

Aus der Abteilung für Hepatobiliäre Chirurgie  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. X. Rogiers)

**Einfluss von Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden auf das Ergebnis der  
Lebersegment-Transplantation bei Kindern**  
- eine retrospektive Studie -

**DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem  
Fachbereich Medizin der  
Universität Hamburg

vorgelegt von  
Roland Fries  
aus  
Hamburg  
2003

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: *12.06.2003*

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: *Prof. Dr. rer. physiol. Dr. h.c. U. Beisiegel i.V.d. Dekans*

Referent: *Prof. Dr. med. Dr. h.c. X. Rogiers*

Korreferent: -

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>ABKÜRZUNGEN</b> .....	5
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	6
<b>1.1 Einführung</b> .....	6
<b>1.2 Geschichte der Lebertransplantation</b> .....	7
<b>1.3 Entwicklung der Lebersegment-Transplantation</b> .....	7
<b>1.4 Klinische Problematik</b> .....	9
<b>1.5 Leberverfettung</b> .....	10
<b>1.6 Reperfusionsschaden</b> .....	12
<b>2 ZIELSETZUNG</b> .....	14
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	16
<b>3.1 Spender</b> .....	16
3.1.1 Spenderkollektiv .....	16
3.1.2 Erfasste Parameter .....	16
3.1.3 Histologie .....	17
3.1.5 Spenderoperation: Split in situ und Lebendspende .....	19
3.1.4 Spenderoperation: Split ex situ .....	20
<b>3.2 Empfänger</b> .....	20
3.2.1 Empfängerkollektiv .....	20
3.2.2 Erfasste Parameter .....	21
3.2.3 Empfängeroperation .....	22
<b>3.3 Statistik</b> .....	22
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	23
<b>4.1 Spenderkollektiv</b> .....	23
4.1.1 Allgemeine Angaben .....	23
4.1.2 Histologie und Gruppenbildung .....	25

<b>4.2 Empfängerkollektiv</b> .....	27
4.2.1 Allgemeine Angaben.....	27
4.2.2 Postoperative Transplantatfunktion .....	30
4.2.3 Kaplan-Meier-Analyse.....	41
4.2.4 Regressionsanalyse.....	45
<b>5 DISKUSSION</b> .....	47
<b>5.1 Einführung</b> .....	47
<b>5.2 Leberverfettung</b> .....	50
<b>5.3 Reperfusionsschaden</b> .....	54
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	58
<b>7 ANHANG</b> .....	59
<b>8 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	63
<b>DANKSAGUNG</b> .....	70
<b>ERKLÄRUNG</b> .....	71
<b>LEBENS LAUF</b> .....	72

**ABKÜRZUNGEN****Laborparameter**

ALAT	Alanin-Amino-Transferase
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
TPZ	Thromboplastin-Zeit (Quick)

**Transplantationstechniken**

LRLT	<i>Living-related</i> -Lebertransplantation (Leber-Lebendspende)
LTX	Lebertransplantation
RSLT	<i>Reduced-Size</i> -Lebertransplantation
SLT	<i>Split</i> -Lebertransplantation

**Postoperative Transplantatfunktion**

IF	initiale Funktion: <i>Primary-Function</i> [engl.]
IDF	initiale Dysfunktion: <i>Primary-poor-Function</i> [engl.]
INF	initiale Nichtfunktion: <i>Primary-Nonfunction</i> [engl.]

**Perioperative Variablen**

KIZ	kalte Ischämiezeit (Zeit zwischen Abschluss der Explantation und Beginn der Implantation)
-----	--

**Sonstige**

BMI	<i>Body-Mass-Index</i> [engl.]: Körpermassenindex
UNOS	<i>United Network of Organ Sharing</i>
UW	<i>University of Wisconsin</i>

## 1 EINLEITUNG

### 1.1 Einführung

In der Pädiatrie stellt heute die Lebertransplantation die gängige Therapie zur Behandlung von Lebererkrankungen im Endstadium dar. Dabei hat sich die Lebersegment-Transplantation mit der *Split*-Lebertransplantation und der Leber-Lebendspende gegenüber der Vollorgan-Transplantation als Verfahren etabliert. Zum einen entspricht das Segmenttransplantat eher den Größenverhältnissen des kindlichen Situs, zum anderen bleibt der Organpool der Erwachsenen bei dieser Technik unbeeinträchtigt, da die verbleibende Hälfte des Spenderorgans ebenfalls transplantiert werden kann.

Analog zur Transplantation von Vollorganen kommt es auch bei Segmenttransplantaten postoperativ zu initialen Funktionsstörungen bis hin zum Transplantatversagen. Dabei ist nicht völlig geklärt, ob dafür die gleichen Faktoren ursächlich sind, die in der Vollorgan-Transplantation identifiziert wurden. Risikofaktoren für die Ausbildung einer initialen Nichtfunktion bei Vollorganen sind unter Anderem eine schwere Transplantatverfettung (STRASBERG et al. 1994, URENA et al. 1999) und ein schwerer Reperfusionsschaden des Transplantats (TILLERY et al. 1989).

In dieser Arbeit sollte der Einfluss von Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden einzeln und kumulativ auf das Ergebnis der Segment-Transplantation im Vergleich zur Vollorgan-Transplantation geprüft werden. Dazu wurden 90 Segmenttransplantate, die im *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf* zwischen 1993 und 2000 transplantiert wurden, zusammen mit einem Pathologen anhand der Null-Biopsie retrospektiv untersucht. Die Null-Biopsie ist eine Gewebestanze des Transplantats, die im Anschluss an die Transplantationsprozedur kurz vor dem Bauchdeckenverschluss routinemäßig entnommen wird. Die Anzahl und Verfügbarkeit der Biopsien zur Vollorgan-Transplantation war in diesem Zeitraum zu gering, um daraus ein vergleichbares Kollektiv bilden zu können. Das Ausmaß der Transplantatverfettung und des Reperfusionsschadens wurde bei den Segmenttransplantaten jeweils in verschiedene Schweregrade unterteilt und in Beziehung zur initialen Transplantatfunktion, verschiedenen postoperativen Serumparametern und den Überlebensraten von Transplantat und Patient gesetzt. Zur Untersuchung zusätzlicher Faktoren mit Einfluss auf die Transplantation wurde eine Signifikanzanalyse verschiedener Spender- und Empfängervariablen durchgeführt.

## 1.2 Geschichte der Lebertransplantation

Die erste Lebertransplantation (LTX) wurde am 1. März 1963 von dem amerikanischen Chirurgen Thomas. E. STARZL et al. (1963) an der Universität von Colorado in Denver/USA durchgeführt. Der Patient war ein dreijähriges Kind mit biliärer Atresie, das schon fünf Stunden nach dem Eingriff verstarb. In den darauffolgenden Jahren erfolgten weltweit mehrere Dutzend Lebertransplantationen, jedoch überlebte keiner der Patienten länger als 12 Monate (LAU 1997). 1967 gelang STARZL et al. (1968) die erste LTX mit Langzeitüberleben, woraufhin das Verfahren zunehmend standardisiert wurde.

Fortschritte in der Operationstechnik, Verbesserungen der Organkonservierung, die Optimierung der Anästhesie und der Intensivmedizin und die Entwicklung neuer Immunsuppressiva haben das Ergebnis der LTX kontinuierlich verbessert. Die vaskuläre Rekonstruktion konnte durch den systematischen Gebrauch von arteriellen und venösen Gefäßtransplantaten wesentlich erleichtert werden (STARZL et al. 1979). Mit Einführung von Ciclosporin A 1979 durch CALNE et al. und FK 506 1989 durch STARZL et al. standen wirkungsvollere Immunsuppressiva zur Verfügung, die das Vorkommen von Transplantatabstoßungen deutlich verringerten. Ließen die Konservierungslösungen seit 1976 noch kalte Ischämiezeiten von 5-8 Stunden zu, war ab 1987 mit der Einführung der *University-of-Wisconsin*-Lösung (UW-Lösung) eine Organkonservierung bis zu 20 Stunden möglich.

Die Lebertransplantation ist heute die Therapie der Wahl im Endstadium akuter und chronischer Lebererkrankungen bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Bei weltweit jährlich über 1000 durchgeführten Lebertransplantationen liegt die 1-Jahres-Überlebensrate, verteilt auf alle Indikationen, bei über 80% (BUSUTTIL et al. 1994).

## 1.3 Entwicklung der Lebersegment-Transplantation

Ein großes Problem bei der pädiatrischen Lebertransplantation ist ein mangelndes Angebot an passenden Spenderorganen hinsichtlich des Alters und somit der Größe. Bei einem ohnehin knappen Angebot an Spenderorganen ist der Anteil an kindlichen Organen zu gering, um kindliche Empfänger auf den Wartelisten ausreichend zu versorgen. Wegen dieser Diskrepanz und der Dringlichkeit bei vielen pädiatrischen Indikationen lag die Mortalität auf den Warteli-

sten anfangs zwischen 15 und 40% (BROELSCH et al. 1988). Mit dem Ziel, ein erwachsenes Spenderorgan auf die Größe eines kindlichen Organs zu reduzieren, wurden seit Mitte der 70er Jahre mehrere operative Verfahren entwickelt.

Die erste Größenreduzierung eines Spenderorgans wurde 1975 von STARZL et al. durchgeführt. Dabei wurde die Spenderleber eines Erwachsenen durch eine Segmentresektion auf die Größe für ein 8,2 kg schweres Kind angepasst, wobei der verbleibende Teil des Organs verworfen wurde (STARZL u. DEMETRIS 1990). Zwar hatte diese Operation keinen Erfolg, jedoch wurde die Idee der sogenannten *Reduced-Size-Lebertransplantation* (RSLT) von vielen europäischen Zentren aufgegriffen (BROELSCH et al. 1984, DE HEMPTINNE et al. 1987). BISMUTH et al. führten 1983 die erste erfolgreiche RSLT durch (BISMUTH u. HOUSSIN 1984). Obwohl die Einführung dieser Technik die Mortalität auf den Wartelisten der Kinder reduzierte (BROELSCH et al. 1990a), geriet sie doch in die Kritik, da für jede Transplantation ein Organ aus dem Pool der Erwachsenen benötigt wurde.

PICHLMAYR et al. (1998) gelang 1988 die erste *Split-Lebertransplantation* (SLT), bei der nach anatomischer Teilung des Organs der rechte größere Leberlappen einem Erwachsenen und der linke kleinere Lappen einem Kind transplantiert wurde. Da man nun die Möglichkeit hatte, zwei Empfänger mit einem Spenderorgan zu versorgen, wurde der Organpool für Kinder deutlich vergrößert und damit die kindliche Mortalität auf den Wartelisten wesentlich reduziert. Die SLT wurde in Europa und den USA fortan weiterentwickelt und gegenüber der RSLT bevorzugt (EMOND et al. 1990, OTTE et al. 1990).

Neben der konventionellen Technik des Splittens ex situ, bei der das in situ perfundierte Organ auf dem Operationstisch geteilt wird, gibt es heute die Technik des Splittens in situ am schlagenden Herzen des Spenders (ROGIERS et al. 1995), die in ihrem Ablauf der Leber-Lebendspende gleicht. Das Splitten in situ führt dabei durch die kürzere Ischämiezeit und durch verminderte biliäre Komplikationen zu besseren Ergebnissen und wird gegenüber der ursprünglichen Methode bevorzugt (ROGIERS et al. 1996).

Um das Organangebot für Kinder weiter zu vergrößern, wurde Anfang der 90er Jahre auf dem Hintergrund der erfolgreichen Segment-Transplantation die Leber-Lebendspende (LRLT) entwickelt. Die erste Lebendspende wurde 1988 von RAIA et al. (1989) durchgeführt. Dabei wurde einem vierjährigen Mädchen mit biliärer Atresie der linke Leberlappen seiner



23jährigen Mutter transplantiert. Zwar konnte die Mutter nach vier Tagen entlassen werden, jedoch verstarb das Kind bereits sechs Tage nach der Operation. Unmittelbar danach gelang STRONG et al. (1990) eine erfolgreiche LRLT bei einem 11 Monate alten Jungen, der aber ein Jahr später retransplantiert werden musste. Nach diesen ersten Berichten wurde diese Technik von vielen Zentren in Japan und den USA aufgegriffen und weiterentwickelt. Die Universität von Chicago berichtete erstmals 1990 über eine Pilotstudie von 20 Fällen mit einem Transplantatüberleben von 75% und einem Patientenüberleben von 85% (BROELSCH et al. 1990b, 1991). Im Laufe der Jahre ist die Technik der LRLT ständig verbessert worden und stellt heute zusammen mit der SLT weltweit ein Routineverfahren in der pädiatrischen Lebertransplantation dar (EMOND et al. 1993, TANAKA et al. 1993).

#### 1.4 Klinische Problematik

Der Erfolg der Lebertransplantation hängt maßgeblich von den Eigenschaften des Spenderorgans ab. Jedes Spenderorgan muss während der Transplantationsprozedur bestimmten Einwirkungen standhalten, wie hämodynamischen oder systemischen Veränderungen, die nach dem Hirntod des Spenders entstehen, der kalten und der warmen Ischämiezeit, operativen Manipulationen, der Reperfusion und schließlich immunologischen Reaktionen des Spenderorganismus. Deshalb ist eine unmittelbar postoperative Einschränkung der Organfunktion, die sich durch erhöhte Serum-Transaminasen, mangelnde Produktion an Gerinnungsfaktoren und einen niedrigen Gallenfluss auszeichnet, als physiologisch zu werten.

Manche Transplantate jedoch zeigen postoperativ schwere funktionelle Defizite, die in der Literatur als initiale Dysfunktion (IDF) beschrieben werden, aber im weiteren Verlauf gewöhnlich reversibel sind. Wenn ein Transplantat jedoch keine Funktion aufweist, besteht eine initiale Nichtfunktion (INF), die zum Tode des Patienten führt, falls er nicht rasch retransplantiert werden kann. Dabei liegt die Inzidenz der INF zwischen 2 und 23% (GREIG et al. 1989, TODO et al. 1989a, D'ALESSANDRO et al. 1991, FURUKAWA et al. 1991).

Beide Ereignisse können unabhängig von erkennbaren technischen Faktoren und in Abwesenheit immunologischer Störungen bei Organen potentiell gesunder Spender, die allgemeine Einschlusskriterien erfüllen, entstehen. Während man sich in der Literatur einig ist, dass es sich dabei um ein multifaktorielles Geschehen handelt (D'ALESSANDRO et al. 1991), sind

verschiedene Risikofaktoren für IDF und INF beschrieben worden. Eine lange Ischämiezeit (PLOEG et al. 1993), die Implantation verfetteter Organe (TODO et al. 1989b, ADAM et al. 1991, D'ALESSANDRO et al. 1991, PLOEG et al. 1993, MARSMAN et al. 1996), ein schlechter klinischer Zustand des Empfängers (STRASBERG et al. 1994), Retransplantation (PLOEG et al. 1993) und das Alter des Spenders (GREIG et al. 1990, PLOEG et al. 1993) gelten als relative Risikofaktoren. Als absolute Risikofaktoren gelten eine kalte Ischämiezeit über 30 Stunden und eine schwere Verfettung in der Null-Biopsie (STRASBERG et al. 1994, URENA et al. 1999).

Die Auswahl des Spenderorgans ist eine der schwierigsten Aufgaben in der Lebertransplantation. Neben Kriterien, die auf makroskopischen Befunden sowie klinischen und laborchemischen Daten basieren, gibt die mikroskopische Untersuchung der Leberbiopsie wertvolle Informationen über den Preservations-/Reperfusionsschaden, entzündliche Prozesse oder pathologische Ansammlungen von Fett. Da aufgrund des schmalen Zeitfensters vor der Transplantation die Durchführung und Auswertung einer Biopsie nicht möglich ist, wird die Null-Biopsie routinemäßig nach abgeschlossener Transplantation vor dem Bauchdeckenverschluss entnommen. Somit kann die Null-Biopsie nicht zur Auswahl des Spenderorgans, sondern lediglich zur postoperativen Kontrolle und Prognose herangezogen werden.

## **1.5 Leberverfettung**

Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Fettstoffwechsel. Freie Fettsäuren gelangen über das Blut in die Hepatozyten und werden dort verestert und oxidiert oder zusammen mit Apoproteinen als Lipoproteine wieder an das Blut abgegeben. Darüber hinaus ist die Leberzelle selbst in der Lage Fettsäuren zu synthetisieren und zu speichern. Eine erhöhte mitochondriale Fettsäureproduktion, ein Defekt in der Oxidation, die mangelnde Synthese und Sekretion von Lipoproteinen oder ein Überangebot an Fetten über die Nahrung können Gründe für die Ansammlung von Lipiden in Hepatozyten sein. Ebenfalls können diverse chronische Geschehen zu einer Verfettung führen. Dabei sind Alter, Übergewicht und chronischer Alkoholkonsum als Faktoren akzeptiert (ADAM et al. 1991, D'ALESSANDRO et al. 1991, KARAYALCIN et al. 1994, URENA et al. 1998b), während der Einfluss von Diabetes mellitus, pharmakologischen Therapien oder Ernährungsgewohnheiten diskutiert wird, aber bisher in keiner Studie belegt wurde.

Da Organspender im Gegensatz zur normalen Bevölkerung häufiger eine Leberverfettung aufweisen (URENA et al. 1998a), wird angenommen, dass sich während der pathophysiologischen Veränderungen nach dem Gehirntod ebenfalls Lipide im Lebergewebe ablagern. Diese Ablagerungen könnten die Folge von metabolischen Störungen oder Perfusionsstörungen und Hypoxie der Leber nach dem Trauma sein (HILDEN et al. 1977, SARFEH u. BALINT 1977, NAGAREDA et al. 1989, FISHBEIN et al. 1997).

Fettablagerungen in Hepatozyten sind eine der häufigsten morphologischen Merkmale in Leberbiopsien und werden bei über 25% der Spender beobachtet (D'ALESSANDRO et al. 1991). Sie können entweder einzeln oder in Verbindung mit anderen für verschiedene Krankheiten charakteristischen Veränderungen auftreten. Dabei sind die Fette in zytoplasmatischen Vakuolen gespeichert, die aus einer Ansammlung von Triglyceriden bestehen, wobei auch Phospholipide, Cholesterin und Cholesterinester zu geringen Anteilen enthalten sind.

In Bezug auf die Größe der Vakuolen wird die Verfettung in zwei Hauptgruppen unterteilt. Sie wird als makrovesikulär bezeichnet, wenn die Mehrzahl der Vakuolen größer als der Zellkern ist und ihn verdrängt, und als mikrovesikulär, wenn 90% der Vakuolen kleiner sind und den Zellkern nicht verdrängen (MARKIN et al. 1993, FISHBEIN et al. 1997, URENA et al. 1998a).

Zur Einteilung der Transplantatverfettung in verschiedene Schweregrade findet man in der Literatur unterschiedliche semiquantitative Methoden. Die meisten Autoren verwenden jedoch die Methode nach D'ALESSANDRO et al. (1991). Danach besteht ein leichter Verfettungsgrad, wenn weniger als 30% der Hepatozyten Fettvakuolen aufweisen, ein mittelgradiger bei 30 bis 60% und ein schwerer Grad bei über 60% der Hepatozyten.

Bei der Transplantation von Organen mit schwerer makro- und mikrovesikulärer Verfettung besteht ein hohes Risiko für die Ausbildung einer INF, weshalb solche Organe im Allgemeinen nicht verwendet werden (STRASBERG et al. 1994, URENA et al. 1999). Während mittelgradig verfettete Organe ein relatives Risiko für eine IDF und INF haben, können sie in Abwesenheit anderer Risikofaktoren hingegen transplantiert werden (STRASBERG et al. 1994, URENA et al. 1999). Einige Studien haben gezeigt, dass eine reine mikrovesikuläre Verfettung auch bei einem schweren Grad kein erhöhtes Risiko für eine INF birgt, und prinzipiell reversibel ist. Die Inzidenz einer IDF sei dabei zwar erhöht, jedoch habe dies keinen si-

gnifikanten Einfluss auf das Überleben (FISHBEIN et al. 1997, URENA et al. 1999). Trotzdem gilt nach einer amerikanischen Studie eine histologisch gesicherte makro- oder mikrovesikuläre Organverfettung über 30% in den meisten Transplantationszentren bereits als Ausschlusskriterium für die Transplantation (BROUGHAN u. DOUZDJIAN 1998).

Als pathologischer Mechanismus für den Einfluss der Verfettung auf die Transplantatfunktion wird eine Störung in der Mikrozirkulation angenommen (TODO et al. 1989). Durch Nekrose und Ruptur von Hepatozyten während der Konservierung und der Reperfusion gelangen Fetttropfen in die Mikrozirkulation der Leber, konfluieren und verstopfen die Sinusoide (TODO et al. 1989). Durch die Verletzung der sinusoidalen Struktur entsteht ein Blutstau, der fokale Hämorrhagien, hepatozelluläre Nekrosen, Fibrinablagerungen und Infiltrationen von neutrophilen Granulozyten zur Folge hat (TODO et al. 1989). Darüber hinaus führen die frei gewordenen Triglyceride und Fettsäuren während der Reperfusion zu einer Aktivierung der Phospholipase und der Lipidperoxydation, wodurch freie Radikale entstehen, die weitere Hepatozyten schädigen (D'ALESSANDRO et al. 1991).

Eine andere Theorie besagt, dass während der kalten Preservation die Lipidtropfen erstarren und so mechanisch die Hepatozyten zerstören (D'ALESSANDRO et al. 1991). Schließlich haben experimentelle Modelle gezeigt, dass verfettete Organe weniger resistent gegenüber Schädigungen durch die kalte und warme Ischämie und die Reperfusion sind (TERAMOTO et al. 1993).

## **1.6 Reperfusionsschaden**

Durch die Organkonservierung und die Reperfusion erleidet jedes Transplantat einen gewissen strukturellen Schaden, der die initiale Transplantatfunktion wesentlich beeinflusst und bis hin zum Transplantatversagen führen kann. Der Schaden, der während der Konservierung entsteht, ist abhängig von der Qualität des Transplantats, von der Dauer der kalten und warmen Ischämiezeit und von der verwendeten Konservierungslösung, während der Reperfusionsschaden unmittelbar von dem Ausmaß des Konservierungsschadens abhängt. Es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen, das stets im Zusammenhang betrachtet werden muss, weshalb man in der Literatur von einem Konservierungs-/Reperfusionsschaden oder einem Ischämie-/Reperfusionsschaden spricht.

Schädigungen des Organs entstehen bereits im Spender und können als Folge von Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, Toxinexposition, Erkrankungen oder Infektionen zu einer Verschlimmerung des Konservierungs- und Reperfusionsschadens beitragen. Auch kann das Organ als Folge der Erkrankung oder der Verletzung, die zum Gehirntod geführt hat, geschädigt werden. Kardiovaskuläre Instabilität oder Blutverlust führen dabei zu hypotensiven Episoden, die in der Leber Ischämie und Hypoxie verursachen (CLAVIEN et al. 1992).

Während der Konservierung besteht bei der niedrigen Temperatur und dem fehlenden Angebot an Substraten und Sauerstoff ein Mangel an ATP, da die Leberzellen nicht in der Lage sind ihren Energiebedarf durch die anaerobe Glykolyse ausreichend zu decken. Durch die erniedrigte Aktivität der Na/K-ATPase führt der Einstrom von Natrium und Wasser zu einer Schwellung der Hepatozyten (BELZER u. SOUTHARD 1988). Währenddessen kommt es zu einer Retraktion und Abrundung von Sinusendothelzellen und zur Vergrößerung der Fenestrae. Diese Veränderungen führen bei der Reperfusion zu einer mechanischen Schädigung des Endothels und zur Adhäsion von Thrombozyten, neutrophilen Granulozyten und Erythrozyten, die als mikrovesikuläre Thromben den Blutfluss behindern können (CLAVIEN et al. 1992). Bei der Reoxygenierung des Gewebes bilden aktivierte Kupffer-Zellen zusammen mit Granulozyten, Hepatozyten und Endothelzellen freie Sauerstoffradikale und toxische Entzündungsmediatoren, die als hauptsächliche Ursache für die Zerstörung von Parenchymzellen angesehen werden (CLAVIEN et al. 1992).

Da während der kalten Konservierung fast ausschließlich Schädigungen der Sinusendothelzellen entstehen, die nur unter dem Elektronenmikroskop sichtbar werden, ist es nicht möglich, vor der Implantation schwere Transplantatschäden lichtmikroskopisch nachzuweisen, um so über die Verwendung des Organs zu entscheiden. Erst nach der Reperfusion wird der Konservierungsschaden histologisch erkennbar und beurteilbar.

Verschiedene Veränderungen sind in der Null-Biopsie beschrieben worden. Dazu gehören fleckige und konfluierende Nekrosen, eine Schwellung der Hepatozyten, apoptotische Körper, eine mikrovesikuläre Verfettung und Infiltrationen von neutrophilen Granulozyten (PORTMANN u. KOUKOULIS 1999). Um zu untersuchen, welchen Einfluss der Grad des Reperfusionsschadens auf die Transplantatfunktion hat, ist eine semiquantitative Einteilung nach dem Ausmaß der genannten histologischen Merkmale eine gängige Methode (KAKIZOE et al. 1990, ABRAHAM u. FURTH 1996, KUO et al. 1998).

## 2 ZIELSETZUNG

Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse über die Auswahl des Spenderorgans in der Lebertransplantation gilt die Beeinträchtigung der Transplantatfunktion durch Parenchymverfettung und Reperfusionsschaden ausschließlich bei der Vollorgan-Transplantation als weitgehend bewiesen. In der Literatur sind bislang keine gesicherten Studien darüber zu finden, ob das Ergebnis der Lebersegment-Transplantation in gleichem Maße durch Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden beeinträchtigt wird.

Man kann darüber spekulieren, ob Beeinträchtigungen der Transplantatfunktion durch parenchymatöse Veränderungen, die auf Ebene der Mikrozirkulation entstehen und nicht durch das Operationsverfahren beeinflussbar zu sein scheinen, gleichermaßen bei allen Transplantationsstechniken auftreten. Doch geben einige Vorteile der Lebersegment-Transplantation, unter anderem die bessere Transplantat-Empfänger-Relation und die kürzere kalte Ischämiezeit bei der LRLT und der SLT in situ Anlass zur präzisen Klärung dieser Frage, um schließlich für die Zukunft Sicherheit über die Kriterien zur Auswahl des Spenders zu gewinnen.

Es war nun das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss von Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden auf das Ergebnis der Lebersegment-Transplantation allein und im Vergleich zur Vollorgan-Transplantation zu untersuchen. Dazu sollte bei den Segment- und Vollorgan-Transplantationen, die am *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf* in den letzten sieben Jahren durchgeführt wurden, der Grad der Transplantatverfettung und des Reperfusionsschadens retrospektiv anhand der pathologischen Präparate der Null-Biopsien ermittelt und in Bezug zu den postoperativen laborchemischen Leberfunktionswerten der jeweiligen Transplantate, ihren Überlebenszeiten und den Überlebenszeiten ihrer Empfänger gesetzt werden. Dabei sollte der Einfluss von Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden sowohl einzeln als auch kumulativ auf das Ergebnis der Transplantation untersucht werden. Zur Untersuchung zusätzlicher Faktoren mit Einfluss auf die Transplantation sollte darüber hinaus eine Signifikanzanalyse verschiedener perioperativer Spender- und Empfängervariablen durchgeführt werden.

Im Folgenden konnten konkrete Fragestellungen für die weitere Abhandlung dieser Arbeit formuliert werden.

1. Hat der Grad der Verfettung eines Lebersegmenttransplantats einen Einfluss auf die initiale Transplantatfunktion, das Transplantatüberleben oder das Patientenüberleben ?
  
2. Korreliert der histologisch erkennbare Reperfusionsschaden eines Lebersegmenttransplantats mit der initialen Transplantatfunktion, dem Transplantatüberleben oder dem Patientenüberleben ?
  
3. Welchen Einfluss haben Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden auf die initiale Transplantatfunktion, das Transplantatüberleben oder das Patientenüberleben bei der Lebersegment-Transplantation im Gegensatz zur Vollorgan-Transplantation ?
  
4. Welchen Einfluss hat die Kumulation von Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden auf die initiale Transplantatfunktion, das Transplantatüberleben oder das Patientenüberleben bei der Lebersegment-Transplantation ?
  
5. Welche Spender-, Empfänger- oder perioperativen Variablen haben bei der Lebersegment-Transplantation einen signifikanten Einfluss auf das Transplantatüberleben oder das Patientenüberleben ?

### 3 PATIENTEN UND METHODEN

#### 3.1 Spender

##### 3.1.1 Spenderkollektiv

N=90 Organspender wurden entsprechend den Empfängern (Abs. 3.2.1, S. 20) im Zeitraum von Februar 1993 bis März 2000 erfasst. Die Organspender waren n=45 (50%) hirntote Spender und n=45 (50%) Lebendspender. Darunter waren n=56 (62%) Männer und n=34 (38%) Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 32,3 (12-64) Jahren. Im Falle der Lebendspende war der Spender Vater oder Mutter des jeweiligen Empfängers.

Ebenfalls im Zeitraum von Februar 1993 bis März 2000 wurden am *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf* n=27 Vollorgan-Transplantationen dokumentiert. Um vergleichbare Ausgangssituationen zu schaffen, sollten nur diejenigen Transplantate in die Untersuchung einbezogen werden, die zur Ersttransplantation verwendet wurden, was hier bei n=25 Transplantaten der Fall war. Da bei n=13 Transplantaten die Null-Biopsie nicht auffindbar oder beurteilbar war, reduzierte sich das Kollektiv somit auf n=12. Weil sich dieses Kollektiv an Vollorgantransplantaten als zu schwach erwies, um in einem aussagekräftigen Verhältnis mit dem Kollektiv der Segmenttransplantate von n=90 stehen zu können, musste in dieser Arbeit auf den Vergleich mit den hauseigenen Vollorgantransplantaten verzichtet werden. Diese Arbeit beschränkt sich daher auf den Vergleich zwischen den Ergebnissen der hauseigenen Segmenttransplantate mit Angaben zu Vollorgantransplantaten aus der Literatur.

##### 3.1.2 Erfasste Parameter

Dokumentiert wurden die Spenderanamnese und der Körpermassenindex (BMI), sowie bei den Fremdspendern die Dauer des Intensivaufenthalts und die Todesursache. Für das Transplantat wurde die kalte Ischämiezeit (KIZ) erfasst sowie histologisch der Grad der Transplantatverfettung und der des Reperfusionsschadens. Für eine *Cox*'sche Regressionsanalyse wurden weitere Spendervariablen dokumentiert, die in Tabelle 3.1 auf Seite 17 zusammengefasst sind.



<b>Spendervariablen</b>
Geschlecht
Alter [a]
Körpermassenindex [kg/m <sup>2</sup> ]
Dauer des Intensivaufenthalts [d]
LTX-Typ (SLT/LRLT)
Dauer der kalten Ischämiezeit [min]
Grad der Transplantatverfettung (<30%/>30%)
Grad des Reperfusionsschadens (leicht/mittel/schwer)

**Tab. 3.1:** Spendervariablen für die Analyse nach dem Cox'schen Regressionsmodell

### 3.1.3 Histologie

Bei der Transplantationsprozedur wurde vor dem Bauchdeckenverschluss, etwa zwei bis drei Stunden nach der Reperfusion, routinemäßig eine Feinnadelbiopsie des Spenderorgans vorgenommen, die sogenannte Null-Biopsie. Im Pathologischen Institut des *Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf* wurde das Biopsat mit 3,6%iger Formalinlösung fixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt. Die anschließend angefertigten Dünnschnitte wurden lichtmikroskopisch in 50 bis 200facher Vergrößerung betrachtet. N=90 Null-Biopsien wurden zusammen mit einem Pathologen auf den Verfettungsgrad und den Reperfusionsschaden hin untersucht.

Die Transplantatverfettung wurde nach der Methode von D'ALESSANDRO et al. (1991) eingeteilt. Danach wurde ein Präparat als leicht verfettet bewertet, wenn weniger als 30% der Hepatozyten makro- und mikrovesikuläre Fettvakuolen aufwiesen, als mittelgradig verfettet bei 30 bis 60% sowie als schwer verfettet bei mehr als 60% der Hepatozyten. Nach einer amerikanischen Studie gilt in den meisten Transplantationszentren eine histologisch gesicherte makro- oder mikrovesikuläre Organverfettung über 30% bereits als Ausschlusskriterium für die Transplantation (BROUGHAN u. DOUZDJIAN 1998). Da Gleiches auch im *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf* gilt, erschien es für diese Arbeit sinnvoll, die Verfettung in die beiden Gruppen leicht und mittelgradig bis schwer einzuteilen.

Der Reperfusionsschaden wurde nach PORTMANN u. KOUKOULIS (1999) nach dem Grad der Hepatozytenschwellung, dem Vorkommen von Einzel- und Gruppenzellnekrosen und dem Ausmaß neutrophiler Granulozyteninfiltrate in drei Schweregrade, leicht, mittelgradig und schwer, eingeteilt. Der Schweregrad ergab sich dabei aus der Summe der Einzelgrade der verschiedenen Merkmale, die jeweils von 0 bis 3 beziffert wurden, wobei 0 die fehlende Ausprägung eines Merkmals beschrieb. Der Grad der Hepatozytenschwellung wurde unterteilt in leicht (1 Punkt), mäßig (2 Punkte) und schwer (3 Punkte). Nekrosen wurden unterteilt in sporadische Einzelzellnekrosen (1 Punkt), disseminierte Einzelzellnekrosen (2 Punkte) und massive Einzelzellnekrosen oder Gruppenzellnekrosen (3 Punkte). Neutrophile Granulozyteninfiltrate wurden unterteilt in vereinzelt Granulozyten (1 Punkt), disseminierte Infiltrate (2 Punkte) und massive sowie zentrolobuläre Infiltrationen (3 Punkte). Da unklar ist, ob die mikrovesikuläre Verfettung vor der Transplantation oder als Folge dieser entstanden ist (PORTMANN u. KOUKOULIS 1999), wurde sie in dieser Arbeit zusammen mit der makrovesikulären Verfettung unabhängig betrachtet. Auch die Apoptose wurde in die Quantifizierung des Reperfusionsschadens nicht mit einbezogen, da es bis heute keine genauen Studien darüber gibt, ob das Vorkommen von Apoptose in Korrelation mit dem Ausmaß des Reperfusionsschadens steht. Zur Bewertung der histologischen Merkmale siehe auch Tabelle 3.2.

<b>Merkmal</b>	<b>Punkte</b>	<b>Bereich</b>	<b>Summe</b>	<b>Grad</b>
<b>Hepatozytenschwellung</b>	0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = schwer	0 - 3	0 - 9	0 - 3 = leicht 4 - 6 = mittel 7 - 9 = schwer
<b>Leberzellnekrosen</b>	0 = keine 1 = sporadisch 2 = disseminiert 3 = gruppiert	0 - 3		
<b>Entzündungsinfiltrate</b>	0 = keine 1 = vereinzelt 2 = disseminiert 3 = massiv	0 - 3		

**Tab. 3.2:** Einzelkriterien zur Bewertung und Quantifizierung des Reperfusionsschadens

### 3.1.5 Spenderoperation: Split in situ und Lebendspende

Neben der konventionellen Technik des Splittens ex situ, bei der das in situ perfundierte Organ auf dem Operationstisch geteilt wird, gibt es heute die Technik des Splittens in situ am schlagenden Herzen des Spenders (ROGIERS et al. 1995), die in ihrem Ablauf der Leber-Lebendspende gleicht.

Nach einer t-förmigen Oberbauchinzision bis zum lateralen Rand des Musculus rectus abdominis erfolgt eine sorgfältige Exploration der Bauchhöhle und eine Beurteilung der Gefäßanatomie der Leber. Nach Durchtrennen des Ligamentum triangulare sinistrum wird der links-laterale Leberlappen vom Zwerchfell gelöst und ebenfalls das Omentum minus durchtrennt. Nun wird das Peritoneum ventral des Ligamentum hepatoduodenale eröffnet und die linke Leberarterie am Abgang von der Arteria hepatica propria dargestellt und angeschlungen. Die Parenchymbrücke zwischen Lobus quadratus und Segment 3 wird durchtrennt. Der linke Pfortaderhauptstamm wird freipräpariert, sowie die Äste zu Segment 4, die anschließend abgesetzt werden. Der linke Pfortaderhauptstamm wird angeschlungen und die portalen Äste zu Segment 1 disseziert. Die linke Lebervene wird freipräpariert und angeschlungen. Nach zirkulärer Inzision der Leberkapsel folgt nun die Dissektion des Parenchyms entlang des Ligamentum falciforme bis zur hilären Platte, wobei größere Gefäße gegebenenfalls mit Prolene umstochen werden. Anschließend wird die hiläre Platte einschließlich des Gallenganges zum links-lateralen Leberlappen scharf durchtrennt. Die linke Leberarterie wird am Abgang von der Arteria hepatica propria abgeklemmt und durchtrennt, sowie der linke Pfortaderhauptstamm an der Bifurkation und schließlich die linke Lebervene. Die rechtsseitigen Gefäßstümpfe werden mit Prolene übernäht. Der links-laterale Leberlappen wird nun entnommen und sofort mit UW-Lösung portal und arteriell perfundiert und bis zur Transplantation in steriler Verpackung auf Eis gelagert. Nach genauer Inspektion der Sektionsfläche auf Blut-trockenheit und Biliostase wird die Bauchdecke wieder verschlossen. Der Leber-Lebendspender wird für 48 Stunden auf der Intensivstation überwacht und kann gewöhnlich am fünften postoperativen Tag entlassen werden.

Bei der SLT in situ wird die Spenderoperation nach Entnahme des links-lateralen Leberlappens in gewohnter Weise fortgesetzt. Alternativ kann auch die Perfusion der beiden Leberhälften in situ durchgeführt werden.

### 3.1.4 Spenderoperation: Split ex situ

Nach der Mittellinieninzision vom Jugulum bis zur Symphyse wird die Leber zunächst inspiert und makroskopisch beurteilt. Eine fleckige, gelbliche oder graue Verfärbung, ein abgerundeter Leberrand oder eine höckerige Leberoberfläche können dabei Hinweis auf Verfettung, Fibrosierung oder einen zirrhotischen Umbau sein und gelten als Ausschlusskriterien für die Transplantation. Nach Mobilisierung des Kolon und des Duodenum erfolgt die Durchtrennung des Mesenterium bis zum *Treitz*-Ligament. Die distale Aorta und Vena cava werden oberhalb ihrer Bifurkation freigelegt und für die spätere Einlage der Perfusionskatheter angeschlossen. Nach sorgfältiger Inspektion der Hilusgefäße wird die Leber mit 4°C kalter UW-Lösung arteriell und portal perfundiert und anschließend mit allen zugehörigen Strukturen (Arteria hepatica communis bis zum Truncus coeliacus, Vena portae, Ductus choledochus) einschließlich der Vena cava inferior explantiert. Bei der SLT ex situ wird das Spenderorgan für einen kindlichen und einen erwachsenen Empfänger im Allgemeinen in ein rechtes Transplantat, bestehend aus den Segmenten 1, 4 bis 8, und ein links-laterales Transplantat mit den Segmenten 2 und 3 geteilt. Die Leber liegt während dieses Vorgangs in eiskalter UW-Lösung, die konstant bei einer Temperatur unter 8°C gehalten wird. Zunächst erfolgt die Resektion der Gallenblase, wonach der Ductus cysticus ligiert wird. Nach der Darstellung der Gefäße des links-lateralen Leberlappens wird das Parenchym entlang des Ligamentum falciforme disseziert. Die linke Leberarterie wird am Abgang von der Arteria hepatica propria durchtrennt, der linke Pfortaderhauptstamm an der Bifurkation und schließlich die linke Lebervene sowie die Gallengänge zu Segment 2 und 3.

## 3.2 Empfänger

### 3.2.1 Empfängerkollektiv

Am *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf* wurden im Zeitraum von Februar 1993 bis März 2000 insgesamt 144 Lebersegment-Transplantationen (SLT oder LRLT) dokumentiert. Um vergleichbare Ausgangssituationen zu schaffen wurden nur diejenigen Empfänger in die Untersuchung einbezogen, die zum ersten Mal transplantiert wurden und dabei die links-lateralen Lebersegmente 2 und 3 erhielten. Darüber hinaus schieden einige Empfänger aus, bei denen die Null-Biopsie nicht auffindbar oder beurteilbar war. Insgesamt blieben dabei

n=90 Organempfänger zu untersuchen, davon n=45 (50%) Empfänger einer SLT und n=45 (50%) Empfänger einer LRLT. Darunter waren n=48 (53%) Jungen und n=42 (47%) Mädchen mit einem durchschnittlichen Alter von 2,5 (0,3-17,3) Jahren.

### 3.2.2 Erfasste Parameter

Neben der Anamnese wurden die Transplantationsindikation, relevante Vorerkrankungen und die Dringlichkeit nach dem UNOS-Score (*United Network of Organ Sharing*) erfasst. Die vier Grade des UNOS-Scores beschreiben, ob ein Patient von zu Hause kam (UNOS 4), ob er stationär (UNOS 3) oder intensivmedizinisch (UNOS 2) betreut wurde, oder ob die Transplantation lebensunterstützend war (UNOS 1). Im postoperativen Verlauf wurden die Transplantatfunktion und die Überlebenszeiten der Transplantate und der Patienten sowie Todesursache und Ursache des Organversagens dokumentiert. Die postoperative Transplantatfunktion wurde unterteilt in initiale Funktion (IF), initiale Dysfunktion (IDF) bei Quickwerten unter 35% und Plasma-Substitution über den dritten postoperativen Tag hinaus und initiale Nichtfunktion (INF) bei Retransplantation während der ersten zehn Tage. Zusätzlich wurden die postoperativen Serumparameter Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), Alanin-Amino-Transferase (ALAT), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Bilirubin gesamt und die partielle Thromboplastin-Zeit (Quick) am ersten, dritten und siebten postoperativen Tag erfasst. Die Werte der Leberenzyme wurden unter Berücksichtigung der Transplantatgröße nach der *Graft-Recipient-Weight-Ratio* „ $X \cdot (\text{Empfängergewicht}(\text{kg}) / \text{Transplantatgewicht}(\text{kg}) \cdot 100)$ “ korrigiert. Die Variablen für die *Cox*'sche Regressionsanalyse sind in der Tabelle 3.3 dargestellt.

<b>Empfängervariablen</b>
Geschlecht
Alter [a]
Gewicht [kg]
Indikation zur LTX
Dringlichkeit (UNOS)

**Tab. 3.3:** Empfängervariablen für die Analyse nach dem *Cox*'schen Regressionsmodell

### 3.2.3 Empfängeroperation

Die Empfängeroperation ist bei der SLT und der LRLT prinzipiell gleich. Der Bauchraum wird durch einen bilateralen subcostalen Schnitt eröffnet, der gegebenenfalls durch einen vertikalen Schnitt zum Xiphoid hin erweitert wird. Anschließend wird das Ligamentum falciforme durchtrennt. Nach sorgfältiger Präparation der Leberpforte werden der Gallengang, die Leberarterie und die Vena portae so nah wie möglich an der Leber durchtrennt, um später die Rekonstruktion zu erleichtern. Der rechte Leberlappen sowie der Lobus caudatus werden von der Vena cava inferior gelöst, um anschließend die Lebervenen an der Einmündung zur Vena cava abzusetzen. Das Organ wird nun entnommen und durch das Transplantat ersetzt. Die erweiterte linke Lebervene des Transplantats wird mit der Vena cava inferior des Empfängers End zu Seit anastomosiert. Eine trianguläre Anastomose sichert den venösen Ausstrom. Die Portalvenen von Transplantat und Empfänger werden End zu End, falls nötig mit einem Iliakalveneninterponat, verbunden. Vor der endgültigen Anastomose wird die Leber jedoch zunächst mit Humanalbumin-Lösung perfundiert, um die Konservierungslösung auszuspülen. Die Klemmen der Vena cava werden gelöst und die Leber wird portovenös reperfundiert. Die linke Leberarterie wird End zu End mit der Arteria hepatica des Empfängers anastomosiert. Die Rekonstruktion der Gallengänge erfolgt schließlich als Cholangiojejunostomie mit einer nach *Roux* ausgeschalteten Schlinge.

### 3.3 Statistik

Die postoperativen Laborparameter wurden in Form von Kastendiagrammen (*Boxplots*) dargestellt, wobei jeweils Median, Interquartilabstand und Spannweite angegeben wurden. Die Überlebensraten der Transplantate und der Patienten wurden nach *Kaplan-Meier* berechnet. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden dabei mit Hilfe des *Logrank*-Tests bestimmt. Zur Signifikanzprüfung der Variablen mit Einfluss auf das Überleben der Transplantate und der Patienten diente das *Cox'sche* Regressionsmodell. Unterschiede zwischen zwei Messgruppen wurden als signifikant bezeichnet, wenn der *p*-Wert kleiner als 0.05 war. Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem *Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin* des *Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf*. Alle Berechnungen wurden mit Hilfe des statistischen Datenauswertungsprogramms *SPSS für Personal Computer* durchgeführt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Spenderkollektiv

#### 4.1.1 Allgemeine Angaben

Unter den n=90 Organspendern, davon n=45 (50%) Fremdspender und n=45 (50%) Lebendspender, waren n=56 (62%) Männer und n=34 (38%) Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 32,3 (12-64) Jahren. N=6 (7%) der Spender waren über 50 Jahre alt.

Der durchschnittliche Körpermassenindex (BMI) der Spender betrug 24,3 (19-34) kg/m<sup>2</sup>. Darunter waren nach der Gewichtsklassifikation der WHO n=26 (29%) Spender präadipös (BMI 25,0-29,9) und n=4 (4%) Spender erstgradig adipös (BMI 30,0-34,9).

Die häufigste Todesursache der Fremdspender war das Schädelhirntrauma mit 42%, gefolgt von intrakraniellen Blutungen mit 24%, Subarachnoidalblutungen mit 20% und anderen Ursachen mit 14%. Dabei verstarben 47% der Fremdspender in der Folge eines Traumas.

Die Fremdspender hatten vor der Organentnahme einen durchschnittlichen Aufenthalt auf der Intensivstation von 1,66 (0-11) Tagen.

Die durchschnittliche kalte Ischämiezeit aller Organe betrug 392 (90-1042) Minuten. Darunter waren n=8 (9%) Organe mit einer kalten Ischämiezeit länger als 12 Stunden (720 Minuten).

Alle erfassten allgemeinen Spenderparameter sind in der Tabelle 4.1 auf Seite 24 entsprechend den Graden der Verfettung und des Reperfusionsschadens getrennt dargestellt und zeigen, dass die Kollektive danach jeweils vergleichbar sind.

Die Prozentangaben zu den Todesursachen der Fremdspender und der Häufigkeit des Todes als Folge eines Traumas beziehen sich auf die Anzahl der SLT in der jeweiligen Gruppe.

n	Verfettung		Reperfusionsschaden			gesamt
	<30%	>30%	leicht	mittel	schwer	
	47	43	11	51	28	90
<b>Geschlecht</b> (m/w) (%)	30/17 (64/36)	26/17 (60/40)	6/5 (54/46)	35/16 (69/31)	15/13 (54/46)	56/34 (62/38)
<b>Ø Alter</b> [a]	31,8 (15-64)	32,3 (12-61)	29 (15-48)	32,2 (12-64)	33,1 (16-61)	32,3 (12-64)
<b>Ø Körpermassenindex</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	23,5 (19-28)	25,2 (19-34)	24,3 (19-28)	23,8 (19-30)	25,2 (20-34)	24,3 (19-34)
<b>Ø Intensivaufenthalt</b> <b>(Fremdspender)</b> [d]	1,57 (0-8)	1,76 (0-11)	1,6 (0-6)	1,38 (0-8)	2,19 (0-11)	1,66 (0-11)
<b>Todesursachen</b> <b>(Fremdspender)</b>						
Schädelhirntrauma (%/SLT)	11 (44)	8 (40)	2 (29)	10 (50)	7 (39)	19 (42)
intrakranielle Blutung (%/SLT)	6 (24)	5 (25)	2 (29)	5 (25)	4 (22)	11 (24)
Subarachnoidalblutung (%/SLT)	4 (16)	5 (25)	1 (13)	2 (10)	6 (33)	9 (20)
andere (%/SLT)	4 (16)	2 (10)	2 (29)	3 (15)	1 (6)	6 (14)
<b>Tod durch Trauma der</b> <b>Fremdspender</b> (%/SLT)	12 (48)	9 (45)	3 (43)	11 (55)	7 (39)	21 (47)
<b>LTX-Typ</b> (SLT/LRLT) (%)	25/22 (53/47)	20/23 (47/53)	7/4 (64/36)	20/31 (39/61)	18/10 (64/36)	45/45 (50/50)
<b>Ø kalte Ischämiezeit</b> [min]	414 (90-1042)	368 (122-843)	399 (90-1042)	379 (122-900)	411 (160-998)	392 (90-1042)

**Tab. 4.1:** Allgemeine Angaben zum Spenderkollektiv entsprechend den Graden der Verfettung und des Reperfusionsschadens



#### 4.1.2 Histologie und Gruppenbildung

Die Aufteilung der Spenderorgane entsprechend ihrem Grad an Verfettung und Reperfusionsschaden ist in der Tabelle 4.2 am Ende dieser Seite dargestellt. Zur Veranschaulichung der histologischen Ergebnisse sind im Anhang dieser Arbeit ab Seite 59 fotografische Ausschnitte einiger Präparate abgebildet.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der histologischen Präparate von n=90 Null-Biopsien konnte bei n=77 (86%) Biopsien eine makro- (n=32 (36%)) oder mikrovesikuläre (n=45 (50%)) Verfettung beobachtet werden (Abb. 7.1, S. 59). Der Verfettungsgrad wurde bei n=47 (52%) Präparaten als insgesamt leicht (<30%) und bei n=43 (48%) Präparaten als mittelgradig bis schwer (>30%) bewertet.

Ein gewisser Reperfusionsschaden wurde in allen Biopsien nachgewiesen (Abb. 7.4, S. 62). Dabei lagen stets disseminierte Einzelzellnekrosen und eine Hepatozytenschwellungen vor, während neutrophile Granulozyteninfiltrate bei n=87 (97%) zu sehen waren. Darüber hinaus zeigten n=14 (16%) Biopsien Gruppenzellnekrosen und n=27 (30%) zentrolobuläre Entzündungsinfiltrate (Abb. 7.2-3, S. 60-1). Eine portale Fibrose, Gallethromben und eine Sternzellsiderose konnten bei jeweils n=1 (1%) der Biopsien zusätzlich beobachtet werden. Der Reperfusionsschaden wurde bei n=11 (12%) der Präparate als leicht (0-3 Punkte), bei n=51 (57%) der Präparate als mittelgradig (4-6 Punkte) und bei n=28 (31%) der Präparate als schwer (7-9 Punkte) bewertet.

	<b>Grad (Score)</b>	n (%)
		90
<b>Verfettungsgrad</b>	°1 = leicht (<30%)	47 (52)
	°2 = mittelgradig-schwer (>30%)	43 (48)
<b>Reperfusionsschaden</b>	°1 = leicht (0-3 Punkte)	11 (12)
	°2 = mittel (4-6 Punkte)	51 (57)
	°3 = schwer (7-9 Punkte)	28 (31)

**Tab. 4.2:** Gruppenzahlen nach Verfettungsgrad und Reperfusionsschaden

Bei der Forschung nach dem Einfluss der Transplantatverfettung und des Reperfusionsschadens auf das Ergebnis der Lebersegment-Transplantation ist es, wie bereits in der Zielsetzung dieser Arbeit beschrieben, von zusätzlichem Interesse, ob die beiden Faktoren im Vergleich zueinander oder in der Kumulation miteinander zu einem unterschiedlichen bzw. einem gravierenderen Einfluss auf die Transplantation führen.

Wie die Kreuztabelle 4.3 am Ende dieser Seite illustriert, ergaben sich nach der Einteilung der Transplantatverfettung und des Reperfusionsschadens sechs neue Gruppen für die Kumulation beider Faktoren. Hierbei wurde deutlich, dass mittelgradig bis schwer verfettete Transplantate mit 42% zu einem doppelt so hohen Prozentsatz auch einen schweren Reperfusionsschaden erlitten als leicht verfettete Transplantate mit 21%. Bekräftigt wurde diese Beobachtung durch das zehnmal seltenere Vorkommen eines nur leichten Reperfusionsschadens bei mittelgradig bis schwer verfetteten Transplantaten von 2% gegenüber dem Vorkommen bei leicht verfetteten Transplantaten von 21%.

Die Gruppenstärke der sechs neuen Kollektive zeigt, warum hier auf eine *Kaplan-Meier*-Analyse verzichtet werden musste. Bei drei Kollektiven mit einer Anzahl bis maximal zehn Transplantaten erschien eine statistische Auswertung der Überlebenszeiten nicht aussagefähig. Auch eine Kreuztabelle zur postoperativen Transplantatfunktion erwies sich aufgrund der Gruppenstärken als zwecklos.

		n (%)	Reperfusionsschaden		
			leicht	mittel	schwer
		90	11	51	28
<b>Verfettung</b>	<b>&lt;30%</b>	10	27	10	
	47 (100)	(21)	(58)	(21)	
<b>Verfettung</b>	<b>&gt;30%</b>	1	24	18	
	43 (100)	(2)	(56)	(42)	

**Tab. 4.3:** Gruppen nach Kumulation von Verfettungsgrad und Grad an Reperfusionsschaden

## 4.2 Empfängerkollektiv

### 4.2.1 Allgemeine Angaben

Unter den n=90 Empfängern waren n=48 (53%) Jungen und n=42 (47%) Mädchen mit einem durchschnittlichen Alter von 2,5 (0,3-17,3) Jahren.

Die durchschnittliche Größe betrug dabei 80 (51-170) cm, bei einem durchschnittlichen Gewicht von 10,9 (4,5-43) kg. Präoperativ lagen n=29 (32%) Kinder mit ihrer Körpergröße und n=35 (39%) mit ihrem Körpergewicht unterhalb der 3er-Perzentile und zeigten damit ein deutliches Entwicklungsdefizit.

N=45 (50%) Patienten kamen zur Transplantation von zu Hause (UNOS 4). Weitere n=36 (40%) Patienten wurden präoperativ stationär (UNOS 3) und n=2 (2%) Patienten intensivmedizinisch (UNOS 2) betreut, während n=7 (8%) Patienten notfallmäßig transplantiert wurden (UNOS 1).

Hauptindikation zur Transplantation war die Gallengangsatresie bei n=59 (66%) Patienten. Alle anderen Indikationen sind in der Tabelle 4.4 auf Seite 26 nach Häufigkeit geordnet aufgeführt. Wesentliche Vor- oder Begleiterkrankungen waren bei jeweils n=1 (1%) Patient ein persistierender Ductus arantii, ein *Ivemark*-Syndrom, ein Situs inversus und ein Zustand nach Hepatoblastom. Bei n=40 (44%) Patienten bestand ein Zustand nach Hepatojejunostomie nach *Kasai*.

Die Dauer der Operation betrug durchschnittlich 397 (210-695) Minuten, gefolgt von einer intensivmedizinischen Betreuung von durchschnittlich 6,9 (1-26) Tagen und einer mittleren postoperativen Beobachtungszeit von 35 (0,03-99) Monaten.

Zur primären Immunsuppression erhielten n=84 (93%) Kinder Ciclosporin A und Prednisolon und n=6 (7%) Kinder Tacrolimus (FK 506) und Prednisolon. Wegen einer vorübergehenden akuten Abstoßungsreaktion mussten n=43 (48%) Kinder über einige Tage zusätzlich mit einer Prednisolon-Stoßtherapie behandelt werden. Bei wiederholten Abstoßungsreaktionen wurde die Immunsuppression bei n=16 (18%) Kindern von Ciclosporin A auf Tacrolimus umgestellt und bei n=9 (10%) Kindern mit Azathioprin (*Imurek*) sowie bei n=9 (10%) Kindern mit dem

monoklonalen Interleukin-2-Antikörper Basiliximab (*Simulect*) ergänzt. Bis auf n=2 (2%) Fälle mit chronischer Abstoßung, bei denen eine Retransplantation notwendig wurde, war das klinische Bild medikamentös beherrschbar, so dass es im weiteren Verlauf zu keinen weiteren Vorfällen kam.

Die Empfängervariablen sind in der Tabelle 4.5 auf Seite 29 nochmals den Graden der Verfettung und des Reperfusionsschadens entsprechend aufgeführt und zeigen, dass die Empfängerkollektive hinsichtlich der erfassten Parameter jeweils vergleichbar sind. Gleiches gilt für die Verteilung der Transplantationsindikationen auf die verschiedenen Kollektive in der folgenden Tabelle 4.4.

n (%)	Verfettung		Reperfusionsschaden			gesamt
	<30%	>30%	leicht	mittel	schwer	
	47	43	11	51	28	90
<b>Gallengangsatresie</b>	31 (65)	28 (66)	8 (73)	37 (72)	14 (50)	59 (66)
<b>Alagille-Syndrom</b>	3 (7)	3 (7)		4 (8)	2 (7)	6 (7)
<b>Hyperoxalurie I</b>	3 (7)	3 (7)	1 (9)	2 (4)	3 (10)	6 (7)
<b>akutes Leberversagen</b>	3 (7)	1 (2)	1 (9)	1 (2)	2 (7)	4 (4)
<b>Morbus Byler</b>	1 (2)	2 (5)		1 (2)	2 (7)	3 (3)
<b>neonatale Hepatitis</b>	1 (2)	2 (5)	1 (9)	1 (2)	1 (4)	3 (3)
<b>Autoimmunhepatitis</b>	2 (4)	1 (2)		1 (2)	2 (7)	3 (3)
<b>kryptogene Zirrhose</b>		1 (2)			1 (4)	1 (1)
<b>sklerosierende Cholangitis</b>	1 (2)			1 (2)		1 (1)
<b>Gallengangshypoplasie</b>	1 (2)			1 (2)		1 (1)
<b>hepatische Fibrose</b>		1 (2)		1 (2)		1 (1)
<b>Knollenblätterpilzvergiftung</b>	1 (2)			1 (2)		1 (1)
<b>cholangiodysplastische Pseudozirrhose</b>		1 (2)			1 (4)	1 (1)

**Tab. 4.4:** Die Indikationen zur Lebertransplantation entsprechend den Graden der Verfettung und des Reperfusionsschadens

n	Verfettung		Reperfusionsschaden			gesamt
	<30%	>30%	leicht	mittel	schwer	
	47	43	11	51	28	90
<b>Geschlecht</b> (m/w) (%)	29/18 (62/38)	19/24 (44/56)	6/5 (55/45)	25/26 (49/51)	17/11 (61/39)	48/42 (53/47)
<b>ØAlter</b> [a]	2,2 (0,3-17,3)	2,9 (0,25-13)	3 (0,42-9,9)	2 (0,25-17)	3,5 (0,3-12,2)	2,5 (0,3-17,3)
<b>ØGröße</b> [cm]	78 (59-170)	81 (51-139)	82 (51-140)	76 (57-170)	87 (59-139)	80 (51-170)
<b>ØGewicht</b> [kg]	10,4 (4,8-43)	11,4 (4,5-30)	11,9 (4,8-31)	9,7 (4,5-43)	12,7 (5,1-28)	10,9 (4,5-43)
<b>Dringlichkeit</b>						
UNOS 1 (%)	5 (11)	2 (5)	1 (9)	2 (4)	4 (14)	7 (8)
UNOS 2 (%)		2 (5)			2 (7)	2 (2)
UNOS 3 (%)	17 (36)	19 (44)	5 (45,5)	24 (47)	7 (25)	36 (40)
UNOS 4 (%)	25 (53)	20 (46)	5 (45,5)	25 (49)	15 (54)	45 (50)
<b>Vorerkrankungen</b>						
persistierender Ductus Arantii (%)	1 (2)				1 (4)	1 (1)
<i>Ivemark</i> -Syndrom (%)		1 (2)		1 (2)		1 (1)
Situs inversus (%)	1 (2)			1 (2)		1 (1)
Z.n. Hepatoblastom (%)		1 (2)			1 (4)	1 (1)
<b>Z.n. Hepatojejunostomie</b> ( <i>Kasai</i> ) (%)	23 (49)	17 (40)	5 (46)	26 (51)	9 (32)	40 (44)
<b>ØOperationsdauer</b> [min]	393 (275-660)	401 (210-695)	381 (280-460)	386 (210-695)	423 (300-660)	397 (210-695)
<b>ØBeobachtungszeit</b> [Monate]	35,2 (0,8-99)	34,4 (0,03-97)	34,1 (9,9-96,9)	40,4 (0,03-99)	24,6 (0,2-67,1)	35 (0,03-99)

**Tab. 4.5:** Allgemeine Angaben zum Empfängerkollektiv entsprechend den Graden der Verfettung und des Reperfusionsschadens

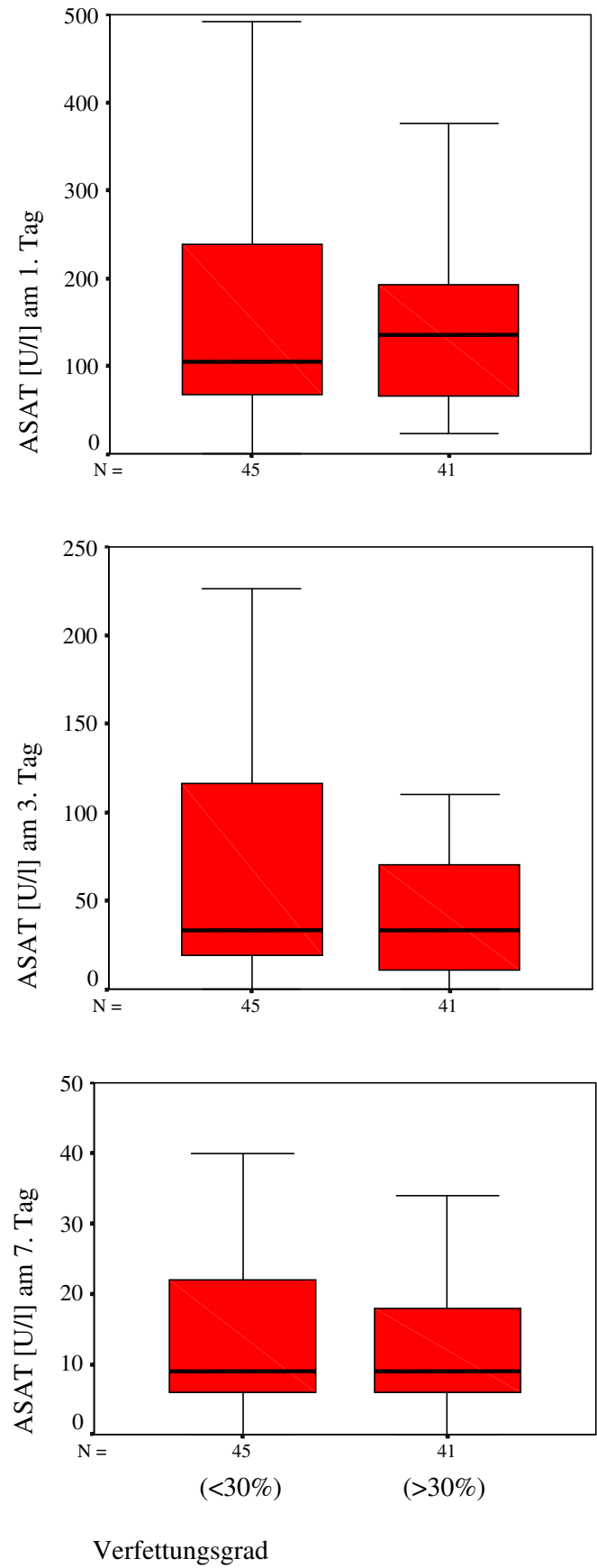
#### 4.2.2 Postoperative Transplantatfunktion

Die Häufigkeit einer initialen Nichtfunktion mit jeweils 9% in den beiden Gruppen der Transplantatverfettung zeigte sich von dem Grad der Verfettung unabhängig. Eine initiale Dysfunktion hingegen war bei einer leichten Transplantatverfettung mit 6% der Fälle häufiger als bei einer mittelgradigen bis schweren Transplantatverfettung mit 2% (Tab. 4.6). Bezüglich der Laborwerte ergab sich zwischen den beiden Gruppen weder am ersten, dritten noch am siebten Tag ein wesentlicher Unterschied (Abb. 4.1-5, S. 31-5).

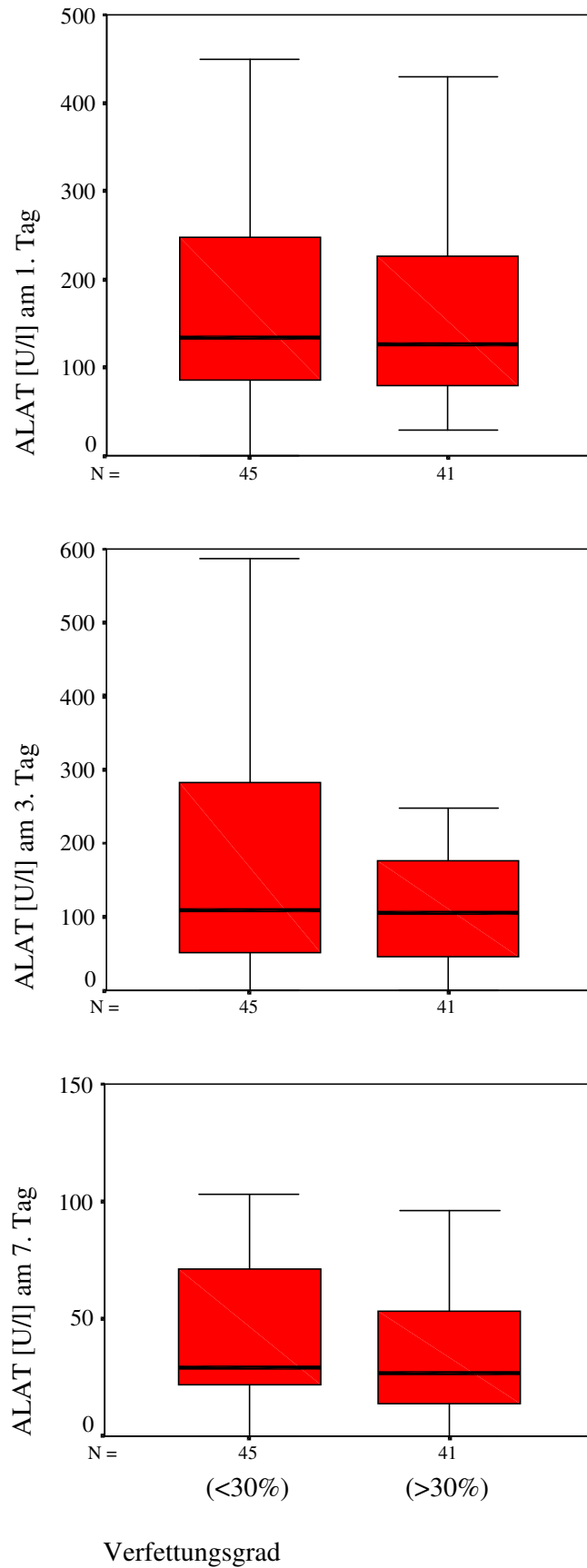
Bei einem schweren Reperfusionsschaden kam es mit 11% und 14% der Fälle häufiger zu einer IDF und einer INF als bei einem mittelschweren Reperfusionsschaden mit 2% und 8% der Fälle. Transplantate mit leichtem Reperfusionsschaden zeigten in 100% der Fälle eine unbeeinträchtigte initiale Funktion (Tab. 4.6). Der Vergleich der drei Gruppen bezüglich der postoperativen Leberfunktionswerte zeigte besonders am ersten und dritten postoperativen Tag eine Korrelation zwischen dem Schweregrad des Reperfusionsschadens und dem Anstieg der Leberenzyme ASAT, ALAT und GLDH, dem Anstieg des Gesamt-Bilirubins und dem Rückgang der Quick-Werte (Abb. 4.6-10, S. 36-40).

n (%)	Verfettung		Reperfusionsschaden			gesamt
	<30%	>30%	leicht	mittel	schwer	
	47	43	11	51	28	90
<b>IF</b>	40 (85)	38 (89)	11 (100)	46 (90)	21 (75)	78 (87)
<b>IDF</b>	3 (6)	1 (2)		1 (2)	3 (11)	4 (4)
<b>INF</b>	4 (9)	4 (9)		4 (8)	4 (14)	8 (9)

**Tab. 4.6:** Postoperative Transplantatfunktion entsprechend den Graden der Verfettung und des Reperfusionsschadens (IF = initiale Funktion, IDF = initiale Dysfunktion, INF = initiale Nichtfunktion)

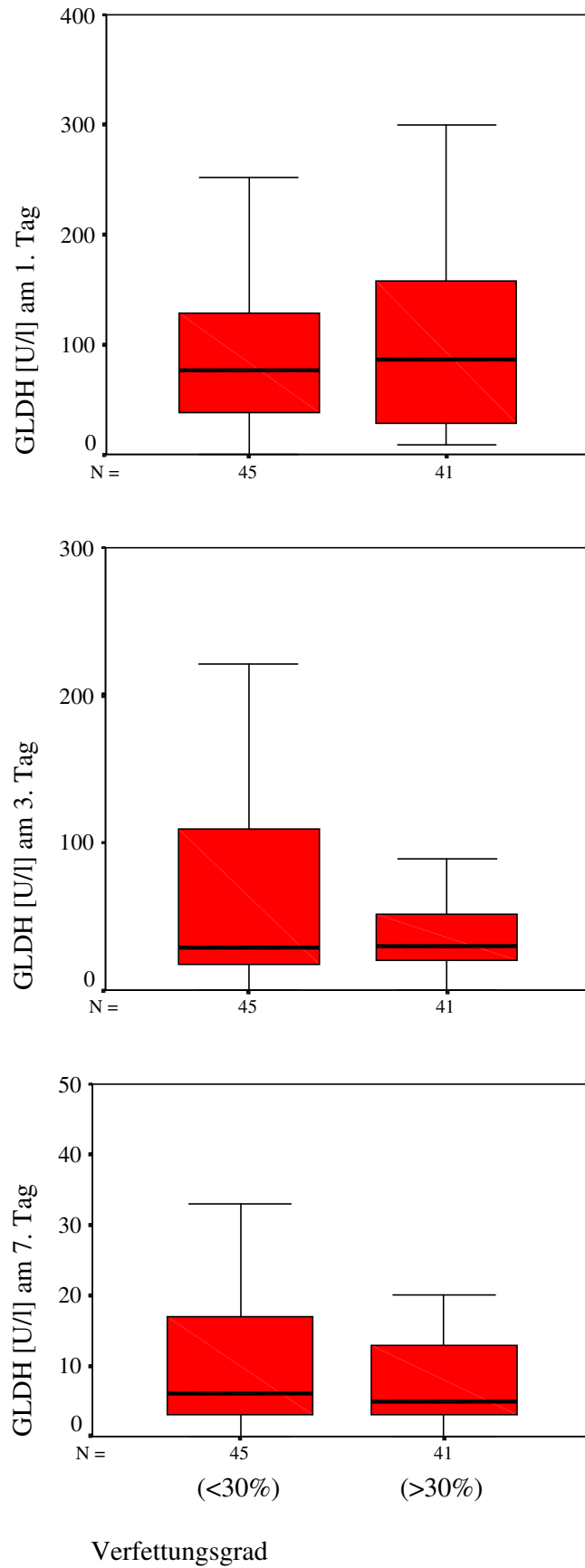


**Abb. 4.1:** Postoperativer ASAT-Verlauf [U/l] entsprechend dem Verfettungsgrad

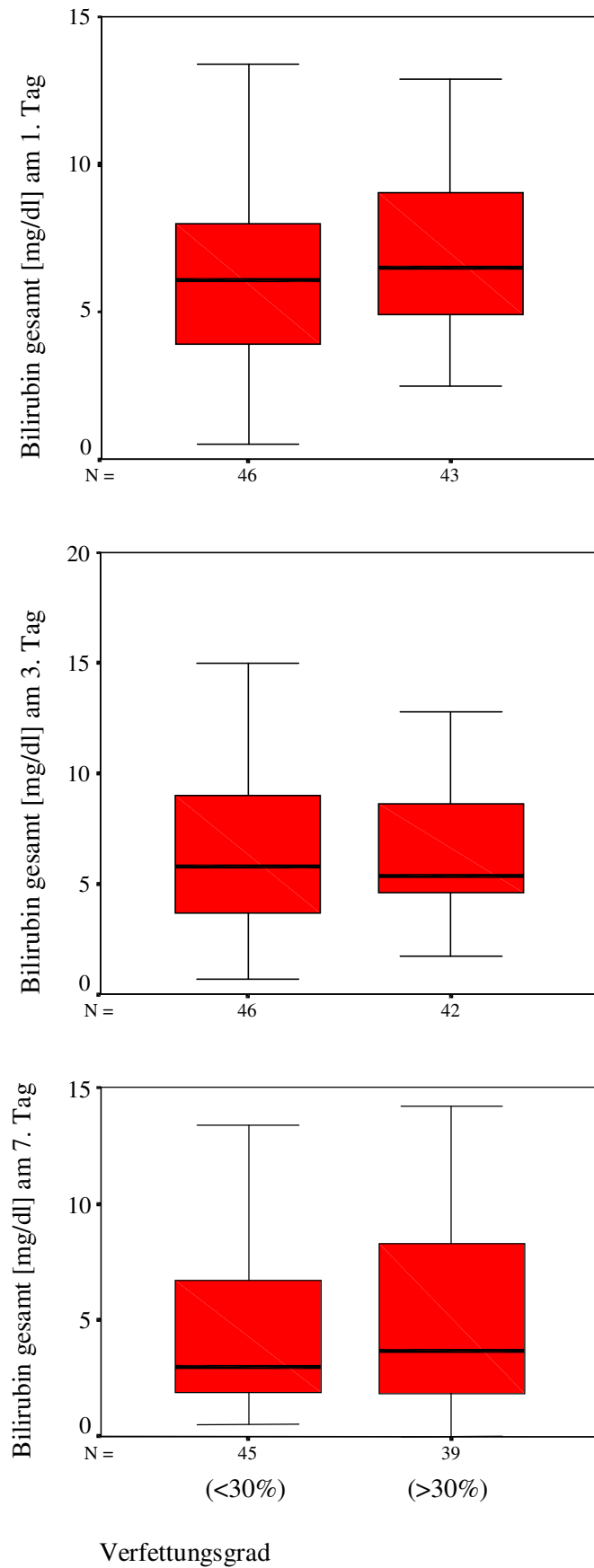


**Abb. 4.2:** Postoperativer ALAT-Verlauf [U/l] entsprechend dem Verfettungsgrad

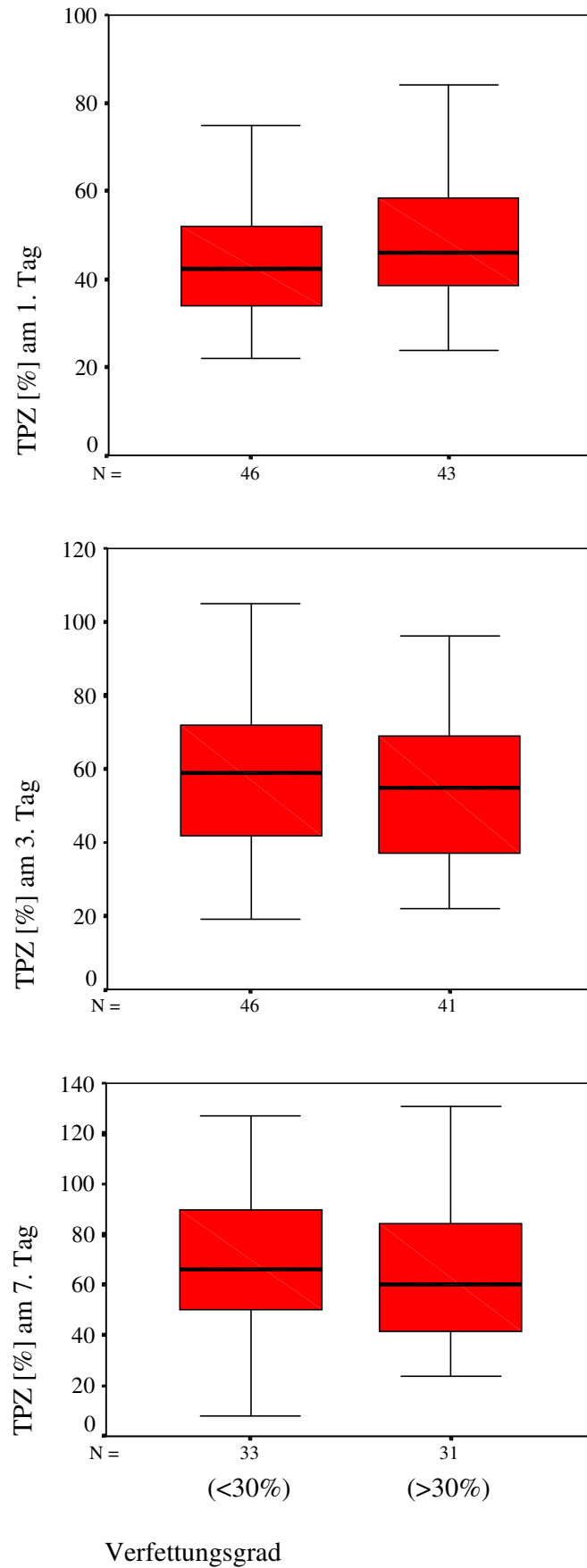




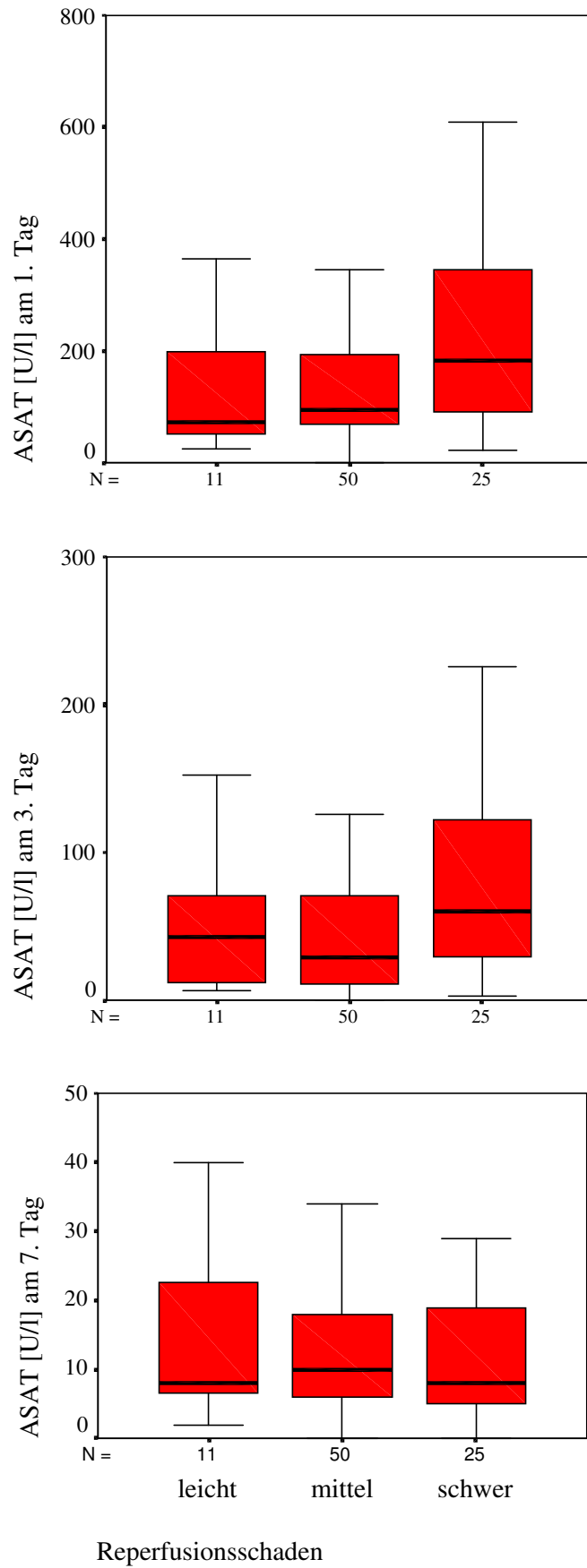
**Abb. 4.3:** Postoperativer GLDH-Verlauf [U/l] entsprechend dem Verfettungsgrad



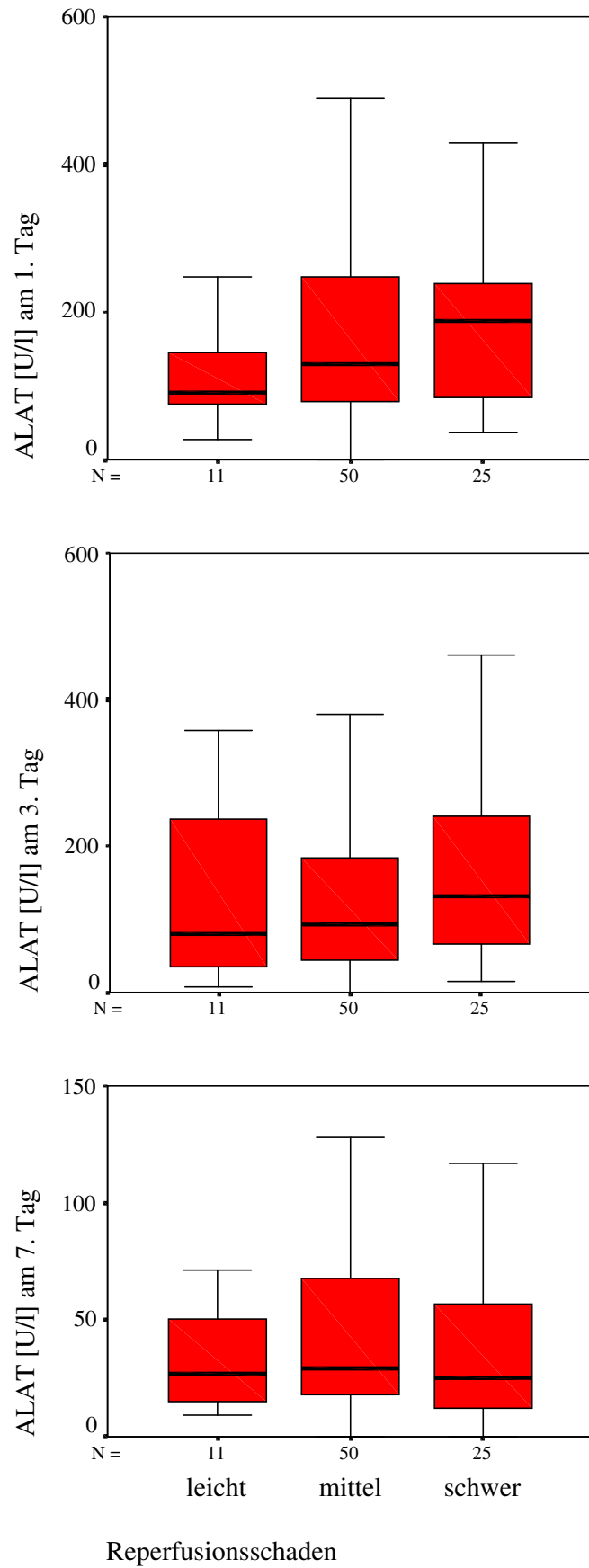
**Abb. 4.4:** Postoperativer Bilirubin-gesamt-Verlauf [mg/dl] entsprechend dem Verfettungsgrad



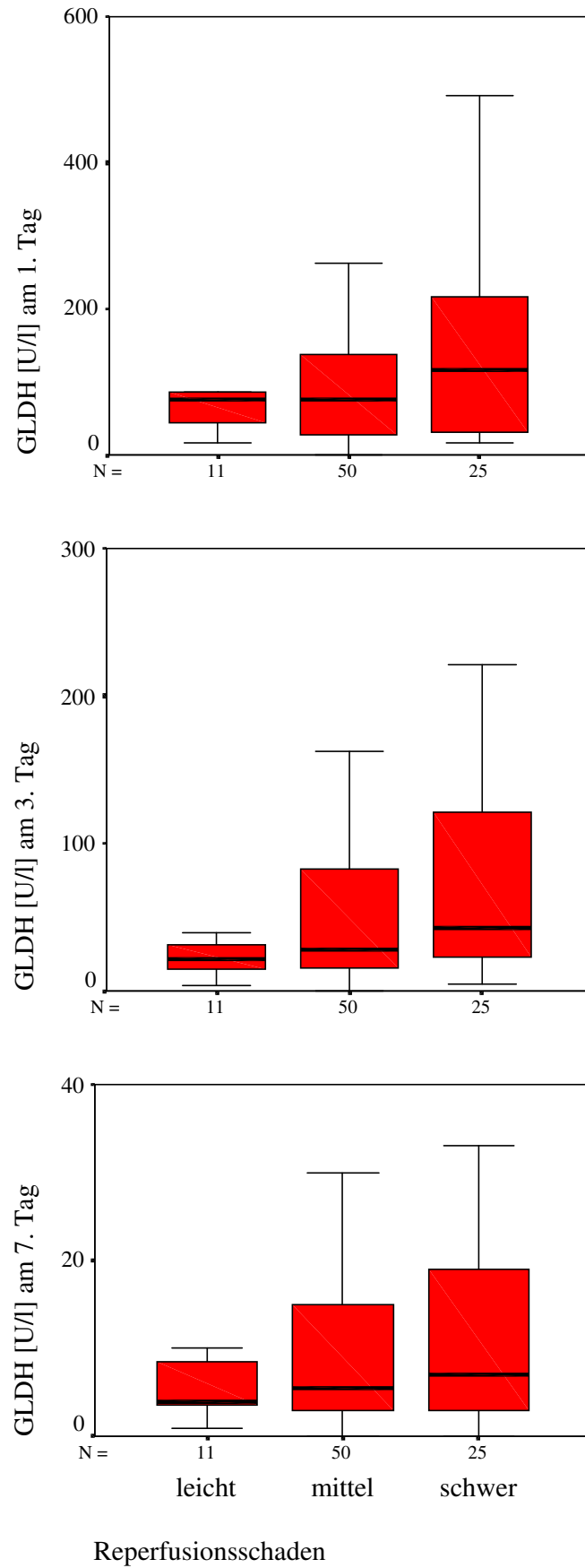
**Abb. 4.5:** Postoperativer TPZ-Verlauf [%] entsprechend dem Verfettungsgrad



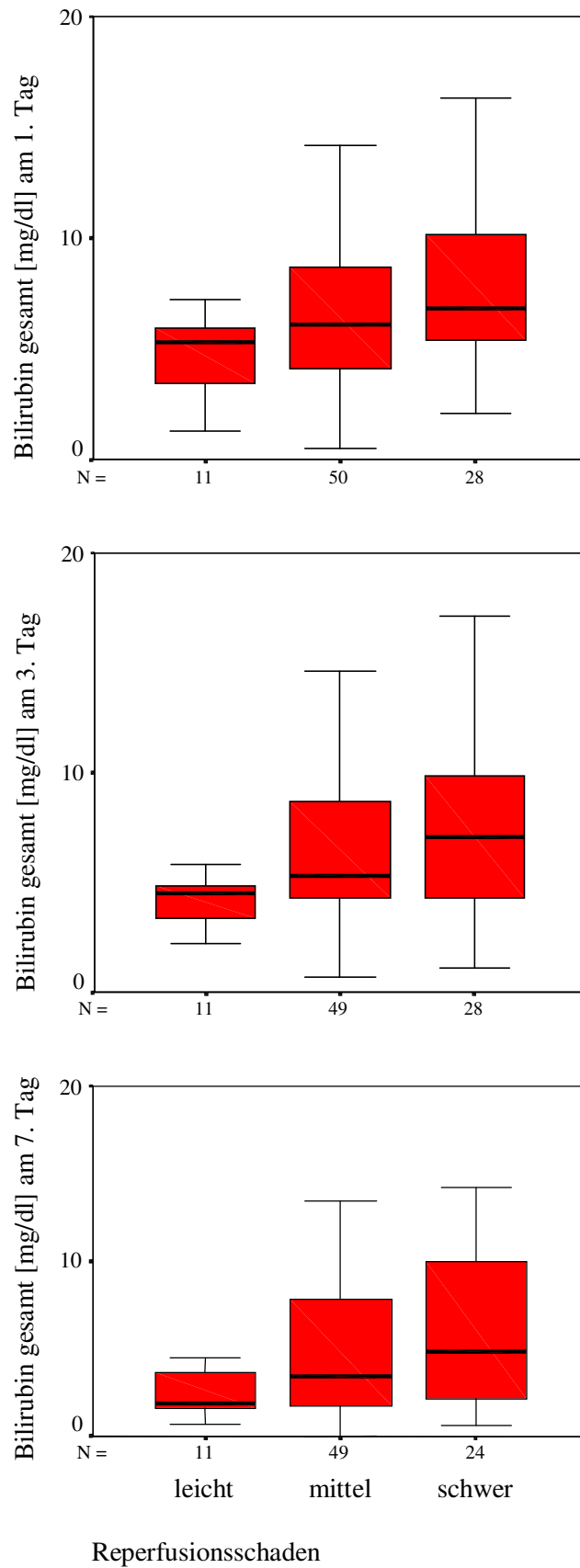
**Abb. 4.6:** Postoperativer ASAT-Verlauf [U/l] entsprechend dem Reperfusionsschaden



**Abb. 4.7:** Postoperativer ALAT-Verlauf [U/l] entsprechend dem Reperfusionsschaden



**Abb. 4.8:** Postoperativer GLDH-Verlauf [U/l] entsprechend dem Reperfusionsschaden



**Abb. 4.9:** Postoperativer Bilirubin-gesamt-Verlauf [mg/dl] entsprechend dem Reperfusionsschaden

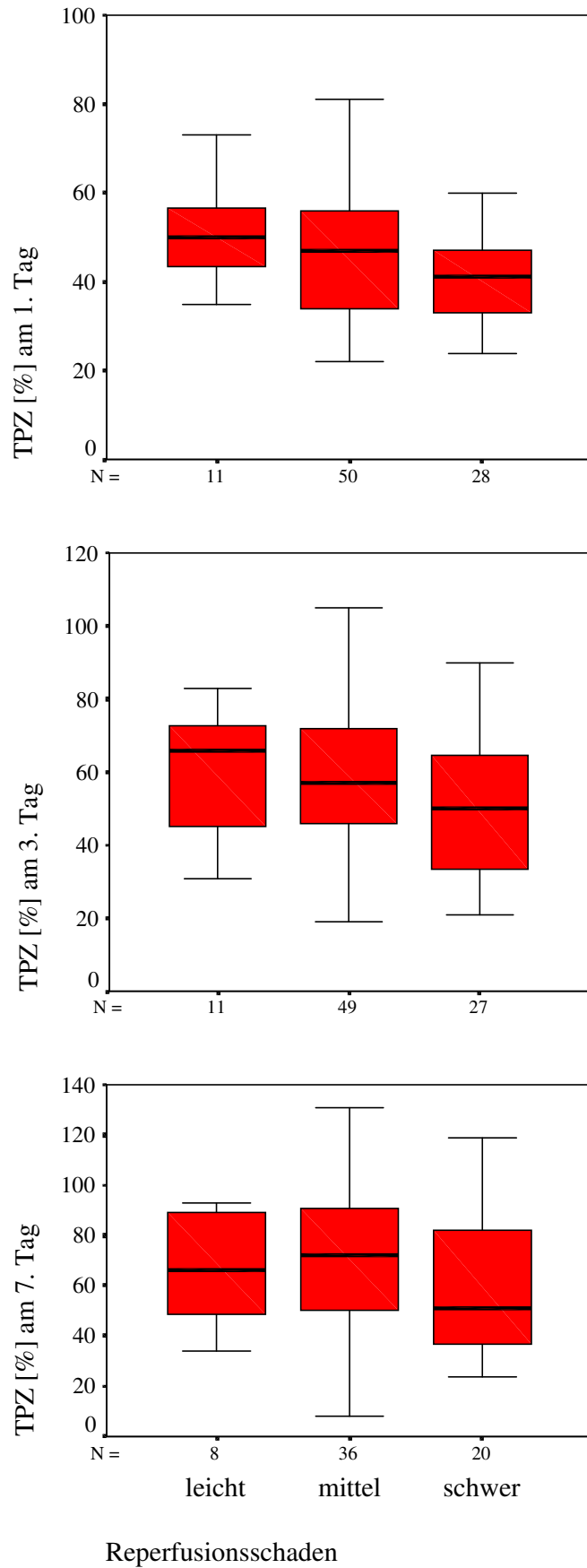


Abb. 4.10: Postoperativer TPZ-Verlauf [%] entsprechend dem Reperfusionsschaden



### 4.2.3 Kaplan-Meier-Analyse

Auch in der *Kaplan-Meier*-Analyse zeigten sich das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben von dem Grad der Transplantatverfettung unabhängig, wie die Kurven in den Abbildungen 4.11 und 4.12 auf Seite 42 illustrieren.

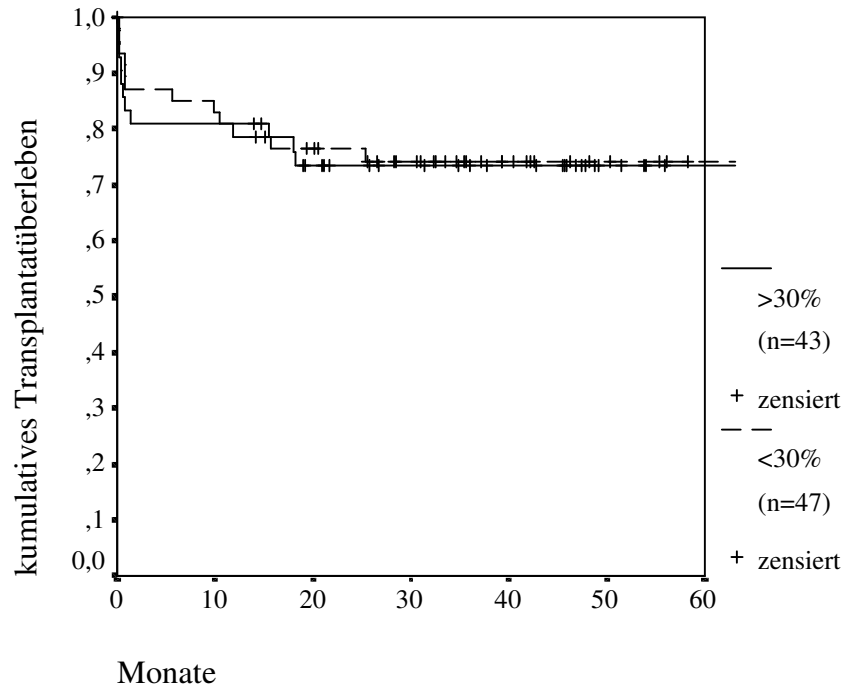
Die Zwei-Jahres-Überlebensrate war zwischen der Gruppe leicht verfetteter Transplantate mit 76% und der Gruppe mittelgradig bis schwer verfetteter Transplantate mit 73% unwesentlich verschieden und bezüglich des Patientenüberlebens mit jeweils 83% in beiden Gruppen gleich. Eine Übersicht gibt dabei die Tabelle 4.7 auf Seite 44.

Deutlich wurde ein reduziertes Transplantatüberleben und Patientenüberleben bei einem schweren Reperfusionsschaden gegenüber einem mittelschweren Reperfusionsschaden und einem leichten Reperfusionsschaden (*log-rank*  $p=0,027$  und *log-rank*  $p=0,009$ ), die sich untereinander nicht wesentlich unterschieden. Siehe dazu die Abbildungen 4.13 und 4.14 auf Seite 43.

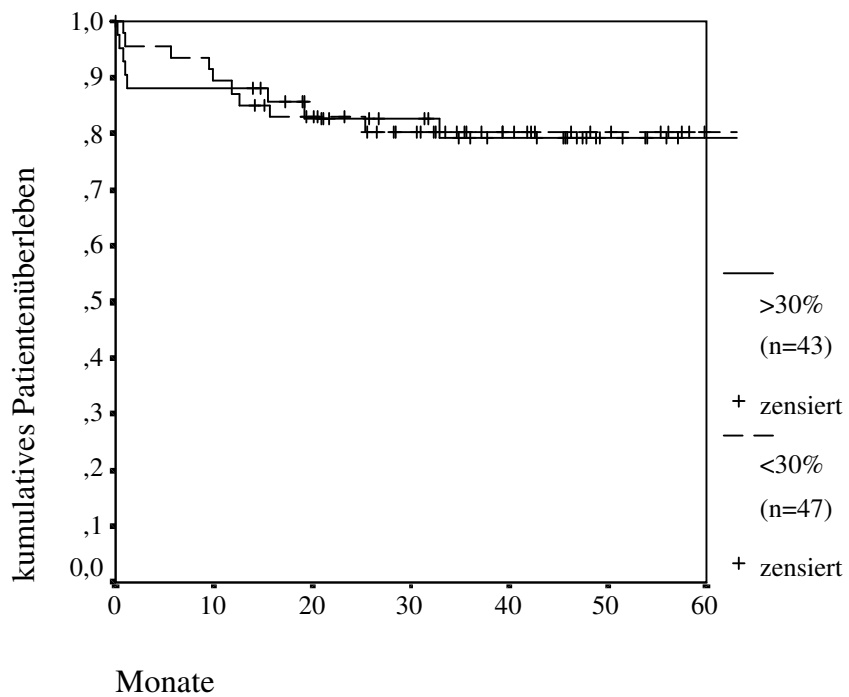
Die Zwei-Jahres-Überlebensrate der Transplantate und der Patienten war bei einem schweren Reperfusionsschaden mit 57% und 64% gegenüber einem mittelschweren Reperfusionsschaden mit 84% und 92% und einem leichten Reperfusionsschaden mit 82% und 91% deutlich niedriger. Eine Übersicht gibt dabei ebenfalls die Tabelle 4.7 auf Seite 44.

Kontrovers erschien ein weiterer Rückgang des Transplantatüberlebens und des Patientenüberlebens in der Gruppe des leichten Reperfusionsschadens nach zwei Jahren, was jedoch im Hinblick auf die kleine Fallzahl diskutiert werden muss.

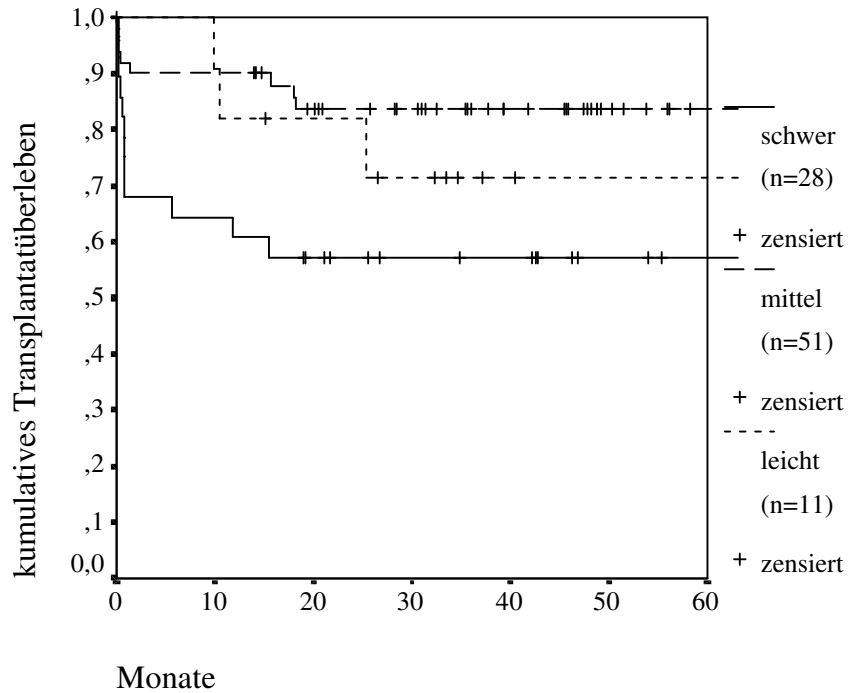
Die Todesursachen und die Indikationen zur Retransplantation bei Transplantatversagen sind in den Tabellen 4.8 und 4.9 auf den Seiten 44 und 45 den verschiedenen Gruppen der Häufigkeit nach zugeordnet dargestellt. Häufigste Todesursache war das Multiorganversagen mit 64%. Häufigste Indikation zur Retransplantation nach Transplantatversagen war die initiale Nichtfunktion des Transplantats mit 50% gefolgt von chronischer Abstoßung und vaskulären Komplikationen mit jeweils 12,5%.



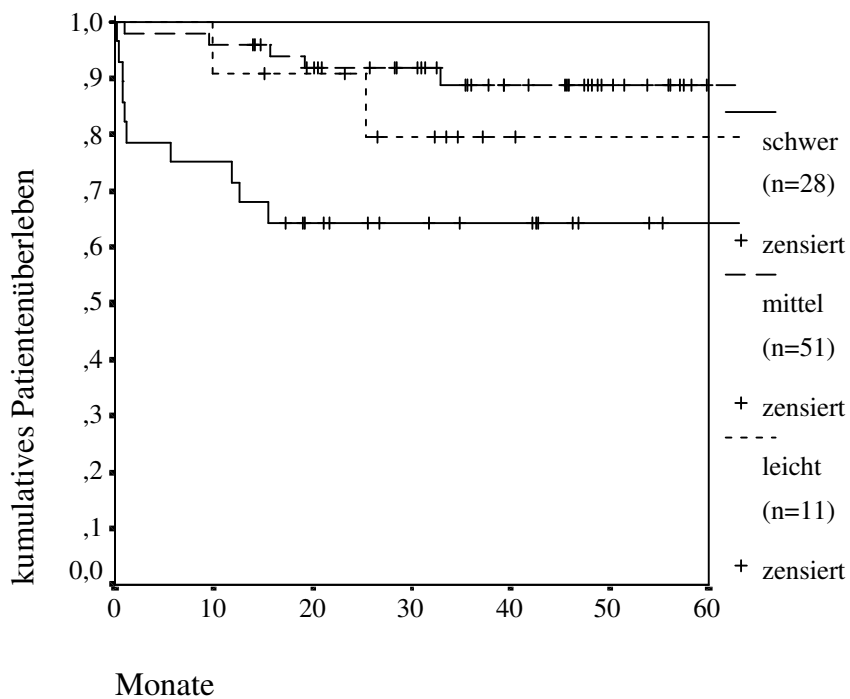
**Abb. 4.11:** Kumulatives Transplantatüberleben nach dem Verfettungsgrad ( $\log\text{-rank } p=0,95$ )



**Abb. 4.12:** Kumulatives Patientenüberleben nach dem Verfettungsgrad ( $\log\text{-rank } p=0,96$ )



**Abb. 4.13:** Kumulatives Transplantatüberleben nach dem Reperfusionsschaden (*log-rank*  $p=0,027$ ; mittel vs. leicht  $p=0,71$ ; schwer vs. leicht  $p=0,27$ ; schwer vs. mittel  $p=0,008$ )



**Abb. 4.14:** Kumulatives Patientenüberleben nach dem Reperfusionsschaden (*log-rank*  $p=0,009$ ; mittel vs. leicht  $p=0,42$ ; schwer vs. leicht  $p=0,25$ ; schwer vs. mittel  $p=0,003$ )

n	Verfettung		Reperfusionsschaden			gesamt
	<30%	>30%	leicht	mittel	schwer	
n	47	43	11	51	28	90
<b>Transplantate</b> %	76	73	82	84	57	75
<b>Patienten</b> %	83	83	91	92	64	83

**Tab. 4.7:** Zwei-Jahres-Überlebensrate der Transplantate und der Patienten

n (%)	Verfettung		Reperfusionsschaden			gesamt
	<30%	>30%	leicht	mittel	schwer	
n (%)	10	7	2	5	10	17
<b>Multiorganversagen</b>	5 (50)	6 (86)	2 (100)	4 (80)	5 (50)	11 (64)
<b>Sepsis</b>	1 (10)	1 (14)			2 (20)	2 (12)
<b>akute Abstoßung</b>	1 (10)				1 (10)	1 (6)
<b>Hämorrhagie</b>	1 (10)				1 (10)	1 (6)
<b>kardiale Komplikationen</b>	1 (10)				1 (10)	1 (6)
<b>Gehirntod</b>	1 (10)			1 (20)		1 (6)
<b>technisches Versagen / Trauma</b>						2

**Tab. 4.8:** Die Todesursachen der verstorbenen Patienten nach dem Verfettungsgrad und dem Reperfusionsschaden

n (%)	Verfettung		Reperfusionsschaden			gesamt
	<30%	>30%	leicht	mittel	schwer	
	7	9	1	8	7	16
<b>initiale Nichtfunktion</b>	4 (57)	4 (45)		4 (50)	4 (57)	8 (50)
<b>chronische Abstoßung</b>		2 (22)		2 (25)		2 (12,5)
<b>vaskuläre Komplikationen</b>	1 (14)	1 (11)		2 (25)		2 (12,5)
<b>unbekannt</b>	2 (29)	2 (22)	1 (100)		3 (43)	4 (25)

**Tab. 4.9:** Die Indikationen zur Retransplantation bei Transplantatversagen nach dem Verfettungsgrad und dem Reperfusionsschaden

#### 4.2.4 Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Transplantatüberlebens und des Patientenüberlebens zwischen der Gruppe des schweren Reperfusionsschadens und der Gruppe des mittelschweren Reperfusionsschadens ( $p=0,033$  und  $p=0,026$ ). Zwischen der Gruppe des mittelschweren Reperfusionsschadens und der Gruppe des leichten Reperfusionsschadens bestand kein signifikanter Unterschied.

Ebenfalls statistisch signifikant war das unterschiedliche Patientenüberleben zwischen der Patientengruppe mit UNOS-Status 1 und der Patientengruppe mit UNOS-Status 4 ( $p=0,037$ ). Schließlich erwies sich ein Unterschied im Transplantatüberleben zwischen Empfängern einer Lebendspende und Empfängern eines gesplitteten Leichenorgans, der jedoch nicht signifikant war ( $p=0,054$ ).

Alle anderen Spendervariablen und Empfängervariablen, die in der Tabelle 3.1 auf Seite 17 und in der Tabelle 3.3 auf Seite 21 dargestellt sind, zeigten weder auf das Transplantatüberleben noch auf das Patientenüberleben einen signifikanten Einfluss.

Variable	Hazard Ratio	KI (95%)	<i>p</i>
<b>Empfänger</b>			
Geschlecht m vs. w	1,0632	(0,4696-2,4069)	0,8832
Alter	1,0245	(0,9065-1,1577)	0,6984
<b>Reperfusionsschaden</b>			
leicht vs. schwer	0,3138	(0,0716-1,3751)	0,1242
mittel vs. schwer	0,3480	(0,1317-0,9194)	0,0332
<b>Dringlichkeit</b>			
UNOS 1 vs. UNOS 4	3,3010	(0,9323-11,6882)	0,0641
UNOS 2 vs. UNOS 4	4,6787	(0,4956-44,1718)	0,1780
UNOS 3 vs. UNOS 4	3,4507	(1,1793-10,0967)	0,0238
<b>Operationstyp</b>			
LRLT vs. SLT	0,3828	(0,1442-1,0160)	0,0538

**Tab. 4.10:** Variablen mit Einfluss auf das Transplantatüberleben nach dem *Cox'* schen Regressionsmodell

Variable	Hazard Ratio	KI (95%)	<i>p</i>
<b>Empfänger</b>			
Geschlecht m vs. w	1,3799	(0,5155-3,6940)	0,5215
Alter	0,9988	(0,8640-1,1545)	0,9866
<b>Reperfusionsschaden</b>			
leicht vs. schwer	0,3851	(0,0778-1,9073)	0,2424
mittel vs. schwer	0,2453	(0,0711-0,8462)	0,0261
<b>Dringlichkeit</b>			
UNOS 1 vs. UNOS 4	4,3415	(1,0936-17,2363)	0,0369
UNOS 2 vs. UNOS 4	6,7205	(0,5858-77,1042)	0,1259
UNOS 3 vs. UNOS 4	3,1287	(0,8548-11,4524)	0,0849
<b>Operationstyp</b>			
LRLT vs. SLT	0,4905	(0,1572-1,5305)	0,2199

**Tab. 4.11:** Variablen mit Einfluss auf das Patientenüberleben nach dem *Cox'* schen Regressionsmodell

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Einführung

Die Lebertransplantation ist in der Pädiatrie zur Zeit die gängige Therapie zur Behandlung von Lebererkrankungen im Endstadium. Gegenüber der ursprünglichen Technik der Vollorgan-Transplantation hat sich dabei die Lebersegment-Transplantation mit der *Split*-Lebertransplantation und der Leber-Lebendspende als Verfahren etabliert, da das Segmenttransplantat eher den Größenverhältnissen des kindlichen Situs entspricht und gleichzeitig den Organpool der Erwachsenen Empfänger unbeeinträchtigt lässt, da die verbleibende Hälfte des Spenderorgans ebenfalls transplantiert werden kann.

Doch auch bei Segmenttransplantaten kommt es analog zur Transplantation von Vollorganen postoperativ zu initialen Funktionsstörungen bis hin zum Transplantatversagen. Risikofaktoren für die Ausbildung einer initialen Nichtfunktion bei Vollorganen sind unter Anderem eine schwere Transplantatverfettung (STRASBERG et al. 1994, URENA et al. 1999) und ein schwerer Reperfusionsschaden des Transplantats (TILLERY et al. 1989).

Die Beeinträchtigung der Transplantatfunktion durch Parenchymverfettung und Reperfusionsschaden gilt nach dem aktuellen Erkenntnisstand jedoch ausschließlich bei der Vollorgan-Transplantation als weitgehend bewiesen. Es existieren heute keine gesicherten Studien darüber, ob das Ergebnis der Lebersegment-Transplantation in gleichem Maße durch Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden beeinträchtigt wird.

Es bleibt nun eine Sache der Spekulation, ob Beeinträchtigungen der Transplantatfunktion durch parenchymatöse Veränderungen, die auf Ebene der Mikrozirkulation entstehen und nicht durch das Operationsverfahren beeinflussbar zu sein scheinen, in gleichem Maße bei allen Transplantationstechniken auftreten. Besonders einige Vorteile der Lebersegment-Transplantation, unter Anderem die bessere Transplantat-Empfänger-Relation und die kürzere kalte Ischämiezeit bei der Leber-Lebendspende und der SLT in situ, geben Anlass zur präzisen Klärung dieser Frage. Schließlich ist es notwendig, gesicherte Erkenntnisse über die Kriterien zur Auswahl des Spenders zu gewinnen, um zukünftig das Risiko für Transplantatfunktionsstörungen von vornherein minimieren zu können.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden auf das Ergebnis der Lebersegment-Transplantation allein und im Vergleich zur Vollorgan-Transplantation zu untersuchen. Bei den Segment- und Vollorgan-Transplantationen am *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf* der letzten Dekade wurde dazu der Grad der Transplantatverfettung und des Reperfusionsschadens retrospektiv anhand der Null-Biopsien ermittelt und in Bezug zu den postoperativen laborchemischen Leberfunktionswerten der jeweiligen Transplantate, ihren Überlebenszeiten und den Überlebenszeiten ihrer Empfänger gesetzt. Dabei sollte der Einfluss von Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden einzeln und kumulativ auf das Ergebnis der Transplantation untersucht werden. Zur Untersuchung zusätzlicher Faktoren mit Einfluss auf die Transplantation wurde eine Signifikanzanalyse verschiedener perioperativer Spender und Empfängervariablen durchgeführt.

Vor der Diskussion über die Ergebnisse dieser Arbeit soll hier vorerst auf diejenigen Fragen eingegangen werden, die wegen des begrenzten Kollektivs unbeantwortet bleiben mussten. Von den insgesamt 171 am *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf* in den letzten sieben Jahren dokumentierten pädiatrischen Lebertransplantationen standen nach den vorher bereits beschriebenen Auslesekriterien nur n=90 Segment- und n=12 Vollorgantransplantate für die Auswertung zur Verfügung. Die Gruppenstärke von n=90 Segmenttransplantaten erwies sich als zu gering, um die SLT und die LRLT mit jeweils n=45 Transplantaten miteinander zu vergleichen, weshalb sich diese Arbeit auf Aussagen allgemein über die Segment-Transplantation beschränkt. Da sich die Gruppenstärke von n=12 Vollorgantransplantaten als zu schwach erwies, um in einem aussagefähigen Verhältnis mit dem Kollektiv der Segmenttransplantate von n=90 stehen zu können, musste in dieser Arbeit auch auf den Vergleich mit den hauseigenen Vollorgantransplantaten verzichtet werden. Diese Arbeit beschränkt sich daher auf den Vergleich zwischen den Ergebnissen der hauseigenen Segmenttransplantate mit Angaben zur Vollorgan-Transplantation aus der Literatur.

Wie in der Zielsetzung dieser Arbeit beschrieben, ist es bei der Untersuchung der Risikofaktoren für die Lebersegment-Transplantation von zusätzlichem Interesse, ob Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden im Vergleich zueinander oder in der Kumulation miteinander zu einem unterschiedlichen bzw. einem gravierenderen Einfluss auf die Transplantation führen. Nach der Einteilung der Transplantatverfettung in zwei und des Reperfusionsschadens in drei Grade ergaben sich dabei sechs Gruppen für die Kumulation beider Faktoren. Bei drei Gruppen mit einer Anzahl bis maximal zehn Transplantaten erschien eine statistische Aus-



wertung der Überlebenszeiten nicht aussagefähig, sodass hier auf eine *Kaplan-Meier*-Analyse verzichtet werden musste. Auch eine Kreuztabelle zur postoperativen Transplantatfunktion erwies sich aufgrund der Gruppenstärken als zwecklos.

Es wurde hierbei jedoch deutlich, dass mittelgradig bis schwer verfettete Transplantate mit 42% zu einem doppelt so hohen Prozentsatz auch einen schweren Reperfusionsschaden erlitten als leicht verfettete Transplantate mit 21%. Bekräftigt wurde diese Beobachtung durch das zehnmal seltenere Vorkommen eines nur leichten Reperfusionsschadens bei mittelgradig bis schwer verfetteten Transplantaten von 2% gegenüber dem Vorkommen bei leicht verfetteten Transplantaten von 21%. Diese Beobachtung bestätigt die experimentelle Erkenntnis von TERAMOTO et al. (1993), dass verfettete Organe weniger resistent gegenüber Schädigungen durch die kalte und warme Ischämie und die Reperfusion sind, aber gleichzeitig auch klinisch-pathologische Beobachtungen diverser anderer Autoren in der Literatur (ADAM et al. 1991, KARAYALKIN et al. 1994, KUO et al. 1998).

Um neben Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden mögliche andere Risikofaktoren für das Ergebnis der Lebersegment-Transplantation zu identifizieren, wurde in dieser Arbeit zusätzlich eine Regressionsanalyse verschiedener perioperativer Spender- und Empfängervariablen durchgeführt. Von Seiten des Spenders zeigten Geschlecht, Alter, Körpermassenindex, Dauer des Intensivaufenthalts, Dauer der kalten Ischämiezeit und Grad der Transplantatverfettung, von Seiten des Empfängers Geschlecht, Alter, Gewicht und Indikation zur Transplantation keinen signifikanten Einfluss auf das Transplantat- oder Patientenüberleben. Deutlich wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen der Patientengruppe mit UNOS-Status 1 und der mit dem Status 4 ( $p=0,037$ ), doch soll dieser wegen des kontroversen Bezugs zu den anderen Statusgruppen in der Diskussion vernachlässigt werden. Ebenfalls statistisch signifikant war das unterschiedliche Transplantat- und Patientenüberleben zwischen der Gruppe des schweren und der des mittelschweren Reperfusionsschadens ( $p=0,033$  und  $p=0,026$ ), nicht aber zwischen der Gruppe des mittelschweren und der des leichten Reperfusionsschadens.

Der Einfluss des Reperfusionsschadens und der fehlende, seitens der Vollorgan-Transplantation zu erwartende Einfluss der Transplantatverfettung auf den postoperativen Verlauf und das Transplant- und Patientenüberleben soll nun zusammen mit allen anderen Ergebnissen dieser Arbeit in den folgenden beiden Kapiteln ausführlich diskutiert werden.

## 5.2 Leberverfettung

In der Lebertransplantation von Vollorganen gilt es heute als erwiesen, dass eine schwere Transplantatverfettung über 60% eine Ursache für eine initiale Nichtfunktion ist, während eine mittelgradige Transplantatverfettung über 30% einen relativen Risikofaktor für eine initiale Dysfunktion und eine INF darstellt (STRASBERG et al. 1994, URENA et al. 1999). Diese Arbeit hatte das Ziel, den Einfluss der Verfettung auf das Ergebnis der Transplantation von Segmenttransplantaten zu untersuchen. Da in den meisten Transplantationszentren, wie auch im *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf*, eine histologisch gesicherte makro- oder mikrovesikuläre Organverfettung über 30% bereits als Ausschlusskriterium für die Transplantation gilt (BROUGHAN u. DOUZDJIAN 1998), wurde die Verfettung in dieser Arbeit in die beiden Gruppen leicht und mittelgradig bis schwer eingeteilt. Allem voran lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit keine deutliche Verschlechterung des Transplantationsergebnisses durch eine mittel- bis schwergradige Verfettung beobachtet werden konnte.

Der Anteil makro- und mikrovesikulär verfetteter Organe war in dieser Arbeit mit 86%, verglichen mit Angaben in der Literatur von maximal 46%, sehr hoch (KARAYALCIN et al. 1994). Selbst unter Vernachlässigung der mikrovesikulären Verfettung, die ebenso in der Folge der Transplantation entstanden sein kann (PORTMANN u. KOUKOULIS 1999), erschien der Anteil an Organen mit rein makrovesikulärer Verfettung mit 36% immer noch höher als in den meisten anderen Studien, in denen Werte unter 25% angegeben wurden (D'ALESSANDRO et al. 1991).

Die initiale Transplantatfunktion zeigte sich von dem Grad der Verfettung unbeeinflusst und entsprach mit 85% bei den leicht verfetteten und 89% bei den mittelgradig bis schwer verfetteten Organen den durchschnittlichen Ergebnissen anderer Autoren (ADAM et al. 1991, D'ALESSANDRO et al. 1991). Die Inzidenz von Funktionsstörungen war mit 6% vs. 2% IDF unwesentlich verschieden und mit jeweils 9% INF in beiden Gruppen gleich, und entsprach damit den Erwartungen anderer Studien (PLOEG et al. 1993). Die mittleren Serumwerte von ASAT, ALAT, GLDH, Bilirubin gesamt und TPZ unterschieden sich weder am ersten, dritten noch am siebten postoperativen Tag signifikant voneinander.

In der *Kaplan-Meier*-Analyse zeigten sich das Transplantatüberleben und das Patientenüberleben von dem Grad der Transplantatverfettung unabhängig. Das kumulative Transplan-

tatüberleben war nach zwei Jahren mit 76% bei den leicht verfetteten und 73% bei den mittelgradig bis schwer verfetteten Organen annähernd gleich, während das Patientenüberleben mit jeweils 83% in beiden Gruppen identisch war, was ebenfalls mit Angaben aus der Literatur übereinstimmte (BROELSCH et al. 1990b). Auch in der Regressionsanalyse zeigte der Verfettungsgrad unter Einbeziehung verschiedener perioperativer Spender- und Empfängervariablen keinen Einfluss auf das Überleben von Transplantat oder Patient.

Bei der Verwendung von Vollorganen in der Lebertransplantation haben fast alle Studien, die sich in den letzten zehn Jahren explizit mit dem Einfluss der Transplantatverfettung auseinandergesetzt haben, belegt, dass die Verwendung mittelgradig bis schwer verfetteter Organe unmittelbar postoperativ zu Störungen der Transplantatfunktion bis hin zum Transplantatversagen führt.

PORTMANN u. WIGHT (1987) berichteten erstmals von einem Patienten, der postoperativ eine INF entwickelte und dessen Null-Biopsie eine schwere Verfettung aufwies. Zwei ähnliche Fälle wurden von TODO et al. (1989) beschrieben. Eine Untersuchung von D'ALESSANDRO et al. (1991) über 19 Null-Biopsien zeigte, dass die drei Transplantate mit schwerer Verfettung eine INF hatten. In einer Studie von ADAM et al. (1991) hatten mittelgradig bis schwer verfettete Organe mit 13% ein höheres Risiko für INF als nicht verfettete Organe mit 2,5%. Auch hatten diese Organe postoperativ signifikant höhere ASAT-Maxima. Die Sterberate nach einem Monat war mit 21% gegenüber 5,6% bei den nicht verfetteten Organen ebenfalls höher. Das Transplantat- und Patientenüberleben betrug 76% und 79% bei den mittelgradig bis schwer verfetteten und 89% und 94% bei den nicht verfetteten Organen. In einer Studie von PLOEG et al. (1993) wiesen 80% der schwer verfetteten Organe eine INF und 30% der mittelgradig verfetteten Organe eine IDF auf. Untersuchungen von MARSMAN et al. (1996) zeigten sogar eine signifikante Erniedrigung des Transplantat- und Patientenüberlebens bei leicht verfetteten Organen von 70% und 77% gegenüber 82% und 91% bei der Kontrollgruppe.

Hingegen konnten KARAYALCIN et al. (1994) mit Ausnahme erhöhter ASAT- und Bilirubin-Maxima keinen signifikanten Unterschied in Transplantatfunktion und Überleben zwischen den verschiedenen Verfettungsgraden erkennen. MARKIN et al. (1993) konnten zwar zeigen, dass schon eine leichte Verfettung unter 30% zu einem erhöhten postoperativen

ASAT-Spiegel und erniedrigten Quick-Werten führt, jedoch war auch hier kein signifikanter Einfluss auf das Patientenüberleben erkennbar.

FISHBEIN et al. (1997) und URENA et al. (1999) untersuchten den Einfluss der mikrovesikulären Verfettung und zeigten, dass eine reine mikrovesikuläre Verfettung auch bei einem schweren Grad kein erhöhtes Risiko für eine INF birgt und prinzipiell reversibel ist. Die Inzidenz einer IDF sei zwar erhöht, jedoch habe dies keinen Einfluss auf das Überleben.

Es existieren heute kaum Studien darüber, welchen Einfluss die Verfettung allein bei Segmenttransplantaten hat. In einer Studie über Leber-Lebendspenden wird von HAYASHI et al. (1999) berichtet, dass bei 338 Transplantaten, von denen 41 verfettet waren, kein Zusammenhang zwischen leichter oder mittelgradiger Verfettung und INF erkennbar wurde, obwohl die initiale Transplantatfunktion leicht beeinträchtigt war. Auch bestand bei diesen Organen das gleiche Transplantat- und Patientenüberleben wie bei nicht verfetteten Organen. Lediglich bei den drei schwer verfetteten Organen kam es zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Funktion und des Überlebens. Als Begründung schlägt er die kürzere kalte Ischämiezeit bei der LRLT vor.

Entgegen der Mehrzahl der Berichte zur Vollorgan-Transplantation zeigte auch diese Arbeit keine signifikanten Unterschiede in der Funktion oder dem Überleben zwischen mittelgradig bis schwer und leicht makro- und mikrovesikulär verfetteten Transplantaten. Somit stellt sich die Frage, welche Umstände bei der Lebersegment-Transplantation zu anderen Ergebnissen geführt haben könnten.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass verfettete Organe weniger resistent gegenüber Schädigungen durch die kalte Ischämie sind und dadurch einen schwereren Reperfusionsschaden erleiden, der postoperativ ursächlich für Funktionsstörungen ist (ADAM et al. 1991, TERAMOTO et al. 1993). Bei der LRLT ist die kalte Ischämiezeit des Transplantats im Vergleich zur Vollorgan-Spende deutlich kürzer, da die Spenderoperation im Allgemeinen synchron zur Empfängeroperation vorgenommen werden kann, womit lange Transportwege für das Transplantat entfallen. Es ist also anzunehmen, dass verfettete Organe von Lebendspendern durch einen reduzierten Konservierungs- und Reperfusionsschaden zu besseren Ergebnissen führen als verfettete Leichenorgane. Bei der SLT gibt es heute neben der konventionellen Technik des Splittens *ex situ*, bei der das in situ perfundierte Organ auf dem Operati-

onstisch geteilt wird, die Technik des Splittens in situ am schlagenden Herzen des Spenders (ROGIERS et al. 1995). Da die SLT in situ in ihrem Ablauf vergleichbar mit der LRLT ist, gelten für diese Transplantate vergleichbar kurze Ischämiezeiten.

In dieser Arbeit betrug die durchschnittliche kalte Ischämiezeit bei der LRLT 314 Minuten (n=45) und bei der SLT in situ 396 Minuten (n=35) und war damit deutlich kürzer als bei der SLT ex situ mit 703 Minuten (n=10) oder bei den am *Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf* im selben Zeitraum transplantierten Vollorganen mit 573 Minuten (n=25). Mit 47% bei den leicht verfetteten und 53% bei den mittelgradig bis schwer verfetteten Organen war die LRLT in beiden Gruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten. Gleiches galt für die SLT in situ mit 38% bei den leicht und 40% bei den mittelgradig bis schwer verfetteten Organen. Für die Gruppe der mittelgradig bis schwer verfetteten Organe ergab sich dabei eine durchschnittliche kalte Ischämiezeit von 367 Minuten (n=43) gegenüber der Gruppe der leicht verfetteten Organe mit 415 Minuten (n=47).

Die kurze durchschnittliche kalte Ischämiezeit in der Gruppe mittelgradig bis schwer verfetteter Segmenttransplantate könnte ausschlaggebend für die im Vergleich zu mittelgradig bis schwer verfetteten Vollorganen bessere Transplantatfunktion und das höhere Transplantat- und Patientenüberleben gewesen sein. Zwar zeigte die Regressionsanalyse in dieser Arbeit unter Einbeziehung des Transplantationstyps und des Verfettungsgrads keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der kalten Ischämiezeit und dem Transplantat- oder dem Patientenüberleben, deutlich wurde jedoch ein höheres Transplantatüberleben bei der LRLT gegenüber der SLT ( $p=0,054$ ). HAYASHI et al. (1999) stellten in ihrer Studie über LRLT gleiche Überlegungen an und fanden keinen Zusammenhang bei den mittelgradig verfetteten Organen mit INF oder dem Überleben, wohl aber bei den drei schwer verfetteten Organen. Eine differenzierte Betrachtung von Transplantatfunktion und Überleben bei der LRLT und der SLT unabhängig voneinander war in dieser Arbeit aufgrund des kleinen Kollektivs nicht möglich.

Nach den Erkenntnissen dieser Arbeit scheint die Verfettung von Segmenttransplantaten keinen Einfluss auf die Transplantatfunktion oder das Transplantat- und Patientenüberleben zu haben. Zuallererst muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Patientenzahl in dieser Studie nicht groß genug war, um verallgemeinernde Schlussfolgerungen daraus ziehen zu können. Eine mögliche Schlussfolgerung wäre die zukünftige Miteinbeziehung mehr als 30% verfetteter Organe in die Auswahl des Spenders, was das Organangebot für Kinder als auch

für Erwachsene wesentlich vergrößern würde. Dazu wäre es jedoch nötig, den Einfluss der Verfettung bei der LRLT und der SLT isoliert zu untersuchen. Die kalte Ischämiezeit ist eine so wesentliche Einflussgröße, dass es bei den beiden Verfahren durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen könnte.

Zur genauen Klärung der Frage, ob sich verfettete Organe für die Lebersegment-Transplantation tatsächlich besser eignen als für die Vollorgan-Transplantation, wäre es für die Zukunft sicher sinnvoll, weitere Studien über den Einfluss der Verfettung explizit unter Berücksichtigung der Transplantationstechnik durchzuführen.

### **5.3 Reperfusionsschaden**

Der strukturelle Schaden, den jedes Vollorgantransplantat durch Konservierung und Reperfusion in gewissem Umfang erleidet, ist nach heutiger Auffassung eine Ursache für initiale Dysfunktionen bis hin zur initialen Nichtfunktion (TILLERY et al. 1989). Die zweite Frage in dieser Arbeit zielte auf den Zusammenhang zwischen dem histologisch erkennbaren Reperfusionsschaden in der Null-Biopsie und dem Transplantationsergebnis bei Segmenttransplantaten. Dabei konnte gezeigt werden, dass ein schwerer Reperfusionsschaden das Transplantationsergebnis signifikant verschlechtert.

Man ist sich heute uneinig über die genaue Einteilung des Reperfusionsschadens nach histologischen Kriterien. Andere Methoden zur Fixierung und Färbung der Null-Biopsien, wie z.B. die Gefrierschnittpräparation, und die Erwägung weiterer oder anderer Kriterien könnten durchaus die Grenzen zwischen den verschiedenen Graden verschieben und so zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

In dieser Arbeit waren nach PORTMANN u. KOUKOULIS (1999) der Grad der Hepatozytenschwellung, das Vorkommen von Einzel- und Gruppenzellnekrosen und das Ausmaß neutrophiler Granulozyteninfiltrate die histologischen Kriterien für den Reperfusionsschaden. Davon war die mikrovesikuläre Transplantatverfettung, die in dieser Arbeit zusammen mit der makrovesikulären Verfettung unabhängig behandelt wurde, ausgeschlossen. Gleiches galt für die Apoptose, für die bis heute keine Korrelation mit dem Ausmaß des Reperfusionsschadens nachgewiesen werden konnte.

Bei der Auswertung der pathologischen Präparate konnte ein gewisser Reperfusionsschaden in allen Null-Biopsien nachgewiesen werden. Dabei lagen stets disseminierte Einzelzellnekrosen und eine Hepatozytenschwellungen vor, während neutrophile Granulozyteninfiltrate bei 97% der Biopsien zu sehen waren. Darüber hinaus zeigten 16% der Biopsien Gruppenzellnekrosen und 30% zentrolobuläre Entzündungsinfiltrate. Eine portale Fibrose, Gallethromben und eine Sternzellsiderose konnten bei jeweils 1% der Biopsien zusätzlich beobachtet werden.

Transplantate mit einem schweren Reperfusionsschaden hatten in dieser Arbeit eine deutlich höhere Inzidenz von IDF und INF (11% und 14%) als solche mit einem mittelschweren (2% und 8%) oder einem leichten Reperfusionsschaden (0% und 0%). Eine Korrelation zwischen dem Grad des Reperfusionsschadens und dem durchschnittlichen Anstieg der Serumwerte von ASAT, ALAT, GLDH, und Bilirubin gesamt bzw. dem Rückgang des Quick-Wertes bestand bei den drei Gruppen besonders am ersten und am dritten postoperativen Tag.

In der *Kaplan-Meier*-Analyse wurde ein reduziertes Transplantatüberleben und Patientenüberleben bei einem schweren Reperfusionsschaden gegenüber einem mittelschweren Reperfusionsschaden und einem leichten Reperfusionsschaden (*log-rank*  $p=0,027$  und *log-rank*  $p=0,009$ ), die sich untereinander nicht wesentlich unterschieden, deutlich. Während die Zwei-Jahres-Überlebensrate der Transplantate sowie der Patienten bei einem leichten (82% und 91%) und mittelschweren (84% und 92%) Reperfusionsschaden in etwa gleich war, und den allgemeinen Erwartungen in der Lebertransplantation entsprach (BROELSCH et al. 1990b), waren diese bei einem schweren Reperfusionsschaden deutlich reduziert (57% und 64%). Ein weiterer Rückgang des Transplantat- und Patientenüberlebens nach zwei Jahren in der Gruppe mit leichtem Reperfusionsschaden erschien vor dem Hintergrund der Literatur kontrovers (BAO et al. 1996, GAFFEY et al. 1997, ANGELESCU et al. 1999). Da zu diesem Zeitpunkt von insgesamt elf Patienten in dieser Gruppe nur noch sechs Patienten betroffen waren, soll hier ein Zufallsfehler als Begründung dafür vorgeschlagen werden.

Die Regressionsanalyse bestätigte unter Einbeziehung verschiedener perioperativer Spender- und Empfängervariablen einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Transplantatüberlebens und des Patientenüberlebens zwischen der Gruppe des schweren Reperfusionsschadens und der Gruppe des mittelschweren Reperfusionsschadens ( $p=0,033$  und  $p=0,026$ ). Zwischen der Gruppe des mittelschweren Reperfusionsschadens und der Gruppe des leichten Reperfusionsschadens bestand kein signifikanter Unterschied.

Nur wenige Studien haben bis heute untersucht, inwieweit der Grad des Reperfusionsschadens mit dem klinischen Verlauf nach der Transplantation korreliert. Dabei werden ausschließlich Aussagen über die Vollorgan-Transplantation gemacht, während die Segment-Transplantation in keiner dieser Studien erwähnt wird. Allen gemein ist jedoch die Erkenntnis, dass ein schwerer Reperfusionsschaden zu deutlich schlechteren Ergebnissen führt.

In einer Studie von KAKIZOE et al. (1990) hatten fünf von sieben Patienten, deren Null-Biopsie schwere Nekrosen und Entzündungsinfiltrate aufwies, postoperativ eine IDF. Zwei davon verstarben innerhalb der ersten Woche. KATZ et al. (1994) beschrieben in ihrer Studie ein signifikant erniedrigtes Überleben von Transplantaten mit schwerem Reperfusionsschaden nach drei Monaten und nach zwei Jahren. Das Patientenüberleben war jedoch unbeeinflusst. Der Reperfusionsschaden war dabei nach dem Vorkommen von zentrolobulären Nekrosen und den postoperativen Serumwerten von ASAT, ALAT und TPZ eingeteilt. Untersuchungen von BAO et al. (1996) zeigten, dass der Schweregrad des Reperfusionsschadens während der ersten drei Tage signifikant mit dem maximalen Anstieg von ASAT, ALAT und Bilirubin bzw. dem Rückgang des Quick-Wertes korreliert. Das Vorkommen von INF war bei einem schwerem Reperfusionsschaden mit 5,5% signifikant häufiger als bei einem leichten oder mittelschweren Reperfusionsschaden mit 1 bis 2%. Bei einem mittelgradigen und einem schweren Reperfusionsschaden war das Transplantatüberleben (73% und 70%) gegenüber einem leichten Reperfusionsschaden (80%) signifikant reduziert. Hier waren Leberzellnekrosen das einzige Kriterium zur Einteilung des Reperfusionsschadens. GAFFEY et al. (1997) und ANGELESCU et al. (1999) konnten unter Berücksichtigung verschiedener histologischer Merkmale eine Korrelation zwischen schwerem Reperfusionsschaden und dem postoperativen Anstieg der Transaminasen und der Inzidenz von IDF und INF bestätigen. Dabei waren Leberzellnekrosen und sinusoidale neutrophile Granulozyteninfiltrate die Hauptmerkmale.

Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprachen überwiegend den Erkenntnissen in der Literatur. Die erhöhte Inzidenz von IDF und INF bei einem schweren Reperfusionsschaden und ein reduziertes Transplantatüberleben wurde in dieser Arbeit sowie in den erwähnten Studien beobachtet. Eine direkte Korrelation zwischen dem Anstieg von ASAT, ALAT und Bilirubin bzw. dem Rückgang des Quick-Wertes und dem Grad des Reperfusionsschadens konnte auch von BAO et al. (1996) beobachtet werden. Alle weiteren Autoren berichteten von einem signifikanten Anstieg der Transaminasen lediglich bei einem schweren Reperfusionsschaden. Im



Gegensatz zu diesen Übereinstimmungen zeigte sich in dieser Arbeit zusätzlich ein reduziertes Patientenüberleben (64%) in der Gruppe mit schwerem Reperfusionsschaden.

Einschränkend bleibt nochmals zu sagen, dass die Kriterien zur Einteilung des Reperfusionsschadens in den erwähnten Studien untereinander und verglichen mit dieser Arbeit nicht einheitlich waren. So wurde zum Beispiel die Hepatozytenschwellung als Kriterium für den Reperfusionsschaden nur in dieser Arbeit herangezogen, während laborchemische Parameter im Gegensatz zu einigen anderen Studien für die Einteilung außer Acht gelassen wurden.

Nach den Erkenntnissen dieser Arbeit kann der Reperfusionsschaden auch bei der Lebersegment-Transplantation als eine Ursache für Funktionsstörungen und Organversagen angesehen werden. Zusätzlich bekräftigen die Ergebnisse die Annahme, dass die strukturellen Schädigungen durch Konservierung und Reperfusion bis zu einem gewissen Grad reversibel sind. So konnte bei einem leichten bis mittelgradigen Reperfusionsschaden kein eindeutiger Zusammenhang mit Einschränkungen in der Transplantatfunktion oder dem Überleben beobachtet werden. Es muss jedoch auch hier darauf hingewiesen werden, dass die Patientenzahl in dieser Arbeit nicht groß genug war, um verallgemeinernde Schlussfolgerungen daraus ziehen zu können.

Für weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der Lebersegment-Transplantation wäre es sicher sinnvoll, auch den Reperfusionsschaden in Abhängigkeit von der Transplantationstechnik zu untersuchen. In der Praxis sollten alle Ursachen für den Konservierungs- und Reperfusionsschaden, allen voran eine lange kalte Ischämiezeit, möglichst vermieden werden.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

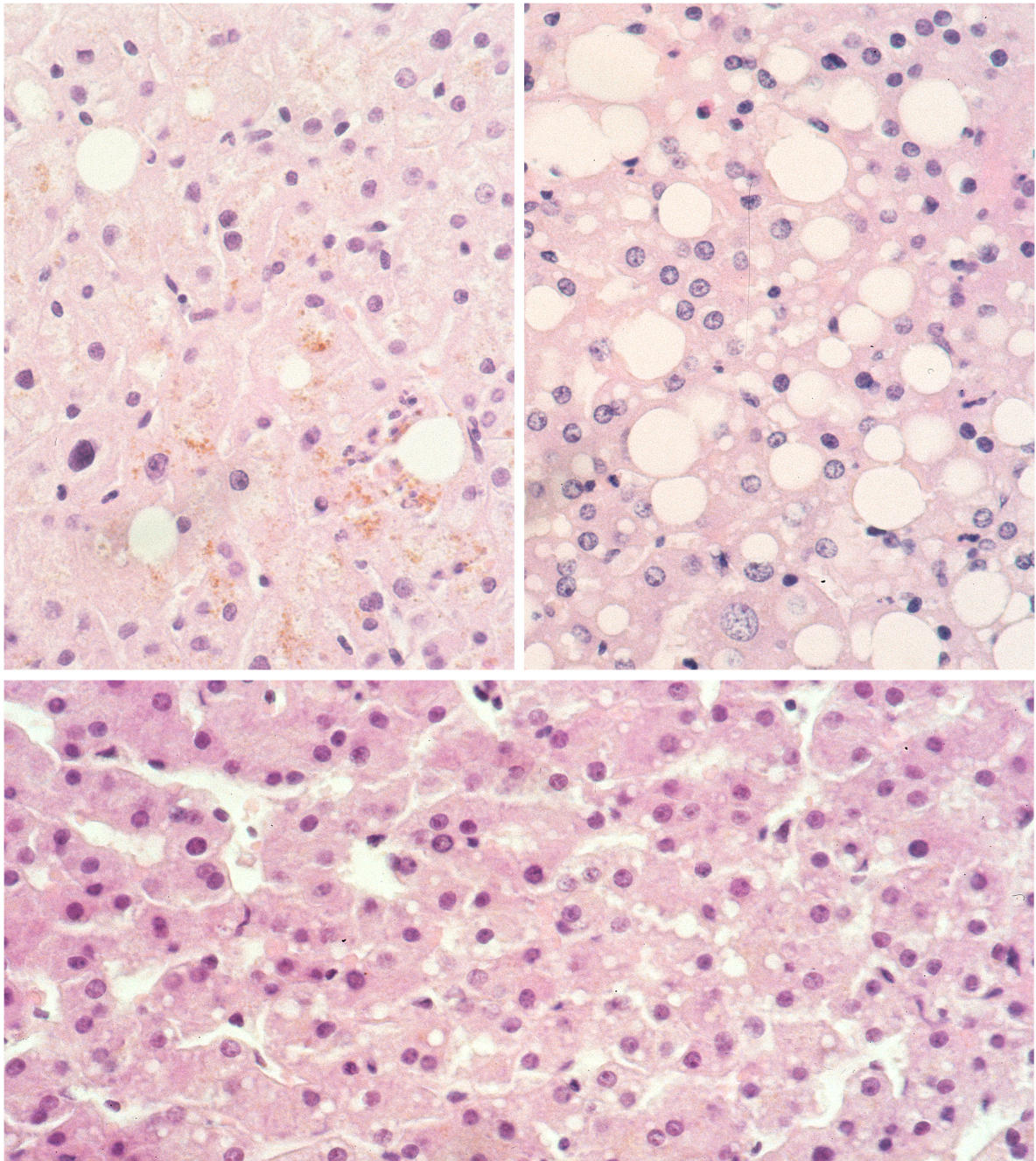
Die Lebersegment-Transplantation ist in der Pädiatrie heute das bevorzugte Verfahren zur Behandlung von Lebererkrankungen im Endstadium, da sie dem Kind ein größengerechtes Organ bietet, ohne dabei den Organpool erwachsener Empfänger zu beeinträchtigen. Doch auch hier kommt es bei einem gewissen Anteil der Transplantate postoperativ zu Funktionsstörungen bis hin zum Transplantatversagen. Ob Risikofaktoren, wie Transplantatverfettung und Reperfusionsschaden, die bei der Transplantation von Vollorganen unter anderem für diese Ereignisse identifiziert wurden, genauso für Segmenttransplantate gelten, sollte in dieser Arbeit geprüft werden.

Dazu wurde bei 90 Segment-Transplantationen retrospektiv die Null-Biopsie lichtmikroskopisch auf Verfettung und Reperfusionsschaden hin untersucht und semiquantitativ bewertet. Beide histologischen Parameter wurden mit der initialen Transplantatfunktion, dem postoperativen Anstieg verschiedener Serumparameter und den Überlebensraten von Transplantat und Patient in Beziehung gesetzt. Für die Gesamtgruppe wurde zusätzlich eine Signifikanzanalyse verschiedener Spender und Empfängervariablen durchgeführt.

Transplantate mit mittelgradiger bis schwerer makro- und mikrovesikulärer Verfettung >30% und Transplantate mit leichter Verfettung <30% zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die initiale Transplantatfunktion (2% vs. 6% initiale Dysfunktion, 9% vs. 9% initiale Nichtfunktion), den postoperativen Anstieg von ASAT, ALAT, GLDH, Bilirubin gesamt und TPZ oder die Zwei-Jahres-Überlebensrate von Transplantat (73% vs. 76%) und Patient (83% vs. 83). Transplantate mit schwerem Reperfusionsschaden zeigten hingegen deutlich häufiger initiale Funktionsstörungen als Transplantate mit mittelgradigem Reperfusionsschaden (11% vs. 2% initiale Dysfunktion, 14% vs. 8% initiale Nichtfunktion), während Transplantate mit leichtem Reperfusionsschaden davon unbetroffen waren (100% initiale Funktion). Auch bestand eine Korrelation zwischen dem Grad des Reperfusionsschadens und dem postoperativen Anstieg der Serumparameter. Die Zwei-Jahres-Überlebensrate von Transplantat und Patient war nach einem schweren gegenüber einem mittelschweren oder leichten Reperfusionsschaden signifikant reduziert (57% vs. 84% vs. 82%,  $p=0,027$  und 64% vs. 92% vs. 91%,  $p=0,009$ ).

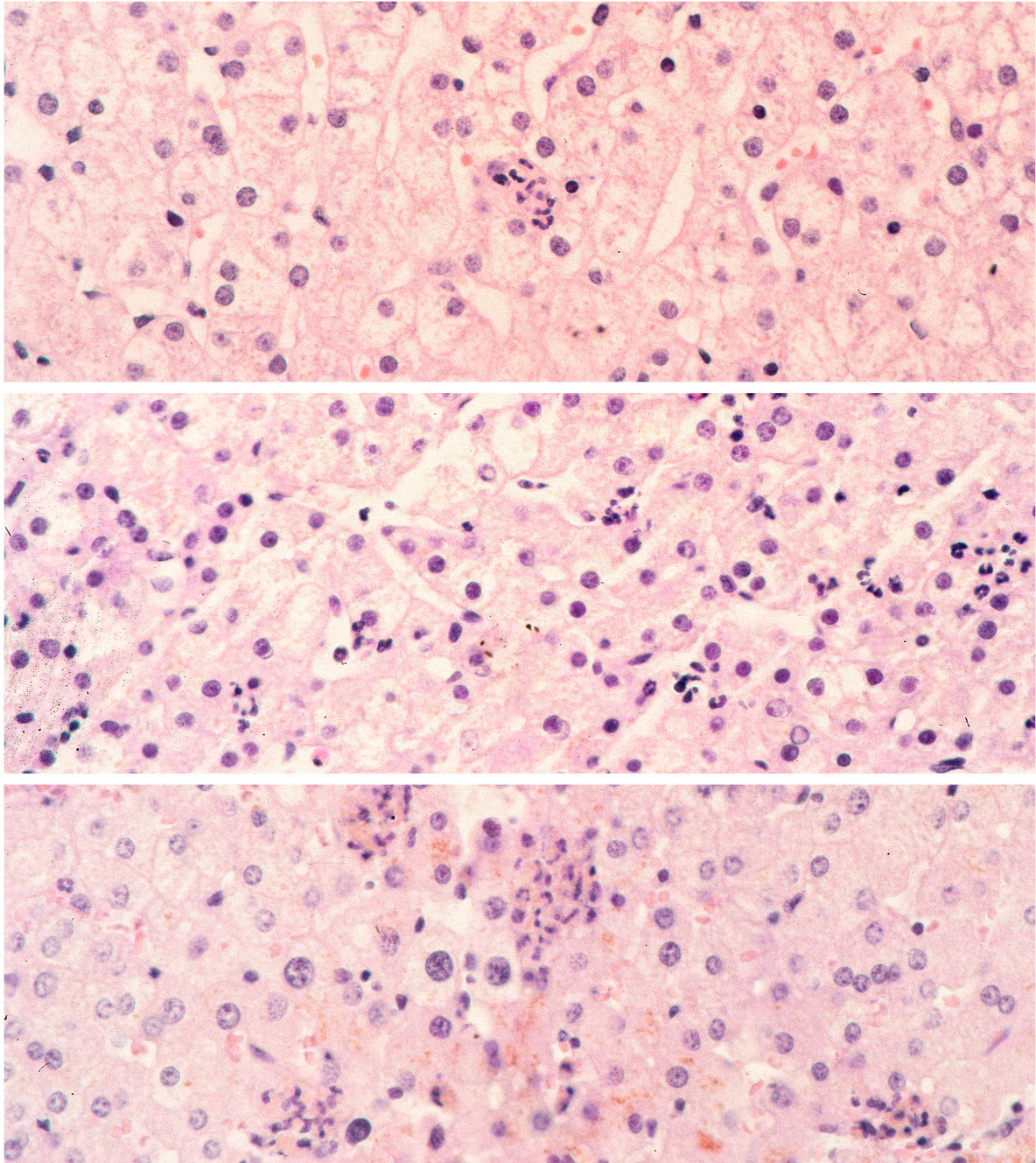
Ein Einfluss der Transplantatverfettung auf das Ergebnis der Lebersegment-Transplantation konnte in dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Hingegen zeigte sich ein schwerer Reperfusionsschaden als deutliche Ursache für initiale Dys- und Nichtfunktionen sowie die Reduzierung des Transplantat- und des Patientenüberlebens.

## 7 ANHANG



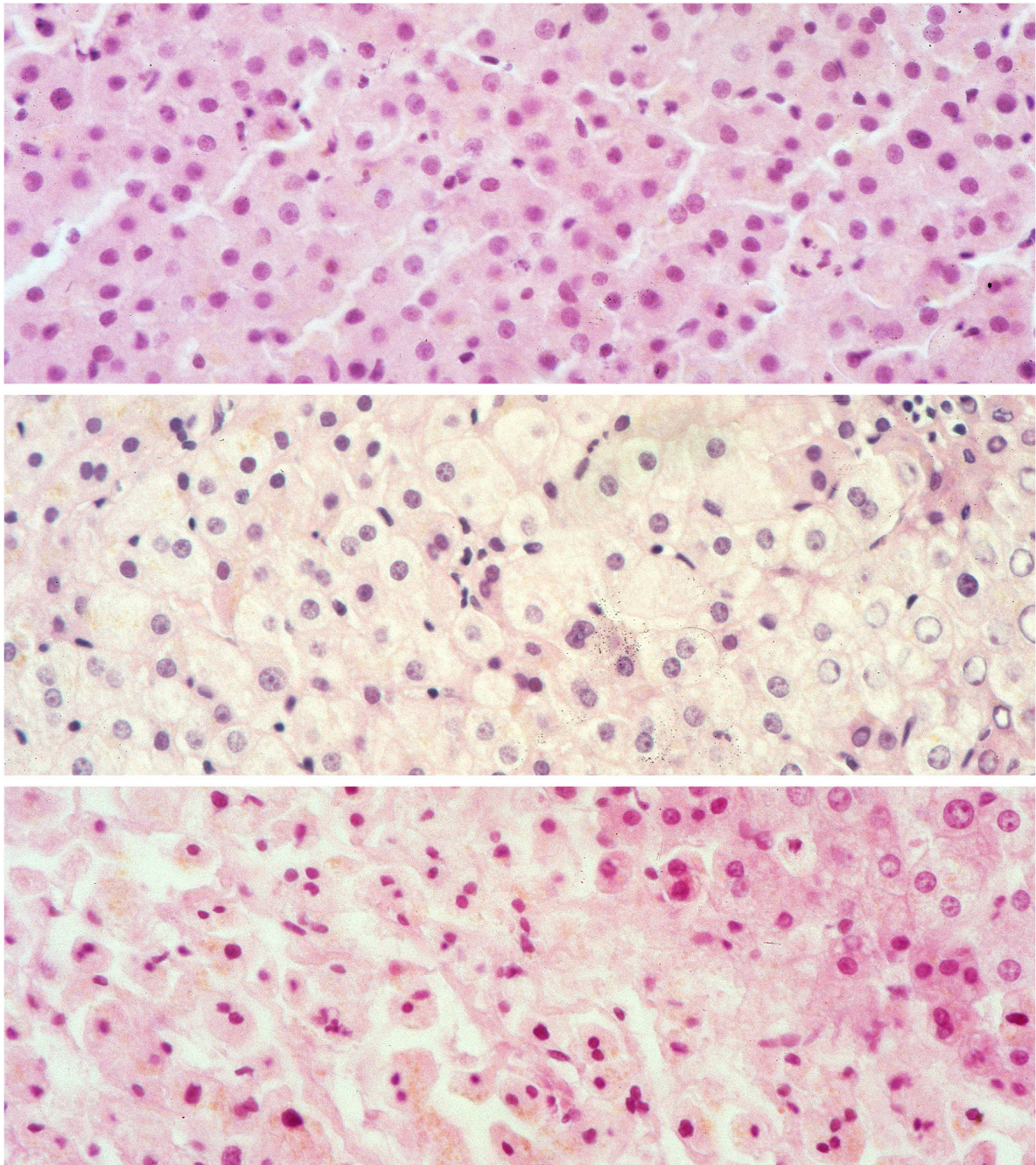
**Abb. 7.1:** (Oben links) Leichte überwiegend makrovesikuläre Verfettung von sonst weitgehend unbeeinträchtigtem Leberparenchym neben vereinzelten zytoplasmatischen Ablagerungen von Lipofuszin. (Oben rechts) Schwere makro- und mikrovesikuläre Verfettung. (Unten) Mittelgradige rein mikrovesikuläre Verfettung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung in ursprünglich 100facher Vergrößerung).





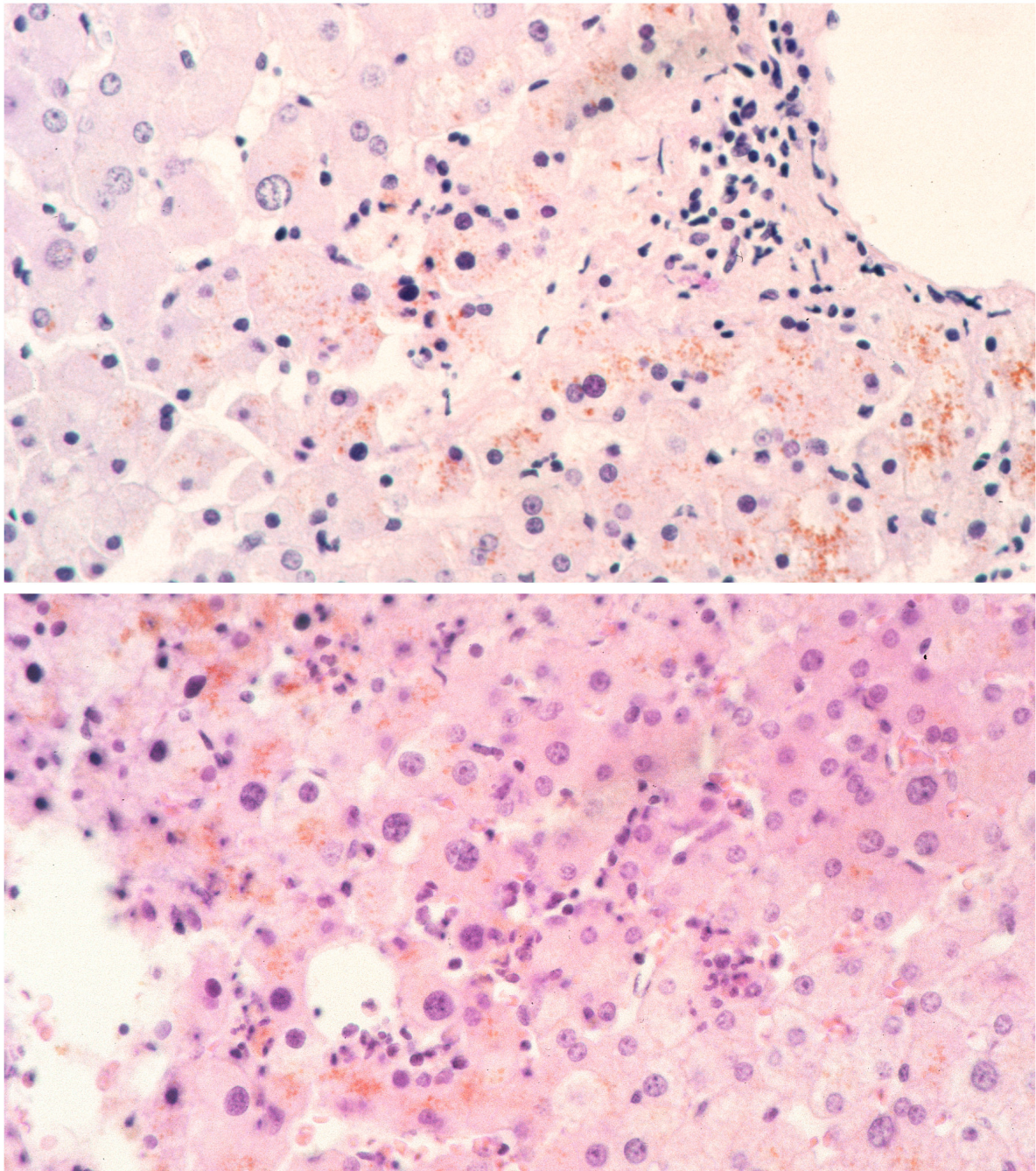
**Abb. 7.2:** (Oben) Sporadisches granulozytäres Entzündungsinfiltrat in sonst weitgehend unbeeinträchtigtem Leberparenchym. (Mitte) Disseminierte granulozytäre Entzündungsinfiltrate neben vereinzelt Leberzellnekrosen. (Unten) Massive konfluierende Entzündungsinfiltrate neben vereinzelt Leberzellnekrosen und zytoplasmatischen Ablagerungen von Lipofuszin (Hämatoxylin-Eosin-Färbung in ursprünglich 100facher Vergrößerung).





**Abb. 7.3:** **(Oben)** Sporadische Einzelzellnekrosen zwischen sonst weitgehend unbeeinträchtigten Leberparenchymzellen. **(Mitte)** Einzelne Gruppenzellnekrosen zwischen Hepatozyten mit schwerer zytoplasmatischer Schwellung. **(Unten)** Deutliche Feldnekrose neben teilweise noch intaktem Leberparenchym in der oberen rechten Bildecke sowie vereinzelt zyttoplasmatischen Ablagerungen von Lipofuszin (Hämatoxylin-Eosin-Färbung in ursprünglich 100facher Vergrößerung).





**Abb. 7.4:** (Oben) Schwerer Reperfusionsschaden mit stark geschwollenen Hepatozyten in der oberen linken Bildecke, zentrolobulären granulozytären Entzündungsinfiltraten und Gruppennekrosen in der oberen rechten Bildecke sowie disseminierten zytoplasmatischen Ablagerungen von Lipofuszin. (Unten) Schwerer Reperfusionsschaden mit ebenfalls den oben beschriebenen Merkmalen (Hämatoxylin-Eosin-Färbung in ursprünglich 100facher Vergrößerung).

**8 LITERATURVERZEICHNIS**

- Abraham S, Furth EE (1996) Quantitative evaluation of histological features in "time-zero" liver allograft biopsies as predictors of rejection or graft failure: receiver-operating characteristic analysis application. *Hum Pathol* 27:1077-1084
- Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I, Castaing D, Bismuth H (1991) The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 23:1538-1540
- Angelescu M, Hofmann W, Zapletal C, Bredt M, Kraus T, Herfarth C, Klar E (1999) Histomorphological analysis of preservation injury as determinant of graft quality in clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 31:1074-1076
- Bao YM, Adam R, Sebah M, Reyne M, Bismuth H (1996) Risk factors of preservation injury and prognostic value of reperfusion biopsy in outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 28:123-125
- Belzer FO, Southard JH (1988) Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 45:673-676
- Bismuth H, Houssin D (1984) Reduced-size orthotopic liver graft for liver transplantation in children. *Surgery* 95:367-370
- Broelsch CE, Neuhaus P, Burdelski M (1984) Orthotope Transplantation von Lebersegmenten bei Kleinkindern mit Gallengangsatresien. In: *Koslowski L (Hrsg) Chirurgisches Forum '84 für experimentelle und klinische Forschung. Springer, Berlin*
- Broelsch CE, Edmond JC, Thistlethwaite JR, Rouch DA, Whittington PF, Lichtor JL (1988) Liver transplantation with reduced size donor organs. *Transplantation* 45:519-523
- Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC (1990a) Evolution and future perspectives for reduced size hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 171:353-360

- Broelsch CE, Edmond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL (1990b) Applications 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, Edmond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, Piper J, Whittington SH, Lichtor JL (1991) Livertransplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 214:428-438
- Broughan TA, Douzdjian V (1998) Donor liver selection. The South-Eastern Organ Procurement Foundation Liver Committee. *Am Surg* 64:785-790
- Busuttil RW, Shaked A, Millis JM, Jurim O, Colquhoun SD, Shackleton CR, Nuesse BJ, Csete M, Goldstein LI, McDiarmid SV (1994) One thousand liver transplants. The lesson learned. *Ann Surg* 219:490-497
- Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM (1992) Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 53:957-978
- D' Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, Pirsch JD, Hafez GR, Lorentzen D, Belzer FO (1991) The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 51:157-163
- de Hemptinne B, Salizzoni M, Yandza TC, de Ville de Goyet J, Tan KC, Kestens PJ, Otte JB (1987) Indication, technique and results of liver graft volume reduction before orthotopic transplantation in children. *Transplant Proc* 19:3549-3551
- Edmond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Cherqui D, Alonso EA, Woodle IS, Vogelbach P, Busse-Henry SM, Zucker AR, Broelsch CE (1990) Transplantation of two patients with one liver: analysis of a preliminary experience with "split-liver" grafting. *Ann Surg* 212:14-22



- Emond JC, Heffron TG, Kortz EO, Gonzales-Vallina R, Contis JC, Block DD, Whittington PF (1993) Improved results of living-related liver transplantation with routine application in a pediatric program. *Transplantation* 55:835-840
- Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, Miller CM, Sheiner PA (1997) Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 64:248-251
- Furukawa H, Todo S, Inventarza O, Casavilla A, Wu YM, Scotti-Foglieni C, Broznick B, Bryant J, Day R, Starzl TE (1991) Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation* 51:1000-1004
- Gaffey MJ, Boyd JC, Traweek ST, Ali MA, Rezeig M, Caldwell SH, Iezzoni JC, McCullough C, Stevenson WC, Khuroo S, Nezamuddin N, Ishitani MB, Pruett TL (1997) Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 25:184-189
- Greig PD, Forster RA, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, Taylor BR, Levy GA, Langer B (1990) Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 22:2072-2073
- Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor BR, Blendis LM, Superina RA, Glynn MF, Langer B (1989) Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation* 48:447-453
- Hayashi M, Fujii K, Kiuchi T, Uryuhara K, Kasahara M, Takatsuki M, Takeichi T, Kitade H, Sugimoto T, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Inomata Y, Tanaka K (1999) Effects of fatty infiltration of the graft on the outcome of living-related liver transplantation. *Transplant Proc* 31:403
- Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB (1977) Liver histology in a 'normal' population-examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 12:593-597

- Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ (1990) Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology* 11:932-941
- Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF, Da Silva RF, Hubscher SG, Mayer AD, Buckels JA, McMaster P (1994) The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation* 57:1323-1327
- Katz E, Mor E, Schwartz ME, Theise N, Patel T, Miller CM (1994) Preservation injury in clinical liver transplantation: incidence and effect on rejection and survival. *Clin Transplant* 8:492-496
- Kuo PC, Drachenberg CI, de la Torre A, Bartlett ST, Lim JW, Plotkin JS, Johnson LB (1998) Apoptosis and hepatic allograft reperfusion injury. *Clin Transplant* 12:219-223
- Lau WY (1997) The history of liver surgery. *JR Coll Surg Edinb* 42:303-309
- Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, Stratta RJ, Langnas AN, Hirst K, Shaw BW Jr. (1993) Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 56:1403
- Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Krom RA (1996) Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation* 62:1246-1251
- Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, Watemberg I, Goldstein RM, Husberg BS (1992) The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 53:383-386
- Nagareda T, Kinoshita Y, Tanaka A, Hasuike Y, Terada N, Nishizawa Y, Fujita MQ, Kuroda H, Yawata K, Aozasa K (1989) Clinicopathological study of livers from brain-dead patients treated with a combination of vasopressin and epinephrine. *Transplantation* 47:792-797

- Otte JB, de Ville de Goyet J, Alberti D, Ballardur P, de Hemptinne B (1990) The concept and technique of the split liver in clinical liver transplantation. *Surgery* 107:605-612
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H (1988) Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (splitting-transplantation): eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegment-Transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 373:127-130
- Ploeg RJ, D'Allesandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M (1993) Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - A multivariate analysis. *Transplantation* 55:807-813
- Portmann B, Wight DGD (1987) Pathology of liver transplantation (excluding rejection). In: *Calne RY (ed) Liver Transplantation, 2nd edn. Grune & Stratton, London, pp. 437-470*
- Portmann B, Koukoulis G (1999) Pathology of the liver allograft. *Curr Top Pathol* 92:61-105
- Raia S, Nery JR, Mies S (1989) Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1:497
- Rogiers X, Malago M, Habib N, Knoefel WT, Pothmann W, Burdelski M, Meyer-Moldenhauer WH, Broelsch CE (1995) In situ splitting of the liver in the heart-beating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. *Transplantation* 59:1081-1083.
- Rogiers X, Malago M, Gawad K, Jauch KW, Olausson M, Knoefel WT, Gundlach M, Bassas A, Fischer L, Sterneck M, Burdelski M, Broelsch CE (1996) In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg* 224:331-339; discussion 339-341.
- Sarfeh IJ, Balint JA (1977) Hepatic dysfunction following trauma: experimental studies. *J Surg Res* 22:370-375

- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR (1963) Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117:659-676
- Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB (1968) Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 168:392-415
- Starzl TE, Halgrimson CG, Koep LJ (1979) Vascular homografts from cadaveric organ donors. *Surg Gynecol Obstet* 149:737
- Starzl TE, Demetris AJ (1990) Liver transplantation: a 31-year perspective. Part I. *Curr Probl Surg* 27:49-116
- Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M (1994) Selecting the donor liver: Risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 20:829-838
- Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA (1990) Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Eng J Med* 322:1505-1507
- Tanaka K, Uernoto S, Tokunaga J, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, Sawada H, Shirahase I, Kim HJ, Yamaoka Y (1993) Surgical techniques and innovations in living-related liver transplantation. *Ann Surg* 217:82-91
- Teramoto K, Bowers JL, Khettry U, Palombo JD, Clouse ME (1993) A rat fatty liver transplant model. *Transplantation* 55:737-741
- Tillery W, Demetris J, Watkins D, Goldstein R, Poplawski S, Husberg B, Klintmalm G (1989) Pathologic recognition of preservation injury in hepatic allografts with six months follow-up. *Transplant Proc* 21:1330-1331
- Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, Gordon RD, Starzl TE (1989a) Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *Jama* 261:711-714

Todo S, Demetris AJ, Makowka L, Teperman L, Podesta L, Shaver T, Tzakis A, Starzl TE (1989b) Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 47:903-905

Urena MAG, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, Romero CJ, Garcia IG, Seguro CL, Gonzalez-Pinto I, Gomez Sanz R (1998a) Hepatic steatosis in liver transplant donors: Common feature of donor population? *World J Surg* 22:837-844

Urena MAG, Ruiz-Delgado FC, Gonzalez EM, Seguro CL, Romero CJ, Garcia IG, Seguro CL, Gonzalez-Pinto I, Gomez Sanz R (1998b) Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis - a liver transplant program. *Transplant Proc* 30:3288-3291

Urena MAG, Moreno Gonzalez E, Romero CJ, Ruiz-Delgado FC, Moreno Sanz C (1999) An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepato-gastroenterology* 46:1164-1173

## DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. X. Rogiers für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Ich danke Herrn Dr. med. D. C. Bröring aus der *Abteilung für Hepatobiliäre Chirurgie* für die Betreuung während dieser Arbeit.

Für die Bereitstellung, die Bewertung und die Photographien der histologischen Präparate möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. Schäfer aus dem *Institut für Pathologie* danken, sowie Herrn Dr. med. E.-G. Achilles für die Hilfe bei der Auswertung.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. M. Burdelski aus der *Klinik für Kinder- und Jugendmedizin* und seiner Sekretärin Frau Melanie Trobisch für die Bereitstellung und Aushändigung der Patientenakten.

Besonders dankbar bin ich Herrn Dipl.-Stat. Volker Schoder aus dem *Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin* für seine freundliche Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Den Koordinatoren des *Transplantationszentrums*, besonders Frau Susanne Wannoff, möchte ich für die Erstellung zahl- und umfangreicher Datenlisten danken.

Für den freundlichen Rat und die Gesellschaft bei der Dateneingabe in der *Chirurgischen Dokumentation* möchte ich herzlich Herrn Dr. phil. Peter Pakusa und Herrn Ingo Leidel danken.

Schließlich möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines Medizinstudiums bedanken.

## **ERKLÄRUNG**

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

Hamburg, 12.06.2003

Roland Fries

**LEBENS LAUF****Persönliche Daten**

Hamburg, 12.06.2003

Name	Roland Fries
Geburtsdatum	23. Juni 1975
Geburtsort	Hamburg
Eltern	Dr. med. J. Nicolaus Fries, geb. am 28. Juli 1932 Karen Fries, geb. Thiessenhusen am 14. Oktober 1942
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

**Schulbildung**

1982 - 1986	Grundschule in Hamburg - Rissen
1986 - 1995	Gymnasium Oesterleystraße in Hamburg - Blankenese
Juni 1995	Allgemeine Hochschulreife

**Zivildienst**

Aug 95 - Sep 96	Pflegedienst beim <i>Arbeiter Samariter Bund</i> in Hamburg
-----------------	---

**Medizinstudium**

Oktober 1996	Beginn des Studiums an der Universität Hamburg
August 1998	Ärztliche Vorprüfung
August 1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Januar 2000	Beginn der Dissertation in der Abteilung für Hepatobiliäre Chirurgie an der Universitätsklinik Hamburg
März 2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juni 2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung