

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und  
Kinderchirurgie

Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor der Klinik (bis Mai 2012): Prof. Dr. Martin K. Schilling

(Doktorvater: Prof. Dr. O. Kollmar)

# **Lebertransplantation an einem niedrigfrequenten Transplantationszentrum**

- retrospektive Analyse des Outcomes der  
verwendeten Organe

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

*der Medizinischen Fakultät*

*der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES*

**2017**

vorgelegt von

Anna Katerina Karnasiotis

geboren am 20.08.1987 in Landstuhl

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Gutachter: Prof. Dr. Otto Kollmar

2. Gutachter:

3. Gutachter:

4. Datum der Promotion:

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>I. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Deutsche Version</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Englische Version</b> .....	<b>7</b>
<b>II. EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Leberversagen</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Akutes Leberversagen</b> .....	<b>8</b>
1.1.1 Definition .....	8
1.1.2 Symptome .....	8
1.1.3 Ursachen .....	8
<b>1.2 Leberzirrhose</b> .....	<b>9</b>
1.2.1 Definition .....	9
1.2.2 Symptome .....	9
1.2.3 Ursachen .....	10
<b>2. Lebertransplantation</b> .....	<b>10</b>
2.1 Geschichte .....	10
2.2 Techniken .....	11
2.3 Indikation .....	13
2.4 Spezielle Indikationen .....	15
2.5 Komplikationen .....	16
<b>3. Fragestellung</b> .....	<b>20</b>
<b>III. PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>21</b>
<b>1. Studiendesign und Datenerfassung</b> .....	<b>21</b>
<b>2. Patienten</b> .....	<b>22</b>
<b>3. Organe und Organklassifikation</b> .....	<b>23</b>
<b>4. Definitionen</b> .....	<b>24</b>
<b>5. Statistische Methoden</b> .....	<b>26</b>
<b>IV. ERGEBNISSE</b> .....	<b>27</b>
<b>1. Patientenkollektiv</b> .....	<b>27</b>

1.1 Allgemeine Altersverteilung .....	27
1.2 ASA Score Gesamtpopulation.....	27
1.3 Einteilung des Kollektivs in marginale und normale Spenderorgane.....	28
1.4 Organklassifikation marginales Organ .....	29
<b>2. Organempfänger .....</b>	<b>31</b>
2.1 Vergleich der demografischen Daten der Organempfänger.....	31
2.2 Allgemeine Vorerkrankungen.....	32
2.3 Voroperationen .....	34
<b>3. Leberspezifische Vorerkrankungen und Symptome .....</b>	<b>35</b>
3.1 Gesamtkollektiv .....	35
3.2 Vergleich der beiden Gesamtkollektive (normal vs. marginal) .....	36
<b>4. Transplantationsindikationen .....</b>	<b>37</b>
4.1 Gesamtkollektiv .....	37
Virale Hepatitiden.....	38
4.2 Transplantationsindikationen im Vergleich .....	38
<b>5. MELD-Score .....</b>	<b>40</b>
5.1 MELD-Score aller Patienten.....	40
5.2 MELD-Score im Vergleich .....	41
<b>6. Operation .....</b>	<b>42</b>
6.1 Operationsverlauf .....	42
6.2 Erweiterte Operation .....	44
<b>7. Demografische Daten.....</b>	<b>46</b>
7.1 Demografische Daten aller Organspender.....	46
7.2 Vergleich der demografischen Daten der Organspender .....	47
<b>8. Organqualität .....</b>	<b>48</b>
8.1 Gesamtkollektiv .....	48
8.2 Die Organqualität im Vergleich.....	49
<b>9. Laborwerte .....</b>	<b>50</b>
9.1 Laborwerte aller Organspender .....	50
9.2 Laborwerte der Organspender im Vergleich.....	50
<b>10. Weitere Auffälligkeiten beider Spenderorgane.....</b>	<b>52</b>
<b>11. Postoperativer Aufenthalt auf Intensivstation .....</b>	<b>54</b>
11.1 Gesamtes Patientenkollektiv.....	54
11.2 Postoperativer Aufenthalt auf Intensivstation im Vergleich.....	54
<b>12. Transplantatspezifische Komplikationen.....</b>	<b>55</b>
12.1 Transplantatspezifische Komplikationen des Gesamtkollektivs .....	55
12.2 Transplantatspezifische Komplikationen im Vergleich .....	56
<b>13. Allgemeine postoperative Komplikationen .....</b>	<b>57</b>
13.1 Allgemeine Komplikationen .....	57
13.2 Symptomatische Infekte .....	58

13.3 Virusserologie .....	58
<b>14. Krankenhaussterblichkeit .....</b>	<b>60</b>
14.1 Gesamtkollektiv .....	60
14.2 Krankenhaussterblichkeit beider Kollektive im Vergleich.....	60
<b>V. DISKUSSION .....</b>	<b>62</b>
1. Diskussion.....	62
2. Ausblick .....	84
<b>VI. DANKSAGUNG .....</b>	<b>86</b>
<b>VII. VERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>87</b>
Poster / Vorträge.....	87
Publikationen .....	87
<b>VIII. ANHANG .....</b>	<b>88</b>
1. Abkürzungsverzeichnis .....	88
<b>IX. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>91</b>

# I. Zusammenfassung

## 1. Deutsche Version

Seit der ersten Lebertransplantation im Jahre 1963 durch T. Starzl hat sich diese weltweit durch Verbesserung von Technik, Konservierungslösungen und Medikation zu einer wichtigen Behandlungsoption einer terminalen Lebererkrankung etabliert. Da somit mehr Patienten eine Lebertransplantation als Therapiemöglichkeit angeboten werden kann als Spenderorgane erhältlich sind, ist es in den letzten Jahren zu einem Organmangel gekommen. Aufgrund dessen ist man in der Transplantationsmedizin zunehmend auf die Verwendung grenzwertiger Spenderorganen angewiesen. In dieser retrospektiven Analyse wurde daher das Outcome grenzwertiger Organe aufgearbeitet. Ziel dieser Untersuchung ist es, Unterschiede und Probleme in der Versorgung mit grenzwertigen Organen aufzuzeigen.

Im Lebertransplantationszentrum des Universitätsklinikums des Saarlandes wurden bis zum 31.12.2010 insgesamt 110 Lebertransplantationen bei 98 Patienten durchgeführt. Viral bedingte Leberzirrhosen stellten neben ethyloxischen Zirrhosen die Hauptindikation dar. Der durchschnittliche MELD-Score lag bei  $22 \pm 9,3$  Punkten. Interessanterweise wurden retrospektiv (nach den Eurotransplant Richtlinien ausgewertet) 66 grenzwertige Spenderorgane transplantiert.

Die kalte und warme Ischämiezeit war in der Gruppe der grenzwertigen Organe signifikant höher, verglichen mit der Gruppe normaler Spenderorgane. Hinsichtlich der Komplikationen fiel auf, dass eine postoperative Pfortaderthrombose bei signifikant mehr Patienten auftrat, die ein normales Organ erhielten, ebenso Komplikationen wie das primäre Transplantatversagen oder biliäre Strikturen. Bei Verwendung von grenzwertigen Leberorganen wurde zwar häufiger im Vergleich zur Gruppe normaler Spenderorgane eine Abstoßungsreaktion, eine Infektion oder eine Ischemic Type Biliary Lesion beobachtet, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Das Risiko andere postoperative Komplikationen zu erleiden, war zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Die Mortalitätsrate im Krankenhaus sowie die Todesursache der Patienten, die ein grenzwertiges Organ

---

transplantiert bekamen, war, verglichen mit der Gruppe die ein normales Organ erhielten, nicht signifikant höher.

Die Analyse konnte zeigen, dass bezogen auf frühe Komplikationen, frühes Transplantat- und Patientenüberleben, unterschiedliche Verläufe nach Verwendung eines normalen und grenzwertigen Organs auftreten. In diesem kleinen Kollektiv konnte kein eindeutiger Nachteil bei Verwendung eines grenzwertigen Organs aufgezeigt werden. Der Erfolg der Transplantation ist von vielen, nicht nur organspezifischen Faktoren und Einflüssen abhängig.

## 2. Englische Version

The first liver transplantation was performed in 1963 by T. Starzl. Since then, liver transplantation have become a very important option in the treatment of terminal liver diseases. Over the last few years, an increasing number of patients were offered a liver transplantation which was opposed to a shortage of available organs. Therefore, we depend more and more on the usage of so-called marginal organs. In this following retrospective analysis, the outcome of these marginal organ transplantations was studied. The aim of the study is to point out differences and problems between the usage of these marginal organs and a suitable control group.

From 01.01.2002 to 31.12.2010, 110 liver transplantations on 98 patients were performed at the liver transplantation center of the Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie at the University of Saarland (Homburg). The main indications for the liver transplantation were viral induced liver cirrhosis and ethyltoxic liver cirrhosis. The average MEDL-Score constituted to 22+/-9,3 points. Interestingly, 66 of the transplanted marginal organs were retrospectively found to fulfill the Eurotransplant Guidelines.

Among the group of patients receiving a marginal organ, cold and warm ischemia time was significantly higher compared the group with a normal organ (control group). Interestingly, postoperative thrombosis of the portal vein occurred significantly more often in patients receiving a normal organ compared the marginal group. Furthermore, primary organ failure or biliary strictures appeared more likely in the control group. The use of a marginal organ was not often associated with a rejection, an infection or an ischemic type biliary lesion. The risk for complications other than the ones discussed above showed no significance between both groups. Also, the mortality rates did not differ significantly from the control group.

In conclusion, there are differences between the use of a marginal organ and a normal organ, especially regarding postoperative complications. In our analyzed groups of patients, no definite disadvantage could be shown. In conclusion, the success of organ transplantation depend on many not only organ-specific factors as well as other influences that have yet to be determined.

## II. Einleitung

### 1. Leberversagen

Das Leberversagen ist definiert durch einen teilweisen oder vollständigen Verlust der Organfunktion. Die Leber verliert ihre Synthese- und Entgiftungsfunktion [1]. Das Versagen des Organs kann akut entstehen oder sich über einen längeren Zeitraum entwickeln (Leberzirrhose).

#### 1.1 Akutes Leberversagen

##### 1.1.1 Definition

Das plötzliche Versagen der Leber ohne vorbestehende Lebererkrankung nennt man akutes Leberversagen [2;3]. Das akute Leberversagen kommt selten vor und es können drei Ausprägungsformen unterschieden werden: fulminant (unter 7 Tage), akut (8-28 Tage) [4], subakut/protrahiert (über 4 Wochen) [5]. Es kommt zum Untergang von Hepatozyten durch Nekrosen und zur Entstehung von massiven inflammatorischen Reaktionen [6], welche Auswirkungen auf den Gesamtorganismus haben [7].

##### 1.1.2 Symptome

Charakteristisch sind die Symptomtrias Ikterus, Bewusstseinsstörungen und Gerinnungsstörungen [1;8]. Es kommt durch die erhöhte Serumkonzentration von Ammoniak zu einem Hirnödem, die Patienten leiden unter einer hepatischen Enzephalopathie, mindesten Grad I. Adaptive Vorgänge, wie sie bei chronisch verlaufenden Lebererkrankungen vorkommen, gibt es bei dem akut auftretenden Leberversagen nicht. Eine Transplantationsindikation wird durch die Erfüllung der King's College Kriterien [9] und weiteren Kriterien gestellt.

##### 1.1.3 Ursachen

Früher galten akut verlaufende, virale Hepatitiden als häufigste Ursache. Hepatitis B, A, E und seltener C-Viren, waren neben Herpesviren die Auslöser. Heute wird besonders in den Industrieländern eine Zunahme an toxisch ausgelöstem Leberversagen beobachtet [3]. Am häufigsten sind Intoxikationen mit Paracetamol, meist in suizidaler Absicht, aber auch bei trizyklischen Antidepressiva, Drogen,

Kumarinen und einigen Antibiotika etc. wurden toxische Leberschäden beobachtet [10; 11; 12]. Andere, seltenere Ursachen können Stoffwechselerkrankungen (z.B. Morbus Wilson [13] oder das HELLP-Syndrom bei Schwangeren sein [14; 15].

## **1.2 Leberzirrhose**

### **1.2.1 Definition**

Die Leberzirrhose ist der langsam fortschreitende Untergang von funktionsfähigem Lebergewebe. Sie ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen [16]. Durch unterschiedliche Ätiologien [17] kommt es zu einem Umbau der Gewebsarchitektur, Läppchen und Gefäße werden zerstört und durch narbiges, minderwertiges Gewebe ersetzt [18]. Diesen bindegewebigen Umbau nennt man Fibrosierung, fenestriertes Lebergewebe wird durch undurchlässige Septen ersetzt, welche den Stoffaustausch unmöglich machen [19]. Durch die Regeneration von Lebergewebe entstehen knotige Veränderungen (Regeneratknoten) [20]. Auch der Gefäßquerschnitt und die Durchblutung der Leber werden verändert. Die Prozesse ziehen sich meist über mehrere Jahre bis es zum vollständigen Verlust der Organfunktion kommt. Die Inzidenz der Lebererzirrhose liegt bei 250 pro 100.000 Einwohner pro Jahr, es sind doppelt so viele Männer wie Frauen betroffen [21].

### **1.2.2 Symptome**

Die Symptome richten sich meist nach Schwere und Stadium der Erkrankung. So kann bei einer latenten, frühen Phase der Patient völlig unauffällig sein, im Endstadium der Erkrankung jedoch auch intensivpflichtig [22]. Meist sind erste Zeichen unspezifisch und äußern sich in Leistungsverlust, Gewichtsabnahme, Meteorismus etc. Die klinischen Symptomausprägungen sind variabel und treten bei Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung auf. Sonografisch fällt meist eine Splenomegalie und Aszites [23; 24] auf. Die portale Hypertension kann zu Umgehungskreisläufen in Form von Ösophagusvarizen [25] und einem Caput medusae führen. Bei Inspektion fallen sogenannte Leberhautzeichen auf: Spider naevi, Lackzunge, Palmar-/Plantarerythem, Weißnägel, Bauchglatze und Kratzspuren durch Juckreiz. In späteren Stadien tritt eine Gelbfärbung der Haut (Ikterus) auf [26]. Kommt es zur Dekompensation der Leberzirrhose, treten

Blutungen, insbesondere der Varizen, durch verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren auf. Der Bewusstseinszustand des Patienten verschlechtert sich, es kommt zu einer hepatischen Enzephalopathie [27;28]. Bei laborchemischen Untersuchungen fallen Veränderungen meist erst in fortgeschrittenen Stadien auf und sind ätiologieabhängig.

### **1.2.3 Ursachen**

In den Industrieländern sind die meisten alle Leberzirrhosen äthyltoxisch bedingt. Zweithäufigste Ursache sind virale Hepatitiden (B, C, B) gefolgt von Autoimmunhepatitis, primäre Lebererkrankungen (PBC, PSC), Toxine, Tumor- oder Stoffwechselerkrankungen [17]. Die Wichtigsten, auch für eine Transplantationsindikation, werden im Folgenden näher erläutert.

## **2. Lebertransplantation**

### **2.1 Geschichte**

Die Organtransplantation gilt seit nun mehr als 20 Jahren als wichtige und sichere Methode, um Leben von Patienten mit Organdysfunktionen zu retten [29; 30; 31; 32; 33]. Im Gegensatz zur Niere gibt es bisher keine routinemäßig angewandte Therapie für einen Organersatz. Bereits im 18. Jahrhundert begannen Ärzte wissenschaftliche Arbeiten zu diesem Thema. Erst im 20. Jahrhundert gelang es jedoch durch wichtige Entdeckungen, wie 1904 das Blutgruppen ABO-System durch Landsteiner [34] oder die Organkonservierung durch Carrel/Guthrie 1908 [35], die Organtransplantation zu verbreiten. Mitte des 20. Jahrhunderts wurden durch Entdeckung des Immunprozesses und später der Immunsuppression [36] die ersten erfolgreichen klinischen Organtransplantationen möglich.

Die ersten Lebertransplantationen wurden durch Starzl 1963 in Denver/USA durchgeführt [37], jedoch nur mit einer maximalen Überlebensrate von 23 Tagen. Erst 1967 gelang ihm eine Transplantation mit einer Überlebensrate von mehr als einem Jahr [38]. In Deutschland wurden die ersten Lebertransplantationen in Bonn durch Gütgemann vorgenommen, der erste Empfänger überlebte 205 Tage [39].

So wurden bis Ende der 80er Jahre weltweit ca. 330 Lebertransplantationen durchgeführt, die Einjahresüberlebensrate betrug jedoch nur 28% [40].

Durch Verbesserung und Weiterentwicklung der Immunsuppression [41], der Operationstechniken und der Organkonservierung konnte die Organtransplantation zu einem klinischen Standardverfahren heranwachsen [42; 43; 44]. Dies ist in Deutschland besonders Pichlmayr, Hannover zu verdanken.

Zwischen 1967 und Dezember 2008 wurden in Deutschland insgesamt 12.864 Lebertransplantationen durchgeführt, davon in Deutschland ca. 1.100 Lebertransplantationen im Jahre 2010 in 24 Zentren [45].

## **2.2 Techniken**

Die Lebertransplantation stellt heute eine Standardoperation [46] da, die jedoch erfahrene Chirurgen verlangt und nur an speziellen Zentren durchgeführt werden kann. Sie erfordert seitens der Anästhesie erweitertes Monitoring, wie z.B. Blutgasanalyse, zentralvenöse Zugänge, invasive Druckmessungen, Cellsaver und einiges mehr [47].

Bei der Operation kann entweder das ganze Organ (orthotope Vollorgantransplantation) oder Teile des Organs (orthotope Teilorgantransplantation) transplantiert werden. In Deutschland wird bei Erwachsenen überwiegend die orthotope Vollorgantransplantation durchgeführt. Hierbei werden grundsätzlich zwei Operationstechniken unterschieden, die Methode mit einem veno-venösen-Bypass oder modifiziert mit alleinigem Ausklemmen der Vena cava [38;48;49] und die neuere Piggyback- bzw. Cavocavostomie-Methode [50;51], wobei bei letzterer die Vena cava des Empfängers erhalten bleibt. Einen guten Überblick über die verschiedenen Operationstechniken gibt ein im Jahre 2008 veröffentlichter Artikel von Schmidt [52].

Bei der klassischen Methode wird während der anhepatischen Phase die Vena cava ausgeklemmt, während ein Bypass mit einer Biopumpe den Blutfluss aus der Vena cava und portae über die Vena axillaris zurück zum Herzen gewährt. Die empfängerseitige Vena cava wird reseziert, das Spenderorgan an dieser Stelle eingesetzt und mit der verbliebenen Vena cava End-zu-End anastomosiert. In den letzten Jahren wurde dieses Verfahren durch bessere anästhesiologische Techniken soweit angepasst, dass auf den Bypass verzichtet werden kann. Hierbei wird die Vena cava des Empfängers passager ausgeklemmt, reseziert und mit der Vena cava des Empfängers zweimal End-zu-End anastomosiert. Diese neue Technik spart viel Zeit und auf eine ggf. notwendige Heparinisierung kann verzichtet werden, welche

per se zusätzlich das Management der Gerinnungsprobleme in der anhepatischen Phase erschwert.

Bei der Piggyback-Technik verbleibt die empfängerseitige Vena cava in-situ, das Transplantat wird rucksackartig auf die Lebervenen angeschlossen oder Seit-zu-Seit auf die empfängerseitige Vena cava anastomosiert und die spenderseitige inferiore Vena cava verschlossen, laterale Cavocavostomie genannt. Diese Techniken erfordern nicht zwingend eine Bypass-Anlage [53] und sind somit zeitsparend, was die warme Ischämiezeit verkürzt. Einige Autoren empfehlen auch die Anlage eines temporären portocavalen Shunts [54].

Zunächst erfolgt die Explantation der Empfängerleber [55] durch eine quere medial erweiterte Oberbauchlaparotomie bzw. Mercedesschnittführung. Die Leber wird mobilisiert, die Vena cava präpariert, sowie die Arteria hepatica propria und der Ductus choledochus getrennt und ligiert [52]. Die Arteria hepatica communis und gastroduodenalis werden für die spätere Anastomosierung vorbereitet und die Pfortader lebernah abgesetzt. So wird es möglich, die retrograd liegenden Lebervenen zu präparieren und zu clippen. Je nach Operationstechnik werden die Lebervenen mit einem Stapler abgesetzt (laterolaterale Cavocavostomie) oder nur die rechte abgesetzt und die mittlere und linke partiell geklemmt (Piggyback).

Bei der Implantation muss nun die Vena cava, die Pfortader, die Arterien und der Gallengang anastomosiert werden. Die empfängerseitige Vena cava wird mit einer Satinsky-Klemme so ausgeklemmt, dass eine hämodynamische Stabilität des Patienten weiterhin gewährleistet ist.

Bei der Cavocavostomie werden beide Venae cavae longitudinal cavostomiert und fortlaufend miteinander vernäht. Die Lebervenen müssen vorher ausgeschnitten werden. Bei der Piggyback Operation werden Empfänger- und Spendercava Seit-zu-Seit oder End-zu-End anastomosiert. Das distale Ende der Spendercava wird verschlossen.

Die Anastomose der Pfortader erfolgt End-zu-End mit fortlaufender Naht. Vor dem kompletten Verschluss wird die Leber geflusht, um Perfusat und eventuell vorkommende Thromben auszuspülen. Die Leber wird nun wieder mit Pfortaderblut durchblutet, dies nennt man Reperfusion. Die Arterien werden mit fortlaufender Naht miteinander anastomosiert, dies kann z.B. mit Hilfe von Stegen, die präpariert

werden, erfolgen (Branch-patch-Technik) [52;56]. Die Anastomose des Gallenganges erfolgt End-zu-End. Alternativ kann auch Seit-zu-Seit anastomosiert werden. Zur Schienung kann eine T-Drainage [57] verwendet werden, die später jedoch entfernt werden muss [58; 59].

Wird die Lebertransplantation mit Hilfe eines Bypasses durchgeführt, so muss vor dem letzten Schritt der Explantation ein Bypass-System in die Vena cava inferior über die Vena femoralis und in die Vena portae eingebracht werden, welches das Blut dann über die Vena axillaris aus dem Bauch und den unteren Extremitäten in die Vena cava superior transportiert. Die Vena cava wird infrarenal präpariert und zusammen mit der Leber entfernt. Das Transplantat wird dann mit den verbliebenen Enden der Vena cava End-zu-End vernäht, vor komplettem Verschluss wird die Leber geflusht. Die weiteren Schritte der Operation entsprechen den vorangegangenen erwähnten Techniken.

Noch zu erwähnen bleiben orthotope Leberteilresektionen. Anfangs wurde meist Kindern eine verkleinerte, also reduzierte Leber transplantiert (Reducedsized-Lebertransplantation). Später teilten Kliniken das Spenderorgan in den kleineren linken lateralen Leberlappen für ein Kind und den erweiterten rechten Leberlappen für einen Erwachsenen [60; 61]. Bei dieser sogenannten Split-Liver-Transplantation versuchte man auch die Leber auf zwei Erwachsene aufzuteilen [62; 63], was jedoch mit vermehrten Komplikationsraten einherging und sich bisher nicht durchsetzen konnte [64; 65; 66]. Das Splitting des Organs wird entweder in-Situ bei Explantation vorgenommen oder ex-Situ vor Implantation. Möglich ist auch eine Leberlebendspende, die Segmente zwei und drei einer gesunden Leber eines vitalen Spenders werden einem Kind transplantiert. Aufgrund des Organmangels werden auch Erwachsene Leberteiltransplantationen unterzogen, hier werden die Segmente 5-8 verwendet.

### **2.3 Indikation**

Nicht heilbare, fortschreitende Lebererkrankungen mit vollständigem Verlust der Organfunktion stellen generell eine Indikation zur Lebertransplantation dar. Kommt es zu einem Leberversagen, gibt es nicht die Möglichkeit eines Organersatzes wie bei der Niere. Kinder und Erwachsene gleichermaßen, die an irreversiblen, chronischen Lebererkrankungen leiden, werden von Hepatologen, Transplantationschirurgen, Psychologen und Hämatologen betreut und falls nötig die

Indikation zur Transplantation gestellt. Der Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Indikationsstellung ist für Überleben und Komplikationsrate essenziell [67; 68], sollte aber sorgfältig zu Operationsrisiken und postoperativer Risikokonstellation durch die Immunsuppression, abgewogen werden. Komplikationen einer Leberzirrhose wie Aszites, hepatische Enzephalopathie, hepatorenales Syndrom, Hypalbuminämie unter 30g/l sowie Knochendemineralisierung und bakterielle Peritonitiden können als terminale Anzeichen einer Leberzirrhose gewertet werden.

Erkrankungen, die zu einem Leberversagen führen, können verschiedene Genesen haben. So stellt die Leberzirrhose, die eine chronische Lebererkrankung ist, die weitaus größte Transplantationsindikation [39]. Diese kann äthyltoxisch, was in Deutschland am häufigsten vorkommt [69], autoimmun oder viral bedingt sein [17]. Maligne Erkrankungen wie das hepatozelluläre Karzinom und primäre Lebererkrankungen, z.B. primär biliäre Zirrhose (PBC) oder primär sklerosierende Cholangitis(PSC), führen ebenfalls zu einer Leberzirrhose [16].

Stoffwechselerkrankungen, welche zu einem Leberversagen führen sind Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson, Hämochromatose [13] und einige seltenere Erkrankungen. Gelegentlich erleiden Patienten ein fulminantes Leberversagen aufgrund von Toxinen (z.B. Knollenblätterpilz), Medikamenten (z.B. Paracetamol) und Hepatitiden [10;11]. Pathogenese und Spezifität der wichtigsten Ursachen für eine Transplantationsindikation wird im Folgenden noch erläutert.

Als Kontraindikationen einer Lebertransplantation gelten Sepsis, fortschreitendes, metastasiertes Tumorleiden und bestehende Alkoholabhängigkeit [70;71]. In Deutschland gelten diesbezüglich die Richtlinien der Bundesärztekammer [72]. Ist der Patient mindestens sechs Monate abstinent, kann eine Listung zur Lebertransplantation erfolgen. Auch sollte die Compliance des Patienten und seines Umfeldes vor Transplantation gesichert sein. Für umfassende Abklärung der Transplantationskandidaten, bei denen der genaue physische und psychische Zustand evaluiert werden muss, geht der Listung zur Organtransplantation voraus. Als relative Kontraindikation und somit Gefährdung des Operationsergebnisses zählen Alter über 65 Jahre, HIV-Infektion [73] sowie Portal- und Mesenterialvenenthrombosen. Vorhandensein von peritoneal-venösen Shunts, vorangegangene Abdominaleingriffe und das hepatorenale Syndrom können zwar die Operation erschweren, stellen aber keine Kontraindikation dar [70;74;75].

## **2.4 Spezielle Indikationen**

### **Äthyltoxische Leberzirrhose**

In Deutschland gilt die äthyltoxische Leberzirrhose mittlerweile als häufigste Transplantationsindikation [76]. Leidet ein Patient an einer alkoholassozierten Zirrhose, sollte zunächst das Beenden des Alkoholkonsums abgewartet werden. Das Lebergewebe ist im Stande sich zu regenerieren und es ist gut möglich, dass sich die Leberfunktion stabilisiert oder verbessert. Sowieso ist in Deutschland vor Listung eine mindestens 6-monatige Alkoholkarenz nachzuweisen [75]. Die Therapie und Suchtberatung sollt prä- und postoperativ unter psychiatrischer und psychologischer Unterstützung erfolgen, denn bei Abstinenz liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei je nach Autor zwischen 75 und 90 % [75; 77; 78]

### **Virale Zirrhosen**

Eine durch HCV oder HBV ausgelöste Leberzirrhose ist die zweithäufigste Ursache für eine Transplantationsindikation [75]. 2015 lag die Inzidenz der Hepatitis-C Neuinfektionen in Deutschland bei 5000 Patienten [239]. Nach der Neueinführung der direkt antiviral wirkenden Agenzien (DAA) erhofft man sich eine Ausheilung der Hepatitis und damit einen Rückgang der hepatitisbedingten Zirrhosen [240; 241]. Bei Patienten mit einer nicht vorbehandelten Hepatitis-C wurden Reinfektionsraten bis 30% beschrieben [79]. Studien aus den Jahren 2003 und 2009 diskutieren eine Vorbehandlung mittels antiviraler Therapie (PEG-IFN- $\alpha$  und Ribavirin) [80; 81]. Seit 2011 gibt es Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir [242] und seit 2014 die direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA z.B. Sofosbuvir). Erste Studien zeigen, dass sich Therapien mit diesen neuen Medikamenten positiv auf die Reinfektionsrate und das Outcome auswirken [243; 244; 245; 246]. Aufgrund der neuen Therapiemöglichkeiten ist mit einem Inzidenzrückgang für Hepatitis-C assoziierte Zirrhosen als Transplantationsindikation zu rechnen [247].

Leidet der Patient an einer HBV assoziierten Leberzirrhose, so sollte Ziel der konservativen Behandlung eine Viruslastsenkung sein, um ein Fortschreiten der Leberzirrhose zu verhindern. Aktuelle Studienergebnisse empfehlen die Behandlung mit z.B. Lamivudine [82; 83]

Von einer antiviralen Therapie nach Transplantation profitieren Organempfänger mit einer Hepatitis C oder B und die Reinfektionsrate kann gesenkt werden [84; 85; 86; 87].

### **Hepatozelluläres Karzinom**

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) wird durch eine Biopsie, Schnittbildgebung, Angiographie oder erhöhtes AFP nachgewiesen [88]. Eine Transplantationsindikation bei Patienten mit einem HCC darf nur dann gestellt werden, wenn keine intravasalen oder extrahepatischen Tumorherde nachweisbar sind. Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer [72] müssen Patienten die sogenannten Mailand Kriterien [89] erfüllen (ein Tumor  $\leq 5\text{cm}$  oder drei Tumore  $\leq 3\text{cm}$ ), um auf die Warteliste aufgenommen zu werden [90]. Durch Transplantation wird das zur Neoplasie befähigte komplette Lebergewebe entfernt und die Möglichkeit zur völligen Remission gegeben. Während der Wartezeit muss der Patient die Mailandkriterien weiterhin erfüllen, dies kann durch lokale Tumorablationsverfahren (Radiofrequenzablation, transarterielle Chemoembolisation) ermöglicht werden [91].

## **2.5 Komplikationen**

### **Perioperative und frühe postoperative Komplikationen**

Hierzu zählen zuerst die allgemeinen chirurgischen und anästhesiologischen Komplikationen eines großen abdominalchirurgischen Eingriffes. Aufgrund der Leberinsuffizienz ist das Blutgerinnungssystem beeinflusst und es kann zu ausgedehnten Blutungen kommen [92]. Die Reperfusion des Transplantates kann eine kardiale Dekompensation und Lungenversagen hervorrufen [93]. Postoperativ erleiden viele Patienten, deren Nieren meist durch das hepato-renale Syndrom vorgeschädigt sind, ein akutes Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit. Technische Probleme mit Anastomosen betreffen meist die Arteria hepatica, Minderperfusion des Organs und Thrombosen sind die Folge [94; 95]. Duplexsonographische Kontrollen der Transplantatdurchblutung sind deshalb in regelmäßigen Abständen unbedingt erforderlich. Mit Hilfe dieser kann auch die Pfortader beurteilt und Thrombosen ausgeschlossen werden. Laborparameter können Aufschluss über vorhandene Konservierungs- und Reperfusionsschäden geben, die durch die kalte und warme Ischämiezeit bedingt sind.

Eine lebensbedrohliche Frühkomplikation ist das frühe Organversagen (PNF). Johnson et al. gibt das Auftreten eines PNF einer Untersuchung aus dem Jahr 2007 mit 5,81% [96] an, andere Autoren nennen Inzidenzen um die 6% [97; 98; 99]. Die einzige Therapieoption stellt die frühe Re-Transplantation dar [93]. Ursachen eines PNFs können technische Probleme, Thrombosen und Organkriterien wie das Spenderalter [100;101], kalte Ischämiezeiten [97;101], Verfettungsgrad [97; 98; 102; 103] und einiges mehr sein. Aufschlüsse über die Transplantatfunktionen können verschiedene Tests geben, z.B. Indocyanin-green-plasma-disappearance-rate (ICG-PDR). Über die genaue Bedeutung und Voraussagekraft verschiedener Tests gibt es jedoch unterschiedliche Aussagen in der Literatur [104].

Eine akute Abstoßungsreaktion in den ersten Wochen kann laborchemisch und klinisch durch verschlechtertes Allgemeinbefinden auffallen. Gesichert und klassifiziert wird diese durch eine histologische Untersuchung des Lebergewebes [105]. Mittels hochdosierter Kortisonstoßtherapie ist die akute Abstoßungsreaktion zu therapieren, die Immunsuppression sollte optimiert werden. Häufig vorkommende Komplikationen sind Gallengangsleckagen [106; 107] und Strikturen, die meist konservativ behoben werden können [108]. Eine schwere Komplikation der Gallengänge ist der ischämisch bedingte Untergang der Gallenwege (Ischemic Type Biliary Lesion = ITBL), die eine Reoperation als auch Retransplantation erforderlich macht. Die ischämischen Schäden der Gallengänge können sowohl extra- als auch intrahepatisch auftreten. Als Risikofaktor werden verlängerte Ischämiezeiten, Reperusions- und Perfusionschäden angenommen [109; 110].

### **Komplikationen im Verlauf**

Eines der größten Probleme nach einer erfolgten Lebertransplantation stellt die Immunsuppression dar. Durch sie wird es viralen, bakteriellen und fungalen Erregern ermöglicht, sich zu verbreiten [111; 112]. Häufigste Infektionen nach Transplantationen sind bakterielle Infektionen [113], virale Infektionen mit Zytomegalie- (CMV), EBV- und Herpes-Simplex- Viren, aber auch fungale Infektionen treten auf [114; 115]. Bei CMV negativem Empfänger und CMV positiven Spenderorgan sollte deshalb unbedingt eine antivirale Prophylaxe erfolgen. Eine persistierende EBV Infektion mit hohen Viruslasten kann zu einer posttransplantationsmyeloproliferativen Erkrankung (PTLD) führen.

Weitere Nebenwirkungen der immunsuppressiven Calcineurininhibitoren (z.B. Tacrolimus), ist die Nephrotoxizität [116] neben Nebenwirkungen auf Stoffwechsel, Herz-Kreislauf und Nervensystem, besonders hervorzuheben. Steroide, die ebenfalls eingesetzt werden, führen zu Diabetes-mellitus Neuerkrankungen, Osteoporose, Hypertonus und weiteren Stoffwecheln Nebenwirkungen [93]. Die immunsuppressive Therapie stellt eine Herausforderung in der postoperativen Nachbetreuung der Patienten dar. Ist diese zu hoch dosiert, kommt es zu den oben genannten Komplikationen. Zu niedrig dosierte immunsuppressive Therapie führt zur Gefahr der chronischen Abstoßung des Transplantates. Sie wird mit bis zu 2% beschrieben, ist aufgrund neuer Medikamente stark rückläufig [105] und kann noch Jahre nach Transplantation auftreten. Meist fällt eine chronische Abstoßung spät laborchemisch auf, wenn es bereits zum histologischen Umbau des Lebergewebes gekommen ist. Je nach Ausprägung der Schäden kann ein Transplantatverlust durch Optimierung der Immunsuppression verhindert werden.

Ein großes Problem des Langzeitverlaufes ist das Wiederauftreten der Grunderkrankung. Hier spielen besonders Re-Infektionen mit Hepatitis B und C Viren eine entscheidende Rolle. Durch gezielte Therapie mit Hepatitis-B-Immunglobulin und einem Nucleosid Analogon (z.B. Lamivudin) ist die Reinfektionsrate unter 5% gesunken und das Outcome vergleichbar mit anderen Transplantationsindikationen [117]. Patienten, die an einer Hepatitis C leiden, hatten lange Zeit eine schlechtere Prognose im Vergleich zu anderen Indikationen. In der Literatur werden verschiedene Auswirkungen und Überlebensraten des Transplantates beschrieben [118]. Zur Therapie kamen bis 2014 Ribavirin und  $INF\alpha$  zur Anwendung. Seit 2014 gibt es mit den direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) in Kombination mit Ribavirin neue Therapieoptionen und erste erfolgversprechende Ergebnisse [243; 244; 245; 246]. Bei viralen Transplantationsindikationen sollte postoperativ die Viruslast und die Bestimmung der Virus DNA erfolgen.

Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben, haben ein erhöhtes Risiko von de-novo Malignomen [119]. Regelmäßig durchgeführte Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen wie Koloskopien, Röntgenaufnahmen etc. sind deshalb notwendig [120].

## **Transplantatdysfunktion**

Neben der akut auftretenden, frühen Transplantatdysfunktion (PNF) kurz nach Transplantation, gibt es auch eine chronische Transplantatdysfunktion. Sie entwickelt sich über einen längeren Zeitraum und wird durch verschiedenen Faktoren beeinflusst und verursacht. Inflammatorische und immunologische Prozesse spielen eine große, jedoch nicht völlig klare Rolle. Es wird vermutet, dass Schäden am Transplantat, welche z.B. durch die Explantation entstanden sind, repariert werden und es zu Entzündungs- und Fibrosierungsvorgängen kommt, welche die Organfunktion langfristig beeinflussen [121; 122; 123].

Im histologischen Bild zeigen sich Veränderungen der Gallengänge und Blutgefäße sowie Immunglobuline und Antikörper. Durch die mit dem Transplantat in den Körper gelangten Fremdgene kommt es zu einer Immunantwort des Empfängers und dem Einwandern von mononukleären Zellen in das Transplantat. Sie führen vor Ort zu einer Entzündungsreaktion, die wiederum zu einer Reparaturreaktion durch Aktivierung verschiedener Zellen (z.B. Fibroblasten) und Wachstumsfaktoren, führt.

Hat der Patient bereits eine oder mehrere akute Abstoßungsreaktionen erlitten, so steigt das Risiko einer langfristigen Transplantatdysfunktion. Spenderkriterien wie das Alter [100; 101], die Erkrankung selbst und die Organqualität, kalte Ischämiezeit [101; 124] und vieles mehr [125] scheinen einen Einfluss auf die Entwicklung einer späteren Transplantatdysfunktion zu haben. Es ist zu vermuten, dass verschiedene Faktoren synergistisch und additiv zu einer chronischen Transplantatdysfunktion führen.

### 3. Fragestellung

In den letzten Jahren hat sich die Lebertransplantation zu einer anerkannten Behandlungsmethode etabliert [29; 30; 31; 32; 33]. Limitierend für den Heilungserfolg ist jedoch die Organknappheit, die vielen Patienten die Chance auf eine Heilung durch Transplantation verwehrt. Aufgrund des herrschenden Organmangels müssen immer häufiger Organe verwendet werden, deren Qualität nicht optimale Voraussetzungen erfüllen [126; 127; 128; 129; 130]. Welche Einflussfaktoren den Therapieerfolg der Lebertransplantation gefährden, ist jedoch noch nicht genau geklärt.

Ziel der Arbeit ist es, Einflussfaktoren des Spenderorgans auf den Verlauf des Transplantatüberlebens aufzuzeigen. Am Beispiel eines niederfrequenten Transplantationszentrums soll die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss die Organqualität auf Komplikationen und Überleben im Verlauf hat. In der Analyse wurden deshalb zwei Gruppen miteinander verglichen: die Patientengruppe mit einem normalen Spenderorgan und die Gruppe mit einem grenzwertigen (marginalen) Spenderorgan. Die Einteilung erfolgte retrospektiv nach den Leitlinien von Eurotransplant. Beide Gruppen wurden hinsichtlich der postoperativen Komplikationen und des postoperativen Transplantat- und Empfängerüberleben miteinander verglichen.

# III. Patienten und Methoden

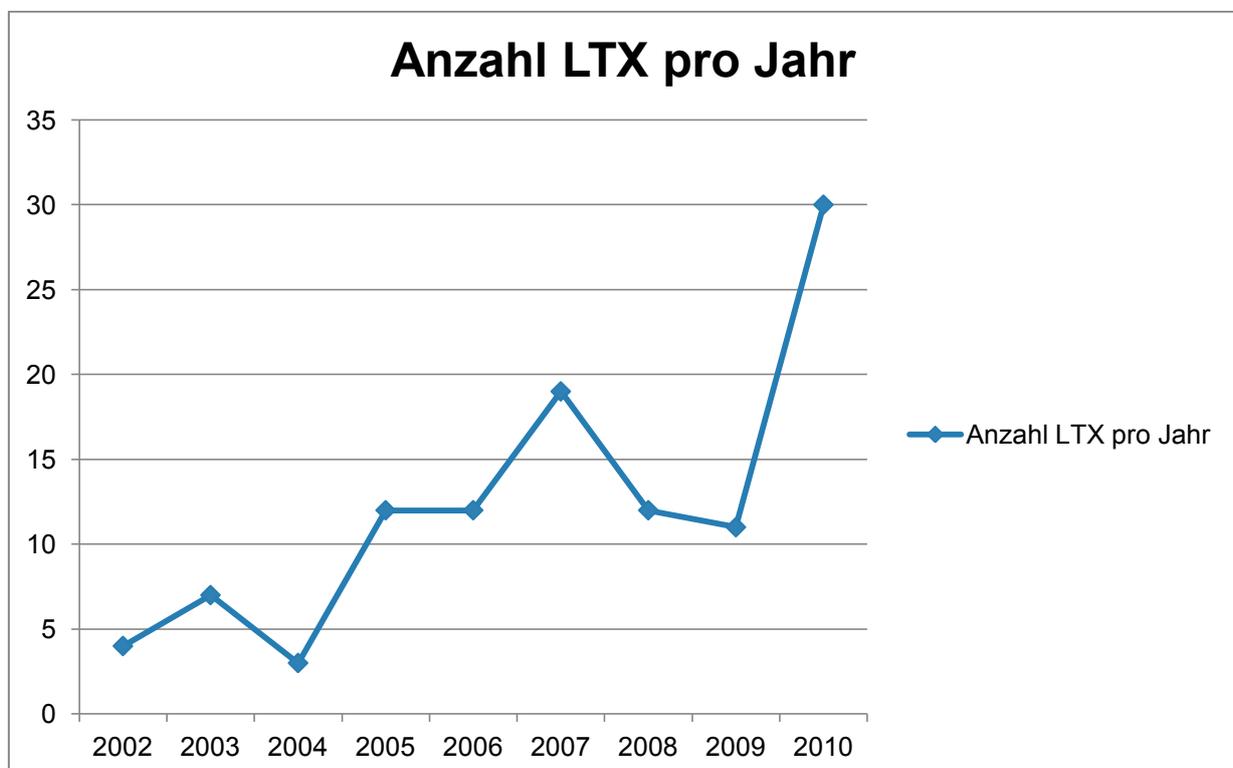
## 1. Studiendesign und Datenerfassung

Die Doktorarbeit ist eine klinische, retrospektive Analyse von Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.01.2010 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral- und Kinderchirurgie an der Universität des Saarlandes einer Lebertransplantation unterzogen haben. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten, die ein normales und Patienten, die ein marginales Spenderorgan erhalten hatten. Die Einteilung wurde retrospektiv vorgenommen, und spiegelt somit nicht die Entscheidung zur Annahme eines Organs zur Lebertransplantation im Zentrum wieder. Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich Operationsverlauf, postoperativem Verlauf, Komplikationsrate und Transplantatüberleben miteinander verglichen. Zusätzlich wurden präoperative demografische und klinische Daten des Empfängers erfasst. Um die Organqualität zu dokumentieren, wurden demografische Daten, Todesursachen und Laborwerte des Spenders ausgewertet. Die direkten Umstände der Transplantation wie kalte-/warme Ischämiezeit, Operationstechnik und Anatomie wurden ebenfalls ermittelt.

Die Daten wurden aus Klinik internen Patientenakten, aus dem elektronischen Dokumentationssystem SAP® (Walldorf, Deutschland) und den Ambulanzakten erhoben und in einer Datenbank (Excel) erfasst. Die Auswertung der Daten erfolgte im Rahmen der Doktorarbeit pseudonymisiert. Prüfung der Datenqualität oder die Datenspeicherung durch die Ethikkommission erfolgte nicht.

## 2. Patienten

In der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Kinder- und Gefäßchirurgie an der Universität des Saarlandes wurden 110 Lebertransplantationen im Zeitraum vom 01.02.2002 bis 31.12.2010 durchgeführt. Davon wurden zwölf Patienten im gleichen Zeitraum re-transplantiert. Diese Re-Transplantationen, bei denen die Ersttransplantation im Transplantationszentrum der Universität des Saarlandes zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.10.2010 erfolgte, wurden aus der Analyse herausgenommen. Zwei Patienten waren bereits vor 2002 transplantiert worden, weshalb deren Daten berücksichtigt wurden. Alle 98 Patienten waren bei Eurotransplant gelistet. Als präoperative Daten wurden Geschlecht, Alter, Größe, BMI, Voroperationen, Vorerkrankungen und der ASA-Score erfasst. Zusätzlich wurden Ursachen und Symptome der Lebererkrankung, wie z.B. hepatische Enzephalopathie, Blutungen etc. ausgewertet. Bezüglich der Operation wurden OP-Verfahren, OP-Dauer, Blutverlust, Blutkomponentenverbrauch und Kaliumwerte ausgearbeitet. Die postoperative Nachbeobachtung beinhaltete Komplikationsarten, Verlauf auf Intensivstation und die Krankenhausmortalität.



**Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen in Homburg 2002-2010 inkl. Re-Transplantationen**

### 3. Organe und Organklassifikation

Im bekannten Zeitraum wurden in Homburg 110 Leberorgane, die von Eurotransplant gemäß Bestimmungen angeboten wurden, transplantiert. Zwölf Organe erhielten Patienten, die sich einer Re-Transplantation unterziehen mussten. Diese wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen. Daten und Informationen des Organspenders- bzw. des Spendeorgans wurden dem Eurotransplant Liver/Pankreas Report entnommen. Anonymisiert sind dort demografische Daten des Spenders, Laborwerte, Todesursachen und Medikamente vermerkt. Ebenfalls enthält dieser Report Angaben über die Ablaufzeiten und die Organqualität. Die Daten stammen aus der Klinik, in der die Explantation vorgenommen wurde und wurden von dem zuständigen Explantationsteam bzw. dem Koordinator ausgefüllt. In Deutschland ist dies ein Mitarbeiter der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (=DSO).

Alle in dieser Analyse aufgenommenen Organtransplantate wurden klassifiziert: in Organe eines normalen oder marginalen Organspenders. Angewandt wurden hierzu die vom Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC) festgelegten Kriterien, die Organspender als extended criteria donor (ECD) klassifizieren, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wird:

- Aufenthalt auf Intensivstation beatmet > 7 Tage
- BMI > 30
- Alter > 65 Jahre
- Steatosis hepatis > 40%
- Na<sup>+</sup> im Serum > 165mmol/l
- Bilirubin im Serum > 3mg/dl
- AST/GOT > 90U/l
- ALT/GPT > 105 U/l

Für die Analyse wurden die Angaben des Eurotransplant Liver/Pancreas Reports und die darauf vermerkten letzten Laborwerte des Organspenders vor Explantation verwertet. Im Folgenden werden Organe- bzw. Organspender, die diese genannten Kriterien erfüllen, als marginal, Organe bzw. Organspender, die keine der genannten Kriterien erfüllen, als normal bezeichnet.

## 4. Definitionen

### MELD

„Model of End Stage Liver Disease“ (= MELD) ist ein Score, der Patienten aufgrund von Laborwerten nach Transplantationsdringlichkeit ordnet [131; 132; 133; 134]. Ursprünglich wurde der MELD Score entwickelt, um eine Aussage über die 3-Monat Mortalität bei terminaler Leberzirrhose vor Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen (Stent-)Shunts (=TIPS) zu geben. Je höher der Wert, desto größer sind die Mortalität und die Dringlichkeit einer Lebertransplantation. Es können Werte zwischen 6-40 Punkten erreicht werden. Der MELD berechnet sich aus den Serumbilirubin, dem Serumkreatinin und der International Normalized Ratio (= INR). Es gilt die Formel:

$$\text{MELD Score} = 10 \{0.957 \text{ Ln}(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \text{ Ln}(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \text{ Ln}(\text{INR}) + 0.643\}$$

Bei Dialysepflichtigkeit wird ein Serumkreatinin von 4,0 angegeben.

Die Verteilung der Organe richtet sich seit dem Jahre 2007 im Eurotransplant Gebiet nach dem MELD-Score.

### Exceptional/match MELD

Bei einigen Erkrankungen, die gewisse Kriterien erfüllen (standard exceptions, SE), werden zum errechneten MELD noch extra Punkte vergeben [134]. Je nach Land zählen verschiedene Krankheiten mit verschiedenen festgelegten Kriterien zu diesen Standardausnahmen. In Deutschland werden diese von der Bundesärztekammer bestimmt und sind z.B. das Hepatozelluläre Carcinom, PSC, nichtmetastasierendes Hepatoblastom, zystische Fibrose und einige weitere [135]. Ziel ist es dabei, die Dringlichkeit gewisser Krankheitskonstellationen adäquater zu bestimmen [133]. Ein Überblick über die Kriterien, welche die Krankheit erfüllen muss, um Sonderpunkte zu erhalten, gibt die Bundesärztekammer in ihren Richtlinien.

## ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiology) ist eine Einteilung von Patienten gemäß ihres Allgemeinzustandes und ihrer Grunderkrankungen. Sie wird zur Risikoabschätzung vor Operation durch den Anästhesisten bestimmt.

ASA	Beschreibung
ASA I	Gesunder Patient ohne systemische Erkrankung
ASA II	Patient mit leichter systemischer Erkrankung
ASA III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung
ASA IV	Patient mit schwerer lebensbedrohlicher Erkrankung
ASA V	Moribunder Patient, Tod in den nächsten 24h wahrscheinlich

**Tabelle 1: ASA-Klassifikation [136]**

## BMI

Der Body-Mass-Index stellt eine Beziehung zwischen Körpergröße und Gewicht her [137]. Er dient indirekt zur Abschätzung von Fettmasse und Einteilung in Gewichtsklassen. In der Studie werden BMI des Organspenders und -empfängers errechnet.

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Bezeichnung
< 18,5	Untergewicht
18,5-24,9	Normalgewicht
25,0-29,9	Übergewicht
30,0-34,9	Adipositas Grad I
35,0-39,9	Adipositas Grad II
>40,0	Adipositas Grad III

**Tabelle 2: BMI nach WHO**

## 5. Statistische Methoden

Die Datenbank, die die gesammelten Daten enthielt, wurde mit dem Programm Microsoft Excel angefertigt. Mit Hilfe dieses Programmes wurden Diagramme und Graphen erstellt. Für die Datenanalysen und Statistiken wurde das Statistikprogramm SPSS 14,0 ® (SPSS Inc. Chicago, USA) verwendet.

Alle Daten wurden als Zahl n oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben

Für den Vergleich der beiden Patientengruppen wurde für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat Test oder der Fisher's exact Test verwendet. Nicht normalverteilte Variablen wurden mittels Wilcoxon Rank-Sum Test miteinander verglichen.

Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

# IV. Ergebnisse

## 1. Patientenkollektiv

### 1.1 Allgemeine Altersverteilung

Das gesamte Patientenkollektiv umfasst 98 lebertransplantierte Patienten. Davon waren insgesamt 28 (28,6 %) weiblich und 70 (71,4 %) männlich, entsprechend einem Verhältnis von 2,5:1. Das Durchschnittsalter zum Transplantationszeitpunkt betrug  $53,87 \pm 9,13$  Jahre, der jüngste Patient war 23,2 der älteste 71 Jahre.

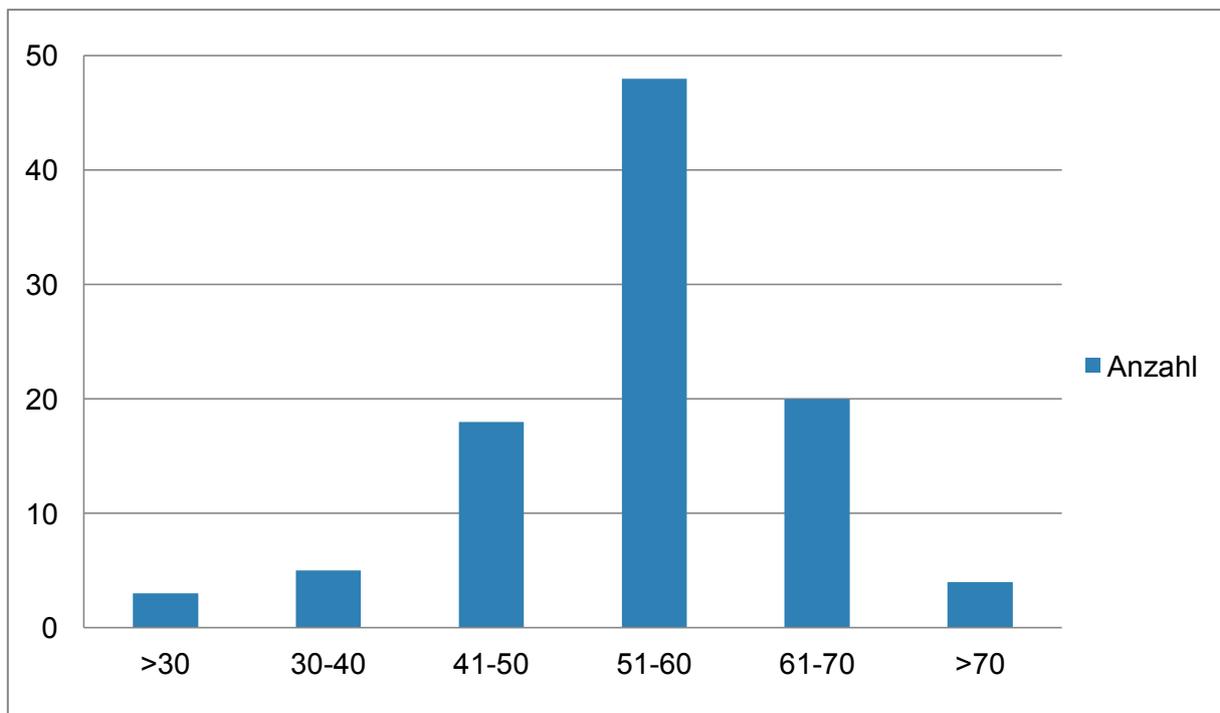


Abbildung 1: Altersverteilung Gesamtkollektiv Organempfänger

### 1.2 ASA Score Gesamtpopulation

Im gesamten Patientenkollektiv erhielten 5 (5,6%) Patienten den ASA Score 2, 49 (55,1%) den ASA Score 3, 34 (38,2%) den ASA Score 4 sowie einer (1,1%) wurde dem ASA Score 5 zugeordnet. Die Mehrheit von 38,2 % wurde als Patient mit schwerer systemischer Erkrankung (ASA) eingestuft.

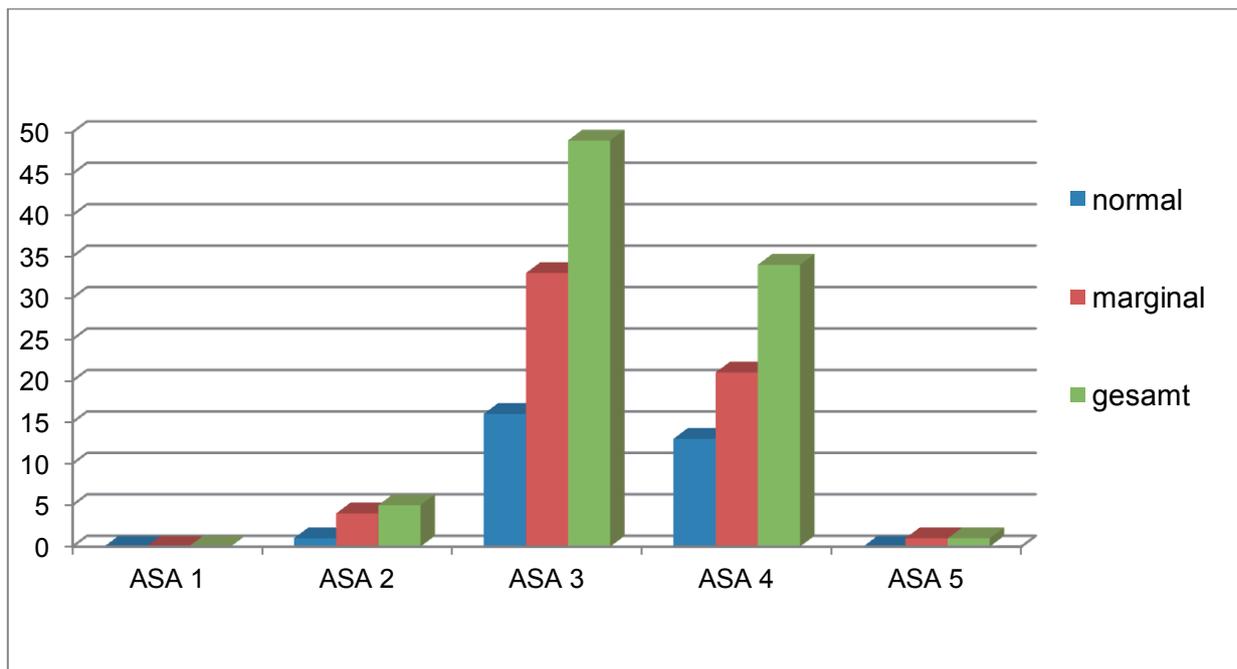


Abbildung 2: ASA Verteilung

### 1.3 Einteilung des Kollektivs in marginale und normale Spenderorgane

Die 98 Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, in Patienten die ein marginales und Patienten, die ein normales Spenderorgan gemäß Kriterien erhalten hatten. Demnach wurden 32 Patienten mit einem normalen Spenderorgan transplantiert, 66 Patienten erhielten ein marginales Organ.

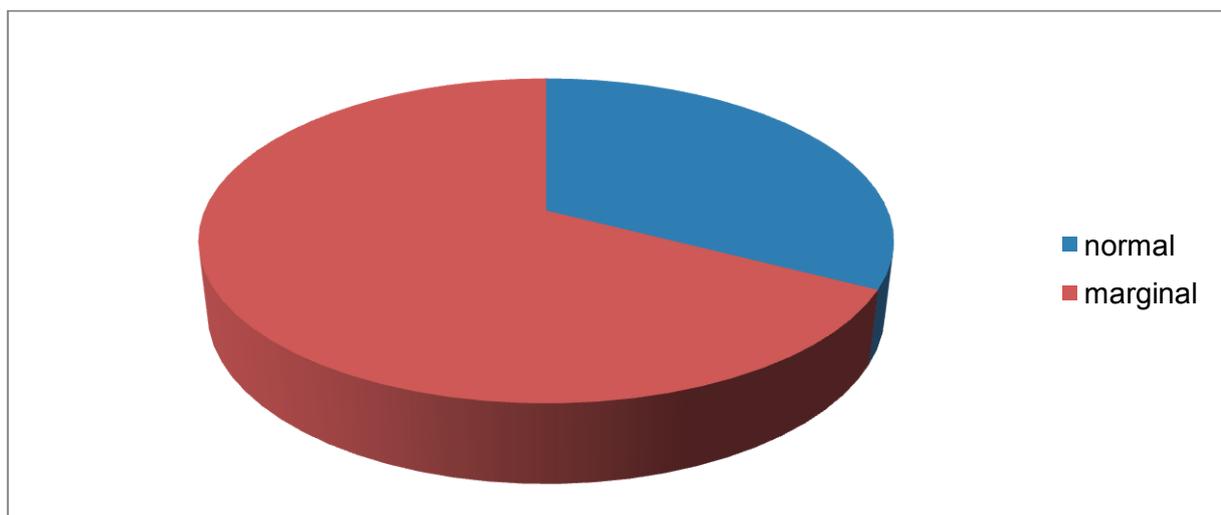


Abbildung 3: Verteilung normale und marginale Spenderorgane in Homburg

### 1.4 Organklassifikation marginales Organ

Von 98 in Homburg transplantierten Organen erfüllten 66 Organspender mindestens ein Kriterium, um als marginaler Organspender klassifiziert zu werden. 60% der Organspender erfüllten ein von Eurotransplant festgelegtes Kriterium, 29% erfüllten zwei Kriterien, die restlichen 11% erfüllten drei oder vier Kriterien. Fünf oder mehr Kriterien erfüllte keiner der Spender.

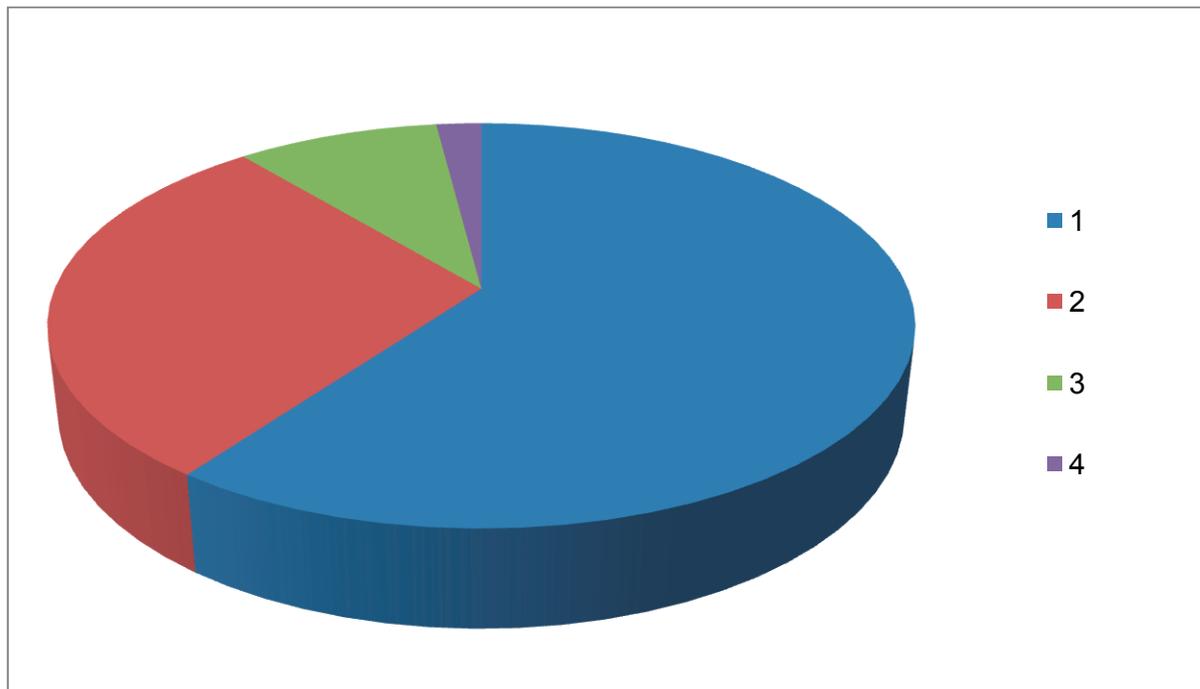


Abbildung 4: Anzahl Kriterien marginaler Organspender

Das meist erfüllte Kriterium war das Alter, 25% der marginalen Organspender waren über 65 Jahre alt. Bei 22,7% lag die GOT/ASAT über 90U/l, bei 19,7% lag die GPT/ALT über 105 U/l und der BMI über 30. Einen Überblick über die erfüllten Kriterien und Verteilung gibt Tabelle Nr.3.

Kriterium	marginal erfüllt n=66
Ventilation >7 d	3
BMI >30	13
Steatosishepatis > 40%	4
Na <sup>+</sup> >165	2
GPT >105	13
GOT >90	15
Bilirubin total > 3mg/dl	7
Alter >65	17
<b>Anzahl erfüllter Kriterien</b>	
- 1	40
- 2	19
- 3	6
- 4	1
- 5	0
- 6	0
- 7	0
- 8	0

**Tabelle 3: Einstufung von Organspendern** in für ein marginales Organ (marginal). Parameter die ein Organ als marginal definieren sind Ventilation >7d, BMI >30, Steatosishepatis >40%, Na<sup>+</sup> > 165, GPT>105, GOT>90, Bilirubin total3mg/dl oder Alter>65 Jahre. Anzahl der marginaler Organspender die die Variable erfüllen.

## 2. Organempfänger

### ***2.1 Vergleich der demografischen Daten der Organempfänger***

Der Anteil an Frauen, die ein normales Organ erhielten, lag bei 28,1%. Der Anteil an Frauen, die ein marginales Organ erhielten, lag bei 28,6%. Für die Geschlechterverteilung ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Der Mittelwert für den BMI lag bei der normal Gruppe bei  $26,0 \pm 4,1$  und bei der marginal Gruppe bei  $26,8 \pm 4,8$  ( $p=0,699$ ). 52 von 98 Patienten mussten sich anamnestisch bereits einer Operation unterziehen, 19 aus der normal, 33 aus der marginal Population. Ein normales Spenderorgan erhielten 13 Patienten mit einer metabolischen Erkrankung, 11 ein marginales Spenderorgan. Der Rest der Patienten wies keine metabolischen Erkrankungen auf. Bei 13 Patienten war eine Transplantation binnen 7 Tagen notwendig, sodass sie High Urgency gelistet wurden. Sie hatten die höchste Priorität. Prinzipiell konnten HU-gelistete Patienten, welche einen niedrigeren LabMELD hatten, ein Organ ohne erweiterte Spenderkriterien erhalten und somit die Ergebnisse der „normalen“ Gruppe aufgrund der schlechten Empfängersituation verzerren. Insgesamt waren 13 HU Listungen im Gesamtkollektiv, 5 (15,6%) in der „normalen“ und 8 (12,12%) in der „marginalen“ Gruppe. Der Unterschied hinsichtlich der HU-Listung war zwischen den beiden Kollektiven nicht signifikant ( $p=0,752$ ). Wir orientierten uns in der Analyse am LabMELD und nicht an der Organzuteilung.

Variable	normal	marginal	p Wert
Geschlecht [weiblich / männlich]	9/23	19/47	1,000
Alter [Jahre]	53,3 ± 10,6	54,1 ± 8,4	0,699
Body mass index [BMI, kg/m <sup>2</sup> ]	26,0 ± 4,1	26,8 ± 4,8	0,443
Voroperationen	19	33	1,000
Metabolische Vorerkrankung	13	11	0,115
ASA- Score			
2	1	4	
3	16	33	
4	13	21	
5	0	1	
High Urgency Listung	5	8	0,752

**Tabelle 4: Demographische Daten** der Patienten die sich einer Lebertransplantation mit einem normalen Spenderorgan (normal) oder einem marginalen Spenderorgan (marginal) unterzogen haben.

## 2.2 Allgemeine Vorerkrankungen

Präoperativ wurden allgemeine Vorerkrankungen der Transplantationskandidaten erfasst. Die wichtigsten Vorerkrankungen, die mindestens drei Mal in der Gesamtpopulation vorkamen, wurden in der Tabelle Nr.5 eingetragen, Mehrfachangaben waren möglich. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren ein arterieller Hypertonus (23), Niereninsuffizienz (17), Schilddrüsenerkrankungen (13) und Osteoporose (12).

<b>Variable</b>	<b>normal n=32</b>	<b>marginal n=66</b>	<b>gesamt</b>
Osteoporose/-penie	5	7	12
chronische entzündliche Darmerkrankung	2	3	5
primär sklerosierende Cholangitis	1	2	3
Divertikulose	1	2	3
Anämie	3	6	9
Schilddrüsenerkrankung	3	10	13
Vitaminmangel	3	2	5
Hypertonus	3	20	23
Herzinsuffizienz	3	2	5
Myokardinfarkt	1	2	3
Niereninsuffizienz	6	11	17
COPD	1	6	7
Mitralklappeninsuffizienz	1	3	4
sonstige Klappenvitien	0	4	4
Thrombozytopenie	1	5	6
pAVK/AVK	2	5	7
Hyperurikämie	1	2	3
Krampfleiden	1	3	4
Magen-Darm-Ulcera	0	5	5
Cholezystitis/Cholezystolithiasis	2	5	7
Ösophagitis/Gastritis	0	8	8

**Tabelle 5: allgemeine Vorerkrankungen lebertransplanteder Patienten**

### 2.3 Voroperationen

Im Gesamtkollektiv waren 52 (68,4%) von 98 (100%) Patienten bereits abdominell voroperiert. Am häufigsten war die Cholezystektomie (CHE) mit 9, die Appendektomie mit 8, gefolgt von der Hernio- und Kolektomie mit jeweils 5 Fällen. Andere Voroperationen waren seltener.

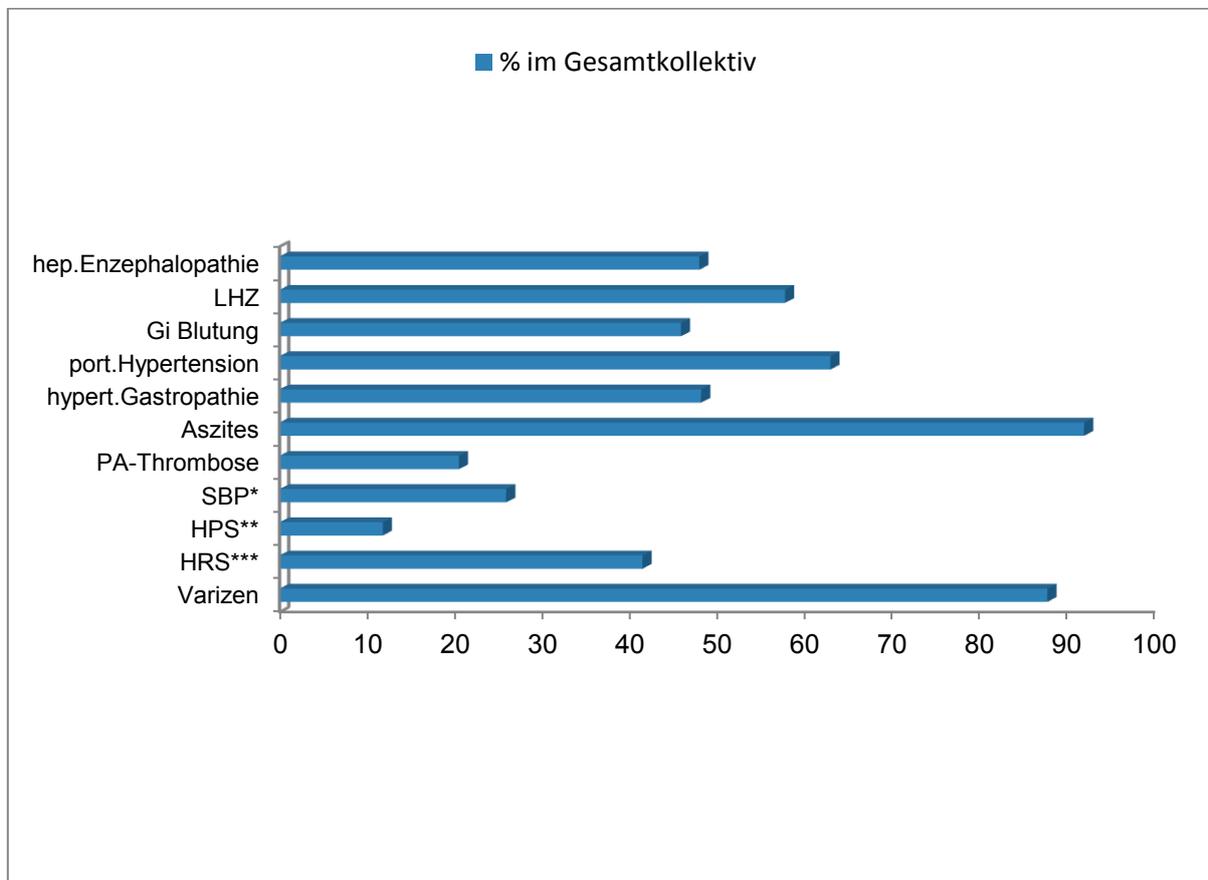
Variable	normal n=32	marginal n=66
Voroperationen	19	33
Appendektomie	3	5
CHE	2	7
Herniotomie	3	2
Kolektomie	3	2
Stoma	2	0
Leberteilresektion	2	2
Offene RFTA	1	1
LTX	1	1
Leber PE	1	0
Gastrotomie	1	0
Diagnostische Laparoskopie	0	2
Billroth OP	0	1
Kassai OP	0	1
Pylorus-erhaltende Whipple-Operation	0	1
Nephrostomie	0	1
Sectio	0	1

**Tabelle 6 Anzahl von Patienten mit Voroperationen** und Arten von abdominellen Voroperationen derer Patienten, die lebertransplantiert wurden. Mehrfachnennungen möglich. Im Vergleich Patienten, die mit einem normalen oder marginalen Spenderorgan versorgt wurden.

### 3. Leberspezifische Vorerkrankungen und Symptome

#### 3.1 Gesamtkollektiv

Bei einer terminalen Lebererkrankung treten typische Symptome auf, die Verteilung in der Gesamtpopulation ist in Abbildung Nr.5 dargestellt. Unter Leberhautzeichen sind Ikterus, Spider naevie, Lackzunge, Erytheme, Caput medusae etc. zusammengefasst. Aszites war mit 92% das häufigste Symptom, gefolgt von Varizen, Ösophagus und Magen, mit 87,8 % und der portalen Hypertension (sonografisches Zeichen war die Splenomegalie) mit 63%.



**Abbildung 2: Verteilung Leberspezifische Symptome** im gesamten Patientenkollektiv in %, \* spontan bakterielle Peritonitis; \*\* Hepatopulmonales Syndrom; \*\*\* Hepatorenales Syndrom

### 3.2 Vergleich der beiden Gesamtkollektive (normal vs. marginal)

Tabelle Nr.7 gibt einen Überblick über die Verteilung von leberspezifischen Vordiagnosen und Symptomen der beiden Patientenkollektive. Insgesamt litten 36 (48%) an einer hepatischen Enzephalopathie, davon gehörten 11 (34,4%) der Gruppe normal und 25 (54,5%) der Gruppe marginal an. Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie erhielten somit häufiger (nicht signifikant) ein marginales Organ, ( $p=0,084$ ). Das hepatorenale Syndrom, stattgehabte gastrointestinale Blutungen und die portale Hypertension kamen in beiden Gruppen gleich verteilt vor.

Variable	normal	marginal	p Wert
hepatische Enzephalopathie	11	25	0,084
Leberhautzeichen	11	26	0,596
GI-Blutungen	11	23	1,000
portale Hypertension	18	28	1,000
hypertensive Gastropathie	8	19	0,580
Aszites	26	54	0,228
Pfortaderthrombose	8	10	0,426
SBP*	9	12	0,442
HPS**	1	8	0,257
HRS***	11	23	1,000
Varizen	23	56	0,307

**Tabelle 7: Empfänger: Leberspezifische präoperative Vordiagnosen** von Patienten, die mit einem normalen oder marginalen Spenderorgan transplantiert wurden. p Wert = normal versus marginal

\* spontan bakterielle Peritonitis; \*\* Hepatopulmonales Syndrom; \*\*\* Hepatorenales Syndrom

## 4. Transplantationsindikationen

### 4.1 Gesamtkollektiv

Bei 92 (93,9%) von 98 transplantierten Patienten war das Leberversagen auf eine chronische Lebererkrankung zurückzuführen, die mit einer Zirrhose einherging. Zwei Patienten erlitten ein akutes Leberversagen. Die Leberzirrhose war in 40 (40,8%) Fällen durch Hepatitis Viren bedingt, 29 (29,6%) waren ethyltoxischer Genese und 16 (16,3%) beruhten auf einer primären Lebererkrankung. Unter primären Lebererkrankungen sind primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Hämochromatose, autoimmun und metabolisch-toxische Prozesse, Morbus Wilson und der  $\alpha$ 1-Antitrypsin Mangel, zusammen gefasst. Eine kryptogene Transplantationsindikation wurde bei Patientin mit Zirrhose aufgrund eines hepatozellulären Karzinom gestellt.

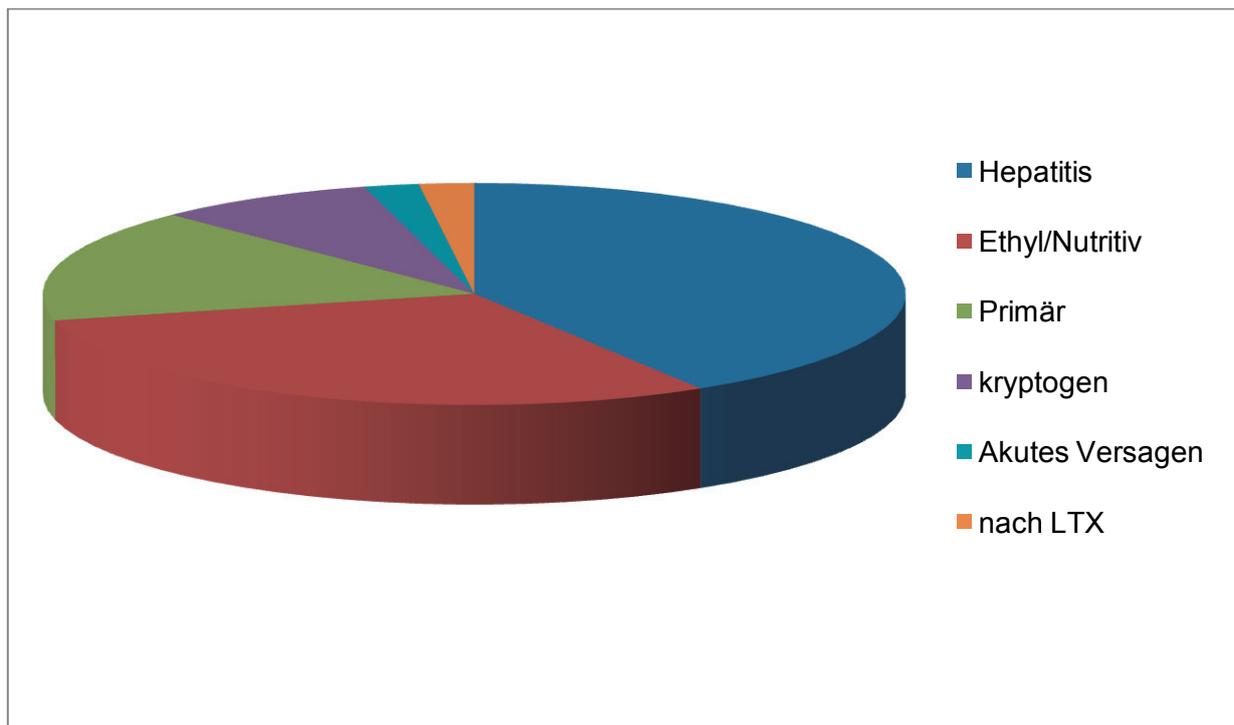
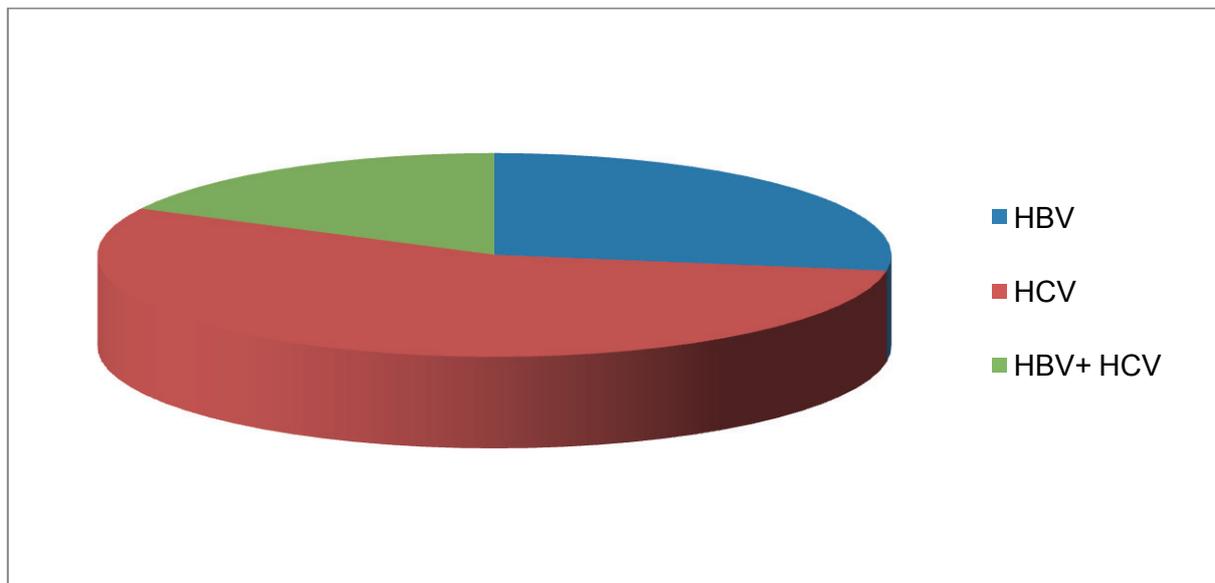


Abbildung 3: Transplantationsindikationen im Gesamtkollektiv in %, n=98

### **Virale Hepatitiden**

Mit 40,8% aller Transplantatindikationen waren Hepatitis-Infektionen häufigste Ursache einer Leberzirrhose in Homburg. Die Verteilung der Hepatitis Art ist in der Grafik Nr.7 dargestellt. Hepatitis C war mit 22 (55%) Fällen das am häufigsten nachgewiesene Virus.



**Abbildung 4: Verteilung der viralen Hepatitiden, n=40**

#### **4.2 Transplantationsindikationen im Vergleich**

Das Vorliegen einer Leberzirrhose weist in den beiden Patientenkollektiven keinen signifikanten Unterschied auf ( $p=0,389$ ). Überblick der Ätiologien der Leberzirrhose bzw. Transplantationsindikationen der beiden Patientengruppen im Vergleich gibt Tabelle Nr.8.

Variable	normal n=32	marginal n=66	p Wert
Zirrhose	29	63	0,389
Akutes Versagen	1	1	
Ethyl-/nutritiv-toxisch	7	22	
kryptogen	2	6	
Hepatitis	17	23	
HBV	5	6	
HCV	7	15	
HCV und HBV	5	2	
Chronisches Transplantatversagen nach LTX	1	1	
Primary liver	3	13	
PBC*	1	4	
PSC**	1	1	
Hämochromatose	1	4	
autoimmun	0	1	
metabolisch-toxisch	0	1	
Morbus Wilson	0	1	
A1-Antitrypsin-Mangel	0	1	
Vaskulär [Budd-Chiari]	1	1	

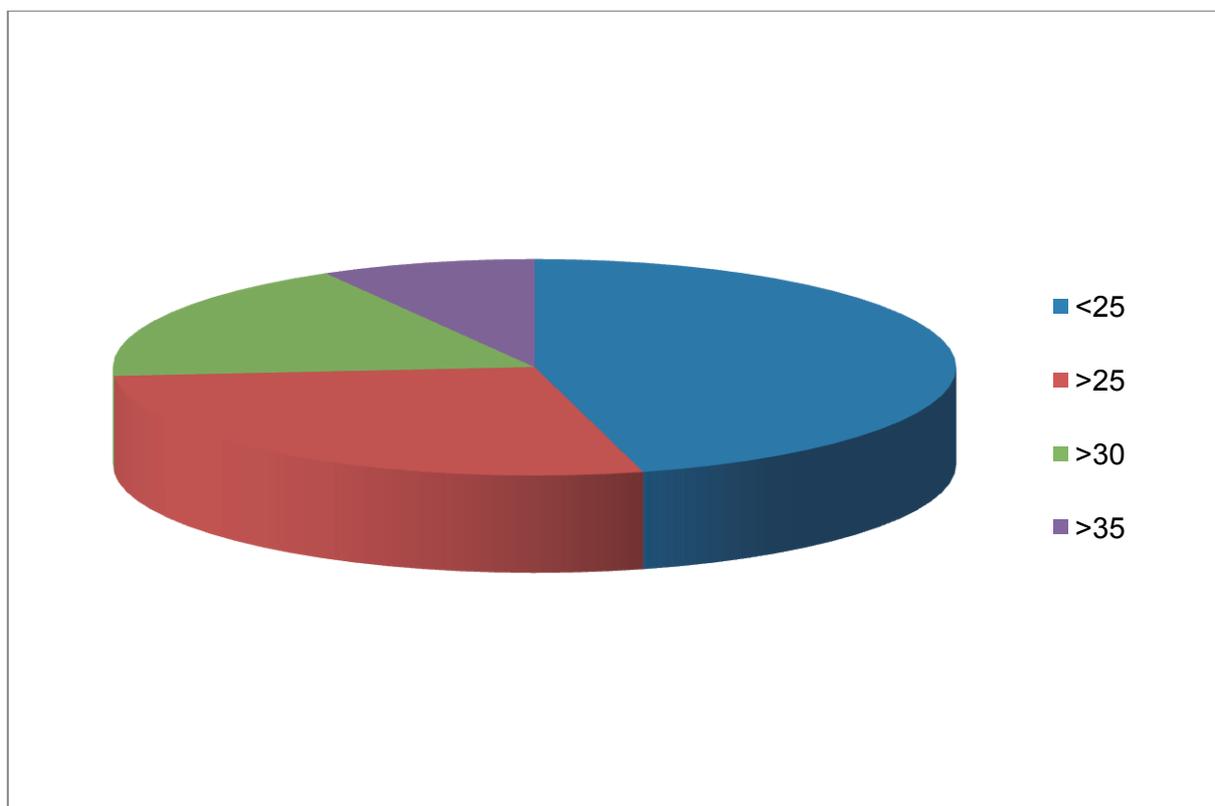
**Tabelle 8: Zirrhose und Ätiologie der Leberzirrhose** von Patienten, die sich einer Transplantation mit einem normalen Spenderorgan und derer, die sich einer Transplantation mit einem marginalen Spenderorgan unterzogen haben. Alle Variablen beziehen sich auf den präoperativen Status des Empfängers. Es gilt: p Wert = normal versus marginal

PBC\*= Primär biliäre Zirrhose; PSC\*\*= Primär sklerosierende Cholangitis

## 5. MELD-Score

### 5.1 MELD-Score aller Patienten

Der MELD-Score aller Lebertransplantationspatienten wurde regelmäßig evaluiert und angepasst. In der Studie ist der MELD Wert zum Transplantationszeitpunkt berücksichtigt. Es können zwischen 6 und 40 Punkte erreicht werden. Bei Patienten, die vor 2007 transplantiert wurden, wurde der Wert für den MELD Score nachträglich ermittelt. Vor 2007 erfolgte die Zuteilung der Spenderorgane nicht nach dem MELD Score, sondern nach der klassifizierten Dringlichkeit und der Wartezeit (UNOS Kriterien + Wartezeit). Der Mittelwert lag bei  $22,76 \pm 9,35$  Punkten. Bei 37,8 % lag er über 25 Punkten, bei 24,5 % über 30 Punkten und bei 11,2 % über 35 Punkten.



**Abbildung 5: Verteilung MELD-Score im gesamten Studienkollektiv zum LTX-Zeitpunkt**

## 5.2 MELD-Score im Vergleich

Mit einem Mittelwert von  $23,69 \pm 8,50$  wurden die Patienten der normalen Gruppe transplantiert. Bei der Patientengruppe, die mit einem marginalen Organ transplantiert wurde, lag der Mittelwert bei  $22,3 \pm 9,76$ . In beiden Kollektiven lag in ca. 37 % der Wert für den MELD Score über 25. Über 30 MELD-Punkte hatten 18,8% der Patienten aus der Gruppe, die mit einem normalen Leberorgan transplantiert wurden und 27,3% aus der mit einem marginalen Organ transplantierten Gruppe. In beiden Gruppen war der Anteil an Patienten mit einem MELD-Score von über 35 Punkten bei ca. 10%.

Variable	normal n=32	marginal n=66	p Wert
MELD	$23,69 \pm 8,50$	$22,3 \pm 9,76$	0,494
MELD <15			
MELD >25	12	25	1,000
MELD >30	6	18	0,456
MELD >35	4	7	0,746

**Tabelle 9: Einstufung** der mit einem normalen Organ transplantierten Empfänger und der mit einem marginalen Organ transplantierten Empfänger in den MELD-Score (MELD = Model of End Stage Liver Disease). Der MELD-Score berechnet sich aus  $10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$ , falls dialysepflichtig gilt Kreatinin = 4,0. Mittelwert  $\pm$  SD; p Wert = normal versus marginal.

## 6. Operation

### 6.1 Operationsverlauf

Es wurden drei verschiedene Operationstechniken angewandt. Bei zwei Patienten wurde eine Split-Lebertransplantation durchgeführt, 30 Patienten wurden mit der konventionellen Bypass-Methode transplantiert und bei 66 Patienten wurde das Piggyback-Verfahren angewandt. Der Mittelwert des Blutverlustes lag bei  $1760 \pm$  SD 1636 ml bei einer durchschnittlichen Operationsdauer von  $259 \pm 71$  min. Bei den Transplantationen wurden im Schnitt  $5 \pm 4,5$  Erythrozyten Konzentrate,  $16 \pm 8$  Fresh Frozen Plasmas (FFP's) und  $2 \pm 1,8$  Thrombozyten Konzentrate transfundiert. Bei der abgenommenen Blutgasanalyse lag das Kalium bei  $3,94 \pm 0,6$  mmol/l vor und bei  $4,3 \pm 1$  mmol/l nach Reperfusion. Insgesamt musste bei 47 Patienten eine Re-Operation aufgrund von Komplikationen vorgenommen werden. Tabelle Nr.10 zeigt die einzelnen Variablen im Bezug auf die Transplantation mit einem normalen oder marginalen Spenderorgan. Die beiden Kollektive zeigen bezüglich Operationsverfahren, Operationsdauer, Blutverlust, Anzahl von Blutkomponenten, Kaliumwerten und Re-Operation keinen signifikanten Unterschied.

Variable	normal	marginal	p Wert
Split LTX	0	2	1,000
Piggy-back	21	45	0,821
konventionell mit Bypass	10	20	1,000
Operationsdauer [min]	247,2 ± 69,8	264,4 ± 71,53	0,262
Blutverlust [ml]	1483 ± 1123	1895 ± 1827	0,244
Anzahl Ek's	4,1 ± 4,2	5,0 ± 4,7	0,365
Anzahl FFP's	16,3 ± 9,6	15,5 ± 6,3	0,602
Anzahl TK's	1,9 ± 1,8	2,1 ± 1,8	0,710
Kalium vor Reperfusion	3,95 ± 0,42	3,93 ± 0,71	0,884
Kalium nach Reperfusion	4,31 ± 0,79	4,78 ± 1,1	0,898
Re-Operation	16	31	0,947

**Tabelle 10: Operationsverlauf** der Transplantation mit einem normalen Spenderorgan und mit einem marginalen Spenderorgan. Mittelwert ± SD; p Wert normal versus marginal.

## 6.2 Erweiterte Operation

Insgesamt mussten sich 29 Patienten einer erweiterten Operation unterziehen. Eine Erweiterung des Eingriffes wurde durch intraoperative Komplikationen, präoperativ bekannte Begleiterkrankungen bzw. durch die Grunderkrankung bedingt, notwendig. Ein Nabelhernienverschluss war bei 13 Patienten der häufigste Eingriff. Mehrfachnennung ist hier möglich. Unter Sonstiges sind Kolektomie, Leberresektion und Zwerchfellresektion zusammengefasst.

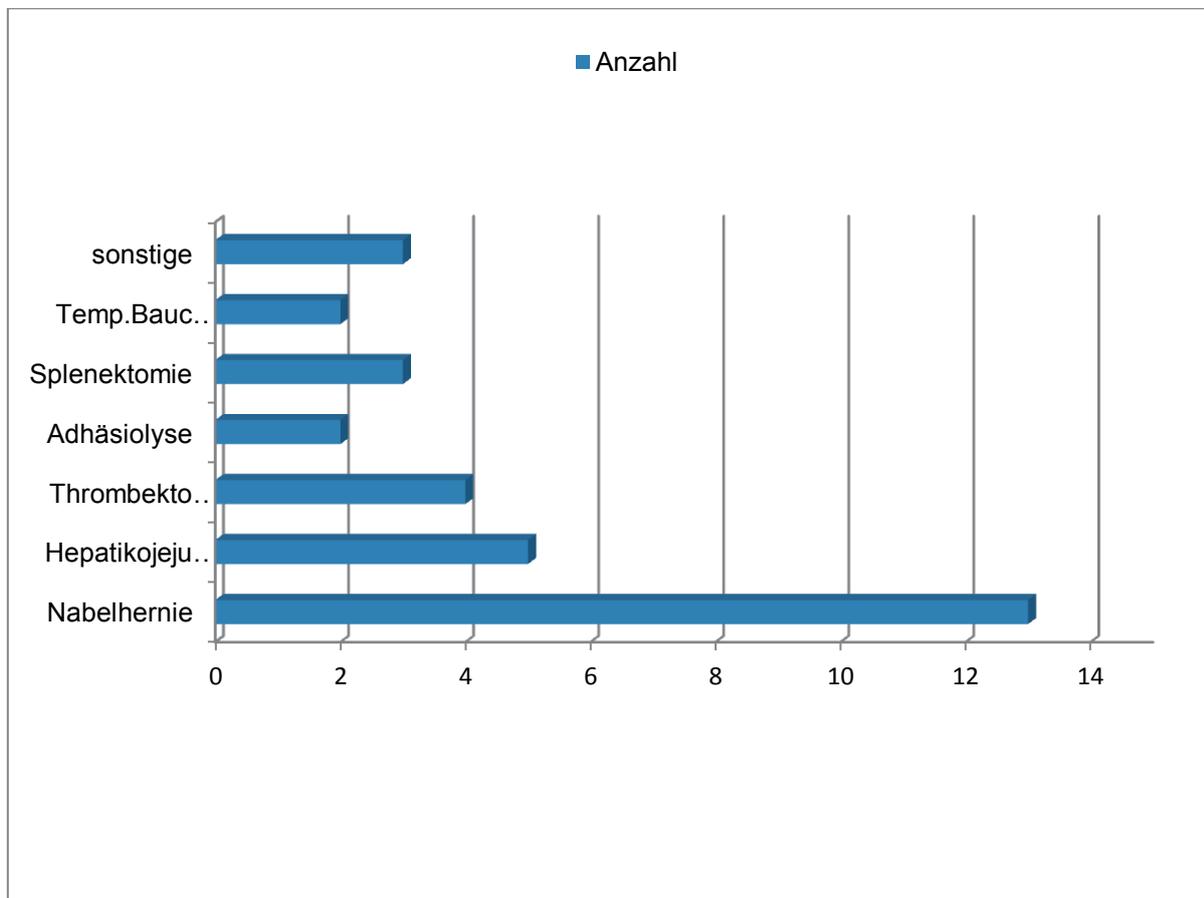


Abbildung 6: Erweiterte Operationen

Einen Überblick, welche erweiterten Operationen bei den Transplantationen mit einem normalen oder marginalen Organ notwendig waren, gibt Tabelle Nr.11.

Variable	normal n=32	marginal n=66
Erweiterte OP	7	22
Nabelhernienverschluß	3	10
Hepaticojejunostomie	0	5
Thrombektomie		
- Vena portae	1	2
- sonstige	0	1
Adhäsiolyse	0	2
Splenektomie	3	0
Kolektomie	0	1
Temporärer Bauchdeckenverschluss	0	2
Leberresektion	0	1
Zwerchfellresektion	1	0

**Tabelle 11: Erweiterte Operationen** bei einer Lebertransplantation. Im Vergleich Transplantationen, die mit einem Organ von einem normalen oder marginalen Spender durchgeführt wurden. Mehrfachnennungen sind möglich.

## 7. Demografische Daten

### *7.1 Demografische Daten aller Organspender*

Der Anteil an Frauen lag bei allen Organspendern bei 48%, der Anteil an Männern bei 52%. Im Durchschnitt hatten die Organspender ein Alter von  $54,07 \pm 13,65$  Jahren. Der Mittelwert des Gewichtes lag bei  $79,11$  KG und der Mittelwert der Größe bei  $1,73$  m. Der daraus errechnete BMI ergab  $26,7 \pm 5,1$ . Die Organspender verbrachten  $5 \pm 4,2$  Tage bis zur Organentnahme auf einer Intensivstation. 70 Organspender waren während der Zeit auf Intensivstation katecholaminpflichtig, 64 benötigten Norepinephrine und bei 11 war die Verabreichung von Dopamin notwendig. Von der Feststellung des Hirntodes bis zur Organentnahme vergingen  $14,2 \pm 5,8$  Stunden.

## 7.2 Vergleich der demografischen Daten der Organspender

Die Geschlechterverteilung in der marginal und normal Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die Gruppe der marginalen Spender war im Mittel älter, das Alter zählte zu den Einschlusskriterien. Größe und Gewicht der beiden Kollektive waren vergleichbar, der Mittelwert für den BMI der marginalen Organspender war um 2 Punkte höher, der Unterschied aber nicht signifikant ( $p = 0,159$ ). Normale Organspender verbrachten einen Tag weniger auf der Intensivstation, die Zeit zwischen Feststellung des Hirntodes und der Organentnahme dauerte bei der normalen Spendergruppe länger. Zahlenwerte liefert die Tabelle Nr.12.

Variable	normal	marginal	p Wert
Geschlecht [w/m]	15/17	32/34	1,000
Alter	50,6 ± 11,5	55,8 ± 14,4	0,810
BMI	25,6 ± 3,8	27,2 ± 5,5	0,159
Größe [cm]	174 ± 10	172 ± 19	0,394
Gewicht [kg]	78,8 ± 16,6	79,2 ± 15,2	0,920
ICU [d]	4,3 ± 3,9	5,3 ± 4,3	0,241
Zeit Hirntod bis Organentnahme [h]	15,03 ± 6,36	13,77 ± 5,41	0,320
Katecholamine	21	49	0,628
Dopamine	2	9	0,494
Norepinephrine	20	44	0,823

**Tabelle 12 Spender: Demographische Daten** und Charakteristika von normalen und marginalen Organspendern zum Zeitpunkt der Allokation. Mittelwert ± SD; p Wert normal versus marginal.

## 8. Organqualität

### 8.1 Gesamtkollektiv

Die transplantierten Spenderorgane hatten im Mittel eine kalte Ischämiezeit von  $605,0 \pm 164,2$  min. Die kalte Ischämiezeit beginnt bei Explantation mit der Perfusion und endet beim Einsetzen des Organs in den Spenderkörper. Hier beginnt die warme Ischämiezeit (Zeit für die Durchführung der Anastomosen). Diese warme Ischämiezeit lag bei  $35,32 \pm 12,03$  min. Bei 63 (75%) Patienten lag eine normale Arterienanatomie ohne akzessorische Leberarterien vor. Die Organqualität wurde bei 68 der Organe durch das Explantationsteam als gut und bei 17 als akzeptabel beurteilt, während bei den restlichen Organen eine Angabe fehlt.

Die Perfusionverhältnisse sind in der Grafik Nr.10 veranschaulicht.

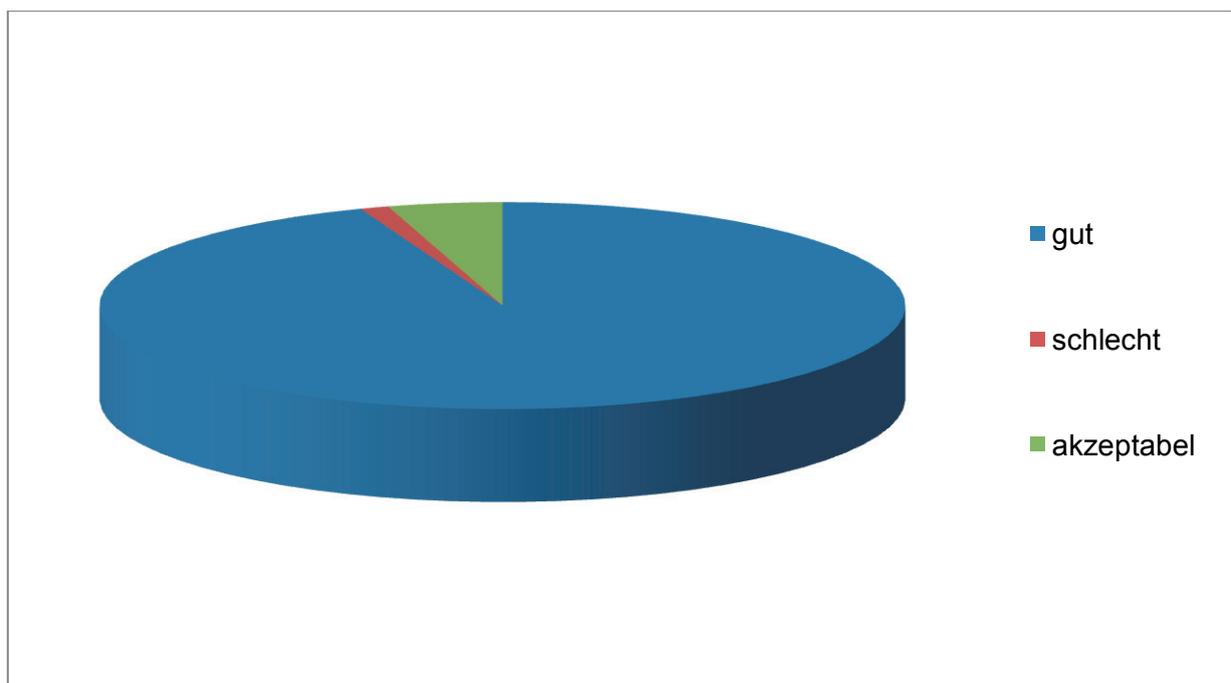


Abbildung 7: Perfusionsverhältnisse im Gesamtkollektiv

## 8.2 Die Organqualität im Vergleich

Die Mittelwerte für die Ischämiezeiten, die Perfusionsverhältnisse, die Arterienanatomie und die Organqualität sind in Tabelle 13 für beide Patientenkollektive aufgeführt. Die kalte Ischämiezeit der normalen Organe war mit einem Mittelwert von  $540 \pm 150,3$  Minuten verglichen mit dem Mittelwert ( $631,8 \pm 163,5$ ) der marginalen Organe signifikant kürzer. Die warme Ischämiezeit ( $p= 0,048$ ) war in der Gruppe mit normalen Organen signifikant kürzer als in der Gruppe mit marginalen Organen.

Variable	normal	marginal	p Wert
kalte Ischämiezeit [min]	$540 \pm 150,27$	$631,8 \pm 163,47$	<b>0,030</b>
warme Ischämiezeit [min]	$30,67 \pm 7,18$	$37,37 \pm 13,18$	<b>0,048</b>
normale Arterienanatomie	22	41	1,000
Perfusion			
- gut	27	55	
- akzeptabel	1	3	
- schlecht	0	1	
Organqualität (gut/akzeptabel)	20/8	48/9	0,248

**Tabelle 13. Charakteristika von normalen und marginalen Spenderorganen** gemäß vorausgegangener Definition. Mittelwert  $\pm$  SD; p Wert = normal versus marginal.

## **9. Laborwerte**

### ***9.1 Laborwerte aller Organspender***

Vor der Organentnahme wurde bei den Organspendern ein aktuelles Labor abgenommen und die Werte im Transplantreport vermerkt. Für die Elektrolyte ergab dies einen Mittelwert für das Natrium im Serum von  $148,0 \pm 9,1$  mmol/l und für das Kalium im Serum  $4,1 \pm 0,6$  mmol/l. Die Mittelwerte für die Leberwerte lagen bei AST =  $93,0 \pm 117,3$  U/l, ALT =  $86,4 \pm 205,6$  U/l, LDH =  $407,7 \pm 309,9$  U/l und Bilirubin  $0,95 \pm 1,18$  mg/dl. Ein Entzündungsindikator war die Leukozytenzahl, für den ein Mittelwert von  $13,6 \times 10^9/l$  angegeben wurde. Die Virusserologie war bei einem Organspender für HBs Antigen und bei sieben für HBc Antikörper positiv.

### ***9.2 Laborwerte der Organspender im Vergleich***

Normale und marginale Organspender hatten vergleichbare Laborwerte im Serum für Natrium und AST. Das Kalium im Serum und die ALT waren im Mittel bei den marginalen Organspendern höher. Der Mittelwert der LDH von  $482,7 \pm 363,9$  U/l bei den normalen Organspender war höher als der der marginalen Spender ( $363,6 \pm 267,3$  U/l).

Variable	normal	marginal	p Wert
Na <sup>+</sup>	148,13 ± 7,72	147,98 ± 9,72	0,942
K <sup>+</sup>	4,061 ± 0,49	4,169 ± 0,66	0,423
AST	96,73 ± 98,45	91,19 ± 126,17	0,820
ALT	68,5 ± 59,45	95,09 ± 247,23	0,557
LDH	482,69 ± 363,91	363,58 ± 267,34	0,095
Bilirubin [mg/dl]	0,752 ± 0,49	1,05 ± 1,39	0,249
Leukos	13,732 ± 5,22	13,57 ± 4,85	0,879
HBs AG	0	1	1,000
HBc AK	3	4	0,429
HCV AK	0	0	1,000

**Tabelle 14: Laborparameter** von normalen und marginalen Organspendern vor Explantation.  
Mittelwert ± SD; p Wert = normal versus marginal

## 10. Weitere Auffälligkeiten beider Spenderorgane

Einige Spenderorgane waren bei Explantation oder Transplantation dem Chirurgen durch äußere Kennzeichen auffällig. Die Auffälligkeiten sind objektiv und konnten nur erfasst werden, wenn es im Transplantreport oder Operationsbericht einen Vermerk gab. Am häufigsten waren Dekapsulierungen bzw. Verletzungen der Leberkapsel vorzufinden. Bei normalen Leberorganen kamen diese öfters vor. Selten waren Hämatome bzw. Blutungen, kurze oder verletzte Gefäße. Siderose oder Arteriosklerose kamen nur bei marginalen Organen vor.

Variable	normal n=11	marginal n=17	gesamt N= 28
Dekapsulierung/Mazeration	6	6	12
Makrovaskuläre Verfettung	2	7	9
Konservierungsschaden	1	3	4
Hämatom	1	1	1
Blutung	2	0	2
Kurze Gefäße	0	1	1
Verletzte Gefäße	0	1	1
Siderose	0	1	1
Arteriosklerose	0	2	2

**Tabelle 15: Auffälligkeiten der Organtransplantate**, die bei Transplantation durch Inspektion durch den Operateur aufgefallen sind, sofern der Chirurg dies auf dem Donor-Report bzw. Op-Bericht vermerkt hat. Im Vergleich Lebertransplantate, die gemäß Kriterien von einem normalen oder marginalen Organspender stammen.

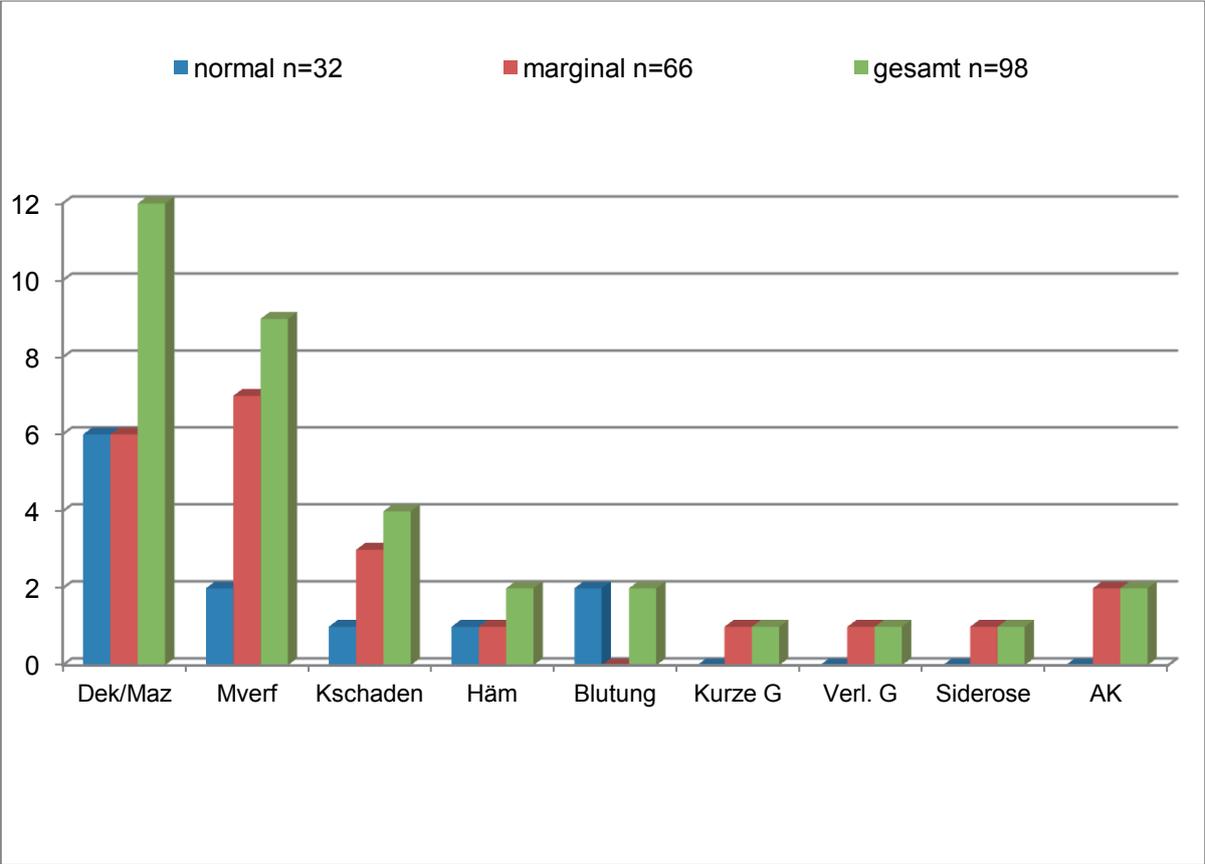


Abbildung 8: Weitere Auffälligkeiten der Spenderorgane

## 11. Postoperativer Aufenthalt auf Intensivstation

### 11.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Postoperativ wurden die Patienten auf der interdisziplinären operativen Intensivstation versorgt. Der Mittelwert für die Aufenthaltsdauer postoperativ betrug  $13,78 \pm 11,7$  Tage. Waren die Patienten bereits präoperativ auf Intensivstation (Aufenthalt gesamt) lag er bei  $17,2 \pm 18$  Tagen. Auf der Intensivstation wurden  $11,6 \pm 17,6$  FFPs,  $9,4 \pm 11,8$  EKs und  $5,2 \pm 7,7$  TKs transfundiert. Eine invasive Beatmung war durchschnittlich für  $2,1 \pm 5,7$  Tage notwendig. Bei fast der Hälfte (44,7 %) aller Transplantierten war eine Hämodialyse zur Entlastung der Nierenfunktion indiziert.

### 11.2 Postoperativer Aufenthalt auf Intensivstation im Vergleich

Postoperativ verbrachten die Patienten, welche sich einer Transplantation mit einem marginalen Spenderorgan unterzogen haben, im Durchschnitt zwei Tage länger auf der Intensivstation. Auch der Gesamtaufenthalt betrug 3 Tage länger. Bei 36% der Patienten mit einem normalen Organ war eine Dialyse notwendig, 48,3 % mit einem marginalen Organ mussten dialysiert werden.

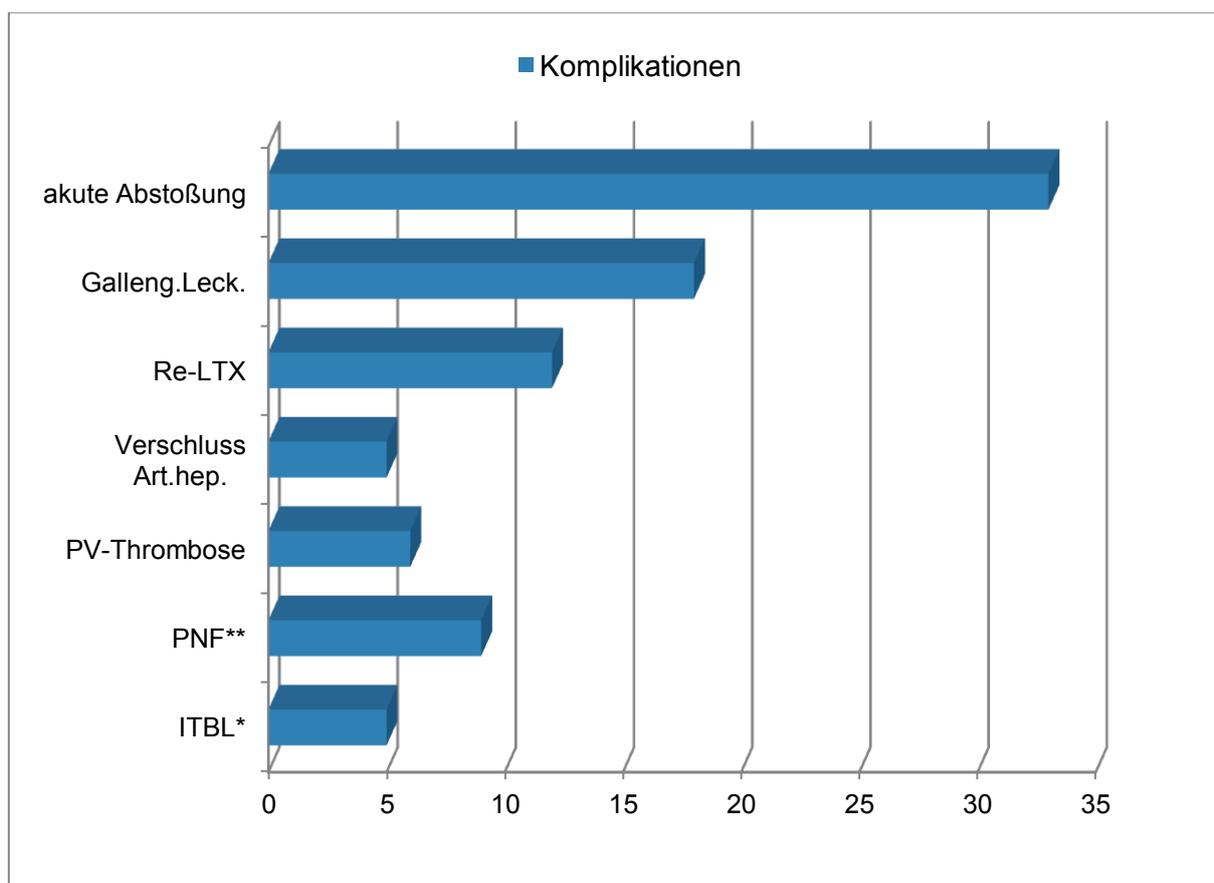
Variable	normal	marginal	p Wert
Aufenthalt auf Intensivstation postoperativ [d]	$12,8 \pm 10,7$	$14,2 \pm 12,2$	0,605
Aufenthalt auf Intensivstation gesamt [d]	$15 \pm 11,2$	$18,4 \pm 20,5$	0,440
Beatmungstage	$2,9 \pm 7,1$	$1,8 \pm 4,9$	0,418
Eks	$9 \pm 13,7$	$9,6 \pm 11$	0,831
FFPs	$10,5 \pm 17,9$	$12,1 \pm 17,7$	0,719
Tks	$5 \pm 7$	$5,2 \pm 8$	0,914
Dialyse postoperativ	9	29	0,345

**Tabelle 16: Postoperativer Aufenthalt** auf Intensivstation von Patienten, die sich einer Transplantation mit einem normalen oder mit einem marginalen Spenderorgan unterzogen haben. Mittelwert  $\pm$  SD; p Wert = normal versus marginal

## 12. Transplantatspezifische Komplikationen

### 12.1 Transplantatspezifische Komplikationen des Gesamtkollektivs

Die Grafik Nr. 9 veranschaulicht die postoperativen, transplantatspezifischen Komplikationen der lebertransplantierten Patienten bis ein Jahr nach Operation. Die häufigste Komplikation war die akute Abstoßungsreaktion, die bei 33 (38,4%) Patienten histologisch gesichert wurde. In den meisten Fällen verlief sie milde und war mit Cortison therapierbar. Als Primary-non-function (PNF) wird das primäre Versagen des Organs bezeichnet, die Leberfunktion ist unzureichend. Es kam bei 9,4% aller Patienten zu einem PNF, seltener waren eine Portalvenen-Thrombose (6 Patienten), der Verschluss der Arteria hepatica (5 Patienten) und das Auftreten einer ITBL. Komplikationen des Gefäßsystems wurden mittels Sonografie gesichert. Zwölf Patienten mussten aufgrund dieser Komplikationen im Verlauf re-transplantiert werden.



**Abbildung 9: Komplikationen** bis ein Jahr nach LTX, PNF\*= Primary-non-function; ITBL\*\*= Ischemic Type Biliary Lesions, n=98

## 12.2 Transplantatspezifische Komplikationen im Vergleich

Die transplantatspezifischen Komplikationen der Patienten, die mit einem normalen und mit einem marginalen Organ transplantiert wurden, sind in Tabelle Nr. 17 aufgeführt. Der Prozentsatz für das Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion lag bei der Gruppe mit normalem Transplantat bei 31,1 %, bei der Gruppe mit marginalem Organ bei 41,4 % und war somit in beiden Gruppen die häufigste postoperative Problematik. Ein Patient, der ein marginales Organ erhielt, litt unter einer kortisonresistenten akuten Abstoßungsreaktion. Eine ITBL wurde nur nach Transplantation von einem marginalen Spenderorgan beobachtet (8,9%,  $p=0,161$ ). Auch der Unterschied für das Vorkommen eines Primary-non-function, einer Re-Transplantation, von Gefäßkomplikationen und der Gallengangsleckage waren nicht signifikant. Eine Portalvenenthrombose zeigte sich sonografisch bei 20% (5) der Patienten, die mit einem normalen Spenderorgan transplantiert wurden. Unter den Patienten, die ein marginales Spenderorgan erhielten, kam eine Portalvenenthrombose nur einmal (1,9%) vor. Der p-Wert lag mit  $p=0,011$  unter den Signifikanzniveau von  $p<0,05$ .

Variable	normal	marginal	p Wert
Primary-non-function	4	5	0,476
Re-LTX innerhalb des 1.Jahres	4	8	1,000
akute Abstoßungsreaktion	9	24	0,482
- kortisonresistent	0	1	1,000
Verschluss Arteria hepatica	1	4	1,000
PV-Thrombose postoperativ	5	1	<b>0,011</b>
ITBL*	0	5	0,161
Gallengangsleckage	7	11	0,572

**Tabelle 17: Transplantatspezifische Komplikationen** nach Transplantation mit einem normalen oder marginalen Spenderorgan bis ein Jahr nach Lebertransplantation. p Wert = normal versus marginal.

## 13. Allgemeine postoperative Komplikationen

### 13.1 Allgemeine Komplikationen

Nach Operation verbrachten die transplantierten Patienten  $50 \pm 43,6$  Tage auf einer Normalstation. Postoperativ kam es bei 60,2 % aller Lebertransplantierten aufgrund der häufig vorbestehenden Schädigung der Niere zu einem akuten Nierenversagen mit Anstieg der Retentionswerte. Nachblutungen erlitten 31,8% der Patienten. Bei 67,4% kam es während des Klinikaufenthaltes zu einer therapienotwendigen Infektion, in 21% der Fälle sogar zu einer Sepsis. Pulmonales Versagen trat bei 23,5% der Patienten auf. Einen Überblick über die Verteilung der allgemeinen Komplikationen in den beiden untersuchten Kollektiven gibt Tabelle Nr.18.

Variable	normal	marginal	p Wert
akutes Nierenversagen	18	35	0,646
Blutungen	10	17	0,625
pulmonales Versagen	7	16	0,418
Sepsis	5	9	0,792
Infekte	20	46	0,476
Verweildauer auf Normalstation	$48,7 \pm 46,7$	$50,9 \pm 42,3$	0,815

**Tabelle 18: allgemeine postoperative Komplikationen** bei Patienten nach Lebertransplantation mit einem normalen oder marginalen Organtransplantat. Mittelwert  $\pm$  SD; p Wert = normal versus marginal

### 13.2 Symptomatische Infekte

Die häufigsten symptomatischen postoperativen Infekte im Gesamtkollektiv waren Candida- und CMV-Infektionen.

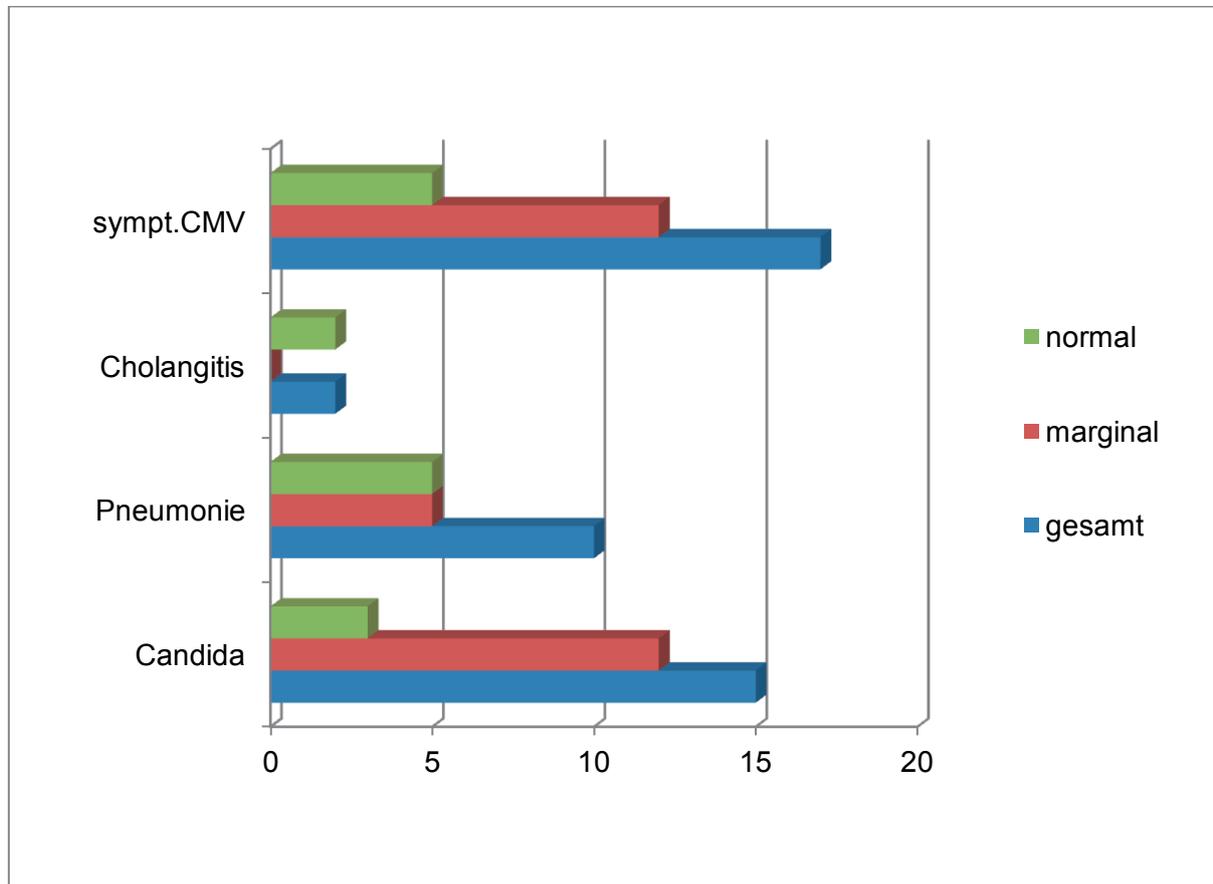


Abbildung 10: Symptomatische Infekte während stationären Aufenthalt

### 13.3 Virusserologie

Patienten, die sich einer Lebertransplantation in Homburg unterzogen haben, wurden regelmäßig bzgl. CMV-, EBV-, Herpes- und Hepatitis-Infektion/Reinfektion, untersucht. Die wichtigsten Viruserkrankungen waren Hepatitis B und C, Cytomegalie-Virus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV) und Herpes-Viren. Die Virusserologie wurde in der Studie bis ein Jahr nach Transplantation erfasst, soweit vorhanden. 43,9% aller lebertransplantierten Patienten erlitten bis ein Jahr nach der Operation einen CMV-Infekt oder eine Re-Infektion. Herpes Erkrankungen waren am zweithäufigsten nachweisbar (35,7%). Das Vorkommen von viralen Infektionen in den beiden beobachteten Patientenkollektiven zeigte keinen signifikanten Unterschied. Die p-Werte lagen alle unter dem Signifikanzniveau von 0,05.

<b>Variable</b>	<b>normal</b>	<b>marginal</b>	<b>p Wert</b>
Hepatitis B Reinfektion	0	2	0,320
Hepatitis C Reinfektion	4	7	0,781
Cytomegalie-Virus	15	28	0,677
Herpes-Virus	14	21	0,248
Epstein Barr Virus	5	8	0,632

**Tabelle 19 Virusserologie** von lebertransplantierten Patienten in Homburg bis ein Jahr nach Lebertransplantation

## 14. Krankenhaussterblichkeit

### 14.1 Gesamtkollektiv

Noch im Krankenhaus verstarben während der Nachbehandlung 24 (24,5%) Patienten. Davon erlitten 9 Patienten ein Herz-Kreislaufversagen, Ursachen waren vor allem ein Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie. Diese Komplikation trat häufig früh postoperativ auf, sodass 6 Patienten bereits in den ersten 48 Stunden nach Transplantation starben. Zweithäufigste Todesursache waren Multiorgan- (5) oder Transplantatversagen (5).

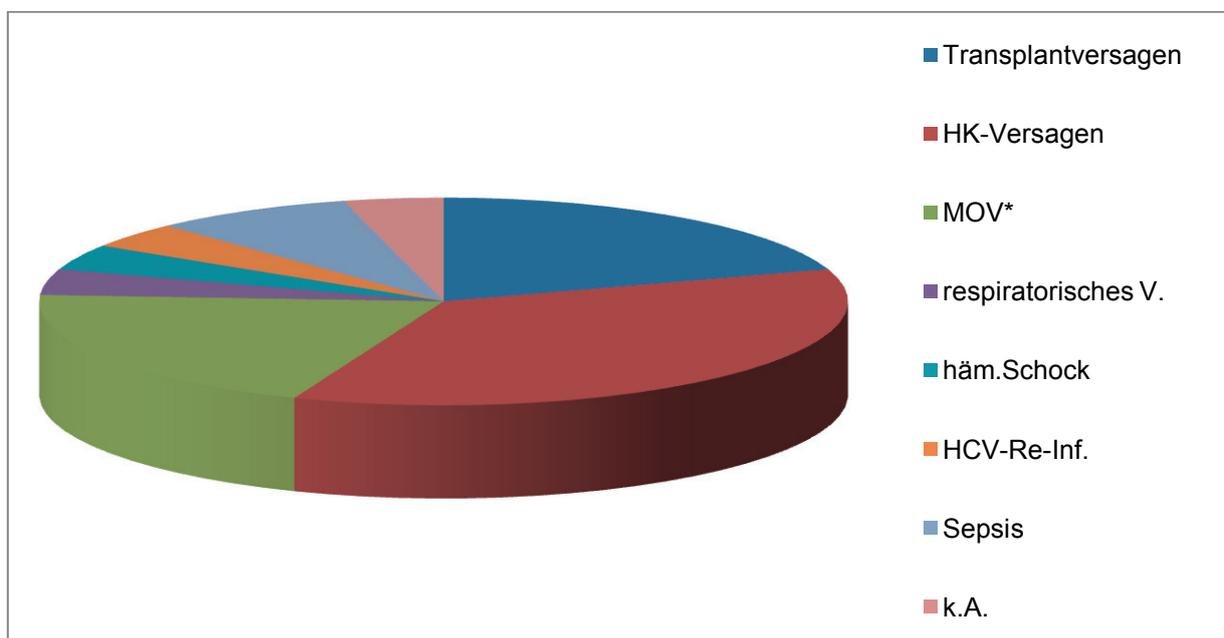


Abbildung 11: Ursachen der Krankenhaussterblichkeit

### 14.2 Krankenhaussterblichkeit beider Kollektive im Vergleich

Im Krankenhaus verstarben 9 (28%) Patienten, die mit einem Organ von einem normalen Organspender transplantiert wurden und 15 (22,7%) Patienten, die mit einem Organ von einem marginalen Organspender transplantiert wurden. Am Herz-Kreislaufversagen starben drei Patienten der normalen, sechs der marginalen Gruppe, zwei bzw. vier Patienten hiervon in den ersten 24 Stunden nach Operation. Des Weiteren war das Organversagen Todesursache bei zwei mit einem normalen Organ transplantierten Patienten und bei drei mit einem marginalen Organ transplantierten Patienten. Ein multiples Organversagen führte bei drei bzw. zwei Patienten des normal bzw. des marginalen Kollektivs zum Tode. Andere Todesursachen kamen seltener vor.

<b>Variable</b>	<b>normal n=32</b>	<b>marginal n=66</b>	<b>p Wert</b>
Krankenhaussterblichkeit allgemein	9	15	0,740
Transplantversagen	2	3	0,660
HerzKreislaufversagen	3	6	1,000
- davon innerhalb 48h	2	4	1,000
MOV	3	2	0,326
hämorrhagischer Schock	0	1	1,000
respiratorisches Versagen	1	0	0,327
HCV Re-Infektion	0	1	1,000
Sepsis	0	2	1,000

**Tabelle 20: Krankenhaussterblichkeit** und Todesursachen von Patienten, die sich einer Lebertransplantation mit einem marginalen und normalen Spenderorgan unterzogen haben. Es gilt: p Wert = normal versus marginal

# V. Diskussion

## 1. Diskussion

Die Lebertransplantation hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten zu einer sicheren Therapie terminaler Lebererkrankungen etabliert [46; 138; 139]. Durch verbesserte Operationstechniken und Nachbehandlung können immer mehr Erkrankungen durch eine Lebertransplantation behandelt werden. Viele Patienten konnten so behandelt werden, jedoch versterben viele Patienten auf der Warteliste, da die Verfügbarkeit von Organen den Bedarf nicht deckt. Die Sterberate auf der Warteliste liegt je nach Land und Transplantationszentrum zwischen 10 % [140] an der Mayo Clinic Rochester, USA, 10,6 % in Australien [141], 15% [142] und ca. 20% (584 Patienten) [143] im Eurotransplant Gebiet. Durch Lebendleberspenden, Split-Liver-Transplantationen und Verwendung marginalen Organe versucht man den Spenderpool zu erweitern [128;129; 130]. In den USA wurden in den 90er Jahren erstmals Lebern von sogenannten „non-standard-donors“ in kleiner Zahl innerhalb klinischer Studien transplantiert [144]. Heute stellen sie bereits eine wichtige Ressource des gesamten Spenderpools da. Als gesichert gilt, dass die Transplantation solcher Organe die Sterberate auf der Warteliste erheblich senkt [145]. In Deutschland wird aktuell auch in den Medien zur Bereitschaft der Organspende aufgerufen und die Politik hat eine Änderung des Organspendegesetzes durchgeführt. Die vorliegende retrospektive Studie, durchgeführt an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum des Saarlandes, hat die Verwendung marginaler Leberorgane untersucht und einen Vergleich zwischen der Verwendung normaler und marginaler Organe angestellt.

Im Lebertransplantationszentrum Homburg wurden im Zeitraum vom 01.01.2002 bis zum 31.12.2010 insgesamt 110 Lebertransplantationen bei 98 Patienten durchgeführt. Im Verlauf dieser acht Jahre stieg die Zahl von 3 im Jahre 2002 auf 31 Transplantationen im Jahre 2010. Das Zentrum etablierte sich von einem der kleinsten Zentren Deutschlands zu einem mittelgroßen Zentrum für Lebertransplantationen. Essen und Berlin führen in Deutschland die meisten Transplantationen mit über hundert Fallzahlen jährlich durch [45] und sind damit die größten Zentren Deutschland. Der Altersdurchschnitt, der in Homburg im

angegebenen Zeitraum transplantierten Patienten, lag bei 53,87 Jahren, in anderen, vergleichbaren Untersuchungen lag das Durchschnittsalter bei 52,05 Jahren [146], 53,11 Jahren [147] und 53 Jahren [248].

Der Altersdurchschnitt ist somit vergleichbar mit anderen Zentren. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen liegt in der Literatur bei 2:1. In der vorliegenden Arbeit lag das Verhältnis männlicher Patienten zu weiblichen Patienten bei 2,5:1, in anderen Arbeiten bzw. Kliniken schwankt das Geschlechterverhältnis zwischen 1,4:1 und 2,5:1.

Die 98 Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die einen erhielten ein normales Spenderorgan, die anderen ein marginales Spenderorgan. Die Einteilung erfolgte retrospektiv und spiegelt so die Handlungsweise des Transplantationszentrums gut wieder. Der Begriff marginales Spenderorgan oder marginaler Spender bezeichnet ein Organ bzw. Spender, der keine optimalen Bedingungen zur Transplantation erfüllt. In unterschiedlichen Studien werden verschiedene Kriterien zur Definition verwendet [145; 148; 149; 150; 151; 152]. Eine einheitlich anerkannte Definition eines marginalen Organspenders bzw. extended criteria donor (ECD) gibt es bislang nicht. Bis zu 15 Kriterien werden in der Literatur angeführt, um einen Spender als ECD zu klassifizieren. Hierbei spielen Alter des Spenders, Todesumstände, Laborwerte, Virusserologien, Reanimation, Medikation, Klinikaufenthalt, pulmonale und kardiale Situation, Ischämiezeiten, Verfettungsgrad, aber auch Rasse und Geschlecht je nach Autor eine Rolle. Tabelle 21 zeigt einen Überblick über die Studien und die definierenden Kriterien für ein marginales Spenderorgan. Bei dieser Studie wurden die vom Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC) veröffentlichten Kriterien angewandt, um ein Organ bzw. Spender als marginal zu kategorisieren. Es wurde der Aufenthalt auf Intensivstation, BMI, Alter, Steatosis hepatis, Serumnatrium, Bilirubin und die Leberwerte berücksichtigt. So ergab sich, dass 32 Patienten mit einem normalen und 66 Patienten mit einem marginalen Organ transplantiert wurden. Da diese Einteilung im Rahmen der retrospektiven Studie erfolgte, hat diese die Organzuteilung nicht beeinflusst. Es zeigte sich, dass die meisten Organspender aufgrund des Alters über 65 als ECD eingestuft wurden. Zweithäufigster Grund war eine GOT > 90 U/l und dritthäufigster Grund ein BMI >30 bzw. GPT > 105 U/l. Der Einfluss des Spenderalters wurde hinsichtlich Transplantat- und Patientenüberleben vielfach untersucht z.B. durch Alexander et. al. [144] und de

Carlis et. al. [100], und hat sich in dieser Studie ebenfalls als wichtiges Marginalitätskriterium herausgestellt.

Silberhumer et. al.	Renz et. al.	Schummer et. al.	Tector et. al.	Barshes et. al.	Cameron et. al.
Alter >60	Alter >65	Alter >65	Alter >59	Alter ≥60	Alter >55
Ventilation > 4d		Ventilation >7d	Ventilation >5d		Ventilation > 5d
	Positive Virusserologie	Positive Virusserologie			
	Split Liver TX			Split Liver TX	
Na + >155	Hypernatriämie	Na + >165	Na+ > 170		
	Steatosis >40%	Steatosis >40%			
CIT >10	CIT >12h	CIT >14h	CIT >12h	CIT > 12h	CIT > 10h
	Tumor	Tumor	Tumor		WIT > 40min
Crea >1,2mg		ALT/AST >3fach erhöht	ALT/AST >500		
BMI >30		BMI > 30	BMI >34,9		
Dobutamin >6g/kg/min	Herzstillstand		Herzstillstand	Herzstillstand	
Noradrenalin >0,2g/kg/min		Bilirubin >3mg/dL	Bilirubin > 2mg/dL		
		Drogenabusus	C2abusus		
			Meningitis/ Sepsis		
			Lebertrauma		

**Tabelle 21: Kriterien** zur Einstufung als extended criteria donor (ECD) in verschiedenen Studien

Demografische Daten der Organempfänger wie Alter, Gewicht, Größe, BMI etc. hatten keine Signifikanz im Vergleich zu der Gruppenzugehörigkeit in dieser Arbeit.

Gleiches gilt für die Indikation zur Lebertransplantation. So lag 1989 in einer Studie von Lautz et al. (Hannover) [70] die virale Leberzirrhose vor der primär biliären Zirrhose und der Hepatitis B assoziierten Zirrhose, als Indikation zur LTX vorne. Nur in 8 % der Fälle galt die alkoholische Leberzirrhose als Transplantationsindikation. Bei einer Studie von Totsuka et al. aus Pittsburg [153] wurde die Indikation zu 38,2% aufgrund von Hepatitis und zu je 15,5 % durch äthyltoxische Zirrhose oder durch eine primäre Lebererkrankung gestellt. Aus dem Jahre 2005 stammt eine Studie von Renz et. al., bei der die viral-bedingte Zirrhose vor der HCC assoziierten Zirrhose als Transplantationsindikation führt [149]. Dutkowski et al. beschreibt aktuell eine Zunahme der nicht alkoholisch-induzierten Steatohepatitis (NASH) als Transplantatindikation von anteilig 1,2% (2001) auf 9,7% (2009) [247]. Er geht davon aus, dass dies in Zukunft die führende Transplantationsindikation sein wird. Als Grund werden u.a. die neuen Therapieoptionen für Hepatitis-C genannt. 2013 war eine nicht-alkohol-induzierte Steatohepatitis bereits zweithäufigster Grund zur LTX-Listung vor Hepatitis C [249]. In der vorliegenden Arbeit stellten jedoch virale Leberzirrhosen die Hauptindikation vor äthyltoxischen und primären Lebererkrankungen dar. Grund hierfür ist, dass die Daten aus den Jahren 2002-2010 stammen. Diese Verteilung ist, bezüglich der Indikation bei diesem Patientenkollektiv, mit der anderer Kliniken und Studien aus diesem Zeitraum vergleichbar [70]. Von den hepatitisbedingten Zirrhosen waren 55% auf das Hepatitis Virus-C zurückzuführen. Mehr als die Hälfte (68%) der HCV bedingten Hepatitiden erhielten ein marginales Leberorgan. Multimer et. al assoziiert HCV positive Empfänger, die mit einem marginalen, insbesondere älteren Spenderorgan transplantiert werden, mit nachteiliger Transplantatfunktion [154]. Alter > 60 Jahre und HCV-Infektion erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Re-Infekts und einer erhöhten Sterblichkeit [154; 155; 156; 157].

Die in Homburg transplantierten Patienten hatten im Durchschnitt ein MELD-Score von  $22,76 \pm 9,35$  Punkten. Unterschiede im Gesamtkollektiv bezüglich der Verteilung der beiden Organgruppen und dem MELD gab es nicht. Patienten, die bei US-amerikanischen Studien erfasst wurden, hatten einen durchschnittlichen MELD-Score von 18-20 Punkten [158; 159]. Ein MELD-Score von über 30 MELD-Punkten geht mit einem verschlechterten Outcome einher, die Mortalität ist deutlich erhöht (37%) [160]. 24,5 % aller Transplantierten im Zentrum der Universitätsklinik des Saarlandes hatten einen MELD-Score von über 30 und somit bereits eine

schlechtere Ausgangsposition. In der Literatur liegt die Mortalität bei einem MELD von über 35 bei 38%, in der Studie lag die Mortalität bei einem MELD-Score von >35 bei ca. 10%. [161]. Eine Analyse aus dem Jahr 2004, bei der 3200 Lebertransplantationen aufgearbeitet wurden, zeigt, dass Patienten mit einem MELD-Score von über 25, die Organe von ECD empfangen haben, ein schlechteres Outcome haben als Organempfänger mit niedrigerem MELD-Score [162]. Die in dieser Arbeit unmittelbar (24h) postoperativ verstorbenen waren, hatten im Durchschnitt bei beiden Organgruppen einen MELD Score von 25,5. Die im Verlauf Verstorbenen im Gesamtkollektiv einen durchschnittlichen MELD Score von 28,23, die Gruppe der Verstorbenen mit einem marginalen Organ Transplantierten einen MELD von 27,7 und die Gruppe mit einem normalen Organ Transplantierten einen MELD von 28,8. Insgesamt lag der MELD Score bei verstorbenen Patienten höher als im Gesamtkollektiv.

Bei den meisten Transplantationen wurde die Piggyback Methode angewandt. Die Operationszeit, der Blutverlust und die Anzahl infundierter Erythrozytenkonzentrate lagen unter Verwendung eines marginalen Leberorgans zwar höher, jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Längere Operationszeiten bei einer Transplantation mit einem marginalen Organ könnten auf abwartendes Verhalten bei verzögerter Re-Perfusion zurückzuführen sein. Da marginale Organe teilweise eine höhere makrovaskuläre Verfettung bzw. Arteriosklerose aufweisen, können Gefäßanastomosen aufwendiger und zeitintensiver sein. Im Gesamtkollektiv lag die durchschnittliche Operationszeit bei  $259 \pm 71$  min, in der marginalen Gruppe bei  $264,4 \pm 71,53$  min und der normalen Gruppe bei  $247,2 \pm 69,8$  min. Die Werte aus ähnlichen Studien lagen zwischen 330 und 390 Minuten [163]. Untersuchungen haben ergeben, dass eine lange Operationsdauer mit postoperativen Komplikationen, insbesondere postoperativen Infekten [164; 165; 166], korreliert. Insgesamt war die Operationsdauer der beiden untersuchten Kollektive in Homburg deutlich kürzer als die anderer Arbeiten, dies könnte auch Grund für die niedrigere therapiebedürftige Infektionsrate des untersuchten Kollektivs sein. Andere Arbeiten geben Infektionsraten um die 80% an [114]. Die Inzidenz eines postoperativen Infektes steigt ebenfalls mit der Anzahl transfundierter Blutprodukte [114; 167]. Vermehrter Transfusionsbedarf bei Transplantation ist wahrscheinlich auf intraoperative, technische Probleme mit einhergehendem Blutverlust und bzw. oder auf den Allgemeinzustand bzw. den Fortschritt der Leberzirrhose und schlechter

Gerinnungssituation zurückzuführen. Auch die durch die portale Hypertension bestehenden venösen Kollateralen können zu einem vermehrten Blutverlust beitragen [168]. Intraoperativ wurden an der Universitätsklinik Homburg durchschnittlich 4,1 EK's bei Transplantation eines normalen Organs transfundiert, 5,0 bei Transplantation eines marginalen Organs transfundiert. Verglichen mit anderen Studien lag die Zahl der transfundierten Eks unter dem publizierten Durchschnitt. Jedoch wurden intraoperativ fast doppelt so viele FFP's (16) wie in einer anderen Publikation verabreicht [168]. Mehrere Arbeiten beschreiben einen Zusammenhang von transfundierten Blutprodukten und erhöhten postoperativen Komplikationen [169; 170; 171]. De Boer et al. untersuchten in einem Zeitraum von 1989-2004 443 transplantierte Patienten auf postoperative Komplikationen, die in Verbindung mit transfundierten Blutprodukten stehen. Transplantationsspezifische Komplikationen wie Reperfusionsschäden aber auch allgemein Komplikationen wie Infekte, Allergien etc. und das Überleben nach Transplantation werden durch vermehrte Transfusion von Blutprodukten negativ beeinflusst. Eine Studie aus dem Jahre 2016, bei der 108 Lebertransplantationen in zwei Kollektive eingeteilt wurden (Transfusion unter und über drei Eks), deutet auf ein erhöhtes HCC-Rezidiv-Risiko bei einer Transfusion von mehreren Eks hin [250].

In beiden Gruppen mussten sich etwa gleich viele Patienten einem Folgeeingriff unterziehen (ca. 46%), ein marginales Spenderorgan erhöht nicht das Risiko einer Re-Operation im Rahmen von Komplikationen etc. Zwar gab es bei den untersuchten operationsabhängigen Parametern Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven, jedoch lag der p-Wert stets unter dem Signifikanzniveau.

### **Organspender**

Ca. 48 % der marginalen Organspender waren weiblich, 52% waren männlich. In einer Studie von Tector et al. [152] aus dem Jahre 2006 lag der Anteil an weiblichen Extended Criteria Donors bei ca. 46%. Eine 1995 veröffentlichte Studie von Marino et al. [172] hat ergeben, dass Organe von männlichen Spendern, die weiblichen Empfängern transplantiert werden, das beste Transplantatüberleben zeigen. Als wichtigstes Malignitätskriterium wird in der Literatur einheitlich das Alter genannt. Bussutil et al. [173] untersuchten die Faktoren, die ein älteres Organ zu einem marginalen Organ machen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ältere Organe lange

kalte Ischämiezeiten schlechter tolerieren, die Regeneration eingeschränkt ist und eine höhere Gefahr der T-Zell gesteuerten Abstoßung haben [174]. Ebenso stellen, wie bei allen älteren Organen, Leberverfettung, Arteriosklerose und Fibrose ein Risiko dar. Je nach Land und Studie wurden verschiedene Altersgrenzen festgelegt. Bei Studien von Tector et al. 2006 [152], Feng et al. 2006 [101], Amin et al. 2004 [175], Silberhumer et al. 2003 [148] wurden Spender als ECD klassifiziert, wenn sie älter als 60 Jahre waren. Dabei wurde belegt, dass ein Spenderalter von über 60 Jahren mit einem erhöhten Risiko für Transplantatdysfunktion [126; 173; 176; 177; 178], Transplantatversagen [101] und erhöhter Mortalität [100] einhergeht. Das höchste Risiko eines Transplantatversagens liegt bei einem Spenderalter zwischen 60 und 70 Jahren. Feng et al. und Alkhofer et al. behaupten, dass ab 40 bzw. 45 Jahren das Risiko für Transplantatversagen mit jeder Lebensdekade stark ansteigt. Andere Studien zählten Spender bereits ab einem Alter von 55 Jahren zu der marginalen Spendergruppe. Es existieren jedoch Studien, die belegen, dass das Alter als alleiniges Kriterium keinen signifikanten Unterschied bezüglich Patienten- und Transplantatüberleben hat [179; 180]. Eine Studie von Borchert et al. 2005 teilte die Patienten in zwei Gruppen ein, Gruppe A erhielt ein Organ eines Spenders >70 Jahre, Gruppe B ein Organ eines Spenders <70 Jahre. Die beiden Gruppen wurden bezüglich Komplikationen, Leberfunktion und 1-Jahres-Überleben verglichen. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden und so spricht sich Borchert et al. [180] gegen hohes Alter als alleiniges Ausschlusskriterium aus. Am Universitätsklinikum des Saarlandes lag das Alter der marginalen Organspender im Mittel bei  $55,8 \pm 14,4$  Jahren, in einer vergleichbaren Studie in den USA aus dem Jahre 2006 lag es bei 43 Jahren. Von der ELTR wurde ein Alter über 65 Jahren als Kriterium festgelegt, ebenso in der vorliegenden Untersuchung.

Der BMI der marginalen Spender lag bei 27,2, und damit um ca. 2 Punkte höher als der von Spendern ohne Marginalitätskriterien. Ein BMI über 30 galt in dieser Studie als Marginalitätskriterium, da bei höherem BMI die Makrosteatosis der Leber zunimmt. In vergleichbaren Studien in den USA zählen BMI-Werte erst ab 35 (Tector et al.), aufgrund des generell höheren BMI-Wertes in der Gesamtbevölkerung als Kriterium. Andere Studien berücksichtigten den BMI nicht und gingen davon aus, dass dies eine untergeordnete Rolle spielt. Hwan et al. untersuchten bei einer Studie aus dem Jahre 2003 den Einfluss des Spender BMIs auf Transplantatfunktionen, Transplantatverlust und Überleben. Sie kamen zu dem Schluss, dass Organe selbst

bei einem Spender BMI von über 35, keinen signifikanten Unterschied bzgl. Funktion, Verlust und Überleben im Vergleich zu Organen von Spendern mit niedrigerem BMI aufweisen. Andere Studien belegen, dass eine Verfettung der Leber mit erhöhtem Auftreten von Primary non function und Re-Transplantation einhergeht [97; 98; 102; 103]. Chu et al. untersuchten im Jahre 2015 in einer Metastudie anhand von 92 Veröffentlichungen, die Ergebnisse bezüglich steatosis-hepatis des Spenderorganes und outcome nach Lebertransplantation. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein Verfettungsgrad >60% mit einem erhöhten Risiko für einer schlechte Transplantatfunktion einhergeht und ein moderater Verfettungsgrad von 30% mit einem erniedrigten Transplantatüberleben [251]. Höherer Verfettungsgrad tritt gehäuft bei älteren Organspendern auf [181] Da diese Studie den Verfettungsgrad nicht explizit untersucht hat und teilweise keine histologischen Befunde vorliegen, kann keine eigene Aussage zu diesem Thema gemacht werden.

Die Verweildauer auf einer Intensivstation gilt ebenfalls als Kriterium. Bei der in dieser Studie verwendeten Organe, lag der marginale Spender im Mittel 5,3 Tage auf einer solchen Station, einen Tag länger als normale Spender. In der Literatur lassen sich Angaben von drei Tagen Spenderaufenthaltsdauer finden [100]. In der Regel sind die Organspender bereits von Anfang an auf Intensivstation beatmungspflichtig. Beatmungsdauer von mehr als sieben Tagen wurde von der ELTR als Marginalitätskriterium festgelegt. Bei anderen Autoren wie Tector et al. gilt das bereits bei mehr als fünf und bei Silberhumer et al. bereits ab vier Tagen Aufenthalt auf Intensivstation. Angewandte Medikamente wie z.B. Diuretika können zu Schädigungen führen und Infektionen können trotz Antibiotikaprophylaxe manifest werden [182; 183]. Die Normotension hirntoter Organspender stellt eine intensivmedizinische Herausforderung dar, eine Hypotension der Organe ist zu vermeiden, gelingt aber nicht immer über einen längeren Zeitraum [184; 185; 186].

Eine warme Ischämiezeit über 45 Minuten gilt als Risikofaktor für ein postoperatives Transplantatversagen [187] und eine Zeit von über 50 Minuten ein Risikofaktor ein HCC-Rezidiv zu erleiden [252]. Mit Mittelwerten von ca. 30 Minuten bei normalen Organen und ca. 37 Minuten bei marginalen Organen, liegt die warme Ischämiezeit im akzeptablen Bereich, was sehr wahrscheinlich auf die Anwendung der schnelleren Piggyback Methode zurückzuführen ist. Der p-Wert liegt mit 0,048 unter dem Signifikanzniveau von 0,05. Es ergibt sich also ein signifikanter Unterschied zwischen

der warmen Ischämiezeit von normalen und marginalen Organen. Die Anastomosenzzeit und auch die durchschnittliche Operationsdauer lagen bei marginalen Organen höher. Grund hierfür könnten Probleme bei der Anlage der Anastomose sein. ECD, die meist über 60 Jahre sind, haben eventuell schlechtere Gefäßverhältnisse aufgrund von arteriosklerotischen Veränderungen [188]. Gerade aber bei Organen von marginalen Spendern sollte die warme Ischämiezeit möglich kurz gehalten werden, um eine Schädigung des Transplantats zu vermeiden [189; 190].

Auch eine lange kalte Ischämiezeit hat eine Auswirkung auf die Transplantatfunktion [101; 191; 192]. Durch die kühlende Konservierung kommt es zum anaeroben Stoffwechsel der Leberzellen, häufig zur Azidose und zu Zellschwellung. Dies führt zu einem Konservierungsschaden und damit zur einer Art Reparaturreaktion. Häufig treten langfristige, biliäre Komplikationen auf [193]. Als kritische Zeit gelten kalte Ischämiezeiten von über 12 Stunden. [173; 176; 178; 194] Feng et al. beschreibt ein steigendes Risiko für einen Transplantatverlust pro Stunde um 1%. Nagai et al. untersuchten 391 Lebertransplantationen, welche wegen eines HCCs transplantiert wurden, auf ein Rezidiv der Grunderkrankung. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer kalten Ischämiezeit von über 10h und einem Tumorrezidiv beobachtet werden [252]. Bei Lebertransplantaten, die am Universitätsklinikum Homburg transplantiert wurden, lag die kalte Ischämiezeit im Durchschnitt bei 10 Stunden, bei normalen Organen bei 8 und bei marginalen Organen bei 10,5 Stunden. Daraus ergibt sich ein signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,03$ ). Gerade bei Organen marginaler Organspender sollte die kalte Ischämiezeit möglichst kurz gehalten werden, da ältere oder verfettete Organe einen Konservierungsschaden wesentlich schlechter tolerieren als Organe von normalen Spendern.

Eine Kombination aus hohem Alter und verlängerter kalter Ischämiezeit von über neun Stunden wird als nachteilig beschrieben [195; 196]. Um eine prolongierte kalte Ischämiezeit zu vermeiden, sollten solche Organe an Zentren vergeben werden, die näher am Explantationsort liegen. Letztendlich ist der Grund für die verlängerte Ischämiezeit sehr wahrscheinlich auf die verlängerte Allokation zurückzuführen.

Bei potentiellen Organspendern wird vor Organentnahme ein aktuelles Labor erstellt. Besonders der Serumnatriumwert ist zu beachten, da Werte über 155 mmol/l mit primärem Transplantatversagen in Verbindung gebracht werden [153; 197; 198; 199]. Verschiedene Studien beschäftigten sich bereits mit der Auswirkung laborchemischer Parameter des Spenders. Es zeigte sich, dass der Serumnatriumwert eine prädiktive Aussage über Organfunktion und Organüberleben gibt [198]. Bei einer Studie von Figueras et. al, bei der in Spanien 649 Lebertransplantationen retrospektiv untersucht wurden, zeigten Organe mit einem Spender-Serumnatriumwert von über 155 mmol/l ein schlechteres Transplantatüberleben (Kaplan-Meyer). Es traten frühe Dysfunktion und eine gehäufte Re-Transplantationsrate auf.

In einer Arbeit von Avlio et al. [199] wird eine Kombination von hohem Serumnatrium und hohen AST-Werten mit schlechter anfänglicher Organfunktion assoziiert. Die in Homburg transplantierten Organe stammten von Organspendern, die bis auf drei Spender, Serumnatriumwerte unter 155 mmol/l hatten. Davon ist ein Organempfänger an Multiorganversagen gestorben, ein anderer erlitt eine leichte Abstoßungsreaktion. Zu einer Organdysfunktion oder einem Organverlust kam es bei diesen drei Patienten nicht. Im Mittel lag der Wert bei  $148,03 \pm 9,08$  mmol/l, zwischen marginalen und normalen Spendern gab es keinen signifikanten Unterschied. Zu verdanken ist dies dem heute besser möglichen Management von potentiellen Organspendern auf der Intensivstation.

Bei einigen Organen fielen den Operateuren äußere Schäden wie Mazerationen, Hämatome, Konsistenz etc. auf. Mit welcher Genauigkeit und Sorgfalt diese Bemerkungen erhoben wurden, ist retrospektiv nicht zu beurteilen, wissenschaftlich betrachtet sind diese Angaben nicht verwendbar, jedoch trotzdem in einer Tabelle (Tab. Nr.15) zusammengefasst. Auffällig war hierbei, dass sechs (18,7%) von 32 normalen Leberorganen, äußere Schäden (Dekapsulierung/Mazerationen) aufwiesen. Bei marginal bezeichneten Organen waren es nur 9%. Bei 10,6 % der marginalen Organe wurde eine makrovaskuläre Verfettung angegeben, dies ist ein Marginalitätskriterium, wurde aber in dieser Studie nicht explizit und histologisch untersucht. Andere Organauffälligkeiten wie kurze oder verletzte Gefäße, Arteriosklerose und Siderose kamen nur bei marginalen Transplantaten vor.

In Homburg verbrachten lebertransplantierte Patienten im Mittel  $13,78 \pm 11,7$  Tage auf der interdisziplinären Intensivstation. Angaben aus anderen Kliniken bzw. Studien ergaben durchschnittliche Werte von 9,19 Tagen [147].

Patienten, die mit einem marginalen Transplantat versorgt wurden, verbrachten im Durchschnitt zwei Tage länger auf Intensivstation. Genese könnte eine verzögerte Transplantatfunktion und Infekt komplikationen eines marginalen Organs sein. Die Organfunktion direkt postoperativ war jedoch nicht Teil der Studie und somit ist dies nur eine Vermutung. 44% aller Patienten mussten sich postoperativ einer Hämodialyse unterziehen, Grund hierfür war meist eine vorgeschädigte Niere bzw. akutes Nierenversagen aufgrund der Operation und des damit einhergehenden Blutverlustes. Ein p-Wert von 0,345 ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der marginalen (36%) und normalen (48,3%) Gruppe.

### **Komplikationen**

Komplikationen nach Lebertransplantation lassen sich auf prä-, peri- und postoperative Ereignisse zurückführen. In der vorliegenden Arbeit wurden sie eingeteilt in transplantatspezifische und allgemeine Komplikationen. Sie treten zeitlich gegliedert auf. Bei der vorliegenden Analyse wurde der Fokus auf frühe postoperative Komplikationen gelegt. Diese sind meist technischer, operativer Genese wie Blutungen, Thrombosen der A. hepatica oder Portalvene, aber auch transplantatbedingte Komplikationen wie primäres Transplantatversagen, Transplantatdysfunktionen oder Frühinfekte. Spät komplikationen, z.B. aufgrund von jahrelanger immunsuppressiver Therapie, waren nicht Teil der Arbeit.

Nachblutungen aller Art wurden am Universitätsklinikum des Saarlandes bei 31,8 % aller Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben, beobachtet. Davon musste bei 44,4 % der Nachblutungen eine leberspezifische Re-Operation zur Blutstillung erfolgen. Es erlitten demnach 12,3 % aller Transplantierten eine revisionsbedürftige Nachblutung im Operationsgebiet. Verglichen mit einer Heidelberger Publikation aus dem Jahre 2008 [52], bei der es bei 9 % zu revisionsbedürftigen Blutungen kam, ist dies ein höherer Prozentsatz. Andere Literaturangaben schwanken zwischen 10-15 % [168]. Als Ursache für diese häufig auftretende Komplikation könnte eine schlechte Gerinnungssituation der Patienten

sein. Für beide Kollektive ergab sich hinsichtlich postoperativer Blutungen kein signifikanter Unterschied.

Das bereits kurz nach Transplantation auftretende Versagen eines Leberorgantransplantats (Primary-non-function) kam im untersuchten Gesamtkollektiv bei neun (9,4%) Patienten vor. Die Inzidenz des PNF liegt somit knapp unter derer anderer vergleichbarer Arbeiten aus den Jahren 2001 und 2002, die das Auftreten einer primären Transplantat-Nichtfunktion mit 10-19,4 % angeben [200; 201; 202; 203]. Als Risikofaktoren für ein primäres Versagen des Organtransplantates gelten die bereits erwähnten marginalen Organspenderkriterien wie Verfettungsgrad [97; 98; 102; 103] verlängerte kalte Ischämiezeit [101], Spenderalter [101]. Bei diesen 9 Patienten lag die kalte Ischämiezeit durchschnittlich bei 568,3 min und damit unter dem in der Literatur angegebenen kritischen 12 h [176; 153; 194]. Fünf der 9 dieser Organe stammten von Organspendern, die einen BMI über 25 hatten. Yoo et al veröffentlichte 2003 eine Arbeit, die Organspender nach BMI klassifizierte und das Organüberleben untersuchte [204]. Die Einteilung erfolgte in 4 Gruppen anhand des BMI und der histologischen Organverfettung. In dieser Analyse hatten alle Gruppen ähnliche Inzidenzen bezüglich eines PNF. Viele andere Arbeiten beschreiben einen Zusammenhang zwischen einer vermehrten steatosis hepatis und dem Auftreten eines PNF [98; 205; 206; 251]. Hoyer et al. veröffentlichten 2013 eine Studie, bei der 678 primäre Lebertransplantationen, die im Zeitraum 2003-2011 durchgeführt wurden, auf frühe Transplantatdysfunktionen untersucht wurden. Als signifikante Risikofaktoren wurden ein hoher Spender BMI, kalte Ischämiezeit, gGT und Makrosteatosis des Transplantates beschrieben. Aus diesen Faktoren entwickelten die Autoren einen Risikoindex, der der Voraussage der postoperativen Transplantatfunktion dienen soll [253]. Der Durchschnitts-BMI der Organspender, deren Empfänger eine frühe Transplantatdysfunktion erlitten, lag in dieser Studie bei 27,4.

Drei Organspender, deren Organ primär versagte, waren über 60 Jahre alt, zwei Organspender waren über 65 Jahre. In der Literatur wird das Alter häufig als Risikofaktor für das Auftreten von Transplantatdysfunktionen genannt [97; 144; 207; 208], die Altersgrenzen werden von den Autoren jedoch sehr unterschiedlich festgelegt. Totsuka et. al beschreibt in einer Arbeit von 1999 [209] ein vermehrtes Auftreten von Transplantatversagen bei Organspendern mit einer

Seriumnatriumkonzentration von über 155mEq/l. In der vorliegenden Untersuchung trat nur bei einem Patienten, der ein Organ mit erhöhter Spender-Seriumnatriumkonzentration (>155mol/l) erhielt, ein PNF auf.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei vier Patienten (12,5%), die ein normales Leberorgan erhielten, es zu einem frühen Transplantatversagen kam. Bei Patienten, die ein marginales und somit laut Literatur risikobehaftetes Organ erhielten, trat das primäre Transplantatversagen mit einer Inzidenz von 7,6 % (5) auf. Ein höheres Risiko für ein PNF bei Transplantation mit einem marginalen Organ konnte in dieser Analyse nicht erwiesen werden. Es lag sogar niedriger als in der Gruppe der mit einem normalen Leberorgan transplantierten Patienten. Der in der Literatur und in verschiedenen Studien angeführte tatsächliche Einfluss der einzelnen Marginalitätskriterien wie Spenderalter [100], Zeit auf Intensivstation etc. konnten so im Hinblick auf primäres Transplantatversagen in dieser Studie nicht bestätigt werden. Strasberg et al. beschreibt den Zusammenhang von Risikofaktoren und PNF in seiner Arbeit aus dem Jahr 1994 wie folgt: „PNF is probably most often caused by the presence of multiple risk factors.“ [99]

Als Gefäßkomplikationen wurden im gesamten Patientenkollektiv fünf Thrombosen der A. hepatica und sechs neu aufgetretene Portalvenenthrombosen diagnostiziert. Das Ergebnis der vorliegenden Studie entspricht für arterielle Gefäßkomplikationen mit 5,1 % den Angaben aus der Literatur mit 1-5% bzw. 3-9% [210]. In einer Arbeit von Vivarelli et al. [211], bei der 747 Lebertransplantationen bezüglich Gefäßkomplikationen untersucht wurden, kam es in 8 % der Fälle zu arteriellen Komplikationen. Als Risikofaktor wurde von den Autoren unter anderem ein Alter über 60 Jahren genannt, das galt in der vorliegenden Studie als Kriterium zur Einstufung in die Gruppe marginaler Spender. Bei einer anderen Untersuchung aus England wurde das Auftreten von Thrombosen der A. hepatica mit 7% angegeben. Als Risikofaktoren wurden mehr als eine Anastomose und niedriges Spendergewicht angegeben [254]. Im Kollektiv mit einem normal transplantierten Organ lag das Auftreten einer arteriellen Komplikation bei 4,17% und im Kollektiv mit einem marginal transplantierten Organ bei 8,16 %. Der errechnete p-Wert zeigte keine Signifikanz, jedoch könnte das prozentual etwas häufigere Auftreten im Kollektiv mit einem marginal transplantierten Organ mit der Gefäßanatomie im Zusammenhang

stehen. Beispielsweise kann Arteriosklerose bei älteren Organen zusätzliche Nähte von Nöten machen, welche eine Thrombose begünstigen könnten.

Bei 6,1 % der in Homburg versorgten Patienten trat als weitere vaskuläre Komplikation eine Portalvenenthrombose auf. In der Literatur reichen die Angaben zum Auftreten einer solchen Komplikation von 1% [52], 1,8 % [212] bis hin zu 3-7% [269]. Bei einer Publikation aus dem Jahre 1998 diagnostizierten Cavallieri et al. [213], in 1,16 % der Fälle eine Portalvenenthrombose. Als Risikofaktoren für eine postoperative Pfortaderthrombose gelten vorbestehende Pfortaderthrombosen, kleiner Pfortaderdurchmesser, falsche Längenverhältnisse, Z. n. Splenektomie und technische Komplikationen [94; 212]. Früher galt eine bestehende Pfortaderthrombose als Kontraindikation für eine Lebertransplantation, dies hat sich im Laufe der Zeit geändert. Ein möglicher Grund für die hohe Zahl an postoperativen Pfortaderthrombosen in Homburg könnte eine größere Zahl an Risikopatienten sein, bei 18 (18,4%) Patienten bestand eine Thrombose bereits präoperativ, die in älteren Studien (Langnas et al. 1991 [95] Inzidenz 1-2%) gar nicht erst transplantiert wurden. Bei den sechs postoperativ nachgewiesenen Thrombosen fällt auf, dass 5 der Patienten ein normales Leberorgan erhielten. Im Vergleich dazu nur ein Patient, welcher mit einem marginalen Leberorgan transplantiert wurde. Bei allen Organen lagen keine äußere Auffälligkeiten vor, die Reperfusion und initiale Funktion wurde als sehr gut beschrieben. Lediglich ein Organ war als marginal klassifiziert, Kriterium für die Einstufung war eine erhöhte GOT, nicht aber Verfettung oder Spenderalter. Die drei anderen Organe stammten alle von Spendern unter 60 bzw. 65 Jahren, eine überhöhte Verfettung bestand nicht. Lediglich ein nicht marginales Organ stammte von einem Spender dessen BMI bei 27 lag.

In der ersten Zeit nach Transplantation kommt es häufig zu biliären Leckagen oder Strikturen, sie werden verursacht durch Thrombosen der A. hepatica [214], Konservierungs- bzw. Reperfusionsschaden [215; 216] oder prolongierte kalte Ischämiezeit [193; 217]. In der Literatur werden biliäre Komplikationen bei 15 % [217] bis zu 60% [218] aller lebertransplantierten Patienten beschrieben. Einige Autoren unterscheiden hierbei Strikturen im Bereich der Anastomose und Strikturen außerhalb des Anastomosensbereiches, sogenannte nonanastomotic strictures (NAS). Als Ursache für frühe NAS (<1 Jahr nach LTX) beschreiben Karimian et al. in

einem Artikel von 2014 ischämische Ursachen, für späte NAS (>1Jahr) eher immunologische Ursachen [255].

Eine neue Veröffentlichung aus dem Jahr 2015 nennt als Grund zunehmend auftretender NAS die steigende Anzahl verwendeter marginaler Organe [256]. In der vorliegenden Arbeit wurden nur allgemeine biliäre Komplikationen untersucht, eine Differenzierung zwischen Strikturen innerhalb und außerhalb des Anastomosenbereiches gab es nicht. In Homburg kam es bei 18 % aller Transplantierten zu einer biliären Komplikation, in der Gruppe der marginalen Organempfänger waren es 11 (16%) und in der Gruppe der normalen Organempfänger 7 (21%) Patienten, ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht. Das zeigt, dass die Organqualität nicht allein ein Risikofaktor für eine biliäre Komplikation darstellt, sondern wie in der Literatur vorbeschrieben, eher ischämische und technische Ursachen wie z.B. eine gute Anastomose [106; 107; 219; 220].

Die häufig in den ersten Monaten nach LTX vorkommende akute Abstoßungsreaktion macht sich durch Transaminasenanstieg und allgemeine unspezifische Symptome bemerkbar. Sie wird histologisch gesichert. Die Inzidenz beträgt zwischen 7-23 % [221; 222; 223]. Im Zentrum an der Universitätsklinik des Saarlandes lag die Inzidenz in der Gesamtpopulation bei 33,7 % (33 Patienten), in der normalen Gruppe bei 31,1 % und in der marginalen bei 41,1 %. Ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Kollektiven konnte nicht belegt werden. Bis auf einen Fall in der marginalen Patientengruppe konnten alle akuten Abstoßungsreaktionen durch eine Kortisontherapie ausbehandelt werden. In beiden Gruppen war es die am häufigsten aufgetretene postoperative Komplikation trotz moderner Immunsuppressiva. Eine wichtigere Rolle als die Organqualität dürfte hier die postoperative immunsuppressive Therapie spielen, eine Dreifachkombination aus Tacrolimus, Steroiden und Mycophenolat Mofetil scheint zur Prävention einer Abstoßungsreaktion gegenüber einer Zweifachkombination aus Tacrolimus und Steroiden überlegen zu sein [224]. Dies könnte auch die Ursache sein, weshalb im untersuchten Kollektiv die Abstoßungsrate höher ist, denn Tacrolimus wird in Homburg in Dreifachkombination erst seit 2007 standardmäßig eingesetzt. Vorher wurde die Immunsuppression überwiegend mit Cyclosporin A und Steroiden durchgeführt.

Eine später auftretende transplantatspezifische Komplikation ist das Ischemic Typ Biliary Lesion, ITBL genannt. Im untersuchten Gesamtkollektiv kam es nur bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation mit einem marginalen Spenderorgan unterzogen haben, zu einem ITBL (8,9 %). Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines solchen gelten verlängerte Ischämiezeiten, tatsächlich war die durchschnittliche warme und die kalte Ischämiezeit der marginalen Gruppe länger und könnte somit ein Risikofaktor gewesen sein.

Das postoperative Nierenversagen zählt mit einer Inzidenz von ca. 60% im gesamten Patientenkollektiv zur häufigsten allgemeinen Komplikation und entspricht damit den Angaben aus der Literatur [257]. In einer Studie von Hilmi et al. kam es bei 221 (52%) von 424 Patienten nach Transplantation innerhalb der ersten 72 Stunden zu einem Nierenversagen. Als prädisponierende Faktoren nannte der Autor weibliches Geschlecht, Gewicht über 100 Kg, Diabetes Mellitus, erhöhte Anzahl an intraoperativ transfundierten Blutprodukten und eine nicht-alkoholische steatosis hepatis als Transplantationsindikation [258]. Als weitere Ursachen für ein postoperativ auftretendes Nierenversagen zählen präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion, intraoperative Verwendung von Vasopressoren und Anämie [259].

Auch der Zusammenhang zwischen hepatischen Reperfusionsschäden und dem Auftreten eines postoperativen Nierenversagens wurden belegt [257]. Am Universitätsklinikum des Saarlandes litten 34,7 % des gesamten Patientenkollektivs bereits präoperativ unter einem hepatorenenalen Syndrom, was die Entwicklung einer postoperativen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit prädisponieren kann. Zwischen den beiden untersuchten Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden und ein signifikanter Einfluss der Organqualität auf die postoperative Nierenfunktion ausgeschlossen werden.

Ein Balanceakt stellt trotz moderner Medikamente die postoperative Immunsuppression dar. Häufig treten Infekte bakterieller, viraler oder fungaler Art auf. Die ersten vier Wochen nach Lebertransplantation sind, wie bei anderen großen chirurgischen Eingriffen, besonders durch bakterielle Infekte gezeichnet [225; 226; 227]. Zwei Drittel aller Lebertransplantierten erleiden im ersten Jahr eine Infektion [115]. Eine Veröffentlichung von Hoek et al. [228] gibt sogar eine Inzidenz von 80% an. Am Zentrum Homburg entwickelte sich bei 67,4 % ein infektiöses Geschehen,

beinhaltet sind harmlose Wundinfekte bis hin zur fulminanten Sepsis, die bei 21% der Patienten auftrat. Der Beobachtungszeitraum beträgt auch hier ein Jahr nach Transplantation.

Als Risikofaktoren gelten in der Literatur neben empfängerabhängigen und operationsabhängigen Faktoren auch organspenderabhängige Faktoren. Hoek et al. führt generell marginale Organe als Risiko auf, aber auch Infektionen des Spenders und den viralen Status. In der vorliegenden Studie lag die Inzidenz einer symptomatischen Infektion für Empfänger mit marginalem Spenderorgan tatsächlich höher. In der normalen Gruppe erlitten ca. 63%, in der marginalen Gruppe ca. 70% eine Infektion, jedoch belegte der errechnete p-Wert keine Signifikanz. Da Infekte multifaktoriell bedingt sind und neben den Spenderbedingungen auch Reperfusionsschaden, MELD-Score, intraoperative Transfusionen, Re-Operationen, Drainagen etc. relevant sind, muss davon ausgegangen werden, dass die Organqualität nicht allein ein ausschlaggebender Faktor für das Auftreten postoperativer Infektionen im untersuchten Kollektiv darstellt. Nachweisbar war jedoch eine erhöhte Anzahl intraoperativer Transfusionen von EK's in der Gruppe, die ein marginales Spenderorgan erhielten. In der Literatur wird eine erhöhte Inzidenzrate von Infekten mit einer vermehrten intraoperativen Blutproduktgabe assoziiert [114; 169; 170; 260]. Eine Arbeit an der Mayor Klinik Rochester, die das Auftreten von Infektionen bis ein Jahr nach Leber-Lebendspende an 223 Lebertransplantierten untersuchte, gab die Inzidenz mit 65% an. Da in dieser Arbeit ausschließlich gute, „lebende“ Organe verwendet wurden und die Inzidenz ähnlich unserer Untersuchung ist, ist davon auszugehen, dass auch trotz guter Organqualität die Infektionsrate hoch ist und die Organqualität nicht der ausschlaggebende Faktor für postoperative Infektionen ist. Als prädiktive Faktoren wurden vorangegangene Infekte, hoher MELD, hohe intraoperative Anzahl an EKs und biliäre Komplikationen angegeben [260]. Die vermehrte intraoperative Blutproduktgabe könnte ein indirekter Indikator für schwierige und protrahierte Operationsverhältnisse oder eine schlechte Gerinnungssituation des Patienten sein.

Zur Infektionskontrolle wurden in der postoperativen Nachsorge regelmäßig Virusserologien bestimmt. Die bedeutsamste Infektion nach einer Lebertransplantation ist die CMV Infektion. Am Zentrum der Universitätsklinik des Saarlandes erlitten 19,4 % eine symptomatische und 43,9 % eine serologische CMV

Infektion bzw. Re-Infektion post transplantationem. Bei einer Studie von Kusne et. al [114], der 101 Lebertransplantationspatienten angehörten, lag die Inzidenz einer symptomatischen CMV Infektion bei 22%, ebenso bei einer aktuelleren Studie aus dem Jahre 2016 von Rashidi-Alavijeh et al. [261]. Eine postoperative CMV Infektion ist ein Risikofaktor für eine zusätzliche Pilzinfektionen [229], akutes Transplantatversagen [230] und Auftreten von Cholangitiden unabhängig von der Grunderkrankung [270]. Als prädisponierende Faktoren für einen Infekt führt Kusne et al. [114] präoperative Verhältnisse wie Kortikosteroidtherapie, Aszites, Portalvenenthrombose und intraoperative Risikofaktoren wie Gesamtdauer (inkl. Re-Operation) über 12 Stunden und mehrere Abdominaleingriffe an. In dieser Arbeit traten serologische CMV Infekte bei Patienten, die ein marginales Organ erhielten, nicht öfters auf (42%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (65%). Der Unterschied mit einem p-Wert von  $p = 0,677$  war nicht signifikant. Andere Faktoren als die Organqualität scheinen eine größere Rolle im postoperativen Auftreten von CMV Infektionen zu spielen.

Am zweithäufigsten gelang der serologische Nachweis von HSV-DNA. Bei transplantierten Patienten am Universitätsklinikum Homburg trat innerhalb eines Jahres bei 35,7% eine HSV-Infektion auf. In der bereits erwähnten Studie von Kusne et. al erkrankten 34% der Transplantierten an einem HSV-Infekt. Auffällig war, dass im direkten Vergleich mehr Patienten, die ein normales Organ erhielten, erkrankten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven ließ sich nicht herausarbeiten, der errechnete p-Wert lag bei 0,248. Auch bei den anderen, untersuchten Virusinfekten konnte keine Signifikanz aufgezeigt werden. Für Hepatitis B und C fehlten hierzu die Fallzahlen, um eine konkrete Aussage treffen zu können. Ebenso ist die Inhomogenität der Immunsuppression ein großer Störfaktor, da sie innerhalb der untersuchten Jahre variierte.

In Homburg wurden 22 Patienten mit einer Hepatitis-C transplantiert, bei 11 Patienten (50%) kam es zum serologischen Virus-RNA Nachweis bis ein Jahr nach Transplantation. Aktuelle Studien, welche neue Therapien berücksichtigen, erreichen im Vergleich zu unserer Arbeit deutlich niedrigere Re-Infektionsraten. Unter Triple Therapie mit Boceprevir/Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin lag die SVR (dauerhaftes virologisches Ansprechen) bei 63% [262]. Nach Einführung der direkten antiviral wirkenden Substanzen (DAA), welche noch besser verträglich und

nebenwirkungsärmer sind, zeigten erste Studien sogar eine SVR von 88-98% [243; 263; 264]. In dem von uns untersuchten Zeitraum von 2002-2010 stand lediglich Ribavirin als Re-Infektionsprophylaxe zur Verfügung, was die hohe Re-Infektionsrate erklärt. In den beiden Gruppen lag die Re-Infektionsrate, bei der mit einem marginal transplantierten Patienten, bei 46,67% und der mit einem normalen Organ transplantierten bei 57,1%. Der Unterschied zwischen den beiden Kollektiven war nicht signifikant.

In den Jahren 2001-2010 starben 24,5 % (24) der Patienten, die sich in Homburg einer Lebertransplantation unterzogen noch während des primären postoperativen Krankenhausaufenthaltes. Die intraoperative Mortalität, dessen Ursache meist technische Probleme bzw. ein Herz-Kreislaufversagen waren, lag bei 6%. Andere Arbeiten berichten von einer intraoperativen bzw. 24h postoperativen Mortalität von 4% [231]. Eine große Studie, basierend auf Daten des European Liver Transplantation Association, untersuchte von Januar 1988 bis Dezember 2001 44.286 durchgeführte Lebertransplantationen an 39.196 Patienten [76]. Die intraoperative Mortalität lag in dieser Studie aus 13 Ländern und 39 Transplantationszentren bei 5%. Die umfangreichen Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass zwei Drittel aller Todesfälle in den ersten 6 Monaten nach Transplantation auftreten. In den ersten 4 Wochen, also auch bei der in-hospital Mortalität stehen kardiovaskuläre bzw. kardiopulmonale Komplikationen, primäres Transplantatversagen, technische Komplikationen sowie Gefäß- und Blutungskomplikationen als Todesursache im Vordergrund [76].

Wie auch für andere postoperative Komplikationen gelten für die Krankenhaussterblichkeit gewisse prädiktive Risikokonstellationen. Adam et al. führen hier 12 Risikofaktoren auf, die Operationsverlauf, Spendereigenschaften, Empfängereigenschaften oder die Transplantationsindikation betreffen [76]. Auch andere Autoren erwähnen Faktoren wie Spenderalter >55 bzw. > 60 [100], kalte Ischämiezeit >9h [162] >12 h bzw. >13h [173; 178; 194]. Bussutil et al. analysierten im Zeitraum 1984 bis 2001 3.200 durchgeführte Lebertransplantationen. Als signifikante Risikofaktoren, die das Patientenüberleben beeinflussen, zeigten sich empfängerabhängige Faktoren wie Dringlichkeit der Transplantation (Urgent/non-urgent), Alter des Empfängers >55 Jahre und Transplantationsindikation. Kryptogene Genese und fulminantes Leberversagen zeigten hierbei das höchste Mortalitätsrisiko.

Als operationsbezogene Risikofaktoren erwiesen sich auch in dieser 2005 publizierten Studie die verlängerte warme >55min und kalte >9,2h Ischämiezeit. Nur zwei von fünf untersuchten Spenderkriterien erwiesen sich in dieser Arbeit als signifikanter Einfluss auf postoperatives Patientenüberleben. Dies waren eine Hospitalisierungszeit des Organspenders >6d und Alter des Spenders zwischen 55-60 Jahren.

In der vorliegenden Arbeit konnte zwischen den beiden untersuchten Gruppen hinsichtlich der in-hospital-Mortalität kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Überraschender Weise verstarben noch im Krankenhaus 28% der Patienten, die einer Transplantation mit einem normalen Spenderorgan unterzogen wurden. Im Patientenkollektiv, das ein marginales Organ erhielt, waren es 22,7 %. Bei einer Untersuchung aus dem Jahre 2015 verstarben 2,8 % der transplantierten Patienten im ersten Jahr an einem kardiovaskulären Ereignis [265]. In Homburg verstarben 9,3 % der Patienten an einem Herzreislaufversagen, damit war dies mit 37,5 % führende Todesursache aller Todesfälle. Bei über der Hälfte (67%) davon ereignete sich dies in den ersten 24h nach Lebertransplantation. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es ist zu vermuten, dass das intraoperative HerzKreislaufversagen zwar multifaktoriell beeinflusst wird, jedoch mehr von Empfängerkriterien abhängig ist, als von spenderbedingten Eigenschaften. Eine Arbeit, die im Zeitraum 1994-1996 entstand [232], untersuchte die postoperative Mortalität und Morbidität von Transplantierten in Abhängigkeit ihres BMI. Nair et al. gaben eine erhöhte intraoperative, vaskuläre und pulmonale Komplikationsrate bei Patienten an deren BMI >31 (Männer) bzw. > 32( Frauen) lag. Ähnliche Studien liefern gleiche Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität [233], andere treffen die Aussage, dass Patienten mit einem BMI >30 die gleiche intraoperative Komplikationsrate und Mortalitätsrate haben wie die Kontrollgruppe mit niedrigerem BMI [234]. Lege et al. analysierten 114 Organempfänger, welche im Median einen BMI von 24 hatten. Bei der Analyse zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten, deren BMI über dem Median von 24 lag [248]. Der errechnete mittlere BMI lag für die an der Uniklinik Homburg operierten Patienten bei 26,6 Punkten. 18 Patienten hatten einen präoperativen BMI von über 30, vier (22 %) davon verstarben innerhalb eines Jahres. Postoperativ traten gehäuft Wundheilungsstörungen, Lungenembolien, kardiopulmonale Ereignisse und Infektionen auf.

Petrowsky et al. veröffentlichten 2014 eine Arbeit, bei der das Outcome von 1.522 lebertransplantierten Patienten untersucht wurde [266]. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der in-hospital-Mortalität bei Patienten mit einem MELD Score über 40. Die in Homburg verstorbenen Patienten hatten einen durchschnittlichen MELD Score von 25,17, das Gesamtkollektiv hatte einen durchschnittlichen Wert von 22,76 Punkten.

Krowka et al. [235] untersuchten die Mortalität von Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben. 15 von 43 transplantierten Patienten verstarben, zwei intraoperativ, acht während der Hospitalisierungszeit und vier danach, alle verstarben aufgrund einer kardiopulmonalen Ursache. Die Autoren stellten einen direkten Zusammenhang zwischen präoperativem pulmonalem Arteriendruck (MPAP) und der kardiopulmonalen Mortalität her [236; 237]. Ein MPAP von 50mmHg oder höher ging mit einer frühen kardiovaskulären Mortalität von 100% einher [235]. In dieser Arbeit wurden zwar insgesamt neun Patienten mit einem hepatopulmonalen Syndrom transplantiert, jedoch lagen keine gemessenen Werte hinsichtlich der pulmonalen Hypertonie vor. Einer, der mit einem hepatopulmonalen Syndrom transplantierten Patienten, verstarb intraoperativ, zwei innerhalb eines Jahres. Weitere zwei Patienten überlebten ein frühes pulmonales Versagen.

An einer Sepsis verstarben während des Krankenhausaufenthaltes zwei Patienten, die ein marginales Organ erhielten. In der Literatur liegt die Zahl der an einer Sepsis verstorbenen Patienten deutlich höher. Eine Studie aus dem Jahre 1986 nennt bei ca. 53 % Patienten als Todesursache ein infektiöses Geschehen [238]. Doyle et. al untersuchten 1992 149 Lebertransplantationen auf Patientenoutcome und Transplantatüberleben. Von 149 Patienten verstarben acht (41% aller Todesfälle) an einer Sepsis. Heute, mehr als 10 Jahre nach dieser Studie, ist davon auszugehen, dass sich die immunsuppressive Therapie und das Hygienemanagement soweit verbessert haben, dass diese Zahl rückläufig ist.

Fünf Patienten, die ein Transplantatversagen erlitten, verstarben an dieser Komplikation am Uniklinikum des Saarlandes. Dies macht 20,8 % der Todesursachen aus. Bei Spenderorganen, die in dem untersuchten Kollektiv ein PNF erlitten, fiel eine prolongierte Ischämiezeit auf. Die negative Auswirkung einer

verlängerten kalten Ischämiezeit über > 16 h wurde auch in einer Studie aus dem Jahre 1998 von Porte et al belegt [124].

Ein höheres Risiko für Patienten mit einem marginal transplantierten Organ, ein PNF zu erleiden und daran zu versterben, konnte die vorliegende Arbeit nicht belegen. Der Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven erwies sich als nicht signifikant.

Axelrod et al. veröffentlichten 2014 eine Studie, die 17.012 Transplantatempfänger hinsichtlich biliärer Komplikationen untersuchten. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Auftreten einer biliären Komplikation und der Mortalität herausgefunden werden [267]. In Homburg bestand bei drei (12,5%) Patienten, die während der stationären Behandlung verstarben, eine biliäre Komplikation, zwei davon erhielten ein marginales Transplantat.

## 2. Ausblick

Der Vergleich zwischen nicht marginalen und marginalen Spenderorganen, gemäß Kriterien, zeigte, dass nicht allein die Organqualität für postoperative Komplikationen und Outcome verantwortlich ist. Über die Hälfte (60%) der Organspender erfüllte nur ein Kriterium, um als marginaler Organspender eingestuft zu werden. In Zukunft werden jedoch die Risikofaktoren wie Spenderalter, Adipositas (BMI), Diabetes und erhöhte ALT-Werte zunehmen und sich die „Spenderqualität“ insgesamt verschlechtern [268]. Es sollte ein Konzept bzw. ein Score entwickelt werden, um marginale Organe in weniger marginale und hoch marginale einstufen zu können. Anlässlich der aktuellen Situation zur Knappheit der Organe wird die Verwendung von marginalen Organen unumgänglich sein. Die Kombinationen von gewissen Risikokonstellationen sollten in der Organklassifizierung ebenfalls berücksichtigt werden. So führte eine Studie aus dem Jahre 2005 von Borchert et al. [180] die Kombination von z.B. Alter >65 Jahre und makrovaskuläre Steatosis > 15% oder eine Studie von Washburn et al. Alter >65 und kalte Ischämiezeit > 12h [195] an. Diese spenderabhängigen Kriterien sollten noch genauer erfasst und mit den individuellen Kriterien und Erwartungen des Organempfängers abgestimmt werden. Ein Modell des Donor risk index wurde 2006 von Feng et al. publiziert [101], verwendet wurden hierzu Daten von 20.023 Transplantationen in den USA aus den Jahren 1998- 2002. Die Autoren nannten sieben bereits bekannte Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome wie beispielsweise hohes Spenderalter, verlängerte Ischämiezeit usw. Um eine Risikoabwägung der Transplantation versus Fortschreiten der Lebererkrankung zu ermöglichen, sollte im ELTR- Raum eine eigene Studie durchgeführt werden, da die Lebensweise der späteren Organspender und die damit in gewissem Maße abhängige Organqualität, sich zur Lebensweise in der USA unterscheidet. Ziel einer solchen weitergehenden Studie könnte eine genauere Organklassifizierung sein. Einfache Dinge wie z.B. die Minimierung der kalten Ischämiezeit, könnten die Organqualität bei insbesondere vorbelasteten Organen, verbessern. Das Transplantatüberleben und Patientenoutcome bleiben multifaktoriell bedingt, und das Gelingen einer LTX ist von vielen Faktoren und Einflüssen abhängig. Ziel wird es in Zukunft sein, den Spenderpool zu erweitern, die Organqualität zu verbessern und optimale Behandlungszentren zu schaffen. Dies wird nur möglich sein, wenn

Wissenschaft, Medizin, Politik und letztendlich die Bevölkerung zusammen arbeiten und sich ihrer gemeinsamen Verantwortung bewusst werden.

## VI. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Professor Dr. Otto Kollmar für die Überlassung und Bereitstellung dieses Themas. Ich möchte mich für die vielen Ideen, Erläuterungen und die großzügige Unterstützung ganz herzlich bedanken. Ebenso für seine Geduld, Bemühungen und Zeit, die er für die Klärung jeglicher Probleme aufgebracht hat. Die freundliche Zusammenarbeit, Ihre Motivation und Hilfsbereitschaft hat mein Interesse an diesem Thema stets bestärkt und stellt sicher eine Bereicherung meiner zukünftigen Laufbahn dar.

Für die statistische Ausarbeitung meiner Arbeit danke ich Herrn Dr. Jochen Schuld recht herzlich.

Ein großer Dank geht auch an Herrn Peter Jacob, der mir den Zugang zum SAP-System erleichterte und mir bei Computerproblemen zur Seite stand.

Meiner Familie danke ich für die tatkräftige und emotionale Unterstützung, die es mir ermöglicht ein Medizinstudium zu absolvieren.

Abschließend bedanke ich mich bei all meinen Freunden für die aufmunternden Worte, die sie mir während dieser Zeit zukommen ließen.

# VII. Veröffentlichungen

## 1. Poster / Vorträge

Slotta JE, Kauffels A, Karnasiotis AK, Kollmar O. Outcome after marginal donor liver transplantation at a low-volume center. ILTS 21st Annual International Congress, Chicago, IL, USA 2015.

Slotta JE, Kauffels A, Karnasiotis AK, Kollmar O. Outcome after marginal donor liver transplantation at a low-volume center. Kongress der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), 23. DTG-Jahrestagung, Mannheim 2014.

Slotta JE, Kauffels A, Karnasiotis AK, Lammert F, Appenrodt B, Grünhage F, Schilling MK, Kollmar O. Lebertransplantation von marginalen Spenderorganen an einem niederfrequenten Transplantationszentrum. 25. Biotest Wilsede-Workshop, Wilsede 2014.

## 2. Publikationen

Slotta JE, Kauffels A, Karnasiotis AK, Lammert F, Appenrodt B, Grünhage F, Schilling MK, Kollmar O. Lebertransplantation von marginalen Spenderorganen an einem niederfrequenten Transplantationszentrum. 25. Biotest Wilsede-Workshop, Wilsede 2014. Transplantationsmedizin 2014, Suppl1 S11.

Slotta JE, Kauffels A, Karnasiotis AK, Lammert F, Appenrodt B, Grünhage F, Schilling MK, Kollmar O. Liver transplantation at a low-volume center - retrospective analysis of the organ outcome. (Publikation in Arbeit – Einreichung bei Transpl Proc geplant).

# VIII. Anhang

## 1. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
aP	alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anesthesiology
AST	Aspartat-Aminotransferase
bzg.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHE	Cholezystektomie
cm	Zentimeter
BMI	Body Mass Index
CMV	Cytomegalie-Virus
d	Tag
d.h.	das heißt
ECD	extended criteria donor
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELIAC	Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee
ELTR	European Liver Transplant Registry
ET	Eurotransplant
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
FFP	Fresh Frozen Plasma
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GI	Gastrointestinal
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
h	Stunde
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
HPS	Hepatopulmonales Syndrom

---

HRS	Hepatorenales Syndrom
HSV	Herpes-simplex-Virus
ICU	Intensiv Care Unit
ITBL	ischemic type biliary lesion
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
KIZ	Kalte Ischämie Zeit
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LHZ	Leberhautzeichen
LTX	Lebertransplantation
m	männlich
M.	Morbus
MELD	Model for End-stage Liver Disease
mg	Milligramm
min.	Minute
ml	Milliliter
μl	Mikroliter
MOV	Multiorganversagen
MPAP	Mean Pulmonary Artery Pressure
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
OLTx	Orthotope Lebertransplantation
OP	Operation
PA	Pfortader
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PE	Probeentnahme
PNF	Primary non function
postop.	postoperativ
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PV	Portalvene
Re-LTX	Re-Transplantation
RFTA	Radiofrequenz Thermoablation
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
TK	Thrombozytenkonzentrat

---

Tü	Transplantatüberleben
V	Vena
v.a.	vor allem
vs.	versus
VZV	Varizella-Zoster-Virus
w	weiblich

## Sonstige Zeichen:

>	größer
<	kleiner

## IX. Literaturverzeichnis

- 1 Berr F, Schiefke I, Vogel W (2005/2006) *Leberversagen*. Medizinische Therapie, 860-870.
- 2 Rifai K, Bahr MJ (2003) *Akutes Leberversagen*. Der Internist, 44.5: 585-598.
- 3 Canbay PDDA, Jonas S, Gerken G (2009) *Akutes Leberversagen aus der Sicht des Internisten und des Chirurgen*. Der Gastroenterologe, 4.4: 285-293.
- 4 Böker KHW (2001) *Akutes Leberversagen*. Der Internist, 42: 545-563.
- 5 Bauer M, Paxian M, Kortgen A (2004) *Akutes Leberversagen*. Der Anaesthesist, 53.6: 511-530.
- 6 Bernuau J, Rueff B, Benhamou JB (1996) *Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes*. Seminars in Liver Disease, 6:1986.
- 7 Staufer K, Trauner M, Fuhrmann V (2012) *Akutes Leberversagen*. Wiener klinische Wochenschrift Education, 7.2: 59-76.
- 8 Muche M, Somasundaram R (2014) *Akute Hepatitis, Leberversagen, akut dekompensierte Leberzirrhose*. Notfall und Rettungsmedizin, 7.2: 159-173.
- 9 Polson J, Lee W (2005): *AASLD position paper: the management of acute liver failure*. Hepatology, 41 (5): 1179–97.
- 10 Koch A, Trautwein C (2010) *Akutes Leberversagen*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 47.4: 235-242.
- 11 Markus BH, Allers C, Caspary WF(2001) *Akutes fulminantes Leberversagen*. Therapie von Leber-und Gallekrankheiten, 399-408.
- 12 Lee WM (1993) *Acute liver failure*. The New England Journal of Medicine, 25: 1862–1872.
- 13 Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML (2007) *Wilson's disease*. Lancet, 369: 397–408.

- 14 Bacq Y (2011) *The liver in pregnancy*. Schiff's Diseases of the Liver, Eleventh Edition: 271-293.
- 15 Van Dyke RW (2003) *The liver in pregnancy*. Hepatology, 1591–1616.
- 16 Schuppan D, Nezam H (2008) *Liver cirrhosis*. The Lancet, 371.9615: 838-851.
- 17 Sørensen HT, Thulstrup AM, Mellekjær L et al. (2003) *Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark*. Journal of Clinical Epidemiology, 56.1: 88–93.
- 18 Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M (2011) *Liver cirrhosis*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 25.2: 281-290.
- 19 Anthony PP, Ishak KG et al (1978) *The morphology of cirrhosis*. Working group sponsored by the World Health Organization. Journal of Clinical Pathology, 31:395–414.
- 20 Bahr MJ, Manns MP (1999) *Leberzirrhose*. Der Internist, 40.12: 1308-1322.
- 21 Hirner K, Weise A (2008) . *Chirurgie*. Thieme, 4: 510-525.
- 22 Caselitz M, Manns MP (2000) *Leberzirrhose und ihre Komplikationen*. Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel, 489-518.
- 23 D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E (1986) *Survival and prognostic indicators in compensated and de-compensated cirrhosis*. Digestive Diseases and Sciences, 31: 468–75.
- 24 Wiest R, Schölmerich J (2006) *Diagnostik und Therapie des Aszites*. Deutsches Ärzteblatt, 103: 1972-1981.
- 25 Schuster MJ (2003) *Komplikationen der Leberzirrhose: Portale Hypertension, gastroösophageale Varizen und Aszites*. Praxis, 92.35: 1427-1434.
- 26 Tischendorf F W (1964) *Der diagnostische Blick*. Atlas zur Differentialdiagnose Innerer Krankheiten, 46-62.
- 27 Häussinger D, Kircheis G (2002) *Hepatische Enzephalopathie*. Praxis, 91.22: 957-963.

- 28 Hilgard P, Gerken G (2004) *Hepatische Enzephalopathie*. Medizinische Klinik, 99.10: 591-602.
- 29 Murray KR, Carithers RL (2005) *Evaluation of the patient for liver transplantation*. Hepatology, 41: 1407-1432.
- 30 Ahmed A, Keeffe EB (2007) *Current indications and contraindications for liver transplantation*. Clinics In Liver Disease, 11: 227-247.
- 31 Mosimann F, Gilet M (1993) *Transplantation hépatique. Faits et tendances*. Schweizer Rundschau Medizinische Praxis, 82: 1198.
- 32 Consensus Conference (2005) *Indications for Liver Transplantation*. Lyon-Palais Des Congrès. Liver Transplantation, 12: 998-1011.
- 33 Starzl TE, Demetris AJ, van Thiel D (1989) *Liver Transplantation*. New England Journal of Medicine, 321: 1092.
- 34 Heal JM et al. (2005) *What would Karl Landsteiner do? The ABO blood group and stem cell transplantation*. Bone marrow transplantation, 36.9: 747-755.
- 35 Wagner E (1981) *Geschichtlicher Abriss der Organtransplantation*. Transplantationschirurgie, 11-16.
- 36 Borel JF, Feurer C, Gubler HU et al. (1976) *Biological effects of cyclosporine A: A new antilymphocytic agent*. Agent Actions, 6: 468.
- 37 Starzl TE, Iwatsuki S, van Thiel DH, Gartner JC et al. (1982) *Evolution of liver transplantation*. Hepatology, 2: 614.
- 38 Starzl TE, Thomas E et al. (1982) *Evolution of liver transplantation*. Hepatology, 2: 614-636.
- 39 Wolff M et al. (2003) *Lebertransplantation in Deutschland*. Zentralblatt für Chirurgie, 128: 831-841.
- 40 Veroli P, Hage C, Ecoffey C (1992) *Does adult liver transplantation without venovenous bypass result in renal failure?* Anesthesia & Analgesia, 75: 489-494.
- 41 Ashok J, Reyes J, Kashyap R, Dodson F, Demetris A, Ruppert K., Marsh W,

- et al. (2000) *Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center*. *Annals of Surgery*, 232.4: 490-500.
- 42 Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CD, Todo S, et al (1985) *Refinement in the surgical technique of liver transplantation*. *Seminars in Liver Disease*, 5: 349.
- 43 Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson IL, Pietroni MC, Williams R (1983) *Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices*. *British Journal of Surgery*, 60: 646.
- 44 Starzl TE et al. (1988) *New approaches in the use of cyclosporine with particular reference to the liver*. *Transplant Proc*, 20: 256.
- 45 Deutsche Stiftung für Organtransplantation: Jahresbericht 2010.
- 46 Starzl TE et al. (1984) *NIH Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation*. *Hepatology*, 4: 1075.
- 47 Heck M, Fresenius M (2012) *Anästhesie zur Lebertransplantation*. *Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom*, 325-330.
- 48 Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG et al. (1982) *Venous bypass in clinical liver transplantation*. *Annals of Surgery*, 209: 524.
- 49 Lerut JP, Gertsch P, Blumgart LH (1988) *La transplantation hépatique orthotopique*. *Helvetica Chirurgica Acta*, 55: 353.
- 50 Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL et al. (1997) *Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial*. *Transplant international*, 10.2: 109-112.
- 51 Braun F, Platz KP, Müller AR (2006) *Lebertransplantation*. *Praxis der Viszeralchirurgie*, 667-677.
- 52 Schmidt J, Müller SA, Mehrabi A. et al. (2008) *Orthotope Lebertransplantation*. *Der Chirurg*, 79.2: 112-120.
- 53 Lerut J, Ciccarelli O, Roggen F et al. (2003) *Cavocaval adult liver transplantation and retransplantation without venovenous bypass and without portocaval shunting: a*

*prospective feasibility study in adult liver transplantation.* Transplantation, 75: 1740–1745.

54 Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN et al. (1963) *Homotransplantation of the liver in humans.* Surgery, Gynecology & Obstetrics, 117: 659-676.

55 Gubernatis G, Abendroth D, Haverich A et al. (1988) *Technic of multiple organ procurement.* Chirurg, 59: 461–468.

56 Meneu-Diaz JC, Moreno-Gonzalez E, Garcia Garcia I et al. (2004) *Hepatic allograft arterialization by means of the gastroduodenal bifurcation (branch patch) as a prognostic factor.* Transplantation, 77: 1513–1517.

57 De Roover D, Vanderveken M, Gerard Y (1989) *Choledochotomy: primary closure versus T-tube. A prospective trial.* Acta Chirurgica Belgica, 89: 320-324.

58 Donovan J, Nonsurgic et al. (1993) *Management of biliary tract disease after liver transplantation.* Gastroenterology Clinics of North America, 22: 317-336.

59 Shuhart MC, Kowdley KV, McVicar JP et al. (1998) *Predictors of bile leaks after T-tube removal in orthotopic liver transplant recipients.* Liver Transplant Surgery, 4.1:62-70.

60 Neshar E, Island E, Tryphonopoulos P, Moon J, Nishida S, Selvaggi et al. (2011) *Split liver transplantation.* Transplantation proceedings, 43.5: 1736-1741.

61 Broering DC, Schulte am Esch J, Fischer L, Rogiers X (2004) *Split liver transplantation.* Hpb, 6.2: 76-82.

62 Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G et al. (1988) *Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation): Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation.* Langenbecks Archiv für Chirurgie, 373: 127–130.

63 Yersiz H, Cameron AM, Carmody I et al. (2006) *Split liver transplantation.* Transplantation Proceedings, 38:602.

- 64 Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF et al. (1990) *Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants*. *Annals of Surgery*, 212:368–377.
- 65 Denys A, Chevallier P, Doenz F et al. (2004) *Interventional radiology in the management of complications after liver transplantation*. *European Radiology*, 14: 431–439.
- 66 Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L et al. (2006) *Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: A matched pair analysis*. *Annals of surgery*, 244.6: 865.
- 67 Wiesner RH et al. (1992) *Selection and timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis*. *Hepatology*, 16.5: 1290-1299.
- 68 Pichlmayr R, Neuhaus P (1981) *Voruntersuchung und Vorbehandlung des (potentiellen) Transplantatempfängers*. *Transplantationschirurgie*, 383-418.
- 69 Alexander FF, Lischner W, Galambos J (1971) *Natural history of alcoholic hepatitis II: The long term prognosis*. *Gastroenterology*, 56.6:515-52 .
- 70 Lautz HU, Schmidt FW, Müller MJ et al. (1989) *Indikationen und Kontraindikationen der Lebertransplantation*. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 114.38:1456-1461.
- 71 Verdonk RC, van den Berg P, Slooff A, Porte RJ, Haagsma E (2007) *On behalf of the Liver Transplant Group, Liver transplantation: an update*. *The Netherland Journal of Medicine* 65(10): 372-380.
- 72 Bundesärztekammer: *Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation: Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG (Allgemeiner Teil Leber)*.
- 73 Roland ME, Stock PG (2006) *Liver Transplantation in HIV-infected recipients*. *Seminars in Liver Disease*, 26:273-284.
- 74 Penko ME, Tirbaso D (1999) *An overview of liver transplantation*. *Liver Transplantation*, 10.2:176-184.

- 75 Strassburg CP, Manns MP (2009) *Lebertransplantation*. *Der Internist*, 50.5:550-560.
- 76 Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL., Neuhaus P, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Berenguer J, Jaeck D, Gonzalez EM (2003) *Evolution of Liver Transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry*. *Liver Transplantation*, 9.12: 1231-1243.
- 77 Eurotransplant Eurotransplant (<http://www.eltr.org/results.htm>).
- 78 Pfitzmann R, Schwenger J, Rayes N et al. (2007) *Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease*. *Liver transplantation*, 13.2: 197-205.
- 79 Berenguer M (2002) *Natural history of recurrent hepatitis C*. *Liver Transplantation*, 8:14-18.
- 80 Neuberger J (2003) *Treatment of hepatitis C virus infection in the allograft*. *Liver Transplantation*, 9.11: 101-108.
- 81 Bahra M, Seehofer D, Neumann UP, Berg T (2009) *Hepatitis-B-und-C-Reinfektion: Prophylaxe und Therapie*. *Der Gastroenterologe*, 4.6: 526-539.
- 82 Cornberg M, Protzer U, Petersen J et al. (2011) *Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection- the German guideline*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 49:871-930.
- 83 Cornberg M , Protzer U , Dollinger MM , Petersen J et al. (2007) *Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-) Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 45.6: 525 - 574.
- 84 Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. (1998) *Randomised trial of interferon alfa2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*. *The Lancet*, 352.9138: 1426-1432.
- 85 Samuel D, Bizollon T, Feray C et al. (2003) *Interferon- $\alpha$  2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study*. *Gastroenterology*, 124.3: 642-650.

- 86 Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ et al. (1998) *Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin*. Hepatology 28.2: 585-58.
- 87 Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W et al. (2001) *Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis*. Journal of Hepatology, 34.6: 903-910.
- 88 Strassburg CP (2013) *Indikationsstellung und Indikationen für eine Lebertransplantation*. Der Chirurg, 84.5: 363-371.
- 89 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. (1996) *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. New England Journal of Medicine, 334: 693–699.
- 90 Lee HS (2007) *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: the controversies continue*. Digestive Diseases and Sciences, 25.4: 296-298.
- 91 Greten TF, Papendorf F, Bleck JS et al. (2005) *Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients*. British Journal of Cancer, 92: 1862–1868.
- 92 Kratzer MAA, Dieterich HJ, Denecke H, Knedel M (1988) *Intraoperative Überwachung der Blutgerinnung während Lebertransplantationen*. Hämostase in Anästhesie und Intensivmedizin, 122-137.
- 93 Cicinnati VR, Beckebaum S, Schmidt HHJ (2012) *Lebertransplantation–Indikationsstellung, Vor-und Nachsorge*. Gastroenterologie up2date, 8.01: 25-43.
- 94 Wozney P, Zajko AB, Bron KM, Point S, Starzl TE (1986) *Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience*. American journal of roentgenology, 147.4: 657.
- 95 Langnas AN, Marujo W, Stratta, RJ, Wood RP, Shaw BW (1991) *Vascular complications after orthotopic liver transplantation*. The American journal of surgery, 161.1: 76-83.

- 96 Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW (2007) *Primary nonfunction (PNF) in the MELD era: an SRTR database analysis*. American journal of Transplantation, 7.4: 1003-1009.
- 97 Ploeg RJ, D'alessandro AM, Knechtle SJ et al. (1993) *Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation- a multivariate analysis*. Transplantation, 55.4: 807-813.
- 98 Todo S, Demetris AJ, Makowka L et al. (1989) *Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration*. Transplantation, 47.5: 903.
- 99 Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M (1994) *Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation*. Hepatology 20.4: 829-838.
- 100 DeCarlis L, Collela G, Sansalone CV et al. (1999) *Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age*. Transplantation Proceedings, 31: 397.
- 101 Feng S, Goodrich NP, Bragg-Greshamb JL, Dykstrab DM, Punched JD, DebRoye MA, Greensteinfand SM, Merionc RM (2006) *Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index*. American Journal of Transplantation, 6: 783–790.
- 102 Chui AKK, Shi LW, Rao ARN, Verran DJ, Painter D, Koorey D et al. (2000) *Donor fatty (steatotic) liver allografts in orthotopic liver transplantation: a revisit*. Transplantation Proceedings, 30.7: 3286-3287.
- 103 Ureia MAG, Ruiz-Delgado FC, Gonzdez EM, Segurola CL, Romero CJ, Garcia IG et al. (1998) *Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program*. Transplantation Proceedings, 30: 3288-3291.
- 104 Sakka SG (2007) *Assessing liver function*. Current opinion in critical care, 13: 207-14.
- 105 Neil DA, Hubscher SG (2010) *Current views on rejection pathology in liver transplantation*. Transplant International, 23: 971 – 983.

- 106 Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO et al. (1994) *Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants*. *Annals of Surgery*, 219: 426–434.
- 107 Nemec P, Ondrasek J, Studenik P et al. (2001) *Biliary complications in liver transplantation*. *Annals of Transplantation*, 6: 24–28.
- 108 Gopal DV, Pfau PR, Lucey MR (2003) *Endoscopic management of biliary complications after orthotopic liver transplantation*. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 6: 509–515.
- 109 op denDries S, Sutton ME, Lisman T et al. (2011) *Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia*. *Transplantation*, 92: 373 – 379.
- 110 Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ (2006) *Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation*. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 13.6: 517-524.
- 111 Rubin RH (2002) *The direct and indirect effects of infection in liver transplantation: pathogenesis, impact, and clinical management*. *Current clinical topics in infectious diseases*, 22: 125.
- 112 Kibbler CC (1995) *Infections in liver transplantation: risk factors and strategies for prevention*. *Journal of Hospital Infection* 30: 209-217.
- 113 Razonable RR, Findlay JY, O’Riordan A et al. (2011) *Critical care issues in patients after liver transplantation*. *Liver Transplantation*, 17:511 – 527.
- 114 Kusne S, Dummer JS, Singh N et al. (1988) *Infections after liver transplantation: an analysis of 101 consecutive cases*. *Medicine*, 67.2: 132.
- 115 Piselli P, Zanfi C, Corazza V et al. (2007) *Incidence and Timing of Infections After Liver Transplant in Italy*. *Tranplantation Proceedings*, 39: 1950-1952.
- 116 Saner FH, Cicinnati VR, Sotiropoulos G et al. (2012) *Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation*. *Liver International*, 32: 179 – 188.

- 117 Beckebaum S, Sotiropoulos GC, Klein CG et al. (2009) *Predictive factors of outcome in patients transplanted for hepatitis B*. *Transplantation*, 87: 872-881.
- 118 Sarrazin C, Berg T, Ross RS et al. (2010) *Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 48: 289-351.
- 119 Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W et al. (2009) *Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients*. *American Journal of Transplantation*, 9: 2355 – 2361.
- 120 Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP et al. (2009) *Aftercare for patients with transplanted organs*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106: 148 – 156.
- 121 Tilney NL, Whitley WD, Diamond JR, Kupiec-Welinski JW, Adams DH (1991) *Chronic rejection- and undefined conundrum*. *Transplantation*, 52: 389.
- 122 Tullius SG, Tilney NL (1995) *Both alloantigen-dependent and-independent factors influence chronic allograft rejection*. *Transplantation*, 59:313.
- 123 Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G et al. (2010) *Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation*. *Transplant International*, 23.1: 14-22.
- 124 Porte RJ, Ploeg RJ, Hansen B et al. (1998) *Long-term graft survival after liver transplantation in the UW era: late effects of cold ischemia and primary dysfunction*. *Transplant International*, 11.1: 164-167.
- 125 Olthoff KM., Kulik L, Samstein B et al. (2010) *Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors*. *Liver Transplantation*, 16.8: 943-949.
- 126 Alkofer B, Samstein B, Guarrera JV, Kin C, Jan D, Bellemare S et al. (2006) *Extended-donor criteria liver allografts*. *Seminars in Liver Disease*, 26: 221-233.
- 127 Hashimoto K, Charles Miller C (2008) *The use of marginal grafts in liver transplantation*. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 15.2 : 92-101.

- 128 Busuttil RW, Goss JA (1999) *Split liver transplantation*. *Annals of Surgery*, 229:313–321.
- 129 Miller C, Florman S, Kim-Schluger L et al. (2004) *Fulminant and fatal gasgangrene of the stomach in a healthy live liver donor*. *Liver Transplantation*, 10: 1315–1319.
- 130 Miller CM (2003) *Regulation and oversight of adult living donor liver transplantation*. *Liver Transplantation*, 9.2: 69 –72.
- 131 Kamath PS, Kim W (2007) *The model for end-stage liver disease (MELD)*. *Hepatology*, 45.3: 797-805.
- 132 Wiesner R , Kuo YF, Salameh H et al. (2003) *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. *Gastroenterology*, 124.1: 91-96.
- 133 Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN et al. (2011) *Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 49.1: 30-38.
- 134 Jung GE , Encke J, Schmidt J, Rahmel A et al. (2008) *Model for end-stage liver disease*. *Der Chirurg* 79.2: 157-163.
- 135 Bundesärztekammer: Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG Besonderer Teil Leber, 21-23.
- 136 American Society of Anesthesiology (ASA) (1963) *New classification of physical status*. *Anesthesiology*, 24:111.
- 137 World Health Organization (WHO). Status, WHO Physical. (1995) *The use and interpretation of anthropometry*. Geneva CH. WHO technical report, 854.
- 138 Berlakovich GA (2002) *Clinical outcome of orthotopic liver transplantation*. *International Journal of Artificial Organs*, 25: 935.
- 139 Neuberger J, McMaster P et al.(2000) *Liver transplantation: indications*. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 2055–2069.

- 140 Kim WR, Therneau TM, Benson JT, Kremers WK, Rosen CB, Gores GJ, Dickson ER (2006) *Deaths on the liver transplant waiting list: an analysis of competing risks*. Hepatology, 43.2: 345-51.
- 141 Fink MA, Berry SR, Gow PJ, Angus PW et al. (2007) *Risk factors for liver transplantation waiting list mortality*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 22.1:119-24.
- 142 Testa G, Malagoa M, Broelsch CE (2001) *From living related to in-situ split liver transplantation: How to reduce waiting-list mortality*. Pediatric Transplantation, 5: 16-20.
- 143 Eurotransplantgebiet 2011, Annual Report 2011 – Eurotransplant.
- 144 Alexander JW, Vaughn WK (1991) *The use of "marginal" donors for organ transplantation: the influence of donor age on outcome*. Transplantation, 51.1: 135-141.
- 145 Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L et al. (2007) *Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers*. American Journal of Transplantation, 7: 1265–1270.
- 146 Himmelfarb R (2009) *Gallengangskomplikationen nach orthotoper Lebertransplantation mit und ohne T-Drainage*. Dissertation Freie Universität Berlin.
- 147 Huber G (2010) *Risikoanalyse für schwere perioperative Komplikationen nach Lebertransplantation anhand des Patientengutes der Universitätsklinik Tübingen*. Dissertation Universität Tübingen.
- 148 Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H et al. (2007) *Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis*. Transplantation, 83.5: 588-592.
- 149 Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M et al. (2005) *Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation*. Annals of surgery, 242.4: 556.

- 150 Schemmer P, Nickkholgh A, Hinz U et al. (2007) *Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis*. *Transplantation Proceedings*, 39.2 :529-534.
- 151 Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P et al. (2006) *Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival*. *Annals of Surgery*, 244.3: 439.
- 152 Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, et al. (2006) *Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants*. *Annals of Surgery*, 243.6: 748.
- 153 Totsuka E, Fung U, Hakamada K et al. (2004) *Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation*. *Transplantation Proceedings*, 36: 2215 – 2218.
- 154 Mutimer DJ, Gunson B, Chen J et al. (2006) *Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus*. *Transplantation*, 81: 7–15.
- 155 Cameron A, Busuttil RW (2005) *AASLD/ILTS transplant course: is there an extended donor suitable for everyone?* *Liver Transplantation*, 11.2: 2–5.
- 156 Jain A, Orloff M, Abt P et al. (2005) *Transplantation of liver grafts from older donors: impact on recipients with hepatitis C virus infection*. *Transplantation Proceedings*, 37: 3162–3164/68.
- 157 Velidedeoglu E, Mange KC, Frank A et al. (2004) *Factors differentially correlated with the outcome of liver transplantation in HCV+ and HCV recipients*. *Transplantation*, 77:1834–1842.
- 158 Desai NN, Mange KC, Crawford MD, Frank AM, Markmann JW et al. (2004) *Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function*. *Transplantation*, 77: 99-106.
- 159 Saab S, Wang V, Ibrahim AB, Durazo F, Han S, Farmer DG et al. (2003) *MELD score predicts 1-year patient survival post orthotopic liver transplantation*. *Liver Transplantation*, 9: 473-476.

160 Weismuller TJ, Fikatas P, Schmidt J et al. (2010) *Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany – limitations of the ‘sickest first’-concept*. *Transplant International*, 24.1: 91-99.

161 Eurotransplant Report 2007.

162 Busuttill RW, Farmer DG, Yersiz H et al. (2005) *Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a singlecenter experience*. *Annals of Surgery*, 241:905–916.

163 Hollenbeak CS, Alfrey EJ, Souba W (2001) *The effect of surgical site infections on outcomes and resource utilization after liver transplantation*. *Surgery*. 130.2: 388-395.

164 George DL, Arnow PM, Fox AS, Baker AL, Thistlethwaite JR, Emond JC et al. (1991) *Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risk factors*. *Reviews of Infectious Diseases*, 13: 387-396.

165 .Paya CV, Hermans PE (1989) *Bacterial infections after liver transplantation*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 8: 499-504.

166 Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Philpott-Howard J, Casewell MW, Williams R (1995) *Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients*. *Hepatology*, 21:1328-1336.

167 Patel R, Portela D, Badley AD et al. (1996) *Risk factors of invasive candida and non-candida fungal infections after liver transplantation*. *Transplantation* 62.7: 926-934.

168 Bechstein WO, Neuhaus P (2000) *Bleeding problems in liver surgery and liver transplantation*. *Chirurg* 71: 363–368.

169 Mor E, Jennings L, Gonwa T, Holma MJ et al. (1993) *The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver*. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 176: 219.

- 170 Palomo-Sanchez JC, Jimenez C, Moreno-Gonzalez E, Garcia I (1998) *Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation*. *Hepatogastroenterology*, 45: 1026-1032.
- 171 de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M et al. (2008) The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesthesia & Analgesia*, 106.1: 32-44.
- 172 Marino IR, Doyle H R, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T et al. (1995) *Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation*. *Hepatology*, 22.6: 1754-1762.
- 173 Busuttil RW, Tanaka J (2003) *The utility of marginal donors in liver transplantation*. *Liver Transplantation*, 9: 651–663.
- 174 Tsukamoto I, Nakata R, Kojo S (1993) *Effect of ageing on rat liver regeneration after partial hepatectomy*. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 30: 773–778.
- 175 Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS et al. (2004) *Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis*. *Liver Transplantation*, 10.12: 1468-1475.
- 176 Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM et al. (1993) *Impact of donor factors and preservation on function and survival after liver transplantation*. *Transplantation Proceedings*, 25: 3031–3033.
- 177 Tisone G, Manzia TM, Zazza S et al. (2004) *Marginal donors in liver transplantation*. *Transplantation Proceedings*, 36:525–526.
- 178 Gruttadauria S, Cintonino D, Mandala L et al. (2005) *Acceptance of marginal liver donors increases the volume of liver transplant: early results of a single-center experience*. *Transplantation Proceedings*, 37: 2567–2568.
- 179 Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ et al. (2000) *Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation*. *Clinical Transplantation*, 14: 386–390.
- 180 Borchert D, Glanemann M, Mogl M et al. (2005) *Older liver graft transplantation, cholestasis, and synthetic graft function*. *Transplant International*, 18: 709–715.

- 181 Haller GW, Langrehr JM, Blumhardt G et al. (1995) *Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts*. Transplantation Proceedings, 27: 1992.
- 182 Mascia L, Mastromauro I, Viberti S et al. (2009) *Management to optimize organ procurement in brain dead donors*. Minerva Anestesiologica, 75:125–133.
- 183 Rey JW, Ott T, Bösebeck D et al. (2012) *Organprotektive Intensivtherapie und Simulatortraining*. Der Anaesthesist, 61.3: 242-248.
- 184 Nehammer K, Bösebeck D, Wesslau C (2003) *Die organprotektive Intensivtherapie bei postmortalen Organspendern*. Intensivmedizin und Notfallmedizin, 40.7: 574-584.
- 185 Ali MJ (1994) *Essentials of organ donor problems and their management*. Anesthesiology clinics of North America, 12.4: 655-671.
- 186 Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD (1994) *Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion*. American Journal of Pathology, 145:1421–1431.
- 187 Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R et al. (2002) *Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients*. Ann Surg., 236: 315–322
- 188 Debaeky ME, Lawrie GM, Glaeser DH (1985) *Patterns of atherosclerosis and their surgical significance*. Annals of Surgery, 201: 115.
- 189 Jaeschke H (1998) *Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver*. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery, 5.4: 402-408.
- 190 Chun K, Zhang J, Biewer J, Ferguson D, Clemens MG (1994) *Microcirculatory failure determines lethal hepatocyte injury in ischemic/reperfused rat livers*. Shock, 1: 3–9.
- 191 Furukawa H, Todo S, Imventarza O, Casavilla A, Wu YM, Scotti-Foglieni C, Starzl TE (1991) *Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution*. Transplantation, 51.5: 1000.

- 192 Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C (2002) *Influence of marginal donors on liver preservation injury*. *Transplantation*, 74.4: 522-526.
- 193 Porayko MK, Kondo M, Steers JL (1995) *Liver transplantation: Late complications of the biliary tract and their management*. *Seminars in Liver Disease*, 15:139-155.
- 194 Briceno J, Lopez-Cillero P, Rufian S et al. (1997) *Impact of marginal quality donors on the outcome of liver transplantation*. *Transplantation Proceedings*, 29: 477–480.
- 195 Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, Jenkins RL (1995) *Graft function and outcome of older (≥60 years) donor livers*. *Transplantation*, 61: 1062.
- 196 Emre S, Schwartz ME, Altaca G et al (1996) *Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years*. *Transplantation*, 62: 62.
- 197 Figueras J, Busquets J, Grande L et al. (1996) *The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis*. *Transplantation*, 61: 410 – 413.
- 198 Gonzalez FX, Rimola A, Grande L et al. (1994) *Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation*. *Hepatology*, 20: 565.
- 199 Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Castagneto M (1991) *Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome*. *Transplantation Proceedings*, 23: 2451.
- 200 Jimenez M, Turrion VS, Alvira LG, Lucena JL, Ardaiz J (2002) *Indications and results of retransplantation after a series of 406 consecutive liver transplantations*. *Transplantation Proceedings*, 34.1: 262-263.
- 201 Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Ma-zariegos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ (2000) *Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center*. *Annals of Surgery*, 232.4: 490-500.

- 202 Bramhall SR, Minford E, Gunson B, Buckels JA (2001) *Liver transplantation in the UK*. World Journal of Gastroenterology, 7.5: 602-611.
- 203 Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, Ichaï P, Saliba F, Lemoine A, Samuel D, Bismuth H (2002) *Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis*. Annals of Surgery, 236.6: 713-721.
- 204 Yoo, HY, Molmenti E, Thuluvath PJ (2003) *The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation*. Liver Transplantation, 9: 72-78.
- 205 D'Assandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ et al. (1991) *The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary non function after orthotopic liver transplantation*. Transplantation, 51:157-163.
- 206 Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I et al. (1991) *The outcome of steatotic grafts in liver transplantation*. Transplantation Proceedings, 23:1583-1540.
- 207 Mimeault R, Grant D, Ghent C, Duff J, Wall W (1989) *Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation*. Transplantation Proceedings, 21:3355.
- 208 Greig PD, Forster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, Taylor BR et al. (1990) *Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation*. Transplantation Proceedings, 22: 2072-2073.
- 209 Totsuka E, Dodson F, Urakami A., Moras N, Ishii T et al. (1999) *Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia*. Liver Transplantation and Surgery, 5: 421-428.
- 210 Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, Mayer D, Buckels JA, Mirza DF, Bramhall SR (2006) *Hepatic artery throm-bosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom*. Liver Transplantation, 12.1: 146-151.

- 211 Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Bellusci R, MD; Antonio De Vivo A, Nardo B, Cavallari A, Pinna A D (2004) *Ischemic Arterial Complications After Liver Transplantation in the Adult* Multivariate Analysis of Risk Factors. *Archives of Surgery*, 139.10:1069-1074.
- 212 Lerut J, Tzakis AG, Bron KM et al. (1986) *Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation*. *Annals of Surgery*, 205: 404.
- 213 Cavallari A, Vivarelli M, Bellusci R et al. (2001) *Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach*. *Hepatogastroenterology*., 48: 179-183.
- 214 Northover J, Terblanche J (1981) *Bile duct blood supply. Its importance in human liver transplantation*. *Transplantation*, 26:67-69.
- 215 Pascher A, Neuhaus P (2006) *Biliary complications after deceased- donor orthotopic liver transplantation*. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.*, 13: 487-496.
- 216 Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M et al. (2003) *Risk factors for clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation*. *American Journal of Transplantation*, 3:885-890.
- 217 Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K, Scand J (2011) *Long-term results of liver transplantation*. *Surgery*, 100.1:14-21.
- 218 Brown RS Jr. (2008) *Live donors in liver transplantation*. *Gastroenterology*, 134:1802-1813.
- 219 O'connor TP, Lewis WD, Jenkins R L (1995) *Biliary tract complications after liver transplantation*. *Archives of Surgery*, 130.3:312-317.
- 220 Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR et al. (1999) *Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation*. *British Journal of Surgery*, 86: 447–452.
- 221 Sellers M, Singer A, Maller E, Olthoff K, Jacobowski D, Shaked A (1997) *Incidence of late acute rejection and progression to chronic rejection in pediatric liver recipients*. *Transplantation Proceedings*, 29.1-2: 428-429.

- 222 D'Antiga L, Dhawan A, Portmann B, Francavilla R, Rela M, Heaton N, Mieli-Vergani G (2002) *Late cellular rejection in paediatric liver transplantation: aetiology and outcome*. *Transplantation*, 73.1: 80-84.
- 223 Ramji A, Yoshida EM, Bain VG, Kneteman NM, Scudamore CH, Ma MM, Steinbrecher UP, Gutfreund KS, Erb SR, Partovi N, Chung SW, Shapiro J, Wong WW (2002) *Late acute rejection after liver transplantation: the West-ern Canada experience*. *Liver Transplantation*, 8.10: 945-951.
- 224 Wiesner RH, Steffen BJ, David KM, Chu AH, Gordon RD, Lake JR (2006) *Mycophenolate mofetil use is associated with decreased risk of late acute rejection in adult liver transplant recipients*. *American Journal of Transplantation*, 6.7: 1609-1616.
- 225 Snyderman DR (1999) *Infection in solid organ transplantation*. *Transplant Infectious Disease*, 1:21-28.
- 226 Lumberras C, Lizasoain M, Moreno E, Aguado JM, Gomez R, Garcia I et al. (1992) *Major bacterial infections following liver transplantation: A prospective study*. *Hepatology*, 9:362-365.
- 227 Dominguez EA (2008) *Long-term infectious complications of liver transplantation*. *Seminars in Liver Disease*, 15.2: 133-138).
- 228 Van Hoeck B, de Rooij BJ, Verspaget HW (2012) *Risk factors for infection after liver transplantation*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 26.1: 61–72.
- 229 George MJ, Snyderman DR, Werner BG et al. (1997) *The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients*. *Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group*. *American Journal of Medicine*, 103:106–113.
- 230 Fietze E, Prosch S, Reinke P et al. (1994) *Cytomegalovirus infection in transplant recipients: the role of tumor necrosis factor*. *Transplantation*, 58:675–80.
- 231 Doyle HR, Marino IR, Jabbour N, Zetti G, McMichael J, Mitchell et al. (1994) *Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation: Can outcome be predicted?* *Transplantation*, 57.7: 1028.

- 232 Nair S, Cohen DB, Cohen C, Tan H, Maley W, Thuluvath PJ (2001) *Postoperative morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation*. The American journal of gastroenterology, 96.3: 842-845.
- 233 Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL (1995) *Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation*. Clinical Transplantation,13:126–130.
- 234 Braunfeld MY, Chan S, Pregler J et al. (1996) *Liver transplantation in obese patients*. Journal of Clinical Anesthesia, 8:585–90.
- 235 Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RAF (2000) *Pulmonary Hemodynamics and Perioperative Cardiopulmonary-Related Mortality in Patients With Portopulmonary Hypertension Undergoing Liver Transplantation* Liver Transplantation,6.4: 443-450.
- 236 Ramsay MAE, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB (1997) *Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates*. Liver Transplantation Surgery,3: 494-500.
- 237 DeWolf AM, Scott VL, Gasior T, Kang Y(1993) *Pulmonary hypertension and liver transplantation*. Anesthesiology, 78:213.
- 238 Cuervas-Mons V, Martinez AJ, Dekker A et al. (1986) *Adult liver transplantation: an analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases*. Hepatology, 6.3:495.
- 239 Robert- Koch-Institut Epidemiologisches Bulletin 2015; Nr. 30.
- 240 Sarrazin C, Berg T, Wedemeyer H et al. (2015) *Aktuelle Empfehlung der DGVS zur Therapie der chronischen Hepatitis C*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 53: 320–334.
- 241 Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M et al. (2014) *Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden*. Journal of Viral Hepatitis, 21.1: 60–89.

- 242 Beckebaum SK, Schmidt HHJ (2014) *Beginn einer neuen Ära in der Hepatitis-C-Therapie bei Patienten auf der Warteliste und nach Lebertransplantation*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 52.07: 746-748.
- 243 Charlton M, Gane E, Manns et al. (2015) *Sofosbuvir and Ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation*. Gastroenterology, 148.1: 108-117.
- 244 Curry MP (2015) *Hepatitis C–Sofosbuvir/Ribavirin verhindert HCV-Rezidive nach Lebertransplantation*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 53.06: 542-542.
- 245 Pungpapong S, Aqel B, Leise M et al. (2015) *Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant*. Hepatology, 61: 1880–1886.
- 246 Coilly A, Fougerou C, De Ledinghen V et al. (2015) *The association of Sofosbuvir and Daclatasvir for treating severe recurrence of HcvInfection after liver transplantation: Results from a large french prospective multicentric ANRS Co23 CUPILT cohort*. Hepatology, 62:236–237.
- 247 Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML et al. (2015) *Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes*. Gastroenterology, 148:307-323.
- 248 Lege MC, Pischke S, Galante A, Nashan B, Lohse AW, Sterneck M (2016) *Alter und BMI als Prädiktoren für das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 54.8:292.
- 249 Wong R, Aguilar M, Cheung R et al. (2015) *Nonalcoholic steatohepatitis ist he second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the united states*. Gastroenterology, 148: 547-555.
- 250 Kornberg A, Witt U, Kornberg J, Friess H., Küpper B, Thrum K (2016). *Perioperativer Transfusionsbedarf ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein HCC-Rezidiv nach Lebertransplantation*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 54.08: 289.
- 251 Chu M, Dare AJ, Phillips ARJ et al. (2015) *Donor hepatic steatosis and outcome after liver transplantation: a systematic review*. Journal of Gastrointestinal Surgery, 19: 1713-1724.

- 252 Nagai S, Yoshida A, Facciuto M, Moonka D et al. (2015) *Ischemia time impacts recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation*. *Hepatology*, 61.3: 895-904.
- 253 Hoyer P, Paul A, Gallinat A (2015) *Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation*. *Liver International*, 35.1: 156-163.
- 254 Mourad M, Liossis C, Gunson BK, Mergental H et al. (2014) *Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation*. *Liver Transplantation*, 20.6: 713-723.
- 255 Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ (2014) *Biliary complications after orthotopic liver transplantation*. *Current opinion in organ transplantation*, 19.3: 209-216.
- 256 Houben P, Gotthardt DN, Radeleff B et al. (2015) *Komplikationsmanagement nach Lebertransplantation*. *Der Chirurg*, 86:139-145.
- 257 Kalisvaart M, de Haan JE, Hesselink DA et al. (2016) *The Postreperfusion Syndrome is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation*. *Transplant International*, 1-10.
- 258 Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A et al. (2015) *Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes*. *British Journal of Anaesthesia*, 114 .6: 919-926.
- 259 Wiesen P, Massion PB, Joris, J, Detry O, Damas P (2016) *Incidence and risk factors for early renal dysfunction after liver transplantation*. *World journal of transplantation*, 6.1: 220.
- 260 Abad CLR., Lahr BD, Razonable RR (2017) *Epidemiology and Risk Factors for Infection after Living Donor Liver Transplantation*. *Liver Transplantation*, 23.4: 465-477.
- 261 Rashidi-Alavijeh J, Crämer JC, Sauter HL et al. (2016) *Risikofaktoren und Langzeitfolgen der CMV-Infektion bei Patienten nach Lebertransplantation*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 54.8: KV247.

- 262 Burton JR, O'Leary JG, Verna EC et al. (2014) *A US multicenter study of hepatitis C treatment of liver transplant recipients with protease-inhibitor triple therapy*. Journal of Hepatology, 61: 508-514.
- 263 Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al. (2015) *Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for treatment of HCV Infection in patients with advanced liver disease*. Gastroenterology, 149: 649-659.
- 264 Manns M, Forns X, Samuel D et al. (2015) *Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV Infection: Preliminary results of the prospective Solar 2 trial*. Transplant International, 28:21-21.
- 265 Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D et al. (2015) *Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: A cross-sectional study in 389 consecutive patients*. Liver Transplantation, 21.1: 13-21.
- 266 Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM et al. (2014) *Liver transplantation in highest acuity recipients*. Annals of Surgery, 259.6: 1186-1194.
- 267 Axelrod D, Lentine KL, Xiao H et al. (2014) *National assessment of biliary complications following liver transplantation: incidence and outcomes*. Liver Transplantation, 20.4: 446-456.
- 268 Orman ES, Mayorga ME, Wheeler SB, Townsley et al. (2015) *Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States*. Liver Transplantation, 21.8, 1040-1050.
- 269 Bauschke A, Malessa C, Rauchfuß F, Gajda M, Settmacher U (2016) *Vaskuläre Problemkonstellationen und ihre operationstaktischen Lösungsansätze im Rahmen der postmortalen Lebertransplantation*. Zentralblatt für Chirurgie-Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-und Gefäßchirurgie, 141.5: 552-558.
- 270 Alavijeh JR, Crämer JC, Sauter HL, Willuweit K, Piras-Straub K et al. (2016) *Analyse von Risikofaktoren einer CMV-Infektion bei lebertransplantierten Patienten sowie möglichen langfristigen Folgen*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 54.12:A5-4.