

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Verwendung älterer Spenderorgane in der
Lebertransplantation - ein Weg zur Lösung des
Spenderorganmangels?

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Bertram
aus Henstedt-Ulzburg

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1.1. Abstract	5
2. Einleitung	7
2.1. Historische Entwicklung der Lebertransplantation	7
2.2. Aktuelle Situation weltweit und in Deutschland	9
2.3. Konzepte zur Lösung der Organknappheit	12
3. Ziel der Arbeit und Fragestellung	15
4. Patienten und Methoden	16
4.1. Chirurgische Technik der OLT und postoperatives Management	18
4.1.1. Auswahl des Spenderorgans	18
4.1.2. Entnahme des Spenderorgans	19
4.1.3. Hepatektomie des Empfängers	20
4.1.4. Transplantation der Spenderleber	21
4.1.5. „Piggy-back“- Technik	22
4.1.6. Postoperative Kontrolle der Organfunktion	24
4.2. Postoperative Komplikationen	25
4.2.1. Gefäßkomplikationen	25
4.2.2. Gallenwegskomplikationen	26
4.2.3. Intraabdominelle Blutungen	28
4.3. Abstoßungsreaktionen	29
4.4. Statistische Auswertung	31
5. Ergebnisse	32
5.1. Spenderdemographie	32
5.2. Empfängerdemographie	33
5.3. Peri- und postoperative Ergebnisse	35

5.4.Ergebnisse und Follow-up Untersuchungen	38
5.4.1.Überleben	38
5.4.2.Akute zelluläre Rejektion	41
5.4.3.Ischemic-type biliary lesions (ITBL)	42
5.4.4.Postoperativer Verlauf der Leberenzyme	42
5.4.5.Patientenüberleben - prädiktive Faktoren	43
6. Diskussion	44
6.1.Problem des Spenderorganmangels	44
6.2.Pathophysiologische Veränderung der Leberfunktion im Alter	50
6.3.Einfluss der kalten Ischämiezeit auf die Transplantatfunktion	54
6.4.Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL)	56
6.5.Fazit und Einschränkungen	58
7. Tabellen- & Abbildungsverzeichnis	60
8. Abkürzungsverzeichnis	61
9. Literaturverzeichnis	62

1. Zusammenfassung

Nachdem es Thomas E. Starzl 1963 gelungen war die erste orthotope Lebertransplantation (OLT) am Menschen durchzuführen, hat sich die OLT zu einem standardisierten Verfahren in der Therapie der terminalen Leberinsuffizienz entwickelt. Pharmakologische und chirurgische Innovationen haben dazu geführt, dass seit dieser Zeit Überlebensraten kontinuierlich gesteigert werden konnten. So erreichen die großen Transplantationszentren heute Fünfjahresüberlebensraten von über 80%. Durch diese Erfolge steigt jedoch der Druck auf die Transplantationsmedizin neue Wege zu finden, um den Spenderpool zu erweitern. Spätestens seit Ende der 1980er Jahre ist eine zunehmende Diskrepanz zwischen transplantierten Organen und Patienten auf den Wartelisten zu verzeichnen. Dabei können Lebendspenden, „split-liver“-Transplantationen und andere Techniken diesem Missverhältnis bisher nicht ausreichend begegnen, sodass Versuche unternommen werden, den Spenderpool auf solche Organe zu erweitern, die potenziell mit einer schlechteren Funktion einhergehen. Lebern von Spendern über 55 Jahre machen inzwischen annähernd 45% der transplantierten Organe in Europa aus.

Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung des Einflusses des Spenderalters auf das Patienten- bzw. Organüberleben innerhalb der ersten zwölf Monate nach Lebertransplantation. Für die retrospektive Auswertung von Lebertransplantationen, die zwischen den Jahren 2004 und 2007 durch die chirurgische Abteilung des Virchow-Klinikums der Charité durchgeführt wurden, konnten 272 Transplantationen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Diese wurden anhand des Spenderalters auf vier Gruppen verteilt (Spenderalter < 50, 50-59, 60-69 und > 69 Jahre).

Zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied hinsichtlich der initialen Organfunktion, dem Transplantat- oder Patientenüberleben. Auch Leberenzymparameter, Abstoßungsreaktionen und chirurgische Komplikationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Es ließ sich jedoch ein signifikanter Anstieg an sogenannten Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL) in der Gruppe der über 69-jährigen Spender nachweisen.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Reihe weiterer Studien und zeigen, dass es vertretbar zu sein scheint, auch ältere Spender zur Lebertransplantation zu nutzen, um damit den Organspenderpool zu vergrößern. Durch optimierte Verfahren, mit möglichst schneller Organallokation und damit einhergehender kurzer Ischämiezeit, können die Ergebnisse weiter verbessert werden. Insbesondere das Auftreten von Gallenwegskomplikationen lässt sich durch eine kurze Ischämiezeit und modifizierten Konservierungslösungen bzw. Druckinfusionen während der Organentnahme reduzieren. Aussagen zu Langzeitergebnissen, das heißt 3- oder 5- Jahresüberlebensraten, lassen sich wegen des follow-ups von nur zwölf Monaten aus den erhobenen Daten nicht erstellen.

1.1. Abstract

After Thomas E. Starzl successfully transplanted the first human liver in 1963, liver transplantation has become a standardized technique in the treatment of terminal organ failure. Pharmacological and technical improvements have led to a continuous increase in patient survival. Thus, large transplant centers have achieved five-year survival rates of 80% and above. Through these successes however, pressure has increased to find new strategies to expand the donor pool. Since the 1980s there has been a growing imbalance between transplanted organs and patients awaiting a donor liver. Living-donor liver transplants, „split-liver“-transplants and others have failed to adjust this imbalance sufficiently. Because of this, physicians have tried to expand the donor pool by using organs with potential inferior function. Meanwhile livers from donors 55 years and above account for nearly 45% of the transplanted organs in Europe.

The objective of this dissertation is to analyze the influence of donor age on patient and organ survival within the first 12 months after liver transplantation. In this retrospective evaluation of liver transplants at the surgical department of the Charité, Virchow Klinikum, from 2004 to 2007, 272 transplants were included in the study. The study group was then divided in four groups according to the donor age (donor age < 50, 50-59, 60-69 and > 69 year of age).

No difference in regard to initial organ function, patient or graft survival were found between the groups. Furthermore, there were no statistically relevant differences in liver-enzyme-parameters, rejection rates or surgical complications. However, a significant increase of ischemic type biliary lesions was found in the oldest donor group.

The results of this dissertation are in agreement with a number of recently published studies. They suggest that it is reasonable to accept older donor grafts to expand the liver donor pool. Optimized organ procurement and quick allocation with short cold ischemia time can help to further improve these results. The incidence of biliary duct complications can be reduced by short cold ischemia times, modified rinse solutions or pressure infusion during organ procurement.

Because of the limited follow-up of only 12 months, conclusions of long term results, such as 3-and 5-year survival rates can not be made.

2. Einleitung

2.1. Historische Entwicklung der Lebertransplantation

Die Geschichte der orthotopen Lebertransplantation (OLT) begann 1963, als es Thomas E. Starzl in Denver (USA) gelang, die erste OLT am Menschen durchzuführen (1). Der Patient, ein dreijähriger Junge mit Gallengangsatresie, überlebte den Eingriff jedoch nicht, da er noch perioperativ an unstillbaren Blutungen verstarb. Auch zwei weitere, noch im gleichen Jahr operierte Patienten, verstarben mit sieben bzw. 22 Tagen kurze Zeit nach der Operation.

Neben operationstechnischen Aspekten ist vor allem eine suffiziente Immunsuppression für das Überleben der Organempfänger entscheidend (2). Bis in die späten 1970er Jahre fanden zur Prävention bzw. Behandlung von Abstoßungsreaktionen ausschließlich der Purinantagonist Azathioprin, Steroide sowie Cyclophosphamid, als alkylierendes Immunsuppressivum, Verwendung. Hierbei blieb die Einjahresüberlebensrate mit ca. 30% sehr gering, sodass bis in die 1980er Jahre weltweit nur etwa 330 Lebern transplantiert wurden. (3, 4).

Der Durchbruch in der Abstoßungsprävention und die damit verbundene Erhöhung der Langzeitüberlebensraten gelang durch die Einführung des Calcineurininhibitors Cyclosporin A durch R.Y. Calne 1978 (5). Cyclosporin A hemmt die Produktion und Freisetzung von Interleukin-2 und anderen Botenstoffen durch die T-Helfer-Zellen. Calne verwendete Cyclosporin A zunächst nach Nierentransplantationen, doch auch nach OLT entwickelte sich das Medikament mit Erhöhung der Einjahresüberlebensraten auf 60-70% zum Standardimmunsuppressivum (6). Weitere wichtige pharmakologische Innovationen waren die Einführung des monoklonalen Antikörpers OKT3, der eine wirksame Behandlung von steroidresistenten Abstoßungen ermöglichte, sowie von Tacrolimus (Prograf), das ebenfalls Calcineurin inhibiert (7-9).

Die Erhöhung der Überlebensraten nach OLT ist jedoch nicht allein auf die verbesserte immunsuppressive Therapie zurückzuführen. Einhergehend mit den beschriebenen pharmakologischen Innovationen kam es zu Verbesserungen der operativen Technik sowie des perioperativen Managements nach OLT.

In der von Starzl beschriebenen Transplantationstechnik kam es nach Ausklemmen der Vena cava zu einer vollständigen Unterbrechung des venösen Rückstroms zum Herzens, wodurch gehäuft Komplikationen wie hämodynamische Instabilität oder renale Hypoperfusion auftraten (3). Dies machte die Verwendung extrakorporaler Bypasssysteme mit gleichzeitiger systemischer Antikoagulation notwendig. Das dabei erhöhte peri- und postoperative Blutungsrisiko war mitverantwortlich für die hohe Mortalität in den Anfängen der OLT. Erst durch die Verwendung von heparinisierten Schlauchsystemen konnte dieses Risiko gemindert werden (10, 11).

Im Jahre 1968 entwickelte Calne eine Operationstechnik, die sich vom klassischen Verfahren des Ersatzes der Vena cava darin unterschied, dass der kavale Rückstrom bei der Hepatektomie des Empfängers erhalten blieb (12). Die sogenannte "Piggy-back"-Technik wurde dann erstmals durch A. Tzakis im Jahre 1988 klinisch angewandt (13). In den darauf folgenden Jahren wurde die Sicherheit des Verfahrens bei relativ seltenen Komplikationen mehrfach belegt, sodass die "Piggy-back"-Technik bzw. modifizierte Formen mittlerweile an den meisten Zentren zum Standardverfahren der Lebertransplantation gehört (14, 15).

Festzuhalten ist, dass die Erfolge der OLT nur teilweise auf die zuvor genannten Fortschritte zurückzuführen sind. Ebenfalls entscheidende Faktoren sind weitere, wichtige Innovationen der Lebertransplantationsmedizin, wie zum Beispiel die Einführung der „University of Wisconsin“- Konservierungslösung (UW-Lösung) oder die Entwicklung der Seit-zu-Seit-Anastomosierung des Gallengangs durch P. Neuhaus (16, 17).

2.2. Aktuelle Situation weltweit und in Deutschland

A. Gütgemann führte 1968 die erste OLT in Bonn durch (18). Seither hat sich die OLT auch in Deutschland in der Therapie der terminalen Leberinsuffizienz etabliert. Im Jahr 2007 wurden an insgesamt 24 Transplantationszentren deutschlandweit über 1000 OLT durchgeführt. Das Virchow-Klinikum der Charité in Berlin gehört dabei mit ca. 100 Transplantationen pro Jahr neben Hannover und Heidelberg zu den führenden Transplantationszentren des Landes (19, 20).

Die Indikationen zur OLT sind vielfältig. Die European Liver Transplant Registry (ELTR) nennt insgesamt 15 Erkrankungen, bei denen eine Indikation zur Transplantation gestellt wurde (Tab. 2.2). Demnach stellen die äthyltoxische Leberzirrhose, das hepatozelluläre Karzinom (HCC), sowie die posthepatitischen Zirrhosen die häufigsten Erkrankungen dar, die zur OLT führten. Gemeinsam machen sie rund 68% aller Grunderkrankungen aus, die zur OLT führen können.

Tab. 2.2: Indikation zur Lebertransplantation

Äthyltoxische Leberzirrhose	465
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	370
posthepatitische Zirrhose	243
akute oder subakute Hepatitis	78
primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	71
Stoffwechselerkrankungen	67
akutes Leberversagen	52
Autoimmunzirrhose	46
Gallengangsatresie	38
polyzystische Lebererkrankung	32
primäre billiäre Zirrhose (PBC)	31
Gallengangskarzinom	17
Budd-Chiari-Syndrom	14
sekundäre billiäre Zirrhose (SBC)	6
andere Lebererkrankung	60

Datenlage 2007, n=1590*, Daten von DSO (19), absolute Zahlen,

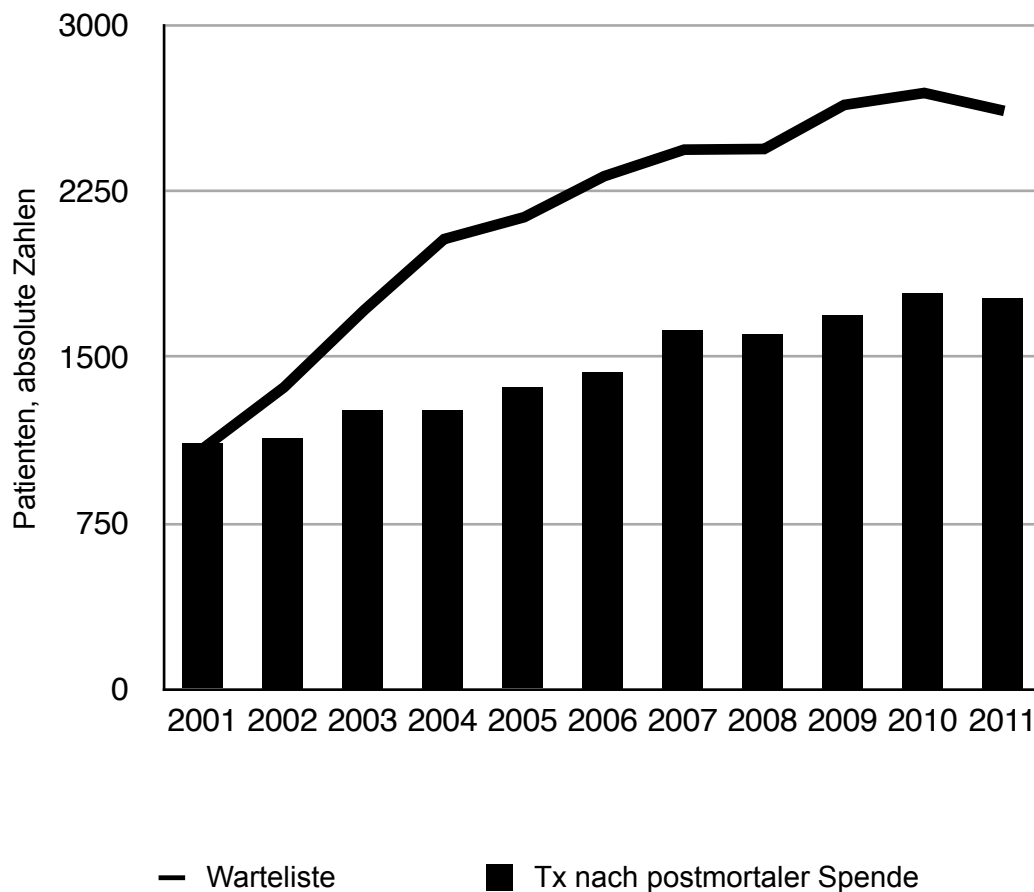
* Grunderkrankungen der Neuanmeldungen ohne Wiederholungsanmeldung

Die beschriebenen Innovationen in der Abstoßungstherapie und die technischen Verbesserung führten dazu, dass die Überlebensraten nach OLT seit den Anfängen der Operation stetig gestiegen sind und die OLT als etabliertes Therapieverfahren der terminalen Leberinsuffizienz anerkannt wurde (21). In den USA stiegen die Ein- bzw. Fünfjahresüberlebensraten für Patienten, die zwischen 1997 und 2004 transplantiert wurden, auf 87,5% bzw. 74,3% (22).

Ähnliche Ergebnisse werden auch in Europa erzielt. Das European Liver Transplant Registry (ELTR) verzeichnet für die Jahre 1968 bis 1988 Ein- bzw. Fünfjahresüberlebensraten von 53% bzw. 41% und seit dem Jahr 1988 einen Anstieg der Raten auf 82% bzw. 71% (23). An der Berliner Charité wurden zwischen 1988 und 2002 Überlebensraten von 91,4% bzw. 82,5% erzielt (24).

Mit den Erfolgen in der Lebertransplantation und der zunehmenden Verbreitung des Verfahrens bei terminaler Leberinsuffizienz, ist schon in den späten 1980er und 1990er Jahren von einem relativen Organmangel mit erhöhter Sterblichkeit auf den Transplantationswartelisten berichtet worden (25). Eurotransplant, als die in Deutschland und anderen europäischen Ländern für die Transplantatkoordination zuständige Organisation, berichtet seit 2002 über einen relativen Mangel an zu transplantierenden Lebern (Abb. 2.2).

Abb. 2.2: Entwicklung der OLT- Wartelisten



Daten am 09.07.2012 entnommen bei Eurotransplant; Abbildung in Anlehnung an Eurotransplant; Zeitraum der Erfassung: 2001-2011; Legende: Transplantationen (=Tx); Eingetragen sind Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt auf der Warteliste standen

In der Grafik wird deutlich, dass bereits ab dem Jahre 2002 die Anzahl der Patienten auf den Wartelisten die Anzahl der Leberspenden überschritt. Diese Entwicklung bestätigt sich europaweit und ist auch in den USA ein zunehmendes Problem (26, 27) .

2.3. Konzepte zur Lösung der Organknappheit

Aufgrund der stetig größer werdenden Wartelisten und der damit einhergehenden längeren Wartezeit des Einzelnen auf ein Spenderorgan sind verschiedene Konzepte und Vorschläge zur Lösung der Organknappheit postuliert worden. Hierzu gehören die Ausweitung des Organpools auf Lebendspenden, die „split-liver“-Transplantation sowie die Verwendung so genannter marginaler Organe, im angloamerikanischen auch als „extended criteria donors“ (ECD) bezeichnet (25).

Obwohl die Lebendspende zahlreiche ethische Probleme aufwirft und sie daher in der Mehrzahl der Fälle ausschließlich in der Verwandtenspende angewendet wird, hat sich das Verfahren neben der „split-liver“-Transplantation zu einer verbreiteten Methode in den Transplantationsmedizin entwickelt (28-31).

Zur „split-liver“-Transplantation wurden zunächst je ein Erwachsener und ein Kind transplantiert (32). Die Weiterentwicklung dieser Technik führte zu Überlebensraten, die mit denen von Leichenspenden vergleichbar waren (33, 34). Mit den Erfolgen des Verfahrens ist auch begonnen worden ein Spenderorgan nicht nur für einen Erwachsenen und ein Kind, sondern für zwei Erwachsene zu verwenden (35-38). Ob die Technik, eine Leber zu teilen und somit zwei Erwachsene transplantieren zu können, breitere Verwendung finden wird, ist jedoch offen. Aktuelle Veröffentlichungen zeigen zumeist geringe Patientenzahlen oder weisen konträre Ergebnisse auf (31). Andere Autoren sehen die „split-liver“-Transplantation jedoch als wichtige Möglichkeit den Organpool auszuweiten (39, 40).

Die Verwendung der ECD bieten nach Meinung verschiedener Autoren einen weiteren, wichtigen Lösungsansatz für die Reduktion der Wartezeit, und damit verbunden, der zunehmenden Sterblichkeit auf den Wartelisten (41-43).

Kontrovers wird in diesem Zusammenhang diskutiert, welche Kriterien bzw. Definitionen einen „marginalen“ Spender ausmachen. Allgemein werden solche Spender als ECD erachtet, die für den Empfänger ein erhöhtes Risiko einer primären nicht- oder initial-schlechten-Funktion (englisch: primary nonfunction bzw. initial poor function) ergeben (44).

Busuttil et al. haben zehn Kriterien definiert, die einen „marginalen“ Spender ausmachen können und die daher mit einem erhöhten Risiko für eine Leberdysfunktion einhergehen (siehe Tabelle 2.3).

Tab. 2.3: Spender-assoziierte Risikofaktoren einer Leberdysfunktion

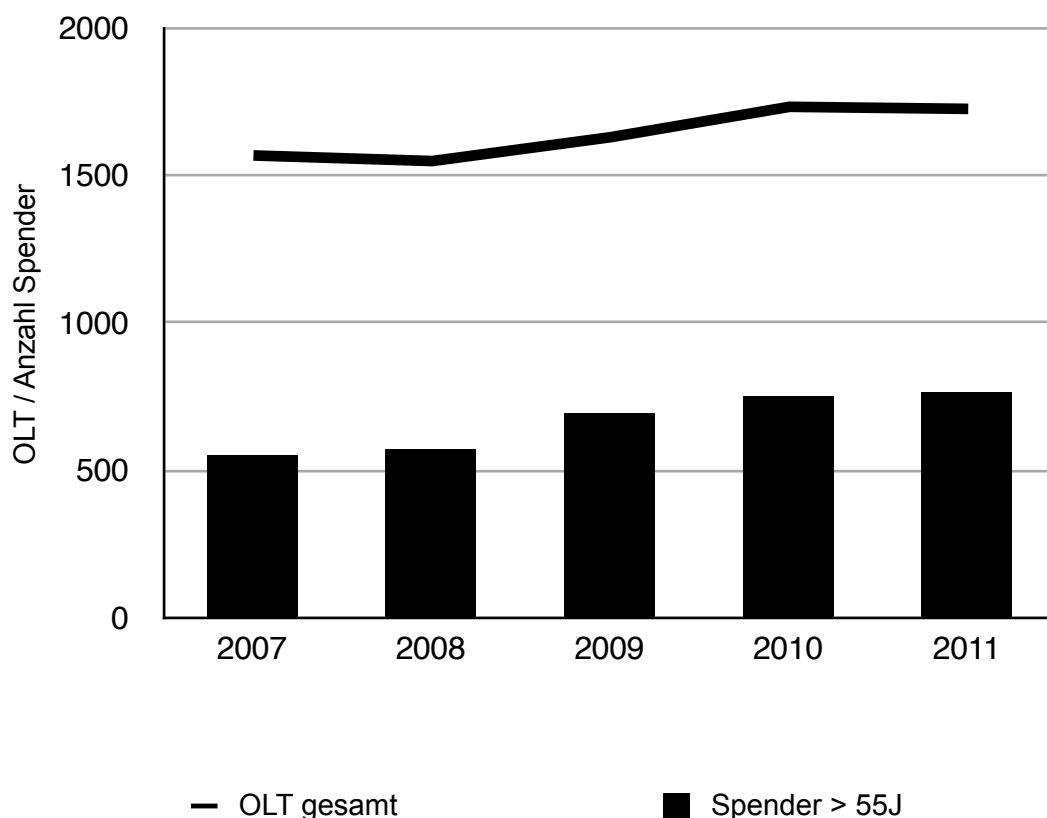
Alter	Geschlecht
Aufenthaltsdauer Intensivstation	Katecholaminverbrauch
erhöhter Serum-Natriumspiegel	Leberverfettung
Gewicht	kalte Ischämiezeit
Todesursache	ethnische Herkunft

modifiziert n.: Busuttil et al. (44)

Andere Autoren geben in einer ähnlichen Arbeit bis zu 15 Faktoren an, die einen ECD definieren und zählen unter anderem die Hepatitis-Serologie zu den Risikofaktoren (45). Unterschiede in der Bewertung des Risikos werden jedoch auch an den speziellen Faktoren selbst deutlich. So finden sich für das Kriterium „Spenderalter“ Arbeiten, die eine Grenze zur „Marginalität“ bei 55, 70 bzw. 80 Jahren festlegen (46-48). Ebenso unterschiedlich wie das Alter, wird auch das Risiko bewertet, dass für Empfänger von „älteren“ Lebern bestehe. Während in Studien einiger Autoren das Alter als ein negativer Faktor für das Patientenüberleben und die Leberfunktion bewertet wird (46, 49), bestätigten andere Autoren diesen Effekt nicht und berichten über vergleichbar gute Ergebnisse, wie bei der Verwendung von jüngeren Spenderorganen (50, 51).

Es kann als gesichert angenommen werden, dass die Verwendung von ECD in der Lebertransplantation Wartelisten und -Zeiten verkürzt (52). Auch wenn die Datenlage zum Teil kontrovers erscheint und vor allem ältere Arbeiten ein erhöhtes Spenderalter mit einer geringeren Überlebenschance korrelieren, zeigen die Daten von Eurotransplant doch, dass bereits jedes Jahr mehr ältere Spenderorgane zur OLT herangezogen werden (Abb 2.3).

Abb. 2.3: Entwicklung der OLT- Warteliste



Daten am 09.07.2012 entnommen bei Eurotransplant; Zeitraum der Erfassung: 2007-2011

Die Daten zeigen, dass es allein in den fünf Jahren zwischen 2007 und 2011 zum einen Anstieg des Anteils älterer Spender am gesamten Spenderaufkommen von 35% auf 44% gekommen ist.

Aus der unklaren und kontroversen Studienlage wird deutlich, dass noch weitere Untersuchungen nötig sind, um den Einfluss von Faktoren wie das Spenderalter abschließend zu klären.

3. Ziel der Arbeit und Fragestellung

Ziel dieser Dissertation ist es, die Ergebnisse der Lebertransplantationen des Virchow-Klinikums der Charité zwischen 2004 und 2007 auszuwerten und zu erörtern, ob durch die Verwendung älterer Spenderlebern Überlebensraten erzielt werden können, die eine breitere Nutzung rechtfertigen. Die bisherige Studienlage zur Verwendung älterer Organe in der Lebertransplantationsmedizin ist teilweise widersprüchlich. Zahlreiche Arbeiten weisen einen negativen Effekt des Spenderalters auf das Patientenüberleben nach. Andere Arbeiten könne keinen negativen Effekt zeigen. Vordringliche Fragen dieser Dissertation waren deshalb:

Welche Spender- und Patientenkonstellationen gab es am Virchow-Klinikums der Charité und welche Unterschiede bezüglich MELD-Score, Ischämiezeit, und Operationstechnik konnten verzeichnet werden?

Wie unterschied sich die initiale Organfunktion eines Patienten mit „jungem“ gegenüber eines Transplantierten mit „altem“ Organ?

Welche Komplikationen traten auf? War die Inzidenz der Komplikationen in den älteren Spendergruppen erhöht?

Wie unterschied sich das Patienten- und Transplantatüberleben während des Beobachtungszeitraums innerhalb von 12 Monaten nach der Transplantation?

4. Patienten und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse des Virchow-Klinikums der Charité nach orthotoper Lebertransplantation zwischen den Jahren 2004 und 2007 ausgewertet. Im Zeitraum von Mai 2004 bis November 2007 wurden 272 OLT durchgeführt, welche die unten stehenden Einschlusskriterien erfüllten.

Das Patientenkollektiv wurde anhand des Spenderalters in vier Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1: Spenderalter jünger als 50 Jahre, Gruppe 2: Spenderalter 50-59, Gruppe 3: Spenderalter 60-69, Gruppe 4: Spenderalter über 70 Jahre. Eingeschlossen wurden Patienten, die das 16. Lebensjahr vollendet hatten. Ausgeschlossen wurden alle Hepatitis-C-Virus positive Patienten sowie Transplantationen durch Lebendspende oder „split-liver“-Transplantationen. Durch die retrospektive Auswertung einer prospektiven Datenbank der chirurgischen Abteilung wurden die Ergebnisse und Überlebensraten zum Operationszeitpunkt sowie drei, sechs und zwölf Monate nach OLT erfasst. Die Evaluierungsdaten werden im Archiv der Transplantationsambulanz am Virchow-Klinikum aufbewahrt. Hier fanden auch die Folgeuntersuchungen der Patienten zu den genannten Zeitpunkten statt. Laborparameter wurden für den ersten, dritten, fünften und zehnten postoperativen Tag sowie zur sechs- bzw. zwölf-Monatsuntersuchung erhoben und entstammen dem klinikinternen EDV-Programm. Die Daten der Organspender werden ebenfalls im Archiv der Transplantationsambulanz aufbewahrt. Diese sind anonymisiert, eine Zuordnung zu den jeweiligen Empfängern erfolgte über die entsprechende Empfänger Nummer, die klinikintern vergeben wurde.

Spenderorgane wurden anhand von klinischen und laborchemischen Parametern ausgesucht. Intraoperativ erfolgte eine chirurgische Inspektion, bei Verdacht auf Steatosis wurde eine Biopsie durchgeführt. Spenderorgane mit Fibrose, Zirrhose oder Steatosis >30% wurden nicht transplantiert.

Operationsstandard war die „Piggy-back“-Technik oder die Transplantation mittels Vena cava- Ersatz und veno-venösem Bypass.

Die postoperative Immunsuppression erfolgte mittels der Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A bzw. Tacrolimus. Standardmäßig erfolgte eine antiinfektiöse Prophylaxe mit Cefuroxim und Metronidazol. Bei klinischem Verdacht einer akuten Abstoßungsreaktion erfolgte eine Leberpunktion und die histologische Untersuchung. Mit Hilfe des Banff-Schemas wurden akute zelluläre Abstoßungsreaktionen diagnostiziert und durch Prednisolon 500mg für drei Tage behandelt (53). Steroidresistente Abstoßungen wurden mit dem monoklonalem Antikörper Muronomab-CD3 (OKT3®) therapiert.

Postoperative Komplikationen wurden notiert und mit Hilfe der Clavien-Klassifikation kategorisiert (54).

An der Charité, wie im gesamten Eurotransplantraum, erfolgt die Kategorisierung der Patienten auf den Wartelisten mit Hilfe des „Model of End-stage Liver Disease“ (MELD) (55). Hierdurch kann eine Einteilung des Schweregrades der Lebererkrankung vorgenommen werden. Durch den MELD-Score ist eine genauere Beurteilung der Überlebensprognose möglich, als durch die vorher herangezogene Child-Pugh-Klassifikation, da subjektive Kriterien wie Enzephalopathie oder Aszites nicht in die Berechnung einfließen (56).

Zur Berechnung wird das Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und der INR-Wert in der in Abbildung 4.1 angegebenen Weise addiert und multipliziert. Die Untersuchungen von Wiesner et al. haben ergeben, dass ein Punktwerte < 9 mit einer 3 Monats-Mortalität von 1,9% einhergeht. Punkte >40 sind bereits mit einer Mortalität von >70% korreliert (55).

Abb. 4.1: Berechnung MELD-Score n. Wiesner et al. (27)

$$\text{MELD} = (0.957 \times \log\{\text{Kreatinin mg/dl}\} + 0,378 \times \log\{\text{Bilirubin mg/dl}\} + 1.12 \times \log\{\text{INR}\}) + 0.643 \times 10$$

4.1. Chirurgische Technik der OLT und postoperatives Management

Die folgenden Ausführungen sind aus „Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation“ von P. Neuhaus und R. Pfitzmann entnommen bzw. modifiziert worden (56). Sie sind der für die Patientengruppe angewendete Standard am Virchow-Klinikum der Charité. Ergänzt wurden Teilaspekte aus „Techniques in Liver Surgery“ von A. Mazziotti und A. Cavallari (57) sowie dem Artikel „Orthotope Lebertransplantation. Technik und Ergebnisse“, der im CHIRURG erschienen ist und dem auch die Ausführung zum chirurgischen Vorgehen der “Piggy-back”-Techniken entstammen (3).

4.1.1. Auswahl des Spenderorgans

Zur OLT kommen lebergesunde, hirntote Spender infrage. Ein hohes Alter des Spenders ist kein Ausschlusskriterium; es wird primär die Organfunktion als ausschlaggebend angesehen. Diese wird durch die Bestimmung von Quick-Wert, Albumin, ASAT, ALAT, Bilirubin, γ -GT und der alkalischen Phosphatase verifiziert. Ausschlusskriterien zur Leberspende sind maligne Erkrankungen (mit Ausnahme einiger Hirntumoren) sowie bestimmte Infektionskrankheiten (z.B. HIV) und Drogenabusus. Hepatitis B und C stellen relative Kontraindikationen dar. Gegebenenfalls werden infizierte Spender für Empfänger mit gleicher Grundkrankheit akzeptiert. Wie oben bereits dargelegt, wurden Hepatitis C positive Empfänger jedoch von der Studiengruppe ausgeschlossen.

4.1.2. Entnahme des Spenderorgans

Zur Leber- aber auch zur Multiorganentnahme erfolgt die mediane Laparotomie vom Xiphoid bis zur Symphyse. Anschließend erfolgt die makroskopische in situ Beurteilung des Organs, das heißt eine Beurteilung von Farbe, Konsistenz und Verfettungsgrad, ggf. mit Schnellschnittuntersuchung. Lebern mit einem einem Fettgehalt von über 30% werden wegen schlechterer Funktion nicht akzeptiert.

Zur Leberentnahme erfolgt die Freilegung der Aorta. Hierfür wird zunächst das rechte Hemicolon aus dem Retroperitoneum gelöst. Anschließend kann, nach Freilegung der Aorta, die Arteria (A.) mesenterica superior und die distale Vena (V.) cava dargestellt werden. Es folgt die Darstellung und das Anschlingen der Pfortader sowie die Darstellung des Ductus choledochus und der A. hepatica im Ligamentum hepatoduodenale. Nach Darstellung der A. hepatica communis wird die A. gastroduodenales legiert, die Aorta angeschlungen und noch bevor die Perfusion der Leber mit kristalloider Spüllösung erfolgen kann, eine Cholezystektomie durchgeführt.

Die Perfusion mittels „University of Wisconsin-“ bzw. „Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat-(HTK)“ Lösung wird über die Aorta und die V. portae durchgeführt. Um einen suffizienten Abfluss des venösen Blutes aus der Leber zu gewährleisten, wird die V. cava suprahepatisch und im Bereich der Bifurkation durchtrennt. Eine Durchtrennung der Portalvene (zur Spülung des Mesenterialblutes) erfolgt oberhalb des Pankreas, wenn es zusätzlich zu einer Entnahme des Dünndarms oder der Bauchspeicheldrüse selbst kommen soll. Schlussendlich kann die Leber unter Mitnahme der V. portae, der V. cava inferior, des Gallengangs und eines Aortenpatches („Carrel-Patch“) am Truncus coeliacus entnommen werden. Zu beachten sind akzessorische linke bzw. rechte Leberarterien, die in 15-20% der Fälle auftreten und in der Regel aus der A. gastrica sinister bzw. A. mesenterica superior entspringen. Während die linke akzessorische Leberarterie in ihrer Kontinuität belassen wird, wird die rechte am Pankreasoberrand durchtrennt und in der so genannten „backtable“ Präparation nach der Organentnahme mit dem Abgang der Milzarterie anastomosiert. Zusätzlich werden nach der Entnahme kleinere Gefäßabgänge (z.B. aus der linken Magenerterie) übernäht und, sofern die Transplantation in „Piggy-back“-Technik erfolgen soll, die V. cava suprahepatisch, das heißt oberhalb des Konfluens der Lebervenen mit einer fortlaufenden Naht

verschlossen. Die entnommene Leber wird mit eisgekühlter Spüllösung transportiert und bei ca. 4°C aufbewahrt.

4.1.3. Hepatektomie des Empfängers

Die Transplantation sollte innerhalb von zwölf Stunden nach der Organentnahme erfolgen. Die kalte Ischämiezeit sollte dabei umso kürzer sein, je schlechter die Qualität des Spenderorgans ist. Allerdings wurden in der vorliegenden Studienpopulation auch kalte Ischämiezeiten von bis zu 18 Stunden akzeptiert.

Von den 292 eingeschlossenen Patienten der Studiengruppe erhielten 165 (56.5%) eine Transplantation in "Piggy-back"-Technik. Die anderen 127 Patienten erhielten eine klassische OLT mit venovenösem Bypass. Zunächst wird die klassische Methode beschrieben. Anschließend werden die Unterschiede der "Piggy-back"-Technik dargestellt.

Zur Vorbereitung des venovenösen Bypasses erfolgt die Anschlingung der V. axillaris und der V. saphena magna über eine Inzision im Bereich der linken Axilla bzw. Leiste. Danach erfolgt die Eröffnung des Abdomens mittels querer Oberbauchlaparotomie bis zum Xiphoid. Zur Darstellung der suprahepatischen V. cava wird der linke Leberlappen mobilisiert, der rechte Leberlappen vom Zwerchfell gelöst und die V. cava angeschlungen. Im Ligamentum hepatoduodenale werden die A. hepatica propria, der Ductus cysticus und der Ductus choledochus dargestellt und lebernah durchtrennt. Die anschließende Freilegung der A. hepatica communis und der A. gastroduodenalis dient der späteren Anastomosierung dieser Gefäße. Es folgt die Einlage von Kathetern in die V. femoralis und V. axillaris sowie die Ligatur und Durchtrennung der Pfortader mit Einlage eines weiteren Katheters. Nach Anschluss des veno-venösen Bypasses wird das Mesenterial-, das Nierenvenenblut und das Blut der unteren Extremität extrakorporal in die V. axillaris umgeleitet. Nach Ausklemmung der sub- bzw. suprahepatischen V. cava und dem Herauslösen der Leber aus dem Retroperitoneum kann das erkrankte Organ entnommen werden.

4.1.4. Transplantation der Spenderleber

Die Transplantation der Spenderleber beginnt mit der Anastomosierung der suprahepatischen V. cava in fortlaufender Nahttechnik. Die Anastomosierung der subhepatischen Hohlvene erfolgt in gleicher Technik, jedoch ohne Verknotung. Stattdessen wird ein weiterer Katheter zur späteren Spülung der Spenderleber eingelegt. Es folgt die Anastomosierung der Spender- A. hepatica bzw. des Truncus coeliacus auf die A. hepatica des Empfängers. Die Arterienanastomose sollte am Abgang der A. gastroduodenalis erfolgen. Bei kleinkalibriger A. hepatica wird alternativ mit dem Truncus coeliacus anastomosiert. Bei fixierter Stenose des Truncus erfolgt die Anastomosierung auf die Aorta mittels A. ilica-Interponat. Um ein Abknicken der Arterie zu vermeiden, sollte die Transplantatarterie kurz gehalten werden, der ausreichende arterielle Fluss wird dopplersonographisch verifiziert.

Nach Diskonnektion vom Bypass erfolgt die Kürzung von Spender- und Empfänger-Pfortader und die Anastomosierung unter leichter Spannung. Zur Reduzierung des Reperfusionsschadens wird die Reperfusion von A. hepatica und V. portae simultan durchgeführt. Dazu wird zunächst die A. hepatica und V. portae geöffnet und abhängig vom Transplantatgewicht durchschnittlich 500 ml Blut über die infrahepatische V. cava abgelassen. Nach Fertigstellung der infrahepatischen Cava-Anastomose erfolgt die Freigabe des Blutflusses über die Hohlvene.

Zur Verringerung von Gallenwegskomplikationen werden Spender- und Empfänger-Gallengang an der Charité in Seit-zu-Seit-Technik anastomosiert, bei 216 Patienten der Studiengruppe wurde ein T-Drainage mit externer Ableitung durch die laterale Bauchwand eingelegt.

Patienten mit großkalibriger A. linealis und solche mit angiographisch diagnostiziertem Lienalis-Steal Syndrom erhielten ein Banding oder eine zentrale Ligatur der Arterie.

4.1.5. „Piggy-back“- Technik

Die „Piggy-back“- Technik zeichnet sich durch eine modifizierten Anastomose der V. cava von Spender und Empfänger aus, ohne dass es eines extrakorporalen Bypasses für den venösen Blutfluss bedarf. Hierdurch kommt es in der anhepatischen Phase zu weniger hämodynamischen Veränderungen. In der Regel ist auch der operative Blutverlust geringer und die warme Ischämiezeit kürzer als im Vergleich zur klassischen Technik, da eine Anastomose weniger durchzuführen ist.

Die Spenderhepatektomie erfolgt wie oben beschrieben. Die suprahepatische V. cava wird in der sogenannten Backtable-Operation oberhalb des Konfluens der Lebervenen mit fortlaufender Naht verschlossen.

Zur Entnahme der erkrankten Leber erfolgt ebenfalls die quere Oberbauchlaparotomie, ggf. wird nach links bis zum Xyphoid („Mercedes-Schnitt“) erweitert.

Nach Darstellung der suprahepatischen V. cava werden A. hepatica propria und Ductus choledochus lebernah ligiert und durchtrennt. Zur späteren Anastomosierung werden die A. hepatica communis und A. gastroduodenalis freigelegt, dargestellt und abgesetzt. Nach Präparation und Durchtrennung von retrohepatischen Venen des rechten Leberlappens und des Lobus caudatus kann die Leber von der V. cava mobilisiert werden. Danach wird zunächst die rechte Lebervene abgesetzt und übernäht. Anschließend erfolgt eine teilweise Ausklemmung der Vena cava im Bereich des Konfluens der mittleren und linken V. hepaticae, sodass der kavale Rückstrom erhalten bleibt. Nach Absetzen der verbleibenden Lebervenen und der Pfortader kann das erkrankte Organ entnommen werden.

Zur Wiederherstellung des venösen Abflusses aus der Leber wird bei der „Piggy-back“-Technik eine Seit-zu-Seit- oder End-zu-Seit-Anastomose der Empfänger- und Spenderholvene durchgeführt. Diese Rekonstruktion ist, neben dem Erhalt des venösen Rückstroms der Holvene (und damit verbunden dem Verzicht auf extrakorporale Bypasssysteme), der entscheidende Unterschied zur klassischen Technik der Lebertransplantation. Nachdem die Konservierungslösung ausgewaschen wurde, wird anschließend der infrahepatische Anteil der V. cava mittels Stapler verschlossen. Es erfolgt die Anastomosierung der Pfortadern in End-zu-End-Technik und die Freigabe des mesenterialen Blutstroms. Anschließend erfolgt die Anastomosierung der Leberarterien und die Gallenwegsrekonstruktion. Wie im oberen Teil beschreiben, werden hierzu A. hepatica oder der Truncus coeliacus des Spenders mit der A. hepatica des Empfängers verbunden. Die Gallenwegsanastomose erfolgt ebenfalls wie oben beschrieben, in Seit-zu-Seit-Technik, meist mit Einlage einer T-Drainage.

4.1.6. Postoperative Kontrolle der Organfunktion

Die postoperative Überwachung des lebertransplantierten Patienten erfolgt auf der Intensivstation. Dabei erfolgt sowohl eine laborchemische, als auch apparative Kontrolle der Organfunktion. Zur Beurteilung der initialen Funktion der transplantierten Leber wird die Gallenproduktion und -farbe innerhalb der ersten 24 Stunden beurteilt. Gemeinsam mit der Kontrolle der Transaminasen innerhalb der ersten drei postoperativen Tage wird somit die Synthesefunktion der Leber überwacht und die Diagnose initiale Nichtfunktion bzw. eine gute Transplantatfunktion gestellt (siehe Tab. 4.1.6).

Tab. 4.1.6: Erfassung der Transplantatfunktion

	Gut	Mäßig	Schlecht
Gallefarbe (<24h)	dunkel	mittel	hell
Gallmenge (<24h)	> 250ml	50-250ml	0 bis <50ml
ASAT* (<72h)	<1000 U/l	1000-2000 U/l	>2000 U/l
ALAT* (<72h)	<1000 U/l	1000-2000 U/l	>2000 U/l

* Bestimmung bei 37°C; eine fehlende Gallenproduktion deutet auf die initiale Nichtfunktion der Leber hin, Tabelle in Anlehnung an (56)

Auf die Fortschritte der OLT durch die verbesserte Immunsuppression ist bereits eingegangen worden. Die Verbesserungen in der Abstoßungsbehandlung bzw. -prävention gehen jedoch mit einer erhöhten Inzidenz an Infektionen und malignen Neuerkrankungen nach der Transplantation einher (58). Zur Bestimmung des Infektionsstatus werden deshalb das C-reaktive Protein und Procalcitonin täglich bestimmt.

Darüberhinaus erfolgt zunächst eine tägliche (doppler-) sonographische Überwachung. Kontrolliert wird unter anderem der arterielle und portalvenöse Blutfluss sowie die Perfusion der Lebervenen.

4.2. Postoperative Komplikationen

Die Erfassung der postoperativen Komplikationen, die Art ihrer Diagnosestellung und das therapeutische Handeln erfolgte retrospektiv durch Auswertung der Arzt- und Verlegungsbriefe, fachmedizinischer Konsile sowie radiologischer und pathologischer Befunde.

4.2.1. Gefäßkomplikationen

Vaskuläre Komplikationen umfassen Stenosen und Thrombosen der A. hepatica, der Pfortader und der supra- bzw. infrahepatischen V. cava.

Die Inzidenz der A. hepatica-Thrombosen bzw. -Stenosen wird in der Literatur dabei mit bis zu 10% angegeben (59, 60). Die Diagnosestellung erfolgt hierbei durch die standardisierten sonographischen Kontrollen. Frühes Zeichen einer A. hepatica-Thrombose ist der Anstieg der Transaminasen postoperativ. Spätere Zeichen sind vor allem durch die Zerstörung des Gallengangsystems gekennzeichnet (56). Therapeutisch wird eine frühe Thrombektomie oder die operative Revision angestrebt (61).

Pfortaderthrombosen treten mit einer Inzidenz von bis zu 3% nach Lebertransplantation auf. Risikofaktoren sind die Verwendung eines portokavalen Shunts, vorangegangene Thrombosen, sowie eine hypoplastische Pfortader (62, 63). Klinische Zeichen manifestieren sich durch eine fulminante Verschlechterung der Leberfunktion, sowie durch Anzeichen einer portalen Hypertension ggf. mit Aszites und Varizenblutung. Therapeutisch bedarf es einer notfallmäßigen Thrombektomie oder einer Re-transplantation (56).

Gefäßkomplikationen an den Anastomosen der Hohlvene sind mit einer hohen Letalität verbunden, jedoch im Vergleich zu den oben genannten Gefäßkomplikationen relativ selten (64). Die Ursachen sind zumeist chirurgisch-technischer Natur, wie zum Beispiel beim sogenannten Kinking, das bei zu langer suprahepatischer V. cava auftreten kann.

Therapeutisch kann eine Ballondilatation oder Stenteinlage versucht werden, ggf. bedarf es einer Retransplantation (3).

Als vaskuläre Komplikationen wurden hämodynamisch relevante Stenosen und Thrombosen der A. hepatica, der Portalvene und der supra- bzw. infrahepatischen V. cava gewertet. Zusätzlich wurden Aneurysmata der arteriellen Strombahn und Steal-Syndrome (Linealis-Steal-Syndrom) erfasst.

4.2.2. Gallenwegskomplikationen

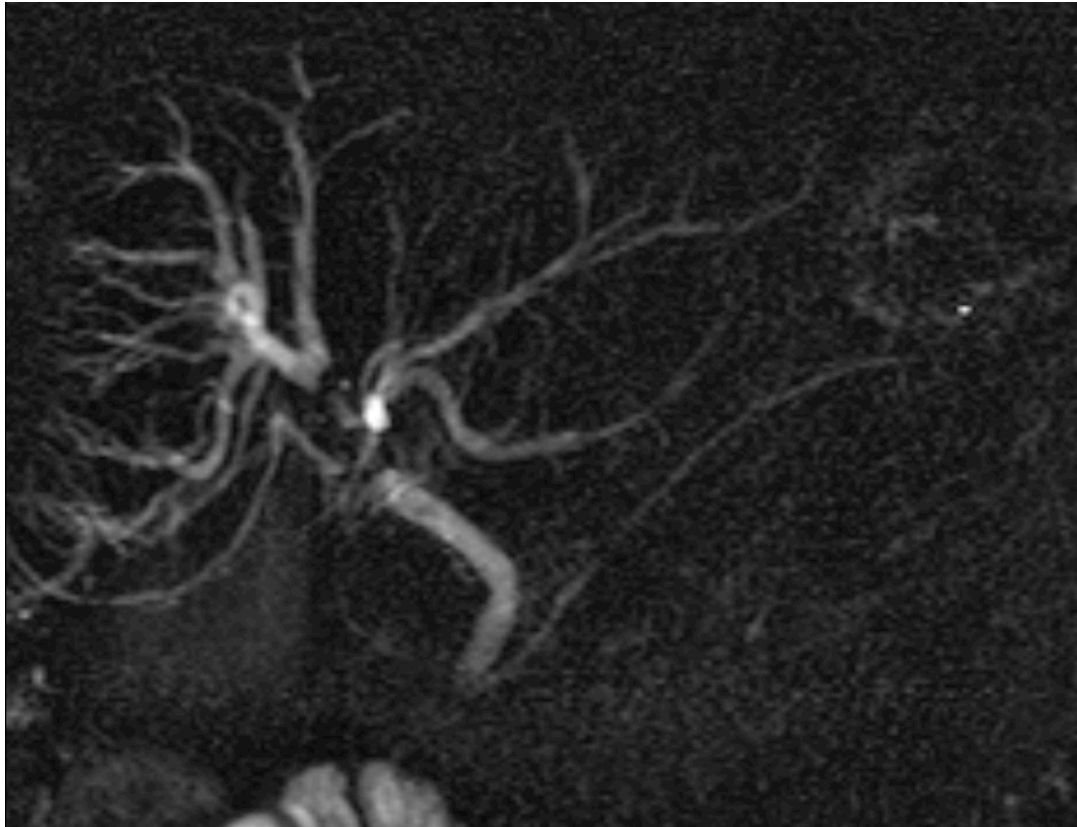
Komplikationen der Gallenwege zählen zu den häufigsten Komplikationen nach OLT (56). In der Literatur wird ihre Inzidenz mit bis zu 25% angegeben (65, 66). Verschiedene chirurgische Innovationen haben dazu geführt, dass das Auftreten von Gallenwegskomplikationen zwar seltener geworden ist, jedoch weiterhin mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht (66, 67). An der Charité wird die Gallenganganastomose standardmäßig in Seit-zu-Seit-Technik angelegt, was im Vergleich zur End-zu-End-Anastomose zu weniger Stenosen führt (68, 69).

Komplikationen der Gallenwege manifestieren sich als Leckagen der Anastomosenregion oder im Bereich der T-Drainage. Stenosen können im Bereich der Anastomosenregion oder intrahepatisch auftreten. Treten sie früh nach der Transplantation auf, sind sie am ehesten technischer Natur. Späte Manifestationen beruhen zumeist auf anderen Ursachen. So können Stenosen als Folge chronischer Abstoßungsreaktionen oder durch verminderte arterielle Perfusion bei A. hepatica Thrombose auftreten (56).

Ischemic Type biliary lesions (ITBL) stellen eine Sonderform der nicht die Anastomosenregion betreffenden Gallenwegsstriktur dar. Die Definition dieser Komplikation ist in der Literatur uneinheitlich (70).

Pathologisches bzw. radiologisches Korrelat sind intrahepatische Strikturen und Dilatationen (Abb. 4.2.2). Nekrotisches Gallengangsepithel führt zu Verschlüssen und Steinbildung in den Gallengängen (71).

Abb. 4.2.2: Radiologisches Bild einer ITBL



Darstellung eines Gallengangsystems mit Ischemic Type biliary Lesions (ITBL) in der MRCP. Es zeigt sich eine zentrale Stenose sowie eine Rarefizierung der peripheren Gallengänge.

Mit freundlicher Unterstützung von PD Dr. Denecke

In der vorliegenden Arbeit wurde die Diagnose ITBL getroffen, wenn andere Ursachen, wie zum Beispiel eine arterielle Thrombose, ABO-Inkompatibilität oder das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ausgeschlossen werden konnten.

Klinische Symptome von Gallenwegskomplikationen sind unspezifisch (72). Allgemeines Unwohlsein, Übelkeit, Fieber, Juckreiz, abdominelle Schmerzen, sowie Zeichen einer Sepsis und Aszites gehören zum Symptomkomplex. Paraklinisch finden sich Cholestasezeichen mit Erhöhung der Leberenzymparameter.

Diagnostische Standardverfahren der untersuchten Studiengruppe waren die radiologische Gallengangsdarstellung über die T-Drainage, die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) oder die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC). Bei unklarem Befund wurde eine Cholangiographie mittels Magnetresonanztomographie durchgeführt. Zeitgleich wurden Thrombosen und Stenosen der Lebergefäße dopplersonographisch ausgeschlossen.

Therapeutisches Standardverfahren bei Gallenwegsstenosen war die Ballondilatation und Stent-Implantation mittels ERC. Persistierende Stenosen wurden einer chirurgischen Revision zugeführt.

4.2.3. Intraabdominelle Blutungen

Postoperative Blutungen betrafen die arterielle und venöse Anastomosenregion oder waren durch Leberkapselverletzungen im Rahmen der Spenderorganentnahme bedingt. Zusätzlich wurden Blutungen erfasst, die sich durch den Mangel an Gerinnungsfaktoren ergaben.

Blutungen mit Hämatombildung konnten sonographisch erfasst werden. Therapeutisch wurden Gerinnungsfaktoren ausgeglichen, persistierende Blutungen wurden chirurgisch versorgt.

4.3. Abstoßungsreaktionen

Analog zu den oben beschriebenen Komplikationen wurde das Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen (Rejektionen) notiert. Dabei wurde die Diagnose einer akuten Abstoßungsreaktion anhand klinischer, laborchemischer und histologischer Kriterien nach dem Banff-Modell gestellt (73).

Zu den klinischen Zeichen einer beginnenden akuten Rejektion zählen auftretendes Fieber, Abgeschlagenheit sowie eine Veränderung der Farbe der produzierten Galle und der Gallenviskosität und -Menge. Laborchemische Indikatoren sind ansteigende Cholestaseparameter (Bilirubin, γ -GT, AP) und Transaminasen (ALAT, ASAT, Glutamat-Dehydrogenase). Die histologische Untersuchung erfolgte im Verdachtsfall perkutan nach der von Menghini beschriebenen Technik (74). Dabei erfolgte eine Einteilung in Schweregrade gemäß des histologischen Bildes, wie in Tabelle 4.3.1 angegeben.

Tab. 4.3.1: Einteilung und histologische Zeichen der akuten Abstoßung

Schweregrad der Rejektion	histologisches Bild
I	geringe, vorwiegend mononukleäre periportale Infiltrate; geringe Endothelitis, subendotheliale Inflammation der Portal- und Zentralvenen; geringe Veränderung der Gallengänge
II	mononukleäre Infiltrate >1/3 der Portalfelder; zunehmende Endothelitis; moderate Veränderung der Gallengänge
III	mononukleäre Infiltrate umfassen alle Portalfelder; schwere perivenöse Inflammation bis in das Leberparenchym reichend, Leberzellnekrosen; zunehmende Veränderung der Gallengänge

modifiziert aus: (56, 73)

Zur Therapie der akuten Rejektion erhielten die Patienten eine Methylprednisolon-Stoßtherapie von je 500 mg an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen. Kam es im Verlauf der Therapie nicht zu einer Besserung der Transplantatfunktion bzw. zu einem Wiederanstieg laborchemischer Parameter, erfolgte eine Re-Biopsie der Leber. Bei persistierender Abstoßung wurde die Diagnose einer steroid-resistenten Rejektion gestellt, die mit anti CD3-Antikörpern (OKT3) bzw. Thymoglobulin behandelt wurde.

In der vorliegenden Arbeit soll insbesondere auf das Auftreten der sogenannten ITBL untersucht werden. Daher erfolgte eine gesonderte Auflistung dieser Gallenwegskomplikation. Andere Komplikationen wurden mithilfe der Clavien-Klassifikation zusammengefasst (Tabelle 4.3.2).

Tab. 4.3.2: Klassifikation chirurgischer Komplikationen

Grad	Definition
I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne das eine radiologische, chirurgische oder endoskopische Intervention notwendig wird; bestimmte medikamentöse Intervention sind erlaubt (z.B. Analgetika, Diuretika, Elektrolyte)
II	Komplikationen, die die Intervention mit Medikamenten nötig macht, die nicht in Grad I enthalten sind
III	chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention nötig
	IIIa keine Vollnarkose notwendig
	IIIb Vollnarkose notwendig
IV	lebensbedrohliche Komplikation, intensivmedizinische Versorgung notwendig
	IVa Versagen eines Organes
	IVb Multiorganversagen
V	nicht beherrschbare, zum Tode führende Komplikation

Clavien-Klassifikation, modifiziert aus: (54)

4.4. Statistische Auswertung

Überlebensraten und Kaplan-Meier-Kurven wurden mit der Software SPSS 16.0 erfasst und mittels Wilcoxon-Test und Cox-Regression verglichen. Blutleberwerte wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test analysiert. Die Ergebnisse wurden als Median angegeben. Unterschiede des Patienten- bzw. des Organüberlebens und der übrigen Ergebnisse wurde bei $P < 0,05$ als signifikant gewertet.

5. Ergebnisse

5.1. Spenderdemographie

Nach Verteilung der 272 eingeschlossenen OLTs auf die vier Spendergruppen ergab sich folgende Demographie. Die Anzahl der Spenderorgane nahm mit zunehmendem Alter ab. In Gruppe 1, der unter 50 jährigen, befanden sich 117 Spender. Hiervon waren 67 männlich und 50 weiblich. Das mediane Alter betrug 37 Jahre. Gruppe 2 bestand aus 58 Spendern, 32 männlich und 26 weiblich. Das mediane Alter in der Gruppe der 50 bis unter 60 jährigen war 53,4 Jahre. In der Gruppe 3, mit einer Größe von 48 Spendern, befanden sich 28 Männer und 20 Frauen mit einem Alter von 65,4 Jahren im Median. Die Gruppe der über 70-jährigen war die drittgrößte Gruppe, bestehend aus 21 männlichen und 28 weiblichen Spenderorganen. Hier lag das mediane Alter bei 75,9 Jahren. Der älteste Spender war zum Todeszeitpunkt 90 Jahre alt. Die in allen Gruppen häufigste Todesursache war die Subarachnoidalblutung (SAB) (Tabelle 5.1).

Tab. 5.1: Spenderdaten

	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)	P Value
Anzahl	117	58	48	49	
Alter (Jahre) ¹	37 (5.5-49.8)	53.4 (50-59.6)	65.4 (60-69.6)	75.9 (70-90.9)	0,00
Geschlecht (m,w)	67, 50	32, 26	28, 20	21, 28	0,32
Todesursache					
SAB ²	54	37	30	29	0,04
ICB ³	4	1	4	4	0,35
SHB ⁴	29	3	4	8	0,00
Hypoxie	16	4	4	1	0,20
Apoplex	5	8	5	6	0,13
andere	9	5	1	1	0,27

¹⁻⁴ Medianes Alter & Range, Subarachnoidalblutung, Intrakranielle Blutung, Schädel-Hirn-Trauma.

5.2. Empfängerdemographie

Die 272 eingeschlossenen und auf die vier Gruppen verteilten Patienten unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Geschlecht oder MELD-score (Tabelle 5.2.1).

Tab. 5.2.1: Patientendaten

	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)	P Value
Anzahl	117	58	48	49	
Alter b. OLT ¹	53 (22-69)	53 (26-70)	52 (17-68)	55 (30-69)	0,15
Geschlecht (m,w)	78, 39	37, 21	31, 17	33, 16	0,98
MELD score ¹	16 (6-55)	13 (6-41)	14 (7-51)	16 (6-40)	0,85

¹ Median mit Range

Gruppe 1 bestand aus 78 und 39, Gruppe 2 aus 37 und 21, Gruppe 3 aus 31 und 17 und Gruppe 4 aus 33 und 16 Männern und Frauen mit einem medianen Alter von 53, 53, 52 bzw. 55 Jahren. Die Zahl der Transplantationen nahm mit zunehmenden Spenderalter ab. Es wurden jedoch mehr Organe transplantiert, die der Gruppe 4 als der Gruppe 3 angehörten.

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Grunderkrankung, die eine Lebertransplantation notwendig machte (Tabelle 5.2.2).

In allen Gruppen war die alkoholbedingte Leberzirrhose die häufigste zur OLT führende Erkrankung. Gemeinsam mit dem hepatozellulären Karzinom bei alkoholbedingter Zirrhose machten diese beiden Erkrankungen rund 43% aller Erkrankungen aus, die zur Lebertransplantation führten und die in die Studie eingeschlossen wurden.

Tab. 5.2.2 Grunderkrankung

	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)	P Value
Alkoholbedingte Zirrhose	35	16	13	22	0,24
akutes Leberversagen	5	2	0	0	0,40
PBC ¹	7	4	2	2	0,85
PSC ²	9	6	3	3	0,84
HCC ³	4	7	1	5	0,06
HCC bei alkoholbedingter Zirrhose	11	6	8	6	0,37
CCC ⁴	1	1	0	1	0,76
HBV ⁵ Zirrhose	11	3	3	1	0,3
HBV Zirrhose / HCC	5	4	2	3	0,98
SBC ⁶	3	2	1	0	0,66
andere	26	7	15	6	0,06

¹⁻⁶ PBC, primär biliäre Zirrhose; PSC, primär sklerosierende Cholangitis; HCC, hepatocelluläres Carcinom; CCC, cholangiocelluläres Carcinom; HBV, Hepatis B Virus; SBC, sekundär biliäres Carcinom.

5.3. Peri- und postoperative Ergebnisse

Der Vergleich von Operationsdauer, kalter und warmer Ischämiezeit, Zeit bis zur Gallenganganastomose sowie die Anzahl der benötigten Erythrozyten-, Blutplasma und Thrombozytentransfusionen ergab keine signifikanten Unterschiede in den vier Gruppen. Die häufigste Operationstechnik in allen Gruppen war die „Piggy-back“-Transplantation (Tabelle 5.3.1).

Tab. 5.3.1: perioperative Daten

	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)	P Value
Operationsdauer* (min)	300 (165-660)	315 (205-449)	319 (200-695)	325 (214-597)	0,15
kalte Ischämiezeit* (min)	552 (77-1080)	542 (94-805)	570 (180-1080)	560 (210-1014)	0,91
warme Ischämiezeit* (min)	45 (18-75)	40 (19-65)	45 (15-64)	44 (29-65)	0,10
Anastomosendauer Gallengang* (min)	30 (30-37)	30 (30-36)	30 (30-36)	30 (30-35)	0,11
Erythrozytentransfusion*	4 (0-49)	4 (0-23)	4 (0-38)	3 (0-58)	0,59
Transfusion Blutplasma*	14 (0-81)	13 (0-44)	12 (4-69)	14 (1-81)	0,60
Transfusion Thrombozyten*	0 (0-11)	0 (0-8)	0 (0-4)	0 (0-6)	1,00
biliodigestive Anastomose	8.5% (10)	6.9% (4)	4.2% (2)	2.1% (1)	0,41
Anastomose mit T-Drain	82.9% (97)	79.3% (46)	83.3% (40)	67.3% (33)	0,14
„Piggy-back“- OLT	58.1% (68)	65.6% (38)	60.4% (29)	61.2% (30)	0,91

* Median mit Range

Bezüglich des Krankenhausaufenthaltes und des Verbleibes auf der Intensivstation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den vier Gruppen. Gleiches gilt auch für die Anzahl postoperativ verabreichter Transfusionen (Tabelle 5.3.2). Kein Patient verstarb perioperativ. Die initiale Nichtfunktion war in Gruppe 1 am Höchsten (6%). 14 von 272 Transplantationen der Studienpopulation zeigten eine fehlende Organfunktion. Der Unterschied in den 4 Gruppen war nicht signifikant ($p=0,99$).

Tab. 5.3.2: postoperative Daten

	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)	P Value
Anzahl	117	58	48	49	
Initiale Nichtfunktion	6% (7)	5.2% (3)	4.2% (2)	4.1% (2)	0,99
Erythrozytentransfusion*	1 (0-28)	0 (0-14)	2 (0-8)	1 (0-12)	0,66
Blutplasmatransfusion*	3 (0-85)	4 (0-13)	4 (0-14)	2 (0-16)	0,19
Verweildauer Krankenhaus* (d)	26 (2-406)	30 (16-144)	27 (15-131)	30 (1-158)	0,28
Verweildauer Intensivstation* (d)	8 (2-112)	7 (3-112)	8 (3-93)	7 (1-97)	0,51
perioperative Todesfälle	0	0	0	0	1,00

* Median mit Range

Postoperative Komplikationen nach Clavien unterschieden sich in Grad I und IIIA bis V nicht signifikant. Für Grad II- Komplikationen ergab der Vergleich der Studiengruppen jedoch einen signifikanten Unterschied ($p= 0,02$), (Tabelle 5.3.3).

Tab. 5.3.3: postoperative Komplikation

	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)	P Value
I	0%	0%	0%	0%	1,00
II	26.5% (31)	41.4% (24)	29.2% (14)	28.6% (14)	0,02
IIIA	9.4% (11)	15.5% (9)	12.5% (6)	16.3% (8)	0,31
IIIB	17.1% (20)	12.1% (7)	8.3% (4)	12.2% (6)	0,49
IVA	5.2% (6)	5.2% (3)	20.8% (3)	4.1% (2)	0,85
IVB	2.6% (3)	0%	0%	0%	0,26
V	8.5% (10)	0%	10.4% (5)	6.1% (3)	0,08

Einteilung gemäß Clavien Klassifikation (54)

5.4. Ergebnisse und Follow-up Untersuchungen

5.4.1. Überleben

Die Empfängermortalität unterschied sich in den untersuchten Gruppen ein Jahr nach Transplantation nicht signifikant (Tab. 5.4.1). In Gruppe 1 betrug sie 12%, in Gruppe 2 5,1 % und in Gruppe 4 14,3%. Am höchsten war die Sterblichkeit mit 20,8% in der Gruppe der 60-69 jährigen Spender. Auch in dieser Gruppe ließ sich kein statistisch relevanter Unterschied zu den anderen Spendergruppen zeigen (Tab. 5.4.2 & Abb. 5.4.1).

Tab. 5.4.1: Komplikationen, 12 Monate postoperativ

	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)	P Value
Mortalität	12.0% (14)	5.1% (3)	20.8% (10)	14.3% (7)	0,10
Retransplantation	7.7% (9)	13.8% (8)	12.5% (6)	6.1% (3)	0,70
ITBL*	1.7% (2)	3.4% (2)	2.1% (1)	12.2% (6)	0,01
Abstoßungsreaktion					
1. Grades	15.4% (18)	22.4% (13)	16.7% (8)	16.3% (8)	0,44
2. Grades	4.3% (5)	5.2% (3)	4.2% (2)	4.1% (2)	0,66
3. Grades	0% (0)	1.7% (1)	0% (0)	0% (0)	0,76

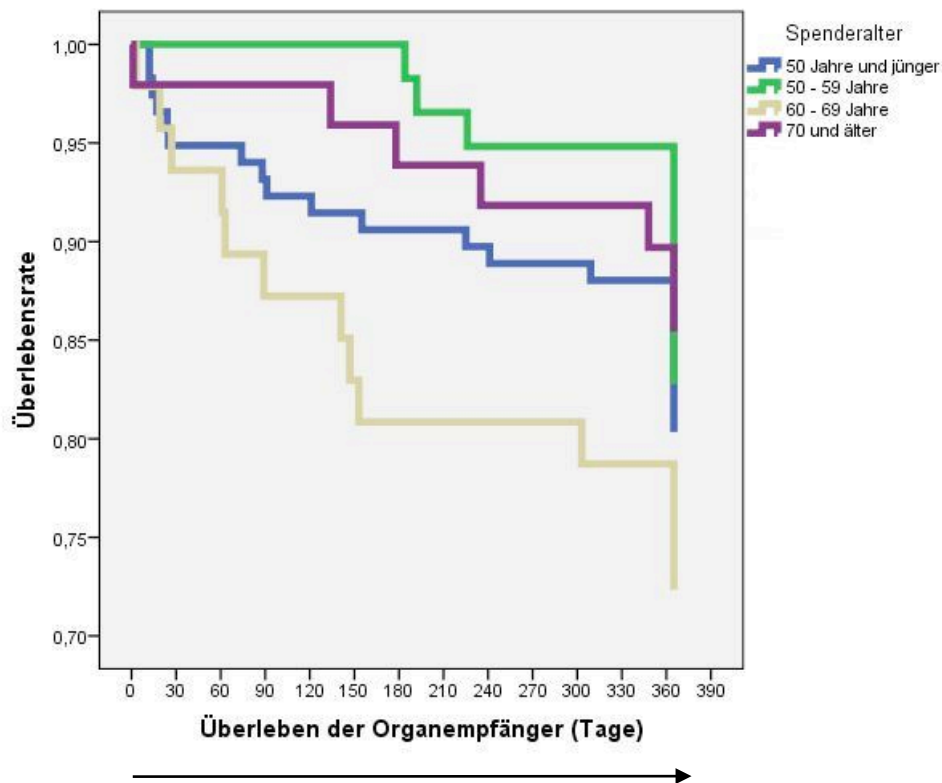
*Ischemic Type Biliary lesions

Tab. 5.4.2: 1-Jahres-Patientenüberleben in Abhängigkeit des Spenderalters*

Spenderalter (J)	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)
<50		0,60	0,23	0,44
50-59	0,60		0,13	0,81
60-69	0,23	0,13		0,10
>70	0,44	0,81	0,10	

*angegeben als Signifikanzwert, p-value

Abb. 5.4.1: Kaplan-Meier-Kurven des Patientenüberlebens



Tage	90	180	270	365
Gruppe 1	108	105	103	102
Gruppe 2	57	56	55	54
Gruppe 3	40	37	37	36
Gruppe 4	47	45	44	41

Patienten unter Risiko: 3, 6, 9, 12 Monate postoperativ

Drei Monate nach OLT betrug das Transplantatüberleben 85% in Gruppe 1, 91% in Gruppe 2, 81% in Gruppe 3 und 94% in Gruppe 4. Zur halbjährigen Follow-up Untersuchung lagen diese Zahlen bei 82%, 90%, 74% bzw. 90% (Abb 5.4.2).

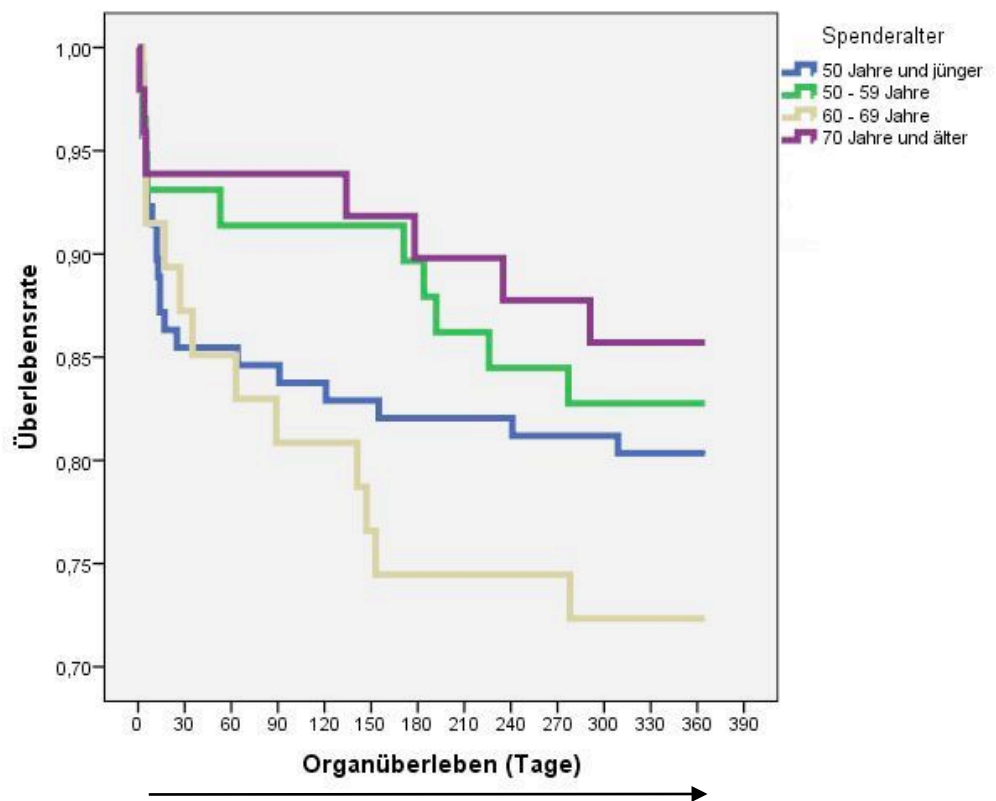
Ebenfalls nicht signifikant waren die Re-Transplantationsraten, die mit 6,1% in Gruppe 4 am niedrigsten waren (Tab 5.4.3 & Abb. 5.4.2).

Tab. 5.4.3: 1-Jahres-Organüberleben in Abhängigkeit des Spenderalters*

Spenderalter (J)	Gruppe 1 (<50 J)	Gruppe 2 (50-59 J)	Gruppe 3 (60-69 J)	Gruppe 4 (>69 J)
<50		0,66	0,31	0,40
50-59	0,66		0,19	0,68
60-69	0,31	0,19		0,10
>70	0,40	0,68	0,10	

*angegeben als Signifikanzwert, p-value

Abb. 5.4.2: Kaplan-Meier-Kurven des Organüberlebens



Tage	90	180	270	365
Gruppe 1	98	95	94	93
Gruppe 2	52	51	48	47
Gruppe 3	37	34	34	33
Gruppe 4	45	43	42	41

Transplantate unter Risiko: 3, 6, 9, 12 Monate postoperativ

5.4.2. Akute zelluläre Rejektion

Zelluläre Abstoßungsreaktionen korrelierten nicht mit dem Spenderalter (Tab. 5.4.1). Ein Patient aus Gruppe 3 zeigte eine drittgradige Rejektion. Zweitgradige Abstoßungsreaktionen waren mit 5,2% in Gruppe 2, erstgradige mit 22,4%, ebenfalls in Gruppe 2, am Höchsten.

5.4.3. Ischemic-type biliary lesions (ITBL)

Ein statistisch relevanter Anstieg des Auftretens an ITBL zeigte sich mit 12,2% in Gruppe 4 (Tab. 5.4.1). Ein Spenderalter unter 70 Jahren korrelierte dabei aber nicht mit einer erhöhten Inzidenz.

5.4.4. Postoperativer Verlauf der Leberenzyme

Der Vergleich der postoperativen Leberenzyme in den vier Spendergruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied für das Bilirubin, die Alkalische Phosphatase und die Aspartataminotransferase (Tab. 5.4.4). Es konnte jedoch eine signifikante Erhöhung für die Alaninaminotransferase zwölf Monate nach OLT festgestellt werden. Außerdem fand sich eine statistisch relevante Erhöhung für die Gamma-Glutamyltransferase zum Zeitpunkt der halbjährigen follow-up Untersuchung. Sämtliche anderen Werte unterschieden sich nicht signifikant in den vier Studiengruppen.

Tab. 5.4.4: Leberenzymparameter in Abhängigkeit des Spenderalters*

Zeit nach OLT	1d	3d	5d	10d	6Monate	12Monate
Parameter						
Bilirubin	0,48	0,42	0,63	0,19	0,12	0,22
ALAT	0,34	0,20	0,42	0,29	0,73	0,03
ASAT	0,51	0,08	0,31	0,40	0,00	0,06
AP	0,56	0,07	0,09	0,09	0,13	0,71
Gamma-GT	0,12	0,07	0,13	0,07	0,02	0,07

ALAT, Alaninaminotransferase; ASAT, Aspartataminotransferase; AP, Alkalische Phosphatase; Gamma-GT, Gamma-Glutamyltransferase, * angegeben als Signifikanzwert, p value

5.4.5. Patientenüberleben - prädiktive Faktoren

Die durchgeführte Regressionsanalyse ergab, dass nur die Zeit der Gallengangs-anastomose und die Anzahl an transfundierten Blutprodukten mit dem Patientenüberleben einen signifikanten Zusammenhang bildete (Tab 5.4.5).

Tab. 5.4.5: Cox-Regressionsanalyse des Patientenüberlebens

	Signifikanz	Hazard Ratio	Konfidenzintervall	
			unteres	oberes
Zeit der Gallenganganastomose	0,00	1,275	1,088	1,494
Intraoperative Bluttransfusion	0,00	1,093	1,062	1,125

Intraoperative Bluttransfusionen und die Zeit der Gallenganganastomosen zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben

6. Diskussion

6.1. Problem des Spenderorganmangels

Der jährlich wachsende Bedarf an Spenderorganen führt zu einer Verschärfung des Missverhältnisses von Bedarf und Angebot in der Lebertransplantation. Die angesprochenen Fortschritte in der Transplantationstechnik sind bislang kein ausreichendes Mittel, um dieser Problematik wirksam entgegenzutreten. Im Jahr 2011 verstarben 584 Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation (Eurotransplant, Annual report 2011). Das sind 23% der am 31. Dezember 2010 gelisteten Patienten. Eine zunehmende Anzahl an Transplantationszentren sieht sich daher gezwungen, Kriterien zur Gewinnung von Spenderorganen zu erweitern, um so den Organpool zu vergrößern.

Bereits 1987 untersuchten Markowa et al. in einer retrospektiven Datenauswertung Spenderkriterien, die auf eine gute Organfunktion nach Lebertransplantation schließen ließen (75). In ihrer Analyse berichteten die Autoren, dass traditionelle Parameter keine validen Prädiktoren für die Transplantatfunktion seien und dass Spenderorgane, die nach konservativen Maßstäben schlechte Organfunktion haben müssten, überproportional häufig mit einer guten initialen Leberfunktion einhergingen. Mit den Arbeiten von Cameron und Feng wurde dann durch Einführung der jeweiligen Scoring-Systeme eine umfassendere Beurteilung mehrerer vom Spender ausgehender Risikofaktoren möglich (76, 77), (Tabelle 6.1.1 & 6.1.2) .

Tab. 6.1.1: Extended Criteria Donor (ECD) Score

Faktor	ECD-Score
Spenderalter > 55 Jahre	0 = keine Faktoren erfüllt
kalte Ischämiezeit > 10 Stunden	1 = Spender mit 1 Faktor
warme Ischämiezeit > 40 Minuten	2 = Spender mit 2 Faktoren
Spenderverweildauer im Krankenhaus > 5 Tage	3 = Spender mit 3 Faktoren
	4 = Spender mit 4 Faktoren

modifiziert n. Cameron et al. (76)

Tab. 6.1.2: Donor Risk Index (DRI)

Faktor	
Spenderalter	Spende n. Herz-Kreislauf-Stillstand
ethnische Abstammung	„split-liver“-Transplantation
Körpergröße	Todesursache

Faktoren für eine Leberdysfunktion; modifiziert n. Feng et al. (77)

In den genannten Arbeiten war sowohl ein hoher ECD-Score, als auch ein hoher Donor Risk Index (DRI) mit einem erniedrigtem Patientenüberleben assoziiert.

Dennoch wird die Einbeziehung der als extended-criteria-donors (ECD) bezeichneten Spenderorgane von vielen Autoren als ein wichtiger Ansatz gesehen, um dem Missverhältnis zwischen Patienten auf den Wartelisten und verfügbaren Spenderorganen zu begegnen (41-43). 2006 veröffentlichten Barshes et al. eine Auswertung der UNOS-Datenbank an über 15.000 Patienten, in der sie den Einfluss der Verwendung von ECD auf die Patientensterblichkeit der amerikanischen OLT-Wartelisten untersuchten (41). Dabei konnten die Autoren zeigen, dass die Verwendung der ECD und die Mortalität umgekehrt proportional miteinander korreliert sind. Dies bedeutet, dass eine vermehrte Nutzung marginaler Organe die Sterblichkeit auf den Wartelisten signifikant reduziert. In einer weiteren Studie berichten Renz et al., dass durch Einbeziehung von ECD die Mortalität auf der Warteliste ihres Transplantationszentrums um über 50% abnahm (78). Gleichzeitig wuchs die Zahl der transplantierten Organe um 77%.

Neben der Reduzierung der Mortalität kann durch die Verwendung marginaler Spenderlebern auch die Wartezeit auf den Transplantationslisten verkürzt werden (43). Tector et al. berichten von einer signifikant kürzeren Wartezeit an der Indiana University School of Medicine im Vergleich zu anderen US-amerikanischen Krankenhäusern, nachdem ECD vermehrt zur OLT herangezogen wurden.

Die Etablierung des ECD-Score und des DRI führte somit auch zu einer differenzierteren Einschätzung des Risikos einer schlechten Organfunktion bzw. einer erhöhten Patientenmortalität nach OLT. Die meisten Transplantationszentren sind mittlerweile dazu übergegangen, Spender mit einer erhöhten Risikobewertung bestimmten Empfängern zuzuordnen, um eine optimale Anpassung von Organ und Patient zu gewährleisten (43, 76, 79). Dabei ist insbesondere die Zuordnung von marginalen Organen und Patienten mit niedrigem MELD-Score eine bei der Organallokation immer häufiger durchgeführte Praxis.

Die amerikanische Studie von Schaubel et al. zeigte 2008, dass von den über 28.000 eingeschlossenen Patienten, die Patienten mit niedrigerem MELD-Score signifikant häufiger ein Organ mit hohem DRI transplantiert wurde. Patienten mit hoher Dringlichkeit, also hohem MELD-Score, wurde hingegen eher ein Organ mit niedrigem Index zugeteilt (80). Interessant ist jedoch vor allem, dass Patienten mit geringem MELD-Score durch die Zuordnung eines Organs mit hohem DRI nach OLT ein mehr als dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufzeigten, als die Patienten derselben MELD-Gruppe, die auf der Warteliste verblieben. Patienten mit einem sehr hohen MELD-Score profitierten hingegen signifikant häufiger von der Transplantation einer Leber mit hohem DRI, als die Patienten, welche auf den Wartelisten blieben. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass das oben angesprochene System, einem relativ gesundem Patienten auf der Warteliste ein Organ mit hohem DRI zu transplantieren, zum Einen das Mortalitätsrisiko dieses Patienten unnötig steigere und dass gleichzeitig einem sehr viel kränkerem Patienten eine für ihn möglicherweise lebensrettende Spende vorenthalten werde, da dieses Organ nun nicht mehr zur Verfügung stehe.

Auch durch die Arbeit von Maluf et al. wird eine restriktive Verteilung von Organen mit hohem DRI an Patienten mit hohem MELD-Score in Frage gestellt (81). Zwar zeigte sich in der Arbeit ein hoher MELD-Score mit einem hohem Risiko einer frühen Organdysfunktion assoziiert, allerdings war dieser Sachverhalt unabhängig von der Höhe des DRI.

Der ethische Zwiespalt, ob einem sehr kranken Patienten ggf. auch ein möglicherweise marginales Organ zur Verfügung gestellt werden sollte, und damit eine erhöhte Mortalität nach OLT in Kauf zu nehmen, wird in einer Arbeit von Pratschke et al. diskutiert (82). Die Autoren verweisen auf das erhöhte Risiko einer schlechten Organfunktion durch einen marginalen Spender und gleichzeitig auf die von Barshes und Renz beschriebene Reduzierung der Wartelistenmortalität. Wegen der teilweise positiven Ergebnisse bei Verwendung von ECD-Lebern und den Schwierigkeiten bei der Organallokation fordern die Autoren ein neues Modell zur individuellen Risikoabschätzung von Spender- und Empfängerkonstellationen.

Wie beschrieben sind die Kriterien, die einen „geeigneten“ von einem „ungeeigneten“ Spender unterscheiden, in der Literatur nicht einheitlich. Das Spenderalter, als ein möglicher Risikofaktor, wird dabei in den meisten Arbeiten mit der Organfunktion korreliert (44, 83, 84).

Tector et al. untersuchten das Transplantatüberleben an 571 Patienten, die zwischen 2001 und 2005 eine Lebertransplantation erhielten (43). 60 Patienten erhielten ein Organ eines über 60 Jahre alten Spenders. Die Autoren berichten von einem signifikant erniedrigtem Patienten- und Transplantatüberleben dieser Gruppe im Vergleich zu den Patienten, die mit einem jüngeren Organ versorgt wurden.

In einer weiteren, großen Studie an über 3000 Patienten wiesen Busuttil et al. ebenfalls eine schlechtere Organfunktion beziehungsweise ein erniedrigtes Patientenüberleben bei einem erhöhten Spenderalter nach (46). In der untersuchten Kohorte kam es zu einem schrittweisen Anstieg der Mortalität mit erhöhtem Spenderalter. Ein Spenderalter über 60 Jahre war jedoch nicht mit einer niedrigeren Mortalität korreliert, als ein Alter zwischen 55 und 60 Jahre.

Wenngleich sich diese Ergebnisse mit anderen, älteren Studien decken (85, 86), gibt es doch eine Reihe von Arbeiten, in denen ein hohes Spenderalter nicht zwangsläufig mit schlechter Transplantatfunktion oder erhöhter Patientenmortalität einhergeht.

Anderson et al. fanden in ihrer 2008 veröffentlichten Studie keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Endpunkten Patienten- und Transplantatüberleben (50). Zwischen 1990 und 2007 erhielten 650 Patienten eine Lebertransplantation von Spendern unter 60 Jahren, 91 Patienten von Spendern über 60 Jahren. Weder in der ein-, drei-, oder fünf-Jahresuntersuchung zeigten sich statistisch relevante Nachteile im Patienten- oder Transplantatüberleben. Interessanterweise war das Outcome dabei nicht vom MELD-Score der Patienten abhängig, was die Autoren dazu veranlasste, auch für sehr kranke Patienten eine Transplantation mit älteren Spenderorganen zu empfehlen. Zusätzlich zeigen die Daten, dass seit 2001 generell ein signifikant gebessertes Überleben verzeichnet werden konnte. Die Autoren führen dies auf eine verbesserte Allokation mit kürzeren Ischämiezeiten zurück.

Segev et al. berichten von sehr guten Ergebnissen bei der Verwendung von älteren Spenderlebern, empfehlen jedoch Spenderorgane dem jeweiligen Empfänger nach bestimmten Kriterien zuzuordnen (79). So fanden sie zwischen den Studiengruppen keine statistisch relevanten Unterschiede des Patientenüberlebens, wenn der Empfänger des Spenderorgans unter 45 Jahre alt war, einen Body-Mass-Index von <35 hatte, die kalte Ischämiezeit unter 8 Stunden betrug und als Erkrankungsursache keine Hepatitis C vorlag.

Gastaca et al. verglichen 55 Lebertransplantationen von Spendern über 70 Jahren mit 422 von Spendern unter 70 Lebensjahren (87). Die Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant in initialer Funktion, Retransplantationsraten und Patientenüberleben.

In Tabelle 6.1.3 sind die in dieser Arbeit genannten Studien, die den Einfluss des Spenderalters auf die Transplantatfunktion bzw das Patientenüberleben untersuchen, zusammengefasst.

Tab. 6.1.3: Einfluss des Spenderalters auf die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben

Studie	Patientenzahl*	Überleben	Funktion
Tector, 2006 (43)	571	↓	↓
Busuttil, 2005 (46)	3200	↓	↓
Moore, 2005 (49)	483	↓	↓
Agnes, 1996 (85)	75	↓	↓
Anderson, 2008 (50)	741	∅	∅
Segev, 2007 (79)	23763	∅	∅
Gastaca, 2005 (87)	477	∅	∅
Borchert, 2005 (51)	76	∅	∅

*Patientenzahl: alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, ↓ negativer Einfluss, ∅ kein Einfluss

Für die in dieser Arbeit untersuchten Gruppen der unter 50-, 50 bis 59-, 60 bis 69- und über 69-jährigen Spender ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Patienten- oder Transplantatüberleben. Es bestand keine Korrelation zwischen Alter des Spenders und initialer Organfunktion. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein erhöhtes Spenderalter alleine kein Ausschlusskriterium für eine Transplantation sein muss.

Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des MELD-Scores in den vier Spendergruppen. Da sich weder Patienten- noch Transplantatüberlebensraten in der untersuchten Population statistisch relevant unterschieden, ist eine grundsätzliche Ablehnung von Spendern älteren Alters für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und denen der genannten Studien nicht sinnvoll.

Welche Ursachen das erhöhte Auftreten von ITBL bei Transplantierten der ältesten Spendergruppe hat, soll im Folgenden diskutiert werden. Zusätzlich wird analysiert, welche pathologischen Veränderungen die Leber im Alter durchmacht und welche Schlussfolgerungen hieraus für die Transplantationsmedizin zu ziehen sind.

6.2. Pathophysiologische Veränderung der Leberfunktion im Alter

Mit zunehmendem Lebensalter verändert sich Anatomie und Funktion der Organsysteme durch unterschiedliche, zum Teil noch nicht völlig verstandene Mechanismen (88). Eine der beschriebenen Strukturveränderungen der Leber ist der Volumenverlust durch eine abnehmende Organperfusion. Dieser wird im Vergleich von über 65- zu unter 40-jährigen Individuen mit bis zu 35% beschrieben (89). Beispiele für ultrastrukturelle Veränderungen sind eine geringere Dichte an rauhem endoplasmatischem Retikulum oder eine abnehmende Anzahl an Lysosomen (90). Dies scheint eine geringere Produktion spezifischer Proteine zur Folge zu haben. In der Ratte ließ sich zum Beispiel eine geringere Glukose-6-Phosphatase-Produktion nachweisen.

Als wichtiger Einfluss auf das Altern wird außerdem die abnehmende Fähigkeit des Körpers gesehen, bestimmte Hitzeschockproteine zu bilden (91, 92). Darüber hinaus beschreiben mehrere Autoren die andauernde Schädigung des Erbguts durch freie Radikale bzw. reaktive Sauerstoffspezies (ROS) als wichtigen Bestandteil des Alterungsprozesses (93-96).

Die Übersichtsarbeit von Anantharaju fasst wesentliche allgemeine und spezielle Veränderung des Körpers und im Speziellen der Leber zusammen. Den Autoren zufolge betrifft die Schädigung der DNA durch ROS vor allem den Ort ihrer Entstehung, die mitochondriale DNA. Zudem kommt es durch die ROS zu Veränderungen der Proteinstrukturen der Leber und anderer Organsysteme. Antioxidative Enzyme wie Glutathion und die Superoxiddismutase sind Beispiele für Schutzmechanismen gegen ROS und die Schädigung des Erbguts. Nach Meinung der genannten Autoren nimmt deren Aktivität jedoch im Alter ab.

Zweifel an dieser Annahme kommen jedoch durch die Arbeit von Santori et al. auf (97). Die Autoren bestimmten Glutathion aus Leberbiopsien von alten und jüngeren Spendern. Die Proben wurden kurz vor Organentnahme und vor der Reperfusion der transplantierten Leber entnommen. Zwar zeigte sich in der Probe vor Transplantation eine signifikant niedrigere Glutathionkonzentration, jedoch unterschieden sich die Proben im Vergleich der älteren zur jüngeren Gruppen nicht signifikant.

Weiterer wesentlicher Mechanismus des Alterns ist die Verkürzung der Telomere und die abnehmende Aktivität der Telomerase (98, 99). Dies scheint ein normaler evolutionärer Prozess zu sein, um Mutationen und ungehinderte Replikationen von Körperzellen zu verhindern (94). Normalerweise verlieren die somatischen Zellen nach der Geburt relativ schnell ihre Telomeraseaktivität. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Enzymaktivität in der Leber während des Lebens konstant bleibt, bzw. dass das Organ die Aktivität in bestimmten Situationen wieder erhöhen kann.

In einem Tierversuchsmodell mit Ratten von Kang et al. wird von einer konstanten Aktivität in gesunden jungen und alten Lebern berichtet, die Telomeraseaktivität im Gegensatz zu anderen Organen mit fortschreitendem Alter also nicht abnimmt (100). Yamaguchi et al. stellten fest, dass es im Bereich von zirrhotisch umgebauten Leberarealen zu regenerativen Bereichen kommt, und dass die Telomeraseaktivität in diesen Bereichen unabhängig vom Alter erhöht war. Interessanterweise wurde zudem nach partieller Hepatektomie eine deutlich erhöhte Telomeraseaktivität gemessen (101).

Die beschriebene Regenerationsfähigkeit der Leber ist nach Meinung einiger Autoren ein Hinweis darauf, dass die Leber nicht die gleichen strukturellen Veränderungen wie andere Organsysteme durchläuft (102). Ob die Strukturveränderungen Einfluss auf die Leberfunktion haben, und ob sich hieraus Schlussfolgerungen für die Transplantatfunktion treffen lassen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

In ihrer Übersichtsarbeit argumentieren Schmucker et al., dass mit zunehmenden Alter, die Leber durch hohen oxidativen Stress, fehlende DNA-Reperaturmaßnahmen und den Verlust der Telomere einen Teil ihrer Regenerationsfähigkeit verliere und dass die beschriebenen Veränderungen auch Faktoren für die Transplantatfunktion nach OLT sein könnten (103). In einer weiteren Arbeit wird die abnehmende Regenerationsfähigkeit unter anderem mit einer geringeren Stimulation der Hepatozyten durch bestimmte Wachstumsfaktoren begründet (104, 105). Diese Erkenntnisse stammen jedoch zum größten Teil aus Arbeiten am Tiermodell. Hinreichende Erkenntnisse am Menschen zu Veränderungen der Zellreaktion auf stimulierende Faktoren fehlen nach Meinung der Autoren.

In Bezug auf das Outcome nach Lebertransplantation im hohen Alter weisen Schmucker et al. auf die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse am Tiermodell hin. So konnte eine Arbeit eine erhöhte Laktatdehydrogenase-Sekretion und auch eine größere Zellzerstörung bei älteren Ratten nach einem Hypoxie-/Reperfusionsschaden nachweisen. In einer anderen Studie bestätigten sich diese Ergebnisse nicht, und auch die Gallensekretion zeigte sich nicht vermindert (106, 107).

Ob der beschriebene Verlust an Lebermasse überhaupt mit einem Verlust an zellulärer Funktionsfähigkeit einhergeht, scheint nicht geklärt. So fanden sich Hinweise auf eine geringere Bindung bestimmter Proteine durch Hepatozyten in der alternden Leber. Die biliäre Sekretion derselben Proteine war jedoch nicht eingeschränkt (103). Untersuchungen zur Synthesefunktion der Leber sind in der Literatur ebenfalls nicht eindeutig. Während einige Arbeiten eine verminderte Albuminsynthese und Gallenproduktion im Alter postulieren, bestätigen andere Autoren dies nicht oder wiesen nur sehr geringe Veränderungen nach (108, 109).

Auch die Abnahme der Organperfusion scheint nicht zwangsläufig mit einer schlechteren Funktion zu korrelieren. Durch verschiedene Arbeiten konnte im Tierversuchsmodell mit Ratten gezeigt werden, dass sich, trotz einer reduzierten Perfusion insgesamt, der Blutfluss in den Lebersinus der „alten“ Ratte nicht verändert (110). Schmucker et al. untersuchten außerdem die Veränderungen im Lebermetabolismus. Hinweise aus Rattenmodellen, wonach es mit zunehmendem Alter zu einem verminderten Phase-I-Metabolismus kommt, ließen sich nicht eindeutig beim Menschen nachweisen bzw. waren in den Untersuchungen statistisch irrelevant (111). Demgegenüber steht eine Arbeit von Sontaniemi et al., die einen stark verminderten Antipyrinstoffwechsel (= Abbau des nichtsteroidalen Entzündungshemmers Phenazon) mit zunehmenden Alter nachwies (112).

Die oben beschriebenen Veränderungen, wie abnehmender Arznei- und Giftstoffmetabolismus oder der Verlust an DNA-Reparaturmechanismen, ist nach Meinung verschiedener Autoren ursächlich für die abnehmende Regenerationsfähigkeit der alten Leber und Grund einer erhöhten Anfälligkeit für bestimmte Erkrankungen (103, 113, 114). Es erscheint jedoch bei der derzeitigen Studienlage schwierig die Ergebnisse der genannten Arbeiten auf die Transplantationsmedizin zu übertragen, zumal ein Großteil

der Publikationen auf Untersuchungen am Rattenmodell beruht. Als gesichert wird bisher lediglich das schlechtere Outcome durch die Verwendung älterer Spenderorgane bei Hepatitis C Virusinfektionen gesehen (25, 115). Weitere Untersuchungen zu diesem Thema erscheinen wünschenswert, gerade weil die Verwendung älterer Organe längst einen so gewichtigen Stellenwert eingenommen hat. Interessant sind diesbezüglich einige jüngere Arbeiten, die immunologische Veränderung älterer Individuen untersuchten.

Verschiedene Autoren nehmen an, dass die Zellen von älteren Spendern eine höhere Immunogenität besitzen als die von jüngeren, und dass diese Organe dadurch häufiger von einer akuten Abstoßung bedroht seien, bzw. eine schlechtere initiale Organfunktion besäßen (116, 117).

Als entscheidender Mechanismus hierfür wird die Antigenpräsentation durch dendritische Zellen gesehen. Im Tierversuchsmodell aber auch beim Menschen konnte eine erhöhte Aktivität dieser Zellen in gesunden alten Individuen nachgewiesen werden. Die erhöhte Aktivität geht möglicherweise mit einer vermehrten Aktivierung von T-Zellen und damit einer verstärkten Immunantwort nach Transplantation einher (118-120).

Dem Sachverhalt gegenüber steht jedoch eine geringere Rate an akuten Abstoßungsreaktionen in älteren Empfängern. Ursachen hierfür sind vermutlich eine geringere Anzahl an naiven T-Zellen, eine höhere Konzentration an T-Suppressor-Zellen, alterierte Signalwege der T-Zell-Stimulation und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der medikamentösen Immunsuppression in älteren Individuen (117). Gleichzeitig berichten dieselben Autoren von einem erhöhten Auftreten an chronischen Abstoßungen. Gründe hierfür scheinen zum Beispiel in einer höheren Konzentration von T-Gedächtniszellen und einer insgesamt gesteigerten hormonellen Immunaktivität zu liegen. Globerson et al. konnten diesbezüglich erhöhte Werte der proinflammatorischen Peptide Interleukin 6 und des Tumor-Nekrose-Faktor- α in älteren Patienten ihrer Studiengruppe messen (121).

Zusammenfassend scheint die aktuelle Studienlage unübersichtlich. In einer großen US-amerikanischen Untersuchung an nephrologischen Patienten fanden sich geringere Konzentrationen an „Panel-Reactive-Antibodies“ im Vergleich von alten zu jüngeren Erkrankten. Andere Autoren beschreiben eine erhöhte Konzentration an Anti-Spender-

Antikörpern gegen Merkmale des humanen Leukozytenantigen- (HLA-) Systems in älteren Patienten (122, 123).

Zweifelloos ist es wünschenswert, dass weitere Studien durchgeführt werden, um die immunologischen Reaktionen des Körpers nach Lebertransplantation besser zu verstehen. Eine therapeutische Optimierung scheint insbesondere in der individuellen Anpassung von Organ und Empfänger möglich.

6.3. Einfluss der kalten Ischämiezeit auf die Transplantatfunktion

Die kalte Ischämiezeit wird als eigenständiger Risikofaktor für eine schlechte initiale Transplantatfunktion gesehen (44, 45, 124). Wie bereits beschrieben, akzeptieren die meisten Transplantationszentren daher keine Ischämiezeiten von mehr als zwölf Stunden. Ob jedoch ältere Spenderorgane empfindlicher für längere Ischämiezeiten sind, bzw. ob der Hypoxieschaden dieser Spendergruppe größer ist als bei „jüngeren“ Organen, ist nach der aktuellen Studienlage umstritten. Neben den oben genannten, sehen verschiedene Studien eine Korrelation zwischen Spenderalter, Hypoxieschaden und schlechter Organfunktion (125-127). In einer retrospektiven Auswertung der UNOS Datenbank von über 18.000 Lebertransplantationen beschreiben die Autoren einen additiven Effekt von kalter Ischämiezeit und Spenderalter auf die Organfunktion und das Patientenüberleben (128). Demnach war das Risiko eines Transplantatversagens um mehr als 92% erhöht, wenn das Spenderalter mehr als 60 Jahre und die kalte Ischämiezeit über zwölf Stunden betrug. Das Risiko betrug jedoch nur 57% bei jüngeren Spendern und gleich hoher Ischämiezeit. Eine italienische Studie konnte nachweisen, dass eine Ischämiezeit von weniger als sieben Stunden vor allem bei älteren Spenderorganen mit einer signifikant besseren Organfunktion korreliert war (129). Reese et al. wiesen 2008 einen statistischen Zusammenhang zwischen einer verlängerten kalten Ischämiezeit, einem Spenderalter über 45 Jahre und einem Transplantatversagen drei Monate nach OLT nach (124). Dabei war die Organfunktion insbesondere in der Kombination von hohem Spenderalter und langer Ischämiezeit kompromittiert.

Martins et al. hingegen kommen in ihrer 2011 veröffentlichten Arbeit zu anderen Ergebnissen (88). Das Studiendesign ihrer Arbeit bestand aus zwei Gruppen, Patienten mit Spendern über 65 Jahren und Spendern unter 65 Jahren. Die beiden Gruppen wurden unter anderem anhand der kalten Ischämiezeit von über acht Stunden und unter acht Stunden verglichen. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede für die initiale Organfunktion, Abstoßungsreaktionen oder das Patienten- bzw. Transplantatüberleben.

Auch durch andere Studien wird der Zusammenhang von Spenderalter und Ischämiezeit auf die Transplantatfunktion in Frage gestellt. In einer weiteren großen Auswertung der UNOS Datenbank wurde 2007 zwar der negative Einfluss einer langen Ischämiezeit auf die Transplantatfunktion bestätigt, es ergab sich jedoch kein additiver bzw. verstärkender Effekt eines höheren Spenderalters auf die Organfunktion (130).

Zusammenfassend lässt sich aus den genannten Studien schließen, dass eine erhöhte kalte Ischämiezeit grundsätzlich mit einem erhöhtem Risiko einer schlechteren initialen Organfunktion nach OLT verbunden ist. Ob jedoch speziell ältere Spenderorgane eine erhöhte Vulnerabilität diesbezüglich aufzeigen, ist gerade nach der Veröffentlichung neuer Studien nicht abschließend geklärt. Weitere Untersuchungen zu diesem Einfluss, auch in Bezug auf die pathophysiologischen Änderungen der alternden Leber, sind erforderlich. Die Ergebnisse dieser Arbeit, mit einer durchschnittlichen kalten Ischämiezeit von neun Stunden, betonen dabei die Wichtigkeit einer raschen Organallokation. Die Ischämiezeiten unterschieden sich nicht signifikant in den vier Gruppen. Es kann davon ausgegangen werden, dass mit der erreichten Zeit von durchschnittlich neun Stunden eine sichere Transplantation mit akzeptablen Ergebnissen auch bei älteren Spendern möglich ist.

6.4. Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL)

Biliäre Komplikationen stellen einen großen Risikofaktor für das Transplantat- und Patientenüberleben dar und treten bei über 10% aller Lebertransplantierten auf (131, 132). Frühe postoperative Komplikationen können sich unter anderem als Strikturen und Insuffizienzen zeigen. Sie sind meist technischer Natur und nehmen mit den beschriebenen Fortschritten der Transplantationsmedizin in ihrer Inzidenz ab (66). Gallenwegskomplikationen, die Monate oder Jahre nach OLT auftreten, betreffen die chirurgischen Anastomosen, die Papilla duodeni und die intra- bzw. extrahepatischen Gallenwege. Sie sind eine der häufigsten Spätkomplikationen nach Lebertransplantation (133).

In der Literatur gibt es keine einheitlichen Definitionen dieser Komplikationen. Die Begriffe ITBL, „non-anastomotic stricture“ oder „intrahepatic biliary stricture“ werden häufig synonym für Strikturen, Ektasien oder Nekrosen der Gallenwege verwendet. Eine weitere, gängige Komplikation ist die Ischämische Biliäre Läsion (IBL), die in Abgrenzung zur ITBL diagnostiziert wird, wenn eine arterielle Thrombose bzw. ein arterieller Verschluss ursächlich gesichert ist (134). Ursachen einer ITBL sind ebenso uneinheitlich definiert, wie die Begriffe selbst. Guichelaar et al. nennen in ihrer Arbeit die in Tabelle 6.4 gelisteten Ätiologien, zählen hier jedoch auch A. hepatica Thrombosen mit dazu.

Tab. 6.4: Ursachen für Ischemic Type Biliary Lesions

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| • Kalte Ischämiezeit | • Primär sklerosierende Cholangitis |
| • Thrombose A. hepatica | • Cytomegalievirusinfektion |
| • Warme Ischämiezeit | • ABO-Inkompatibilität |
| • Reperfusionsschaden | • Abstoßungsreaktionen |
| • Hepatitis C Virus Infektion | |

modifiziert n.: Guichelaar et al. (133)

Andere Autoren stellen die Diagnose ITBL nur in Abwesenheit bestimmter postoperativer Komplikationen wie intrahepatische Thrombosen, ABO-Inkompatibilität oder das Wiederauftreten einer PSC (135). Heidenhain et al. haben in ihrer 2010 veröffentlichten Untersuchung Ursachen für das Auftreten einer ITBL gesucht. In einer retrospektiven Auswertung von über 1800 Patienten, die zwischen 1988 und 2005 an der Charité transplantiert wurden, waren ein erhöhtes Spenderalter und eine verlängerte kalte Ischämiezeit mit einem erhöhten Auftreten einer ITBL korreliert. Die Verwendung von Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate als Konservierungslösung bei der Spenderorganengewinnung war der sogenannten „University of Wisconsin-“ Lösung signifikant überlegen und mit einer geringeren Inzidenz an ITBL assoziiert. Zusätzlich zeigte sich, dass eine Druckperfusion der Leberarterien nach Organentnahme mit einem geringeren Auftreten einer ITBL verbunden ist. Ein Child-C-Stadium wurde als einziger Empfängerfaktor gefunden, der mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer ITBL einherging. Nicht assoziiert war das Auftreten einer ITBL hingegen mit einer CMV-Infektion, der zur Transplantation führenden Grunderkrankung oder der operativen Technik. Wie oben beschrieben, wurde die Diagnose ITBL in der Arbeit von Heidenhain et al. nur gestellt, wenn andere postoperative Komplikationen und die PSC als primäre Grunderkrankung ausgeschlossen werden konnten.

Andere Autoren fassen diese Definition weiter und kommen daher auch zu anderen Ergebnissen. Guichelaar et al. beschreiben in ihrer Studie an über 700 Patienten ein erhöhtes Auftreten einer ITBL nach autoimmuner Hepatitis und arterieller Thrombose (133). Das Auftreten einer CMV-Infektion ist bei mehreren Autoren mit einer erhöhten ITBL-Inzidenz assoziiert (136, 137). Das Spenderalter als eigenständiger Risikofaktor wird nur in wenigen Studien untersucht. Andere Studien bestätigen die von Heidenhain et al. beschriebenen Ergebnisse nicht, haben zum Teil aber auch nicht explizit auf diesen Einfluss hin untersucht (133, 138, 139).

Die bisher sehr dünne Studienlage zur Korrelation von Spenderalter, ITBL und postoperativem Outcome unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zu diesem Thema.

Hinzuzufügen bleibt, dass die genannten Studien aufgrund der recht unterschiedlichen Definitionen relativ schlecht miteinander vergleichbar sind. Den genannten Arbeiten gemeinsam ist jedoch ein erhöhtes Auftreten von Gallenwegskomplikationen mit steigender kalter Ischämiezeit. Wie bereits beschrieben, haben die meisten Transplantationszentren sehr enge Kriterien diesbezüglich definiert. Das erhöhte Auftreten von Komplikationen des biliären Systems ist ein wichtiger Grund hierfür. Heidenhain et al. empfehlen eine kalte Ischämiezeit von nicht mehr als zehn Stunden. Andere Autoren konnten bei Transplantationen mit kalten Ischämiezeiten von unter 13 Stunden ein deutlich besseres Outcome erreichen (140). Dabei konnten Sanchez-Urdazpal et al. nachweisen, dass es bei einer Ischämiezeit von über 13 Stunden zu einem Anstieg von Gallenwegstrikturen um mehr als 52% kam.

In der vorliegenden Arbeit zeigte die Gruppe der Patienten mit über 69-jährigen Spenderorganen eine statistisch relevante Erhöhung an ITBL. Jedoch war die kalte Ischämiezeit in dieser Studiengruppe im Vergleich zu den anderen nicht signifikant erhöht. Ein Spenderalter unter 69 Jahren war nicht mit einer erhöhten Rate an ITBL verbunden.

6.5. Fazit und Einschränkungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit wiesen keinen negativen Einfluss auf das Patienten- oder Transplantatüberleben durch die Verwendung älterer Spenderlebern nach. Die Abstoßungsrate nach Transplantation älterer Organe war nicht signifikant höher als bei der Verwendung jüngerer Transplantate. Die Überlebensraten zwölf Monate nach Transplantation sind mit denen anderen Studien vergleichbar. Einzig das Auftreten einer ITBL stieg in der ältesten Studiengruppe der über 69-jährigen Spender signifikant an.

Es kann somit geschlussfolgert werden, dass die Verwendung von älteren Spenderorganen einen möglichen Weg darstellt, um den Spendenpool zu erweitern. Dabei unterstützen diese Ergebnisse Arbeiten, die ebenfalls gute Resultate bei der Verwendung marginaler Lebern erzielten. Nicht zuletzt durch die Arbeiten von Tector und Renz scheint es daher nicht verantwortlich zu sein, das Spenderalter als alleinigen Grund gegen eine Spende zu werten, da hierdurch gegebenenfalls die Mortalität und

Wartezeit der Patienten auf den Transplantationslisten steigt. Gerade die Arbeiten, die den Einfluss mehrerer Spenderfaktoren auf die Transplantatfunktion untersuchten, konnten zeigen, dass eine umfassendere Risikobewertung und gegebenenfalls eine individuelle Zuordnung von Spender und Empfänger zu guten Ergebnisse nach OLT führen kann. Ob jedoch ältere Spenderorgane auch für ältere Empfänger oder junge für besonders kranke Patienten optimale Kombinationen ergeben, erscheint angesichts der oben genannten Arbeiten nicht geklärt. Zweifellos bedarf es weiterer Untersuchungen, um die pathophysiologischen Veränderungen der alternden Leber besser zu verstehen. Innovationen durch die Verwendung optimierter Konservierungslösungen, eine individuelle Immunsuppression für bestimmte Patientengruppen oder eine spezielle Spenderbehandlung vor der Organgewinnung werden in Zukunft wichtige Forschungsgebiete bleiben, um die Überlebensraten nach OLT weiter zu verbessern (116, 141, 142). Durch die optimierte Handhabung von Spenderorganen mit möglichst kurzen Ischämiezeiten können Überlebensraten erzielt werden, die mit denen eines „idealen“ Spenders vergleichbar sind (50, 129). Durch die Ergebnisse dieser und anderer Arbeiten erscheint es daher möglich, ältere Lebern nicht zwangsläufig als marginale Organe zu begreifen, sondern als verantwortungsvollen Ansatz den Spenderpool in der Lebertransplantationsmedizin zu erweitern.

Das Follow-up der Studiengruppe bezog sich nur auf zwölf Monate. Wenngleich einige der genannten Studien gute drei- oder fünf- Jahresüberlebensraten nachweisen konnten, bedarf es doch weiterer Studien, die die Langzeitergebnisse der Verwendung älterer Spenderorgane untersuchen. Auf Grund der Studiengröße mit 272 Patienten und der Verteilung dieser Patienten nach Spenderalter ist die Aussagekraft einiger der beschriebenen Ergebnisse begrenzt. Das Auftreten einer ITBL ist eine schwere, aber auch seltene Komplikation nach OLT. In der gesamten Patientengruppe tauchte diese Gallenwegskomplikation elf mal auf, entsprechend 4% aller eingeschlossenen Transplantationen. Obwohl das Auftreten in der ältesten Spendergruppe signifikant erhöht gewesen ist, sind zusätzliche Untersuchungen notwendig, um den Einfluss des Spenderalters auf die ITBL weiter zu klären.

7. Tabellen- & Abbildungsverzeichnis

	Seite
Tab. 2.2: Indikation zur Lebertransplantation	9
Abb. 2.2: Entwicklung der OLT- Wartelisten	11
Tab. 2.3: Spender-assoziierte Risikofaktoren einer Leberdysfunktion	13
Abb. 2.3: Entwicklung der OLT- Warteliste	14
Abb. 4.1: Berechnung MELD-Score n. Wiesner et al.	17
Tab. 4.1.6: Erfassung der Transplantatfunktion	24
Abb. 4.2.2: Radiologisches Bild einer ITBL	27
Tab 4.3.1: Einteilung und histologische Zeichen der akuten Abstoßung	29
Tab. 4.3.2: Klassifikation chirurgischer Komplikationen	30
Tab. 5.1: Spenderdaten	32
Tab. 5.2.1: Patientendaten	33
Tab. 5.2.2: Grunderkrankung	34
Tab. 5.3.1: perioperative Daten	35
Tab. 5.3.2: postoperative Daten	36
Tab. 5.3.3: postoperative Komplikation	37
Tab. 5.4.1: Komplikationen, 12 Monate postoperativ	38
Tab. 5.4.2: 1-Jahres-Patientenüberleben in Abhängigkeit des Spenderalters	39
Abb. 5.4.1: Kaplan-Meier-Kurven des Patientenüberlebens	39
Tab. 5.4.3: 1-Jahres-Organüberleben in Abhängigkeit des Spenderalters	40
Abb. 5.4.2: Kaplan-Meier-Kurven des Organüberlebens	41
Tab. 5.4.4: Leberenzymparameter in Abhängigkeit des Spenderalters	42
Tab. 5.4.5: Cox-Regressionsanalyse des Patientenüberlebens	43
Tab. 6.1.1: Extended Criteria Donor (ECD) Score	44
Tab. 6.1.2: Donor Risk Index (DRI)	45
Tab. 6.1.3: Einfluss des Spenderalters auf die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben	49
Tab. 6.4: Ursachen für Ischemic Type Biliary Lesions	56

8. Abkürzungsverzeichnis

OLT	orthotope Lebertransplantation
ELTR	European Liver Transplant Registry
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
HCC	hepatozelluläres Karzinom
Tx	Transplantation
ECD	extended criteria donors
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PBC	primär billiäre Zirrhose
SBC	sekundär billiäre Zirrhose
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ALAT	Alanin-Aminotransferase
γ-GT; GGT	Gamma-Glutamyltransferase
A.	Arteria
V.	Vena
UW-Lösung	University of Wisconsin-Lösung
AP	alkalische Phosphatase
S-Na	Serum-Natrium
ITBL	ischemic type biliary lesions
IBL	Ischämische Biliäre Läsion
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
SAB	Subarachnoidalblutung
MELD	Model of End-stage Liver Disease
INR	International Normalized Ratio
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
DRI	Donor Risk Index
UNOS	United Network for Organ Sharing
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
CMV	Cytomegalie Virus

9. Literaturverzeichnis

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 Dec; 117:659-76.
2. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology.* 1982 Sep-Oct;2(5):614-36.
3. Schmidt J, Muller SA, Mehrabi A, Schemmer P, Buchler MW. [Orthotopic liver transplantation. Techniques and results]. *Chirurg.* 2008 Feb;79(2):112-20.
4. Wood RP, Ozaki CF, Katz SM, Monsour HP, Jr., Dyer CH, Johnston TD. Liver transplantation. The last ten years. *Surg Clin North Am.* 1994 Oct;74(5):1133-54.
5. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979 Nov 17;2(8151):1033-6.
6. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med.* 1981 Jul 30;305(5):266-9.
7. Cosimi AB, Cho SI, Delmonico FL, Kaplan MM, Rohrer RJ, Jenkins RL. A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection. *Transplant Proc.* 1987 Feb;19(1 Pt 3):2431-3.
8. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M, et al. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc.* 1987 Oct;19(5 Suppl 6):4-8.
9. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama M, Goto T, Okuhara M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo).* 1987 Sep;40(9):1249-55.
10. Griffith BP, Shaw BW, Jr., Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1985 Mar;160(3):270-2.
11. Scherer R, Giebler R, Erhard J, Lange R, Gunnicker M, Schmutzler M, et al. A new method of veno-venous bypass during human orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia.* 1994 May;49(5):398-402.
12. Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J.* 1968 Nov 30;4(5630):535-40.
13. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg.* 1989 Nov;210(5):649-52.
14. Busque S, Esquivel CO, Concepcion W, So SK. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1998 Jan 15;65(1):77-82.

15. Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M, et al. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int*. 1997;10(2):109-12.
16. Cofer JB, Klintmalm GB, Howard TK, Morris CV, Husberg BS, Goldstein RM, et al. A comparison of UW with Eurocollins preservation solution in liver transplantation. *Transplantation*. 1990 Jun;49(6):1088-93.
17. Neuhaus P, Neuhaus R, Pichlmayr R, Vonnahme F. An alternative technique of biliary reconstruction after liver transplantation. *Res Exp Med (Berl)*. 1982;180(3):239-45.
18. Gutgemann A, Schriefers KH, Esser G, Lee TS, Paquet KJ, Kaufer C. [Report of experience with homologous liver transplantation]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1969 Aug 29;94(35):1713-7.
19. DSO DSO. 2009 [cited 2009 30.03.]; Available from: <http://www.dso.de/>
20. ELTR. 2009 [cited 2009 30.03.]; Available from: http://www.eltr.org/publi/results.php3?id_rubrique=44
21. Consensus Conference on Indications of Liver Transplantation. Paris, France, June 22-23, 1993. *Hepatology*. 1994 Jul;20(1 Pt 2):1S-68S.
22. UNOS.org. Liver Kaplan-Meier Patient Survival Rates For Transplants Performed : 1997 - 2004. 20.03.09 [cited 30.03.2009]; Available from: <http://www.optn.org/latestData/rptStrat.asp>
23. Registry ELT. Patient and Graft Survival following Liver Transplantation in Europe. [cited 31.05.2009]; Available from: http://www.eltr.org/publi/results.php3?id_rubrique=44
24. Pfitzmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int*. 2008 Mar;21(3):234-46.
25. Pratschke J, Mittler J, Neuhaus P. [Expanding the liver donor pool through extended-criteria donation]. *Chirurg*. 2008 Feb;79(2):130-4.
26. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Dec;14(12):1694-707.
27. Wiesner RH. Patient selection in an era of donor liver shortage: current US policy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jan;2(1):24-30.
28. Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps Declere A, Saliba F, et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg*. 1989 Jul;76(7):722-4.
29. Miller CM. Regulation and oversight of adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003 Oct;9(10 Suppl 2):S69-72.
30. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]. *Langenbecks Arch Chir*. 1988;373(2):127-30.

31. Renz JF, Yersiz H, Reichert PR, Hisatake GM, Farmer DG, Emond JC, et al. Split-liver transplantation: a review. *Am J Transplant.* 2003 Nov;3(11):1323-35.
32. Busuttil RW, Goss JA. Split liver transplantation. *Ann Surg.* 1999 Mar;229(3):313-21.
33. Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR, Seu P, Smith CV, Markowitz JS, et al. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. *Transplantation.* 1997 Sep 27;64(6):871-7.
34. Rogiers X, Malago M, Gawad KA, Kuhlencordt R, Froschle G, Sturm E, et al. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation.* 1996 Apr 15;61(7):1059-61.
35. Andorno E, Genzone A, Morelli N, Mondello R, Colledan M, Gridelli B, et al. One liver for two adults: in situ split liver transplantation for two adult recipients. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1420-2.
36. Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H, Castaing D, Majno P, Adam R, et al. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. *Ann Surg.* 1996 Dec;224(6):737-46; discussion 46-8.
37. Gundlach M, Broering D, Topp S, Sterneck M, Rogiers X. Split-cava technique: liver splitting for two adult recipients. *Liver Transpl.* 2000 Nov;6(6):703-6.
38. Humar A, Ramcharan T, Sielaff TD, Kandaswamy R, Gruessner RW, Lake JR, et al. Split liver transplantation for two adult recipients: an initial experience. *Am J Transplant.* 2001 Nov;1(4):366-72.
39. Azoulay D, Samuel D, Adam R, Savier E, Karam V, Delvard V, et al. Paul Brousse Liver Transplantation: the first 1,500 cases. *Clin Transpl.* 2000:273-80.
40. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg.* 2003 Oct;238(4):496-505; discussion 6-7.
41. Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant.* 2007 May;7(5):1265-70.
42. Foster R, Zimmerman M, Trotter JF. Expanding donor options: marginal, living, and split donors. *Clin Liver Dis.* 2007 May;11(2):417-29.
43. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, et al. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg.* 2006 Sep;244(3):439-50.
44. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003 Jul;9(7):651-63.
45. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Oct;20(4 Pt 1):829-38.

46. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* 2005 Jun;241(6):905-16; discussion 16-8.
47. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl.* 2003 Nov;9(11):1174-80.
48. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation.* 1996 Jul 15;62(1):62-5.
49. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg.* 2005 Mar;140(3):273-7.
50. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S, et al. Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2008 Dec;207(6):847-52.
51. Borchert D, Glanemann M, Mogl M, Langrehr JM, Neuhaus P. Older liver graft transplantation, cholestasis and synthetic graft function. *Transpl Int.* 2005 Jun; 18(6):709-15.
52. Gruttadauria S, Cintonino D, Mandala L, Musumeci A, Volpes R, Vizzini GB, et al. Acceptance of marginal liver donors increases the volume of liver transplant: early results of a single-center experience. *Transplant Proc.* 2005 Jul-Aug;37(6): 2567-8.
53. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997 Mar;25(3):658-63.
54. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205-13.
55. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):91-6.
56. Neuhaus P, Pfitzmann R. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation. Bremen: UNI-MED SCIENCE; 2005. p. 31-50.
57. Mazziotti A, Cavallari A. Techniques in Liver Surgery. London: Greenwich Medical Media; 1997. p. 268-82.
58. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007 Dec 20;357(25):2601-14.
59. Orons PD, Sheng R, Zajko AB. Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Nov;165(5):1145-9.
60. Settmacher U, Stange B, Haase R, Heise M, Steinmuller T, Bechstein WO, et al. Arterial complications after liver transplantation. *Transpl Int.* 2000;13(5):372-8.

61. Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Li SJ, Shaw BW. Hepatic allograft rescue following arterial thrombosis. Role of urgent revascularization. *Transplantation*. 1991 Jan;51(1):86-90.
62. Cavallari A, Vivarelli M, Bellusci R, Jovine E, Mazziotti A, Rossi C. Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach. *Hepatogastroenterology*. 2001 Jan-Feb;48(37):179-83.
63. Settmacher U, Nussler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2000 Jun;14(3):235-41.
64. Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, Blanchet MC, Boucaud C, Henry L, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transplant*. 2002 Nov;2(10):934-8.
65. Khan TF, Tan YY. Incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 1995 Feb;221(2):208-9.
66. Thethy S, Thomson B, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004 Dec;18(6):647-53.
67. Hampe T, Dogan A, Encke J, Mehrabi A, Schemmer P, Schmidt J, et al. Biliary complications after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2006;20 Suppl 17:93-6.
68. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selves L, Farouk M, Dooley JS, et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg*. 1999 Apr;86(4):447-52.
69. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg*. 1994 Apr;219(4):426-34.
70. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(6):517-24.
71. Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA, Bron KM, Tzakis A, Esquivel CO, et al. Cholangiographic findings in hepatic artery occlusion after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Sep;149(3):485-9.
72. Balderramo D, Navasa M, Cardenas A. Current management of biliary complications after liver transplantation: emphasis on endoscopic therapy. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;34(2):107-15.
73. Demetris A, Batts KP, Dhillon A. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997 Mar;25(3):658-63.
74. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology*. 1958 Aug;35(2):190-9.

75. Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987 Feb;19(1 Pt 3):2378-82.
76. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg.* 2006 Jun;243(6):748-53; discussion 53-5.
77. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr;6(4):783-90.
78. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, Jan D, Varadarajan R, Goldstein M, et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg.* 2005 Oct;242(4):556-63; discussion 63-5.
79. Segev DL, Maley WR, Simpkins CE, Locke JE, Nguyen GC, Montgomery RA, et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology.* 2007 Dec;46(6):1907-18.
80. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008 Feb;8(2):419-25.
81. Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation.* 2006 Dec 27;82(12):1653-7.
82. Pratschke S, Loehe F, Graeb C, Jauch KW, Angele MK. [Usage of Marginal Organs for Liver Transplantation: A Way around the Critical Organ Shortage?]. *Zentralbl Chir.* 2009 Apr;134(2):107-12.
83. Abouna GM. The use of marginal-suboptimal donor organs: a practical solution for organ shortage. *Ann Transplant.* 2004;9(1):62-6.
84. Scuderi V, Ceriello A, Maida P, Aragiusto G, Arenga G, Carfora T, et al. The marginal donor: a single-center experience in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2006 May;38(4):1069-73.
85. Agnes S, Avolio AW, Magalini SC, Grieco G, Castagneto M. Marginal donors for patients on regular waiting lists for liver transplantation. *Transpl Int.* 1996;9 Suppl 1:S469-71.
86. De Carlis L, Colella G, Sansalone CV, Aseni P, Rondinara GF, Slim AO, et al. Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age. *Transplant Proc.* 1999 Feb-Mar;31(1-2):397-400.
87. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, Errazti G, Hernandez M, Gonzalez J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3851-4.

88. Martins PN, Chang S, Mahadevapa B, Martins AB, Sheiner P. Liver grafts from selected older donors do not have significantly more ischaemia reperfusion injury. *HPB (Oxford)*. 2011 Mar;13(3):212-20.
89. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*. 1989 Feb;9(2):297-301.
90. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998 Sep;53(5):B315-20.
91. Lee YK, Manalo D, Liu AY. Heat shock response, heat shock transcription factor and cell aging. *Biol Signals*. 1996 May-Jun;5(3):180-91.
92. Verbeke P, Fonager J, Clark BF, Rattan SI. Heat shock response and ageing: mechanisms and applications. *Cell Biol Int*. 2001;25(9):845-57.
93. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Sep 1;90(17):7915-22.
94. Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging Liver. A review. *Gerontology*. 2002 Nov-Dec;48(6):343-53.
95. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*. 1998 Apr;78(2):547-81.
96. Richter C, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Sep;85(17):6465-7.
97. Santori G, Andorno E, Morelli N, Gianelli Castiglione A, Casaccia M, Saltalamacchia L, et al. Impact of ischemia/reperfusion on transplanted livers procured from elderly cadaveric donors. *Transplant Proc*. 2004 Dec;36(10):2909-13.
98. Fossel M. Telomerase and the aging cell: implications for human health. *JAMA*. 1998 Jun 3;279(21):1732-5.
99. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 1985 Dec;43(2 Pt 1):405-13.
100. Kang HK, Kim MS, Kim ND, Yoo MA, Kim KW, Kim J, et al. Downregulation of telomerase in rat during the aging process. *Mol Cells*. 1999 Jun 30;9(3):286-91.
101. Yamaguchi Y, Nozawa K, Savovsky E, Hayakawa N, Nimura Y, Yoshida S. Change in telomerase activity of rat organs during growth and aging. *Exp Cell Res*. 1998 Jul 10;242(1):120-7.
102. Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;2011:526379.
103. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp Gerontol*. 2005 Aug-Sep;40(8-9):650-9.

104. Iakova P, Awad SS, Timchenko NA. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest. *Cell*. 2003 May 16;113(4):495-506.
105. Sawada N, Ishikawa T. Reduction of potential for replicative but not unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from aged as compared to young rats. *Cancer Res*. 1988 Mar 15;48(6):1618-22.
106. Gasbarrini A, Simoncini M, Di Campli C, De Notariis S, Colantoni A, Pola P, et al. Ageing affects anoxia/reoxygenation injury in rat hepatocytes. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Oct;33(10):1107-12.
107. Le Couteur DG, Rivory LP, Pond SM. The effects of aging and nutritional state on hypoxia-reoxygenation injury in the perfused rat liver. *Transplantation*. 1994 Sep 15;58(5):531-6.
108. Durnas C, Loi CM, Cusack BJ. Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinet*. 1990 Nov;19(5):359-89.
109. Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals--sexagenarians through centenarians. *Clin Chem*. 1992 Jun;38(6):1167-85.
110. Vollmar B, Pradarutti S, Richter S, Menger MD. In vivo quantification of ageing changes in the rat liver from early juvenile to senescent life. *Liver*. 2002 Aug;22(4):330-41.
111. Schmucker DL, Woodhouse KW, Wang RK, Wynne H, James OF, McManus M, et al. Effects of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 Oct;48(4):365-74.
112. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Mar;61(3):331-9.
113. Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;526379.
114. Timchenko NA. Aging and liver regeneration. *Trends Endocrinol Metab*. 2009 May;20(4):171-6.
115. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, Berenguer J, Neuhaus P, Castaing D, et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation*. 2006 Jan 15;81(1):7-14.
116. Martins PN, Chandraker A, Tullius SG. Modifying graft immunogenicity and immune response prior to transplantation: potential clinical applications of donor and graft treatment. *Transpl Int*. 2006 May;19(5):351-9.
117. Martins PN, Pratschke J, Pascher A, Fritsche L, Frei U, Neuhaus P, et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation*. 2005 Jan 27;79(2):127-32.
118. Castle SC, Uyemura K, Crawford W, Wong W, Makinodan T. Antigen presenting cell function is enhanced in healthy elderly. *Mech Ageing Dev*. 1999 Mar 1;107(2):137-45.

119. Ordemann R, Hutchinson R, Friedman J, Burakoff SJ, Reddy P, Duffner U, et al. Enhanced allostimulatory activity of host antigen-presenting cells in old mice intensifies acute graft-versus-host disease. *J Clin Invest.* 2002 May;109(9):1249-56.
120. Sidman CL, Luther EA, Marshall JD, Nguyen KA, Roopenian DC, Worthen SM. Increased expression of major histocompatibility complex antigens on lymphocytes from aged mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987 Nov;84(21):7624-8.
121. Globerson A, Effros RB. Ageing of lymphocytes and lymphocytes in the aged. *Immunol Today.* 2000 Oct;21(10):515-21.
122. Cecka JM, Terasaki PI. Optimal use for older donor kidneys: older recipients. *Transplant Proc.* 1995 Feb;27(1):801-2.
123. Rea IM, McNerlan SE, Alexander HD. CD69, CD25, and HLA-DR activation antigen expression on CD3+ lymphocytes and relationship to serum TNF-alpha, IFN-gamma, and sIL-2R levels in aging. *Exp Gerontol.* 1999 Jan;34(1):79-93.
124. Reese PP, Sonawane SB, Thomasson A, Yeh H, Markmann JF. Donor age and cold ischemia interact to produce inferior 90-day liver allograft survival. *Transplantation.* 2008 Jun 27;85(12):1737-44.
125. Adam R, Sanchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transplant Proc.* 1995 Feb;27(1):1181-3.
126. Detre KM, Lombardero M, Belle S, Beringer K, Breen T, Daily OP, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation--United Network for Organ Sharing Registry. *Liver Transpl Surg.* 1995 Sep;1(5):311-9.
127. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl.* 2007 Feb;13(2):227-33.
128. Cassuto JR, Patel SA, Tsoulfas G, Orloff MS, Abt PL. The cumulative effects of cold ischemic time and older donor age on liver graft survival. *J Surg Res.* 2008 Jul;148(1):38-44.
129. Ravaioli M, Grazi GL, Cescon M, Cucchetti A, Ercolani G, Fiorentino M, et al. Liver transplantations with donors aged 60 years and above: the low liver damage strategy. *Transpl Int.* 2009 Apr;22(4):423-33.
130. Segev DL, Kucirka LM, Nguyen GC, Cameron AM, Locke JE, Simpkins CE, et al. Effect modification in liver allografts with prolonged cold ischemic time. *Am J Transplant.* 2008 Mar;8(3):658-66.
131. Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P. Biliary complications following liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2009 Jun;55(6):1540-6.
132. Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001 Nov;7(11 Suppl 1):S46-52.

133. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2003 Jul;3(7):885-90.
134. Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, Gonzalez FX, et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2001 Jun;14(3):129-34.
135. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2010 Jan;23(1):14-22.
136. Colonna JO, 2nd, Shaked A, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid SV, et al. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg.* 1992 Sep;216(3):344-50; discussion 50-2.
137. Kowdley KV, Fawaz KA, Kaplan MM. Extrahepatic biliary stricture associated with cytomegalovirus in a liver transplant recipient. *Transpl Int.* 1996;9(2):161-3.
138. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl.* 2007 May;13(5):708-18.
139. Nakamura N, Nishida S, Neff GR, Vaidya A, Levi DM, Kato T, et al. Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: an analysis of 1,113 liver transplantations at a single center. *Transplantation.* 2005 Feb 27;79(4):427-32.
140. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1992 Jul;16(1):49-53.
141. Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, Pascher A, Faber W, Warnick P, et al. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008 Dec;248(6):1042-50.
142. St Peter SD, Post DJ, Rodriguez-Davalos MI, Douglas DD, Moss AA, Mulligan DC. Tacrolimus as a liver flush solution to ameliorate the effects of ischemia/reperfusion injury following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003 Feb;9(2):144-9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christian Bertram, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Die Verwendung älterer Spenderorgane in der Lebertransplantation - ein Weg zur Lösung des Organmangels?“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

26. Januar 2014

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Christian Bertram hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Faber W, Seehofer D, Puhl G, et al.. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2011; 43:3789-95.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Faber W, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O, Bertram C, Neuhaus P, et al.. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc. 2011 Dec;43(10):3789-95.

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Neuhaus und Herrn Priv. Doz. Dr. med. Johann Pratschke für die Überlassung des interessanten Themas und die Betreuung meiner Promotion. Für die weitere Betreuung und die optimale Unterstützung nach dem Weggang von Herrn Pratschke danke ich Herrn PD Dr. med. Marcus Bahra. Desweiteren gilt Herrn Dr. med. Wladimir Faber besonderer Dank für die unzähligen Tipps und die große Geduld während der Datenakquirierung und des Anfertigens der Arbeit. Herrn Michael Hippler-Benscheidt danke ich für die Unterstützung bei Planung und Erstellung der Statistik.