UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre- und Transplantationschirugie

Direktor: Prof. Dr. med.Björn Nashan

Prognostische Faktoren von Gallengangskomplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation im Lebertransplantationszentrum Hamburg-Eppendorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Teresa Kaiser (geborene Müller)
aus Frankfurt am Main

Hamburg 2013

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Professor. Dr. med. Lutz Fischer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Professor Dr. med. Rainer Ganschow

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Professor Dr. med. Knut Helmke

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1.	**Einleitung**	**1**
1.1	**Hintergrund**	**3**
1.2	**Indikationen für eine Lebertransplantation**	**3**
1.3	**Untersuchungen**	**4**
1.4	**Scores zum Erhalt der Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste**	**4**
1.5	**Immunsuppression**	**6**
1.6	**Entwicklung verschiedener Transplantationstechniken**	**7**
1.6.1	**Auxilläre Transplantation**	**7**
1.6.2	**Vollorgantransplantation**	**7**
1.6.3	**Reduced-Size-Lebertransplantation**	**8**
1.6.4	**Split-Lebertransplantation**	**8**
1.6.5	**Leber-Lebendspende**	**9**
1.6.6	**Optimales Organvolumen**	**9**
1.7	**Standardtechnik der Lebertransplantation**	**10**
1.7.1	**Spenderoperation (bei linkslateralem Graft)**	**10**
1.7.2	**Empfängeroperation (bei linkslateralem Graft)**	**11**
1.7.3	**Splittechnik**	**11**
1.7.3.1	**In-situ-Technik**	**11**
1.7.3.2	**Ex-situ-Technik**	**12**
1.7.4	**Anlage einer Gallengangsanastomose**	**12**
1.8.	**Postoperative Komplikationen**	**12**
1.8.1.	**Frühkomplikationen**	**12**
1.8.1.1	**Primäres Transplantatversagen (Primary Nonfunction)**	**13**
1.8.1.2	**Akute Abstoßung**	**13**
1.8.1.3	**Blutung**	**13**
1.8.1.4	**Vaskuläre Komplikationen**	**13**
1.8.1.5	**Infektionen**	**14**
1.8.1.6	**Neurologisch-psychiatrische Problematiken**	**15**

1.8.1.7 Biliäre Komplikationen 15
1.8.2 Spätkomplikationen 20
1.8.2.1 Chronische Abstoßung 20
1.8.2.2 Rezidiv der Grunderkrankung 20
1.9 Ziel der Studie 20
2. Patienten und Methoden 22
2.1 Patienten 22
2.2 Procedere 22
2.3 Datenerhebung 23
2.3.1 Erfasste Parameter 23
2.4 Postoperatives Vorgehen 25
2.4.1 Immunsuppression 25
2.4.2 Weitere medikamentöse Therapie 25
3. Ergebnisse 26
3.1 Patientencharakteristik 26
3.2 Biliäre Komplikationen 28
3.2.1 Gallengangsstriktur 32
3.2.2 Galleleckage 34
3.2.3 Cholestase 37
3.2.4 Cholangitis 38
3.3 Untersuchung aller Untersuchungspunkte in der risikoärmsten Gruppe der 5–10-jährigen Patienten 39
3.4 Zusammenfassender Vergleich 41
3.4.1 Prognostische Faktoren im Vergleich zwischen Grundgesamtheit, Kontrollpopulation und der Patientengruppe mit biliären Komplikationen 42
4. Diskussion 46
4.1 Methodische Schwierigkeiten 46
4.2 Unkontrollierbare Faktoren 47
4.3 Medikamentöse Faktoren 47
4.4 Technische Faktoren 48
4.5 Statistik 48

4.6 Biliäre Komplikationen 48
4.7 Ausblick 59
5. Zusammenfassung 60
6. Literaturverzeichnis 62
7. Danksagung 70
8. Lebenslauf 71
9. Eidesstattliche Versicherung 72

Abkürzungsverzeichnis

AP	**Alkalische Phosphatase**
BD	**Biliodigestive (Anastomose)**
CT	**Computertomographie**
CRP	**C-reaktives Protein**
E-E	**End-zu-End(-Anastomose)**
ERCP	**Endoskopisch retrograde Cholangiopancreticographie**
GGT	**Gamma-Glutanyl-Transaminase**
GLDH	**Glutamatdehydrogenase**
GOT	**Glutamat-Oxalacetat-Transaminase**
GPT	**Glutamat-Pyruvat-Transaminase**
KG	**Körpergewicht**
KIZ	**kalte Ischämiezeit**
LTX	**Lebertransplantation**
LR	**Living-related-Liver-Transplantation**
M	**männlich**
OLT	**Orthotope Lebertransplantation**
PT	**Partielle Thrombinzeit**
PTT	**Partielle Thromboplastinzeit**
Re-LTX	**Retransplantation**
Red	**Reduced-Size**
Split	**Split-Liver**
STW- Erkrankung	**Stoffwechselerkrankung**
UNOS	**United Network of Organ Sharing**
UW	**University-of-Wisconsin-Lösung**
VL	**Vollorgan**
W	**weiblich**
WIZ	**warme Ischämiezeit**

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Lebertransplantation (LTX) stellt heutzutage eine etablierte Behandlungsmethode für terminale Lebererkrankungen sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter dar. Die Historie der pädiatrischen Lebertransplantation spannt sich über 40 Jahre. Ihre erfolgreichen Anfänge sind auf das Jahr 1967 zu datieren, in dem Thomas Starzl in Denver erstmals mit Erfolg eine orthotope Lebertransplantation an einem einjährigen Jungen mit Hepatoblastom (Starzl *et al.* 1978) durchführte.

Heutzutage sind es insbesondere kongenitale, biliär-obstruktive und metabolische Erkrankungen, die zu einer Leberzirrhose oder einem fulminanten Leberversagen und damit zu einer Transplantationsindikation im Kindesalter führen.

Bedingt durch die verbesserte Überlebensrate nach Transplantation hat sich das Spektrum der Indikationen zur LTX im Kindesalter in den letzten Jahren erweitert und umfasst mittlerweile auch semielektive Eingriffe mit der Aussicht auf eine höhere Lebensqualität und/oder -erwartung (Burdelski *et al.* 1999).

Es herrscht Einigkeit darüber, dass die Transplantation bei lebensbedrohlichen Erkrankungen durchgeführt werden sollte, noch ehe sich der Allgemeinzustand des Patienten deutlich verschlechtert hat. Es konnte belegt werden, dass Kinder mit niedrigem UNOS-Status (United Network of Organ Sharing/ Status 3 und 4 = stabile Patienten) eine deutlich geringere Mortalität aufwiesen als solche mit Status 1 (höchste Priorität) und Status 2 (Burdelski *et al.* 1999).

Nicht nur die Überlebenswahrscheinlichkeit, sondern auch die Lebensqualität kann durch eine Transplantation bei Kindern mit lebensbedrohlichen Lebererkrankungen verbessert werden, da diese häufig Entwicklungsverzögerungen bzgl. des Wachstums oder auch im Bereich der motorischen oder mentalen Fähigkeiten aufweisen, die nach einer frühzeitigen LTX überwiegend reversibel sind (Kelly *et al.* 1999).

Die Gallengangsatresie oder auch biliäre Atresie als die beobachtete Hauptindikation zur Durchführung einer pädiatrischen Lebertransplantation soll gesondert erwähnt werden.

Es handelt sich hierbei um eine Obstruktion aller oder eines Teils der extrahepatischen Gallenwege, die mit einer Häufigkeit von 1 auf 5000 Geburten auftritt. Als Ursache vermutet man eine entzündliche Genese. Während die Kinder im Allgemeinzustand zunächst nicht

beeinträchtigt sind, fällt eine Verlängerung des physiologischerweise 14 Tage anhaltenden postnatalen Ikterus auf. Hinzu kommen acholische Stühle und dunkel gefärbter Urin. Die Diagnose der Gallengangsatresie muss innerhalb der ersten sechs bis acht Lebenswochen gestellt werden, da andernfalls die chirurgische Korrektur (Hepato-Porto-Enterostomie nach Kasai) bei späterer Diagnosestellung wegen der dann bereits fortgeschrittenen biliären Zirrhose wenig Aussicht auf Erfolg hat. In vielen Fällen ist jedoch trotz vorheriger chirurgischer Intervention eine spätere LTX notwendig, kann jedoch zeitlich hinausgezögert werden (Bittmann *et al.* 2005; Karrer *et al.* 1996; Grosfeld *et al.* 1997).

Diese Operationsmöglichkeit und andere bedeutende chirurgische Fortschritte, Verbesserungen in der intensivmedizinischen Behandlung und der Organkonservierung und als ein wesentlicher Faktor die konsekutive Verbesserung der Immunsuppression konnten die Prognose für Kinder mit lebensbedrohlichen Lebererkrankungen drastisch verbessern. Die erfolgreiche Entwicklung der Lebertransplantation führte zu einer stetig wachsenden Patientenzahl auf der Warteliste bei relativ konstant bleibendem Spenderangebot.

Besonders im Bereich der Pädiatrie bestand aufgrund des ausgeprägten Spenderorganmangels eine hohe Mortalität auf der Warteliste. Durch die Entwicklung verschiedener innovativer chirurgischer Techniken Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre gelang es, den pädiatrischen Spenderpool zu vergrößern.

Als erste dieser neuen Techniken wurde 1984 von Bismuth *et al.* die größenreduzierte Lebertransplantation (Red) angewandt. Eine chirurgische Weiterentwicklung folgte durch Pichlmayr *et al* 1988: die Split-Transplantation (Split). Mit der Splittechnik war es erstmals möglich, zwei Patienten, einen Erwachsenen und ein Kind, durch ein Organ zu transplantieren (Pichlmayr *et al.* 1989). Ein Jahr später gelang es dem Australier Russel Strong erstmalig erfolgreich die Leberlebendspende (LR) von einem Elternteil auf einen kindlichen Empfänger durchzuführen.

Die Mortalität der Kinder auf der Warteliste konnte basierend auf den genannten Entwicklungen der Operationsverfahren auf unter 5% gesenkt werden.

Auch bei immer weiter fortschreitender Optimierung der pädiatrischen Lebertransplantation seit ihren Anfängen in Hamburg im Juni 1989 treten postoperative Komplikationen auf. In den Fokus der weiteren Untersuchungen rückte somit die postoperative Morbidität. Man differenziert

bezüglich des Zeitpunktes der Komplikationsentstehung zwischen Frühkomplikationen, in den ersten vier Wochen, und Spätkomplikationen, definiert durch ihr Auftreten später als vier Wochen nach Transplantation.

Der Schwerpunkt der folgenden Studie liegt auf biliären Frühkomplikationen, bei welchen zwischen Gallenleckage, Gallengangsstriktur, Cholestase und Cholangitis differenziert wird.

Von großer Bedeutung für die Entstehung der biliären Komplikationen ist die für das Gallengangsystem unabdingbare arterielle Versorgung. Wird diese Versorgung beeinträchtigt, folgt eine Ischämie, häufig wiederum gefolgt von einer biliären Problematik. Beeinträchtigungen der arteriellen Versorgung entstehen durch mangelnde Organkonservierung, intraoperative Präparationsschäden, Schwierigkeiten bei der Anastomosenanlage oder postoperativ verminderten Fluss und daraus resultierender Thrombose der A. hepatica.

Basierend auf den erwähnten Erkenntnissen untersucht diese Studie retrospektiv über einen Zeitraum von acht Jahren den Einfluss möglicher prognostischer Faktoren auf die Entstehung biliärer Komplikationen in der pädiatrischen Lebertransplantation im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 1995–2002.

Hierbei gilt es, folgende Fragen zu beantworten:

1. Gibt es prognostische Faktoren für die Entstehung biliärer Komplikationen?
2. Unterscheiden sich die einzelnen Transplantationstechniken in Bezug auf das Auftreten biliärer Problematiken?
3. Wie sieht die Entwicklung der Lebertransplantation im Kindesalter bezüglich der Komplikationsprognose zwischen 1995 und 2002 aus?

1.2 Indikation für eine Lebertransplantation

Zwei von 10 000 Kindern werden mit einer lebensbedrohlichen Lebererkrankung geboren und mehr als die Hälfte dieser Kinder benötigen eine lebensrettende Lebertransplantation, bevor sie das zweite Lebensjahr erreichen (Broelsch *et al.* 1988). Eine Indikation zur Transplantation liegt zunächst einmal grundsätzlich dann vor, wenn die Lebererkrankung fortgeschritten ist und konservative Behandlungsverfahren ausgeschöpft sind und eine andere chirurgische Intervention (z.B. Operation nach Kasai) nicht erfolgsversprechend zu sein scheint.

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

1. Lebererkrankungen, die in ein chronisches Leberversagen münden (Gallengangsatresie, Alagille-Syndrom, Sklerosierende Cholangitis...)
2. metabolische Erkrankungen (genetisch)
3. Lebertumoren (benigne/maligne)
4. vaskuläre Erkrankungen (Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombose)

1.3 Untersuchungen

Klinische Untersuchungen und eine exakte präoperative Diagnostik sind obligat in der Vorbereitung auf diesen großen chirurgischen Eingriff. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind für die Indikationsstellung sowie für die Planung der Transplantation und auch im Verlauf zur Vermeidung von Komplikationen entscheidend. Regelmäßige Untersuchungen – auch während sich der Patient bereits auf der Warteliste befindet – sind notwendig, der klinische Zustand der jungen Patienten und
somit die Dringlichkeit einer LTX unterliegen einem ständigen Wandel.
Aufgrund der erlangten Untersuchungsergebnisse wird der Patient mit Hilfe der im Folgenden erläuterten Scores auf eine Transplantationsliste gesetzt.

1.4 Scores zum Erhalt der Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste

Voraussetzung für eine Organtransplantation ist die Aufnahme auf die Warteliste.
Auf dieser wiederum gibt es verschiedene Dringlichkeitsstufen.
Das „United Network of Organ Sharing“ (UNOS) ist eine Organisation, die seit 1987 in den USA landesweit Empfänger- und Spenderdaten sammelt. Mit den daraus gewonnenen Erkenntnissen erstellte sie einen allgemein gültigen Score für die Beurteilung des klinischen Zustandes des potentiellen Empfängers und die daraus resultierende Dringlichkeitsstufe für eine Transplantation (Bell*et al.* 1993). Im Folgenden findet sich die Einteilung der verschiedenen Dringlichkeitsstufen. Liegen keine besonderen Vorkommnisse vor, werden Kinder zunächst im Status 2 gelistet.

Status 1 (höchste Priorität)	Akutes Leberversagen „Primary-Non-Function“ Arteria-hepatica-Thrombose
Status 2 A	Patienten mit Leberzirrhose

	Child-Pugh-Score >10 mit unkontrollierbarer Varizenblutung oder hepatischer Enzephalopathie Grad III oder hepatorenalem Syndrom oder therapierefraktärem Aszites
Status 2 B	Patienten mit Leberzirrhose, Child-Pugh-Score >10 oder Patienten mit Leberzirrhose, Child-Pugh-Score >7 mit wiederholten Varizenblutungen oder wiederholten Enzephalopathien oder hepatorenalem Syndrom oder spontaner bakterieller Peritonitis
Status 3	Patienten mit Leberzirrhose, Child-Pugh-Score >7 Nicht stationär behandelt

Tabelle 1: UNOS-Score

Es folgt eine kurze Darstellung der Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation, die die Leberleistungen bzw. Veränderungen von einzelnen Leberwerten in Punkten wiedergibt und unter Einbeziehung der UNOS-Kriterien zu der Positionierung auf der Warteliste für eine Transplantation beiträgt.

Punkte	1	2	3
Aszites	keiner	therapierbar	refraktär
Hepatische Enzephlopathie	keine	therapierbar	refraktär
Bilirubin (mg/dl)	0–2	2–3	>3
Prothrombinzeit (s)	0–3	3–6	>6
Albumin (g/l) >_	3,5	2,8–3,5	<2,8

Tabelle 2: Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation

Der Minimum-Score beträgt 5, der Maximum-Score 15.

Es ergibt sich damit folgende Child-Klassifikation nach Punkten:

Child A: 5–6; Child B: 7–9; Child C > 10

Gemäß dem Transplantationsgesetz vom 5.11.1997 (Kap. 12, Absatz 3) hat die Bundesärztekammer in Deutschland im Jahr 2000 zusätzliche Richtlinien für die Organvermittlung zur Lebertransplantation publiziert. Diese Allokationsrichtlinien beruhen auf den Grundsätzen der Erfolgsaussicht, der Dringlichkeit und der Chancengleichheit bei der Organvergabe. Durch die dadurch zustande kommende bundeseinheitliche Warteliste ist die Wartezeit unabhängig von dem Transplantationszentrum, über das der Patient gemeldet wurde. Die Verteilung von Spenderlebern geschieht folglich nach einem patientenorientierten Prinzip, abhängig von der Position des möglichen Empfängers auf der bundesweiten Warteliste. Die Position des Patienten wiederum errechnet sich nach Punkten, die für folgende Kriterien vergeben werden:

- Medizinische Dringlichkeit (= Child)
- Wartezeit in Tagen
- Regionalfaktor

Seit 12/2006 wird der MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) als Allokationssystem verwendet. Er basiert auf den Laborparametern Bilirubin, Kreatinin und der INR, die von Forschern der MAYO Klinik in den USA als zuverlässige Prädikatoren für den Verlauf einer schweren, transplantationspflichtigen Lebererkrankung herausgefiltert wurden. Der Score liegt zwischen 6 und 40 Punkten, je höher der Wert, desto grösser die Wahrscheinlichkeit binnen drei Monaten ohne Transplantation zu sterben.

Der Score berechnet sich wie folgt:

10 {0.957 Ln(Serumkreatinin) + 0.378 Ln(Bilirubin ges.) + 1.12 Ln(INR) + 0.643}

1.5 Immunsuppression

Um das Risiko möglicher Rejektionen zu verringern, wird heute die postoperative Immunsuppression eingesetzt.

Initial wurde mit hochdosierten Steroiden behandelt, was viele unerwünschte Nebenwirkungen und ein schlechtes Transplantatüberleben zur Folge hatte. Starzl *et al* sowie Murray *et al* zeigten 1963 in voneinander unabhängigen Studien, dass eine immunsuppressive Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und Azathioprin (Proliferationshemmer) zu einem

längeren Transplantatüberleben nach Nierentransplantation führte.
Selbiges galt auch für die LTX, bessere postoperative Ergebnisse konnten nach dieser Umstellung erzielt werden. Erst jedoch als die Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A (CSA) und Tacrolimus Ende der 80er Jahre eingeführt wurden, erreichte man einen deutlichen Fortschritt mit wesentlich besserem Outcome (Calne *et al.* 1979; Alexander *et al.* 1991, Starzl *et al.* 1989, Jain *et al.* 1991; Todo *et al.* 1990; Lohmann *et al.* 2000; Almond *et al.* 1993; Dunn *et al. 1990)*.
Weitere Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie wurden durch die Einführung von mTOR- Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) und Antikörpern (ATG, Basiliximab, Daclizumab) erreicht.
Heutzutage besteht die Immunsuppression nach einer Lebertransplantation gemeinhin aus einer Kombinationstherapie mehrerer der genannten Immunsuppressiva.

1.6 Entwicklung verschiedener Transplantationstechniken

Die erste experimentelle Lebertransplantation wurde 1955 an einem Hund durchgeführt.

1.6.1 Auxilläre Transplantation

1955 handelte es sich um eine auxiliäre heterotope Transplantation, was bedeutet, dass das Spenderorgan zusätzlich unterstützend zum Eigenorgan implantiert wurde (Welch *et al.* 1955). Diese Methode wurde nur selten bei zu erwartender Erholung der Leberfunktion z.B. nach Intoxikationen (Knollenblätterpilz, Paracetamol) angewandt. Klinische Anwendungen dieser Operationstechnik erwiesen sich in der Humanmedizin der orthotopen Lebertransplantation als unterlegen.

1.6.2 Vollorgantransplantation(OLT)

Die orthotope Lebertransplantation (LTX) stellt heutzutage eine akzeptierte Standardtechnik dar. Es wird die Patientenleber durch die eines Spenders ersetzt und an organüblicher Stelle in den Körper des Empfängers transplantiert. 1963 erfolgte die erste orthotope Lebertransplantation bei einem dreijährigen Jungen mit Biliärer Atresie durch Thomas Starzl. Der Junge verstarb während der Operation jedoch an einer unkontrollierbaren Gerinnungsstörung. Erst vier Jahre später gelang Thomas Starzl die erste wirklich erfolgreiche LTX bei einem einjährigen Jungen, der an einem Hepatom erkrankt war. Die Überlebensdauer des Patienten lag bei über einem Jahr (Starzl

et al. 1982).

Dennoch eigneten sich nur 4% der Spenderorgane für kindliche Empfänger (Edmond *et al.* 1991), die Mortalität auf der Warteliste war initial dementsprechend hoch. Man musste vor diesem Hintergrund neue Techniken erschließen.

1.6.3 Reduced-Size-Lebertransplantation (Red)

1975 versuchte Starzl eine kompatible Leber für ein Kind zu erhalten, indem er eine Spenderleber verkleinerte (Starzl *et al.* 1990). 1984 entwickelten Henry Bismuth in Paris (Bismuth *et al.* 1984) sowie Christoph Broelsch und Rudolph Pichlmayer in Hannover unabhängig voneinander das Konzept der Lebersegmenttransplantation durch Reduktion der Leber.

Man erreichte eine 1-Jahresüberlebensrate von nun 80% (Edmond *et al.*1989), der Pool an passenden Organen für pädiatrische Patienten wuchs (de Ville de Goyet 1995). Man fand heraus, dass sich der linke Leberlappen (Segmente 2, 3 und 4 nach Counaid) (Counaid *et al.* 1957) oder der linkslaterale Leberlappen (Segmente 2 und 3) der Größe nach ideal für kindliche Empfänger eigneten.

Nun ergab sich allerdings weiterhin das Problem des Spenderpools für Erwachsene. Der bei der Größenreduzierung übrig gebliebene meist größere rechte Leberlappen wurde verworfen, so dass man immer ein halbes Organ verlor und an der absoluten Spenderorganzahl nichts änderte. Eine chirurgische Weiterentwicklung war somit weiterhin notwendig.

1.6.4 Split-Lebertransplantation (Split)

Ein auf der Reduzed-Size-Lebertransplantation aufbauender Schritt wurde 1988 von Rudolf Pichlmayr *et al* vorgestellt: die Split-Leber-Transplantation oder auch Teillebertransplantation. Man teilte die Leber zunächst ex situ in zwei transplantable funktionsfähige Einheiten, so dass ein Organ nun erstmalig zwei Empfängern zur Verfügung stand. Pichlmayr übertrug zum damaligen Zeitpunkt einen linkslateralen Teil einer Leber (Segmente 2 und 3) einem 2-jährigen Kind mit extrahepatischer Gallengangsatresie und den erweiterten rechten Lappen (Segmente 1, 4, 5–8) einer 63-jährigen Patientin mit primär biliärer Zirrhose. Die spenderseitige Vena cava wurde hier nicht zur kindlichen Transplantation verwendet und die empfängerseitige Vena cava des Kindes verblieb in situ.

Der eigentliche Durchbruch für diese Transplantationsverfahren gelang 1995, als Rogiers *et al*

durch die Einführung der In-situ-Splittechnik diese Operationsform etablierten. Diese Technik basierte auf der im nächsten Punkt erläuterten Leber-Lebendspende. Bei physiologischer Anatomie und einwandfreiem Eindruck der Spenderleber wird das Spenderorgan im Spender bei zirkulierendem Kreislauf gesplittet. Der linkslaterale Leberlappen (Segmente 2, 3) wird exakt wie bei der Leber-Lebendspende mobilisiert und präpariert. Man vermied hierdurch unter anderem lange Ischämiezeiten, die bei der Ex-situ-Technik zu diversen Komplikationen führten.
Die Teilorgantransplantation (Split) wird nach Segmenten eingeteilt in extended-right, (Segmente 1,4–8) full-right (Segmente 5–8) und full-left (Segmente 1-4) und left-lateral (Segmente 2,3)

1.6.5 Leber-Lebendspende (LR)

Die Leber-Lebendspende stellte eine weitere Möglichkeit dar, den relativ konstant bleibenden Spenderpool zu erweitern. Der erste Entschluss zu der zunächst ethisch umstrittenen Form der Lebertransplantation wurde von Raia *et al* 1988 gefasst, 1989 führte der Australier Russel Strong die erste erfolgreiche Transplantation dieser Art durch. Er transplantierte einem 11 Monate alten Japaner den linkslateralen Leberlappen seiner Mutter, da der an Gallengangsatresie erkrankte Junge bereits sechs Monate gelistet und ein Organ für ihn nicht in Sicht war. Zu den wissenschaftlichen und technischen Herausforderungen kamen nun ethische Fragestellungen hinzu. Singer *et al* kamen 1989 zu dem Entschluss, dass unter gewissen Kriterien dieser Transplantationstechnik ethisch nichts im Wege stünde. Die Richtlinien von Sterneck *et al* von 1995 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf umfassen beispielsweise neben klinischen, serologischen, laborchemischen und apparativen Untersuchungen auch psychologische Gesichtspunkte, die neben dem Empfänger auch den Spender einbeziehen.
Die Leberlebendspende ist mittlerweile eine lebenswichtige Erweiterung im Gebiet der Lebertransplantation. Die Wartezeit auf ein geeignetes Organ lässt sich aufheben oder zumindest verkürzen, die Operation kann zu einem für den Empfänger optimalen Zeitpunkt durchgeführt werden und das Organ erleidet wegen einer verkürzten kalten Ischämiezeit einen geringeren Perfusionsschaden. Gerade für Kinder ist diese Transplantationsform ein großer Gewinn.

1.6.6 Optimales Organvolumen

Trotz der positiven chirurgischen Errungenschaften gibt es gelegentlich Problematiken bei nahezu allen LTX-Techniken, besonders aber bei Split- und Red, das optimale Organvolumen zu

erreichen.

Das für eine ausreichende Transplantatfunktion minimal erforderliche Organvolumen ist umstritten, sollte aber nicht weniger als 1% des Körpergewichts des Empfängers bei Erwachsenen betragen. Eine erfolgreiche LTX gelang jedoch auch in verschiedenen Zentren mit deutlich kleineren Transplantaten, die 0,59–0,8% des Körpergewichts wogen.

Bei Kindern hängt der erforderliche Prozentsatz vom Alter ab. 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. Das optimale Organvolumen spielt eine Schlüsselrolle bzgl. des Transplantatüberlebens und der Organfunktion bzw. der Entstehung u.a. biliärer Komplikationen.

1.7 Standardtechnik der Lebertransplantation

Die Standardtechnik der Lebertransplantation besteht in der Entfernung der erkrankten Leber und der Einpflanzung einer Spenderleber in gleicher Position: orthotope Lebertransplantation. Es folgt ein kurzer Abriss der chirurgischen Vorgehensweise.

1.7.1 Spenderoperation (bei linkslateralem Lebergraft)

Der Eintritt in das Abdomen des Spenders erfolgt durch eine Mercedes- oder Querinzision im Oberbauchbereich. Nach Darstellung der linken Leberarterie wird der arterielle Ast für das Segment 4 identifiziert. Diese Arterie wird nach Möglichkeit in situ mit dem rechten Leberlappen belassen, um eine ausreichende arterielle Perfusion für das 4. Segment zu gewährleisten. Es folgt die Präparation der linken Seite des Leberhilus mit Darstellung der linken Portalvene. Letztere wird umschlungen und die portalen Äste für das Segment 4 werden auf der rechten Seite vom Recessus Rex zwischen Ligaturen durchtrennt. Nach Anschlingen der linken Lebervene erfolgt die Parenchymdurchtrennung entlang des Ligamentum falciforme. Die hiläre Platte wird hinterfahren und scharf durchtrennt. Linke Leberarterie, Pfortader und Lebervene werden abgeklemmt und ebenfalls durchtrennt. Das Organ wird entnommen. Unmittelbar nach Explantation wird es mit University-of-Wisconsin-Lösung (UW-Lösung) auf dem Nebentisch durchspült.

1.7.2 Empfängeroperation (bei linkslateralem Graft)

Die Empfängeroperation wird in zwei Schritten durchgeführt. Zunächst erfolgt die Hepatektomie. Die rechte und linke Leberarterie werden dargestellt und zwischen den Ligaturen durchtrennt, so dass die gesamte Arteria hepatica bis einschließlich Aufzweigung im Empfänger verbleibt. Analog wird mit den Gallengängen verfahren. Es folgt die zirkuläre Freipräparation der Pfortader bis zu ihrer Bifurkation, die Mobilisierung der Leber und ihre Dissektion von der retrohepatischen Vena cava. Die rechtsseitige Lebervene wird abgesetzt, zwischen Gefäßklemmen durchtrennt und ihr Stumpf übernäht. Die Pfortader wird suprapankreatisch abgeklemmt. Der verbleibende venöse Ausfluss der Leber (bestehend aus mittlerer und linker Lebervene), Common Trunk genannt, wird im Bereich der Vena-cava-Einmündung abgeklemmt. Beide Gefäße werden lebernah durchtrennt. Es folgt die Entnahme der Leber.

Als nächster Schritt wird die Implantation des zuvor entnommenen Spenderorgans vorgenommen. Nach partieller Ausklemmung der Vena cava mit einer Satinsky-Klemme wird eine longitudinale Erweiterungscavotomie durchgeführt. Der Operateur verbindet vom Common Trunk ausgehend die Empfänger-Vena-cava mit der linken Lebervene des Spenderorganes durch eine End-zu-Seit-Anastomose. Anschließend erfolgt die Pfortaderanastomose End-zu-End und die Freigabe der Zirkulation. Im Anschluss wird die Arterienanastomose ebenfalls End-zu-End durchgeführt. Eine intraoperative Duplex-Sonographie wird standardmäßig durchgeführt. Die biliäre Rekonstruktion erfolgt zumeist durch eine Roux-en-Y-Hepaticojejunostomie ohne Stenteinlage.

1.7.3 Die Splittechnik

Bei der Split-Lebertransplantation wird eine Spenderleber in zwei transplantable Einheiten getrennt, so dass man zwei funktionsfähige Transplantate gewinnt.

Die Teilung der Gesamtleber eines hirntoten Spenders kann hierbei am noch schlagenden Herzen des Spenders in situ, oder nach Entnahme des Gesamtorganes, ex situ, auf dem Nebentisch vorgenommen werden.

1.7.3.1 In-situ-Technik

Diese Technik basiert auf der Leber-Lebendspende. Bei normaler Anatomie und einwandfreiem Eindruck der Spenderleber wird das Spenderorgan im Spender bei zirkulierendem Kreislauf

gesplittet. Der linkslaterale Leberlappen (Segmente II und III) wird genau wie bei einer Lebendspende mobilisiert und präpariert.

1.7.3.2 Ex-situ-Technik

Beim Ex-situ-Split wird das zu transplantierende Organ außerhalb des Spenderkreislaufes geteilt und im Anschluss dem Empfänger in oben beschriebener Weise transplantiert. Die Entnahme des kranken Organes erfolgt, wie oben beschrieben.

1.7.4 Anlage einer Gallengangsanastomose

Zur Rekonstruktion des Gallengangsystems während einer Lebertransplantation werden verschiedene Techniken eingesetzt. In der Regel erfolgt eine Choledochocholedochostomie, d.h. eine direkte Verbindung zwischen Spender- und Empfängergallengang hauptsächlich bei Erwachsenen. Erscheint der Gallengang des Empfängers für solch eine Anastomose nicht geeignet, wird eine Choledochojejunostomie angelegt. Bei Kindern wird aufgrund des kleinkalibrigen Gallenganges zumeist letztere Methode angewandt. Dies erfolgt mittels End-zu-Seit Anastomose mittels resorbierbarem Nahtmaterial (PDS 6,0/7,0) in Einzelknopftechnik.

Die Gallenblase wird heutzutage routinemäßig zur Vermeidung von Komplikationen bei allen LTX entfernt. Die Rekonstruktion beispielsweise durch ein Conduit, wurde nach anfänglichen Versuchen nicht mehr umgesetzt.

1.8 Postoperative Komplikationen

Nach Lebertransplantationen treten trotz der bedeutenden chirurgischen Fortschritte, der konsekutiven Weiterentwicklung der Immunsuppression sowie Verbesserungen in der intensivmedizinischen Betreuung und Organkonservierung, Komplikationen auf.

Diese können sowohl den Patienten als auch das Transplantat gefährden.

Es werden Früh- von Spätkomplikationen unterschieden.

1.8.1 Frühkomplikationen

Frühkomplikationen treten definitionsgemäß innerhalb der ersten vier Wochen nach einer Transplantation auf. Die wichtigsten dieser Art werden im Folgenden erläutert.

1.8.1.1 Primäres Transplantatversagen (Primary Nonfunction)

Es handelt sich hierbei um eine fehlende Funktionsaufnahme der Transplantatleber. Das klinische Bild ist vergleichbar mit dem eines akuten Leberversagens. Sie ähnelt im Vollbild einem hepatischen Koma. Es treten Symptome wie Gerinnungsstörungen, hepatorenales Syndrom, Hirndruckzeichen und toxisches Kreislaufversagen auf.

Die Therapie besteht in einer frühen Retransplantation, bei Kreislaufinstabilität (toxisches Lebersyndrom) nimmt man eine temporäre Hepatektomie mit zweizeitiger Transplantation vor. Desweiteren spricht man von primärem Transplantatversagen, wenn innerhalb des besagten Zeitraumes der Tod des Patienten durch Transplantatversagen eintritt.

1.8.1.2 Akute Abstoßung

Eine Abstoßung ist eine immunologische Reaktion auf körperfremdes Gewebe und kann bei einem selten auch fulminant auftretendem Verlauf zu einem Transplantatverlust führen. Die akute Form der Abstoßung stellt trotz fortgeschrittener immunsuppressiver Therapie und verbesserter Überwachung des immunologischen Status immer noch eine der häufigsten Frühkomplikationen dar (Wiesener *et al.* 1997). Sie läuft entweder humoral oder zellulär ab und tritt gehäuft zwischen dem 10. und 30. postoperativen Tag auf (International Panel 1997).

1.8.1.3 Blutung

Eine Blutung findet ihre Ursache in verschiedensten Bereichen. Sie kann durch chirurgische Komplikationen entstehen oder sekundär infolge verschiedenster Problematiken wie Leberfunktionseinschränkungen, Thrombosen, Entzündungen und vielem mehr auftreten.

1.8.1.4 Vaskuläre Komplikationen

Komplikationen im Bereich der Arteria hepatica und der Pfortader, wie Thrombose oder hochgradige Stenose, sind häufige Ursachen von Transplantatversagen und treten bei 4–33% der Kinder auf (Broelsch *et al.* 1990; Rogiers *et al.*1999).

Arterielle Thrombosen und höhergradige Stenosen sind die häufigsten und schwerwiegendsten vaskulären Komplikationen und treten bei 4–26% der Kinder auf. Die

Arteria-hepatica-Thrombose (AHT) wird unter anderem von einer verlängerten kalten Ischämiezeit (KIZ), einem Alter unter 3 Jahren und einem Gewicht unter 15kg KG sowie bestimmten chirurgischen und transplantatspezifischen Faktoren (geringer Gefäßdurchmesser, Rejektion, Intima Dissektion etc.) begünstigt. Die meisten Patienten erleiden daraufhin schwerwiegende Krankheitssymptome wie z.B. ein akutes Transplantatversagen, biliäre Komplikationen oder einen Leberinfarkt mit u.a. Abszessbildung und Sepsis (Sundan *et al.* 1998).

Eine akute AHT kann in einigen Fällen im Sinne einer arteriellen Revision durch Thrombektomie behandelt und dadurch das Organ gerettet werden. Die meisten Fälle erfordern jedoch eine Re-LTX.

Die Pfortaderthrombose ist eine auch häufig auftretende Komplikation, auch sie kann sich symptomlos oder aber durch eine Splenomegalie, Aszites oder gastrointestinale Blutung darstellen. Therapeutisch kommen radiologisch interventionelle Verfahren oder aber die operative Revision in Betracht. Unter Umständen ist auch hier eine Re-LTX notwendig.

Problematiken der Vena hepatica, welche sich vor allem durch Stenosen zeigen, sind sehr viel seltener. Sie äußern sich durch Aszites, Erhöhung von Leberenzymen und Splenomegalie. In den meisten Fällen gelingt eine erfolgreiche Behandlung mittels Ballondilatation oder Stenteinlage (Buell *et al.* 2002).

1.8.1.5 Infektionen

Infektionen stellen ein hohes Risiko für Morbidität und Mortalität in der frühen und späten Phase nach Lebertransplantationen dar (Drew *et al.*1997; Van Thiel *et al.* 1987; Saliba *et al.* 1994; Their *et al.* 2000). Der meist sehr schlechte präoperative Allgemeinzustand der Patienten, der invasive Eingriff der LTX, Blutverlust und eventuelle Massentransfusionen, zentralvenöse Zugänge, langanhaltende Katheterisierung, Drainagen und besonders die Einnahme von Immunsuppressiva setzen die Patienten einem erheblichen Infektionsrisiko aus. Die Diagnose einer Infektion wird gestellt bei Fieber, erhöhten Entzündungsparametern, positiven Blutkulturen, durch mikrobiologischen und serologischen Nachweis oder auch nach Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie. Mykotische Infektionen sind dabei mit ca. 40% eine häufige postoperative Komplikation und haben eine höhere Mortalität zur Folge als virale und bakterielle Infekte (Drews *et al.* 1997; Wade *et al.* 1995). Bei Patienten mit akutem Leberversagen,

verlängertem Intensiv- und Krankenhausaufenthalt, biliären und vaskulären Komplikationen, Niereninsuffizienz, Re-Transplantation und selektiver Darmdekontamination wurde ein signifikant erhöhtes Auftreten von mykotischen Infektionen nachgewiesen. Als häufigster Erreger wurde Candida albicans gefunden.

Neben dem Herpes-simplex-, Varizella-zoster- und Ebstein-Barr-Virus hat das Cytomegalie-Virus mit einer Infektionsrate von 60% die größte Bedeutung bei transplantierten Kindern (Patel *et al.* 1996; Patel *et al.* 1997). Bei ca. 50% kommt es zu einer klinischen Manifestation, die sich entweder mit unspezifischem Krankheitsgefühl, Splenomegalie oder in Form einer Pneumonie, Gastroenteritis oder Hepatitis äußert. Die Diagnose wird neben der klinischen Symptomatik durch die serologische Konversion des Patienten von Cytomegalie-negativ zu -positiv oder den Nachweis viraler DNS gestellt. Die Cytomegalievirus-Infektion stellt eine häufige Ursache für postoperative Morbidität und Mortalität dar (Wiesener *et al.* 1993), weshalb serologisch negative Empfänger bei einem positiven Spender-Transplantat prophylaktisch antiviral behandelt werden sollten.

Bakterielle Infekte werden zumeist durch Eschericha coli oder auch Streptokokken verursacht und antibiotisch nach Antibiogramm behandelt.

1.8.1.6 Neurologisch-psychiatrische Problematiken

Neurologisch-psychiatrische Probleme äußern sich durch Tremor, Krampfanfälle, Durchgangssyndrom, Depressionen und Gefühlsschwankungen und sind meist multifaktoriell ausgelöst durch Elektrolytverschiebungen, Neurotoxizität der Immunsuppressiva, die Grunderkrankung und die allgemeine psychische Traumatisierung der Patienten.

1.8.1.7 Biliäre Komplikationen

Trotz großer Fortschritte in allen Bereichen der Lebertransplantation stellen Komplikationen im Bereich der Gallenwege nach Transplantation ein nicht zu unterschätzendes Morbiditätsrisiko dar. Die 1967 von Sir Roy Calne geäußerte Feststellung, dass die Gallengänge die „Achillesferse“ der Lebertransplantation seien, ist heute durch ein verbessertes anatomisches Verständnis und eine subtilere Technik der Operationsverfahren relativiert worden. Dennoch

werden in der Literatur biliäre Komplikationen von bis zu 30% nach Kinderlebertransplantation beschrieben. Da sich der Fokus der Arbeit auf diese Komplikationen richtet, werden sie ausführlicher dargestellt.

Zur Rekonstruktion des Gallengangsystems während einer Lebertransplantation werden verschiedene Techniken eingesetzt. In der Regel erfolgt bei Erwachsenen eine Choledochochojejunostomie und bei Kinder eine Choledochojejunostomie.

Die arterielle Versorgung des extrahepatischen und des hilären Gallengangsystems erfolgt üblicherweise von caudal und ist von großer Bedeutung für das Gallengangsystem. Nach erfolgter Lebertransplantation ist das gesamte Gallengangsystem allein von der arteriellen Durchblutung der Arteria hepatica abhängig. Durchblutungsstörungen können Ursachen einer biliären Komplikation sein.

Ursächlich für letztere können auch Rezidiverkrankungen (Infektionen, Stoffwechselerkrankungen etc.) sein, die zur Sklerosierung von Gallengängen und Enstehung einer Zirrhose führen können. Liegt eine solche Erkrankung vor, muss intraoperativ unabhängig des Kalibers der Gallengängezumeist eine Choledochojejunostomie angelegt werden.

Von Rezidiven und erneuten Gallengangveränderungen post transplantationem muss dennoch ausgegangen werden. Allgemeine Auffälligkeiten bei biliären Komplikationen äußern sich in der Regel wie folgt klinisch, sonographisch und laborchemisch mit:

– Ikterus
– Fieber
– Galleaustritt (Drain, Wunde)
– Biliombildung
– abdominellen Schmerzen, Ileus
– Labor: hohe Cholestaseparametern (Bilirubin, AP, GGT, Gallensäure etc.), Leukozytose

Einzelne dieser Symptome und Laborveränderungen können in den ersten Tagen nach einer Transplantation auch Zeichen eines Entzündungsprozesses und/oder einer Abstoßungsreaktion sein.

Biliäre Komplikationen können neben bereits angesprochenen Veränderungen post- oder intraoperativ auch gehäuft auftreten bei:

1. ABO-Inkompatibilität
2. Positivem Leukozytencrossmatch zwischen Empfänger und Spender
3. Cytomegalivirus-Infektion des Empfängers
4. Chronischer Abstoßung

Gallengangsprobleme nach Lebertransplantation ereignen sich sowohl in Form von Strikturen als auch von Galleaustritt, sogenannten Leckagen.
Von Gallengangsstenose spricht man bei zunehmender Cholestase und Abflussbehinderung.
Es handelt sich um eine starke Verengung oder völlige Undurchgängigkeit eines oder mehrerer Gallengänge. Strikturen sind technisch oder ischämisch bedingt. Sie treten in den letzten Jahren aufgrund der operativen Weiterentwicklung (Spannungsfreiheit des Anastomoseanschlusses) sowie der besseren pharmakologischen Behandlung (u.a. reduzierte Narbenbildung) zunehmend seltener auf. Dennoch stellen die intrahepatischen und Hilustrikturen an Zahl und Morbidität eine signifikante Gruppe der Stenosen dar. Sie können sowohl lokal begrenzt als auch sehr ausgedehnt oder multipel auftreten. Eine Sludge-Bildung ist häufig zu beobachten, diese ist Zeichen einer durch eine Stenose entstandenen Galleabflussstörung.
Neben immunologischen Prozessen im Rahmen von chronischen Abstoßungen kommen als Hauptursache Mikrozirkulationsstörungen in Betracht, die sowohl auf eine verlängerte kalte als auch warme Ischämiezeit zurückzuführen sind. Unter kalter Ischämiezeit (KIZ) versteht man die Zeit (h) der Konservierung in der 4 Grad Celsius kalten Transportlösung, die Dauer sollte 12–16 Stunden nicht überschreiten. Die warme Ischämiezeit (WIZ) beschreibt die Zeit (min), die zwischen Beginn der Implantation des Transplantates und Reperfusion (nach Pfortaderanastomosierung) im Empfänger liegt und beträgt im Regelfall 25–60 Minuten.
Eine weitere mögliche Ursache für die Entstehung einer Gallengangsstriktur stellt die mangelnde Organkonservierung dar. Durch sie kann es zu einer späteren Zirkulationsstörung und Ischämie kommen, weil die Mikrogefäße der Leber mangelhaft mit der Perfusionslösung durchspült worden sind. Ein erhöhter Perfusionsdruck hingegen kann zu einer besseren Benetzung der Gefäße und somit zur Vermeidung der beschriebenen Komplikation führen. Als wichtig für eine ausreichende Konservierung des Gallengangsystems erweist sich auch die ausgiebige Spülung der Gallengänge mit zum Beispiel 100ml Perfusionslösung vor Explantation bei der Kadaverspende bzw. nach Entnahme ex situ bei der Lebendspende. Ist dies nicht gewährleistet,

besteht die Gefahr, dass während der relativ langen KIZ die Gallensäuren vermehrt toxisch auf die Gallengangsepithelien einwirken und somit narbige Veränderungen entstehen.
Beim Auftreten von Obstruktionen kann eine Ballondilatation durchgeführt werden.
Diese ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn es sich um kurzstreckige Stenosen handelt. Bei multiplen und ausgedehnten Stenosen, die im weiteren Verlauf auch zu zunehmender Schädigung des Transplantates führen können, stellt sich das Management schwieriger dar. Extrahepatische und eventuell noch im Hilusbereich liegende Stenosen können im Einzelfall reseziert und der Gallengang als Choledochojejunostomie wieder angeschlossen werden.
Abhängig von beschriebenen Befunden muss folglich eine Relaparatomie mit Neuanlage der Gallengangsanastomose oder die Anlage einer biliodigestiven Anastomose (BD) erfolgen.
Alternativ zu genanntem Verfahren dient als Überbrückung die palliative Drainage der Ableitung der gestauten intrahepatischen Galle bei nicht resektablen extrahepatischen Stenosen über eine Endoskopisch retrograde Cholangiopancreaticographie oder eine perkutane transhepatische Cholangiographie.
Bei Gallengangsstrikturen aufgrund einer bereits angesprochenen Ateria-hepatica-Thrombose ist eine Retransplantation oftmals unumgänglich.
Austretende Galle kann sich als Biliom in der Peritonealhöhle ansammeln oder sich auch im weiteren Verlauf aus Drainagen und über die Wunde nach außen entleeren. Eine Galleleckage liegt definitionsgemäß vor, wenn der Bilirubinwert in der Drainage zweimal so hoch ist, wie sein Äquivalent im Serum. Austrittsstellen können ein Leck im Bereich der Anastomose oder eine Gallenfistel ausgehend von der Leberresektionsfläche sein, oder auch gelegentlich nach Entfernung einer T-Drainage entstehen. Ein Biliom kann perkutan, sonographisch oder CT-gesteuert drainiert werden. Häufig muss zusätzlich eine antibiotische Behandlung eingeleitet werden.
Persistiert das Leck trotz konservativer Behandlung bzw. Endoskopie, wird es operativ versorgt. Als operative Verfahren kommen abhängig von der Ursache sowohl eine Übernähung der undichten Stelle sowie eine Schienung des Gallengangsystems als auch die Neuanlage der Anastomose in Betracht.
Zu biliären Komplikationen werden auch Cholestase und Cholangitis gezählt.
Unter Cholestase wird die Retention von Bilirubin, Gallensäuren und anderen

Gallenbestandteilen durch zu geringen oder fehlenden Galleabfluss verstanden. Die Ätiopathogenese kann sowohl obstruktiver als auch nicht obstruktiver (hepatozellulärer) Art sein. Letztere findet ihre Ursache in einer Gallebildungsstörung in den Hepatozyten, z.B. durch Rejektion oder Ischämieschäden oder Infekte.

Die Cholangitis wird als eine Entzündung der Gallenwege definiert. Sie entsteht durch Abflusshindernisse, Bakterien und postoperative Minderdurchblutung. Ursache der bakteriellen Form sind sowohl Aerobier (Eschericha coli, Pseudomonas, Streptococcus faecalis) als auch Anaerobier (Bacteroides fragilis). Mögliche Infektionswege dieser Form sind die Aszension aus dem Dünndarm über die biliodigestive Anastomose in den Ductus choledochus, Übertritt durch die Lymphe, Durchtritt durch das Pfortaderblut über die Leberzellen in die Galle sowie bei Sepsis Erregerbefall über die Arteria hepatica. Es werden eitrige von nicht eitrigen Cholangitiden unterschieden. Während letztere zunächst keine, folgend unspezifische Beschwerden nach sich ziehen und erst spät durch einen Ikterus auffallen, zeigen die eitrigen Formen eine deutlichere Klinik. Fieber und Schüttelfrost, in den meisten Fällen Ikterus, sowie Schmerzen am rechten Rippenbogen treten hier auf. In diesem Falle findet sich eine deutliche Leukozytose, eine GGT- und AP-Erhöhung, eine geringe Bilirubin-Erhöhung im Serum, während GOT und GPT nur gering erhöht sind. Mikrobiologische Aussagen sind durch eine Blutkultur bei den eitrigen Cholangitiden möglich. Ein diagnostischer Nachweis der zugrunde liegenden Ursachen erfolgt meist mit Hilfe der Sonographie. Sie zeigt auch bei beschriebenem Symptombild kräftige, breite Uferreflexe der hepatischen Gefäße.

Bei den sogenannten Ischemic Type Biliary Lesions führen ischämische, wahrscheinlich nicht-immunologische Ursachen zu einer progredienten Destruktion des Gallenwegsystems. Die genaue Ursache ist unbekannt, eine Häufung dieser Gallengangsveränderungen lässt sich jedoch vor allem nach prolongierter KIZ beobachten, so dass Konservierungs- bzw. Ischämie-/Reperfusionsschäden eine mögliche Erklärung bieten.

Charakteristischerweise kommt es zu Gallengangsnekrosen mit Cholestase, Lumeneinengungen und -unregelmäßigkeiten, Steinbildung, Sludgebildung, Gallelecks etc. Die Therapie besteht in interventionellen Maßnahmen, Reoperationen und gegebenenfalls einer Retransplantation. Als Untergruppe wurde diese Komplikation nicht separat untersucht.

1.8.2 Spätkomplikationen

Spätkomplikationen treten definitionsgemäß im Abstand von mehr als vier Wochen nach Transplantation auf und weisen neben bereits bei den Frühkomplikationen erwähnten Problematiken hauptsächlich die Folgen der Immunsuppression auf.

Hierbei wiederum handelt es sich um:

- Metabolische Komplikationen (diabetische Stoffwechsellage)
- Hypertension
- Neurotoxizität
- Nephrotoxizität
- De-novo-Malignität (Lymphome)

Neben der symptomatischen Therapie versucht man sich bei diesen Problematiken mit der Anpassung der Immunsuppression.

1.8.2.1 Chronische Abstoßung

Die Rate an chronischen Abstoßungen konnte in den letzten zwei Jahrzehnten von 20% auf 5% gesenkt werden (An International Panel 2000; Blakomer *et al.* 2000). Sie ist histologisch charakterisiert durch eine obliterative Vasopathie und Destruktion der Gallengänge. Vorausgehende akute Abstoßungen können die Entwicklung einer chronischen beschleunigen. Des Weiteren wird ein Zusammenhang zur Cytomegalie-Virus-Infektion diskutiert (Evans *et al.* 2000).

Als Management ist hier ist eine Retransplantation meist unumgänglich.

1.8.2.2 Rezidiv der Grunderkrankung

Hepatitis-Infektionen, Malignome, Budd-Chiari-Syndrom und autoimmune Lebererkrankungen können Spätkomplikationen darstellen. Hier wird versucht mit prophylaktisch engmaschigen Kontrollen, Tumormarkerbestimmungen, bildgebenden Verfahren und initialen Antikoagulationstherapien der möglichen Problematik entgegenzuwirken.

1.9 Ziel dieser Studie

Die Lebertransplantation hat sich in den letzten Jahren zu einem Routineverfahren

entwickelt. Bei fulminantem Leberversagen oder Zirrhose unterschiedlicher Genese hat sie sich auch im Kindesalter zu einem lebensrettenden Standardverfahren entwickelt.

Bedeutende Fortschritte wie etwa die Entwicklung neuer Transplantationstechniken und die zunehmende Erfahrung der Operateure, Verbesserungen in der intensivmedizinischen Behandlung, der Diagnostik und Immunsuppression, sowie der Organkonservierung konnten die Prognose für Kinder mit lebensbedrohlichen Lebererkrankungen drastisch verbessern. Nach dem Absinken der postoperativen Mortalitätsrate galt es zu prüfen, ob auch ein Rückgang im Bereich der Morbidität erreicht werden konnte. Hierbei rückten die biliären Komplikationen in den Fokus der Untersuchungen.

Vor dem Hintergrund der genannten Entwicklungen wurde im Hinblick auf biliäre Komplikationen zwischen 1995 und 2002 ein pädiatrisches Patientenkollektiv retrospektiv analysiert. Es galt zu klären, ob prognostische Faktoren für die einzelnen Komplikationen zu finden waren und wie sich diese auf die jeweiligen Transplantationstechniken in den vergangenen Jahren auswirkten. Des Weiteren wurde untersucht, welches Management zur Behebung der entstandenen Komplikationen gewählt wurde und ob von einer positiven Entwicklung auszugehen ist, die nicht nur die Mortalität, sondern auch die biliäre Morbidität in den Hintergrund treten lässt.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Zwischen Januar 1995 und Dezember 2002 wurden in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf 287 pädiatrische Lebertransplantationen an 265 Kindern durchgeführt, in diese Studie aufgenommen und retrospektiv untersucht. Es wurden Vollorgan-, Reduced-Size- und Split-Transplantationen ebenso wie Leber-Lebendspenden durchgeführt.

Kinder wurden definiert als Personen zwischen dem 0. bis einschließlich dem 15. Lebensjahr. Es wurde eine Einteilung in Altersklassen sowie nach Geschlechtern vorgenommen.

Im Patientenkollektiv lagen verschiedene Initialdiagnosen zur Transplantation vor, die in Indikationsgruppen unterteilt und untersucht wurden.

In dieser Studie wurde das Augenmerk auf Patienten gerichtet, die nach ihrer Transplantation eine biliäre Komplikation entwickelten.

Als biliäre Komplikationen wurden Gallengangstenosen, Galleleckagen, Cholestase und Cholangitis definiert und auf prognostische Faktoren und Inzidenz untersucht.

Die einzelnen Komplikationsgruppen wurden sowohl untereinander als auch mit der, bzgl. biliären Komplikationen, komplikationsfreien Patientengruppe verglichen.

Die Datenerfassung erfolgte über Durchsicht von Patientenakten und stationären Verlaufskontrollen.

2.2 Procedere

Die Kinder, bei denen aufgrund eines akuten oder chronischen Leberversagens eine Transplantation in Erwägung gezogen wurde, wurden zunächst zur Evaluation in das Universitätskrankenhaus aufgenommen und im Anschluss daran mit Hilfe der in der Einleitung beschriebenen Scores und Untersuchungsbefunde gelistet.

Parallel hierzu wurde die Möglichkeit einer Leberlebendspende in Betracht gezogen.

Um sowohl das Risiko der Spenderoperation minimal zu halten als auch eine optimale Transplantatqualität zu sichern, wurden hier Richtlinien zur Auswahl geeigneter Lebendspender eingeführt (siehe Richtlinien von Sterneck *et al* von 1995).

Die Evaluation sowie sämtliche Daten über den Spender und den Empfänger wurden von den

Transplantationskoordinatoren im Universitätsklinikum Hamburg erfasst. Bei den Post-mortem-Spenden wurden die Organe nach folgenden Kriterien evaluiert:
Ausmaß der fettigen Leberdegeneration, intraoperative makroskopische Beurteilung des Organs, Alter und Todesursache des Spenders, laborchemische Ergebnisse, Katecholamingabe sowie Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

2.3 Datenerhebung

Alle erforderlichen Daten wurden aus den Krankenakten der pädiatrischen Gastroenterologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf entnommen und in eine pädiatrische LTX-Datenbank (Microsoft Access 97) der Chirurgischen Klinik tabellarisch eingespeist und zur Bearbeitung in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel überführt.
Die statistische Auswertung des Materials erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel 97 und SPSS 15 für Windows XP sowie mittels der Chi Quadrat Testung nach Pearson zur Überprüfung der Häufigkeitsverteilung ($p<0,05$= signifikant).

2.3.1 Erfasste Parameter

<u>Angaben zum Patientenstatus:</u>

- Name, Alter, Geburtsdatum, Geschlecht
- Blutgruppe, Serologie (Hepatits B- und C-, Cytomegalie-, Ebstein-Barr- Virus)
- Indikation zu Lebertransplantation
- Gewicht und Größe zum LTX-Zeitpunkt
- Anzahl der LTX
- Angaben über den aktuellen Status des Patienten, eventuelles Todesdatum, Todesursache

<u>Angaben zum Transplantat:</u>

- transplantierte Segmente
- Transplantatgewicht,Organ: funktionstüchtig: ja/nein
- Konservierungslösung (UW/HKT)
- Transplantationstechnik

- Goretex-Patch bei sekundärem Bauchverschluss
- kalte Ischämiezeit/warme Ischämiezeit
- Anastomosenart
- intraoperative Komplikationen und Besonderheiten

postoperative Angaben:

- Aufenthaltsdauer des Patienten auf Intensivstation
- Art der Immunsuppression, Dosierung und Serumspiegel von CyclosporinA /Tacrolimus während der ersten zehn postoperativen Tage, Tag 14, Tag 21 und in wöchentlichen Abständen bis zur Entlassung,
- eventuelle Umstellung der Immunsuppression, Ursache dafür
- Leberfunktionsparameter (Bilirubin gesamt, AST, ALT, GLDH), CRP, PTT, Quick % und Faktor V) während der ersten zehn postoperativen Tage, Tag 14,Tag 21 und in wöchentlichen Abständen bis zur Entlassung
- sonographische Untersuchungen

Komplikationen:

- biliäre Komplikationen
- Abstoßungsreaktionen (Datum, Befund, Konsequenz, Leberbiopsiebefunde)
- Vaskuläre Probleme (sonographische Befunde)
- Infektionen (mikrobiologischer Befund und Konsequenzen)
- Datum, Indikation und Konsequenz von Komplikationen, die eine chirurgische Intervention notwendig machen
- erneute stationäre Aufenthalte der Kinder nach Transplantation (Datum, Ursache, Therapie)

Angaben zum Spenderstatus:

- Gewicht, Geschlecht, Alter
- Blutgruppe, Serologie (HBV, CMV, HCV)
- Todesursache des Spenders bzw. Angaben zum Lebendspender
- Laborchemische Daten und Länge des Intensivaufenthaltes

2.4 Postoperatives Vorgehen

2.4.1 Immunsuppression

Im Universitätsklinikum Hamburg wurde die initiale Immunsuppression mit Cyclosporin A (Neoral; Novartis, East Hanover, NJ) und Prednisolon durchgeführt.

Es wurden folgende Serumkonzentrationen angestrebt:

Cyclosporin A

- 180–200 ìg/l im ersten postoperativen Monat
- 130–150 ìg/l vom 2.–6. Monat
- 100–130 ìg/l vom 7.–11. Monat
- 80–100 ìg/l vom 12.–24. Monat

Bei Prednisolon begann man mit einer Dosis von 60mg/qm und reduzierte wöchentlich um 0,1mg/kg, so dass die Patienten im Idealfall ein Jahr postoperativ keine Steroide mehr erhielten.

Ab Januar 1999 erhielten die Patienten zusätzlich am Tag der Operation und am vierten postoperativen Tag in zweimaliger Dosierung den monoklonalen Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper Basiliximab (Simulect, Novartis, Pharmaceutical Corp., Basel, Schweiz).

Bei Verdacht auf eine Abstoßungsreaktion behandelte man den Patienten drei Tage lang mit einer Methylprednisolon-Bolustherapie (10mg/kg). In einzelnen Fällen wurde die Immunsuppression von Cyclosporin A auf Tacrolimus umgestellt.

2.4.2 Weitere medikamentöse Therapie

Als prophylaktische Antibiose erhielten die Kinder für die Dauer von fünf Tagen: Ampicillin (200mg/kg/Tag), Cefotaxim (100mg/kg/Tag) sowie Metronidazol (20mg/kg/Tag). Um eine postoperative PTT von 50–70 Sekunden zu erreichen, bekamen die jungen Patienten 100–300 IE/kg/Tag Heparin, sobald eine orale Aufnahme möglich war, erfolgte eine Umstellung auf Aspirin (5mg/kg/dreimal pro Woche). Im Bedarfsfall wurden zur Aufrechterhaltung der Gerinnungsparameter Fresh-Frozen-Plasma oder Anti-Thrombin-3-Konzentrate substituiert.

Sedativa wurden so früh wie möglich abgesetzt, um eine zügige Extubation zu ermöglichen.

Patienten, bei denen eine Pilzinfektion vermutet oder bewiesen wurde, erhielten Fluconazol (3–6mg/kg/Tag) oder Amphotericin (1mg/kg/Tag).

Zur Vermeidung einer Cytomegalie-Infektion von Cytomegalie-negativen Empfängern aber

-positiven Spendern verabreichte man Cytomegalievirus-Hyperimmunglobulin. Handelte es sich um eine Cytomegalie-Infektion des Empfängers, wurde Ganciclovir (10mg/kg/Tag) für zwei Wochen verordnet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Zwischen 1995 und 2002 wurden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 287 pädiatrische Lebertransplantationen an 265 Kindern im Alter zwischen 0 und 15 Jahren dokumentiert. Die Einteilung in Altersgruppen zum LTX-Zeitpunkt ergibt folgendes Bild:

Altersgruppe (J)	Anzahl	%
0–2	116	40
2–4	98	34
5–10	45	16
11–15	28	10
gesamt	287	100

Tabelle 3: Altersgruppen

Die zur LTX führenden Diagnosen ließen sich wie folgt unterteilen:

Diagnose	Anzahl	% aller LTX
Biliäre Atresie	165	57,5
Stoffwechselerkrankungen	48	16,7
Zirrhose (unkl. Ätiologie)	27	9,4
Akutes Leberversagen	24	8,4
Hepatitis	14	4,9
Hepatopathie (unkl. Genese)	9	3,1
Gesamt Tx	287	100

Tabelle 4: Initialdiagnosen

Es wurden 48 Vollorgane (VL) (17%), 36 größenreduzierte Organe (Red) (12%) und 120 gesplittete Organe (Split) (42%) transplantiert, 83 mal fand eine Leber-Lebendspende (LR) (29%) statt.

Pro Jahr ergibt sich folgende Verteilung:

LTX	95	96	97	98	99	00	01	02	95–02	95–02 in %
VL	12	4	4	3	3	9	5	8	48	16,6
Red	4	1	5	8	2	4	6	7	36	12,4
Split	8	17	10	15	18	13	22	17	120	42,0
LR	9	10	19	9	4	7	11	14	83	29,0
gesamt	33	32	38	35	27	33	44	45	287	100

Tabelle 5: Anzahl einzelner LTX/Jahr

Durchschnittlich wurden 36 pädiatrische LTX pro Jahr durchgeführt

In 197 Fällen (68,6% aller LTX) handelte es sich um eine Ersttransplantation, 71 Mal (24,7 %) wurde retransplantiert, 18 Mal (6,3%) musste eine Re-Re-Transplantation erfolgen, in einem Fall wurde ein 4. Mal transplantiert (0,4%). Bei den durchgeführten Retransplantationen lagen die primären LTX z.T. vor dem Jahre 1995.

In 261 Fällen (91%) wurde als Anastomosenform der Gallenwege ein biliodigestiver Anschluss gewählt, im Rahmen von 26 Transplantationen (9%) wurde eine End-zu-End-Anastomose angelegt.

Während die Anzahl der pädiatrischen Lebertransplantationen über den Erhebungszeitraum zunahm (33 LTX 1995, 45 LTX 2002), konnte parallel hierzu eine Abnahme der Mortalität beobachtet werden.

Es wurden die Todesfälle in die Statistik aufgenommen, die innerhalb des ersten Jahres nach erfolgter LTX (1995–2002) auftraten.

Differenziert man die einzelnen Transplantationstechniken bzgl. der aufgetretenen Todesfälle, ergibt sich folgendes Bild:

LTX +	95	96	97	98	99	00	01	02	95–02
Gesamt (†)	6/33 18%	6/32 19%	11/38 29%	4/35 11%	3/27 11%	1/33 3%	3/44 7%	3/45 7%	37/287 13%
VL	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Red	1	1	1	1	0	0	0	0	4
Split	3	3	4	3	3	0	2	1	19
LR	2	2	5	0	0	1	1	2	13

Tab. 6: Todesfälle/LTX-Technik/Jahr

†= Todesfälle

Bis ins Jahre 2002 konnte die Sterblichkeit von initial 18% 1995 auf 7%/ Jahr gesenkt werden. Insgesamt wurden nach 287 LTX 37 Todesfälle (13%) zwischen 1995-2002 beobachtet.
Bei Transplantationen von größenreduzierten Organen (Red) sowie den Vollorganen (VL) sind ab dem Jahre 1999 bzw. 1998 Überlebensraten von 100% dokumentiert worden.

3.2 Biliäre Komplikationen

Im Beobachtungszeitraum, den Jahren 1995–2002, traten bei 35 Patienten nach 40 Lebertransplantationen biliäre Komplikationen auf. Dies entspricht 14% aller während der 8 Jahre durchgeführten LTX in der Pädiatrie. Die Gruppe dieser Patienten wurde hinsichtlich möglicher Risikofaktoren bzgl. der Entstehung biliärer Komplikationen näher untersucht (s.u.).
Als Kontrollgruppe dienten die 230 Kinder, welche 247 LTX im selbigen Zeitraum in Hamburg-Eppendorf erhielten und keine biliären Komplikationen entwickelten, dies entspricht einer gesamten LTX-Rate von 86% ohne Entstehung biliärer Komplikationen.
Es folgt zum Überblick zunächst eine zusammenfassende Darstellung der biliären Komplikationen.
Eine biliäre Komplikation wurde 18 Mal nach einer Splitleberimplantation (15% aller Splits),
11 Mal nach Transplantation eines in der Größe reduzierten Organs (30,6% aller Red), 10 Mal infolge einer Leber-Lebendspende (12% aller LR) sowie einmalig im Anschluss an eine Vollorgantransplantation (2% aller VL) diagnostiziert.

LTX	1995–2002	N1mit biliären Komplikationen
Split	120	18 (15%)
Red	36	11 (31%)
LR	83	10 (12%)
VL	48	1 (2%)
n	287	40 (14%)

Tabelle 7: Anzahl bil Ko an jeweiliger LTX-Technik

Dreimal ereignete sich eine biliäre Komplikation im Anschluss an eine End-zu-End-Anastomosierung (nach 12% aller End-zu-End-Anastomosen), in 37 Fällen nach der Anlage einer biliodigestiven Anastomose (nach 14% aller biliodigestiven Anastomosen)
Bei 18 (14% aller männlichen Patienten) Jungen und 17 (13% aller Patientinnen) Mädchen

konnten biliäre Komplikationen nach einer LTX festgestellt werden.

Nach folgenden Indikationen traten biliäre Komplikationen auf:

Indikation	Gesamt	N1 mit biliären Komplikationen / %
	287	40 (14%)
Biliäre Atresie	165	26 (15%)
STW-Erkrankung	48	4 (8%)
Zirrhose	27	4 (15%)
Akutes Leberversagen	24	3 (13%)
Hepatitis	14	2 (14%)
Hepatopathie	9	1 (11%)

Tabelle 8: Biliäre Komplikationsrate nach Initialdiagnose

Als initiale Hauptindikation zur Lebertransplantation im Kindesalter konnte die Biliäre Atresie herausgefiltert werden. Diese Diagnose führte 165 Mal zu einer Organverpflanzung. In 15% der Fälle trat nach dieser Ausgangsdiagnose eine biliäre Komplikation auf.

Ebenfalls konnte eine biliäre Komplikationsrate von 15% bei Patienten beobachtet werden, deren initiale Diagnose eine Zirrhose war. Nach einer Hepatitis als Ausgangsdiagnose trat in 14%, nach akutem Leberversagen in 13% und nach Hepatopathien in 11% der Fälle eine biliäre Komplikation auf. Nach 8% der Stoffwechselerkrankungen, die ursächlich zu einer LTX führten, wurden biliäre Komplikationen beobachtet.

Bei neun Kindern (26%), die eine biliäre Komplikation entwickelten, konnte 11 Mal (zwei Kinder zeigten jeweils zwei Ereignisse) sonographisch eine vaskuläre Thrombose diagnostiziert werden.

Es handelte sich in 6 Fällen um eine Arteria hepatica-Thrombose, die in 3 Fällen ursächlich für eine Re-LTX war, weitere drei Fälle konnten durch eine Revisionsoperation behoben und das Transplantat so gerettet werden.

In einem Fall trat zusätzlich zu der Arteria hepatica- auch eine Vena cava-Thrombose auf.

Das Mädchen, welches sowohl eine Arteria hepatica- als auch eine Vena cava-Thrombose entwickelt hatte, verstarb während des Betrachtungszeitraumes trotz Re-LTX.

Viermal wurde eine Pfortaderthrombose diagnostiziert, die zweimal durch eine Revisionsoperation sowie zweimal interventionell therapiert wurde. Ein Kind, bei welchem eine Pfortaderthrombose diagnostiziert wurde, wies ebenfalls eine Arteria hepatica Thrombose auf.

Die hepatischen Thrombosen ereigneten sich nach vier Split- (3,4% aller Splits), drei Red- (8,4% aller Red), einer Lebend- (1,2% aller LR) und einer Vollorgan-Transplantation (2% aller VL). In allen Fällen wurde ein biliodigestiver Anschluss gelegt (3,4% aller BD).
Patienten, die eine Thrombose entwickelten waren im Durchschnitt 1,2 Jahre alt.

Alter (J)	Split	Red	LR	VL	Anastomose	insgesamt
0–1	3	2	1	–	6x BD	6
2–4	–	1	–	1	2x BD	2
5–10	1	–	–	–	1x BD	1
11–15	0	0	0	0	0	0

Tabelle 9: Auftreten von hepatischen Thrombosen nach LTX-Art/Altersgruppe/Anastomose

In der Kontrollgruppe wurde lediglich zweimal (0,8%) eine Thrombose nach jeweils einer Split-LTX mit BD-Anastomose diagnostiziert. Einmal handelte es sich um eine interventionell behandelte Arteria hepatica-Thrombose, einmal um eine Pfortaderthrombose. Letzterer Patient verstarb aufgrund diverser neurologischer Problematiken während des Beobachtungszeitraumes.
Es konnte schlussfolgernd ein signifikanter Unterschied bzgl. des Auftretens von Thrombosen zwischen den von biliären Komplikationen betroffenen Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt werden.
Fünf der pädiatrischen Patienten (14%) mit biliärer Komplikation verstarben während des Beobachtungszeitraumes.
Drei Patienten hatten zuvor eine Splitlebertransplantation (2,5% aller Splits), zwei Kinder eine Leber-Lebendspende erhalten (2,4% aller LR).
Das Verhältnis von überlebenden zu verstorbenen Kindern mit biliären Komplikationen beträgt insgesamt beträgt 7:1.
In der Kontrollgruppe (n=230 Kinder) verstarben 32 Kinder, so dass auch hier 14% der Kinder während der acht Jahre des Betrachtungszeitraumes verstarben. Somit konnte nach biliären Komplikationen keine erhöhte Sterblichkeit festgestellt werden.
Die Gruppe aller zwischen 1995 und 2002 transplantierten Kinder wies ein Durchschnittsalter von 3,6 Jahren auf. Das Durchschnittsalter der Kinder mit biliären Komplikationen lag bei 2,9 Jahren, das der Patienten in der Kontrollpopulation bei 3,7 Jahren.

Altersgruppe (J)	Anzahl insgesamt	N1 mit biliären Komplikationen
0–2	116	16 (14%)
2–4	98	13 (13%)
5–10	45	3 (7%)
11–15	28	3 (11%)
insgesamt	287	35 (12%)

Tabelle 10: Prozentualer Anteil/Alter (in Jahren) der Kinder mit biliären Komplikationen

Bei 214 Transplantationen waren die Kinder zwischen 0–4 Jahren alt (75% aller LTX). In dieser Altersgruppe traten bei 29 Kindern biliäre Komplikationen auf.

Da es sich hier aufgrund von Entwicklung und Gewicht um die risikoreichste Gruppe der zu transplantierenden Patienten handelt, wurde diese Gruppe nochmals unterteilt, so dass auch die 0–2-jährigen separat beurteilt werden konnten. Hier traten mit 14% ähnlich viele biliäre Komplikationen auf, wie in der Gruppe der 2–4-jährigen mit 13%. Da die Zahlen nahezu identisch sind, wurde im Weiteren auf diese Unterteilung verzichtet.

Bei der Gruppe der 11–15-Jährigen (28% aller LTX) traten in 3 Fällen biliäre Komplikationen auf (11%). Lediglich bei den 5–10-Jährigen (16% aller LTX) konnten biliäre Komplikationen bei nur 7% der Patienten festgestellt werden.

Bei Patienten mit biliärer Komplikation konnte ein Durchschnittsgewicht von 10,3kg (0–35kg) zum LTX-Zeitpunkt errechnet werden, dabei wogen 21 Patienten (60%) unter 9kg.

Die Kontrollgruppe wies ein mittleres Körpergewicht zum LTX-Zeitpunkt von 14kg KG mit einer Spanne von 3 bis 67kg KG auf. 138 Kinder brachten ein KG von unter 9kg auf die Waage (60%). In beiden Gruppen zeigten folglich 60% der Patienten ein KG unter 9kg.

Die mittlere KIZ in der Gruppe mit biliären Komplikationen lag bei 460,1 Minuten mit einer Spanne von 54–891 Minuten, die WIZ bei 45,6 Minuten mit einer Spanne von 16–85 Minuten.

Es fand sich in der Kontrollpopulation eine mittlere KIZ von 354,4 Minuten mit einer Spanne von 145–1042 Minuten (106 Minuten Differenz zur Patientengruppe mit biliären Komplikationen) sowie eine mittlere WIZ von 46,2 Minuten mit einer Spanne von 20–73 Minuten.

Das mittlere Segmentgewicht der Gruppe mit biliären Komplikationen lag bei 342g, das der Patienten ohne biliäre Komplikationen betrug im Mittel 435g.

Zur weiteren Analyse wurde die Komplikationsgruppe „biliäre Komplikation“ in die

Untergruppen Striktur, Leckage, Cholestase (ohne nähere Angabe der Ursache) und Cholangitis unterteilt:

Biliäre Komplikation	Anzahl	% der biliären Komplikationen	% aller LTX
Striktur	10	25	3,84
Leckage	19	47,5	6,60
Cholestase	3	7,5	1,05
Cholangitis	8	20	2,80
gesamt	40	100	14,00

Tabelle 11: Aufteilung in einzelne biliäre Komplikationen

Teilt man die 40 biliären Komplikationen in Untergruppen auf, handelt es sich um 10 Gallengangsstrikturen (25% aller biliären Komplikationen), 19 Leckagen (47,5%), 3 Cholestasen (7,5%) und 8 Cholangitiden (20%).

Die Galleleckage (47,5%) stellte sich als die am häufigsten auftretende biliäre Komplikation in den Jahren zwischen 1995 und 2002 dar.

3.2.1 Gallengangsstriktur

Im Beobachtungszeitraum zwischen 1995 und 2002 traten in 10 Fällen (3,8% aller LTX) biliäre Komplikationen in Form einer Gallengangstenose aufgrund von Cholestasezeichen auf. 8 Patienten (3% aller Patienten) waren betroffen.

Es handelte sich in zwei Fällen um weibliche (1,5% aller Mädchen) und in acht Fällen um männliche (6% aller Jungen) Patienten.

Die Stenose eines Gallenganges trat 5 Mal nach Transplantation einer Splitleber (4% aller Splits) und 5 Mal (6 % aller LR) nach einer Leber-Lebend-Spende auf.

Bei den übrigen Techniken konnte diese Komplikationsform nicht beobachtet werden (n=10=100%).

Es ergibt sich aufgrund des geringen Auftretens der Stenosen kein signifikanter Unterschied bezüglich der einzelnen Transplantationstechniken (Chi-Quadrat nach Pearson = 0,199).

	Split	LR	Red	VL
Gesamt 95–02	120	83	36	48
mit Stenose	5	5	0	0
%	4	6	0	0

Tabelle 12:Verteilung der Stenosen 95─02 auf verschiedene LTX-Techniken

Die Stenosen (n=10=100%) verteilen sich zu 50% auf Split-Transplantationen und zu 50% auf Leberlebendspenden. Fast man Split -und Lebendspenden zusammen, so ergibt sich ein Auftreten der Stenosen von 5% versus 0% bei einer LTX von grössenreduzierten Organen sowie Vollorganspenden.

Abgeleitet von der möglichen initialen Ursache einer Stenoseentwicklung wurden daraufhin die Ischämiezeiten der betroffenen Techniken überprüft.

LTX-Technik	Split	LR	Kontrollgruppe
KIZ (min.)	549	358	426
WIZ (min.)	48	40	46,2

Tabelle 13: Verteilung der Stenosen auf LTX-Technik

Wie operationsbedingt zu erwarten, findet sich eine deutlich erhöhte KIZ bei der Split-Gruppe. In der LR-Gruppe sind kürzere Zeiten für KIZ und WIZ nicht nur gegenüber der Splitgruppe, sondern auch gegenüber der Gruppe ohne Stenoseentwicklung gemessen worden.

Bei allen betroffenen LTX (100%) wurde zuvor eine biliodigestive Anastomose (3,8% aller BD) angelegt. Gallengangsstenosen traten während des beobachteten Zeitraumes nur nach besagter Anastomosenform auf.

Die Hauptindikationen, die zu einer Lebertransplantation bei dem untersuchten Patientenkollektiv geführt haben, lassen sich prozentual wie folgt charakterisieren:

Indikation	Anzahl	%-Anteil an Ausgangsdiagnose
Biliäre Atresie	5	3
Hepatitis	2	14
Akutes Leberversagen	1	4
STW-Erkrankung	2	4

Tabelle 14: Indikation zur LTX (%)

Einmalig ging einer Stenose eine Arteria hepatica-Thrombose (10% aller Stenosen) voraus, sie wurde durch eine Revisionsoperation mit Interponateinnähung therapiert. In der Kontrollgruppe findet man ebenfalls einmalig eine Arteria hepatica-Thrombose, die hingegen interventionell behandelt wurde.

Im Mittel waren die Patienten 0,4 Jahre alt, mit einer Spannbreite von 0–2 Jahren, 70% betrug dabei der Anteil der Patienten unter einem Jahr. Bei Kindern über 4 Jahren trat keine Stenose auf.

Die Kinder wogen im Mittel 9,78kg, mit einer Spannbreite von 6–14kg.
Transplantierte Kinder ohne Stenoseentwicklung wogen durchschnittlich 11kg (3–67kg KG).
Zum Zeitpunkt der Transplantation konnte eine Körpergröße von im Mittel 76,2cm dokumentiert werden, die Spannbreite betrug 64–92cm.
Transplantiert wurden in allen 10 Fällen (100%) die Segmente 2 und 3.
Das mittlere Gewicht des Transplantates lag bei 302g und variierte zwischen 170–450g. Vergleicht man dieses Ergebnis mit den Kindern ohne Stenoseentwicklung, die Segment 2 und 3 erhalten hatten, liegt dort das mittlere Segmentgewicht bei 389g, folglich ca. 87g über dem der von einer Stenose betroffenen Kinder.
Die kalte Ischämiezeit betrug im Mittel 453,6 Minuten mit einer Variationsbreite von 260–545 Minuten. Sie übersteigt die KIZ der Kontrollgruppe ohne Stenoseentwicklung, die im Durchschnitt 426 Minuten mit einer Spanne von 145–1043 Minuten angegeben werden konnte.
Die warme Ischämiezeit hingegen konnte im Mittel mit 40,8 Minuten und einer Variationsbreite von 24 bis 60 Minuten gemessen werden, sie liegt im Vergleich zu der transplantierten Gruppe der Kinder ohne biliäre Komplikation unter deren Durchschnittswert von 46,2 Minuten (Spanne von 20–72 Minuten).
Therapiert wurden die Gallengangstenosen in neun Fällen (90%) durch die Neuanlage einer biliodigestiven Anastomose. Einmalig (10%) fand eine lokale Intervention statt.
Ein Kind (10% der Kinder mit dieser Komplikation), welches nach einer Splitlebertransplantation eine Gallengangstenose entwickelt hatte, verstarb während des Betrachtungszeitraumes. Als Indikation für die vorangegangene Transplantation wurde bei diesem Patienten ein akutes Leberversagen ermittelt.

3.2.2 Galleleckage

In den acht Jahren des Betrachtungszeitraumes traten in der pädiatrischen Lebertransplantation 19 Fälle (6,6% der durchgeführten LTX) von Galleleckagen (n=19) auf.
In 11 Fällen betraf diese Komplikation weibliche (8% aller Mädchen) in acht Fällen (6% aller Jungen) männliche Patienten.
Gleich häufig (7,5% aller Splits (9x)) trat eine Galleleckage nach einer Splitlebertransplantation und nach einer Leberlebendspende auf, (6% aller LR (5x)). In weiteren fünf Fällen (14% aller Red) wurde zuvor ein in der Größe reduziertes Organ verpflanzt. Es ergibt sich kein signifikanter

Unterschied bezüglich des Auftretens von Leckagen in den einzelnen Transplantationstechniken (Chi-Quadrat nach Pearson = 0,149). Nummerisch fällt dennoch im Vergleich zu Splittransplantationen sowie Lebendspenden ein prozentual deutlich höheres Auftreten einer Galleleckage nach Implantation eines in der Größe reduzierten Organes (Red) auf:

	Split	LR	Red	VL
Gesamt 95–02	120	83	36	48
mit Leckage	9	5	5	0
%	7,5	6	14	0

Tabelle 15: Verteilung der Leckagen 95–02 auf einzelne LTX-Techniken

In 17 Fällen wurde während der Transplantation eine biliodigestive Anastomose (6,5% der gesamten BD) angelegt, in zwei Fällen eine End-zu-End-Anastomose (7,7% aller E-E).

Es fällt kein signifikanter Unterschied bzgl. des Auftretens einer Leckage nach einer bestimmten Anastomosenform auf.

Neun Mal wurde eine Leckage an der Anastomose (47,4%), zehn Mal an der Splitfläche diagnostiziert (52,6%).

Als initiale LTX-Indikation konnte in 13 Fällen die Biliäre Atresie, in drei Fällen eine Zirrhose, zweimalig akutes Leberversagen und ein Mal eine STW-Erkrankung diagnostiziert werden.

	+Leck	alle	% aller mit dieser Dx
Biliäre Atresie	13	165	8
AkutesLeberversagen	2	24	8
Biliäre Zirrhose	3	27	11
STW-Erkrankung	1	48	2

Tabelle: 16: Indikation für LTX mit postop. Leckage

Das Risiko eine Leckage zu entwickeln ist bei Patienten, die initial an einer Stoffwechselerkrankung litten am niedrigsten, die übrigen Diagnosen weisen bzgl. dieser Komplikationsentstehung keine signifikanten Differenzen auf.

Betrachtet man die Altersverteilung zum LTX-Zeitpunkt, so lässt sich der prozentuale Anteil an der jeweiligen Altersgruppe folgendermaßen tabellarisch zusammenfassen:

Altersgruppe (J)	Anzahl mit Leckage	gesamt	% Anteil
0–4	15	214	7
5–10	2	45	4
11–15	2	28	7
gesamt	19	287	6,6

Tabelle: 17: Prozentueller Anteil der Leckage-Patienten an der jeweiligen Altersgruppe

Das geringste Risiko eine Leckage zu entwickeln, hatten nach demographischer Darstellung mit 4% die 5–10-jährigen Patienten. Da diese Altersgruppe generell weniger risikobehaftet zu sein scheint, wurden diese Fälle (zwei Patienten) intensiver betrachtet.

Es handelte sich um zwei weibliche Patienten: Einem 5-jährigen Mädchen wurde 1996 eine Splitleber (Segmente 2, 3) mit einer Choledochochjejunostomie in End-zu-Seit-Anastomosierung übertragen, ein weiteres erhielt 1999 im Alter von 8 Jahren ebenfalls ein gesplittetes Organ mit End-zu-Seit-Anastomose von Choledochus und Jejunum.

Sieben Mal (bei 37% aller Leckagen) wurde eine Thrombose diagnostiziert: fünf Mal eine Thrombose der Arteria hepatica, einmal zusätzlich eine in der Pfortader sowie einmal zusätzlich eine Vena cava-Thrombose.

Das Gewicht der Patienten mit Leckagentwicklung variierte zwischen 4 und 35kg Körpergewicht (KG), im Durchschnitt waren die Patienten 12,1kg schwer. Sie waren somit um ca. 1,9kg KG leichter als Patienten ohne Leckage-Entwicklung, diese wogen im Mittel 14kg (Spannbreite 3–67kg).

Bei einer Spannbreite von 54 bis 135cm betrug die mittlere Größe der Patienten 84,6cm.

Bei Patienten mit Leckage lag in 14 Fällen eine TX der Segmente 2 und 3 vor (73,7%), viermal transplantierte man die Segmente 1, 2, 3 und 4 (21,1%), ein Mal die Segmente 1, 4, 5, 6, 7, 8 (5,2%).

Das mittlere Segmentgewicht betrug in der beobachteten Komplikationsgruppe 437,7g mit einer Spannbreite von 20 bis 1750g. Das mittlere Segmentgewicht der Vergleichspopulation ohne biliäres Leck wies mit 318,5g ein geringeres Gewicht auf.

Die kalte Ischämiezeit (KIZ) betrug im Durchschnitt 507,8 Minuten, hier fand sich eine Spannbreite von 200 bis 791 Minuten. Sie ist deutlich über dem Durchschnittswert der Kontrollgruppe ohne Leckage mit 412,3 Minuten gemessen worden (Spanne von 145–1043 min).

Die warme Ischämiezeit (WIZ) belief sich im Mittel auf 47,4 Minuten. Ihr Minimum wurde mit 16 Minuten, ihr Maximum mit 60 Minuten angegeben. Sie entspricht in etwa dem mittleren Wert der Vergleichspatienten mit 46,6 Minuten (Spanne 20–73 min).

Im Rahmen des Managements der Leckagen entschloss man sich in 15 Fällen (79%) zu einer Übernähung der Leckstelle. Drei Mal (15,8%) musste aufgrund der Lokalisation des Lecks eine biliodigestive Anastomose neu angelegt werden, einmal (5,2%) folgte auf die Komplikation eine

Re-Transplantation. Die Möglichkeit die Leckage ohne operatives Verfahren zu beseitigen wurde im Betrachtungszeitraum nicht durchgeführt.

Drei der Kinder (15,8%), die post transplantationem eine Leckage entwickelten, verstarben während des Betrachtungszeitraumes. Alle drei Patienten hatten eine Splitleber (2,5% aller Splits) erhalten, nachdem zweimalig akutes Leberversagen und einmal eine Biliäre Atresie als Ausgangsdiagnose der Transplantation vorausgegangen waren.

3.2.3 Cholestase

Nach drei Lebertransplantationen (n=3) in der Pädiatrie zwischen 1995 und 2002 traten die Symptome einer Cholestase (Ikterus, achole Stühle, Diarrhoe, Braunfärbung des Urins) ohne Nachweis einer Striktur auf.

	Split	LR	Red	VL
Gesamt 95–02	120	83	36	48
mit Cholestase	1	1	0	1
%	0,84	1,20	0	2,1

Tabelle 18: Verteilung von Cholestase 95–02 auf die einzelnen LTX-Techniken

Den cholestatischen Symptomen begegnete man zwei Mal mit Erhöhung des Cyclosporin-A-Spiegels und einmal bei Toxizität auf Tacrolimus mit Umstellung der Immunsuppression von Tacrolimus auf Cyclosporin-A (Sandimmun).

Es lässt sich kein signifikanter Unterschied der Inzidenz von Cholestasen bei den einzelnen Transplantationstechniken feststellen (Chi-Quadrat nach Pearson = 0,120).

In allen drei Fällen (n=3=100%) wurde während der Transplantation eine biliodigestive Anastomose angelegt.

Zwei Mal traten Pfortaderthrombosen (bei 67% aller Cholestasen) auf, die operativ behoben wurden.

Zwei weibliche (1,5% aller Mädchen) und ein männlicher Patient (0,75% aller Jungen) waren betroffen.

Mit einem Alter von 0 bis 8 Jahren waren die Kinder im Mittel 3,4 Jahre alt.

Nach 1% aller LTX in der Altersgruppe 0–4 Jahre (insgesamt 214 LTX) trat eine Cholestase auf, nach 2,2% aller LTX, die zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr durchgeführt worden waren

ebenfalls. Bei älteren Patienten (11–15 Jahre) wurde keine Cholestase dokumentiert.
Das durchschnittliche Gewicht betrug 12kg (5,8–23kg KG) (Kontrollgruppe ohne Cholestase 11kg KG (3–67kg)).
Die zur LTX führende Diagnose war in zwei Fällen die Biliäre Atresie (1,2% aller BA), in einem Fall eine STW-Erkrankung (2% aller STW).
Die kalte Ischämiezeit belief sich auf 490 min., 325 min. bzw. auf 395 min., betrug im Mittel folglich 403 Minuten (Kontrollpatienten 439 Minuten (145–1042 min.)).
Die warme Ischämiezeit zeigte einen mittleren Wert von 47,4 Minuten (Kontrollgruppe ebenfalls 47 min.).
Das mittlere Segmentgewicht lag bei 250g (Kontrollgruppe mit 365,4 g).
Ein Kind, das nach einer Leberspende eine Cholestase entwickelt hatte, verstarb im Betrachtungszeitraum (34%).
In den Jahren 1997 bis 2002 wurden keine weiteren Cholestasen dokumentiert.

3.2.4 Cholangitis

Eine Entzündung der Gallengänge (CRP, GGT, AP- Erhöhung, Ikterus, ggf. positiver Erregernachweis in der Blutkultur, sonoraphisch breite Uferreflexe der hepatischen Gefässe) konnte in 8 Fällen (2,8% aller LTX) diagnostiziert werden.
In drei Fällen trat eine Cholangitis nach einer Leber-Lebendspende (3,6% aller LR), ebenso häufig nach Splitlebertransplantation (2,5% aller SPLIT), einmal im Anschluss an die Implantation eines reduzierten Organs (2,8% aller Red) sowie einmalig nach einer Vollorgantransplantation (2% aller VL) auf. Es ist liegt kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat nach Pearson = 0,693) zwischen den genannten Transplantationsformen vor.

	Split	LR	Red	VL
Gesamt 95–02	120	83	36	48
mit Cholangitis	3	3	1	1
%	2,5	3,6	2,8	2,0

Tabelle 19: Verteilung von Cholangitis 95–02 auf die einzelnen LTX-Techniken

Das Auftreten von Entzündungen der Gallenwege wurde nach 2,8% der LTX beobachtet, bei der die Kinder der Altersgruppe von 0–4 Jahren angehörten. Bei sechs Mädchen und zwei Jungen

wurde diese Diagnose gestellt (keine Signifikanz).
Vier Kinder (50%) waren noch kein Jahr, weitere vier (50%) ein Jahr alt. Das mittlere Alter betrug somit 0,5 Jahre, die übrigen Altersgruppen waren nicht betroffen.
Die Patienten wogen im Durchschnitt 7kg, mit einer Spanne zwischen 4,4 und 9kg KG und waren somit leichter als die Kinder der Kontrollgruppe mit 12kg KG (20–73kg).
Ihre Ausgangsdiagnose war in jedem Fall die Biliäre Atresie, so dass insgesamt 4,8% der Kinder mit der Initialdiagnose Biliäre Atresie eine Cholangitis entwickelten.
In allen acht Fällen wurde während der Operation eine biliodigestive Anastomose angelegt.
Nach End-zu-End-Anastomosierungen wurden keine Cholangitiden beobachtet.
Eine Thrombose konnte bei Kindern dieser Gruppe nicht nachgewiesen werden.
Die kalte Ischämiezeit belief sich im Mittel auf 438 Minuten (200 bis 570 Minuten). Bei Patienten ohne Cholangitis findet sich ein mittlerer Wert von 430 min (145–1042 min.) (keine Signifikanz). Die warme Ischämiezeit betrug im Mittel 52 Minuten und überschreitet den Mittelwert der Kontrollpopulation (46 min.) nicht signifikant.
Das mittlere Segmentgewicht betrug 286g und lag unter dem der Vergleichsgruppe (357g).
In fünf Fällen konnte erfolgreich rein antibiotisch behandelt werden (62,5% aller Cholangitiden), einmalig musste zusätzlich bei folgender Strikturentwicklung eine biliodigestive Anastomose neu angelegt werden (12,5%), ein weiteres Mal konnte eine lokale Dilatation (12,5%) während einer Endoskopisch retrograden Cholangiographie und wieder in einem weiteren Fall die Beseitigung der Komplikation zusätzlich mit Hilfe eines Pigtail-Stentes im Rahmen des eben genannten Verfahrens durchgeführt werden (12,5%).
Im Jahre 2002 wurde das Auftreten von Cholangitiden nicht beobachtet.

3.3 Untersuchung aller Untersuchungspunkte in der risikoärmsten Gruppe der 5–10-jährigen Patienten

Da die Population der 5–10-Jährigen als die Patientengruppe mit dem geringsten Anteil an biliären Komplikationen auffiel, wurde sie nochmals genauer betrachtet.
Im Gesamtkollektiv der 1995–2002 lebertransplantierten Kinder im UKE befanden sich 45 Patienten im Alter zwischen 5 und 10 Jahren. Es handelte sich um 29 Mädchen (64%) und 16 Jungen (36%).

Lediglich 3 Kinder dieser Gruppe (7%) erkrankten an einer biliären Komplikation.
Dabei handelte es sich um 3 Mädchen im Alter von 5 bzw. zweimalig 8 Jahren. In zwei Fällen wurde eine Leckage, in einem weiteren Fall eine Cholestase diagnostiziert.
In der Altersgruppe der 0–4-Jährigen hingegen erkrankten 14% und in der der 11–15-Jährigen 11% der Kinder an biliären Komplikationen.
Das mittlere KG der untersuchten Gruppe der betroffenen 5- und 8-Jährigen betrug 21,5kg.
Zwei Mal (1996) wurde ein gesplittetes Organ transplantiert, in der Folge erlitten 11% der Kinder, die im Alter zwischen 5 und 10 Jahren eine Split-LTX erhielten, eine biliäre Komplikation. Betrachtet man die Gesamtheit der im Alter von 5–8 Jahren transplantierten Kinder, so wurde 18 Mal eine Splittransplantation durchgeführt.
Ein Mal (1999) wurde eine Leber-Lebendspende an einem Kind besagter Altersgruppe durchgeführt, in deren Anschluss sich ebenfalls eine biliäre Komplikation entwickelte. Somit trat nach 6% der Lebendspenden, bei denen der Empfänger zwischen 5–10 Jahren alt war, eine biliäre Komplikation auf. Insgesamt wurde in dieser Altersgruppe 16 Mal eine Lebendspende durchgeführt.
Alle drei Patienten hatten eine BD-Anastomose erhalten.
Die zur LTX führende Initialdiagnose war zwei Mal die Biliäre Atresie, ein Mal eine familiär-obstruktive Erkrankung.
Lediglich 4% der 5–10-Jährigen entwickelten eine Leckage (im Vergleich hierzu waren es in der Gruppe der 0–4- bzw. 11–15-Jährigen jeweils 7%) und 2% dieser Altersgruppe erkrankten an einer Cholestase (in der Altersgruppe der 0–4-Jährigen waren es 1%).
Die übrigen biliären Komplikationen traten bei den 5-10 jährigen Patienten nicht auf.
Ein Mal (2%) wurde in untersuchter Gruppe eine Thrombose diagnostiziert, im Vergleich hierzu waren 7% der 0–2-jährigen Patienten von dieser Komplikation betroffen. Ab dem Alter von 6 Jahren wurden keine Thrombosen mehr diagnostiziert.
Die mittlere KIZ lag mit 363 Minuten (Kontrollgruppe: 354,4 min.) über der der Kontrollpopulation, die mittlere WIZ mit 56 Minuten ebenfalls (Kontrollpopulation: 46,2 min). Das mittlere Segmentgewicht lag mit 341g (Kontrollgruppe 435g) unter dem der Vergleichsgruppe. Vergleicht man die eben genannten Faktoren zwischen den 5–10-Jährigen mit den Patienten ohne biliäre Komplikation, fallen keine nennenswerten zeitlichen Differenzen bzw.

relevante Unterschiede bzgl. des Segmentgewichtes auf.
Keines der Kinder zwischen 5 und 10 Jahren mit biliärer Komplikation verstarb während des Betrachtungszeitraumes, 4 Kinder (9%) ohne biliäre Komplikation starben in dieser Altersgruppe.
In der Gruppe der 0–4-Jährigen waren es hingegen insgesamt 32 Kinder (15%), ein Patient (4%) der Altersgruppe der 11–15-Jährigen verstarb ebenfalls.
Bezüglich der untersuchten Faktoren lässt sich kein signifikanter Grund nennen, warum gerade diese Altersgruppe ein geringeres Risiko zu haben scheint, an einer biliären Komplikation zu erkranken als die übrigen Altersgruppen.
Aus diesem Grund wurde noch einmal der nicht zu beeinflussende Faktor des LTX-Jahres untersucht. Die Patienten, die eine Leckage entwickelten, wurden 1996 bzw. 1999 transplantiert, die Patientin, die eine Cholestase entwickelte ebenfalls 1996. Der Zeitfaktor scheint folglich keine Rolle zu spielen. Biliäre Komplikationen stellen kein vital bedrohliches Risiko für Empfänger im Alter von 5-10 Jahren dar.

3.4 Zusammenfassender Vergleich

In dieser Arbeit wurden Patienten im Alter zwischen 0 und 15 Jahren untersucht, die im Zeitraum zwischen 1995 und 2002 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgrund unterschiedlichster Diagnosen eine Lebertransplantation erhielten.
Das Augenmerk wurde dabei auf mögliche prognostische Faktoren bzgl. der Entstehung biliärer Komplikationen gelegt. Definiert wurden Letztere als Striktur, Leckage, Cholestase und Cholangitis.
Als mögliche Risikofaktoren wurden verschiedene Merkmale untersucht und innerhalb der einzelnen Transplantationstechniken bzw. bzgl. ihres Einflusses auf die Gattung der Komplikation verglichen:

<u>Patientengut:</u>
In den Jahren 1995–2002 wurden in Hamburg 287 Lebertransplantationen an 265 Patienten im Alter zwischen 0 und 15 Jahren durchgeführt. Wir sprechen hier von der Grundgesamtheit.
Im Durchschnitt waren die Patienten 3,5 Jahre alt und wiesen ein KG von 12,2kg auf.
Es wurden 132 Mädchen (49,8%) und 133 Jungen (50,2%) einer LTX unterzogen.

37 Kinder (14%) verstarben während des Betrachtungszeitraumes.
Bei den durchgeführten Techniken handelte es sich um 10 Split- (42%), 36 Red- (12%), 83 LR- (29%) und 48 VL-Transplantationen (17%).
In 13 Fällen (4,5%) konnte sonographisch eine Thrombose im Bereich der Lebergefäße diagnostiziert werden.
Die KIZ betrug im Mittel 407 Minuten, die WIZ 46 Minuten.
261 Mal (91%) wurde ein biliodigestiver Anschluss gewählt, 26 Mal (9%) eine End-zu-End-Anastomose angelegt.
Als Kontrollpopulation im Vergleich zur gesamten Gruppe mit biliären Komplikationen wurden diejenigen Patienten aus der Grundgesamtheit zwischen 1995 und 2002 beobachtet, die im Alter von 0–15 Jahren im selben Zeitraum eine LTX im Universitätsklinikum Hamburg erhielten und keine biliäre Komplikation entwickelten.
Hierbei handelte es sich um 230 Patienten, die insgesamt 247 LTX erhielten.
Als Vergleichsgruppe in den einzelnen differenzierten biliären Komplikationsgruppen dienten die transplantierten Patienten zwischen 0 und 15 Jahren, die nicht an den untersuchten biliären Komplikation erkrankt waren.
Zwischen 1995 und 2002 konnten nach 40 LTX bei 35 Kindern biliäre Komplikationen o.g. Definition diagnostiziert werden.

3.4.1 Prognostische Faktoren im Vergleich zwischen Grundgesamtheit, Kontrollpopulation und der Patientengruppe mit biliären Komplikationen

Alter und Gewicht:
Die Kinder, welche eine biliäre Komplikation entwickelten, waren im Durchschnitt 2,9 Jahre alt. Differenziert man zwischen den einzelnen Untergruppen der Komplikation, so fällt auf, dass die Kinder mit Stenoseentwicklung ein mittleres Alter von 0,4 Jahren aufwiesen, Kinder mit Leckage 2,3 Jahre alt waren, die an Cholangitis erkrankten 2,6 Jahre, und die, welche eine Cholestase entwickelten, im Schnitt 3,4 Jahre alt waren.
Die Kontrollpopulation gesamt war im Mittel 3,7 Jahre alt. Kinder mit biliären Komplikationen waren jünger als die Patienten der Kontrollpopulation.
Es handelt sich nach Pearson um keinen signifikanten Altersunterschied in beiden Gruppen, dennoch ist der Altersunterschied nummerisch auffällig und auch bezüglich der Prognose

hinsichtlich der Entstehung einer bestimmten biliären Komplikation ein wichtiger Aspekt.
Da die Gruppe der 5–10-jährigen Patienten mit deutlich weniger Komplikationen auffiel als die der übrigen Patienten, ist diese bzgl. aller prognostischer Faktoren bereits gesondert dargestellt worden (s. Kap. 3.3).
Während die Kontrollpopulation ein mittleres Gewicht von 14kg KG zum LTX-Zeitpunkt aufwies, wogen Kinder mit biliären Komplikationen lediglich 10kg, ein auffälliger, nicht signifikanter jedoch nicht zu vernachlässigender Faktor. Beobachtet man erneut die einzelnen Untergruppen biliärer Komplikationen, so sieht man, dass Kinder, die eine Cholangitis entwickelten im Mittel lediglich 7kg, und somit um 50% leichter waren als die Patienten der Kontrollgruppe. Es folgen mit einem mittleren Gewicht von 10 kg die Kinder, die eine Stenose - und mit einem mittleren Gewicht von 12kg KG Patienten, die eine Leckage oder Cholestase entwickelten. Je geringer das KG, desto größer das Risiko an einer biliären Komplikation zu erkranken.

Geschlecht

Sowohl in der Kontrollpopulation mit 115 Mädchen und 115 Jungen als auch in der an biliären Komplikationen erkrankten Patientengruppe mit 21 Mädchen und 19 Jungen herrscht ein ausgewogenes Verhältnis beider Geschlechter. Das Geschlecht ist als prognostischer Faktor für biliäre Komplikationen in der pädiatrischen Lebertransplantation insgesamt zu vernachlässigen.

LTX-Technik

Nach 15% aller Splits, 31% aller Red, 2% aller VL und 12% aller LR konnte eine biliäre Komplikation beobachtet werden. Alle Techniken sind mittlerweile gut etabliert und trotz der numerischen Unterschiede nicht als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung biliärer Komplikationen anzusehen.
Auffällig jedoch ist, dass eine Stenoseentwicklung lediglich bei Kindern mit Splitlebern (4% aller Splits) oder aber nach Lebendspenden (6% aller LR) (Verhältnis 1:1) stattfand.

Thrombose

Eine Thrombose im Bereich der hepatischen Gefäße konnte lediglich zwei Mal (0,8%) in der Kontrollpopulation sonographisch gesichert werden. 11 Mal hingegen (bei 30% der Patienten)

konnte sie mit der Entstehung einer biliären Komplikation in Zusammenhang gebracht werden. Am häufigsten (7 Mal) wurde sie bei Kindern diagnostiziert, die eine Leckage entwickelten.
Zwischen der Entstehung einer biliären Komplikation und der Entwicklung einer Thrombose besteht ein signifikanter Zusammenhang, die Thrombose ist als einer der Hauptrisikofaktoren anzusehen.

Kalte Ischämiezeit (KIZ)

Auch die KIZ konnte als ein signifikanter prognostischer Faktor für die Entstehung biliärer Komplikationen bestätigt werden. Während sie in der gesamten Kontrollpopulation bei im Mittel 354 Minuten lag, wurde sie in der gesamten biliären Komplikationsgruppe im Mittel mit 406 Minuten errechnet.
Auch hier sind wieder deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen zu beobachten (Mittelwerte): Stenose: 454-., Leckage 508-, Cholestase 403- und Cholangitis mit 438 Minuten

Warme Ischämiezeit (WIZ)

Die WIZ ist als prognostisch nicht signifikanter Faktor zu vernachlässigen.
Sie betrug in der Kontrollgruppe im Mittel 46,2 Minuten. und in der Gruppe mit biliären Komplikationen 46,6 Minuten.
Auch hier ist auffällig, dass sich die Untergruppen der biliären Komplikationen unterscheiden:
Cholangitis 52-, Leckage 47,4 -, Cholestase 47,4- und Stenose 40,8 Minuten.

Segmentgewicht

Das Segmentgewicht bei Kindern mit biliären Komplikationen liegt mit im Durchschnitt 342g um 93g unter dem der Patienten der gesamten Kontrollgruppe (435g).
Mit Ausnahme der Kinder mit Leckage-Entwicklung lagen bei allen biliären Komplikationen die Segmentgewichte deutlich unter dem der Kontrollpopulation.
Je niedriger das Segmentgewicht, desto wahrscheinlicher war das Auftreten von biliären Komplikationen. Dies Ergebnis ist im Zusammenhang mit einer Multiplikation von Risikofaktoren zu sehen (kleinere, leichtere Kinder erhalten erwartungsgemäss leichtere, kleinere Segmente).

Anastomosenart: BD versus E-E

Die Anastomosenart ist hinsichtlich ihrer Signifikanz bzgl. der Entstehung biliärer Komplikationen zu vernachlässigen, aber auch sie sollte bzgl. der einzelnen Komplikationen genauer betrachtet werden. Während nach 92,5% der biliodigestiven Anastomosen und nach 88% der End-zu-End-Anschlüsse keine biliären Komplikationen auftraten, fällt dennoch auf, dass sich Stenosen, Cholestasen und Cholangitiden – wenn auch in geringer Zahl (3,8%, 1,2% und 3%) – lediglich nach biliodigestiven Anschlüssen entwickelten.

Als nicht zu beeinflussender Aspekt gilt die Tatsache, dass E-E-Anastomosen bei kindlichen Empfängern aus anatomischen Gründen nur bei Vollorganspenden oder der Teilorgantransplantation (Red) anzulegen sind.

Initialdiagnose

Die Initialdiagnose ist ein zu bedenkender nicht jedoch signifikanter Aspekt bzgl. der Entwicklung biliärer Komplikationen. Kinder mit Stoffwechselerkrankungen zeigten mit 8% die geringste Rate an Gallengangskomplikationen, Kinder mit Biliärer Atresie mit 15% die höchste Rate, die übrigen Diagnosen zusammengenommen einen Anteil von 11,5%. Ferner lassen sich Rückschlüsse auf die mögliche Untergruppe der biliären Komplikation ziehen (z.B. nach 11% der Zirrhosen entstand eine Leckage versus nur nach 2% aller STW-Erkrankungen etc.).

Schlussfolgerung

1. Insgesamt fanden sich im Rahmen dieser Studie neben der Entstehung einer hepatischen Thrombose und einer verlängerten KIZ keine signifikanten prognostische Faktoren für die Entstehung biliärer Komplikationen, sondern lediglich zu beachtende Tendenzen.
2. Als mögliche weitere Risikofaktoren konnten ein junges Empfängeralter, die Initialdiagnose und die LTX Technik herausgearbeitet werden.

Zwischen 1995 und 2002 konnte eine deutliche Reduktion der Mortalität sowie der Morbidität und hier im Besonderen der biliären Komplikationen erreicht werden, so dass insgesamt im Universitätsklinikum Hamburg eine positive Bilanz aus der Entwicklung der pädiatrischen Lebertransplantation zu ziehen ist.

4. Diskussion

Die pädiatrische Lebertransplantation stellt in den meisten Ländern einen Anteil von 10–15% aller Lebertransplantationen dar (Busuttil *et al.* 1999) und ist heutzutage die Therapie der Wahl bei Kindern mit fortschreitender Leberinsuffizienz bzw. schwerwiegenden genetischen Defekten der Leberfunktion.

Die anfängliche Diskrepanz zwischen Spenderangebot und Organnachfrage in der Pädiatrie, und die damit verbundene hohe Mortalität auf der Warteliste konnte durch die Einführung von Split-Lebertransplantation und Leberlebendspende von noch 30% Ende der 80er Jahre auf heutzutage nahezu 0% gesenkt werden (Broelsch *et al.* 1988; de Ville de Goyet *et al.* 1993/1995; Lilly *et al.* 1987; Llyod-Still 1985; Spada *et al* 2000).

In den Fokus der Forschung trat von nun an vermehrt als weiterer wesentlicher Faktor die postoperative Morbidität, insbesondere biliäre Komplikationen werden in der Literatur mit bis zu 30%igem Auftreten nach Kinderlebertransplantation beschrieben.

Viele Studien beschäftigen sich lediglich mit dem Patienten- und Transplantatüberleben nach LTX und beobachten dabei häufig sehr kleine Kollektive, da in nur wenigen Zentren weltweit ein zahlenmäsig aussagekräftiges pädiatrisches Patientengut vorhanden ist.

Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden über einen Betrachtungszeitraum von acht Jahren 287 Lebertransplantationen im pädiatrischen Bereich durchgeführt und diese retrospektiv anhand der Aktendokumentationen untersucht.

Hierbei wurde der Fokus der Untersuchung auf die Fälle gelegt, bei denen eine biliäre Komplikation auftrat. Gesucht wurde nach prädisponierenden Faktoren für deren Entstehung unter Berücksichtigung der einzelnen LTX-Techniken. Die vorliegenden Ergebnisse aus Hamburg wurden mit in der (z.T. aktuelleren) Literatur beschriebenen Faktoren verglichen.

4.1 Methodische Schwierigkeiten

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Studie. Bei diesen Untersuchungsformen treten im Allgemeinen einige Probleme auf, die im Folgenden skizziert werden sollen.

Die zu untersuchenden Parameter wurden aus archivierten Krankenakten gewonnen.

Dabei war zu Beginn der Aufzeichnungen 1995 noch nicht klar, welche Studien daraus entstehen

würden, so dass nicht immer die erwünschten Parameter gut ersichtlich dokumentiert worden sind. Beispielsweise wurden zunächst keine abdominellen Voroperationen (z.B. Operation nach Kasai) schriftlich fetsgehalten.
Des Weiteren flossen Daten sowohl der chirurgischen als auch der pädiatrischen Klinik in den Datenpool ein, hier hat nicht immer eine einheitliche Archivierung stattgefunden.
Im Verlauf von acht Jahren wechselten einige Operateure, hier ist eine unterschiedliche Fokussierung bei der Operationsdokumentation zu bemerken, des Weiteren ist ein Wandel zugunsten der neueren Operationstechniken zu beobachten (Zunahme z.B. der Splittechnik von 8 im Jahr 1995 auf 17 im Jahr 2002).
Um den Informationsverlust möglichst gering zu halten, wurde ab dem Jahre 2000 eine LTX-Datenbank speziell für pädiatrische Patienten angelegt, in welche alle verfügbaren Daten aus den einzelnen Krankenakten der Kliniken eingespeist wurden.
Ein weiterer wichtiger Faktor in retrospektiven klinischen Studien ist die Compliance der Patienten, in diesem Fall ihrer Eltern. In der hepatobiliären Chirurgie entstammen viele Patienten dem ausländischen Raum, so dass hier neben Sprachbarrieren und kulturellen Unterschieden auch Schwierigkeiten in der Nachsorge und Langzeitbeobachtung auftreten können. Der Fokus der Untersuchung musste somit auf den Aufenthalt in der Klinik gerichtet werden.

4.2 Unkontrollierbare Faktoren

Einfluss auf retrospektive Studien haben ebenfalls sogenannte unkontrollierbare Faktoren.
Unter diesen versteht man Einflussgrößen, die in Betrachtungszeiträumen beispielsweise aufgrund von Forschung, Fortschritt durch routiniertere Verfahren und anderen sich entwickelnden Größen einem stetigen Wandel unterliegen und die Ergebnisse unbemerkt beeinflussen.

4.3 Medikamentöse Faktoren

Im Verlauf der letzten 50 Jahre konnte eine rasante Entwicklung im pharmakologischen Bereich beobachtet werden. Gerade auch im Rahmen der Immunsuppression und der antiviralen bzw. antibakteriellen Therapie konnten viele Fortschritte erzielt werden, die die Mortalität und auch die Morbidität der biliären Komplikationen in der Transplantationschirurgie stark beeinflussten.
Die initiale immunsuppressive Therapie wurde bei den Patienten in Hamburg mit

Ciclosporin A und Prednisolon durchgeführt. Ab 1999 erhielten die Patienten zusätzlich am 0. und 4. postoperativen Tag den monoklonalen Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper Basiliximab (Simulect). Ab diesem Zeitpunkt sank die Rate der akuten Abstoßungsreaktionen, ein Patientenüberleben von 98% konnte dokumentiert werden. Des Weiteren konnte die Steroiddosierung deutlich gesenkt und die damit verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen deutlich reduziert werden. Bezüglich der biliären Komplikationen lässt sich anhand der kleinen Grundgesamtheit keine eindeutige Aussage über eine verbesserte Situation nach Änderung der Immunsuppression treffen.

4.4 Technische Faktoren

Zu Beginn der 80er Jahre war die erfolgreiche orthotope Lebertransplantation noch eine Seltenheit in der pädiatrischen Chirurgie. Mittlerweile zählt sie an großen chirurgischen Zentren zu den Routineverfahren. Nicht nur die operativen Verfahren haben sich dadurch etabliert und eine bessere chirurgische Ausbildung durch den wachsenden Erfahrungsschatz hat sich ausgebreitet, es wurden aufgrund von mangelnden größenkompatiblen Organen in der Pädiatrie auch neue Techniken wie beispielsweise die Lebendspende und die Splittechnik zunächst ex situ später auch in situ entwickelt.

Eine Weiterentwicklung gab es ferner im Bereich der Organkonservierungslösungen mit verbesserter Perfusionsmöglichkeit sowie im anästhesiologischen Bereich. Hier ist eine deutliche Verbesserung im peri- und postoperativen Management erreicht worden.

4.5 Statistik

Das gesamte untersuchte Kollektiv setzte sich aus 287 Transplantationen zusammen. In 40 Fällen traten biliäre Komplikationen auf, die Untersuchungsziel dieser Studie waren. Statistisch gesehen war diese Zahl ausreichend, für eindeutige Signifikanzen in einzelnen Untergruppen wäre jedoch zur optimalen Darstellung eine größere Fallzahl wünschenswert gewesen. Auf eine Multivariantenanalyse musste daher verzichtet werden. Es wurde als Überprüfung der Häufigkeitsverteilung durch die Chi-Quadrattestung nach Pearson herangezogen.

4.6 Biliäre Komplikationen

Die postoperative Morbidität beeinflusst neben dem Transplantat- und Patientenüberleben

erheblich die Lebensqualität der Kinder und ihrer Familien, sowie die körperliche und geistige Entwicklung der jungen Patienten. Postoperative Erkrankungen verlängern den stationären Aufenthalt, erhöhen somit auch wiederum die Infektionsgefahr und bedingen dadurch die Einnahme diverser Medikamente. Diese wiederum lassen die Patienten unter erheblichen Nebenwirkungen leiden und stellen somit ein erneutes Risiko für Leben und Gesundheit dar.

Als logische Konsequenz muss somit der Fokus der Forschung auf die postoperative Morbidität gelegt werden, in dieser Studie richtet sich das Augenmerk besonders auf die Gruppe der biliären Komplikationen, welche definiert als Stenose, Leckage, Cholestase und Cholangitis einen großen Anteil an postoperativen Komplikationen stellen.

In Hamburg konnten zwischen 1995 und 2002 im Rahmen von 287 durchgeführten pädiatrischen LTX 40 Fälle mit biliären Komplikationen beobachtet werden.

Die untersuchten Patienten wurden zunächst in vier Altersgruppen eingeteilt.

Hinsichtlich der Komplikationen wies die Gruppe der 0–2-Jährigen die höchste Komplikationsrate auf, gefolgt von den Patienten im Alter zwischen 3 und 4 Jahren. Eine ebenfalls höhere Komplikationsrate wiesen die 11–15-jährigen Patienten auf.

Als komplikationsärmste Gruppe konnte die der 5–10-Jährigen identifiziert werden.

Parallel zum Alter verhielt es sich mit dem Körpergewicht: Patienten unter 12kg KG hatten ein deutlich erhöhtes Risiko an einer biliären Komplikation zu erkranken.

Je jünger und leichter die Patienten zum LTX-Zeitpunkt waren, desto anfälliger waren sie in unseren Beobachtungen für biliäre Komplikationen. Zum einen erklärt sich diese Tatsache aus der technischen Diffizilität der Transplantation zum anderen aus der vermehrten Anfälligkeit aufgrund der körperlichen Konstitution der Patienten. Diem *et al* bestätigten diese Beobachtung 2003, indem sie sogar ein besseres Outcome bzgl. des Patientenüberlebens diagnostizierten, wenn die Kinder zum Operationszeitpunkt so alt wie möglich waren. Jene Autoren propagierten jedoch eine LTX möglichst vor dem 6. Lebensjahr. In Hamburg lag die niedrigste Komplikationsrate jedoch in der Gruppe der 5–10-jährigen Patienten (nur 4% dieser Gruppe erkrankten an einer Leckage, 2% entwickelten eine Cholestase, die übrigen biliären Komplikationen traten nicht auf).

Kontrovers diskutiert wird das Thema ebenfalls von Grabhorn *et al* 2004. Hier wird die Meinung vertreten, dass unter anderem ein geringes Körpergewicht sowie ein sehr niedriges Alter nicht zum Ausschluss einer LTX führen sollte. Selbige Autoren publizierten im Jahr 2008, dass eine

Lebertransplantation bei Säuglingen unter einem Monat mit akutem Leberversagen ein gutes Outcome habe. In besagter Studie waren die Kinder im Durchschnitt 15 Tage alt zum Transplantationszeitpunkt und wiesen ein Durchschnittsgewicht von 3,25kg KG auf. Unsere Studie widerspricht nicht der Möglichkeit einer frühen Transplantation, wenn die Dringlichkeit besteht, veranlasst aber dennoch dazu, den LTX-Zeitpunkt zur Vermeidung u.a. von biliären Komplikationen so lange wie möglich hinauszuzögern, wenn es die Grunderkrankung als unbeeinflussbare Größe zulässt. Ferner sollte zwischen der möglichen eingeschränkten Entwicklung des Kindes aufgrund einer fortschreitenden Leberinsuffizienz versus der erhöhten Komplikationsrate bei sehr jungen Kindern abgewogen werden. Letztere sind zumeist auf Splitorgane angewiesen, weisen aufgrund der dadurch möglicherweise entstehenden hämodynamischen Problematiken sowie einem phyiologischerweise niedrigen Blutdruck in der Gesamtheit eine schlechtere Durchblutungssituation des Organes mit weitreichenden Folgen auf.
Nach 10 Jahren konnten Grabhorn *et al* ein 80%iges Überleben mit normaler Leberfunktion bei diesen besonders kleinen und jungen Patienten nachweisen.
Sundarram *et al* postulierten 2008, dass jüngere Patienten keine erhöhte Mortalität aufweisen, dass sie zwar nicht häufiger biliäre Komplikationen oder aber Infekte ereilten, sie aber dennoch einen längeren Intensiv-Aufenthalt nach einer Transplantation benötigten, was erneut risikobehaftet für postoperative Komplikationen sei. Wenn jüngere Patienten, (untersucht wurden Kinder im Alter zwischen 0 und 90 Tagen) jedoch an vaskulären oder biliären Komplikationen erkrankten, dann sei häufig ein problematischeres, zeitintensiveres und gefährlicheres Management im Form von Re-Operationen und z.T. Retransplantationen die Folge.
Somit sei es insgesamt sinnvoller, eine LTX nicht in zu frühem Lebensalter durchzuführen, um den Nährboden für Komplikationen zu minimieren.
Je niedriger das KG der Patienten, desto anfälliger sind sie für biliäre Komplikationen, ebenso wie für sämtliche andere postoperative Risiken, wie auch die Hamburger Studie zeigt. Ein Körpergewicht von unter 10kg wird beispielsweise von Polak *et al* 2007 als deutlicher Risikofaktor für eine Retransplantation sowie ein erhöhtes postoperatives Morbiditätsrisiko auch im Sinne biliärer Komplikationen eingestuft. Ihrer Meinung nach sollten nur im Notfall Transplantationen bei derart leichten Kindern durchgeführt werden.
Verglichen mit der Studie in Hamburg könnte der optimale LTX-Zeitpunkt zwischen dem 5. bzw.

8. und 10. Lebensjahr liegen. Zur Planung des optimalen Zeitpunktes einer LTX im Kindesalter müssen jedoch selbstverständlich weitere Parameter herangezogen werden.
So äußern sich Hasegegawa *et al* 1997 bereits über kritische Richtwerte von GOT, GGT, GPT, Cholesterin und Bilirubin. Eine LTX sollte durchgeführt werden, bevor diese Werte zu sehr entgleisten. Neben den primär biliären Komplikationen müssen ebenso Faktoren beachtet werden, wie beispielsweise Infektionen durch verlängerte Intensivaufenthalte, die wiederum als Folge biliäre Komplikationen bedingen können. Diese treten trotz kontroversen Diskussionen in der Literatur unseren Ergebnissen nach verstärkt bei sehr jungen, leichten Patienten auf.
Die Entstehung von Thrombosen in hepatischen Gefäßen stellte sich als ein weiterer Risikofaktor heraus. Bei 26% der Patienten mit biliären Komplikationen konnte sonographisch eine Thrombose diagnostiziert werden, wohingegen nur 0,8% der Kontrollgruppe betroffen waren.
Einen Zusammenhang zwischen A.-hepatica-Thrombosen nach Transplantation und biliären Komplikationen sahen ebenfalls Broniszczak *et al* in ihrer 2006 veröffentlichen Studie über den Zusammenhang von vaskulären Komplikationen und Komplikationen nach LR-Transplantation im Kindesalter. 1999 bis 2004 beobachteten sie 78 LTX und stellten signifikant höhere postoperative Komplikationen nach dem Auftreten von arteriellen Thrombosen im Bereich der Lebergefäße fest. In den Fällen, in welchen auf die AHT eine Striktur folgte, musste jeweils chirurgisch interveniert werden. Auch diese Autoren vertreten die Meinung, dass postoperative tägliche Ultraschallkontrollen notwendig seien, um die Gefahr einer Thrombosebildung in den hepatischen Gefäßen zu minimieren und im Falle eines Auftretens sofort intervenieren zu können, um weitere schwerwiegende Komplikationen biliärer Art zu verhindern.
Auch Cheng *et al* vertreten in ihrer 2001 veröffentlichten Studie die Meinung, dass vermehrt intraoperative Sonographien durchgeführt werden sollten, um bereits möglichst früh eine vaskuläre Komplikation zu diagnostizieren. Dies sei notwendig, weil vaskuläre Komplikationen in Form von Thrombosen besonders im arteriellen Bereich als eine der Hauptursachen für biliäre Komplikationen zu verstehen seien. Diese postulierte Meinung stimmt mit den Hamburger Ergebnissen überein. In unserer Studie wurden bei 26% der Kinder mit biliären Komplikationen Thrombosen beschrieben, es handelte sich um 6 A.-hepatica-, 4 Pfortader- sowie eine V.-cava-Thrombose. In der Kontrollgruppe wurde lediglich eine V.-cava- sowie eine Pfortaderthrombose diagnostiziert (0,8% der Patienten waren hier betroffen).

Orons *et al* erläuterten 1995 ebenfalls, dass das Auftreten biliärer Komplikationen signifikant erhöht ist, wenn zuvor eine Thrombose der hepatischen Gefäße vorliegt. Die Autoren beobachteten 33 Patienten im Alter zwischen 1 und 65 Jahren, von welchen 67% eine biliäre Komplikation entwickelten, nachdem zuvor eine Thrombose diagnostiziert worden war. In ihrer Untersuchung jedoch traten als biliäre Komplikationen hauptsächlich Stenosen im Anschluss an Thrombosen auf, in unseren Beobachtungen zumeist Leckagen (37%).

In der Literatur wird die Entwicklung einer Thrombose der hepatischen Gefäße als eine signifikante Größe für die Entwicklung einer biliären Komplikation angesehen, daher werden bereits vermehrt intraoperative Sonographien gefordert. Die Ergebnisse decken sich mit den Hamburger Studienergebnissen. Mit diesem Wissenshintergrund finden in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf sowohl intra- also auch postoperativ regelmäßige dopplersonographische Kontrollen statt, die ein schnelles therapeutisches Einschreiten ermöglichen und das Risiko von entstehenden biliären Komplikationen minimieren sollen.

Als ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung biliärer Komplikationen stellte sich in unserer Studie eine verlängerte KIZ heraus, welche trotz der verbesserten chirurgischen Transplantationstechniken, wie beispielsweise der von Rogiers *et al* 1996 eingeführten In-situ-SLT, nach wie vor ein Problem darstellt.

Je länger die KIZ andauert, desto wahrscheinlicher ist ein Auftreten von biliären Komplikationen jeglicher Art.

Eine Korrelation zwischen prolongierter KIZ und postoperativen Komplikationen wird ebenfalls durch Esquivel *et al* 1987 beschrieben.

Farmer *et al* postulierten 2007 die gleiche Meinung und ebenfalls, dass die KIZ als ein höchst signifikanter Prädikator für die nachweisbare Verschlechterung des Patientenüberlebens angesehen werden müsse.

Zheng *et al* veröffentlichten im Juni 2008 eine Studie, in der sie KIZ und WIZ bei OLT in Bama-Miniatur-Schweinen untersuchten. Die Organe dieser besonder gezüchteten Tiere sind den menschlichen ähnlich. Auch bei dieser Tiergattung fanden die Autoren einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer verlängerten kalten Ischämiezeit und u.a. der Entstehung früher biliärer Komplikationen. So postulierten sie, dass eine warme Ischämiezeit von bis zu 10 Minuten und eine kalte Ischämiezeit unter 16 Stunden ein deutlich niedrigeres Risiko für die Entstehung

biliärer Komplikationen darstellten.
1994 hingegen äußerten sich Scotee *et al* kontrovers zu diesem Thema. Sie hatten 92 Patienten auf die Entstehung biliärer Komplikationen nach OLT untersucht. In ihrer Studie veröffentlichten sie, dass eine verlängerte KIZ keinen Einfluss auf die Entstehung biliärer Komplikationen hätte. Daraus folgerten sie, dass eine verlängerte KIZ über 15 Stunden mit Organeinlagerung in UW einen semielektiven Eingriff ermöglichen und somit einer längeren Operationszeit mit der Durchführung aufwendigerer Techniken erlauben sollte.

Neben den bereits genannten Faktoren konnte ebenfalls das Segmentgewicht als ein risikobehafteter Punkt herausgefiltert werden. Bei allen Kindern, die postoperativ biliäre Problematiken entwickelten, lag das transplantierte Segmentgewicht deutlich unter dem der Kontrollgruppe. Gemessen an Körpergröße, Körpergewicht und Alter gibt es für jeden Patienten ein ideales Lebervolumen. 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 das ideale Lebermaß erreicht.
Ein geringeres Lebervolumen gepaart mit niedrigem Segmentgewicht birgt neben vielen anderen Risiken u.a eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung von biliären Komplikationen. Shimamura *et al* beschreiben 2001 eine damit verbundene verschlechterte Leberfunktion und damit assoziiert eine vermehrte Cholestasebildung. Autoren wie Kiuchi (1999), Emre (2001) und Sugawara *et al* (2001) sehen in geringem Lebervolumen welches sich von kleineren bzw. geringer gewichteten Segmenten ableitet, ein vermehrtes Auftreten von arteriellen, portalen und venösen Komplikationen, die erwiesenermaßen in unseren Ergebnissen mit der Entwicklung von biliären Komplikationen assoziiert sind.
Ein Segment mit optimalem Gewicht sollte nach Möglichkeit transplantiert werden, um das Risiko u.a. der sekundären Entstehung von biliären Komplikationen zu vermeiden. Kleine Kinder erhalten oft relativ große Transplantate.
Als hauptsächliche Ausgangsdiagnosen für die Transplantation im Kindesalter können die Biliäre Atresie, die Zirrhose und die Hepatitis genannt werden.
Ähnliche Prozentzahlen bzgl. der Ausgangsdiagnose wie in Hamburg findet man in der Literatur beispielsweise 2007 bei Wilde *et al*. Die Autoren beschreiben in ihrer Veröffentlichung die exzellenten Transplantationsergebnisse für Kinder in Neuseeland nach o.g. Diagnosen. In der

Literatur werden bzgl. des Resultates einer LTX mit der Initialdiagnose Biliäre Atresie ebenso u.a. von Cowels *et al* 2008 exzellente Ergebnisse beschrieben. Letztere untersuchten zwischen 1998 und 2006 77 LTX im Kindesalter mit der Ausgangsdiagnose Biliäre Atresie.

In der Hamburger Studie fiel ein prozentual gleiches Auftreten von biliären Komplikationen bei Kindern mit den o.g. Ausgangsdiagnosen (14 bzw. 13%) auf. Lediglich die STW-Erkrankungen mit 8% wichen auffallend von o.g. Resultaten ab und führten somit deutlich seltener nach LTX zu biliären Problematiken. Dieses Ergebnis wird von Peeters *et al* 2001 nicht bestätigt. Sie veröffentlichten eine Studie, in der sie 24 transplantierte Kinder mit einer initialen Stoffwechselerkrankung versus 53 junge Patienten mit der Initialdiagnose Biliäre Atresie verglichen. Peeters *et al.* postulierten, dass biliäre Komplikationen deutlich häufiger bei Kindern mit metabolischen Erkrankungen zu finden seien.

Die Ausgangsdiagnose scheint folglich nur einen geringen Einfluss auf die Entstehung biliärer Komplikationen in der Kinderlebertransplantation zu haben. Es gibt keine Diagnose nach welcher – wenn es die Leberfunktion erfordert – nicht transplantiert werden sollte.

Dennoch war zu beobachten, dass bestimmte Ausgangsdiagnosen eher zu bestimmten Komplikationen neigen (beispielsweise Hepatitiden eher zu Stenosen und die BA als einzige Diagnose zur Cholangitis). Aus diesem Grunde muss die Initialdiagnose für die postoperative Beobachtung eine Rolle spielen und der Fokus besonders auf den speziellen am wahrscheinlichsten auftretenden Komplikationstyp gerichtet werden.

Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden im Rahmen der untersuchten pädiatrischen Lebertransplantationen biliodigestive Anschlüsse sowie End-zu-End-Anastomosierungen angelegt (BD versus E-E = 10:1).

Mit dem Hintergrundwissen, dass nicht für jedes Organ bzw. jeden Empfänger eine direkte Verbindung des Hauptgallengangs mit dem des Spenders aufgrund beispielsweise anatomischer Besonderheiten oder aber Kaliberschwankungen oder aber der zugrunde liegenden Indikation gewählt werden kann, ist es dennoch auffällig, dass eine höhere biliäre Komplikationsrate aller biliärer Komplikationen nach Anlage eines biliodigestiven Anschlusses zu beobachten war. In 37 Fällen ging einer biliären Komplikation in Hamburg die Anlage eines biliodigestiven Anschlusses voraus. Lediglich drei Mal folgte sie nach einer End-zu End-Anastomose. Dies änderte sich auch nicht im Verlauf der analysierten Jahre, in denen die chirurgischen Techniken

durchgehend verfeinert wurden und sich die Transplantation auch im Kindesalter zu einem Routineverfahren entwickelt hat.

Die Anastomose ist als Risikofaktor nicht zu vernachlässigen. Durch den gesamten Beobachtungszeitraum hindurch sowie bei allen genutzten LTX-Techniken konnte ein deutlich erhöhtes Morbiditätsrisiko für biliäre Komplikationen nach BD-Anastomosen beobachtet werden. Auch in der Literatur wird die Technik der Anastomosierung ausführlich diskutiert.

Haberal *et al* beschrieben 2007, dass die End-zu-End-Anastomosierung in der pädiatrischen Lebertransplantation sowohl bei Kadaver- als auch bei Leber-Lebendspenden ebenso sicher sei, wie ein biliodigestiver Anschluss und zudem noch eine technisch einfachere Variante, so dass, wenn möglich, des Öfteren die Möglichkeit einer solchen Anastomose in Betracht gezogen werden sollte.

Dalgic *et al* äußern sich 2005 gegenüber einer End-zu-End-Anastomosierung ebenfalls positiv. Sie hatten ein Jahr lang u.a. 24 Kinder beobachtet, die eine Leberlebendspende erhalten hatten. Die Anlage eine BD sollte ihrer Meinung nach nur durchgeführt werden, wenn eine End-zu-End-Anastomosierung nicht durchführbar sei, ihr sollte jedoch nicht der Vorzug gegeben werden.

In der Literatur sind diesbezüglich kontroverse Angaben zwischen den Beobachtungen bei kindlichen versus erwachsenen Empfängern zu finden. Valera-Sanchez *et al* beobachteten beispielsweise 13 Jahre lang die postoperative Mortalität und Morbidität nach Lebertransplantationen bei erwachsenen Patienten. Dabei legten Sie den Fokus u.a. auf die postoperativen Unterschiede nach Choledochocholedochostomie sowie nach einem biliodigestiven Anschluss. 2006 veröffentlichten sie, dass der biliodigestive Anschluss eine erhöhte postoperative Morbidität, inklusive der biliären Komplikationen ausmache, er als Alternative zum direkten Gallengangsanschluss jedoch in Betracht zu ziehen sei, da zwar eine höhere biliäre Komplikationsrate, jedoch keine erhöhte postoperative Mortalität zu beobachten sei.

Liu *et al* veröffentlichten 2009 eine Studie, in der sie linksseitige Leber-Lebendspenden bei Kindern untersuchten. Bezüglich der Anastomosenform postulierten sie, dass eine End-zu-End-Anastomose bei kindlichen Empfängern mit normal großen extrahepatischen Gallengängen gut möglich sei, bei kleinen Kindern mit dazu relativ großen Organspenden jedoch

bessere Resultate mit der Anlage einer biliodigestiven Anastomose zu erzielen seien.
Shirouzuy *et al* hingegen postulieren im Dezember 2008 Bezug nehmend auf kindliche Leber-Lebendspenden, dass die Anlage einer biliodigestiven Anastomose bzgl. der biliären Komplikationsentstehung der einer End-zu-End-Anastomose gleichzusetzen sei. Lediglich bei Cholangitiden sei eine Häufung nach Anlage einer BD zu beobachten.
Nach der Hamburger Studienlage sind beide Anastomosetechniken im Kindesalter theoretisch durchführbar, der BD-Anschluss wird jedoch zumeist durchgeführt und ist häufiger mit dem Auftreten biliärer Komplikationen verbunden. Wünschenswert wäre es, durch fortschreitende Operationstechniken die Möglichkeit der gerade bei sehr kleinen Kindern sehr diffizilen Technik der End-zu-End-Anastomosierung weiterzuentwickeln, um so das mögliche Morbiditätsrisiko von biliären Komplikationen weiter zu reduzieren.
Im Vergleich zu der bereits diskutierten KIZ hat die WIZ laut unseren Studienergebnissen keinen zu beobachtenden Einfluss auf die Entstehung biliärer Komplikationen. Sowohl die Kontrollpopulation als auch die Kinder mit Komplikationen wiesen eine fast exakt gleich lange warme Ischämiezeit auf.
In der Literatur wird dies ebenfalls von O'Loughlin *et al* 2009 postuliert. Die Autoren beobachteten zwischen 2000 und 2008 46 Kinder, die eine Split-Transplantation erhalten hatten. Im Vergleich zu ihrer von biliären Komplikationen freien Kontrollgruppe beobachteten sie ebenfalls keine Unterschiede in der WIZ.
Farmer *et al* sehen in ihrer 2009 veröffentlichen Studie hingegen eine WIZ über 60 Minuten als einen deutlich prädiktiven Wert für ein schlechtes Transplantatüberleben an, dessen Ursache sich dort in vermehrter biliärer Komplikationsentwicklung findet. Sie beobachteten zwischen 1998 und 2008 Patienten unter 18 Jahren, die aufgrund eines akuten Leberversagens eine LTX benötigten.
Selbige Autoren postulierten 2007 die warme Ischämiezeit (WIZ) als einen nicht beeinflussbaren Faktor für die Entstehung von Komplikationen, die zu einem Transplantatverlust führen. Zwischen 1998 und 2006 beobachteten die Autoren über 657 Patienten, um die Transplantatfunktion bzw. das Transplantatüberleben und für diese prädiktive Werte zu sichern.
Die warme Ischämiezeit sollte sicherlich eine gewisse Zeit nicht überschreiten, unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass sie keinen direkten Einfluss auf die Entstehung biliärer Komplikationen hat.

Mit unserer Studie konnte ferner gezeigt werden, dass es keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Auftretens biliärer Komplikationen nach den einzelnen LTX-Techniken gibt, alle Verfahren sind heutzutage auch in der kindlichen Transplantationschirurgie gleichermaßen etabliert.
In der Literatur lässt sich dieser Punkt jedoch nach wie vor kontrovers diskutieren.
Diamond *et al* vergleichen in ihrer 2007 veröffentlichten Studie sämtliche Transplantationstechniken mit der Vollorganimplantation. In ihrer Arbeit finden Daten von 2192 kindlichen Empfängern aus 44 nordamerikanischen Zentren ihre Auswertung. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass zwar die Mortalität auf der Warteliste durch die Möglichkeit verschiedener Techniken deutlich reduziert werden kann, andere Techniken als die Vollorgantransplantation jedoch auch in Bezug auf biliäre Komplikationen deutlich risikobehafteter seien. Ebenso verhielte es sich mit der Entstehung von Thrombosen hepatischer Gefäße. In beiden Punkten seien die Red-, Split- und LR-Spenden nahezu mit 50% häufiger betroffen. Der Vollständigkeit halber sei zu erwähnen, dass die Kinder, welche Vollorgane erhielten, durchweg älter waren als die Patienten, denen mit anderen Techniken geholfen werden konnte.
Konform zu dieser Aussage äußern sich weitere Autoren: Burgos *et al* weisen in ihrer im November 2008 veröffentlichten Studie darauf hin, dass nach Split- und LR-Transplantationen deutlich häufiger biliäre Komplikationen auftreten würden als nach Vollorgantransplantationen. Zeitgleich beschreiben sie jedoch ein Kollektiv, bei dem auffällt, dass die Patienten, welche ein LR- oder Split-LTX erhalten hatten, deutlich jünger und somit kleiner und leichter waren als jene, welche ein Vollorgan erhalten hatten. Somit steht unserer Meinung nach diese Studie nicht im Gegensatz zu den Hamburger Ergebnissen. Die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der biliären Komplikationen liegt unseres Erachtens nicht in der Transplantationstechnik, sondern in der physischen Konstitution der Patienten begründet. Wie oben erwähnt, stellt sich das geringe Alter gepaart mit einem geringen Körpergewicht als deutlich prognostischer Faktor für die Entstehung biliärer Komplikationen dar. Bereits 1996 postulierten Murcia *et al* ebenfalls, dass sich alle LTX-Techniken bzgl. ihrer postoperativen Komplikationsrate vergleichen ließen. Sie beobachteten 33 pädiatrische LTX in Spanien und kamen neben dem genannten Ergebnis auch zu dem Schluss, dass sich zusätzlich auch keine Differenzen bzgl. der Mortalität ergeben würden.
Die Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken hat somit nicht nur zu einer verminderten

Mortalität auf den Wartelisten und nach LTX, sondern auch zu einem Absinken der Morbidität im Verlauf der Jahre führen können. Alle bisher erschlossenen Transplantationstechniken sind gleichermaßen auch im Kindesalter etabliert und ihre Ressourcen sollten ausgeschöpft werden.

Im Betrachtungszeitraum konnte weiterhin kein signifikant höheres Auftreten biliärer Komplikationen einem bestimmten Geschlecht zugeordnet werden. Ob die Patienten männlich oder weiblich waren, spielte bzgl. des Komplikationsauftretens keine Rolle. Diese Beobachtung konnte durch den gesamten Betrachtungszeitraum von 8 Jahren hindurch bestätigt werden.

Selbiges Resultat erlangten ebenfalls Bell *et al* 1995. Sie verglichen die Charakteristiken lebertransplantierter Kinder 1994 mit denen in den Jahren davor und fanden keinen signifikanten Unterschied u.a. im Auftreten biliärer Komplikationen bzgl. Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder Alter. Im Erwachsenenalter hingegen hätten männliche Patienten eine insgesamt deutlich schlechtere Prognose als weibliche, was zum Teil an den differenten Ausgangsdiagnosen läge.

Gleich viele Jungen wie Mädchen waren von biliären Komplikationen in Hamburg betroffen, auffällig war nur bei der Cholestaseentwicklung eine Differenz, hier waren 1,5% aller Mädchen versus 0,7 % aller männlichen Patienten betroffen.

Jain *et al* veröffentlichten 2002 ein ähnliches Resultat. Sie beobachteten zwischen 1981 und 1998 pädiatrische LTX in Pittsburgh und konnten hier weder bei der Komplikationsentwicklung noch beim Überleben Unterschiede bzgl. der Geschlechter feststellen.

Egawa *et al* hingegen beschreiben 2001 neben anderen Einflussgrößen auch das Geschlecht des kindlichen Empfängers als einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung von Galleleckagen an der Anastomose nach einer Leber-Lebendspende. Selbiges beobachteten sie auch im Erwachsenenalter.

Wir konnten in Hamburg feststellen, dass biliäre Komplikationen heutzutage die postoperative Mortalität nicht erhöhen. Sowohl in der von ihnen betroffenen Gruppe als auch in der Kontrollpopulation ohne biliäre Komplikationen verstarben zwischen 1995 und 2002 jeweils 14% der Patienten.

Dieses Ergebnis begründet sich zum einen in der engmaschigen postoperativen Überwachung, die bereits im Frühstadium Komplikationen aufdeckt und behandeln lässt, zum anderen in den erzielten Fortschritten im Bereich der medikamentösen, interventionellen und chirurgischen

Therapie prä- sowie postoperativ. Haberal *et al* beschrieben 2007 in einer Studie ebenfalls, dass es nach Auftreten biliärer Komplikationen keine erhöhte Mortalität zu verzeichnen gab. Es wurde ebenso wenig ein Organverlust beobachtet, der im Zusammenhang mit dem Auftreten von Galleleckage oder Striktur zu sehen war.
Schlussfolgernd ist die biliäre Komplikation eine ernst zu nehmende postoperative Problematik, sollte aufgrund heutiger Kenntnisse jedoch nicht mehr zum Organverlust oder aber zu erhöhter Mortalität nach LTX im Kindesalter führen. Postoperative engmaschige Überwachungen sowie präoperative Risikoabwägungen sollten ihre Entstehung nach o.g. Punkten möglichst gering halten können.

4.7 Ausblick

Bei der Durchführung dieser Arbeit zeigten sich wiederholt die bereits zu Beginn der Diskussion angeführten Problematiken einer retrospektiven Studie. Für weitere Arbeiten in diesem Bereich wäre eine standardisierte Datenerhebung und Erfassung wünschenswert. Beispielsweise müssten abdominelle Voroperationen standartisiert dokumentiert werden, um bereits vor LTX mögliche postoperative Risikenwie beispielsweise biliäre Komplikationen aufzudecken.
Eine kontinuierliche Fortführung der unter anderem durch diese Arbeit entstandenen pädiatrischen LTX-Datenbank mit regelmäßigen Auswertungen und Veröffentlichungen wäre für die weitere positive Entwicklung der kindlichen Lebertransplantation nicht nur in Hamburg von Vorteil. Zukunftsträchtig wäre auch die Entwicklung einer Datenbank, die europaweit angelehnt an Euro Transplant beispielsweise in allen großen Transplantationszentren gleichermaßen gespeist würde.
Für detaillierte Fragestellungen wäre dadurch eine Basis für retrospektive Studien sowie für Zukunftsplanungen geschaffen, des Weiteren wäre es möglich, die Patientenversorgung weiter zu optimieren.
Trotz aller Schwierigkeiten gelingt es mit dieser Studie über einen Zeitraum von acht Jahren, zwischen 1995 und 2002, die exzellente Entwicklung der pädiatrischen Lebertransplantation im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf vorzustellen, die eine deutlich positive Prognose für die betroffenen Kinder und ihre Familien auch in weiterer Zukunft vorhersehen lässt. Die pädiatrische Lebertransplantation ist in Hamburg zu einer etablierten Methode geworden.

5. Zusammenfassung

Die pädiatrische Lebertransplantation hat sich in den letzten Jahren zu einem Routineverfahren für Kinder mit lebensbedrohlichen Lebererkrankungen entwickelt.

Aufgrund eines Mangels an größenkompatiblen Organen wurde im Verlauf der Jahre die Entwicklung weiterer innovativer Transplantationstechniken notwendig. Durch diese konnte die Mortalität auf der Warteliste auf unter 5 % gesenkt werden.

In den Fokus der Forschung rückte folgerichtig die Reduktion der postoperativen Morbidität, welche zu einem nicht unerheblichen Anteil durch biliäre Komplikationen repräsentiert wird. In dieser Arbeit wurden durch eine retrospektive Datenanalyse über den Verlauf von 8 Jahren (1995–2002) 287 LTX untersucht, welche bei pädiatrischen Patienten (0.–15. Lebensjahr) durchgeführt wurden. Der Fokus wurde hierbei auf mögliche prognostische Faktoren für die Entstehung von biliären Komplikationen gelegt, sowie deren Entwicklung über den o.g. Zeitraum analysiert.

Definiert wurden biliäre Komplikationen als Galleleckage (Auftreten nach 6,6% aller LTX) Gallengangsstriktur (3,84%), Cholestase (1,05%) und Cholangitis (2,8%).

Zwischen 1995 und 2002 konnte eine Steigerung der LTX-Rate um 4,2% erreicht werden. Diese im europaweiten Vergleich hohe Anzahl an pädiatrischen Transplantationen lässt aussagekräftige Ergebnisse bzgl. prognostischer Faktoren für biliäre Komplikationen nach kindlicher LTX im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zu.

Im Jahre 2002 konnte die postoperative Sterblichkeit in Hamburg auf 2% gesenkt werden.

Lediglich nach 14% der LTX zwischen 1995 und 2002 traten biliäre Komplikationen auf.

Es gelang folgende Risikofaktoren für die Entstehung biliärer Komplikationen herauszuarbeiten, wobei nur die ersten beiden statistisch signifikant sind:

-hepatische Thrombosen (bei 30% der Kinder mit biliären Komplikationen wurde sie nachgewiesen/signifikant)

-KIZ (>400 Minuten/ signifikant)

-Alter (nach unseren Studien liegt das optimale Alter bei Transplantation zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr, hier finden sich nur 7% biliäre Komplikationen)

-Gewicht (Kinder unter 12 kg KG wiesen deutlich mehr biliäre Komplikationen auf)

-LTX Technik: Red- (nach 31% der Red konnten biliäre Komplikationen beobachtet werden)

Auch die nicht signifikanten Faktoren sollten ebenso wie die Anastomosenform und die zur LTX führenden Initialdiagnose meiner Meinung nach in die Erstellung möglicher individueller Risikoprofile mit einfliessen.
Mit einer Mortalitätsrate von 14% nach biliärer Komplikation bezogen auf die 8 Jahre der Betrachtung zeigt sich im Vergleich zur Kontrollpopulation kein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach biliären Komplikationen.
Schlussfolgernd zeigten die Hamburger Ergebnisse eine positive Entwicklung im Bereich der kindlichen hepatobiliären Transplantationschirurgie. Durch die weltweiten Errungenschaften verbesserter medikamentöser Therapien, dem Ausbau der intensivmedizinischen Betreuung und zusätzlich durch routinierte Operationsverfahren konnte nicht nur die postoperative Mortalität, sondern auch die Morbidität bezugnehmend auf biliäre Komplikationen minimiert werden. Die optimale und zeitnahe Therapie biliärer Komplikationen führte zu keiner erhöhten Mortalität.
Lebertransplantationen sollten aus o.g. Gründen nur in Zentren durchgeführt werden, die ein prä-, intra- und postoperativ adäquates Management gewährleisten können.
Präoperativ sollte ferner ein individuelles Risikoprofil für Patienten erstellt werden, welches sich neben Laborparametern auch auf Ausgangsdiagnose, Alter und Gewicht stützen sollte. Trotz Weiterentwicklung der Organkonservierungslösungen sollte die kalte Ischämiezeit möglichst unter 400 Minuten liegen und die Möglichkeit einer End-zu-End-Anastomosierung trotz technischer Diffizilität in Betracht gezogen werden.
Die präoperative und intraoperative Einschätzung bezüglich bestimmter Risikofaktoren sollte ebenso Priorität haben, wie die postoperative penible Überwachung und Dokumentation des Verlaufes, eventuell ebenfalls in Form von Risikoprofilen.
Weitere fortlaufende Studien und die Erstellung von umfassenden Datenbanken könnten in der Zukunft Scores ermöglichen, die die Prognose für lebertransplantierte Kinder weltweit fortlaufend verbessern könnten, indem sie variable Techniken individuell auf den Patienten abstimmen und schon präoperativ ggf. entstehende postoperative biliäre Komplikationen abschätzen ließen.

6. **Literaturverzeichnis**

Alexander JW, Vaughin WK. The use of “marginal” donors for organ transplantation. Transplantation 1991; 51: 135-141.

Almond PS, Matas A, Gilligham K, Dunn DL, Payne WD; Gores P, Gruessner R, Najrian IS. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. Transplantation 1993; 55: 752-757.

An International Panel. Banff Schema For Grading Liver Allograft Rejection: An International Consensus Document. Hapatology 1997; 25: 658-663.

An International Panel. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: Working Recommendations for the Histopathologic Staging and Reporting of Chronic Rejection. Hepatology 2000; 31: 792-799.

Andrews WS, Wanek E, Fyock B, Gray S, Benser M. Pediatric liver transplantation: a 3-year-experience. Journal of Pediatric Surgery 1989; 24: 77-82.

Belle SH, Detre KM. Report from the Pitt-UNOS liver transplant registry. Transplantation Proceedings 1993; 25(1): 1137-1142.

Belle SH, Beringer KC, Detre KM. An update on liver transplantation in the United States: recipient characteristics and outcome. Clin Transpl 1995: 19-33.

Bittmann S. Surgical Experience in children with biliary atresia treated with portoenterostomy. Curr Surg 2005 Jul-Aug; (62)4: 439-43.

Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery 1984; 95: 367.

Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World Journal Surgery 1982; 6: 3-9.

Blakomer K, Jain A, Ruppert K, Grey E, Duquesnoy R, Murase N, Starzl TE, Fung JJ, Demetris AJ. Chronic Liver Allograft Rejection In A Population Treated Primarily With Tacrolismus A As Basoline Immunsuppression. Transplantation 2000; 69: 2330-2336.

Broelsch CE, Emond JC, Thistlewaite JR, Rouch DA, Whitington PF, Lichtor JL. Liver transplantation with reduced-size donor organs. Transplantation 1988; 45(3): 519-523.

Broelsch CE, Edmond JR, Whitington PF, Thistlewaite JR, Baker AL, Lichtor JL . Application of reduced size liver transplants as split grafts,auxiliary orthtopic grafts, and linving rlated segmental transplants. Ann Surg 1990; 212(3): 368-75;disscussion 375-377.)

Broniszczak D, Szymczak M, Kamiñski A, Chyzyñska A, Ismail H, Drewniak T, Nachulewicz P, Markiewicz M, Teisseyre J, Dzik E, Lembas A, Kaliciñski P. Vascular complications after

pediatric liver transplantation from the living donors. Transplant Proc 2006; 38(5): 1456-1458.

Buell JF, Funaki B, Cronin DC, Yoshida A, Perlman MK, Lorenz J, Kelly S, Brady L, Leef JA, Millis JM. Long.term venous complications after full-size and segmental pediatric liver transplantation. Ann Surg 2002; 236(5): 658-666.
Burdelski M, Nolkemper D, Ganshow R, Sturm E, Malago M, Rogiers X, Brölsch CE, Liver transplantation in children: long-term outcome and quality of life.
Eur J Pediatric1999; 158 Suppl 2: 34-42.

Burgos L, Hernández F, Barrena S, Andres AM, Encinas JL, Leal N, Gamez M, Murcia J, Jara P, Lopez-Santamaria M, Tovar JA. Variant techniques for liver transplantation in pediatric programs. Eur J Pediatr Surg 2008; 18(6): 372-374.

Busuttil R, Goss JA. Split liver transplantation. Annals of Surgery 1999; 229: 313-321.

Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, MC Master P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P. Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. Lancet II 1979; 1033-6.

Cheng YF, Chen YS, Huang TL, Chen TY, de Villa V, Lee TY, Wang CC, Wang SH, Chiang YC, Cheung HK, Jawan B, Chen CL. Biliary complications in living related liver transplantation. Chang Gung Med J 2001; 24(3): 174-180.

Couinaud C. Le foie in: etudes anatomique et chirurgicales. Paris, Masson; 1957.

Cowels RA, Lobritto SJ, Ventura KA, Harren PA; Gelbard R, Edmond JC, Altmann RP, Jan DM. Timing of liver tansplantation in biliary atresia-results in 71 children managed by a multidisciplinary team. J Pediatr Surg 2008; 43(9): 1605-1609.

Dalgic A, Moray G, Emiroglu R, Sozen H, Karakayali H, Boyacioglu S, Bilgin N, Haberal M. Duct-to-duct biliary anastomosis with a "corner-saving suture" technique in living-related liver transplantation. Transplant Proc 2005; 37(7): 3137-3140.

Diamond IR, Fecteau A, Millis JM, Losanoff JE, Ng V, Anand R, Song C; SPLIT Research Group. Impact of graft type on outcome in pediatric liver transplantation: a report From Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). Ann Surg 2007; 246(2): 301-310.

Diem HV, Evrard V, Vinh HT, Sokal EM, Janssen M, Otte JB, Reding R. Pediatric liver transplantation for biliary atresia: results of primary grafts in 328 recipients. Transplantation 2003; 75(10): 1692-1697.

Drews D, Sturm E, Latta A, Malago M, Rogiers X, Hellwege HH, Broelsch CE; Brudelski M.l. Complications Following Living-Related and Cadaveric Liver Transplantation in 100 Children. Transplantation Proceedings 1997; 29: 421-423.

Dunn J, Golden D, Van Buren CT, Lewis RM, Lawen J, Kahan BD. Causes of graft loss beyond

2 years in the cyclosporine era. Transplantation 1990; 49: 349-353.

Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Fujita S, Hayashi M, Matamoros MA, Itou K, Tanaka K. Biliary anastomotic complications in 400 living related liver transplantations. World J Surg 2001; 25(10): 1300-1307.

Emond JC, Whitington PF, Broelsch CE. Overview of Reduced- Size Liver Transplantation. Clinical Transplantation 1991; 5: 168-173.

Emond JC, Whitington PF, Thislethwaite JR, Alonso EM, Broelsch CE. Reduced-size orthotopic liver transplantation: use in the management of children with chronic liver disease. Hepatology 1989; 10(5): 867-872.

Emre S, Sojeima Y, Altaca G, Facciuto M, Fishbein TM, Sheiner PA; Schartz ME; Miller CM, . Safety and risk of using pediatric donor livers in adult liver transplantation. Liver Transpl 2001; 7(1): 41-47.

Esquivel CO, Koneru B, Karrer F, Todo S, Iwatsuki S, Gordon RD, Makowka L, Marsh WJ Jr, Starzl TE. Liver Transplantation Before One Year of Age. Journal of Pediatrics 1987; 110(4): 545-562.

Evans PC, Soin A, Wreghitt TG, Taylor CJ, Wight DJ, Alexander GJ. An Association between CMV- Infection and Chronic Rejection after Liver Transplantation. Transplantation 2000; 69: 30-35.

Farmer DG, Venick RS, McDiarmid SV, Duffy JP, Kattan O, Hong JC, Vargas J, Yersiz H, Busuttil RW. Fulminant hepatic failure in children: superior and durable outcomes with liver transplantation over 25 years at a single center. Ann Surg 2009; 250(3): 484-493.

Farmer DG, Venick RS, McDiarmid SV, Ghobrial RM, Gordon SA, Yersiz H, Hong J, Candell L, Cholakians A, Wozniak L, Martin M, Vargas J, Ament M, Hiatt J, Busuttil RW. Predictors of outcomes after pediatric liver transplantation: an analysis of more than 800 cases performed at a single institution. J Am Coll Surg 2007; 204(5): 904-914.

Grabhorn E, Schulz A, Helmke K, Hinrichs B, Rogiers X, Broering DC, Burdelski M, Ganschow R. Short- and long-term results of liver transplantation in infants aged less than 6 months. Transplantation 2004; 78(2): 235-241.

Grabhorn E, Richter A, Fischer L, Ganschow R. Emergency liver transplantation in neonates with liver failure: long term follow up. Transplantation 2008; 86(7): 932-936.

Grosfeld JL, Rescorla FJ, Skinner MA, West KW, Scherer LR 3rd. The spectrum of biliary tract disorders in infants and children. Experience with 300 cases. Arch Surg 1994; 129(5): 513-518.

Haberal M, Sevmis S, Emiroglu R, Karakayali H, Arslan G. Duct-to-duct biliary reconstruction

in pediatric liver transplantation: one center's results. Transplant Proc. 2007 May;39(4):1161-3.

Hasegawa T, Fukui Y, Tanano H, Kobayashi T, Fukuzawa M, Okada A. Factors influencing the outcome of liver transplantation for biliary atresia. J Pediatr Surg 1997; 32(11): 1548-1551.

Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, Kosmach-Park B, Starzl TE, Fung J, Reyes J. Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years. Transplantation 2002; 73(6): 941-947.

Jain AB, Fung JJ, Todo S, Alessiani M, Takaya S, Abu-Elmagd K, Tzakis A, Starzl TE. Incidence and treatment of rejection episodes in primary orthotopic liver transplantation under FK506. Transplantation Proceedings 1991; 23: 931-933.
Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, Lilly JR. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. Arch Surg 1996; 131(5): 493-496.

Kelly M an A.D Maier.Liver Transplantation. In D.A,: Diseases of the Liver and Biliary Systems in childrenKelly Editor. 1999, Blackwell Sciene: Birmingham.

Kiuchi T, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. Transplantation 1999; 67(2): 321-327.

Lilly JR, Hall RJ, Altman RP. Liver transplantation and Kasai operation in the first year of life: therapeutic dilemma in biliary atresia.
Editors Column. Journal of Pediatrics 1987; 110(4): 545-562.

Liu C, Loong CC, Hsia CY, Peng CK, Tsai HL, Tsou MY, Wei C. Duct-to-duct biliary reconstruction in selected cases in pediatric living-donor left-lobe liver transplantation. Pediatr Transplant 2009; 13(6): 693-696.

Lloyd-Still JD. Mortality from liver disease in children: implications for hepatic transplantation programs. American Journal of Diseases of Children 1985; 139: 381-384.

Lohmann R, Langrehr JM, Klupp J, Jonas S, Raakow R, Bechstein WO, Neuhaus R, Neuhaus P, . Infectious complications after orthotopic liver transplantation with different immunosuppressive induction regiments. Transplantation Proceedings 2000; 32: 537-538.

Malatack JJ, Schaid DJ, Urbach AH, Gartner JC jr, Zitelli BJ, Rockette H, Fischer J, Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW.Choosing a Pediatric Recipient for Orthotopic Liver Transplantation. Journal of Pediatrics 1987; 111: 479-489.

Murcia J, Vazquez J, Lopez SM, Gamez M, Hierro L, Camarena C, de la Vega A, Frauca E, Diaz MC, Jara P, Tovar J. Innovative techniques in pediatric liver transplantation: reduced-, split- and living-donor related liver transplantation. Eur J Pediatr Surg 1996; 6(3): 152-154.

Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. Prolonged survival of human-kidney homografts by

immunosuppressive drug therapy. New England Journal of Medicine 1963; 268: 1315-1323

Otte JB, Yandza T, de Ville de Goyet J, Tan KC; Salizzoni M, de Hemptinne B. Pediatric liver transplantation: report on 52 patients with a 2-year-survival of 86%. Journal of Pediatric Surgery 1988; 23: 250-253.

Orons PD, Sheng R, Zajko AB. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications. AJR Am J Roentgenol. 1995; 165(5): 1145-1149.

O'Loughlin EV, Stormon MO, Shun A, Verran D, Jermyn V, Wong C, Lord D. Biliary strictures and hepatic artery flow abnormalities in split liver transplants. Pediatr Transplant 2010 Feb;14(1):121-5.Epub 2009 Mar 11.

Patel R, Paya CV. Infection In Solid-Organ Transplantation. Clinical Microbiology Reviews 1997; 10: 86-124.

Patel R, Snydman DR, Rubin RH, et al. Cytomegalievirus Prophylaxis in Solid Organ Transplant Recipients. Transplantation 1996; 61: 1279-1289.

Polak WG, Peeters PM; Miyamoto S, Sieders E, de Jong KP, Porte RJ, Bijleveld CM, Hendriks HG; Tenvergert EM, Slooff MJ The outcome of primary LTX from deceased donors in children with body weight-<or= 10 kg Clin Transplant 2008 Mar-Apr ,22(2):117-9.

Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation): eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. Langenbecks Archiv Chirurgie 1989; 373 (2): 127-130.

Peeters PM, Sieders E, De Jong KP, Bijleveld CM, Hendriks HG, Ten Vergert EM, Slooff MJ. Comparison of outcome after pediatric liver transplantation for metabolic diseases and biliary atresia. Eur J Pediatr Surg 2001; 11(1): 28-35.

Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. Lancet 1988 Aug 26; 2: 497.

Rogiers X, Malago M, Gawad K, Jauch KW, Olausson M, Knoefel WT, Gundlach M, Bassa A, Fischer L, Sterneck M, Burdelski M, Broelsch CE. In situ splitting of cadaveric livers: the ultimate expansion of a limited donor pool. Annals of Surgery 1996; 224: 331-339.

Rogiers X, Broering DC, Mueller L, Burdelski M. Living-donor liver transplantation in children. Langenbecks Arch sur 1999; 384(6): 528-525).

Saliba F, Ephraim R, Mathieu D, Samuel D, Richet H, Castaing D, Bismuth H. Risk Factors For Bacterial Infection After Liver Transplantation. Transplantation Proceedings 1994; 26: 266-267.

Scotté M, Dousset B, Calmus Y, Conti F, Houssin D, Chapuis Y.
The influence of cold ischemia time on biliary complications following liver transplantation. J

Hepatol 1994; 21(3): 340-346.

Shaw BW, Wood RP, Kaufmann SS,Williams L, Antonson DL, Vanderhoof J.
Liver transplantation therapy for children:Part 1. Journal of Pediatric Gastroenterologic Nutrition 1988; 7: 157-166.

Shimamura T, Taniguchi M, Jin MB; Suzuki T, Matsushita M, Furukawa H, Todo S. Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation. Transplant Proc 2001; 33(1-2): 1331.

Shirouzu Y, Okajima H, Ogata S, Ohya Y, Tsukamoto Y, Yamamoto H, Takeichi T, Kwang-Jong L, Asonuma K, Inomata Y.
Biliary reconstruction for infantile living
donor liver transplantation: Roux-en-Y hepaticojejunostomy or duct-to-duct choledochocholedochostomy? Liver Transpl 2008; 14(12): 1761-1765.

Singer PA, Siegler M, Whitington PF, Lantos JD, Edmonds JC, Thistlethwaite JR, Broelsch CE
Ethics of liver transplantation with living donors. The New England Journal of Medicine 1989; 321: 620-622.

Spada M, Gridelli B, Colledan M, Segalin A, Lucianetti A, Petz W, Riva S, Torre G. Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience. Liver Transplantation 2000; 6: 415-428.

Starzl T, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatck JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA .
Evolution of Liver Transplantation. Hepatology 1982; 2: 614-636

Starzl TE, Marchioro TL, Waddel WR.
The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance.
Surgery, -Gynecology and Obstetrics 1963; 117: 385-395.

Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A.
FK506 for liver, kidney and pancreas transplantation.
Lancet II 1989; 1000-1004.

Starzl TE, Demetris AJ. Liver Transplantation: a 31-Year- Experience, part 1. Current Problems of Surgery 1990; 17(2): 92-93.

Sterneck M, Fischer L, Nischwitz U,Burdelski M, Kjer S, Latta A, Malago M, Petersen J, Pothmann W, Rogiers X, et al.
Selection of the living donor. Transplantation 1995; 60: 667-671.

Sudan DL, Shaw BW Jr, Langans AN.
Causes of late mortality in pediatric liver transplant reciptients. Ann Surg 1998; 227(2): 289-295).

Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H, Dowaki S, Mizuta K, Kawarasaki H, Hashizume K.
Small-for-size grafts in living-related liver transplantation. J Am Coll Surg 2001; 192(4): 510-513.

Sundaram SS, Alonso EM, Anand R; Study of Pediatric Liver Transplantation Research Group.
Outcomes after liver transplantation in young infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 47(4): 486-492.

Their M, Holmberg C, Lautenschlager I, , Höckerstedt K, Jalanko H.
Infections In Pediatric Kiney And Liver Transplant Patients After Perioperative Hospitalization. Transplantation 200; 69: 1617-1623.

Van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Starzl TE
Medical Aspects Of Liver Transplantion. Hepatology 1984; 4: 79-83.

Todo S, Fung JJ, Demetris AJ,Jain A, Venkataramanan R, Starzl TE .
Early trials with FK506 as primary treatment in liver transplantation.
Transplantation Proceedings 1990; 22: 13-16.

Valera-Sanchez Z, Flores-Cortes M, Romero-Vargas ME, Gómez-Bravo MA, Pareja-Ciuró F, Lopez-Bernal F, Barrera-Pulido A, Bermejo-Navas J, García-González I, Bernardos-Rodriguez A. Biliodigestive anastomosis in liver transplantation: review of 13 years. Transplant Proc 2006; 38(8): 2471-2472.

de Ville de Goyet J.
Split liver transplantation in Europe: 1988-1993. Transplantation 1995; 59: 1371-1376.

de Ville de Goyet J, Hausleithner V, Reding R, Lerut J, Janssen M, Otte JB.
Impact of innovative techniques on the waiting list and results in pediatric liver transplantation. Transplantation 1993; 56: 1130-1136.

Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R .
Bacterial and Fungal Infections After Liver Transplantation: An Analysis of 284 Patients. Hepatology 1995; 21: 1328-1336.

Welch SC. A note on transplantation of the whole liver in dogs. Transplantation Bulletin 1955; 2: 54.

Wiesener RH, Marin E, Porayko MK, Steers JL, Krom RA, Paya CV.
Advanced In The diagnosis, Treatment, And Prevention Of Ctomegalievirus Infections After Liver Transplantation. Gastroenterology Clinics Of North America 1993; 22: 351-366.

Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, Everhart J, Detre KM.
Acute Heatic Allograft Rejection: Incidence, Risk Factors and Impact Outcome. Hepatology 1998; 28: 638-645.

Wilde J, Chin S, Johnston P, McCall J, Munn S, Nixon C, Wesley A, Young Y, Evans HM.
Paediatric liver transplantation in New Zealand: the first 5 years. NZ Med J 2007; 120(1260): U2679.

Zheng S, Feng X, Qing D, Chen M, Dong J.
The tolerance time limits of biliary tracts of liver grafts subjected to warm ischemia and cold preservation: an experimental study in swine. Transplant Proc 2008; 40(5): 1629-1634.

Zitelli B, Gartner JC, Malatack JJ, Urbach AH, Miller JW, Williams L, Kirkpatrick B, Breinig MK, Ho M.
Pediatric liver transplantation: patient evaluation and selection, infectious complications and lifestyle after transplantation.
Transplantation Proceedings 1987; 4: 3309-3316

8. Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich bei den zahlreichen Menschen bedanken, die mich während der Arbeit an der Promotion unterstützt haben.
Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Lutz Fischer für die Überlassung des Themas und viel mehr die geleistete Unterstützung und Betreuung. Zusätzlich danke ich diesbezüglich auch Frau Dr. med. Herden für Ihre Mühen sowie Herrn Dr. med. Kim.
Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn. Dr. med. Kim für die anfängliche Hilfestellung bei der Erfassung und Archivierung der Daten bedanken.
Auch bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Chirurgischen Leberambulanz, dem Medizinischen Archiv und besonders Herrn Scheibner und Herrn Leidl möchte ich mich für die Hilfe bei der Datenerfassung, -übertragung und -Auswertung sehr herzlich bedanken.
Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Roemer aus dem Institut für Psychologie für die Unterstützung der statistischen Fragestellungen sowie aus Düsseldorf Herrn H. Weitkowitz für das „Format“ der Arbeit.
Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, die mir mit ihrer Liebe und Unterstützung das Studium und somit auch diese Promotion erst ermöglicht hat, sowie Jean- Michel, der mich zum Abschluss der Arbeit motiviert hat.

7. Lebenslauf

Teresa Kaiser (geborene Müller)

Geboren am	17.03.1978 in Frankfurt am Main
1983–1988	Grundschule Friedrichsdorf-Seulberg
1988–1997	Kaiserin-Friedrich-Gymnasium Bad Homburg v. d. Höhe
1997	Abitur
1997–1998	Jurastudium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main
1998–2000	Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster/Westfalen
2000	Ärztliche Vorprüfung
2000–2005	Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Carl-von Ossietzky-Universität Hamburg
2002	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.2004–08.2004	Praktisches Jahr Anästhesie (Universitätsklinikum Hamburg)
08.2004–12.2004	Praktisches Jahr Viszeralchirurgie (Universitätsklinikum Hamburg)
12.2004–03.2005	Praktisches Jahr Innere Medizin (AK Barmbek)
2005	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005–2006	Assistenzärztin der Klinik für Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Marienkrankenhaus Hamburg, Chefarzt Prof. Dr. Müller
2006–2008	Assistenzärztin der Klinik für Innere Medizin und Geriatrie Marienkrankenhaus Hamburg, Chefarzt Dr. med. Bünemann
2008	Weiterbildung Naturheilkunde
2008–2009	Assistenzärztin Praxis für Allgemeinmedizin und Naturheilkunde Düsseldorf, Dr. Karassalidou-Müller
2009–2010	Assistenzärztin Praxis für Innere Medizin und Allgemeinmedizin Dres. Dr. med. G. und B. Schmithausen, Düsseldorf
2010	Facharztprüfung Allgemeinmedizin
2011- heute	Assistenzärztin der Klinik für Innere Medizin und Geratrie Marienkrankenhaus Hamburg, Chefaerzte PD. Dr. med. D. Kopf, Dr. med.H. Bühre
2012	Zusatzbezeichnung FA für Palliativmedizin
2013	Zusatzbezeichnung FA für Geriatrie (vor Abschluß)

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich diese Arbeit selbstständig 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 übernommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig zur Promotion beworben habe.

Teresa Kaiser