

Aus der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Viszerale Transplantation
Transplantationszentrum des Universitätsklinikums Hamburg – Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Björn Nashan

**Dysloge und analoge Lebertransplantate
bei Kindern im Vergleich**

**Retrospektive Studie zur Bedeutung marginaler
Transplantatgewichte**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Susanne Isabel Orth

aus Düsseldorf

Hamburg, 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 19.02.2009

Veröffentlicht mit der Genehmigung des Fachbereiches
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss: Vorsitzender: Prof. Dr. D.C. Bröring
2. Gutachter: PD Dr. L. Fischer
3. Gutachter: Prof. Dr. G. Krupski

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellungen	7
1.1 Anfänge der Lebertransplantation	7
1.2 Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern	8
1.3 Entwicklung der Lebersegmenttransplantation bei Kindern	10
1.4 Entwicklungen in den Bereichen der Organkonservierung, der chirurgischen Technik und der Immunsuppression	12
1.4.1 Organkonservierung	12
1.4.2 Chirurgische Technik	13
1.4.3 Immunsuppression	13
1.5 Komplikationen des frühen postoperativen Zeitraumes	14
1.5.1 Vaskuläre Komplikationen	15
1.5.1.1 Thrombose der Arteria hepatica (AHT)	15
1.5.1.2 Thrombose der Vena portae (PAT)	16
1.5.1.3 Obstruktion des venösen Ausflusstraktes	17
1.5.2 Biliäre Komplikationen	17
1.5.3 Darmperforationen	18
1.5.4 Intraabdominelle Blutungen	18
1.5.5 Primäres Transplantatversagen und initiale Dysfunktion	18
1.5.6 Akute Transplantatabstossung	19
1.5.7 Frühe postoperative Infektionen	21
1.6 Besondere Risiken dysloger Transplantate im Kindesalter	23
1.6.1 Hypologe Transplantate und das small-for-size Syndrom (SFSS)	23
1.6.2 Portales Hyperperfusionssyndrom und hypologe Transplantate	25
1.6.3 Hyperloge Transplantate	27
1.7 Lebertransplantatgröße und Transplantatüberleben im Tierversuch	29
1.8 Entwicklung des Lebergewichtes beim Menschen in Abhängigkeit vom Lebensalter	31
1.9 Quantitative und qualitative Regeneration des Leberparenchyms nach Lebertransplantation und Leberresektion	32

1.10	Das Mindesttransplantatvolumen in der Literatur	35
1.11	Berechnung des idealen Lebergewichtes anhand der Körperoberfläche (KOF).....	36
1.12	Formeln zur Berechnung des idealen Lebergewichtes	37
1.13	Arzneimittelimination bei Patienten mit dysloger Transplantaten altersentsprechender und altersinadäquater Spender	41
1.14	Synthesefunktion und Schädigung dysloger Transplantate:die Graft-to-standard-liver-weight ratio und ihre Konsequenzen für die Laborwertbetrachtung	44
1.15	Fragestellungen der Arbeit	46
2.	Patienten und Methoden	47
2.1	Studiendesign	47
2.2	Daten- und Befunderhebung	47
2.3	Gruppeneinteilung nach der Graft-to-standard–liver-weight ratio	48
2.4	Präoperativ erhobene Parameter	49
2.4.1	Angaben zum Patienten	49
2.4.2	Angaben zum Spender	50
2.4.3	Angaben zum Transplantat	50
2.5	Intraoperative Parameter	50
2.6	Postoperative Parameter	51
2.6.1	Laborparameter	51
2.6.2	Postoperativer Verlauf und Komplikationen	52
2.6.2.2	Primäres Transplantatversagen	52
2.6.2.3	Initiale Dysfunktion	53
2.6.2.4	Immunsuppression und Transplantatabstoßung	53
2.6.2.5	Chirurgische Komplikationen	54
2.6.2.6	Infektionen	54
2.7	Poststationäre Beobachtung/ Follow up	54
2.8	Überlebenszeitanalysen der Patienten und der Transplantate	55
2.9	Weitere erhobene Daten und ihre Verwendung	55
2.10	Statistische Methoden	56

3. Ergebnisse	57
3.1 Beschreibung der präoperativen Ausgangssituation der Organempfänger	57
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	57
3.1.2 Körpergröße und -gewicht (absolute Werte und Perzentilen)	58
3.1.3 Dringlichkeit der Transplantation in Anlehnung an den UNOS-Score	59
3.1.4 Zustand nach Hepatoportoenterostomie (Operation nach Kasai)	60
3.1.5 Transplantationsindikationen	61
3.2 Beschreibung der Spender	62
3.3 Charakterisierung der Transplantate	63
3.4 Intraoperative Parameter	65
3.4.1 Kalte und warme Ischämiezeit, Operationsdauer	65
3.4.2 Intraoperative Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie von Fresh frozen Plasma	66
3.4.3 Goretex-Patch	67
3.4.4 Postoperative intensivmedizinische Aufenthaltsdauer	67
3.5 Laborchemische Parameter	68
3.5.1 Analyse der Laborparameter	68
3.5.1.1 GOT	68
3.5.1.2 GOT/ GSLWR-Quotient	70
3.5.1.3 GOT/ GRWR-Quotient	72
3.5.2.1 GPT	74
3.5.2.2 GPT/ GSLWR-Quotient	76
3.5.2.3 GPT/ GRWR-Quotient	78
3.5.3.1 GLDH	80
3.5.3.2 GLDH/ GSLWR-Quotient	82
3.5.3.3 GLDH/ GRWR-Quotient	84
3.5.4 Bilirubin gesamt	86
3.5.5.1 Quick.....	88
3.5.5.2 Quick/ GSLWR-Quotient	90
3.5.5.3 Quick/ GRWR-Quotient	92
3.5.6.1 Faktor V	94

3.5.6.2 Faktor V/ GSLWR-Quotient	96
3.5.6.3 Faktor V/ GRWR-Quotient	98
3.5.7 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	100
3.5.8 Aszitesbildung	102
3.6 Postoperative Phase: primäres Transplantatversagen, primär schlechte Transplantatfunktion, Komplikationen und Reoperationen	102
3.6.1 Primäres Transplantatversagen und initiale Dysfunktion der Transplantate ...	102
3.6.2 Postoperative chirurgische Komplikationen	103
3.6.3 Reoperationen	104
3.6.4 Rejektionen	105
3.7 Patientenüberleben	106
3.8 Transplantatüberleben	108
3.9 Postoperativer Verlauf (Follow-up)	110
3.9.1 Status bei Abschluss der Nachbeobachtung	110
3.9.2 Patienten- und Transplantatüberlebensraten nach 3 und 12 Monaten	111
3.9.3 Rehabilitation und Transplantatfunktion	115
3.10 Regressionsanalyse	118
4. Diskussion	119
5. Zusammenfassung	143
6. Verzeichnis der Abkürzungen	145
7. Literaturverzeichnis	146
8. Danksagung	163
9. Erklärung	164

1. Einleitung und Fragestellungen

1.1 Anfänge der Lebertransplantation

Eine orthotope Lebertransplantation in anatomisch regelrechter Position wurde im Jahre 1956 erstmals beim Kaninchen versucht und 1960 durch Forschungsgruppen um Starzl und Moore erfolgreich verwirklicht (Busuttil et al. 1986, Cannon 1956, Moore et al. 1960). Erste experimentelle Vorarbeiten an Hunden wurden bereits 1955 von Welch vorgenommen. Dieser beschrieb eine heterotope Technik der Implantation mit Erhalt der empfängereigenen Leber, die 1960 durch Moore et al. erstmals erfolgreich durchgeführt wurde (Moore et al. 1960, Welch 1955).

Die Geschichte der Lebertransplantation im Kindesalter reicht über 40 Jahre zurück. Die erste Lebertransplantation wurde 1963 von dem amerikanischen Chirurgen Thomas Starzl und Mitarbeitern an der Universität von Colorado in Denver/ USA bei einem dreijährigen Patienten mit biliärer Atresie versucht (Alagille 2004, Lau 1997, Otte 2002). Im Jahre 1967 führte Starzl schließlich die erste erfolgreiche orthotope Lebertransplantation bei einem einjährigen Jungen mit einem Hepatom durch (Starzl et al. 1968). In den Anfangsjahren der Lebertransplantation kam es jedoch zu keinen ermutigenden Verbesserungen der langfristigen Überlebenszeiten der Patienten (Alagille 2004, Broering et al. 2003, Otte 2002, Rand und Olthoff 2003). Die Ursachen hierfür waren unter anderem die Komplexität der Operation und das Fehlen adäquater Immunsuppressiva.

In den 1970er und 1980er Jahren entwickelte sich die Lebertransplantation durch verschiedenste technische und pharmakologische Innovationen zu einer akzeptierten Therapieoption bei der terminalen Organinsuffizienz akuter oder chronischer Genese. Von Jahr zu Jahr stieg die Zahl der Lebertransplantationen an, so dass es sowohl in Europa als auch in den USA zu einem Mangel an Transplantaten kam (Broering et al. 2003).

Erreichte man in großen Transplantationszentren bereits ein langfristiges Patientenüberleben von über 70 %, so lag parallel die Mortalität auf der Warteliste für Kinder bei 25 % - 30 %. Diese Situation führte zu intensiven Bemühungen das Transplantatangebot zu vergrößern (Broelsch et al. 1990, Ploeg et al. 1993).

Die Weiterentwicklung der chirurgischen Techniken, ermöglicht es heute, eine Spenderleber für zwei Empfänger (Split-Grafts) zu verwenden. Alternativ ist es möglich,

auch von lebenden Verwandten ein Teilresektat zur Transplantation zu verwenden (Alagille 2004, Broelsch et al. 2003, Broering et al. 2003, Burdelski 2002, Otte 2001, Rand und Olthoff 2003, Rogiers et al. 1995, Rogiers et al. 1999). Durch Verbesserungen in allen Teilbereichen der Lebertransplantation (Spender- und Empfängerauswahl, Immunsuppression, antibiotische, antivirale und antimykotische Medikamente, chirurgische Technik, Sonographie, intensivmedizinische, stationäre und ambulante Versorgung) konnte ein 1-Jahres-Patientenüberleben vor allem in großen Zentren von 80 % bis über 90 % erreicht werden (Broelsch 2003, Broering 2001, Otte et al. 2002). Das Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf veröffentlichte 2004 eine Folge von 170 pädiatrischen Lebertransplantationen, mit einem 3-Monats-Patientenüberleben von 100 % und einem 3-Monats-Transplantatüberleben von 93 % (Kim et al. 2005).

So ist heute die Lebertransplantation bei terminaler Organinsuffizienz sowohl für Erwachsene als auch für Kinder die Therapie der Wahl. Der Anteil an Kindern auf den Wartelisten beträgt weltweit circa 10 % - 15 %. Im Bereich von Eurotransplant wurden von 1972 bis 2005 fast 20.000 Lebertransplantationen durchgeführt, davon circa 12 % bei Kindern. Im Jahre 2005 warteten in Deutschland 1621 Personen auf eine Spenderleber, die Mortalität auf der Warteliste betrug 17,5 % für die Gesamtzahl der registrierten Patienten (Eurotransplant 2005).

1.2 Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern

Die Transplantationsindikationen bei Kindern umfassen heute ein breites Spektrum chronisch oder akut verlaufender, nicht kurativ therapierbarer Lebererkrankungen. Das Indikationsspektrum bei Kindern zeigt weltweit ein ähnliches Muster. Die angeborene extrahepatische Gallengangatresie ist dabei die häufigste Indikation im Kindesalter, gefolgt von hepatisch-metabolischen Erkrankungen (z.B. die familiäre intrahepatische Cholestase) und dem akutem Leberversagen (Andrews und Conlin 1996, Broelsch und Lloyd 1993, Burdelski et al. 1999, Rodeck 2003). Auch im Bereich von Eurotransplant stellte in den Jahren 1998 bis 2005 die biliäre Atresie die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation bei pädiatrischen Empfängern dar (Eurotransplant 2005).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Indikationen zur Lebertransplantation bei Kindern:

Tabelle 1: Krankheiten mit Indikation zur Lebertransplantation (nach Rodeck 2003)
<i>Cholestatische Leberkrankheiten:</i> extrahepatische Gallengangatresie, Alagille-Syndrom, nichtsyndromatische Gallenweghypoplasie, nutritiv-toxischer Leberzellschaden, Caroli-Syndrom, sklerosierende Cholangitis, Cholangiodysplasie
<i>Hepatitis:</i> Hepatitis B, C, Non-ABC, Autoimmunhepatitis, neonatale Hepatitis
<i>Lebertumoren:</i> Hepatoblastom, hepatozelluläres Karzinom, fibrolamelläres Karzinom, Sarkom, Hämangioendotheliom
<i>akutes Leberversagen:</i> viral, toxisch
<i>Metabolische Erkrankungen mit Leberzirrhose:</i> Morbus Byler (progressive intrahepatische familiäre Cholestase) Morbus Wilson, α_1 -Antitrypsinmangel, Tyrosinämie Typ I, Galaktosämie, neonatale Hämochromatose, Glykogenose IV, Niemann-Pick-Krankheit, Mukoviszidose, Störungen der Fettsäureoxidation
<i>Metabolische Erkrankungen ohne Leberzirrhose:</i> familiäre Hyperlipidämie, primäre Hyperoxalurie, Crigler-Najjar-Syndrom, Hämophilie A bzw. B, Protein-C-Mangel, Glykogenose Typ I
<i>verschiedenes:</i> Budd-Chiari-Syndrom, Pfortaderthrombose, kryptogene Leberzirrhose

In den Anfängen der Lebertransplantation wurden potenzielle Transplantatempfänger erst in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Lebererkrankung einem Transplantationszentrum zugewiesen, da das Verfahren als noch eher experimentell angesehen wurde. Der typische Patient war ein Kind mit biliärer Atresie, vielen vorangegangenen chirurgischen Eingriffen um den Gallefluss wiederherzustellen, extrem unterernährt, mit hämorrhagischer Diathese, unkontrollierbarer portaler Hypertension und massivem Aszites. Die beeindruckenden Verbesserungen der Operationsergebnisse führen heute jedoch zu einem sich immer mehr erweiternden Indikationsspektrum und deutlich elektiveren Eingriffen. So kann zum Beispiel ein Kind mit einer biliären Atresie nach einer erfolglosen Hepatoportoenterostomie heute oft schon im ersten Lebensjahr transplantiert werden (Otte 2002). Die Transplantation sollte grundsätzlich bei noch möglichst gutem Allgemeinzustand des Kindes erfolgen, da das Patientenüberleben unter den relativ elektiven

Umständen des UNOS – Status 3 und 4 besser ist, als unter den Notfallbedingungen des UNOS– Status 1 und 2 (Burdelski et al. 1999).

1.3 Entwicklung der Lebersegmenttransplantation bei Kindern

Aus epidemiologischer Sicht werden circa zwei von 10.000 Neugeborenen pro Jahr eine Lebertransplantation benötigen, meist aufgrund von biliären Atresien, weiteren cholestatischen Erkrankungen oder leberassoziierten metabolischen Erkrankungen (Rogiers et al. 1999). Ein wesentliches Problem der Lebertransplantation bei Kindern aber besteht im unzureichenden Angebot passender Spenderorgane hinsichtlich Alter und Größe. Der Anteil kindlicher Organe war und ist bei einem grundsätzlichen Mangel an Spenderorganen viel zu gering, um kindliche Empfänger auf den Wartelisten adäquat zu versorgen (Broering et al. 2003, Kiuchi et al. 1999, Pichlmayr et al. 1988, Rogiers et al. 1995, Shiffman et al. 2002, Tanaka et Kaihara 2003). Gerade für Neugeborene und Kleinkinder lag die Mortalität auf der Warteliste deshalb anfangs bei 15 % bis 40 % (Broelsch et al. 1988, Goss et al. 1998).

Durch neu entwickelten Transplantationstechniken (Split, Lebendspende) und einem verbesserten Allokationssystem sank die Mortalität von pädiatrischen Patienten auf der Warteliste im Bereich von Eurotransplant auf aktuell 5 bis 10 % (Eurotransplant 2004).

Um für Kinder auch Transplantate von nicht größenkompatiblen Spendern verwenden zu können, wurden seit der Mitte der 1970'er Jahre zahlreiche operative Verfahren entwickelt, um ein zu großes Organ auf die Größe des kindlichen Situs zu reduzieren. Die erste Größenreduzierung eines Spenderorganes wurde von Starzl et al. (1975) beschrieben, der das Transplantat durch eine Segmentresektion den Erfordernissen des Empfängers angepasste (Starzl und Demetris 1990). Obgleich diese erste Operation nicht erfolgreich war, wurde die Idee von vielen europäischen Zentren aufgegriffen und im Jahre 1983 wurde von Bismuth und Mitarbeitern die erste erfolgreiche sog. "reduced size"-Lebertransplantation durchgeführt (Bismuth und Houssin 1984).

Pichlmayr in Hannover gelang 1988 erstmalig eine Split-Lebertransplantation, das heißt ein Organ wurde in zwei funktionsfähige Einheiten geteilt und auf zwei Empfänger transplantiert. Dabei wurde der linke Leberlappen (Segmente 2 und 3 nach Couinaud) auf

ein Kind und der rechte Lappen (Segmente 1, 4, 5-8) auf einen Erwachsenen transplantiert (Pichlmayr et al. 1988).

Bei der *in situ* Split-Technik, die 1995 erstmals von Rogiers vorgestellt wurde, wird das Spenderorgan im Spender bei zirkulierendem Kreislauf geteilt. Damit werden kürzere Ischämiezeiten, eine bessere Einschätzung der Organqualität und eine schonendere Parenchydissektion mit optimaler Hämostase und Biliostase ermöglicht. Perioperative Komplikationen wie Thrombosen der A. hepatica, intraabdominelle Blutungen oder biliäre Strikturen treten seltener auf, die Patientenüberlebensrate steigt an (Goss et al. 1998, Rogiers et al. 1995, Rogiers et al. 1996).

Die erfolgreichen Techniken des Teilens einer Leber vergrößern den Transplantatpool bei konstantem Spenderpool und bieten somit eine effektive Möglichkeit, die Mortalität auf der Warteliste zu reduzieren (Broelsch et al. 1990a/b, Broering et al. 2005, Malago et al. 2002, Rogiers et al. 1995).

Einen weiteren erheblichen Fortschritt für die Verbesserung des Organangebotes stellt die Anfang der 1990'er Jahre vor dem Hintergrund der erfolgreichen Segmenttransplantation entwickelte Leberlebendspende (LRLT) dar. Die erste beiden Teilorgane von mit den Patienten verwandten lebenden Spendern wurden 1988 von Raja transplantiert (Raja et al. 1989), und erstmals erfolgreich ein Jahr später von Strong (Strong et al. 1990) und Broelsch (Broelsch et al. 1990).

Auch die Leberlebendspende verkürzt die Wartezeit des Empfängers auf das Spendertransplantat und vergrößert den Organpool. Zusätzlich bietet das Verfahren den Vorteil, dass es oft möglich ist, die Operation unter elektiveren Bedingungen durchzuführen, und dass die Transplantate durch die sorgfältige Auswahl lebergesunder Spender in der Regel von sehr guter Qualität sind. Auch die Minimierung der kalten Ischämiezeit durch den sich zeitlich überlappenden Ablauf der Spender- und Empfängeroperation in benachbarten Operationssälen wirkt sich positiv aus (Bassas et al. 1996, Broering et al. 2003, Olthoff 2003).

In Japan und anderen asiatischen Ländern, in denen Post-mortem Spenden aus ethisch-religiösen Gründen nicht möglich sind, eröffnete die Leberlebendspende erstmalig die Möglichkeit Lebertransplantationen durchzuführen (Makuuchi et al. 1992). Die Technik der Leberlebendspende wurde im Lauf der Jahre ständig verbessert, so dass sie heute

zusammen mit der Split-Leber-Transplantation (SLT) weltweit ein Routineverfahren in der pädiatrischen Lebertransplantation darstellt (Emond et al. 1993, Tanaka et al. 1993).

1.4 Entwicklungen in den Bereichen der Organkonservierung, der chirurgischen Technik und der immunsuppressiven Therapie

1.4.1 Organkonservierung

Von der Spenderorganentnahme bis zur erneuten Perfusion des Transplantates im Empfänger kommt es zu unterschiedlich langen Ischämiezeiten, in denen das Organ einen strukturellen Schaden erleiden kann. Dieser beeinflusst die anfängliche Transplantatfunktion deutlich und kann bis zum Transplantatversagen führen (Tillery et al. 1989).

Das Ausmaß der Schädigung ist zum einen abhängig von der Dauer der kalten und warmen Ischämie (Ploeg et al. 1993, Strasberg et al. 1994) und der Qualität des Transplantates, zum anderen aber auch von der verwendeten Konservierungslösung.

Neben der Kühlung des Organes, um die Stoffwechsellleistungen und den Sauerstoffverbrauch herabzusetzen, konnte durch Verbesserungen der Konservierungslösungen eine deutliche Verlängerung der Ischämiezeit und Verminderung des Konservierungsschadens erreicht werden. Konnten mit der seit 1970 verwendeten Euro-Collins-Lösung nur Konservierungen bis zu acht Stunden erreicht werden, so erbrachte die Einführung der University-of-Wisconsin Lösung eine mögliche Konservierungszeit von bis zu 20 Stunden ohne größere Schädigung des Transplantates.

Diese längere ex-situ Haltbarkeit vergrößert das knappe Zeitfenster für den Transport des Transplantates und die Vorbereitung des Patienten und der Operation (Otte 2002).

1.4.2 Chirurgische Technik

Der Entwicklung verschiedener innovativer Transplantationsverfahren (RSLT, Split, LRLT), die den geringen Spenderpool vergrößern, sind grundsätzliche chirurgische Innovationen vorausgegangen bzw. haben diese begleitet:

Die Entwicklung eines veno-venösen Bypasses unter Verwendung heparinierter Schlauchsysteme und einer Biopumpe ermöglicht die Explantation der erkrankten und die Implantation der Spenderleber ohne die Risiken schwerer intraoperativer Kreislaufprobleme, des Nierenversagens, von Thrombosen oder massiver Blutungen.

Die Verwendung arterieller und venöser Gefäßtransplantate sowie die Entwicklung mikrochirurgischer Methoden für die Rekonstruktion des Gefäß- und Galleabflußsystemes führten zu weiteren erheblichen Verbesserungen des operativen Verfahrens und dadurch zu deutlichen Reduktionen der postoperativen Komplikationen wie Thrombosen oder Galleleckagen (Otte 2002, Starzl et al. 1986). Auch die Weiterentwicklung der Anästhesieführung und der intensivmedizinischen Betreuung erbrachte eine kontinuierlichen Verbesserung der Überlebensraten.

1.4.3 Immunsuppression

Entscheidend für das langfristige Patientenüberleben waren die Erkenntnisse auf den Gebieten der Immunologie und der Immunsuppression, die mit der Einführung von Cyclosporin A (CyA) und der Möglichkeit der Spiegelbestimmung einzelner Medikamente die entscheidende Verbesserung der postoperativen Therapie ermöglichten.

Cyclosporin A wurde im Jahre 1979 von Calne et al. (1979) in klinischen Studien vorgestellt und drei Jahre später erstmals mit Corticosteroiden kombiniert (Starzl et al. 1982). Die Bedeutung der Einführung dieses Medikamentes in die Klinik zeigte sich vor allem an den deutlich erhöhten 1-Jahres-Patientenüberlebensraten, die zuvor unter der Kombination von Azathioprin mit Kortison nur bei 11 % bis 39 % gelegen hatten und dann Ende der achtziger Jahre auf über 70 % anstiegen (Iwatsuki et al., 1988 Pichlmayr et al. 1984, Starzl et al. 1986). Auch heute noch stellt die Cyclosporin basierte Immunsuppression eine Standardtherapie bei Lebertransplantatempfängern dar (Broering et

al. 2004, Ganschow et al. 2005). Die Wirkung von Cyclosporin A beruht auf der Inhibition der Interleukin-2-Produktion in T- Lymphozyten. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen sind: Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Malignome, arterieller Hypertonus, Gingivahyperplasie und Hypertrichose.

Seit 1989 wird auch zunehmend FK 506-Tacrolimus eingesetzt. Bei ähnlicher Wirkungsweise zeigt es eine noch stärkere immunsuppressive Wirkung als CYA. Die dadurch erreichte Steroideinsparung ist für das Wachstumspotential der pädiatrischen Patienten besonders wichtig. Ein zusätzlicher, für viele Patienten wesentlicher Vorteil ist, dass keine Gingivahyperplasie und nur extrem selten eine Hypertrichose auftritt. Als weitere eine Abstoßung unterdrückende Medikamente stehen Mycophenolatmofetil (Hemmung der Purinbiosynthese), Basiliximab und Daclizumab (monoklonale Interleukin-2-Rezeptor Antikörper), Sirolimus (Zytokin-Inhibitor) und nach wie vor Azathioprin (Drosselung der Purinsynthese, Verzögerung der Lymphozytenproliferation) für eine zunehmend individualisierte und dem immunologischen Profil des Patienten angepasste Therapie zur Verfügung (Otte et al. 2002, Rodeck 2002).

1.5 Komplikationen des frühen postoperativen Zeitraumes

Zu den möglichen Problemen in der frühen postoperativen Phase gehören neben Infektionen und Abstoßungen auch Komplikationen, die eine chirurgische Intervention erfordern. Diese zeigen sich als intraabdominelle Blutungen, Darmperforationen, vaskuläre Thrombosen, Stenosen, Aneurysmen, Fisteln, Anastomoseninsuffizienzen oder Abknickungen sowie biliäre Leckagen oder Strikturen.

Komplikationen der vaskulären Organversorgung, darunter vor allem Thrombosen der Arteria hepatica, stellen neben der initialen Nicht-Funktion in den ersten drei postoperativen Monaten die Hauptursache für einen Transplantatverlust dar (Abramson und Rosenthal 2000, Cox 2004, Mc Diarmid 2001, Rand et al. 2003,).

1.5.1 Vaskuläre Komplikationen

1.5.1.1 Thrombose der Arteria hepatica (AHT)

Thrombosen oder höhergradige Stenosen der Arteria hepatica treten typischerweise in den ersten postoperativen Tagen und meist als Folge technischer Probleme auf, die aus einer Differenz der Organgrößen beziehungsweise der Gefäßdurchmesser resultieren können. Die Folgen der AHT reichen von milder Cholestase bis hin zum schnell progredienten Transplantatversagen, mit massivem Anstieg der Transaminasen, schwerer Cholestase und Koagulopathie. Da die Gallengänge ausschließlich durch die A. hepatica versorgt werden, bestehen weitere Manifestationsmöglichkeiten in einer Nekrose der Gallengänge, einer Dehiszenz der Anastomosen, Leckagen, Strikturen oder Abszessbildungen. Eine AHT kann sich aber auch erst im späteren Verlauf durch multiple intrahepatische biliäre Strikturen zeigen oder, in seltenen Fällen, durch arterielle Kollateralisation asymptomatisch bleiben. Auch rezidivierende Septikämien mit gram-negativen Erregern können auf dem Boden einer Thrombose der A. hepatica entstehen. Wird die Thrombose frühzeitig, z.B. dopplersonographisch, entdeckt kann der Versuch einer chirurgischen Thrombektomie mit einer Revision der Anastomose unternommen werden. Führt dies nicht zum Erfolg, muß retransplantiert werden (Abramson und Rosenthal 2000, Cox 2004, Mc Diarmid 2001, Rand et al. 2003).

Die Inzidenz der AHT wird - abhängig vom Erhebungszeitraum der Studie und der Größe des operativen Zentrums - für Kinder mit 2 % bis 26 % angegeben. Kinder sind durch die kleinen Kaliber der Gefäße häufiger betroffen als Erwachsene (Goss et al. 1998, Langnas et al. 1991, Lallier et al. 1995, Proposito et al. 2001, Rela et al. 1996, SPLIT group 2001).

Einen fördernden Einfluss auf die Entstehung einer Thrombose der A. hepatica haben wahrscheinlich eine Vielzahl von Faktoren, die einzeln oder im Zusammenspiel zum Tragen kommen. Eine lange kalte Ischämiezeit, eine lange Operationsdauer (Langnas et al. 1991, Spada et al. 2000, Sieders et al. 2000), ein Patientenalter von unter drei Jahren und ein Körpergewicht von unter 15 Kilogramm (Mazzaferro et al. 1989, Tan et al. 1988), ein hoher Quotient von Spender- und Empfängergewicht mit technisch schwierigen arteriellen Anastomosen (Sieders et al. 2000), ein Gefäßdurchmesser von 3 mm oder weniger

(Mazzaferro et al. 1989), Reperfusionsschäden, immunologische Faktoren, Hyperkoagulabilität, Infektionen, genetische Faktoren, ein erhöhter Hämatokrit, intraoperative Hypotension und intraoperativ erhöhte Gaben von Thrombozyten oder Fresh-Frozen-Plasma werden alle als die Genese einer AHT begünstigende Variablen diskutiert (Mas et al. 2003, Silva et al. 2006, Zhao et al. 2003).

Auch bei small-for-size Organen mit schlechter Funktion werden häufig Thrombosen der A. hepatica beobachtet. Dies wird als direkte Folge des reduzierten arteriellen Flusses infolge der portalen Hyperperfusion interpretiert (Habib und Tanaka 1995, Mas et al. 2003).

1.5.1.2 Thrombose der Vena portae (PAT)

Eine Pfortaderthrombose tritt in der frühen postoperativen Periode mit einer Inzidenz von 1 % - 16 % seltener auf als eine Thrombose der Arteria hepatica (Cacciarelli et al. 1999, Chardot et al. 1997, Goss et al. 1998). Sie kann, vor allem bei kleinen Kindern, aber eventuell noch Monate bis Jahre nach der LTX entstehen. Die PAT manifestiert sich in einer moderaten Form eventuell nur mit einer langsam zunehmenden Splenomegalie oder kann sogar asymptomatisch verlaufen. Häufiger jedoch finden sich Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes aus varikösen Kollateralen. In ihrer schweren Verlaufsform kann auch die PAT die Leberfunktion bis hin zum Transplantatversagen beeinträchtigen und eine Re-LTX erfordern.

Ein geringes Alter und Körpergewicht, ein kleiner Durchmesser der Portalvene, eine Notfalltransplantation und die Verwendung kryokonservierter Veneninterponate für die Anastomose gelten als Risikofaktoren für die Entstehung einer portalen Thrombose (Buell et al. 2002, Chardot et a. 1997).

Einen weiteren möglichen Risikofaktor vermuten Spada et al. (2000) auch in der Transplantation hyperloger Organe, besonders bei kleinen Kindern. Der hohe intra-abdominelle Druck führt zu einer Minderperfusion des Transplantates sowie zu hohen intrahepatischen Gefäßwiderständen und begünstigt so die Ausbildung einer Pfortaderthrombose.

1.5.1.3 Obstruktion des venösen Ausflusstraktes

Eine Obstruktion der Vv. hepaticae oder der Vena cava inferior wird verursacht durch Stenosen, Thrombosen, Kompression oder Torsion der betreffenden Gefäße.

Diese gehören allerdings zu den selteneren vaskulären Komplikationen nach Transplantationen bei Kindern und werden mit einer Inzidenz von 1 % bis 13 % angegeben (Emond 1993, Mc Diarmid 2001). Klinisch zeigen sich Aszites, erhöhte Transaminasen und eine Vergrößerung von Leber und Milz. Die Therapie erfolgt durch eine direkte Thrombektomie oder eine Ballondilatation mit optionaler Stenteinlage (Buell et al. 2002, Mc Diarmid 2001).

1.5.2 Biliäre Komplikationen

Biliäre Anastomoseninsuffizienzen und Strikturen tragen - bedingt durch technische Probleme bei den Ligaturen oder anatomischen Varianten der Gallengänge - in hohem Maße zur postoperativen Morbidität bei (Shiffman et al. 2002, Spada et al. 2000). Auch eine Thrombose der A. hepatica führt sekundär durch die ischämische Schädigung zu Nekrosen und Strikturen der Gallengänge. Als weitere prädisponierende Faktoren werden Transplantatschäden durch eine verlängerte kalte Ischämiezeit, insbesondere bei der ex-situ Technik und eine Sepsis genannt (Spada et al. 2000).

Die Inzidenz für Komplikationen der Gallenwege liegt für kindliche Empfänger zwischen 6 % und 30 % (Broering et al. 2004, Goss et al. 1998, Otte et al. 1999, Sieders et al. 1999).

Klinisch imponieren biliäre Leckagen zu Beginn mit Fieber und einer mäßig eingeschränkten Transplantatfunktion, im weiteren Verlauf kommt es zu einer biliären Peritonitis. Strikturen der Gallenwege entstehen meist später im ersten postoperativen Jahr mit den klinischen Symptomen der Cholestase oder Cholangitis.

Anastomoseninsuffizienzen erfordern meist eine chirurgische Revision, Strikturen im Bereich der Anastomosen hingegen können oft endoskopisch dilatiert und mit einer Stenteinlage versehen werden (Vilca-Melendez und Heaton 2004).

1.5.3 Darmperforationen

In der unmittelbaren postoperativen Periode gehören auch Darmperforationen durch das beträchtliche Risiko einer Peritonitis und Septikämie zu den bedrohlichen Komplikationen. Abdominalchirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte der Patienten, wie zum Beispiel die Hepatoportoenterostomie bei Kindern mit biliärer Atresie, stellen dabei durch die notwendige Adhäsioolyse den größten Risikofaktor dar (Beierle et al. 1998). Für diese Empfängergruppe wird das Risiko einer Perforation mit 10 % bis 20 % und die Mortalität der Betroffenen mit bis zu 50 % angegeben (Kiuchi et al. 1999, Mc Diarmid 2001, Shaked et al. 1994).

1.5.4 Intraabdominelle Blutungen

Eine schlechte Transplantatfunktion mit persistierender Koagulopathie und multiple Gefäßanastomosen tragen zum postoperativen Risiko einer intraabdominellen Blutung bei. Pädiatrische Rezipienten und alle Empfänger einer Lappen- oder Segmentspende sind diesem Risiko in erhöhtem Maße ausgesetzt. Erstere wegen des hohen Anteils vorangegangener leberchirurgischer Eingriffe, letztere durch das besondere Blutungsrisiko aus den zahlreichen kleinen Arterienligaturen an den Resektionsflächen der Leber. Auch die Empfänger eines hypologen Transplantates gelten als durch die eingeschränkte funktionelle Kapazität des Organes prädisponiert für eine hämorrhagische Diathese (Kiuchi et al. 1999, Rand et al. 2003). Als weitere Risikofaktoren werden ein hoher intraoperativer Blutverlust und ein Nierenversagen genannt (Vilca-Melendez und Heaton 2006). Die Inzidenz dieser Komplikation wird für Kinder mit 2 % bis 14 % angegeben (Aydogdu et al. 2005, Broering et al. 2004, SPLIT 2001).

1.5.5 Primäres Transplantatversagen und Initiale Dysfunktion (IDF)

Das Lebertransplantat ist durch verschiedene Faktoren perioperativ erheblichen Belastungen ausgesetzt.

Die möglichen Todesumstände des Spenders (Hypotension, hepatotoxische Medikamente), physikalische Schäden durch kalte und warme Ischämiezeiten, mechanische Schädigungen während des Transportes oder intraoperative Manipulationen nehmen ebenso Einfluss auf die Funktionsfähigkeit des Organes wie die Reperfusion und die immunologische Abwehrreaktion des Empfängers. Eine frühe postoperative Einschränkung der Transplantatfunktion ist deshalb als unvermeidliche und physiologische Reaktion anzusehen. Sie ist gekennzeichnet durch einen kurzfristigen Anstieg der Lebertransaminasen und einen Abfall der Gerinnungsparameter.

Ein protrahierter aber reversibler Verlauf dieser Situation, mit schwereren funktionellen Einschränkungen des Transplantate, einem Absinken des Quick-Wertes auf 30 % oder weniger für mindestens drei Tage und einer konsequenten Gabe von Fresh-frozen-plasma, wird als initiale Dysfunktion (IDF) oder primary-poor-function (PPF) definiert (Broering et al. 2003).

Die Irreversibilität des Geschehens kennzeichnet hingegen das primäre Transplantatversagen oder primary-non-function (PNF) eines Organes. Es ist charakterisiert durch Azidose, anhaltende bzw. zunehmende Koagulopathie, ansteigende Transaminasen und Cholestase. Ein primäres Transplantatversagen wird als multifaktorielles Ereignis betrachtet, wobei Spender- und Organvariablen wahrscheinlich einen größeren Einfluss haben als etwaige Empfängervariablen. Diese Annahme ergibt sich aus den Beobachtungen, dass Kinder, bei denen normalerweise Transplantate von jüngeren, gesünderen Spendern verwandt werden, eine geringere Inzidenz einer PNF zeigen und dass die Empfänger der beiden Teile eines Split-Organes ein oft konkordantes Schicksal bezüglich einer INF erfahren.

Eine PNF tritt bei 2 % - 23 % der Patienten auf und ist nur durch eine Retransplantation behandelbar (D'Alessandro et al. 2007, Ploeg et al. 1993, Rand et al. 2003).

1.5.6 Akute Transplantatabstoßung

Rejektionen stellen trotz der erheblichen Verbesserung der immunsuppressiven Therapie und der Überwachung des immunologischen Status immer noch einen wesentlichen Faktor für die postoperative Morbidität dar. Zwischen 40 % und 70 % der pädiatrischen Transplantatempfänger, erfahren mindestens eine akute Abstoßungsreaktion innerhalb der ersten drei Monate, meistens jedoch innerhalb der ersten 10 postoperativen Tage (Kelly 1999, Klintmalm et al. 1989, Rand et Olthoff 2003).

Als Risikofaktoren für die akute Rejektion werden unter anderem ein HLA-DR Mismatch, die Art der Grunderkrankung, ein Child A Status, ein hohes Spenderalter, geringes Empfängeralter, hohe präoperative GOT-Werte, erniedrigte Serum-Kreatinin-Werte, eine kalte Ischämiezeit von mehr als 15 Stunden, ein geringer intraoperativer Transfusionsbedarf und die Art der immunsuppressiven Therapie benannt (Gómez-Manero 2001, Kiuchi et al. 1999, Omura et al. 1997, Sugwara et al. 2004, Wiesner et al. 1998).

Eine verstärkte Abstoßung von small-for-size Transplantaten wurde in verschiedenen Tierversuchen beobachtet. Die Autoren konnten eine erhöhte humoral und zellulär vermittelte Reaktivität des Empfängers gegen das sich regenerierende Transplantat nachweisen (Omura et al. 1997, Shiraishi et al. 1994, Yang 2004).

Kiuchi et al. (1999) berichteten in ihrer Studie über eine signifikant erhöhte Rejektionsrate der large-for-size Transplantate im Vergleich mit den medium-for-size Organen. Sie vermuteten ursächlich eine relativ zum Empfängerkörper erhöhte Menge an Antigenen sowie eine frühere Erholung der Transplantatfunktion.

Das klinische Bild der akuten Transplantatabstoßung ist höchst variabel und geht unter anderem mit Fieber, Ikterus und Verwirrheitszuständen einher. Laborchemische Parameter können ähnliche pathologische Veränderungen wie bei einer biliären Obstruktion, ischämischen Transplantatschädigung, Cholangitis, toxischen Schädigung durch Immunsuppressiva, viralen Infektionen (CMV, EBV) und sogar wie bei Gefäßverschlüssen zeigen. Sie sind so wenig spezifisch, dass nur in Verbindung mit den sonographischen Untersuchungen und als Goldstandard durch die histologische Aufarbeitung einer Leberbiopsie die Diagnose einer akuten zellulären Rejektion gestellt werden kann.

Die morphologischen Merkmale einer akuten zellulären Abstoßung sind die lymphozytäre Infiltration der Portalfelder, entzündliche Infiltration des Endothels und die Schädigung des

Gallengangepithels (Klintmalm et al. 1989). Die akute Abstoßung ist in ca. 70 % der Fälle mit einer Steroidbolustherapie gut behandelbar (Adams und Neuberger 1990). Bei therapierefraktären Abstoßungsreaktionen kann eine zweite und dritte Steroidbolustherapie bzw. eine Erhöhung oder Umstellung der Immunsuppression vorgenommen werden. Allerdings kann nicht in allen Fällen ein Transplantatverlust und damit die Notwendigkeit einer Re-LTX verhindert werden.

1.5.7 Frühe postoperative Infektionen

Präoperativ sollte so weit wie möglich das Infektionsrisiko des Patienten evaluiert werden, um eine bereits existente Infektion mit hepatotropen Viren (HBV, HCV, EBV, CMV) zu erfassen. Kinder mit vorausgegangener Portoenterostomie haben sich oftmals bereits mehreren antibiotischen Therapien aufgrund von aufsteigenden Cholangitiden unterziehen müssen und sind deshalb einem erhöhten Risiko für das Auftreten resistenter Erreger ausgesetzt. Potentielle Infektherde sollten saniert, der Impfstatus so weit wie möglich vervollständigt werden. Perioperativ verbessern die oropharyngeale und selektive intestinale Dekontamination die Ergebnisse (Garcia et al. 1998).

Trotz all dieser Maßnahmen tragen Infektionen aber nach wie vor in erheblichem Maße zur frühen postoperativen Morbidität und Mortalität bei (Abramson und Rosenthal 2000, Ben-Ari et al. 2003, Rodeck 2002). Sie treten vor allem in den ersten sechs bis acht Wochen nach der Transplantation auf und zeigen dabei in ihrem zeitlichen Verlauf und in ihren Prädispositionsstellen ein charakteristisches Muster. In den ersten beiden postoperativen Wochen dominieren bakterielle Infektionen das Bild, danach kommt es verstärkt zu viralen (CMV, EBV) und mykotischen (*Candida* spezie, *Aspergillus*) Infektionen. Nach Literaturangaben erleiden 50 % - 85% der Kinder mindestens eine Infektion innerhalb der ersten Wochen, die zu 50 % – 70 % bakteriellen, zu 10 % – 50 % viralen und zu 20 % – 40% mykotischen Ursprungs ist (Bouchut et al. 2001, Ganschow et al. 2000, George et al. 1992, Losada et al. 2002, Paya et al. 1989, Paya 1993, Wade et al. 1995). Bevorzugt treten bakterielle Infektionen im Bereich des Abdomens, als intra- oder extrahepatischer Abszess,

Cholangitis oder Peritonitis auf, aber auch als Wundinfektion, Katheterassoziierte Infektion, Pneumonie oder Sepsis.

Mykotische Infektionen manifestieren sich mit einer Inzidenz von 4 % - 45 % z.B. als invasive Candidiasis im Urogenitaltrakt, als mykotische Pneumonie oder als gefürchtete Aspergillussepsis. Pilzinfektionen sind mit einer hohen Letalität von 30 % - 80 % behaftet (Kawagishi et al. 2006, Paya et al. 2001, Wade et al. 1995). Neben multipler antibiotischer Therapien, einer verlängerten Intensivaufenthaltsdauer und der Retransplantation wurde auch eine schlechte Transplantatfunktion als signifikanter Risikofaktor für eine Aspergillose identifiziert (Teisseyre et al. 2007).

Bernal zeigte in einer theoretischen Abhandlung in diesem Zusammenhang Parallelen zwischen Patienten mit akutem Leberversagen und Transplantatempfängern mit einem small-for-size Syndrom auf. Das verminderte Transplantatvolumen führt zu einer vorübergehenden akuten hepatischen Insuffizienz mit einer Schwächung des Immunsystems durch eine unzureichende Produktion von Komplementfaktoren und akute Phase Proteinen sowie durch Beeinträchtigungen der Kupffer-Sternzellen- und Neutrophilenfunktion. In Kombination mit der immunsuppressiven Therapie und intensivmedizinisch unumgänglichen invasiven Maßnahmen sind Patienten mit hypologen Transplantaten somit in hohem Maße dem Risiko von postoperativen Infektionen ausgesetzt (Bernal 2003).

Eine Cytomegalievirusinfektion (CMV) ist die häufigste virale Infektion nach einer Lebertransplantation. Gewöhnlich tritt sie ein bis vier Monate postoperativ auf. Insgesamt werden 30 % - 50 % der Patienten mit dem Virus infiziert, wovon ungefähr die Hälfte eine symptomatische CMV-Hepatitis entwickeln (Mutimer 1996, Singh et al. 1988). Der prophylaktische Einsatz von Ganciclovir und Aciclovir hat die unmittelbare Morbidität und Letalität der CMV Infektion erheblich reduziert, die Infektion mit CMV steht jedoch als langfristiger Risikofaktor für die Entwicklung des vanishing-bile-duct Syndromes respektive der chronischen Transplantatabstoßung in der Diskussion (Abramson und Rosenthal 2000, Wiesner et al. 1998). Eine Infektion mit dem Epstein-Barr Virus (EBV) zeigt sich bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen, da viele von ihnen noch seronegativ sind, aber ein seropositives Transplantat erhalten (Morgan et al. 1994). Als Folge der EBV-

Infektion in Kombination mit einer langfristigen immunsuppressiven Therapie sind 8 % bis 22 % der Patienten im späteren Verlauf von einer lymphoproliferativen Erkrankung betroffen. Die Letalität liegt dabei aktuell bei 5 % - 10 % (Ganschow et al. 2004).

Infektionen sind damit die häufigste Komplikation im frühen postoperativen Verlauf (Wade et al. 1995). Die infektionsbezogene Letalität liegt - allerdings auch in Abhängigkeit vom Publikationsjahr der Studien - bei 8 % - 88 % (Ben-Ari et al. 2003, Kusne et al. 1988, Paya et al. 1989).

1.6. Besondere Risiken dysloger Transplantate im Kindesalter

1.6.1 Hypologe Transplantate und small-for-size Syndrom (SFSS)

(Im weiteren Verlauf des Textes werden die Begriffe hypolog/ small-for-size, analog/ medium-for-size und hyperlog/ large-for-size jeweils synonym verwendet).

Der mittels Split oder LRLT transplantierte linke oder linkslaterale Leberlappen erfüllt nach Heaton et al. normalerweise die volumetrischen Anforderungen von pädiatrischen Empfängern zwischen einem halben und 5 Jahren (Heaton et al. 2003). Das heißt, Patienten, die jünger als sechs Monate sind, erhalten demzufolge strukturell eher ein zu großes und Schulkinder und Erwachsene ein relativ zu kleines Teiltransplantat.

Wenn ein solches hypologes Transplantat die metabolischen Erfordernisse des Empfängers nicht erfüllt, besteht für diesen das Risiko ein sogenanntes "small-for-size-syndrom" (SFSS) zu entwickeln. Dieses manifestiert sich in der ersten postoperativen Woche und zeichnet sich durch eine verlängerte Cholestase und verlängerte Koagulopathie, eine verzögerte Synthesefunktion, portale Hypertension, eine erhöhte Aszitesbildung, Meteorismus und Enzephalopathie aus (Dahm et al. 2005, Emond et al. 1996). Außerdem assoziiert sind pulmonale und renale Beeinträchtigungen, ein erhöhtes Infektionsrisiko sowie eine erhöhte Inzidenz an Thrombosen der A. hepatica.

Laborchemisch kommt es zu erniedrigten Quick-Werten, einem verzögerten Rückgang oder einem weiteren Anstieg des Bilirubins bei scheinbar nicht höheren Transaminasen als

bei den analogen Transplantaten. Histologisch finden sich Zeichen einer gestörten Organfunktion mit Cholestase, Ischämie und Nekrose.

In der Konsequenz kommt es durch hypologe Transplantate zu einer erhöhten Transplantatverlustrate, einer erhöhte Retransplantationsrate und ohne Re-LTX auch zu einer erhöhten Empfängermortalität (Bernal 2003, Dahm et al. 2005, Heaton 2003, Kiuchi et al. 1999, Lo et al. 1999, Nakatsuka et al. 2003, Palmes et al. 2005, Soejima et al. 2003, Troisi et al. 2005, Tucker und Heaton 2005, Xu et al. 1994).

Um die Diagnose small-for-size Dysfunktion oder Nicht-Funktion zu stellen, sollten technische (arterieller oder portaler Verschluss, Ausflußstauung, Galleleck), immunologische (Abstoßung) oder infektiöse (Cholangitis, Sepsis) Ursachen ausgeschlossen werden.

Ein pathogenetischer Faktor, der die Entstehung eines SFSS begünstigt, ist der präoperative Zustand des Empfängers. So konnten Emond et al. (1996) und Ben-Haim et al. (2003) bei small-for-size Transplantatempfängern den Einfluss des präoperativen Schweregrades der Erkrankung nach Child-Turcotte-Pugh auf die unmittelbare Transplantatfunktion und das Patientenüberleben nachweisen. Auch eine hyperdynamische Zirkulation bei Empfängern mit präoperativ fortgeschrittener Leberzirrhose und dadurch einem erhöhten Herzzeitvolumen, einem niedrigen peripheren Widerstand, einem gesteigerten portalen Blutfluss und portosystemischen Kollateralen trägt zur Entstehung des small-for-size Syndromes mit bei (Garcia-Valdecasas et al 2003). Die portale Hyperperfusion fördert die Leberregeneration nach einer Hepatektomie oder der Transplantation eines hypologen Organes bis zu einem gewissen Grad, ein Übermaß dieser verstärkten Perfusion aber, in Verbindung mit einem verminderten Fluss der A. hepatica, induziert im Gegenteil eine Dysfunktion des Transplantates, verstärkt die mikrozirkulatorischen Schädigungen und erhöht das Risiko eines SFSS oder einer Thrombose der A. hepatica (Marcos et al. 2000, Wang et al. 2005).

Das heißt, ein ausreichendes Transplantatvolumen sollte nicht nur vom Tag der Transplantation an die metabolischen Erfordernisse des Empfängers erfüllen sondern muß auch die hämodynamischen Veränderungen des Patienten bewältigen.

Die relative funktionelle Lebermasse unter Berücksichtigung des Spenderalters und steatotischer oder ethyltoxischer Veränderungen hat ebenfalls maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung des SFSS. So beobachteten Kiuchi et al. ein schlechteres Transplantatüberleben bei einer Graft-to-recipient-weight ratio (GRWR) von weniger als 0,8 % bei Erwachsenen, wenn der Spender älter als 50 Jahre war (Kiuchi et al. 2003).

Tatsächlich sinkt die Anzahl an funktionsfähigen Hepatozyten pro Volumeneinheit signifikant mit zunehmendem Alter (Goyal 1986). Das Risiko für eine initiale Nichtfunktion oder Dysfunktion nimmt hingegen proportional mit dem Ausmaß der Steatosis hepatis zu (Selzner et al. 2000, Yamanaka et al. 1993). Diese Faktoren kommen umso stärker zur Ausprägung, je größer das Missverhältnis zwischen Transplantat und Empfänger ist. Konsequenterweise schlugen Marcos et al. vor, den prozentualen Anteil der fettigen Leberdegeneration vom funktionellen Leberparenchym des Transplantates und des Residualvolumens des Spenders abzuziehen und bei der Berechnung der GRWR und der Graft-to-standard-liver-weight-ratio (GSLWR) zu berücksichtigen (Marcos et al. 2000). Bei Post-mortem Spenden beeinflussen zusätzlich die Dauer der Intensivliegezeit und die Todesumstände des Spenders die Organqualität. Das explantierte Organ wird dann ein weiteres Mal durch kalte und warme Ischämiezeiten zunehmend beeinträchtigt (Kiuchi 2003, Tian et al. 2003). Diese, den Beginn oder das Ausmaß eines small-for-size Syndromes beeinflussenden Faktoren erhalten eine entscheidende Bedeutung, wenn ein mehrfach belastetes hypologes Organ einem voroperierten, zirrhotischen Empfänger in schlechtem klinischen Zustand transplantiert wird.

1.6.2 Portales Hyperperfusionssyndrom und hypologe Transplantate

Veränderungen des portalvenösen Flusses, induzieren reziproke Effekte der arteriellen Versorgung der Leber, die sogenannte hepatic arterial buffer response (Ayuse et al. 1994). Eine Reduzierung der prä- oder intrahepatischen portalen Zirkulation führt zur Ausbildung teils erheblicher Kollateralkreisläufe und in der erkrankten Leber zu einem teilkompensatorischen Anstieg des arteriellen Flusses (Henderson et al. 1992).

Nach Implantation eines hypologen Transplantates ist das betreffende Organ mit einem relativ zu kleinen Gefäßbett aber nun einem portalvenösen Fluss ausgesetzt, der einem Vielfachen des für dieses Parenchymvolumen normalen Flusses entsprechen kann (Marcos et al. 2000). Die unphysiologisch hohen portalvenösen Flüsse und Geschwindigkeiten verursachen eine kompensatorische Abnahme des arteriellen Flusses, dies wiederum führt zu einer schlechten arteriellen Versorgung des hypologen Organes insgesamt und

insbesondere der intrahepatischen Gallengänge, die fast ausschließlich von Ästen der A. hepatica versorgt werden (Henderson et al.1992).

Das bedeutet, das hypologe Transplantat erfährt über den übergroßen Blutdruck und – fluss des portalvenösen und über den verminderten Fluss des arteriellen Schenkels eine mechanische Schädigung seiner strukturellen Integrität und eine Minderversorgung des Parenchyms. Die daraus entstehenden morphologischen und biochemischen Schädigungen persistieren oder schreiten sogar noch weiter voran, obwohl die hämodynamischen und mikrozirkulatorischen Veränderungen meist nur in der akuten Reperfusionphase und in der ersten postoperativen Woche nachweisbar sind. Die Konsequenzen der inadäquaten Perfusion reichen von milder Cholestase über eine erhöhte Inzidenz von Thrombosen der A. hepatica bis hin zum schnell voranschreitenden Transplantatversagen durch Versagen der Mikrozirkulation (Emond et al. 1996, Habib und Tanaka 1995, Langnas et al. 1991, Man et al. 2003, Marcos 2000).

Histopathologisch kommt es zu Stauungen, Hämorrhagien und Ödembildungen im Bereich der Periportalfelder, einer Erweiterung der Lebersinusoide mit einer Zerstörung der sinusoidalen Endothelzellen sowie zu Nekrosen, Cholestase und Schwellung der Hepatozyten.

Es bestehen umgekehrt proportionale Beziehungen zwischen:

- dem Ausmaß der hämodynamischen Veränderungen und der relativen Transplantatgröße (GSLWR) bei hypologen Organen
- dem Schweregrad der mikrovaskulären Schädigung und der Transplantatgröße
- der postoperativen Regenerationsrate und der Transplantatgröße, allerdings mit einer unteren Grenze von circa 30 % des SLG

(Emond et al. 1996, Kelly et al. 2004, Marcos 2000, Wang et al. 2005).

Außerdem ist das relativ zu kleine Organ einer postoperativ auch absolut erhöhten Menge an Endotoxinen und Fettsäuren aus dem Darm ausgesetzt, was die metabolische Kapazität noch zusätzlich belastet (Emond et al. 1996).

Ein weiterer prädisponierender Faktor für das small-for-size-Syndrom ist eine präoperativ existente ausgeprägte Leberzirrhose mit portaler Hypertension und einem hyperdynamen Kreislauf. Deshalb plädieren verschiedene Arbeitsgruppen für eine Transplantatgröße, die

den Schweregrad der Erkrankung des Patienten berücksichtigt. So verlangen Soejima et al. (2003) für erwachsene Lebendspendenempfänger ohne Zirrhose mehr als 30%, für präoperativ zirrhotische Patienten jedoch mehr als 45% des Standardlebergewichtes. Ben-Haim et al. (2001) sehen eine GRWR von 0,6 % für erwachsene Patienten ohne Zirrhose oder mit Child-Pugh Status A als ausreichend an, für zirrhotische oder Child B oder C Patienten aber fordern auch sie, mehr als 0,8 % der GRWR zu transplantieren. Diese Mindestanforderungen an das Transplantatgewicht sind allerdings, vielleicht unter dem bedrückenden Aspekt des Organmangels bei einer zunehmenden Zahl von Patienten auf den Wartelisten knapp kalkuliert, zumal die Autoren davon ausgehen, dass eine GRWR von nur 2 % dem idealen Lebergewicht von 100 % eines Erwachsenen entspricht und nicht wie in Sektions – und CT – Studien dokumentiert 2% bis 3%.

So beobachteten Emond et al. (1996) dann auch in ihrer Studie ein klar definiertes Muster zunehmender Funktionseinschränkung und Schädigung der Leber, wenn das Transplantatvolumen weniger als 50% des SLV des Empfängers betrug.

Auch immunologisch scheint ein small-for-size Transplantat in der frühen postoperativen Phase größeren Belastungen, in Form einer verstärkten immunologischen Abwehr des Empfängers ausgesetzt zu sein. Nach Yang et al. (2004) spielt dabei eine frühe Aktivierung der Makrophagen in Folge der Transplantatinsuffizienz eine Rolle und auch Shiraishi et al. (1994) und Omura et al. (1997) wiesen in Tierversuchen eine verstärkte zelluläre und humorale Abwehr des Empfängers gegen das sich regenerierende hypologe Transplantat nach.

1.6.3 Hyperloge Transplantate

Säuglinge und Kleinkinder mit lebensbedrohenden Lebererkrankungen, wie z.B. der biliären Atresie, sind in besonderem Maße perioperativen Komplikationen ausgesetzt, die einen negativen Einfluss auf die Transplantation und auf das langfristige Patientenüberleben haben können. Technische Probleme während der Transplantation entstehen durch die oftmals vorangegangene Operation nach Kasai, welche die Hepatektomie erschwert und zu einer erhöhten Rate an vaskulären Thrombosen und biliären Komplikationen führen kann (Goss et al. 1998, Mazzaferro et al. 1989). Zusätzlich ist diese

Patientengruppe besonders dem Risiko primärer viraler Infektionen ausgesetzt und oftmals sehr unterernährt, was wiederum die Anfälligkeit für bakterielle und mykotische Infektionen weiter begünstigt (George et al. 1992, Goss et al. 1998).

Ein weiteres potenzielles Problem stellt die passende Transplantatgröße gerade für Säuglinge dar, die bei kleinstem Situs und häufig schlechtem präoperativem Zustand einen, relativ zu ihrem Körpergewicht, hohen Bedarf an Lebervolumen haben.

Hyperloge Transplantate gehen mit anatomischen und immunologischen Nachteilen einher, wobei die negativen Auswirkungen deutlich geringer zu sein scheinen als bei hypologen Transplantaten.

Die Grenze jedoch, ab der ein Organ relativ zum Empfänger als large-for-size bezeichnet wird, ist zum Teil in der Literatur sehr unterschiedlich festgelegt.

Kiuchi et al. definieren für alle Altersbereiche bereits Transplantate ab einer GRWR von mehr als 3% als large-for-size und bei mehr als 5 % sogar als extra-large. Eine GRWR von 5 % entspricht jedoch bei einem sechs Monate alten Säugling 100 % des idealen Lebergewichtes und ist damit eigentlich nicht als überdimensioniert zu bewerten.

Andererseits wird der Grenzwert für ein hypologes Transplantat auf unter ein Prozent der GRWR gesetzt. Dies bedeutet aber für altersheterogene Patientengruppen, das Erwachsene mit einem SLV von 50 % in einer Gruppe zusammengefasst wurden mit Säuglingen mit einem SLV von 20 % bis 25 %. Alle hatten nach der oben beschriebenen Einteilung Transplantate mit einem Gewicht von 1 % ihres Körpergewichtes erhalten.

Die Untersuchung zum Standardlebergewicht bei Kindern und Erwachsenen, auf die Kiuchi et al. ihre Einteilung stützen basiert auf CT – Untersuchungen von Urata et al. (1995) an 96 Patienten. Diese hatten aber ausdrücklich auf die negative Korrelation zwischen Lebensalter und Lebervolumen hingewiesen, so gaben sie das durchschnittliche Lebervolumen für Kinder unter zwei Jahren mit 35 ml/ kg, hingegen für Erwachsene über 16 Jahren nur mit 21 ml/ kg Körpergewicht an.

Kasahara et al. (2003) untersuchten 18 Kinder nach "large-for-size" Transplantationen mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 8 Monaten und stellten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Komplikationen oder Überleben zur Vergleichsgruppe fest. Allerdings definierten auch sie Transplantate bereits ab einer GRWR von mehr als 4% als zu groß, mit der Begründung, die hämatopoetischen Zellen der Leberanlage würden die

Hepatozyten numerisch übertreffen und die Hämatopoese würde funktionell nach der Geburt keine Rolle mehr spielen. Der zitierte Artikel von Bates und Balistreri (Bates und Balistreri 2004 in Nelson Textbook of pediatrics, S. 1306) stellt aber tatsächlich fest, dass in der 7. *Schwangerschaftswoche* die Leberanlage hauptsächlich aus Zellen der Hämatopoese besteht (wobei die Leber zu diesem Zeitpunkt circa 10 % des fetalen Gewichtes ausmacht), zum *Zeitpunkt der Geburt* allerdings ist die Hepatozytenmasse massiv expandiert und dominiert das Organ. "Die Hämatopoese der Leber spielt beim Reifgeborenen im 2. Lebensmonat praktisch keine Rolle mehr".

Zu diesem Zeitpunkt wächst die Leber relativ zum Körpergewicht der Kinder aber immer noch von 4 % auf 5 % des Körpergewichtes bei circa 6 Monate alten Kindern (DeLand et al. 1968; Kayser et al. 1981, Schulz et al. 1961).

Mögliche Risiken von tatsächlich hyperlogenen Transplantaten sind das Missverhältnis der arteriellen Spender- und Empfängergefäße, die unzureichende Perfusion der Leber, der Patch-Bauchdeckenverschluss, das abdominelle Kompartmentsyndrom, die erhöhten intrathorakalen Drücke und eine eventuell erhöhte Abstoßungsrate (Grabhorn et al. 2002, Kasahara et al. 2003, Kiuchi et al. 1999, Otte et al. 1999). Je größer das Transplantat, desto schwieriger ist die Operation vor allem hinsichtlich der Gefäßanastomosen und der Kontrolle von Blutungen (Mortele et al. 2003).

Bonatti et al. (1997) geben bei large-for-size Transplantationen zwei hauptsächliche Komplikationen an: Erstens eine unzureichende Perfusion der Leber, die zu einer Dysfunktion des Transplantates führen kann und zweitens die Problematik des Bauchwandverschlusses, bei dem es zu einer Kompression des Transplantates, aber auch zur Schienung des Diaphragmas mit respiratorischen Komplikationen kommen kann. In diesen Fällen wird das Abdomen mit einem elastischen Patch temporär verschlossen (Bonatti et al. 1997, Emond et al. 1996).

Klinisch zeigt sich binnen kurzer Zeit, dass die transplantierte Leber an Größe abnimmt und der Bauchwandverschluss normalerweise innerhalb einer Woche sekundär erfolgen kann, zumal ein eventuell vorhandenes Darmödem oder eine Darmdistension parallel abgeklungen sind. Die Regulation der Volumenabnahme des Transplantates erfolgt durch Apoptose (Emond et al. 1996).

1.7 Lebertransplantatgröße und Transplantatüberleben im Tierversuch

Xu et al. (1994) zeigten in einer experimentellen Studie an Ratten eine zunehmende Verschlechterung der Überlebensraten, je weiter sich die Transplantatgröße vom analogen Bereich von 100 % nach oben oder unten entfernte.

In den Versuchsgruppen, die 35 %, 25 % und 200 % des SLG implantiert bekamen, überlebte kein Versuchstier den Beobachtungszeitraum von 7 Tagen. Die Forscher hielten für eine erfolgreiche Transplantation ein Transplantatgewicht so nah wie möglich am physiologischen Lebergewicht des Rezipienten, mindestens aber 53 % bis höchstens 126 % der Norm, für notwendig.

Mit der problematischen Kombination eines hypologen Transplantates mit mäßiger fettiger Degeneration und längerer kalter Ischämiezeit befassten sich Morioka et al. (2003) in einem weiteren Tierexperiment. Bei Transplantation von 30 % des SLG einer steatotisch veränderten Leber ergab sich ein Überleben der Versuchsratten von nur 25 %, wohingegen die Tiere, die ein nicht steatotisch belastetes Organ erhalten hatten, zu 100 % den Beobachtungszeitraum überlebten.

Tian et al. (2003) kamen aufgrund ihrer Untersuchungen an syngeneten Mäusen, denen sie 30 % bzw. 45 % SLG-Organ transplantiert hatten, zu der Schlußfolgerung, dass 30 % des Standardlebergewichtes als Transplantat nicht ausreicht. Alle Versuchstiere dieser Gruppe starben zwischen dem 2. und 4. postoperativen Tag. Die histologisch untersuchten Transplantate zeigten nekrotische Herde, eine massive mikrovesikuläre Steatose und eine reduzierte Proliferationsrate der Hepatozyten.

In einer Tierversuchsstudie an Schweinen, die von Kelly et al. (2004) durchgeführt wurde, überlebten alle Tiere, denen 100 %, 60 % oder 30 % ihres Standardlebergewichtes transplantiert worden war, wohingegen die 20 % SLG-Gruppe eine Mortalitätsrate von 47 % innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 5 Tagen aufwies.

Die Tiere zeigten im Intergruppenvergleich eine verlängerte PTT, höhere Bilirubinwerte und vermehrte Aszitesbildung. In der histologischen Aufarbeitung der Transplantate war das Ausmaß der mikrovaskulären Schädigung umgekehrt proportional zur relativen Größe des Organes und erschien der Forschergruppe als maßgebliche Ursache des Transplantatversagens.

1.8 Entwicklung des Lebergewichtes beim Menschen in Abhängigkeit vom Lebensalter

Eine zentrale Frage der präoperativen Evaluation des Empfängers ist die nach dem für seinen metabolischen Bedarf möglichst optimalen Lebergewicht.

Für die Berechnung eines näherungsweise physiologischen Lebergewichtes müssen Körpergewicht, Körpergröße, Körperoberfläche, Ethnie und bei pädiatrischen Patienten vor allem aber das Lebensalter berücksichtigt werden.

Unmittelbar nach der Geburt wird das Lebergewicht des reifen westlichen Neugeborenen je nach Sektionsstudie mit zwischen 3,8 % und 4,4 % des Körpergewichtes angegeben (DeLand et al. 1968; Kayser et al. 1981, Schulz et al. 1961). Postnatal kommt es zu einem Anstieg auf ca. 5 % des Körpergewichtes und im Verlauf des 6. bis 12. Monats wieder zu einem Absinken auf 4,5 %. Im 5. Lebensjahr beträgt das relative Verhältnis von Lebergewicht zu Körpergewicht immer noch durchschnittlich 3,75 %.

Zwei Plateauphasen des Leberwachstums mit darauffolgenden beschleunigten Wachstumsperioden werden zwischen dem 2. und 6. und dem 11. und 15. Lebensjahr beobachtet.

Bei Abschluss des Wachstums um das 19. Lebensjahr liegt das relative Lebergewicht den Autoren zufolge bei ca. 3 % des Körpergewichtes.

Zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr bleibt das Organgewicht proportional zum Körpergewicht konstant bei durchschnittlich 3 %, um dann mit zunehmendem Alter im sogenannten "Lebersenium" langsam auf circa 2 % des Körpergewichtes abzunehmen (Bates und Balistreri 2004, Kawasaki et al. 1993, Kayser et al. 1981, Noda et al. 1997, Urata et al. 1995).

Auch Vauthey et al. (2002) wiesen mit einer computertomographischen Studie die negative Korrelation zwischen Lebensalter und Lebergewicht nach. De Land et al. (1968) erklärten eine relative Abnahme des Lebergewichtes ab dem 10. Lebensjahr mit einer Zunahme des Körperfettanteils, der bei Erwachsenen größer als bei Kindern ist.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Erwachsenenalter werden von verschiedenen Autoren zum Teil widersprüchlich diskutiert, kommen aber im Kindes- und Jugendalter noch nicht zum Tragen (Chandramohan et al. 2007, Chouker et al. 2004, de la Grandmaison et al. 2002, Schulz et al. 1961).

Ethniespezifische Unterschiede werden von verschiedenen Untersuchern festgestellt, wobei diskutiert wird, inwieweit neben Unterschieden in der Statur und also der Körperoberfläche auch die verschiedenen Ernährungsgewohnheiten einen Einfluss haben.

Bei Abschluss dieser Arbeit fanden sich Formeln zur Berechnung des idealen Lebergewichtes für kaukasische, japanische, koreanische, indische und chinesische Populationen, allerdings fast ausschließlich für Erwachsene (Chandramohan et al. 2007, Heinemann et al. 1999, Urata et al. 1995, Yu et al. 2004) – siehe dazu auch 1.12.

1.9 Quantitative und qualitative Regeneration des Leberparenchyms nach Lebertransplantation und Leberresektion

Von allen Organen hat die Leber die einzigartige Fähigkeit, sich nach Verletzungen oder Resektionen durch Hyperplasie zu erneuern (Prometheus Effekt). Selbst nach wiederholten Resektionen wächst der verbliebene Leberanteil, wobei dies keine Regeneration des Gesamtorgans im eigentlichen Sinne darstellt, sondern einen Prozess kompensatorischen Wachstums, reguliert durch die Wiederherstellung der Funktion und weniger der Form (Fausto 2001).

Auch dysloge Transplantate passen sich binnen Wochen oder Monaten an den Empfänger an. Kann ein hypologes Transplantat den metabolischen Bedarf des Empfängers in der frühen postoperativen Periode erfüllen, so wächst die transplantierte Leber bis auf eine Größe, die im Volumen und in der Synthesekapazität genau den Erfordernissen des neuen Rezipienten entspricht. In klinischen und experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Faktoren wie ischämische Schäden des Organes, ein sehr kleines Transplantatvolumen, bestimmte Medikamente, eine Steatosis hepatis und ein hohes Alter des Spenders einen signifikant negativen Einfluss auf die Transplantatregeneration haben (Emond et al. 1996, Fausto 2001, Francavilla et al. 1994, Kam et al. 1987, Olthoff et al. 2003).

Wie schnell die Leber proliferiert oder, bei hyperlogenen Transplantaten, sich apoptotisch dem Empfängerkörper anpasst, ist Gegenstand klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen. Allerdings variieren Umfang und Geschwindigkeit der Transplantat-anpassung zwischen den einzelnen Studien erheblich und auch innerhalb der Studien waren große interindividuelle Unterschiede festzustellen.

In einer Studie an Hunden zeigten Kam et al. (1987), dass die Empfängergröße die Größenzunahme des Transplantates bestimmt. Transplantate mit einem SLV von 45 % erreichten teilweise bereits nach zwei Wochen das ursprüngliche Lebervolumen des Empfängertieres.

Kawasaki et al. (1992) verfolgten computertomographisch das Wachstum von vier Lebertransplantaten mit einer Graft-to-standard-liver-weight-ratio von 46 %, 56 %, 58 % und 192 % bei pädiatrischen Empfängern: Die small-for-size Organe zeigten eine schnelle Volumenzunahme auf näherungsweise 100 % des Standardlebergewichtes innerhalb der ersten drei Monate, während das large-for-size Organ eine relative Größenabnahme von 192 % auf 142 % des berechneten SLV des Empfängers erfuhr.

Tanaka et al. (1999) beobachteten die Regeneration bei 28 Empfängern eines Lebendspende-Transplantates über 12 Monate. Nach zwei Monaten hatte ein Teil der transplantierten Organe annähernd das berechnete Standardlebervolumen der Empfänger erreicht, nach drei Monaten sogar das 1,2 – 1,3 fache des SLV, nach 12 Monaten war es jedoch zu einer Volumenabnahme auf 80% des SLV gekommen. Bei 15 von 28 Transplantatempfängern blieb das kompensatorische Wachstum allerdings unterhalb des erwarteten idealen Lebervolumen.

In einer weiteren Studie untersuchten Marcos und Fisher et al. (2000) die regenerativen Kapazitäten der Organe bei erwachsenen Spendern und Empfängern in einer Serie von Lebendspenden. Sie konstatierten eine erhebliche Volumenzunahme innerhalb der ersten Woche um 101 % bei den Spendern und 87 % bei den Empfängern. Ihrer Studie zufolge hatten weder eine Steatose unter 30 %, noch die Größe des Transplantates (größer oder kleiner als 1 % der GRWR) einen Einfluss auf das Ausmaß der Regeneration. Allerdings beeinflusste die Größe des Transplantates bzw. des verbliebenen Leberanteils die Dauer des Regenerationsprozesses in dem Sinne, dass initial sehr kleine Lebern ein verzögertes Wachstum zeigten.

Humar et al. (2004) untersuchten eine heterogene Gruppe von insgesamt 70 erwachsenen Spendern und Empfängern einer rechten Lappen-Lebendspende, sowie Empfängern eines rechten oder linken Split-Leberlappens. Drei Monate post transplantationem hatte sich das in den Spendern verbliebene Organvolumen um das 1,8 fache auf fast 80 % ihres alten Lebervolumens vergrößert. In den drei Empfängergruppen nahm das Transplantatvolumen

durchschnittlich um das 2,2 - fache auf zwischen 104 % und 120 % des berechneten Standardlebergewichtes zu. Man könnte dieses scheinbar "überschießende" Wachstum der Transplantate auch dahingehend interpretieren, dass die präoperativ ermittelten idealen Transplantatgewichte dieser Studie einer Reevaluierung unterzogen werden müssten.

An neun erwachsenen Lebendspende-Empfängern eines small-for-size Organes mit einem SLV zwischen 30 % und 50 % untersuchten Lee et al. (1998) in wöchentlichen Abständen die Wachstumsraten der transplantierten Organe. Die Volumina der transplantierten Organe erreichten im Durchschnitt nach 1, 2, 3 und 4 Wochen das 1,6-, 1,8-, 2,0- und 1,8 - fache der Ausgangswerte.

Andere Autoren konstatierten eine Größenzunahme auf das näherungsweise ideale Lebertvolumen nach 10 – 20 Tagen (van Thiel et al.1985), 14 Tagen (Francavilla et al. 1994), zwei bis vier Wochen (Yamanaka et al.1993) und drei bis sechs Monaten, (Emond et al. 1996, Jansen et al. 1990, Trotter et al. 2002, Wheatley et al. 1996, Zoli et al. 1986).

Studien an Patienten mit partiellen Hepatektomien zeigten adaptive Veränderungen im verbliebenen Leberparenchym. Die Aktivität von Enzymen, die die hepatische Regeneration förderten, war bis zu vierfach erhöht (in Mol/Gramm Lebergewicht), wohingegen die Aktivität von Enzymen der Medikamentenelimination reduziert war (Trotter et al.2002).

Die Regeneration der Transplantate in den Empfängern unterliegt großen interindividuellen Unterschieden, jedoch zeigen Patienten mit präoperativer Leberzirrhose eine höhere Regenerationsgeschwindigkeit als Patienten ohne Zirrhose.

Diese Beobachtung lässt sich mit einem höheren portalen Fluss, einem erhöhten portalen Druck oder einer proliferogeneren Umgebung in Patienten mit chronischer Leberinsuffizienz erklären. Beträgt das Transplantatgewicht allerdings weniger als 30 % des SLG so zeigen diese Organe im Sinne einer small-for-size Reaktion trotzdem ein initial verlangsamtes Wachstum (Dahm et al.2005, Eguchi et al.2003, Nishizaki et al. 2001,Yagi et al. 2005).

1.10 Das Mindestlebertransplantatvolumen in der Literatur

Wie groß oder klein ein Lebertransplantat sein sollte, ist nicht einheitlich geklärt und die Angaben der im Folgenden zitierten Studien gelten ausschließlich für Erwachsene. Es fanden sich keine Studien, die sich explizit mit dem Thema marginaler Transplantate bei Kindern befassten, vielmehr wurden diese jeweils mit den adulten Patienten in altersheterogenen Gruppen zusammengefasst und als "kleine Erwachsene" subsumiert.

Wang et al. (2005) gehen davon aus, dass Transplantate von weniger als 30 % - 50 % des Standardlebergewichtes des Empfängers zu zumindest leichten Formen eines small-for-size-Syndromes führen. Shimada et al. (2004) halten 30 %, entsprechend 0,8 % des Empfänger Körpergewichtes für die Sicherheitsgrenze. Die gleiche Grenze ziehen Kelly et al. (2004) und Tucker und Heaton (2005).

Nach Mortelet et al. (2003) und Troisi et al. (2003) sollte das Transplantatgewicht mindestens 40 % des Standardlebergewichtes des Empfängers betragen, Lo et al. (1999) beurteilen auch ein Transplantat von 40 % des Standardlebergewichtes oder weniger als marginal im Sinne von nicht sicher ausreichend. Auch Kiuchi et al. (1999) berichten ein geringeres Transplantatüberleben bei einem transplantierten Gewicht von weniger als 1 % des Empfänger Körpergewichtes, dies entspricht bei Erwachsenen, je nach Berechnungsgrundlage, 40 % - 50 % des SLG. Brandhagen et al. (2003) fordern ein Transplantat-Empfängergewichts-Verhältnis von mindestens 0,8 %, damit der Empfänger mit einem ausreichenden Lebergewicht versorgt ist. Ben-Haim et al. (2001) empfehlen ein Organgewicht von 40 % - 50 % des Standardlebergewichtes bzw. nach ihrer Definition von 0,8 % - 1 % des Empfänger Körpergewichtes zu transplantieren.

Emond et al. (1996) und Dahm et al. (2005) fordern 50 % des idealen Lebergewichtes als minimales Transplantatgewicht sogar für Lebendspendeempfänger, bei denen eine optimale Transplantatqualität vorauszusetzen ist. Heaton (2003) verlangt eine GRWR von 1 % entsprechend 50 % des SLV bereits für risikoarme Patienten, das heißt klinisch stabil, nur leichte portale Hypertension und nicht unterernährt - aber eine GRWR von mindestens 1,5% oder mehr bei dekompensierten Patienten, insbesondere solche mit schwerer portaler Hypertension. Keiner der Autoren differenziert allerdings zwischen Kindern und Erwachsenen und etliche definieren nicht welche GRWR sie als 100 % des SLG setzen.

1.11 Berechnung des idealen Lebergewichtes anhand der Körperoberfläche (KOF) / Body-surface-area (BSA)

Für die Integration der Körperoberfläche in eine Formel zur Berechnung des idealen Lebergewichtes oder –volumens ist auf die Vielzahl der Formeln für ihre Berechnung hinzuweisen (Boyd und Scammon 1935, Brion et al. 1985, Dubois und Dubois 1916, Haycock et al. 1978, Jones et al. 1994, Mosteller 1987). Viele dieser Formeln wurden an sehr kleinen Untersuchungskollektiven erstellt, die bei genauer Analyse keinen repräsentativen Querschnitt für größere Populationen darstellen. Auch Studien an größeren Kollektiven untersuchten nur normalgewichtige Probanden.

Die häufig verwendete Formel von Du Bois und Du Bois wurde zum Beispiel anhand von Untersuchungen an 12, hauptsächlich männlichen Patienten im Alter zwischen einem und 43 Jahren entwickelt, dabei wurde nur ein, ausgeprägt unterernährtes Kind in diese Studie eingeschlossen.

Bei Überprüfung der einzelnen Formeln durch andere Forschungsgruppen wurden Über- und Unterschätzungen der BSA von bis zu 20 % festgestellt, dabei erfolgten die Reevaluierungen der Formeln aber in jedem Fall wieder anhand von ausschließlich normalgewichtigen Patienten (Brion et al. 1985, Haycock et al. 1978, Jones et al. 1994).

Für Kinder mit terminalen Lebererkrankungen stellt sich grundsätzlich die Frage, ob eine ausreichend genaue Berechnung ihrer Körperoberfläche mit den bisher existenten Formeln überhaupt möglich ist, da sie sich oftmals auf oder unterhalb der dritten Größen- und Gewichtsperzentilen befinden. Zusätzlich haben sie im Vergleich zu normal proportionierten Kindern dünnere Extremitäten und weniger Glutealmuskulatur, aber ein vorgewölbtes Abdomen.

Das heißt, es ist anzuzweifeln, dass für diese Patientengruppe SLG - Formeln unter Zuhilfenahme einer BSA - Formel sinnvoll sind. Zumindest müssten dann neben Größe und Gewicht auch Alter, Rasse, Messmethode und krankheitsbedingte Dysmorphien als Kovariablen berücksichtigt werden (Johnson et al. 2005, Jones et al. 1994).

Heimann (1997) wies für die Dosiskalkulation von Medikamenten im Kindesalter auf die nahezu lineare aber exklusive Beziehung zwischen der Körperoberfläche und dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen (aber nur diesem!) hin. Dieses Verfahren sei jedoch nicht geeignet für dystrophe oder adipöse Kinder sowie für Säuglinge im ersten Trimenon!

Auch Heinemann et al. (1999) bemängelten die grundsätzlich geringe Korrelation zwischen Körperoberfläche und Lebertvolumen, und forderten weitere Untersuchungen zusätzlicher morphometrischer Standards, die helfen könnten, die Voraussage des minimalen Lebertvolumenbedarfs eines Transplantatempfängers zu verbessern.

1.12 Formeln zur Berechnung des idealen Lebergewichtes

DeLand und North (1968) entwickelten anhand von 625 Autopsieprotokollen eine Formel für Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,0 m²:

$$\text{Lebergewicht (kg)} = 1,02 * \text{BSA (m}^2) - 0,22$$

wobei: BSA = Body-Surface-Area (Körperoberfläche) nach DuBois und DuBois (1916)

Sie fanden gute Korrelationen sowohl zwischen Lebergewicht und Körpergröße als auch zwischen Körpergewicht und Körperoberfläche, jedoch bestand keine adäquate Beziehung zwischen dem Lebergewicht und den Leberdimensionen (Länge, Breite, Tiefe, frontale und laterale Oberfläche).

Eine gute Korrelation zwischen einer einfachen Messung des Körperumfanges auf Höhe des Xiphoids und dem Lebertvolumen bei Erwachsenen fanden Mäkisalo et al. (1996) bei 60 Leberspendern. Das zu erwartende Lebertvolumen kann demzufolge mit folgender Formel berechnet werden:

$$\text{LV (blutleer; l)} = 1,44 * \text{Körperzirkumferenz in Höhe Xiphoid (m)}$$

Urata et al. (1995) formulierten anhand von computertomographischen Messungen bei 96 lebergesunden Patienten eine Formel zur Berechnung des Standardlebertvolumens für die Transplantation im Kindes- und Erwachsenenalter. Auf der Basis einer Regressionsanalyse kamen sie zu der Formel:

$$\text{LV (ml)} = 706,2 * \text{BSA (m}^2) + 2,4$$

wobei: LV = Lebertvolumen, BSA = Body-Surface-Area (Körperoberfläche)

Zur Berechnung der BSA wurde die Formel von Haycock et al. (1978) für Kinder unter 15 kg Körpergewicht und die Formel von DuBois und DuBois (1916) für Patienten über 15 kg Körpergewicht verwandt.

Allerdings wurde die Haycock Formel: $BSA (m^2) = BW (kg)^{0,5378} * BH (cm)^{0,3964} * 0,024265$ in der Veröffentlichung mit einem *falschen Exponenten* wiedergegeben (0,378 statt 0,5378), so dass diejenigen Forschergruppen, die für ihre Studien das ideale Transplantatgewicht mittels dieser Formel berechneten, ein durchschnittlich 30 % zu niedriges ideales Standardlebergewicht für die betreffenden Kinder erhielten (Emond et al. 1996, Kiuchi et al. 1999, Lo et al. 1999, Yu et al. 2004 "using the Urata equation").

Das heißt für die Studie von Kiuchi et al. (1999) an 176 Patienten, mit aber nur 7 % Erwachsenen (Kiuchi et al. 2003), dass wahrscheinlich ein erheblicher Teil der Kinder unter 15 Kilogramm Körpergewicht potentiell falschen Gruppen (small statt extra-small; medium statt small; large statt medium; extra-large statt large) zugeteilt wurde und ihre Morbidität und Letalität in diese falschen Gruppen mitnahmen!

Passend zu dieser Vermutung fand sich, den Autoren der japanischen Studie zufolge scheinbar kein! Kind dessen Standardlebervolumen von 100 % einer GRWR von 3 % oder mehr seines Körpergewichtes entsprochen hätte (Kiuchi et al. 1999, Seite 323, Figure 1). Dieser systematische Fehler würde auch erklären, warum die Autoren meinten die GRWR der Erwachsenen auf Säuglinge und Kinder übertragen zu können.

Lo et al. (1999) hatten ebenfalls festgestellt, das die Urata - Formel das Lebergewicht um durchschnittlich 25 % niedriger berechnet als die von DeLand et al. (1968) veröffentlichte Formel. Sie fanden allerdings keine Erklärung für diese Abweichungen außer rassenspezifischen Unterschieden und entwickelten deshalb eine eigene Formel zur Berechnung des Standardlebergewichtes ihrer Patienten.

In der Konsequenz sind die Ergebnisse der japanischen Studie deutlich in Zweifel zu ziehen.

Alternativ wurde im selben Urata Artikel eine zweite Formel veröffentlicht:

$$LV (ml) = 2,223 * BW (kg)^{0,042} * BH (cm)^{0,682}$$

Diese zweite Formel wurde nach ihrer Publizierung zurückgenommen und in einem Erratum durch eine völlig andere Formel ersetzt:

$$LV (ml) = 6,293 + BW(kg)^{0,426} * BH (cm)^{0,682}$$

dabei gilt: LV = Lebervolumen, BW = body weight und BH = body height

Es ist für diese Studie außerdem anzumerken, dass nur drei der 96 untersuchten Patienten ein Lebertvolumen von 250 ml oder weniger aufwiesen. Der Titel der Studie suggeriert die Anwendbarkeit der Formel für den Bereich der Lebertransplantation, in einem Nebensatz schränken die Autoren dann allerdings ein, dass diese Formel nur für *normale* Kinder und Erwachsene und auch nur für *Routineverfahren* anzuwenden ist.

Noda et al. (1997) werteten computertomographische Untersuchungen von 54 Kindern und jungen Erwachsenen aus und veröffentlichten zwei Formeln zur Berechnung des Lebertvolumens von Kindern und Erwachsenen:

$$y = 112,6 x^{0,401}$$

wobei y = Lebertvolumen (cm³) und x = Lebensalter in Monaten

$$y = 50,12 x^{0,78}$$

wobei y = Lebertvolumen (cm³) und x = Körpergewicht in kg

Heinemann et al. (1999) publizierten erstmals eine Formel für erwachsene Kaukasier, basierend auf 1332 ausgewählten Autopsien der Rechtsmedizin. Potenziell störende Einflüsse wie alle Arten von Leberveränderungen, eine Abweichung vom normalen Körpergewicht (Körpergröße in cm - 100) von mehr als $\pm 25\%$, sowie Fälle mit autoptischen Zeichen eines prämortalen Schockgeschehens wurden ausgeschlossen. Mögliche postmortale Veränderungen wurden untersucht und zeigten keinen systematischen Effekt auf das Lebertvolumen. Diese Formel gilt allerdings erst ab einem Körpergewicht von mehr als 15 Kilogramm.

Demnach sollte das Lebertvolumen berechnet werden als:

$$LV \text{ (ml)} = 1072,8 * BSA \text{ (m}^2\text{)} - 345,7$$

wobei: LV = Lebertvolumen und BSA = Body-Surface-Area (nach DuBois und DuBois)

Heinemann stellte in diesem Zusammenhang fest, dass die auch in Europa und den USA angewandte Formel von Urata für asiatische Patienten das durchschnittliche Lebertvolumen von erwachsenen Kaukasiern derselben Körperoberfläche um fast 20 % unterschätzt.

Emre et al. (2001) schlossen sich der Kritik Heinemanns an der von Urata entwickelten Formel an. Sie publizierten ebenfalls eine Formel zur Berechnung des Standardlebergewichtes für westliche Erwachsene:

$$LV \text{ (cm}^3\text{)} = 6 * \text{Körpergewicht (lb)} + 4 * \text{Lebensalter (Jahre)} + 350$$

Auf der Basis von CT-Untersuchungen an 292 Patienten publizierten Vauthey et al. (2002) in den USA eine weitere Formel für Transplantatempfänger ab dem 14. Lebensjahr, mit der das totale Lebertvolumen berechnet wurde:

$$LV \text{ (cm}^3\text{)} = -794,41 + 7,28 * BSA \text{ (m}^2\text{)}$$

wobei: LV = Lebertvolumen und BSA = Body-Surface-Area (Körperoberfläche)

Eine zusätzliche Formel auf der Basis des Körpergewichtes der Patienten wurden von Vauthey et al. (2002) ebenfalls veröffentlicht und lautet:

$$LV = 191,80 + 18,51 * \text{Körpergewicht (kg)}$$

wobei: LV = Lebertvolumen

Auch Vauthey bestätigte die Unterschätzung von westlichen Lebertvolumina durch die Formel von Urata. Er wies auf die negative Korrelation von Lebensalter und Lebergewicht hin, hielt diese aber im Erwachsenenalter für vernachlässigbar.

Die *Hamburger Formel* zur Berechnung des Lebergewichtes für Kinder unter 16 Jahren nach einer Formel von Heinemann und Wischhusen (2000, unveröffentlicht) lautet:

$$LG = ((-149,376 + (4,85 * \text{Körperlänge in cm}) + (11,49 * \text{Körpergewicht in kg})) / 1,08$$

wobei: LG = Lebergewicht in Gramm; 1,08 = Korrekturfaktor Leberdichte

Diese Formel wurde im Institut für forensische Medizin der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf, in Zusammenarbeit mit der Klinik für hepatobiliäre Chirurgie anhand von 395 Sektionsdaten entwickelt. Die Auswahlkriterien entsprachen dabei denen der Erwachsenenformel des UKE von Heinemann et al. (1999).

Im Vergleich mit der von Urata et al. korrekt publizierten Formel zeigte sich eine durchschnittliche Unterschätzung der Lebergewichte der europäischen Kinder unserer Studie durch Urata et al. von 6 %, wobei es in der Gruppe der hypologen Transplantatempfänger zu Unterschätzungen von bis zu 12 % des SLG, in der hyperlogen Empfängergruppe jedoch zu Überschätzungen des idealen Transplantatgewichtes durch die japanische Formel von bis zu 18 % kam.

Die methodische Vielfalt der Untersuchungen (Autopsien, back table, Dopplersonographie, Computertomographie) an Patienten verschiedener Altersgruppen und ethnischer Herkunft mit bis zu fünf publizierten Formeln in einer Veröffentlichung zeigt, dass auch heute noch große Unsicherheit darüber besteht, wie präoperativ das zu transplantierende Lebervolumen des Spenders zu erfassen, bzw. prospektiv ausreichend sicher für den Empfänger zu berechnen ist.

Insbesondere für Kinder gibt es wenige Untersuchungen, wobei dies auch auf die erschwerten Bedingungen, zum Beispiel einer CT Untersuchung, im Säuglings- oder Kleinkindalter zurückzuführen sein dürfte.

Die Vielzahl der Formeln und der darin teilweise nochmals enthaltenen Formeln zur Berechnung der Körperoberfläche erschwert außerdem einen zuverlässigen Vergleich der errechneten idealen Transplantatgewichte und letztlich auch der Studienergebnisse.

So berichteten Lo et al. (1996) beispielsweise eine erfolgreichen Segmentspende von nur 25 % des errechneten idealen Lebergewichtes der Empfängerin. Dieser Berechnung allerdings lag eine Formel von DeLand et. al. (1968) zugrunde. Die Anwendung der Urata Formel (1995) auf der Basis der BSA - Berechnung nach Dubois und Dubois (1916) hätte ein Transplantatgewicht von 32 % des idealen Lebergewichtes ergeben. Eine Differenz von nur 7 % des idealen, jedoch 28 % des tatsächlich transplantierten Organgewichtes ist in diesem unteren Grenzbereich jedoch möglicherweise von entscheidender Bedeutung.

1.13 Arzneimittelelimination bei Patienten mit dyslogem Transplantaten altersentsprechender und altersinadäquater Spender

Die Leber spielt die zentrale Rolle bei der Elimination von Arzneimitteln aus dem Organismus. Diese Stoffwechselfvorgänge hängen unter physiologischen wie auch pathologischen Bedingungen von der Zahl der funktionsfähigen Hepatozyten und damit von der Qualität und der Quantität des Parenchyms, der Dichte der mikrosomalen Enzyme, der Leberdurchblutung und den Eigenschaften des jeweiligen Medikamentes ab (Berthold et al. 1999).

Im Bereich der Pädiatrie werden Medikamentengaben oftmals auf der Basis des Körpergewichtes oder der Körperoberfläche des Kindes berechnet.

Dabei stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob und gegebenenfalls welche Dosisanpassungen bei pädiatrischen Empfängern dysloger Transplantate individuell für hepatisch eliminierte Medikamente vorgenommen werden müssen. Bei hypo- oder hyperlogen Organvolumina gleichalter Spender sollte der Zeitraum bis zur abgeschlossenen Anpassung des Organes an den Empfänger unter diesem Aspekt berücksichtigt werden.

Bei Transplantaten erwachsener Spender wäre über den Zeitpunkt der abgeschlossenen anatomischen Transplantatanpassung hinaus zu untersuchen, inwieweit die adulten Enzymaktivitätsmuster längerfristige Konsequenzen für die medikamentöse Behandlung der Kinder bis zum Erreichen ihres pharmakokinetischen Erwachsenenalters haben.

In einer Untersuchung von Grygiel et al (1983) zeigte sich die plasmatische Theophyllin-Clearance bei Kindern gegenüber Erwachsenen um 300 % erhöht wobei den Autoren zufolge ein Drittel davon auf das relativ höhere Lebervolumen zurückzuführen war und zwei Drittel auf eine erhöhte oxidative Enzymaktivität pro Einheit Lebermasse.

Nach einer Studie von Trotter wiesen die Empfänger von Lebendspendetransplantaten in den ersten sechs Monaten, bis zum Abschluss der Transplantatregeneration signifikant höhere Tacrolimus und Cyclosporin A Plasmaspiegel auf, als die Empfänger eines Post-mortem Organes. Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede sah man in der Tatsache, dass die LRT- Patienten durchschnittlich nur die Hälfte bis zwei Drittel des Lebergewichtes der Post-mortem Spendergruppe erhalten hatten. Demzufolge war auch die hepatische Elimination der Medikamente entsprechend vermindert. Die LRT-Empfänger waren außerdem durchschnittlich 5 kg leichter als die Empfänger der Vergleichsgruppe und hatten dadurch ein geringeres Distributionsvolumen für die untersuchten Medikamente (Trotter et al. 2002). Auch Kishino et al. (2006) und Sugawara et al. (2002) konnten in klinischen Studien den erheblichen Einfluss sowohl der Transplantatgröße als auch des Spenders mit seinen altersabhängigen Leberstoffwechsellleistungen auf die Eliminationshalbwertszeit von Tacrolimus in der frühen postoperativen Phase nachweisen.

Persistierende Enzymaktivitätsmuster beziehungsweise eine andere Hepatozytendichte des Spenders könnten auch einen Erklärungsansatz dafür bieten, dass ein Teil der hypologen Transplantate unterhalb der erwarteten idealen Größe den Adaptationsprozess an den Empfänger beenden (Kawasaki et al. 1992, Tanaka et al. 2004).

Allerdings regenerieren manche Transplantate auch überschießend, das heißt deutlich über die erwarteten Werte. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung, könnte neben der Transplantation altersinadäquater Organe auch die zugrunde liegende Formel des SLG sein in dem Sinne, dass möglicherweise das präoperativ kalkulierte ideale Lebergewicht schlicht zu niedrig berechnet wurde.

Pharmakokinetische Studien zeigen, dass zu unterscheiden ist zwischen der Maturation und dem Wachstum der Organe. Nachdem der Reifungsprozess abgeschlossen ist wird die Medikamentenelimination hauptsächlich vom Wachstum und Veränderungen des Blutflusses in Leber und Nieren bestimmt (Bartelink et al. 2006). Betrachtet man isoliert die postoperative Hyperperfusion der Transplantate, so hat dies folgende Konsequenzen: die Leberdurchblutung ist erhöht, dadurch sind die Halbwertszeiten der Medikamentenelimination verkürzt, der First-pass-Metabolismus ist beschleunigt und die orale Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln mit hoher hepatischer Extraktion ist erniedrigt. Diesen Effekten wiederum steht ein reduziertes Transplantatvolumen entgegen.

Die Empfänger eines small-for-size Organes eines alterskompatiblen Spenders haben durch die Variable der reduzierten Lebergröße eine erniedrigte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit für hepatisch eliminierte Pharmazeutika. Einerseits besteht ein erhebliches Problem für das Transplantat, eine ausreichende Medikamentenelimination zu leisten, andererseits ergeben sich durch die inadäquate Größe mehr infektbedingte Komplikationen (Kiuchi et al. 2003). Dies führt zu einem erhöhten Bedarf an Antibiotika, Antimykotika und Katecholaminen, was wiederum das noch zu kleine Organ belastet und an einem maximal schnellen Wachstum hindert. So entsteht potenziell ein fataler oder zumindest den Anpassungsprozess verzögernder *circulus vitiosus*.

Kindliche Empfänger hypologer Organe von erwachsenen Spendern erhalten eine reduzierte Organmasse mit adulten Enzymmustern (z.B. Cytochrom-P450-Isoenzyme), wobei mit zunehmendem Alter des Spenders auch das "Lebersenium", mit einer deutlichen Reduktion der funktionsfähigen Hepatozyten bereits ab dem 40. Lebensjahr (Goyal 1986) mitberücksichtigt werden sollte.

Für die Empfänger von hyperlogenen Transplantaten lassen sich alle Konstellationen mit umgekehrten Vorzeichen annehmen.

1.14 Synthesefunktion und Schädigung dysloger Transplantate: die Graft-to-standard-liver-weight-ratio und ihre Konsequenzen für die Laborwertbetrachtung

Da es kein zuverlässiges Schätzmaß zur Erfassung der Leberfunktion gibt (etwa vergleichbar dem Kreatinin für die Nierenfunktion), werden zur Beurteilung der Leberfunktion neben dem klinischen Status und der Leberhistologie laborchemische Parameter wie Albumin, Transaminasen, Quick-Wert oder besondere Funktionstests zur Abschätzung der Organsynthese oder Organschädigung herangezogen.

Diese gemessenen Werte basieren aber auf der Annahme, dass das Distributionsvolumen interindividuell vergleichbar ist, oder sich gleichsinnig, bezogen auf Körpergröße, Körpergewicht und Alter, verändert. So beträgt das Blutvolumen beim erwachsenen Menschen circa 8 % (Schulte am Esch et al. 2000) und das Lebergewicht 2 % - 3 % seines Körpergewichtes. Aus dieser, unter normalen Bedingungen sicheren Konstellation ergeben sich die Referenzbereiche für viele Laborwerte.

Dysloge Lebertransplantate sind aber einem für sie nicht passendem Blutvolumen und zwar nicht nur die Organperfusion betreffend ausgesetzt. Auch die Lebersekretion unterliegt bei hypologen Transplantaten einem Dilutions- und bei hyperlogenen Transplantaten einem Konzentrationseffekt.

Das Verhältnis des Distributionsvolumens des Empfängers zur Transplantatgröße wirkt sich also direkt auf die peripher gemessenen Werte der klinischen Chemie aus.

Für die Beurteilung der Leberfunktion ergeben sich dadurch zwei Perspektiven: die der Peripherie, in der bei den hypologen Transplantaten relativ geringe Werte gemessen werden, und die zentrale Perspektive des Transplantates. Das heißt, ein 25 % SLG-Organ mit peripher gemessenen scheinbar undramatischen Transaminasenerhöhungen, und erniedrigten Syntheseparametern erweist sich nach Korrektur durch die Quotientenbildung mittels GSLWR in der unmittelbaren postoperativen Phase als vierfach so aktiv.

Dies bedeutet beispielsweise für Syntheseparameter wie den Quick-Wert, dass die für die Versorgung des Gesamtorganismus relativ zu niedrigen Werte selbstverständlich korrigiert, das heißt substituiert werden, aber zur Beurteilung der eigentlichen Organfunktion der entsprechende Wert in den ersten Tagen durch die GSLWR geteilt werden müsste um die absolute Syntheseleistung des Transplantates beurteilen zu können.

Bei den Schädigungsparametern kommt es jedoch auch durch die massive hepatozytäre Regeneration und die dadurch erhöhte Rate an defekten Hepatozyten mit nachfolgender Apoptose zu einem stärkeren Anstieg der Werte (Kelly et al. 2004).

Ideal wären peripher messbare Werte, die mit den Volumenveränderungen korrelieren und nicht beeinflusst werden durch Entzündungen, Steatose oder Apoptose.

Olthoff et al. (2003) schlagen dazu nichtinvasive Methoden vor. Durch quantitative Funktionstests wie der Indocyanin-Grün Messung, dem Methionin-Atemtest, der Cholat-Clearance oder aber mittels liver-single-photon-emission computed tomography scans soll die Regeneration der Leberfunktion und ihre Korrelation mit dem Lebergewicht und anderen Variablen wie Alter und Steatose kontrolliert werden.

Durch die verschiedenen Regenerationsgeschwindigkeiten der Transplantate müsste die GSLWR über den gewünschten Zeitraum hinweg aktualisiert werden, da ansonsten eine zunehmende Verzerrung der Werte eintritt. Trotz dieses Aufwandes ist zu überlegen bei postoperativ komplizierten Verläufen die GSLWR in die laborchemische Betrachtung mit einzubeziehen. Ohne eine Anpassung der Quotienten ist ihre Bildung nur in der frühen postoperativen Phase sinnvoll. In jedem Fall ermöglicht diese Korrektur bei hochgradig dyslogenen Transplantaten einen völlig veränderte Sicht der laborchemischen Parameter, da sich die Aussagen der gemessenen Originalwerte teilweise in ihr Gegenteil verkehren.

Das heißt, ein hyperloges Transplantat mit beeindruckend hohen peripheren Werten erweist sich eventuell als enzymatischer Scheinriese und ein 25 % small-for-size Organ umgekehrt als im höchsten Maße aktiv und produktiv.

1.15 Fragestellungen der Arbeit

Die vorliegende retrospektive Studie hatte zum Ziel, den Einfluss des transplantierten Lebergewichtes auf verschiedene Parameter zu untersuchen. Die am Universitätsklinikum Eppendorf - Hamburg im Zeitraum von Februar 1993 bis Dezember 1999 durchgeführten pädiatrischen Lebertransplantationen wurden auf folgende Fragen hin untersucht:

1. Gibt es in Abhängigkeit vom relativen Transplantatgewicht signifikante Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen (hypologe, analoge und hyperloge Transplantate) bezüglich:
 - der Lebersynthese- und der Leberschädigungsparameter der klinischen Chemie?
 - der postoperativen Komplikationsrate?
 - der Transplantatüberlebenszeit?
 - der Patientenüberlebenszeit?

2. Ergeben sich durch die Korrektur der Originallaborwerte dysloger Transplantate mittels Quotientenbildung durch die Graft-to-standard-liver-weight ratio veränderte Befundkonstellationen und erweiterte Interpretationsmöglichkeiten für die Laborwertverläufe?

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Untersuchung von pädiatrischen Patienten dar, die in der Zeit von Februar 1993 bis Dezember 1999 in der Abteilung für hepatobiliäre Chirurgie der Universitätsklinik Eppendorf, Hamburg lebertransplantiert wurden.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 223 Lebertransplantationen bei 185 pädiatrischen Patienten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durchgeführt. Diese 223 Transplantationen wurden mit fast allen Parametern aus den verfügbaren Akten aufgearbeitet und in eine elektronische Datenbank eingebracht. Diese wurde Ende 2001 dem UKE zur Verfügung gestellt. Da für diese Studie nur Patienten eingeschlossen werden sollten, bei denen das genaue Transplantatgewicht aus den Unterlagen ermittelt werden konnte, sank die Zahl der verwertbaren Patientendaten auf 112 Kinder. Um eine vergleichbare Ausgangslage zu erhalten, wurden bei denjenigen Patienten, die retransplantiert werden mussten, nur die Daten der ersten Transplantation in die Studie miteinbezogen.

2.2 Daten- und Befunderhebung

Für die Erhebung der Daten und Befunde standen folgende Unterlagen zur Verfügung:

1. Die präoperative Transplantationsakte, in der die Anamnese, die Ergebnisse der Evaluierungsdiagnostik des Patienten sowie teilweise Angaben zum Spender und zum Spenderorgan dokumentiert sind.
2. Die Operationsberichte der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf und die Unterlagen der Anästhesiologie für die Auswertung des intraoperativen Verlaufes.
3. Die stationären Krankenblätter der pädiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf, in denen der peri- sowie der postoperative Verlauf bis zur Entlassung und weitere stationäre Aufenthalte dokumentiert sind.
4. Die Akten der Transplantationsnachsorge der gastroenterologischen Ambulanz, in denen alle durchgeführten ambulanten Nachuntersuchungen verzeichnet sind.

5. Die Datenbank der Transplantationskoordinatoren zur Ergänzung der Angaben über die Spender, soweit nicht den Akten zu entnehmen.

2.3 Gruppeneinteilung der Patienten nach der "Graft-to-standard-liver-weight-ratio"

Auf der Basis der präoperativ gewogenen Transplantationsorgane wurde die Relation von Transplantatgewicht zu dem, für den betreffenden Patienten als ideal errechneten Standardlebergewicht ermittelt. Die Dichte gesunden Leberparenchyms wurde durch das Institut für Rechtsmedizin des UKE nach dem archimedischen Prinzip der Wasserverdrängung mit 1.08 kg/l bestimmt (Heinemann et al. 1999). Zur Umrechnung von Lebervolumen in Lebergewicht wurde deshalb ein Korrekturfaktor von 1,08 in die Formel miteinbezogen. Das Standardlebergewicht, das dem idealen physiologischen Lebergewicht des Patienten möglichst nahe kommen soll, wurde mit der Folgenden, durch das Institut für forensische Medizin in Zusammenarbeit mit der Abteilung für hepatobiliäre Chirurgie der Universitätsklinik Eppendorf entwickelten Formel berechnet :

$$\text{SLG für Kinder (g)} = -149,37 + (4,85 * \text{KL}) + (11,49 * \text{KG}) * 1,08$$

dabei bedeuten: SLG = Standardlebergewicht, KL = Körperlänge in cm
KG = Körpergewicht in kg

Das Verhältnis von tatsächlichem zu "idealem" Transplantatgewicht (standard liver weight, SLW) wird durch die "Graft-to-standard-liver-weight ratio" (GSLWR) beschrieben. Die GSLWR wird wie folgt berechnet:

$$\text{GSLWR (\%)} = \frac{\text{Transplantatgewicht (g)} * 100}{\text{Standardlebergewicht des Empfängers (g)}}$$

Anhand dieses Quotienten wurden die 112 Kinder der Studie in drei Untersuchungsgruppen eingeteilt:

1. Hypologe / small-for-size Empfängergruppe:

Rezipienten eines hypologen Transplantates, bei denen ein Verhältnis von Transplantatgewicht zu Standardlebergewicht von < 0,5 bestand. Dies bedeutet, dass diese Kinder weniger als 50 % des für sie als ideal berechneten Lebertransplantatgewichtes erhalten hatten. In dieser Gruppe befanden sich 22 Kinder.

2. Analoge / medium-for-size Empfängergruppe:

Empfänger eines analogen Transplantates, bei denen das Verhältnis von Transplantatgewicht zu Standardlebergewicht 0,5 bis einschließlich 1,25 betrug. Diese Kinder erhielten also mindestens 50 %, jedoch maximal 125 % des für sie als ideal berechneten Transplantatgewichtes. Diese Gruppe umfasste 69 Patienten.

3. Hyperloge / large-for-size Empfängergruppe:

Rezipienten eines hyperlogenen Transplantates, bei denen ein Verhältnis von Transplantatgewicht zu Standardlebergewicht von über 1,25 bestand. Dies bedeutet, dass diese Kinder mehr als 125 % des für sie berechneten idealen Lebertransplantatgewichtes erhalten hatten. In dieser Gruppe befanden sich 21 Kinder.

2.4 Präoperativ erhobene Parameter

Die erforderlichen Daten der 112 lebertransplantierten Patienten sowie deren Spender wurden in eine "Kinder-LTX-Datenbank" (Microsoft Access '97) der Abteilung für Hepatobiliärchirurgie eingegeben.

Die für diese Studie erfassten Parameter sind im Folgenden aufgeführt:

2.4.1 Angaben zum Patienten

Alter, Geschlecht, Geburtsdatum, Transplantationsdatum, Körpergröße und Körpergewicht, Perzentilen der Körpergröße und des Körpergewichtes vor der Operation und Berechnung des Standardlebervolumens gemäß der UKE-Formel für pädiatrische Patienten, ggf. Voroperation nach Kasai (Hepatoportoenterostomie), die Indikation zur Transplantation sowie der aktuelle Status der Patienten und gegebenenfalls das Todesdatum und die Todesursache wurden erhoben. Zur Ermittlung des tatsächlichen Körpergewichtes wurden, sofern vorhanden präoperative Aszitesvolumina in ml. bestimmt und subtrahiert.

Neben der Anamnese und relevanten Vorerkrankungen wurde die Dringlichkeit der Transplantation durch einen an den UNOS-Score (United Network for Organ Sharing

Score) angelehnten Score bestimmt. Die vier Grade des Scores beschreiben, ob ein Patient von zu Hause kam (Grad 4), ob er stationär (Grad 3), oder intensivmedizinisch (Grad 2) betreut wurde, oder ob die intensivmedizinische Betreuung lebenserhaltend (Grad 1) war.

2.4.2 Angaben zum Spender

Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Art der Spende (Lebend- oder Post-mortem Spende), Beziehung zwischen Spender und Empfänger (Leberlebendspende väterlicher- bzw. mütterlicherseits) sowie ggf. die Todesursache des Spenders wurden erfasst.

2.4.3 Angaben zum Transplantat

Das intraoperativ gewogene Transplantatgewicht, die Anzahl der transplantierten Lebersegmente nach Couineaud (Couineaud 1957), die Größe des Transplantates als Verhältnis "Graft-to-recipient-weight ratio" (GRWR (%) = Verhältnis Transplantatgewicht zu Empfängergewicht; wurde berechnet als $\text{Transplantatgewicht (g)} \times 100 / \text{Empfänger-körpergewicht (g)}$, sowie als Verhältnis "Graft-to-standard-liver-weight ratio" (GSLWR) die kalte Ischämiezeit und Anastomosenzeit (warme Ischämiezeit) sowie die Transplantat-überlebenszeit wurden untersucht und zwischen den Gruppen verglichen.

2.5 Intraoperative Parameter

Die Art und Technik der Transplantation, die Operationsdauer, die Volumina intraoperativ benötigter Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie an Fresh-Frozen-Plasma in ml/Kilogramm Körpergewicht, gegebenenfalls der Bauchdeckenverschluss durch einen Goretex-Patch, die Intensivliegedauer und der postoperative Drainagefluss bis zur Entfernung der Lasche wurden ermittelt.

2.6 Postoperative Parameter

2.6.1 Laborparameter

Es wurden die aufgeführten Laborparameter zur Feststellung der Lebergewebeschädigung sowie der Synthese- und Abbauleistung der Transplantate während der ersten 10 postoperativen Tage. kontinuierlich, am 14. und 21. Tag und dann in wöchentlichen Abständen bis zur Entlassung oder einer Retransplantation oder aber dem Versterben der Patienten erfasst:

1. Die Alanin-Amino-Transferase (ALAT, GPT) als leberspezifisches zytoplasmatisches Enzym mit einer Serumhalbwertszeit von 47 Stunden und einem Referenzbereich von < 36 U/l für Säuglinge bzw. < 21 U/l für Kinder.
2. Die Aspartat-Amino-Transferase (ASAT, GOT) als zytoplasmatisches und mitochondriales Leberenzym mit einer Serumhalbwertszeit von 17 – 37 Stunden und einem Referenzbereich von < 27 U/l für Säuglinge und < 22 U/l für Kinder.
3. Die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) als leberspezifisches mitochondriales Enzym mit einer Halbwertszeit von 16 – 18 Stunden und einem Referenzbereich von < 7 U/l für Säuglinge und < 5 U/l für Kinder. Erhöhungen sind ein Indikator für Leberparenchymzellnekrosen unter anderem bei akuter Durchblutungsstörung, toxischer Lebernekrose und Abstoßungsreaktion nach einer Lebertransplantation.
4. Das Bilirubin - Gesamt, als Parameter zur Verlaufsbeurteilung der Cholestase bzw. der Abbaufunktion der Leber mit einem Referenzbereich von 0,2 - 1,0 mg/dl für alle Patienten nach dem ersten Lebensmonat.
5. Der Quick- Wert (Thromboplastinzeit, TPZ) mit Referenzbereichen von 70 – 130 % Gerinnungsaktivität für Säuglinge < 3 Monaten und 80 - 130 % für Kinder > 3 Monaten und Erwachsene (Messbereich 5 – 130 %), als Globaltest zur Erfassung der Spiegel von Einzelfaktoren (Faktoren VII, X, V, II und I) und damit zur Beurteilung von Synthesefunktionsstörungen des Transplantates. Für die Quotientenbildung ist beim Quick-Wert darauf hinzuweisen, dass die Kalibrationskurve für die Messung der Werte eine Hyperbel darstellt, das heißt die Bezugskurve zeigt in ihrem Verlauf eine unterschiedliche Empfindlichkeit mit zunehmender Ungenauigkeit in den Randbereichen. Da es in dieser Untersuchung aber auch darum ging die grundsätzlichen Veränderungen der Laborwerte

der dyslogenen Transplantatgruppen durch die Quotientenbildung darzustellen, wurde für den Quick-Wert die Quotientenbildung dennoch vorgenommen.

6. Der Faktor V zur Verlaufskontrolle bei akuter Leberinsuffizienz und nach Lebertransplantation (keine Vitamin K-Abhängigkeit; kein Akutphasenprotein) mit einer Halbwertszeit von circa 12 Stunden, einem Referenzbereich von 70 – 130 % der Norm bei Kindern und Erwachsenen bei einem Messbereich von 1 – 200 % der Norm.

7. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) als Suchtest für Störungen des endogenen Gerinnungssystems (Faktoren XV, XIV, XII, XI, IX und VIII) und zur Überwachung der Therapie mit Heparin. Die Referenzbereiche sind: bis 5 Tage: 30-60 Sekunden; bis 30 Tage: 32-55 Sek.; bis 90 Tage: 29 – 50 Sek.; bis 180 Tage: 28 – 43 Sek.; ab 180 Tage: 25 – 38 Sekunden bei einem Messbereich von 20 bis 160 Sekunden (UKE Laborführer 2007, Barthels et al. 2003).

Um einen Vergleich der Ausgangssituation der Patienten zwischen den drei Untersuchungsgruppen zu ermöglichen wurde außerdem der letzte präoperative Tag dokumentiert (jeweils die 7-Uhr-Werte).

Die erhobenen Daten der klinischen Chemie wurden als Originalwerte zwischen den Gruppen verglichen und ,soweit möglich außerdem als Quotienten Enzymwert/GRWR und erstmalig als Quotienten Enzymwert/GSLWR dargestellt und in dieser Darstellungsweise ebenfalls einem Intergruppenvergleich unterzogen.

2.6.2 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

2.6.2.2 Primäres Transplantatversagen

Ein primäres Transplantatversagen oder Primary non function (PNF) wurde definiert als Retransplantationsnotwendigkeit innerhalb der ersten 10 Tage nach Transplantation oder Versterben des Patienten aufgrund Leberversagens (Broering et al. 2004). Das Auftreten eines primären Transplantatversagens macht eine Retransplantation unter den erschwerten Bedingungen der Notoperation, bei meist sehr schlechtem Zustand des Patienten, notwendig. Gelingt es nicht rechtzeitig, ein geeignetes Spenderorgan zu finden, ist der letale Ausgang vorgezeichnet.

2.6.2.3 Initiale Dysfunktion (IDF)

Eine schwere Transplantatfunktionsstörung oder Primary poor function (PPF) wurde definiert als ein Absinken des Quick-Wertes auf 30 % oder weniger über einen Zeitraum von mehr als drei aufeinanderfolgenden postoperativen Tagen mit konsequenter Gabe von Fresh Frozen Plasma (Broering et al. 2004).

2.6.2.4 Immunsuppression und Transplantatabstoßung

In der Frühphase nach Transplantation wurde die Immunsuppression durch eine Kombination von Cyclosporin A (Neoral®; Novartis, East Hannover, NJ) oder Tacrolimus (Prograf®; Fujisawa GmbH, München) und Methylprednisolon eingeleitet. Die angestrebte Serumkonzentration von Cyclosporin A betrug im ersten postoperativen Monat 170-200 µg/l, vom zweiten bis zum 6. Monat 130—150 µg/l, 100-130 µg/l in den Monaten 7 bis 11 und 80-100 µg/l ab dem 12. Monat als Erhaltungsdosis. Die Zielkonzentration der Erhaltungsdosis von Tacrolimus im Serum betrug 5-10 ng/l.

Insgesamt erhielten 26 Kinder Tacrolimus als Immunsuppressivum, davon 7 als initiale Therapie. In einzelnen Fällen wurde adjuvant Azathioprin (Imurek®; Glaxo-Wellcome) oder der Anti-Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper Basiliximab (Simulect®) gegeben. Neunzehn Kinder wurden im Rahmen einer steroidrefraktären akuten Abstoßung von Cyclosporin auf Tacrolimus umgestellt. Die Gabe von Methylprednisolon wurde postoperativ mit einer Dosierung von 60mg/ m² KOF begonnen und falls möglich in wöchentlichen Abständen um 0,1 mg/ kg Körpergewicht reduziert, so dass die Patienten 12 Monate nach der Transplantation kein Prednisolon mehr benötigten.

Therapiebedürftige Abstoßungsreaktionen wurden mit einer drei- bis fünftägigen intravenösen Methylprednisolon-Bolustherapie in einer Dosierung von 10mg/ kg behandelt. Bei weiterer Therapieresistenz wurde die Immunsuppression umgestellt. Führte die Umstellung der Immunsuppression nicht zur Beherrschung der Abstoßungsreaktion, war die Indikation zur Retransplantation gegeben.

2.6.2.5 Chirurgische Komplikationen

Neben der Retransplantation aufgrund eines primären Transplantatversagens oder einer medikamentös nicht beherrschbaren akuten Transplantatabstoßung erforderten biliäre, vaskuläre und intestinale Komplikationen sowie Blutungsprobleme eine operative Revision. Im Einzelnen wurden Gallengangsstenosen oder Gallengangsleckagen beseitigt, übernäht oder mit der Neuanlage einer Hepaticojejunostomie versorgt.

Sonographisch nachgewiesene vaskuläre Komplikationen der A. oder V. hepatica oder der V. portae zeigten sich in Form von Stenosen, Thrombosen oder diffuser Minderperfusion. Eine Wiederherstellung suffizienter Flussverhältnisse erfolgte durch Thrombektomie, Neuanlage der Gefäßanastomose oder aber durch eine Transplantatumlagerung. Bei Verdacht auf eine intraabdominelle Blutung mit Hämoglobinabfall und blutigem Drainagesekret ergab sich die Indikation zur Relaparotomie ebenso wie bei Hinweisen auf eine Darmperforation, die sich durch trüben Sekretfluss aus den Drainagen bei klinischen Zeichen einer Peritonitis und zunehmendem Bauchumfang äußerte.

2.6.2.6 Infektionen

Die Diagnose einer Infektion wurde gestellt bei Fieber, erhöhten Entzündungsparametern, dem mikrobiologischen oder serologischen Keimnachweis sowie dem Ansprechen auf eine antibakterielle, -virale oder -mykotische Therapie. Die prophylaktische antibakterielle Therapie erfolgte in der Regel intra- und postoperativ 8 bis 10 Tage lang mit Ampicillin, Cefotaxim und Metronidazol.

2.7 Poststationäre Beobachtung / Follow up

Zur Beurteilung der Transplantatfunktion und der Rehabilitation der Patienten im postoperativen Verlauf wurden die ambulanten und stationären Unterlagen aller plan- und außerplanmäßigen Aufenthalte der Kinder dokumentiert und ausgewertet.

Für die Kategorisierung der Transplantatfunktion wurden die laborchemischen Parameter, die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und die leberultrasonographischen Kontrollen zusammengefaßt. Aus der Transplantatfunktion in Verbindung mit den übrigen erhobenen Befunden wie Anamnese, Allgemein- und Ernährungszustand, Perzentilentwicklung, Infektionen, Immunsuppression, weitere Medikation und konsiliarische Untersuchungen ergab sich die Beurteilung der Rehabilitation.

Mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Transplantation nahm die Anzahl an Patienten, die sich im Rahmen der Nachsorge in das Universitätsklinikum Eppendorf begaben, allerdings kontinuierlich ab, so dass die Aussagefähigkeit der untersuchten Patientenzahl im Sinne einer 'Stichprobe' und also mit Einschränkung zu bewerten ist.

2.8 Überlebenszeitanalysen der Patienten und der Transplantate

Das kumulative Patienten- und Transplantatüberleben der drei Untersuchungsgruppen über längstens acht Jahre, bis zum Abschluß der Arbeit Ende Juni 2000, wurde mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet.

Ein Transplantatverlust wurde definiert als Tod des Patienten oder Retransplantation.

Der Tod eines Patienten wurde unabhängig von der Todesursache registriert, das heißt, es wurden auch nicht transplantationsbedingte Todesfälle eingeschlossen.

2.9 Weitere erhobene Daten und ihre Verwendung

Neben den für diese Studie ausgewerteten und zwischen den Gruppen verglichenen Parametern, wurden zahlreiche weitere Daten und Befunde dokumentiert und der Leberdatenbank des UKE zur Verfügung gestellt:

Blutgruppen und Serologie der Spender und Empfänger (HBV, HSV, EBV, CMV), vorausgegangene Operationen und weitere Prämorbidität der Rezipienten, Transplantationstechnik (Gefäßrekonstruktion, Nahttechnik, Reperfusion, Gallengangsrekonstruktion), intraoperative Besonderheiten und Komplikationen, postoperativer Medikamentenbedarf (Katecholamine, Immunsuppressiva mit Dosierung und Serum-

spiegel, Antibiotika, Antimykotika und andere mit Indikation und Dauer der Gabe), sonographische Untersuchungen ab dem ersten postoperativen Tag (Beurteilung und gegebenenfalls Flussgeschwindigkeiten der A. und V. hepatica sowie der V. portae, Beurteilung der Gallengänge und des Leberparenchyms), Infektionen (Klinik, mikrobiologische Befunde und therapeutische Konsequenz).

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde ebenso eine umfangreiche Follow-up Datenbank der Kinder erstellt mit einer Dokumentation sämtlicher Untersuchungsergebnisse der plan- und außerplanmäßigen Aufenthalte im UKE. Für diese Untersuchung wurden im follow up der Patienten die Transplantatfunktion und die Rehabilitation, die sich aus der Synopsis verschiedener Befunde zusammensetzte, ausgewertet. Diese Datenbanken ermöglichten maßgeblich oder unterstützend mehrere Dissertationen und Publikationen (Fries 2003, Henckell 2005, Kim et al. 2004, Kim 2006)

2.10 Statistische Methoden

Die auszuwertenden Daten wurden aus der Kinder-LTX Datenbank in ein Excel-File übertragen und mittels des Statistikprogrammes Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 13.0) ausgewertet. An beschreibender Statistik wurden absolute (n) und relative (%) Häufigkeit, Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median (Med), Minimum (Min) und Maximum (Max) benutzt. Die Darstellung der Laborwertverläufe in den Diagrammen wurde wegen der asymmetrischen Verteilung der Werte durch die Mediane vorgenommen. Die Auswertung der Labordaten im Hinblick auf signifikante Unterschiede erfolgte anhand der statistischen Mittelwerte. Für den Vergleich zwischen den drei Untersuchungsgruppen wurden nichtparametrische Verfahren (Kruskal-Wallis-Test, Chi²-Test, Fisher-exact-Test) verwendet. Das Patienten- und Transplantatüberleben wurde mit einer Kaplan-Meier Überlebensanalyse gerechnet (Log-Rank-Test). Zusätzlich wurde für die Berechnung von Prädiktoren eine Regressionsanalyse verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ gesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der präoperativen Ausgangssituation der Organempfänger

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Gesamtkollektiv der 112 Patienten teilte sich in 22 Kinder (19,6%) mit small-for-size-, 69 Kindern (61,6%) mit medium-for-size- und 21 Kindern (18,8%) mit large-for-size Transplantatlebern. Das durchschnittliche Alter betrug 33,7 Monate, war aber zwischen den drei Untersuchungsgruppen signifikant verschieden (Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,001$). Patienten mit large-for-size Transplantaten waren im Mittel am jüngsten (10,6 Monate), Patienten mit small-for-size Transplantaten am ältesten (89,5 Monate). Die Patienten mit medium-for-size Transplantaten nahmen mit 22,9 Monaten eine Mittelstellung ein (siehe Tabelle 2).

Parameter	small-for-size (n=22)	medium-for-size (n=69)	large-for-size (n=21)	gesamt (n=112)
MW \pm SD	89,5 \pm 50,8	22,9 \pm 29,1	10,6 \pm 12,9	33,7 \pm 42,8
Median	94,0	11,0	8	13,5
Min. - Max.	20 - 207	2 - 136	2 - 65	2 - 207

Die Geschlechtsverteilung zeigte im Gesamtkollektiv 54,5% männliche und 45,5% weibliche Kinder, wobei sich die Verteilung in den drei Untersuchungsgruppen nicht signifikant unterschied – siehe Tabelle 3.

Untersuchungsgruppe	männlich		weiblich		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
small-for-size	12	54,5	10	45,5	22	19,6
medium-for-size	38	55,1	31	44,9	69	61,6
large-for-size	11	52,4	10	47,6	21	18,8
gesamt	61	54,5	51	45,5	112	100

3.1.2 Körpergröße und -gewicht (absolute Werte und Perzentilen)

Bedingt durch das unterschiedliche Alter der Kinder in den drei Untersuchungsgruppen unterschied sich auch die Körpergröße signifikant zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,001$). Am größten waren die ältesten Kinder der small-for-size Gruppe, am kleinsten die jüngsten Kinder in large-for-size Gruppe, während die Kinder in medium-for-size Gruppe eine Mittelposition einnahmen. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen bezüglich der Anteile der Kinder die sich jeweils auf oder unter der dreier Körpergrößenperzentile befanden (Chi²-Test: $p = 0,012$). Der Anteil von Kindern, die hinsichtlich ihrer Körpergröße auf oder unterhalb der 3. Perzentile lagen, war in der small-for-size Gruppe am niedrigsten (31,8 %) und in der large-for-size Gruppe am höchsten (76,2 %). Insgesamt befanden sich 63 der 112 Kinder auf oder unterhalb der dreier Körpergrößenperzentile (siehe Tabelle 4).

Parameter	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
absolute Werte:								
MW \pm SD	115 \pm 24		75 \pm 16		64 \pm 11		81 \pm 24	
Median	115		71		61		71,5	
Min. - Max.	82 - 170		51 - 133		50 - 101		50 - 170	
Perzentilen:	n	%	n	%	n	%	n	%
\leq 3. Perzentile	7	31,8	40	58,0	16	76,2	63	56,3
\leq 10. Perzentile	10	45,5	6	8,7	2	9,5	18	16,1
\leq 50. Perzentile	4	18,2	11	15,9	-	-	15	13,4
\leq 90. Perzentile	1	4,6	12	17,4	2	9,5	15	13,4
\leq 97. Perzentile	-	-	-	-	1	4,8	1	0,9

Ebenfalls bedingt durch das unterschiedliche Alter in den drei Untersuchungsgruppen war das Körpergewicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,001$). Die ältesten Kinder der small-for-size Gruppe waren am schwersten, die jüngsten Kinder der Gruppe large-for-size am leichtesten und die Kinder der medium-for-size Gruppe waren im Mittel etwas schwerer als jene in der Gruppe small-for-size. Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen (small, medium, large-for-size) bezüglich der Anteile der Kinder die sich jeweils auf oder unter der dreier

Körpergewichtsperzentile befanden (Chi²-Test p < 0,001). Auch hier zeigte sich, dass der Anteil von Kindern, die hinsichtlich ihres Körpergewichts unterhalb, bzw. auf der 3. Perzentile lagen, in der Gruppe small-for-size (18,2 %) am geringsten und in der Gruppe large-for-size (71,4 %) am höchsten war, wobei sich auch ein erheblicher Teil der Kinder in Gruppe medium-for-size (58,0 %) unterhalb oder auf der 3. Perzentile für das Körpergewicht befanden (siehe Tabelle 5).

Parameter	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
absolute Werte:								
MW ± SD	22,3 ± 8,6		9,3 ± 5,4		6,7 ± 3,0		11,4 ± 8,0	
Median	22,0		7,3		6,3		8,0	
Min. - Max.	11,2 - 43,0		3,2 - 34,0		3,3 - 18,0		3,2 - 43,0	
Perzentilen:	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 3. Perzentile	4	18,2	40	58,0	15	71,4	59	52,7
≤ 10. Perzentile	4	18,2	14	20,3	2	9,5	20	17,9
≤ 50. Perzentile	10	45,5	9	13,0	4	19,1	23	20,5
≤ 90. Perzentile	4	18,2	6	8,7	-	-	10	8,9
≤ 97. Perzentile	-	-	-	-	-	-	-	-

3.1.3 Dringlichkeit der Transplantation in Anlehnung an den UNOS-Score

In Anlehnung an einen United Network for Organ Sharing (UNOS-Score; 2004) wurde der Schweregrad der Erkrankung beziehungsweise die Dringlichkeit der Transplantation bewertet. Für knapp 60 % der untersuchten Patienten war präoperativ eine stationäre Behandlung, jedoch keine intensivmedizinische Therapie erforderlich. Fast ein weiteres Drittel der Patienten konnte elektiv von zu Hause in die Klinik zur Transplantation einbestellt werden.

In der Gruppe small-for-size betrug der Anteil noch zu Hause behandelbarer Patienten 40,9 % in der Gruppe medium-for-size 37,7 % und in der Gruppe large-for-size nur noch 4,8 %. Der Anteil an präoperativ intensivpflichtigen Kindern (Klassifikation 1 oder 2) lag in der small-for-size Gruppe bei 13,5 %, in der medium-for-size Gruppe bei 5,7 % und in

der large-for-size Gruppe bei 9,6%. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant verschieden..

Tabelle 6: In Anlehnung an den UNOS-Score durchgeführte Klassifikation der Dringlichkeit der Transplantation (absolut und in Klassen) im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen								
Klassifikation der Dringlichkeit	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Int.lebenserh.	2	9,0	1	1,4	1	4,8	4	3,6
2. Intensiv	1	4,5	3	4,3	1	4,8	5	4,5
3. stationär	10	45,5	39	56,6	18	85,6	67	59,8
4. von zu Hause	9	40,9	26	37,7	1	4,8	36	32,1

3.1.4 Zustand nach Hepatoportoenterostomie (Operation nach Kasai)

Bei 49,1 % der Patienten der Gesamtgruppe wurde eine Hepatoportoenterostomie vor der Lebertransplantation vorgenommen, wobei sich die Häufigkeit dieses Eingriffs signifikant zwischen den drei Untersuchungsgruppen unterschied (Chi²-Test: p = 0,016).

Der Anteil an Kindern mit vorausgegangener Kasai-Operation war in der Gruppe small-for-size mit 22,7 % am geringsten und in der Gruppe medium-for-size mit 58 % am höchsten. Patienten mit large-for-size Transplantation waren zu 47,6 % mit einer Hepatoportoenterostomie voroperiert (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Operation nach Kasai (Hepatoportoenterostomie) vor Durchführung der Lebertransplantation; Eingriffshäufigkeit im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen								
Kasai-OP	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
OP durchgeführt	5	22,7	40	58,0	10	47,6	55	49,1
nicht operiert	17	77,3	29	42,0	11	52,4	57	50,9

3.1.5 Transplantationsindikationen

Cholestatische Lebererkrankungen und hierbei vor allem die Gallengangatresie bildeten in allen drei Gruppen die häufigste Indikation für die Transplantation

Die cholestatischen Erkrankungen war in den Gruppen medium-for-size mit 75,4 % und large-for-size mit 76,2 % häufiger die Ursache für eine Lebertransplantation als in der Gruppe small-for-size (45,5 %), während Stoffwechselerkrankungen in der hypologen Transplantatgruppe häufiger die Ursache für eine Transplantation waren als in den beiden anderen Untersuchungsgruppen. (siehe Tabelle 8). Eine Signifikanzprüfung konnte wegen der Vielfalt der Indikationsursachen nicht durchgeführt werden.

Tabelle 8: Indikation zur Lebertransplantation im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen								
	small-for-size (n=22)		mediumfor-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<u>Cholestatische Leberkrankheiten</u>	<u>10</u>	<u>45,5</u>	<u>52</u>	<u>75,4</u>	<u>16</u>	<u>76,2</u>	<u>78</u>	<u>69,6</u>
- Gallengangatresie	6	27,3	48	69,6	16	76,2	70	62,5
- Alagille-Syndrom	4	18,2	4	5,8	0	-	8	7,1
<u>Stoffwechselerkrankungen</u>	<u>6</u>	<u>27,3</u>	<u>7</u>	<u>10,1</u>	<u>1</u>	<u>4,8</u>	<u>14</u>	<u>12,5</u>
- Morbus Byler (PFIC)	2	9,1	3	4,3	0	-	5	4,5
- Morbus Wilson	1	4,5	0	-	0	-	1	0,9
- Alpha 1 -Antitrypsinmangel	1	4,5	0	-	0	-	1	0,9
- Hyperoxalurie	2	9,1	3	4,3	0	-	5	4,5
- Glykogenose Typ IV	0	-	0	-	1	4,8	1	0,9
- neonatale Hämochromatose	0	-	1	1,5	0	-	1	0,9
<u>Verschiedenes</u>	<u>6</u>	<u>27,3</u>	<u>10</u>	<u>14,5</u>	<u>4</u>	<u>19,0</u>	<u>20</u>	<u>17,9</u>
- neonatale Hepatitis	0	-	4	5,8	2	9,5	6	5,4
- primär sklerosierende Cholangitis	2	9,1	0	-	0	-	2	1,8
- Leberfibrose ¹⁾	1	4,5	1	1,5	0	-	2	1,8
- Hämangioendotheliom	0	-	1	1,5	0	-	1	0,9
- kryptogene Zirrhose	1	4,5	2	2,9	0	-	3	2,7
- akutes Leberversagen								
- unklarer Genese	1	4,5	1	1,5	1	4,8	3	2,7
- V.a. Autoimmunhepatitis	1	4,5	1	1,5	0	-	2	1,8
- Knollenblätterpilzvergiftung	0	-	0	-	1	4,8	1	0,9

¹⁾ chol. ang. dyspl. Pseudozirrhose

3.2 Beschreibung der Spender

Das Alter der Spender unterschied sich nicht zwischen den drei Untersuchungsgruppen. Die durchschnittlich ältesten Spender (34,5 Jahre) fanden sich in der small-for-size Gruppe, die jüngsten Spender (26,2 Jahre) hingegen in der large-for-size Gruppe. Auch das Körpergewicht der Spender war zwischen den drei Untersuchungsgruppen nicht signifikant verschieden. Dabei waren die Spender in der small-for-size Gruppe am schwersten (76,1 kg) und in der large-for-size Gruppe (62,9 kg) am leichtesten. Die Donor-to-recipient-body-weight ratio (DRWR) unterschied sich signifikant zwischen den drei Untersuchungsgruppen (Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,001$), diese Aussage ergab sich allerdings zwingend bei vergleichbaren Spender- aber verschiedenen Empfänger Körpergewichten in den drei Gruppen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Alter (Jahre), Geschlecht und Körpergewicht (kg) der Spender sowie Donor-to-recipient-body-weight-ratio (DRWR), Art der Spende Darstellung für das Gesamtkollektiv der Empfänger und die Untersuchungsgruppen								
Parameter der Spender	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
Alter:								
MW \pm SD	34,5 \pm 9,4		30,0 \pm 11,0		26,2 \pm 13,8		30,2 \pm 11,5	
Median	35		31		23		32	
Min. - Max.	15 - 61		1 - 64		3 - 51		1 - 64	
Gewicht:								
MW \pm SD	76,1 \pm 10,8		68,7 \pm 18,6		62,9 \pm 20,6		69,0 \pm 18,1	
Median	76		70,5		65		72	
Min. - Max.	50 - 100		10 - 110		15 - 98		10 - 110	
DRWR:								
MW \pm SD	3,89 \pm 1,25		8,80 \pm 3,64		10,53 \pm 4,18		8,19 \pm 4,06	
Median	3,75		8,47		10,71		7,97	
Min. - Max.	1,86 - 7,41		0,73 - 17,35		1,87 - 18,88		0,73 - 18,88	
Geschlecht:								
- männlich	15	68,2%	39	57,4%	12	57,1%	66	59,5%
- weiblich	7	31,8%	29	42,6%	9	42,9%	45	40,5%
Art der Spende:								
- Lebendspende	14	63,6%	43	62,3%	6	28,6%	63	56,3%
- Post mortem Spende	8	36,4%	26	37,7%	15	71,4%	49	43,7%

Die Geschlechterverteilung der Spender war zwischen den drei Untersuchungsgruppen nicht signifikant verschieden. Der Anteil von Post-mortem Spenden lag im Gesamtkollektiv bei 43,7 %. Innerhalb der drei Untersuchungsgruppen waren diesbezüglich signifikante (Chi²-Test: p = 0,018) Unterschiede erkennbar. Während der Anteil von Post-mortem Spenden mit 36,4 % in der Gruppe small-for-size und 37,7 % in der Gruppe medium-for-size fast gleich hoch war, erhielten in der large-for-size Gruppe 71,4% und damit fast doppelt so viele Kinder ein Post-mortem Spendeorgan

3.3 Charakterisierung der Transplantate

In den Gruppen small-for-size und medium-for-size wurden deutlich häufiger als in der large-for-size Gruppe Transplantate von Lebendspendern verwendet, wohingegen in der Gruppe large-for-size am häufigsten Split-Lebern (Post-mortem Spenden) transplantiert wurden. In der small-for-size Gruppe wurden weder Vollorgane noch reduced-size Lebern verwendet (siehe Tabelle 10).

Lebertransplantat	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LRT	14	63,6	43	62,3	6	28,6	63	56,3
SLT	8	36,4	23	33,3	11	52,4	42	37,5
RLT	-	-	2	2,9	2	9,5	4	3,6
Vollorgan	-	-	1	1,4	2	9,5	3	2,7

LRT = Leberlebendspende; SLT = Split-Leber (Post mortem Spende), RLT = reduced size-Leber (Post-mortem Spende)

An transplantierten Segmenten wurden in der Gruppe small-for-size, medium-for-size und large-for-size in jeweils etwa 90% der Fälle eine 2-Segment-Leber (links-lateraler Lappen, Segment 2+3 nach Couinaud) übertragen. In den Gruppen medium-for-size und large-for-size wurden in Einzelfällen Vollorgane transplantiert (siehe Tabelle 11).

	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Segment 2,3	20	90,9	63	91,4	19	90,5	102	91,1
Segm. 1,2,3,4	2	9,1	-	-	-	-	2	1,8
Segm. 1,4,5,6,7,8	-	-	2	2,9	-	-	2	1,8
Segm. 4,5,6,7,8	-	-	1	1,4	-	-	1	0,9
Segm. 5,6,7,8	-	-	2	2,9	-	-	2	1,8
Vollorgan (8 Segm.)	-	-	1	1,4	2	9,5	3	2,7

Zwischen den drei Untersuchungsgruppen war das mittlere tatsächliche Transplantatgewicht zwischen den drei Gruppen signifikant verschieden (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0.004$), Das ideale Transplantatgewicht unterschied sich signifikant zwischen den drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test: $p < 0,001$). Die GRWR und die GSLWR waren erwartungsgemäß in der Gruppe small-for-size am niedrigsten und in der Gruppe large-for-size am höchsten (siehe Tabelle 12). Das Verhältnis der GSLWR, berechnet nach der UKE-Kinderformel zum Körpergewicht der Empfänger wird in Abbildung 1 dargestellt.

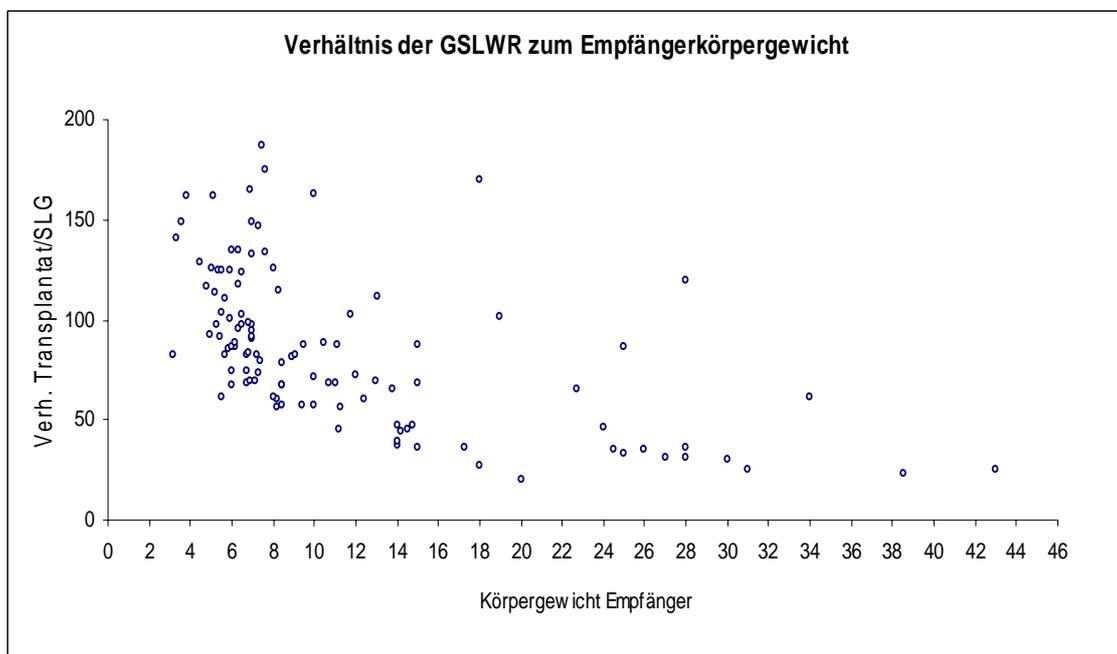


Abbildung 1: Verhältnis der Transplantatgröße nach der Graft-to-standard-liver-weight ratio und dem Empfängerkörpergewicht

Tabelle 12: Tatsächliches Transplantatgewicht (g), ideales Transplantatgewicht (g) Verhältnis Transplantatgewicht zu Empfängergewicht (GRWR in %) und Verhältnis des tatsächlich transplantierten Organgewichts zum errechneten Standardlebergewicht (GSLWR in %) im Gesamtkollektiv und den Unter- suchungsgruppen				
Parameter	small-for-size (n=22)	medium-for-size (n=69)	large-for-size (n=21)	gesamt (n=112)
tats. Transp.-Gew.:				
MW \pm SD	242 \pm 56	288 \pm 141	380 \pm 173	296 \pm 142
Median	231,5	250	325	255
Min. - Max.	130 - 360	120 - 1000	200 - 1008	120 - 1008
ideal. Trans.-Gew.:				
MW \pm SD	721 \pm 230	350 \pm 149	258 \pm 94	406 \pm 226
Median	721	301	242	317
Min. - Max.	407 - 1264	145 - 958	141 - 592	141 - 1264
tats. GRWR:				
MW \pm SD	1,17 \pm 0,32	3,30 \pm 0,88	5,73 \pm 0,85	3,34 \pm 1,62
Median	1,21	3,28	5,62	3,27
Min. - Max.	0,64 - 1,65	1,73 - 5,54	4,27 - 7,63	0,64 - 7,63
ideale GRWR*				
MW	3,30 \pm 0,25	3,96 \pm 0,47	3,95 \pm 0,51	3,84 \pm 0,51
Median	3,32	3,95	3,92	3,85
Min. - Max.	2,80 - 3,81	2,82 - 5,04	2,64 - 4,73	2,64 - 5,04
GSLWR %:				
MW \pm SD	35,3 \pm 8,2	83,0 \pm 18,0	145,5 \pm 19,0	85,3 \pm 38,2
Median	35,7	82,7	140,8	82,6
Min. - Max.	19,7 - 46,9	55,8 - 124,0	125,1 - 187,0	19,7 - 187,0

* ideale Graft-to-recipient-weight ratio nach der UKE - Kinderformel

3.4 Intraoperative Parameter

3.4.1 Kalte und warme Ischämiezeit, Operationsdauer

Bei den auswertbaren 104 Fällen mit Angaben zur kalten Ischämiezeit war diese zwar in der Gruppe large-for-size mit durchschnittlich 449 Minuten am längsten und in der Gruppe small-for-size mit 358 Minuten am kürzesten, aber der Unterschied war nicht signifikant. Die warme Ischämiezeit war mit einer durchschnittlichen Dauer von 52 - 56 Minuten ebenfalls nicht signifikant verschieden und auch die mittlere Operationsdauer unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Untersuchungsgruppen (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: kalte und warme Ischämiezeit sowie Operationsdauer (jeweils in Min.) im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen				
Parameter	small-for-size	medium-for-size	large-for-size	gesamt
kalte Ischämiezeit:	n=19	n=64	n=20	n=103
MW \pm SD	358 \pm 156	416 \pm 206	449 \pm 185	411 \pm 194
Median	340	353	370	360
Min. - Max.	160 - 843	90 - 1042	255 - 998	90 - 1042
warme Ischämiez.:	n=9	n=28	n=12	n=49
MW \pm SD	52 \pm 14	56 \pm 13	56 \pm 6	55 \pm 12
Median	55	56	58	55
Min. - Max.	30 - 70	32 - 90	41 - 65	30 - 90
OP-Dauer:	n=22	n=68	n=21	n=111
MW \pm SD	416 \pm 69	418 \pm 90	373 \pm 60	409 \pm 82
Median	420	417,5	365	410
Min. - Max.	280 - 520	270 - 660	210 - 480	210 - 660

3.4.2 Intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma

Der mittlere Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten unterschied sich signifikant zwischen den drei Untersuchungsgruppen. Die Patienten der small-for-size Gruppe erhielten im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht signifikant (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,003$) weniger Erythrozytenkonzentrat als die Patienten der medium- oder large-for-size Gruppen.

Der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten unterschied sich ebenfalls zwischen den drei Untersuchungsgruppen, so erhielten Kinder der small-for-size Gruppe signifikant weniger Thrombozytenkonzentrat als Kinder der medium-for-size oder large-for-size Gruppe ($p = 0,045$). Auch der FFP-Verbrauch unterschied sich signifikant zwischen den drei Untersuchungsgruppen ($p = 0,005$). Patienten der Gruppe small-for-size erhielten signifikant weniger Fresh Frozen Plasma als die Patienten der Gruppen medium-for-size oder large-for-size. Patienten der large-for-size Gruppe erhielten die höchste FFP-Menge (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Gabe von Erythrozytenkonzentrat (EK in ml/kg Körpergewicht), Thrombozytenkonzentrat (TK in ml/kg Körpergewicht) und Fresh Frozen Plasma (FFP in ml/kg KG) im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen				
Parameter	small-for-size	medium-for-size	large-for-size	gesamt
EK:	n=22	n=69	n=20	n=111
MW \pm SD	67,9 \pm 45,8	119,9 \pm 97,9	188,7 \pm 192,5	122,0 \pm 118,8
Median	58	93	117,5	89
Min. - Max.	0 - 200	8 - 540	50 - 723	0 - 723
TK:	n=22	n=69	n=20	n=111
MW \pm SD	3,6 \pm 7,5	11,2 \pm 19,2	11,9 \pm 19,1	9,8 \pm 1,7
Median	0	0	0	0
Min. - Max.	0 - 27	0 - 112	0 - 63	0 - 112
FFP:	n=22	n=69	n=20	n=111
MW \pm SD	116,4 \pm 86,0	162,1 \pm 125,3	241,9 \pm 223,7	167,4 \pm 145,9
Median	86,5	123	167,5	123
Min. - Max.	7 - 340	45 - 783	63 - 1000	7 - 1000

3.4.3 Goretex-Patch

Ein sekundärer Bauchdeckenverschluss mittels Goretex-Patch wurde im Gesamtkollektiv bei 25% (n = 28) der Transplantationen durchgeführt. Besonders hoch war der Anteil in der large-for-size Gruppe mit 57,1% (n = 12), wohingegen in der medium-for-size Gruppe 20,3 % (n = 14) und in der small-for-size Gruppe nur 9,1% (n = 2) einen Patchverschluß benötigten. Die Häufigkeitsunterschiede waren mit $p < 0,001$ (Chi²-Test) signifikant.

3.4.4 Postoperative intensivmedizinische Aufenthaltsdauer

Die postoperative Dauer der intensivmedizinischen Betreuung unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Untersuchungsgruppen (siehe Tabelle 16).

Tabelle 15: Postoperative intensivmedizinische Liegedauer				
Parameter	small-for-size (n=22)	medium-for-size (n=69)	large-for-size (n=21)	gesamt (n=112)
Int.auf.dauer				
MW \pm SD	5,4 \pm 2,9	7,7 \pm 6,5	8,5 \pm 5,6	7,4 \pm 5,8
Median	4,5	6,0	8,0	6,0
Min. - Max.	1 - 13	1 - 37	1 - 25	1 - 37

3.5 Laborchemische Parameter

3.5.1 Analyse der Laborparameter

3.5.1.1 GOT

Über den 28tägigen Beobachtungszeitraum hinweg kam es in allen drei Untersuchungsgruppen nach einem operationsbedingten deutlichen Anstieg am 1. postoperativen Tag, zu einer signifikanten Reduktion der GOT im Serum auf nur noch leicht erhöhte Werte am 28. Beobachtungstag. Präoperativ unterschieden sich die Gruppen bezüglich der mittleren GOT-Werte nicht signifikant voneinander am 1. postoperativen Tag jedoch wiesen die Transplantierten der small-for-size Gruppe mit einer mittleren Konzentration von 265 U/l die signifikant niedrigsten und die large-for-size Patienten mit 791 U/l die höchsten GOT-Werte ($p = 0,0119$) auf. Danach glichen sich die GOT-Unterschiede im weiteren Verlauf an. Am Ende der zweiten postoperativen Woche hatten sich die Werte in allen Gruppen nahezu normalisiert - siehe Abbildung 2 (Darstellung der Mediane) und Tabelle 16 (Mittelwerte und Standardabweichung).

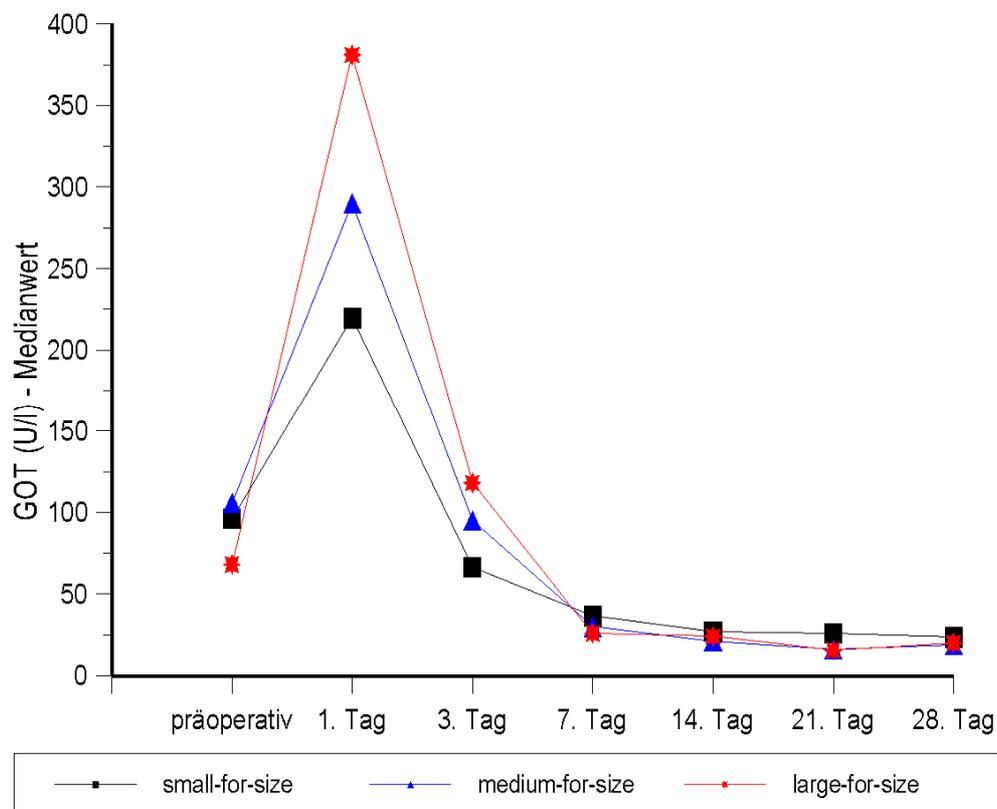


Abbildung 2: Veränderung der GOT-Konzentration (U/l) im Serum in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Zeitraum

Tabelle 16: GOT-Konzentration im Serum (U/l) über den Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p-Wert ²
Gruppe small-for-size								
präoperativ	18	181,0	255,8	96,0	10	1072	< 0,001	#
1. Tag postop.	22	264,5	158,1	219,5	83	662		*
3. Tag postop.	22	130,4	139,4	66,5	20	539		#
7. Tag postop.	20	110,4	204,3	36,5	15	903		#
14. Tag postop.	18	60,9	133,8	27,0	7	588		#
21. Tag postop.	14	32,2	24,5	26,0	10	93		#
28. Tag postop.	12	26,4	17,3	23,5	11	72		#
Gruppe medium-for-size								
präoperativ	52	126,6	87,8	106,0	12	438	< 0,001	#
1. Tag postop.	68	633,1	777,9	290,0	72	4473		*
3. Tag postop.	67	222,7	284,4	95,0	19	1320		#
7. Tag postop.	64	45,5	43,7	30,0	2	204		#
14. Tag postop.	59	32,3	36,2	21,0	6	196		#
21. Tag postop.	51	29,2	52,5	16,0	2	372		#
28. Tag postop.	37	34,6	39,8	19,0	8	162		#
Gruppe large-for-size								
präoperativ	19	144,1	167,2	68,0	28	616	< 0,001	#
1. Tag postop.	21	790,9	830,4	381,0	84	3192		*
3. Tag postop.	21	274,1	430,5	118,0	15	1720		#
7. Tag postop.	21	142,4	496,1	26,0	9	2304		#
14. Tag postop.	20	40,4	65,5	24,0	9	310		#
21. Tag postop.	16	20,4	17,3	15,5	8	65		#
28. Tag postop.	13	28,0	21,5	20,0	8	83		#
Gesamtkollektiv								
präoperativ	89	141,5	153,2	101,0	10	1072	< 0,001	
1. Tag postop.	111	589,9	727,1	281,0	72	4473		
3. Tag postop.	110	214,1	298,1	89,5	15	1720		
7. Tag postop.	105	77,2	240,4	31,0	2	2304		
14. Tag postop.	97	39,3	70,2	22,0	6	588		
21. Tag postop.	81	27,9	43,5	16,0	2	372		
28. Tag postop.	62	31,6	33,0	20,0	8	162		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 7 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

Die Signifikanzprüfungen durch den Kruskal-Wallis-Test (p-Wert ²: #,*) dieser und der folgenden Laborwerttabellen beziehen sich auf die Unterschiede der durchschnittlichen Rangzahlen in den Gruppen.

3.5.1.2 GOT/ GSLWR-Quotient

Der Quotient aus GOT und GSLWR (Graft-to-standard-liver-weight-ratio) unterschied sich zwischen den drei Transplantationsgruppen jetzt signifikant an jedem der sechs Untersuchungszeitpunkte. Es kam zu einer Umkehr der Gruppenverhältnisse so das jetzt die Patienten mit small-for-size Transplantaten (MW 826 U/l am 1. postop.Tag) die signifikant höchsten und jene mit large-for-size Transplantaten die niedrigsten Werte (MW 572 U/l am 1. postop.Tag) aufwiesen. In allen drei Transplantationsgruppen kam es nach dem 1. postoperativen Tag zu einem erheblichen Abfall des GOT / GSLWR-Quotienten bis zum 28. Tag, wobei die Werte durch die Quotientenbildung auch am Ende der vierten Beobachtungswoche in der small-for-size und der medium-for-size Gruppe leicht erhöht blieben (vgl. Abbildung 3, Med. und Tabelle 17, MW).

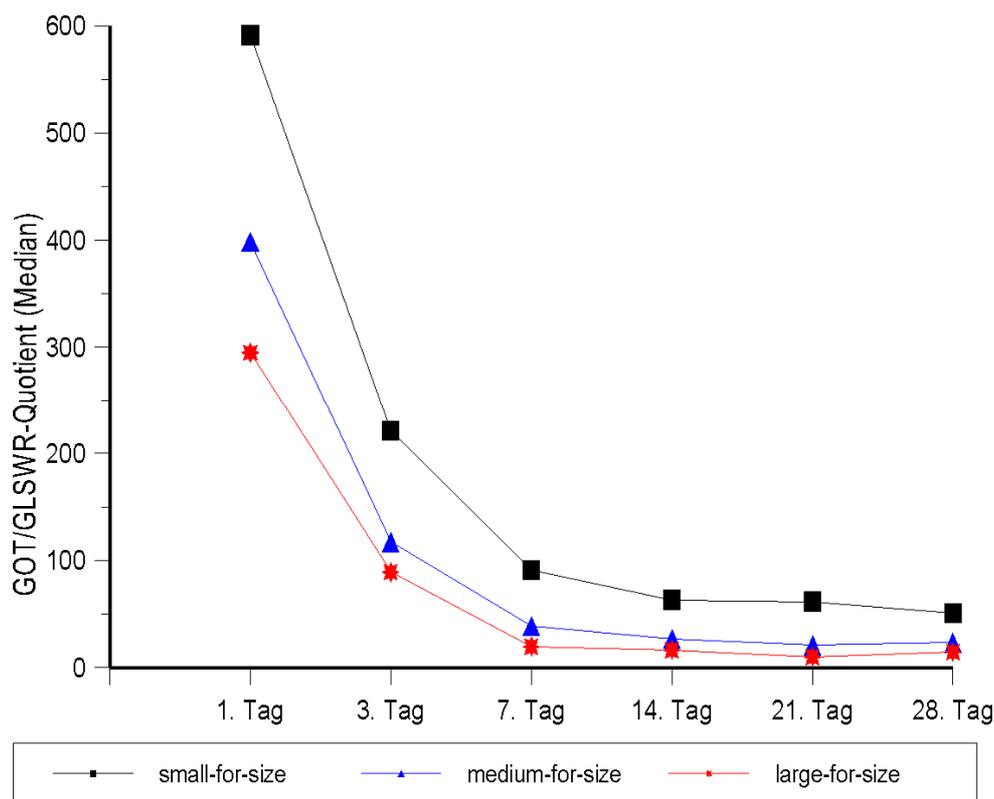


Abbildung 3: Veränderung der GOT/ GSLWR-Ratio in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Beobachtungszeitraum.

Tabelle 17: GOT/GSLWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p-Wert ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	22	825,6	632,9	591,4	230,2	2757,0	<0,0001	*
3. Tag postop.	22	410,0	461,5	221,2	43,7	1502,6		*
7. Tag postop.	20	401,5	1000,9	91,1	42,5	4576,4		*
14. Tag postop.	18	171,5	378,8	63,2	19,4	1661,1		*
21. Tag postop.	14	92,2	84,9	61,4	21,8	319,3		*
28. Tag postop.	12	79,2	69,3	50,9	24,0	268,7		*
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	68	745,2	857,2	398,2	99,9	4840,7	<0,0001	*
3. Tag postop.	67	273,6	341,2	117,1	25,4	1451,2		*
7. Tag postop.	64	56,6	51,4	38,6	0	234,7		*
14. Tag postop.	59	41,8	47,4	26,7	5,8	236,8		*
21. Tag postop.	51	40,1	84,1	20,7	2,7	604,2		*
28. Tag postop.	37	42,7	43,6	23,1	7,8	173,1		*
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	21	572,4	647,3	295,0	49,3	2540,6	<0,0001	*
3. Tag postop.	21	192,5	308,5	89,1	11,1	1159,2		*
7. Tag postop.	21	91,8	306,8	19,4	5,5	1427,1		*
14. Tag postop.	20	26,6	37,7	16,2	6,6	177,6		*
21. Tag postop.	16	14,6	14,0	9,9	4,9	458,8		*
28. Tag postop.	13	19,7	17,5	14,3	5,6	66,4		*
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	111	728,4	779,0	466,2	49,3	4840,7	<0,0001	
3. Tag postop.	110	285,4	365,9	119,3	11,1	1502,6		
7. Tag postop.	105	129,3	469,6	39,1	0	4576,4		
14. Tag postop.	97	62,8	172,6	26,7	5,8	1661,1		
21. Tag postop.	81	44,1	78,8	20,8	2,7	604,2		
28. Tag postop.	62	44,9	49,2	24,3	5,6	268,7		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.1.3 GOT/ GRWR-Quotient

Der Quotient aus GOT und GRWR (Graft-to-recipient-weight ratio) unterschied sich zwischen den drei Transplantationsgruppen signifikant an jedem der sechs postoperativen Zeitpunkte der laborchemischen Bestimmung. Die Patienten mit small-for-size Transplantaten wiesen dabei die signifikant höchsten (MW 256 U/l am 1. postop.Tag) und jene mit large-for-size Transplantaten die niedrigsten Quotienten (MW192 U/l am 1. postop.Tag) auf. Allerdings reduzierten sich die Werte in allen drei Gruppen mit zunehmender GRWR, so dass es zu nicht den Transplantatgrößen entsprechenden Verschiebungen und Verzerrungen innerhalb und zwischen den Gruppen kam (vgl. Abbildung 4, Med. und Tabelle 18, MW).

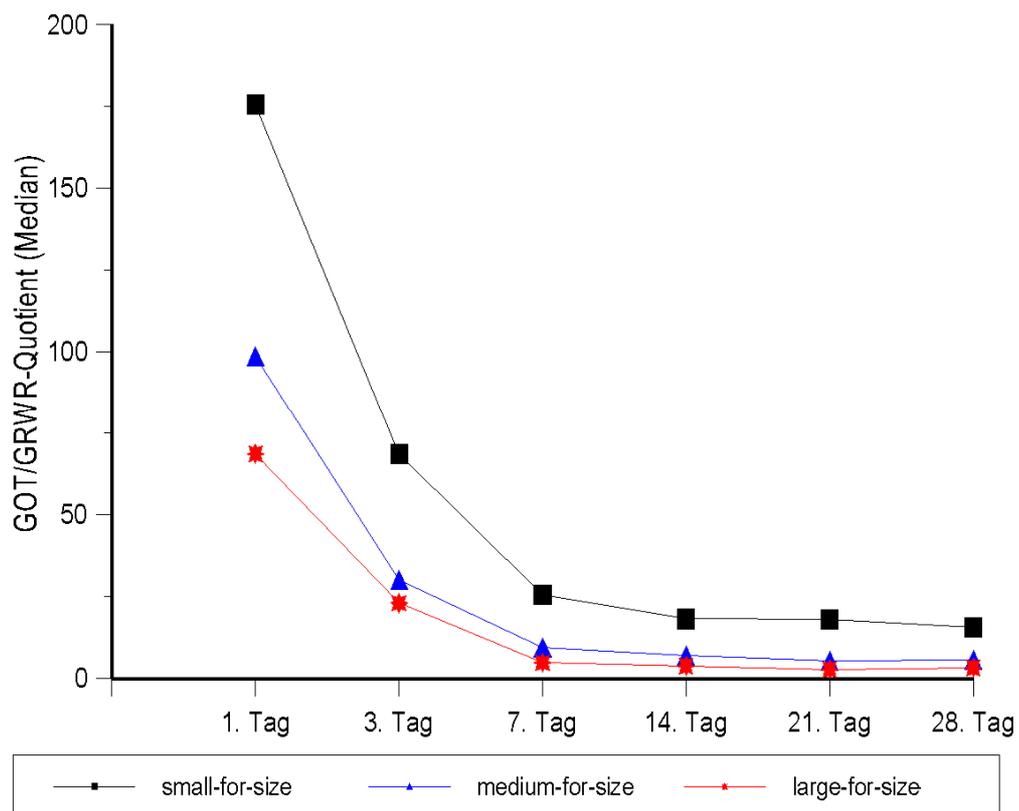


Abbildung 4: Veränderung der GOT/GRWR-Ratio in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Beobachtungszeitraum

Tabelle 18: GOT / GRWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p-Wert ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	22	255,9	204,6	175,6	62,2	836,9	< 0,001	*
3. Tag postop.	22	130,5	154,8	68,5	13,3	531,3		*
7. Tag postop.	20	122,4	303,9	25,4	12,2	1389,2		*
14. Tag postop.	18	51,1	113,8	18,1	5,2	499,6		*
21. Tag postop.	14	28,0	27,0	17,9	6,6	103,3		*
28. Tag postop.	12	23,8	21,1	15,6	7,1	81,0		*
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	68	185,7	196,7	98,6	24,6	960,7	< 0,001	*
3. Tag postop.	67	71,3	92,9	30,1	6,0	494,4		*
7. Tag postop.	64	14,6	13,4	9,3	0	61,4		*
14. Tag postop.	59	10,8	13,2	6,9	1,8	75,4		*
21. Tag postop.	51	10,5	23,6	5,2	0,6	170,0		*
28. Tag postop.	37	10,7	11,0	5,5	1,8	43,6		*
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	21	147,4	167,7	68,5	15,0	608,2	< 0,001	*
3. Tag postop.	21	48,8	78,1	22,9	2,8	316,8		*
7. Tag postop.	21	21,9	72,0	4,7	1,1	335,7		*
14. Tag postop.	20	7,7	14,3	3,7	1,7	67,3		*
21. Tag postop.	16	3,6	3,3	2,6	1,0	12,3		*
28. Tag postop.	13	5,0	4,2	3,1	1,3	14,7		*
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	111	192,4	194,7	118,8	15,0	960,7	< 0,001	
3. Tag postop.	110	78,9	108,2	33,0	2,8	531,3		
7. Tag postop.	105	36,6	140,5	10,9	0	1389,2		
14. Tag postop.	97	17,7	51,9	7,4	1,7	499,6		
21. Tag postop.	81	12,2	23,0	5,7	0,6	170,0		
28. Tag postop.	62	12,1	14,0	6,2	1,3	81,0		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 7 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

² # = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.2.1 GPT

Die GPT im Serum sank in allen drei Untersuchungsgruppen nach einem direkten postoperativen Anstieg zügig über 28 Tage bis auf nahezu normale Werte ab. Vergleicht man die drei Untersuchungsgruppen jeweils an den einzelnen Messzeitpunkten, so unterschieden sie sich präoperativ nicht voneinander. Am 1. postoperativen Tag wiesen die Transplantierten der small-for-size Gruppe mit im Mittel 364 U/l die signifikant niedrigsten und die large-for-size Patienten mit 735 U/l die höchsten GPT-Werte auf. Danach glichen sich die drei Gruppen rasch an, so dass am Ende des Betrachtungszeitraumes keine Unterschiede mehr festzustellen waren - siehe Abbildung 5 (Darstellung der Mediane) und Tabelle 19 (Mittelwerte und SD).

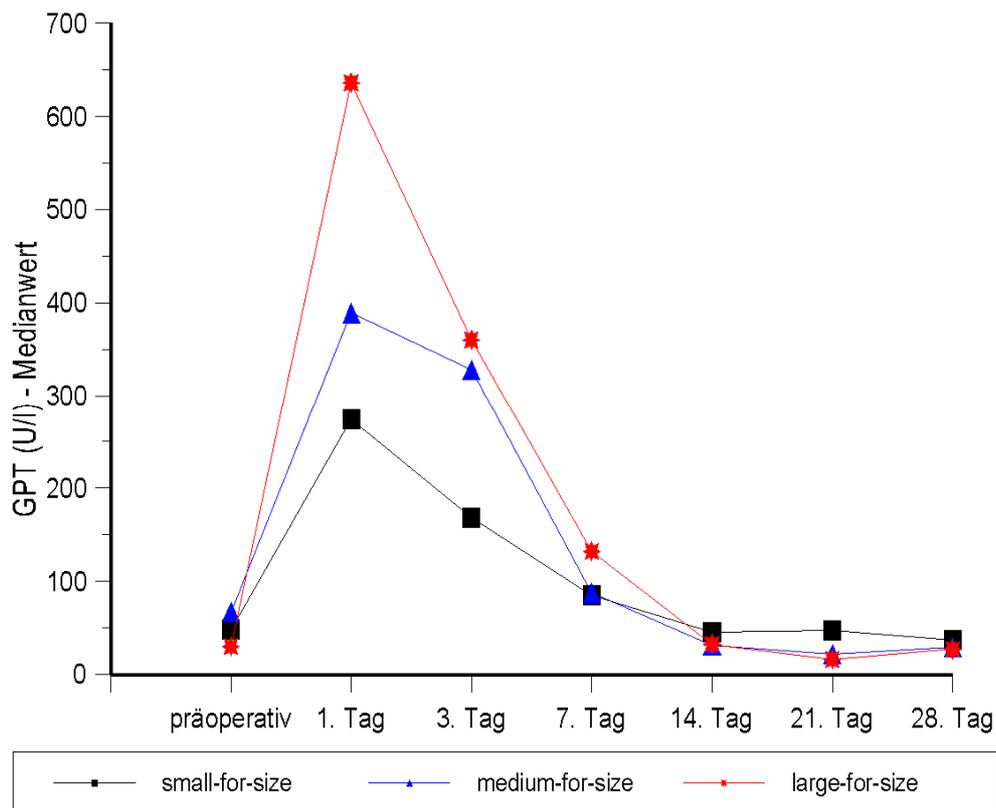


Abbildung 5: Veränderung der GPT-Konzentration (U/l) im Serum in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 30tägigen Zeitraum

Tabelle 19: GPT-Konzentration im Serum (U/l) über den Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p-Wert ²
Gruppe small-for-size								
präoperativ	18	166,8	344,3	48,0	6	1479	< 0,001	#
1. Tag postop.	22	363,8	396,0	274,0	51	1930		*
3. Tag postop.	22	260,5	235,1	168,0	10	990		*
7. Tag postop.	20	160,1	217,1	85,0	13	768		#
14. Tag postop.	18	76,6	92,8	45,5	3	390		#
21. Tag postop.	14	61,5	65,6	47,0	6	247		#
28. Tag postop.	12	53,0	58,3	37,0	3	205		#
Gruppe medium-for-size								
präoperativ	50	99,6	122,9	67,0	6	818	< 0,001	#
1. Tag postop.	68	618,0	670,1	389,0	62	3806		*
3. Tag postop.	67	472,3	461,0	328,0	38	2365		*
7. Tag postop.	64	135,2	133,2	87,5	8	744		#
14. Tag postop.	59	46,4	79,2	31,0	5	596		#
21. Tag postop.	51	49,4	144,9	22,0	2	1044		#
28. Tag postop.	37	49,3	74,9	29,0	3	390		#
Gruppe large-for-size								
präoperativ	19	147,2	358,3	30,0	9	1566	< 0,001	#
1. Tag postop.	21	734,8	620,9	636,0	73	2376		*
3. Tag postop.	21	720,2	1038,3	360,0	51	3940		*
7. Tag postop.	21	235,5	385,1	132,0	22	1800		#
14. Tag postop.	20	47,7	48,0	32,5	13	200		#
21. Tag postop.	16	21,3	16,0	16,0	6	54		#
28. Tag postop.	13	32,8	27,7	27,0	8	108		#
Gesamtkollektiv								
präoperativ	89	123,9	244,5	61,0	6	1566	< 0,001	
1. Tag postop.	111	589,7	623,1	368,0	51	3806		
3. Tag postop.	110	477,2	598,4	266,5	10	3940		
7. Tag postop.	105	160,0	222,2	95,0	8	1800		
14. Tag postop.	97	52,3	76,9	31,0	3	596		
21. Tag postop.	81	45,9	118,5	22,0	2	1044		
28. Tag postop.	62	46,6	64,2	29,0	3	390		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 7 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.2.2 GPT / GSLWR-Quotient

Die aus den Quotienten GPT und GSLWR (Graft-to-standard-liver-weight ratio) errechneten Werte unterschieden sich zwischen den drei Transplantationsgruppen signifikant an jedem der sechs Untersuchungszeitpunkte. Die Patienten mit small-for-size Transplantaten wiesen nun die höchsten und jene mit large-for-size Transplantaten die niedrigsten mittleren Quotienten auf. In allen drei Transplantationsgruppen kam es nach dem 1. postoperativen Tag zu einem erheblichen Abfall des GPT/GSLWR-Quotienten, wobei die Werte rein rechnerisch kein normales Niveau erreichen konnten (siehe Abbildung 6, Med. und Tabelle 20, MW).

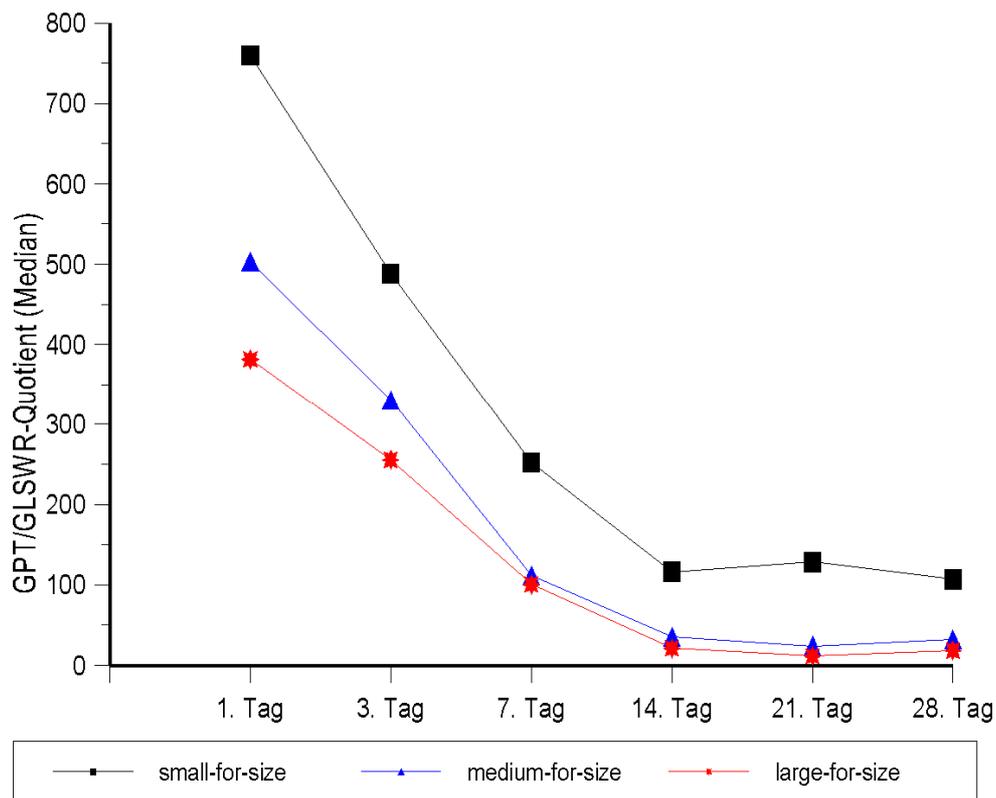


Abbildung 6: Veränderung der GPT/GSLWR-Ratio in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Beobachtungszeitraum

Tabelle 20: GPT / GSLWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	22	1095,3	1131,9	760,0	111,5	4449,7	<0,0001	*
3. Tag postop.	22	799,9	723,9	488,5	21,8	2759,9		*
7. Tag postop.	20	512,5	870,2	252,1	28,4	3892,2		*
14. Tag postop.	18	214,1	267,7	116,3	6,5	1101,8		*
21. Tag postop.	14	188,4	253,4	128,3	13,4	985,9		*
28. Tag postop.	12	173,6	230,0	106,8	6,5	765,2		*
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	68	736,0	778,1	503,3	79,8	4118,9	<0,0001	*
3. Tag postop.	67	582,6	585,7	330,3	56,1	3163,2		*
7. Tag postop.	64	164,8	149,1	111,5	10,4	783,0		*
14. Tag postop.	59	58,9	98,7	35,6	5,6	720,1		*
21. Tag postop.	51	68,9	234,8	24,0	2,7	1695,8		*
28. Tag postop.	37	57,1	71,7	32,2	5,2	314,4		*
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	21	527,2	486,4	381,7	42,8	1900,7	<0,0001	*
3. Tag postop.	21	502,8	745,1	255,5	29,9	2655,5		*
7. Tag postop.	21	159,6	242,4	100,5	13,6	1114,9		*
14. Tag postop.	20	32,4	31,0	21,2	8,6	123,1		*
21. Tag postop.	16	14,5	10,6	11,2	3,7	39,2		*
28. Tag postop.	13	22,7	21,2	18,1	5,6	86,4		*
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	111	767,7	830,4	511,5	42,8	4449,7	<0,0001	
3. Tag postop.	110	610,8	648,5	350,4	21,8	3163,2		
7. Tag postop.	105	230,0	426,7	115,1	10,4	3892,2		
14. Tag postop.	97	82,3	151,2	34,1	5,6	1101,8		
21. Tag postop.	81	78,8	218,9	24,0	2,7	1695,8		
28. Tag postop.	62	72,5	123,9	31,5	5,2	765,2		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.2.3 GPT / GRWR-Quotient

Der Quotient aus GPT und GRWR unterschied sich an jedem der sechs Labormesszeitpunkte zwischen den drei Transplantationsgruppen signifikant. Die Patienten mit small-for-size Transplantaten wiesen dabei die höchsten und die Patienten mit large-for-size Transplantaten die niedrigsten mittleren GPT/GRWR-Quotienten auf. In allen drei Transplantationsgruppen kam es nach dem ersten, postoperativen Tag zu einem erheblichen Absinken des Quotienten bis zum 28. postoperativen Tag bis auf normale Werte (siehe Abbildung 7, Med. und Tabelle 21, MW).

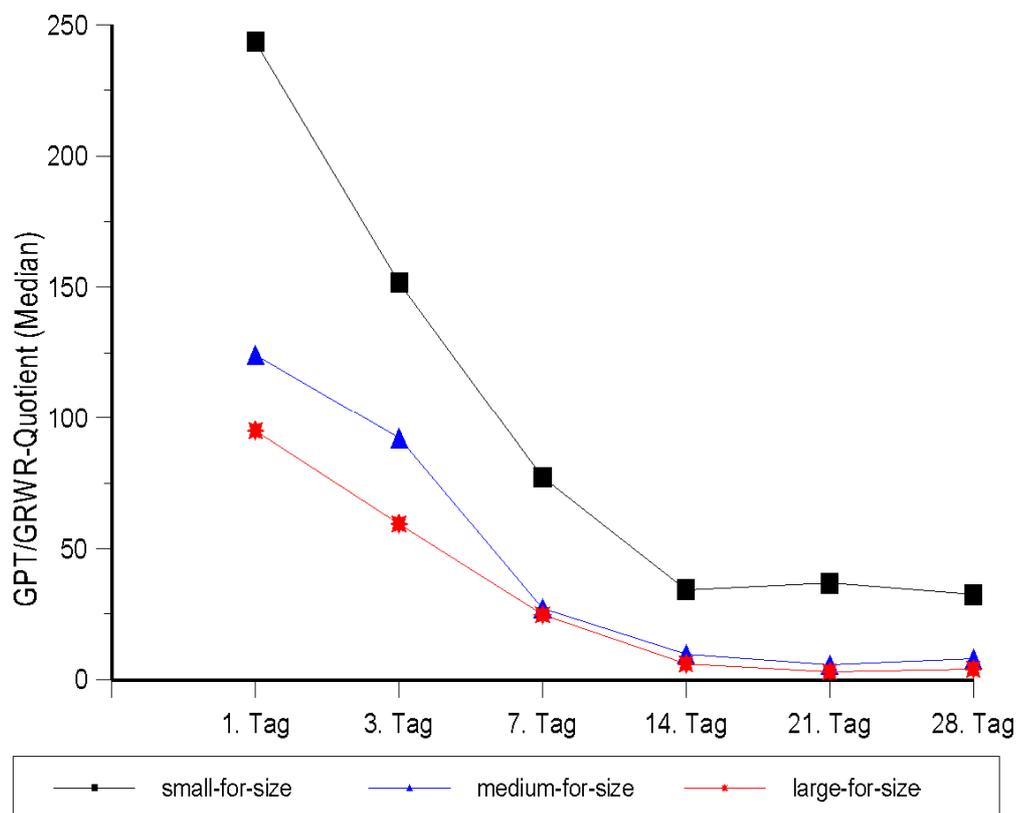


Abbildung 7: Veränderung der GPT / GRWR-Ratio in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Beobachtungszeitraum

Tabelle 21: GPT/GRWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	22	335,6	341,5	243,5	34,0	1350,7	< 0,0001	*
3. Tag postop.	22	249,5	231,4	151,8	6,6	868,9		*
7. Tag postop.	20	155,8	263,7	77,2	8,6	1181,5		*
14. Tag postop.	18	64,4	81,3	34,3	2,0	331,3		*
21. Tag postop.	14	58,4	82,2	36,7	3,8	319,0		*
28. Tag postop.	12	53,3	71,0	32,3	2,0	230,6		*
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	68	188,6	196,1	124,3	20,7	935,7	< 0,0001	*
3. Tag postop.	67	154,2	175,3	92,2	13,2	1122,0		*
7. Tag postop.	64	42,8	39,2	27,1	2,7	173,6		*
14. Tag postop.	59	15,4	26,3	9,6	1,4	187,0		*
21. Tag postop.	51	18,1	66,0	5,7	0,6	477,2		*
28. Tag postop.	37	14,2	18,3	7,8	1,4	81,7		*
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	21	134,0	119,9	95,0	13,0	421,5	< 0,0001	*
3. Tag postop.	21	127,0	186,2	59,4	9,1	725,7		*
7. Tag postop.	21	39,2	57,1	24,7	2,8	262,2		*
14. Tag postop.	20	8,6	8,6	6,0	1,8	33,3		*
21. Tag postop.	16	3,7	2,6	3,0	0,7	9,0		*
28. Tag postop.	13	5,5	4,7	4,0	1,3	19,1		*
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	111	207,4	229,9	125,5	13,0	1350,7	< 0,0001	
3. Tag postop.	110	168,1	192,5	100,4	6,6	1122,0		
7. Tag postop.	105	63,6	127,6	29,1	2,7	1181,5		
14. Tag postop.	97	23,1	44,8	9,4	1,4	331,3		
21. Tag postop.	81	22,2	64,3	5,7	0,6	477,2		
28. Tag postop.	62	20,0	37,3	7,7	1,3	230,6		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.3.1 GLDH

Die Aktivität der GLDH im Serum sank in alle drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) nach einem erheblichen Anstieg am 1. postoperativen Tag im Verlauf jeweils signifikant ab. Vergleicht man die drei Untersuchungsgruppen jeweils an den einzelnen Messzeitpunkten, so unterschieden sich die mittleren GLDH-Aktivitäten präoperativ nicht voneinander. Am 1. postoperativen Tag wiesen die Transplantierten der small-for-size-Gruppe mit einem Mittelwert von 206 U/L die signifikant niedrigsten und die large-for-size-Patienten mit 682 U/L die signifikant höchsten GLDH-Werte auf. Danach glichen sich die Unterschiede der GLDH-Aktivität an, bis eine Normalisierung der Werte in allen Gruppen nach 14 Tagen, festzustellen war – siehe Abbildung 8 (Darstellung der Mediane) und Tabelle 22 (Mittelwerte und SD).

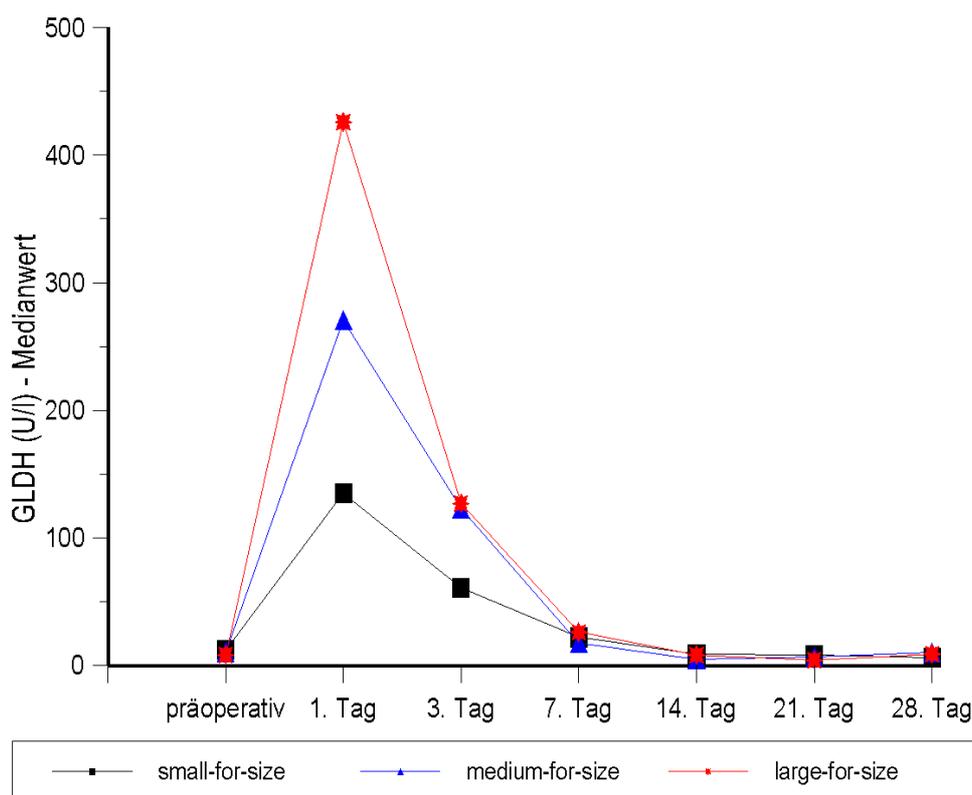


Abbildung 8: Veränderung der GLDH-Konzentration (U/l) im Serum in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 30-tägigen Beobachtungs-zeitraum

Tabelle 22: GLDH-Konzentration im Serum (U/l) über den Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ⁻²
Gruppe small-for-size								
präoperativ	17	14,9	12,6	12,0	4	41	<0,001	#
1. Tag postop.	22	205,6	232,6	135,0	14	866		*
3. Tag postop.	22	139,4	226,4	61,0	12	1045		#
7. Tag postop.	20	47,6	85,7	22,0	4	306		#
14. Tag postop.	18	23,6	44,5	8,5	4	196		#
21. Tag postop.	14	18,0	22,0	8,0	4	74		#
28. Tag postop.	12	14,0	14,2	6,0	4	41		#
Gruppe medium-for-size								
präoperativ	48	18,0	17,6	10,5	4	71	<0,001	#
1. Tag postop.	68	475,1	554,7	270,5	17	2424		*
3. Tag postop.	67	187,7	244,6	123,0	10	1344		#
7. Tag postop.	64	35,5	52,6	17,5	2	285		#
14. Tag postop.	59	20,6	76,1	5,0	2	588		#
21. Tag postop.	51	13,1	14,8	7,0	4	68		#
28. Tag postop.	37	15,9	18,1	10,0	1	90		#
Gruppe large-for-size								
präoperativ	19	20,2	36,5	8,0	3	162	<0,001	#
1. Tag postop.	21	681,7	688,3	426,0	24	2580		*
3. Tag postop.	21	277,8	327,8	127,0	24	1243		#
7. Tag postop.	21	123,5	303,9	26,0	4	1224		#
14. Tag postop.	19	14,1	14,5	8,0	4	56		#
21. Tag postop.	16	7,4	7,0	4,0	4	32		#
28. Tag postop.	13	16,7	16,6	9,0	4	55		#
Gesamtkollektiv								
präoperativ	84	17,8	22,3	9,5	3	162	<0,001	
1. Tag postop.	111	460,8	553,5	248,0	14	2580		
3. Tag postop.	110	195,2	260,4	107,5	10	1344		
7. Tag postop.	105	55,4	148,2	18,0	2	1224		
14. Tag postop.	97	19,9	62,7	7,0	2	588		
21. Tag postop.	81	12,8	15,4	7,0	4	74		
28. Tag postop.	62	15,7	16,9	8,5	1	90		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 7 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.3.2 GLDH / GSLWR-Quotient

Der Quotient aus GLDH und GSLWR unterschied sich mit Ausnahme des 1. und 3. postoperativen Tages zwischen den drei Transplantationsgruppen signifikant an den restlichen vier Untersuchungszeitpunkten.

An den Messtagen, an denen signifikante Unterschiede bestanden, wiesen Patienten mit small-for-size Transplantaten die höchsten und jene mit large-for-size Transplantaten die niedrigsten mittleren Quotienten auf. Es kam in allen drei Transplantationsgruppen über den Beobachtungszeitraum zu einem erheblichen und jeweils signifikanten Abfall des GLDH/GSLWR-Quotienten bis zum 28. Tag (siehe Abbildung 9, Med. und Tabelle 23, MW).

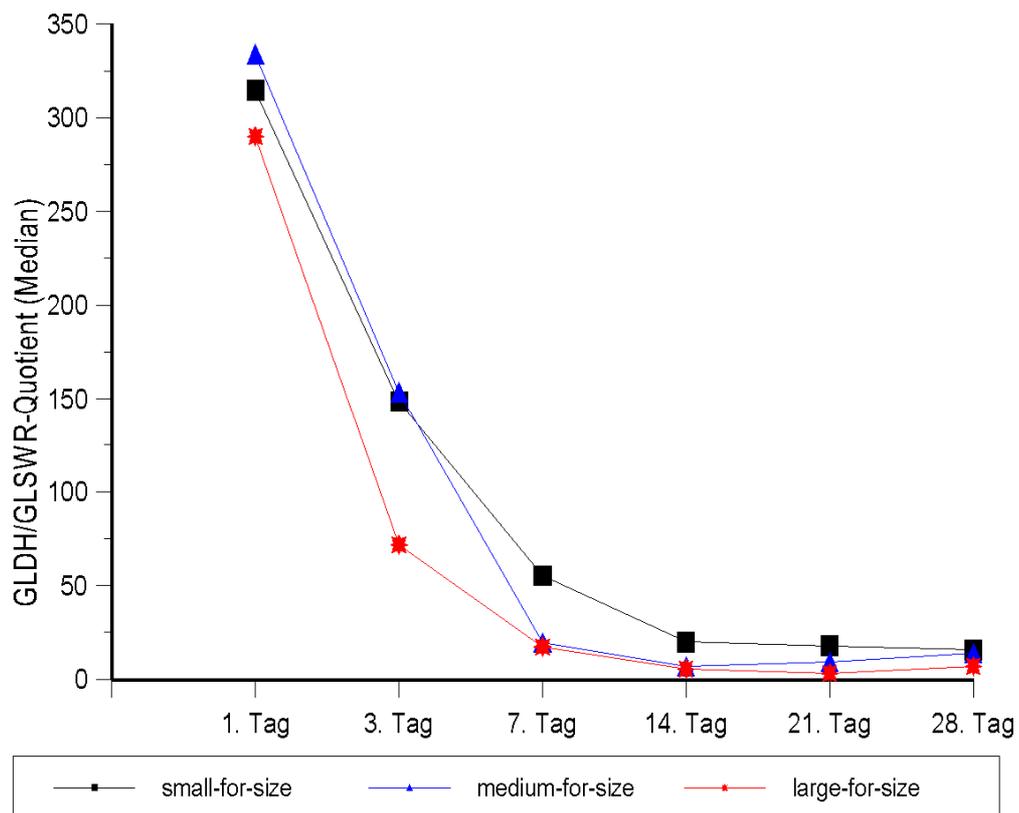


Abbildung 9: Veränderung der GLDH / GSLWR-Ratio in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Beobachtungszeitraum

Tabelle 23: GLDH / GSLWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	22	688,6	1028,3	341,6	55,3	4388,9	<0,0001	#
3. Tag postop.	22	458,0	724,2	148,4	25,5	2913,2		#
7. Tag postop.	20	160,2	335,8	55,4	8,7	1449,4		*
14. Tag postop.	18	65,5	119,8	19,8	8,5	521,2		*
21. Tag postop.	14	54,6	80,0	17,9	8,5	295,3		*
28. Tag postop.	12	45,4	55,7	15,6	8,5	163,6		*
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	68	559,3	597,4	333,9	24,1	2948,9	<0,0001	#
3. Tag postop.	67	230,8	296,9	153,6	16,1	1770,2		#
7. Tag postop.	64	44,1	63,0	19,6	0	308,4		*
14. Tag postop.	59	29,5	125,7	6,8	2,8	973,6		*
21. Tag postop.	51	17,2	20,9	9,2	3,3	100,7		*
28. Tag postop.	37	20,2	24,5	13,8	0,9	129,9		*
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	21	493,0	535,2	290,1	19,0	2053,5	<0,0001	#
3. Tag postop.	21	203,2	260,3	71,8	17,8	994,3		#
7. Tag postop.	21	83,2	196,1	17,4	2,6	758,1		*
14. Tag postop.	20	9,5	8,7	5,5	2,1	32,8		*
21. Tag postop.	16	5,3	5,5	3,1	2,2	24,7		*
28. Tag postop.	13	11,8	11,8	6,9	2,2	34,0		*
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	111	572,4	689,4	328,6	19,0	4388,9	<0,0001	
3. Tag postop.	110	271,0	419,3	131,5	16,1	2913,2		
7. Tag postop.	105	74,0	180,0	22,3	0	1449,4		
14. Tag postop.	97	32,3	112,0	9,0	2,1	973,6		
21. Tag postop.	81	21,3	39,7	8,7	2,2	295,3		
28. Tag postop.	62	23,3	32,7	13,2	0,9	163,6		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.3.3 GLDH / GRWR-Quotient

Der Quotient aus GLDH und GRWR unterschied sich mit Ausnahme des 1. und 3. postoperativen Tages bei jedem der verbleibenden vier Messzeitpunkte zwischen den drei Transplantationsgruppen signifikant. Die Patienten mit small-for-size Transplantaten wiesen dabei die höchsten und Patienten mit large-for-size Transplantaten die niedrigsten mittleren Quotienten auf. (siehe Abbildung 10, Med. und Tabelle 24, MW).

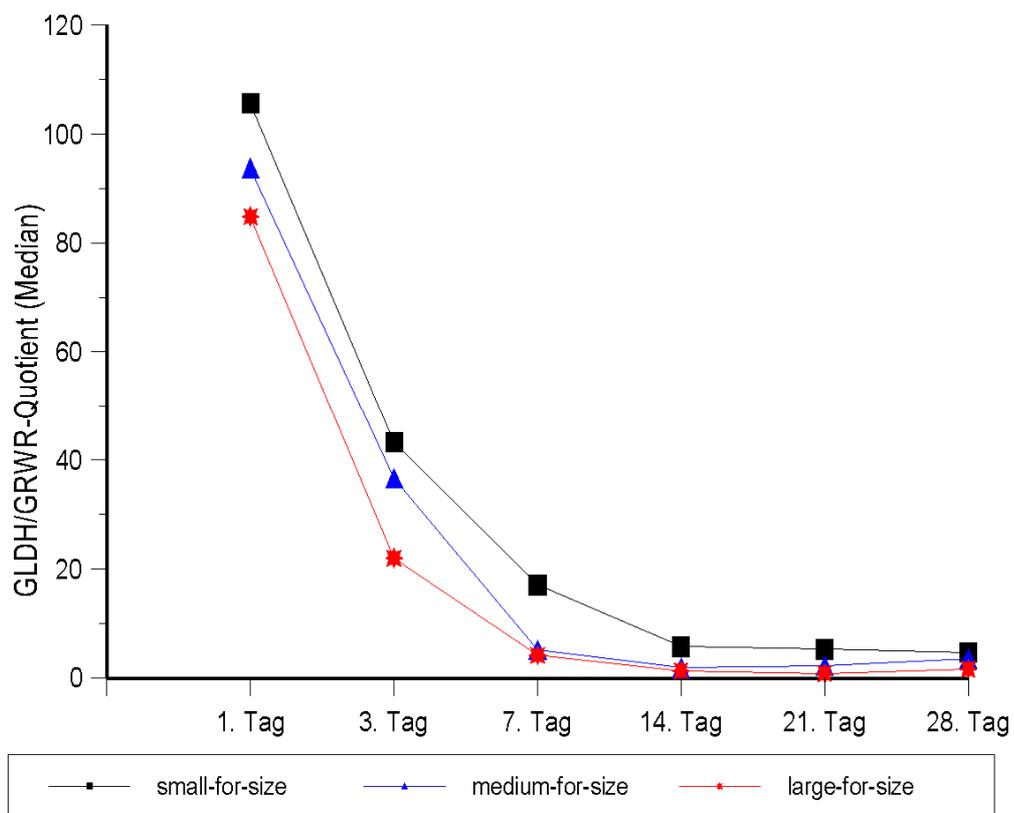


Abbildung 10: Veränderung der GLDH/GRWR-Ratio in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Beobachtungszeitraum

Tabelle 24: GLDH / GRWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	22	212,1	326,3	105,7	18,8	1332,1	< 0,0001	#
3. Tag postop.	22	145,0	234,0	43,3	8,0	917,2		#
7. Tag postop.	20	48,3	101,5	17,0	2,6	440,0		*
14. Tag postop.	18	18,7	31,8	5,7	2,6	137,2		*
21. Tag postop.	14	16,6	25,5	5,2	2,5	95,5		*
28. Tag postop.	12	13,9	17,5	4,6	2,5	52,9		*
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	68	139,0	140,6	93,8	6,2	646,4	<0,0001	#
3. Tag postop.	67	57,5	68,4	36,6	4,1	402,9		#
7. Tag postop.	64	11,0	15,8	5,1	0	92,7		*
14. Tag postop.	59	8,6	40,9	1,8	0,6	317,0		*
21. Tag postop.	51	4,3	5,4	2,2	0,7	26,9		*
28. Tag postop.	37	4,8	5,5	3,5	0,2	26,6		*
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	21	124,7	137,5	84,9	4,2	491,6	<0,0001	#
3. Tag postop.	21	51,5	63,3	22,0	4,5	220,5		#
7. Tag postop.	21	19,9	45,8	4,1	0,7	178,3		*
14. Tag postop.	20	2,6	2,8	1,3	0,5	10,2		*
21. Tag postop.	16	1,3	1,2	0,8	0,5	5,7		*
28. Tag postop.	13	2,8	2,6	1,6	0,6	7,2		*
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	111	150,8	191,8	92,5	4,2	1332,3	<0,0001	
3. Tag postop.	110	73,8	124,1	34,4	4,1	917,2		
7. Tag postop.	105	19,9	51,4	6,4	0	440,0		
14. Tag postop.	97	9,3	35,1	2,5	0,5	317,0		
21. Tag postop.	81	5,8	12,2	2,2	0,5	95,5		
28. Tag postop.	62	6,1	9,4	3,5	0,2	52,9		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.4 Bilirubin Gesamt

Die Bilirubinkonzentration im Serum sank in allen drei Untersuchungsgruppen ab dem ersten postoperativen Tag im Verlauf jeweils signifikant ab. Die mittleren Bilirubinkonzentrationen der Untersuchungsgruppen unterschieden sich präoperativ nicht signifikant voneinander. Am 1. und 3. post-operativen Tag bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die small-for-size-Gruppe die höchsten (MW 11,7 mg / dl am 1. postop.Tag) und die large-for-size-Patienten die niedrigsten (MW 5,3 mg / dl am 1. postop.Tag) Bilirubinkonzentrationen zeigten. Auffallend war der verzögerte Verlauf des Bilirubinabfalls der small-for-size Gruppe, deren mittlere Konzentration auch noch am 21. postoperativen Tag mit 3,9 mg/dl fast doppelt so hoch war wie in den beiden Vergleichsgruppen - siehe Abb. 11 (Darstellung der Mediane) und Tab. 25 (MW und SD). Für das Gesamtbilirubin konnte keine Quotientenbildung vorgenommen werden, da direktes und indirektes Bilirubin nicht differenziert erfasst worden waren

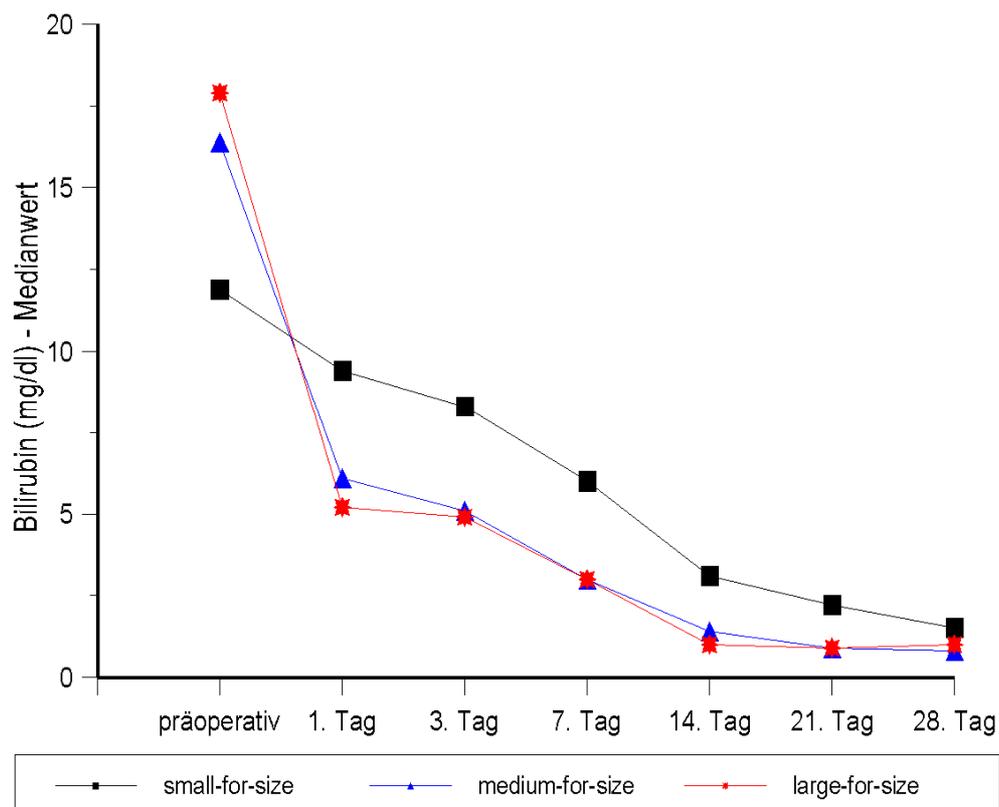


Abbildung 11: Veränderung der Bilirubin-Konzentration (mg/ml) im Serum in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Zeitraum

Tabelle 25: Bilirubin-Konzentration im Serum (mg/dl) über den Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ⁻²
Gruppe small-for-size								
präoperativ	17	18,4	18,9	11,9	0,3	64,8	< 0,001	#
1. Tag postop.	22	11,7	12,0	9,4	1,3	61,2		*
3. Tag postop.	22	11,1	11,1	8,3	0,7	56,0		*
7. Tag postop.	20	7,9	6,5	6,0	0,7	23,0		#
14. Tag postop.	18	5,1	5,4	3,1	0,5	18,0		#
21. Tag postop.	14	3,9	4,4	2,2	0,4	15,2		#
28. Tag postop.	12	4,5	6,1	1,5	0,4	18,4		#
Gruppe medium-for-size								
präoperativ	49	17,7	14,4	16,4	0,1	60,9	< 0,001	#
1. Tag postop.	68	7,1	4,0	6,1	1,3	21,5		*
3. Tag postop.	67	7,0	5,3	5,1	0,7	30,0		*
7. Tag postop.	64	5,5	6,1	3,0	0,1	24,9		#
14. Tag postop.	59	3,6	6,4	1,4	0,2	35,6		#
21. Tag postop.	50	2,7	4,8	0,9	0,3	23,2		#
28. Tag postop.	37	3,3	6,2	0,8	0,3	25,3		#
Gruppe large-for-size								
präoperativ	19	18,6	14,6	17,9	1,8	44,4	< 0,001	#
1. Tag postop.	21	5,3	2,1	5,2	1,5	11,4		*
3. Tag postop.	21	5,6	3,3	4,9	1,7	14,8		*
7. Tag postop.	21	5,1	5,6	3,0	0,8	19,9		#
14. Tag postop.	20	3,1	4,2	1,0	0,6	16,6		#
21. Tag postop.	16	1,8	1,6	0,9	0,5	6,1		#
28. Tag postop.	13	1,5	1,1	1,0	0,4	3,4		#
Gesamtkollektiv								
präoperativ	85	18,0	15,2	16,2	0,1	64,8	< 0,001	
1. Tag postop.	111	7,7	6,5	6,2	1,3	61,2		
3. Tag postop.	110	7,6	6,8	5,3	0,7	56,0		
7. Tag postop.	105	5,9	6,1	3,3	0,1	24,9		
14. Tag postop.	97	3,7	5,8	1,4	0,2	35,6		
21. Tag postop.	80	2,7	4,3	1,0	0,3	23,2		
28. Tag postop.	62	3,2	5,5	0,9	0,3	25,3		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 7 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.5.1 Quick-Wert

Präoperativ unterschieden sich die Quickwerte der drei Gruppen nicht signifikant voneinander, obwohl die small-for-size Gruppe mit einem mittleren Quick-Wert von 72 % höhere Werte aufwies als die medium- und large-for-size Gruppe (66% und 65%). Am 1. und 3. postoperativen Tag zeigte die small-for-size Gruppe nun aber den deutlichsten Abfall und mit 37 % und 45 % signifikant niedrigere Werte als die medium-for-size Gruppe mit 46 % und 58 % und die large-for-size Gruppe mit 56 % und 67 % ($p = 0,00036$ und $p = 0,00464$). Auch am 7. postoperativen Tag waren die Werte der small-for-size Gruppe noch tendenziell schlechter als die der Vergleichsgruppen ($p = 0,0786$). Erst nach 14 Tagen glichen sich die Unterschiede zwischen den Gruppen bis auf Werte im unteren Referenzbereich an - siehe Abbildung 12 (Darstellung der Mediane) und Tabelle 26 (Mittelwerte und SD).

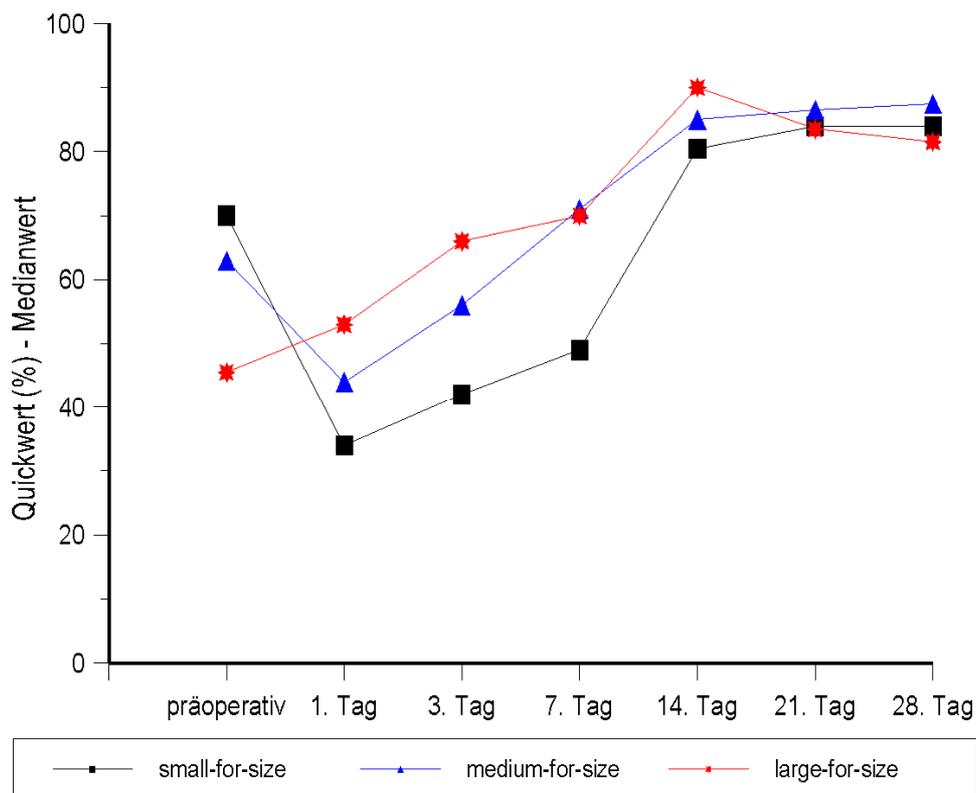


Abbildung 12: Veränderung des Quick-Wertes (%) im Serum in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Zeitraum

Tabelle 26: Quick-Wert (%) über den Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
präoperativ	17	71,5	37,8	70,0	8,0	128,0	< 0,001	#
1. Tag postop.	22	37,3	10,3	34,0	26,0	73,0		*
3. Tag postop.	21	44,8	15,4	42,0	22,0	81,0		*
7. Tag postop.	15	53,4	26,4	49,0	21,0	127,0		#
14. Tag postop.	16	80,3	23,6	80,5	42,0	131,0		#
21. Tag postop.	12	82,6	22,9	84,0	30,0	113,0		#
28. Tag postop.	8	79,4	23,4	84,0	27,0	103,0		#
Gruppe medium-for-size								
präoperativ	49	66,1	29,4	63,0	4,0	123,0	< 0,001	#
1. Tag postop.	68	46,0	15,2	44,0	23,0	93,0		*
3. Tag postop.	67	58,0	22,2	56,0	22,0	116,0		*
7. Tag postop.	50	67,6	26,2	71,0	23,0	127,0		#
14. Tag postop.	50	81,2	25,4	85,0	15,0	123,0		#
21. Tag postop.	38	86,8	28,8	86,5	31,0	133,0		#
28. Tag postop.	24	86,1	29,1	87,5	19,0	130,0		#
Gruppe large-for-size								
präoperativ	16	53,1	25,7	45,5	14,0	104,0	<0,0037	#
1. Tag postop.	21	55,7	17,7	53,0	22,0	95,0		*
3. Tag postop.	21	66,9	23,3	66,0	29,0	120,0		*
7. Tag postop.	16	71,7	32,9	70,0	8,0	131,0		#
14. Tag postop.	16	83,9	27,4	90,0	29,0	130,0		#
21. Tag postop.	14	79,5	31,6	83,5	16,0	125,0		#
28. Tag postop.	10	81,5	24,8	81,5	45,0	119,0		#
Gesamtkollektiv								
präoperativ	82	64,7	30,9	62,5	4,0	128,0	< 0,001	
1. Tag postop.	111	46,1	15,9	44,0	22,0	95,0		
3. Tag postop.	109	57,2	22,3	55,0	22,0	120,0		
7. Tag postop.	81	65,8	28,0	63,0	8,0	131,0		
14. Tag postop.	82	81,5	25,2	83,0	15,0	131,0		
21. Tag postop.	64	84,4	28,2	85,0	16,0	133,0		
28. Tag postop.	42	83,7	26,6	84,5	19,0	130,0		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 7 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.5.2 Quick / GSLWR-Quotient

Der Quick / GSLWR-Quotient stieg in alle drei Untersuchungsgruppen im postoperativen Verlauf bis zum 14. Tag an, um dann auf einem stabilen Niveau bis zum Ende des 28-tägigen Beobachtungszeitraumes zu verharren. Zu allen Zeitpunkten lagen die Quotienten signifikant in der small-for-size-Gruppe am höchsten und in der large-for-size Gruppe am niedrigsten. Die Werte erstreckten sich, bedingt durch die Quotientenbildung, teilweise über den vorgesehenen Messbereich hinaus (siehe Abbildung 13, Med. und Tabelle 27, MW). Die großen Differenzen zu den unveränderten Quickwerten zeigen hierbei den Unterschied zwischen den normal gemessenen Werten der Peripherie und den vermuteten Werten der dyslogon Transplantate direkt in der V. hepatica.

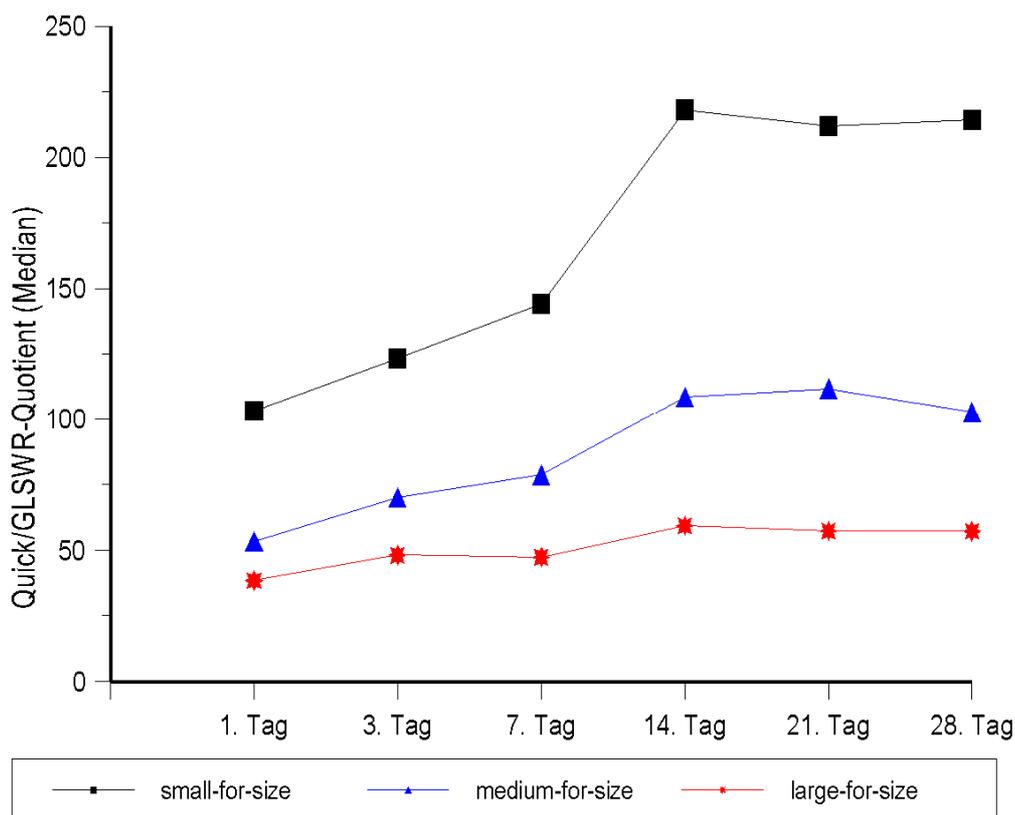


Abbildung 13: Veränderung des Quick / (GSLWR-Quotienten in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Zeitraum

Tabelle 27: Quick / GSLWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	22	108,3	26,5	103,3	65,6	159,6	<0,001	*
3. Tag postop.	21	128,9	39,0	123,4	67,7	192,5		*
7. Tag postop.	15	152,7	57,9	144,2	74,3	284,2		*
14. Tag postop.	16	223,9	82,5	218,1	116,5	403,1		*
21. Tag postop.	12	221,8	77,9	212,0	79,7	379,2		*
28. Tag postop.	8	217,4	85,7	214,3	71,8	336,7		*
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	68	56,8	19,89	53,4	20,2	129,5	<0,001	*
3. Tag postop.	67	71,7	26,7	70,2	20,6	129,8		*
7. Tag postop.	50	83,0	36,7	78,7	25,1	183,3		*
14. Tag postop.	50	102,5	35,2	108,6	24,8	199,7		*
21. Tag postop.	38	109,9	40,4	111,8	36,8	194,1		*
28. Tag postop.	24	102,7	39,4	102,8	29,1	187,7		*
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	21	38,7	12,5	38,4	14,9	64,3	0,0351	*
3. Tag postop.	21	46,8	18,6	48,1	19,7	95,4		*
7. Tag postop.	16	49,7	25,2	47,3	4,9	101,4		*
14. Tag postop.	16	59,3	22,3	59,3	23,0	100,7		*
21. Tag postop.	14	57,0	25,9	57,3	12,7	98,5		*
28. Tag postop.	10	56,7	21,5	57,2	25,7	92,1		*
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	111	63,6	30,8	55,7	14,9	159,6	< 0,001	
3. Tag postop.	109	77,9	38,7	71,3	19,7	192,6		
7. Tag postop.	81	89,3	51,2	79,0	4,9	284,2		
14. Tag postop.	82	117,7	71,7	108,6	23,0	403,1		
21. Tag postop.	64	119,3	71,2	103,3	12,7	379,2		
28. Tag postop.	42	113,6	72,0	98,4	25,8	336,7		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.5.3 Quick / GRWR-Quotient

Der Quick / GRWR-Quotient stieg in alle drei Untersuchungsgruppen im postoperativen Verlauf an. Am stärksten war der Anstieg bei den Patienten der small-for-size Gruppe, bei denen sich bis zum 14. postoperativen Tag ein erheblicher Anstieg der Quotienten zeigte, danach aber eine Plateaubildung einstellte. Zu allen Untersuchungszeitpunkten wiesen die Kinder der small-for-size Gruppe die höchsten und jene der large-for-size Gruppe die niedrigsten Werte auf (siehe Abbildung 14, Med. und Tabelle 28, MW).

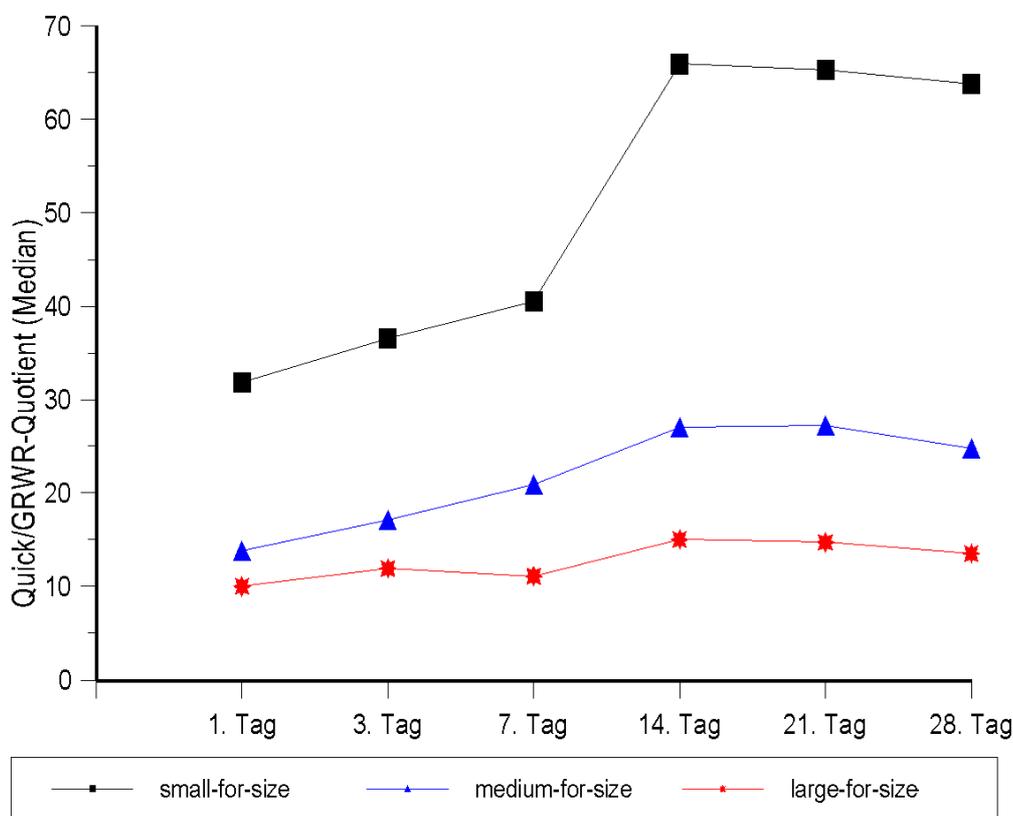


Abbildung 14: Veränderung des Quick / GRWR-Quotienten (%) im Serum in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Zeitraum

Tabelle 28: Quick / GRWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	22	33,2	9,2	31,9	19,1	48,6	< 0,001	*
3. Tag postop.	21	39,2	12,2	36,6	20,6	58,4		*
7. Tag postop.	15	46,6	18,6	40,5	22,7	81,9		*
14. Tag postop.	16	67,6	26,7	65,9	30,8	121,5		*
21. Tag postop.	12	67,1	24,8	65,3	21,0	122,7		*
28. Tag postop.	8	66,9	29,6	63,8	18,9	114,4		*
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	68	14,6	5,8	13,8	4,1	40,9	< 0,001	*
3. Tag postop.	67	18,4	7,3	17,1	5,2	35,4		*
7. Tag postop.	50	21,2	9,7	20,9	5,6	42,1		*
14. Tag postop.	50	26,2	9,8	27,0	6,6	50,6		*
21. Tag postop.	38	27,5	10,9	27,2	9,3	56,9		*
28. Tag postop.	24	24,9	9,6	24,7	9,4	48,1		*
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	21	9,9	3,3	10,0	3,8	16,9	0,0202	*
3. Tag postop.	21	11,9	4,8	11,9	5,0	21,9		*
7. Tag postop.	16	12,7	6,1	11,1	1,2	23,6		*
14. Tag postop.	16	15,2	5,2	15,0	5,5	23,4		*
21. Tag postop.	14	14,4	6,0	14,7	3,0	25,6		*
28. Tag postop.	10	14,4	4,5	13,5	9,0	21,4		*
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	111	17,4	10,2	14,5	3,8	48,6	< 0,001	
3. Tag postop.	109	21,2	12,2	17,5	5,0	58,4		
7. Tag postop.	81	24,2	15,9	21,0	1,2	81,9		
14. Tag postop.	82	32,1	22,8	27,0	5,5	121,5		
21. Tag postop.	64	32,0	22,4	26,5	3,0	122,7		
28. Tag postop.	42	30,4	23,4	23,4	9,0	114,4		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.6.1 Faktor V

Am 3. und 7. postoperativen Tag zeigten die Patienten der large und medium-for-size Gruppe die höchsten Faktor V -Konzentrationen, während die Patienten der small-for-size Gruppe signifikant niedrigere Werte aufwiesen (3.Tag: $p = 0,0268$ und 7.Tag: $p = 0,0281$). Die ausgeprägte Divergenz der drei Gruppen ergab sich durch die geringe Anzahl an Patienten, bei denen dieser Parameter gemessen wurde. Eine Signifikanzprüfung war aus diesem Grund bereits ab dem 14. postoperativen Tag nicht mehr möglich -siehe Abbildung 15 (Darstellung der Mediane) und Tabelle 29 (Mittelwerte und SD).

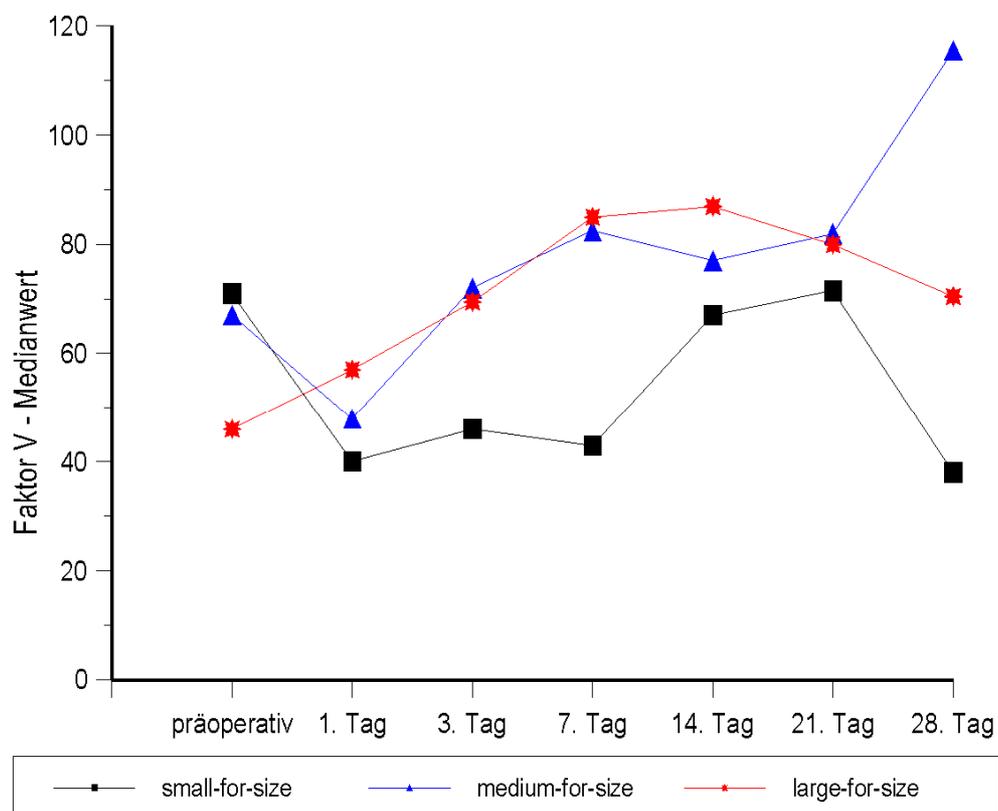


Abbildung 15: Veränderung der Faktor V-Konzentration im Serum in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Zeitraum

Tabelle 29: Faktor V-Konzentration (%) über den Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
präoperativ	16	69,1	36,0	71,0	18,0	131,0	0,2640	#
1. Tag postop.	21	41,9	17,5	40,0	16,0	73,0		#
3. Tag postop.	19	50,0	26,8	46,0	9,0	102,0		*
7. Tag postop.	11	52,9	26,8	43,0	12,0	97,0		*
14. Tag postop.	6	67,8	38,3	67,0	8,0	115,0		
21. Tag postop.	2	71,5	57,2	71,5	31,0	112,0		
28. Tag postop.	2	38,0	24,0	38,0	21,0	55,0		
Gruppe medium-for-size								
präoperativ	37	63,7	28,9	67,0	9,0	120,0	<0,0001	#
1. Tag postop.	66	51,4	25,7	48,0	5,0	120,0		#
3. Tag postop.	59	71,3	30,1	72,0	10,0	135,0		*
7. Tag postop.	38	84,7	35,5	82,5	16,0	206,0		*
14. Tag postop.	27	82,7	34,8	77,0	18,0	157,0		
21. Tag postop.	21	85,3	29,9	82,0	24,0	130,0		
28. Tag postop.	8	90,5	39,9	115,5	27,0	120,0		
Gruppe large-for-size								
präoperativ	9	48,7	35,5	46,0	11,0	130,0	0,1620	#
1. Tag postop.	18	56,6	30,9	57,0	11,0	122,0		#
3. Tag postop.	18	75,7	38,7	69,5	9,0	140,0		*
7. Tag postop.	13	80,7	36,6	85,0	4,0	131,0		*
14. Tag postop.	9	84,0	40,8	87,0	7,0	135,0		
21. Tag postop.	7	80,5	44,2	80,0	1,5	128,0		
28. Tag postop.	4	71,8	38,4	70,5	26,0	120,0		
Gesamtkollektiv								
präoperativ	62	62,9	31,9	62,0	9,0	131,0	<0,0001	
1. Tag postop.	105	50,4	25,5	45,0	5,0	122,0		
3. Tag postop.	96	67,9	32,2	65,0	9,0	140,0		
7. Tag postop.	62	78,2	35,9	81,0	4,0	206,0		
14. Tag postop.	42	80,9	36,1	62,0	7,0	157,0		
21. Tag postop.	30	83,3	33,9	81,0	1,5	130,0		
28. Tag postop.	14	77,6	39,9	73,0	21,0	120,0		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 7 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.6.2 Faktor V / GSLWR-Quotient

Der Faktor V / GSLWR-Quotient stieg in der small-for-size Gruppe bis zum 7. postoperativen Tag nur leicht an, danach jedoch kam es zu einem deutlichen Anstieg bis zum 21. Tag mit einem später folgenden Abfall der Quotienten bis zum 28. Tag. Trotz der großen Unterschiede waren die Differenzen aufgrund der geringen Patientenzahl innerhalb dieser Gruppe statistisch nicht signifikant. In der medium-for-size Gruppe stiegen der Quotient über den Beobachtungszeitraum langsam und signifikant an. In der large-for-size Gruppe kam es zunächst zu einem geringen Anstieg mit nachfolgender Reduktion der Quotienten, wobei der Werteverlauf in dieser Untergruppe ebenfalls nicht signifikant war. Am 1., 3. und 7. postoperativen Tag waren aber die Werte der small-for-size Gruppe signifikant am höchsten und jene der large-for-size Gruppe am niedrigsten (siehe Abbildung 16, Med. und Tabelle 30, MW).

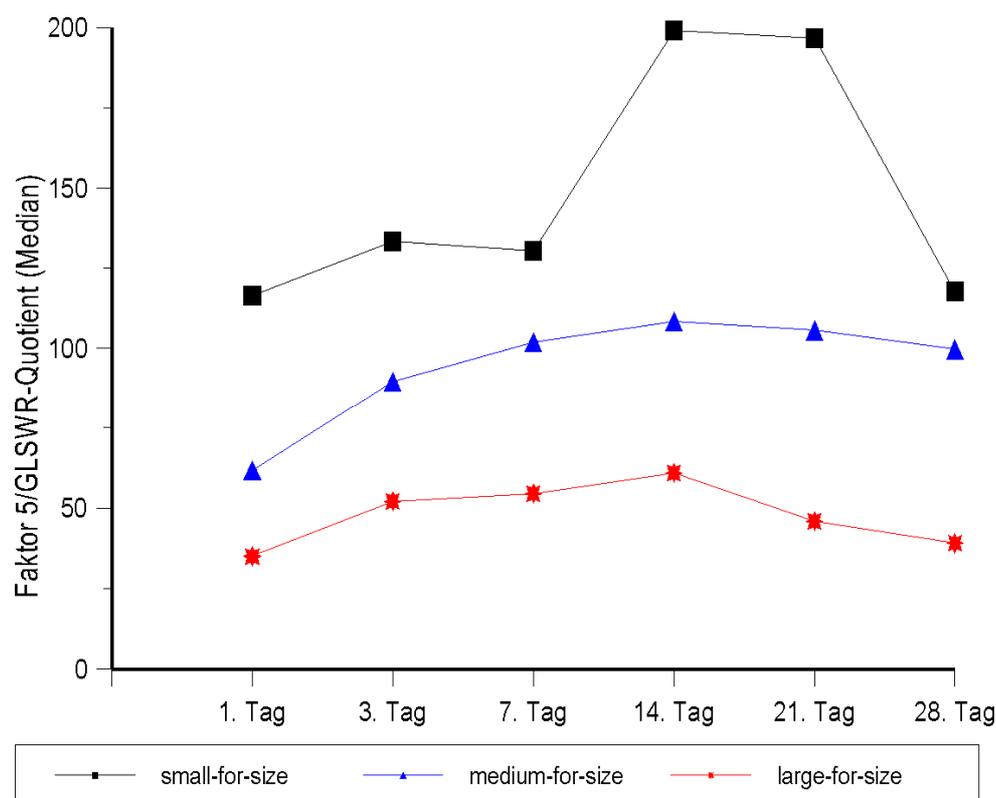


Abbildung16: Veränderung der Faktor V/GSLWR-Ratio in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Beobachtungszeitraum

Tabelle 30: Faktor V/GSLWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	21	119,4	42,4	116,5	61,2	200,5	0,4297	*
3. Tag postop.	19	141,2	65,1	133,4	35,6	277,4		*
7. Tag postop.	11	155,5	67,4	130,4	60,8	269,1		*
14. Tag postop.	6	232,1	161,8	199,1	22,6	459,1		
21. Tag postop.	2	196,6	161,3	196,6	82,4	310,7		
28. Tag postop.	2	117,8	87,6	117,8	55,8	179,8		
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	66	64,0	34,5	61,7	5,5	194,2	<0,0001	*
3. Tag postop.	59	87,2	39,8	89,6	9,8	178,4		*
7. Tag postop.	38	103,4	47,6	102,0	20,5	236,8		*
14. Tag postop.	27	102,0	40,6	108,4	29,8	182,0		
21. Tag postop.	21	112,3	46,6	105,6	20,9	216,3		
28. Tag postop.	8	97,6	33,2	99,7	41,4	141,6		
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	18	39,3	21,5	35,0	7,5	75,1	0,4866	*
3. Tag postop.	18	52,4	27,6	52,1	6,1	108,4		*
7. Tag postop.	13	55,9	28,5	54,5	2,5	104,9		*
14. Tag postop.	9	57,5	29,3	60,9	5,6	101,9		
21. Tag postop.	7	56,2	34,7	45,9	1,2	96,7		
28. Tag postop.	4	47,0	30,5	39,1	19,4	90,6		
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	105	70,9	42,9	63,7	5,5	200,5	0,0004	
3. Tag postop.	96	91,4	52,0	89,1	6,1	277,4		
7. Tag postop.	62	102,7	57,0	96,4	2,5	269,1		
14. Tag postop.	42	111,0	85,0	96,9	5,6	459,1		
21. Tag postop.	30	104,8	61,9	94,0	1,2	310,7		
28. Tag postop.	14	86,0	45,9	91,7	19,4	179,8		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.6.3 Faktor V / GRWR-Quotient

An allen drei statistisch auswertbaren Messzeitpunkten (Tag 1, 3 und 7) lagen die Quotientenwerte in der Gruppe small-for-size signifikant über denjenigen der medium-for-size- und der large-for-size Gruppe (siehe Abbildung 17, Med. und Tabelle 31, MW).

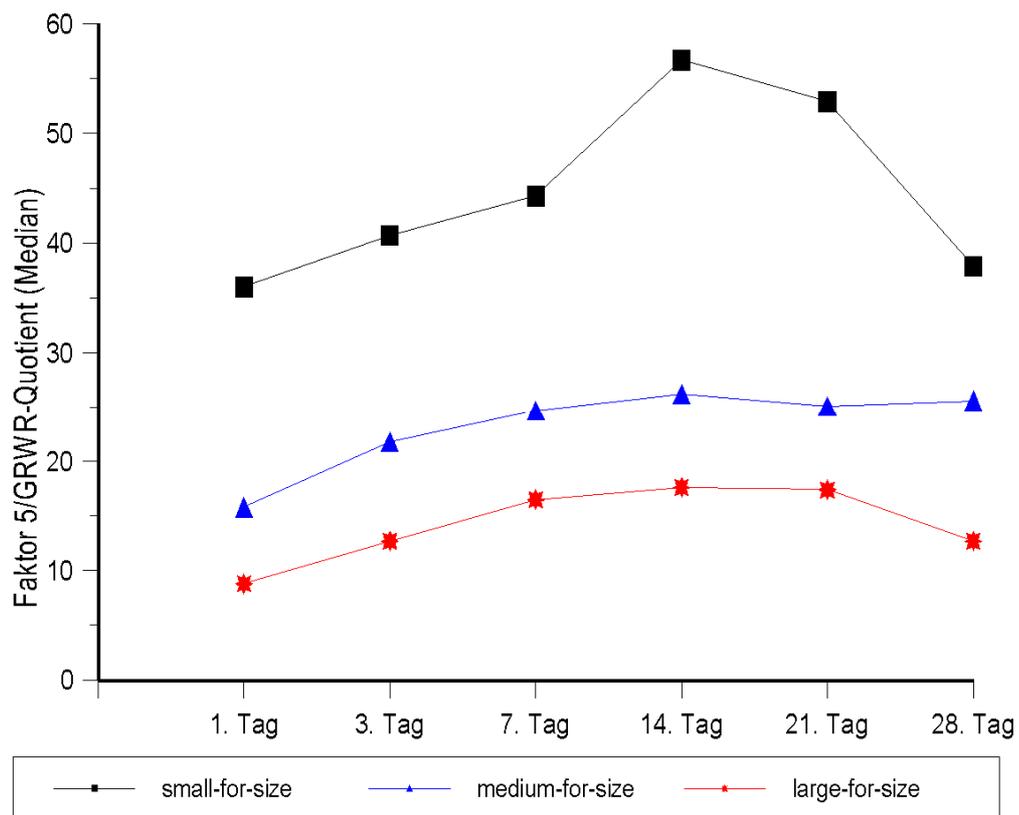


Abbildung 17: Veränderung der Faktor V/GRWR-Ratio in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 28tägigen Beobachtungszeitraum

Tabelle 31: Faktor V/GRWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
1. Tag postop.	21	36,6	14,0	36,0	16,1	63,1	0,5248	*
3. Tag postop.	19	42,3	19,2	40,7	12,1	79,4		*
7. Tag postop.	11	47,4	20,3	44,3	18,5	79,8		*
14. Tag postop.	6	69,8	52,8	56,7	6,8	148,5		
21. Tag postop.	2	52,9	44,0	52,9	21,7	84,0		
28. Tag postop.	2	37,9	32,8	37,9	14,7	61,1		
Gruppe medium-for-size								
1. Tag postop.	66	16,4	9,1	15,8	1,2	44,0	<0,0001	*
3. Tag postop.	59	22,2	10,5	21,8	2,6	45,2		*
7. Tag postop.	38	26,7	14,0	24,7	4,9	70,7		*
14. Tag postop.	27	26,1	11,6	26,2	9,7	57,5		
21. Tag postop.	21	29,1	13,4	25,1	5,5	58,3		
28. Tag postop.	8	24,3	6,2	25,6	13,3	31,2		
Gruppe large-for-size								
1. Tag postop.	18	9,9	5,3	8,8	1,9	20,3	0,2369	*
3. Tag postop.	18	13,4	7,3	12,7	1,7	26,7		*
7. Tag postop.	13	14,7	7,3	16,5	0,6	20,3		*
14. Tag postop.	9	15,4	7,2	17,6	1,3	26,2		
21. Tag postop.	7	14,8	8,0	17,4	0,3	24,9		
28. Tag postop.	4	13,7	7,5	12,7	6,1	23,3		
Gesamtkollektiv								
1. Tag postop.	105	19,3	13,2	16,3	1,2	63,1	0,0014	
3. Tag postop.	96	24,6	15,4	21,9	1,7	79,4		
7. Tag postop.	62	27,9	17,4	24,2	0,6	79,8		
14. Tag postop.	42	30,1	26,9	24,1	1,3	148,5		
21. Tag postop.	30	27,4	16,9	24,3	0,3	84,0		
28. Tag postop.	14	23,2	13,3	23,2	6,1	61,1		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 6 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.7 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT sank in allen drei Untersuchungsgruppen im Beobachtungszeitraum signifikant ab. Bei den einzelnen Messzeitpunkten zeigte sich präoperativ in der large-for-size Gruppe die relativ höchste und in der small-for-size Gruppe die niedrigste PTT. Postoperativ kehrten sich die Verhältnisse um, jedoch war der Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen nur am 3. postoperativen Tag signifikant ($p = 0,0365$). Die Patienten der small-for-size-Gruppe wiesen nun die höchsten und die large-for-size-Patienten die niedrigsten partiellen Thromboplastinzeiten auf. Danach glichen sich die Unterschiede an, so dass es am Ende des Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen gab - siehe Abbildung 18 (Darstellung der Mediane) und Tabelle 32 (Mittelwerte und SD).

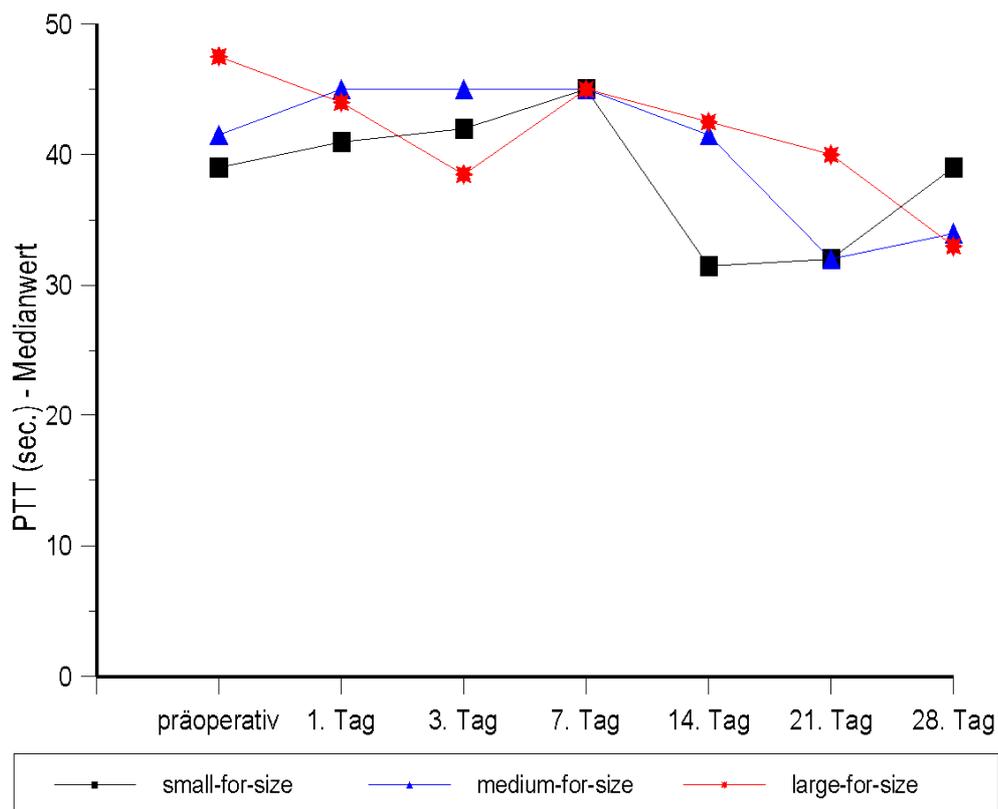


Abbildung18: Veränderung der Partiellen Prothrombinzeit (sec.) im Serum in den drei Untersuchungsgruppen (small-for-size, medium-for-size, large-for-size) über den 30tägigen Beobachtungszeitraum

Tabelle 31: Faktor V/GRWR-Quotient über den postoperativen Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe und den drei Untersuchungsgruppen								
Messzeitpunkt	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹	p ²
Gruppe small-for-size								
präoperativ	18	45,1	3,9	39,0	31,0	100,0	0,0002	#
1. Tag postop.	22	41,8	1,3	41,0	32,0	55,0		#
3. Tag postop.	22	50,3	6,8	42,0	30,0	181,0		*
7. Tag postop.	20	54,5	9,5	45,0	31,0	181,0		#
14. Tag postop.	18	37,2	2,7	31,5	27,0	60,0		#
21. Tag postop.	14	34,8	2,3	32,0	27,0	52,0		#
28. Tag postop.	12	36,6	6,0	39,0	27,0	78,0		#
Gruppe medium-for-size								
präoperativ	52	48,9	3,7	41,5	19,0	180,0	<	#
1. Tag postop.	68	47,3	1,4	45,0	30,0	90,2	0,0001	#
3. Tag postop.	67	46,5	1,4	45,0	30,0	80,0		*
7. Tag postop.	64	47,6	3,0	45,0	27,5	150,0		#
14. Tag postop.	59	48,9	1,8	41,5	25,0	79,0		#
21. Tag postop.	51	35,0	3,7	32,0	24,0	63,0		#
28. Tag postop.	37	35,5	1,4	34,0	27,0	48,0		#
Gruppe large-for-size								
präoperativ	52	61,2	9,0	47,5	36,0	167,0	0,0097	#
1. Tag postop.	68	43,9	1,4	44,0	32,0	52,0		#
3. Tag postop.	67	39,7	9,0	38,5	20,0	58,0		*
7. Tag postop.	64	46,1	2,6	45,0	32,0	66,0		#
14. Tag postop.	59	44,6	3,4	42,5	30,0	76,0		#
21. Tag postop.	51	40,8	4,4	40,0	25,0	81,0		#
28. Tag postop.	37	36,1	2,5	33,0	28,7	50,0		#
Gesamtkollektiv								
präoperativ	89	50,6	3,0	43,0	19,0	180,0	<	
1. Tag postop.	111	45,5	,9	44,0	30,0	90,2	0,0001	
3. Tag postop.	110	46,0	1,7	43,0	20,0	181,0		
7. Tag postop.	105	48,6	2,6	45,0	27,5	181,0		
14. Tag postop.	97	41,2	1,4	37,0	25,0	79,0		
21. Tag postop.	81	36,2	1,3	32,0	24,0	81,0		
28. Tag postop.	62	35,9	1,5	33,0	27,0	78,0		

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den 7 Zeitpunkten innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe bzw. dem Gesamtkollektiv

= die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p > 0,05$)

* = die Gruppen small-for-size, medium-for-size und large-for-size unterscheiden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant voneinander (Kruskal-Wallis: $p \leq 0,05$)

3.5.8 Aszitesbildung

Die Aszitessekretion der Patienten, die während der gesamten Liegedauer der Drainage anfiel, wurde summiert und zwischen den drei Untersuchungsgruppen verglichen. Es zeigte sich, dass die Patienten der small-for-size Gruppe die höchste Sekretion aufwiesen (2167 ml), gefolgt von den Kindern der medium-for-size Gruppe (1059 ml). Die Patienten der large-for-size Gruppe wiesen mit 620 ml die geringste Aszitesbildung auf ($p < 0,001$) – siehe Tabelle 33.

Gruppe	n	MW	SD	Median	Min	Max	p-Wert ¹⁾
small-for-size	21	2167	456	1404	222	8708	< 0,001
medium-for-size	63	1059	155	555	43	7157	
large-for-size	21	620	85	498	114	1715	
Gesamtkollektiv	105	1193	139	758	43	8708	

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis-Test) zwischen den drei Untersuchungsgruppen

3.6 Postoperative Phase: primäres Transplantatversagen, primär schlechte Transplantatfunktion, Komplikationen und Reoperationen

3.6.1 Primäres Transplantatversagen und initiale Dysfunktion der Transplantate

Die relative Häufigkeit eines primären Lebertransplantatversagens (primary non function, PNF) oder initialer Nichtfunktion betrug insgesamt 7,1 %. Nach Subgruppen aufgeschlüsselt lag sie in der small-for-size Gruppe bei 18,2 %, in der medium-for-size bei 5,8 % und in der large-for-size Gruppe bei 4,8 %. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen der PNF konnte keine Signifikanzprüfung vorgenommen werden, jedoch kann die Aussage getroffen werden, dass eine PNF bei Patienten mit small-for-size Transplantaten etwa dreimal häufiger auftrat als bei medium- oder large-for-size Transplantationen. Die relative Häufigkeit einer initialen Dysfunktion oder Primary Poor Function (PPF) betrug in der Gruppe small-for-size 9,1 %, in der Gruppe medium-for-size 5,8 % und in der Gruppe

large-for-size 4,8 %. Aufgrund der geringen Fallzahl der PPF-Fälle konnte hier ebenfalls keine Signifikanzprüfung vorgenommen werden. Korrespondierend mit der Verteilung der PNF – Fälle, konnte aber auch hier häufiger eine primär schlechte Transplantatfunktion in der hypologen Gruppe als in den beiden Vergleichsgruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34: Anzahl und Häufigkeit einer initialen Nichtfunktion und initialen Dysfunktion								
Komplikation	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Initiale Nichtfunktion	4	18,2	4	5,8	1	4,8	9	8,0
Initiale Dysfunktion	2	9,1	5	7,2	1	4,8	8	7,1

3.6.2 Postoperative chirurgische Komplikationen

Biliäre Komplikationen und Blutungen zeigten sich bei jeweils 9,8 % des Gesamtkollektives, während Darmperforationen mit einer Häufigkeit von 7,1 % und Komplikationen der arteriellen sowie venösen Flüsse mit einer Häufigkeit von 1,8 % - 5,4 % auftraten (siehe Tabellen 35 und 36).

Es fanden sich mit Ausnahme der arteriellen Flusskomplikationen - und hier weisen small-for-size Patienten deutlich höhere Komplikationsraten auf als medium-for-size Patienten ($p = 0,0285$) - keine signifikanten Komplikationsunterschiede.

Zu berücksichtigen ist, dass der hier verwendete Fisher-Exact-Test keinen direkten Vergleich aller drei Gruppen zulässt, sondern lediglich eine Gruppe mit einer anderen vergleichen kann. Eine Rangreihenfolge konnte auf diese Weise nicht ermittelt werden. Für einen entsprechenden Test (Chi²-Test) war jedoch die Prüfvoraussetzung nicht gegeben

Art der Komplikation	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
biliäre Kompl.	3	13,6	7	10,1	1	4,8	11	9,8
Darmperforation	1	4,5	6	8,7	1	4,8	8	7,1
abd. Blutungen	2	9,0	7	10,1	3	14,3	12	10,7
art. Flusskompl.	4	18,2	2	2,9	0	-	6	5,4
port. Flusskompl.	1	4,5	2	2,9	1	4,8	4	3,6
ven. Flusskompl.	0	-	2	2,9	0	-	2	1,8

art. = arteriell, ven. = venös, port. = portal, Flusskompl. = Flusskomplikation

Art der Komplikation	small-for-size versus medium-for size	small-for-size versus large-for-size	medium-for-size versus large-for-size
biliäre Komplikation	p = 0,4525	p = 0,3213	p = 0,4001
Darmperforation	p = 0,4591	p = 0,7441	p = 0,4813
Blutungen	p = 0,5776	p = 0,4855	p = 0,4255
art. Flusskompl.	p = 0,0285*	p = 0,0592	p = 0,5857
port. Flusskompl.	p = 0,5687	p = 0,7441	p = 0,5540
ven. Flusskompl.	p = 0,5728	nicht durchführbar	p = 0,5857

art. = arteriell, ven. = venös, port. = portal, Flusskompl. = Flusskomplikation

* = die Gruppen small-for-size und medium-for-size unterscheiden sich signifikant voneinander, $p \leq 0,05$

3.6.3 Reoperationen

Im gesamten Kollektiv der 112 Patienten mussten an 44 Kindern (39,3%) insgesamt 68 Reoperationen nach der primären Transplantation durchgeführt werden. Der prozentuale Anteil daran war in der small-for-size Gruppe mit 54,5% am höchsten, gefolgt von der medium-for-size (39,1%) und der large-for-size Gruppe (23%). Die Häufigkeitsunterschiede waren aber statistisch nicht signifikant – siehe Abbildung 19.

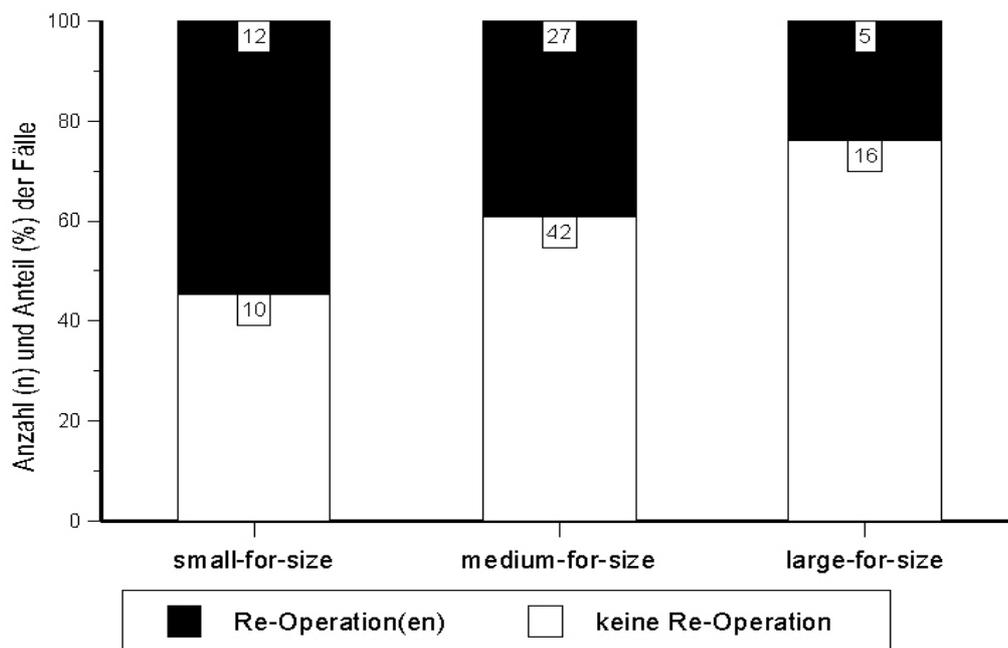


Abbildung 19: Anzahl und Häufigkeit von Re-Operationen in den drei Untersuchungsgruppen

In der Gruppe small-for-size wurden in 7 Fällen eine Reoperation (31,8 %), in jeweils zwei Fällen zwei beziehungsweise drei Reoperationen (je 9,1 %) und in einem Fall vier Reoperationen (4,5 %) vorgenommen.

In der Gruppe medium-for-size waren in 18 Fällen (26,1 %) eine Reoperation, in drei Fällen (4,3 %) zwei Reoperationen, in zwei Fällen (2,9 %) drei Reoperationen, in einem Fall (1,4 %) vier Reoperationen und in drei Fällen (4,3 %) fünf Reoperationen notwendig.

In der Gruppe large-for-size mussten in jeweils zwei Fällen eine bzw. zwei Reoperationen (je 9,5 %) und in einem Fall (4,8 %) drei Reoperationen vorgenommen werden.

3.6.4 Rejektionen

Die small-for-size Gruppe zeigte mit 63,6 % die höchste Rate an ersten Abstoßungsreaktionen gefolgt von der large-for-size Gruppe mit 52,4 % und der medium-for-size Gruppe mit 47,8 %. Die Unterschiede erreichten allerdings nicht das geforderte Signifikanzniveau.

Eine erste Steroidresistenz trat im Gesamtkollektiv in 13,4% der Fälle auf, schien aber in der Gruppe small-for-size (18,2%) häufiger zu sein als in der Gruppe large-for-size (14,3%) oder medium-for-size (11,6%). Dies konnte aber wegen zu geringer Fallzahl nicht auf Signifikanz geprüft werden. Eine zweite Abstoßungsreaktion trat im Gesamtkollektiv bei 14,3%, eine dritte nur noch bei 6,3% der Patienten auf. Eine zweite Steroidresistenz zeigte sich bei 5,4% der behandelten Kinder. Eine dritte Abstoßung trat bei large-for-size Transplantationen in keinem Fall auf, sondern nur bei small-for-size- und medium-for-size Transplantaten (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Art und Häufigkeit von Abstoßungsreaktionen und Steroidresistenzen im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen								
Art der Komplikation	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1. Abstoßung	14	63,6	33	47,8	11	52,4	58	51,8
1. Steroidresistenz	4	18,2	8	11,6	3	14,3	15	13,4
2. Abstoßung	2	9,1	11	15,9	3	14,3	16	14,3
2. Steroidresistenz	2	9,1	3	4,3	1	4,8	6	5,4
3. Abstoßung	1	4,5	6	8,7	-	-	7	6,3
3. Steroidresistenz	-	-	3	4,3	-	-	3	2,7

3.7 Patientenüberleben

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für diese Studie betrug 29,2 Monate ($\pm 22,4$) mit einem Minimum von 6 und einem Maximum von 88 Monaten. Insgesamt überlebten 88 (78,6%) der 112 transplantierten Patienten den Beobachtungszeitraum. Vierundzwanzig Empfänger verstarben innerhalb dieses Beobachtungszeitraumes und zwar zwischen einem und 864 Tagen nach der Transplantation. Die Hälfte dieser Patienten (13 von 24 Patienten) verstarb innerhalb der ersten 90 Tage nach der Operation

In der small-for-size-Gruppe zeigte sich mit 86,3% die geringste, in der large-for-size Gruppe mit 100% die höchste 1-Monats-Überlebensrate. Auch die 3-Monats-

Überlebensrate war in der small-for-size-Gruppe mit 81,8% am niedrigsten und in der large-for-size Gruppe mit 95,2 % am höchsten. Die Verhältnisse blieben bei den 12-Monats-Überlebensraten ähnlich, die niedrigste Überlebensrate fand sich mit 77,3 % in der Gruppe small-for-size, während die Überlebensraten in der Gruppe medium-for-size 86,9% und in der Gruppe large-for-size 85,7 % betragen. Die Unterschiede waren allerdings statistisch nicht signifikant - siehe Tabelle 38 und Abbildung 20.

Tabelle 38: Patientenüberlebensraten im ersten postoperativen Jahr im Gesamtkollektiv und den drei Transplantationsgruppen; einbezogen wurden Sterbefälle aller Ursachen

Zeitpunkt	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		Gesamtkollektiv (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-Monats-Überlebensrate	19	86,3	63	91,3	21	100	103	91,9
3-Monats-Überlebensrate	18	81,8	61	88,4	20	95,2	99	88,4
12-Monats-Überlebensrate	17	77,3	60	86,9	18	85,7	95	84,8
Gesamtüberlebensrate ¹⁾	15	68,2	55	79,7	18	85,7	88	78,6

¹⁾ Überlebensrate am Ende der Nachbeobachtungszeit

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten nach der Transplantation waren zwar tendenziell in der large-for-size Gruppe am längsten bzw. in der small-for-size-Gruppe am kürzesten, aber ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand sich nicht (siehe Tabelle 39 und Abbildung 20).

Tabelle 39: Mittlere Überlebenszeit nach Transplantation (Zeitspanne in Monaten) in den drei Untersuchungsgruppen (Kaplan-Meier-Log-Rank-Test)

Parameter	small-for-size	medium-for-size	large-for-size
mittleres Überleben	59,1 ± 8,1	71,1 ± 4,3	75,1 ± 6,4
	^{95%} KI: 43,2 - 75,1	^{95%} KI: 62,6 - 79,6	^{95%} KI: 62,4 - 87,8
Log-Rank: 1,95; p = 0,377			

^{95%}KI = 95% Konfidenz-Intervall

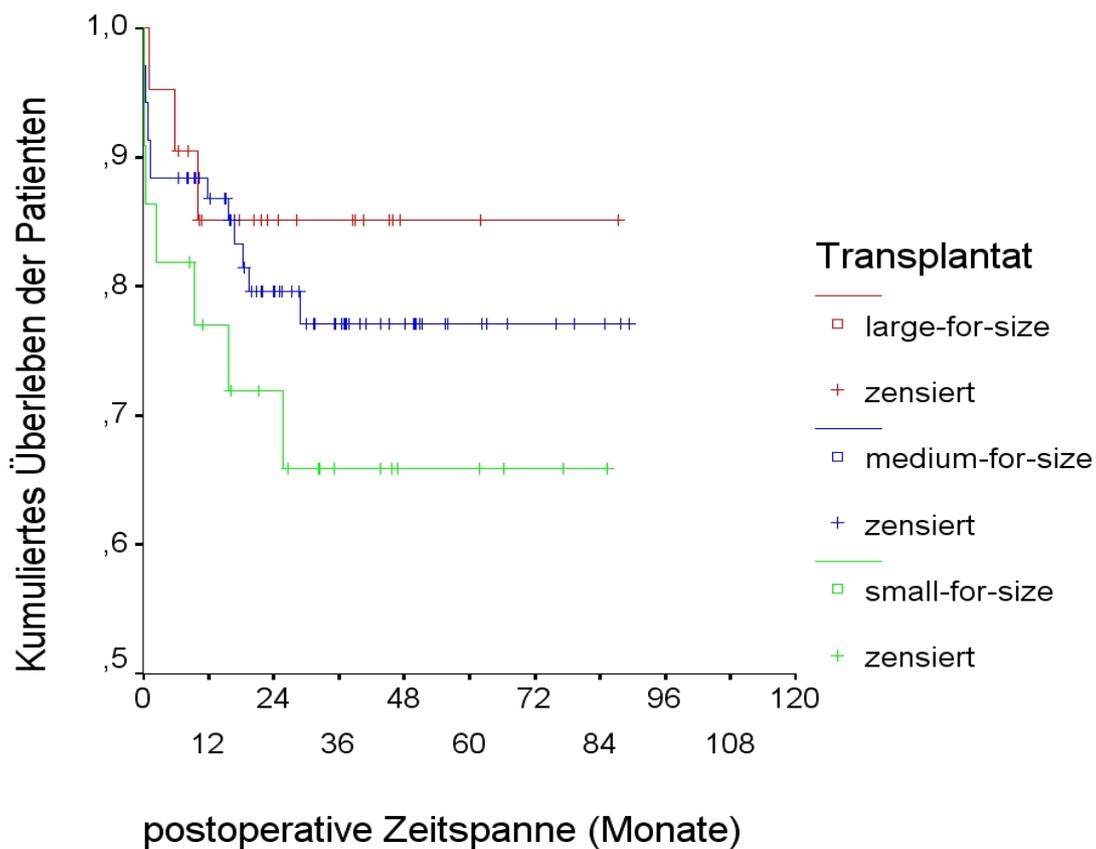


Abbildung 20: Patientenüberleben (Kaplan-Meier-Test) zwischen der Lebertransplantation und dem Ende des Beobachtungszeitraumes (Überlebenszeit in Monaten). Die drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log-Rank-Test [Mantel-Cox]: 1,95; $p = 0,377$). Ein Knick der Linie nach unten bedeutet ein Sterbefall; eine vertikale Linie die LOCF (last observation carried forward).

3.8 Transplantatüberleben

Die Transplantatüberlebensraten fielen bei den Kindern der small-for-size-Gruppe nach einem, drei und 12 Monaten deutlich niedriger aus als bei Patienten der medium-for-size oder large-for-size Gruppe, jedoch waren die Unterschiede nicht oder knapp nicht signifikant (Chi²-Test: 1-Monats-Transplantatüberleben: $p = 0,352$; 3-Monats-Transplantatüberleben: $p = 0,077$; 12-Monats-Transplantatüberleben: $p = 0,135$). Im gesamten Beobachtungszeitraum überlebten in der small-for-size-Gruppe 59,1 % der Transplantate, während in der medium-for-size und in der large-for-size Gruppe 78,3 % bzw. 76,1 % der Transplantate überlebten ($p = 0,199$) - siehe Tabelle 40.

Zeitpunkt	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		Gesamtkollektiv (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-Monats-Überlebensrate	17	77,3	61	88,4	19	90,5	97	86,6
3-Monats-Überlebensrate	15	68,2	60	87,0	19	90,5	94	83,9
12-Monats-Überlebensrate	15	68,2	59	85,5	17	81,0	91	81,3
Gesamtüberlebensrate ¹⁾	13	59,1	54	78,3	16	76,1	83	74,1

¹⁾ Überlebensrate des Transplantates im gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Ende des Follow up

Die mittlere Überlebensdauer der durch Retransplantation oder versterben verlorenen Transplantate war in der medium-for-size Gruppe am längsten und in der small-for-size Gruppe am kürzesten. Ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit des Organs zwischen den Untersuchungsgruppen lies sich jedoch nicht ermitteln (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,816$) - siehe Tabelle 41 und Abb. 21.

Parameter	small-for-size n = 9	medium-for-size n = 15	large-for-size n = 5
mittleres Überleben der verl. Organe	153,6 ± 275	227,3 ± 288	211,2 ± 223

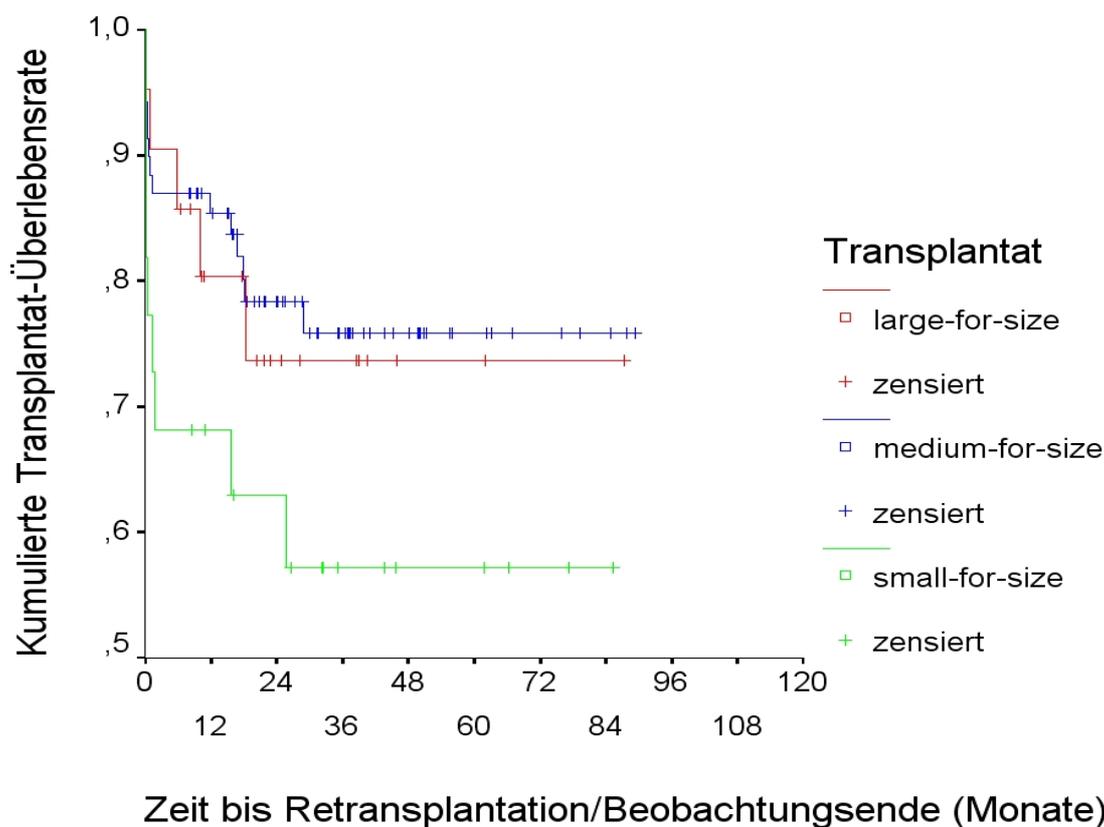


Abbildung 21: Transplantat-Überleben (Kaplan-Meier-Test) zwischen der Lebertransplantation und dem Ende des Beobachtungszeitraumes (Überlebenszeit in Monaten). Die drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (Log-Rank-Test [Mantel-Cox]: 3,642; $p = 0,162$). Ein Knick der Linie nach unten bedeutet ein Sterbefall; eine vertikale Linie die LOCF (last observation carried forward).

3.9 Postoperativer Verlauf (Follow-up)

3.9.1 Status bei Abschluss der Nachbeobachtung

Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung lebten noch 78,6 % der transplantierten Kinder, 21,4 % waren verstorben. Es verstarben 15,2 % der Patienten im postoperativen Verlauf der ersten LTX, weitere 6,2 % waren retransplantiert worden und dennoch verstorben. Den Endpunkt des Nachbeobachtungszeitraumes erreichten 74,1 % der Patienten mit ihrem ersten Transplantat, weitere 4,5 % durch eine erneute Transplantation. Der Anteil an überlebenden Patienten war in der Gruppe small-for-size am niedrigsten (68,2 %), in der Gruppe medium-for-size (79,7 %) und large-for-size (85,7 %) war der Anteil deutlich höher (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: Status zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen								
Status	small-for-size (n=22)		medium-for-size (n=69)		large-for-size (n=21)		gesamt (n=112)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Patient lebt nach 1. LTX	13	59,1	54	78,3	16	76,2	83	74,1
Patient n. 1. LTX verstorben	5	22,7	10	14,5	2	9,5	17	15,2
Pat. retransplantiert und lebt	2	9,1	1	1,4	2	9,5	5	4,5
Pat. retranspl., verstorben	2	9,1	4	5,8	1	4,8	7	6,2

3.9.2 Patienten- und Transplantatüberlebensraten nach 3 und 12 Monaten

Im Rahmen der Studie wurden auch das 3- und 12- Monats-Überleben im Gesamtkollektiv und den drei Untergruppen ermittelt:

Von den 112 Kindern des Gesamtkollektivs verstarben 13 innerhalb der ersten drei Monate und weitere 4 Kinder im darauffolgenden Zeitraum bis zum 12. Monat. Damit betrug das Patientenüberleben nach 3 Monaten 88,4 % und nach 12 Monaten 84,8 %. Über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab sich im Gesamtkollektiv ein Überleben der Patienten von 78,6 % (n = 88).

Ein Transplantatverlust trat insgesamt innerhalb der ersten drei Monate bei 18 und innerhalb des gesamten ersten postoperativen Jahres bei 21 Empfängern auf. Somit betrug die Transplantatüberlebensrate nach 3 Monaten 83,9 % und nach 12 Monaten 81,3 %. Insgesamt wurden 12 Patienten retransplantiert, von denen fünf überlebten. Über den gesamten Beobachtungszeitraum ergab sich somit eine Transplantatüberlebensrate von 74,1 % (83 Transplantate).

Small-for-size Gruppe

Von den 22 Empfängern eines hypologen Transplantates verstarben vier innerhalb von drei Monaten bzw. fünf innerhalb der ersten 12 Monate, so dass die 3-Monats- und 12-Monats-

Überlebensraten der Patienten 81,8 % bzw. 77,2 % betrug. Die Patienten verstarben an folgenden Todesursachen:

- Kind 1 (Nr. 51): Primary non function (PNF), HLA1-AK
- Kind 2 (Nr. 240): Blutungsschock bei rezidivierendem Hämatothorax
- Kind 3 (Nr. 37): PNF, Multiorganversagen bei Pilzsepsis und eitriger Pleuritis
- Kind 4 (Nr. 31): Multiorganversagen bei Sepsis (nach Re-Transplantation)
- Kind 5 (Nr. 164): PNF/Multiorganversagen bei schwerer Cholangitis (nach Re-LTX)

Zwei weitere Kinder aus der small-for-size Gruppe verstarben nach mehr als einem Jahr, beide Todesfälle standen aber in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der Transplantation:

- Kind 6 (Nr. 151): Multiorganversagen infolge einer Knochenmarkkonditionierung
- Kind 7 (Nr. 159): Rechtsherzversagen

Das Patientenüberleben über den Beobachtungszeitraum lag damit in der small-for-size Gruppe bei 68,2 % (n = 15 Patienten)

Sieben Patienten der small-for-size Gruppe verloren das Transplantat innerhalb von drei Monaten, kein weiterer Patient dieser Gruppe jedoch innerhalb der folgenden neun Monate, womit sich ein 3- und 12-Monate-Transplantatüberleben von 68,2 % ergibt.

Es verstarben drei Kinder ohne erneute Transplantation, vier Kinder wurden retransplantiert, von denen zwei innerhalb des angegebenen Zeitraumes überlebten.

Nachfolgend eine Aufstellung der Patienten mit ihrer Indikation zur Retransplantation :

- Kind 1 (Nr. 219): PNF / Parenchymschaden
- Kind 2 (Nr. 136): Thrombose der A. hepatica
- Kind 3 (Nr. 31): Thrombose der A. hepatica (Verstorben)
- Kind 4 (Nr. 164): Parenchymschaden mit Nekrose (Verstorben)

Kein weiteres Kind dieser Gruppe musste nach mehr als einem Jahr erneut transplantiert werden, allerdings verstarben zwei Kinder an nicht transplantationsbedingten Ursachen. Somit lag das Transplantatüberleben über den Beobachtungszeitraumes bei 59,1 % (n = 13 Transplantate).

Medium-for-size Gruppe

Acht dieser 69 Patienten umfassenden Gruppe, die ein analoges Transplantat erhalten hatten, verstarben binnen der ersten 3 Monate und insgesamt 9 Patienten innerhalb des ersten postoperativen Jahres, womit die 3- bzw. 12-Monats-Überlebensrate bei 88,4 % bzw. 86,9 % lag. Die Todesursachen der Kinder waren im Einzelnen:

- Kind 1 (Nr. 148): Primary non function
- Kind 2 (Nr. 36): Pfortaderthrombose mit Multiorganversagen
- Kind 3 (Nr. 45): schwere Pneumonie mit Blutung bei florider CMV-Infektion und chronischer Abstoßungsreaktion
- Kind 4 (Nr. 58): schwere Leberperfusionstörung und Polytransfusionssyndrom
- Kind 5 (Nr. 76): septische Cholangitis
- Kind 6 (Nr. 177): Multiorganversagen bei protrahiertem Schock bei diffuser Blutung
- Kind 7 (Nr. 183): Multiorganversagen bei septischem Schock
- Kind 8 (Nr. 123): Multiorganversagen und ARDS (nach Re-Transplantation)
- Kind 9 (Nr. 207): Multiorganversagen nach fulminanter Sepsis (nach Re-LTX)

Im Zeitraum nach den ersten 12 Monaten verstarben weitere fünf Kinder, davon jedoch zwei an nicht transplantationsbedingten Ursachen. Die Ursachen waren im Einzelnen:

- Kind 10 (Nr. 53): septische Cholangitis bei primary poor function des Organs (nach Re-LTX)
- Kind 11 (Nr. 104): Aspiration (kein Zusammenhang mit Lebertransplantation)
- Kind 12 (Nr. 114): septisches Multiorganversagen nach Re-Transplantation
- Kind 13 (Nr. 124): Hirnblutung, nicht transplantationsbedingt
- Kind 14 (Nr. 189): schwere Sepsis, Exazerbation der Grunderkrankung

Das Patientenüberleben der medium-for-size Gruppe betrug für den beobachteten Zeitraum insgesamt 79,7 % (n = 55 Patienten).

Zu einem Transplantatverlust in der medium-for-size Gruppe kam es in den ersten drei Monaten in 9 Fällen sowie innerhalb des ersten Jahres in insgesamt 10 Fällen. Somit lag das 3- und 12-Monats-Transplantatüberleben bei 86,9 % bzw. 85,5 %.

Acht der Kinder aus der medium-for-size Gruppe verstarben ohne eine erneute Transplantation, drei wurden retransplantiert, wovon eines der Kinder überlebte. Die Indikationen zur erneuten Transplantation ergaben sich wie folgt:

- Kind 1 (Nr. 250): Primary non function unklarer Genese
- Kind 2 (Nr. 123): Primary non function (akute Abstoßung), Patient verstorben
- Kind 3 (Nr. 207): toxischer Leberschaden, Patient verstorben

Zwei Kinder aus der medium-for-size Gruppe wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes, aber nach dem ersten postoperativen Jahr, retransplantiert. Beide Kinder verstarben innerhalb der ersten acht Wochen nach erneuter Transplantation:

- Kind 4 (Nr. 53): rezidivierende septische Cholangitiden nach 1. LTX; Kind verstorben an Sepsis und primary poor function des 2. Organs
- Kind 5 (Nr. 114): septisches Multiorganversagen nach 2. und 3. LTX

Somit lag die Transplantatüberlebensrate über den gesamten Beobachtungszeitraum in dieser Gruppe bei 78,3 % (n = 54 Transplantate).

Large-for-size Gruppe

Aus der Gruppe der Empfänger eines hyperlogenen Transplantates verstarb ein Kind innerhalb der ersten drei Monate und zwei weitere innerhalb der folgenden 9 Monate. Damit lag die Patientenüberlebensrate bei 95,2 % bzw. 85,7 % nach 3 bzw. 12 Monaten. Die Todesursachen waren wie folgt:

- Kind 1 (Nr. 236): intestinale Blutung bei portaler Hypertension
- Kind 2 (Nr. 134): abdominelle Sepsis

- Kind 3 (Nr. 232): HKV mit Schocklunge bei Pilzsepsis (nach Retransplantation)
Da kein weiteres Kind innerhalb des beobachteten Zeitraumes verstarb betrug das Gesamtüberleben in der large-for-size Gruppe 85,7 % (n = 18 Patienten).

Der Transplantatverlust innerhalb der ersten drei Monate lag in der large-for-size Gruppe bei zwei Organen und innerhalb der ersten 12 Monate bei vier Organen. Somit betrug die Transplantatüberlebensrate 90,5 % bzw. 80,9 %. Zwei der Kinder aus der large-for-size Gruppe verstarben ohne erneute Transplantation, zwei wurden retransplantiert, wovon eines der Kinder überlebte. Die Indikationen zur Retransplantation waren:

- Kind 1 (Nr. 135): PNF
- Kind 2 (Nr. 232): schwere Cholestase, partielle Transplantatnekrose (Kind verstorben)

Ein weiteres Kind aus der large-for-size Gruppe musste sich nach Ablauf der ersten 12 Monate einer erneuten Transplantation mit folgender Indikation erfolgreich unterziehen:

- Kind 3 (Nr. 141): zunehmende Cholestase; sekundäre Perfusionsschädigung nach Blutung aus A. hepatica

Die Transplantatüberlebensrate in der large-for-size Gruppe für den beobachteten Zeitraum betrug 76,2% (n = 16 Patienten)

3.9.3 Rehabilitation und Transplantatfunktion

Zur Beurteilung der Rehabilitation der Patienten im Allgemeinen und der Transplantatfunktion im Besonderen wurden die ärztlichen Anamnesen, klinische, mikrobiologische und laborchemische Untersuchungen, die Wachstums- und Gewichtsentwicklung sowie weitere konsiliarisch durchgeführte Untersuchungen ausgewertet.

Die nachfolgenden Tabellen 43 und 44 geben einen Aufschluss über die Rehabilitation und die Transplantatfunktion der Patienten im Verlauf des Follow up. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Zahl der auswertbaren Patienten mit zunehmender Follow-up Zeit beständig sank und deshalb eindeutige Verlaufsaussagen über den 72-monatigen

Nachbeobachtungszeitraum ebenso wenig möglich sind, wie eine Signifikanzprüfung der Häufigkeitsverteilung.

Tabelle 43: Rehabilitation der Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up (3.-72. Monat) im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen									
Zeit	Rehabilitation	small-for-size		medium-for-size		large-for-size		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%
3. Mo. postop. (n=63)	voll	6	75,0	38	90,5	11	84,6	55	87,3
	bedingt	2	25,0	4	9,5	2	15,4	8	12,7
	unzur.	-	-	-	-	-	-	-	-
6. Mo. postop. (n=57)	voll	8	100	36	94,7	10	90,9	54	94,7
	bedingt	-	-	1	2,6	1	9,1	2	3,5
	unzur.	-	-	1	2,6	-	-	1	1,8
9. Mo. postop. (n=46)	voll	5	71,4	27	96,4	8	72,7	40	87,0
	bedingt	2	28,6	-	-	3	27,3	5	10,9
	unzur.	-	-	1	3,6	-	-	1	2,2
12. Mo. postop. (n=46)	voll	5	83,3	38	90,9	7	100	42	91,3
	bedingt	1	16,7	3	9,1	-	-	4	8,7
	unzur.	-	-	-	-	-	-	-	-
24. Mo. postop. (n=36)	voll	6	100	22	88,0	5	100	33	91,7
	bedingt	-	-	3	12,0	-	-	3	8,3
	unzur.	-	-	-	-	-	-	-	-
36. Mo. postop. (n=19)	voll	4	100	11	84,6	1	50,0	16	84,2
	bedingt	-	-	1	7,7	1	50,0	2	10,5
	unzur.	-	-	1	7,7	-	-	1	5,3
48. Mo. postop. (n=14)	voll	3	100	9	100	1	50,0	13	92,9
	bedingt	-	-	-	-	1	50,0	1	7,1
	unzur.	-	-	-	-	-	-	-	-
60. Mo. postop. (n=7)	voll	2	100	4	100	1	100	7	100
	bedingt	-	-	-	-	-	-	-	-
	unzur.	-	-	-	-	-	-	-	-
72. Mo. postop. (n=7)	voll	1	100	5	100	1	100	7	100
	bedingt	-	-	-	-	-	-	-	-
	unzur.	-	-	-	-	-	-	-	-

unzur. = unzureichend

Tabelle 44: Transplantatfunktion der Patienten zum Zeitpunkt des Follow-up (3.-72. Monat) im Gesamtkollektiv und den Untersuchungsgruppen									
Zeit	Trans-plantatf.	small-for-size		medium-for-size		large-for-size		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%
3. Mo. postop. (n=63)	uneing.	5	62,5	25	59,5	7	53,8	37	58,7
	einge.	3	37,5	17	40,5	6	46,2	26	41,3
	n. ausr.	-	-	-	-	-	-	-	-
6. Mo. postop. (n=57)	uneing.	4	50,0	18	47,4	8	72,7	30	52,6
	einge.	4	50,0	20	52,6	3	27,3	27	47,4
	n. ausr.	-	-	-	-	-	-	-	-
9. Mo. postop. (n=46)	uneing.	2	28,6	14	50,0	7	70,0	23	50,0
	einge.	5	71,4	14	50,0	3	30,0	22	47,9
	n. ausr.	-	-	-	-	-	-	1	3,1
12. Mo. postop. (n=46)	uneing.	2	33,3	26	78,8	6	85,7	34	73,9
	einge.	4	66,7	7	21,2	1	14,3	12	26,1
	n. ausr.	-	-	-	-	-	-	-	-
24. Mo. postop. (n=36)	uneing.	5	83,3	15	60,0	4	80,0	24	66,7
	einge.	1	16,7	10	40,0	1	20,0	11	33,3
	n. ausr.	-	-	-	-	-	-	-	-
36. Mo. postop. (n=14)	uneing.	1	50,0	4	40,0	-	-	5	35,7
	einge.	1	50,0	6	60,0	2	100	8	64,3
	n. ausr.	-	-	-	-	-	-	-	-
48. Mo. postop. (n=11)	uneing.	2	66,7	2	33,3	-	-	4	36,4
	einge.	1	33,3	3	66,7	-	-	5	45,4
	n. ausr.	-	-	-	-	2	100	2	18,2
60. Mo. postop. (n=7)	uneing.	2	100	1	25,0	1	100	4	57,1
	einge.	-	-	2	75,0	-	-	3	42,9
	n. ausr.	-	-	-	-	-	-	-	-
72. Mo. postop. (n=7)	uneing.	1	100	1	20,0	1	100	3	42,9
	einge.	-	-	3	60,0	-	-	3	42,9
	n. ausr.	-	-	1	20,0	-	-	1	14,2

Transplantatf. = Transplantatfunktion; uneing. = uneingeschränkt;
einge. = eingeschränkt; n. ausr. = nicht ausreichend

3.10 Regressionsanalyse (Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit des ersten Lebertransplantates)

Als zu untersuchenden Zielparameter beziehungsweise unabhängige Variable (Regressor) wurde die Zeitspanne zwischen Lebertransplantation und Follow-up Ende (Tag der Retransplantation oder Sterbedatum) des 1. Lebertransplantates verwendet. Es wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Zeitspanne, in der das 1. Transplantat im Empfänger verblieb, durch eine Regressionsanalyse untersucht.

Keiner der in die Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs eingeschlossenen Einflussfaktoren hatte einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeitdauer des 1. Transplantates (siehe Tabelle 45).

Tabelle 45: Regressionsanalyse (Gesamtkollektiv, n = 112 Patienten)			
Einflussfaktor	B	Standardfehler	p-Wert
Patientenalter in Monaten	-1,3739	1,7489	0,4321
Körpergewicht (kg)	0,6656	1,8413	0,7178
Gewichtspersentile	-2,2811	4,1205	0,5799
Körpergröße (cm)	1,6261	2,0546	0,4287
Grössenpersentile	-2,4745	2,9195	0,3967
Transplant.dringlichkeit analog UNOS-Score	20,2591	31,3133	0,5176
transplantiertes Lebergewicht (g)	-0,0383	0,0337	0,2554
Graft to recipient weight ratio (GRWR)	-37,9325	42,1493	0,3681
Graft to standard liver weight ratio (GSLWR)	126,1651	135,9778	0,2535
Alter des Spenders (Jahre)	-0,1213	0,2823	0,6675
Körpergewicht des Spenders (kg)	0,1056	0,2722	0,6980
Operationsdauer (min)	1,0561	1,7712	0,5510
kalte Ischämiezeit (min)	0,0634	0,0685	0,3546
warme Ischämiezeit (min)	-0,4972	0,6469	0,4421
Menge Erythrozytenkonzentrat (ml/ kg KG)	-0,0061	0,0721	0,9323
Menge Thrombozytenkonzentrat (ml/ kg KG)	0,1379	0,2287	0,5465
Menge an Fresh Frozen Plasma (ml/ kg KG)	0,0505	0,0360	0,1610
Liegedauer Intensivstation (d)	2,7695	2,9869	0,3538

4. Diskussion

Die Leber ist unter allen menschlichen Körperorganen insofern herausragend, als sie einerseits extrem widerstandsfähig gegenüber vielen Schädigungen ist, andererseits als einziges Organ originär regenerative Fähigkeiten besitzt. Das bedeutet, auch nach ausgedehnten Leberresektionen oder aber der Transplantation nur eines kleinen Teils des physiologisch benötigten Volumens adaptiert das Transplantat, meist binnen kurzer Zeit an die Erfordernisse des Gesamtorganismus. Allerdings sind auch einem so "altruistischen" Organ wie der Leber Grenzen gesetzt. Die kardinale Frage der vorliegenden Studie war, ob das Transplantatgewicht bei einem derartig multifaktoriell beeinflussten Geschehen wie der Lebertransplantation einen Einfluss auf das postoperative Ergebnis bezüglich Komplikationen sowie Patienten- und Transplantatüberleben hat.

Die prä- und intraoperativen Parameter wurden zwischen den Gruppen verglichen, um mögliche intervenierende Variablen auszuschließen, oder aber sie zu berücksichtigen

Es wird auch die Frage diskutiert, ob die gemessenen Leberlaborwerte bei dyslogenen Transplantaten tatsächlich die Situation des Organes angemessen abbilden oder aber sich nicht durch ein Korrekturfaktor veränderte aber organbezogen realistischere Werte für die frühe postoperative Phase ermitteln lassen. Deshalb wurde in dieser Arbeit erstmals eine Anpassung der erfassten laborchemischen Lebersynthese- und Schädigungsparameter mittels der Graft-to-standard-liver-weight ratio (GSLWR) vorgenommen, um die peripher gemessenen absoluten Werte in Relation zum Transplantatgewicht beurteilen zu können.

Außerdem wird diskutiert, ob die Graft-to-recipient ratio (GRWR) und die publizierten Formeln für die präoperative Berechnung des idealen Transplantatgewichtes bei Kindern geeignet sind.

Im Gruppenvergleich der Altersstruktur und der Größen- und Gewichtsperzentilen befanden sich die Patienten der small-for-size Gruppe in einer deutlich günstigeren Ausgangslage als die Kinder der beiden Vergleichsgruppen. Das durchschnittliche Alter der small-for-size Gruppe betrug 7,5 Jahre das der large-for-size Patienten hingegen 11 Monate. Nur 18 % der Kinder der small-for-size Gruppe befand sich auf oder unterhalb der dritten Körpergewichtsperzentile, im Vergleich dazu jedoch 71 % in der large-for-size Gruppe. Entsprechendes gilt für die Größenperzentilen (32 % vs 76 %). Das heißt, die

small-for-size Transplantatempfänger waren deutlich weniger dystroph, 46 % von ihnen befanden sich sogar im Bereich der 50. Gewichtsperzentile, hingegen nur 19 % der large-for-size Gruppe. Auch die Verteilung der Transplantationsindikationen zwischen den Gruppen wies tendenziell eine günstigere Ausgangsposition für die Empfänger von small-for-size Transplantaten auf, stellte doch die biliäre Atresie bei 76 % der large-for-size und 70 % der medium-for-size Gruppe, hingegen nur bei 27 % der small-for-size Gruppe die Transplantationsindikation dar. Kinder mit biliärer Atresie kombinieren verschiedene Risikofaktoren die einen negativen Einfluß auf das Transplantationsergebnis haben können wie ein geringeres Alter, vorausgegangene abdominelle Eingriffe und präoperativ oft eine lange cholestatische Periode mit den Folgen der Mangel- und Unterernährung. Die Leber ist oftmals bereits zirrhotisch verändert und es besteht häufig eine hämorrhagische Diathese (Mc Diarmid et al. 2007). Tatsächlich litten 67 % der Kinder der large-for-size Gruppe präoperativ unter einer Leberzirrhose, davon 50 % mit Aszitesbildung, aber nur 50 % der Kinder mit einem small-for-size Transplantat, darunter 27 % mit Aszitesbildung.

Korrespondierend damit waren die Kinder der small-for-size Gruppe signifikant seltener mit einer Hepatoportoenterostomie voroperiert als Patienten der medium und der large-for-size Gruppe (22 % versus 47 % versus 58 %). Die einer Transplantation vorausgegangenen abdominalen Eingriffe gelten jedoch als Risikofaktor für postoperative Darmperforationen und abdominelle Blutungen und sind demnach mit einer erhöhten Morbidität und Letalität assoziiert (Beierle et al. 1998, SPLIT Research Group 2001).

Der präoperative medizinische Status hingegen (Dringlichkeit der Transplantation in Anlehnung an den UNOS – Score) unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen.

Das Spenderkollektiv unterschied sich bezüglich der Alters-, Geschlechts- und Körpergewichtsverteilung ebenfalls nicht signifikant zwischen den drei Gruppen, allerdings erhielten 64 % der Kinder der hypologen Gruppe ihr Transplantat von einem Lebendspender und damit signifikant häufiger als die Patienten der hyperlogen Gruppe mit nur 29 %. Eine Post-mortem Spende bietet jedoch im Vergleich zur Lebendspende ungünstigere Bedingungen. Die Todesursache der Spender, hypotensive Perioden nach dem Hirntod mit einer verminderten Durchblutung des Pfortaderstromgebietes, entzündliche Infiltrate in der Leber, Katecholamingaben und die deutlich längeren kalten Ischämiezeiten

stellen möglicherweise die Ursachen für eine reduzierte Qualität der Post-mortem Organe dar (Broering et al. 2005).

Austin et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von 8771 Lebertransplantationen (UNOS Datenbank) bei Patienten unter 18 Jahren ein signifikant höheres Transplantat- und Patientenüberleben bei Empfängern einer Lebendspende als bei den Empfängern eines Post-mortem Transplantates. Die Faktoren, die ihrer Untersuchung nach diesen Unterschied herbeiführten, waren die weniger kranken Empfänger und die kürzeren warmen und kalten Ischämiezeiten bei den Lebendspenden. Der Transplantattyp per se sei dabei nicht die entscheidende Variable für das Transplantationsergebnis, sondern die damit assoziierten Empfängervariablen und die perioperativen Bedingungen. Die verschiedenen Transplantatverfahren würden bei unterschiedlichen Patientenkollektiven zur Anwendung kommen (Austin et al. 2005).

In der Zusammenfassung der Daten der präoperativen Ausgangslage der in dieser Arbeit untersuchten drei Gruppen zeigte sich, dass die Empfänger eines hypologen Transplantates präoperativ ein fast alle Parameter betreffend günstigeres Risikoprofil hatten als die Empfänger der analogen, aber vor allem der hyperlogen Transplantate.

Die kalten und warmen Ischämiezeiten der Transplantate differierten zwischen den Gruppen, wobei die Empfänger eines small-for-size Transplantates eine durchschnittlich 91 Minuten kürzere kalte Ischämiezeit aufwiesen als die large-for-size Vergleichsgruppe. Die Differenz ergab sich durch das Spenderprofil und den damit verbundenen deutlich geringeren Anteil an Lebendspendeorganen in der large-for-size Gruppe und stellte einen weiteren potenziellen Vorteil für die small-for-size im Vergleich zur large-for-size Empfängergruppe dar (Busuttil et al. 2005, Emre et al. 2001, Ploeg et al. 1993, Strasberg et al. 1994,).

Die mittlere Operationsdauer unterschied sich nicht signifikant, der intraoperative Bedarf an Blutersatzprodukten in ml/ kg Körpergewicht zeigte hingegen erhebliche Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Aufgrund der deutlich selteneren Transplantationsindikation 'biliäre Atresie' in der small-for-size Gruppe benötigten diese Kinder signifikant weniger, das heißt nur ein Drittel an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate und nur knapp die Hälfte an Fresh-frozen plasma wie die Patienten der medium- und large-for-size Gruppen. Nach Matinlauri et al.

(2005) befinden sich viele Patienten mit biliärer Atresie in einem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose mit portaler Hypertension und hämorrhagischer Diathese. Die schlechte Hämostase und hämodynamische Instabilität erfordern intraoperativ somit häufig eine überdurchschnittliche Gabe von Blutersatzprodukten. Der signifikant höhere Anteil voroperierter Kinder in den medium- und large-for-size Gruppen mit einer aufwendigen intraabdominellen Adhäsiolyse stellt einen weitere Ursache für diese Unterschiede dar. Ein erhöhter intraoperativer Transfusionsbedarf wird von verschiedenen Forschergruppen als deutlicher Risikofaktor für ein reduziertes Transplantat- und Patientenüberleben gesehen (Cacciarelli et al. 1999, Fan et al. 2003, Massicotte et al. 2005, Matinlauri et al. 2005, Yuasa et al. 2005), so dass die Empfänger der small-for-size Transplantate auch in dieser Hinsicht günstigere Bedingungen hatten.

Ein Goretex – Patch wurde bei 25 % des Gesamtkollektives benötigt. Neben dem tatsächlichen large-for-size Transplantat macht auch ein ausgeprägtes Ödem oder eine Distension des Darmes einen sekundären Bauchdeckenverschluss erforderlich (Bonatti et al. 1997, Emond et al. 1996). Es gab erwartungsgemäß signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen, wobei aber auch in der large-for-size Empfängergruppe interessanterweise 43 % (n = 9) der Patienten keinen Patch benötigten. Eine genaue Betrachtung der Einzelfälle zeigte, dass 8 dieser 9 Kinder der large-for-size Gruppe unter einem Jahr alt waren und nach der UKE - Formel als large-for-size Empfänger mit mehr als 125 % SLG berechnet worden waren.

Legt man nun aber den *altersentsprechenden* Bedarf an Lebervolumen, bezogen auf das Körpergewicht zugrunde, der im ersten Lebensjahr bei vier bis fünf Prozent des Körpergewichtes liegt (Bates und Balistreri 2004, Kawasaki et al. 1993, Kayser et al. 1981, Noda et al. 1997, Urata et al. 1995), so erhielten diese Kinder zwischen 100 % und 120 % ihres physiologischen Volumens und also ergab sich bei eigentlich idealem Transplantatgewicht konsequenterweise auch nicht die Notwendigkeit eines sekundären Bauchdeckenverschlusses.

Die mittlere postoperative Dauer der intensivmedizinischen Betreuung unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Untersuchungsgruppen. Die scheinbar sogar kürzere Intensivliegedauer der Kinder der small-for-size Gruppe begründete sich im relativ frühzeitigen Ausscheiden einiger Kinder aus der Studie durch Versterben oder

Retransplantation sowie durch das erheblich höhere durchschnittliche Lebensalter (89,5 in der hypologen versus 10,6 Monate in der hyperlogen Empfängergruppe) und damit einer früheren Verlegung der Kinder in gutem postoperativen Zustand.

Zur Beurteilung der postoperativen Transplantatfunktion wurden die Transaminasen GOT und GPT, die GLDH, das Gesamt-Bilirubin, der Quick-Wert, der Faktor V und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit als laborchemische Parameter untersucht. Es wurden die unveränderten Originalwerte zwischen den Gruppen verglichen. Zusätzlich wurden für alle Laborparameter jeweils zwei weitere Werte durch Quotientenbildung berechnet, um dem Transplantatvolumen relativ zum Empfängerkörpervolumen Rechnung zu tragen.

Verdünnungseffekte bei den Empfängern von small-for-size und Konzentrationseffekte bei den Rezipienten von large-for-size Transplantaten sollten so über die Division der Originalwerte durch die Graft-to-standard-liver-weight ratio (GSLWR) aufgedeckt werden. So konnten alle Transplantate bezüglich der in der Peripherie gemessenen Laborwerte auf ihr jeweiliges ideales Standardlebergewicht von 100 % adjustiert werden.

Die Quotientenbildung durch die Graft to recipient weight ratio (GRWR) hingegen erwies sich im Verlauf der Untersuchung als ungeeignet. Sobald die GRWR den Wert von 1% übersteigt, *muß* rein mathematisch der Gesamtquotient kleiner werden als der Originalwert. Dies führt in der Konsequenz nicht zur gewünschten Korrektur der Werte, sondern zu einer inadäquaten und zum Teil widersinnigen Verzerrung. Ein einjähriges Kind beispielsweise dessen Transplantatgewicht 2 % seines Körpergewichtes beträgt, hat damit circa 50 % seines idealen Lebergewichtes erhalten. Die vom Transplantat sezernierten Enzyme haben demnach zumindest in den ersten postoperativen Tagen ein relativ zum Organvolumen doppelt so hohes Verteilungsvolumen. Das heißt, zur Beurteilung der *tatsächlichen* Transplantatsyntheseleistung oder aber Transplantatschädigung müssen die Laborwerte durch die GSLWR von 0,5 und nicht durch die GRWR von 2,0 dividiert werden.

In der Auswertung kam es dann auch bei durchschnittlichen Quotienten von mehr als 1% in allen drei Gruppen, zu einer *Verringerung* der Laborwerte in *allen* drei Gruppen. Es fand zwar, wie bei der Division der Werte durch die GSLWR, eine Umkehr der Rangreihenfolge statt, so dass nun die hyperloge Gruppe die relativ höchsten Werte aufwies, gefolgt von der analogen und der hypologen Gruppe, absolut jedoch verschoben sich sämtliche Werte nach

unten mit einer in der Folge nicht intendierten Stauchung und Verzerrung der Laborverläufe.

In der Studie von Kiuchi et al. (1999) erhöhten sich die GOT-Werte der small-for-size Patienten bei einer durchschnittlichen GRWR von 0,8 % um 20 %, wohingegen sie sich bei unseren small-for-size Patienten mit einer mittleren GRWR von 1,2 % um ebenfalls 20% veränderten - aber in die entgegengesetzte Richtung! Die absoluten Werte unserer medium-for-size Gruppe verringerten sich durch die GRWR von 3,3 % um gut zwei Drittel, in der Kiuchi-Studie mit einer durchschnittlichen GRWR von 1,9 % halbierten sie sich hingegen. Die hyperlogenen Gruppen erfuhren bei einer GRWR von 5,7 % in unserer und 4,0 % in der Studie von Kiuchi eine Reduktion der GOT um 85 % respektive 75 % ihrer originalen Werte. Daran ist exemplarisch dargestellt, dass eine Quotientenbildung der leberspezifischen Laborwerte mit der GRWR nicht sinnvoll ist (siehe auch Abb. 23 – 25).

In diesem Zusammenhang ist ebenfalls unklar, warum in der japanischen Untersuchung an insgesamt 276 Patienten mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 6,6 Jahren und einem Median von 2,7 Jahren eine GRWR ab 3 % als "zu groß" definiert wurde (Kiuchi et al. 1999)

Zahlreiche Autoren konnten in ihren Untersuchungen die Altersabhängigkeit des Lebergewichtes und des Leberstoffwechsels nachweisen (Bates und Balistreri 2004, DeLand et al. 1968; Grygiel et al. 1983, Kawasaki et al. 1993, Kayser et al. 1981, Kishino et al. 2006, Noda et al. 1997, Schulz et al. 1961, Sugawara et al. 2002, Urata et al.1995, Vauthey et al.2002). Im Rahmen klinischer Studien wird jedoch in der Regel davon ausgegangen, dass eine GRWR von 0,8 % bis 1 % die metabolischen Anforderungen von Empfängern *aller* Altersstufen erfüllt und also damit ausreichend ist. Diese 1 % der GRWR werden je nach Autor als 40 % oder aber als 50 % des Standard- oder idealen Lebervolumens definiert (Ben-Haim et al. 2001, Brandhagen et al. 2003, Broelsch et al. 2003, Fausto 2001, Kiuchi 1999, Lo et al.1999, Morteale et al. 2003, Shiffman et al.2002, Tian et al. 2003, Troisi et al.2003).

Die unterschiedlichen Annahmen, welchem Standardlebergewicht die GRWR zugrunde liegt und welche GSLWR sich daraus ergibt führen schon im Bereich der Erwachsenentransplantation zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studienergebnisse. Bei kindlichen Empfängern finden sich darüberhinaus aber völlig andere und altersabhängig dynamische Verhältnisse des Lebergewichtes in Relation zum Körper-

gewicht: Das durchschnittliche Lebergewicht eines drei Monate alter Säuglinges beträgt 5 % seines Körpergewichtes, im 5. Lebensjahr beträgt das relative Verhältnis von Lebergewicht zu Körpergewicht durchschnittlich 3,75 % und sogar bei Abschluss des Körperwachstums um das 19. Lebensjahr liegt das relative Lebergewicht eines Menschen kaukasischer Herkunft immer noch bei ca. 3 %.

Das heißt, 1 % des Körpergewichtes entsprechen in der Synopsis der verfügbaren Untersuchungen 40 % bis 50 % des SLG eines Erwachsenen aber nur circa 20 % bis 25 % des idealen Transplantatgewichtes eines Säuglinges (Bates und Balistreri 2004, DeLand et al. 1968; Kawasaki et al. 1993, Kayser et al. 1981, Noda et al. 1997, Schulz et al. 1961, Urata et al. 1995) – siehe auch Einleitung 1.14.

Auch auf der Basis der UKE –Formel ergab die Umrechnung des idealen Transplantatgewichtes in eine *ideale GRWR* für die Kinder der medium- und large-for-size Gruppen eine durchschnittliche GRWR von 4,0 % und für die Patienten der small-for-size Gruppe von 3,3 % ihres Körpergewichtes (Range 2,64 % – 5,04 %). Diese Zahlen stimmen näherungsweise überein mit den in anderen Sektionsstudien erhobenen Werten und stellen die Annahme einer gleichermaßen auf Kinder wie auf Erwachsene anwendbaren "idealen" GRWR von 2 % des Körpergewichtes deutlich infrage.

In der vorliegenden Studie ergeben sich die Differenzen der postoperativen leberspezifischen Laborwerte, zwischen den drei untersuchten Gruppen zum einen durch die unterschiedlichen Verhältnisse der Organvolumina zu den Verteilungsvolumina der Empfängerkörper. Hinzu kommen noch eine Vielzahl potenzieller Faktoren, die sowohl fördernd als auch hemmend auf die metabolische Potenz der Transplantate einwirken. Ihre Gesamtwirkung ergibt sich aus dem Alter des Spenders, der Vorbelastung des Organes durch die eventuellen Todesumstände und die Intensivaufenthaltsdauer des Spenders, dem Ausmaß einer Steatosis hepatis, der prä- und intraoperativen Schädigung durch Ischämiezeiten und Reperfusionphase, der postoperativen portalen Hypertension und -perfusion aber auch Hypoperfusion, einer erhöhten apoptotischen Aktivität durch adaptive Umbauvorgänge des Organes, den Belastungen durch akute Abstoßungsreaktionen oder Infektionen sowie den regenerationsfördernden oder –hemmenden Einflüssen der postoperativen Pharmakotherapie.

Durch die Quotientenbildung werden die Laborwerte dysloger Transplantate auf die Werte eines idealen Organes mit 100% des berechneten physiologischen Gewichtes angepasst. Dies ermöglicht - in Kombination mit den unkorrigierten Werten - in der frühen postoperativen Phase eine *biperspektivische Erfassung und Bewertung* die sowohl das Empfänger- als auch das Transplantatvolumen berücksichtigt.

Ein Quickwert beispielsweise, von 30 % am dritten postoperativen Tag bei einem Patienten mit einem small-for-size Organ von 25 % der GSLWR bedeutet aus der *peripheren* Körperperspektive, dass die Synthesefunktion des Transplantates relativ für den Empfänger noch nicht ausreicht und also in der Annahme einer initialen Dysfunktion des Transplantates FFP substituiert wird. Wird zu diesem Zeitpunkt allerdings der Quotient Quick/ GSLWR (= Quickwert / 0,25) gebildet und damit die *zentrale* Transplantatperspektive eingenommen, so ergibt sich ein Wert von 120 %, das heißt, eine hochaktive Produktion von Gerinnungsfaktoren die allerdings trotzdem den metabolischen Bedarf des viel zu großen Empfängers zu diesem Zeitpunkt noch nicht erfüllen *kann*. Spiegelbildlich ergeben sich für die korrigierten Quickwerte der large-for-size Empfänger sehr niedrige Werte pro Volumeneinheit, deren wahrscheinliche Ursache im Überangebot der anatomischen Lebermasse, aber auch in der relativen Hypoperfusion der Transplantate zu sehen ist.

Bei der quotientenkorrigierten Betrachtung der Schädigungs- und Cholestaseparameter ergibt eine scheinbar moderate Erhöhung beispielsweise der GOT bei einem Patienten mit einem 25 % small-for-size Transplantat einen vierfach so hohen Wert und damit eventuell Anlass zu erhöhter Aufmerksamkeit oder frühzeitiger Intervention (siehe Tabelle 16 und 18 Ergebnisteil). Die large-for-size Transplantate erweisen sich in umgekehrter Weise mit beeindruckend hohen originalen Leberwerten nach ihrer Reduktion auf ein 100 % Transplantatvolumen als enzymatische Scheinriesen.

Eine Korrektur der Laborwerte unter Zuhilfenahme der GSLWR ist in dieser Studie erstmalig vorgenommen worden. Kiuchi et al. (1999) und Lee et al. (2004) haben in ihren Studien den Versuch unternommen, die GOT - Werte nicht nur absolut, sondern über die GRWR auch in Relation zum Transplantatgewicht zu betrachten. Beide Arbeitsgruppen beschreiben bei ihren small-for-size Patienten signifikant höhere Werte der korrigierten GOT im Vergleich zu den medium- und large-for-size Gruppen, einen verzögerten

Rückgang des unkorrigierten Gesamt-Bilirubins, eine erhöhte Aszitesproduktion und ein geringeres Transplantat- und Patientenüberleben.

Bei den von uns untersuchten Patientengruppen zeigten die Patienten der small-for-size Gruppe postoperativ bei den *unkorrigierten* Transaminasen (GOT, GPT) und der GLDH in den ersten Tagen deutlich und teilweise signifikant niedrigere Werte als die Kinder der medium-for-size und diese wiederum geringere Werte als die Patienten der large-for-size Gruppe. Diese Ergebnisse stimmen insofern mit vielen klinischen und tierexperimentellen Studien überein als diese umso höhere Schädigungsparameter beobachteten je größer das Transplantatvolumen war (Emond et al. 1996, Kelly et al. 2004, Kiuchi et al. 1999).

Der Abfall des Bilirubins erfolgte in den medium- und large-for-size Gruppen zügig ab dem ersten postoperativen Tag, wohingegen die small-for-size Gruppe hier auch absolut die höchsten Werte mit einem deutlich verzögerten Rückgang zeigte. Am ersten und dritten postoperativen Tag waren diese Unterschiede signifikant, aber auch danach blieben die Werte der small-for-size Patienten bis zum 28. postoperativen Tag höher als die Werte der Vergleichsgruppen. Diese Tatsache fällt umso mehr ins Gewicht, als etwaige Verdünnungseffekte beim Gesamt-Bilirubin hier nicht berücksichtigt werden konnten.

Eine postoperativ verlängerte Hyperbilirubinämie ist nach Troisi et al. (2003) als Ausdruck eines komplexen kompetitiven Vorganges gesteigerter metabolischer Anforderungen zusammen mit einer massiven Stimulation der Hepatozytenzellteilung während der Regenerationsphase zu werten. In Kombination mit niedrigen Gerinnungswerten als Ausdruck einer unzureichenden Synthesefunktion wurde dies von verschiedenen Autoren als laborchemisch typische Konstellation hypologer Transplantate beschrieben (Heaton 2003, Kiuchi 1999, Sugawara 2001, Tanaka 2004).

In Übereinstimmung mit diesen Studien zeigte sich in unserer small-for-size Gruppe trotz der im Gruppenvergleich mit durchschnittlich 72 % höchsten präoperativen Quick-Werte postoperativ ein steiler Abfall der Werte auf 37 % am 1. und 45 % am 3. postoperativen Tag. Die Unterschiede zu den beiden Vergleichsgruppen waren dabei signifikant. In der large-for-size Gruppe kam es hingegen trotz relativ schlechtester präoperativer Ausgangswerte zu einem kontinuierlichen Anstieg der Werte, die in der ersten

postoperativen Woche deutlich über denen der Vergleichsgruppen lagen. Erst nach zwei Wochen fand eine Angleichung der Gruppen im unteren Referenzbereich statt.

Für die Faktor V - Synthese zeigten sich ähnliche Verhältnisse und die Unterschiede waren auch hier am 3. und 7. postoperativen Tag signifikant. Bei präoperativ normwertigen mittleren Konzentrationen kam es postoperativ zu einem steilen Abfall der Faktor V-Werte in der small-for-size Gruppe. Auch in der zweiten postoperativen Woche lagen diese noch unterhalb des Referenzbereiches wohingegen sie in der large-for-size Gruppe konstant anstiegen und bereits am 3. postoperativen Tag den unteren Normbereich erreicht hatten.

Die Verlaufsbetrachtung der partiellen Thromboplastinzeit zeigte präoperativ mit einem Mittelwert von 61 Sekunden (versus 45 sec. in der small-for-size Gruppe) eine schlechtere Ausgangslage für die large-for-size Gruppe. Dies lag einerseits an der insgesamt schlechteren Gerinnungssituation in dieser Gruppe, aber auch am deutlich geringeren durchschnittlichen Alter mit physiologisch längeren PTT - Zeiten (10 der 21 Kinder der large-for-size Gruppe waren sechs Monate alt oder jünger, hingegen kein Kind der small-for-size Gruppe). Nach der Transplantation kam es zu einer Umkehr der Verhältnisse mit signifikanten Unterschieden am 3. postoperativen Tag. Die PTT - Werte der large-for-size Gruppe verkürzte sich auf 39 Sekunden, die durchschnittliche PTT - Zeit der small-for-size Gruppe hingegen verlängerte sich auf 50 Sekunden obwohl alle Kinder der small-for-size Gruppe Transplantate von erwachsenen Spendern erhalten hatten.

In diesem Zusammenhang stellt sich nicht nur für die PTT die Frage, welche Referenzbereiche bei einem vier Monate alten Patienten mit dem Transplantat eines erwachsenen Spenders zugrunde gelegt werden sollen.

Die unkorrigierten Syntheseparameter Quick, PTT und Faktor 5 der small-for-size Empfängergruppe waren, trotz der besseren präoperativen Gerinnungssituation, in den ersten 14 Tagen zum Teil signifikant schlechter als die Werte der medium-for-size und der large-for-size Gruppe. Das heißt, die Syntheseleistung der hypologen Transplantate reichte nicht aus, um die Anforderungen der relativ zu großen Empfänger zu erfüllen.

Durch die Normierung auf ein 100 % Transplantatgewicht kam es dann jedoch zu einer erheblichen Veränderung der Werte und es zeigte sich, dass die Syntheseleistung, bezogen auf das Transplantatvolumen nicht reduziert, sondern im Gegenteil massiv gesteigert war.

Die Werte der small-for-size Gruppe verdreifachten sich nahezu durch die GSLWR von 35 %, die der medium-for-size Gruppe erhöhten sich bei einer mittleren GSLWR von 83 %

um knapp 20 % und die Werte der large-for-size Gruppe reduzierten sich durch die GSLWR von 145 % um 30 %. Es erfolgte so eine Umkehr der Rangreihenfolge der Gruppen. Die small-for-size Gruppe zeigte nun signifikant höhere Werte als die medium-for-size Gruppe und diese wiederum höhere Werte als die large-for-size Gruppe. Dies galt für die Syntheseparameter Quick und Faktor V ebenso wie für die Leberschädigungsparameter GOT, GPT und GLDH.

Kelly et al. (2004) zeigten in diesem Kontext in einem Großtierversuch bei small-for-size Transplantaten eine erhöhte Rate hepatozytärer Regeneration. Damit assoziiert war eine erhöhte Anzahl geschädigter Hepatozyten mit einer nachfolgend erhöhten Apoptoserate. Diese Konstellation sowie die zusätzliche Schädigung des Organes durch die portale Hypertension führt zu einem relativ stärkeren Anstieg der Schädigungsparameter bei den small-for-size Organen.

Auch Rogiers und Emond diskutierten die klinische Beobachtung, dass ischämische Schädigungen der Transplantate oft nicht begleitet werden von Erhöhungen der Serumtransaminasen. Sie äußerten die Vermutung, dass die Transaminasen wegen des kleinen Transplantates vergleichsweise niedrig bleiben. Analog dazu würden hohe Transaminasen trotz geringer histologischer Schädigungen bei large-for-size Organen gemessen (Emond et al. 1996). Hier stellt sich grundsätzlich die Frage, ob die üblichen Normbereiche der leberspezifischen Laborwerte für dysloge und/ oder altersinadäquate Transplantate geeignet sind. Referenzbereiche geben unter normalen Umständen an, welche Analytkonzentrationen bei einem Vergleichskollektiv "gesunder Normalpersonen" zu erwarten sind. Sie differieren in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der untersuchten Kollektive. Wichtig ist es, neben der Methodenabhängigkeit bekannte Einflußfaktoren wie zum Beispiel Alter, Geschlecht und Rasse zu beachten und bei der Befundinterpretation zu berücksichtigen. Weichen die Referenzbereiche in bestimmten Gruppen systematisch von anderen Gruppen ab, ist es sinnvoll für solche Gruppen eigene Referenzbereiche anzugeben (Neumeister et al. 2000).

Nach diesen Kriterien sind die peripher am Empfänger gemessenen unkorrigierten leberspezifischen Werte in der frühen postoperativen Phase nicht adäquat zur Beurteilung der tatsächlichen Syntheseleistung oder Schädigung dysloger Transplantate.

Exemplarisch sind diese Effekte für die GOT der drei Studiengruppen in den Abbildungen 23 bis 25 dargestellt.

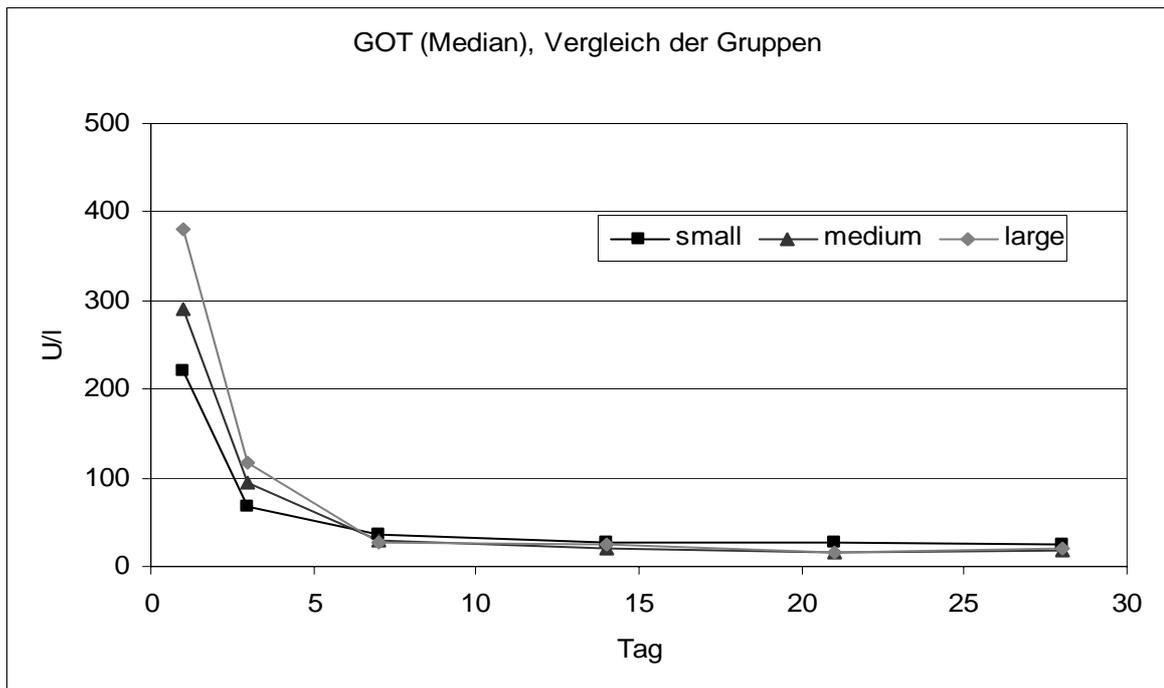


Abbildung 23: Unveränderte GOT-Werte der drei Gruppen

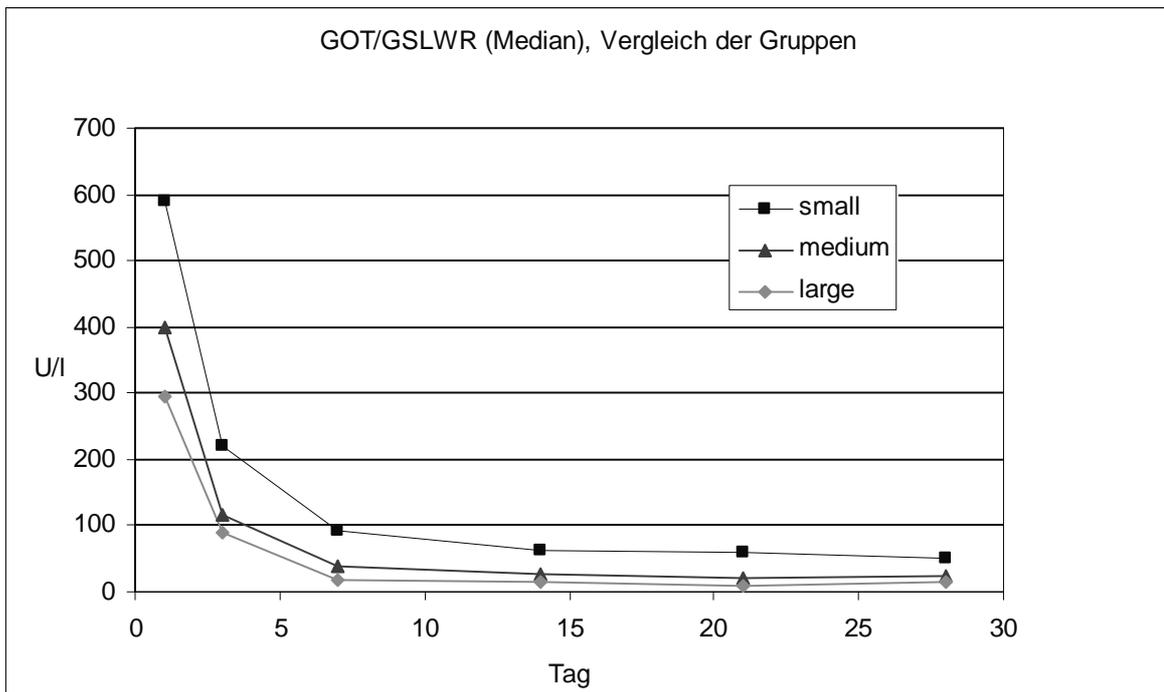


Abbildung 24: Quotientenkorierte GOT-Werte (GOT/Graft-to-standard-liver-weight-ratio) der drei Gruppen

GSLWR (MW): small-for-size = 0,35; medium-for-size = 0,83, large-for-size = 1,45

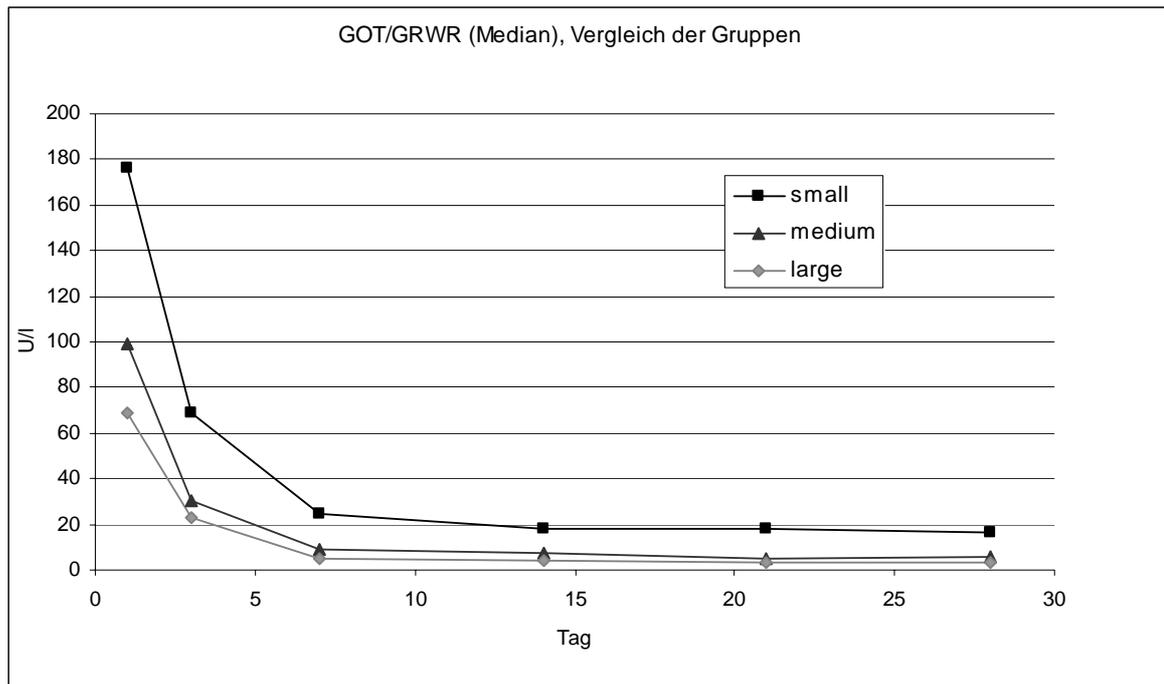


Abbildung 25: Quotientenkorrigierte GOT-Werte (GOT/Graft-to-recipient-weight-ratio)

GRWR (MW): small-for-size = 1,17 %; medium-for-size = 3,30 %; large-for-size = 5,73 %

Für den direkten Nachweis der dargestellten Effekte müßte in weiterführenden Studien Lebervenenblut vor Eintritt in den Körperkreislauf gewonnen werden. Auch die hier durch die Quotientenbildung implizit unterstellte lineare Beziehung zwischen der Größe der Transplantate und dem Umfang der Dilutions- bzw. Konzentrationseffekte der Laborwerte könnte experimentell so überprüft werden.

Es besteht außerdem die Einschränkung, dass die GSLWR in vivo naturgemäß nicht statisch ist, da sich die Transplantate in sehr variabler Geschwindigkeit und Kontinuität an ihre Empfänger anpassen. Dieser Adaptationsprozess dauert in Abhängigkeit von Umfang und Bedingungen der Regeneration normalerweise zwei Wochen bis drei Monate. Auch nach einem Jahr wurden allerdings noch Veränderungen des Transplantatvolumens beobachtet (Humar et al. 2004, Kam et al. 1987, Kawasaki et al. 1992, Tanaka et al. 1999, Trotter et al. 2002). Die Größe des Transplantates beeinflusst dabei die Dauer des Regenerationsprozesses auch dergestalt, dass zwar hypologe Transplantate grundsätzlich schneller regenerieren als analoge, aber initial *sehr* kleine Organe von weniger als 30 % des SLG ein stark verzögertes Wachstum zeigen (Fausto 2001, Lo et al. 1999, Marcos et al. 2000).

Die Quotientenbildung der Leberwerte verliert also mit voranschreitender Regeneration des Transplantates zunehmend ihre Gültigkeit und führt dann ihrerseits zu einer Verfälschung der Werte. Mit einer Anpassung der GSLWR an das jeweils aktuelle Lebervolumen könnte das individuelle Tempo des Transplantatwachstums berücksichtigt werden.

Lee et al. (1998) zeigten interessanterweise in einer klinischen Studie eine gute Korrelation zwischen der regelmäßig dopplersonographisch bestimmten Größe der intrahepatischen V. portae und der computertomographisch kontrollierten Volumenexpansion des Organes. Ihrer Ansicht nach stellt dies ein geeignetes Verfahren dar, den Umfang der Transplantatregeneration zu bestimmen.

Eines der wesentlichen Merkmale des small-for-size Transplantates besteht - neben einer verlängerten Cholestase und einer verzögerten Synthesefunktion - in einem erhöhten Drainagefluss (Dahm et al. 2005, Emond et al. 1996, Heaton 2003). In der vorliegenden Studie fand sich in Übereinstimmung mit den Daten aus der Literatur eine signifikant erhöhte Aszitesproduktion bei den Empfängern der small-for-size Transplantate. Diese zeigten im Vergleich zu den Kindern der medium- und large-for-size Gruppen ein mehr als doppelt beziehungsweise dreifach so hohes Drainagevolumen. Die Pathogenese dieser hartnäckigen Aszitesbildung wird in der portalen Hypertension und der portalen Hyperperfusion der hypologen Transplantate gesehen (Yigitler et al 2003).

Eine primäres Transplantatversagen oder primary non function des Organes tritt bei 2 % - 23 % der Patienten auf und ist nur durch eine Retransplantation behandelbar (Busuttil 2005, D'Alessandro et al. 2007, Ploeg et al. 1993, Rand et al. 2003). Die relative Häufigkeit eines primären Transplantatversagens betrug in unserer Untersuchung in der Gruppe small-for-size 18 %, in der Gruppe medium-for-size 6 % und in der Gruppe large-for-size 5 %. Obwohl aufgrund der geringen Fallzahl der PNF-Fälle keine Signifikanzprüfung vorgenommen wurde, läßt sich doch festhalten, dass das Auftreten dieser Komplikation für die analogen und hyperlogenen Transplantatempfänger im untersten Bereich der publizierten Inzidenzen lag, wohingegen die hypologen Transplantatempfänger einem dreifach so hohen Risiko für eine PNF ausgesetzt waren wie die Vergleichsgruppen.

Eine ähnliche Tendenz zeigte sich bei der initialen Dysfunktion oder primary poor function (IDF/ PPF) mit einem erhöhten Risiko der hypologen Empfängergruppe (hypolog 9 %

versus hyperlog 5 %). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang nochmals, dass die Empfänger der small-for-size Transplantate fast alle Items betreffend eine bessere Ausgangsposition hatten. Sie waren älter, in besserem klinischen Zustand, seltener voroperiert und sie erhielten doppelt so häufig Lebendspendeorgane, das heißt in der Regel bessere Organqualitäten mit geringeren Ischämieschäden unter günstigeren perioperativen Bedingungen und mit einem signifikant geringeren intraoperativen Transfusionsbedarf.

Bei den arteriellen Gefäßkomplikationen gab es zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied. Die Empfänger der hypologen Gruppe zeigten eine Komplikationsrate von 18% im Vergleich zu 3 % in der analogen und 0 % in der hyperlogen Vergleichsgruppe. Damit befand sich die hypologe Gruppe im oberen, hingegen die analoge und hyperloge Gruppe im untersten Bereich der in der Literatur angegebenen Häufigkeiten von 2 % bis 26 % (Goss et al. 1998, Lallier et al. 1995, Langnas et al. 1991, Proposito et al. 2001, Rela et al. 1996, Sieders et al. 2000, SPLIT group 2001).

Eine Thrombose der A. hepatica ist nach Habib und Tanaka (1995) die übereinstimmend am häufigsten berichtete gravierende Komplikation bei hypologen Transplantaten mit schlechter Funktion und wird als Folge eines kritischen Abfalls des arteriellen Flusses gewertet.

Emre et al. (2001) zeigten in ihrer Studie an erwachsenen Empfängern pädiatrischer Transplantate eine deutlich erhöhte Rate an Thrombosen der A. hepatica bei einer Unterschreitung der GSLWR von 40 % (40 % AHT versus 10,7 %). In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen hatten auch in der hypologen Empfängergruppe unserer Studie 75 % der von einer AHT betroffenen Kinder Transplantate mit einer GSLWR von weniger als 40 % erhalten.

In diesem Zusammenhang zeigten Marcos et al. (2000) in einer klinischen Studie eine statistisch signifikante und lineare Korrelation zwischen den hämodynamischen Veränderungen der portalvenösen und arteriellen Flüsse und der GRWR. Bei den Empfängern hypologer Transplantate verdoppelten bis verdreifachten sich die portalvenösen Flüsse umgekehrt proportional zur transplantierten GRWR, parallel sanken die arteriellen Flüsse auf die Hälfte bis ein Viertel der präoperativ gemessenen Werte. Die portalen Strömungsgeschwindigkeiten waren bei einer GRWR von weniger als 0,9 % am ersten postoperativen Tag zweieinhalbmal höher als bei einer GRWR von mehr als 1,2 %

(115 cm/s versus 49,6 cm/s). Korrespondierend hierzu nahmen die Strömungsgeschwindigkeiten der A. hepatica bei einer GRWR < 0,9 % deutlich stärker ab als bei einer GRWR > 1,2 % (35,1 versus 57,2 cm / s).

Die unter physiologischen Umständen sinnvolle Antwort der A. hepatica auf Erhöhungen des portalvenösen Flusses wird von hypologen Transplantaten allerdings schlecht toleriert. Die Kombination der teilweise exzessiven portalen Hyperperfusion mit einer suboptimalen arteriellen Versorgung führt zu einer variabel ausgeprägten Schädigung des Transplantates. Das Spektrum möglicher Folgen reicht von moderaten ischämischen und cholestatischen Veränderungen über eine arterielle Minderversorgung der Gallengänge mit Anastomoseninsuffizienz bis hin zur kompletten Thrombose der A. hepatica mit schnell voranschreitendem Transplantatversagen und der Indikation zur Retransplantation (Emond et al. 1996, Langnas et al. 1991, Sieders et al. 2000, Wang et al. 2005).

Eine erhöhte Komplikationsrate im Bereich der Gefäße bei large-for-size Transplantaten, wie von Kiuchi et al. (1999) beschrieben, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, zeigten doch die Patienten der large-for-size Gruppe mit 5 % versus 9 % in der medium und 23 % in der small-for-size Gruppe die geringste Komplikationsrate bezüglich aller Flusskomplikationen.

Als Folge arterieller Hypoperfusion läßt sich vielleicht auch die höhere biliäre Komplikationsrate der small-for-size im Vergleich mit der large-for-size Gruppe (14 % versus 5 %) erklären, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In allen drei Gruppen hatten die von dieser Komplikation betroffenen Kinder allerdings die Lebendsegmentspende eines Elternteils erhalten und also diesbezüglich vergleichbare Voraussetzungen.

Für die postoperative Komplikation der abdominellen Blutung wird in der Literatur für Kinder eine Rate von 2 % bis 14 % angegeben. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv befand sich mit einer Gesamtgruppeninzidenz von 10 % damit im oberen Mittelfeld.

Das in einigen Studien beobachtete erhöhte Blutungsrisiko bei small-for-size Transplantatempfängern (Kiuchi 1999, Rand et Olthoff 2003) fand sich trotz der im Gruppenvergleich geringeren Synthesekapazität nicht bestätigt.

Die Patienten der large-for-size Gruppe zeigten trotz der absolut höchsten Quick- und Faktor V - Werte mit 14 % vergleichbare Raten an abdominellen Blutungen wie die

medium-for-size mit 10 % oder die small-for-size Gruppe mit 9 %. Die Anamnese des überwiegenden Teils der Patienten der large-for-size Gruppe mit zirrhotischen Leberveränderungen, vorausgegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen, einer erschwerten Adhäsionslyse und hohen intraoperativen Blutverlusten scheint hierbei einen maßgeblichen Einfluß auch auf das postoperative abdominale Blutungsrisiko zu haben (Kiuchi et al. 1999, Rand et Olthoff 2003, Vilca-Melendez und Heaton 2004).

Die Häufigkeit einer ersten Abstoßungsreaktion lag im Gesamtkollektiv bei 52 % und damit im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Inzidenzen von 40 % bis 70 % (Kelly 1999, Klintmalm et al. 1989, Rand et Olthoff 2003). Es ließen sich zwar höhere Abstoßungsraten der hypologen mit 64 % und der hyperlogen Gruppe mit 52 % im Vergleich zur analogen Empfängergruppe mit 48 % feststellen, jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Insofern konnten unsere Ergebnisse verschiedene Autoren, die ein erhöhtes Rejektionsrisiko für Empfänger dysloger Organe feststellten, nicht bestätigen (Kiuchi et al. 1999, Omura et al. 1997, Shiraishi et al. 1994).

Die übrigen postoperativen Komplikationen wiesen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede im Intergruppenvergleich auf.

Sowohl das Patienten- als auch das Transplantatüberleben nach Lebertransplantationen konnte in den letzten 20 Jahren durch die Optimierung der chirurgischen Technik, der Immunsuppression und der Behandlung postoperativer Komplikationen deutlich verbessert werden. In jüngster Zeit berichten große Transplantationszentren von 1-Jahres-Patientenüberlebensraten um die 90 % (Broering et al. 2004, D'Alessandro et al. 2007, Ng et al. 2008). In Abhängigkeit von Transplantationsverfahren und -technik, Dringlichkeit der Operation, Transplantatgröße, Alter, Grunderkrankung und präoperativem klinischen Zustand des Empfängers, Jahr der Operation und Erfahrung des operativen Zentrums liegen die 1-Jahres-Patientenüberlebensraten zwischen 69 % und 94 % und die 1-Jahres-Transplantatüberlebensraten zwischen 65 % und 84 % (Atkison et al. 2002, Austin et al. 2005, Bröring et al. 2004, D'Alessandro et al. 2007, Emond et al. 1993, Goss et al. 1998, Otte 2002, Ueda et al. 2006,).

Aktuell werden ein 5- und 10-Jahres-Patientenüberleben von über 80 % beziehungsweise über 70 % erreicht (Neuhaus et al. 2005, Walter et al. 2008).

Für die Fragestellungen der vorliegenden Studie war vor allem das frühe postoperative Patienten- und Transplantatüberleben von Interesse, da davon auszugehen ist, dass die Größe des Transplantates mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Operation einen immer geringeren Einfluß hat. Das Patienten- und Transplantatüberleben ist durch etliche Komplikationen gefährdet, die sich hauptsächlich in den ersten 4 bis 12 Wochen ereignen. Das heißt, der überwiegende Teil der Patienten- und Transplantatverluste ist innerhalb dieses Zeitraumes zu verzeichnen (Atkison et al. 2002, Burdelski et al. 1999, Goss et al. 1998).

Insgesamt überlebten 79 % (n = 88) der in unserer Studie untersuchten Kinder den Nachbeobachtungszeitraum. Es wurde dabei keine Zensierung nicht transplantationsbedingter Todesfälle vorgenommen.

Das 1-Jahres-Patientenüberleben lag in der small-for-size Gruppe bei 77 %, in der medium-for-size Gruppe bei 87 % und in der large-for-size Gruppe bei 86 %. Dabei ereigneten sich 38 % (n = 9) der insgesamt 24 Sterbefälle innerhalb der ersten vier Wochen und 54 % (n = 13) innerhalb der ersten 3 Monate. In der hypologen Empfängergruppe verstarben 18 % der Kinder, in der analogen 12 % und in der hyperlogen Gruppe 5 % innerhalb dieser ersten 90 Tage.

Die Differenzen zwischen den Gruppen wurden beim Transplantatüberleben noch deutlicher. Das 1-Jahres-Transplantatüberleben betrug in der small-for-size Gruppe 68 %, in der medium-for-size Gruppe 86 % und in der large-for-size Gruppe 81 %. In der hypologen Empfängergruppe verloren 32 % innerhalb der ersten drei Monate ihr Transplantat, verglichen mit 13 % in der analogen und 9 % in der hyperlogen Empfängergruppe. Allerdings verfehlten diese Differenzen aufgrund der geringen Fallzahl knapp das statistische Signifikanzniveau ($p = 0,077$ NS). Zu den Ursachen des Transplantatverlustes siehe Tabelle 46.

Tabelle 46: Ursachen der Transplantatverluste innerhalb der ersten drei postoperativen Monate innerhalb der drei Untersuchungsgruppen

Gruppe	Kind Nr.	Dringlichkeit	GRWR	GSLWR	Ursache des Transplantatverlustes
small-for-size (n = 22)	31	3	1,43	0,38	A. hepatica Thrombose
	37	1	0,65	0,23	INF/ Candidasepsis
	51	4	0,65	0,20	INF/ fulminante Transplantatabstoßung
	136	3	0,89	0,27	A. hepatica Thrombose
	164	4	0,74	0,25	INF/ Parenchymnekrose
	219	3	1,14	0,36	INF/Abstoß. mit tox. Parenchymschaden
	240	3	1,18	0,35	IDF/ Thrombose der A. hepatica
medium-for-size (n = 69)	36	3	1,85	0,60	Pfortaderthrombose
	45	4	2,03	0,65	IDF/ rezidiv. Abstoßungen
	58	4	4,92	1,18	venöser Leberstau
	123	3	3,23	0,87	INF/ akute Abstoßung
	148	2	3,28	0,75	INF / akute Abstoßung
	177	3	3,85	1,02	Multiorganversagen
	183	3	2,98	0,78	IDF/ Infektion und Perfusionsstörung
	207	4	3,89	0,88	toxischer Leberschaden
	250	3	4,20	0,91	INF unklarer Genese
large-for-size (n = 21)	135	3	6,86	1,61	INF unklarer Genese; Parench.nekrosen
	232	2	5,25	1,26	IDF/ Perfusionstörung; Candidasepsis

Dringl. = Dringlichkeit der Transplantation in Anlehnung an den UNOS-Score; GRWR = Graft-to-recipient ratio; GSLWR = Graft-to-standard-liver-weight ratio anhand der UKE-Formel; INF = Initiale Nichtfunktion; IDF = Initiale Dysfunktion

Insgesamt waren die Patienten- und Transplantatüberlebensraten der hypologen Empfängergruppe nach einem, drei und 12 Monaten und bezüglich des Gesamtüberlebens zu jedem Zeitpunkt geringer als die Raten der analogen aber auch der hyperlogen Gruppe. Sowohl die reduzierte Synthesekapazität als auch die erhöhte Schädigung des Leberparenchyms infolge des exzessiven portalen Flusses und der konsekutiven portalen Hypertension nach der Reperfusion könnten verantwortlich sein für ein geringes Transplantatüberleben der hypologen Organe.

Man et al. (2003) wiesen 24 Stunden nach der Reperfusion von small-for-size Transplantaten eine massive Schädigung der sinusoidalen Leberzellen und dadurch eine progressive Beeinträchtigung der hepatischen Mikrozirkulation nach. Diese Studie wurde an Ratten ohne eine präexistente portale Hypertension durchgeführt und die

Forschergruppe vermutete, dass das Ausmaß der portalen hämodynamischen Veränderungen und der Schädigung des Transplantates im Falle einer vorbestehenden Zirrhose des Empfängers noch erheblich größer sein würde.

Damit stimmen die Ergebnisse unserer Studie der Tendenz nach überein mit klinischen und tierexperimentellen Studien, die eine sukzessive Verschlechterung des Transplantat – und Patientenüberlebens mit abnehmendem Transplantatvolumen ergaben (Emond 1996, Emre et al. 2001, Goldstein et al. 2003, Kelly et al. 2004, Kiuchi et al. 1999, Lo et al. 1999, Tian et al. 2003).

Das ideale Lebergewicht chronisch kranker Empfänger läßt sich präoperativ nur näherungsweise erfassen, da die Frage, welches Lebergewicht der Einzelne gehabt hätte, wenn er denn nicht leberkrank geworden wäre letztlich spekulativ bleiben muß.

Aber auch das potenzielle Angebot des Spenders ist in der quantitativen Evaluierung mit Unsicherheiten behaftet. Hinsichtlich der Vorhersagegenauigkeit der Spendervolumina durch computertomographische Untersuchungen werden in der Literatur divergierende Aussagen getroffen. Nach Troisi et al (2003) kam es in einer klinischen Studie bei der präoperativen Bestimmung des Transplantatvolumens bei Lebendspenden mittels CT-Volumetrie zu einer durchschnittlichen Überschätzung der Transplantatgrößen von 20 % das heißt, alle Transplantate waren kleiner als erwartet. Die Forschergruppe führte diese Abweichungen auf die Verwendung verschiedener Abbildungsverfahren zurück, aber auch auf die intersubjektive Untersuchervarianz und schlug vor, dies bei der Kalkulation der GRWR zu berücksichtigen. Als Erklärung für die Abweichungen der in der CT gemessenen von den intraoperativ ermittelten Volumina wurden auch weitere Fehlermöglichkeiten wie die Atemverschieblichkeit, die Beeinträchtigung der Volumetrie durch den Herzschlag, der Einfluß von Nahrungsaufnahme und körperlicher Aktivität (nach Leung et al. (1986) beträgt das mittlere Volumen der Leber gegen Mittag durchschnittlich noch 83 % der um 10 Uhr gemessenen Werte), der Abgrenzbarkeit der Organe und andere mehr genannt. Auch in den Studien von Van Thiel et al. (1985) und Müller (1998) lagen die Fehlerabweichungen im Bereich von bis zu 20 %.

Heymsfield et al. (1979) gaben hingegen eine deutlich höhere Reliabilität der CT-Volumetrie mit Korrelationskoeffizienten von bis zu $r = 0,95$ an. Die Grenzen dieses Untersuchungsverfahrens zur Evaluierung des potenziellen Transplantatvolumens sollten

also bei einer sich abzeichnenden "small-for-size Situation" in die präoperative Risikokalkulation miteinbezogen werden.

Im Bereich der Leberresektionschirurgie wird ein steatosefreies Residualvolumen von 25 % bis 30 % des Gesamtvolumens bei präoperativ uneingeschränkter Organfunktion und von 40 % bei herabgesetzter Funktion als kritische Grenze betrachtet, um eine minimale Stoffwechselfunktion aufrecht zu erhalten (Fausto 2001, Kubota et al. 1997). Dem gesunden Spender eines Leberlebenstransplantates sollten für ein vertretbares Operationsrisiko mindestens 30 % seines ursprünglichen Lebervolumens erhalten bleiben (Fan et al. 2003, Schindl et al. 2005).

Unter Bezugnahme auf diese Grenzen betrachten einige Arbeitsgruppen auch für Transplantatempfänger ein Organgewicht von 30 % bis 40 % ihres idealen Lebergewichtes als ausreichend (Higashiyama 1993, Kawasaki 1998).

Die temporäre small-for-size Situation bei Leberresektionen ist aber nur mit Einschränkung auf die Verhältnisse der small-for-size Transplantationen zu übertragen. Selbst bei den äußerst gesunden Spendern eines rechten Leberlappens beobachtet man regelmäßig eine vorübergehende Phase der Leberinsuffizienz mit kurzfristiger Syntheseminderung und zum Teil substitutionspflichtiger Gerinnungseinschränkung. Die Komplikationsraten und Letalität der Spender korrelieren dabei direkt mit dem Ausmaß des resezierten Volumens (Broering et al. 2006).

Sowohl der Transplantatspender, als auch der leberresezierte Patient behalten dabei aber die Restvolumina ihrer nativen Leber und es ist postoperativ normalerweise keine weitere Beeinträchtigung des Organes zu erwarten. Die small-for-size Transplantatempfänger sind jedoch meistens chronisch krank, in erhöhtem Maße anfällig und leiden bereits präoperativ häufig unter einer eingeschränkten Gerinnungsfunktion und einem Infekt. Sie tolerieren eine verzögerte Transplantatfunktion, eine biliäre Komplikation oder eine verlangsamte Regeneration deshalb nur schwer, erhalten jedoch Organe von teilweise ungewisser Qualität mit weiteren Schädigungen durch variable Ischämiezeiten und die Reperfusionphase.

Postoperativ kommt es bei diesen hypologen Transplantaten durch die portale Hypertension, Abstoßungsreaktionen, Immunsuppression und Infektionen zu weiteren Herausforderungen.

Zu differenzieren ist also noch zwischen dem schon rein anatomisch zu kleinen und dem tatsächlich metabolisch zur Verfügung stehenden funktionalen Volumen der Transplantate. Bei der ausgeprägten Heterogenität der Transplantat- und Empfängervariablen und der perioperativen Bedingungen sind deshalb wahrscheinlich nicht unerhebliche Sicherheitszuschläge für qualitätsmindernde Faktoren in die präoperative Kalkulation miteinzubeziehen. Somit ist das minimale Transplantatgewicht für eine erfolgreiche Lebertransplantation sicherlich höher als das Restvolumen einer erweiterten Hepatektomie (Garcia-Valdecasas et al. 2003, Kawaski et al. 1998, Wang et al. 2005).

Auch den Umfang der anschließenden Transplantatanpassung betreffend ist zwischen qualitativer und quantitativer Regeneration des Organes zu unterscheiden. Ein scheinbar überschießendes oder unterhalb des SLG bleibendes Wachstum läßt sich einerseits mit der Möglichkeit erklären, dass präoperativ ein falsches SLG berechnet oder eine falsche GRWR zugrunde gelegt wurde. Andererseits besteht aber bei vielen Transplantaten das Problem des "Altersmismatch" mit anderen Lebersynthese- und Eliminationskapazitäten und deshalb einer vielleicht nur scheinbar inadäquaten Anpassung des Organvolumens an seinen Empfänger.

Zahlreiche klinische Studien belegen, dass small-for-size Transplantate für eine verlängerte postoperative Cholestase, eine erhöhte biliäre und septische Komplikationsrate, ein erhöhtes Auftreten von Thrombosen der A. hepatica und ein signifikant reduziertes Transplantat- und Patientenüberleben prädisponieren (Emre et al. 2001, Goldstein et al. 2003, Kiuchi et al. 1999, Lo et al. 1999). Diese Risiken werden umso wahrscheinlicher, je mehr weitere adverse Faktoren die Qualität des reduzierten Transplantatvolumens einschränken, beziehungsweise je höher die metabolischen Anforderungen des individuellen Empfängers sind.

Troisi et al. (2003) fordern deshalb bei schlechtem UNOS-Status, gesteigertem metabolischen Bedarf oder hyperdynamer Kreislaufsituation des Empfängers dies ebenso bei der Schätzung des benötigten Lebervolumens zu berücksichtigen, wie Einflüsse des Spenderalters oder der Parenchymqualität. Auch Heaton (2003) fordert für Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen größere Transplantate um ein SFSS zu vermeiden. Seiner Meinung nach ist allerdings das linkslaterale Segment immer ausreichend für Kinder unter 5 Jahren. Wenn man aber ein mittleres Körpergewicht für ein fünfjähriges Kind von

20 kg zugrunde legt und das mittlere Gewicht des linkslateralen Segmentes mit 250 Gramm ansetzt, entspricht dies einer GRWR von 1,25 % - bei einem durchschnittlichen Lebergewicht von 3,75 % bis 4,00 % des Körpergewichtes in diesem Lebensalter jedoch nur einer GSLWR von knapp 35 %. So wird dann auch von anderen Forschergruppen die Transplantation der rechten Leberlappens bei größeren Kindern empfohlen um die mit einer small-for-size Spende assoziierten Risiken zu vermeiden (Otte et al. 1999, Ueda et al. 2006).

Hypologe Transplantate passen sich in der Regel schnell dem Bedarf des Empfängers an. Für den Empfänger ist allerdings eine *unmittelbar* ausreichende Organfunktion entscheidend, um die besonders vulnerable Phase der ersten postoperativen Wochen zu bewältigen (Lo et al. 1999).

Die prognostischen Faktoren der small-for-size Gruppe waren fast ausnahmslos günstiger als die der medium- und der large-for-size Gruppe. Dennoch zeigte die small-for-size Gruppe im postoperativen Verlauf eine jeweils signifikant schlechtere Gerinnungssituation, eine protrahierte Hyperbilirubinämie, eine erhöhte Aszitesproduktion und eine höhere Komplikationsrate der arteriellen Gefäße als die beiden Vergleichsgruppen. Ein primäres Transplantatversagen und eine primäre Transplantatdysfunktion wurde in der small-for-size Gruppe tendenziell ebenso häufiger beobachtet wie ein geringeres Transplantat- und Patientenüberleben. Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass die Transplantation hypologer Organe für die Empfänger von Nachteil ist.

Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten der large-for-size Gruppe in unserer Untersuchung die besten postoperativen Ergebnisse. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass diese Kinder zwar ein anatomisch moderat zu großes Transplantat erhielten, dieses "zu viel" an Volumen aber vielleicht eben jene funktionelle Reserve darstellte, die von vielen Patienten im Sinne eines parenchymalen Sicherheitszuschlages benötigt wird.

Emond et al. (1996) beschrieben die large-for-size Organe ihrer Serie ebenfalls als histologisch völlig unauffällig und exzellent funktionierend.

Für Transplantatempfänger ist deshalb ein Volumen von mindestens 50 % oder mehr eines zuverlässig berechneten Standardlebergewichtes, oder besser noch von 50 % des altersentsprechenden Lebergewichtes in Prozent des Körpergewichtes zu fordern (Fan et al. 2000, Lo et al. 1999, Marcos et al. 2000). Bei Post-mortem Spenden mit zu erwartenden

größeren ischämischen Transplantatschäden und bei Empfängern in schlechtem klinischen Zustand ist auch ein Transplantatgewicht von 50 % des SLG mit einem erhöhten Risiko verbunden. Durch die Vielzahl der intervenierenden Variablen kann es keinen einheitlichen Schwellenwert für Transplantatgewichte geben, ab dem nach dem "Alles oder Nichts Gesetz" der postoperative Verlauf vorherzusagen wäre. Der Erfolg einer derartigen small-for-size Transplantation hängt dann von optimalen perioperativen Bedingungen ab.

Allein in den USA leiden circa 2,7 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis C Infektion, von denen schätzungsweise 20 % bis 30 % in den nächsten zehn Jahren auf die Warteliste für eine Lebertransplantation aufgenommen werden müssen (Shiffman et al. 2002). Die Diskussion über die Untergrenze eines individuell adäquaten Transplantatgewichtes wird in der Literatur und muß auch hier deshalb leider vor dem Hintergrund der Erfordernisse und Zugzwänge der klinischen Realität geführt werden. Durch die Diskrepanz von Organbedarf und tatsächlichem Organangebot werden die Entscheidungen oftmals unter hohem zeitlichem Druck und bei der Auswahl oder Akzeptanz der Transplantate alternativlos getroffen.

Dennoch sollte ein Bewußtsein dafür bestehen, dass die Empfänger hypologer Lebertransplantate in den ersten postoperativen Wochen einem deutlich erhöhten Risiko ausgesetzt sind. Sowohl hypologe als auch hyperloge Transplantatvolumina müssen außerdem bei der Interpretation der leberspezifischen Laborwerte und bei der Gabe hepatisch verstoffwechselter Medikamente berücksichtigt werden.

5. Zusammenfassung

Die Lebertransplantation ist mittlerweile ein anerkanntes Therapieverfahren terminaler Lebererkrankungen bei Kindern und Erwachsenen. Durch den Mangel an Spenderorganen insgesamt und die zusätzlich eingeschränkten Möglichkeiten bei einer Teilleberspende kommt es zwangsläufig zu Situationen, in denen relativ zum Empfängerkörper kein größenadäquates (analoges/medium-for-size) sondern nur ein zu großes (hyperloges/ large-for-size) oder aber häufiger noch ein zu kleines (hypologes/ small-for-size) Organ transplantiert werden kann.

Die zentrale Frage der vorliegenden Studie war, ob das Transplantatgewicht einen Einfluss auf das postoperative Ergebnis bezüglich des postoperativen Laborverlaufes, postoperativer Komplikationen sowie des Patienten- und Transplantatüberlebens hat. Zu diesem Zweck wurde eine umfangreiche Datenbank erstellt, in der prä-, intra- und postoperative Parameter erfasst wurden. Das Gesamtkollektiv der pädiatrischen Transplantatempfänger wurde anhand einer im UKE - Hamburg speziell für Kinder entwickelten Formel zur Berechnung des idealen Transplantatgewichtes in drei Gruppen eingeteilt: die Patienten der hypologen Gruppe hatten danach weniger als 50 %, die der analogen Gruppe mindestens 50 %, jedoch maximal 125 % und die Kinder der hyperlogenen Gruppe mehr als 125 % des für sie als ideal berechneten Lebergewichtes (Standardlebergewicht) erhalten.

Im Intergruppenvergleich der prä- und intraoperativen Einflussvariablen befanden sich die Patienten der hypologen Gruppe in einer erheblich günstigeren Ausgangsposition als die Kinder der analogen und der hyperlogenen Gruppe. Dennoch zeigte die hypologe Gruppe im postoperativen Verlauf eine jeweils signifikant schlechtere Gerinnungssituation, eine protrahierte Hyperbilirubinämie, eine erhöhte Aszitesproduktion und eine höhere Komplikationsrate der arteriellen Gefäße als die analoge und die hyperloge Gruppe. Ein primäres Transplantatversagen und eine primäre Transplantatdysfunktion wurden in der hypologen Gruppe tendenziell ebenso häufiger beobachtet wie ein geringeres Transplantat- und Patientenüberleben. Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass die Transplantation hypologer Organe von 50 % oder weniger des Standardlebergewichtes für die Empfänger von Nachteil ist. Im Zuge der vergleichenden Literaturrecherche konnte außerdem festgestellt werden, dass viele Formeln zur Berechnung des Standardlebergewichtes (SLG), vor allem bei Kindern eher kritisch zu bewerten sind.

Insbesondere durch die Übernahme einer fehlerhaften Formel von Urata et al. (1995) wurde in mehreren Studien das ideale Transplantatgewicht für Kinder mit einem Körpergewicht von unter 15 Kilogramm wahrscheinlich um durchschnittlich 30 % zu niedrig berechnet.

Die Abschätzung des benötigten Organgewichtes anhand der Graft-to-recipient-weight ratio (Verhältnis Transplantatgewicht / Empfängerkörpergewicht) sollte im Bereich der pädiatrischen Transplantationsmedizin ausschließlich unter Berücksichtigung des Lebensalters des Empfängers erfolgen. Ein Transplantat mit einer GRWR von 1 % entspricht 40 % des SLG eines Erwachsenen, aber nur 25 % des von einem Kleinkind benötigten idealen Lebergewichtes. Im Rahmen dieser Studie wurde auch eine Anpassung der postoperativen Lebersynthese- und Leberschädigungslaborparameter mittels der Graft-to-standard-liver-weight ratio (Verhältnis tatsächliches Transplantatgewicht/ SLG = GSLWR) an das transplantierte Organvolumen vorgenommen, um Verdünnungs- oder Konzentrationseffekte bei dyslogischen Transplantaten berücksichtigen zu können. Durch die Quotientenbildung wurden die Laborwerte auf die Werte eines idealen Organes mit 100 % des berechneten physiologischen Gewichtes angepasst. Dies ermöglichte - in Kombination mit den unkorrigierten Werten - in der frühen postoperativen Phase eine biperspektivische Erfassung und Bewertung, die sowohl das Empfänger- als auch das Transplantatvolumen berücksichtigte.

Die Laborwerte der hypologischen Transplantate waren absolut niedriger als die der Vergleichsgruppen, zeigten sich aber nach der Anpassung in Relation zu ihrem Verteilungsvolumen als deutlich erhöht und nun höher als die Werte der beiden Vergleichsgruppen. Umgekehrt erwiesen sich die hyperlogischen Organe mit den unkorrigiert absolut höchsten Werten durch die Normierung als enzymatische Scheinriesen.

Sowohl hypologische als auch hyperlogische Transplantatvolumina müssen also bei der Interpretation der leberspezifischen Laborwerte und bei der Medikamentengabe in Form einer Dosisanpassung bis zum Abschluß ihrer Anpassung an den Empfänger berücksichtigt werden. Bei Transplantaten erwachsener Spender wäre über den Zeitraum der anatomischen Transplantatanpassung hinaus zu untersuchen, inwieweit die persistierenden adulten Enzymaktivitätsmuster längerfristige Konsequenzen für die medikamentöse Behandlung der Kinder bis zum Erreichen ihres pharmakokinetischen Erwachsenenalters haben.

6. Verzeichnis der Abkürzungen

ALAT	Alanin-Amino-Transferase
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
AHT	Arteria hepatica Thrombose
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CMV	Cytomegalie – Virus
CyA	Cyclosporin A
EBV	Epstein - Barr – Virus
FFP	Fresh Frozen Plasma
GGA	Gallengangatresie
GLDH	Glutamat – Dehydrogenase
GOT	Glutamat – Oxalacetat – Transaminase
GPT	Glutamat – Pyruvat – Transaminase
GRWR	Graft- to- recipient- weight ratio
GSLWR	Graft- to- standard- liver- weight ratio
IDF	Initiale Dysfunktion
INF	Initiale Nicht - Funktion
LRLT	Living related liver transplantation
LTX	Lebertransplantation
PAT	Pfortaderthrombose
PNF	Primary non function
PPF	Primary poor function
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
Re-LTX	Retransplantation
RLT	Reduced size liver transplantation
SFSS	Small-for-size syndrom
SLT	Split – Lebertransplantation
SLG	Standardlebergewicht (= ideales Lebergewicht)
SLV	Standardlebervolumen (= ideales Lebervolumen)
UNOS	United Network of Organ Sharing

7. Literaturverzeichnis

Abramson O, Rosenthal P (2000) Current status of pediatric liver transplantation. Clin Liv. Dis 4 : 533-525

Adams DH, Neuberger JM (1990): Patterns of graft rejection following liver transplantation. J Hepat. 10: 113-119

Alagille D (2004) History of pediatric liver transplantation in Europe. Acta Gastroenterolog. Belg LXVII: 172-175

Andrews WS, Conlin C (1996) Liver transplantation in children.
www.centerspan.org/pubs/liver/andrews1.htm

Atkison PR, Ross BC, Williams S et al. (2002) Long-term-results of pediatric liver transplantation in a combined pediatric and adult transplant program. CMAJ: 166: 1663-1671

Austin MT, Feurer ID, Chari RS et al. (2005) Survival after liver transplantation. Arch Surg 140:465-471

Aydogdu S, Arikan C, Kilic M et al. (2005) Outcome of pediatric liver transplant recipients in turkey: a single center experience. Ped Transpl 9: 723-728

Ayuse T, Brienza N, O'Donnell CP et al. (1994) Pressure-flow analysis of portal vein and hepatic artery interactions in porcine liver. Am J Physiol 267:1233-1242

Bates MD, Balistreri WF (2004) , The liver and biliary system: development and function of the liver and biliary system. In Nelson textbook of pediatrics Ed.17:1304-1308

Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF et al.(2006) Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet.45(11):1077-97

Barthels, von Depka (2003) Das Gerinnungskompodium, Georg Thieme Verlag: 318-325

Bassas A, Malagó M, Rogiers X et al. (1996) Living-related liver transplantation in children. Transplant Proc 28: 428-429

Beierle EA, Nicolette LA, Billmire DF et al. (1998) Gastrointestinal perforation after pediatric orthotopic liver transplantation. J Pediatr Surg 33: 240-242

Ben-Ari Z, Pappo O, Mor E (2003) Intrahepatic cholestasis after liver transplantation. Liver Transpl.9: 1005-1018

Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM et al. (2001) Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: Impact on the recipient's disease. *Liver Transpl* 7: 948-953

Bernal W (2003): Intensive care support therapy. *Liver Transpl* 9: S15-S17

Berthold et al. (1999) *Klinikleitfaden Arzneimitteltherapie*, Fischer Verlag, S. 143-162

Bismuth H, Houssin D (1984) Reduced-size orthotopic liver graft for liver transplantation in children. *Surgery* 95: 367-370

Bonatti H, Muiesan P, Connelly S et al. (1997) Hepatic transplantation in children under 3 month of age: A single centre's experience. *J Pediatr Surg* 32: 486-488

Bouchut JC, Stamm D, Boillot O et al. (2001) Postoperative infectious complications in paediatric liver transplantation: a study of 48 cases. *Paediatr Anaesth* 11: 93-98

Boyd E, Scammon RE (1935) *The growth of the surface area of the human body* University of Minnesota Press, Minneapolis

Brandhagen D, Fidler J, Rosen C (2003) Evaluation of the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 8: S16-S28

Brion L, Fleischmann AR, Schwartz GJ (1985) Evaluation of four length-weight formulas for estimating body surface area in newborn infants. *J. pediatr.* 107: 801-803

Broelsch CE, Emond JC, Thistlethwaite JR (1988) Liver transplantation with reduced size donor organs. *Transplantation* 45: 519-523

Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF (1990a) Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg* 212: 368-377

Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC et al. (1991) Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 214: 428-439

Broelsch CE, Frilling A, Testa G (2003) Early and late complications in the recipient of an adult living donor liver. *Liver Transpl* 9: S50-S53

Broelsch CE, Lloyd DM (1993) Living related donors for liver transplants. *Adv Surg* 26: 209-231

Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC (1990b) Evolution and future perspectives for reduced-size hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 171: 353-360

Broering DC, Ganschow R, Kim JS et al. (2000): Risiko der nicht-größenkompatiblen (dyslogen) Lebertransplantation. *Fortbildungsvortrag*

Broering DC, Mueller L, Ganschow R et al. (2001) Is there still a need for living-related liver transplantation in children? *Ann Surg* 234:713-722

Broering DC, Sterneck M, Rogiers X (2003) Living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 38: S119-S135

Broering DC, Bok P, Fischer L et al. (2003) Evaluation potenzieller Leberlebenspender *Chirurg* 74: 951-957

Broering DC, Kim JS, Mueller T et al. (2004) One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality. Lessons learned and outlook for the future. *Ann Surg* 240: 1002-1012

Broering DC, Wilms C, Lenk C et al. (2005) Technical refinements and results in full-right full-left splitting of a deceased donor liver. *Ann Surg* 242: 802-813

Broering DC, Walter J, Rogiers X (2006) The first two cases of living donor liver transplantation using dual grafts in Europe. *Liver Transpl*. 13: 149-153

Buell JF, Funaki B, Cronin DC et al. (2002) Long-term venous complications after full-size and segmental pediatric liver transplantation. *Ann Surg*. 236:658-66.

Burdelski M (2002) Liver transplantation in metabolic diseases: Current status. *Pediatr Transplant*. 6: 361-363

Burdelski M, Nolkemper D, Ganschow R et al. (1999) Liver transplantation in children: Long-term outcome and quality of life. *Eur J Pediatr* 158 (Suppl 2): S34-S42

Busuttil RW, Goldstein LI, Danovitch GM et al. (1986) Liver transplantation today. *Ann Int Med* 104: 377-389

Busuttil RW, Shaked A, Millis JM et al. (1994) One thousand liver transplants. The lesson learned. *Ann Surg* 219: 490-497

Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H et al. (2005) Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades. *Ann Surg* 241: 905-918

Cacciarelli TV, Dvorchik I, Mazaiegos GV et al. (1999) An analysis of pretransplantation variables associated with long-term allograft outcome in pediatric liver transplant recipients receiving primary Tacrolimus (FK506) therapy. *Transplantation* 68: 650-655

Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH et al. (1999) Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg* 134: 25-28

Calne RY, Rolles K, White DJG et al. (1979) Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* II: 1033-1036

Cannon JA (1956) Organs (communication). *Transplant Bull* 3: 7

Chan SC, Liu CL, Lo CM, Lam BK, Lee EW, Wong Y, Fan ST (2006): Estimating liver weight of adults by body weight and gender. *World J Gastroenterol* 14: 2217-2222

Chandramohan A, Eapen A, Govil S, Govil S, Jeyaseelan V(2007). Determining standard liver volume: Assessment of existing formulae in Indian population. *Indian J Gastroent.* ; 26:22-25

Chardot C, Herrera JM, Debray D et al. (1997) Portal vein complications after liver transplantation for biliary atresia. *Liver Transpl. Surg.* 3: 351-358

Chouker A, Martignoni A, Dugas M et al. (2004) Estimation of liver size for liver transplantation: The impact of size and gender. *Liver Transpl.*, 10. 678-685

Couineaud C (1957): *Le Foie. Etudes anatomiques et chirurgicales.* Masson, Paris

Cox KL (2004) Liver transplantation in: *Nelson textbook of pediatrics* Ed. 17, 2004 :1349-1351

Dahm F, Georgiev P, Clavien PA (2005) Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: Definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am. J Transpl.* 5: 2605-2610

D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Chin LT et al. (2007) Liver transplantation in pediatric patients: twenty years of experience at the University of Wisconsin. *Ped. Transpl.* 11: 661-670

DeLand FH, North WA (1968): Relationship between liver size and body size. *Radiology* 91: 1195-1198

De la Grandmaison GL, Clairand I, Durignon M (2001): Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a caucasoid population. *Forensic Sci.Int.* 119 (2):149-54

DuBois D und DuBois EF (1916): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. *Arch. Intern. Med.* 17:863

Eguchi S, Yanaga K, Sugiyama N et al. (2003): Relationship between portal venous flow and liver regeneration in patients after living donor right-lobe liver transplantation. *Liver Transpl.* 9: 547-551

- Emond JC, Heffron TG, Gonzales-Vallina R et al. (1993) Improved results of living-related liver transplantation with routine application in a pediatric program. *Transplantation* 55: 835-840
- Emond JC, Heffron TG, Whittington PF et al. (1993) Reconstruction of the hepatic vein in the reduced size hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 176: 11-17
- Emond JC, Renz JF, Ferrell LD et al. (1996) Functional analysis on grafts from living donors: Implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg* 224: 544-554
- Emre S, Soejima Y, Altaca G et al. (2001) Safety and risk of using pediatric donor livers in adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 7:41-47
- Eurotransplant International Foundation (2005): Annual report .www.eurotransplant.nl
- Fan St, Lo CM, Liu Cl et al. (2000) Safety of donors in life donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch. Surg.* 135: 336-340
- Fan St, Lo CM, Liu Cl et al. (2003) Determinants of hospital mortality of adult recipients of right lobe liver transplantation. *Ann Surg.* 238: 869-870
- Fausto N (2001) Liver regeneration: From laboratory to clinic. *Liver Transpl.* 7:835-844
- Fouquet V, Alves A, Branchereau S et al. (2005) Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl.* 11: 152-160
- Francavilla A, Zeng Q, Polimeno L et al. (1994) Small-for-size liver transplanted into larger recipients. *Hepatology* 19:210-216
- Fries R (2003) Einfluss von Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden auf das Ergebnis der Lebersegment-Transplantation bei Kindern. Med. Dissertation, Universität Hamburg
- Ganschow R, Albani J, Grabhorn E et al. (2006) Tacrolimus-induced cholestatic syndrome following pediatric liver transplantation and steroid-resistant graft rejection. *Pediatr Transplant.* 10: 220-224
- Ganschow R, Englert C, Grabhorn E et al. (2005) Hypogammaglobulinemia in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 9: 215-219
- Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A et al. (2005) Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 9: 741-745

- Ganschow R, Nolkemper D, Helmke K et al. (2000) Intensive care management after pediatric liver transplantation: a single center experience. *Pediatr. Transpl.* 4 (4):273-79
- Ganschow R, Schulz T, Meyer T et al. (2004) Low-dose immunosuppression reduces the incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver graft recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 38: 198-203
- Garcia S, Roque J, Ruza F et al. (1998) Infection and associated risk factors in the immediate postoperative period of pediatric liver transplantation: a study of 176 transplants. *Clin Transpl* 12:190-197
- Garcia-Valdecasas, JC, Fuster J, Charco R et al. (2003) Changes in portal vein flow after adult living-donor liver transplantation: does it influence postoperative liver function? *Liver Transpl.* 9: 564-569
- George DL, Arnow PM, Fox A et al. (1992) Patterns of infection after pediatric liver transplantation. *Am J. Dis. Child* 146: 924-934
- Gómez-Manero N, Herrero JI, Quiroga J et al. (2001) Prognostic model for early acute rejection after liver transplantation. *Liver transpl.* 7: 246-254
- Goldstein MJ, Salame E, Kapur S et al. (2003) Analysis of failure in living donor liver transplantation: differential outcomes in children and adults. *World J. Surg.* 27: 356-364
- Goss JA, Shackelton CR, Mc Diarmid SV et al. (1998) Long-term results of pediatric liver transplantation: An analysis of 569 transplants. *Ann. surg.* 228: 411-420
- Goyal VK (1986) Changes with age in the human liver. *Ind J Path Microbiol.* 29: 145-154
- Grabhorn E, Ganschow R, Helmke K et al. (2002) Liver transplantation in infants younger than 6 months old. *Transplant Proc* 34: 1964-1965
- Grygiel JJ, Ward H, Ogborne M et al. (1983) Relationships between plasma theophylline clearance, liver volume and body weight in children and adults. *Eur J Clin Pharmacol* 24: 529-532
- Habib N, Tanaka K (1995) Living-related-liver-transplantation in adult recipient: a hypothesis. *Clin Transplant* 9 : 31-34
- Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH (1978) Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J. Pediatr.* 93: 62-66
- Heaton, N (2003) Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver Transpl.* 9: 26-28

- Heffron TG, Emond JC, Whittington PF et al. (1992) Biliary complications in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 53: 391-395
- Heimann G (1997) Prinzipien der Arzneimitteltherapie beim Kind in : v. Harnack, Koletzko (Hrsg.) *Kinderheilkunde*. Springer Verlag
- Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K, Rogiers X (1999) Standard liver volume in the caucasian population. *Liver Transpl Surg* 5: 366-368
- Henckell CS (2004) Duplexsonographische Untersuchungen der Leberperfusion in Abhängigkeit vom transplantierten Lebervolumen im Kindesalter, *Med. Dissertation*, Universität Hamburg
- Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ et al. (1992) Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterialflows. *Hepatology* 16:715-718
- Heymssfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B et al. (1979) Acurate measurement of liver, kidney ad spleen Volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med.* 90: 185-187
- Higashiyama H, Yamaguchi T, Mori k et al. (1993) Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation. *Brit. J. Surg.* 80:489-492
- Humar A, Kosari K, Sielaff TD et al. (2004) Liver regeneration after adult living donor and deceased donor split-liver transplanation. *Liver Transpl.* 10:374-378
- Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S et al. (1988) Experience in 1000 liver transplants under cyclosporin-steroid therapy: a survival report. *Transpl Proc.* 20: 498-504
- Jansen PL, Chamuleau RA, van Leeuwen DJ et al. (1990) Liver regeneration and restauration of liver function after partial hepatectomy in patients with liver tumors. *Scand J Gastroent.* 25 (2):112-108
- Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS et al. (2005) Changes in liver volume from birth to adulthood. *Liver Transpl.* 12: 1481-1493
- Jones PR, Baker AJ, Hardy CJ et al. (1994) Measurement of body surface area in children with liver disease by a novel three-dimensional body scanning device. *Eur J. appl physiol* 68: 514-518
- Kam I, Lynch S, Svanas G et al. (1987) Evidence that host size determines liver size: Studies in dogs receiving orthotopic liver transplants. *Hepatology* 7: 362-366
- Kasahara M, Kaihara S, Oike F et al. (2003) Living-donor liver transplantation with monosegments. *Transplantation* 76:694-696

Kawagishi N, Kazushige S, Enomoto Y et al. (2006) Risk factors and impact of beta-D glucan on invasive fungal infection for the living donor liver transplant recipients. *Tohoku J Exp Med* 209: 207-215

Kawasaki S, Makuuchi M, Ishizone S et al. (1992) Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet* 339: 580-581

Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H et al. (1993) Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation. *Hepatology*. 1993 Nov;18(5):1115-20

Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H et al. (1998) Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg* 224: 269-273

Kayser K, Burkhardt HU, Fraumann I et al. (1981) Height and weight in human beings. Verlag für angewandte Wissenschaften, München

Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ et al. (2004) Porcine partial liver transplantation: A novel model of the „small-for-size“ liver graft. *Liver Transpl* 10: 253-263

Kelly M (1999) Liver transplantation in: Diseases of the liver and biliary system in children. Blackwell science, Birmingham

Kim, JS (2006) Vergleich der Ergebnisse nach Leber-Lebendspende mit denen nach Split-Lebertransplantation im Kindesalter. Welche Transplantationsart ist zu bevorzugen ? Med. Dissertation, Universität Hamburg

Kim JS, Broering DC, Tustas RY et al. (2004) Split liver transplantation: Past, present and future. *Pediatr Transplant* 8: 644-648

Kim JS, Grotelüschen R, Mueller T et al. (2005) Pediatric transplantation: The Hamburg experience. *Transplantation* 79: 1206-1209

Kishino S, Ohno K, Shimamura T et al. (2006) A nomogram for predicting the optimal oral dosage of tacrolimus in liver transplant recipients with small-for-size grafts. *Clin Transplant* 20: 443-449

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

Kiuchi T, Tanaka K, Ito T et al. (2003) Small-for-size graft in living donor liver transplantation: How far should we go ? *Liver Transpl* 9: 29-35

Klintmalm GB, Nery GR, Husberg BS et al. (1989) Rejection in liver transplantation. *Hepatology* 10: 978-985

Kubota KM, Makuuchi K, Kusaka T et al. (1997) Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 26: 1176-1181

Kusne S, Dummer JS, Singh N et al. (1988) Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Med. Balt.* 67: 132-143

Lallier M, St-Vil D, Dubois J et al. (1995) Vascular complication after pediatric liver transplantation. *J Pediatr. Surg.* 30: 1122-1126

Langnas A, Marujo W, Stratta R et al. (1991) Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 161: 76-82

Lau WY (1997) The history of liver surgery. *JR Coll Surg Edinb* 42: 303-309

Lee HH, Joh JW, Lee SJ et al. (2004) Small-for-size graft in adult living donor liver transplantation. *Transplant. Proc.* 36: 2274-2276

Lee SG, Hwang S, Lee YJ et al. (1998) Regeneration of graft liver in adult-to-adult living donor liver transplantation using a left lobe graft. *J Korean Med Sci* 13: 350-354

Leung NW, Farrant P, Peters TJ et al. (1986) Liver volume measurements by ultrasonography in normal subjects and alcoholic patients. *J Hepatol.* 2: 157-164

Lo CM, Fan ST, Chan JKF et al. (1996) Minimum graft volume for successful adult-to-adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 62: 696-698

Lo CM, Fan ST, Liu CL et al. (1999) Minimum graft size for successful living donor liver transplantation. *Transplantation* 68: 1112-1116

Losada I, Cuervas-Mons V, Millan I et al. (2002) Early infection in liver transplant recipients: incidence, severity, risk factors and antibiotic sensitivity of bacterial isolates. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 20: 419-421

Makuuchi M, Kawarazaki H, Iwanaka T et al. (1992) Living related liver transplantation. *Surg today* 22: 297-300

Mäkisalo H, Salmela K, Isoniemi H et al. (1996) How to estimate the size of the donor liver. *Transpl. Int* 9 (1): 191-194

Malagó M, Hertl M, Testa G et al. (2002) Split-liver transplantation: Future use of scarce donor organs. *World J Surg* 26: 275-282

Malagó M, Rogiers X, Burdelski M, Broelsch CE (1994) Living related liver transplantation: 36 cases at the university of Hamburg. *Transpl Proc* 26: 3620-3621

- Man K, Lee TK, Liang TB et al. (2004) FK 409 ameliorates small-for-size liver graft injury by attenuation of portal hypertension and down-regulation of Egr-1 pathway. *Ann Surg* 240: 159-168
- Man K, Lo CM, Lee TK et al. (2003) Ingraft gene expression profiles by cDNA microarray in small-for-size liver grafts. *Liver Transpl* 9: 425-432
- Man K, Lo C-M, Ng IO et al. (2001) Liver transplantation in rats using small-for-size grafts. *Arch Surg* 136: 280-285
- Marcos A, Fisher RA, Ham JM et al. (2000) Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 69: 1395-9
- Marcos A, Olzinski AT, Ham JM et al. (2000) The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 12: 1697-1703
- Mas VR, Fisher RA, Maluf DG (2003) Hepatic artery thrombosis after liver transplantation and genetic factors: prothrombin G20210A polymorphism. *Transplantation* 76: 247-249
- Massicotte L, Sassine MP, Lenis S et al. (2005) Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth.* 52: 148-155
- Matinlauri IH, Nurminen MM, Höckerstedt KA et al. (2005) Risk factors predicting survival of liver transplantation. *Transpl. Proc.* 37: 1155-1160
- Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L et al. (1989) Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation: a medical or surgical event? *Transplantation* 47: 971-977
- Mc Diarmid SV (2001) Management of the pediatric liver transplantation. *Liver Transplantation* 7: 77-86
- Mc Diarmid SV, Merion RM, Dawn MD et al. (2007) Use of a pediatric end-stage liver disease score for deceased donor allocation: The United States experience. *Ind J of pediatr,* 74: 387-392
- Moore FD, Smith LL, Bumap TK et al. (1959) One stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transplant Bull* 6: 103-107
- Moore FD, Wheeler HB, Demissianos HV et al. (1960) Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg* 152: 374-387
- Morgan G, Superina RA (1994) Lymphoproliferative disease after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg.* 29: 1192-1196

- Morioka D, Kubota T, Sekido H et al. (2003) Fatty livers require larger graft volume for successful liver transplantation than normal livers: an experimental study. *Transpl Proc*, 35, 59-61
- Mortele KJ, Cantisani V, Troisi R et al (2003) Preoperative liver donor evaluation: Imaging and pitfalls. *Liver Transpl* 9: 6-11
- Mosteller RD (1987) Simplified calculation of body surface area. *N Engl. J. med.* 317: 1098
- Müller B (1998) Computertomographische Volumenbestimmung der Leber vor Lebertransplantation. *Med. Dissertation Berlin*
- Mutimer D (1996) CMV infection of transplant recipients. *J Hepat* 25 : 259-269
- Nakatsuka H, Sato Y, Yamamoto S et al. (2003) Analysis of liver injury following adult small-for-size grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 35: 80-81
- Nanashima A, Pillay P, Verran DJ et al. (2002) Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: Experience of an Australian single liver transplantation center. *Transplant Proc* 34: 1231-1235
- Neuhaus P, Pfitzmann R (2005) Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. *Bremen: UNI-MED Science*
- Neumeister B, Besenthal I, Liebich H (2000) *Klinkeleitfaden Labordiagnostik*; Urban und Fischer S.16-17
- Ng V, Anand R, Martz K et al. (2008) Liver retransplantation in children: a SPLIT database analysis of outcome and predictive factors for survival. *Am J Transplant.* 8: 386-95
- Nishizaki T, Ikegami T, Hiroshige S et al. (2001) Small graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg* 233: 575-580
- Noda T, Todani T, Watanabe Y et al. (1997) : Liver volume in children measured by computed tomography. *Pediatr. Radiology* 27:250-252
- Olthoff KM (2003) Hepatic regeneration in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 9: S35-S41
- Omura T, Nakagawa T, Randall HB et al. (1997) Increased immune response to regenerating partial liver grafts in the rat. *J Surg Res.* 70:34-40
- Otte JB (2001) The availability of all technical modalities for pediatric liver transplant programs. *Pediatr Transplant* 5: 1-4

- Otte JB (2002) History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? *Pediatr Transplant* 6: 378-387
- Otte JB, Reding R, de Ville de Goyet J, Sokal E, Lerut J, Janssen M, Rosati R, Hayez JY, Libert F, Paul K, Latinne D (1999) Experience with living related liver transplantation in 63 children. *Acta Gastroenterol Belg* 62: 355-362
- Palmes D, Minin E, Budny T et al. (2005) The endothelin/nitric oxide balance determines small-for-size liver injury after reduced-size rat liver transplantation. *Virchows Arch* 447: 731-741
- Paya CV (2001) Prevention of fungal and hepatitis virus infections in liver transplantation *Clin. Inf. Dis.* 33 (1):47-52
- Paya CV, Hermans PE (1989) Bacterial infections after liver transplantation *Eur J Microbiol Infect Dis* 8: 499-504
- Paya CV, Hermans PE, Washington JA et al. (1989) Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantation . *Mayo ClinProc* 64: 555-64
- Pichlmayr R, Broelsch C, Wonigkeit K et al. (1984) Experience with liver transplantation in Hannover. *Hepatology* 4: 56S-60S
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G et al. (1988) Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation)- Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Arch Chir* 373: 127-130
- Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ et al. (1993) Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 55: 807-813
- Proposito D, Loinaz Segurolo C, Garcia I (2001) Assessment of risk factors in the incidence of hepatic artery thrombosis in a consecutive series of 687 liver transplantations. *Ann Ital Chir.* 72. 87-205.
- Raia S, Nery JR, Mies S (1989) Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1: 497
- Rand EB, Olthoff KM (2003) Overview of pediatric liver transplantation. *Gastroenterol Clin N Am* 32: 913-929
- Rela M, Muiesan P, Bhatnagar V et al. (1996) Hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children under 5 years of age. *Transplantation* 61: 1355-1357
- Rodeck B (2003) Fulminantes Leberversagen und Lebertransplantation. in: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J: *Pädiatrie - Grundlagen und Praxis*. 2. Aufl., Springer Verlag, Stuttgart, 981-986

- Rogiers X, Broering DC, Mueller L, Burdelski M (1999) Living-donor liver transplantation in children. *Langenbecks Arch Surg* 348: 528-535
- Rogiers X, Burdelski M, Broelsch CE (1995) Reduced size grafts in liver transplantation. In: Maddrey Wc, Sorell MF (ed) *Transplantation of the liver*. Second edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 89-96
- Rogiers X, Malagó M, Habib N et al. (1995) In situ splitting of the liver in the heartbeating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. *Transplantation* 59: 1081-1083
- Rogiers X, Malagó M, Gawad K et al. (1996) In situ splitting of cadaveric livers: The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg* 224: 331-341
- Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC et al. (2005) The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 54: 289-296
- Schulte am Esch (Hrsg) (2000) *Anästhesie und Intensivmedizin*, Thieme Verlag, S.244
- Schulz DM, Giordano DA, Schulz DH (1961) Weights of organs of fetuses and infants, *Arch Path*, 244-250
- Selzner M, Clavien PA (2000) Failure of regeneration of the steatotic rat liver: disruption at two different levels in the regeneration pathway. *Hepatology* 31: 35-42
- Sieders E, Peeters P, Ten Vergert E et al. (1999) Analysis of survival and morbidity after pediatric liver transplantation with full-size and technical-variant grafts. *Transplantation* 68: 540-545
- Sieders E, Peeters P, Ten Vergert E et al. (2000) Early vascular complications after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 6: 326-332
- Singh N, Dummer JS, Kusne S et al. (1988) Infections with cytomegalovirus and other herpes viruses in 121 liver transplant recipients. *J Infect Dis* 158 : 124-131
- Shaked A, Vargas J, Csete ME et al. (1994) Diagnosis and treatment of bowel perforation following pediatric orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 128: 994-999
- Shiffman M, Brown RS, Olthoff KM et al (2002) Living donor liver transplantation: Summary of a conference at the National Institutes of Health. *Liver Transpl* 8: 174-188
- Shimada M, Ijichi H, Yonemura Y et al. (2004) Is graft size a major risk factor in living-donor adult liver transplantation? *Transpl Int* 17: 310-316
- Shiraishi M, Csete ME, Yasunaga C et al. (1994) Regeneration-induced accelerated rejection in reduced-size liver grafts. *Transplantation* 57: 336-340

Silva MA, Jambulingam, PS, Gunson BK et al. (2006) Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl.* 12 (1):146-151

Soejima Y, Shimada M, Suehiro T et al. (2003) Outcome analysis in adult-to-adult living donor liver transplantation using the left lobe. *Liver Transpl* 9: 581-586

Spada M, Gridelli B, Colledan M et al. (2000) Extensive use of split liver for pediatric liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl.* 6: 415-428

SPLIT Research Group (2001) Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes. *Transplantation* 72:463-76

Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN et al. (1963) Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117: 659-676

Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L et al. (1968) Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 168: 392-415

Starzl TE, Iwatsuki S, Malatack JJ et al. (1982) Liver and kidney transplantation in children receiving cyclosporin A and steroids. *J Pediatr.*100 (5): 681-686

Starzl TE, Iwatsuki S, van Thiel DH et al. (1986) Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 2: 614-636

Starzl TE, Demetris AJ (1990) Liver transplantation: A 31-year perspective. Part I. *Curr Probl Surg* 27: 49-116

Stevens LH, Emond JC, Piper JB et al. (1992) Hepatic artery thrombosis in infants. *Transplantation* 2:396-399

Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP et al. (1994): Selecting the donor liver: Riskfactors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 20: 829-838

Strong RW, LynchSV, Ong TN (1990) Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 322: 1505-1507

Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J et al. (2002): Correlation between optimal tacrolimus doses and the graft weight in living donor living transplantation. *Clin. Transplant.* 16: 102-106

Sugawara Y, Mizuta K, Kawarasaki H et al. (2001) Risk factors for acute rejection in pediatric living related liver transplantation: the impact of HLA matching. *Liver Transpl.* 7:774-776

Sugimoto H, Kaneko T, Hirota M et al. (2004) Critical progressive small-graft

- injury caused by intrasinusoidal pressure elevation following living donor liver transplantation. *Transpl Proc* 36: 2750-2756
- Tan KC, Yandza T, de Hemptinne B et al. (1988) Hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 23: 927-930
- Tanaka H, Harihara Y, Kita Y et al. (1999) Changes in graft volume after living-related liver transplantation. *Transpl Proc*.31 (7):2895-6
- Tanaka K, Kaihara S (2003) Lebendlebertransplantation. *Chirurg* 74: 944-950
- Tanaka K, Ogura Y (2004) „Small-for-size graft“ and „small-for-size syndrome“ in living donor liver transplantation. *Yonsei Med J* 45: 1089-1094
- Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga J et al. (1993) Surgical techniques and innovations in living-related liver transplantation. *Ann Surg* 217: 82-91
- Teisseyre J, Kaliciński P, Markiewicz-Kijewska M et al. (2007) Aspergillosis in children after liver transplantation: Single center experience. *Pediatr Transpl.* 11: 868-875
- Tian Y, Graf R, Jochum W, Clavien P-A (2003) Arterialized partial orthotopic liver transplantation in the mouse: a new model and evaluation of the critical liver mass. *Liver Transplantation* 9 : 789-795
- Tillery W, Demetris J, Watkins D et al. (1989) Pathologic recognition of preservation injury in hepatic allografts with six months follow-up. *Transplat Proc.* 21:1330-1331
- Troisi R, Praet M, de Hemptinne B (2003) Small-for-size syndrome: What is the problem? *Liver Transpl* 9: S1
- Troisi R, Ricciardi S, Smeets P et al. (2005) Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 5: 1397-1404
- Trotter JF, Stolpman N, Wachs M et al. (2002) Living donor transplant recipients achieve relatively higher immunosuppressant blood levels than cadaveric recipients. *Liver Transpl.* 8: 212-218
- Tucker ON, Heaton N (2005) The ‘small for size’ liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 11: 150-155
- Ueda M, Fumitaka O, Yasuhiro O et al. (2006) Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center. *Liver Transpl.*12: 13261336
- Universitätsklinikum Eppendorf, Institut für klinische Chemie, Laborführer
<http://www.uke.uni-hamburg.de/institute/klinische-chemie>

- Urata K, Kawasaki S, Matsunami H et al. (1995) Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 21: 1317-1321
- Van Thiel DH, Hagler NG, Schade RR et al. (1985) In vivo hepatic volume determination using sonography and computed tomography. *Gastroenterology* .88: 1812-1817
- Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA et al. (2002) Body surface area and body weight predict total liver volume in western adults. *Liver Transpl* 8: 233-240
- Vilca-Melendez H, Heaton ND (2004) Paediatric liver transplantation: The surgical view. *Postgrad Med J* 80: 571-576
- Wade JJ, Rolando N, Hayllar K et al. (1995) Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. *Hepatology* 21: 1328-1336
- Wallot MA, Mathot M, Janssen M et a. (2002) Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients – a 15 year single– center experience. *Liver Transpl.* 8: 615-622
- Walter J, Burdelski M, Bröring DC (2008) Chancen und Risiken der Leber-Lebendspende-Transplantation. *Dt. Ärzteblatt* 6: 101-107
- Wang HS, Enomoto Y, Usuda M et al. (2005) Excessive portal flow causes graft nonfunction in small size liver transplantation: An experimental study in pigs. *Transpl Proc* 37: 407-408
- Welch CS (1955) A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 2:54
- Wheatley JM, Rosenfield NS, Berger I et al. (1996) Liver regeneration in children after major hepatectomy for malignancy-evaluation using a computer aided technique of volume measurement. *J surg res* 61 (1):183-189
- Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH et al. (1998) Acute hepatic allograft rejection: Incidence, risk factors and impact on outcome. *Hepatology* 28: 638-645
- Wiesner RH, Demetris AJ, Seaberg EC (1998) Chronic hepatic allograft rejection: Definition, risk factors and assessment impact on graft survival. *Hepatology* 27: 314 A
- Xu HS, Pruett TL, Jones RS (1994) Study of donor-recipient liver size match for transplantation. *Ann Surg* 219: 46-50
- Xu X, Man K, Zheng SS et al. (2006) Attenuation of acute phase shear stress by Somatostatin improves small-for-size liver graft survival. *Liver Transpl* 12: 621-627

Yagi S, Iida T, Taniguchi K et al. (2005) Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 11:68-75

Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E et al. (1993) Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology* 18: 79-85

Yang ZF, Ho DW, Chu AC et al. (2004) Linking inflammation to acute rejection in small-for-size liver allografts: The potential role of early macrophage activation. *Am J Transpl* 4: 196-209

Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R et al. (2003) The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl.* 9: 18-25

Yu HC, You H, Lee H et al. (2004) Estimation of standard liver volume for liver transplantation in the Korean population. *Liver Transpl* 10: 779-783

Yuasa T, Niwa N, Kimura S et al. (2005) Intraoperative blood loss during living donor liver transplantation: an analysis of 635 recipients at a single center. *Transfusion* 45:879-848

Zhao JC, Lu SC, Yan LN et al. (2003) Incidence and treatment of hepatic artery complications after orthotopic liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 9: 2853-55

Zoli M, Marchesini G, Melli a et al. (1986) Evaluation of liver volume and liver function following hepatic resection in man. *Liver* 6: 286-91

9. Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik für hepatobiliäre Chirurgie und viszerale Transplantation anfertigen zu können, danke ich Herrn Prof. Dr. med. h.c. X. Rogiers.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. D.C. Bröring für die freundliche und unterstützende Betreuung während dieser Arbeit.

Herr Prof. Dr. med. M. Burdelski aus der pädiatrischen Klinik erlaubte mir die Einsichtnahme und Auswertung der Krankenakten, dafür bedanke ich mich.

Ich danke Frau Dr. phil. Dipl. Psych. S. Petitjean (Psychiatrische Universitätsklinik Basel) für ihre freundliche Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Herrn I. Leidel (EDV und Basisdokumentation, Klinik für hepatobiliäre Chirurgie und viszerale Transplantation) danke ich für seine Hilfe während der Datenbearbeitung und einigen Computer- Rettungsaktionen.

Schließlich möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie für ihre Unterstützung und ihre Geduld bedanken.

10. Erklärung

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

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

Susanne Orth