Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Leberlappen-Lebendspende: Evaluation der Leberregeneration mittels CT und MRT

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leonie Sarah Braum

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A.-J. Lemke

2. Prof. Dr. med. T. Steinmüller

3. Prof. Dr. med. J. Hierholzer

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **5**

1.1 Leberlappen-Lebendspende 5

1.2 Größe des Lebertransplantats 5

1.3 Anatomie der Leber 7

1.4 Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation 8

1.5 Bildgebende Verfahren 10

1.6 Laborwerte nach Leberspende 11

1.7 Immunsuppression nach Leberspende 12

1.8 Regenerationsfähigkeit der Leber 12

1.9 Evaluation des Spenders 13

1.10 Einfluss der Leberlebendspende auf die Lebensqualität des Spenders 14

1.11 Fragestellung 15

2 Methodik **16**

2.1 Patienten 16

2.2 Bildgebung per CT oder MRT 16

2.3 Volumetrie 18

2.4 Statistische Analysen 22

3 Ergebnisse **23**

3.1 Empfänger 23

3.2 Spender 23

3.3 Spender nach Hemihepatektomie rechts (Gruppe RH) 25

3.4 Spender nach linkslateraler Hemihepatektomie (Gruppe LLH) 33

3.5 Vergleich zwischen Volumetrie und intraoperativer Gewichtsbestimmung 34

3.6 Verlauf der Laborparameter 37

4 Diskussion **41**

4.1 Entwicklung der Leberlebendspende in Deutschland 41

4.2 Lebervolumen nach Leberlebendspende 42

4.3 Tägliches Wachstum der Leber 43
4.4 Methodendiskussion 44
4.5 Einflussfaktoren auf die Leberregeneration 46
4.7 Diagnostische Genauigkeit von MRT und CT 48
4.8 Leberfunktion und Bildgebende Verfahren 49

5 Zusammenfassung 50

Literatur 52

Lebenslauf 57

Danksagung 58

Erklärung an Eides Statt 59

1 Einleitung

1.1 Leberlappen-Lebendspende

Die Leberlappen-Lebendspende wurde aufgrund des Mangels an Organen aus Leichenspenden eingeführt. Dabei wird von einem gesunden Spender ein Leberlappen operativ entnommen und dem Empfänger transplantiert. Das fehlende Leberparenchym wird durch die Regeneration der verbleibenden Leberhälfte kompensiert.

Die Leberlappen-Lebendspende wurde in Asien und in den USA entwickelt [1]. Nach dem ersten Erfolg einer Leberspende des linken lateralen Segmentes an ein Kind im Jahr 1989 [2] setzte sich die Leberlappen-Lebendspende in großem Umfang bei der Behandlung von Leberkrankheiten im Endstadium bei pädiatrischen Patienten durch [3]. Die Transplantation des linken Leberlappens bei Erwachsenen war mit einer relativ hohen Morbidität verbunden, da die Spenderorgane zu klein für die Empfänger waren („small-for-size grafts“). Gute Ergebnisse bei Erwachsenen erzielte die Spende des rechten Leberlappens [4]. Eine ausreichende Transplantatgröße stellt einen der wichtigsten Faktoren für eine erfolgreiche Leberlebendspende dar [5].

Vor Einführung der Leberlappen-Lebendspende wurden nur Organe aus Leichenspenden zur Transplantation verwendet. Zu den Leichenspenden gehören die orthotope Lebertransplantation, wobei die gesamte Leber transplantiert wird und die Split-Leber-Spende, bei der die Spenderleber operativ in zwei Leberlappen getrennt und zwei verschiedenen Empfängern transplantiert werden kann [6-8].

Heute stellt die Leberlappen-Lebendspende ein weit verbreitetes und sicheres Verfahren dar, transplantationspflichtigen Patienten einen Teil der Leber eines freiwilligen und gesunden Spenders zu transplantieren.

1.2 Größe des Lebertransplantats

Einen wichtigen Faktor bei der Leberlappen-Lebendspende stellt die Größe des Lebertransplantates dar. Auch der im Spender verbleibende Leberanteil muss eine bestimmte

Größe aufweisen, damit eine ausreichende Organfunktion bis zur Regeneration des Leberparenchyms gewährleistet ist. In Tierversuchen wiesen Yanaga et al. nach, dass Transplantate, die mindestens 30% des ursprünglichen Lebervolumens bemessen, bis zur nötigen Endgröße wachsen können. Lag die Größe unter diesem Wert, konnten im Kreislauf anfallende Stoffwechselprodukte nicht mehr ausreichend durch die Leber metabolisiert werden. Weiterhin kam es bei diesen Tieren vermehrt zu ischämischen Läsionen. [9]. Auch bei Lebern, die zu groß waren, kann das Auftreten von subkapsulären Nekrosen zu Komplikationen führen [10]. Cho et al. kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass das Outcome von Spendern mit einem Restlebervolumen von unter 35% nach Spende des rechten Leberlappens nicht schlechter war als bei Spendern mit einem größeren Restlebervolumen [11].

Um ein Small-for-size-syndrom zu vermeiden, bei dem es zur Leberdysfunktion und Koagulopathie kommt, sollte die Größe der Leber nach Leberteilresektion oder nach einer Leberlappen-Lebendspende mindestens 30% der ursprünglichen Lebergröße betragen. Bei der Leberlebendspende kann mittels des Verhältnisses zwischen Transplantatgewicht und Körpergewicht des Empfängers die so genannte GRBWR (Engl. graft weight-to-recipient body weight ratio) errechnet werden [12]. Sie dient dazu, das minimale adäquate Transplantatgewicht für einen Empfänger zu errechnen.

Muraoka et al. untersuchten, ob ein adäquater Anstieg des Lebervolumens in den Tagen nach Transplantation eines Leberlappens Aussagen über das Überleben eines Empfängers zulässt. Sieben Tage postoperativ wurde der Anstieg des Lebervolumens bei Empfängern einer Leberlebendspende dokumentiert. Die mittlere Rate des Volumenzuwachses war bei überlebenden Empfängern signifikant höher als bei Empfängern, die trotz Leberlebendspende verstarben. Somit könnte das Ausmaß des Volumenzuwachses Aufschluss über das postoperative Outcome geben [13].

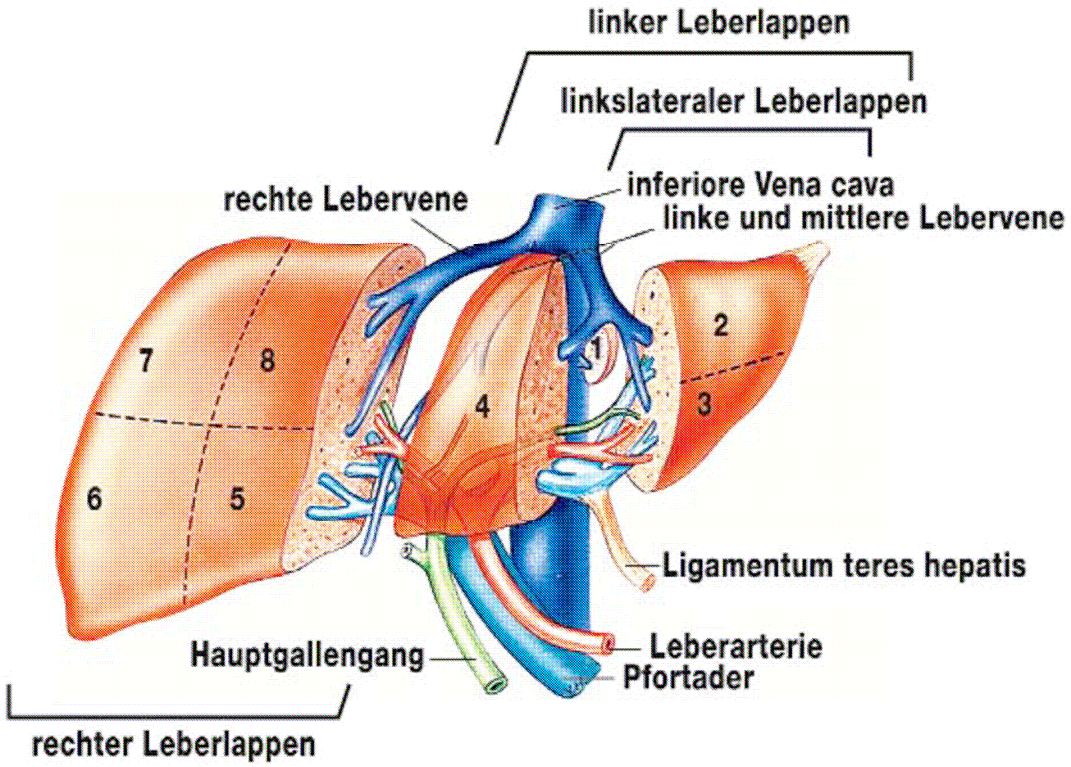
Um im Rahmen der Evaluation eines potentiellen Spenders Aussagen über die Größe der Leber treffen zu können, ist bildgebende Diagnostik notwendig. In dieser Arbeit wird eine Methode vorgestellt, mit der eine Abschätzung des Lebervolumens präoperativ sowie im Rahmen von Verlaufskontrollen möglich ist. Dazu werden mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) erstellte Schnittbilder herangezogen, die eine zuverlässige und vollständige Darstellung der Leber ermöglichen. Die eigentliche Berechnung des Lebervolumens erfolgt mit Hilfe von Sofware-Programmen. Des weiteren ist die Bestimmung

des Lebervolumens mittels Sonographie möglich. Die Sonographie stellt eine schnell verfügbare Methode dar, ist jedoch von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Insbesondere eignet sie sich zur schnellen Erfassung postoperativer Komplikationen und zur Darstellung des Leberparenchyms. Zur Bestimmung des Lebervolumens ist sie jedoch ungenauer als CT und MRT. Ergänzend stehen die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zur Darstellung der arteriellen und venösen Versorgung der Leber und die Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) zur Darstellung der Gallenwege zur Verfügung.

1.3 Anatomie der Leber

In der Leberchirurgie ist die anatomische Einteilung der Leber nach Couinaud, einem französischen Chirurgen, maßgebend (s. Abb. 1). Couinaud teilte die Leber in acht Lebersegmente auf, wobei er sich an der venösen Blutversorgung orientierte. Der rechte Leberlappen besteht aus den Segmenten V bis VIII und der linke Leberlappen aus den Segmenten I bis IV. Dabei wird das Segment IV (Lobus quadratus) in ein superiores Segment IVa und ein inferiores Segment IVb aufgeteilt. Das Segment I entspricht dem Lobus caudatus. Die drei Lebervenen markieren die Grenzen zwischen den Segmenten: Die V. hepatica sinistra trennt die Segmente II und III vom Segment IV, die V. hepatica media trennt das Segment IV (linker Leberlappen) von den Segmenten V und VIII (rechter Leberlappen) und die V. hepatica dextra trennt im rechten Leberlappen die rechts-medialen Segmente V und VIII von den rechts-lateralen Segmenten VI und VII.

Erwachsene erhalten bei einer Leberlebendspende den größeren rechten Leberlappen (Lebersegmente V bis VIII), wohingegen Kindern mit einem geringeren Bedarf an Leberparenchym der linke Lappen (Segmente II bis IV) oder ein Teil desselben (Segmente II und III) transplantiert wird [14]. Der rechte Leberlappen macht etwa 60% des Gesamtlebervolumens aus [15].



Aufteilung der Lebersegmente/Leberlappen. Aus: Rogiers, Bismuth, Busuttil, Bröring, Azoulay: Split liver transplantation. Springer Verlag, 2002. Mit freundlicher Genehmigung des Autors Prof. Dr. X. Rogiers [16].

Abb. 1: Anatomie der Lebersegmente

1.4 Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation

Die Leber, als zentrales Organ der Biotransformation, ist zum Abbau von körpereigenen Substanzen wie Steroiden und Bilirubin, sowie zum Abbau von körperfremden Substanzen wie Alkohol und Pharmaka für den Menschen unabkömmlich. Auch bei der Proteinbiosynthese, im Kohlenhydratstoffwechsel, im Lipidstoffwechsel und bei der Blutgerinnung spielt sie eine entscheidende Rolle. Deshalb muss bei Patienten, die an einer Leberkrankheit im Endstadium leiden, eine Lebertransplantation vorgenommen werden, wenn die Einschlusskriterien dies erlauben. Bei einem Leberversagen droht eine hepatische Enzephalopathie mit den Folgen Koma und Tod.

Krankheiten, die zu einer Einschränkung der Leberfunktion führen, sodass eine Lebertransplantation nötig wird, sind zum Beispiel die Leberzirrhose, die durch eine Hepatitis B oder Hepatitis C ausgelöst werden kann, die kryptogene Zirrhose, die primäre biliäre Zirrhose, ein akutes Leberversagen, eine durch Alkohol ausgelöste Zirrhose, die primär sklerosierende Cholangitis sowie die biliäre Atresie [8].

Auch bei Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom erkrankt sind, kann unter Beachtung strenger Kriterien eine Lebertransplantation erwogen werden. Dies ist bei einer Tumorgröße unter 5 cm, bei weniger als drei Tumorherden und bei fehlender Infiltration großer Gefäße der Fall. Allerdings kamen Studien der letzten Jahre zu dem Ergebnis, dass auch bei weniger strikter Anwendung der Kriterien 5-Jahres-Überlebensraten von ungefähr 50% erreicht werden können [7].

Bei der Auswahl eines potentiellen Spenders muss dieser ein Evaluationsprogramm durchlaufen, um Vorerkrankungen, die zum Ausschluss des Spenders führen können, aufzudecken. Es gibt verschiedene Gründe oder Erkrankungen, warum ein potentieller Leberlappenspender von einer Spende ausgeschlossen werden kann. Liegt der Grad der Verfettung bei einer Steatosis hepatis bei 20% und mehr oder ist die Steatose mit einer Leberfibrose assoziiert, so kommt eine Leberspende meist nicht in Betracht [17]. Allerdings beschrieben Cho et al., dass eine Steatosis hepatis unter 30% nicht die Regenerationskapazität der Leber beeinflusst und nicht die Morbidität der Spender erhöht [18]. Weiterhin stellen virale Hepatitiden eine Kontraindikation dar. Bei einer Leichenspende werden Hepatitis C-infizierten Organempfängern auch Organe transplantiert, die mit Hepatitis C infiziert sind [19]. Vorstellbar wäre eine Leberlappen-Lebendspende einer Hepatits C-infizierten Spenders an einen Hepatitis C-infizierten Empfänger. Hierbei kann es aber vermehrt zum Auftreten von Komplikationen beim Spender kommen [20].

Weiterhin spielen anatomische und chirurgische Kriterien eine Rolle. Small-sized grafts mit einer GWRBW (graft weight/ recipient body weight) unter 0,8% - 1% [20] oder eine zu kleine Lebergröße nach volumetrischer Evaluation (unter 33% der Ausgangsgröße) können zum Ausschluss von Spendern führen [21]. Auch Patienten, bei denen während der Evaluation Erkrankungen wie eine Portalvenenthrombose oder eine Thrombose des Truncus coeliacus diagnostiziert werden, werden als ungeeignet eingestuft [17].

1.5 Bildgebende Verfahren

Im Rahmen der Leberlappen-Lebendspende werden beim Spender eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen durchgeführt. Dies ermöglicht präoperativ die Abschätzung des Gesamtvolumens der Leber sowie des Volumens des zur Transplantation ausgewählten Leberanteils. Mögliche Varianten in der Gefäßversorgung werden so entdeckt und Risikofaktoren wie eine Steatosis hepatis ausgeschlossen.

Die Sonografie eignet sich, um detaillierte Informationen über das Leberparenchym und das Lebergefäß- und Gallengangsystem zu gewinnen. Sie ist eine Untersuchungsmethode, die sich durch schnelle Verfügbarkeit, niedrige Untersuchungskosten und fehlende Nebenwirkungen, insbesondere die fehlende Strahlenbelastung, auszeichnet. Im Rahmen der Leberlappen-Lebendspende wird sie insbesondere eingesetzt, um präoperativ eine Steatosis hepatis und andere Lebererkrankungen, die eventuell zu einem Ausschluss von der Leberlappen-Lebendspende führen könnten, auszuschließen. Weiterhin wird sie in den Tagen nach der Operation eingesetzt, um postoperative Komplikationen auszuschließen. Da sie am Patientenbett durchgeführt werden kann, bleibt dem Patienten ein unter diesen Umständen belastender Krankentransport erspart.

Die Computertomographie (CT) eignet sich als Schnittbildverfahren für eine vollständige Beurteilung der Leber und ihrer anatomischen Umgebung. Sie zeichnet sich durch eine kurze Untersuchungszeit, ein hohes räumliches Auflösungsvermögen und eine breite Verfügbarkeit aus. Notfalls ist sie auch mit intensivmedizinischer Ausrüstung zugänglich. Mit Programmen zur Visualisierung der Datensätze wie AMIRA kann über die Datensätze das Lebervolumen bestimmt werden. Nach manuellem Nachzeichnen oder halbautomatischer Festlegung der Leberkontur auf nicht überlappenden Schichten wird die umrandete Fläche automatisch errechnet. Nachteile der CT sind die Strahlenbelastung und mögliche Nebenwirkungen bei Kontrastmittelanwendung.

Ähnlich wie die Computertomographie eignet sich auch die Magnetresonanztomographie (MRT) als Schnittbildverfahren, eine genaue anatomische Analyse der Leber und ihrer umgebenden Strukturen vorzunehmen. Auch mit der MRT werden im Rahmen der Leberlappen-Lebenspende prä- und postoperativ Untersuchungen durchgeführt, um das Lebervolumen und das Wachstum der Leber zu dokumentieren. Insbesondere der Verzicht auf ionisierende Strahlen stellt einen

Vorteil gegenüber der CT dar. Die Diagnose fokaler Leberläsionen ist in der MRT spezifischer und sensitiver als in der CT. Unter Anwendung eines gallegängigen Kontrastmittels kann im Rahmen einer MRCP (MRT-Cholangiopankreatographie) das biliäre System untersucht werden. Längere Untersuchungszeiten machen die MRT für Akutsituationen unbrauchbar. Außerdem ist dieses Verfahren kostenintensiv.

Die Cholangiographie unter Röntgendurchleuchtung wird wegen nebenwirkungsärmeren diagnostischen Alternativen weitgehend nicht mehr zur Evaluation potentieller Leberspender verwendet. Hingegen kann postoperativ über die T-Drain-Cholangiographie eine direkte Kontrastierung des intra- und extrahepatischen Gallengangsystems durchgeführt werden. Biliäre Komplikationen, die die häufigsten Komplikationen nach Leberlappen-Lebendspende darstellen, werden so diagnostiziert. Die Digitale Substraktionsangiographie (DSA) ist eine invasive Untersuchungsmethode zur genauen Darstellung des Gefäßsystems. Durch die hohe Strahlenbelastung ist sie jedoch eine bei gesunden Leberlappen-Lebendspendern eher in Ausnahmefällen angewandte Methode [14]. Mit der endoskopischen retrograden Cholangio-pankreatikographie (ERCP) gelingt eine Darstellung der intrahepatischen Gallenwege. Auch sie wird als invasive Untersuchungsmethode, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie einer Pankreatitis führen kann, meist durch eine im Rahmen der MRT durchgeführte Darstellung des Gallengangsystems ersetzt.

1.6 Laborwerte nach Leberspende

Nach einer Leberlappen-Lebendspende müssen Blutwerte des Spenders engmaschig kontrolliert und dokumentiert werden, um mögliche Komplikationen früh erkennen und behandeln zu können. Die Standardparameter zur Evaluierung der Leberfunktion, wie Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), Bilirubin, Faktor VII und Prothrombinzeit normalisieren sich nach einer Leberlebendspende innerhalb von wenigen Tagen [22]. Weiterhin können die intraabdominale Aszitesmenge und der per Dopplersonographie gemessene Gefäßfluss im Transplantat über die Funktion der Leber Auskunft geben. Mizuno et al. untersuchten den Einfluss von einer Spende des rechten Leberlappens mit und ohne Rekonstruktion der Vena hepatica media im Empfänger. Hierbei waren die gemessenen Werte für die AST (während der ersten Woche postoperativ) und das intraabdominale Aszitesvolumen (während des ersten Monats postoperativ) in der Gruppe mit Rekonstruktion der Vena hepatica

media signifikant geringer als in der anderen Gruppe [8]. Dies lässt vermuten, dass der postoperativ vorhandene venöse Abfluss des Transplantats mit dem Absinken der Leberwerte korreliert ist.

Neben den Standard-Blutparametern existieren weitere Tests zur Überprüfung der Leberfunktion: Die Galaktose–Eliminationskapazität (GEC) überprüft die zytosolische funktionelle Leberfunktion, genauer das Enzym Galaktokinase, welches Galaktose phosphoryliert. Nadalin et al. beschrieben, dass die Cholinesterase als auch die GEC sich als Marker für die funktionelle Regeneration der Leber nach etwa 90 Tagen bzw. einem Jahr wieder normalisieren, während dies bei AST, ALT und Bilirubin schon nach etwa 10 Tagen der Fall ist [23]. In einer anderen Studie war die GEC nach drei Monaten wieder auf normalem Niveau [24]. Die Indocyaningrün-Eliminationskapazität (ICG) in der photometrischen Leberfunktions-diagnostik stellt einen weiteren Test zur Beurteilung der Leberfunktion dar und wurde in einer Studie von Hori et al. als zuverlässiger Leberfunktionstest bewertet [25].

1.7 Immunsuppression nach Leberspende

Nach der Leberspende muss der Empfänger des Transplantats mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt werden, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Hierfür stehen Glukokortikoide, wie zum Beispiel Methylprednisolon, und Calcineurin-Antagonisten wie Tacrolimus zur Verfügung. Tacrolimus hemmt das Enzym Calcineurin, das an der Bildung von Interleukin-2 beteiligt ist. Dadurch wird die Bildung von T-Lymphozyten beeinträchtigt und das Immunsystem funktioniert nur noch eingeschränkt.
Somit wird eine akute, subakute oder chronische Abstoßungsreaktion verhindert, der Patient ist aber andererseits auch für Infektionskrankheiten anfälliger. Weitere Nebenwirkungen einer Therapie mit Immunsuppressiva sind Hyperlipidämie, Posttransplantdiabetes und arterielle Hypertonie. Nach langjähriger Behandlung kann eine Niereninsuffizienz auftreten und es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumorleiden.

1.8 Regenerationsfähigkeit der Leber

Die einzigartige Fähigkeit der Leber, sich nach einer Teilresektion komplett wieder zu regenerieren, macht es der Medizin möglich, einen Teil der Leber eines gesunden Spenders in

einen erkrankten Patienten zu transplantieren. Da insbesondere das Angebot an Lebern aus Leichenspenden gering ist, wird die Leberlebendspende seit mehreren Jahrzehnten genutzt.

In der Mehrheit der Fälle regeneriert sich die Leber bei Spendern sowie bei Empfängern innerhalb von vier Wochen [22,26]. Jedoch zeigen aktuelle Studien, dass selbst ein Jahr nach der Operation die Leber noch immer nicht 100% ihres Ausgangsvolumens wiedererlangt hat. So ermittelten Yokoi et al, dass das Lebervolumen ein Jahr postoperativ 97,2 +/- 10,8 % betrug [3], während Pomfret et al. für das Lebervolumen nach einem Jahr einen Anteil von 83,3 +/- 9,9% am Ausgangsvolumen ermittelten, wobei alle Spender normale Werte in den Leberfunktionstests aufwiesen [27]. Auch Ghobrial et al. und Pascher et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Lebervolumen ein Jahr postoperativ zwischen 80 und 85% erreicht hatte [28,29].

Bei Leberspendern wird das ursprüngliche Lebervolumen schneller wieder erreicht als bei Empfängern. Dies hängt unter anderem mit der postoperativen Immunkompromittierung der Leberzellfunktion bei den Empfängern zusammen. Des weiteren ist die Regeneration abhängig von der Größe der Restleber sowie von der arteriellen und portalvenösen Versorgung des Resektionsrandes [30].

1.9 Evaluation des Spenders

Das Verwandtschaftsverhältnis zwischen Spender und Empfänger muss einem der folgenden Punkte entsprechen: Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, Verlobte oder eine andere Person, die dem Empfänger in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahe steht. Voraussetzungen des Spenders sind Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit, eine schriftliche Erklärung über die Bereitschaft zur Spende und Eignung aus ärztlicher Sicht. Über das normale Operationsrisiko hinaus darf keine weitere Gefährdung bestehen. Vor einer Leberlebendspende durchlaufen die Spender ein ausführliches Evaluationsprogramm, um mögliche Risiken zu erkennen, die zum Ausschluss eines Spenders führen können. Zur Evaluation gehört zunächst die Blutgruppenbestimmung. Die Blutgruppe von Empfänger und Spender muss identisch sein. Der BMI (Body mass index) des Spenders sollte nicht größer als 28 sein. Bei höheren Werten bestätigt sich oft per Sonographie oder Computertomographie der Leber eine Steatosis hepatis. Dies kann zum Ausschluss des Spenders führen [31]. Umfangreiche Blutuntersuchungen (Blutbild, Gerinnung, Schilddrüsenhormone, Hepatitisserologie, Virologie,

Tumormarker) geben Auskunft über den Gesundheitszustand des Spenders und dienen der Verlaufsbeobachtung. Eine CT oder MRT des Oberbauchs mit Volumetrie geben Aufschluss über die anatomischen Verhältnisse und die Lebergröße des Spenders. Des weiteren dient ein Röntgenbild des Thorax dem Ausschluss von Entzündungen und Raumforderungen. Ein Lungenfunktionstest überprüft die Narkosefähigkeit des Spenders. Zusätzlich wird ein EKG, bei Bedarf auch Belastungs-EKG, zur Untersuchung des Herz-Kreislauf-Systems angefertigt.
Präoperativ erfolgt bei gegebener Narkosefähigkeit eine chirurgische Aufklärung und eine Aufklärung durch einen Anästhesisten.

1.10 Einfluss der Leberlebendspende auf die Lebensqualität des Spenders

Da bei einer Leberlebendspende das Risiko für Komplikationen für den Spender besteht oder sogar in seltenen Fällen der Tod eines Spenders eintreten kann, werden seit einigen Jahren auch die psychosozialen Folgen einer Leberlebendspende untersucht. An der Charité Berlin wurde im Jahre 2003 in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen Klinik der Universität Basel eine solche Studie durchgeführt [32]: Vor einer Leberspende liegt die Lebensqualität eines Spenders über derjenigen einer normalen gesunden Bevölkerung. Nach der Spende kommt es laut Studie zu einer Minderung der Lebensqualität in den Bereichen „körperliche Gesundheit“ und „Lebensumstände“. Trotz der Spende bleibt die Lebensqualität höher als die einer normal gesunden Bevölkerung. Die Einschätzung der Lebensqualität der Studienteilnehmer erfolgte nach den Leitlinien der WHO [33]. Postoperative Komplikationen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Spender. Die Mehrheit der Spender, die mit 90% angegeben wurde, zeigte sehr gute psychosoziale Ergebnisse nach der Leberlebendspende.
In einer Studie von Renz et al. gaben 88% der Spender nach einer Leberlappen–Lebendspende an, dass diese vermehrt zur Anwendung kommen sollte [15].

1.11 Fragestellung

In dieser retrospektiven Studie soll die Regenerationskapazität der Leber nach Leberteilresektion im Rahmen der Leberlappen-Lebendspende untersucht werden. Zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten soll ausgewertet werden, wie schnell sich die Leber in Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts regeneriert. Folgende Hypothesen werden untersucht:

- Die Volumenzunahme der Leber wird durch Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) des Spenders beeinflusst.
- Eine längere OP-Dauer und postoperative Komplikationen verlangsamen das Wachstum des im Spender verbliebenen Leberanteils.
- Eine langsamere Volumenzunahme der Leber nach Leberspende geht mit einer verzögerten Normalisierung der Laborparameter einher.

2 Methodik

2.1 Patienten

Zwischen dem 01.01.2001 und dem 31.12.2006 wurden in der Klinik für Transplantations- und Abdominalchirurgie der Charité Berlin am Campus Virchow Klinikum 84 Leberlappen-Lebendspenden durchgeführt.

In einer retrospektiven Studie wurden die CT- und MRT-Untersuchungen von insgesamt 45 Patienten ausgewertet, denen ein Teil der Leber zur Leberlappen-Lebendspende entnommen worden war. Einschlussvoraussetzungen waren das Vorhandensein von CT- oder MRT-Untersuchungen der Leber vor (Zeitpunkt T1), 6 Monate nach (T3) und ein Jahr nach (T4) der Leberlappen-Lebendspende. Spender, die zu einer Nachuntersuchung per CT oder MRT nicht erschienen waren, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Sechs Spender, die in der Studie untersucht wurden, spendeten Segment II und III ihrer Leber an ein Kind. Bei den anderen 39 Spendern wurde der rechte Leberlappen an einen erwachsenen Empfänger gespendet.

2.2 Bildgebung per CT oder MRT

Präoperativ wurde bei 30 Patienten eine Computertomographie mit einem 16-Zeilen-Spiral-CT (LightSpeed 16; General Electrics Medical Systems, Milwaukee, USA) in 4-phasiger Untersuchungstechnik durchgeführt. Es wurden 100 ml eines jodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 370®, Schering AG, Berlin) mit einer Flussrate von 4 ml/s verwendet. Die Untersuchung erfolgte in tiefer Inspiration. Sie schloss kranial den oberen Leberrand ein und reichte kaudal bis zur Symphyse. In Tab. 1 ist das Untersuchungsprotokoll dargestellt. Der Pitch beschreibt das Verhältnis von Tischvorschub und Strahlkollimation. Bei 15 Patienten wurde eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit einem Intera®-Magnetresonanztomographen (Philips Medical Systems, Feldstärke 1,5 T) durchgeführt. Tab. 2 zeigt das Untersuchungsprotokoll der präoperativen MRT-Untersuchungen. Postoperativ erhielten die Patienten nach sechs Monaten und nach einem Jahr jeweils eine weitere MRT-Untersuchung (s. Tab. 3). Die Bedeutung der

MRT-Sequenzen ist wie folgt: UTSE Ultrashort Turbo Spin Echo, FS Fettsättigung, TSE Turbo Spin Echo, FFE Fast Field Echo, HR High Resolution, HASTE Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo, MRCP Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie, THRIVE T1W High Resolution Isotropic Volume Examination, SPAIR Spectral selection Attenuated Inversion Recovery, SE Spin Echo, PEAR Phase Encode Artifact Reduction.

Tab. 1: Untersuchungsprotokoll am 16-Zeilen-Multislice-CT

Phase	Delay (s)	Kollimation (mm)	Pitch	Schichtdicke (mm)	Spannung (kV)	Stromstärke (mA)
Nativ	5,2	1,25 x 16	1,75	5	120	250 (min.100,max.250)
Arteriell	18	0,625 x 16	1,75	3,75	120	400 (min.100,max.400)
portalvenös	40	0,625 x 16	1,75	3,75	120	400 (min.100,max.400)
Venös	80	1,25 x 16	1,75	5	120	250 (min.100,max.320)

Tab. 2: Untersuchungprotokoll am 1,5T-MRT präoperativ

	T2 UTSE/ FS	T2 TSE/ HR	T1 FFE/ HR	HASTE	3D MRCP	3D Angio	THRIVE SPAIR
Ausrichtung	axial	axial	axial	koronar	axial	koronar	koronar
TE	90	100	4.6	66	650	4.6	1.7
TR	2.1	1.6	126.7	11.8	1.2	126.7	3.5
Schichtdicke	8	8	8	5	1.4	8	5
Schichtabstand	8	8	8	4	0.7	8	2.5
Matrix	256x179	400x320	256x204	256x204	256x204	256x204	192x192
Flip Angle	90	90	80	90	90	80	10
Kontrastmittel						0,03 mmol/kg Vasovist®	

Tab. 3: Untersuchungsprotokoll am 1,5T-MRT postoperativ

	T2 UTSE/ FS	T1 SE/ PEAR	T1 HR/ FFE	3D Angio	T1 SE	T1 HR
Ausrichtung	axial	axial	axial	koronar	axial	axial
TE	90	12	4.6	1.5	12	4.6
TR	2.1	450	212.5	5.5	450	212.5
Schichtdicke	8	8	8	3	8	8
Schichtabstand	8	8	8	1.5	8	8
Matrix	256x179	256x154	256x204	512x163	256x154	256x204
Flip Angle	90	90	80	40	90	80
Kontrastmittel				0,3mmol/kg Vasovist®		

2.3 Volumetrie

2.3.1 Volumetrie der gesamten Leber zu den Zeitpunkten T1, T3 und T4

Für die computertomographische Volumenberechnung wurde das Volumetrieprogramm AMIRA verwendet. AMIRA ist ein Programm, welches zur Bearbeitung dreidimensionaler Datensätze dient. Es wurde vom Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin (ZIB) entwickelt. Mit AMIRA lassen sich zum Beispiel aus dreidimensionalen Daten geometrische Modelle konstruieren. Mercury Computer Systems GmbH entwickelte die handelsübliche Version, die weltweit in Bereichen wie Medizin, Biologie, Physik und im Ingenieurwesen genutzt wird.

Auf den Einzelschichten der CT- bzw. MRT-Untersuchung wird die jeweils zu berechnende Region markiert (siehe Abb. 2) und anhand der Werte für Schichtdicke und der Summe der markierten Flächen das Gesamtvolumen der Leber berechnet. Damit Strukturen, wie zum Beispiel die Lebergefäße, nicht mit in die Berechnung eingeschlossen werden, kann für die Berechnung der Fläche in den einzelnen Schichten ein Schwellenwert angegeben werden. Damit werden zur Volumenberechnung nur Anteile eingerechnet, die innerhalb bestimmter Dichtebereiche liegen. Die Konturdefinition erfolgte in einem Zeitraum von ca. 20 Minuten pro Datensatz, je nachdem auf wie vielen Schichten die Leber abgebildet war (zwischen 45 und 50 Schichten).

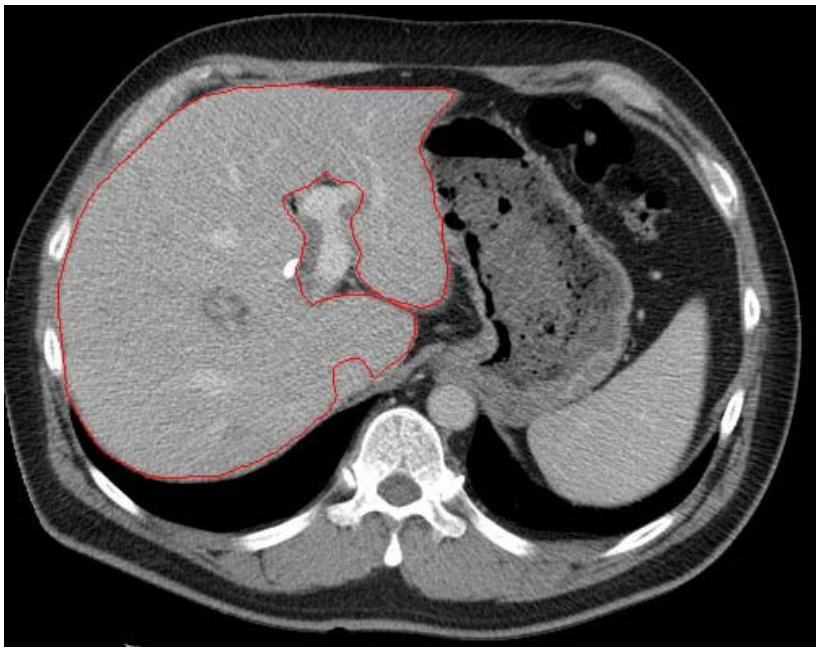


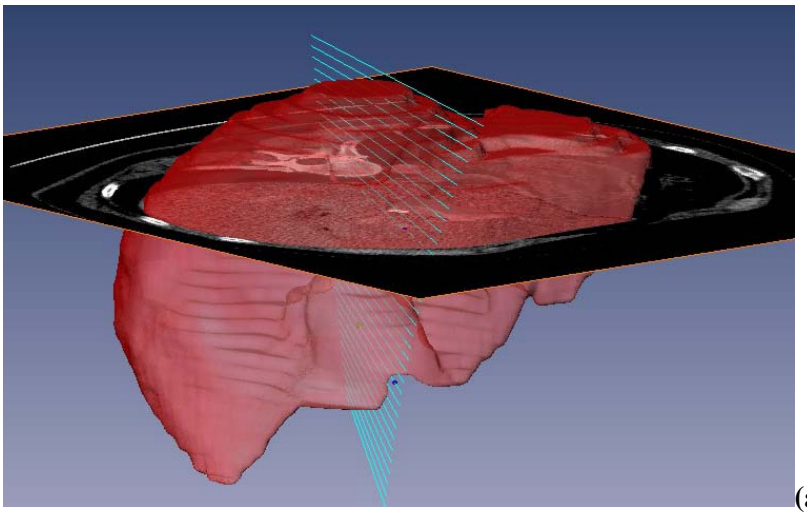
Abb. 2: Mit dem Softwareprogramm AMIRA wird die Leber auf den Schnittbildern der Untersuchung (hier mittels CT, portalvenöse Phase) umrandet (rot)

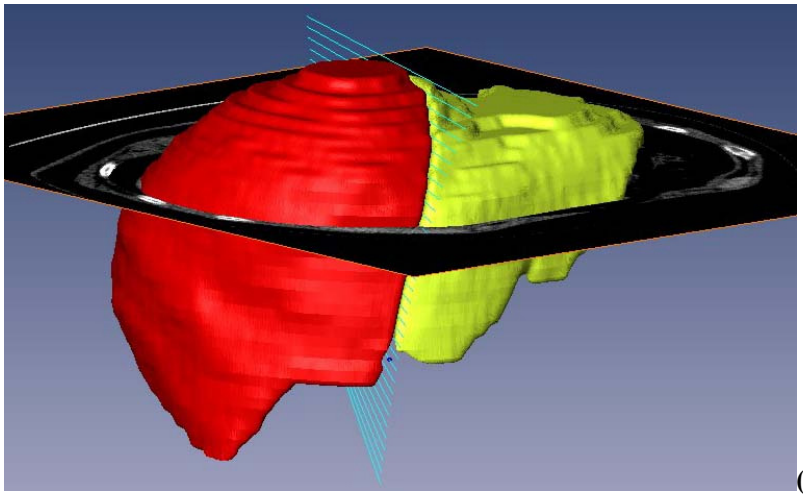
2.3.2 Abschätzung des Lebervolumens zum Zeitpunkt T2

Um den gerade operierten Leberspendern einen Krankentransport zum CT verbunden mit einer für die Untersuchung erforderlichen eventuell belastenden Umlagerung zu ersparen, erfolgten postoperative Kontrollen bei komplikationslosem Verlauf nur mit der Sonografie. Da postoperativ keine standardisierte Bildgebung durchgeführt wurde, erfolgte die Bestimmung des postoperativen Lebervolumens mittels Volumetrie der Leber im präoperativen CT oder MRT. Das Softwareprogramm AMIRA ermöglicht es, nach der Volumetrie einer Leber diese virtuell in ihre zwei Lappen aufzuteilen (siehe Abb. 3a und 3b) und somit die Volumina des rechten und des linken Leberlappens zu bestimmen. Diese virtuelle Aufteilung geschieht mittels der Festlegung von vier Punkten und einer durch diese Punkte erstellten Ebene [34]. Die Festlegung dieser Punkte orientiert sich an anatomischen Strukturen, wie der V. cava inferior, der V. hepatica media und der Gallenblase. Nach der Festlegung der Ebene können rechter und linker Leberlappen in einem dreidimensionalen Modell dargestellt werden und die Volumina der Leberlappen getrennt ermittelt werden. Bei Spendern, die für eine pädiatrische Spende

vorgesehen sind, werden im Rahmen einer linkslateralen Hemihepatektomie die Segmente II und III entnommen. Hier erfolgt die virtuelle Eingrenzung anhand der Lebervenen und des Ligamentum falciforme hepatis, welches das Segment II und III von den üblichen Segmenten der Leber trennt (siehe Abb. 3c).

Um die Plausibilität der durch diese Methode gewonnenen Werte zu überprüfen, wurden diese mit dem jeweils intraoperativ ermittelten Gewicht des entnommenen Leberlappens verglichen. Nach Lemke et al. kann durch Reduktion des präoperativen Volumens um einen Korrekturfaktor von 0,75 das Transplantatgewicht abgeschätzt werden [35]. Da die Dichte von gesundem Leberparenchym etwa 1,00 g/ml beträgt, lässt sich das intraoperativ durch Wiegen des Transplantats ermittelte Gewicht mit den mithilfe der Volumetrie bestimmten Volumina vergleichen.


(a)


(b)

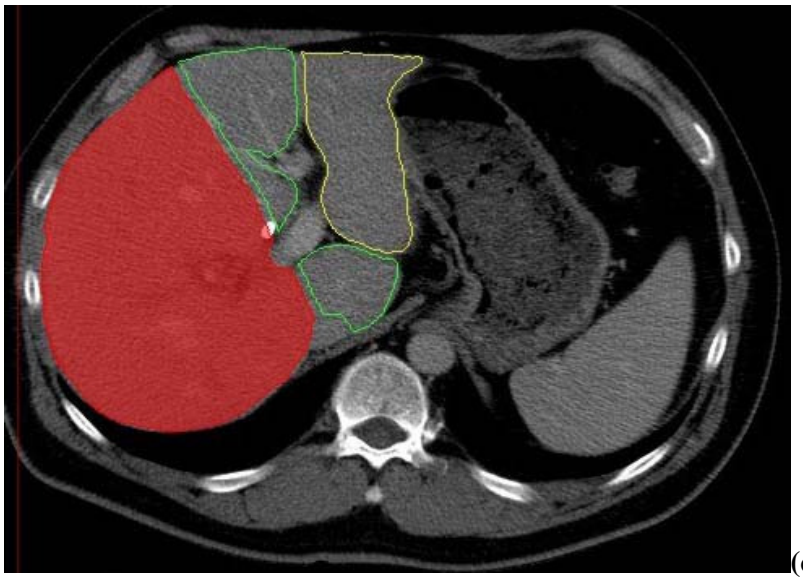

(c)

Abb. 3: (a) Eine Trennungsebene (blau) teilt die Leber in rechten und linken Leberlappen, (b) Farbige Darstellung des rechten (rot) und linken (gelb) Leberlappens, (c) Rechter Leberlappen (rot), Segment II und III (gelb umrandet) und Segment I , IVa und IVb (grün umrandet)

2.4 Statistische Analysen

Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS wurde eine statistische Analyse der Werte vorgenommen. Die Häufigkeitstabelle der deskriptiven Statistik stellt die durchschnittlichen, maximalen und minimalen Werte für Alter, BMI, OP-Zeit und Krankenhausverweildauer des Spenders dar. Um die duchschnittliche Größe der Lebern zu verschiedenen Zeitpunkten zu verdeutlichen, wurde ein Boxplot-Diagramm erstellt, da man hierbei auch die Verteilung der Werte (Perzentile, Ausreißer, Extremwerte) darstellen kann. Analysiert wurden die mit Hilfe des Softwareprogramms AMIRA gewonnen Volumenwerte der Spenderlebern. Aus den Differenzen der Lebergrößen zu verschiedenen Zeitpunkten lässt sich auf das Ausmaß der Regeneration schließen. Mit dem T-Test für unabhängige Stichproben wurde untersucht, ob die Leberregeneration von Faktoren wie Alter, Geschlecht oder BMI des Spenders beeinflusst wird.

Eine Korrelationsanalyse soll zeigen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Leberwachstum und der Höhe der Laborparameter besteht. Hierbei wird untersucht, ob das Leberwachstum von Spendern mit postoperativ stark erhöhten Werten langsamer verläuft. Mit einer Korrelationsanalyse wird ein möglicher Zusammenhang zwischen zwei Variablen untersucht. Hierzu kann der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet werden. Die Stärke eines Zusammenhangs kommt in dem Betrag des Koeffizienten zum Ausdruck, welcher Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann. Das Vorzeichen des Koeffizienten beschreibt die Richtung der Korrelation, der Betrag die Stärke der Korrelation. Hat der Korrelationskoeffizient einen Betrag von -1, besteht eine *perfekte negative Korrelation*, während ein Betrag von +1 eine *perfekte positive Korrelation* anzeigt. Je näher der Betrag am Wert 0 liegt, desto schwächer ist die Korrelation zwischen den Variablen. Zusätzlich wird im Rahmen der Analyse die Signifikanz des Koeffizienten ausgewiesen. Sie drückt die Wahrscheinlichkeit aus, dass die beiden Variablen in der Grundgesamtheit nicht miteinander korrelieren. Eine Signifikanz von 0,000 besagt, dass die Variablen nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,0% in der Grundgesamtheit vollkommen unkorreliert sind.

3 Ergebnisse

3.1 Empfänger

Folgende Tabelle (Tab. 4) zeigt die Erkrankungen, nach denen die Indikation zur Leberlebendspende gestellt wurde.

Tab. 4: Erkrankungen der Empfänger

Erkrankungen der Empfänger	**n**
Cholangiozelluläres Karzinom	6
Hepatozelluläres Karzinom	6
Hepatitis C	6
Hepatitis B	4
Primär sklerosierende Cholangitis	4
Gallengangsatresie	3
Nutritiv toxische Leberzirrhose	3
Budd-Chiari-Syndrom	2
Hepatoblastom	2
Morbus Byler (Progressive familiäre intrahepatische Cholestase)	2
Primär biliäre Sklerose	2
Morbus Wilson	2
Autoimmune Genese	1
Caroli-Syndrom	1
Epitheloides Hämangioendotheliom	1

3.2 Spender

Bei Durchführung der Leberlappen-Lebendspende waren die Spender im Mittel ca. 39 Jahre alt. Der jüngste Spender war 20 Jahre alt, der älteste 67. Werte für den BMI (Body Mass Index) lagen bei 41 Patienten vor. Er betrug im Mittel 23,6 kg/m². Die Patienten blieben durchschnittlich ca. 13 Tage im Krankenhaus. Die Dauer der OP betrug im Mittel ca. 348 Minuten (s. Tab. 5).

Das Spenderkollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt:
Sechs Patienten spendeten einen Teil ihres linken Leberlappens (Gruppe **LLH**). Hierbei handelte es sich um links-laterale Hemihepatektomien (Segment II und III). Diese Art der Leberlappen-Lebendspende wird in der Regel angewendet, wenn der Empfänger ein Kind ist. Bei diesen sechs

Spendern handelte es sich entweder um den Vater oder um die Mutter des Kindes. Das Gewicht der entnommenen Lebersegmente betrug hierbei im Mittel 235 ± 63 g.
Bei allen anderen Spenden (Gruppe **RH**) wurden Hemihepatektomien des rechten Leberlappens (Segmente V bis VIII) durchgeführt. Von 37 Patienten lagen die intraoperativ bestimmten Werte für das Gewicht des entnommenen rechten Leberlappens vor: Es betrug im Mittel 796 ± 157 g.

Tab. 5: Patientendaten

	Alter bei Spende	BMI	Krankenhaus-verweildauer	OP-Dauer in min	Segmente V - VIII (n=37)	Segmente II - III (n=6)
Mittelwert	39	23,6	13	348	796	235
Median	37	23,2	12	361	780	210
Standardabw.	11	2,9	6	69	157	63
Minimum	20	17,4	5	180	550	180
Maximum	67	32,2	42	523	1120	350

Die Beziehung zwischen Spender und Empfänger war wie folgt: Zu den Spendern gehörten neun Ehepartner, fünf Geschwister, zwei Lebensgefährten, zehn Mütter, zwei Väter, zwei Schwager/Schwägerinnen, eine Tante und zwei Nichten. Bei 12 Spendern handelte es sich um den Sohn oder die Tochter des Empfängers. Bei den Spendern handelte es sich um 16 Männer und 29 Frauen.

In dieser Studie kam es bei 15 Spendern (33%) postoperativ zu Komplikationen (siehe Tab. 6). Ein Spender entwickelte zwei Komplikationen (Flankenhämatom und Wundheilungsstörung). Alle Komplikationen konnten stationär behandelt werden und führten laut Arztbrief nicht zu chronischen Beschwerden. Es trat kein Todesfall nach Leberspende auf.

Unter Einbeziehung auch leichterer Komplikationen, wurde die perioperative Morbidität des Spenders im Jahre 2004 mit 10 – 25% angegeben, wovon biliäre Komplikationen mit 5 – 10 % den größten Teil ausmachten [1].

Tab. 6: Komplikationen nach Leberlebendspende

Komplikation	n
Flüssigkeitsverhalt an der Resektionsfläche	3
Ausgeprägter Aszites	2
Wundheilungsstörung	1
Flankenhämatom subphrenisch	1
ausgeprägte Narbenbeschwerden	1
Gastritische Beschwerden	1
Galleleck des Ductus cysticus	1
Subphrenische Zyste	1
Prolongierte Darmatonie	1
Lymphfistel	1
Cholangitis	1
Transiente Perfusionsstörung Segment Ivb	1
Pleuraerguss	1

3.3 Spender nach Hemihepatektomie rechts (Gruppe RH)

3.3.1 Spenderkollektiv

Von den 45 evaluierten Spendern unterzogen sich 39 einer Hemihepatektomie rechts. Das Volumen der Leber wurde zu folgenden Zeitpunkten bestimmt: Präoperativ (T1), sechs Monate nach Spende (T3) und ein Jahr nach Spende (T4). Die Größe der Leber zum Zeitpunkt direkt nach der Operation (T2) wurde ermittelt, indem mit dem Volumetrieprogramm AMIRA die Größe des in situ verbliebenen linken Leberlappens bestimmt wurde. Somit konnten Aussagen über die Regeneration der Leber in einem Zeitraum von einem Jahr nach Spende gewonnen werden.

Die statistische Auswertung der Daten erbrachte folgende Ergebnisse: Vor Spende betrug das Lebervolumen im Mittel 1465 ± 255 ml. Für die kleinste Leber wurde ein Volumen von 1086 ml und für die größte ein Volumen von 2106 ml ermittelt. Nach Spende betrug das Volumen der Leber im Mittel 493 ± 110 ml, sechs Monate nach Spende 1103 ± 186 ml und ein Jahr nach Spende 1195 ±216 ml (s. Tab 7). Der T-Test bei gepaarten Stichproben ergibt für den Zusammenhang T1/T2, T1/T3, T2/T3 und T3/T4 ein $p < 0{,}0001$. Dies bedeutet, dass sich die Mittelwerte der untersuchten Variablen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten signifikant voneinander unterscheiden. Der T-Test setzt eine Normalverteilung der Werte voraus. Auch im

nichparametrischen Test nach Wilcoxon unterscheiden sich die Mittelwerte der untersuchten Variablen signifikant.

Tab. 7: Lebervolumen in ml zu den Zeitpunkten T1, T2, T3 und T4

	T1	T2	T3	T4
Mittelwert	1465	493	1103	1195
Median	1429	480	1096	1177
Standardabweichung	255	110	186	216
Minimum	1086	269	707	865
Maximum	2106	750	1528	1729

3.3.2 Boxplot-Diagramm (Gruppe **RH**)

Im Boxplot-Diagramm (siehe Abb. 4) kennzeichnet die dicke horizontale Linie innerhalb des ausgefüllten Balkens die Lage des Medians. Dieser teilt die Gesamtheit der Werte in zwei Hälften. Die eine Hälfte der Lebern ist somit größer als der Median und die andere Hälfte kleiner.

Die obere Grenze des ausgefüllten Balkens beschreibt die Lage des 75%-Perzentils, die untere Grenze die des 25%-Perzentils. Die Länge der Box repräsentiert den Interquartilsabstand (IQR). Die Länge der Whisker beträgt maximal das 1,5fache des IQR. Werte, die zwischen dem 1,5fachen und dreifachen IQR liegen, werden als Ausreißer bezeichnet und in einem Boxplot als Kreise dargestellt. Werte, die über dem dreifachen IQR liegen, werden als Extremwerte bezeichnet und durch ein Sternchen dargestellt. Gibt es keine Werte außerhalb der Whisker, so wird die Länge des Whiskers durch den maximalen bzw. minimalen Wert dargestellt.

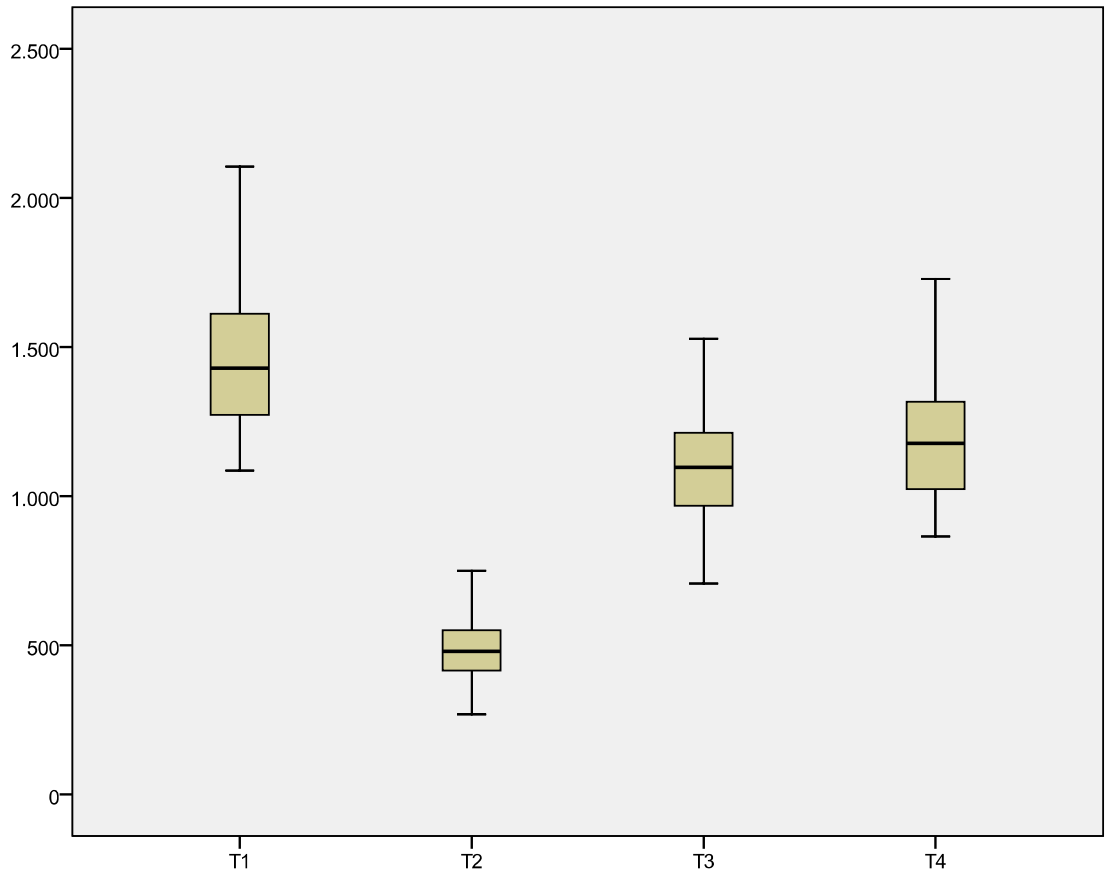


Abb. 4: Boxplot-Diagramm: Lebervolumen in ml zu den Zeitpunkten T1, T2, T3 und T4

3.3.3 Leberregeneration (Gruppe **RH**)

Für die Differenz der Lebergröße zwischen dem Zeitpunkt T1 und T2 (DifT1T2) ergab sich im Mittel ein Wert von 972 ml (Median: 924 ml). Dies bedeutet, dass der rechte Leberlappen, der den Spendern entnommen wurde, im Mittel ein Volumen von 972 ml hatte. Der im Spender verbliebene Organanteil betrug 34 ± 5 % des ursprünglichen Volumens der Leber (DifT1T2Prozent). Nach einem halben Jahr betrug das Lebervolumen im Mittel 76 ± 11 % des präoperativen Volumens und nach einem Jahr 82 ± 10 % (s. Tab. 8). Die geringste Differenz zwischen präoperativem und postoperativem Volumen betrug 693 ml (23% des präoperativen Lebervolumens) und die größte 1423 (48 % des präoperativen Lebervolumens). Die Abbildungen 5 und 6 zeigen MRT-Untersuchungen der Spenderleber vor Spende und des hypertrophierten linken Leberlappens sechs sowie zwölf Monate nach Spende.

Tab. 8: Differenzen der Lebergrößen zu verschiedenen Zeitpunkten

	DifT1T2	DifT1T2 Prozent	DifT2T3	DifT1T3 Prozent	DifT1T4	DifT1T4 Prozent
Mittelwert	972	34	609	76	270	82
Median	924	34	630	75	270	80
Standardabweichung	180	5	134	11	167	10
Minimum	693	23	297	56	-40	62
Maximum	1423	48	858	99	645	103

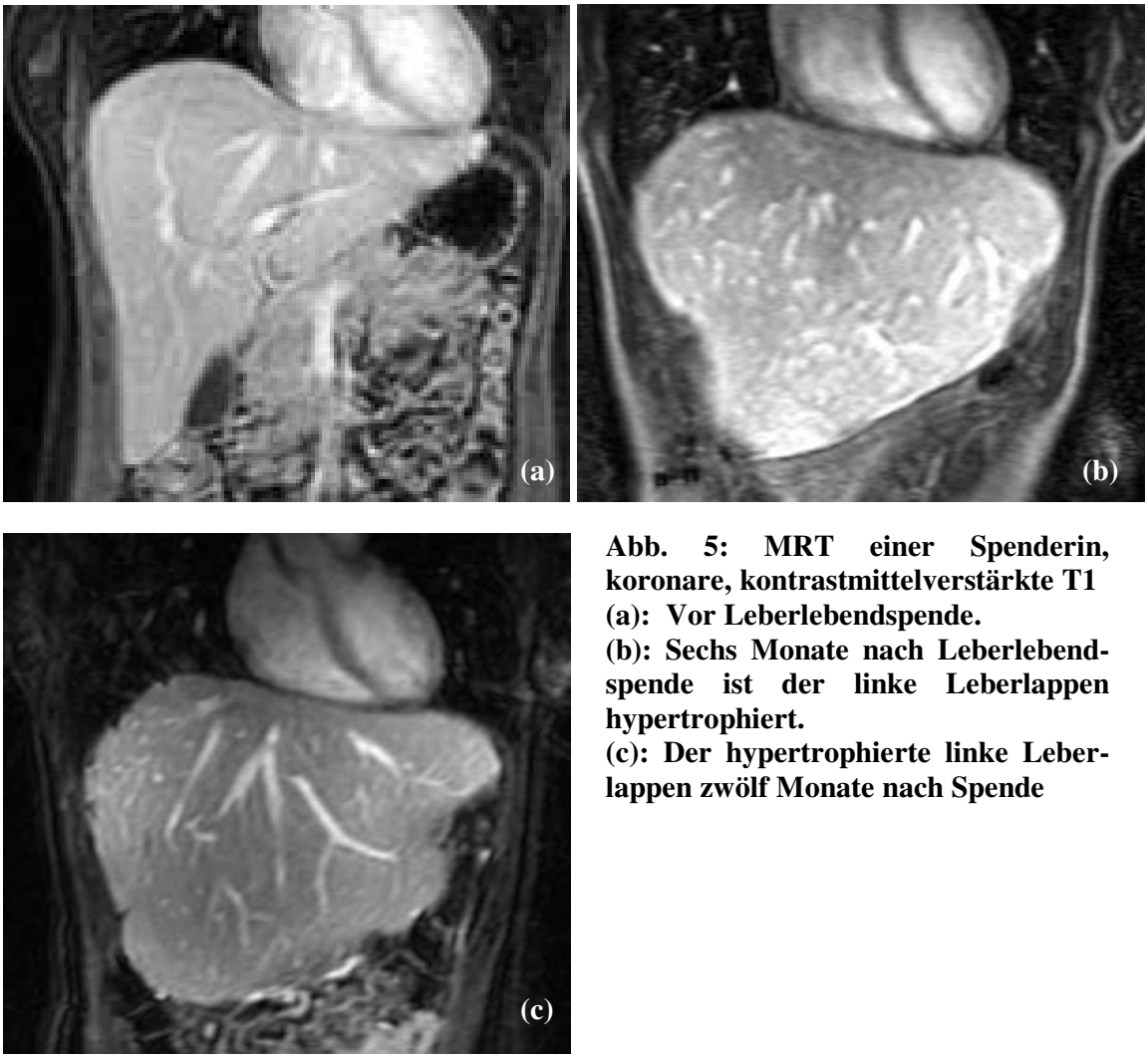


Abb. 5: MRT einer Spenderin, koronare, kontrastmittelverstärkte T1
(a): Vor Leberlebendspende.
(b): Sechs Monate nach Leberlebendspende ist der linke Leberlappen hypertrophiert.
(c): Der hypertrophierte linke Leberlappen zwölf Monate nach Spende

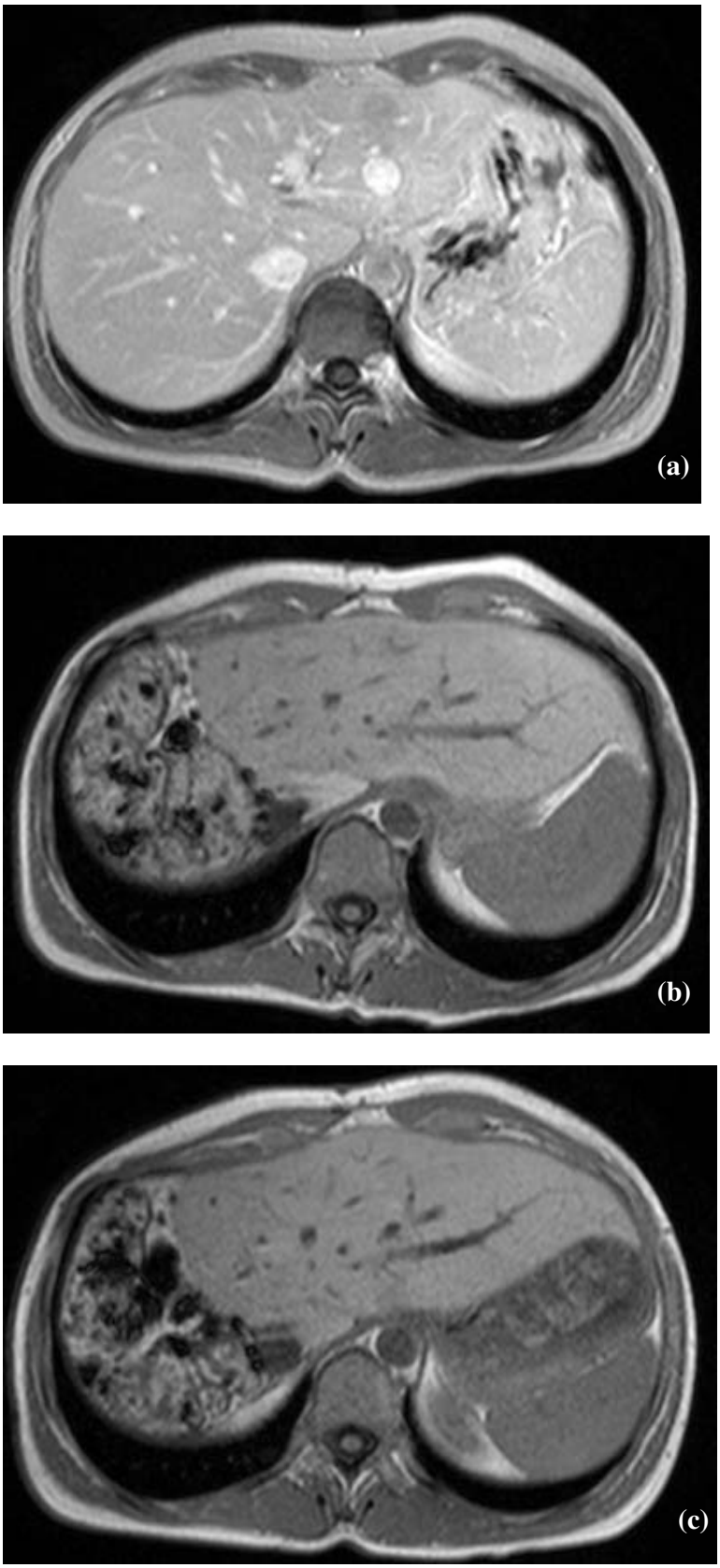


Abb. 6: MRT einer Spenderin, axiale T1

(a): vor Leberlebend-spende, kontrastmittel-verstärkte Sequenz

(b): Linker Leberlappen sechs Monate nach Leberlebendspende
(c): Der hypertrophierte linke Leberlappen zwölf Monate nach Spende

Das tägliche Wachstum der Lebern (s. Tab. 9) wurde zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 und zwischen den Zeitpunkten T3 und T4 ermittelt. In den sechs Monaten nach Spende wuchsen die Lebern im Durchschnitt 3,34 ± 0,73 ml pro Tag. Dies entspricht einem Wachstum von 0,12 ± 0,03 % pro Tag. Für den Zeitraum zwischen sechs Monaten nach Spende und einem Jahr nach Spende betrug das tägliche Wachstum 0,51 ± 0,66 ml. Dies entspricht einem Wachstum von 0,02 ± 0,02 % pro Tag.

Tab. 9: Tägliches Wachstum

	tägl. Wachstum T2T3 in %	tägl. Wachstum T3T4 in %	tägl. Wachstum T2T3 in ml	tägl. Wachstum T3T4 in ml
Mittelwert	0,12	0,02	3,34	0,51
Standardabweichung	0,03	0,02	0,73	0,66

3.3.4 Einfluss des Geschlechts (Gruppe **RH**)

Der T-Test für unabhängige Stichproben liefert für die Variablen DifT1T2, DifT1T2Prozent, DifT2T3, DifT1T3Prozent, DifT1T4 Prozent und DifT1T4Prozent p-Werte über 0,05. Die Unterschiede in der Leberregeneration zwischen den männlichen und weiblichen Spendern sind nicht signifikant. Die Abbildung 7 zeigt anhand eines Liniendiagramms das Volumen der Spenderleber zu den Zeitpunkten T1 (vor Spende), T2 (postoperativ), T3 (sechs Monate nach Spende) und T4 (zwölf Monate nach Spende).

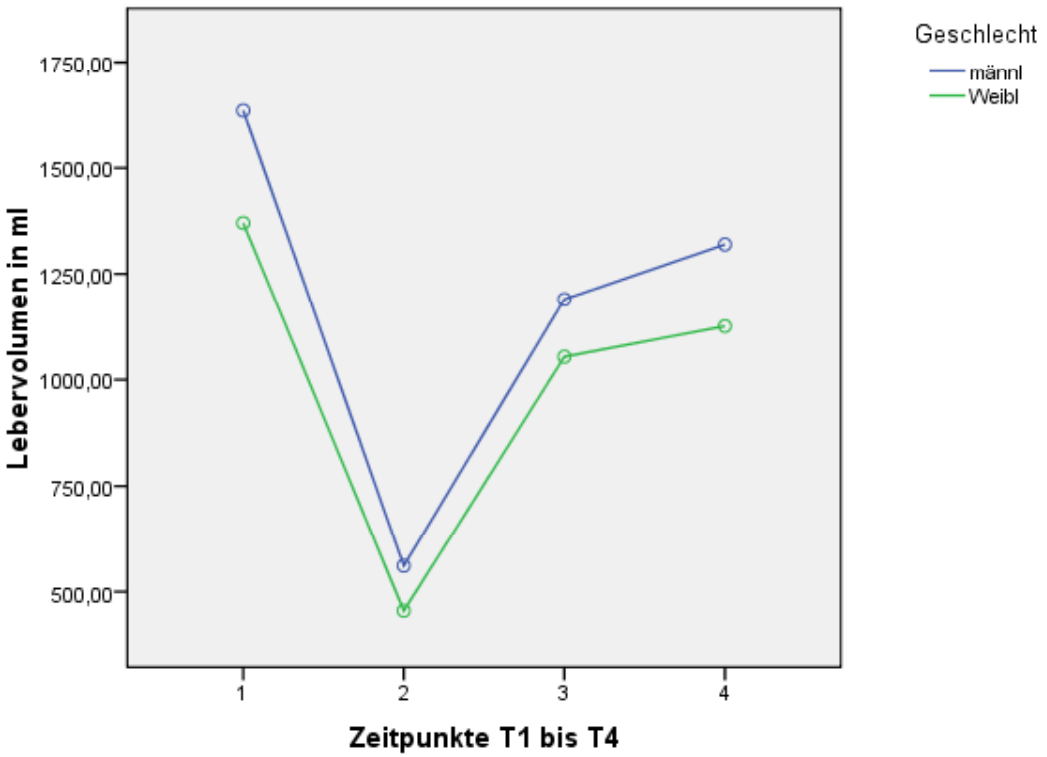


Abb. 7: Lebervolumen zu den Zeitpunkten T1, T2, T3 und T4 bei männlichen (m) und weiblichen (w) Spendern

Allerdings scheint im Liniendiagramm das Leberwachstum bei den männlichen Spendern zwischen den Zeitpunkten T3 und T4 stärker zu sein.

3.3.5 Einfluss des Alters bei Spende (Gruppe **RH**)

Der T-Test für unabhängige Stichproben liefert für die Variablen DifT1T2, DifT1T2Prozent, DifT2T3, DifT1T3Prozent, DifT1T4 und DifT1T4Prozent p-Werte über 0,05. Somit sind die Unterschiede in der Leberregeneration bei Spendern unter 50 Jahren versus über 50 Jahren nicht signifikant.

3.3.6 Einfluss des BMI (Gruppe **RH**)

Der T-Test für unabhängige Stichproben liefert für die Variablen DifT1T2, DifT1T2Prozent, DifT1T3Prozent, DifT1T4 und DifT1T4Prozent p-Werte über 0,05. Für die Variable DifT2T3 liefert der T-Test ein p= 0,31. DifT2T3, also die Differenz der Volumina zum Zeitpunkt nach Spende (T2) und sechs Monate nach Spende (T3) ist signifikant größer bei Patienten mit einem BMI über 25kg/m².

3.3.7 Einfluss der Komplikationsrate (Gruppe **RH**)

Der T-Test für unabhängige Stichproben liefert für die Variablen DifT1T2, DifT1T2Prozent, DifT2T3, DifT1T3Prozent, DifT1T4 und DifT1T4Prozent p-Werte über 0,05. Somit sind die Unterschiede in der Leberregeneration bei Spendern, bei denen postoperativ Komplikationen auftraten versus komplikationslose Verläufe nicht signifikant.

3.3.8 Einfluss der Operationsdauer (Gruppe **RH**)

Der T-Test für unabhängige Stichproben ergibt für die Variablen DifT1T2, DifT1T2Prozent, DifT2T3, DifT1T3Prozent, DifT1T4 und DifT1T4Prozent p-Werte über 0,05. Somit sind die Unterschiede in der Leberregeneration bei Spendern mit einer Operationsdauer über 350 min vs. <350 min nicht signifikant.

3.3.9 Zusammenhang zwischen Laborparametern und Leberregeneration

Mit einer Korrelationsanalyse wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den abhängigen Variablen Leberwachstum (DifT1T3Prozent und DifT2T3Prozent) und der Höhe der Laborparameter zum Zeitpunkt T2 (postoperativ) besteht. Untersucht wurde hiermit die Vermutung, dass stärker erhöhte Werte für Bilirubin Total, AST und ALT bzw. stärker erniedrigte Werte für PCHE (Pseudocholinesterase) den Volumenzuwachs negativ beeinflussen.

Die Ergebnisse der Korrelationsanaylse (s. Tab. 10) geben zwar für den Zusammenhang zwischen den Laborparametern Bilirubin Total, AST und ALT und der Leberregeneration anhand des Lebervolumens (Variable DifT1T3Prozent) und zwischen dem Laborparameter Bilirubin Total und der Variablen DifT2T3Prozent Signifikanzen unter 0,05 an, die Korrelationskoeffizienten liegen jedoch zwischen -0,3 und -0,4. Das negative Vorzeichen könnte zwar darauf schließen lassen, dass erhöhte postoperative Laborparameter eine geringer

ausgeprägte Leberregeneration bedingen, die Korrelation ist jedoch nur stark bei einem Koeffizienten nahe 1.

Tab. 10: Korrelationsanalyse

		DifT2T3Prozent	DifT1T3Prozent
T-Bil T2	Korrelation nach Pearson	-,405*	-,422**
	Signifikanz (2-seitig)	,012	,008
	N	38	38
AST T2	Korrelation nach Pearson	-,257	-,335*
	Signifikanz (2-seitig)	,114	,037
	N	39	39
ALT T2	Korrelation nach Pearson	-,282	-,409**
	Signifikanz (2-seitig)	,082	,010
	N	39	39
INR T2	Korrelation nach Pearson	-,234	-,347*
	Signifikanz (2-seitig)	,157	,033
	N	38	38
PCHE T2	Korrelation nach Pearson	,006	-,173
	Signifikanz (2-seitig)	,978	,387
	N	27	27

*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

3.4 Spender nach linkslateraler Hemihepatektomie (Gruppe LLH)

Sechs Spender unterzogen sich einer linkslateralen Hemihepatektomie. Hierbei wurden die Segmente II und III der Leber entnommen. Diese Art der Spende wird vorrangig bei einer Spende für Kinder angewendet. Alle sechs Spender waren ein Elternteil des Empfängers. Aufgrund des hier kleineren Transplantatvolumens als bei den Spendern mit einer Hemihepatektomie rechts, liegt die Lebergröße postoperativ näher an der präoperativen Größe der Leber. Das postoperative Volumen betrug im Mittel 81 ± 3 % der Ausgangsgröße der Leber. Nach sechs Monaten erreichten die Lebern ein Volumen von 88 ± 6 % der Ausgangsgröße und ein Jahr postoperativ betrug ihr Volumen 94 ± 7 %.

3.5 Vergleich zwischen Volumetrie und intraoperativer Gewichtsbestimmung

Um zu untersuchen, ob sich mit Hilfe der CT- bzw. MRT-gestützten Volumetrie plausible Werte in Bezug auf das intraoperativ gemessene Lebergewicht ermitteln lassen, wurden die jeweiligen Werte anhand eines Boxplots und einer Regressionsanalyse miteinander verglichen. Das präoperativ mit Hilfe CT- bzw. MRT-gestützter Volumetrie bestimmte Volumen des rechten Leberlappens betrug im Mittel 927 ± 180 ml. Das intraoperativ ermittelte Gewicht des rechten Leberlappens betrug im Mittel 790 ± 154 g. Der T-Test bei verbundenen Stichproben ergibt ein $p<0{,}0001$. Volumen und Gewicht sind miteinander vergleichbar, da die Dichte von gesundem Leberparenchym etwa 1,00 g/ml beträgt [36]. Allerdings werden hierbei keine interindividuellen Schwankungen der spezifischen Dichte der Spenderlebern berücksichtigt.

Das Boxplot-Diagramm (Abb. 8) zeigt den Unterschied zwischen präoperativ durch CT- oder MRT-gestützte Volumenbestimmung und intraoperativ ermitteltem Gewicht. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Lemke et al., die einen Korrekturfaktor berechneten: Durch Reduktion des präoperativen Volumens um einen Korrekturfaktor von 0,75 kann das Transplantatgewicht abgeschätzt werden [35].

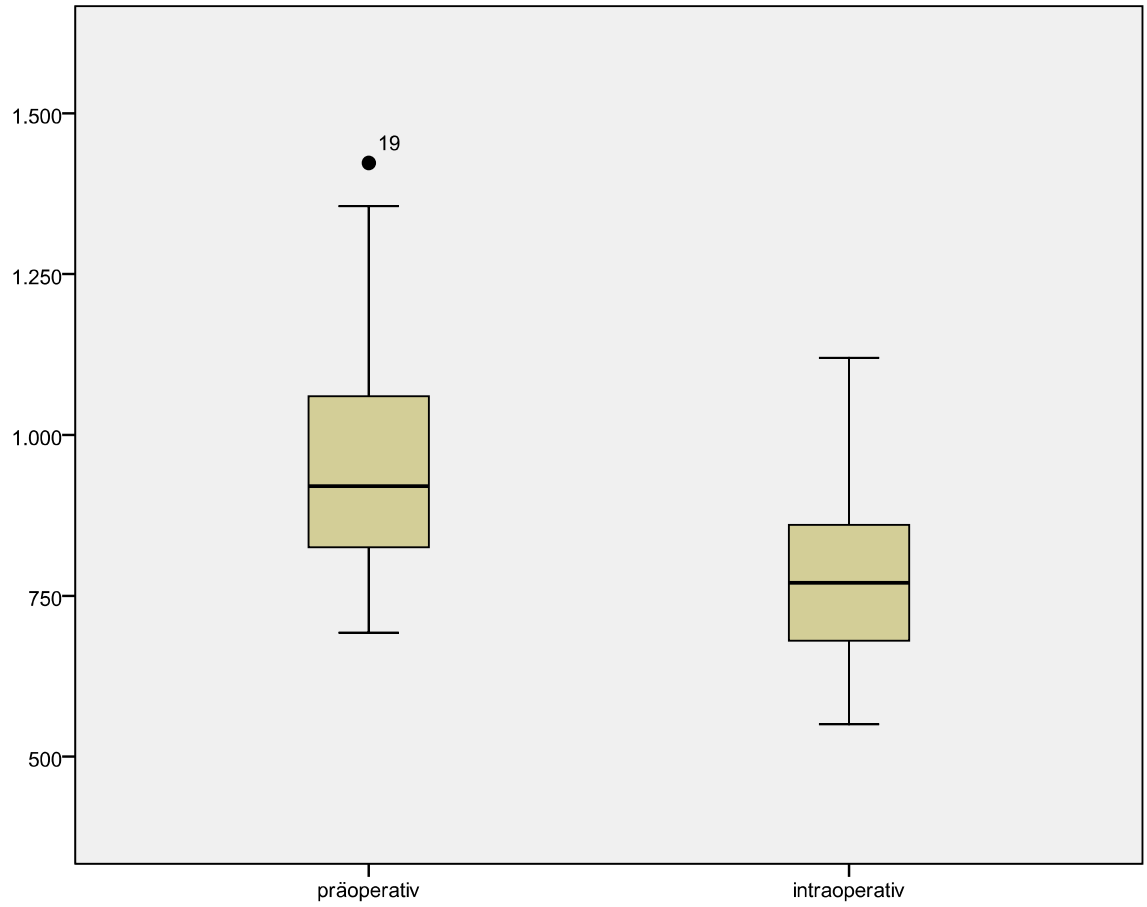


Abb. 8: Boxplotanalyse des präoperativ und postoperativ ermittelten Volumens (in ml) bzw. Gewichts (in g)

Um die Plausibilität der präoperativ mittels CT- bzw. MRT-gestützter Volumetrie ermittelten Lebervolumina zu untersuchen, wurden diese anhand einer Regressionsanalyse (siehe Abb. 9) mit den intraoperativ gemessenen Transplantatgewichten verglichen ($p < 0,01$; $R^2=0,729$). R^2 wird auch als Bestimmtheitsmaß („Fit des Modells“) bezeichnet und repräsentiert die Güte des Regressionsmodells. Auf einer Skala von 0 bis 1 wird gemessen, inwieweit sich die Werte der abhängigen Variablen (hier präoperatives Volumen in ml) aus den Werten der erklärenden Variablen (hier intraoperatives Gewicht in g und Regressionskonstante) berechnen lassen. Hat R^2 den Wert 1, bedeutet dies, dass sich die Werte der abhängigen Variablen eindeutig aus den Werten der erklärenden Variablen berechnen lassen. In der Regressionsanalyse wurde ein R^2 von 0,729 ermittelt. Dieser Wert liegt relativ nahe an 1, folglich kann geschlossen werden, dass das Regressionsmodel in diesem Fall geeignet ist, die abhängige Variable aus den Werten der erklärenden Variablen zu berechnen.

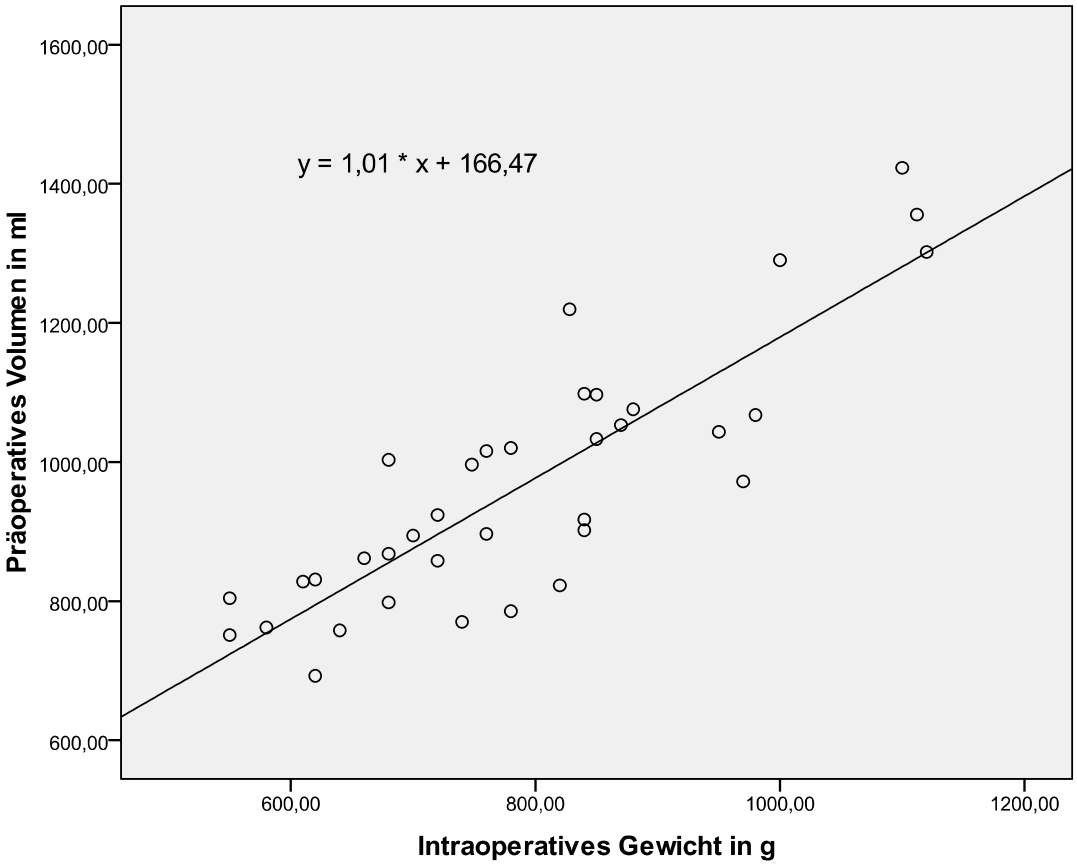


Abb. 9: Regressionsanalyse

3.6 Verlauf der Laborparameter

Die Diagramme zeigen den typischen Verlauf der Laborparameter zu den Zeitpunkten T1 (präoperativ), T2 (am Tag nach der Operation), T3 (6 Monate postoperativ) und T4 (ein Jahr postoperativ). Zum Zeitpunkt T2, also kurz nach der Operation steigen Bilirubin Total, AST und ALT auf erhöhte Werte an (siehe Abb. 10, Abb. 11 und Abb. 12). Die Pseudocholinesterase hingegen, die die Stoffwechselkapazität der Leber widerspiegelt, ist erniedrigt (siehe Abb. 14). Zu den Zeitpunkten T3 und T4 haben sich die Werte wieder auf ein normales Niveau begeben.

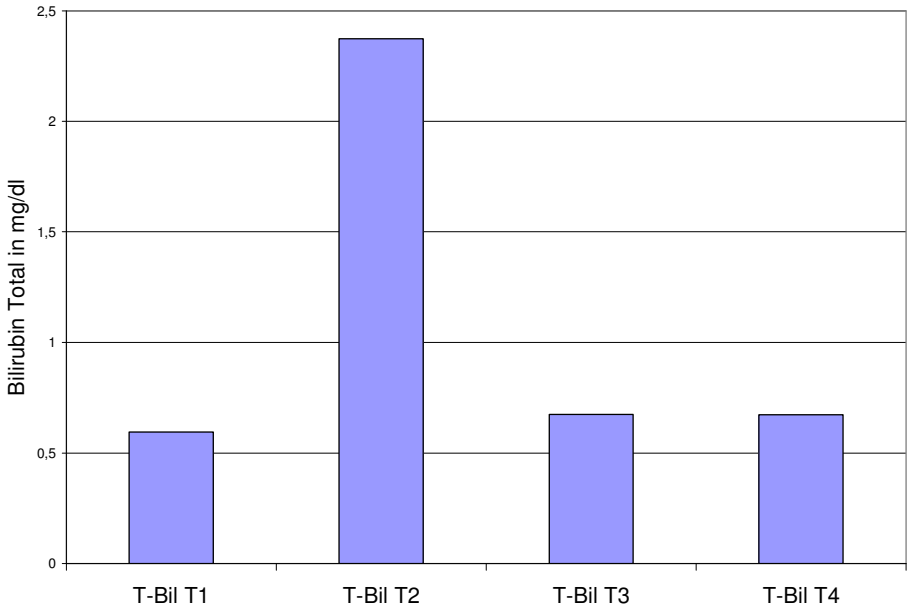


Abb. 10: Laborverlauf Bilirubin Total

Der Laborparameter Bilirubin Total (Referenzwert <1,1mg/dl) ist postoperativ aufgrund der eingeschränkten Stoffwechselkapazität der Leber erhöht. Sechs Monate nach Spende sowie ein Jahr nach Spende haben sich die Blutspiegel wieder normalisiert.

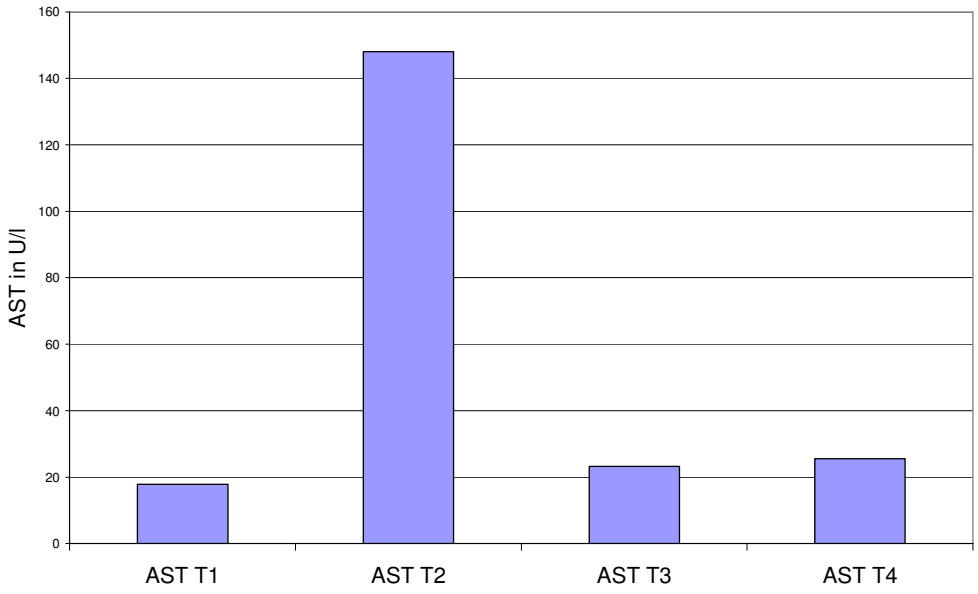


Abb. 11: Laborverlauf AST

Die AST (Aspartat-Aminotransferase, Referenzwert ♀:≤30U/l, ♂:≤35U/l) ist ein Leberenzym, welches im Zytoplasma sowie in den Mitochondrien vorkommt. Bei Leberzellschädigung sowie bei Herzmuskelerkrankungen (Herzinfarkt) ist der Serumspiegel von AST erhöht. Sechs Monate bzw. zwölf Monate nach Spende haben sich die Serumspiegel wieder normalisiert.

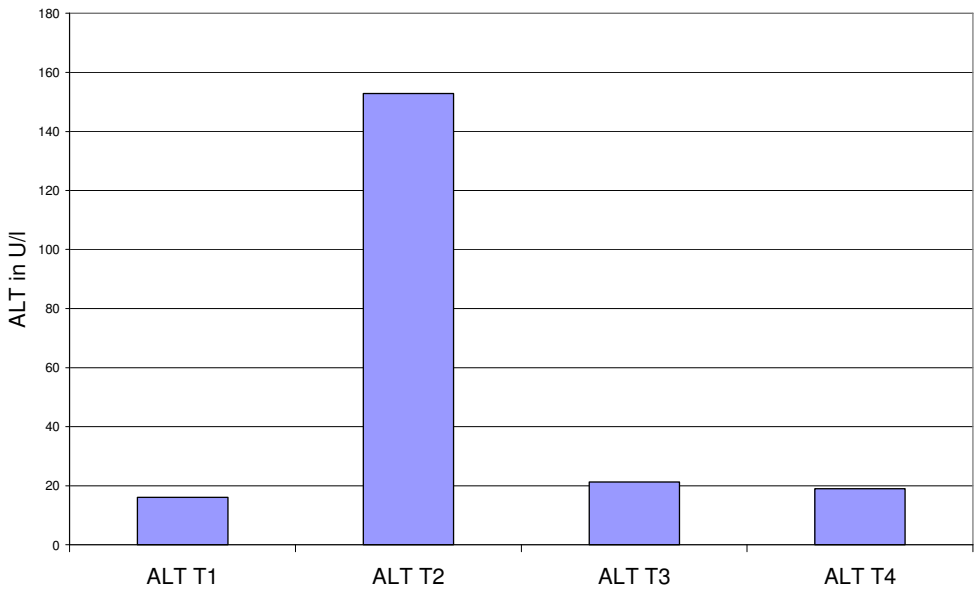


Abb. 12: Laborverlauf ALT

Die ALT (Alanin-Aminotransferase, Referenzwert ♀:≤35U/l, ♂:≤45U/l) ist ein Leberenzym, welches im Zytoplasma vorkommt. Bei Leberzellschädigung sind die Werte für ALT im Plasma

erhöht. Sechs bzw. zwölf Monate nach Leberlappen-Lebendspende sind die Werte wieder auf ein normales Niveau gesunken.

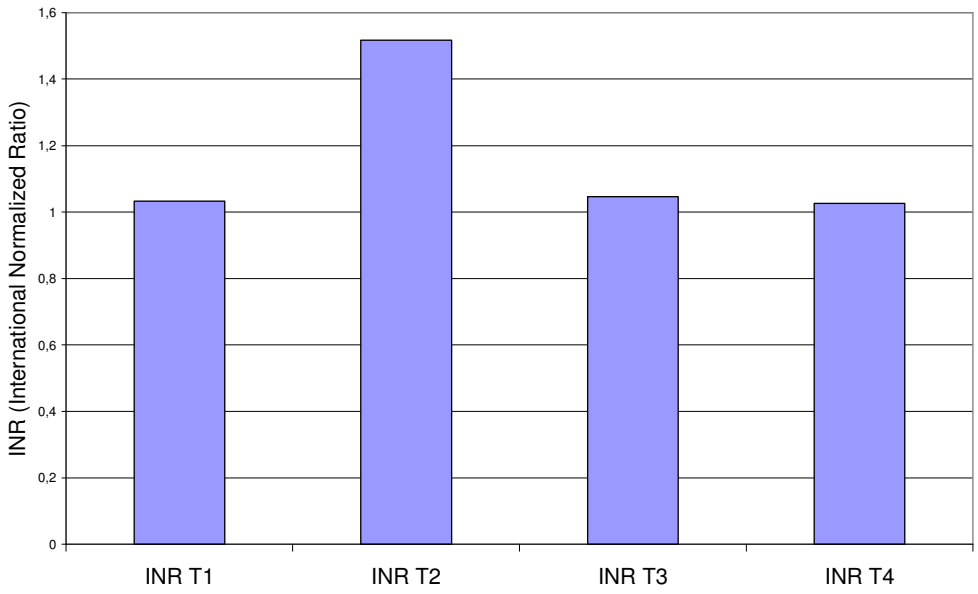


Abb. 13: Laborverlauf INR

Die INR (International normalized ratio, Referenzwert um 1) ist ein Blutgerinnungs-Parameter und wurde früher als Quickwert angegeben. Die Blutgerinnung wird durch Thromboplastin ausgelöst. Die Thromboplastine verschiedener Labore waren jedoch nur begrenzt miteinander vergleichbar. Die INR beinhaltet einen Korrekturfaktor, der die Empfindlichkeit des verwendeten Thromboplastins in Bezug zu einem WHO-Referenzthromboplastin setzt. Die erhöhte INR zum Zeitpunkt T2 ist in erster Linie in Zusammenhang mit der perioperativen Antikoagulation zu sehen.

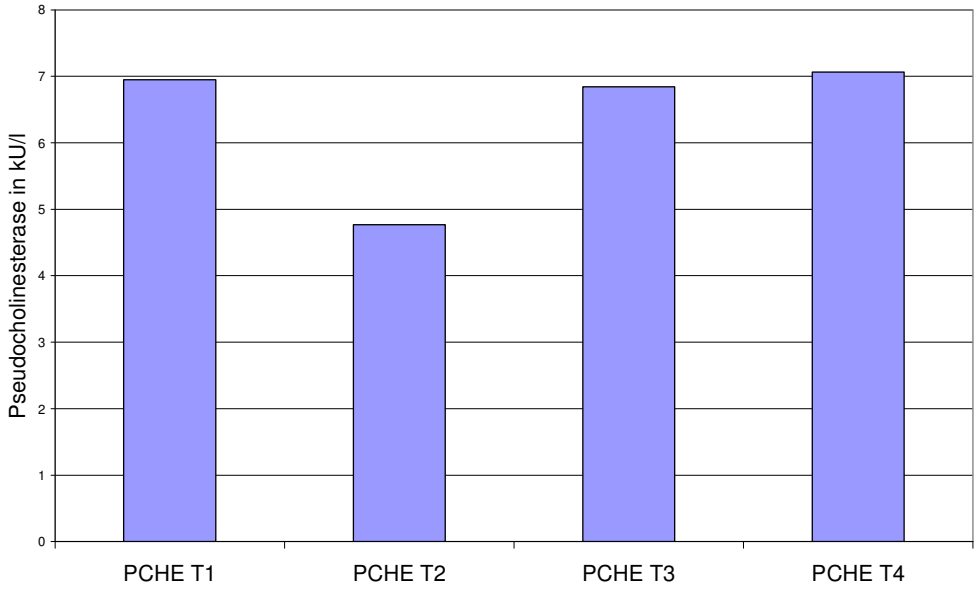


Abb. 14: Laborverlauf Pseudocholinesterase

Der Plasmaspiegel der Pseudocholinesterase (Referenzwert 5,3-12,9kU/l) ist bei eingeschränkter Leberfuntion erniedrigt. Sechs bzw. zwölf Monate nach Spende haben sich die Werte wieder normalisiert.

4 Diskussion

4.1 Entwicklung der Leberlebendspende in Deutschland

Seit Einführung der Leberlappen-Lebendspende Ende der achtziger Jahre wurden in Deutschland bis November 2008 777 Spenden durchgeführt [30]. Während in den USA die Operationszahlen anhaltend bei über 400 pro Jahr liegen, ging die Zahl der durchgeführten Operationen in Deutschland zuletzt zurück [37]. Ihr Anteil lag 2008 bei 4,9% von allen Lebertransplantationen (s. Abb 15). Verantwortlich gemacht werden hierfür verschiedene Ursachen: Die Untersuchungen, die zur Spenderevaluation durchgeführt werden müssen, sowie die Operationsdurchführung und die Nachsorge sind weitaus umfangreicher als bei einer Leichenspende. Bei schwerwiegenden Folgeerkrankungen eines Spenders muss mit öffentlicher Kritik gerechnet werden. Zudem haftet der Leberlebendspende teilweise der Verdacht des Organhandels an, wenn ausländische Patienten in deutsche Transplantationszentren kommen, um hier mit einem eigenen Spender operiert zu werden. Wolff et al. gaben für das Risiko, an einer Lebendspende zu versterben, 0,5% an [38]. Hierbei verstirbt ein Mensch, dessen Gesundheitszustand im Durchschnitt über dem der Allgemeinbevölkerung liegt. In mehr als 300 Veröffentlichungen wird bei ca. 6.000 Operationen eine Spendermortalität von 12-13 Spendern angegeben [30]. Ob alle Zwischenfälle registriert worden sind, bleibt zweifelhaft. Dies scheint bei einer weltweiten Anwendung der Leberlebendspende eher unwahrscheinlich.

Die Ergebnisse einer pädiatrischen Leberlappen-Lebendspende und einer Leberlappen-Lebendspende bei Erwachsenen sind vergleichbar, wobei die perioperative Komplikationsrate bei Leberlebendspende in geringem Maße höher ist, als bei einer Leichenspende [1].

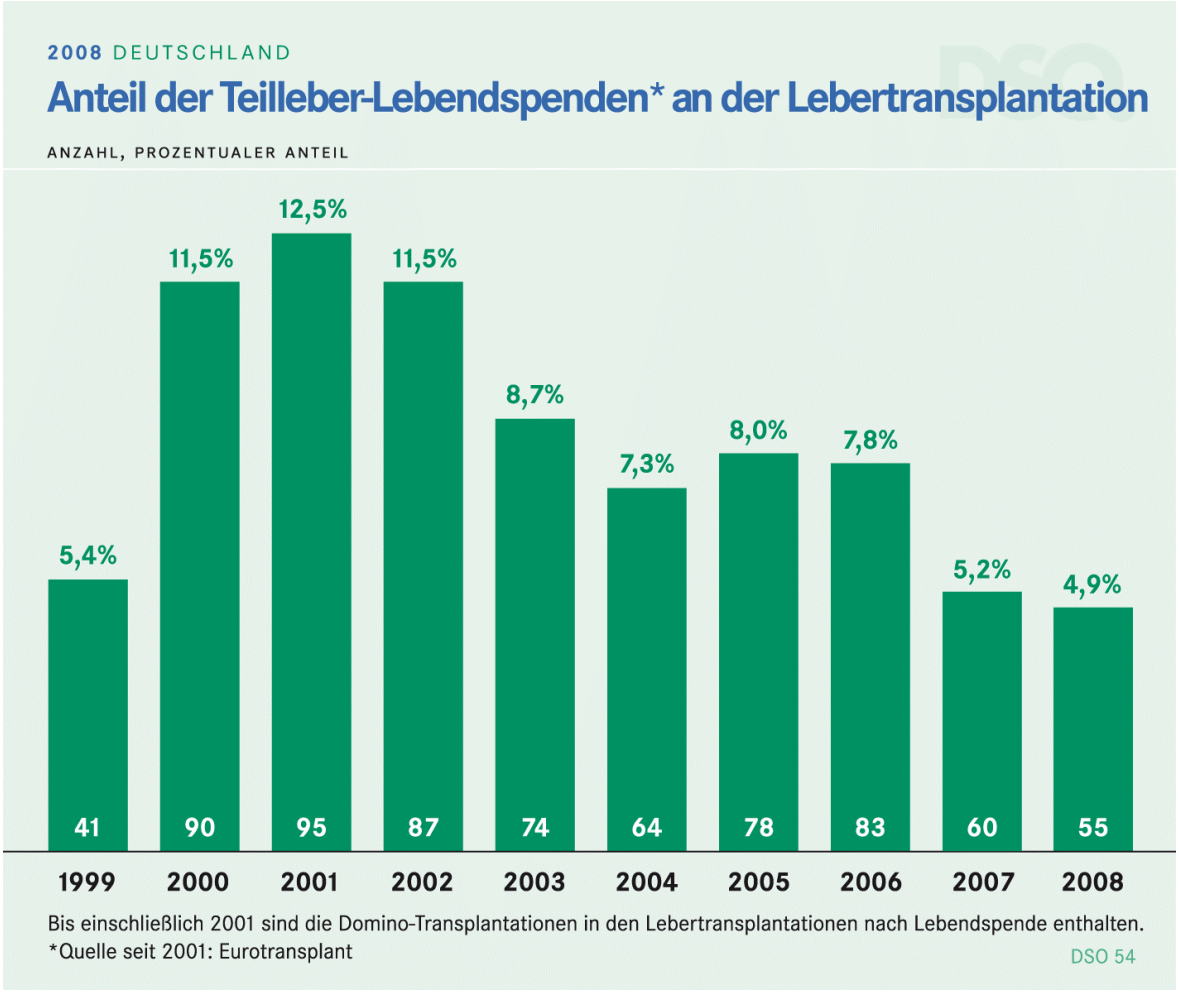


Abb. 15: Anteil der Teilleber-Lebendspenden an der Lebertransplantation (Quelle: Deutsche Stiftung Organtransplantation, mit freundlicher Genehmigung der DSO, www.dso.de).

4.2 Lebervolumen nach Leberlebendspende

In welchem Ausmaß die Leber der Spender nach einer Leberlappen-Lebendspende wieder regeneriert, ist in verschiedenen Studien untersucht worden. Ein komplettes Erreichen des Ausgangsvolumens ist ein eher seltenes Phänomen [39]. Yokoi et al. ermittelten ein Lebervolumen von 61,6 ± 10,8 % eine Woche nach Spende des rechten Leberlappens und 68,3 ± 9,4 % nach zwei Wochen. Nach sechs Monaten betrug das Lebervolumen 79,8 ± 12.0 % und nach zwölf Monaten 97,2 ± 10,8 % [3]. In einer anderen Studie wurde für das Lebervolumen ein Jahr nach Spende 83% des präoperativen Volumens ermittelt [23]. Marcos et al. kamen zu dem Ergebnis, dass nur eine Woche nach Transplantation die Leber des Spenders schon um 100%

gewachsen war [20]. Meist kommt es zu einem schnellen Anstieg des Lebervolumens während des ersten Monats, gefolgt von einem langsameren Zuwachs oder sogar einem leichten Rückgang des Lebervolumens.

Diese Ergebnisse konnten in dieser Studie bestätigt werden. In der Gruppe **RH** (Spender des rechten Leberlappens) betrug das Volumen der Lebern vor Leberspende im Mittel 1465 ± 255 ml und postoperativ 493 ± 110 ml. Sechs Monate nach Spende waren die Lebern auf 1103 ± 186 ml gewachsen. Danach kam es nur noch zu einem kleinen Zuwachs auf 1195 ± 216 ml ein Jahr nach Spende. Folglich war das Lebervolumen sechs Monate nach Spende schon auf 76 ± 11% der Ausgangsgröße gewachsen und erreichte ein Jahr nach Spende eine Größe von 82 ± 10% der initialen Größe. In der Gruppe **LLH** (Spender mit linkslateraler Hemihepatektomie) waren die Lebern sechs Monate nach Spende schon auf ein Volumen von 88 ± 6 % und ein Jahr nach Spende auf 94 ± 7 % der Ausgangsgröße gewachsen und hatten somit zu beiden Zeitpunkten ein größeres Volumen als in der Gruppe **RH** erreicht. Haga et al., die ihr Spenderkollektiv in ähnliche Gruppen eingeteilt hatten, kamen hingegen zu dem Ergebnis, dass sechs Monate nach Spende die Leber in allen Gruppen eine ähnliche Größe erreicht hatte. Ob bei dem Spender eine linkslaterale Hemihepatektomie oder eine Hemihepatektomie des linken oder rechten Leberlappens vorgenommen wurde, spielte keine Rolle für die Leberregeneration sechs Monate nach Spende [36].

4.3 Tägliches Wachstum der Leber

Über die Differenz der Lebergröße zum Zeitpunkt T2 (postoperativ) und T3 (sechs Monate nach Spende) und die Differenz der Lebergröße zum Zeitpunkt T3 und T4 (ein Jahr nach Spende) wurde die tägliche Wachstumsrate der Lebern berechnet. Sie lag bei 0,12 ± 0,03 % bzw. 0,02 ± 0,02 % pro Tag. Die Ergebnisse sind mit anderen Studien vergleichbar. So gaben Pomfret et al. für das Wachstum während der ersten Woche nach Spende 1,5 ± 1,2 % pro Tag, während des ersten Monats 0,4 ± 0,3 % pro Tag, zwischen dem ersten und dritten Monat 0,08 ± 0,11 % pro Tag und zwischen dem dritten und sechstem Monat 0,06 ± 0,06 % pro Tag an. Zwischen dem sechsten Monat und einem Jahr nach Spende betrug das Wachstum 0,02 ± 0,04 % pro Tag [27].

4.4 Methodendiskussion

In den letzten Jahren ist die Leberregeneration bei Patienten nach Leberlappen-Lebendspende in vielen Studien untersucht worden. Eine Pubmed-Recherche am 12.05.2009 ergab für die Suche nach „living donor liver transplantation“ für den Zeitraum der letzten drei Jahre 1227 Treffer, für die letzten fünf Jahre 2076 Treffer und für die letzten zehn Jahre 3398 Treffer. Wie in dieser Studie wurde in anderen Studien die Leberregeneration mittels CT-gestützter Volumetrie untersucht. Dabei konnten einige Studien für den postoperativen Verlauf des Leberwachstums auf Untersuchungen zurückgreifen, die in kurzen Abständen, wie beispielsweise einer Woche und 1, 2, 3 und 6 Monate nach Leberspende durchgeführt wurden [3,27,36].

In dieser Studie lagen keine unmittelbar postoperativen CT- oder MRT-Untersuchungen vor. Den kurz zuvor operierten Patienten mittels Krankentransport zum CT oder MRT zu bringen und den nötigen Maßnahmen zur Patienten-Umlagerung auszusetzen, wurde als unzumutbar eingestuft. Postoperative CT-Untersuchungen wurden nur bei Komplikationen, die nicht allein durch Sonografie abzuklären waren, eingesetzt. Das postoperative Volumen der Leber wurde mit Hilfe der CT- bzw. MRT-gestützten Volumetrie anhand präoperativer Untersuchungen ermittelt.

Der Vergleich zwischen Volumetrie und intraoperativer Gewichtsbestimmung ergab in dieser Studie, dass die präoperativ durch CT- oder MRT-gestützte Volumetrie gemessenen Volumenwerte (im Mittel 927 ± 180 ml) deutlich über den intraoperativ gemessenen Gewichtswerten (im Mittel 790 ± 154 g) lagen. Die virtuelle Trennung der Leber mittels Volumentrie und die anatomische Trennung im Operationssaal stimmen nicht absolut überein [40].

Die akkurate präoperative Bestimmung des Lebervolumens stellt einen kritischen Teil des Evaluationsprogramms im Rahmen der Leberlappen-Lebendspende dar. Auch mit Hilfe der Anwendung von speziellen Softwareprogrammen kann es zu Unter- oder Überschätzung des Lebervolumens kommen. Radtke et al. geben für diese Fehleinschätzung einen Prozentsatz von 5 bis 36 % an [41]. Sakamoto et al. beschrieben, dass das Ausmaß der Fehleinschätzung zwischen 32% Unterschätzung und 21% Überschätzung lag [42]. Verschiedene Faktoren werden für die Ungenauigkeit der präoperativen Bestimmung der Lebervolumina verantwortlich gemacht.

Im Schnittbildverfahren (CT oder MRT) wird die Leber in einem perfundierten Zustand abgebildet, während die intraoperative Bestimmung des Transplantatgewichts an einem nicht mehr perfundierten Organ geschieht. Frericks et al. zeigten in einer Studie an Schweinelebern, dass das Gewicht der nicht mehr perfundierten Leber im Gegensatz zur perfundierten Leber um 33 ± 8 % von der durch CT-gestützte Volumetrie ermittelten Größe abwich [43].

Intraoperativ wird das Gewicht der Leber bestimmt, nicht jedoch wie in der CT-gestützten Volumetrie das Volumen. Durch Volumetrie ermittelte Werte müssen in ein Gewicht umgerechnet werden. Bei Annahme einer spezifischen Dichte der Leber von 1 g/ml kann Volumen direkt in Gewicht umgewandelt werden. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass nicht jede Leber eine spezifische Dichte von 1 g/ml aufweist. Schon bei Änderung zu einer spezifischen Dichte von 1,05 g/ml ergäbe sich für das Gewicht eine Änderung von 5% [41].

Bei der CT- oder MRT-gestützten Volumetrie werden auf den einzelnen Schichten der Bilddaten die Konturen der Leber manuell eingezeichnet. Es ist fraglich, wie exakt diese Methode ist. Hermoye et al. verglichen die Ergebnisse einer manuellen mit einer semiautomatischen Methode zur Lebersegmentation bei Spendern. Die per semiautomatischer Methode ermittelten Volumina lagen näher am intraoperativ ermitteltem Lebergewicht, als die manuell ermittelten. Dies ist auf eine präzisere Abgrenzung der Leberkonturen mittels semiautomatischer Methode zurückzuführen [44]. Hermoye et al. untersuchten weiterhin den Einfluss der Schichtdicke bei der MRT-gestützten Volumetrie. Mit steigender Schichtdicke (5, 7, und 10 mm) wurden geringere Volumina ermittelt. Folglich ist die Vergleichbarkeit von Studien, die mit unterschiedlichen Schichtdicken arbeiteten, limitiert.

In der CT-gestützten Volumetrie der Harnblase machen sich aufgrund ihrer Form Partialvolumeneffekte deutlicher bemerkbar als bei anderen Organen [45]. Da auch die Oberfläche der Leber teilweise schräg zu den Schichten der Schnittbilder steht, können auch hier Partialvolumeneffekte auftreten und die Genauigkeit der Messung beeinflussen [44].

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass der Perfusionszustand des Organs den größten Einfluss auf die unterschiedlichen prä- und intraoperativ ermittelten Volumina hat [40].

4.5 Einflussfaktoren auf die Leberregeneration

Verschiedene Studien haben den Einfluss von Faktoren wie Alter des Spenders, Geschlecht, intraoperativer Blultverlust, postoperative Komplikationen, perioperative Leberfunktionstests und Ausmaß der Steatosis hepatis untersucht. Yokoi et al. fanden keine signifikanten Unterschiede in der Leberregeneration bezüglich dieser Faktoren, außer dem Alter des Spenders. Das Lebervolumen bei Spendern über 50 Jahren war 90 Tage nach Spende signifikant kleiner als bei jüngeren Spendern. 180 Tage postoperativ waren die Unterschiede jedoch nicht mehr statistisch signifikant [3]. Pomfret et al. kamen zu dem Ergebnis, dass weibliche Spender eine signifikant langsamere Leberregeneration zwölf Monate nach Spende aufwiesen (79,8 % ± 9,3 % versus 85,6 ± 8,2 %, $p<0,01$). Andere untersuchte Faktoren ergaben jedoch keinen Einfluss [27]. Akamatsu et al. untersuchten den Einfluss des Alters des Spenders auf die Leberregeneration: In der Gruppe der Spender über 50 Jahren war zwar die Regenerationskapazität höher, die Funktion der Lebertransplantate war jedoch mit denen in der Gruppe der Spender unter 50 Jahren vergleichbar. Es gab keinen Unterschied im klinischen Outcome der Patienten [46]. Kim et al. evaluierten den Einfluss von Lebensalter des Spenders, Volumen der Restleber und Steatosis hepatis auf die Leberregeneration. Patienten mit einem Restlebervolumen von < 35% zeigten ein schnelleres Leberwachstum als Patienten mit einem Restlebervolumen ≥ 35%. Leberenzyme und Leberregeneration zeigten signifikante Unterschiede bei Patienten mit einem Restlebervolumen kleiner als 35% und einer Steatosis hepatis größer als 10%, was als erhöhtes Risiko gewertet wurde [47].

In dieser Studie konnte kein Einfluss der untersuchten Faktoren Alter des Spenders, Geschlecht und Operationsdauer auf die Leberregeneration nachgewiesen werden. Für den Einfluss des Body mass index (BMI) ergab sich, dass bei Spendern mit einem BMI über 25kg/m² die Volumenzunahme der Leber zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 signifikant größer war. Rinella et al. fanden heraus, dass die Höhe des BMI signifikant mit dem Grad der Steatosis hepatis korreliert [48]. Die Transplantation von Lebern mit einem erhöhten Grad an Steatosis hepatis ist allerdings mit einer schlechteren Funktion des Transplantats und einer kürzeren Überlebenszeit des Patienten assoziiert [49]. Dass die Volumenzunahme der Lebern bei Patienten mit einem BMI über 25kg/m² generell größer ist, scheint zweifelhaft. Die Ergebnisse zeigten nur für den Zeitrahmen zwischen T2 und T3 einen größeren Volumenzuwachs. Zwischen T3 und T4 bestanden keine Unterschiede im Volumenzuwachs in Abhängigkeit vom BMI. Der Einfluss der Höhe der Laborparameter INR und Pseudocholinesterase wurde mit Hilfe einer

Korrelationsanalyse ausgeschlossen. Bei den Parameter Bilirubin Total, AST und ALT lieferte die Korrelationsanalyse zwar statistisch signifikante Werte, die Korrelation war bei einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen -0,3 und-0,4 jedoch äußerst schwach.

Für die Rate von Komplikationen nach Leberlappen-Lebendspende werden verschiedene Ergebnisse angegeben. Biliäre Komplikationen stellen nach Liu et al. mit 30% die Hauptkomplikation dar [50]. Pomfret et al. kamen zu dem Ergebnis, dass postoperative Komplikationen das Ausmaß der Leberregeneration nicht beeinflussen [27]. Dies konnte in dieser Studie bestätigt werden.

Verschiedene Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Leberregeneration und portalvenöser Flussgeschwindigkeit (cm/s) [51-53]. An mehreren postoperativen Zeitpunkten wurden per Doppler-Sonografie die genannten Parameter untersucht. Eguchi et al. beschrieben, dass in der Gruppe der wegen Leberzirrhose transplantierten Empfänger der portalvenöse Fluss am siebten postoperativen Tag signifikant mit der nach einem Monat erreichten Lebergröße korrelierte [51]. Park et al. evaluierten zusätzlich zur portalvenösen Geschwindigkeit den portalvenösen Fluss (ml/min). Beide Parameter, gemessen am ersten postoperativen Tag, korrelierten mit der Regenerationsrate am siebten Tag nach Transplantation. Folglich sind diese Parameter hilfreich, die frühe postoperative Regeneration zu evaluieren [53].

Gegenstand weiterer Forschung ist, wie die Leberregeneration positiv beeinflusst werden kann. Suehiro et al. fanden heraus, dass eine hyperbare Oxygenierung, die am dritten postoperativen Tag begonnen wurde, das Leberwachstum positiv beeinflussen kann [54]. Vier Wochen postoperativ war die Regenerationsrate der Leber bei Patienten, die eine hyperbare Oxygenierung erhalten hatten, signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ohne diese Therapie. Die Laborparameter Bilirubin Total und AST waren signifikant niedriger. Bockhorn et al. untersuchten in Tierversuchen mit Ratten inwieweit eine Therapie mit Erythropoetin (EPO) die Leberregeneration beeinflussen kann. Die Therapie verbesserte die Leberregeneration bei Tieren nach partieller Hepatektomie und bei Tieren nach partieller Lebertransplantation signifikant. Auch das 28-Tages-Überleben war bei Therapie mit EPO höher. Die Regeneration wurde mittels der liver-to-body weight ratio, der Hepatozytenprolifertion (Ki-67) und anderen proregenerativen Zytokinen untersucht [55]. In einer anderen Studie untersuchten Bockhorn et al. den Einfluss von Triiodthyronin (T3) auf die Leberregeneration. Auch hier wurde im Tierversuch an Ratten nach partieller oder subtotaler Hepatektomie anhand des Quotienten von

Lebergewicht und Körpergewicht sowie anhand der Hepatozytenproliferation (Ki-67) die Leberregeneration beurteilt. Die Therapie mit T3 führte zu einer erhöhten Expression von VEGF (vascular endothelial growth factor). Die Anwendung einer solchen Therapie könnte in Zukunft auch bei Patienten nach Leberlappen-Lebendspende die Leberregeneration positiv beeinflussen [56].

4.7 Diagnostische Genauigkeit von MRT und CT

In dieser Studie wurden einige Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie durchgeführt, während bei anderen Untersuchungen die Computertomographie zum Einsatz kam. Es bleibt die kritische Frage, ob beide Untersuchungsmethoden in gleichem Umfang eine Beurteilung der Lebervolumina ermöglichen. Schröder et al. untersuchten, inwieweit Volumenmessungen und Beurteilung anatomischer Variationen in „all-in-one"-MRT und „all-in-one"-MDCT (multidetector computed tomography) vergleichbar sind [21]. Dabei zeigte sich, dass es wie auch in dieser Studie teilweise zu Über- oder Unterschätzungen des intraoperativ bestimmten Transplantatgewichts durch die bildgebenden Verfahren kam. Hierbei betrug die durchschnittliche Differenz zwischen präoperativ per MDCT bestimmtem Lebervolumen und intraoperativ gemessenem Volumen 9 ± 2 %, während die durchschnittliche Differenz zwischen präoperativ per MRT bestimmtem Lebervolumen und intraoperativ gemessenem Lebervolumen 12 ± 3 % betrug. Schröder et al. gaben die Bildqualität der verschiedenen Untersuchungen auf einer Skala von 1 (= nondiagnostisch) bis 4 (=exzellent) an. Dabei wurde die Bildqualität für die Messung der Lebervolumina von vier erfahrenen Radiologen eingeschätzt. Die Bildqualität der MDCT wurde mit 3,6 und die der MRT mit 3,3 beziffert. MDCT-Bilder zeigten laut Schröder et al. eine scharfe Abgrenzung der Leber und der angrenzenden Strukturen, während der Kontrast zu umliegendem Gewebe im MRT etwas unschärfer, allerdings noch immer ausreichend für eine akkurate Messung war. Weiterhin schätzten Schröder et al. auch die Bildqualität für die Darstellung von anatomischen Varianten der hepatischen Arterien, Venen und Pfortadervenen, der intrahepatischen Gallengänge und Leberläsionen ein. Dabei war die MDCT bei der Darstellung von intrahepatischen Gallengängen und Leberarterien der MRT überlegen (3,5 versus 1,3, bzw. 3,5 versus 3,0). Bei der Darstellung von Leberläsionen und Lebervenen sowie Pfortadervenen war die MRT der MDCT überlegen (3,7 versus 3,4, bzw. 3,4 versus 2,8). Aufgrund dieser Ergebnisse und anderer Vorteile der MDCT wie schnellerer Verfügbarkeit und kürzerer Untersuchungsdauer, sahen Schröder et al. die MDCT als günstigere Wahl zur

Evaluierung potentieller Leberspender an, verwiesen jedoch auf Entwicklungen in der MRT-Technik, die diese Einschätzung in der Zukunft ändern könnten.

Bei der Evaluation pädiatrischer Empfänger einer Leberlebendspende kamen Yu et al. zu dem Ergebnis, dass für die Beurteilung der Gefäßanatomie die CT-Angiographie besser geeignet ist als die MR-Angiographie [57,58]. Auch für die Beurteilung des Gallesystems eignet sich nach Yeh et al. die CT-Cholangiographie besser als die konventionelle oder exkretorische MRT-Cholangiographie [59]. Salvalaggio et al. berechneten das Volumens des rechten Leberlappens anhand einer Gleichung in Bezug auf die Körperoberfläche. Das so errechnete Volumen korrelierte stärker mit dem intraoperativ gemessenen Transplantatgewicht als das mittels MRT bestimmte Volumen [60].

4.8 Leberfunktion und Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren spielen eine entscheidende Rolle bei der Evaluation der Leberregeneration nach Leberlappen-Lebendspende. Die Bildgebung mittels MRT ermöglicht es, auch Stoffwechselvorgänge in der Leber darzustellen. So untersuchten Saito et al. die Funktion der Kupfferschen Sternzellen, die eine wichtige Rolle in der Leberregeneration spielen [61]. Als leberspezifisches Kontrastmittel kam supramagnetisches Eisenoxid zur Anwendung. Dieses reichert sich in Kupfferschen Sternzellen an und setzt je nach Aufnahmemenge die Signalintensität in T1-gewichteten MRT-Sequenzen herab. Bildgebende Verfahren kommen im Rahmen der Leberlebendspende somit nicht nur im Rahmen der Volumetrie zur Anwendung, sondern können auch zur Evaluation der Stoffwechselfunktion beitragen.

5 Zusammenfassung

Die Leberlappen-Lebendspende hat sich über die letzten zwanzig Jahre als erfolgreiches Transplantationsverfahren durchgesetzt. Da weiterhin ein Mangel an Spenderlebern besteht, ist sie eine Möglichkeit für Familienmitglieder oder nahe stehende Personen des Empfängers, dem Erkrankten einen Teil ihrer gesunden Leber zu spenden. Oberste Priorität hat immer die Gesundheit des Spenders, weshalb dieser ein ausführliches Evaluationsprogramm durchlaufen muss, um Risiken und Vorerkrankungen auszuschließen. Die Transplantation wird von Chirurgen mit Erfahrung in der Transplantations- und Leberchirurgie durchgeführt und ist somit ein sicheres Verfahren und eine lebensrettende Therapie für Patienten, die sonst der Gefahr ausgesetzt wären, auf der Transplantationswarteliste zu versterben.

Die Regeneration der Spenderleber nach Spende des rechten Leberlappens bzw. der Segmente II und III des linken Leberlappens wurde in dieser Studie untersucht. Dabei wurden Ergebnisse anderer Studien bestätigt, in denen die Lebern sechs Monate bzw. ein Jahr nach Spende ähnliche Volumenwerte erreicht hatten. Nach sechs Monaten betrug das Lebervolumen der Spender des rechten Leberlappens im Mittel 76 ± 11 % des Ausgangsvolumens und nach einem Jahr 82 ± 10 %. Ferner wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Leberregeneration untersucht. Dabei ergab sich für die Faktoren Alter, Geschlecht, Operationsdauer und postoperative Komplikationen kein signifikanter Einfluss auf die Regeneration der Leber. Ein BMI von über 25kg/m² wirkte sich zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 positiv auf das Wachstum der Leber aus. Die Laborparameter Bilirubin Total, AST, ALT, INR und Pseudocholinesterase wurden vor Spende und zu den Nachuntersuchungen evaluiert. Sechs Monate nach Spende waren sie wieder auf ein normales Niveau gesunken.

Die CT- oder MRT-gestützte Volumetrie stellt ein zuverlässiges Verfahren dar, präoperativ das Volumen der Leber abzuschätzen. Allerdings kann sich das so ermittelte Volumen vom intraoperativ ermittelten Lebervolumen unterscheiden. Dieser Aspekt ist in anderen Studien beschrieben worden [41-43] und konnte in dieser Studie bestätigt werden. Die Differenzen können jedoch durch Multiplikation des Lebervolumens mit einem durch Lemke et al. ermittelten Korrekturfaktor ausgeglichen werden [35].

Die Lebensqualität und das psychische Befinden der Spender nach Leberlappen-Lebendspende wurden inzwischen in Studien untersucht [15,32,62] und liefern befriedigende Ergebnisse.

Obwohl die Zahl der durchgeführten Leberlappen-Lebendspenden in Deutschland zuletzt leicht rückläufig war, stellt dieses Transplantationsverfahren weiterhin eine sichere und international verbreitete Alternative zur Lebertransplantation dar.

Literatur

1. Settmacher U, Theruvath T, Pascher A, Neuhaus P. Living-donor liver transplantation--European experiences. Nephrol Dial Transplant 2004;19 Suppl 4:iv16-21
2. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, et al. Successful liver transplantation from a living donor to her son. The New England journal of medicine 1990;322:1505-1507
3. Yokoi H, Isaji S, Yamagiwa K, et al. Donor outcome and liver regeneration after right-lobe graft donation. Transpl Int 2005;18:915-922
4. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM, et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. Transplantation 1998;66:1313-1316
5. Kamel IR, Kruskal JB, Warmbrand G, et al. Accuracy of volumetric measurements after virtual right hepatectomy in potential donors undergoing living adult liver transplantation. AJR Am J Roentgenol 2001;176:483-487
6. De Ville de Goyet J. Split liver transplantation in Europe--1988 to 1993. Transplantation 1995;59:1371-1376
7. Iwatsuki S, Dvorchik I, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. J Am Coll Surg 2000;191:389-394
8. Mizuno S, Iida T, Yagi S, et al. Impact of venous drainage on regeneration of the anterior segment of right living-related liver grafts. Clin Transplant 2006;20:509-516
9. Yanaga K, Kishikawa K, Suehiro T, et al. Partial hepatic grafting: porcine study on critical volume reduction. Surgery 1995;118:486-492
10. Abecassis JP, Pariente D, Hazebroucq V, et al. Subcapsular hepatic necrosis in liver transplantation: CT appearance. AJR Am J Roentgenol 1991;156:981-983
11. Cho JY, Suh KS, Kwon CH, et al. Outcome of donors with a remnant liver volume of less than 35% after right hepatectomy. Liver Transpl 2006;12:201-206
12. Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. Current opinion in critical care 2005;11:150-155
13. Muraoka N, Uematsu H, Kimura H, et al. Rate of liver volume increase: can it predict recipient prognosis after left lobe transplantation from living related donors? Clinical imaging 2008;32:6-10
14. Schroeder T, Ruehm SG. Bildgebende Diagnostik bei Lebertransplantationen. Praoperative Evaluierung und postoperative Komplikationen. Radiologe 2005;45:34-43

15. Renz JF, Roberts JP. Long-term complications of living donor liver transplantation. Liver Transpl 2000;6:S73-76
16. Rogiers X. Bismuth H, Busuttil R.W., Broering D.C., Azoulay D: Split liver transplantation. Theoretical and practical aspects. Springer Verlag. Steinkopff; Darmstadt 2002. 389-1, p.67
17. Pacheco-Moreira LF, Enne M, Balbi E, et al. Selection of donors for living donor liver transplantation in a single center of a developing country: lessons learned from the first 100 cases. Pediatric transplantation 2006;10:311-315
18. Cho JY, Suh KS, Kwon CH, et al. The hepatic regeneration power of mild steatotic grafts is not impaired in living-donor liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:210-217
19. Vargas HE, Laskus T, Wang LF, et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. Gastroenterology 1999;117:149-153
20. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. Liver Transpl 2000;6:3-20
21. Schroeder T, Malago M, Debatin JF, et al. "All-in-one" imaging protocols for the evaluation of potential living liver donors: comparison of magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography. Liver Transpl 2005;11:776-787
22. Marcos A. Right-lobe living donor liver transplantation. Liver Transpl 2000;6:S59-63
23. Nadalin S, Testa G, Malago M, et al. Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation. Liver Transpl 2004;10:1024-1029
24. Jochum C, Beste M, Penndorf V, et al. Quantitative liver function tests in donors and recipients of living donor liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:544-549
25. Hori T, Iida T, Yagi S, et al. K(ICG) value, a reliable real-time estimator of graft function, accurately predicts outcomes in adult living-donor liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:605-613
26. Tygstrup N. Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1966;18:118-125
27. Pomfret EA, Pomposelli JJ, Gordon FD, et al. Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts. Transplantation 2003;76:5-10
28. Ghobrial RM, Saab S, Lassman C, et al. Donor and recipient outcomes in right lobe adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2002;8:901-909

29. Pascher A, Sauer IM, Walter M, et al. Donor evaluation, donor risks, donor outcome, and donor quality of life in adult-to-adult living donor liver transplantation. Liver Transpl 2002;8:829-837
30. Broelsch CE, Malago M, Frilling A, et al. Leberlebendspende. Chirurg 2008;79:135-143
31. Tsang LL, Chen CL, Huang TL, et al. Preoperative imaging evaluation of potential living liver donors: reasons for exclusion from donation in adult living donor liver transplantation. Transplant Proc 2008;40:2460-2462
32. Walter M, Dammann G, Papachristou C, et al. Quality of life of living donors before and after living donor liver transplantation. Transplant Proc 2003;35:2961-2963
33. WHO. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. Psychol Med 1998;28:551-558
34. Brinkmann MJ. Volumetrie des rechten Leberlappens vor und während der Lebendspende - Vergleich verschiedener Verfahren. Dissertation. Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Berlin; 2005
35. Lemke AJ, Brinkmann MJ, Pascher A, et al. Voraussagegenauigkeit der präoperativen CT-gestützten Gewichtsbestimmung des rechten Leberlappens bezüglich des intraoperativen Transplantatgewichts bei Leberlappen-Lebendspendern. Fortschr Röntgenstr 2003;175:1232-1238
36. Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. Liver Transpl 2008;14:1718-1724
37. www.dso.de vom 12.05.2009. Deutsche Stiftung Organtransplantation
38. Wolff M, Kalff JC, Schwarz NT, et al. Lebertransplantation in Deutschland. Zentralblatt für Chirugie 2003;128:831-841
39. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, et al. Regeneration and function of hemiliver graft: right versus left. Surgery 2006;139:765-772
40. Lemke AJ, Brinkmann MJ, Schott T, et al. Living donor right liver lobes: preoperative CT volumetric measurement for calculation of intraoperative weight and volume. Radiology 2006;240:736-742
41. Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S, et al. Preoperative volume prediction in adult living donor liver transplantation: how much can we rely on it? Am J Transplant 2007;7:672-679
42. Sakamoto S, Uemoto S, Uryuhara K, et al. Graft size assessment and analysis of donors for living donor liver transplantation using right lobe. Transplantation 2001;71:1407-1413

43. Frericks BB, Kiene T, Stamm G, Shin H, Galanski M. CT-basierte Lebervolumetrie im Tiermodell: Bedeutung für die klinische Volumetrie im Rahmen der Leberlebendspende. Fortschr Röntgenstr 2004;176:252-257
44. Hermoye L, Laamari-Azjal I, Cao Z, et al. Liver segmentation in living liver transplant donors: comparison of semiautomatic and manual methods. Radiology 2005;234:171-178
45. Berthelet E, Liu M, Truong P, et al. CT slice index and thickness: impact on organ contouring in radiation treatment planning for prostate cancer. Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics 2003;4:365-373
46. Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, et al. Impact of live donor age (>or=50) on liver transplantation. Transplant Proc 2007;39:3189-3193
47. Kim SJ, Kim DG, Chung ES, et al. Adult living donor liver transplantation using the right lobe. Transplant Proc 2006;38:2117-2120
48. Rinella ME, Alonso E, Rao S, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. Liver Transpl 2001;7:409-414
49. Perkins JD. Saying "Yes" to obese living liver donors: short-term intensive treatment for donors with hepatic steatosis in living-donor liver transplantation. Liver Transpl 2006;12:1012-1013
50. Liu CL, Fan ST. Adult-to-adult live-donor liver transplantation: the current status. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery 2006;13:110-116
51. Eguchi S, Yanaga K, Sugiyama N, et al. Relationship between portal venous flow and liver regeneration in patients after living donor right-lobe liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:547-551
52. Kato Y, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Significance of portal venous flow in graft regeneration after living related liver transplantation. Transplant Proc 2001;33:1484-1485
53. Park MY, Lee YJ, Rha SE, et al. Correlation of portal venous velocity and portal venous flow with short-term graft regeneration in recipients of living donor liver transplants. Transplant Proc 2008;40:1488-1491
54. Suehiro T, Shimura T, Okamura K, et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on postoperative morbidity of left lobe donor in living donor adult liver transplantation. Hepato-gastroenterology 2008;55:1014-1019
55. Bockhorn M, Fingas CD, Rauen U, et al. Erythropoietin treatment improves liver regeneration and survival in rat models of extended liver resection and living donor liver transplantation. Transplantation 2008;86:1578-1585

56. Bockhorn M, Frilling A, Benko T, et al. Tri-iodothyronine as a stimulator of liver regeneration after partial and subtotal hepatectomy. European surgical research Europaische chirurgische Forschung 2007;39:58-63
57. Yu CY, Chen CL, Huang TL, et al. Preoperative imaging evaluation of the hepatic vasculature in biliary atresia patients undergoing LDLT: Comparison of MDCT and MRI. Pediatr Transplant 2008
58. Yu CY, Concejero AM, Huang TL, et al. Preoperative vascular evaluation in living donor liver transplantation for biliary atresia. Transplant Proc 2008;40:2478-2480
59. Yeh BM, Breiman RS, Taouli B, et al. Biliary tract depiction in living potential liver donors: comparison of conventional MR, mangafodipir trisodium-enhanced excretory MR, and multi-detector row CT cholangiography--initial experience. Radiology 2004;230:645-651
60. Salvalaggio PR, Baker TB, Koffron AJ, et al. Liver graft volume estimation in 100 living donors: measure twice, cut once. Transplantation 2005;80:1181-1185
61. Saito T, Abe T, Tsuchiya T, et al. Sequential magnetic resonance imaging for evaluation of Kupffer cell function. Hepato-gastroenterology 2008;55:596-599
62. Trotter JF, Talamantes M, McClure M, et al. Right hepatic lobe donation for living donor liver transplantation: impact on donor quality of life. Liver Transpl 2001;7:485-493

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

Danksagung

An dieser Stelle sei sehr herzlich gedankt:

- Herrn Direktor Prof. Dr. med Bernd Hamm, der mir eine hervorragende Ausbildung sowie wissenschaftliches Arbeiten am Institut für Radiologie und der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Berlin ermöglicht.

- Herrn Prof. Dr. med. Arne-Jörn Lemke, meinem Doktorvater, dessen vorbildliche Betreuung mir einen Einstieg in wissenschaftliches Arbeiten ermöglichte und dessen konstruktive Kritik mich ermutigte, meine Arbeit stets zu verbessern.

- Herrn Dr. med. Stefan Markus Niehues, der mir stets in freundlicher und geduldiger Weise mit Rat und Tat zur Seite stand und mir ein reibungsloses Recherchieren und Aufarbeiten der Daten ermöglichte.

- Herrn Dirk Strahlendorf, MTRA, der mich bei technischen Fragestellungen beriet.

- Herrn Dr. rer. nat. Ekkehart Dietz, der mir bei Fragen zur statistischen Auswertung zur Seite stand.

- Den Mitarbeitern des Transplantationsbüros, insbesondere Frau Siems und Herrn Abel für die freundliche Zusammenarbeit.

- Meiner Familie für ihre Unterstützung.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Leonie Sarah Braum, geboren am 16.10.1982, an Eides Statt, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Leonie Sarah Braum Berlin, den 01.08.2009