Budd-Chiari-Syndrom	1 (4%)		
Pfortaderthrombose		1 (1%)	

3.2.3 Überleben der Patienten

Die 2-Jahres-Überlebensrate der Kinder, die ein hypologes Organ erhalten hatten, war in dieser Studie etwas geringer als die 2-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die ein normo- oder hyperloges Transplantat erhalten hatten. Die meisten Todesfälle der Patienten mit einem hypologen Organ ereigneten sich bereits in den ersten drei Monaten nach LTX, wohingegen in der Normo- und Hyperlog-Gruppe Patienten noch zwei Jahre nach LTX verstarben. Die höchste Überlebensrate zeigten die Patienten der Normolog-Gruppe. Die Differenz zwischen den drei Organgrößengruppen erreichte keine Signifikanz (LogRank-Test $p > 0,05$).

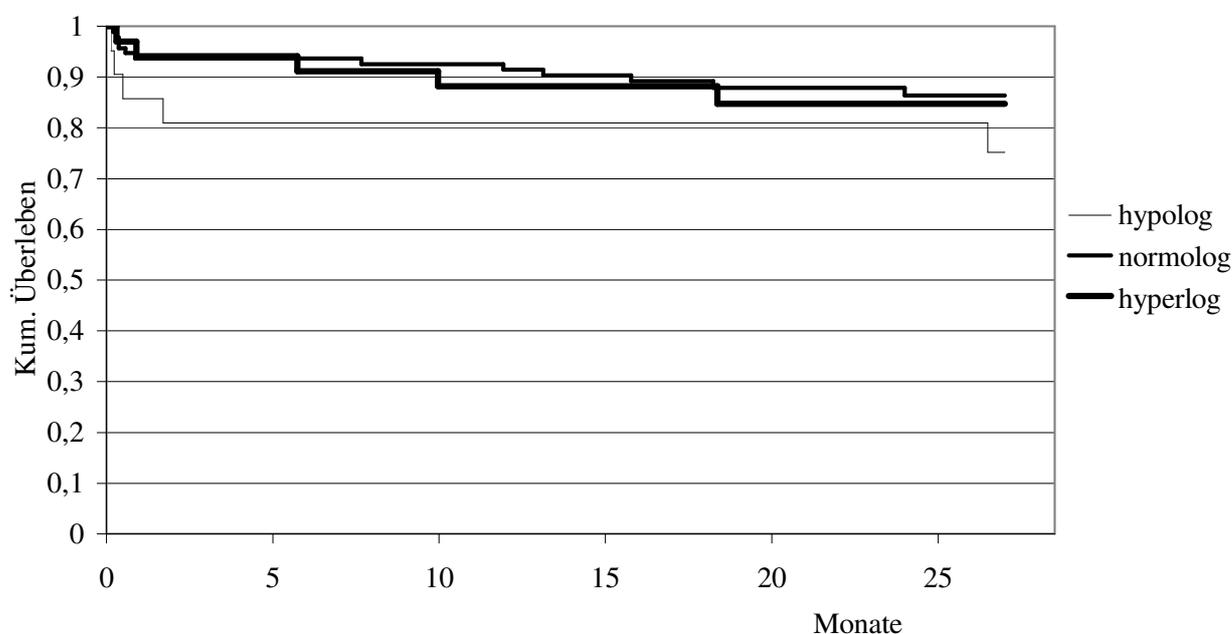


Abb. 3.2: Kumulatives Überleben der Patienten nach Kaplan-Meier

(Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p=0,754$; Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,463$; Normolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,164$; LogRank-Test; Hypolog-Gruppe: $n=24$, Normolog-Gruppe: $n=99$, Hyperlog-Gruppe: $n=38$)

3.3 Spendercharakteristika

Das Alter der Spender in der Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe betrug zum Zeitpunkt der Organentnahme (Spanne) 34 Jahre (15-46), 30 Jahre (1-64) und 26 Jahre (2-59).

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Spendern betrug 17/7 in der Hypolog-Gruppe, 53/46 in der Normolog-Gruppe und 25/13 in der Hyperlog-Gruppe.

In der Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe wogen die Spender zum Zeitpunkt der LTX 76,5 kg (50-100), 70 kg (10-110) und 65 kg (8-101).

Die durchschnittliche Liegedauer (Spanne) des Spenders auf der Intensivstation vor Organentnahme betrug zwei Tage (1-3) in der Hypolog-, drei Tage (0-26) in der Normolog- und drei Tage (0-10) in der Hyperlog-Gruppe.

Die präoperative Natriumkonzentration im Blut betrug bei den Spendern aller Gruppen etwa 146 mmol/l.

Das Gesamtbilirubin in mg/dl betrug in der Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe 0,9 (0,3-2), 0,6 (0,2-3,5) und 0,7 (0,1-1,4).

Die GOT, GPT und γ -GT in U/l betrug 24 (7-73), 16,5 (10-57) und 10 (8-17) in der Hypolog-Gruppe, 26 (4-493), 19 (3-546) und 9,5 (4-44) in der Normolog-Gruppe sowie 18 (3-301), 15,5 (3-242) und 10 (3-169) in der Hyperlog-Gruppe.

Als Ausdruck der Blutgerinnung zeigten die Spender der Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe Quick-Werte von 69% (52-91), 78% (11-129) und 66 % (46-119).

Tabelle 3.5: Spendercharakteristika

	Hypolog- Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
	Median (Spanne)	Median (Spanne)	Median (Spanne)
Alter (Jahre)	34 (15-46)	30 (1-64)	26 (2-59)
Geschlecht (m/w)	17/7	53/46	25/13
Körpergewicht (kg)	76,5 (50-100)	70 (10-110)	65 (8-101)
Intensivstation (Tage)	2 (1-3)	3 (0-26)	3 (0-10)
Natrium (mmol/l)	146 (135-156)	146 (133-157)	145,5 (127-174)
Gesamtbilirubin (mg/dl)	0,9 (0,3-2)	0,7 (0,2-3,5)	0,7 (0,1-1,4)
GOT (U/l)	24 (7-73)	26 (4-493)	18 (3-301)
GPT (U/L)	16,5 (10-57)	19 (3-546)	15,5 (3-242)
γ -GT (U/l)	10 (8-17)	9,5 (4-44)	10 (3-169)
Quick (%)	69 (52-91)	78 (11-129)	66 (46-119)

3.4 Strömungsgeschwindigkeiten und RI in Abhängigkeit von der relativen Organgröße

3.4.1 Arteria hepatica

Resistenz Index der A. hepatica, zentral

Für alle drei Organgrößengruppen wurde intraoperativ eine deutliche Reduktion des Resistenz Index gegenüber präoperativ ermittelt. An Tag 1 stieg er gegenüber der Vormessung wieder leicht an. Im Verlauf von Tag 1 nach Tag 4 konnte in allen drei Gruppen wiederum eine mehr oder weniger ausgeprägte Reduktion des Resistenz Index festgestellt werden. Im Verlauf von Tag 4 nach Tag 14 kam es in allen Gruppen zu einem erneuten Anstieg des Resistenz Index. Für den folgenden Zeitraum blieb der Resistenz Index auf diesem Niveau und fiel schließlich nach 12 Monaten wieder auf das Niveau, das etwa dem von Tag 1 entsprach.

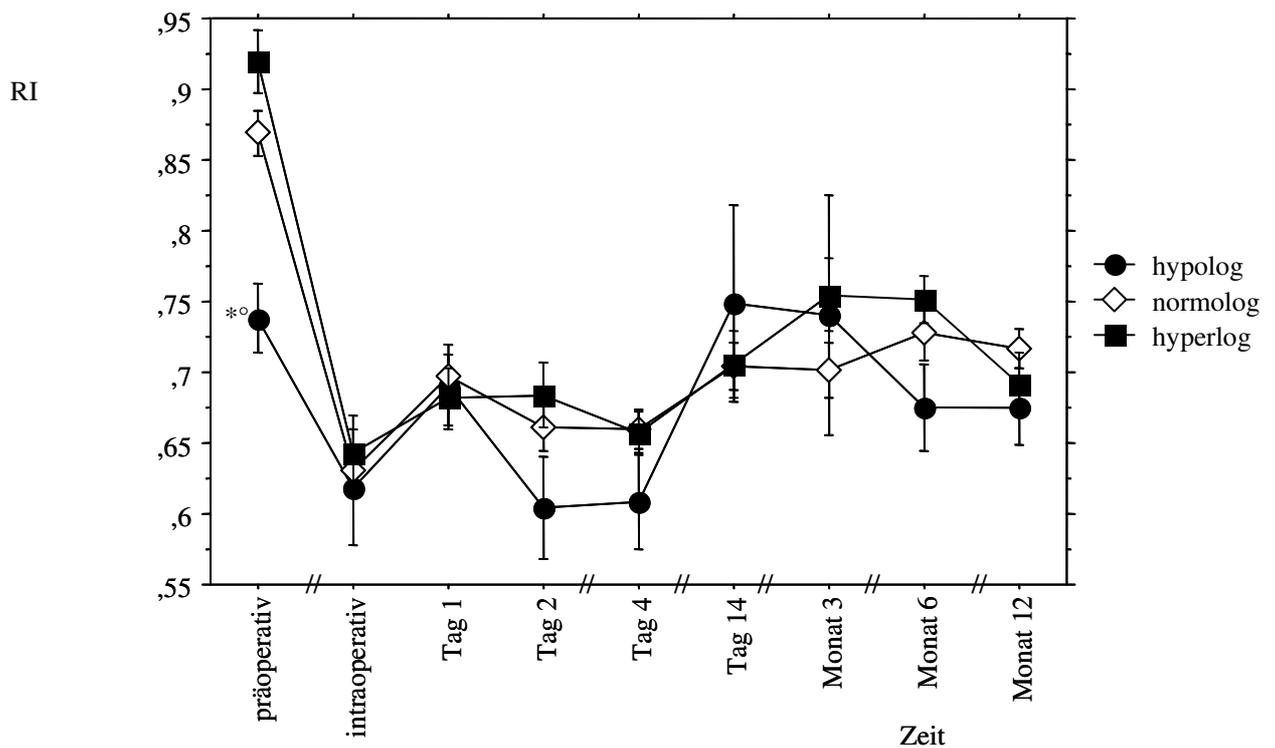


Abb.3.3: Resistenz Index der A. hepatica, zentral

(* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p < 0,0001$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p < 0,0001$; ANOVA, Bonferroni-Test; Hypolog-Gruppe: $n=24$, Normolog-Gruppe: $n=99$, Hyperlog-Gruppe: $n=38$)

Zum genannten Messzeitpunkt wurde eine deutliche Differenz des Resistenz Index von Hypo- und Normolog-Gruppe und eine noch deutlichere zwischen Hypo- und Hyperlog-Gruppe festgestellt.

Tabelle 3.6: Zentrale Leberarterienströmungsgeschwindigkeit, präoperativ

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
0,73 cm/s ($\pm 0,12$) *°	0,87 cm/s ($\pm 0,16$)	0,92 cm/s ($\pm 0,13$)

* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p < 0,0001$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p < 0,0001$; ANOVA, Bonferroni-Test.

Im weiteren Verlauf variierte der RI zwischen den drei Gruppen nur geringfügig. An sämtlichen Messzeitpunkten konnten demnach in Bezug auf den RI zwischen den Organgrößengruppen keine eindeutigen Differenzen ermittelt werden (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Resistenz Index der A. hepatica, peripher

Bei der Messung des peripheren RI wurde eine deutliche Reduktion des Resistenz Index an Tag 1 gegenüber präoperativ in der Hyper- und Normolog-Gruppe festgestellt. Hingegen war der Resistenz Index in der Hypolog-Gruppe an Tag 1 gegenüber präoperativ deutlich angestiegen. Im Verlauf von Tag 1 nach Tag 2 zeigte sich eine Reduktion des RI in allen Gruppen, sodass sich dieser an Tag 2 in allen Organgrößengruppen auf nahezu gleichem Niveau befand.

Im weiteren Verlauf variierte der RI zwischen den drei Organgrößengruppen kaum. Von Tag 2 nach Tag 14 war der RI in allen Gruppen zunehmend gering reduziert. Zwischen Tag 14 und Monat 3 zeigte sich wiederum ein leichter Anstieg in allen Gruppen, um dann insgesamt wieder nahezu auf vorheriges Niveau zu fallen.

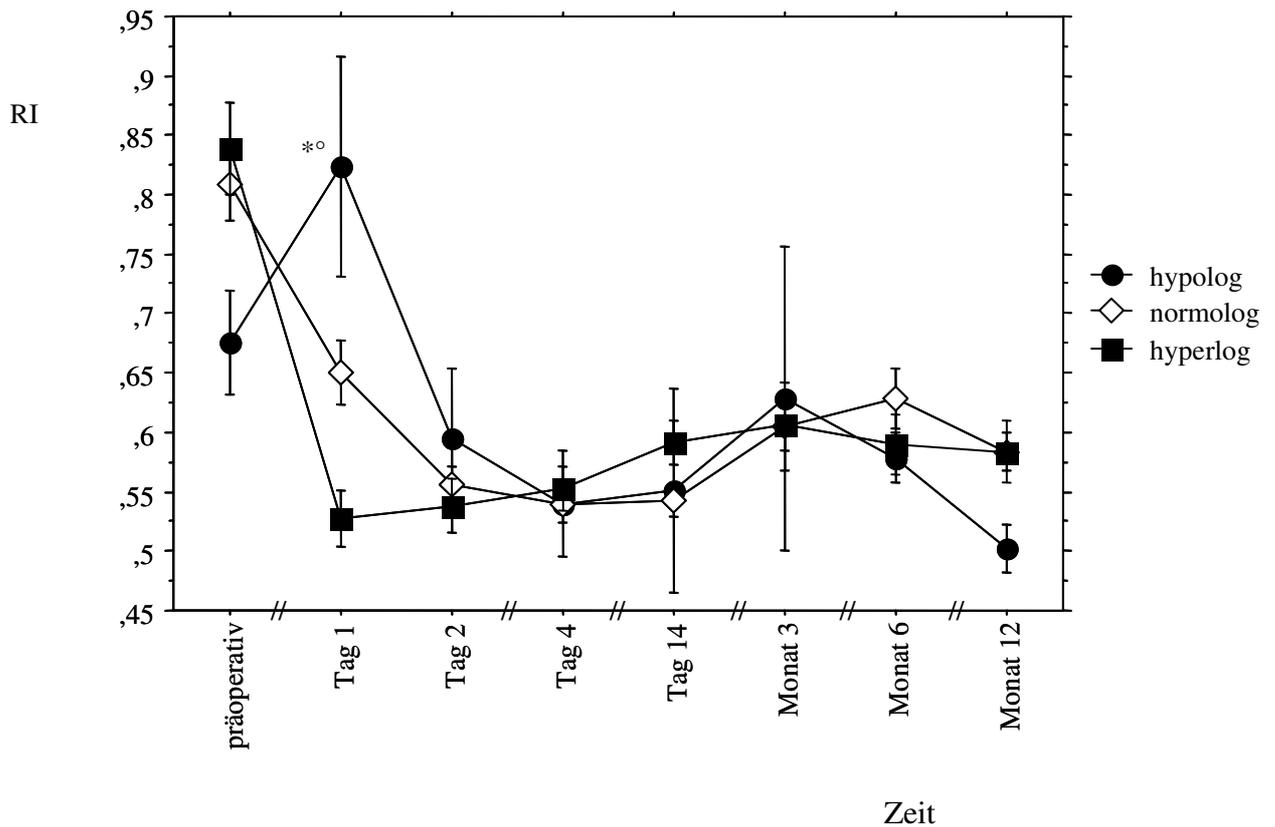


Abb.3.4: Resistenz Index der A. hepatica, peripher

(* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p < 0,0001$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p = 0,0079$; ANOVA, Bonferroni- Test; Hypolog-Gruppe: $n = 24$, Normolog-Gruppe: $n = 99$, Hyperlog-Gruppe: $n = 38$)

Der RI der Hypolog-Gruppe lag an Tag 1 im Vergleich zur Messung präoperativ nicht nur deutlich höher, sondern auch verglichen mit der Normolog-Gruppe und noch höher im Vergleich mit der Hyperlog-Gruppe.

Tab.3.6: Zentrale Leberarterienströmungsgeschwindigkeit an Tag 1

Hypolog-Gruppe ($n = 24$)	Normolog-Gruppe ($n = 99$)	Hyperlog-Gruppe ($n = 38$)
0,82 cm/s ($\pm 0,41$) *°	0,65 cm/s ($\pm 0,23$)	0,53 cm/s ($\pm 0,12$)

* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p < 0,0001$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p = 0,0079$; ANOVA, Bonferroni- Test

An sämtlichen anderen Messzeitpunkten variierte der RI zwischen den drei Gruppen nur geringfügig. Zwischen den Organgrößengruppen konnten keine eindeutigen Differenzen ermittelt werden (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Maximale Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica, zentral

Bei allen drei Gruppen wurde intraoperativ eine deutliche Abnahme der maximalen arteriellen Strömungsgeschwindigkeit gegenüber präoperativ ermittelt.

Postoperativ stiegen die Geschwindigkeiten bei allen Gruppen wieder an, und zwar auf ein, im Vergleich zur Vormessung, ähnliches Niveau in der Hyperlog-Gruppe, ein geringeres in der Normolog-Gruppe und einen kaum höheren Wert in der Hypolog-Gruppe.

Im weiteren Verlauf wurde eine stetige Abnahme der Strömungsgeschwindigkeiten in der Normo- und Hyperlog-Gruppe beobachtet.

Im Verlauf von Tag 2 nach Tag 4, sowie Monat 3 nach Monat 6, stiegen die Strömungsgeschwindigkeiten in der Hypolog-Gruppe an und fielen am jeweils folgenden Messzeitpunkt wieder ab.

Ingesamt war, im Verlauf von intraoperativ bis zum Zeitpunkt Monat 3, die arterielle Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe stets am geringsten. Die Geschwindigkeit der Hyperlog-Gruppe war dabei stets am höchsten.

Nach 6 und 12 Monaten wurden für die arteriellen Strömungsgeschwindigkeiten in der Hypolog-Gruppe die höchsten Werte ermittelt. Die Werte der anderen Gruppen fielen stetig weiter und lagen nach 12 Monaten schließlich auf nahezu gleichem Niveau.

Präoperativ betrug die Strömungsgeschwindigkeit in der Hypolog-Gruppe 59,5 cm/s ($\pm 25,1$), 65,7 cm/s ($\pm 25,7$) in der Normo- und 62,5 cm/s ($\pm 28,4$) in der Hyperlog-Gruppe.

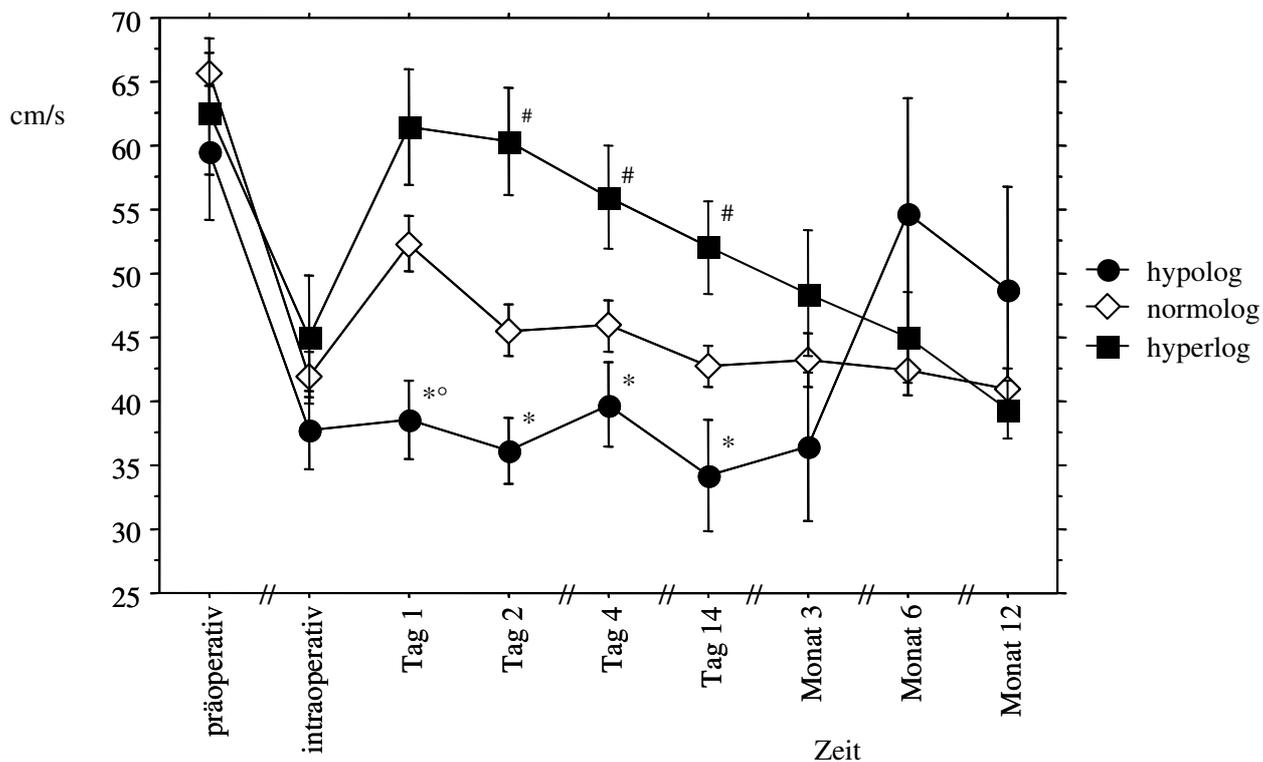


Abb.3.5: Maximale Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica, zentral

(* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)}=0,0001$; $p_{(\text{Tag } 2)}<0,0001$; $p_{(\text{Tag } 3)}=0,0056$; $p_{(\text{Tag } 14)}=0,0005$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)}=0,0074$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)}=0,003$; $p_{(\text{Tag } 4)}=0,115$; $p_{(\text{Tag } 14)}=0,008$; ANOVA, Bonferroni- Test; Hypolog-Gruppe: n=24, Normolog-Gruppe: n=99, Hyperlog-Gruppe: n=38)

Zum genannten Messzeitpunkt wurden zwischen den Organgrößengruppen demnach keine eindeutigen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ermittelt (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Intraoperativ, also unmittelbar nach Implantation des Spenderorgans, wurde eine Strömungsgeschwindigkeit von 37,8 cm/s ($\pm 14,2$) in der Hypolog-Gruppe, 41,9 cm/s ($\pm 19,0$) in der Normolog- und 45,1 cm/s ($\pm 28,5$) in der Hyperlog-Gruppe ermittelt.

Zum genannten Messzeitpunkt konnten zwischen den Organgrößengruppen demnach ebenfalls keine eindeutigen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ermittelt werden (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Zum Zeitpunkt Tag 1 wurde eine deutliche Zunahme der Strömungsgeschwindigkeiten für die Hyper- und Normolog-Gruppe ermittelt. Dabei war der Fluss der Hyperlog-Gruppe am höchsten, gefolgt von der Normolog-Gruppe. Die Zunahme bei der

Hypolog-Gruppe war vergleichsweise gering, sowohl in Bezug auf die Vormessung, als auch in Bezug auf die anderen Gruppen. Die Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe unterschied sich demnach deutlich von den Strömungsgeschwindigkeiten der anderen Gruppen, wobei der Unterschied gegenüber der Hyperlog-Gruppe noch ausgeprägter als gegenüber der Normolog-Gruppe war.

Tabelle 3.8: Zentrale Leberarterienströmungsgeschwindigkeit an Tag 1

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
38,6 cm/s ($\pm 14,5$) *°	52,3 cm/s ($\pm 21,2$)	61,5 cm/s ($\pm 28,4$)

* *Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe* $p=0,0001$; ° *Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe* $p=0,0074$; ANOVA, Bonferroni- Test

An Tag 2 konnte bei allen drei Gruppen eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeiten beobachtet werden. Es wurden eindeutige Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen den Gruppen festgestellt. Die ermittelten Werte der Hyperlog-Gruppe waren deutlich höher, als die der Normolog-Gruppe, und verglichen mit der Geschwindigkeit der Hypolog-Gruppe noch höher.

Tabelle 3.9: Zentrale Leberarterienströmungsgeschwindigkeiten an Tag 2

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
36,2 cm/s ($\pm 11,2$) *	45,5 cm/s ($\pm 18,5$)#	60,3 cm/s ($\pm 23,7$)

**Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe* $p < 0,0001$; # *Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe* $p=0,003$; ANOVA, Bonferroni- Test

Am Messzeitpunkt Tag 4 war die Strömungsgeschwindigkeit in der Hyperlog-Gruppe gegenüber der Vormessung reduziert, in der Normolog-Gruppe nahezu unverändert und in der Hypolog-Gruppe leicht gestiegen.

Es wurden also wiederum eindeutige Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen den Gruppen festgestellt. Die ermittelten Werte der Hyperlog-Gruppe waren deutlich höher, als die der Normolog-Gruppe und noch höher im Vergleich zur Hypolog-Gruppe.

Tab.3.10: Zentrale Leberarterienströmungsgeschwindigkeiten an Tag 4

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
39,7 cm/s ($\pm 13,2$) *	45,9 cm/s ($\pm 18,6$)#	55,9 cm/s ($\pm 23,2$)

*Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,0056$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p=0,115$; ANOVA, Bonferroni- Test

Nach 14 Tagen waren die Strömungsgeschwindigkeiten bei allen Gruppen, gegenüber der Vormessung, gleichmäßig gesunken. Die Strömungsgeschwindigkeit der Hyperlog-Gruppe war wiederum deutlich höher, als die der Normolog-Gruppe und noch höher, als die der Hypolog-Gruppe. Damit waren die Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ähnlich ausgeprägt wie bei der Vormessung.

Tab.3.11: Zentrale Leberarterienströmungsgeschwindigkeiten an Tag 14

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
34,1 cm/s ($\pm 18,5$) *	42,7 cm/s ($\pm 15,2$) #	52,0 cm/s ($\pm 21,9$)

*Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,0005$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p=0,0080$; ANOVA, Bonferroni- Test

Nach 3 Monaten betragen die Strömungsgeschwindigkeiten in der Hypolog-Gruppe 36,4 cm/s ($\pm 17,5$), 43,21 cm/s ($\pm 14,0$) in der Normo- und 48,5 cm/s ($\pm 22,4$) in der Hyperlog-Gruppe.

Zum genannten Messzeitpunkt unterschieden sich die Strömungsgeschwindigkeiten der drei Organgrößengruppen dementsprechend noch immer, allerdings wesentlich weniger, als in den vorherigen Messungen (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Die Strömungsgeschwindigkeiten nach 6 Monaten betragen 54,6 cm/s ($\pm 24,1$) in der Hypo-, 42,5 cm/s ($\pm 15,0$) in der Normo- und 45,0 cm/s ($\pm 15,4$) in der Hyperlog-Gruppe. Damit war einzig die Strömungsgeschwindigkeit in der Hypolog-Gruppe im Vergleich zur Vormessung angestiegen. Die Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen den Organgrößengruppen zu diesem Messzeitpunkt waren nur gering (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Nach 12 Monaten wurden Strömungsgeschwindigkeiten von 48,7 cm/s ($\pm 22,8$) in der Hypolog-Gruppe, 41,0 cm/s ($\pm 12,1$) in der Normo- und 39,4 cm/s ($\pm 11,0$) in der Hyperlog-Gruppe ermittelt.

Zum genannten Messzeitpunkt war die Geschwindigkeit der Hypolog-Gruppe demnach am höchsten. Es wurden zwischen den Organgrößengruppe aber keine eindeutigen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ermittelt (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Mittlere Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica, zentral

Im Verlauf von präoperativ nach Tag 1 wurde für die Hypolog-Gruppe eine Reduktion und für die Hyperlog-Gruppe eine Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit ermittelt. Die Strömungsgeschwindigkeit der Normolog-Gruppe blieb fast gleich.

Im weiteren Verlauf wurde eine stetige Abnahme der Strömungsgeschwindigkeiten in der Normo- und Hyperlog-Gruppe beobachtet.

Die Strömungsgeschwindigkeiten veränderten sich im Verlauf von Tag 1 nach Tag 4 nur geringfügig und nahmen dann im Verlauf nach Monat 3 in allen drei Gruppen ab. Nur die Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe stieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraums an und erreichte schließlich ein Niveau, das dem von präoperativ entsprach. Die Strömungsgeschwindigkeiten der beiden anderen Gruppen blieben hingegen auf dem Niveau vom 3. postoperativen Monat.

Insgesamt war die arterielle Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe im Verlauf von Tag 1 bis Tag 14 stets am geringsten, die der Hyperlog-Gruppe stets am höchsten. Nach 6 und 12 Monaten wurden hingegen für die arteriellen Strömungsgeschwindigkeiten der Hypolog-Gruppe die höchsten Werte ermittelt.

Unter Ausschluss all jener Patienten, die nicht die GGA als Indikation zur LTX hatten, ergaben sich keine anderen Beobachtungen bezüglich der arteriellen Strömungsgeschwindigkeiten.

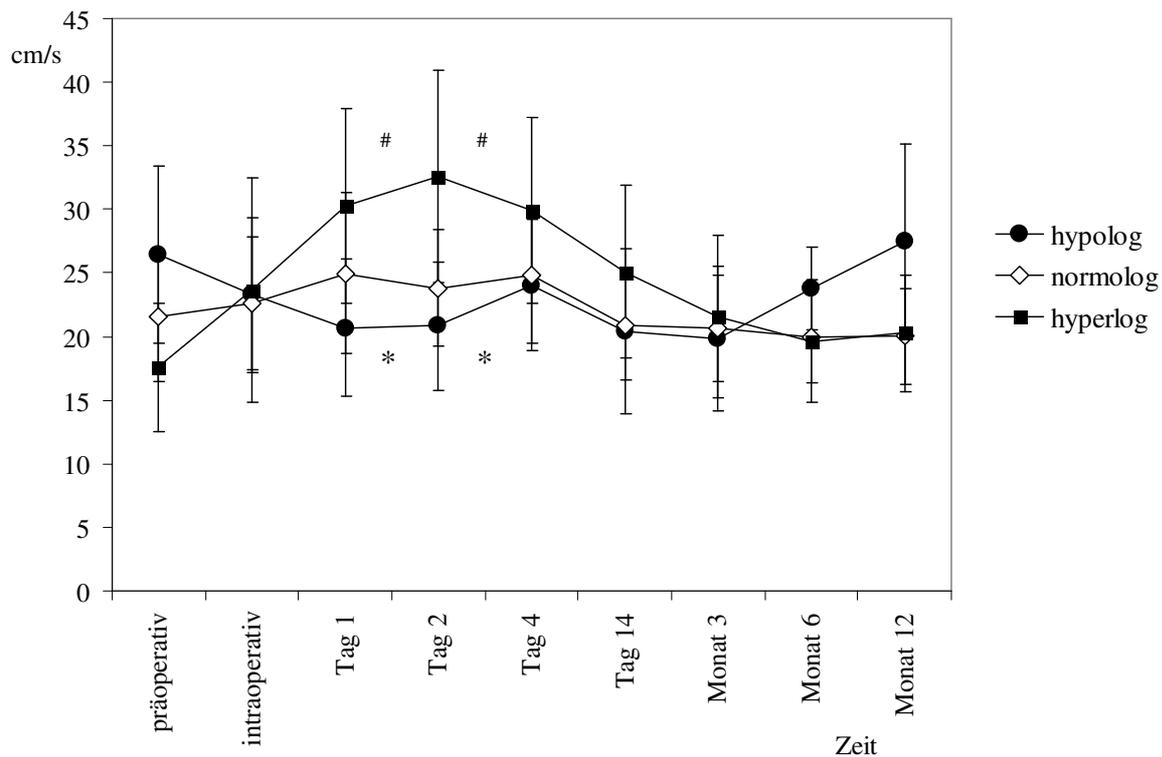


Abb. 3.6: Mittlere Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica, zentral

(* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)}=0,0086$; $p_{(\text{Tag } 2)}=0,00141$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)}=0,0148$; $p_{(\text{Tag } 2)}=0,0002$; ANOVA, Bonferroni- Test; Hypolog-Gruppe: n=24, Normolog-Gruppe: n=99, Hyperlog-Gruppe: n=38)

Präoperativ betrug die Strömungsgeschwindigkeit in der Hypolog-Gruppe 26,4 cm/s ($\pm 14,0$), 21,5 cm/s ($\pm 10,2$) in der Normolog- und 17,6 cm/s ($\pm 10,0$) in der Hyperlog-Gruppe.

Zum genannten Messzeitpunkt wurden zwischen den Organgrößengruppen demnach keine eindeutigen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ermittelt (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Intraoperativ, also unmittelbar nach Implantation des Spenderorgans, betrug die Strömungsgeschwindigkeit in der Hypolog-Gruppe 23,3 cm/s ($\pm 12,1$), 22,7 cm/s ($\pm 10,4$) in der Normolog- und 23,7 cm/s ($\pm 17,6$) in der Hyperlog-Gruppe.

Zum genannten Messzeitpunkt konnten zwischen den Organgrößengruppen demnach ebenfalls keine eindeutigen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ermittelt werden (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Am 1. postoperativen Tag wurde eine deutliche Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit für die Hyper- und Normolog-Gruppe ermittelt. Dabei war der Fluss der Hyperlog-Gruppe am höchsten, gefolgt von der Normolog-Gruppe. Die Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe hatte in Bezug auf die Vormessung sogar noch abgenommen. Die Strömungsgeschwindigkeitsdifferenz der Hyperlog-Gruppe war gegenüber der Hypolog-Gruppe noch ausgeprägter als gegenüber der Normolog-Gruppe.

Tabelle 3.12: Mittlere Leberarterienströmungsgeschwindigkeit an Tag 1

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
20,7 cm/s ($\pm 10,8$) *	25,0 cm/s ($\pm 12,7$) #	30,2 cm/s ($\pm 15,3$)

* *Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe* $p=0,0086$; # *hyper- Gruppe vs. Normolog-Gruppe* $p=0,0148$; ANOVA, Bonferroni- Test

An Tag 2 war die Strömungsgeschwindigkeit gegenüber der Vormessung nahezu gleich geblieben. Es wurden eindeutige Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen den Gruppen festgestellt. Die ermittelten Werte der Hyperlog-Gruppe waren deutlich höher, als die der Normolog-Gruppe und vergleichsweise noch höher, als die der Hypolog-Gruppe.

Tabelle 3.13: Mittlere Leberarterienströmungsgeschwindigkeiten an Tag 2

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
20,8 cm/s ($\pm 10,2$) *	23,8 cm/s ($\pm 9,1$) #	32,6 cm/s ($\pm 16,7$)

*Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,00141$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p=0,0002$; ANOVA, Bonferroni- Test

Zum Zeitpunkt Tag 4 betragen die Strömungsgeschwindigkeiten in der Hypolog-Gruppe 24,1 cm/s ($\pm 10,3$), 24,9 cm/s ($\pm 10,7$) in der Normo- und 29,9 cm/s ($\pm 14,7$) in der Hyperlog-Gruppe. Demnach war die Strömungsgeschwindigkeit der Hyperlog-Gruppe zwar noch immer höher, als die der beiden anderen Gruppen, der Unterschied war allerdings nicht so deutlich, wie bei der Vormessung.

Zum genannten Messzeitpunkt konnten zwischen den Organgrößengruppen keine eindeutigen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ermittelt werden (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Nach 14 Tagen wurde eine Strömungsgeschwindigkeit von 20,4 cm/s ($\pm 13,0$) in der Hypolog-Gruppe, 20,9 cm/s ($\pm 8,7$) in der Normo- und 25,1 cm/s ($\pm 13,6$) in der Hyperlog-Gruppe ermittelt. Wieder war die Strömungsgeschwindigkeit der Hyperlog-Gruppe vergleichsweise am höchsten, es konnte zum genannten Messzeitpunkt aber ebenfalls keine eindeutige Strömungsgeschwindigkeitsdifferenz ermittelt werden (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Nach 3 Monaten betragen die Strömungsgeschwindigkeiten 19,9 cm/s ($\pm 11,4$) in der Hypolog-Gruppe, 20,7 cm/s ($\pm 8,3$) in der Normolog- und 21,6 cm/s ($\pm 12,8$) in der Hyperlog-Gruppe. Die Werte variierten am genannten Messzeitpunkt demnach kaum (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Zum Zeitpunkt Monat 6 lagen die Strömungsgeschwindigkeiten in der Hypolog-Gruppe bei 23,8 cm/s ($\pm 6,5$), sowie bei 20,0 cm/s ($\pm 7,2$) in der Normo- und 19,7 cm/s ($\pm 9,5$) in der Hyperlog-Gruppe. Damit war vor allem die Strömungsgeschwindigkeit in der Hypolog-Gruppe im Vergleich zur Vormessung angestiegen. Die Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen den Organgrößengruppen zu diesem Messzeitpunkt waren allerdings nur gering (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Nach 12 Monaten betragen die Strömungsgeschwindigkeiten in der Hypolog-Gruppe 27,5 cm/s ($\pm 15,3$), 20,0 cm/s ($\pm 7,5$) in der Normo- und 20,3 cm/s ($\pm 9,2$) in der Hyperlog-Gruppe.

Zum genannten Messzeitpunkt lag der Wert der Hypolog-Gruppe demnach am höchsten, es wurden zwischen den Organgrößengruppen aber keine eindeutigen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ermittelt (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Maximale Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica, peripher

Bei allen drei Gruppen konnte eine deutliche postoperative Reduktion der peripheren Strömungsgeschwindigkeiten gegenüber präoperativ ermittelt werden. Im Verlauf vom 1. zum 2. Tag stiegen die Geschwindigkeiten aller Gruppen wieder leicht an und blieben dann auf diesem Niveau. Lediglich nach 3 Monaten war die Strömungsgeschwindigkeit der Hyperlog-Gruppe gegenüber der Vormessung leicht erhöht, der Fluss der Hypolog-Gruppe hingegen gering erniedrigt.

Ingesamt unterschied sich der periphere Fluss der drei Organgrößengruppen im Verlauf vom 1. Tag bis nach dem 12 Monat kaum.

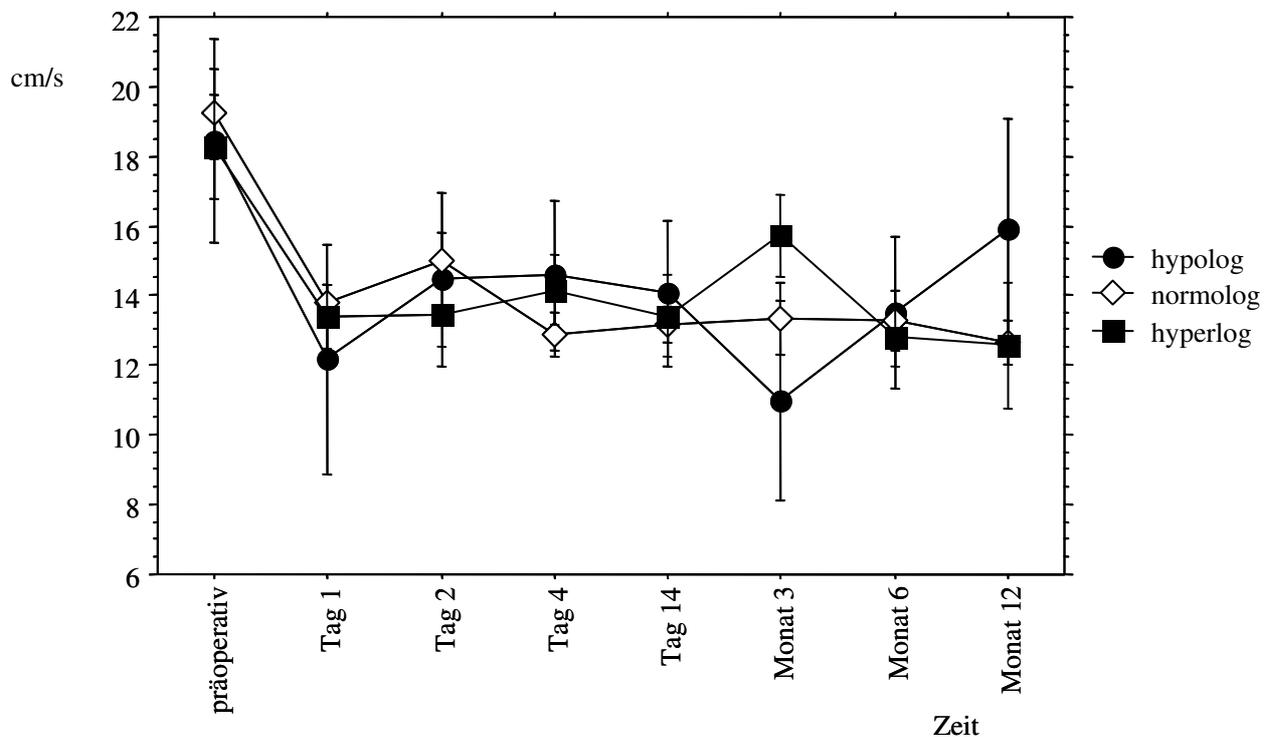


Abb.3.7: Maximale Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica, peripher

(Hypolog-Gruppe: n=24, Normolog-Gruppe: n=99, Hyperlog-Gruppe: n=38)

Korrelation der Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica und relativer Organgröße

Im Rahmen der Untersuchung, inwiefern die Strömungsgeschwindigkeiten in direktem Zusammenhang mit den relativen Organgrößen stehen, wurden die Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica, zentral und peripher, mit den relativen Organgrößen korreliert, in Diagrammen dargestellt und der Korrelationskoeffizient ermittelt.

Dies wurde zum einen isoliert für das Patientenkollektiv der Patienten mit GGA und zum anderen mit allen 161 Patienten, unabhängig von der Indikation zur LTX, durchgeführt.

Sowohl die Korrelationsdiagramme als auch die Korrelationskoeffizienten der beiden Indikationsgruppen unterschieden sich kaum. Die nun folgenden Werte und Diagramme stellen exemplarisch die Korrelationen der Patienten mit GGA dar.

Es zeigte sich, dass die Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica mit den relativen Organgrößen an den verschiedenen Messzeitpunkten nur mittelgradig oder gar nicht korrelieren. Eine mittelgradige Korrelation zwischen den zentralen arteriellen Strömungsgeschwindigkeiten und den relativen Organgrößen lag an Tag 1, Tag 2 und Tag 14 vor. Der Korrelationskoeffizient betrug am Messzeitpunkt Tag 1 $K=0,36$, an Tag 2 $K=0,41$ und an Tag 14 $K=0,43$.

An den übrigen Messzeitpunkten war der Korrelationskoeffizient stets $< 0,3$, womit die Korrelation vernachlässigbar ist. Auch die Korrelation zwischen den Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica, peripher gemessen, und den relativen Organgrößen war an allen Messzeitpunkten vernachlässigbar.

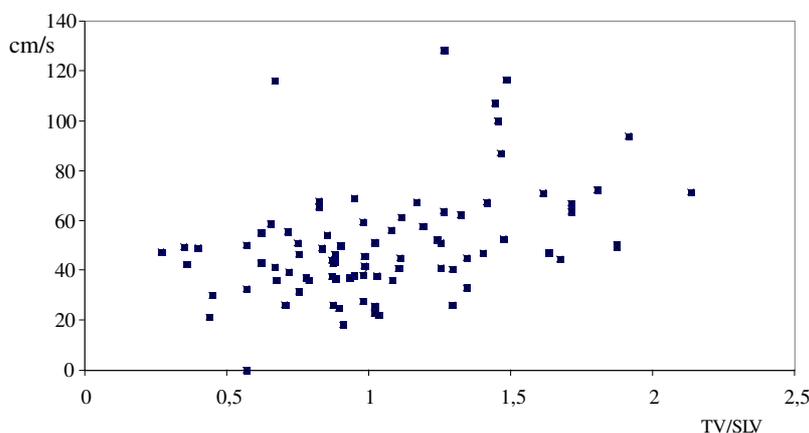


Abb.3.8: Korrelation der maximalen Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica (zentral) und dem TV/SLV-Quotienten an Tag 2; $K=0,41$

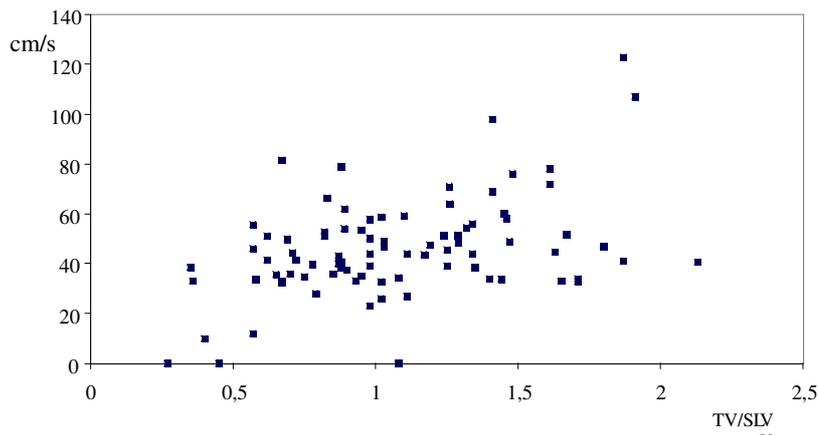


Abb. 3.9: Korrelation der maximalen Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica (zentral) und dem TV/SLV-Quotienten an Tag 14; $K=0,43$

Wie aus den Korrelationsdiagrammen ersichtlich, handelt es sich im Falle der Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica um eine positive Korrelation. Das bedeutet in diesem Zusammenhang folgendes: Je größer der TV/SLV-Quotient ist, desto höher die Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica.

3.4.2 Pfortader

Portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit, zentral

Bei sämtlichen Gruppen kam es intraoperativ, gegenüber präoperativ, zu einer deutlichen Zunahme der zentralen portalvenösen Strömungsgeschwindigkeit.

Auch postoperativ stiegen die Geschwindigkeiten bei allen Gruppen weiter an und das Maximum der portalvenösen Strömungsgeschwindigkeit befand sich an Tag 1. Von diesem Maximum aus kam es im weiteren Verlauf zu einer stetigen Abnahme der Strömungsgeschwindigkeiten bei allen drei Organgrößengruppen, bis nach 12 Monaten wieder ungefähr das Niveau von intraoperativ erreicht war. Insgesamt war im Verlauf von präoperativ bis zum 2. Tag die portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe am höchsten.

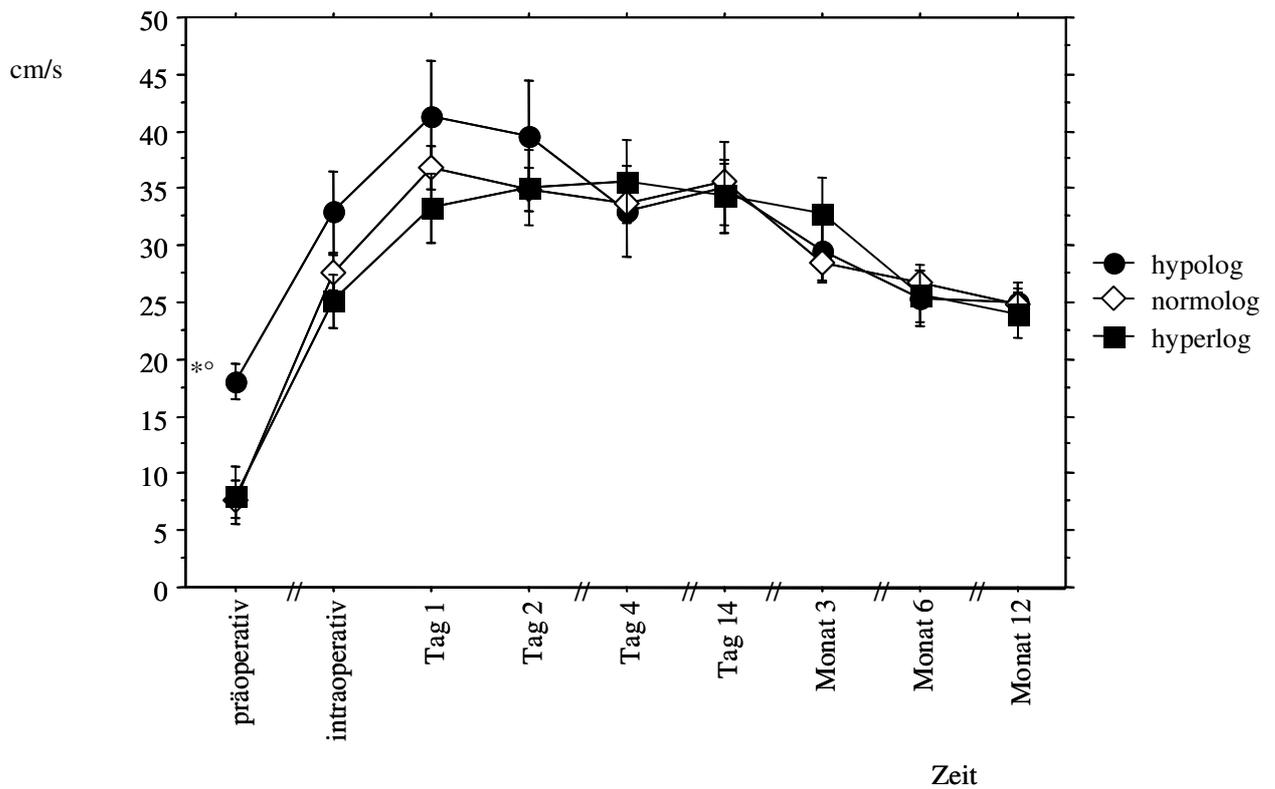


Abb.: Maximale Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader, zentral

(* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(\text{präoperativ})} = 0,0386$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(\text{präoperativ})} = 0,0025$; ANOVA, Bonferroni- Test; Hypolog-Gruppe: $n=24$, Normolog-Gruppe: $n=99$, Hyperlog-Gruppe: $n=38$)

Präoperativ war die Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe deutlich höher als die der anderen Gruppen. Die Differenz der Strömungsgeschwindigkeiten der Normo- und der Hyperlog-Gruppe war nur gering.

Zum genannten Messzeitpunkt wurden zwischen den Organgrößengruppen eindeutige Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen ermittelt.

Tabelle 3.14: Zentrale Pfortaderströmungsgeschwindigkeiten, präoperativ

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
18,1 cm/s (±7,6) *°	7,7 cm/s (±15,8)	8,1 cm/s (±15,0)

* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,0386$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p=0,0025$; ANOVA, Bonferroni- Test

Sowohl intraoperativ als auch an Tag 1 und 2 war die portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe die höchste, gefolgt von der Normolog-Gruppe.

Die Hyperlog-Gruppe wies die geringsten Strömungsgeschwindigkeiten auf. Diese Differenzen waren aber nicht eindeutig.

Vom 4. Tag an bis zum Ende des Beobachtungszeitraums wurden keine eindeutigen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen den drei Organgrößengruppen ermittelt (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Tabelle 3.15: Maximale Strömungsgeschwindigkeiten der Pfortader, zentral

Messzeitpunkt	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
intraoperativ	32,9 cm/s (±15,6)	27,5 cm/s (±14,6)	25,1 cm/s (±13,7)
Tag 1	41,4 cm/s (±21,8)	36,9 cm/s (±18,6)	33,3 cm/s (±18,2)
Tag 2	39,6 cm/s (±20,3)	34,9 cm/s (±17,1)	35,1 cm/s (±18,8)
Tag 4	33,0 cm/s (±15,2)	33,7 cm/s (±14,7)	35,6 cm/s (±21,1)
Tag 14	35,0 cm/s (±17,0)	35,7 cm/s (±17,7)	34,5 cm/s (±15,9)
Monat 3	29,6 cm/s (±7,7)	28,5 cm/s (±11,2)	32,8 cm/s (±14,7)
Monat 6	25,4 cm/s (±6,4)	26,8 cm/s (±8,0)	25,8 cm/s (±10,6)
Monat 12	25,0 cm/s (±5,1)	24,7 cm/s (±8,8)	24,0 cm/s (±10,8)

Bei Betrachtung der portalvenösen Strömungsgeschwindigkeiten unter Ausschluss aller Patienten, deren Indikation zur LTX nicht GGA war, ergab sich kein Unterschied im Vergleich zu den dargestellten Ergebnissen. Weitere neue Aspekte ließen sich also auch durch eine solche Veränderung des Patientenkollektivs nicht gewinnen.

Portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit, peripher

Wie bei den zentral gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten, wurde auch in der Peripherie bei allen drei Gruppen eine postoperative Zunahme gegenüber präoperativ beobachtet. Diese war in der Normo- und Hyperlog-Gruppe deutlich ausgeprägter als in der Hypolog-Gruppe.

Anders als bei den zentralen Messungen konnte hier an Tag 1 keine Tendenz, im Sinne einer Reduktion oder Zunahme, der Strömungsgeschwindigkeiten beobachtet werden.

Diese blieben vielmehr in der Normo- und Hyperlog-Gruppe bis zum Ende des Beobachtungszeitraums weitestgehend auf dem Niveau von Tag 1. Auch die Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe blieb bis zum Tag 14 auf einem Niveau, zeigte dann aber im Verlauf vom 14. Tag bis zum dritten Monat eine deutliche Reduktion. Die Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe nahm dann von Monat 3 bis Monat 6 wieder zu und befand sich schließlich auf ähnlichem Niveau, wie die der anderen Gruppen.

Insgesamt war zu den Messzeitpunkten präoperativ, Tag 1 und Tag 2 der portalvenöse Fluss der Hypolog-Gruppe am höchsten. Ab dem 2.Tag ließen sich keine Unterschiede der Strömungsgeschwindigkeiten der drei Organgrößengruppen mehr nachweisen.

Auch bei den Messungen in der Peripherie war die präoperative Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe am höchsten. Diese Strömungsgeschwindigkeitsdifferenz war allerdings nicht so deutlich wie bei den zentralen Messungen (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

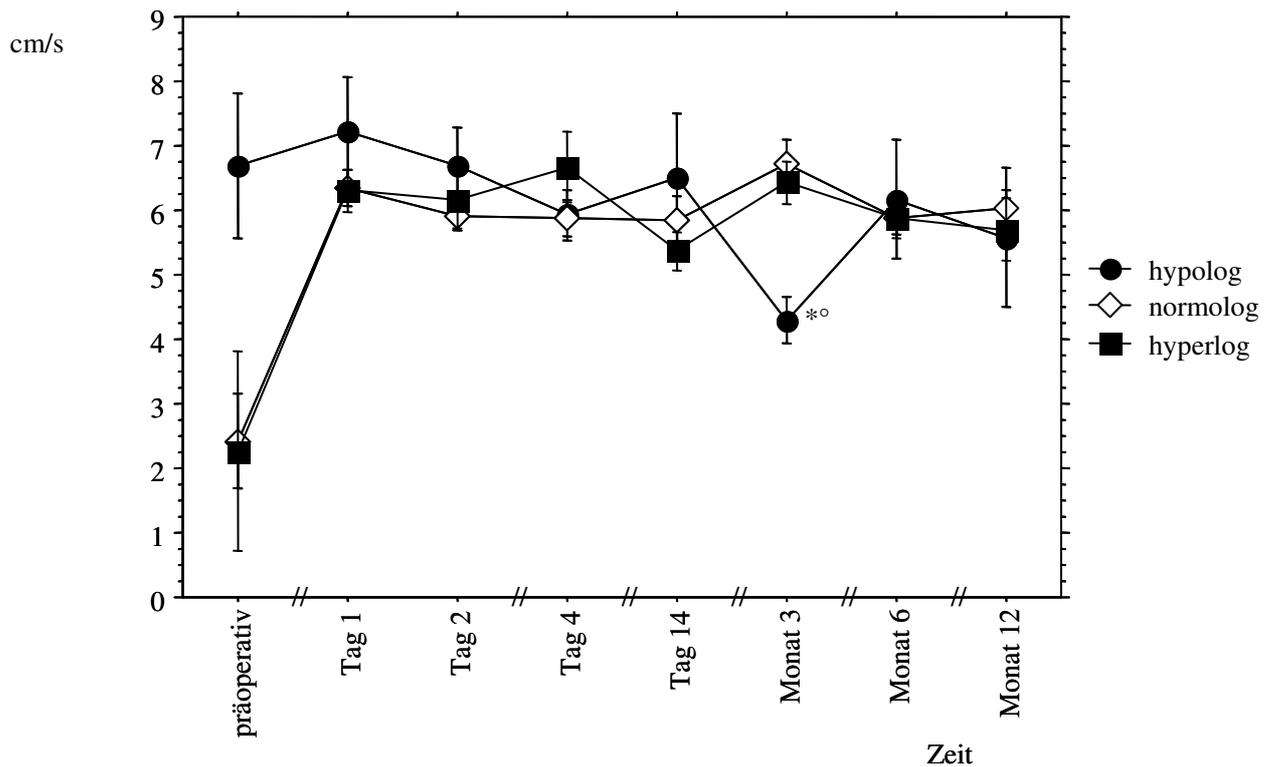


Abb. 3.11: Maximale Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader, peripher

(* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,0119$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p=0,0016$; ANOVA, Bonferroni- Test; Hypolog-Gruppe: $n=24$, Normolog-Gruppe: $n=99$, Hyperlog-Gruppe: $n=38$)

Auch an den Messzeitpunkten Tag 1, Tag 2, Tag 4 und Tag 14 bestanden nur sehr geringe Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen den drei Organgrößengruppen (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Nach 3 Monaten zeigte sich hingegen eine deutlich geringere Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog- gegenüber der Normo- und Hyperlog-Gruppe, da sich deren Geschwindigkeit vom Messzeitpunkt nach Monat 3 deutlich reduziert hatte.

Tabelle 3.16: Periphere Pfortaderströmungsgeschwindigkeiten nach 3 Monaten

Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
6,2 cm/s ($\pm 2,2$) *°	5,9 cm/s ($\pm 1,7$)	5,9 cm/s ($\pm 1,2$)

* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p=0,0119$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p=0,0016$; ANOVA, Bonferroni- Test

Korrelation der Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader und relativer Organgröße

Auch die portalvenösen Strömungsgeschwindigkeiten, zentral und peripher, der Patienten mit GGA wurden mit den relativen Organgrößen korreliert und in Diagrammen dargestellt. Außerdem wurde der Korrelationskoeffizient ermittelt. Es zeigte sich, dass die zentral und die peripher ermittelte Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader mit der relativen Organgröße an keinem der Messzeitpunkte korrelierte.

An sämtlichen Messzeitpunkten war der Korrelationskoeffizient stets $< -0,3$ bzw. $< 0,3$, und die Korrelation damit zu vernachlässigen.

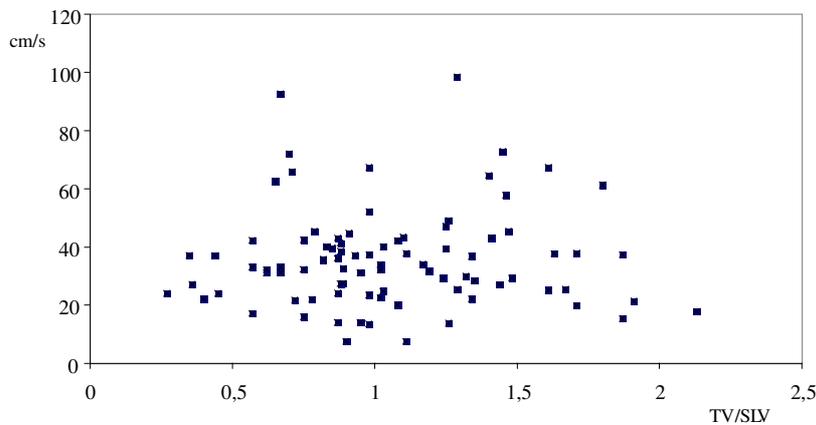


Abb. 3.12: Korrelation der maximalen Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader (zentral) und dem TV/SLV-Quotienten an Tag 2; $K=0,03$

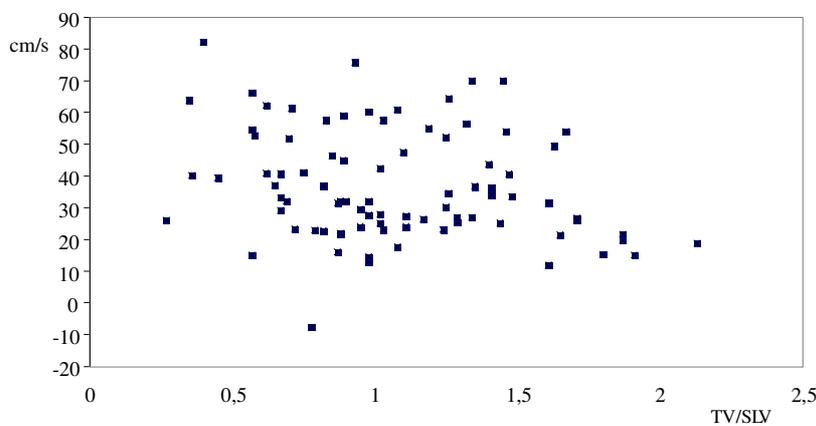


Abb. 3.13: Korrelation der maximalen Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader (zentral) und dem TV/SLV-Quotienten an Tag 14; $K=-0,24$

Anhand der oben abgebildeten Beispiele wird deutlich, dass an Tag 2 eine positive, an Tag 14 hingegen eine negative Korrelation bestand. D.h. im Falle der negativen Korrelation: Je größer der TV/SLV-Quotient ist, desto geringer die Strömungsgeschwindigkeit und umgekehrt.

Ein negativer Korrelationskoeffizient lag außerdem an den Messzeitpunkten intraoperativ und Tag 1 vor. Es sei aber nochmals betont, dass der Korrelationskoeffizient stets $< 0,3$ war und die Korrelation damit zu vernachlässigen ist.

3.4.3 Vena hepatica

Maximale Strömungsgeschwindigkeiten, zentral und peripher

Die Messwerte der systolischen und enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeiten der Vena hepatica, sowohl zentral, als auch peripher gemessen, wiesen keinen erkennbaren Trend über den gesamten Beobachtungszeitraum auf.

Auch in Bezug auf die Organgrößengruppen ließen sich keine Differenzen zwischen den Strömungsgeschwindigkeiten der Lebervene von Hypo-, Normo- und Hyperlog-Gruppe nachweisen und zwar weder für die zentralen, noch für die peripheren Messungen.

3.4.4 Arteria lienalis

Maximale Strömungsgeschwindigkeit

In allen drei Gruppen ließ sich ein postoperativer Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit der A. lienalis nachweisen. Im Verlauf von Tag 1 nach Tag 2 wurde für die Hypolog-Gruppe eine Reduktion auf ein Niveau unterhalb von dem von präoperativ ermittelt. Eine geringe Reduktion war auch bei der Hyperlog-Gruppe zu beobachten, in der Normolog-Gruppe kam es hingegen zu einem geringen Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit. Im Verlauf von Tag 2 nach Tag 4 wurde, im Gegensatz zur vorherigen Messung, eine erneute Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit in der Hypo- und Hyperlog-Gruppe und eine leichte Reduktion in der Normolog-Gruppe verzeichnet, so dass am 4. Tag schließlich nahezu gleich hohe Strömungsgeschwindigkeiten in allen drei Gruppen festgestellt wurden.

Diese nahm bis zum 6. Monat wieder ab und erreichte schließlich in der Normo- und Hyperlog-Gruppe Strömungsgeschwindigkeiten, die deutlich niedriger als präoperativ waren. Die Werte in der Hypolog-Gruppe nahmen zwar zwischen dem 3. und 12. Monat wieder leicht zu, waren zu diesem Zeitpunkt aber ebenfalls geringer als präoperativ. Insgesamt wurde festgestellt, dass es von Tag 1 bis Tag 4 tendenziell zu einer geringen Zunahme und ab dem 4. Tag zu einer Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit gegenüber präoperativ kam.

Deutliche Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen der *A. lienalis*, bezogen auf die Organgrößengruppen, lagen zu keinem Messzeitpunkt vor. (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

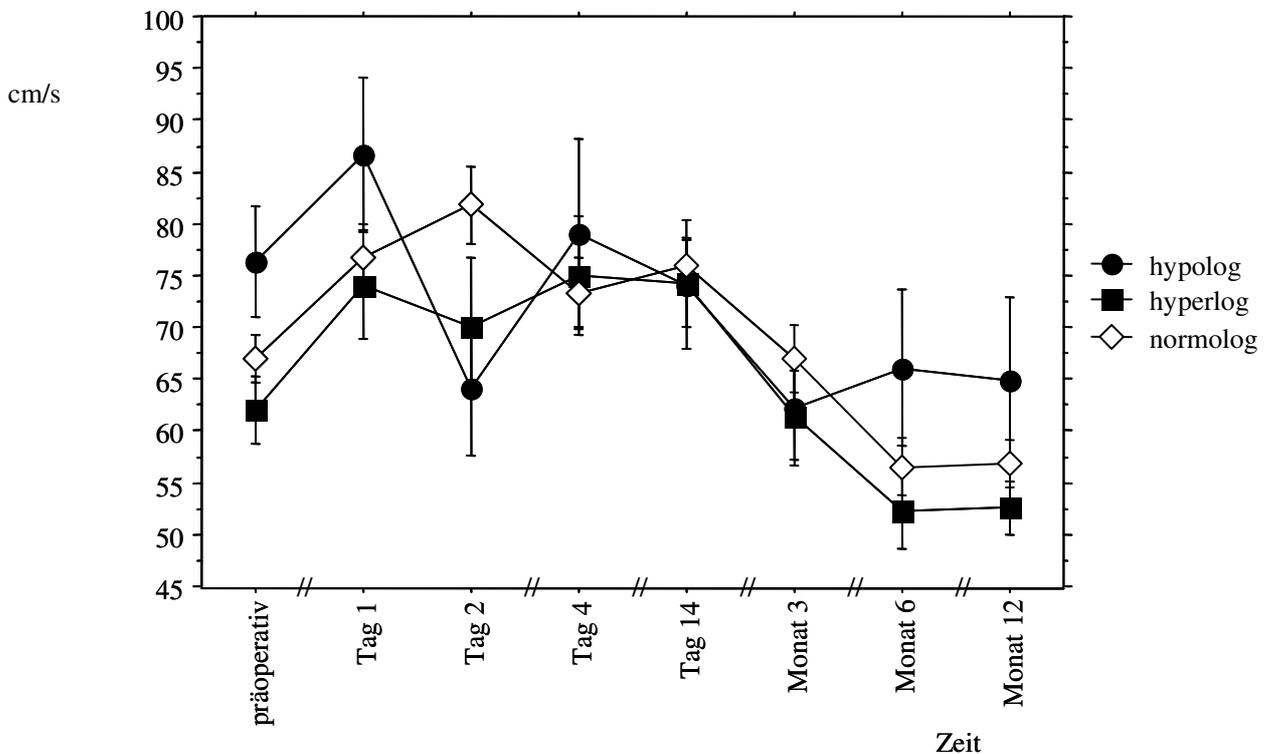


Abb. 3.14: Maximale Strömungsgeschwindigkeit der *A. lienalis*

(Hypolog-Gruppe: n=24, Normolog-Gruppe: n=99, Hyperlog-Gruppe: n=38)

Tabelle 3.16: Maximale Strömungsgeschwindigkeiten der A. lienalis

Messzeitpunkt	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
präoperativ	76,3 cm/s ($\pm 23,4$)	67,0 cm/s ($\pm 21,4$)	62,1 cm/s ($\pm 17,9$)
Tag 1	86,7 cm/s ($\pm 21,2$)	76,8 cm/s ($\pm 23,4$)	74,1 cm/s ($\pm 25,1$)
Tag 2	64,1 cm/s ($\pm 17,1$)	81,8 cm/s ($\pm 26,9$)	69,9 cm/s ($\pm 29,1$)
Tag 4	79,0 cm/s ($\pm 27,5$)	73,3 cm/s ($\pm 24,1$)	75,0 cm/s ($\pm 26,2$)
Tag 14	74,1 cm/s ($\pm 23,2$)	75,9 cm/s ($\pm 22,3$)	74,3 cm/s ($\pm 22,4$)
Monat 3	62,2 cm/s ($\pm 15,4$)	67,0 cm/s ($\pm 21,1$)	61,5 cm/s ($\pm 18,3$)
Monat 6	66,1 cm/s ($\pm 19,9$)	56,5 cm/s ($\pm 19,0$)	52,2 cm/s ($\pm 15,0$)
Monat 12	64,9 cm/s ($\pm 23,0$)	56,8 cm/s ($\pm 16,4$)	52,6 cm/s ($\pm 11,8$)

3.4.5 Vena lienalis

Maximale Strömungsgeschwindigkeit

Bei allen drei Organgrößengruppen wurde postoperativ ein deutlicher Anstieg der Strömungsgeschwindigkeiten festgestellt. Dieser Anstieg setzte sich in der Normo- und Hyperlog-Gruppe bis zum 2. Tag fort. Vom diesem Zeitpunkt an, bis zum Ende des Beobachtungszeitraums, wurde bei diesen beiden Gruppen eine stetige Reduktion der maximalen Strömungsgeschwindigkeit beobachtet. In der Hypolog-Gruppe zeigte sich eine Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit bereits ab Tag 1 und setzte sich ebenfalls fort, jedoch weniger konstant. So kam es im Verlauf vom 2. zum 4. Tag und vom 14. Tag nach Monat 3 jeweils zu einem geringen Anstieg der Strömungsgeschwindigkeiten. Insgesamt ließ sich aber über den Beobachtungszeitraum bei allen drei Gruppen eine mehr oder weniger gleichmäßige Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit der V. lienalis verzeichnen.

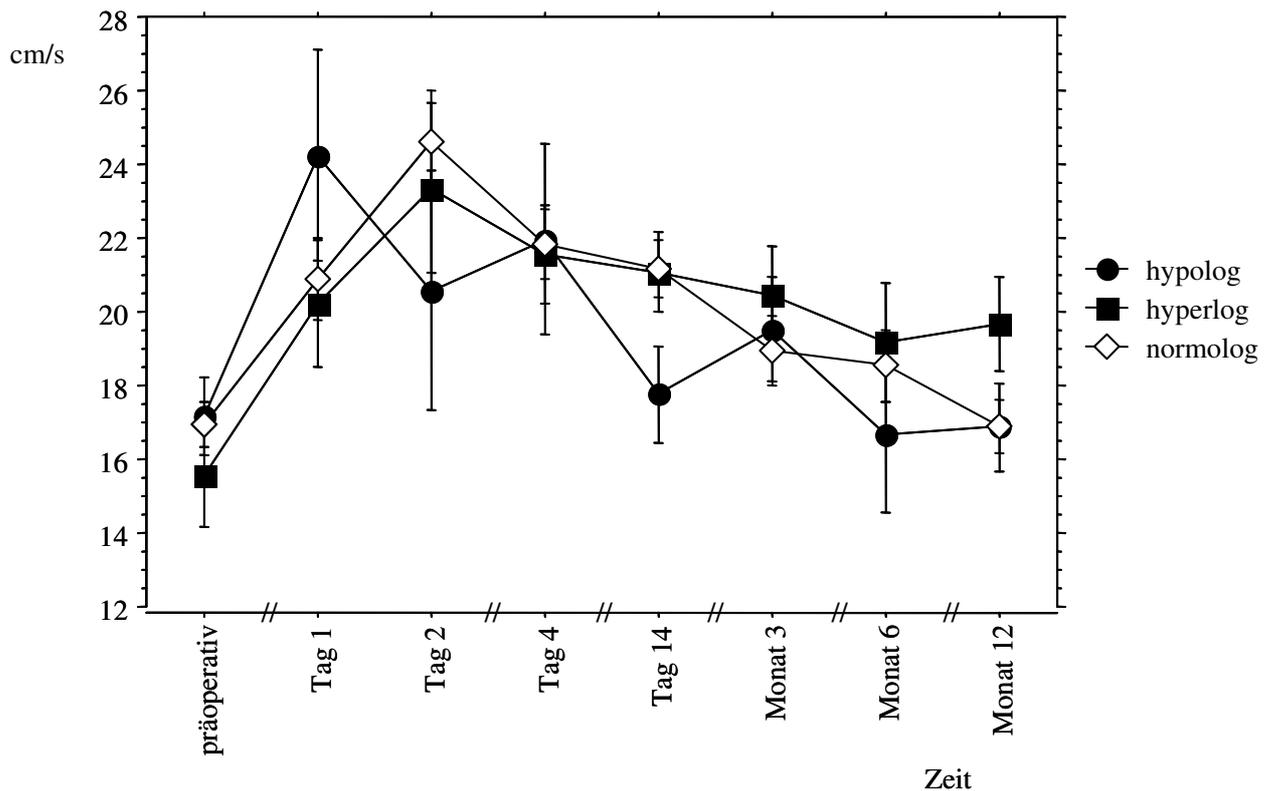


Abb.3.15: Maximale Strömungsgeschwindigkeit der V. lienalis

(Hypolog-Gruppe: n=24, Normolog-Gruppe: n=99, Hyperlog-Gruppe: n=38)

Eindeutige Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen, bezogen auf die Organgrößengruppe, konnten, wie auch bei der A. lienalis, zu keinem Zeitpunkt festgestellt werden (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Tabelle 3.18: Maximale Strömungsgeschwindigkeiten der V. lienalis

Messzeitpunkt	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
präoperativ	17,2 cm/s ($\pm 4,6$)	17,0 cm/s ($\pm 5,8$)	15,6 cm/s ($\pm 7,6$)
Tag 1	24,2 cm/s ($\pm 8,1$)	20,9 cm/s ($\pm 8,3$)	20,2 cm/s ($\pm 8,3$)
Tag 2	20,6 cm/s ($\pm 8,6$)	24,6 cm/s ($\pm 9,9$)	23,4 cm/s ($\pm 10,4$)
Tag 4	22,0 cm/s ($\pm 7,7$)	21,8 cm/s ($\pm 7,0$)	21,5 cm/s ($\pm 6,1$)
Tag 14	17,8 cm/s ($\pm 4,8$)	21,2 cm/s ($\pm 6,6$)	21,1 cm/s ($\pm 5,7$)
Monat 3	19,5 cm/s ($\pm 3,9$)	19,0 cm/s ($\pm 6,1$)	20,4 cm/s ($\pm 5,8$)
Monat 6	16,7 cm/s ($\pm 5,6$)	18,5 cm/s ($\pm 6,5$)	19,2 cm/s ($\pm 6,5$)
Monat 12	16,9 cm/s ($\pm 3,4$)	16,9 cm/s ($\pm 5,0$)	19,7 cm/s ($\pm 5,9$)

3.5 Strömungsverhältnisse in Abhängigkeit von einer vorbestehenden portalen Hypertension

3.5.1 Pfortader

Maximale zentrale Strömungsgeschwindigkeit abhängig von der Indikation (GGA/Nicht-GGA)

Im Verlauf von Tag 1 zu Tag 4 blieben die Strömungsgeschwindigkeiten der Pfortader bei beiden Gruppen nahezu gleich hoch. Im Verlauf bis zum 14. Tag stiegen die Strömungsgeschwindigkeiten in der GGA-Gruppe leicht an, wohingegen sie in der Nicht-GGA-Gruppe etwas geringer wurden.

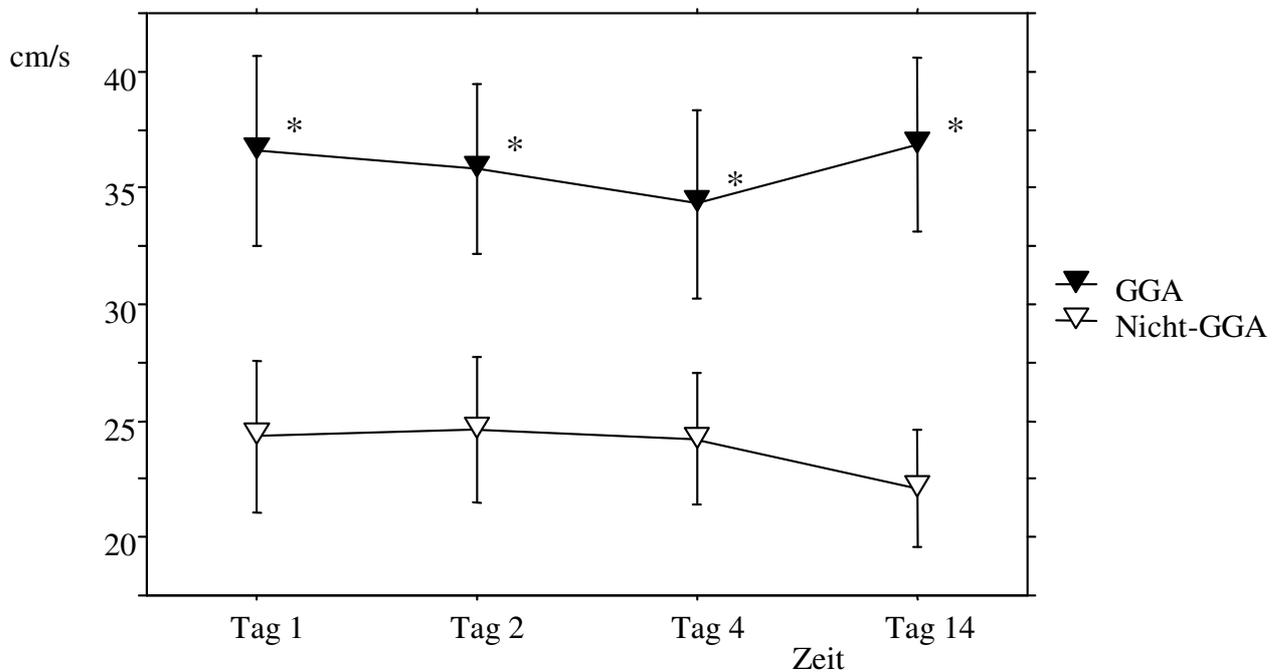


Abb. 3.16: Portale Strömungsgeschwindigkeit der GGA- (n=97) und der Nicht-GGA-Gruppe (n=64)

(* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)} < 0,001$; $p_{(\text{Tag } 2)} < 0,001$; $p_{(\text{Tag } 3)} = 0,0006$; $p_{(\text{Tag } 4)} < 0,001$; Student's t-Test)

Die portalen Strömungsgeschwindigkeiten der GGA-Gruppe waren an den Messzeitpunkten Tag 1, Tag 2, Tag 4 und Tag 14 deutlich höher als in der Nicht-GGA-Gruppe.

Tabelle 3.19: Zentrale Strömungsgeschwindigkeiten der Pfortader

Messzeitpunkt	GGA-Gruppe (n=97)	Nicht-GGA-Gruppe (n=64)
Tag 1	36,6 cm/s ($\pm 19,9$) *	24,3 cm/s ($\pm 12,7$)
Tag 2	35,8 cm/s ($\pm 17,0$) *	24,6 cm/s ($\pm 10,8$)
Tag 4	34,3 cm/s ($\pm 18,3$) *	24,2 cm/s ($\pm 9,6$)
Tag 14	36,9 cm/s ($\pm 17,3$) *	22,1 cm/s ($\pm 9,6$)

* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)} < 0,001$; $p_{(\text{Tag } 2)} < 0,001$; $p_{(\text{Tag } 3)} = 0,0006$; $p_{(\text{Tag } 4)} < 0,001$; Student's`-t-Test

Maximale zentrale Strömungsgeschwindigkeiten abhängig von Indikation und relativer Organgröße

In der Hypolog-Gruppe der Nicht-GGA-Gruppe blieben die Strömungsgeschwindigkeiten von Tag 1 bis Tag 14 nahezu gleich hoch.

In der GGA-Gruppe nahmen die Strömungsgeschwindigkeiten von Tag 1 nach Tag 4 hingegen kontinuierlich ab und im Verlauf nach Tag 14 wieder deutlich zu und zwar auf ein, gegenüber des 1. Tages, höheres Ausgangsniveau.

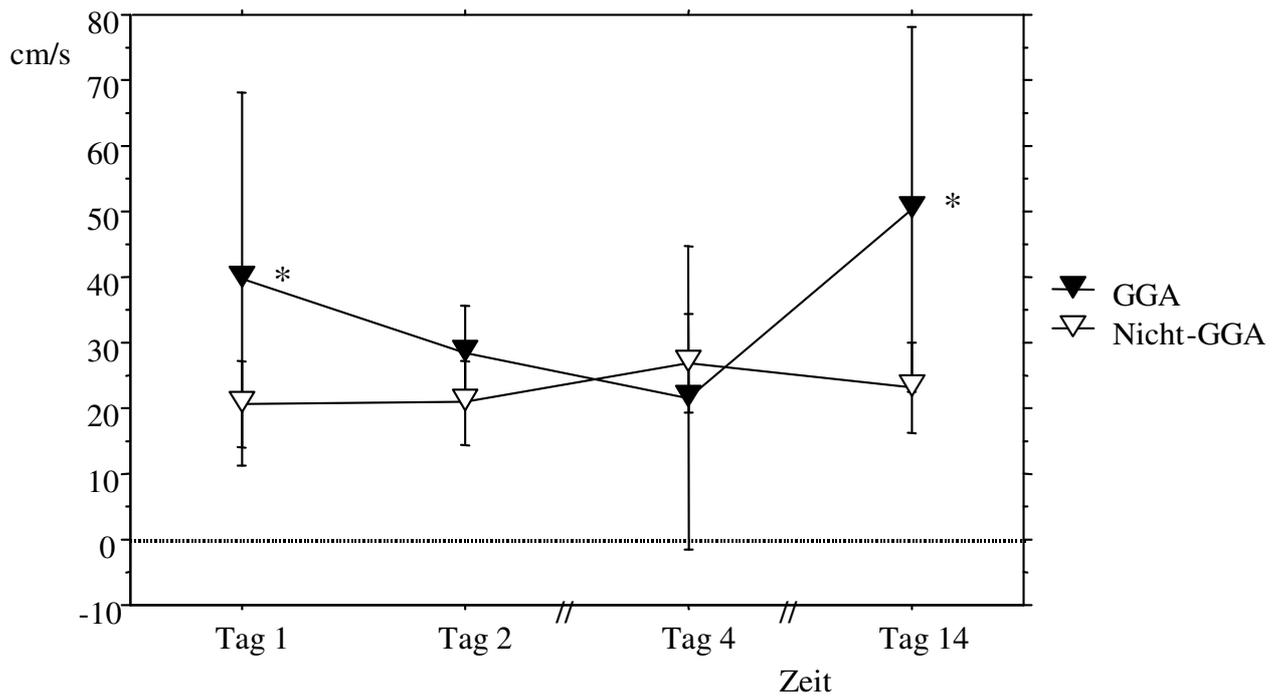


Abb. 3.17: Portale Strömungsgeschwindigkeit der hypologen GGA- (n=8) und hypologen Nicht-GGA-Gruppe (n=16)

(* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)} = 0,0436$; $p_{(\text{Tag } 14)} = 0,0038$; Student's-t-Test)

Die Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader lag an den sämtlichen Messzeitpunkten, außer an Tag 4, in der GGA-Gruppe höher als in der Nicht-GGA-Gruppe.

Besonders an Tag 1 und 14 war die Strömungsgeschwindigkeitsdifferenz zwischen dem Pfortaderfluss der GGA-Gruppe und dem der Nicht-GGA-Gruppe deutlich ausgeprägt.

Tabelle 3.20: Zentrale Pfortaderströmungsgeschwindigkeiten der Hypolog-Gruppe

Messzeitpunkt	GGA-Gruppe (n=8)	Nicht-GGA-Gruppe (n=16)
Tag 1	39,8 cm/s ($\pm 30,8$) *	20,5 cm/s ($\pm 11,9$)
Tag 2	28,5 cm/s ($\pm 6,8$)	20,8 cm/s ($\pm 10,6$)
Tag 4	21,6 cm/s ($\pm 14,5$)	26,9 cm/s ($\pm 11,7$)
Tag 14	50,2 cm/s ($\pm 22,4$) *	23,2 cm/s ($\pm 10,9$)

* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)} = 0,0436$; $p_{(\text{Tag } 14)} = 0,0038$; Student's-t-Test

In der Normolog-Gruppe nahm die Strömungsgeschwindigkeit beider Gruppen im Verlauf von Tag 1 nach Tag 4 kontinuierlich leicht ab, stieg dann wieder an und erreichte damit am 14. Tag wieder das Ausgangsniveau.

Die Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen der GGA-Gruppe und der Nicht-GGA-Gruppe war nur gering, war aber auch hier in der GGA-Gruppe höher (Students`-t-Test $p > 0,05$).

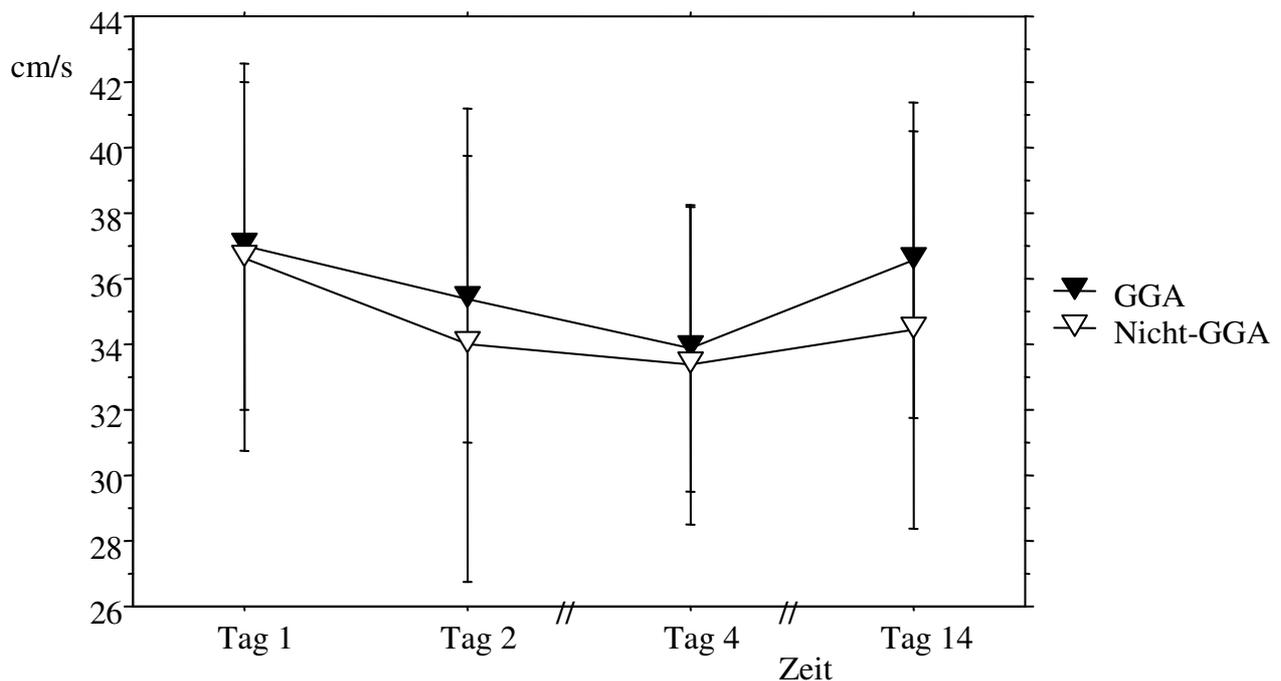


Abb. 3.18: Portale Strömungsgeschwindigkeit der normologen GGA- (n=59) und Nicht-GGA-Gruppe (n=40)

In der Hyperlog-Gruppe blieben die Strömungsgeschwindigkeiten der GGA-Gruppe vom 1.Tag bis zum 14. Tag nahezu gleich hoch.

In der Nicht-GGA-Gruppe nahmen die Strömungsgeschwindigkeiten vom 1. bis 2. Tag leicht ab und dann im Verlauf von Tag 2 nach Tag 14 wieder zu und erreichten damit ein höheres Niveau als an Tag 1.

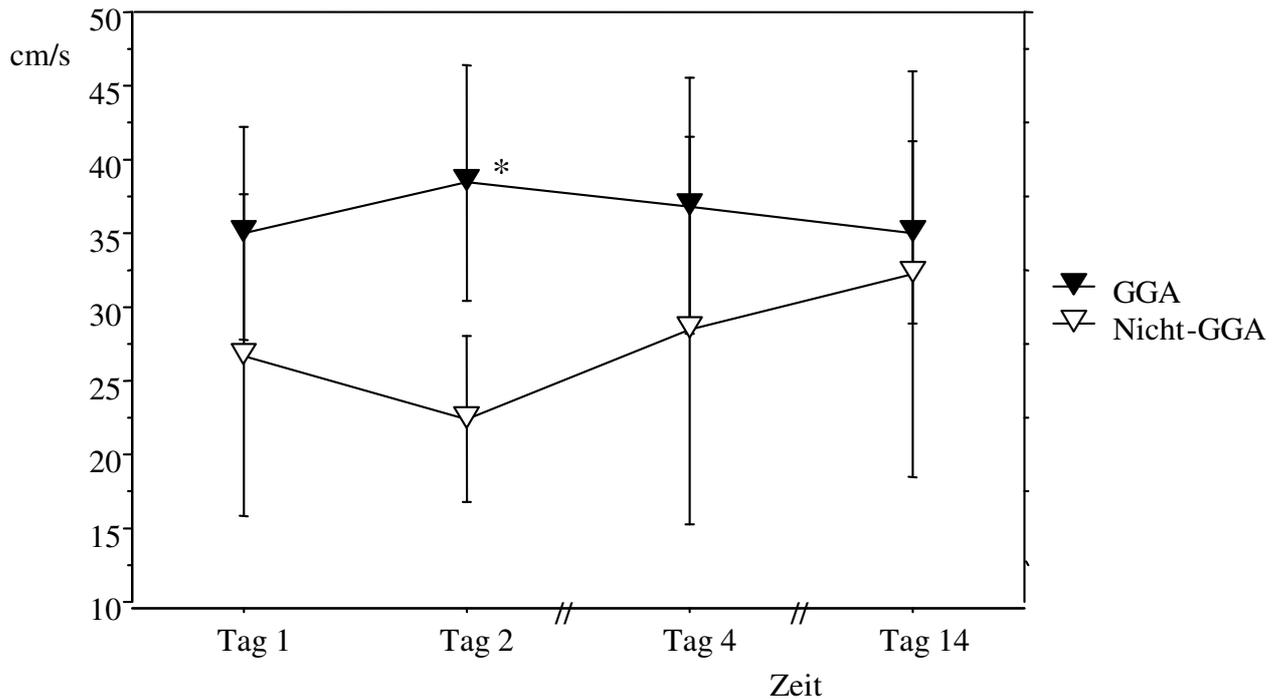


Abb. 3.19: Portale Strömungsgeschwindigkeit der hyperlogenen GGA- (n=30) und Nicht-GGA-Gruppe (n=8)

Wieder lagen die Strömungsgeschwindigkeiten der GGA- Gruppe stets höher als die der Nicht-GGA-Gruppe. An Tag 2 zeigte sich eine deutliche Strömungsgeschwindigkeitsdifferenz zwischen dem Pfortaderfluss der GGA-Gruppe und dem der Nicht-GGA-Gruppe.

Tabelle 3.21: Zentrale Pfortaderströmungsgeschwindigkeiten der Hyperlog-Gruppe

Messzeitpunkt	GGA-Gruppe (n=30)	Nicht-GGA-Gruppe (n=8)
Tag 1	35,0 cm/s ($\pm 19,4$)	26,7 cm/s ($\pm 13,0$)
Tag 2	38,4 cm/s ($\pm 20,1$) *	22,4 cm/s ($\pm 6,1$)
Tag 4	36,9 cm/s ($\pm 22,2$)	28,4 cm/s ($\pm 10,6$)
Tag 14	35,1 cm/s ($\pm 16,3$)	32,3 cm/s ($\pm 16,4$)

* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} = 0,0467$; Students`-t-Test

3.5.2 Arteria hepatica

Maximale zentrale Strömungsgeschwindigkeiten, abhängig von der Indikation (GGA/Nicht-GGA)

Die Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica nahmen im Verlauf vom 1. bis zum 2. Tag in beiden Gruppen leicht ab, blieben dann bis zum 4. Tag gleich hoch und reduzierten sich im weiteren Verlauf bis zum 14. Tag noch weiter.

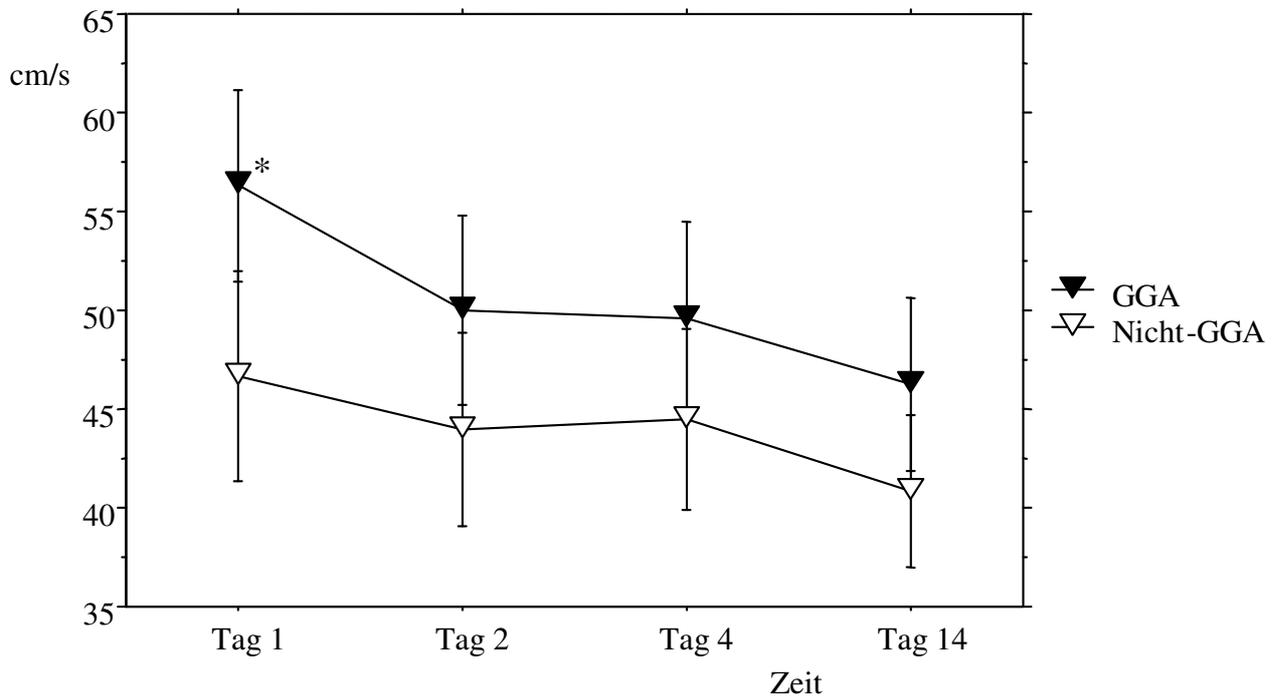


Abb. 3.20: Arterielle Strömungsgeschwindigkeit der GGA- (n=97) und der Nicht-GGA-Gruppe (n=64)

(* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)} = 0,0095$; Students`-t-Test)

Wie der Pfortaderfluss, waren auch die Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica in der GGA-Gruppe höher als in der Nicht-GGA-Gruppe. Die Differenz beim arteriellen Fluss war allerdings weit geringer als beim portalen Fluss und war nur am 1. Tag deutlich.

Tabelle 3.22: Zentrale Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica

Messzeitpunkt	GGA-Gruppe (n=97)	Nicht-GGA-Gruppe (n=64)
Tag 1	56,3 cm/s ($\pm 23,7$) *	46,7 cm/s ($\pm 21,3$)
Tag 2	50,0 cm/s ($\pm 22,2$)	44,0 cm/s ($\pm 17,5$)
Tag 4	49,6 cm/s ($\pm 22,0$)	44,5 cm/s ($\pm 16,3$)
Tag 14	46,2 cm/s ($\pm 20,2$)	40,4 cm/s ($\pm 15,3$)

* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p=0,0095$; Students`-t-Test

Maximale zentrale Strömungsgeschwindigkeiten, abhängig von Indikation und relativer Organgröße

Die Betrachtung der arteriellen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen zwischen GGA-Gruppe und Nicht-GGA-Gruppe zeigte bei der Hypo- und Normolog-Gruppe weder eine Regelmäßigkeit, noch eine andere Auffälligkeit oder Besonderheit. Die Strömungsgeschwindigkeiten der GGA-Gruppen waren, anders als beim Pfortaderfluss, nicht höher.

In der Hyperlog-Gruppe hingegen lagen die Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica in der GGA-Gruppe zum Teil deutlich über denen der Nicht-GGA-Gruppe.

Die Strömungsgeschwindigkeiten in der GGA-Gruppe nahmen im Verlauf vom 1. bis zum 14. Tag langsam ab. Die der Nicht-GGA-Gruppe stiegen hingegen bis zum 4. Tag an und sanken dann bis zum 14. Tag auf ein, gegenüber dem Ausgangswert, niedrigeres Niveau.

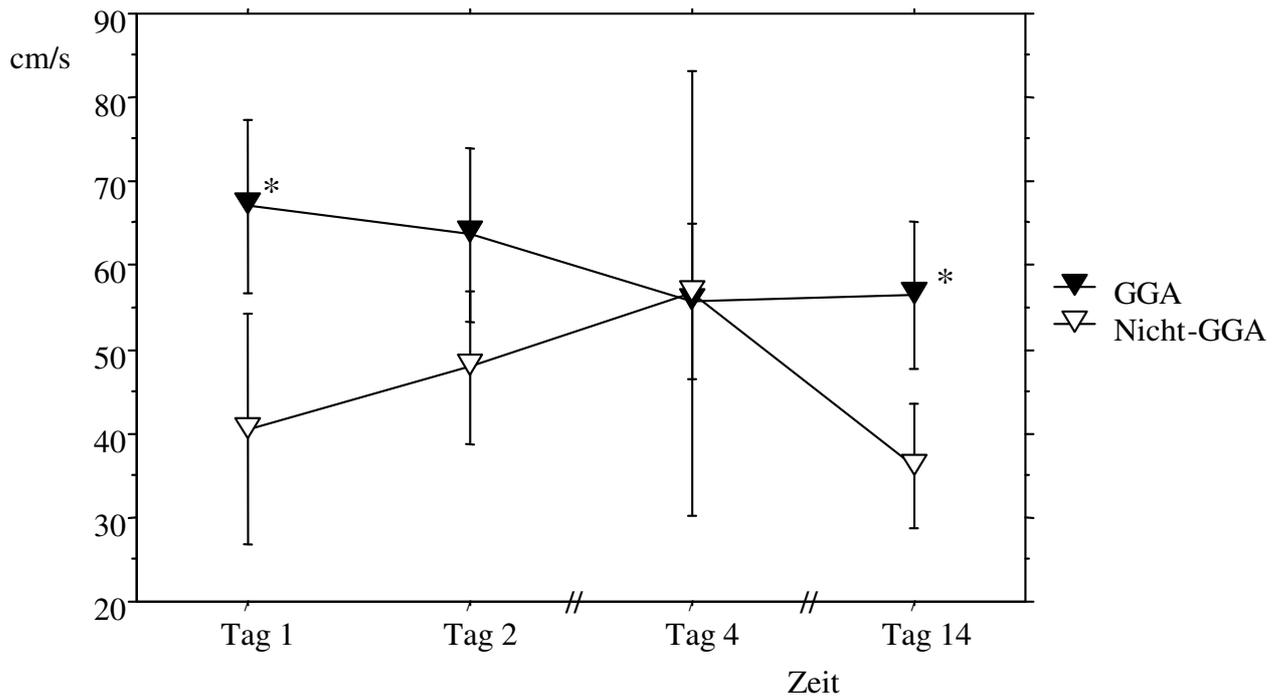


Abb. 3.21: Arterielle Strömungsgeschwindigkeit der hyperlogen GGA- (n=30) und Nicht-GGA-Gruppe (n=8)

(* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)}=0,014$; $p_{(\text{Tag } 14)}=0,0203$; Students`-t-Test)

Die Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica waren an sämtlichen Messzeitpunkten, außer an Tag 4, in der GGA-Gruppe höher, als in der Nicht-GGA-Gruppe. Besonders an Tag 1 und 14 ließ sich eine deutliche Differenz zwischen den arteriellen Strömungsgeschwindigkeiten von GGA- und Nicht-GGA-Gruppe nachweisen.

Tabelle 3.23: Zentrale Arterienströmungsgeschwindigkeiten der Hyperlog-Gruppe

Messzeitpunkt	GGA-Gruppe (n=30)	Nicht-GGA-Gruppe (n=8)
Tag 1	67,1 cm/s ($\pm 27,7$) *	40,5 cm/s ($\pm 16,3$)
Tag 2	63,7 cm/s ($\pm 25,8$)	47,9 cm/s ($\pm 9,9$)
Tag 4	55,8 cm/s ($\pm 24,3$)	56,7 cm/s ($\pm 21,3$)
Tag 14	56,4 cm/s ($\pm 22,9$) *	36,2 cm/s ($\pm 9,0$)

* GGA-Gruppe vs. Nicht-GGA-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1)}=0,014$; $p_{(\text{Tag } 14)}=0,0203$; Students`-t-Test

3.6 Zusammenhang zwischen den Strömungsgeschwindigkeiten von Pfortader und V. lienalis

Im Verlauf von präoperativ nach postoperativ ließ sich eine Umkehr der Höhe der Strömungsgeschwindigkeiten nachweisen. Diese war bei der V. lienalis präoperativ noch deutlich höher. Postoperativ nahm die Strömungsgeschwindigkeit in der Pfortader jedoch so stark zu, dass sie von diesem Messzeitpunkten deutlich größer war als die Strömungsgeschwindigkeit der V. lienalis, die nur gering zugenommen hatte.

Im Verlauf vom 1. zum 2. Tag setzte sich dieser Anstieg weiter fort, wohingegen die Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader bis zum 14. Tag nahezu unverändert blieb und sich erst ab dem 3. Monat kontinuierlich reduzierte.

Über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten kam es von Tag 2 an zu einer Reduktion der Strömungsgeschwindigkeiten der V. lienalis, die das Niveau von präoperativ erreichte. Die Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader hatte sich hingegen nach 12 Monaten, gegenüber präoperativ, mehr als verdoppelt.

Im Zeitraum vom 2. Tag bis zum Ende des Beobachtungszeitraums veränderten sich die Strömungsgeschwindigkeiten von Pfortader und V. lienalis stets in die gleiche Höhe und Richtung. Die postoperative Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader war, im Gegensatz zur präoperativen, bis zum Ende des Beobachtungszeitraums stets höher als die Strömungsgeschwindigkeit der V. lienalis.

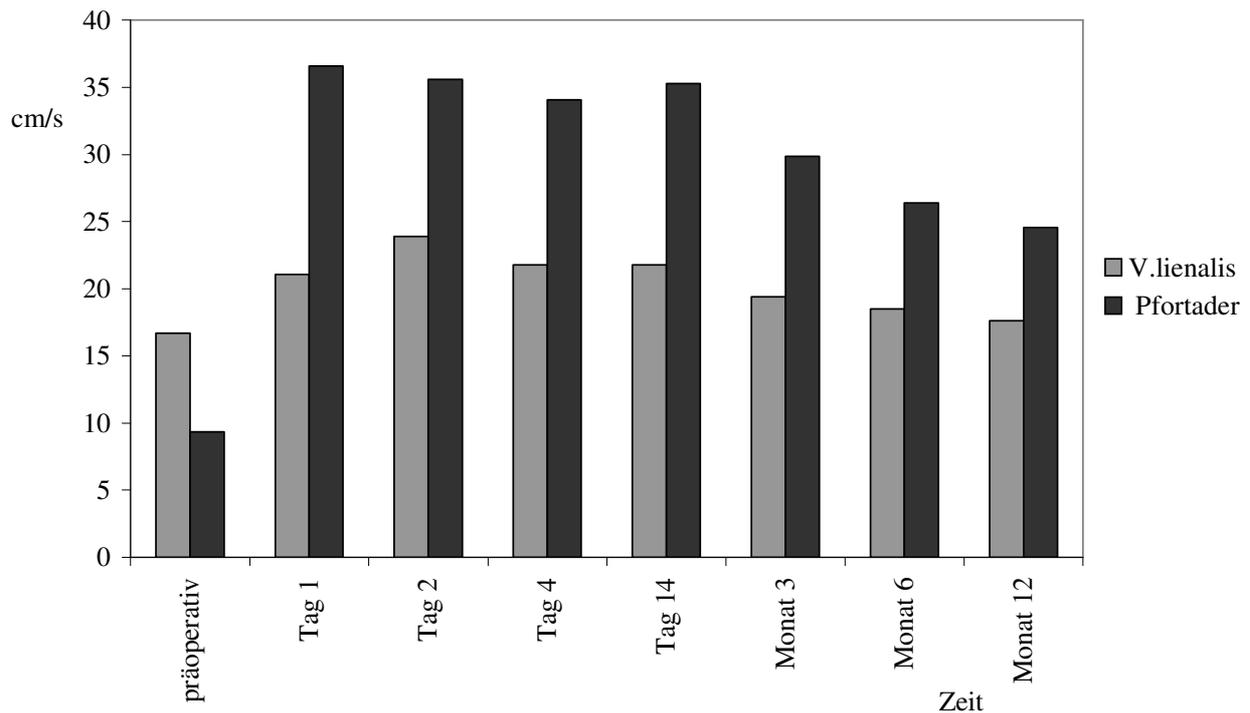


Abb. 3.22: Zusammenhang zwischen den Strömungsgeschwindigkeiten von Pfortader und V. lienalis (n=161)

3.7 Laborparameter in Abhängigkeit von der Organgrößengruppe

Die Laborparameter Quick, GOT, GPT, Bilirubin und γ -GT wurden in Abhängigkeit von der Organgrößengruppe miteinander verglichen. Die hierbei zugrunde liegende Frage war, welchen Einfluss die relative Organgröße auf die Syntheseleistung des Transplantats hat und ob die Organgrößengruppen unterschiedlich ausgeprägte laborchemischen Zeichen einer Cholestase aufweisen.

Dazu wurden die Laborwerte der Tage 1, 2, 4 und 14 der drei Organgrößengruppen miteinander verglichen. Waren die Unterschiede an den *einzelnen Tagen* nur sehr gering, so wurden die Mittelwerte der genannten vier Messzeitpunkte miteinander verglichen.

3.7.1 Quick-Wert

Als Ausdruck der Syntheseleistung des Transplantates wurden die Quick-Werte (%) der drei Organgrößengruppen verglichen.

Dieser war bei allen drei Gruppen an Tag 1 mit Werten zwischen 45% und 60% unterhalb der Norm (70-130% bei Kindern ab der 3. Lebenswoche).

Die Quick-Werte der Normo- und Hyperlog-Gruppe nahmen dann aber vom 1. bis 14. Tag stetig zu. Dagegen fiel der Quick-Wert der Hypolog-Gruppe bis zum 2.Tag noch weiter ab und stieg erst anschließend an. Erst nach 14 Tagen erreichte der Quick-Wert der Hypolog-Gruppe die Werte der anderen Gruppen.

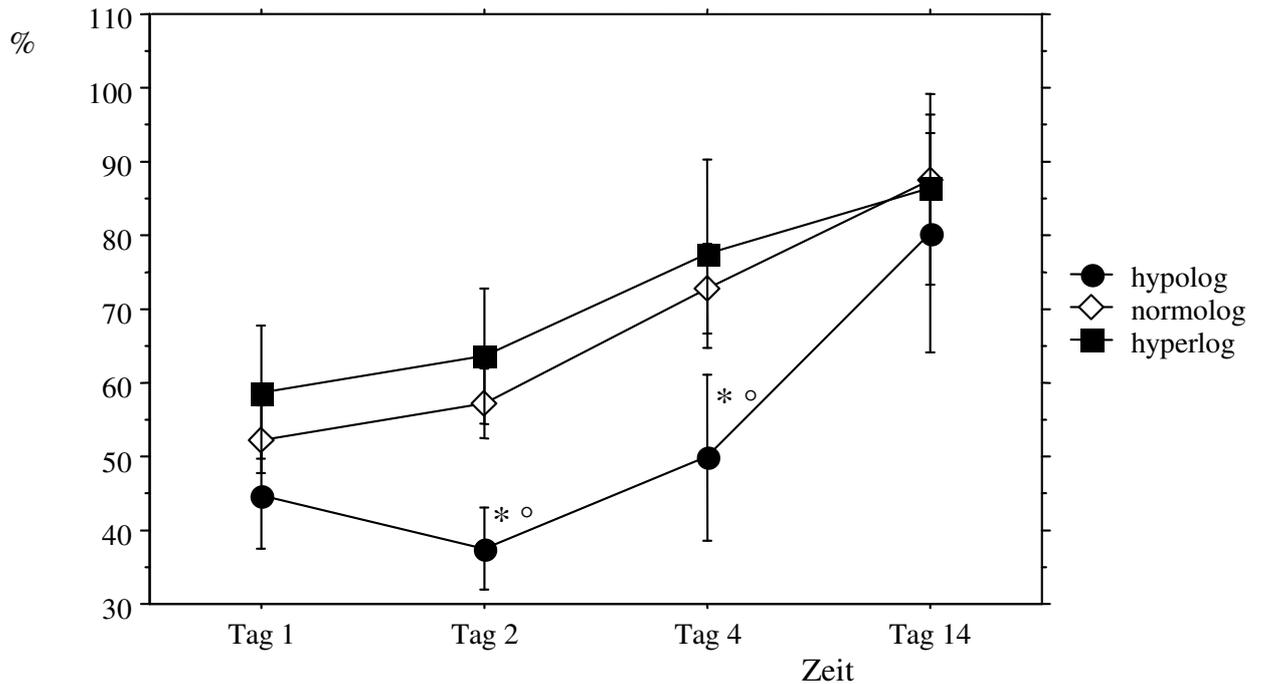


Abb. 3.23: Veränderungen des Quick-Wertes abhängig von der Organgrößengruppe

(* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} < 0,0001$; $p_{(\text{Tag } 4)} = 0,0018$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} = 0,0003$; $p_{(\text{Tag } 4)} = 0,0026$; ANOVA, Bonferroni- Test; Hypolog-Gruppe: $n=24$, Normolog-Gruppe: $n=99$, Hyperlog-Gruppe: $n=38$)

Die Hypolog-Gruppe wies an allen Messzeitpunkten den geringsten, die Hyperlog-Gruppe stets den höchsten, Quick-Wert auf.

Dieser Unterschied war am 2. und 4. Tag, sowohl in Bezug auf die Differenz zwischen Hypo- und Hyperlog-Gruppe, als auch in Bezug auf Hypo- und Normolog-Gruppe, am deutlichsten. 14 Tage nach LTX hatten alle drei Gruppen normale Quick-Werte erreicht.

Tabelle 3.24: Quick-Wert

Messzeitpunkt	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
Tag 1	44,8 % ($\pm 14,9$)	52,3 % ($\pm 20,2$)	58,7 % ($\pm 23,6$)
Tag 2	37,5 % ($\pm 11,7$) *°	57,2 % ($\pm 21,2$)	63,6 % ($\pm 24,4$)
Tag 4	50,0 % ($\pm 21,1$) *°	72,8 % ($\pm 26,5$)	77,5 % ($\pm 31,0$)
Tag 14	80,2 % ($\pm 26,5$)	87,3 % ($\pm 21,5$)	86,3 % ($\pm 26,8$)

* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} < 0,0001$; $p_{(\text{Tag } 4)} = 0,0018$; ° Hypolog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} = 0,0003$; $p_{(\text{Tag } 4)} = 0,0026$; ANOVA, Bonferroni- Test

3.7.2 GOT und GPT

Als Ausdruck einer Gewebeschädigung wurden die Leberenzyme GOT (ASAT) und GPT (ALAT) in Abhängigkeit von der Organgrößengruppe untersucht.

Der Wert der GPT war erwartungsgemäß bei allen drei Gruppen am 1. Tag nach LTX deutlich erhöht. Bis zum 2. postoperativen Tag blieb der GPT-Wert ungefähr auf diesem Niveau, nahm dann im Verlauf vom 2. zum 14. Tag kontinuierlich ab und erreichte schließlich normale Werte (Säuglinge: ≤ 36 U/l bzw. Kinder: ≤ 21 U/l).

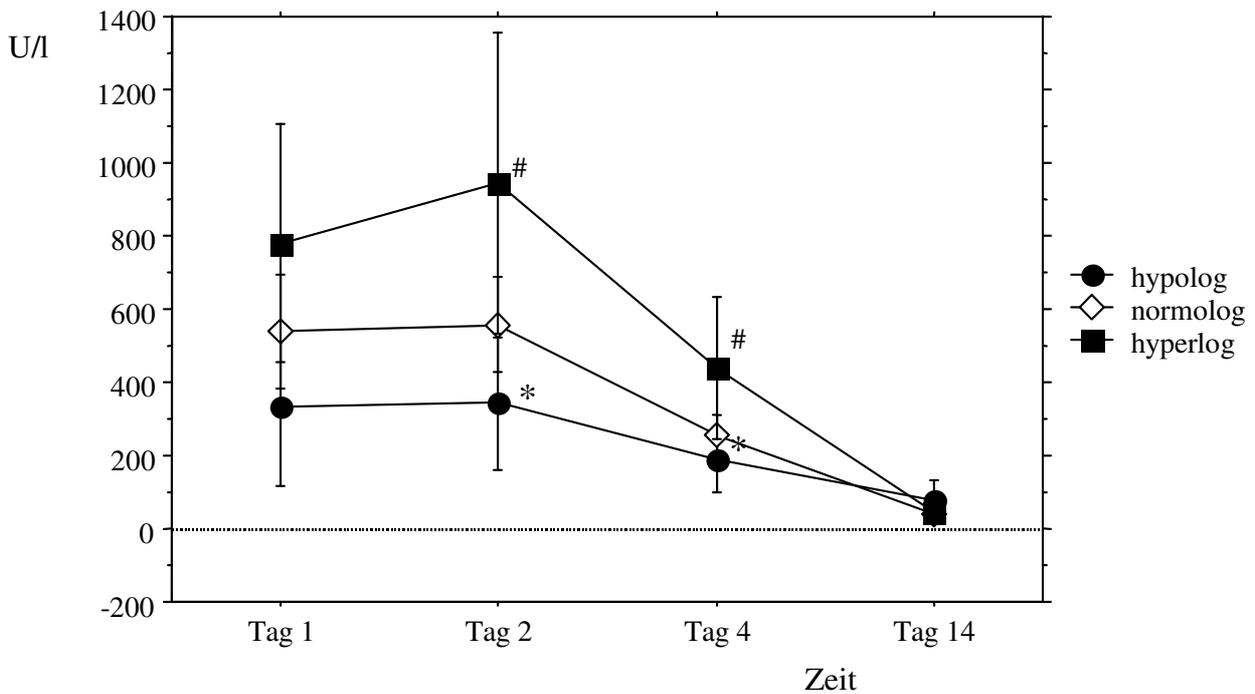


Abb. 3.24: Veränderungen des GPT-Wertes abhängig von der Organgrößengruppe

(* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} = 0,0054$; $p_{(\text{Tag } 4)} = 0,0088$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} = 0,0132$; $p_{(\text{Tag } 4)} = 0,0099$; ANOVA, Bonferroni- Test; Hypolog-Gruppe: $n=24$, Normolog-Gruppe: $n=99$, Hyperlog-Gruppe: $n=38$)

Der GPT-Wert der Hyperlog-Gruppe war am 1., 2. und 4. Tag am höchsten. Die Hypolog-Gruppe wies hingegen die niedrigsten Werte auf.

Dieser Unterschied war am 2. und 4. Tag in Bezug auf die Differenz zwischen Hyperlog-Gruppe und Hypo- bzw. Normolog-Gruppe am deutlichsten. Am 14. Tag war der Unterschied zwischen den drei Organgrößengruppen nur noch sehr gering und erreichte nahezu normale Werte.

Tabelle 3.24: GPT-Wert

Messzeitpunkt	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
Tag 1	334,4 U/l ($\pm 470,7$)	537,7 U/l ($\pm 718,4$)	780,4 U/l ($\pm 866,4$)
Tag 2	342,5 U/l ($\pm 384,7$) *	556,2 U/l ($\pm 612,1$) #	943,1 U/l ($\pm 1141,0$)
Tag 4	187,9 U/l ($\pm 192,5$) *	257,6 U/l ($\pm 259,4$) #	439,9 U/l ($\pm 522,2$)
Tag 14	6,3 U/l ($\pm 112,5$)	41,4 U/l ($\pm 73,4$)	45,4 U/l ($\pm 48,7$)

* Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(Tag\ 2)} = 0,0054$; $p_{(Tag\ 4)} = 0,0088$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(Tag\ 2)} = 0,0132$; $p_{(Tag\ 4)} = 0,0099$; ANOVA, Bonferroni- Test

Auch der GOT-Wert war erwartungsgemäß bei allen drei Gruppen am 1. Tag mehr oder weniger deutlich erhöht. Bis zum 2. postoperativen Tag blieb auch dieser ungefähr auf dem vorbestehenden Niveau und nahm dann bei allen drei Gruppen im Verlauf vom 2. zum 4. Tag deutlich ab. Bereits am 4. und 14. Tag wiesen alle drei Gruppen nahezu normale GOT-Werte auf (Säuglinge: ≤ 27 U/l bzw. Kinder: ≤ 22 U/l).

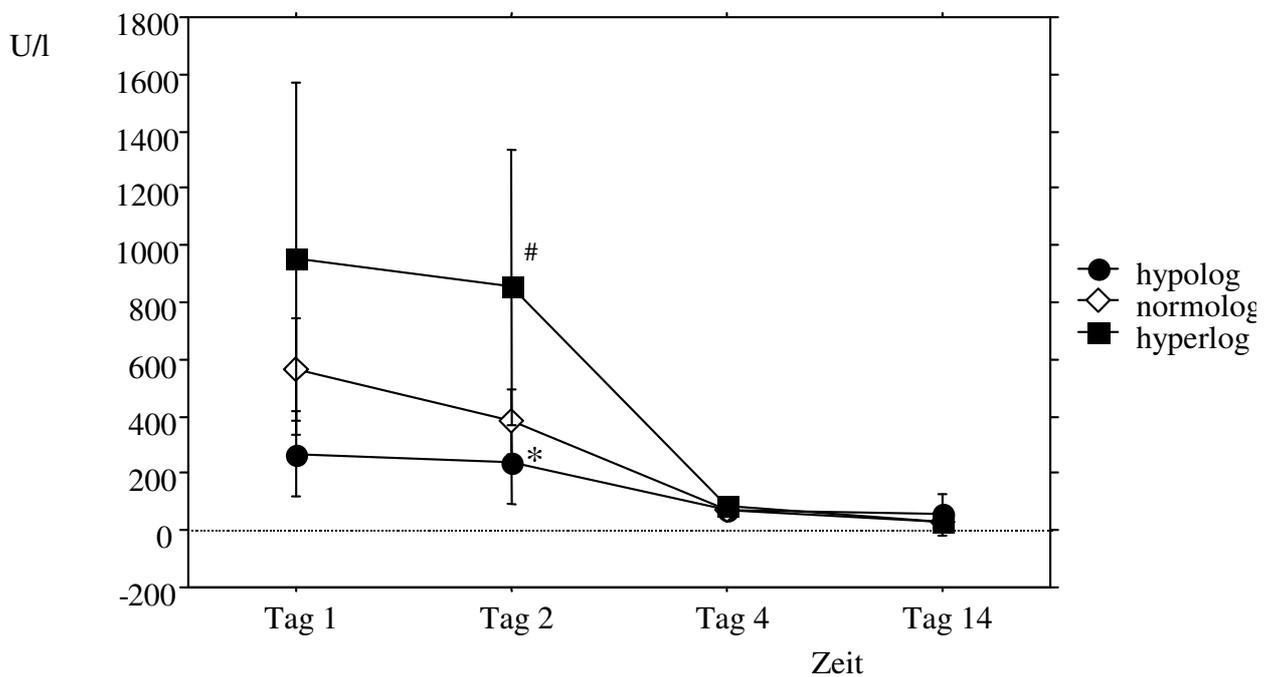


Abb. 3.25: Veränderungen des GOT-Wertes abhängig von der Organgrößengruppe

(*Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(Tag\ 2)} = 0,0060$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(Tag\ 2)} = 0,0039$; ANOVA, Bonferroni- Test; Hypolog-Gruppe: n=24, Normolog-Gruppe: n=99, Hyperlog-Gruppe: n=38)

Am 1. und 2. Tag wies die Hyperlog-Gruppe die höchsten GOT-Werte der drei Gruppen auf. Die Hypolog-Gruppe zeigte an den genannten Tagen die niedrigsten Werte. Dieser Unterschied war am 2. Tag in Bezug auf die Differenz zwischen Hyperlog-Gruppe und Hypo- bzw. Normolog-Gruppe am deutlichsten.

An Tag 4 und 14 unterschied sich der mittlere GOT-Wert der drei Organgrößengruppen nur noch sehr gering und das Enzym erreichte nahezu normale Werte.

Tabelle 3.26: GOT-Wert

Messzeitpunkt	Hypolog-Gruppe (n=24)	Normolog-Gruppe (n=99)	Hyperlog-Gruppe (n=38)
Tag 1	267,6 U/l ($\pm 332,6$)	563,2 U/l ($\pm 838,2$)	953,4 U/l ($\pm 1659,4$)
Tag 2	234,6 U/l ($\pm 304,8$) *	381,9 U/l ($\pm 536,0$) #	853,3 U/l ($\pm 1339,5$)
Tag 4	67,9 U/l ($\pm 55,3$)	71,2 U/l ($\pm 70,8$)	84,4 U/l ($\pm 77,4$)
Tag 14	54,2 U/l ($\pm 138,2$)	29,4 U/l ($\pm 34,2$)	27,0 U/l ($\pm 31,8$)

*Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} = 0,0060$; # Hyperlog-Gruppe vs. Normolog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 2)} = 0,0039$; ANOVA, Bonferroni- Test

3.7.3 Direktes Bilirubin

Signifikante Unterschiede des direkten Bilirubins, als Ausdruck einer mangelnden Funktions- bzw. Abbauleistung der Leber konnten zwischen den drei Organgrößengruppen an den einzelnen Tagen nicht festgestellt werden (ANOVA, Bonferroni- Test $p > 0,0167$).

Die mittlere Bilirubinkonzentration der Tage 1 bis 14 aber zeigte deutliche Unterschiede zwischen den drei Organgrößengruppen. Diese waren zwischen Hypo- und Hyperlog-Gruppe am deutlichsten.

Insgesamt war das direkte Bilirubin der Patienten der Hypolog-Gruppe mit $6,27 \mu\text{mol/l}$ ($\pm 4,47$)* am höchsten.

In der Normolog- und Hyperlog-Gruppe lag das direkte Bilirubin bei $5,42 \mu\text{mol/l}$ ($\pm 5,06$) und $4,42 \mu\text{mol/l}$ ($\pm 3,31$) (*Hypolog-Gruppe vs. Hyperlog-Gruppe $p_{(\text{Tag } 1-14)} = 0,0065$; ANOVA, Bonferroni- Test).

3.7.4 γ -GT

Zwischen der Höhe des Cholestaseparameters γ -GT und der relativen Organgröße ließ sich kein Zusammenhang nachweisen (Daten wurden nicht dargestellt.)

3.8. Entwicklung der Leber- und Milzlänge

3.8.1 Leberlänge

Die 14 Tage nach LTX sonographisch festgestellte Leberlänge war knapp 3 cm größer als die native Leberlänge, die präoperativ gemessen wurde. Die Leberlänge blieb im Folgenden postoperativen Beobachtungszeitraum nahezu konstant.

Die durchschnittliche Leberlänge betrug präoperativ 7,9 cm ($\pm 2,4$), 10,5 cm ($\pm 2,3$) nach 14 Tagen, 10,0 cm ($\pm 2,4$) nach 3 Monaten, 9,6 cm ($\pm 1,6$) nach 6 Monaten und schließlich 9,8 cm ($\pm 1,6$) nach 12 Monaten.

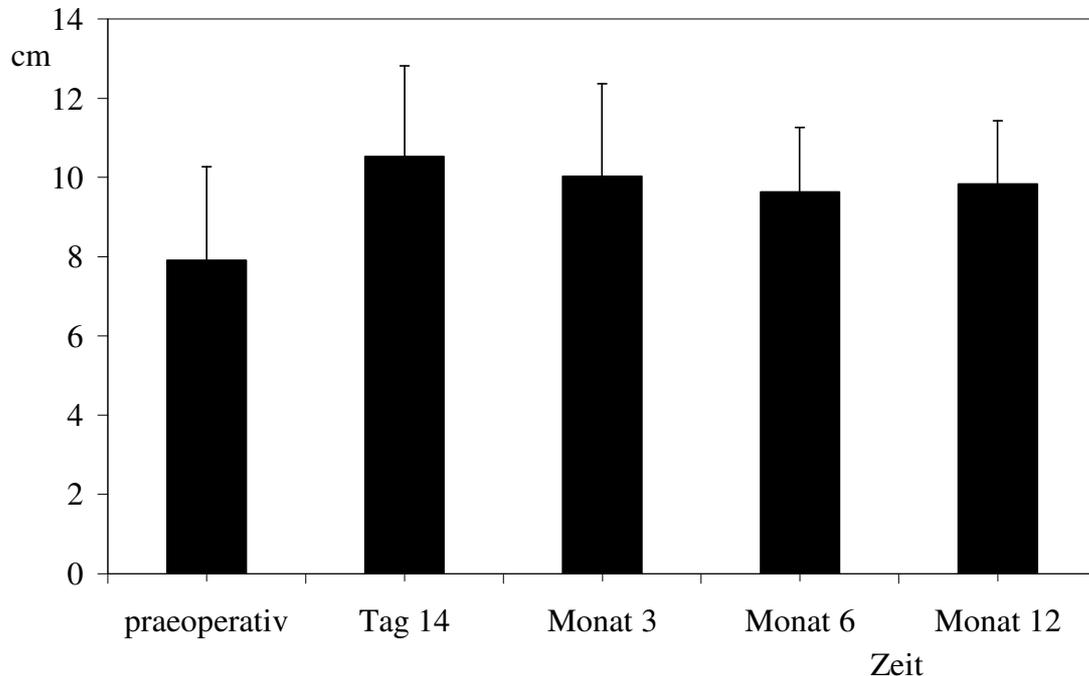


Abb. 3.26: Entwicklung der Leberlänge nach LTX (n=161)

3.8.2 Milzlänge

In der ersten Messung der Milzlänge 14 Tage nach LTX konnte eine geringe Längenreduktion nachgewiesen werden. Diese setzte sich bis zum 3. Monat fort und blieb schließlich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums auf diesem Niveau. Die Milzlänge war damit ein Jahr nach LTX gut 1 cm geringer als präoperativ.

Die durchschnittliche Milzlänge der Patienten betrug präoperativ 9,8 cm ($\pm 3,7$), 9,4 cm ($\pm 3,3$) nach 14 Tagen, 8,4 cm ($\pm 3,2$) nach 3 Monaten, 8,7 cm ($\pm 3,0$) nach 6 Monaten und schließlich 8,6 cm ($\pm 2,4$) nach 12 Monaten.

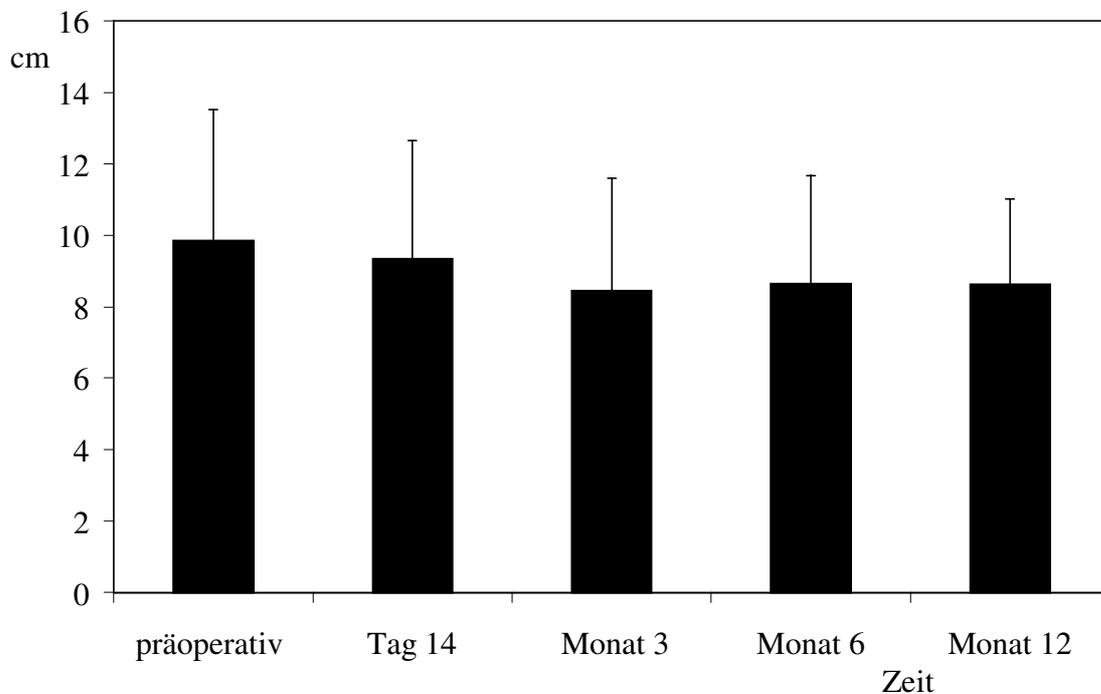


Abb. 3.27: Entwicklung der Milzlänge nach Lebertransplantation (n=161)

4 Diskussion

Bis heute konnte nicht sicher geklärt werden, welche genauen Umstände für die deutlich höhere Morbidität und Letalität der Empfänger von hypologen Organen verantwortlich sind. Das SFSS wird mit verschiedenen pathologischen Gegebenheiten, wie Cholestase, Koagulopathie und Aszites in Verbindung gebracht, die aber nicht nur als Ausdruck, sondern auch als Folge des SFSS betrachtet werden müssen [28, 106, 107, 110, 117-120].

Das Auftreten eines SFSS wiederum steht mit verschiedenen prädisponierenden Faktoren in Zusammenhang, wie z.B. der Organqualität (kalte Ischämie, anatomische Variationen), Eigenschaften des Spenders (Alter > 50J, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation), Eigenschaften des Empfängers (UNOS- oder Child- Turcotte- Score, Grad der portalen Hypertension bzw. Vorerkrankungen, metabolischer Status) und der chirurgischen Technik [28, 103].

Welche Stellung die Perfusion des Transplantates bezüglich des Patientenüberlebens bzw. der Entwicklung eines SFSS einnimmt, ist bis dato nicht klar. Vermutet wurde aber ein pathologisch erhöhter Pfortaderfluss bei erniedrigtem arteriellem Fluss.

Gegenstand dieser Arbeit ist nun die Frage, welchen Einfluss die relative Organgröße tatsächlich auf die postoperativen Perfusionsverhältnisse im Lebertransplantat hat. Dabei wurde auch untersucht, inwiefern sich Organgröße und Perfusion auf die Syntheseleistung des Transplantates und die Ausbildung einer Cholestase auswirken. Weiterhin sollten die Zusammenhänge zwischen der vorbestehenden Erkrankung des Empfängers bzw. portaler Hypertension und postoperativer Transplantatperfusion aufgezeigt werden.

Wie auch von anderen Autoren beschrieben, weisen hypologe Organe in der vorliegenden Studie eine höhere Letalität als normo- und hyperloge Organe auf [28, 102-104, 107].

Die geringsten Organverluste wurden bei normologen, gefolgt von den hyperlogenen Organen, festgestellt. Die Unterschiede des Organüberlebens zwischen den drei Organgrößengruppen stellten sich allerdings als nicht signifikant heraus.

Ein ähnlicher Trend zeigte sich auch in Bezug auf das Patientenüberleben. Anders als von anderen Autoren beschrieben, waren die Unterschiede im Patientenüberleben aber nicht so ausgeprägt wie beim Organüberleben und erreichten ebenfalls keine statistische Signifikanz [86].

Trotzdem war das Überleben der Patienten mit hypologen Transplantaten geringer, als das von Patienten mit normo- oder hyperlogenen Organen. Hervor zu heben ist, dass sich fast alle Todesfälle der Hypolog-Gruppe in den ersten zwei Monaten nach LTX ereigneten, wohingegen die der Normo- und Hyperlog-Gruppe verteilt innerhalb der ersten 2 Jahren nach LTX auftraten. Patienten mit normologen Organen zeigten dabei die höchste Überlebensrate.

Die Ergebnisse dieser Studie erlauben eine nähere Klärung der Ursache für die deutlich höhere Morbidität und Letalität der Patienten mit hypologen Organen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es, bezüglich der maximalen Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica, nach LTX zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den drei Organgrößengruppen gibt.

Die arterielle Strömungsgeschwindigkeit hypologer Organe war deutlich niedriger als die normo- und hyperloger. Signifikant waren diese zentralen Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen innerhalb der ersten 14 Tagen nach LTX. Die hyperlogenen Organe hingegen zeigten die signifikant höchsten Strömungsgeschwindigkeiten. Präoperativ wiesen alle drei Organgrößengruppen überhöhte Flussgeschwindigkeiten auf. Intraoperativ, unmittelbar nach Implantation des Organs, kam es bei allen drei Gruppen zu deutlichen Geschwindigkeitsreduktionen, womit die arteriellen Flussgeschwindigkeiten unterhalb des Optimums lagen. Bei den Transplantaten der Normo- und Hyperlog-Gruppe kam es daraufhin bereits am ersten Tag nach LTX zu einer Normalisierung der Strömungsgeschwindigkeiten. Die arterielle Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe hingegen zeigte erst nach sechs Monaten normal hohe Werte. Sie lag in der Hypolog-Gruppe ein halbes Jahr lang nach LTX stets unterhalb von 40 cm/s.

Bemerkenswert ist auch, dass nur die Strömungsgeschwindigkeit der Normolog-Gruppe von Tag 1 an bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nahezu gleich- und normalhoch blieb, wohingegen die der Hyperlog-Gruppe im Verlauf von intraoperativ nach Tag 1 deutlich anstieg und dann erst im Laufe der nächsten Wochen normal hohe Werte erreichte.

Auch die Darstellung der arteriellen Strömungsgeschwindigkeiten in Korrelationsdiagrammen zeigte, dass in den ersten 14 Tagen nach LTX die relative Organgröße mit den zentralen Strömungsgeschwindigkeiten direkt korreliert.

Die Messungen in der Peripherie erbrachten keinen Zusammenhang zwischen arterieller Strömungsgeschwindigkeit und der Organgrößengruppe.

Die Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe war, gegenüber den anderen Gruppen, also weder geringer, noch zeigte sich eine verzögerte Normalisierung, wie es bei zentralen Messungen der Fall war. Allerdings wurde auch in der Peripherie präoperativ eine überhöhte arterielle Flussgeschwindigkeit und postoperativ ein deutlicher Abfall der Strömungsgeschwindigkeit beobachtet. Von da an veränderten sich die Strömungsgeschwindigkeiten, anders als zentral, nicht mehr.

Die arterielle Strömungsgeschwindigkeit im Lebertransplantat zeigte zentral signifikante Unterschiede zwischen den drei Organgrößengruppen, die in der Peripherie nicht nachzuweisen waren. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass im Lebertransplantat die arterielle Perfusion derart reguliert wird, dass in der Peripherie die erforderliche Durchblutung erreicht wird.

Über die Perfusionsverhältnisse in Lebertransplantaten von Kindern ist bisher nur wenig bekannt. Es gibt zwar einzelne Studien, in denen auch einige Kinder involviert sind, die Daten dieser Arbeiten sind aber, aufgrund der Durchmischung mit erwachsenen Empfängern, mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nur bedingt vergleichbar. Die meisten der erschienen Studien über die Perfusion in Lebertransplantaten behandeln zudem überwiegend die portalvenösen Drücke und Volumina. Über die arteriellen Perfusionsverhältnisse in Teil-Lebertransplantaten ist bislang nur wenig veröffentlicht worden.

Marcos et al. veröffentlichten die bisher einzige Studie, die sich mit der *arteriellen* Strömungsgeschwindigkeit in Leberlebendorganen beschäftigt. Diese umfasst nur erwachsene Empfänger von hypologen Teillebern [86].

Marcos et al. zeigten in ihrer Studie, dass die maximale arterielle Flussgeschwindigkeit präoperativ im Spender und postoperativ im Empfänger an den Tagen 1, 2 und 3 deutlich niedriger in der Gruppe mit einer GRBW $<0,9\%$ als bei Patienten mit einer GRBW $>1,2\%$. Innerhalb der ersten postoperativen Woche zeichnete sich, was die arterielle Strömungsgeschwindigkeit betraf, in beiden Gruppen ein steigender Trend ab. Dies deckt sich mit den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit. Auch der in der vorliegenden Studie festgestellte intraoperative Abfall der maximalen arteriellen Strömungsgeschwindigkeit wurde von Marcos et al. ebenfalls beobachtet. Beschrieben wurde außerdem, dass das arterielle Flussvolumen nach Implantation deutlich geringer

war als zuvor im Spender. Die Reduktion des arteriellen Volumens machte bei einigen Patienten 50-75% aus. Gleichzeitig nahm das portalvenöse Volumen deutlich zu. Diese Korrelation zwischen den Veränderungen von arteriellem und portalvenösem Fluss war aber nicht signifikant [43].

An dieser Stelle stellt sich allerdings die Frage, auf welche Weise das Volumen eines hepatischen Gefäßes ermittelt werden kann, da die zur Berechnung erforderlichen Parameter, wie z.B. die Gefäßweite, die stark variieren kann, die Definition des Messpunktes und die veränderte Anatomie nach LTX, sehr starken Störfaktoren unterlegen sind.

In der Arbeit von Marcos et al. stimmten die Veränderungen von Strömungsgeschwindigkeit und Volumen überein. Es ist aber fraglich, ob vom Flussvolumen, das von den folgenden Autoren untersucht wurde, auf die Strömungsgeschwindigkeit geschlossen werden darf und umgekehrt. Bekanntermaßen kann das durchfließende Volumen in Arterien durch Vasokonstriktion oder -dilatation aktiv reguliert werden, wodurch auch die arterielle Strömungsgeschwindigkeit, die maßgeblich von der Weite der arteriellen Gefäße abhängt, reguliert wird. Darüber hinaus werden, wenn dies zur Aufrechterhaltung der physiologischen Perfusion notwendig ist, arterio-venöse Shunts in der Leber geöffnet.

Dieser Sachverhalt, bezüglich der Regulationsvorgänge, legt nahe, dass von der Strömungsgeschwindigkeit nur bedingt auf das arterielle Flussvolumen geschlossen werden kann.

Shimamura et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen relativer Organgröße und arteriellem Flussvolumen. Sie stellten in ihrer Studie, die Kinder und Erwachsene umfasste, im Gegensatz zu Marcos et al., fest, dass keine Korrelation zwischen relativer Organgröße und arteriellem Flussvolumen/100g Lebermasse besteht. Dabei beinhaltete die Gruppe der Patienten mit einem Transplantatgewicht von >70% des SLV alle Kinder, die Gruppe mit einem Transplantatgewicht von <40% des SLV alle Erwachsenen. Es konnte gezeigt werden, dass die hypologen Organe drei Stunden nach Reperfusion zwar von geringeren Flussvolumina als die hyperlogen Organe durchströmt wurden, diese Volumendifferenz war aber nicht signifikant [110].

Bezüglich des postoperativ reduzierten arteriellen Flusses stellten Troisi et al. ähnliches wie Marcos et al. fest. Sowohl das arterielle Flussvolumen/min, als auch das Flussvolumen/100g Lebermasse war im Spender signifikant größer als anschließend im

Empfänger. Sie zeigten außerdem, dass bei einigen Patienten, deren A. lienalis aufgrund zu hoher portalvenöser- bzw. zu geringer arterieller Flussvolumina ligiert wurde, der arterielle Fluss dadurch signifikant verbessert werden konnte [118].

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Garcia-Valdecasas et al. Auch sie bestimmten das arterielle Flussvolumen zunächst noch im Spender und anschließend eine Stunde nach Reperfusion im Empfänger. Dabei konnten sie zeigen, dass sich die arteriellen Flussmessungen zwischen Spender und Empfänger nicht signifikant voneinander unterschieden. Dahingegen stiegen die Flussvolumina der Pfortader um etwa 282% an [59, 86].

Die postoperative Zunahme des portalvenösen Flussvolumens korrelierte also noch deutlicher als bei Marcos et al. nicht mit einer Abnahme des arteriellen Flussvolumens.

Das eingangs erwähnte und von anderen Autoren beobachtete Phänomen des „hepatic arterial buffer response“ [121] konnte damit von Garcia-Valdecasas und Marcos et al. nicht bestätigt werden. Ob die verschiedentlich diskutierte Ligatur der A. lienalis [118] den arteriellen Blutfluss zu erhöhen vermag, sei noch unklar [106, 110, 118].

Beide zu diesem Thema erscheinende Arbeiten (Marcos et al. und die vorliegende) deuten darauf hin, dass die arterielle Strömungsgeschwindigkeit nach LTX von der relativen Organgröße maßgeblich beeinflusst wird. Die vorliegende Arbeit umfasst zudem 161 Kinder und weist enger definierte Organgrößengruppen auf als die Studie von Marcos et al.

Der Resistenz Index scheint postoperativ in keinem Zusammenhang mit der Organgröße zu stehen, da sich der RI der hypo-, normo- und hyperlogenen Lebertransplantate nicht voneinander unterschied. Präoperativ war dieser erwartungsgemäß sowohl zentral, als auch in der Peripherie deutlich überhöht. Die Ursache dafür liegt vermutlich in den Gegebenheiten der vor LTX meist zirrhotischen Leber: Aufgrund der feingeweblichen Umbauvorgänge, die eine zirrhotische Leber aufweist, herrscht ein deutlich erhöhter Widerstand in der Leber. Zum einen erklären diese unphysiologische Widerstandserhöhung, zum anderen möglicherweise auch die arterielle Vasokonstriktion, aufgrund der häufig bestehenden Mangelversorgung, die in zirrhotischen Lebern bekannte Erhöhung der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit und des sich daraus errechnenden RI.

Die Betrachtung des RI, in Abhängigkeit von der Organgrößengruppe, zeigt deutlich, dass der RI der Hypolog-Gruppe präoperativ signifikant geringer ist, als jener der Normo- und Hyperlog-Gruppe.

Die Ursache dafür könnte sein, dass die Indikation zur Lebertransplantation in der Hypolog-Gruppe deutlich seltener Gallengangatresie war als in den beiden anderen Gruppen. Patienten mit GGA weisen, verglichen mit andersartig Erkrankten, deutliche Zeichen der portalen Hypertension und Leberzirrhose mit oben erwähnten Umbauvorgängen auf. Diese beeinflussen, wie oben bereits ausgeführt, die Höhe des Resistenz Index maßgeblich.

Ebenso wie die arterielle Strömungsgeschwindigkeit nahm auch der Resistenz Index nach Implantation des Spenderorgans ab. Die Erklärung hierfür liegt wahrscheinlich in der Tatsache, dass nach LTX wieder die physiologische Gefäßarchitektur der Leber mit entsprechend reduziertem Widerstand vorliegt. Wie zentral, konnte präoperativ auch in der Peripherie der geringste RI in der Hypolog-Gruppe festgestellt werden, diese Differenz war allerdings nicht signifikant.

In der Normo- und Hyperlog-Gruppe zeigte sich bereits am 1. Tag eine deutliche Reduktion des RI. In der Hypolog-Gruppe war er hingegen an Tag 1 weiter angestiegen und damit deutlich höher als der Resistenz Index der Normo- und Hyperlog-Gruppe. Die Ursache hierfür ist unklar; sie könnte möglicherweise in der oft beschriebenen Gewebeschädigung von hypologen Lebertransplantaten nach Reperfusion liegen. Diese Schädigung führt zu einer arteriellen Vasokonstriktion mit konsekutiv ansteigendem Widerstand und erhöhtem Resistenz Index. Dieser Anstieg in der Hypolog-Gruppe hatte sich am 2. Tag bereits wieder normalisiert. Es kann also festgestellt werden, dass sich der Resistenz Index von hypo-, normo- und hyperlogen Lebertransplantaten postoperativ nicht voneinander unterscheidet. Der Gefäßwiderstand in Lebertransplantaten wird von der relativen Größe des Organs dementsprechend nicht beeinflusst.

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Einfluss der relativen Organgröße auf die postoperativen Strömungsgeschwindigkeiten der Pfortader nicht nachgewiesen werden.

Die portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog- Gruppe war zwar sowohl zentral als auch peripher an den Messzeitpunkten intraoperativ, an Tag 2 und Tag 4 etwas höher als in der Normo- und Hyperlog-Gruppe, diese Differenzen waren aber nur sehr gering. Obwohl nach der Implantation von hypologen Organen das gesamte native portalvenöse Blutvolumen die verhältnismäßig zu kleine Leber durchströmt, scheint dadurch die Strömungsgeschwindigkeit nicht beeinflusst zu werden. Die Patienten mit

hypologen Organen litten, verglichen mit den anderen Organgrößengruppen, zu einem relativ geringen Teil unter GGA. Daher würde man annehmen, dass die Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader präoperativ in der Hypolog-Gruppe geringer sein müsste als in den anderen Organgrößengruppen. Tatsächlich war aber das Gegenteil der Fall: Die portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe war präoperativ die höchste. Diese Differenz war sowohl bei den zentralen Messungen, als auch bei den Peripheren, signifikant.

Die portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit hypologer Organe war also bereits präoperativ signifikant höher als bei normo- und hyperlogenen Organen. Die postoperativ beobachteten geringfügig höheren Strömungsgeschwindigkeiten könnten also möglicherweise auf dieselbe Ursache zurückzuführen sein, wie die bereits präoperativ höheren Strömungsgeschwindigkeiten.

Eine Erklärung ist möglicherweise das deutlich höhere mittlere Alter der Empfänger von hypologen Organen. Die Kinder der Hypolog-Gruppe waren zum Zeitpunkt der LTX im Mittel bereits 7,2 Jahre alt. Es ist anzunehmen, dass sich bei Ihnen die pathophysiologischen Verhältnisse bei Leberzirrhose bereits vor längerer Zeit manifestiert hatten und dementsprechend zum Zeitpunkt der LTX stärker ausgeprägt waren.

Auch die fehlende Korrelation von relativer Organgröße und portaler Strömungsgeschwindigkeit bestätigt die Feststellung, dass die Strömungsgeschwindigkeit in hypologen Lebertransplantaten nicht höher ist als die in normo- oder hyperlogenen. Die postoperativen portalvenösen Strömungsgeschwindigkeiten nahmen bei allen Organgrößengruppen deutlich zu.

Im Verlauf von präoperativ bis zum zweiten Tag war eine gleichmäßige Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit von etwa 8 cm/s bis etwa 34 cm/s zu beobachten. Diese Zunahme ist dadurch zu erklären, dass es nach Implantation des Organs mit intakter Gefäßarchitektur zu einem drastischen Abfall des Widerstandes und gleichzeitig sehr hohem einströmenden portalen Blutvolumen kommt. Das bei Leberzirrhose bzw. portaler Hypertension prähepatisch deutlich erhöhte portale Blutvolumen durchströmt die nach LTX wieder passierbare Leber. In diesem Zusammenhang konnten Garcia-Valdecasa et al. und Troisi et al. in klinischen Studien zeigen, dass das portale Flussvolumen im Empfänger mit einer Zunahme von 282% signifikant größer war, als noch im Spender [86].

Ab dem 4. postoperativen Tag normalisierte sich die Strömungsgeschwindigkeit wieder, nachdem sich der prähepatische portale Druck gesenkt hatte. Dies konnte bei allen drei Organgrößengruppen beobachtet werden.

Von da an nahm die Strömungsgeschwindigkeit langsam und konstant ab und lag ein Jahr nach LTX bei allen Patientengruppen bei etwa 25 cm/s. Auffällig ist, dass die portale Strömungsgeschwindigkeit in der Peripherie ab dem ersten postoperativen Tag in allen drei Gruppen nahezu konstant geblieben war. Diese in der Peripherie frühpostoperativ nahezu konstante Strömungsgeschwindigkeit wurde auch schon beim arteriellen Fluss beobachtet.

Der Grund hierfür könnte sein, dass die Leber mittels bestimmter Regulierungsvorgänge die Perfusion derart moduliert, dass in der Peripherie die optimalen Durchblutungsverhältnisse herrschen.

Die Beobachtungen der vorliegenden Studie bezüglich des Pfortaderflusses stehen im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Marcos et. al. Sie wiesen in ihrer klinischen Studie eine signifikante Korrelation zwischen Pfortaderfluss und GRWR nach. Am ersten postoperativen Tag betrug die portale Strömungsgeschwindigkeit bei Vollorgantransplantationen 30 cm/sec, hingegen waren es bei einem GRWR von >1,2% schon 50 cm/sec und bei GRWR <0,9% sogar 115 cm/sec. Bei Vollorganen nahm die portale Strömungsgeschwindigkeit nach ihrem postoperativ beobachteten Anstieg langsam wieder ab. Hingegen zeigte sich bei hypologen Organen ein dramatischer postoperativer Anstieg und anschließend ein deutlicher Abfall der Strömungsgeschwindigkeit. Nach 30 Tagen waren, bezüglich der maximalen portalen Strömungsgeschwindigkeit, zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede mehr feststellbar [122].

In der genannten Studie waren allerdings, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, nur 39 Patienten untersucht worden, die zudem erwachsen waren.

Alle weiteren veröffentlichten Studien befassen sich nicht mit der Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader, sondern mit dem Flussvolumen oder dem Pfortaderdruck. Die direkte Beziehung bzw. der Zusammenhang zwischen portalvenösem Druck und portalvenöser Strömungsgeschwindigkeit ist variabel und kann von hepatischen und extrahepatischen Faktoren abhängen. Sie verhalten sich nicht parallel zueinander [43].

Das bedeutet, dass die Ergebnisse der im Folgenden erwähnten Studien nicht direkt mit denen der vorliegenden zu vergleichen sind. Von verschiedenen Autoren wurde

beobachtet, dass scheinbar der Pfortaderdruck und das portalvenöse Flussvolumen mit der relativen Organgröße zusammenhängen.

Shimamura et al. zeigten in einer Studie, die Kinder und Erwachsene beinhaltet, dass das portalvenöse Flussvolumen, bezogen auf das Organgewicht, bei einer Lebergröße von weniger als 40% vom Standardlebervolumen drei Stunden nach Reperfusion signifikant höher war als bei einer relativen Lebergröße von mehr als 75% [43, 86, 104, 110, 119, 120, 123, 124].

Sie und viele andere Autoren sehen in diesem exzessiven Pfortaderfluss den Grund für die häufigere postoperativen Dysfunktion von hypologen Organen. Dieser führt ihnen zufolge zu einer direkten und indirekten Organschädigung und ist unter Umständen sogar für das Leberversagen von hypologen Organen verantwortlich [122, 124].

Ito et al. stellten fest, dass Organe mit einer GRWR $< 0,8\%$ nicht nur unmittelbar nach Reperfusion, sondern auch am zweiten, vierten, neunten und elften Tag postoperativ signifikant höhere portalvenöse Drücke hatten. Dieser hohe Pfortaderdruck schien auch mit deutlich schlechteren Laborparametern in Zusammenhang zu stehen und korrelierte mit einem schlechteren Patienten- und Organüberleben [104, 117, 120].

Auch von anderen Autoren wurde die Beobachtung gemacht, dass hypologe Organe in der postoperativen Phase deutlich höhere portalvenöse Drücke aufweisen als normologe Organe [86, 125].

Es scheint demnach nicht, wie vermutet, die Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader, sondern eher der portalvenöse Druck bzw. das portalvenöse Flussvolumen mit der relativen Organgröße in Zusammenhang zu stehen. Anders ausgedrückt nimmt die relative Organgröße weniger Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit, als vielmehr auf das portalvenöse Flussvolumen bzw. den portalen Druck.

Die Strömungsgeschwindigkeit der Milzarterie scheint von der relativen Organgröße der transplantierten Leber nicht wesentlich beeinflusst zu werden. Die Strömungsgeschwindigkeit der Hypolog-Gruppe war zwar präoperativ und an Tag 1 nach LTX am höchsten, diese Differenz war aber nicht signifikant.

Auch die Strömungsgeschwindigkeit der V. lienalis war in der Hypolog-Gruppe etwas höher als in den anderen Gruppen, auch diese Differenz war aber nur gering. Postoperativ wurde gegenüber präoperativ in allen Gruppen eine deutliche Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit der A. lienalis festgestellt.

Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass der venöse Abfluss der Milz nach LTX erleichtert ist und damit auch die arterielle Perfusion wieder verbessert wird. Diese Vermutung erhärtet sich dadurch, dass nach der Drucksenkung im Einflussbereich der Pfortader (nach LTX) auch die Strömungsgeschwindigkeit der V. lienalis deutlich angestiegen war. Wie auch bei der Arterie, reduzierte sich die Strömungsgeschwindigkeit der Vene nach etwa zwei Wochen wieder und pendelte sich auf normal hohe Werte ein.

Es konnte also nicht nur festgestellt werden, dass die Milzperfusion durch die Veränderungen bei portaler Hypertension beeinflusst wird, sondern auch, dass nach LTX die Flussverhältnisse in der Milz durch die postoperativen Veränderungen im portalen Einstromgebiet maßgeblich verändert werden. Weder die Strömungsgeschwindigkeit der V. lienalis aber, noch die der Arterie, wird durch die relative Organgröße des Lebertransplantates beeinflusst.

Studien über die Perfusion der Milz nach Lebertransplantation sind bisher nicht veröffentlicht worden, um an dieser Stelle diskutiert werden zu können.

Um den Einfluss der präoperativ vorbestehenden Leberzirrhose bzw. portalen Hypertension, die v.a. bei Patienten mit GGA ausgeprägt ist, auf die postoperative Perfusion zu untersuchen, wurden die 161 Patienten dieser Studie in die beiden Gruppen „GGA“ und „Nicht-GGA“ geteilt. Anschließend wurde deren Strömungsgeschwindigkeiten von Pfortader und Arterie miteinander verglichen. Es konnte eindeutig gezeigt werden, dass die portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit in den ersten 14 Tagen nach LTX signifikant höher bei den Patienten war, die unter GGA litten. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Erkenntnissen anderer Autoren [118, 126].

Neuere Studien haben sich mit den unterschiedlichen portalvenösen Drücken von Patienten mit und ohne Zirrhose befasst.

Eguchi et al. stellte z.B. fest, dass bei Patienten mit Zirrhose der portalvenöse Druck nicht nur präoperativ deutlich höher war, sondern auch, dass der Druck in dieser Gruppe postoperativ deutlich stärker und schneller angestiegen war. Sie stellten außerdem einen Zusammenhang zwischen Leberregeneration und postoperativem Pfortaderdruck her. Dieser korrelierte nämlich mit der Leberregeneration, die deutlich stärker in der Zirrhose-Gruppe ausgeprägt war [117].

Dass Patienten mit Zirrhose zu persistierend hohen portalvenösen Drücken neigen, stellten auch Kiuchi et al. fest [124].

Sehr interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Studie von Soejima et al. Sie beobachteten, dass von den erwachsenen Empfängern von hypologen Organen 44% der Patienten mit vorbestehender Zirrhose ein SFSS entwickelten, wohingegen dies nur bei 5% der Patienten ohne Zirrhose beobachtet wurde [28, 106, 110, 120, 122, 124].

Sie schlussfolgern daraus, dass die Patienten mit Zirrhose oder portaler Hypertension ein höheres Transplantatvolumen benötigen als die übrigen. Der Vergleich der Strömungsgeschwindigkeiten von GGA- und Nicht-GGA-Patienten innerhalb der Organgrößengruppe zeigte erstaunlicherweise, dass sich die portalvenösen Strömungsgeschwindigkeiten in der Normolog-Gruppe postoperativ nur marginal voneinander unterschieden.

Die Strömungsgeschwindigkeitsdifferenzen von GGA- und Nicht-GGA-Patienten in der Hypo- und Hyperlog-Gruppe differierten hingegen erwartungsgemäß z.T. signifikant.

Auch die arterielle Strömungsgeschwindigkeit der Patienten mit GGA war in den ersten 14 Tagen nach LTX z.T. signifikant höher als die der Nicht-GGA-Patienten.

Diese Tatsache spricht dafür, dass bei Patienten mit GGA nach LTX insgesamt ein hyperdynamischer Status vorherrscht, weil nicht nur die portalvenöse, sondern auch die arterielle Strömungsgeschwindigkeit bei diesen Patienten deutlich größer ist.

Unter Einbeziehung dieser Erkenntnisse, sollte vor einer geplanten LTX nicht nur die erwartete relative Organgröße berücksichtigt werden, sondern auch das Ausmaß der portalen Hypertension. Auf diese Weise kann das Risiko der Entwicklung eines SFSS genauer abgeschätzt werden.

Wie bereits erwähnt, wird die Perfusion der Milz maßgeblich von der Situation im portalen Einstromgebiet beeinflusst. Der genaue Zusammenhang zwischen den Strömungsgeschwindigkeiten von Pfortader und V. lienalis aber bleibt weitestgehend unklar. Obwohl sich die Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader unmittelbar nach LTX verdreifacht hatte, nahm sie in der V. lienalis nur leicht zu. Dabei ist zu bedenken, dass das portale Blut, das schließlich die Pfortader durchströmt, neben der Milz auch von anderen Organen stammt. Die Strömungsgeschwindigkeit der Pfortader war am Ende des Beobachtungszeitraums noch immer mehr als doppelt so hoch wie präoperativ und trotzdem nur geringfügig höher als in der V. lienalis.

Ein Zusammenhang wird in dieser Untersuchung jedoch deutlich. Die Strömungsgeschwindigkeiten von V. lienalis und Pfortader veränderten sich stets synchron zueinander. Insofern scheint eine direkte Beeinflussung der V. lienalis durch die Pfortader zu bestehen.

Der Erfolg einer LTX bzw. auch das Auftreten eines SFSS hängt unmittelbar mit laborchemischen Parametern zusammen, welche die Syntheseleistung des Transplantates widerspiegeln oder als Zeichen einer Cholestase gewertet werden müssen [60, 103, 105, 106].

In dieser Studie wurde daher untersucht, ob diese Laborparameter auch tatsächlich direkt mit der relativen Organgröße zusammenhängen. Der in dieser Studie nachgewiesene z.T. signifikant niedrigere Quick der Hypolog-Gruppe in den ersten 14 Tagen nach LTX zeigt, dass die Syntheseleistung eines hypologen Organs deutlich schlechter ist als die von normo- und hyperlogenen Organen, deren Quick sich im Übrigen kaum voneinander unterschied. Der Quick-Wert aller drei Organgrößengruppen war allerdings bereits nach 14 Tagen etwa gleich hoch und im Normbereich. Die Patienten der Hypolog-Gruppe sind damit innerhalb der ersten Tage nach LTX einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit verschiedenen Arbeiten, in denen ebenfalls schlechtere Gerinnungsparameter bei hypologen Organen festgestellt wurden [112].

Nishizaki et al. stellten hingegen fest, dass sich in drei Organgrößengruppen mit einem TV/SLV von >40, 30-40 und <30 in der gesamten ersten postoperativen Woche die Prothrombinzeit, das Bilirubin (gesamt) und die GPT sich nicht voneinander unterschieden. Die Prothrombinzeit war in allen drei Gruppen verlängert [106].

Diese Ergebnisse sind aber nur bedingt mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar, da die Einteilung der Organgrößengruppen anders vorgenommen wurde und sämtliche Patienten der drei Gruppen in der Studie von Nishizaki et al. in der vorliegenden Arbeit der Hypolog-Gruppe angehören würden.

Wie in der Arbeit von Nishizaki et al., wurde auch von Emond et al. festgestellt, dass die Transaminasen (in diesem Fall die GOT) nicht mit der relativen Organgröße korreliert [103].

Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen dieser Arbeit, in der sich die Transaminasen der Organgrößengruppen signifikant voneinander unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit waren die Leberenzyme GOT und GPT, als Indikatoren einer

Gewebeschädigung, an den meisten Messzeitpunkten in der Hyperlog-Gruppe absolut gesehen am höchsten. Fraglich ist aber, ob diese Beobachtungen aussagekräftig sind, da, wie in den meisten Arbeiten, das Organvolumen rechnerisch nicht berücksichtigt wurde. Dass hyperloge Organe, mit dem größten Volumen, die höchsten Transaminasen aufweisen, ist insofern nicht unverständlich. Allerdings könnten diese deutlich höheren Werte bei hyperlogenen Organen auch Ausdruck einer tatsächlichen Organschädigung sein, da es im kindlichen Abdomen für diese relativ zu großen Organe zu eng ist. Der dabei erhöhte intraabdominelle Druck kann zu einer Gewebeschädigung führen, die sich in erhöhten Transaminasen widerspiegelt.

Kiuchi et al zeigten hingegen, dass die GOT der hypologen Organe anhaltend deutlich höher war, als die der normo- und hyperlogenen. Dies ist die einzige Arbeit, in der die Transaminasen nicht absolut, sondern in Relation zum Transplantatvolumen betrachtet wurden [103, 105, 106].

Die von vielen Autoren gemachte Beobachtung eines erhöhten direkten Bilirubins bei hypologen Organen, absolut und im Verhältnis zu normologen Organen gesehen, konnte in der vorliegenden Studie nur zum Teil bestätigt werden. An den einzelnen Messzeitpunkten nach LTX war das direkte Bilirubin in der Hypolog-Gruppe nicht wesentlich höher als in der Normo- oder Hyperlog-Gruppe. Über den postoperativen Zeitraum von 14 Tagen aber, zeigte die Hypolog-Gruppe das signifikant höchste Bilirubin, was als Ausdruck einer hepatischen Cholestase zu werten ist.

Dieses Ergebnis stimmt mit denen anderer Autoren weitestgehend überein [107].

Auch in der Studie von Sugawara et al. mit einer Organgrößengruppeneinteilung von TV/SLV < bzw. >40 wurde gezeigt, dass die Normalisierung des Bilirubin- Wertes auf <5mg/dl und der Prothrombinzeit bei Patienten mit hypologen Organen signifikant länger dauerte [48, 50, 83, 112].

Zusammenfassend kann bezüglich der Laborparameter gesagt werden, dass hypologe Organe gegenüber normo- oder hyperlogenen eine deutlich verlängerte Normalisierung des Quick-Wertes und des Cholestaseparameters Bilirubin aufweisen. Vor allem das damit erhöhte Blutungsrisiko bei Empfängern von hypologen Organen, in den ersten zwei Wochen nach LTX, dürfte einen maßgeblichen Einfluss auf die Patientenmorbidity und -letalität haben.

Die Länge des Lebertransplantates hatte sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums wider Erwarten nicht wesentlich verändert. Dies steht im Gegensatz zu nahezu

sämtlichen Arbeiten über die Leberregeneration nach Resektion bzw. Transplantation [103, 106, 112].

Insbesondere bei hypologen Organen ist die postoperative Leberregeneration dringend erforderlich, um postoperativ die metabolischen und synthetischen Leistungen zu erbringen. In diesem Zusammenhang konnte von vielen Autoren nachgewiesen werden, dass die Regenerationsrate hypologer Organe noch größer ist als die von normologen [86, 110, 117-120].

Die Erklärung dafür, dass in dieser Studie keine Zunahme der Leberlänge festgestellt wurde, ist wahrscheinlich, dass einzig aufgrund der Kenntnis der Leberlänge, keine Aussage über das Volumen getroffen werden kann. Außerdem wächst die Leber nach LTX, mit Schaffung eines Neohilus, nicht in ursprünglicher Anatomie und Physiologie. Die Milzlänge hatte sich nach LTX erwartungsgemäß insgesamt verringert. Die bei portaler Hypertension auftretende Splenomegalie, aufgrund des mangelnden portalvenösen Abflusses mit daraus resultierendem lienalem Blutaufstau, verringert sich mit dem Nachlassen der portalen Hypertension nach LTX. Ob die Splenomegalie aber nach Normalisierung der portalvenösen Druckverhältnisse vollständig reversibel ist, erscheint angesichts der z.T. jahrelang bestehenden mikroskopischen Umbauvorgänge bei Splenomegalie unwahrscheinlich.

Abschließend lässt sich also feststellen, dass Patienten mit hypologen Organen nach LTX selbst noch nach drei Monaten zum einen deutlich geringere arterielle Strömungsgeschwindigkeiten aufweisen als andere. Insofern ist die erste Hypothese als bestätigt anzusehen.

Zum anderen weisen Empfänger von hypologen Organen postoperativ länger Zeichen einer Cholestase und einen verminderten Quick-Wert auf. Welcher dieser Unterschiede zu den anderen Empfängern den größeren Einfluss auf die in dieser Studie festgestellte höhere Organ- und Patientenletalität hat, kann nicht beantwortet werden.

Es ist jedoch deutlich geworden, dass der Einfluss der portalvenösen Strömungsgeschwindigkeit weniger groß als angenommen ist.

Die Patienten der Hypolog-Gruppe weisen postoperativ nicht, wie vermutet, eine höhere portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit auf. Die zweite zu Beginn dieser Arbeit aufgestellte Hypothese hat sich in diesem Sinne nicht bestätigt. Neuere Studien deuten

darauf hin, dass die relative Transplantatgröße nicht auf die Strömungsgeschwindigkeit, sondern auf den portalvenösen Druck und das Flussvolumen Einfluss nimmt.

Einige Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit hypoplastischen Organen deutlich höhere Flussvolumina und Drücke aufweisen .

In Zukunft sollten also in dem Bestreben, die Morbidität und Letalität der Empfänger von hypoplastischen Organen weiterhin zu senken, nicht nur die portalvenösen, sondern auch die arteriellen Perfusionsmodalitäten genauer untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Die Lebertransplantation, insbesondere auch die Leberlebendspende, stellt heute ein übliches Therapieverfahren bei terminalen Lebererkrankungen dar. Inzwischen werden nicht nur Kinder, sondern zunehmend häufiger auch Erwachsene, mit einer Teilleber versorgt. Das führt in vielen Fällen dazu, dass der Empfänger ein im Verhältnis zum Körpervolumen zu kleines (hypologes) Transplantat erhält, welches nur 50% seines Standard-Lebervolumens (SLV) aufweist. Empfänger von hypologen Transplantaten leiden deutlich häufiger an z.T. schwerwiegenden Komplikationen, die zu einem geringeren Organüberleben gegenüber normo- und hyperlogenen Transplantaten führen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit 161 lebertransplantierten Kindern im Alter von 18 Tagen bis 17 Jahren. Die Empfänger wurden anhand der relativen Organgröße, ausgedrückt durch den Quotienten von Transplantatvolumen (TV) und SLV, in drei Gruppen eingeteilt: hypolog (TV/SLV-Quotient $\leq 0,5$), normolog (TV/SLV-Quotient $< 1,25$) und hyperlog (TV/SLV-Quotient $\geq 1,25$).

Von den 161 Kindern entfielen daher $n=24$ auf die Hypolog-, $n=99$ auf die Normolog- und $n=38$ auf die Hyperlog-Gruppe.

Zunächst wurde das Organ- und Patientenüberleben der drei Organgrößengruppen ermittelt und miteinander verglichen. Dabei wurde gezeigt, dass hypologe Transplantate gegenüber normo- und hyperlogenen eine höhere Letalität aufweisen. Auch das Überleben der Empfänger von hypologen Organen war zwar, gegenüber den beiden anderen Gruppen, etwas geringer, erreichte aber ebenfalls keine statistische Signifikanz.

In dem Bestreben herauszufinden ob und inwieweit zwischen der relativen Organgröße und der Leberperfusion eine Abhängigkeit besteht, wurden die Strömungsverhältnisse der Leber- und Milzgefäße dieser drei Organgrößengruppen untersucht und verglichen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit hypologen Organen postoperativ und selbst noch nach drei Monaten deutlich geringere arterielle Strömungsgeschwindigkeiten aufweisen als die Empfänger von normo- und hyperlogenen Transplantaten.

Gezeigt wurde auch, dass, anders als vermutet, der Einfluss der portalvenösen Strömungsgeschwindigkeit auf die höhere Organ- und Patientenletalität nicht so groß ist wie angenommen. Die Patienten der Hypolog-Gruppe weisen, verglichen mit den

Patienten der Normo- und Hyperlog-Gruppe, postoperativ keine höhere portalvenöse Strömungsgeschwindigkeit auf.

Die ebenfalls untersuchten Strömungsgeschwindigkeiten der A. und V. lienalis scheinen von der relativen Organgröße nicht beeinflusst zu werden.

Außerdem wurden die Strömungsgeschwindigkeiten von Patienten mit einer präoperativ bestehenden portalen Hypertension mit denen ohne nennenswerte portalen Hypertension verglichen, um den Einfluss dieser auf die postoperativen Strömungsverhältnisse zu beurteilen. Es wurde eindeutig nachgewiesen, dass die portalvenöse und z.T. auch die arterielle Strömungsgeschwindigkeit in den ersten 14 Tagen nach LTX bei den Patienten mit GGA signifikant höher war als bei Patienten ohne nennenswerte portale Hypertension. Dies spricht dafür, dass bei Patienten mit portaler Hypertension nach LTX insgesamt ein hyperdynamischer Status vorherrscht.

Darüber hinaus wurden die Laborparameter Quick, GOT, GPT, Bilirubin und γ -GT der drei Organgrößengruppen miteinander verglichen. Die Frage dabei war, inwieweit hypologe Organe eine schlechtere Syntheseleistung und laborchemischen Zeichen einer Cholestase aufweisen bzw. welche Auswirkung die relative Organgröße auf die genannten Parameter hat. Das Ergebnis dieser Überlegung ist, dass Empfänger von hypologen Organen postoperativ länger Zeichen einer Cholestase und einen verminderten Quick-Wert aufweisen, der sich erst 14 Tage nach LTX normalisierte.

Insgesamt konnte also gezeigt werden, dass sowohl das transplantierte Lebervolumen als auch das Ausmaß einer präoperativ bestehenden portalen Hypertension z.T. maßgeblichen Einfluss auf die postoperative Leberperfusion und die Syntheseleistung des Transplantates hat.

6 Glossar

A.	Arteria
AHT	Arteria hepatica-Thrombose
CMV	Cytomegalie-Virus
EBV	Epstein-Barr-Virus
GGA	Gallengangatresie
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase
GRWR	graft-to-recipient weight ratio/Gewichtsverhältnis von Transplantat und Empfänger
K	Korrelationskoeffizient
LRLT	living related liver transplantation/ Leberlebendorgantransplantation
LTX	livertransplantation/Lebertransplantation
n	Anzahl
Nicht-GGA	Nicht-Gallengangatresie
p	Signifikanz
PAT	Pfortaderthrombose
RI	Resistenz Index
RLT	reduced-size transplantation/ reduzierte Lebertransplantation
SFSS	“small-for-size syndrom”/Syndrom des hypologen Transplantates
SLT	split-livertransplantation/Split-Lebertransplantation
SLV	Standard-Lebervolumen
TV	Transplantatvolumen
UNOS	“United Network for Organ Sharing”
V.	Vena
γ -GT	Gamma-Glutamyltranspeptidase

7 Literaturverzeichnis

1. Starzl, T.E., et al., *Homotransplantation of the liver*. Transplantation, 1967. **5**(4): p. Suppl:790-803.
2. Neuberger, J., *Liver transplantation*. J Hepatol, 2000. **32**(1 Suppl): p. 198-207.
3. Rand, E.B. and K.M. Olthoff, *Overview of pediatric liver transplantation*. Gastroenterol Clin North Am, 2003. **32**(3): p. 913-29.
4. Furukawa, H. and S. Todo, *Evolution of immunosuppression in liver transplantation: contribution of cyclosporine*. Transplant Proc, 2004. **36**(2 Suppl): p. 274S-284S.
5. Langham, M.R., Jr., et al., *Graft survival in pediatric liver transplantation*. J Pediatr Surg, 2001. **36**(8): p. 1205-9.
6. Broelsch, C.E., et al., *Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants*. Ann Surg, 1990. **212**(3): p. 368-75; discussion 375-7.
7. Busuttil, R.W., et al., *Liver transplantation in children*. Ann Surg, 1991. **213**(1): p. 48-57.
8. Broelsch, C.E., et al., *Liver transplantation with reduced-size donor organs*. Transplantation, 1988. **45**(3): p. 519-24.
9. Broelsch, C.E., P.F. Whittington, and J.C. Emond, *Evolution and future perspectives for reduced-size hepatic transplantation*. Surg Gynecol Obstet, 1990. **171**(4): p. 353-60.
10. Emond, J.C., et al., *Reduced-size orthotopic liver transplantation: use in the management of children with chronic liver disease*. Hepatology, 1989. **10**(5): p. 867-72.
11. Zitelli, B.J., et al., *Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation*. Pediatrics, 1986. **78**(4): p. 559-65.
12. Malago, M., X. Rogiers, and C.E. Broelsch, *Reduced-size hepatic allografts*. Annu Rev Med, 1995. **46**: p. 507-12.
13. Bismuth, H., *Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children*. surgery, 1984. **95**(3): p. 367-70.

14. Broelsch, C.E., et al., *Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results.* Ann Surg, 1991. **214**(4): p. 428-37; discussion 437-9.
15. Pichlmayr, R., et al., [*Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation*]. Langenbecks Arch Chir, 1988. **373**(2): p. 127-30.
16. Azoulay, D., et al., *Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy.* Ann Surg, 1996. **224**(6): p. 737-46; discussion 746-8.
17. Strong, R.W., et al., *Successful liver transplantation from a living donor to her son.* N Engl J Med, 1990. **322**(21): p. 1505-7.
18. Emond, J.C., et al., *Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting.* Ann Surg, 1990. **212**(1): p. 14-22.
19. Thistlethwaite, J.R., Jr., et al., *Increased utilization of organ donors: transplantation of two recipients from single donor livers.* Transplant Proc, 1990. **22**(4): p. 1485-6.
20. Adam, R., et al., *Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry.* Liver Transpl, 2003. **9**(12): p. 1231-43.
21. Rao, A.R., et al., *Complications of liver donation for living related liver transplantation.* Transplant Proc, 2004. **36**(8): p. 2224-5.
22. Takada, Y. and K. Tanaka, *Living related liver transplantation.* Transplant Proc, 2004. **36**(2 Suppl): p. 271S-273S.
23. Rogiers, X., et al., *Living-donor liver transplantation in children.* Langenbecks Arch Surg, 1999. **384**(6): p. 528-35.
24. Migliazza, L., et al., *Long-term survival expectancy after liver transplantation in children.* J Pediatr Surg, 2000. **35**(1): p. 5-7; discussion 7-8.
25. Halff, G., et al., *Liver transplantation at the University of Texas Health Science Center/University Hospital in San Antonio.* Clin Transpl, 2003: p. 247-53.
26. Jain, A., et al., *Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years.* Transplantation, 2002. **73**(6): p. 941-7.
27. Spada, M., et al., *Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience.* Liver Transpl, 2000. **6**(4): p. 415-28.

28. Ben-Haim, M., et al., *Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease*. Liver Transpl, 2001. **7**(11): p. 948-53.
29. Grabhorn, E., et al., *Short- and long-term results of liver transplantation in infants aged less than 6 months*. Transplantation, 2004. **78**(2): p. 235-41.
30. Broering, D.C., et al., *Is there still a need for living-related liver transplantation in children?* Ann Surg, 2001. **234**(6): p. 713-21; discussion 721-2.
31. Otte, J.B., *History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand?* Pediatr Transplant, 2002. **6**(5): p. 378-87.
32. Broering, D.C., et al., *One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future*. Ann Surg, 2004. **240**(6): p. 1002-12; discussion 1012.
33. Tannuri, U., et al., *Pediatric liver transplantation: fourteen years of experience at the children institute in Sao Paulo, Brazil*. Transplant Proc, 2004. **36**(4): p. 941-2.
34. Burdelski, M., et al., *Liver transplantation in children: long-term outcome and quality of life*. Eur J Pediatr, 1999. **158 Suppl 2**: p. S34-42.
35. Martin, S.R., et al., *Studies of Pediatric Liver Transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada*. Pediatr Transplant, 2004. **8**(3): p. 273-83.
36. Kelly, M., *Liver Transplantation*, in *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*, Kelly, Editor. 1999, Blackwell Science: Birmingham.
37. Ishikawa, M., et al., *Liver transplantation in Japanese and Australian/New Zealand children with biliary atresia: a 10-year comparative study*. Eur J Surg, 1999. **165**(5): p. 454-9.
38. Bartosh, S.M., et al., *Linear growth after pediatric liver transplantation*. J Pediatr, 1999. **135**(5): p. 624-31.
39. Codoner-Franch, P., O. Bernard, and F. Alvarez, *Long-term follow-up of growth in height after successful liver transplantation*. J Pediatr, 1994. **124**(3): p. 368-73.
40. Renz, J.F., et al., *Posttransplantation growth in pediatric liver recipients*. Liver Transpl, 2001. **7**(12): p. 1040-55.

41. Stewart, S.M., et al., *Mental and motor development, social competence, and growth one year after successful pediatric liver transplantation*. J Pediatr, 1989. **114**(4 Pt 1): p. 574-81.
42. Poley, *Liver transplantation*, in *Pediatric Gastroenterology and Hepatology*, B. Gracey, Editor. 1993, Blackwell Scientific Publications: Boston, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna.
43. Shimamura, T., et al., *Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation*. Transplant Proc, 2001. **33**(1-2): p. 1331.
44. Ramos, E., et al., [*Vascular problems in liver transplantation*]. Gastroenterol Hepatol, 2004. **27 Suppl 4**: p. 112-7.
45. Millis, J.M., et al., *Portal vein thrombosis and stenosis in pediatric liver transplantation*. Transplantation, 1996. **62**(6): p. 748-54.
46. *Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes*. Transplantation, 2001. **72**(3): p. 463-76.
47. Langnas, A.N., et al., *Vascular complications after orthotopic liver transplantation*. Am J Surg, 1991. **161**(1): p. 76-82; discussion 82-3.
48. Rela, M., et al., *Hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children under 5 years of age*. Transplantation, 1996. **61**(9): p. 1355-7.
49. Fujimoto, M., et al., *Hepatic arterial complications in pediatric segmental liver transplantations from living donors: assessment with color Doppler ultrasonography*. Clin Transplant, 1997. **11**(5 Pt 1): p. 380-6.
50. Harihara, Y., et al., *Arterial waveforms on Doppler ultrasonography predicting or supporting hepatic arterial thrombosis in liver transplantation*. Transplant Proc, 1998. **30**(7): p. 3188-9.
51. Stevens, L.H., et al., *Hepatic artery thrombosis in infants. A comparison of whole livers, reduced-size grafts, and grafts from living-related donors*. Transplantation, 1992. **53**(2): p. 396-9.
52. Marcos, A., et al., *Single-center analysis of the first 40 adult-to-adult living donor liver transplants using the right lobe*. Liver Transpl, 2000. **6**(3): p. 296-301.
53. Molmenti, E.P., et al., *Correlation between intraoperative blood flows and hepatic artery strictures in liver transplantation*. Liver Transpl, 2002. **8**(2): p. 160-3.

54. Cheng, Y.F., et al., *Intraoperative Doppler ultrasound in liver transplantation*. Clin Transplant, 1998. **12**(4): p. 292-9.
55. Buell, J.F., et al., *Long-term venous complications after full-size and segmental pediatric liver transplantation*. Ann Surg, 2002. **236**(5): p. 658-66.
56. Mazzaferro, V., et al., *Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation--a medical or surgical event?* Transplantation, 1989. **47**(6): p. 971-7.
57. Bechstein, W.O., et al., *Surgical complications in 200 consecutive liver transplants*. Transplant Proc, 1987. **19**(5): p. 3830-1.
58. Wozney, P., et al., *Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience*. AJR Am J Roentgenol, 1986. **147**(4): p. 657-63.
59. Hall, T.R., et al., *False-negative duplex Doppler studies in children with hepatic artery thrombosis after liver transplantation*. AJR Am J Roentgenol, 1990. **154**(3): p. 573-5.
60. Sudan, D.L., B.W. Shaw, Jr., and A.N. Langnas, *Causes of late mortality in pediatric liver transplant recipients*. Ann Surg, 1998. **227**(2): p. 289-95.
61. Lee, J., et al., *Extrahepatic portal vein stenosis in recipients of living-donor allografts: Doppler sonography*. AJR Am J Roentgenol, 1996. **167**(1): p. 85-90.
62. Peclat, M.H., et al., *The spectrum of bile duct complications in pediatric liver transplantation*. J Pediatr Surg, 1994. **29**(2): p. 214-9; discussion 219-20.
63. Lallier, M., et al., *Biliary tract complications in pediatric orthotopic liver transplantation*. J Pediatr Surg, 1993. **28**(9): p. 1102-5.
64. Kawasaki, S., et al., *Living related liver transplantation in adults*. Ann Surg, 1998. **227**(2): p. 269-74.
65. Chardot, C., et al., *Biliary complications after paediatric liver transplantation: Birmingham's experience*. Transpl Int, 1995. **8**(2): p. 133-40.
66. Griffith, J.F. and P.R. John, *Imaging of biliary complications following paediatric liver transplantation*. Pediatr Radiol, 1996. **26**(6): p. 388-94.
67. Shirakata, Y., et al., *The minimum graft size for successful orthotopic partial liver transplantation in the canine model*. Transplant Proc, 1995. **27**(1): p. 545-6.
68. Bhatnagar, V., et al., *The incidence and management of biliary complications following liver transplantation in children*. Transpl Int, 1995. **8**(5): p. 388-91.

69. Dhawan, A. and P. Muiesan, *Pediatric liver transplantation*. Acta Paediatr Jpn, 1998. **40**(6): p. 525-9.
70. D'Antiga, L., et al., *Late cellular rejection in paediatric liver transplantation: aetiology and outcome*. Transplantation, 2002. **73**(1): p. 80-4.
71. Sellers, M., et al., *Incidence of late acute rejection and progression to chronic rejection in pediatric liver recipients*. Transplant Proc, 1997. **29**(1-2): p. 428-9.
72. Wiesner, R.H., et al., *Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure*. Hepatology, 1991. **14**(4 Pt 1): p. 721-9.
73. Gupta, P., et al., *Risk factors for chronic rejection after pediatric liver transplantation*. Transplantation, 2001. **72**(6): p. 1098-102.
74. Fridell, J.A., et al., *Causes of mortality beyond 1 year after primary pediatric liver transplant under tacrolimus*. Transplantation, 2002. **74**(12): p. 1721-4.
75. Wallot, M.A., et al., *Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients--a 15-year single-center experience*. Liver Transpl, 2002. **8**(7): p. 615-22.
76. Rose, A.G., *Autopsy-determined causes of death following organ transplantation in 25 patients aged 20 years or younger*. Cardiovasc J S Afr, 2003. **14**(1): p. 24-8.
77. Kusne, S., et al., *Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases*. Medicine (Baltimore), 1988. **67**(2): p. 132-43.
78. Paya, C.V. and P.E. Hermans, *Bacterial infections after liver transplantation*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1989. **8**(6): p. 499-504.
79. Paya, C.V., et al., *Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations*. Mayo Clin Proc, 1989. **64**(5): p. 555-64.
80. Paya, C.V., et al., *Cytomegalovirus hepatitis in liver transplantation: prospective analysis of 93 consecutive orthotopic liver transplantations*. J Infect Dis, 1989. **160**(5): p. 752-8.
81. Breinig, M.K., et al., *Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and other viral infections in children after liver transplantation*. J Infect Dis, 1987. **156**(2): p. 273-9.

82. Westra, S.J., et al., *The value of portal vein pulsatility on duplex sonograms as a sign of portal hypertension in children with liver disease*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(1): p. 167-72.
83. Mathie, W., *Liver blood flow: physiology, measurement and clinical relevance*, in *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, F. Blumgart, Editor. 2000, W. B. Saunders Company LTD: London Edinburgh New York Philadelphia St Louis Sydney Toronto.
84. Winkeltau, S., *Leber*, in *Chirurgie*, Schumpelick, Editor. 2000, Thieme Verlag: Stuttgart, New York.
85. Okudaira, *Anatomy of the Portal Vein System and Hepatic Vasculature*, in *Portal Hypertension*, B. Okuda, Editor. 1991, Springer-Verlag: Tokyo, Berlin, Heidelberg.
86. Marcos, A., et al., *The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation*. Transplantation, 2000. **70**(12): p. 1697-703.
87. Bolognesi, M., et al., *Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions*. Hepatology, 1996. **23**(5): p. 1035-40.
88. Morali, B., *Splenomegaly in Portal Hypertension: Causes and Effects*, in *Portal Hypertension*, B. Okuda, Editor. 1991, Springer-Verlag: Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Hong Kong, Barcelona.
89. Zulke, C., et al., *Primary shunt perfusion detected by colour flow Doppler imaging and its impact on liver allograft survival*. Clin Transplant, 1997. **11**(3): p. 163-8.
90. Steinkamp, J., *Farbduplexsonographie vor Lebertransplantation*. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren, 1993. **3**: p. 222-228.
91. Harms, J., et al., *Vascular complications in adult patients after orthotopic liver transplantation: role of color duplex sonography in the diagnosis and management of vascular complications*. Bildgebung, 1994. **61**(1): p. 14-9.
92. Huang, T.L., et al., *Portal hemodynamics in living-related liver transplantation: quantitative measurement by Doppler ultrasound*. Transplant Proc, 1998. **30**(7): p. 3186-7.
93. Asakura, T., et al., *Doppler ultrasonography in living-related liver transplantation*. Transplant Proc, 1998. **30**(7): p. 3190-4.

94. Platt, J.F., J.M. Rubin, and J.H. Ellis, *Hepatic artery resistance changes in portal vein thrombosis*. *Radiology*, 1995. **196**(1): p. 95-8.
95. De Gaetano, A.M., et al., *Color Doppler sonography in the diagnosis and monitoring of arterial complications after liver transplantation*. *J Clin Ultrasound*, 2000. **28**(8): p. 373-80.
96. Garcia-Criado, A., et al., *Early detection of hepatic artery thrombosis after liver transplantation by Doppler ultrasonography: prognostic implications*. *J Ultrasound Med*, 2001. **20**(1): p. 51-8.
97. Platt, J.F., et al., *Use of Doppler sonography for revealing hepatic artery stenosis in liver transplant recipients*. *AJR Am J Roentgenol*, 1997. **168**(2): p. 473-6.
98. Marder, D.M., et al., *Liver transplant rejection: value of the resistive index in Doppler US of hepatic arteries*. *Radiology*, 1989. **173**(1): p. 127-9.
99. Kubota, K., et al., *Duplex Doppler ultrasonography for monitoring liver transplants*. *Acta Radiol*, 1990. **31**(3): p. 279-83.
100. Harms, J., B. Ringe, and R. Pichlmayr, *Postoperative liver allograft dysfunction: the use of quantitative duplex Doppler signal analysis in adult liver transplant patients*. *Bildgebung*, 1995. **62**(2): p. 124-31.
101. Inomata, Y., et al., *Right lobe graft in living donor liver transplantation*. *Transplantation*, 2000. **69**(2): p. 258-64.
102. Xu, H.S., T.L. Pruett, and R.S. Jones, *Study of donor-recipient liver size match for transplantation*. *Ann Surg*, 1994. **219**(1): p. 46-50.
103. Kiuchi, T., et al., *Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors*. *Transplantation*, 1999. **67**(2): p. 321-7.
104. Man, K., et al., *Liver transplantation in rats using small-for-size grafts: a study of hemodynamic and morphological changes*. *Arch Surg*, 2001. **136**(3): p. 280-5.
105. Emre, S., et al., *Safety and risk of using pediatric donor livers in adult liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2001. **7**(1): p. 41-7.
106. Emond, J.C., et al., *Functional analysis of grafts from living donors. Implications for the treatment of older recipients*. *Ann Surg*, 1996. **224**(4): p. 544-52; discussion 552-4.
107. Sugawara, Y., et al., *Small-for-size grafts in living-related liver transplantation*. *J Am Coll Surg*, 2001. **192**(4): p. 510-3.

108. Kilic, M., et al., *In situ splitting of the cadaveric liver for two adult recipients*. Transplantation, 2001. **72**(11): p. 1853-8.
109. Yamamoto, H., et al., *Background and clinical impact of tissue congestion in right-lobe living-donor liver grafts: a magnetic resonance imaging study*. Transplantation, 2003. **76**(1): p. 164-9.
110. Troisi, R. and B. de Hemptinne, *Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients*. Liver Transpl, 2003. **9**(9): p. S36-41.
111. Boillot, O., et al., *Portomesenteric disconnection for small-for-size grafts in liver transplantation: Preclinical studies in pigs*. Liver Transpl, 2003. **9**(9): p. S42-6.
112. Nishizaki, T., et al., *Small graft for living donor liver transplantation*. Ann Surg, 2001. **233**(4): p. 575-80.
113. Adam, R., D. Castaing, and H. Bismuth, *Transplantation of small donor livers in adult recipients*. Transplant Proc, 1993. **25**(1 Pt 2): p. 1105-6.
114. Ku, Y., et al., *Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation*. Transplantation, 1995. **59**(10): p. 1388-92.
115. Haddad, G., *Hepatic blood flow*, in *Oxford textbook of clinical hepatology*, J. Bircher, Editor. 1999, Oxford Univ. Press: Oxford.
116. Heinemann, A., et al., *Standard liver volume in the Caucasian population*. Liver Transpl Surg, 1999. **5**(5): p. 366-8.
117. Kiuchi, T., et al., *Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go?* Liver Transpl, 2003. **9**(9): p. S29-35.
118. Garcia-Valdecasas, J.C., et al., *Changes in portal vein flow after adult living-donor liver transplantation: does it influence postoperative liver function?* Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 564-9.
119. Heaton, N., *Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection*. Liver Transpl, 2003. **9**(9): p. S26-8.
120. Troisi, R., M. Praet, and B. de Hemptinne, *Small-for-size syndrome: what is the problem?* Liver Transpl, 2003. **9**(9): p. S1.
121. Troisi, R., et al., *Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation?* Ann Surg, 2003. **237**(3): p. 429-36.

122. Ito, T., et al., *Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications*. Transplantation, 2003. **75**(8): p. 1313-7.
123. Lo, C.M., C.L. Liu, and S.T. Fan, *Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in a small-for-size liver graft-successful treatment with splenic artery ligation*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 626-8.
124. Soejima, Y., et al., *Outcome analysis in adult-to-adult living donor liver transplantation using the left lobe*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 581-6.
125. Zoli, M., et al., *Functional hepatic flow and Doppler-assessed total hepatic flow in control subjects and in patients with cirrhosis*. J Hepatol, 1995. **23**(2): p. 129-34.
126. Eguchi, S., et al., *Relationship between portal venous flow and liver regeneration in patients after living donor right-lobe liver transplantation*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 547-51.

8 Lebenslauf

Angaben zur Person

Christina Henckell

geboren am 30. August 1977 in Hamburg

Schulbildung

1984 – 1988

Grundschule Duvenstedter Markt, Hamburg

1988 – 1997

Gymnasium Ohlstedt, Hamburg

1997

Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife

Hochschulbildung

Okt 1997-April 2004

Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg

Aug 1999

Ärztliche Vorprüfung

Aug 2000

Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

März 2003

Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Apr 2003- März 2004

Praktisches Jahr

Allgemeinchirurgie: Dr. Sartoretti, Kreisspital Muri in der Schweiz

Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: Prof. Koch, Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf
Innere Medizin, Prof. Gebhardt, Allgemeines Krankenhaus Barmbek, Hamburg

April 2004

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Ärztliche Weiterbildung

Mai 2004

Ärztin im Praktikum in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf; Leitung: Prof. Dr. med. U. Koch

seit Okt 2004

wissenschaftliche Assistentin in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf; Leitung: Prof. Dr. med. U. Koch

9 Danksagung

Sehr herzlich danken möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. D. Bröring für die Überlassung des Themas und seine freundliche Betreuung mit vielfältigen Anregungen für diese Arbeit, die mir eine große Hilfe waren.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. K. Helmke, der mir über den gesamten Zeitraum der Arbeit und zu jeder Zeit zur Seite stand und mich mit großer Geduld unterstützte.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. X. Rogiers danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der unter seiner Leitung stehenden Klinik durchführen zu können.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeiterinnen der Abteilung für Kinderradiologie und bei Frau Söltje für ihre freundliche Hilfe.

Meinem Freund Henning Pflug danke ich für die zahlreichen Anregungen und seine stetige Hilfe und Geduld.

Schließlich möchte ich meinen Eltern Barbara und Thilo Henckell für ihre Unterstützung und das Vertrauen, welches sie stets in mich gesetzt haben, danken.

10 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die hier vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Duplexsonographische Untersuchungen der Leberperfusion in Abhängigkeit vom transplantierten Lebervolumen im Kindesalter

selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Christina S. Henckell

Hamburg, den 01.12.2004