

**Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie, Campus Virchow Klinikum,
an der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin**

DISSERTATION

**Perioperativer Verlauf und Risikofaktoren zur Entwicklung von
Ischemic Type Biliary Lesions nach Lebertransplantation**

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

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin**

von

**Gabriela Najbar
aus Köln**

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abstrakt.....	7
Abstract.....	9
1. Einleitung.....	11
1.1. Anatomie und Gefäßversorgung der Gallenwege.....	15
1.2. Die ischämischen Gallengangsveränderungen (Ischemic Biliary Lesions - IBL) und Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL).....	16
1.3. Pathophysiologie und Risikofaktoren von ITBL.....	18
1.3.1. Eigenschaften des Spenderorgans.....	18
1.3.2. Perioperativer Ischämieschaden.....	18
1.3.3. Immunologischer Schaden.....	19
1.4. Klinische Symptome der ITBL.....	20
1.5. Diagnostik der ITBL.....	20
1.6. Ziel der Studie.....	22
2. Patienten und Methoden.....	23
2.1. Patientenkollektiv und Datengewinnung.....	23
2.1.1. Allgemeine Angaben.....	23
2.1.2. Lungenfunktion.....	24
2.1.3. MELD-Score.....	24
2.1.4. Nierenfunktion.....	24
2.1.5. Abstoßungsreaktion.....	25
2.1.6. Blutprodukte, kreislaufwirksame Medikamente und Immunsuppression.....	26
2.1.7. Laborparameter.....	26
2.2. Datenbanken.....	27
2.3. Statistische Auswertung.....	28
3. Ergebnisse.....	30
3.1. Patientenkollektiv und Patientencharakteristika.....	30
3.1.1. ITBL nach Lebertransplantation in den Jahren 2005-2009.....	30
3.1.2. Geschlechterverteilung.....	30
3.1.3. Altersverteilung.....	31
3.1.4. Gewicht.....	32

3.1.5. Körpergröße.....	32
3.1.6. Body-Mass-Index (BMI).....	33
3.1.7. Blutgruppen.....	33
3.1.8. Transplantationsindikation.....	34
3.1.9. Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score.....	34
3.1.10. Child-Pugh-Score.....	35
3.1.11. Ergebnisse der präoperativen Lungenfunktion.....	36
3.1.12. Präoperative kardiologische Diagnostik.....	36
3.1.13. Präoperative Nierenfunktion.....	39
3.1.13.1. Präoperative Nierenfunktionsdiagnostik.....	39
3.1.13.2. Präoperative Dialysepflichtigkeit.....	39
3.2. Intraoperative Angaben.....	40
3.2.1. Spenderangaben.....	40
3.2.2. Angaben zur Transplantation.....	42
3.3. Dauer des Krankenhausaufenthaltes	43
3.4. Komplikationen.....	44
3.4.1. Veränderungen der Gallenwege.....	44
3.4.1.1. Anastomosenstenosen.....	45
3.4.1.2. Nicht-anastomosenassoziierte Gallengangsstenosen.....	46
3.4.1.2.1. Hiläre Gallengangsstenosen.....	48
3.4.1.2.2. Intrahepatische Gallengangsstenosen.....	48
3.4.1.2.3. ITBL.....	49
3.4.2. Nicht-gallengangsassoziierte Komplikationen.....	51
3.4.2.1. Akute Rejektion.....	52
3.4.2.2. Renale Funktionsstörungen.....	53
3.5. Diagnostik.....	53
3.5.1. Perioperativer Verlauf der Laborparameter.....	53
3.5.2. Perioperativer MELD-Verlauf	61
3.5.3. Endoskopische Verfahren.....	62
3.6. Therapie.....	62
3.6.1. Nichtoperative Therapie biliärer Komplikationen.....	62
3.6.2. Nichtoperative Therapie nicht-biliärer Komplikationen	63
3.6.2.1. Medikamenteneinsatz.....	63
3.6.2.2. Postoperative Dialysepflichtigkeit.....	65

3.6.3. Operative Therapie biliärer Komplikationen.....	66
3.6.4. Operative Therapie nicht-biliärer Komplikationen.....	66
3.7. Patienten- und Organüberleben.....	67
3.8. Fehlende Angaben.....	72
3.9. Risikofaktoren für die Entwicklung einer ITBL.....	74
4. Diskussion.....	75
4.1. Vergleich der Studienergebnisse mit der Literatur.....	75
4.2. Limitationen unserer Studie.....	82
5. Literaturverzeichnis.....	83
Eidesstattliche Versicherung.....	94
Lebenslauf.....	95
Danksagung.....	97

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS/ERS	American Thoracic Society / European Respiratory Society
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant
COSTA	Computer Organized Patient Report Assistant Statistic
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	Endoskopische Retrograde Cholangiographie
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FFP	Fresh Frozen Plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
γ -GT/GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat Lösung
INR	International Normalized Ratio
ITBL	Ischemic Type Bilirubin Lesions
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Liter
LL	linker Leberlappen
ln	Natürlicher Logarithmus
LeS	Leichenspende

LeS	Lebenspende
LTX	Lebertransplantation
m	Meter
MELD-Score	Model for End-Stage Liver Disease Score
µg	Mikrogramm
mg	Miligramm
min.	Minute
MRC	Magnetresonanz Cholangiographie
N	Anzahl
oLTX	Orthotope Lebertransplantation
OP	Operation
PBP	Peribiliärer Plexus
PSC	Primäre Sklerosierende Cholangitis
PTC	Perkutane Transhepatische Cholangiographie
PTCD	Perkutane Transhepatische Cholangiographie und Drainage
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RAWtot	Gesamter Atemwegswiderstand
Re-LTX	Retransplantation
Rh	Rhesusfaktor
RL	rechter Leberlappen
RV	Residualvolumen
SD	Standardabweichung
TLC	Totallungenkapazität
UW	University of Wisconsin Lösung
VCmax	Vitalkapazität

Abstrakt

Einleitung

Trotz der zahlreichen Fortschritte in der perioperativen Versorgung und technischen Standardisierung der Lebertransplantation, spielen postoperative Komplikationen weiterhin eine bedeutende Rolle für das Transplantatüberleben und den Krankheitsverlauf der Patienten. Zu den Langzeitkomplikationen zählen unter anderem die nicht-anastomotischen Gallengangsveränderungen, Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL). Eine Reihe von Risikofaktoren wurde bereits in früheren Studien beschrieben.

Methoden

Es wurden alle volljährigen Patienten in die Studie eingeschlossen, denen zwischen dem 1. Januar 2005 und dem 31. Dezember 2009 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Campus Virchow Klinikum eine Leber transplantiert worden war. Vergleichbar mit früheren Studien wurden folgende Parameter untersucht: Geschlechterverteilung, Alter, Körpergröße und -gewicht, Blutgruppen der Spender und Empfänger, Transplantationsindikation, Krankenhausaufenthaltsdauer sowie Angaben zum Eingriff selbst. Zusätzlich wurden zum ersten Mal präoperative kardiopulmonale und renale Begleiterkrankungen der Empfänger, die unmittelbare postoperative intensivmedizinische Therapie und deren Einfluß auf das Auftreten einer ITBL untersucht.

Ergebnisse und Schlussfolgerung

Zusammenfassend ergaben sich hierbei folgende Beobachtungen:

- Die Inzidenz von Stenosen der Gallenganganastomose war bei Patienten mit ITBL signifikant höher als bei nicht betroffenen Patienten (60,6% vs. 8,4%)
- Die signifikant höhere Komplikationsinzidenz war mit einer signifikant höheren Anzahl endoskopischer Interventionen oder Retransplantationen als ultima ratio vergesellschaftet
- Alter, Körpergröße, Körpergewicht oder BMI der Spender und Empfänger, Grunderkrankung, geschlechts- und blutgruppenungleiche Transplantation, präoperativer Child-Pugh-Score und MELD-Score, pulmonologische, kardiologische Parameter, perioperative Transfusionsmengen und Katecholaminverbrauch zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede
- Die Inzidenz einer postoperativen Nierenfunktionsstörung war signifikant höher bei

Patienten mit ITBL als bei nicht betroffenen Patienten (87,9% vs. 71,5%)

- Die Werte von Bilirubin und Glutamatdehydrogenase waren bei Patienten mit ITBL im postoperativen Verlauf im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten signifikant erhöht
- Bei Patienten mit Früh-ITBL war der Spiegel der Gamma-Glutamyl-Transferase unmittelbar nach der Transplantation signifikant höher als bei Patienten, die nicht von der ITBL betroffen waren
- Der Quick-Wert und die Thrombozytenzahl waren bei nicht betroffenen Patienten an einzelnen Tagen im perioperativen Verlauf signifikant höher als bei Patienten mit ITBL
- Die glomeruläre Filtrationsrate war bei Patienten mit Spät-ITBL an einzelnen Tagen im postoperativen Verlauf im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten signifikant niedriger.

Wir konnten indirekte Hinweise darauf finden, dass postoperative hypovolämische Kreislaufepisoden begünstigend für die Entwicklung einer ITBL sein können. Weitere, prospektive Untersuchungen mit genauerer Dokumentation und Monitoring der Nierenfunktion sowie der Kreislaufparameter sind erforderlich, um diesen Zusammenhang genauer validieren zu können.

Abstract

Introduction

Despite great advances in liver transplantation as well as perioperative care, postoperative complications continue playing a prominent role concerning the survival of the graft and the patient outcome. Non-anastomotic Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL) count among the long-term complications. Several risk factors have already been described in earlier studies.

Methods

All patients of age who underwent liver transplantation between 1st January 2005 and 31st December 2009 at the Department of General, Visceral and Transplant Surgery, Charité Campus Virchow Klinikum, were included in this study. Similar to previous studies, following parameters have been investigated: sex distribution, age, body size, body weight, blood-types of donors and recipients, indication for liver transplantation, duration of hospitalization and details on the surgery itself.

Additionally, exact preoperative cardiopulmonary and renal status of the recipient, immediate postoperative intensive care and its influence on the occurrence of the ITBL have been analyzed for the first time.

Results and conclusions

Summarizing, following observations have been made:

- the incidence of anastomotic stenosis was significantly higher in patients with ITBL than non-ITBL (60,6% vs. 8,4%)
- the significantly higher incidence of postoperative complications was accompanied by a significantly higher number of endoscopic interventions or retransplantations as a last resort
- age, body size, body weight or BMI of the donor and the recipient, primary disease, sex- or blood-type-mismatched transplantation, preoperative Child-Pugh-Score and MELD-Score, cardiopulmonary parameters, perioperative transfusion as well as catecholamine quantities failed to show any significant differences between both groups
- the incidence of acute kidney injury was significantly higher in patients with ITBL than non-ITBL (87,9% vs. 71,5%)

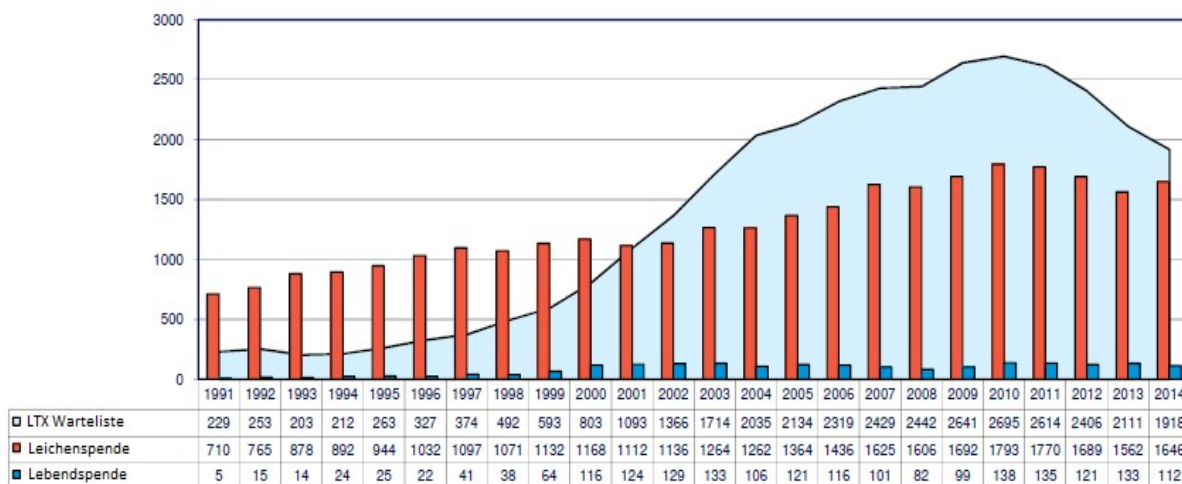
- postoperative bilirubin and glutamate dehydrogenase levels were significantly elevated in patients with ITBL in comparison to unaffected patients
- patients with early onset ITBL showed directly after liver transplantation significantly higher gamma glutamyl transferase levels than unaffected patients
- Quick and thrombocytes levels were on individual days after liver transplantation significantly elevated in unaffected patients in comparison to patients with ITBL
- the glomerular filtration rate was on individual days after liver transplantation significantly lower in patients with late onset ITBL in comparison to unaffected patients

We could find an indirect indication of postoperative hypovolemia affecting the occurrence of ITBL. Further prospective studies with exact documentation and monitoring of renal function and cardiovascular system can validate this correlation.

1. Einleitung

Die Lebertransplantation hat sich seit der ersten erfolgreichen Transplantation vor über 50 Jahren zum Goldstandard der Therapie chronischer Lebererkrankungen im Endstadium entwickelt.^{1,2,3} Im Unterschied zu Herz, Lunge oder Niere, existiert für die Leber kein klinisch etabliertes Organersatzverfahren, so dass ein Leberversagen unvermeidbar zum Tod führt, wenn nicht eine Transplantation als letzte kurative Rettungsoption ermöglicht wird. Das Verfahren ist, vor allem seit Einführung einer suffizienten Immunsuppression in den 80er Jahren, so etabliert, dass mittlerweile ein langjähriges Überleben erreicht werden kann.^{4,5} Die Standardprozedur stellt die Transplantation des gesamten Organs als Leichenspende dar. Angesichts des zunehmenden Problems eines Mangels geeigneter Spenderorgane wurden alternative Transplantationstechniken, beispielsweise die Transplantation eines Teilorgans vom Leichen- oder Lebendspender, eingeführt. Des Weiteren werden zunehmend grenzwertig gesunde, sogenannte marginale Organe zur Transplantation herangezogen.⁶⁻¹¹

Abbildung 1: Dynamik der Eurotransplant Warteliste und der Lebertransplantationen zwischen 1991 und 2014 (modifiziert).¹²



Die Lebertransplantation stellt eine potentielle Therapiemöglichkeit für akute und chronische Lebererkrankungen dar, die auf konservativem Wege nicht suffizient therapiert werden können und zum terminalen Leberversagen führen. Davon ausgeschlossen sind in der Regel Patienten mit malignen Tumoren (mit Ausnahme von hepatozellulären Karzinomen, die unter bestimmten Voraussetzungen eine Indikation darstellen) sowie aktivem Alkohol- oder Drogenabusus.

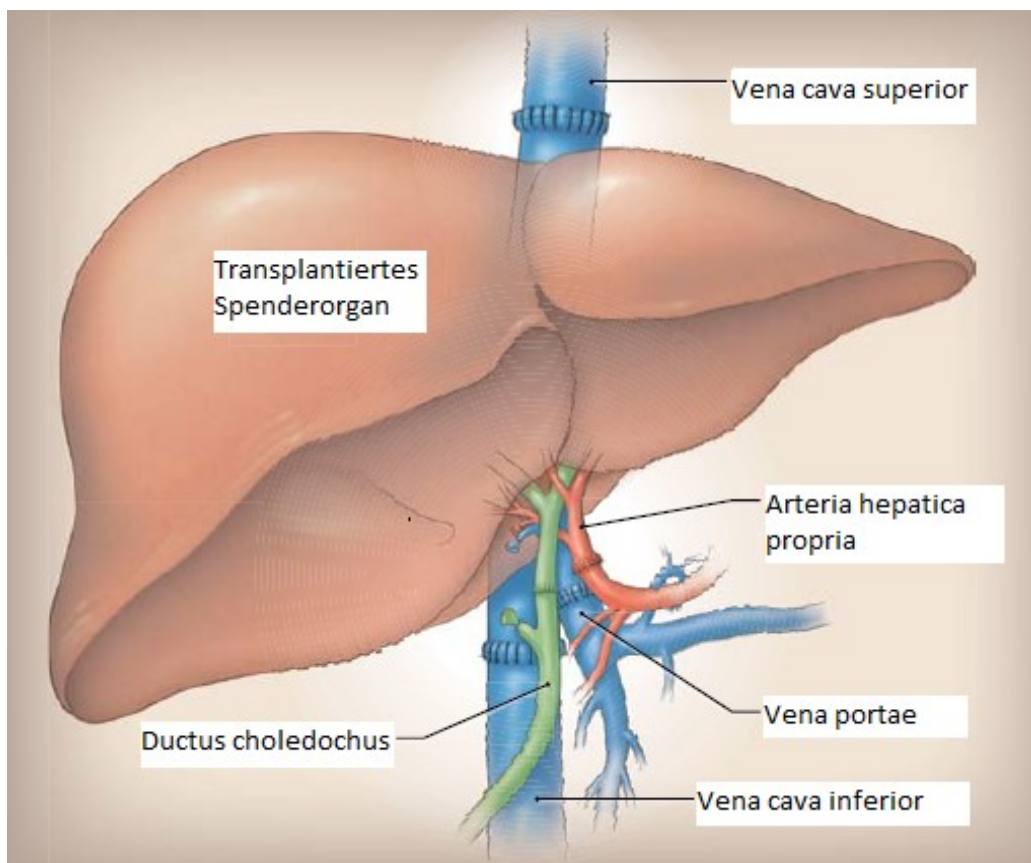
Zusammen mit septischen Krankheitsbildern gelten sie als absolute Kontraindikationen gegen eine Lebertransplantation.¹³ Die führende Indikation für die Lebertransplantation in Europa stellt das chronische Leberversagen bei Leberzirrhose, zumeist bedingt durch virale Hepatitis (24%) oder Alkoholabusus (18%), dar.¹⁴ Etwas seltener finden sich biliäre Erkrankungen (13%) oder ein akutes Leberversagen (9%).¹⁴ Ein hepatozelluläres Karzinom, das vor 30 Jahren noch eine der häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation galt, ist im Laufe der Zeit aufgrund restriktiverer Bedingungen für eine Meldung zur Transplantation (nur noch innerhalb der sogenannten Milan-Kriterien) in den Hintergrund geraten und stellt aktuell nur noch etwa 8-10% aller Transplantationen dar.¹⁴

Die Entscheidung über die Dringlichkeit der Lebertransplantation wird anhand der präoperativ durchgeführten Evaluierung getroffen. Bis vor 10 Jahren wurden die Wartezeit, der Child-Pugh-Score und die Blutgruppenkompatibilität in die Entscheidung einbezogen, wie die zur Verfügung stehenden Transplantate vergeben werden.¹⁵ Da mehrere Studien keinen eindeutigen Einfluss der Wartezeit auf die Mortalität nachweisen konnten^{16,17} beziehungsweise vor allem die Schwere der Lebererkrankung ausschlaggebend für das Sterberisiko auf der Warteliste ist, wurde das Klassifikationsverfahren geändert. Der Child-Pugh-Score, der unter anderem mit zwei rein subjektiven Kriterien, nämlich der Ausprägung von Enzephalopathie und Aszites, ermittelt wird, wurde 2006 durch das „Model for End-Stage Liver Disease“ (MELD) Score ersetzt.^{17,18} Der MELD-Score greift auf standardisierte Laborergebnisse (Bilirubin, Kreatinin und INR) zurück und erlaubt so eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, ohne Transplantation innerhalb der nächsten drei Monate zu versterben. Die Allokation erfolgt seitdem nur noch nach Dringlichkeit, weil nun die Patienten mit dem höchsten statistischen Sterberisiko priorisiert werden. Der Score soll ein universelles, objektives und reproduzierbares Kriterium darstellen, anhand dessen nicht nur der Schweregrad der chronischen Lebererkrankung, sondern auch die Dringlichkeit der Lebertransplantation eingeschätzt werden kann.^{17,18} Als Folge dessen, dass nun wesentlich kränkere Patienten transplantiert werden, hat sich zwar die Sterberate auf der Warteliste reduziert, aber die 1-Jahres-Mortalität nach Lebertransplantation nahezu verdoppelt.¹⁹

Die Lebertransplantation gilt als einer der schwierigsten operativen Eingriffe überhaupt. Da es sich bei der Lebertransplantation um eine lebensrettende Maßnahme handelt, wird die OP-Indikation liberaler gestellt als bei anderen Operationen.¹ Nach der Entnahme des Spenderorgans wird dieses in das entsprechende Transplantationszentrum des potentiellen Empfängers transportiert. Dies kann mehrere Stunden dauern. Um einen Parenchymschaden zu minimieren,

wird die Leber zwischen Organentnahme und Transplantation in spezieller Konservierungslösung gelagert und gekühlt. Zur Vorbereitung der Implantation des Organs wird zunächst die Leber des Organempfängers, je nach Technik entweder mit der retrohepatischen unteren Hohlvene oder unter Belassung derselben (sogenannte Piggyback-Technik), entnommen.²⁰ Anschließend wird das Spenderorgan implantiert.^{20,21} Nach Rekonstruktion der Vena cava erfolgt die Anastomose der Pfortader sowie der arteriellen Versorgung. Zur Rekonstruktion der Gallenwege wird der Gallengang des Spenders mit dem Gallengang des Empfängers zur Vermeidung von Strikturen in Seit-zu-Seit-Technik verbunden. Alternativ kann die Kontinuität, zum Beispiel bei primären Gallengangserkrankungen wie bei einer Primär Sklerosierenden Cholangitis, durch eine Roux-Y-Rekonstruktion mit einer Jejunumschlinge wiederhergestellt werden (biliodigestive Anastomose).²²

Abbildung 2: Orthotope Lebertransplantation mit Vena cava-Ersatz (modifiziert).²³



Nach der Transplantation ist vor allem die Akutphase kritisch, weshalb die Patienten im Rahmen des perioperativen Managements kontinuierlich intensivmedizinisch überwacht werden. Der Erhalt einer hämodynamischen Stabilität kann sich schwer gestalten und eine forcierte Volumentherapie, Transfusion von Blutprodukten oder den Einsatz vasoaktiver und inotroper

Medikamente notwendig machen.^{24,25} Ein gleichsam wichtiger Bestandteil der komplexen Therapie ist eine frühzeitige Beendigung der Beatmung (sogenanntes Weaning),^{26,27} die Aufrechterhaltung beziehungsweise Verbesserung der meist schon vor Transplantation durch ein hepatorenales Syndrom eingeschränkten Nierenfunktion,²⁸ eine konsequente Abstoßungsprävention und eine Infektionsprophylaxe der immunsupprimierten Patienten.^{25,28,29} Zur Überprüfung des Funktionsverlaufs des Transplantats werden die klassischen Leber-, Hämostaseparameter, Elektrolyt-Spiegel sowie das eventuelle Auftreten von Aszites und Enzephalopathie beobachtet.²⁸ Mittels Duplexsonographie, Computertomographie oder Angiographie erfolgt ein Monitoring der Durchgängigkeit der hepatischen Gefäße sowie eine indirekte Beurteilung der Leberfunktion über die Menge und Qualität der Galleflüssigkeit.^{25,28}

Die unmittelbar postoperative Zeit kann sich sehr komplikationsreich gestalten und bedarf exzellenter Teamarbeit. Dies ist für die Unterstützung einer zügigen Organerholung und Verhinderung systemischer Komplikationen unerlässlich. Neben den nicht-chirurgischen Komplikationen wie Infektionen, kardiopulmonalen, neurologischen, renalen und metabolischen Schäden^{30,31} können akute und chronische Rejektionsreaktionen,³² initiale Nichtfunktion des Transplantats³³ sowie Thrombosen der arteriellen, venösen oder portalvenösen Strombahn, Blutungen³² oder Gallengangsschäden auftreten.³¹

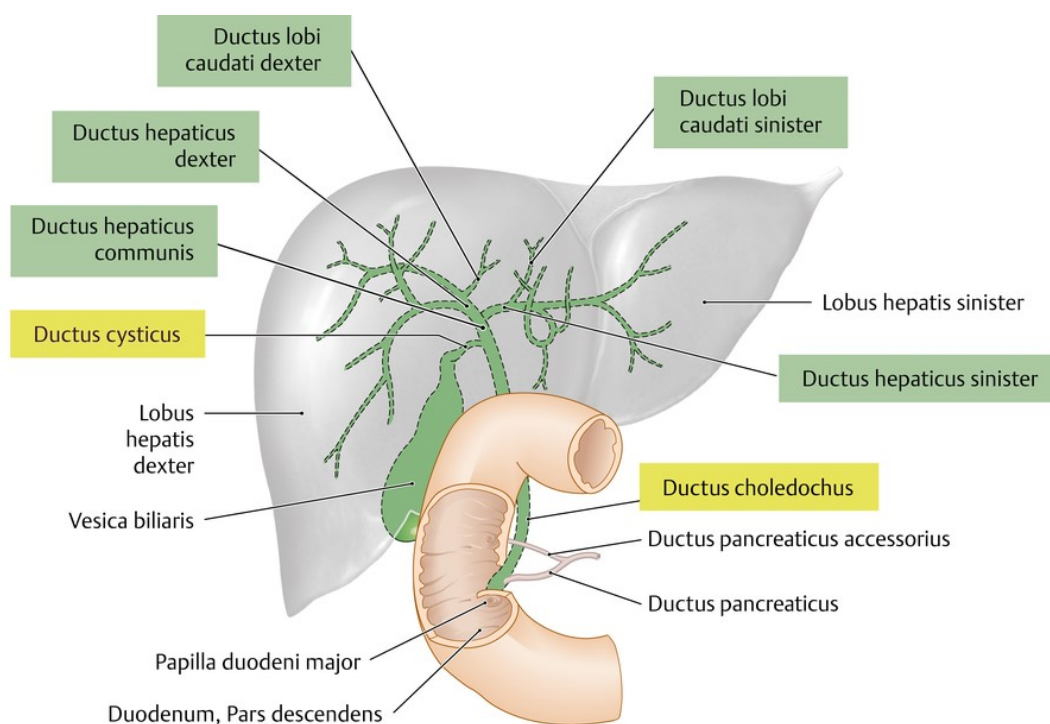
Im Falle eines komplikationslosen postoperativen Verlaufs können die Patienten nach einigen Tagen von der Intensivstation auf die Normalstation zur weiteren Versorgung verlegt werden. Bei Entlassung beginnt die ambulante Nachsorge durch das zuständige Transplantationszentrum in enger Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kollegen. Notwendige Therapie bei eventuell neu auftretenden Erkrankungen sollte in enger Absprache mit dem zuständigen Zentrum erfolgen. Dies führt, teils über Jahrzehnte, zu einer engen Anbindung der Patienten an ihr Transplantationszentrum. Regelmäßige Kontrollen sind essentiell und dienen der langfristigen Beobachtung des Patientenzustands und frühen Erkennung von Komplikationen.^{34,35} Kontrolluntersuchungen beinhalten Blutentnahmen,¹³ sonographische Darstellungen der Blutversorgung³⁶ und eventuell auch eine Biopsie der Leber.³⁷

Die führenden Ursachen für Komplikationen im Langzeitverlauf stellen kardiovaskuläre Erkrankungen, eine chronische Niereninsuffizienz, das Auftreten von Karzinomen und ein Rezidiv der Grunderkrankung dar.^{34,35} Das Risiko für solche Komplikationen kann bereits durch frühe Maßnahmen in der perioperativen Zeit reduziert oder begünstigt werden.³⁸⁻⁴⁰ Zu

prädiktiven Faktoren für das Transplantatüberleben gehören die zugrundeliegende Erkrankung, eine postoperative Hypertonie, das Auftreten eines Nierenversagens oder metabolische Störungen.³⁸⁻⁴⁰ Durch gezielte perioperative Therapie können Hypertonie und Nierenversagen als Einflüsse auf das langfristige Organüberleben minimiert oder gar vermieden werden. Dadurch lassen sich die Chancen auf eine gute Langzeitfunktion der transplantierten Leber erhöhen.³⁸⁻⁴⁰

1.1. Anatomie und Gefäßversorgung der Gallenwege

Abbildung 3: Anatomischer Verlauf der Gallenwege.⁴¹



Die extra- und intrahepatischen Gallenwege bilden ein komplexes System, welches einem Flussbecken oder Bewässerungskanälen ähnelt. Die intrahepatischen interzellulären Canaliculi biliferi nehmen die intrahepatozytär produzierte Galle auf. Diese verbinden sich zu den interlobulären Gallengängen und weiter zu Gallen-Kanälchen (Ductuli biliferi), die in der Glissonschen Trias entlang des Verlaufs der Äste der Leberarterie und der Pfortader lokalisiert sind. Auf dem Weg zur Leberpforte vereinigen sich die Kanälchen zum Ductus hepaticus sinister et dexter. Der Ductus hepaticus sinister sammelt die Galle aus dem linken Leberlappen und Lobus caudatus. Der Ductus hepaticus dexter sammelt die Galle aus dem rechten Leberlappen und Lobus quadratus. Im Bereich der Pfortadergabel vereinigen sich die beiden Gallengänge zum Ductus hepaticus communis, welcher die erste Station der extrahepatischen Gallenwege

darstellt. Dem Ductus hepaticus communis schließt sich der letzte Zufluss, der Gallenblasengang (Ductus cysticus), an, welcher die Zu- und Abfuhr der Galle aus der Gallenblase gewährleistet. Beide Gallengänge münden in den Ductus choledochus, welcher zusammen mit der Arteria hepatica propria und der Pfortader im Ligamentum hepatoduodenale verläuft. Auf dem Weg zum Duodenum verläuft er supraduodenal durch das Omentum minus, weiter retroduodenal entlang des Pankreaskopfes und schließlich intramural. In der Duodenalwand befindet sich die gemeinsame Mündung mit dem Ductus pancreaticus (*Wirsungianus*) an der Vaterschen Papille im Bereich der Pars descendens des Duodenum.⁴²⁻⁴⁴

Der Blutzustrom zur Leber erfolgt über die Arteria hepatica und Vena portae. Die Vena portae entsteht durch Zusammenfluss der Vena mesenterica superior und Vena lienalis und leitet das Blut aus dem Verdauungstrakt vom Magen bis zum oberen Rektumdrittel sowie aus Pankreas und Milz in die Leber.⁴¹ Die Arteria hepatica und die Pfortader verlaufen zusammen mit dem Ductus hepaticus communis im Ligamentum hepatoduodenale durch die Leberpforte und zweigen sich danach immer weiter auf.⁴¹ In enger Begleitung der Äste der Pfortader und der Gallenwege in der Glissonschen Trias laufen die immer kleiner werdenden Arteriolen und später Kapillaren in das Leberinnere, welche den sogenannten peribiliären Plexus bilden. Schließlich fließen die Kapillaren in die Sinusoiden. Dort nimmt der venöse Abfluß seinen Anfang und leitet das Blut in die immer größer werdenden Äste der drei Lebervenen: der linken, mittleren und rechten.⁴¹ Die Lebervenen fließen subphrenisch in die Vena cava inferior.⁴¹

Eine Besonderheit der Blutversorgung der Gallengänge ergibt sich aus der Tatsache, dass diese fast ausschließlich arteriell versorgt werden, was für die im Folgenden geschilderten Krankheitsbilder entscheidend ist.^{45,46}

1.2. Ischämische Gallnegangsveränderungen (Ischemic Biliary Lesions - IBL) und Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL)

Neben dem direkten perioperativen Verlauf entscheiden vor allem die Langzeitkomplikationen über einen Transplantationserfolg.²⁸ Bis zu 50% aller Lebertransplantationen werden in ihrem langfristigen Verlauf durch Gallengangskomplikationen beeinträchtigt⁴⁷⁻⁴⁹ und bis zu 66% dieser Veränderungen treten in den ersten drei Monaten nach Transplantation auf.^{47,50} Bei etwa 40% der Gallenwegskomplikationen handelt es sich um Strikturen.⁴⁷ Als Bezugspunkt zur Einteilung der Lokalisation wird häufig die Gallenganganastomose angesehen. Dementsprechend werden anastomotische und nicht-anastomotische Strikturen unterschieden. Anastomotische Stenosen

treten in der Regel frühzeitig nach der Transplantation auf und können häufig mittels endoskopischer Ballondilatation und/oder Stentimplantation therapiert werden.^{51,52} Nicht-anastomotische Stenosen können intra-, extrahepatisch oder auch diffus lokalisiert sein und wurden erstmalig von Zajko et al., da die Gallengänge sehr empfindlich auf hypoxische Zustände reagieren, als potentielle Folge eines Verschlusses der Arteria hepatica postuliert (Ischemic Biliary Lesions - IBL).⁵³ Da aber nicht bei jedem Patienten mit Strikturen eine arterielle Pathologie nachgewiesen werden konnte,⁵³ wurde bald ein gesondertes Krankheitsbild mit eigener Pathogenese vermutet. Aufgrund der pathomorphologischen Ähnlichkeit zu einer „Verschluss-Ischämie“-bedingten nicht-anastomotischen Stenose,⁵⁴⁻⁵⁶ wurden nicht-anastomotische Stenosen mit ungehinderter arterieller Versorgung in Abgrenzung zur IBL als "Ischemic Type Biliary Lesions" (ITBL) bezeichnet.⁵⁴

Die Ischemic Type Biliary Lesions (ITBL) kommen mit einer Inzidenz von 1,4-26% aller Lebertransplantationen vor.⁵⁷⁻⁵⁹ Die große Variabilität wird unter anderem der noch nicht vorhandenen exakten Definition der Erkrankung zugeschrieben. Man unterscheidet zwei Formen: eine Früh- (bis sechs Monate nach orthotoper Lebertransplantation (oLTX)) und eine Spätform (länger als sechs Monate nach oLTX).⁵⁷

ITBL imponieren durch Stenosen sowie poststenotische Dilatationen und Sequestrationen. Auch Sekundärveränderungen wie Abszesse, Biliome oder Nekrosen können auftreten.^{51,60-63} Anhand der Klassifikation von Hintze et al. werden drei Typen unterschieden:⁶⁴

Typ I: extrahepatische Läsionen

Typ II: intrahepatische Läsionen

Typ III: intra- und extrahepatische Läsionen

Die Einteilung erlaubt eine Einschätzung des Krankheitsschweregrades.⁶⁰ Mikroskopisch zeigt sich ein uncharakteristisches⁶⁰ buntes Bild einer Inflammation mit lymphozytärer und granulozytärer Infiltration, begleitet von einer intrazellulären Cholestase. Die Entzündung löst eine Folge von Umbauprozessen aus, die durch Proliferation neuer Gallenwege und Gewebeersatz durch Bindegewebe bis zu einem Transplantatversagen führen können.^{61,65}

1.3. Pathophysiologie und Risikofaktoren der ITBL

Die Pathomechanismen der ITBL sind vielschichtig und immer noch nicht vollständig geklärt. Aus der aktuellen Datenlage sind jedoch einige Risikofaktoren ersichtlich, welche im Folgenden dargelegt werden sollen.

1.3.1. Eigenschaften des Spenderorgans

Für den Transplantationserfolg ist die Qualität des Spenderorgans von großer Bedeutung. Es wird angenommen, dass intrazelluläre Fettansammlung die Hepatozyten vergrößert und dadurch der Disse-Raum eingeengt oder ganz verschlossen wird, was zu Mikrozirkulationsstörungen führt. Während hochverfettete Spenderorgane für eine Lebertransplantation ungeeignet sind, scheint auch eine Transplantatverfettung mittleren Grades (20-40%) das Risiko einer ITBL zu erhöhen.⁵⁹

Bevor das Transplantat seine Funktion aufnehmen kann, wird es bei jedem Schritt, von der Entnahme, über den Transport und die Lagerung bis hin zur Implantation einem Sauerstoffmangel ausgesetzt. Dadurch wird es anfällig für Schäden nach Wiederherstellung der Durchblutung und damit der Sauerstoffzufuhr nach Transplantation.⁶⁶ Jedes menschliche Gewebe verliert mit dem Alter die Fähigkeit, schädliche Einflüsse abzuwehren oder sich zu regenerieren.⁶⁷⁻⁶⁹ Das betrifft auch die Transplantatleber. Bei Spendern hohen Alters bestehen geringere Widerstandskräfte gegenüber Zellschäden als das bei jüngeren Spendern der Fall wäre. Dementsprechend ist das Risiko für eine Gewebeschädigung höher. Das Spenderalter gilt bereits als etablierter Risikofaktor für die Entwicklung einer ITBL.^{51,57,70,71} Das Empfängeralter hingegen zeigt keinen merklichen Einfluss auf das Transplantatüberleben oder Entwicklung einer ITBL zu haben.⁷⁰

1.3.2. Perioperativer Ischämieschaden

Das Krankheitsbild der ITBL setzt per Definitionem die Durchgängigkeit der Arteria hepatica voraus. Ischämie spielt bei der Entstehung der ITBL jedoch vermutlich dennoch eine große Rolle. Es wird davon ausgegangen, dass hierbei vorrangig der aus kleinsten Arteriolen und Kapillaren bestehende sogenannte peribiliäre Plexus (PBP) betroffen ist.⁷¹

Während der Lebertransplantation werden drei Ischämiephasen unterschieden.⁷² Die Zeit nach

der Explantation des Spenderorgans und während der Lagerung bei niedrigpositiven Temperaturen wird als kalte Ischämiezeit bezeichnet.⁷³ Die warme - und kürzere – Ischämiezeit ist die Zeit der Gefäßwiederherstellung.⁷³ Abgeschlossen wird die Transplantation mit der Durchblutung des Transplantats und damit dem letzten potentiell ischämiegefährdenden Zeitpunkt: der Reperfusion.⁷³ Je länger die Zeit zwischen Explantation und Reperfusion, umso länger wird dem Gewebe die Sauerstoffversorgung entzogen. Das bedingt eine Zunahme des ITBL-Risikos.^{51,55,57,58,70,74,75} Zudem kann bei Perfusionseinschränkungen oder systemischer Zirkulationseinschränkung postoperativ eine lokale Ischämie der Gallengänge auftreten.

Auch die speziellen, auf Schutz des Transplantats ausgerichteten Konservierungslösungen können einen Einfluss auf die Ausbildung der ITBL haben. Es wird vermutet, dass die hochvisköse University of Wisconsin (UW) Lösung nur unzureichend den kleinelumigen peribiliären Plexus (PBP) durchspült, woraus sich Mikrozirkulationsstörungen entwickeln können.^{51,71,76-78} Die UW wurde in vielen Studien mit einer weniger viskösen Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat Lösung (HTK) verglichen und hat sich wiederholt als ein signifikanter Risikofaktor für eine ITBL gegenüber der HTK gezeigt.^{49,51,70,71,76,79,80}

1.3.3. Immunologischer Schaden

Die Ursachen für die Entstehung einer ITBL sind komplex. Sie beschränken sich nicht nur auf Ischämie und Perfusionsdefizite. Es gibt Hinweise darauf, dass die Entwicklung einer ITBL ebenfalls durch immunologische Vorgänge bedingt sein kann. Dies wird durch eine signifikante Korrelation des Auftretens einer ITBL mit bestimmten immunologischen Zuständen nahegelegt.⁵⁷ Es wird vermutet, dass bestimmte Antigene, die auf dem Gallengangsepithel und Gefäßendothel exprimiert werden, nach Kontakt mit Empfängerantikörpern eine immunologische/inflammatorische Kaskade auslösen können, welche zu vaskulärer Schädigung oder auch direkter Gallengangsschädigung führen kann.^{81,82} Ein solcher Zusammenhang konnte vor allem im Falle nicht-blutgruppen-identischer Lebertransplantation aufgezeigt werden. Hier entwickeln 20-82% der Patienten eine ITBL.^{58,81} Auch bei Autoimmunhepatopathien wie der Primären Sklerosierenden Cholangitis (PSC) und der Autoimmunhepatitis konnte ein solcher Zusammenhang nachgewiesen werden.^{57,81} Besonders die Spätform der ITBL scheint im Falle eines Geschlechts-Mismatches, das heißt wenn das Geschlecht des Empfängers und des Spenders nicht übereinstimmen, gehäuft aufzutreten. Das Risiko ist bei männlichen Empfängern eines Transplantats einer weiblichen Spenderin höher als im umgekehrten Fall.^{70,83} Nicht nur humorale, sondern auch direkte zelluläre Entzündungsreize können sekundär die Entwicklung

einer ITBL begünstigen. Dies ist im Fall einer primären Cytomegalie Virus Infektion oder einer chronischen Rejektion gegeben. Leukozyteninfiltrate können hierbei Endothelzellen arterieller Äste mittlerer Größe (zum Beispiel am Hilus) auf direktem oder indirektem Wege über Zytokine angreifen, wodurch es zu einer Stenosierung der betroffenen Gefäße, konsekutiver Ischämie im Bereich des peribiliären Plexus und Schädigung der Gallenwege kommen kann.^{58,75}

1.4. Klinische Symptome der ITBL

Gallengangstenosen führen zu einer mechanischen Abflußbehinderung und einem Rückstau der Gallenflüssigkeit. Die in der Galle enthaltenen konzentrierten Gallensäuren haben eine schädigende Wirkung auf die Cholangiozyten und Hepatozyten und führen damit zuerst zu einer Inflammation und später zur Schädigung.^{84,85} Der gestörte Gallefluss begünstigt auch die Aszendierung der Bakterien und kann rezidivierende Cholangitisschübe verursachen, welche sich in unklaren abdominellen Beschwerden, febrilen Temperaturen oder Gelbsucht ausdrücken. Bei Auftreten dieser Symptome bei lebertransplantierten Patienten sollte daher stets die ITBL als Diagnose in Erwägung gezogen werden.⁵⁸ Eine lokalisierte Cholangitis kann, bei sich ausbreitender Entzündung, in eine Peritonitis mit galligem Aszites und begleitendem Pleuraerguß übergehen und sich zu einem lebensbedrohlichen Zustand der Cholangiosepsis, als Ausdruck einer holosystemischen Entzündungsreaktion, entwickeln.⁸⁶⁻⁸⁸ In kurzer Zeit kann es zu fulminantem Transplantatversagen mit sekundären Komplikationen in Form von Leckagen, Abszessen und Biliomen kommen. In nicht therapierbaren Fällen kann eine Retransplantation als letzter Ausweg von Nöten sein.⁸⁶⁻⁸⁸

1.5. Diagnostik der ITBL

Die Diagnose einer ITBL kann erst gestellt werden, wenn vaskuläre oder andere, zum Beispiel infektiöse Ursachen für die Symptomatik und die typischen strukturellen Veränderungen der transplantierten Leber ausgeschlossen wurden.⁵¹

Die ITBL hat in den allermeisten Fällen rezidivierende entzündliche Reaktionen der Gallenwege zur Folge, welche sich auf den ganzen Organismus ausbreiten und mit erhöhten Entzündungsparametern einhergehen können. Zusätzlich lässt sich laborchemisch eine unspezifische Erhöhung der Cholestaseparameter wie Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin und der Transaminasen beobachten.^{51,89} Besonders im

Frühstadium, bei hochnormalen Laborwerten in Verbindung mit unklarer Symptomatik, ist außerordentliche Vorsicht geboten und dies darf nicht ausschließlich auf die zurückliegende Transplantation zurückgeführt werden.⁸⁹ Das gilt auch für die akute poststationäre Nachsorgezeit, für die sehr frühe ITBL-Formen beschrieben sind.⁹⁰

Um die Verdachtsdiagnose einer ITBL zu erhärten, muss eine ergänzende radiologische und/oder endoskopische Diagnostik herangezogen werden. Hier steht eine Reihe von Untersuchungen zur Verfügung.

Als Erstes sollte eine vaskuläre Ursache ausgeschlossen werden. Dies lässt sich entweder dopplersonographisch,⁹¹ mittels kontrastmittelgestützter Computertomographie oder Magnetresonanztomographie untersuchen. Auch eine Angiographie kann die Diagnose erhärten, sollte aufgrund der deutlich höheren Invasivität jedoch nur in Ausnahmefällen herangezogen werden.

Im Rahmen der Diagnostik wird nach morphologischen Korrelaten der ITBL gesucht. Dies sind intra- und/oder extrahepatisch lokalisierte irreguläre Strikturen, Dilatationen und eventuelle Füllungsdefekte, welche entweder in einfacher Form oder aber auch in typischen Formationen als sogenanntes „Beading“, „Pruning“ und „Skip Dilatations“ vorkommen.^{62,63} Nahes Aufeinanderfolgen von Stenosen und Dilatationen wird als „Beading“, während ein einzelner dilatierter intrahepatischer Gallengang mit normalkalibrigen Seitenästen als „Pruning“ bezeichnet. „Skip Dilatations“ sind durch dilatierte periphere und zentrale Gallengänge ohne nachweisbare Verbindung zueinander charakterisiert.^{62,63} Zu Sekundärschäden zählen vor allem Abszesse, Biliome und Nekrosen.^{62,63}

Als Goldstandard der Darstellung von Gallenwegsstrukturen und deren eventueller Veränderungen gilt die invasive Cholangiographie mit Sondierung der Vaterschen Papille und anschließender Kontrastmittelinstitution. Dies kann entweder in Form von endoskopischer retrograder Cholangiographie (ERC) oder perkutaner transhepatischer Cholangiographie (PTC) erfolgen.^{54,62-64,71,88,89,91-95} Beide Methoden gehen mit potentiellen Komplikationen einher. Bei der ERC ist vorrangig die Pankreatitis zu nennen,⁹⁶ während bei der PTC vor allem Blutungen und Verletzungen abdomineller Organe während des Punktionsmanövers beschrieben wurden.⁹⁷ Aus diesem Grund sollte die Untersuchung nur bei dringendem Verdacht auf eine ITBL und durch geübte Hand durchgeführt werden.

Eine andere auf Röntgenstrahlen basierende diagnostische Methode stellt die Computertomographie (CT) dar. Die CT ist nicht-invasiv, jedoch bei subtilen Veränderungen nur wenig sensitiv. Im fortgeschrittenen Stadium ermöglicht die CT dagegen, ähnlich der Sonographie, Struktur und Lokalisation der Pathologien sowie sekundäre Folgen zu erkennen.^{91,98}

Die Magnetresonanz-Cholangiographie (MRC) stellt neben der ERC die wichtigste diagnostische und, ähnlich der CT, eine nichtinvasive Technik dar. Dank ihrer hohen Sensitivität lassen sich auch die kleinsten Veränderungen nachweisen.^{62,63,99} Mit der MRC können sequenzielle Stenosen und Dilatationen einfacher als mit einer ERC dargestellt werden, womit sich die Ausprägung der Veränderungen an den Gallenwegen besser beurteilen lässt. Zusätzlich bietet die Methode eine Feststellung der eventuellen Signalveränderungen des Leberparenchyms und dessen Blutversorgung in gleicher Sitzung.^{62,63}

1.6. Ziel der Studie

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer ITBL sind weiterhin nicht ausreichend geklärt. Bei der hier vorgestellten retrospektiven Arbeit handelt es sich um die erste Studie, die sich mit dem Zusammenhang zwischen dem präoperativen kardiopulmonalen und renalen Status, dem perioperativen intensivmedizinischen Management sowie dem unmittelbaren postoperativen Verlauf in Zusammenhang mit dem Auftreten einer ITBL befasst. In der postoperativen Phase wurde besondere Aufmerksamkeit dem Verlauf der leberspezifischen Laborparameter und der Notwendigkeit der medikamentösen und endoskopischen Behandlung gewidmet. Darüber hinaus werden auch die in der Literatur beschriebenen ITBL-Risikofaktoren untersucht und mit den eigenen Ergebnissen korreliert.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Datengewinnung

2.1.1. Allgemeine Angaben

Es wurden nur volljährige Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die zwischen dem 1. Januar 2005 und dem 31. Dezember 2009 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Campus Virchow Klinikum eine Lebertransplantation erhalten hatten. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden insgesamt 37 Fälle, hiervon 34 Fälle aufgrund des Alters, zwei Fälle aufgrund einer extern durchgeführten Transplantation und ein Fall aufgrund von fehlenden Angaben zum Aufenthalt im Patientendokumentationssystem. Die in der Auswertung berücksichtigten 641 Fälle wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit ITBL und Patienten ohne ITBL. Aufgrund von möglicherweise unterschiedlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Früh- (innerhalb von sechs Monaten nach Lebertransplantation) und Spät-ITBL (später als sechs Monate nach Lebertransplantation) wurden die Patienten, die eine ITBL entwickelt hatten, zusätzlich hinsichtlich dieses zeitlichen Unterschieds getrennt ausgewertet.

Im Falle einer Retransplantation wurden die retransplantierten Patienten ab dem Zeitpunkt der Retransplantation als neue Fälle betrachtet. Der Tod innerhalb des Beobachtungszeitraums wurde als Ende der Beobachtungszeit gewertet.

Es wurden folgende Parameter erfasst: Geschlecht, Alter, Körpergröße und -gewicht, Blutgruppen der Spender und Empfänger, präoperativer kardiopulmonaler und renaler Status, Transplantationsindikation, Krankenhausaufenthaltsdauer sowie spezifische Parameter des Eingriffs selbst, wie Eingriffsart, -dauer, Technik der Gallenganganastomose und Transplantatsgröße. Des Weiteren wurde die postoperative Medikation, Gallenwegskomplikationen (nicht-ITBL), die Inzidenz und Stärke von Abstoßungsreaktionen sowie deren Diagnostik und Therapie, das postoperative akute Nierenversagen, die eventuelle Retransplantation, die Organversagen- und, falls zutreffend, die Todesursache erfasst.

2.1.2. Lungenfunktion

Aus den Untersuchungen der Lungenfunktion wurden folgende Werte berücksichtigt: gesamter Atemwegswiderstand (RAW_{tot}), Vitalkapazität (VC_{max}), Totallungenkapazität (TLC), Residualvolumen (RV) und forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁). Die Auswertung erfolgte anhand der ATS/ERS Guidelines.¹⁰⁰ Die aus den Arztbriefen gewonnenen Daten der kardiologischen Funktionsdiagnostik beinhalteten die echokardiographisch gemessene Ejektionsfraktion, eventuell festgestellte Klappenpathologien, Herzinsuffizienz oder pulmonale Hypertonie sowie Veränderungen im EKG. Im Falle einer Herzkatheteruntersuchung wurden auch diese Ergebnisse miteinbezogen. Als pulmonale Hypertonie wurden Erkrankungen bezeichnet, die mit erhöhtem Gefäßwiderstand und Druck im Lungenkreislauf einhergehen. Eine pulmonale Hypertonie wurde ab mittleren Druckwerten ≥ 25 mmHg in der Pulmonalarterie definiert.¹⁰¹

2.1.3. MELD-Score

Um den MELD-Score zu berechnen wurden folgende Laborparameter herangezogen: Bilirubin, Kreatinin und INR. Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$(0.957 * \ln(\text{Serum-Kreatinin}) + 0.378 * \ln(\text{Serum-Bilirubin}) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643) * 10.^{17,18}$$

Das Ergebnis gibt Auskunft über die Wahrscheinlichkeit der Mortalität innerhalb der nächsten drei Monate:^{17,18}

- ≥ 40 — 71.3% Mortalität
- 30–39 — 52.6% Mortalität
- 20–29 — 19.6% Mortalität
- 10–19 — 6.0% Mortalität
- < 9 — 1.9% Mortalität

2.1.4. Nierenfunktion

Da eine Abgrenzung zwischen akuter und chronischer Nierenfunktionseinschränkung bei lebertransplantierten Patienten nicht einfach ist und die Mehrheit zum Transplantationszeitpunkt ohnehin einen erhöhten Kreatininspiegel zeigt, wurde zur Beurteilung der prä- und postoperativen Nierenfunktion die Definition der Acute Kidney Injury Network (AKIN) herangezogen, welche eine plötzliche (innerhalb von 48 Stunden aufgetretene)

Nierenfunktionseinschränkung durch folgende Merkmale definiert:¹⁰²

- einen absoluten Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/l}$)
- einen prozentualen Anstieg des Serum-Kreatinins um ≥ 50 %
- eine Verminderung der Urin-Ausscheidung auf $< 0,5$ ml/kg/h über mehr als 6 Stunden.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Nierenschädigung¹⁰²

AKIN-Stadium	Serum-Kreatinin	Urin-Ausscheidung
1	1,5- bis 2-facher Kreatininanstieg oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl	$< 0,5$ ml/kg/h für 6 h
2	2- bis 3-facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kg/h für 12 h
3	> 3 -facher Kreatininanstieg oder Serum-Kreatinin > 4 mg/dl mit einem akuten Anstieg $\geq 0,5$ mg/dl	$< 0,3$ ml/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h

2.1.5. Abstoßungsreaktion

Die Angaben zum Auftreten einer Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation wurden den histologischen Befunden entnommen. Daher wurden nur histologisch nachgewiesene Rejektionen in die Betrachtung miteinbezogen. Die Rejektionsepisoden wurden nach Datum und maximalem Abstoßungsgrad eingeteilt. Die Klassifikation des Schweregrades erfolgte anhand der Banff- Klassifikation:¹⁰³

Unklar: portale Entzündungsreaktion, die die Kriterien einer akuten Rejektion nicht erfüllt

Grad 1: in der Regel milde fokale entzündliche Veränderungen in der Minderheit der Periportalfelder

Grad 2: diffuse entzündliche Veränderungen in der Mehrheit oder in sämtlichen Periportalfeldern

Grad 3: schwerste diffuse entzündliche Reaktion mit perivenöser Entzündung, Infiltration des umliegenden Leberparenchyms und konsekutiver perivenöser hepatozytärer Nekrose

2.1.6. Blutprodukte, kreislaufwirksame Medikamente und Immunsuppression

Bezüglich der Transfusion von Blutprodukten, der Medikation mit Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) sowie der verwendeten Immunsuppression (Tacrolimus oder Cyclosporin A) wurden folgende Parameter berücksichtigt: Art der primären Immunsuppression, Menge der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate sowie Fresh Frozen Plasma, maximale Laufrate und Gesamtlaufrate der Katecholamintherapie, therapiefreie Intervalle und Kumulativdosis der Katecholamintherapie 3 und 7 Tage postoperativ sowie nach dem gesamten stationären Aufenthalt. Therapiefreie Intervalle länger als 24 Stunden galten als Unterbrechung der Katecholamintherapie und deren erneute Wiederaufnahme als neue Behandlung.

2.1.7. Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden berücksichtigt:

- Leberfunktion: Alanin-Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (AST), Bilirubin, Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), Glutamatdehydrogenase (GLDH)
- Pankreasfunktion: Lipase
- Nierenfunktion: Harnstoff, Kreatinin, (berechnete) glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- Gerinnung: International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Quick und Thrombozyten
- Blutbild und Entzündungsparameter: C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobin (Hb), Leukozyten

Der Verlauf der Parameter wurde vom präoperativen Wert bis zum 14. postoperativen Tag erhoben.

Bezüglich Gallenwegsveränderungen wurden der Zeitpunkt des Auftretens, der Schweregrad und die Morphologie der Gallengangsveränderungen in die Auswertung einbezogen.

Die ambulanten Nachsorge-Untersuchungen erfolgten 6, 12, 36 und 60 Monate nach dem Eingriff. Hier wurde neben einer Kontrolle der Laborwerte eine Ultraschalluntersuchung der Leber mit Messung der Leberperfusion durchgeführt. Eine Stanzbiopsie der Leber erfolgte dem hausinternen Standard entsprechend nach 12 Monaten sowie 5, 7 und 10 Jahren. Bei Patienten mit externer Galleableitung erfolgte 6 Wochen nach Lebertransplantation eine zusätzliche

Vorstellung zur Kontrastmitteldarstellung und gegebenenfalls Entfernung der Drainage. Bei auffälliger Klinik und/oder Laborverlauf wurde eine entsprechende weiterführende Diagnostik und gegebenenfalls Therapie eingeleitet.

Primär wurde nach Unterschieden zwischen von der ITBL betroffenen und non-ITBL-Patienten gesucht. Bei Ergebnissen, die auf Unterschiede zwischen der non-ITBL und isoliert der Früh-/Spät-ITBL hindeuteten, wurde zusätzlich das Vorliegen einer statistischen Signifikanz geprüft.

2.2. Datenbanken

Die Patientendaten wurden der PROTON-Datenbank entnommen. Diese Datenbank enthält Angaben über Patienten, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Campus Virchow Klinikum eine Lebertransplantation erhalten haben. Die Daten zum OP-Verlauf sowie zum postoperativen Verlauf wurden des Weiteren anhand der Arztbriefe überprüft und mit der PROTON-Datenbank abgeglichen.

Alle aus der PROTON-Datenbank übertragenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel Windows 2014 Redmond, Washington) gesammelt und mit zusätzlichen Daten aus dem Computer Organized Patient Report Assistant (COPRA) und dem hausinternen Dokumentationssystem SAP (Systems Applications and Products in Data Processing) sowie der endoskopischen Datenbank und der Lungenfunktionsdatenbank ergänzt.

Dem COPRA wurden weitere Informationen zum postoperativen Verlauf, darunter die Medikation und Dialysebehandlung, entnommen. Das COPRA ersetzt die Führung der Dokumentation in Papierform auf der Intensivstation - es steuert die externe Datenübernahme von Geräten und -eintragung in die Akte, plant automatisch die Medikamentengabe und stuft die Krankheitsschwere der Patienten mit speziellen Bewertungssystemen (Scores) ein. Es verfügt über eine eigene statistische Datenbank (Computer Organized Patient Report Assistant Statistic - COSTA), anhand derer auch Daten der bereits entlassenen Patienten ausgewertet werden können. COSTA erlaubt auch automatisierte Abfragen mit Hilfe von Masken, die je nach Fragestellung individuell erstellt werden können.

Das SAP-Patientendokumentationssystem ist, ähnlich zu COPRA, ein elektronischer Ersatz beziehungsweise Ergänzung der Papierdokumentation. In der SAP-Patientendokumentation können Evaluierungs-, Entlassungs- und Verlegungsbriefe, Berichte über durchgeführte

Eingriffe, Untersuchungsbefunde sowie Laborwerte archiviert und eingesehen werden.

Die Daten zu Gallenwegskomplikationen wurden aus den Entlassungs- und Nachsorgebriefen sowie der endoskopischen Datenbank gewonnen. Diese Datenbank beinhaltet die endoskopischen Untersuchungsbefunde aller Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes in der Charité Campus Virchow Klinikum einer endoskopischen Untersuchung unterzogen wurden. Die Untersuchungen sind einzeln aufgeführt sowie nach Datum und Untersuchungsart geordnet. Jede Untersuchung ist mit einem Kurzbefund versehen.

Jeder Patient wurde nach Name, Vorname, Patienten- und Transplantationsnummer, Geburtsdatum sowie Grunderkrankung aufgeführt. Außer den Körpermaßen wurde für jedes berücksichtigte Merkmal bei dessen Vorliegen eine 1, bei dessen Fehlen eine 0 vergeben. Auch therapeutische Maßnahmen wurden auf diese Weise erfasst. Der Schweregrad der Erkrankungen oder der Komplikationen wurden aus dem SAP, PROTON oder der endoskopischen Datenbank übernommen oder anhand der Richtlinien vergeben. So konnten anhand pulmologischer und endoskopischer Rohdaten obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen und Gallenwegsveränderungen erfasst und eingestuft werden. Anhand des Datums der durchgeführten endoskopischen Untersuchungen konnte zwischen einer Früh- und Spät-ITBL unterschieden werden.

2.3. Statistische Auswertung

Die nominalen Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests analysiert. Untersucht wurde die Nullhypothese H_0 : „Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ITBL, dem präoperativen Status und dem postoperativen Verlauf“ gegen die Alternativhypothese H_A : „Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ITBL, dem präoperativen Status und dem postoperativen Verlauf“. Die Ergebnisse wurden mit Barplots dargestellt.

Die metrischen Merkmale wurden zunächst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht. Im Falle einer fehlenden Normalverteilung wurden die ordinalen und metrischen Merkmale mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test analysiert. Dabei wurde die Nullhypothese H_0 : „Die Verteilung des Merkmals ist in der ITBL- und non-ITBL-Gruppe gleich“ gegen die Alternative H_A : „Die Verteilung des Merkmals unterscheidet sich in der ITBL- und non-ITBL-Gruppe“ untersucht. Zur Darstellung der Verteilung der quantitativen Merkmale

wurden Boxplots benutzt.

Die nominal- und ordinalskalierten Daten wurden mit prozentualen Häufigkeiten, die metrischen mit Mittel-, Minimal- und Maximalwert sowie Median und Standardabweichung dargestellt.

Das komplikationsfreie Überleben in den Gruppen wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Als Ereignis wurde das Auftreten einer ITBL, einer Gallengangskomplikation, eines Organversagens oder Tod betrachtet. Bei Unterschieden zwischen der ITBL- und non-ITBL-Gruppe wurde die Signifikanz anschließend mit dem Log-Rank Test auf Signifikanz geprüft. Hier galt die Nullhypothese H_0 : „Die beobachtete Differenz ist auf Zufall zurückzuführen“ gegen die Alternative H_A : „Die beobachtete Differenz ist nicht auf Zufall zurückzuführen“.

Die univariaten Tests wurden mit logistischer Regression durchgeführt. Anschließend wurde ein multivariater Test mit logistischer Regression mit allen Variablen durchgeführt, die in der univariaten Analyse einen p-Wert kleiner oder gleich 0,1 zeigten.

P-Werte kleiner als oder gleich 0,05 galten als signifikant. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS Sciences IBM™ SPSS™ 22 für Windows, New York, USA benutzt. Alle Ergebnisse sind explorativ zu betrachten.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Patientencharakteristika

3.1.1 ITBL nach Lebertransplantationen von 2005-2009

Unser Patientenkollektiv beinhaltete 641 Fälle, die zwischen 2005 und 2009 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Campus Virchow Klinikum transplantiert worden waren.

Tabelle 2: Inzidenz der ITBL nach Transplantation

Transplantationsjahr	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Insgesamt	33 (5,1%)	12 (1,8%)	21 (3,3%)	608 (94,9%)
	Davon			
2005	3 (2%)	0	3 (2%)	145 (98%)
2006	6 (4,4%)	2 (1,5%)	4 (2,9%)	130 (95,6%)
2007	12 (8,7%)	8 (5,8%)	4 (2,9%)	125 (91,3%)
2008	5 (4,6%)	0	5 (4,6%)	103 (95,4%)
2009	7 (6,2%)	2 (1,8%)	5 (4,4%)	105 (93,8%)

Die Gesamtinzidenz der ITBL in den Jahren 2005-2009 betrug 5,1%, davon entwickelten 12 Patienten (1,8%) eine Früh-ITBL und 21 Patienten (3,3%) eine Spät-ITBL. Im Jahr 2007 lag die ITBL-Inzidenz am höchsten. In den restlichen Jahren schwankte die Inzidenz zwischen 2 und 6,2%. Vor allem die Frühform der ITBL zeigte die höchste Tendenz im Jahr 2007, dahingegen war bei der Spätform eine Inzidenzzunahme in den Jahren 2008 und 2009 zu verzeichnen.

3.1.2 Geschlechterverteilung

Das Patientenkollektiv bestand aus 233 (36,35%) Frauen und 408 (63,65%) Männern. Von den 33 (5,1%) Fällen mit einer ITBL waren 13 weiblich (39,4%) und 20 männlich (60,6%). Die Frühform trat bei insgesamt 12 Fällen (1,9%), davon 7 Frauen (58,3%) und 5 Männer (41,7%), auf. Die Spätform fand sich bei 21 Fällen (3,3%), davon 6 Frauen (28,6%) und 15 Männer (71,4%).

Die Unterschiede in der geschlechtsbezogenen Inzidenz waren nicht signifikant – der p-Wert betrug im Falle der Gesamt-ITBL 0,709, bei Früh-ITBL 0,115 und Spät-ITBL 0,475.

Diagramm 1: Geschlechterverteilung der betroffenen Patienten gegen non-ITBL

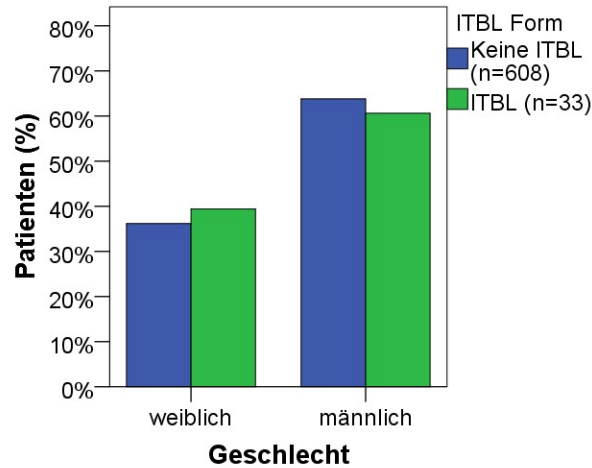
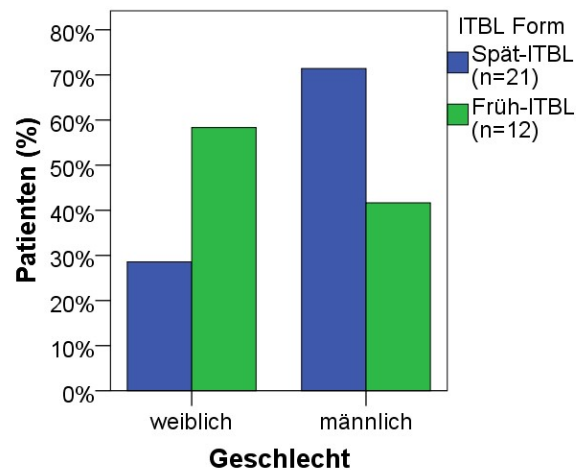


Diagramm 2: Geschlechterverteilung bei Früh-ITBL gegen Spät-ITBL



3.1.3 Altersverteilung

Tabelle 3: Altersverteilung der Empfänger

Altersangaben (Jahre)	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Mittelwert, SD	53,52 ± 10,33	56,5 ± 7,86	51,81 ± 11,33	52,6 ± 10,46
Minimal-, Maximalwert	28-69	40-68	28-69	18-74
Median	57	57,5	56	54
p-Wert	0,531	0,195	0,859	

Patienten, die eine ITBL entwickelten, waren im Durchschnitt 1 Jahr älter als non-ITBL-Patienten. Noch größer war der Unterschied im Medianwert - er betrug 3 Jahre. Patienten mit Früh-ITBL waren im Durchschnitt über 4,5 Jahre älter als Patienten mit Spät-ITBL. Der Unterschied im Medianwert betrug 1,5 Jahre. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.1.4 Gewicht

Tabelle 4: Gewichtsverteilung

Gewichtsangaben (kg)	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Mittelwert, SD	81,58 ± 18,69	79,92 ± 11,6	82,52 ± 21,96	78,19 ± 16,4
Minimal-, Maximalwert	46-125	62-100	46-125	45-130
Median	77	78	77	77
p-Wert	0,410	0,636	0,492	

Patienten, die eine ITBL entwickelt haben, waren im Durchschnitt 3,39 kg schwerer als non-ITBL-Patienten. Patienten mit Früh-ITBL waren im Durchschnitt 1,73 kg, Patienten mit Spät-ITBL 4,33 kg schwerer als non-ITBL-Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.1.5 Körpergröße

Tabelle 5: Körpergrößenverteilung

Größenangaben (cm)	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Mittelwert, SD	173,21 ± 9,21	170 ± 10	175,05 ± 8,42	173,35 ± 9,2
Minimal-, Maximalwert	156-186	158-185	156-186	150-200
Median	176	167,5	178	174
p-Wert	0,931	0,264	0,343	

Patienten, die eine ITBL entwickelt haben, waren im Durchschnitt 0,14 cm kleiner als Patienten ohne ITBL. Der Medianwert in der ITBL-Gruppe lag 2 cm höher als bei nicht betroffenen Patienten. Patienten mit Früh-ITBL waren im Durchschnitt 3,35 cm kleiner, Patienten mit Spät-ITBL 1,7 cm größer als non-ITBL-Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.1.6 Body-Mass-Index (BMI)

Tabelle 6: BMI Verteilung

BMI Angaben (kg/m²)	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Mittelwert, SD	27,02 ± 5,02	27,69 ± 3,68	26,64 ± 5,7	25,93 ± 4,67
Minimal-, Maximalwert	18,90-36,52	22,53-32,85	18,90-36,52	16,11-44,29
Median	25,73	25,58	25,73	25,65
p-Wert	0,275	0,122	0,825	

Patienten, die eine ITBL entwickelt haben, hatten im Durchschnitt einen um 1,09 kg/m² höheren BMI-Wert als die non-ITBL-Patienten. Der Medianwert des BMI war bei ITBL-Patienten nur um 0,08 kg/m² höher als bei nicht betroffenen Patienten. Der BMI-Wert lag bei Patienten mit Früh-ITBL im Durchschnitt um 1,76 kg/m², bei Patienten mit Spät-ITBL um 0,71 kg/m² höher als bei non-ITBL-Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.1.7 Blutgruppen

Tabelle 7: Blutgruppenverteilung im Patientenkollektiv

Blutgruppe	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=597)
- 0	12 (36,4%)	4 (33,4%)	8 (38,1%)	188 (31,5%)
- A	17 (51,6%)	6 (50%)	11 (52,3%)	266 (44,6%)
- B	2 (6%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	88 (14,7%)
- AB	2 (6%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	55 (9,2%)
p-Wert	0,464	0,934	0,493	

Bei ITBL-Patienten kamen die Blutgruppen A und 0 häufiger, die Blutgruppen B und AB seltener als bei non-ITBL-Patienten vor. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.1.8 Transplantationsindikation

Tabelle 8: Indikationen zur Lebertransplantation innerhalb des Patientenkollektivs

Diagnosengruppen	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Posthepatitis Zirrhose	1 (3,0%)	0	1 (4,8%)	72 (11,8%)
Alkoholische Zirrhose	8 (24,3%)	2 (16,7%)	6 (28,5%)	137 (22,5%)
Tumor	9 (27,3%)	4 (33,4%)	5 (23,8%)	169 (27,8%)
Primär sklerosierende Cholangitis/ Primär biliäre Cholangitis	5 (15,2%)	2 (16,7%)	3 (14,3%)	53 (8,7%)
Kryptogen	2 (6,1%)	0	2 (9,5%)	26 (4,3%)
Akutes Leberversagen	4 (12,1%)	1 (8,3%)	3 (14,3%)	24 (3,9%)
Autoimmun	0	0	0	9 (1,5%)
Metabolisch	1 (3,0%)	0	1 (4,8%)	17 (2,8%)
Vaskulär	0	0	0	7 (1,2%)
Initiale Nicht-Funktion	0	0	0	21 (3,5%)
Rezidiv der Primärerkrankung	1 (3,0%)	1 (8,3%)	0	8 (1,3%)
ITBL	1 (3,0%)	1 (8,3%)	0	14 (2,3%)
Rejektion	0	0	0	6 (1,0%)
Thrombose der A. hepatica	0	0	0	20 (3,3%)
Andere	1 (3,0%)	1 (8,3%)	0	25 (4,1%)
p-Wert	0,522	0,609	0,573	

3.1.9 Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score

Tabelle 9: MELD-Score

MELD-Score	Gesamt-ITBL (n=21)	Früh-ITBL (n=8)	Spät-ITBL (n=13)	Keine ITBL (n=304)
Mittelwert, SD	23,28 ± 11,91	20,9 ± 14,1	24,75 ± 10,69	22,77 ± 11,89
Minimal-, Maximalwert	5,61-43,58	5,61-43,58	7,32-43,14	0,88-54,98
Median	24,03	18,14	27,29	22,63
p-Wert	0,867	0,597	0,530	

Patienten, die eine ITBL entwickelt haben, erreichten im Durchschnitt einen um 0,51 höheren

MELD-Score als non-ITBL-Patienten. Der Unterschied im Medianwert war bei 1,4 Punktunterschieden noch größer. Patienten mit Früh-ITBL erreichten im Durchschnitt einen um 1,87 niedrigeren, Patienten mit Spät-ITBL einen um 1,98 höheren MELD-Score als non-ITBL-Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.1.10 Child-Pugh-Score

Diagramm 3: Child-Pugh-Score der betroffenen Patienten gegen non-ITBL-Patienten

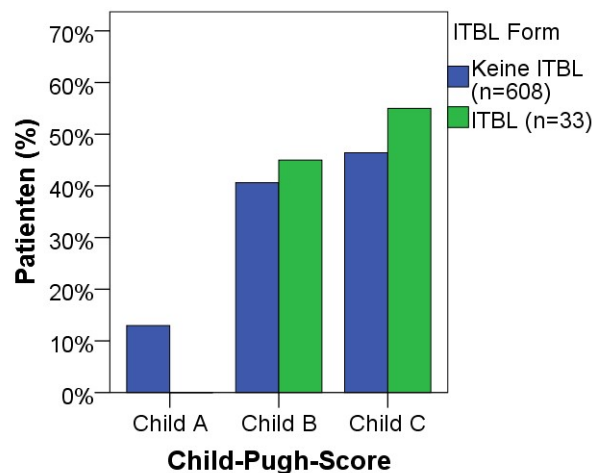
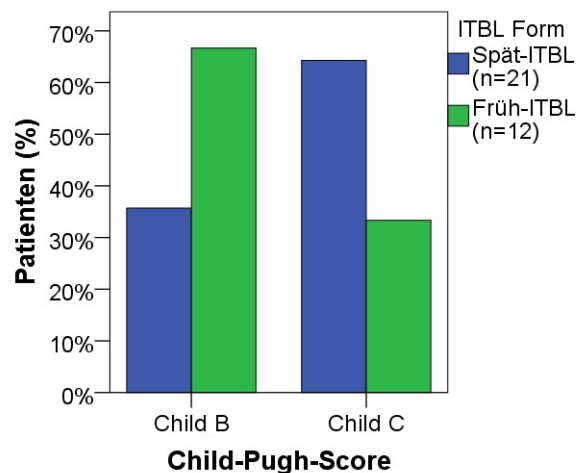


Diagramm 4: Child-Pugh-Score der Früh-ITBL gegen Spät-ITBL



ITBL-Patienten zeigten präoperativ in 45% ein Stadium B und in 55% ein Stadium C des Child-Pugh-Score. Bei einer Früh-ITBL überwog das Stadium B (66,7%), bei einer Spät-ITBL und bei den non-ITBL-Patienten hingegen das Stadium C (64,3%). Die Unterschiede in der Inzidenz waren bei p-Werten zwischen 0,118-0,838 nicht signifikant.

3.1.11 Ergebnisse der präoperativen Lungenfunktion

Tabelle 10: Ergebnisse der Lungenfunktion

Diagnose	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Obstruktion	(n=16)	(n=8)	(n=8)	(n=336)
- gesamt	1 (6,2%)	0	1 (12,5%)	64 (19%)
-- leicht	1 (6,2%)	0	1 (12,5%)	51 (15,1%)
-- mittel	0	0	0	9 (2,7%)
-- schwer	0	0	0	4 (1,2%)
p-Wert Obstruktion	0,197	0,171	0,640	
Restriktion	(n=16)	(n=8)	(n=8)	(n=340)
- gesamt	6 (37,5%)	2 (25%)	4 (50%)	100 (29,4%)
-- leicht	4 (25%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	45 (13,2%)
-- mittel	2 (12,5%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	43 (12,7%)
-- schwer	0	0	0	12 (3,5%)
p-Wert Restriktion	0,489	0,786	0,209	
Überblähung	(n=23)	(n=10)	(n=13)	(n=430)
- gesamt	1	1 (10%)	0	31 (7,2%)
Statisch	(n=15)	(n=7)	(n=8)	(n=314)
- gesamt	1 (6,7%)	1 (14,3%)	0	22 (7%)
-- leicht	0	0	0	17 (5,4%)
-- mittel	1 (6,7%)	1 (14,3%)	0	5 (1,6%)
-- schwer	0	0	0	0
Dynamisch	(n=15)	(n=7)	(n=8)	(n=314)
- gesamt	0	0	0	9 (2,9%)
p-Wert Überblähung	0,602	0,737	0,315	

3.1.12 Präoperative kardiologische Diagnostik

Tabelle 11: Ergebnisse der präoperativen kardiologischen Diagnostik

Diagnose	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Echokardiographie				
Klappenpathologie	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=291)
- gesamt	6 (33,3%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	150 (51,5%)
p-Wert Klappenpathologie	0,134	0,813	0,017	
Mitralinsuffizienz	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=288)
- gesamt	6 (33,3%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	103 (35,8%)
-- I°	5 (27,8%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	101 (35,1%)

-- II°	1 (5,5%)	1 (11,2%)	0	2 (0,7%)
-- III°	0	0	0	0
p-Wert Mitralinsuffizienz	0,835	0,224	0,127	
Mitralstenose	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=287)
- gesamt	0	0	0	1 (0,3%)
-- I°	0	0	0	1 (0,3%)
-- II°	0	0	0	0
-- III°	0	0	0	0
p-Wert Mitralstenose	0,802	0,859	0,859	
Trikuspidalinsuffizienz	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=291)
- gesamt	3 (16,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	100 (34,4%)
-- I°	3 (16,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	91 (31,3%)
-- II°	0	0	0	9 (3,1%)
-- III°	0	0	0	0
p-Wert Trikuspidalinsuffizienz	0,122	0,449	0,146	
Trikuspidalstenose	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=287)
- gesamt	0	0	0	0
-- I°	0	0	0	0
-- II°	0	0	0	0
-- III°	0	0	0	0
p-Wert Trikuspidalstenose	-	-	-	
Aorteninsuffizienz	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=287)
- gesamt	4 (22,2%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	43 (15%)
-- I°	4 (22,2%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	42 (14,6%)
-- II°	0	0	0	1 (0,4%)
-- III°	0	0	0	0
p-Wert Aorteninsuffizienz	0,409	0,135	0,748	
Aortenstenose	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=287)
- gesamt	1 (5,6%)	0	1 (11,1%)	8 (2,8%)
-- I°	1 (5,6%)	0	1 (11,1%)	6 (2,1%)
-- II°	0	0	0	2 (0,7%)
-- III°	0	0	0	0
p-Wert Aortenstenose	0,501	0,612	0,152	
Pulmonalinsuffizienz	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=288)
- gesamt	0	0	0	14 (4,9%)
-- I°	0	0	0	14 (4,9%)
-- II°	0	0	0	0
-- III°	0	0	0	0
p-Wert Pulmonalinsuffizienz	0,338	0,498	0,498	

Pulmonalstenose	(n=18)	(n=9)	(n=9)	(n=287)
- gesamt	0	0	0	0
-- I°	0	0	0	0
-- II°	0	0	0	0
-- III°	0	0	0	0
p-Wert Pulmonalstenose	-	-	-	
Linksherzinsuffizienz	(n=16)	(n=7)	(n=9)	(n=274)
- gesamt	7 (43,8%)	5 (71,4%)	2 (22,2%)	149 (54,4%)
-- I°	7 (43,8%)	5 (71,4%)	2 (22,2%)	148 (54%)
-- II°	0	0	0	0
-- III°	0	0	0	0
-- IV°	0	0	0	1 (0,4%)
p-Wert Linksherzinsuffizienz	0,407	0,371	0,057	
Rechtsinsuffizienz	(n=16)	(n=7)	(n=9)	(n=261)
- gesamt	2 (12,5%)	1 (14,3%)	1 (11,1%)	20 (7,7%)
-- I°	2 (12,5%)	1 (14,3%)	1 (11,1%)	17 (6,5%)
-- II°	0	0	0	0
-- III°	0	0	0	2 (0,8%)
-- IV°	0	0	0	1 (0,4%)
p-Wert Rechtsinsuffizienz	0,487	0,520	0,704	
EF<40%	(n=16)	(n=7)	(n=9)	(n=264)
	0	0	0	1 (0,4%)
p-Wert EF<40%	0,805	0,870	0,853	
Pulmonale Hypertonie	(n=16)	(n=7)	(n=9)	(n=267)
	1 (6,2%)	0	1 (11,1%)	53 (19,9%)
p-Wert pulmonale Hypertonie	0,179	0,189	0,516	
EKG-Auffälligkeiten	(n=16)	(n=7)	(n=9)	(n=259)
	4 (25%)	1 (14,3%)	3 (33,3%)	62 (23,9%)
p-Wert EKG-Auffälligkeiten	0,923	0,553	0,518	
Herzkatheteruntersuchung	(n=16)	(n=7)	(n=9)	(n=260)
	1 (6,2%)	1 (14,3%)	0	9 (3,5%)
p-Wert Herzkatheteruntersuchung	0,562	0,137	0,570	

3.1.13 Präoperative Nierenfunktion

3.1.13.1 Präoperative Nierenfunktionsdiagnostik

Tabelle 12: Ergebnisse der renalen Funktionsdiagnostik

Nierenfunktionsstörung	Gesamt-ITBL (n=25)	Früh-ITBL (n=8)	Spät-ITBL (n=17)	Keine ITBL (n=409)
Gesamt	9 (36%)	3 (37,5%)	6 (35,3%)	169 (41,3%)
p-Wert insgesamt	0,600	0,828	0,621	
Höchstes erreichtes AKIN-Stadium				
- 1	3 (12%)	1 (12,5%)	2 (11,8%)	69 (16,9%)
- 2	6 (24%)	2 (25%)	4 (23,5%)	93 (22,7%)
- 3	0	0	0	7 (1,7%)
p-Wert Stadium	0,784	0,827	0,822	

Patienten mit ITBL und non-ITBL-Patienten zeigten ähnliche Inzidenzen ihrer präoperativen Nierenfunktionsstörungen (36% beziehungsweise 41,3%). Sowohl die Unterschiede in der Gesamtinzidenz als auch in der Ausprägung der Nierenfunktionseinschränkung waren nicht signifikant.

3.1.13.2 Präoperative Dialysepflichtigkeit

Tabelle 13: Präoperative Dialysepflichtigkeit

Dialyse	Gesamt-ITBL (n=16)	Früh-ITBL (n=5)	Spät-ITBL (n=11)	Keine ITBL (n=241)
Inzidenz	4 (25%)	2 (40%)	2 (18,2%)	57 (23,7%)
p-Wert	0,902	0,397	0,675	

Die von der ITBL betroffenen Patienten zeigten einen um lediglich 1,3% häufigeren Dialysebedarf vor Lebertransplantation als non-ITBL-Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.2 Intraoperative Angaben

3.2.1 Spenderangaben

Tabelle 14: Spenderangaben

Spenderangaben	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Geschlecht	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=606)
- männlich	16 (48,5%)	6 (50%)	10 (47,6%)	290 (47,9%)
- weiblich	17 (51,5%)	6 (50%)	11 (52,4%)	316 (52,1%)
p-Wert Geschlecht	0,944	0,883	0,983	
Alter (Jahre)	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=608)
- Mittelwert, SD	56,82 ± 16,58	59,83 ± 15,39	55,10 ± 17,34	50,88 ± 17,22
- Minimal-, Maximalwert	20-82	32-82	20-79	8-90
- Median	54	55,5	54	52
p-Wert Alter	0,073	0,100	0,300	
Gewicht (kg)	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=603)
- Mittelwert, SD	79,82 ± 11,95	79,08 ± 12,11	80,24 ± 12,14	76,43 ± 15,2
- Minimal-, Maximalwert	60-105	60-105	65-104	34-150
- Median	80	77,5	80	75
p-Wert Gewicht	0,121	0,436	0,169	
Größe (cm)	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=603)
- Mittelwert, SD	173,91 ± 8,8	174,42 ± 8,89	173,62 ± 8,95	171,57 ± 9,1
- Minimal-, Maximalwert	160-185	160-185	160-185	130-195
- Median	175	175	175	170
p-Wert Größe	0,153	0,299	0,303	
BMI (kg/m²)	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=603)
- Mittelwert, SD	26,36 ± 3,21	26,04 ± 3,88	26,55 ± 2,85	25,89 ± 4,44
- Minimal-, Maximalwert	20,45-33,2	21,88-33,2	20,45-32,82	14,89-46,88
- Median	26,30	24,36	26,53	24,98
p-Wert BMI	0,233	0,933	0,148	
Blutgruppe	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=595)
- 0	12 (36,3%)	4 (33,4%)	8 (38,1%)	207 (34,8%)
- A	17 (51,5%)	6 (50%)	11 (52,3%)	264 (44,4%)
- B	2 (6,1%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	83 (13,9%)
- AB	2 (6,1%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	41 (6,9%)
p-Wert Blutgruppe	0,605	0,941	0,627	

Geschlechts-und Blutgruppenkompatibilität

Insgesamt wurden mehr weibliche Spenderorgane (52%) transplantiert. Bei Patienten mit ITBL wurde bei vier (30,8%) Empfängerinnen ein Transplantat eines männlichen Spenders transplantiert, einer (16,7%) Patientin mit Spät- und drei (42,9%) mit Früh-ITBL. Von den non-ITBL-Patienten haben 69 (31,4%) weibliche Empfänger ein Transplantat eines männlichen Spenders erhalten.

Von Patienten mit ITBL wurde bei acht (40%) männlichen Empfängern das Transplantat eines weiblichen Spenders transplantiert, davon sechs (40%) Patienten mit Spät- und zwei (40%) mit Früh-ITBL. Von non-ITBL-Patienten hatten 165 Empfänger (42,5%) ein Transplantat eines weiblichen Spenders erhalten. Die Unterschiede in der Inzidenz waren nicht signifikant – der p-Wert betrug im Falle der Gesamt-ITBL 0,796, Früh-ITBL 0,830 und Spät-ITBL 0,625.

Allen Patienten, die eine ITBL entwickelten, wurde ein blutgruppenkompatibles Transplantat transplantiert. Von non-ITBL-Patienten haben 36 Empfänger (5,9%) ein Transplantat eines blutgruppeninkompatiblen Spenders erhalten. Auch hier war der Unterschied nicht signifikant – der p-Wert betrug bei Gesamt-, Früh- und Spät-ITBL entsprechend 0,145, 0,379, und 0,245.

Tabelle 15: Angaben zum Transplantat

Angaben zum Transplantat	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Ort der Explantation	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=608)
- intern	6 (18,2%)	1 (8,3%)	5 (23,8%)	172 (28,3%)
- extern	27 (81,8%)	11 (91,7%)	16 (76,2%)	436 (71,7%)
p-Wert Ort der Explantation	0,207	0,127	0,654	
Gesamte Ischämiezeit (min.)	(n=21)	(n=4)	(n=17)	(n=423)
- Mittelwert, SD	623 ± 133,61	510,75 ± 84,99	649,41 ± 130,65	626,23 ± 168
- Minimal-, Maximalwert	361-844	425-615	361-844	36-1185
- Median	624	501,5	699	619
p-Wert gesamte Ischämiezeit	0,893	0,088	0,334	
Kalte Ischämiezeit (min.)	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=607)
- Mittelwert, SD	600,58 ± 183,66	616 ± 202,97	591,76 ± 176,32	570,47 ± 187,3
- Minimal-, Maximalwert	77-1140	390-1140	77-907	18-1724
- Median	600	586,5	652	570
p-Wert kalte Ischämiezeit	0,353	0,753	0,348	

Warme Ischämiezeit (min.)	(n=21)	(n=4)	(n=17)	(n=424)
- Mittelwert, SD	42,14 ± 12,69	38 ± 8,04	43,12 ± 13,56	44,41 ± 11,35
- Minimal-, Maximalwert	22-75	28-45	22-75	15-85
- Median	43	39,5	43	45
p-Wert warme Ischämiezeit	0,158	0,190	0,343	
Perfusionslösung	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=601)
- UW	7 (21,2%)	3 (25%)	4 (19%)	130 (21,6%)
- HTK	26 (78,8%)	9 (75%)	17 (81%)	471 (78,4%)
p-Wert Perfusionslösung	0,955	0,779	0,777	

3.2.2 Angaben zur Transplantation

Tabelle 16: Angaben zur Transplantation

Eingriffsdaten	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Transplantationszahl	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=608)
- 1. LTX	30 (90,9%)	9 (75%)	21 (100%)	522 (85,9%)
- 2. LTX	2 (6,1%)	2 (16,7%)	0	77 (12,6%)
- 3. LTX	1 (3%)	1 (8,3%)	0	9 (1,5%)
p-Wert Transplantationszahl	0,431	0,154	0,179	
Eingriffsart	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=608)
- LTX LeS	32 (97%)	12 (100%)	20 (95,2%)	555 (91,3%)
- LTX LeS LL	0	0	1 (4,8%)	0
- LTX LeS RL	1 (3%)	0	0	21 (3,5%)
- LTX LeS Domino	0	0	0	3 (0,5%)
- kombinierte OP	0	0	0	29 (4,7%)
p-Wert Eingriffsart	0,601	0,767	0,744	
Technik der Gallenganganastomose	(n=30)	(n=10)	(n=20)	(n=538)
- Standard (Seit-zu-Seit)	28 (93,3%)	9 (90%)	19 (95%)	464 (86,2%)
- Biliodigestive Anastomose	2 (6,7%)	1 (10%)	1 (5%)	72 (13,8%)
p-Wert Technik	0,285	0,752	0,273	
Eingriffsdauer (min.)	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=608)
- Mittelwert, SD	331,24 ± 67,65	322,33 ± 73,22	336,33 ± 65,58	330,7 ± 94,25
- Minimal, Maximalwert	198-453	198-436	240-453	110-776
- Median	338	334,5	344	314
p-Wert Eingriffsdauer	0,562	0,982	0,474	
Transplantatsgröße	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=608)
- Ganz	31 (93,9%)	11 (91,7%)	20 (95,2%)	581 (95,6%)

- Split	2 (6,1%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	27 (4,4%)
p-Wert Transplantatsgröße	0,663	0,520	0,944	

3.3 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Tabelle 17: Krankenhausaufenthalt

Aufenthaltsart	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=607)
Krankenhausaufenthalt (Tage)				
Insgesamt				
- Mittelwert, SD	50,61 ± 31,38	55,58 ± 34,79	47,76 ± 29,78	50,22 ± 44,31
- Minimal-, Maximalwert	19-128	23-110	19-128	1-340
- Median	36	38	36	33
p-Wert Krankenhausaufenthalt	0,339	0,398	0,565	
Intensivstationsaufenthalt				
- Mittelwert, SD	29,3 ± 35,67	37,42 ± 44,61	24,67 ± 29,66	28,72 ± 44,31
- Minimal-, Maximalwert	3-132	4-109	3-132	1-454
- Median	11	9	18	12
p-Wert Intensivstationsaufenthalt	0,748	0,938	0,641	

Patienten, die an ITBL erkrankten blieben im Durchschnitt 0,39 Tage länger im Krankenhaus als non-ITBL-Patienten. Patienten mit Früh-ITBL hatten nicht nur die längste Gesamtverweildauer, sondern verblieben durchschnittlich 8,7 Tage länger auf der Intensivstation als Patienten, die nicht von einer ITBL betroffen waren. Alle Ergebnisse waren nicht signifikant.

3.4 Komplikationen

3.4.1 Veränderungen der Gallenwege

Tabelle 18: Übersicht der biliären Komplikationen

Komplikation	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Insgesamt	31 (93,9%)	11 (91,7%)	20 (95,2%)	118 (19,4%)
p-Wert biliäre Komplikationen	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Anastomosenstenose	20 (60,6%)	8 (66,7%)	12 (57,1%)	51 (8,4%)
p-Wert Anastomosenstenose	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Anastomoseninsuffizienz	3 (9,1%)	3 (25%)	0	32 (5,3%)
p-Wert Anastomoseninsuffizienz	0,292	0,002	0,292	
Nicht- anastomosenassoziierte Gallengangsstenosen	23 (69,7%)	7 (58,3%)	16 (76,2%)	14 (2,3%)
p-Wert Gallengangsstenosen	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Gallengangsleckage	3 (9,1%)	2 (16,7%)	1 (4,8%)	34 (5,6%)
p-Wert Gallengangsleckage	0,342	0,077	0,910	
Intrahepatische Abszesse	3 (9,1%)	2 (16,7%)	1 (4,8%)	0
p-Wert Abszesse	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Cholangitis	7 (21,2%)	2 (16,7%)	5 (23,8%)	27 (4,4%)
p-Wert Cholangitis	<0,0001	0,033	<0,0001	
Biliome	2 (6,1%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	8 (1,3%)
p-Wert Biliome	0,025	0,033	0,173	

In unserem Kollektiv hatte sowohl die ITBL-Gruppe als auch die einzelnen ITBL-Untergruppen eine signifikant höhere Inzidenz an Gallengangskomplikationen (darunter Anastomosenstenosen, nicht-anastomosen-assoziierte Gallengangsstenosen, Cholangitis, Biliome und intrahepatische Abszesse) als bei den ITBL-freien Patienten. Von der Früh-ITBL betroffene Patienten entwickelten zudem signifikant häufiger eine Anastomoseninsuffizienz.

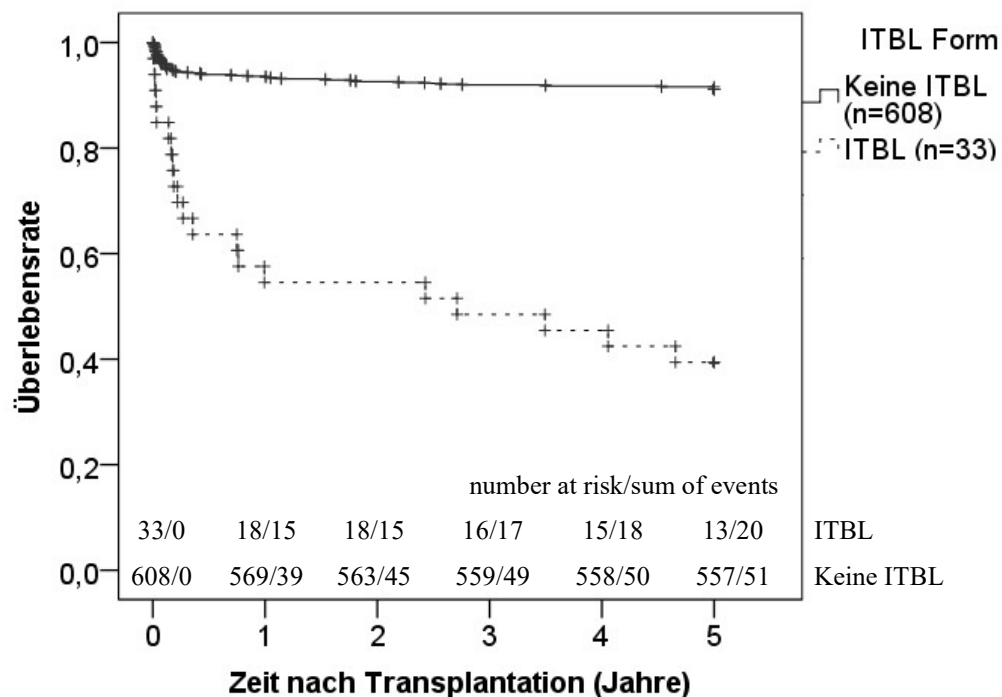
3.4.1.1 Anastomosenstenosen

Tabelle 19: Intervall zwischen Lebertransplantation und dem Auftreten einer Anastomosenstenose

Zeitintervall bis zum Auftreten der Anastomosenstenose (Tage)	Gesamt-ITBL (n=20)	Früh-ITBL (n=8)	Spät-ITBL (n=12)	Keine ITBL (n=51)
Mittelwert, SD	391,4 ± 549,33	273,63 ± 412,62	469,92 ± 629,34	223,73 ± 374
Minimal-, Maximalwert	1-1699	1-989	7-1699	1-1654
Median	89	63,5	185,5	42
p-Wert	0,162	0,603	0,132	
Komplikationsfrei am Ende der Beobachtungszeit (Mittelwert)	39,4%	33,3%	42,9%	91,6%

Bei Patienten mit ITBL traten Stenosierungen an der Gallengangsanastomose durchschnittlich 167,67 Tage später als bei non-ITBL-Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Diagramm 5: Anastomosenstenosefreies Intervall



Bei ITBL-Patienten traten 75% aller Anastomosenstenosen im ersten postoperativen Jahr auf, bei

non-ITBL-Patienten lag der Anteil ähnlich hoch bei 76,5%. Die Wahrscheinlichkeit, zum Ende der Beobachtungszeit keine Anastomosenstenose entwickelt zu haben, betrug in der Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit ITBL 39,4%, bei ITBL-freien Patienten 91,6%. Der Verlauf der beiden Überlebenskurven zeigte einen signifikanten Unterschied (p-Wert < 0,0001).

3.4.1.2 Nicht-anastomosenassoziierte Gallengangsstenosen

Tabelle 20: Übersicht der Gallengangsstenosen

Lokalisation der Stenose	Gesamt-ITBL (n=23)	Früh-ITBL (n=7)	Spät-ITBL (n=16)	Keine ITBL (n=14)
Hilär	21 (91,3%)	6 (85,7%)	15 (93,8%)	8 (57,1%)
p-Wert hiläre Stenosen	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Intrahepatisch	14 (60,9%)	6 (85,7%)	8 (50%)	6 (42,9%)
p-Wert intrahepatische Stenosen	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

Alle Patienten mit ITBL wiesen entweder intrahepatische oder hiläre Stenosen oder eine Kombination aus Beidem auf. Während bei den von der ITBL betroffenen Patienten 91,3% eine hiläre und 60,9% eine intrahepatische Gallengangsstenose entwickelt hatten, waren ähnliche Veränderungen nur bei 57,1% beziehungsweise 42,9% der Patienten ohne ITBL festzustellen. Der Unterschied war sowohl in der ITBL-Gruppe als auch in den einzelnen ITBL-Untergruppen signifikant.

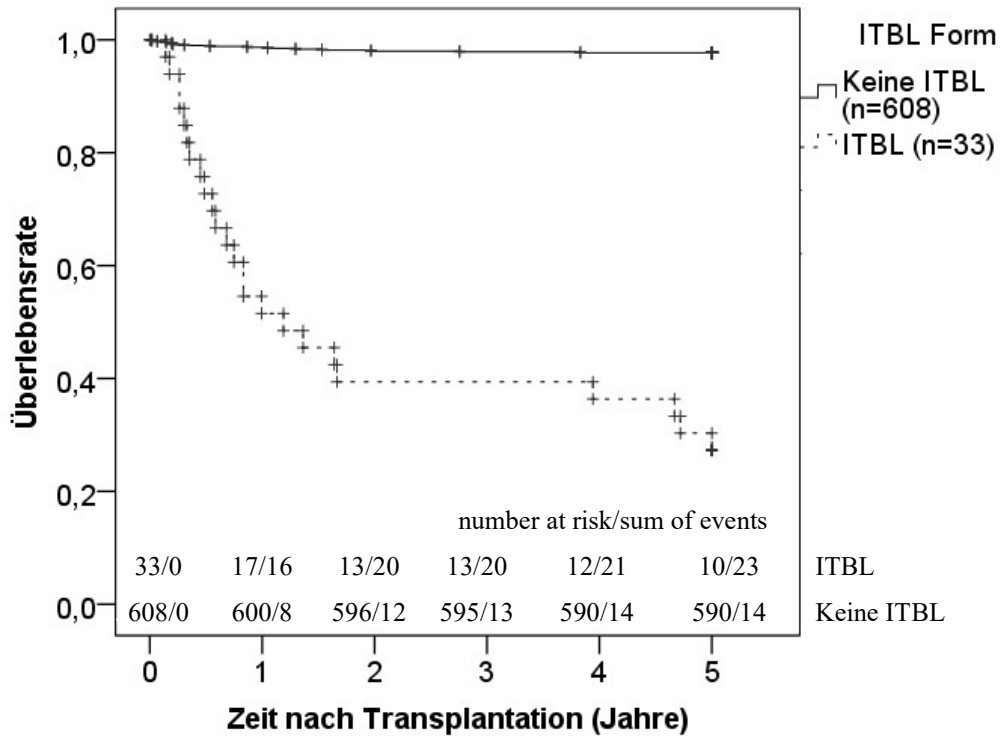
Tabelle 21: Intervall zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten einer Gallengangsstenose

Zeitintervall bis zum Auftreten der Gallengangsstenose (Tage)	Gesamt-ITBL (n=23)	Früh-ITBL (n=7)	Spät-ITBL (n=16)	Keine ITBL (n=14)
Mittelwert, SD	431,39 ± 499,73	125,14 ± 60,83	565,38 ± 549,43	384,93 ± 416,49
Minimal-, Maximalwert	51-1723	51-213	96-1723	6-1398
Median	249	111	333,5	255,5
p-Wert	0,616	0,263	0,197	
Komplikationsfrei am Ende der Beobachtungszeit	30,3%	41,7%	23,8%	97,7%

(Mittelwert)				
--------------	--	--	--	--

Bei Patienten mit ITBL haben sich nicht-anastomosenassoziierte Gallengangsstenosen durchschnittlich 46,46 Tage später entwickelt als bei nicht betroffenen Patienten. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Diagramm 6: Gallengangssenstenosenfreies Intervall



Bei ITBL-Patienten traten 87%, bei non-ITBL-Patienten 85,7% aller Gallengangsstenosen in den ersten zwei postoperativen Jahren auf. Die Wahrscheinlichkeit, zum Ende der Beobachtungszeit keine Gallengangsstenose entwickelt zu haben, betrug in der Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit ITBL 30,3%, bei ITBL-freien Patienten 97,7%. Der Verlauf der beiden Überlebenskurven zeigte einen signifikanten Unterschied (p-Wert < 0,0001).

3.4.1.2.1 Hiläre Gallengangsstenosen

Tabelle 22: Intervall zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten einer hilären Gallengangsstenose

Zeitintervall bis zum Auftreten der Gallengangsstenose (Tage)	Gesamt-ITBL (n=21)	Früh-ITBL (n=6)	Spät-ITBL (n=15)	Keine ITBL (n=8)
Mittelwert, SD	480,81 ± 505,37	154,67 ± 65,13	611,27 ± 547,28	374,13 ± 352,87
Minimal-, Maximalwert	64-1723	64-224	120-1723	53-1006
Median	304	165,5	434	255,5
p-Wert	0,558	0,439	0,245	
Komplikationsfrei am Ende der Beobachtungszeit (Mittelwert)	36,4%	50%	28,6%	98,7%

Bei Patienten mit ITBL haben sich Stenosierungen an hilären Gallengängen durchschnittlich 106,68 Tage später gezeigt als bei nicht betroffenen Patienten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

3.4.1.2.2 Intrahepatische Gallengangsstenosen

Tabelle 23: Intervall zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten einer intrahepatischen Gallengangsstenose

Zeitintervall bis zum Auftreten der Gallengangsstenose (Tage)	Gesamt-ITBL (n=14)	Früh-ITBL (n=6)	Spät-ITBL (n=8)	Keine ITBL (n=6)
Mittelwert, SD	259,86 ± 172,73	130,17 ± 64,93	357,13 ± 164,82	399,33 ± 525,58
Minimal-, Maximalwert	51-608	51-213	96-608	6-1398
Median	231	137,5	326,5	247,5
p-Wert	0,934	0,631	0,606	
Komplikationsfrei am Ende der Beobachtungszeit	57,6%	50%	61,9%	99%

(Mittelwert)				
--------------	--	--	--	--

Bei Patienten mit ITBL haben sich Stenosierungen an intraheptischen Gallengängen durchschnittlich 139,47 Tage früher entwickelt als bei nicht betroffenen Patienten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

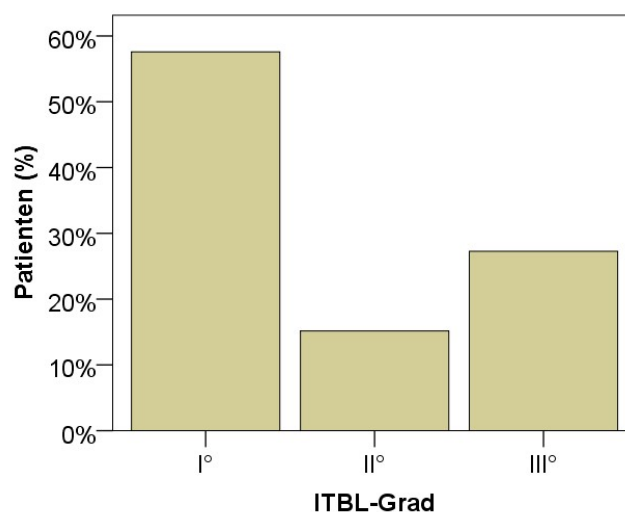
3.4.1.2.3 ITBL

Tabelle 24: Intervall zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten einer ITBL

Zeitintervall bis zum Auftreten der ITBL (Tage)	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)
Mittelwert, SD	422,1 ± 480,45	85,5 ± 34,82	614,4 ± 511,71
Minimal-, Maximalwert	45-1701	45-156	198-1701
Median	271	70	334
p-Wert		<0,001	

Die ITBL trat durchschnittlich 422,1 Tage nach der Transplantation auf. Bei der Frühform lag der Durchschnitt bei 85,5 Tagen, bei der Spätform bei 614,4 Tagen. Im Vergleich der ITBL-Untergruppen war der Unterschied im Zeitintervall zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten einer ITBL erwartungsgemäß signifikant.

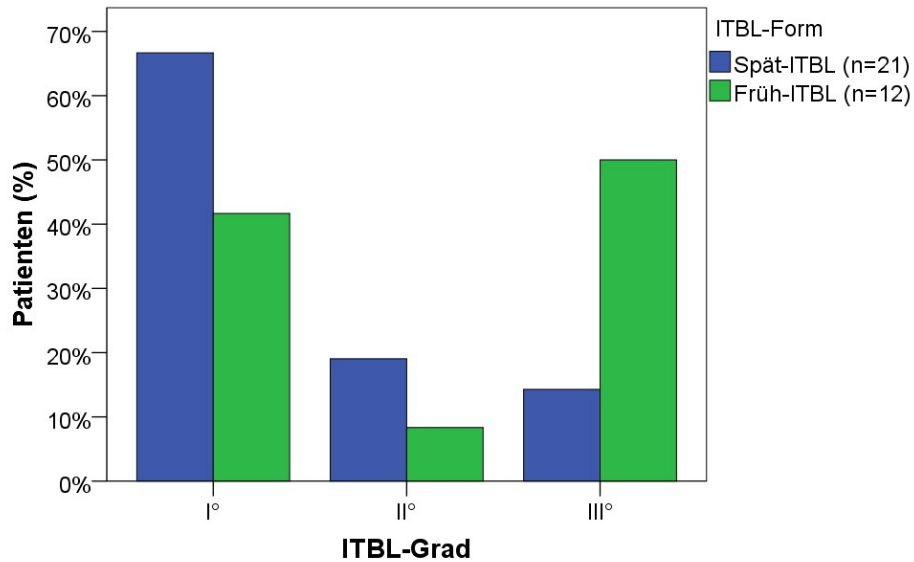
Diagramm 7: ITBL-Schweregrad in der Gesamt-ITBL Gruppe



57,6% der Patienten entwickelten eine milde ITBL-Form, bei der ausschließlich die extraheptatischen Gallenwege betroffen waren. 27,3% der Patienten erkrankten an der schwersten

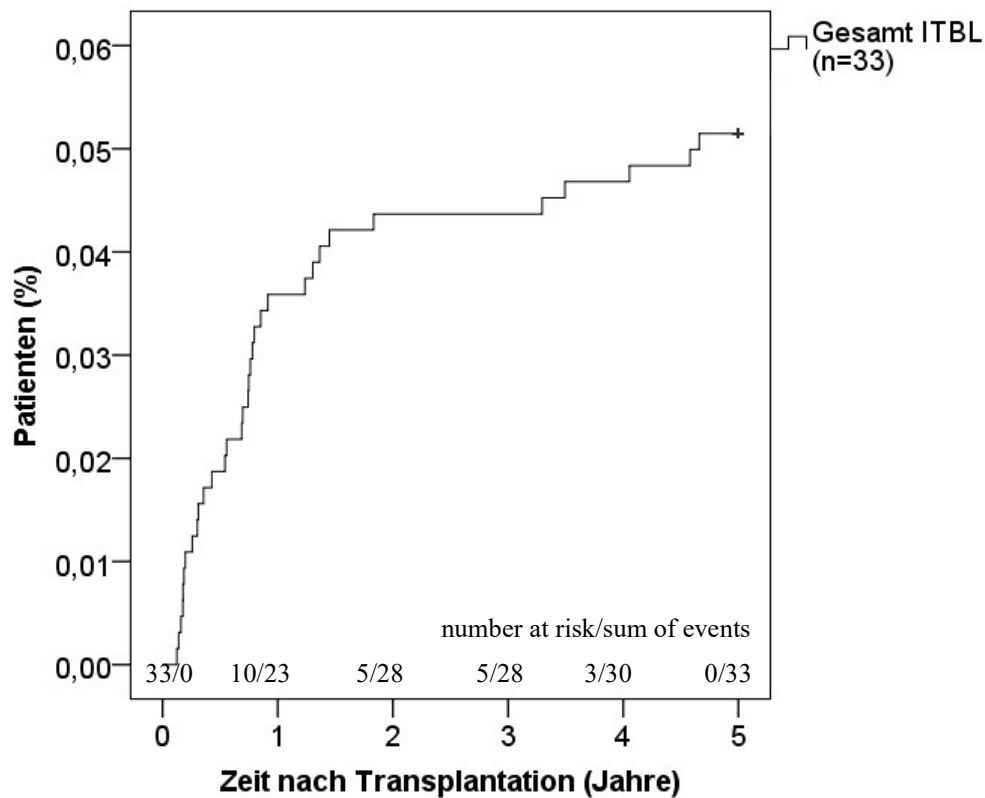
Form, bei der sowohl die extra- als auch die intrahepatischen Gallenwege betroffen waren. Die mittelschwere Form konnte bei 15,2% der Patienten festgestellt werden.

Diagramm 8: ITBL-Schweregrad in den Gruppen der Früh- und Spät-ITBL



Während die Früh-ITBL zu 50% einen schweren Verlauf zeigte, bei dem sowohl die intra- als auch die extrahepatischen Wege betroffen waren, konnte bei der Spät-ITBL vor allem die milde Form beobachtet werden (66,7%). Mit einem Signifikanzniveau von 0,083 waren die Unterschiede nicht signifikant.

Diagramm 9: Inzidenz der ITBL



In der Kaplan-Meier-Analyse traten 69,7% der ITBL-typischen Veränderungen innerhalb des ersten postoperativen Jahres auf.

3.4.2 Nicht-gallengangsassoziierte Komplikationen

Tabelle 25: Nicht-gallengangsassoziierte Komplikationen

Komplikation	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
CMV Infektion	9 (27,3%)	3 (25%)	6 (28,6%)	105 (17,3%)
p-Wert CMV Infektion	0,143	0,484	0,182	
Akute Rejektion	10 (30,3%)	4 (33,4%)	6 (28,6%)	117 (19,2%)
p-Wert akute Rejektion	0,121	0,223	0,289	
Postoperative Nierenfunktionsstörung	29 (87,9%)	11 (91,7%)	18 (85,7%)	428 (71,5%)
p-Wert Nierenfunktionsstörung	0,040	0,123	0,153	

Von den untersuchten postoperativen nicht-gallengangsassoziierten Komplikationen traten sowohl CMV Infektionen, als auch akute Rejektionen und Nierenfunktionsstörungen häufiger bei ITBL-Patienten auf, wobei dieser Unterschied lediglich für die postoperative Nierenfunktionsstörung

signifikant war.

3.4.2.1 Akute Rejektion

Tabelle 26: Übersicht der akuten Rejektionsreaktionen

Akute Rejektion	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Insgesamt	10 (30,3%)	4 (33,4%)	6 (28,6%)	117 (19,2%)
Grad nach Banff Klassifikation				
- I°	6 (18,2%)	2 (16,7%)	4 (19%)	85 (14%)
- II°	3 (9,1%)	2 (16,7%)	1 (4,8%)	30 (4,9%)
- III°	1 (3%)	0	1 (4,8%)	2 (0,3%)
p-Wert	0,326	0,344	0,597	

Die ITBL-Gruppe zeigte prozentual eine höhere Inzidenz (30,3%) der Rejektionen als die non-ITBL-Gruppe (19,2%). Alle Patienten haben überwiegend eine milde Abstoßungsreaktion entwickelt. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Tabelle 27: Intervall zwischen der Lebertransplantation und dem Auftreten einer Abstoßungsreaktion

Zeitintervall bis zum Auftreten der Abstoßung (Tage)	Gesamt-ITBL (n=10)	Früh-ITBL (n=4)	Spät-ITBL (n=6)	Keine ITBL (n=117)
Mittelwert, SD	54,8 ± 86,66	9,75 ± 3,77	84,83 ± 103,94	90,47 ± 219,53
Minimal-, Maximalwert	5-293	5-14	8-293	4-1570
Median	28	10	48	12
p-Wert	0,479	0,323	0,084	

Bei Patienten mit ITBL haben sich Rejektionsreaktionen durchschnittlich um 35,67 Tage früher entwickelt als bei nicht betroffenen Patienten. Besonders Patienten mit Früh-ITBL zeigten frühe Abstoßungsreaktionen. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.4.2.2 Renale Funktionsstörungen

Tabelle 28: Übersicht über die postoperativen Nierenfunktionsstörungen

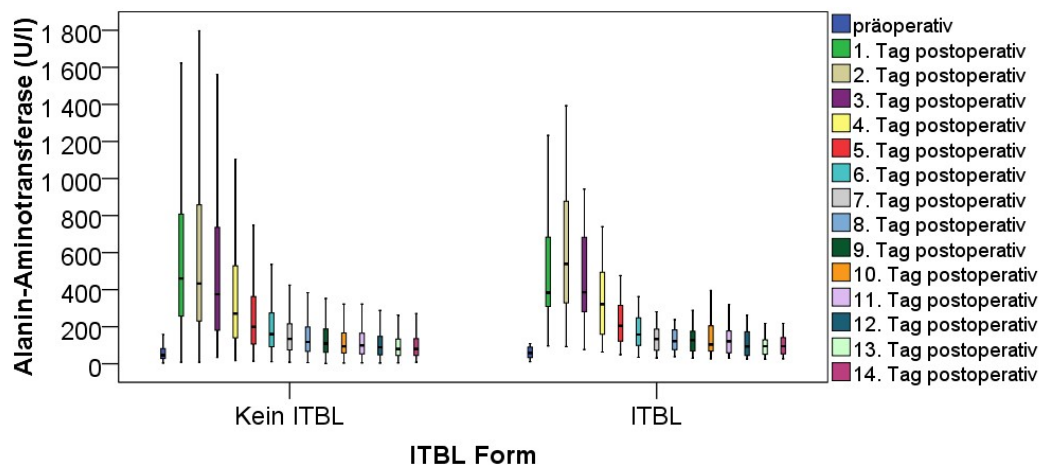
Nierenfunktionsstörung	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=599)
Insgesamt	29 (87,9%)	11 (91,7%)	18 (85,7%)	428 (71,5%)
Höchstes erreichtes Stadium				
1	15 (45,5%)	6 (50%)	9 (42,9%)	248 (41,4%)
2	8 (24,2%)	4 (33,3%)	4 (19%)	95 (15,9%)
3	6 (18,2%)	1 (8,3%)	5 (23,8%)	85 (14,2%)
p-Wert	0,588	0,908	0,433	

Patienten beider Gruppen entwickelten überwiegend eine milde Nierenfunktionseinschränkung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.5 Diagnostik

3.5.1 Perioperativer Verlauf der Laborparameter

Diagramm 10: Alanin-Aminotransferase

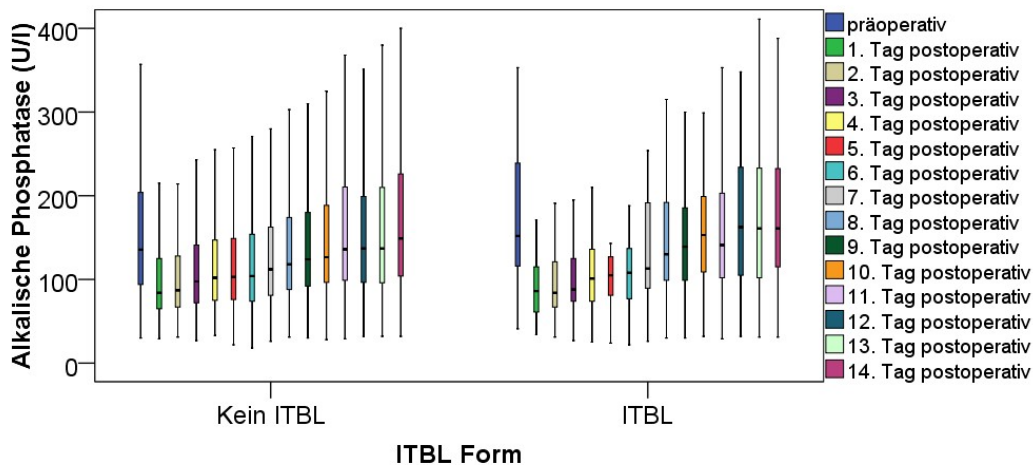


Die ALT-Spiegel zeigten in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf - der Höhepunkt im Median von 539 U/l wurde in der ITBL-Gruppe am zweiten postoperativen Tag erreicht, bei non-ITBL-Patienten erreichte die ALT den Höchstwert von 460,5 U/l am ersten postoperativen Tag. Beide ALT-Spiegel fielen im weiteren postoperativen Verlauf ab. Nach zwei Wochen näherten sich die Werte dem Ausgangswert an und erreichten 80 beziehungsweise 95 U/l. Die Unterschiede der ALT-Spiegel zwischen ITBL- und non-ITBL Patienten waren nicht signifikant

(p-Werten zwischen 0,279 und 0,967).

Auch bei Früh- (p-Werte 0,108-0,823) und Spät-ITBL (p-Werte 0,180-0,958) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

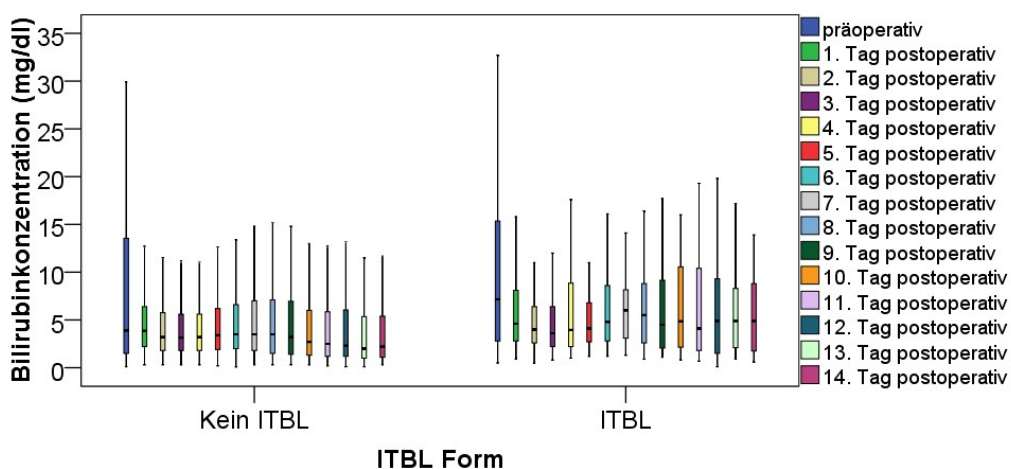
Diagramm 11: Alkalische Phosphatase (AP)



Die AP-Spiegel folgten in beiden Gruppen einem ähnlichen Verlauf wie die Transaminasen mit dem höchsten Median (152 U/l in der ITBL- und 135,5 U/l in der non-ITBL-Gruppe) präoperativ. Die AP-Spiegel fielen unmittelbar postoperativ in beiden Gruppen und stiegen langsam bis zum 14. Tag post transplantationem wieder an. Die Unterschiede der AP-Spiegel zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren nicht signifikant (p-Werte zwischen 0,212 und 0,898).

Auch bei Früh- (p-Werte 0,214-0,949) und bei Spät-ITBL (p-Werte 0,089-0,861) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Diagramm 12: Gesamtbilirubin

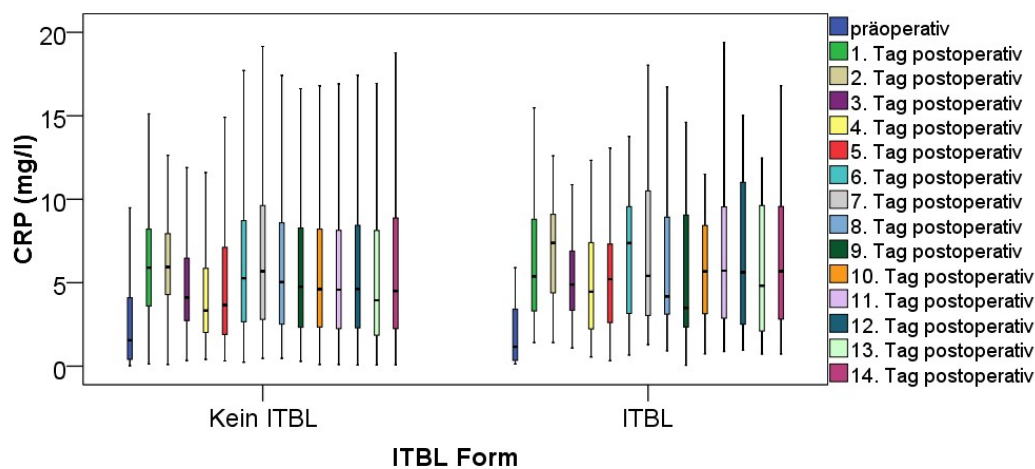


Die Bilirubinspiegel folgten in der ersten postoperativen Woche in beiden Gruppen einem ähnlichen Verlauf - der präoperative Wert lag im Median am höchsten (3,9 mg/dl bei non-ITBL-

Patienten und 7,15 mg/dl bei ITBL-Patienten). In den ersten postoperativen Tagen fielen die Spiegel kontinuierlich ab, um am Ende der ersten Woche wieder geringfügig anzusteigen. In der zweiten postoperativen Woche kam es bei non-ITBL-Patienten zum erneuten Absinken des Bilirubins auf 2,2 mg/dl. Bei den Patienten, die im späteren Verlauf eine ITBL entwickelten, konnte ein Anstieg auf 4,9 mg/dl am Ende der zweiten postoperativen Woche beobachtet werden. Mit p-Werten von 0,005-0,017 waren die Bilirubinspiegel in der ITBL-Gruppe am 7., 8., 10., 11., 13. und 14. postoperativen Tag signifikant höher als in der non-ITBL-Gruppe. Die übrigen Tage zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten (p-Werte zwischen 0,064 und 0,262).

In der Früh-ITBL-Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (p-Werte 0,083-0,894). Bei Patienten mit Spät-ITBL waren die Bilirubinspiegel am 7., 8. sowie 10.-14. postoperativen Tag mit p-Werten von 0,013-0,040 signifikant höher als bei Patienten, die postoperativ keine ITBL entwickelt haben. An anderen Tagen waren die Unterschiede nicht signifikant (p-Werte 0,068-0,295).

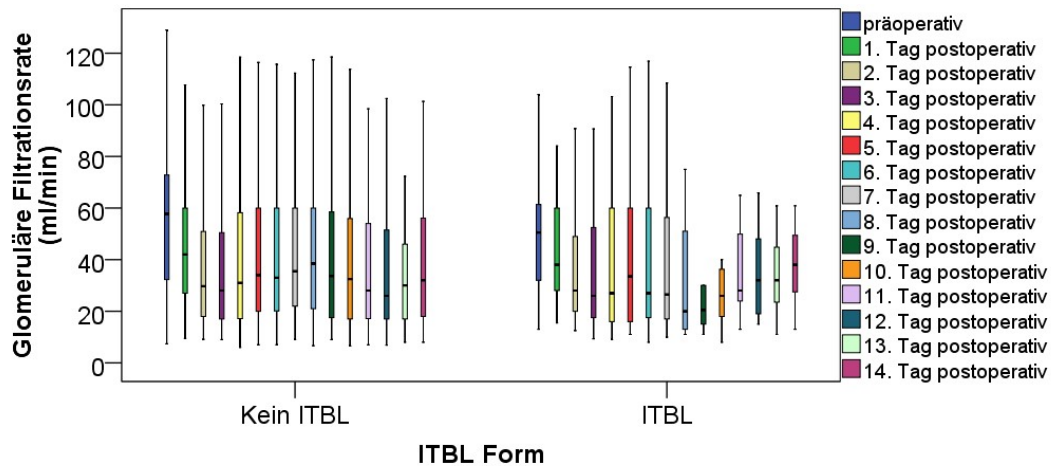
Diagramm 13: C-Reaktives Protein



Die CRP-Spiegel folgten in der ersten postoperativen Woche einem ähnlichen Verlauf in beiden Gruppen - der präoperative Median stellte den tiefsten Wert (1,55 mg/l bei non-ITBL-Patienten und 1,16 mg/l bei ITBL-Patienten) und der Spiegel am zweiten postoperativen Tag den höchsten Wert dar (5,94 mg/l bei non-ITBL-Patienten und 7,39 mg/l bei ITBL-Patienten). Anschließend schwankten die Spiegel in beiden Gruppen. Am 14. postoperativen Tag erreichte das CRP bei non-ITBL-Patienten 4,51 mg/l, bei den von der ITBL betroffenen Patienten 5,69 mg/l. Die Unterschiede der CRP-Spiegel zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren nicht signifikant (p-Werte 0,144-0,995).

Auch bei Früh- (p-Werte 0,166-0,965) und Spät-ITBL (p-Werte 0,233-0,981) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Diagramm 14: Glomeruläre Filtrationsrate

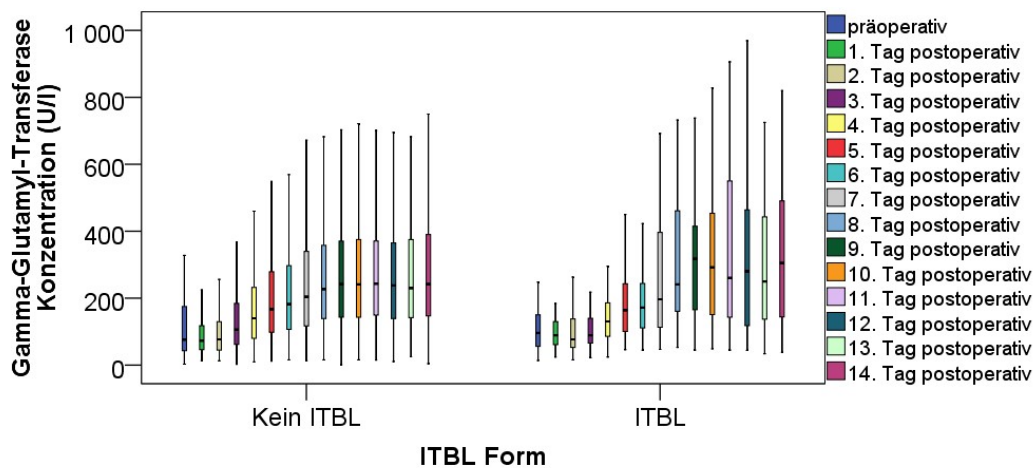


Die GFR zeigte in beiden Gruppen im Median den höchsten Wert präoperativ (57,71 ml/min. bei non-ITBL-Patienten und 50,5 ml/min. bei ITBL-Patienten). Nach initialem postoperativem Abfall schwankte die GFR in beiden Gruppen. Am 14. postoperativen Tag erreichte die GFR bei non-ITBL-Patienten 32 ml/min, bei ITBL-betroffenen Patienten 38 ml/min.. Die Unterschiede zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren nicht signifikant (p-Wert 0,128-1).

Bei Patienten mit Früh-ITBL war die GFR am zweiten postoperativen Tag mit einem p-Wert von 0,028 signifikant höher als bei Patienten, die postoperativ keine ITBL entwickelt haben. An anderen Tagen waren die Unterschiede nicht signifikant (p-Werte 0,081-0,917).

Bei Patienten mit Spät-ITBL war die GFR am zweiten und vierten postoperativen Tag mit p-Werten von von 0,048 und 0,029 signifikant niedriger als bei Patienten, die postoperativ keine ITBL entwickelt haben. An anderen Tagen waren die Unterschiede nicht signifikant (p-Werte 0,078-0,979).

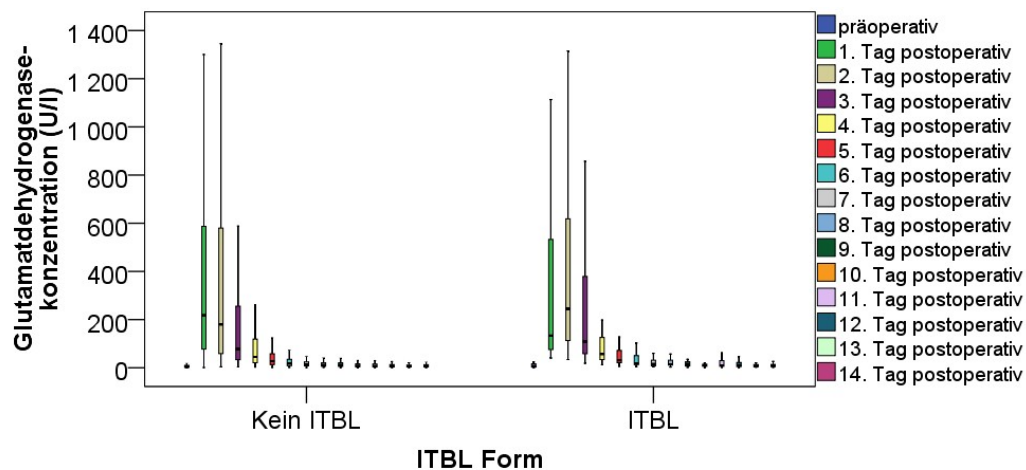
Diagramm 15: Gamma-Glutamyl-Transferase



Die GGT-Spiegel folgten einem ähnlichen Verlauf in beiden Gruppen - von den tiefsten Medianwerten unmittelbar nach der Transplantation, in der ITBL-Gruppe am zweiten postoperativen Tag (77 U/l), bei non-ITBL-Patienten am ersten postoperativen Tag (73 U/l), stieg der Spiegel kontinuierlich bis zum neunten postoperativen Tag auf 317,5 U/l bei ITBL-Patienten und bis zum elften postoperativen Tag auf 243 U/l bei non-ITBL-Patienten an. Bei Patienten, die keine ITBL entwickelten, erreichte die GGT am 14. postoperativen Tag den Wert von 242 U/l. Bei ITBL-Patienten sank der Wert nach dem neunten postoperativen Tag geringfügig und stieg im weiteren Verlauf wieder auf 305 U/l an. Die Unterschiede im GGT-Verlauf zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren bei p-Werten zwischen 0,123 und 0,916 nicht signifikant.

Bei Patienten mit Früh-ITBL war der GGT-Spiegel am ersten postoperativen Tag mit einem p-Wert von 0,044 signifikant höher als bei Patienten, die postoperativ keine ITBL entwickelt haben. An anderen Tagen waren die Unterschiede nicht signifikant (p-Werte 0,160-0,976). Bei Spät-ITBL konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (p-Werte 0,072-0,933).

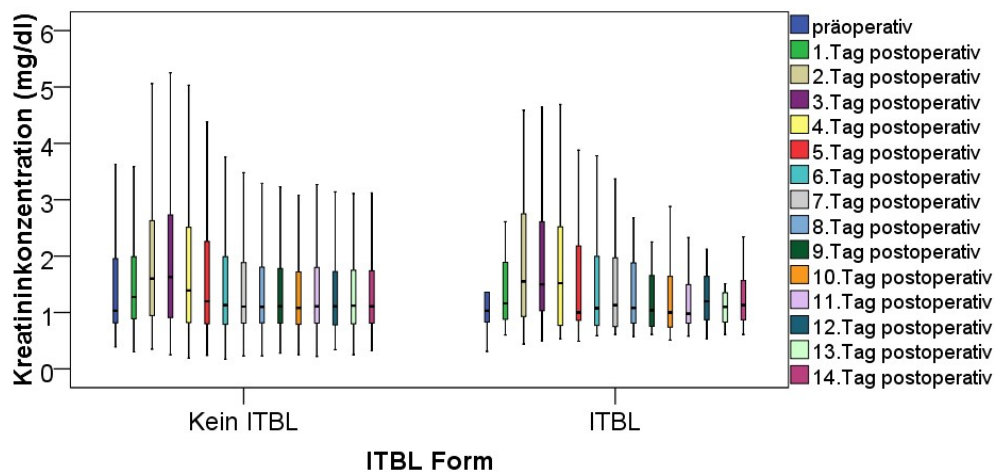
Diagramm 16: Glutamatdehydrogenase



Die GLDH-Spiegel folgten einem ähnlichen Verlauf in beiden Gruppen - der Medianhöhepunkt wurde unmittelbar nach der Transplantation erreicht, in der ITBL-Gruppe am zweiten postoperativen Tag (244,7 U/l), bei non-ITBL-Patienten am ersten postoperativen Tag (218 U/l). Anschließend fielen die Spiegel bis Ende der zweiten postoperativen Woche ab. Am 14. postoperativen Tag lag der Wert bei der ITBL-Gruppe bei 9,05 U/l, bei non-ITBL-Patienten bei 6,4 U/l. Mit einem p-Wert von 0,042 am achten postoperativen Tag, von 0,027 am elften postoperativen Tag und von 0,047 am zwölften postoperativen Tag war der GLDH-Spiegel in der ITBL-Gruppe signifikant höher als in der non-ITBL-Gruppe. Die übrigen Unterschiede des GLDH-Spiegels zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren bei p-Werten zwischen 0,079 und 0,567 nicht signifikant.

Bei Patienten mit Früh-ITBL war der GLDH-Spiegel zwischen dem 12. und 14. postoperativen Tag mit p-Werten von 0,019 und 0,031 signifikant höher als bei Patienten, die postoperativ keine ITBL entwickelt haben. An anderen Tagen waren die Unterschiede nicht signifikant (p-Werte 0,089-0,988). Bei Spät-ITBL konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (p-Werte 0,134-0,807).

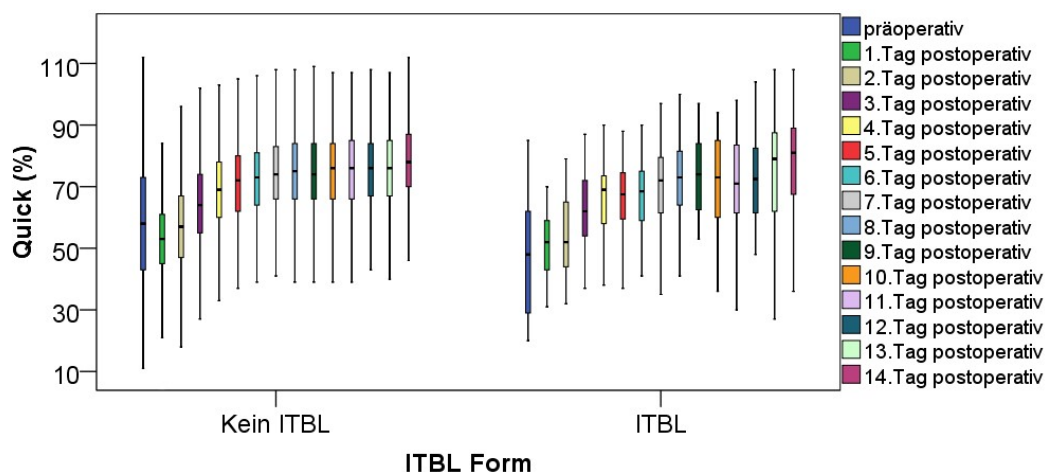
Diagramm 17: Kreatinin



Die Kreatinin-Spiegel folgten einem ähnlichen Verlauf in beiden Gruppen - der Medianhöhepunkt wurde in der ITBL-Gruppe am zweiten postoperativen Tag (1,55 mg/dl), bei non-ITBL-Patienten am dritten postoperativen Tag (1,63 mg/dl) erreicht. Nach einem geringen Abfall ab dem fünften postoperativen Tag auf 0,98 mg/dl in der ITBL-Gruppe und ab dem vierten postoperativen Tag auf 1,08 mg/dl in der non-ITBL-Gruppe hat das Kreatinin am 14. postoperativen Tag einen Wert von 1,11 mg/dl (non-ITBL) beziehungsweise 1,13 mg/dl (ITBL) erreicht. Die Unterschiede des Kreatinin-Spiegels zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren bei p-Werten zwischen 0,543 und 0,996 nicht signifikant.

Auch bei Früh- (p-Werte 0,113-0,987) und bei Spät-ITBL (p-Werte 0,251-0,981) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Diagramm 18: Quick

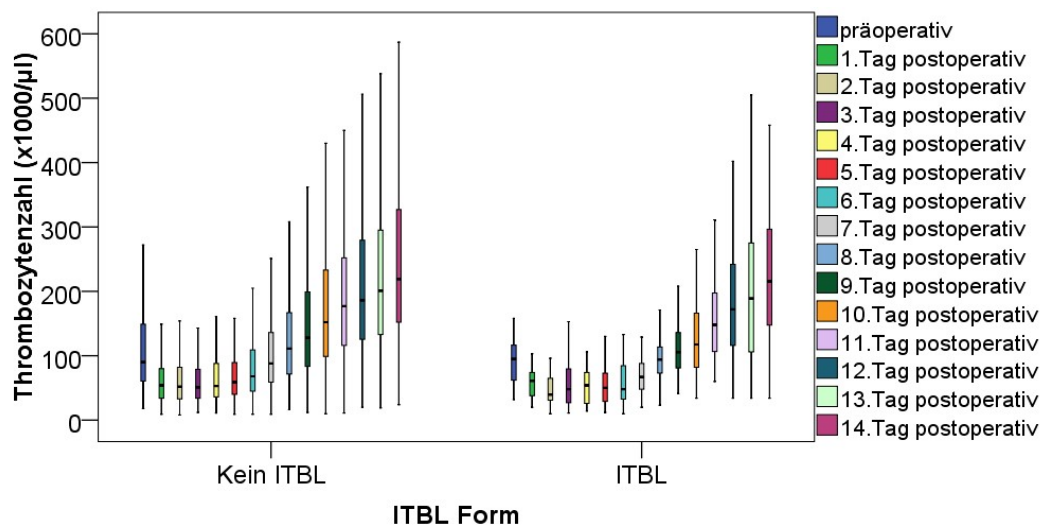


Der tiefste Quick-Wert von 48% wurde in der ITBL-Gruppe präoperativ erreicht, bei non-ITBL-Patienten erreichte der Quick den Tiefstwert von 53% am ersten postoperativen Tag. Im Anschluss stieg der Median stetig an. Am 14. postoperativen Tag lag der Quick-Wert bei

Patienten mit ITBL bei 81%, bei non-ITBL-Patienten bei 78%. Mit einem p-Wert von 0,034 präoperativ und 0,048 am sechsten postoperativen Tag war der Quick in der non-ITBL-Gruppe signifikant höher als in der ITBL-Gruppe. Die übrigen Unterschiede zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren bei p-Werten zwischen 0,053 und 0,974 nicht signifikant.

Sowohl bei Früh- (p-Werte 0,097-0,978) als auch bei Spät-ITBL (p-Werte 0,104-0,910) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Diagramm 19: Thrombozytenzahl



Die Thrombozytenzahl folgte einem ähnlichen Verlauf in beiden Gruppen - nach einem anfänglichen Abfall des Medians unmittelbar nach der Transplantation auf ca. $39,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ am zweiten postoperativen Tag in der ITBL-Gruppe und auf ca. $51 \times 10^3/\mu\text{l}$ am dritten postoperativen Tag in der non-ITBL-Gruppe stieg die Thrombozytenzahl im weiteren Verlauf auf $215,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (ITBL) beziehungsweise $219 \times 10^3/\mu\text{l}$ (non-ITBL) am 14. postoperativen Tag an. Mit einem p-Wert von 0,013 am sechsten und siebten postoperativen Tag sowie von 0,029 am zehnten postoperativen Tag war die Thrombozytenzahl in der non-ITBL-Gruppe signifikant höher als in der ITBL-Gruppe. Die übrigen Unterschiede zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren bei p-Werten zwischen 0,052 und 0,942 nicht signifikant.

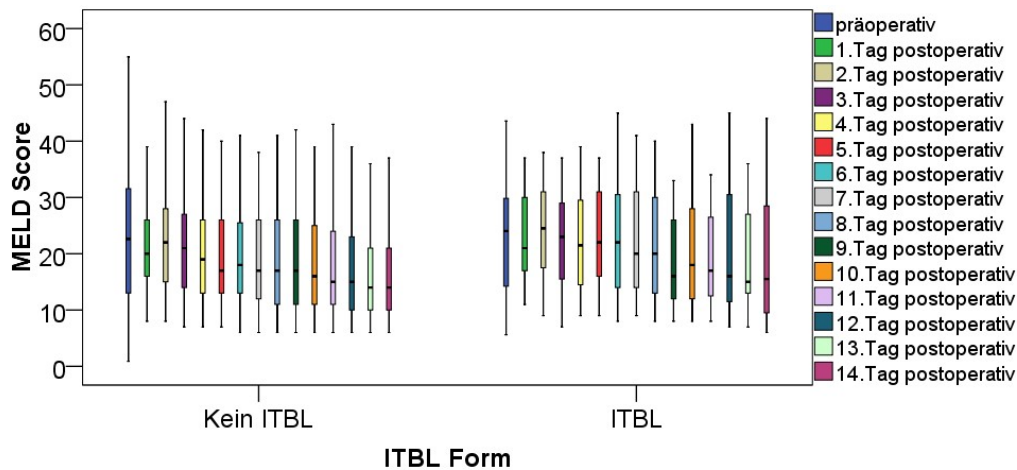
Bei Früh-ITBL konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden (p-Wert 0,207-0,974). Bei Patienten mit Spät-ITBL war die Thrombozytenzahl zwischen dem 5.-10. postoperativen Tag mit p-Werten von 0,002-0,047 signifikant niedriger als bei Patienten, die postoperativ keine ITBL entwickelt haben. Übrige Unterschiede in der Thrombozytenzahl waren nicht signifikant (p-Werte 0,073-0,900).

Der postoperative Verlauf der ASAT, der Lipase, der PTT, der Leukozytenzahl, des INR, des

Harnstoffs und des Hb zeigte keine nennenswerten Auffälligkeiten.

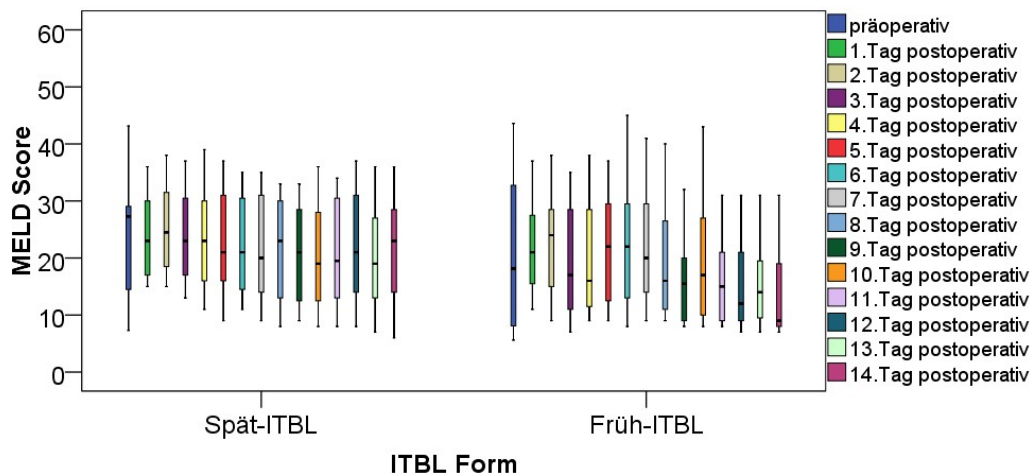
3.5.2 Perioperativer MELD-Verlauf

Diagramm 20: MELD Score



In beiden Gruppen sank der MELD-Score stetig von 22,6 bei non-ITBL und 24 bei ITBL-Patienten auf 14 beziehungsweise 15,5 am 14. postoperativen Tag. Die Unterschiede zwischen ITBL- und non-ITBL-Patienten waren bei p-Werten zwischen 0,052 und 0,867 nicht signifikant.

Diagramm 21: MELD Score der Früh-ITBL gegen Spät-ITBL



Der präoperative MELD-Score lag bei Patienten mit Früh-ITBL bei 18,14, bei Patienten mit Spät-ITBL bei 27,29. In beiden Gruppen war der postoperative Verlauf durch Schwankungen ober- und unterhalb des Niveaus von 20 Punkten gekennzeichnet, dabei waren die Ausschläge in der Früh-ITBL-Gruppe größer. Insgesamt hatte der MELD-Score in beiden Gruppen eine fallende Tendenz. Am 14. postoperativen Tag erreichte der MELD-Score bei Früh-ITBL 9, bei

Spät-ITBL 23. Die Unterschiede zwischen Früh-ITBL- und non-ITBL-Patienten waren bei p-Werten zwischen 0,275 und 0,986 nicht signifikant. Die Spät-ITBL-Patienten zeigten mit p-Werten zwischen 0,038 und 0,047 am 5., 12. und 14. postoperativen Tag einen signifikant höheren MELD-Score als die non-ITBL-Patienten. An allen anderen Tagen war der Unterschied nicht signifikant (p-Werte 0,065 und 0,525).

3.5.3 Endoskopische Verfahren

Tabelle 29: Endoskopische Interventionen

Intervention	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
ERC	32 (97%)	11 (91,7%)	21 (100%)	203 (33,4%)
p-Wert ERC	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

Während 97% der von der ITBL betroffenen Patienten einer endoskopischen Diagnostik unterzogen wurden, wurde eine solche Diagnostik lediglich bei 33,4% der ITBL-freien Patienten durchgeführt. Anhand der Ergebnisse lässt sich feststellen, dass die Häufigkeit postoperativer endoskopischer Interventionen bei Patienten, die an ITBL erkrankt waren, signifikant höher war als bei Patienten, die keine ITBL entwickelt haben.

3.6 Therapie

3.6.1 Nichtoperative Therapie biliärer Komplikationen

Tabelle 30: Therapieverfahren

Verfahren	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Stenteinlage	27 (81,8%)	9 (75%)	18 (85,7%)	83 (13,7%)
p-Wert Stenteinlage	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Dilatation	20 (60,6%)	5 (41,7%)	15 (71,4%)	35 (5,8%)
p-Wert Dilatation	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

Während endoskopische Therapieverfahren bei der Mehrheit der von der ITBL betroffenen Patienten angewendet wurden, wurde eine solche Therapie lediglich bei 13,7% beziehungsweise

5,8% der ITBL-freien Patienten durchgeführt. Anhand der Ergebnisse lässt sich feststellen, dass endoskopische Therapie bei Patienten, die an ITBL erkrankt waren, signifikant häufiger angewendet wurde als bei ITBL-freien Patienten.

3.6.2 Nicht-operative Therapie nicht-biliärer Komplikationen

3.6.2.1 Medikamenteneinsatz

Tabelle 31: Medikamentenverbrauch

Medikament	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Blutprodukte				
Erythrozytenkonzentrate (Anzahl)	25 (75,8%)	11 (91,7%)	14 (66,7%)	459 (75,5%)
- Mittelwert, SD	13,32 ± 15,07	20,09 ± 19,49	8 ± 7,59	17,86 ± 26,88
- Minimal-, Maximalwert	1-70	2-70	1-24	1-186
- Median	10	14	4	7
p-Wert Erythrozytenkonzentrate	0,925	0,154	0,177	
Fresh Frozen Plasma (Anzahl)	26 (78,8%)	11 (91,7%)	15 (71,4%)	506 (83,2%)
- Mittelwert, SD	29,27 ± 39,79	40,82 ± 42,54	20,80 ± 36,78	29,12 ± 40,22
- Minimal-, Maximalwert	2-149	4-120	2-149	1-291
- Median	14	31	12	13
p-Wert Fresh Frozen Plasma	0,950	0,205	0,318	
Thrombozytenkonzentrate (Anzahl)	14 (42,4%)	8 (66,7%)	6 (28,6%)	239 (39,3%)
- Mittelwert, SD	5,36 ± 5,06	7 ± 6,16	3,17 ± 1,83	7,06 ± 11,35
- Minimal-, Maximalwert	1-15	2-15	1-6	1-98
- Median	3	3,5	3	4
p-Wert Thrombozytenkonzentrate	0,929	0,592	0,448	
Primäre Immunsuppression	(n=33)	(n=12)	(n=21)	(n=590)
- Prograf	33 (100%)	12 (100%)	21 (100%)	584 (98,9%)
- Cyclosporin A	0	0	0	6 (1,1%)
p-Wert Immunsuppression	0,560	0,726	0,642	

Die Therapiemaßnahmen der postoperativen nicht-biliären Komplikationen unterschieden sich in den einzelnen Gruppen nicht voneinander. Es bestanden dagegen Unterschiede in der Therapieintensität. Die Patienten, die eine ITBL entwickelten, erhielten durchschnittlich um 0,15 mehr Fresh Frozen Plasma Konzentrate als non-ITBL-Patienten. Die nicht von einer ITBL betroffenen Patienten hatten im Durchschnitt um 4,54 mehr Erythrozytenkonzentrate und um 1,7 mehr Throbozytenkonzentrate benötigt als die Gruppe der von einer ITBL betroffenen Patienten. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

Die primäre Immunsuppression erfolgte bei dem Großteil der Patienten mit Prograf, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten.

Tabelle 32: Katecholaminverbrauch

Parameter	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Maximale Laufrate (µg/kg KG/min.)	(n=14)	(n=5)	(n=9)	(n=205)
- Mittelwert, SD	0,39 ± 0,46	0,35 ± 0,22	0,41 ± 0,56	1,55 ± 7,90
- Minimal-, Maximalwert	0,02-1,61	0,11-0,55	0,02-1,61	0,01-79,37
- Median	0,17	0,44	0,13	0,32
p-Wert maximale Laufrate	0,285	0,967	0,188	
Gesamtlaufzeit (24h)	(n=15)	(n=5)	(n=10)	(n=211)
- Mittelwert, SD	8,79 ± 17,04	6,76 ± 9,01	9,80 ± 20,30	5,98 ± 10,76
- Minimal-, Maximalwert	0,11-64,74	0,11-21,17	0,38-64,74	0,02-82
- Median	2,17	2,17	1,67	2,27
p-Wert Gesamtlaufzeit	0,668	0,937	0,634	
Therapiefreies Intervall (24h)	(n=14)	(n=5)	(n=9)	(n=204)
- Mittelwert, SD	24,66 ± 40,61	40,40 ± 57,00	15,91 ± 28,53	12,52 ± 22,02
- Minimal-, Maximalwert	0-120,99	0-120,99	0-80,74	0-148,49
- Median	0,58	0,27	0,79	2,93
p-Wert therapiefreies Intervall	0,942	0,995	0,960	
Noradrenalin Kumulativdosis (mg)				
- 3 Tage postoperativ	(n=11)	(n=4)	(n=7)	(n=145)
-- Mittelwert, SD	11,96 ± 20,36	9,37 ± 7,07	13,44 ± 25,66	24,35 ± 70,87
-- Minimal-, Maximalwert	0,37-70,71	2,37-16,87	0,37-70,71	1-678,28
-- Median	4,39	9,12	2	7,36
p-Wert Kumulativdosis 3 Tage	0,376	0,944	0,239	
- 7 Tage postoperativ	(n=13)	(n=5)	(n=8)	(n=164)

-- Mittelwert, SD	11,89 ± 18,86	10,71 ± 8,36	12,62 ± 23,84	30,03 ± 78,00
-- Minimal-, Maximalwert	0,77-70,71	2,37-21,47	0,77-70,71	1-678,28
-- Median	5,68	7,83	3,83	7,45
p-Wert Kumulativdosis 7 Tage	0,434	0,919	0,275	
- Gesamtmenge postoperativ	(n=15)	(n=5)	(n=10)	(n=204)
-- Mittelwert, SD	27,46 ± 37,34	47,36 ± 55,08	17,51 ± 22,15	86,82 ± 201,94
-- Minimal-, Maximalwert	0,77-131,76	2,37-131,76	0,77-70,71	1-1688,43
-- Median	13,3	25,32	9,65	19,39
p-Wert Kumulativdosis gesamt	0,345	0,846	0,192	

Die maximale Laufrate der kontinuierlichen Katecholamingabe war um 1,16 µg/kg KG/min. höher bei den Patienten, die postoperativ keine ITBL entwickelten als bei den von ITBL betroffenen Patienten. Auch die kumulative Menge des verabreichten Noradrenalins am dritten postoperativen Tag war bei non-ITBL-Patienten um 12,39 mg, die Gesamtmenge sogar um 59,36 mg höher als die Dosis, die den ITBL-Patienten gegeben wurde. Umgekehrt gestaltete sich die Gesamtdauer der Noradrenalingabe - bei ITBL-Patienten war sie im Durchschnitt um 2,81 Tage länger. Auch die Zeit, für die die Therapie unterbrochen wurde, war bei ITBL-Patienten um 12,14 Tage länger. Die einzelnen untersuchten Aspekte der Katecholamintherapie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der ITBL- und non-ITBL-Gruppe zeigen.

3.6.2.2 Postoperative Dialysepflichtigkeit

Tabelle 33: Dialysepflichtigkeit nach Lebertransplantation

Dialyse	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Inzidenz	(n=33) 9 (27,3%)	(n=12) 2 (16,7%)	(n=21) 7 (33,3%)	(n=608) 196 (32,2%)
p-Wert Dialyse	0,552	0,252	0,916	
Postoperativ neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit	(n=16) 5 (31,2%)	(n=5) 0	(n=11) 5 (45,4%)	(n=241) 71 (29,5%)
p-Wert Dialyse neu	0,879	0,150	0,258	

Die non-ITBL-Gruppe zeigte prozentual eine um 4,9% höhere Inzidenz der Dialysepflichtigkeit als die ITBL-Gruppe und eine um 1,7% höhere Inzidenz der postoperativ neu aufgetretenen Dialysepflichtigkeit. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.6.3 Operative Therapie biliärer Komplikationen

Tabelle 34: Therapieverfahren

Verfahren	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Revision	2 (6,1%)	1 (8,3%)	1 (4,8%)	30 (4,9%)
p-Wert	0,772	0,593	0,971	

Die Revision der Gallengänge oder der Anastomose erfolgte bei 30 non-ITBL-Patienten. Unter den ITBL-Patienten war bei zwei Fällen eine Reoperation notwendig. Die Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

3.6.4 Operative Therapie nicht-biliärer Komplikationen

Tabelle 35: Therapieverfahren

Verfahren	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Ligatur der A.lienalis	1 (3%)	0	1 (4,8%)	17 (2,8%)
p-Wert Ligatur	0,937	0,557	0,595	
Reoperationen an sonstigen viszeralen Arterien	1 (3%)	0	1 (4,8%)	39 (6,4%)
p-Wert Reoperationen	0,434	0,365	0,760	
- Exploration der A. hepatica	0	0	0	35 (5,8%)
p-Wert Exploration	0,156	0,392	0,258	
- Thrombendarteriektomie der A.hepatica	0	0	0	21 (3,5%)
p-Wert Thrombendarteriektomie	0,278	0,512	0,386	
- Resektion der A. hepatica mit Anastomosenanlage	0	0	0	15 (2,5%)
p-Wert Resektion mit Anastomosenanlage	0,361	0,582	0,466	
- Resektion der A. hepatica mit Interposition	0	0	0	2 (0,03%)

p-Wert Resektion mit Interposition	0,741	0,842	0,792	
- Andere Rekonstruktionsverfahren	0	0	0	11 (1,8%)
p-Wert andere Rekonstruktionsverfahren	0,436	0,638	0,534	
-- Truncus coeliacus	0	0	0	3 (0,05%)
-- A. hepatica	0	0	0	8 (1,3%)
- Ligatur A. hepatica	0	0	0	2 (0,03%)
p-Wert Ligatur	0,741	0,842	0,792	
Reanimation	0	0	0	4 (0,06%)
p-Wert Reanimation	0,640	0,778	0,709	

Ähnlich gestaltete sich die Häufigkeit, mit der die postoperativen Komplikationen operativ behandelt wurden. Es waren nur wenige, vorwiegend non-ITBL-Patienten, bei denen eine operative Gefäßrevision (Thrombendarteriektomie, Ligatur, Resektion mit Anastomosenanlage oder Interposition der viszerale Gefäße) oder eine Reanimation durchgeführt wurde. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

3.7 Patienten- und Organüberleben

Tabelle 36: Todesursachen

Todesursache	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine-ITBL (n=608)
Insgesamt	8 (24,2%)	4 (33,3%)	4 (18,8%)	138 (22,7%)
p-Wert insgesamt	0,837	0,385	0,694	
Blutungsassoziiert	0	0	0	20 (3,3%)
Tumorassoziiert/Tumorrezidiv	0	0	0	8 (1,3%)
Infektiös (nicht-biliär)	2 (6%)	0	2 (9,5%)	16 (2,6%)
Hepatisch	1 (3%)	1 (9%)	0	39 (6,4%)
Multiorganversagen	4 (12,1%)	3 (25%)	1 (4,7%)	16 (2,6%)
Kardiovaskulär und pulmonal	1 (3%)	0	0	22 (3,6%)
Zerebral	0	0	0	3 (0,05%)
Andere	0	0	0	1 (0,2%)
Unklar	1 (3%)	0	1 (4,7%)	13 (3,1%)
p-Wert Todesursachen	0,107	0,079	0,363	

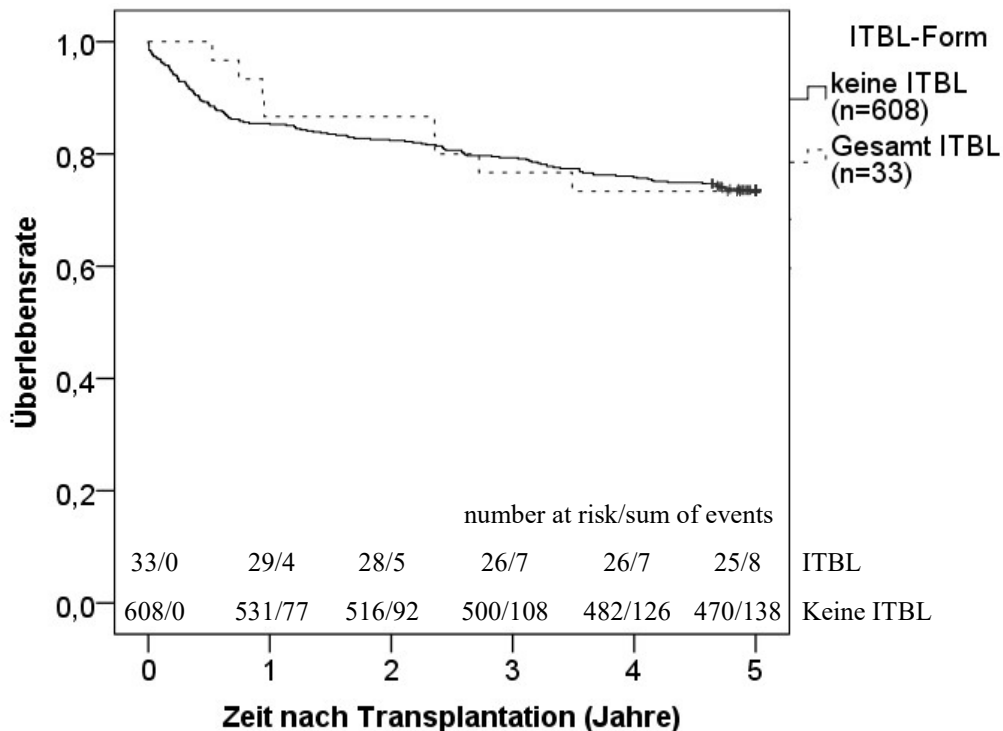
Während der Beobachtungszeit verstarben 24,2% der von der ITBL betroffenen Patienten und 22,7% der non-ITBL-Patienten. Die höchste Sterberate von 33,3% zeigten Patienten mit der Frühform einer ITBL. Sowohl in der Mortalität als auch unter den unterschiedlichen Todesursachen konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Tabelle 37: Zeitintervall bis zum Versterben

Zeitintervall bis zum Versterben (Tage)	Gesamt-ITBL (n=8)	Früh-ITBL (n=4)	Spät-ITBL (n=4)	Keine ITBL (n=138)
Mittelwert, SD	643 ± 402,5	436 ± 292,44	850 ± 422,18	532,67 ± 542,76
Minimal-,	192-1274	192-861	272-1274	0-1775
Maximalwert	604	345,5	927	237,5
Median				
p-Wert	0,203	0,737	0,150	
Komplikationsfrei am Ende der Beobachtungszeit (Mittelwert)	73,3%	55,5%	80,9%	73,5%

Patienten mit ITBL starben durchschnittlich 110,33 Tage später, Patienten mit Früh-ITBL 96,67 Tage früher und Patienten mit Spät-ITBL 317,33 Tage später als nicht betroffene Patienten. Die Unterschiede in waren nicht signifikant.

Diagramm 22: Patientenüberleben



In den ersten drei postoperativen Jahren traten 87,5% der Todesfälle bei Patienten mit ITBL und 78,3% der Todesfälle bei Patienten ohne ITBL ein. Die Wahrscheinlichkeit, bis Ende des fünften postoperativen Jahres zu überleben, betrug in der Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit ITBL 73,3%, bei ITBL-freien Patienten 73,5%. Der Verlauf der beiden Überlebenskurven zeigte keinen signifikanten Unterschied (p-Wert=0,577).

Tabelle 38: Ursachen für Transplantatversagen

Versagensursache	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Insgesamt	12 (36,4%)	8 (66,7%)	4 (18,8%)	209 (34,4%)
p-Wert insgesamt	0,815	0,020	0,145	
Infektiös	0	0	0	23 (3,8%)
ITBL	6 (18,2%)	5 (41,7%)	1 (4,7%)	0
Rejektion	0	0	0	3 (0,5%)
PSC-Rezidiv	0	0	0	1 (0,2%)
Thrombosenassoziiert	1 (3%)	1 (8,3%)	0	17 (2,8%)
Unklar	5 (15,2%)	2 (16,7%)	3 (14,1%)	165 (27,1%)
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	

Versagensursache				
------------------	--	--	--	--

36,4% der von der ITBL betroffenen und 34,4% der non-ITBL-Patienten entwickelten in der Beobachtungszeit ein Transplantatversagen. Bei Patienten mit Früh-ITBL kam es signifikant häufiger zum Transplantatversagen.

Die ITBL zeigte sich als bedeutende Ursache für das Transplantatversagen in der ITBL- und in den Untergruppen – hier waren die Unterschiede in der Ursache des Transplantatversagens gegenüber der non-ITBL-Gruppe alleine wegen der ITBL signifikant.

Tabelle 39: Retransplantation

Verfahren	Gesamt-ITBL (n=33)	Früh-ITBL (n=12)	Spät-ITBL (n=21)	Keine ITBL (n=608)
Retransplantation	8 (24,2%)	6 (50%)	2 (9,5%)	60 (9,9%)
p-Wert	0,009	<0,0001	0,958	

In Zusammenschau mit Tabelle 38 lässt sich feststellen, dass nicht alle Patienten mit Transplantatversagen einer Retransplantation unterzogen wurden – unter non-ITBL-Patienten 60 von 209 (28,7%), unter ITBL-Patienten 8 von 12 (66,7%). Die übrigen Patienten sind aufgrund des Transplantatversagens verstorben. Sowohl bei Patienten mit ITBL allgemein als auch bei Patienten mit Früh-ITBL wurde signifikant häufiger eine Retransplantation beim Versagen des ursprünglich transplantierten Transplantats durchgeführt als bei den nicht von einer ITBL betroffenen Patienten.

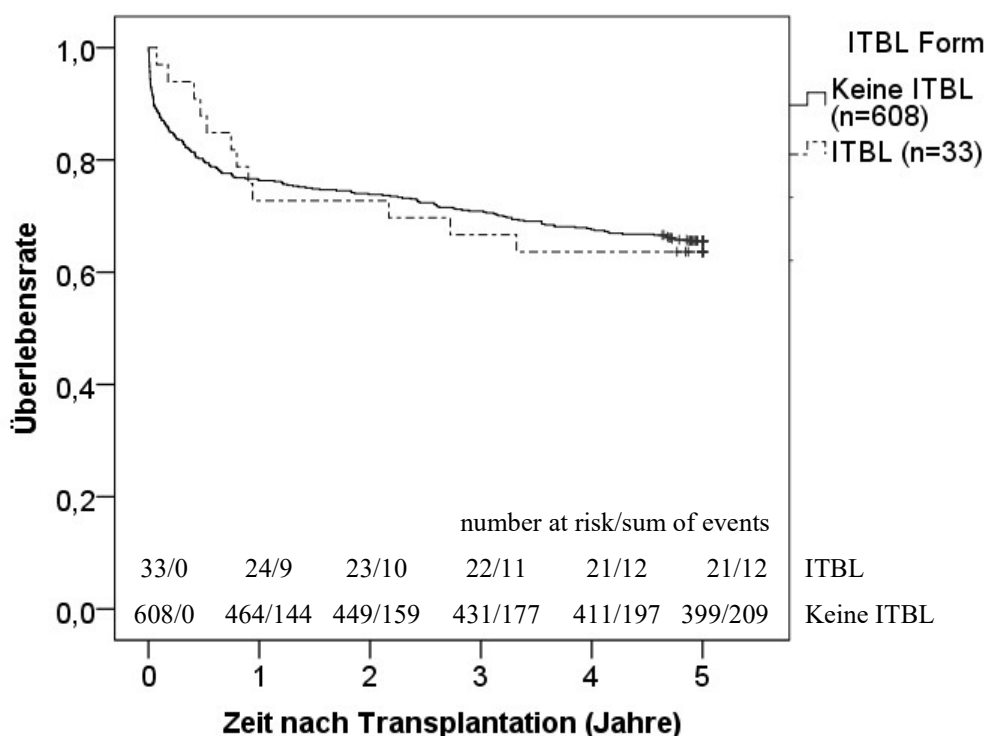
Tabelle 40: Zeitintervall bis zum Auftreten eines Transplantatversagen

Zeitintervall bis zum Transplantatversagen (Tage)	Gesamt-ITBL (n=12)	Früh-ITBL (n=8)	Spät-ITBL (n=4)	Keine ITBL (n=209)
Mittelwert, SD	403,08 ± 382,87	195,88 ± 117,76	817,5 ± 402,08	383,62 ± 512,36
Minimal-, Maximalwert	27-1212	27-343	272-1212	0-1775
Median	281,5	181,5	893	117
p-Wert	0,117	0,620	0,048	
Kein Transplantatversagen am Ende der	63,6%	33,3%	80,9%	65,6%

Beobachtungszeit (Mittelwert)				
----------------------------------	--	--	--	--

Patienten mit ITBL entwickelten durchschnittlich 19,46 Tage später, Patienten mit Früh-ITBL 187,74 Tage früher und Patienten mit Spät-ITBL 433,88 Tage später ein Transplantatversagen als nicht betroffene Patienten. Im Falle der Spät-ITBL war der Unterschied signifikant.

Diagramm 23: Transplantatüberleben



Bei Patienten mit ITBL traten 75%, bei Patienten ohne ITBL 68,9% der Transplantatversagen innerhalb des ersten postoperativen Jahres ein. Die Wahrscheinlichkeit, bis Ende des fünften postoperativen Jahres **kein** Transplantatversagen zu entwickeln, betrug in der Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit ITBL 63,6%, bei ITBL-freien Patienten 65,6%. Der Verlauf der beiden Überlebenskurven zeigte keinen signifikanten Unterschied (p-Wert=0,149).

3.8 Fehlende Angaben

Tabelle 41: Fehlende Angaben

Parameter	Anzahl fehlender Patienten			
	Gesamt-ITBL	Früh-ITBL	Spät-ITBL	Keine ITBL
Empfängerangaben				
Blutgruppe	0	0	0	11
Präoperativer MELD-Score	12	4	8	304
Child-Pugh-Score	13	6	7	315
Lungenfunktion				
- Obstruktion	17	4	13	272
- Restriktion	17	4	13	268
- Überblähung	10	2	8	178
Kardiologische Daten				
- Klappenpathologien	15	3	12	317-321
- Herzinsuffizienz - pulmonale Hypertonie - EKG-Auffälligkeiten - erfolgte Herzkatheteruntersuchung	17	5	12	334-349
Präoperative Nierenfunktion	8	4	4	199
Präoperative Dialysepflichtigkeit	17	7	10	367
Spenderangaben				
Gesamte Ischämiezeit	12	8	4	185
Kalte Ischämiezeit	0	0	0	1
Warme Ischämiezeit	12	8	4	184
Perfusionslösungswahl	0	0	0	7
Geschlecht	0	0	0	2
Körpergröße	0	0	0	5
BMI	0	0	0	5
Körpergewicht	0	0	0	5
Blutgruppe	0	0	0	13
Intraoperative Angaben				
Technik der Gallengangs-anastomose	3	2	1	70
Postoperative Angaben				
Krankenhausaufenthalt	0	0	0	1
Akute Nierenfunktionsstörung	0	0	0	9
Perioperative Laborparameter				

(präoperativ-14. Tag post-LTX)				
ALT	0-12	0-5	0-7	46-276
AP	0-12	0-5	0-7	19-286
AST	0-12	0-5	0-7	34-270
Gesamtbilirubin	0-9	0-4	0-5	8-232
CRP	3-18	0-5	3-13	169-392
GFR	8-27	1-9	7-18	277-519
GGT	0-12	0-5	0-7	15-278
GLDH	0-18	0-6	0-12	91-329
Harnstoff	0-12	0-5	0-7	8-263
Hb	3-13	0-5	3-8	152-354
INR	0-11	0-4	0-7	110-276
Kreatinin	0-8	0-4	0-5	12-223
Leukozytenzahl	3-14	0-6	3-8	146-357
Lipase	4-18	1-5	3-13	186-413
PTT	3-15	0-5	3-10	147-365
Quick	0-12	0-5	0-7	12-255
Thrombozytenzahl	1-13	0-5	1-8	57-260
Postoperativer MELD-Score	1-9	0-4	0-6	118-285
Postoperativer Medikamentenverbrauch				
Primäre Immunsuppression	0	0	0	18
Katecholamine	18-22	7-8	11-14	397-463
- maximale Laufrate	19	7	12	403
- Gesamtlaufzeit	18	7	11	397
- therapiefreies Intervall	19	7	12	404
- Adrenalin Kumulativdosis				
-- 3 Tage postoperativ	22	8	14	463
-- 7 Tage postoperativ	20	7	13	444
-- Gesamtmenge postoperativ	18	7	11	404

Es fehlten Angaben zu einer Reihe von Parametern. Wie man der Tabelle 41 entnehmen kann, waren die Lücken unterschiedlich ausgeprägt. Am deutlichsten waren sie bei den Angaben zum präoperativen kardiopulmonalen Status, zum präoperativem Child-Pugh- und MELD-Score, zur präoperativen Nierenfunktion, zur postoperativen Katecholamingabe und zum perioperativen Verlauf der Laborparameter.

3.9 Risikofaktoren für die Entwicklung einer ITBL

Tabelle 42: Potentielle Risikofaktoren für die Entstehung einer ITBL

Risikofaktor	p univariat	p multivariat
Spenderalter	0,056	0,056
Akutes Nierenversagen	0,049	0,045

Tabelle 43: Potentielle Risikofaktoren für die Entstehung einer Früh-ITBL

Risikofaktor	p univariat	p multivariat
Spenderalter	0,79	-

Nach univariater Analyse der Parameter zeigten nur das Spenderalter und das akute Nierenversagen einen p-Wert kleiner oder gleich 0,1. Im Rahmen der multivariaten Analyse konnte nur das akute Nierenversagen als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ITBL identifiziert werden.

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Studienergebnisse mit der Literatur

Der Erfolg einer Lebertransplantation hängt von vielen Faktoren ab. Die unmittelbar postoperative Phase stellt hierbei eine besonders vulnerable Phase dar. Obwohl bereits mehrere Studien durchgeführt wurden, um Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung einer besonderen Form der Gallengangsschädigung, der sog. Non Ischemic-Type Biliary Lesions (ITBL), zu identifizieren, konnten diese bisher nicht vollständig geklärt werden. Insbesondere die genaue Analyse der direkten postoperativen Phase wurde hierbei nur unzureichend miteinbezogen. Diese retrospektive Studie stellt einen Versuch dar, die möglichen prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren für die Entwicklung einer ITBL als Komplikation nach Lebertransplantation zu identifizieren. Des Weiteren sollen diese Ergebnisse mit denen anderer Studien verglichen werden.

Im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2005 und dem 31. Dezember 2009 wurden insgesamt 678 Patienten einer Lebertransplantation unterzogen. Hiervon konnten 641 in der hier vorgestellten Studie berücksichtigt werden. Insgesamt haben 33 (5,1%) Patienten im Beobachtungszeitraum eine ITBL entwickelt, davon 12 (1,8%) eine Früh- und 21 (3,3%) eine Spät-ITBL. Damit stimmt die Inzidenz mit den in anderen Studien gefundenen Ergebnissen überein.⁵⁷⁻⁵⁹ Laut Untersuchungen von Tung et al. und Greif et al. entstehen bis zu 2/3 der ITBL-Fälle innerhalb der ersten drei postoperativen Monate.^{47,50} In unserer Studie lag der Anteil der ITBL, die innerhalb von drei Monaten auftraten, mit 24,2% deutlich niedriger.

Die ITBL wird durch eine Reihe von Veränderungen der Gallengänge, besonders durch Stenosen, aber auch durch poststenotische Dilatationen und, sekundär, durch Abszesse, Biliome und Nekrosen sowie durch eine fehlende arterielle Pathologie definiert. Postoperative Gallengangsstenosen kommen laut Literatur bei ca. 3-17% der Lebertransplantationen vor,^{74,104,105} was den Ergebnissen unserer Studie entspricht. Stenosen an der Gallenganganastomose finden sich bei 13-19% der lebertransplantierten Patienten,^{106,107} wobei diese bei einer ITBL nicht zwingend vorliegen müssen.

Stenosen der Gallengänge können mittels unterschiedlicher diagnostischer Verfahren

diagnostiziert werden. Hierzu zählen schnittbildgebende (MRT, CT) sowie endoskopische Verfahren (ERC). Stenosen können endoskopisch oder perkutan mittels Ballon dilatiert und mittels Stent offen gehalten werden. Diese Kombination hat sich als Therapie und Prophylaxe gegenüber invasiveren chirurgischen Therapien bei Anastomosenstenosen bewährt.¹⁰⁸⁻¹¹¹

Aufgrund des im Falle einer ITBL häufig multifokalen Krankheitsbildes ist die Therapie hier meist viel aufwendiger. Dabei lassen sich extrahepatische Gallengangsstenosen besser mittels endoskopischer oder perkutaner Ballondilatation und Stentimplantation behandeln als intrahepatische Stenosen.^{50,58,108,110} Bei fehlendem Ansprechen auf eine endoskopische Therapie kann bei extrahepatischen Stenosen eine Hilusresektion und Roux-en-Y-Cholechojejunostomie in Erwägung gezogen werden.^{50,58} Diese Therapie steht bei intrahepatischen oder kombinierten Stenosen nicht zur Verfügung. Insgesamt stellt das Krankheitsbild eine chronische Erkrankung dar, die eine komplexe, multidisziplinäre Therapie erfordert. Beim Versagen chirurgischer und endoskopischer Maßnahmen kann schlussendlich als *ultima ratio* bei fortgeschrittenem Befund häufig nur noch eine Retransplantation vorgenommen werden. In unserem Kollektiv musste bei 8 (24,2%) Patienten mit ITBL eine Retransplantation erfolgen. Dies entspricht den Angaben in der Literatur (24-50%) und stellt einen relevanten Anteil der erkrankten Patienten dar.^{49,54,58} Dies verdeutlicht nochmals die Schwere der Erkrankung und die Invasivität der notwendigen therapeutischen Herangehensweisen. Im Vergleich wurde nur jeder zehnte non-ITBL-Patient einer Retransplantation unterzogen.

In unserer Studie ist die ITBL mit signifikant erhöhter Inzidenz sekundärer intrahepatischer Abszesse, Biliombildungen und Cholangitisschüben verbunden und konsekutiv mit einer signifikant höheren Anzahl an wiederholten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen mittels ERC oder operativer Revisionen. Patienten mit ITBL entwickelten signifikant häufiger nicht-anastomosenassoziierte und anastomotische Gallengangsstenosen als nicht betroffene Patienten. Dabei wurde bei der Auswertung explizit darauf geachtet, dass isolierte anastomotische Stenosen nicht fälschlicherweise als ITBL klassifiziert wurden, was aufgrund der ausführlichen endoskopischen Befunddokumentation bei der vorliegenden Auswertung gut möglich war. Es muss jedoch grundsätzlich angemerkt werden, dass die Differenzierung der Stenosen und deren korrekte Klassifikation eine genaue Diagnostik geübter Endoskopiker erfordert und durchaus eine Herausforderung darstellt.

Neben den gallengangsspezifischen Komplikationen wurden in anderen Studien weitere postoperative Ereignisse beobachtet. Moench et al. (wie weitere Studiengruppen) haben den

Zusammenhang zwischen einer Cytomegalie Virus Infektion, einer akuten Abstoßungsreaktion und dem Auftreten der ITBL untersucht.^{52,70,71,75} Lediglich Buis et al. konnten feststellen, dass ITBL-Patienten signifikant häufiger eine Cytomegalie Virus Infektion erlitten als nicht von der ITBL betroffene Transplantierte.⁷⁰ Wie in den anderen aufgeführten Studien, hat unser Kollektiv keinen signifikanten Unterschied bezüglich eines Cytomegalie Virus Nachweises oder einer akuten Abstoßungsreaktion zwischen den Gruppen gezeigt.^{51,52,57,71,75,81}

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Länge der Krankenhausverweildauer mit dem Auftreten einer ITBL korreliert.^{57,70,71} Ähnlich anderen Studien, haben wir hierbei die Verweildauer auf der Intensivstation innerhalb des Krankenhausaufenthaltes getrennt betrachtet.

Tabelle 44: Aufenthaltsdauer (in Tagen) im Krankenhaus von ITBL-Patienten

Studie	ITBL	Keine ITBL
Unsere Studie		
- Gesamt	53,82 (19-132)	52,2 (1-454)
- Intensivstation	26,09 (3-97)	26,75 (1-334)
Moench et al. ⁷¹		
- Gesamt	30 ± 26	26 ± 30
- Intensivstation	6 ± 6	6 ± 13
Guichelaar et al. ⁵⁷		
- Gesamt	20 ± 16.6	19.7 ± 17.3
- Intensivstation	4 ± 3	4.4 ± 4.5

In unserer Studie war der durchschnittliche Aufenthalt, sowohl auf der Intensiv- als auch auf der Normalstation, länger als in anderen Zentren. In jedem Fall konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den von einer ITBL betroffenen und den non-ITBL-Patienten festgestellt werden. Der im Vergleich zu anderen Studien längere Intensivstationaufenthalt in unserem Kollektiv ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass viele Transplantationszentren über sogenannte „Intermediate Care Units (IMC)“ verfügen, die eine intensivisierte Betreuung vor Verlegung auf die Normalstation gewährleisten, ohne alle Versorgungsmethoden einer Intensivstation, beispielsweise Beatmung, anzubieten. In unserem Zentrum stand keine IMC zur Verfügung, was die längere Liegezeit auf Intensivstation erklären könnte.

Im Gegensatz zu den Angaben anderer Studien,^{51,57,70,71} wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Spender- und Empfängeralter, Grunderkrankung oder geschlechts- und blutgruppenungleicher Transplantation gefunden. Ähnlich wie Buis et al. und Heidenhain et

al.,^{51,70} haben auch wir den Einfluss des präoperativen Child-Pugh-Scores geprüft. Während sowohl in unserer Studie als auch in der Studie von Buis et al. der Child-Pugh-Score kein signifikanter Einflussfaktor war, haben Heidenhain et al. den Child-Pugh-Score C als einzigen Empfängerfaktor identifiziert, der sich positiv auf die Entstehung einer ITBL auswirkt. Untersuchungen zum möglichen Einfluss des präoperativen MELD-Score konnten keine Korrelation zeigen.⁵² Auch in unserer Studie stellt ein höherer MELD-Score keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer ITBL dar.

In unserer Studie wurden weiter Transplantationsindikationen sowie Patientencharakteristika wie Körpergröße, -gewicht oder BMI der Spender und Empfänger untersucht. Für diese Parameter wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens einer ITBL gefunden, was den Ergebnissen früherer Studien entspricht.^{52,112}

In unserem Kollektiv wurden zusätzlich präoperative Merkmale untersucht, die bisher in keiner anderen Studie betrachtet wurden. Von den pulmonologischen, kardiologischen und nephrologischen Parametern sowie der Inzidenz einer präoperativen Dialysepflichtigkeit zeigte sich kein Parameter als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer ITBL.

Heidenhain et al. haben den Einsatz von University of Wisconsin (UW) Lösung als Konservierungslösung für das Spenderorgan sowie Ischämiezeiten von mehr als 9 Stunden als Faktoren identifiziert, welche das Risiko, eine ITBL zu entwickeln, erhöhen.⁵¹ Guichelaar et al. fanden einen positiven Zusammenhang zwischen einer verlängerten warmen Ischämiezeit und dem Auftreten einer ITBL.⁵⁷ Scotté et al. haben dagegen keinen begünstigenden Einfluss langer Ischämiezeiten auf die ITBL festgestellt.⁷⁵ In unserem Kollektiv betrug die mittlere kalte Ischämiezeit in beiden Gruppen annähernd 10 Stunden. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Dauer der Ischämiezeiten (sowohl warm als auch kalt) oder der Art der verwendeten Konservierungslösungen (HTK versus UW) zwischen der ITBL- und ITBL-freien Gruppe finden. Unsere Ergebnisse bezüglich der Ischämiezeiten stimmen mit den von Kienlein et al. überein.¹¹³

Auch bezüglich des Ortes der Organentnahme und somit des nachfolgenden Transportes gehen die Meinungen und Studienergebnisse von Buis et al. und Heidenhain et al. auseinander. Eine Entnahme im selben Hause gewährleistet häufig eine deutlich kürzere kalte Ischämiezeit. Es besteht sogar die Möglichkeit, Lebertransplantationen lediglich mit kurzer warmer und gänzlich ohne kalte Ischämiezeit durchzuführen, was in einer dazu in unserer Klinik durchgeführten

Studie in einer hervorragenden postoperativen Organfunktion resultierte.¹¹⁴ Heidenhain et al. konnten zeigen, dass extern entnommene Organe signifikant häufiger eine ITBL entwickeln als solche, die im selben Haus entnommen wurden.⁵¹ Sowohl Buis et al. als auch unsere Studie konnten einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen.⁷⁰ Das Gleiche gilt auch für die Transplantatgröße – es bestand kein Unterschied bezüglich der Entwicklung einer ITBL zwischen der Transplantation eines ganzen Organs oder eines sogenannten Teil(split)-Transplantats.^{51,70} Das widerspricht den Ergebnissen anderer Studien, die mit 24-27% eine höhere Inzidenz der biliären Komplikationen bei Splittransplantationen finden konnten.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Dies trat besonders bei Transplantationen des rechten Leberlappens als Lebendspende auf.¹¹⁸⁻¹²³ Unter anderen haben Iacob et al. eine signifikante Risikoerhöhung für ITBL bei Splittransplantaten festgestellt.⁵²

Ein weiterer perioperativer Parameter, der sich in unserer Untersuchung als nicht signifikant gezeigt hat und den Ergebnissen von Scotté et al. widerspricht,⁷⁵ war ein höherer Verbrauch an Fresh Frozen Plasma in der ITBL-Gruppe im Vergleich zur ITBL-freien Gruppe.

Nach der Lebertransplantation entwickelt bis zur Hälfte der Patienten ohne präoperativ vorliegende Nierenfunktionseinschränkungen eine akute Nierenfunktionsstörung.¹²⁴ Hilmi et al. haben festgestellt, dass Nierenfunktionsstörungen, die in den ersten 72 Stunden nach Transplantation auftreten, das kurz- und langfristige Transplantatüberleben signifikant verkürzen.¹²⁵ Der Schweregrad des Nierenversagens war hierbei relevant.¹²⁶

Bis heute hat sich keine Studie explizit mit dem Zusammenhang einer ITBL und dem postoperativen Auftreten von Nierenfunktionsstörungen befasst. Ebenfalls wurde zum ersten Mal eine mögliche Kausalität zwischen ITBL und operativen Revisionen sowie einer intraoperativen Reanimation untersucht. Während kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Reoperation und intraoperativer Reanimation gefunden werden konnte, zeigten Patienten mit ITBL signifikant häufiger akute postoperative Nierenfunktionsstörungen als nicht betroffene Patienten. Laut Literatur können schlechter präoperativer Zustand, postoperative Infektionen, eine großer Blutverlust und perioperative Massivtransfusionen, neuerliche operative Revisionen und radiologische Interventionen nach Transplantation sowie ein langer Einsatz von Katecholaminen und Immunsuppressiva akute postoperative renale Funktionsstörungen verursachen.^{127,128} Bei einer Nierenfunktionseinschränkung trat diese meist als milde bis moderate und in der Regel reversible Form auf, welche vermutlich auf eine kurzfristig verringerte renale Durchblutung und die daraus resultierende reduzierte glomeruläre Filtration zurückzuführen ist.¹²⁹ Der von uns

gefundene signifikante Zusammenhang zwischen einer Nierenfunktionsstörung, welche bereits im frühen hypovolämischen Schockstadium ohne Auslenkung der Retentionsparameter auftreten kann, und dem Auftreten der ITBL zeigt, dass die ITBL als eine holosystemische Erkrankung betrachtet werden sollte, welche nicht nur auf die Gallenwege beschränkt ist.

Ähnlich wie bei renalen und postoperativen Komplikationen, wurden in der vorliegenden Studie zum ersten Mal der postoperative Medikamenteneinsatz betrachtet. Wie schon bei der Betrachtung des Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrat-Verbrauchs, haben sich die Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne ITBL auch hierfür als nicht signifikant erwiesen.

Bezüglich der Katecholamintherapie haben sich weder die maximale Laufrate noch die Gesamtlaufrate der Katecholamintherapie, noch das therapiefreie Intervall oder die Kumulativdosis der Katecholamintherapie als signifikanter Risikofaktor für eine ITBL gezeigt.

Um einen möglichen Hinweis auf die Entwicklung der ITBL im Verlauf der Laborparameter zu finden, haben wir die Werte von unmittelbar präoperativ bis Tag 14 postoperativ verfolgt. Eine Reihe von Studien hat bereits einzelne Laborparameter auf deren Zusammenhang mit dem Auftreten einer ITBL untersucht.^{52,70,71,75}

Tabelle 45: Untersuchte Laborparameter in anderen Studien

Studie	Laborparameter (erfasst)	Ergebnis (Signifikanzen)
Unsere Studie	Präoperativ-14. postoperativer Tag: ALT, AP, AST, Bilirubin, CRP, GFR, GGT, GLDH, Harnstoff, Hb, INR, Kreatinin, Leukozyten, Lipase, PTT, Quick, Thrombozyten	<u>Gesamt-ITBL:</u> AST: 11. postoperativer Tag Bilirubin: 7., 8., 10., 11., 13. und 14. postoperativer Tag GLDH: 8., 11., 12. postoperativer Tag Hb: 3., 11. postoperativer Tag INR: 5., 6. postoperativer Tag PTT: 1., 2. postoperativer Tag Quick: präoperativ, 6. postoperativer Tag Thrombozyten: 6., 7., 10. postoperativer Tag <u>Früh-ITBL:</u> GGT: 1. postoperativer Tag GLDH: 12.-14. postoperativer Tag

		Hb: 1. postoperativer Tag <u>Spät-ITBL:</u> AST: präoperativ Bilirubin: 7.,8., 10.-14. postoperativer Tag GFR: 2., 4. postoperativer Tag Harnstoff: 2., 4. postoperativer Tag Lipase: präoperativ Thrombozyten: 5.-9. postoperativer Tag
Buis et al. ⁷⁰	2. postoperativer Tag: AST	-
Moench et al. ⁷¹	3. postoperativer Tag: AST, ALT, AP, GGT, Bilirubin 14. postoperativer Tag: Quick, Kreatinin	-
Scotté et al. ⁷⁵	3. postoperativer Tag: Quick Maximalwert: AST, Bilirubin, Kreatinin	-
Iacob et al. ⁵²	Maximalwert: AST, ALT, Bilirubin	Maximalwert: AST

Wie der Tabelle 45 entnommen werden kann, wurden hierbei signifikante Unterschiede zwischen non-ITBL- und ITBL-Patienten im perioperativen Verlauf mehrerer Parameter gefunden. Diese Ergebnisse zeigen, dass der präoperative Leberschaden, der intra-/postoperative Blutverlust, aber auch eine direkt postoperative schwere Hepatozytenschädigung und konsekutive Transplantatfunktionsstörung, Cholestase sowie Nierenversagen mit dem Auftreten einer ITBL zusammenhängen können. Die Veränderungen der leberspezifischen Parameter können jedoch auch hinweisend auf andere Formen der Transplantatschädigung wie eine Abstoßungsreaktion oder spezifische Durchblutungsstörungen sein. Daher müssen mehrere Ursachen solcher Laborveränderungen als Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen werden, die nur durch weiterführende Diagnostik geklärt werden können.

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Studie zeigen, dass eine ITBL ein schwerwiegendes Krankheitsbild nach Lebertransplantation darstellt, welches von einer sehr ungünstigen Prognose und einer multifaktoriellen Genese gekennzeichnet ist.

4.2 Limitationen unserer Studie

Im Jahre 2005 wurde das alte Dokumentationsprogramm MedVision durch SAP ersetzt. Dies und die anfänglich inkonstante Übertragung von Daten in das SAP System haben dazu beigetragen, dass viele Daten, besonders aus der Anfangszeit der Beobachtung, fehlten.

Auch die PROTON-Datenbank, die Lungenfunktionsdatenbank und COPRA lieferten teils unvollständige Angaben zu präoperativer Lungenfunktion, präoperativer Nierenfunktion, postoperativer Katecholamingabe und perioperativem Verlauf der Laborparameter. Die Datensammlung zur präoperativen kardiologischen Diagnostik war durch die fehlende Möglichkeit, in die abteilungsinterne kardiologische Datenbank einzusehen, deutlich erschwert und auf die Angaben aus Arztbriefen beschränkt.

5 Literaturverzeichnis

1. Keeffe EB. Hepatic failure and liver transplantation. In: Goldman L, Schafer AI. eds. Cecil Medicine 24th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA. 2011: chap 157.
2. Starzl TE. History of liver and other splanchnic organ transplantation. In: Transplantation of the liver. WB Saunders Company, Philadelphia, PA. 1996:3–22.
3. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963;117:659–676.
4. Buckels JAC. Liver transplantation. In: Forsythe Jr ed. Transplant Surg. 1997;165.
5. Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL and Detre KM. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: Updated results from the Pitt-UNOS liver transplant registry. In: Clinical transplants 1998. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles. 1999;17–37.
6. Gridelli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. N Engl J Med. 2000;343:404–410.
7. Foster R, Zimmerman M, Trotter JF. Expanding donor options: marginal, living, and split donors. Clin Liver Dis. 2007;11:417-429.
8. 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;7:1265-1270.
9. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, Sanders C, Kwo PY. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. Ann Surg. 2006;244:439-450.
10. Lucidi V, Lemye AC, Baire L, Buggenhout A, Hoang AD, Loi P, Mboti F, Mikhailski D, Closset J, Gelin M, Boon N, Degré D, Bourgeois N, Adler M, Donckier V. Use of marginal donors for liver transplantation: a single-center experience within the Eurotransplant patient-driven allocation system. Transplant Proc. 2007;39:2668-2671.
11. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, Jan D, Varadarajan R, Goldstein M, Brown R Jr, Emond JC. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. Ann Surg. 2005;242:556-563.
12. Annual Report/Eurotransplant International Foundation. Annual report 2014. Ed. by U. Samuel.
13. Keeffe EB. Liver transplantation: Current status and novel approaches to liver

- replacement. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):749-762.
14. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno Gonzalez E, European Liver Transplant Association. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*. 2003 Dec;9(12):1231-1243.
 15. United Network for Organ Sharing. Policy 3.6. Allocation of livers. 13 Oct, 2000.
 16. Freeman R, Edwards E. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl*. 2000; 6:543–552.
 17. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 March;45(3):797–805.
 18. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-470.
 19. Buescher N, Seehofer D, Helbig M, Andreou A, Bahra M, Pascher A, Pratschke J, Schoening W. Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? *World J Transplant*. 2016 Sep 24;6(3):599-607.
 20. Rossi M, Mennini G, Lai Q, Ginanni Corradini S, Drudi FM, Pugliese F, Berloco PB. Liver transplantation. *J Ultrasound*. 2007 March;10(1):28–45.
 21. Schmitz V, Schoening W, Jelkmann I, Globke B, Pascher A, Bahra M, Neuhaus P, Puhl G. Different cava reconstruction techniques in liver transplantation: piggyback versus cava resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13:242-249.
 22. 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;219(4):426-434.
 23. Dienstag JL, Cosimi AB. Liver transplantation - a vision realized. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1483-1485.
 24. Keegan MT, Pickering BW. Critical care issues following orthotopic liver transplantation. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2010 Sep;56(3):305-330.
 25. Deng YH, Guo CB, Zhang MM, Li YC. Postoperative intensive care of biliary atresia patients treated with living donor liver transplantation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011 Jan;49(1):21-26.
 26. Glanemann M, Busch T, Neuhaus P, Kaisers U. Fast tracking in liver transplantation.

- Immediate post-operative tracheal extubation: feasibility and clinical impact. *Swiss Med WKLY*. 2007;137:187-191.
27. Chastre J. Conference summary: ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005;50:975-983.
 28. Feltracco P, Barbieri S, Galligioni H, Michieletto E, Carollo C, Ori C. Intensive care management of liver transplanted patients. *World J Hepatol*. 2011 Mar 27; 3(3):61-71.
 29. Matsumoto A, Fujino Y. Perioperative management of patients for living-donor liver transplantation. *Masui*. 2014 May;63(5):528-533.
 30. Alamo JM, Gómez MA, Pareja F, Martínez A, López F, Romero E, Barrera L, Serrano J, García I, Bernardos A. Morbidity and mortality in liver retransplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:2475-2477.
 31. Rudow DL, Goldstein MJ. Critical care management of the liver transplant recipient. *Crit Care Nurs Q*. 2008; 31:232-243.
 32. Bellido CB, Martínez JM, Gómez LM, Artacho GS, Diez-Canedo JS, Pulido LB, Acevedo JM, Bravo MA. Indications for and survival after liver retransplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:637-640.
 33. Nissen N, Colquhoun S. Graft failure: etiology, recognition and treatment. In: Busuttill R, Klintmalm G, eds. *Transplantation of the Liver*. 2nd ed. Elsevier Philadelphia, PA. 2005:915–926.
 34. Singh S, Watt KD. Long-term Medical Management of the Liver Transplant Recipient: What the Primary Care Physician Needs to Know. *Mayo Clin Proc*. 2012 Aug; 87(8):779–790.
 35. McCashland TM. Posttransplantation care: role of the primary care physician versus transplant center. *Liver Transpl*. 2001 Nov.
 36. Leong L. Ultrasound of living donor liver transplantation. *Biomed Imaging Interv J*. 2006 Apr-Jun;2(2).
 37. Carbone M, Neuberger J. Role of Liver Biopsy After Liver Transplantation. *Liver Biopsy in Modern Medicine*. 2011.
 38. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010 Jun;10(6):1420-1427.
 39. Tinti F, Mitterhofer AP, Muiesan P. Liver transplantation: role of immunosuppression, renal dysfunction and cardiovascular risk factors. *Minerva Chir*. 2012 Feb;67(1):1-13.
 40. Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K. Long-term results of liver transplantation. *Scand*

- J Surg. 2011;100(1):14-21.
41. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Schünke. Prometheus LernAtlas der Anatomie: Innere Organe. Thieme; 3. Auflage, überarbeitete und erweiterte Auflage, 2012 Sep.
 42. Stapleton GN, Hickman R, Terblanche J. Blood supply of the right and left hepatic ducts. *The British Journal of Surgery*. 1998;85(2):202–207.
 43. Vellar ID. Preliminary study of the anatomy of the venous drainage of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts and its relevance to the practice of hepatobiliary surgery. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2001; 71(7):418–422.
 44. Vellar ID. The blood supply of the biliary ductal system and its relevance to vasculobiliary injuries following cholecystectomy. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1999;69(11)816–820.
 45. Nakanuma Y, Hosono M, Sanzen T, Sasaki M. Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc Res Tech*. 1997;38:552-570.
 46. Gaudio E, Franchitto A, Pannarale L, Carpino G, Alpini G, Francis H, Glaser S, Alvaro D, Onori P. Cholangiocytes and blood supply. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3546-3552.
 47. Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 1994 Jan;219(1):40-45.
 48. Jeffrey GP, Brind AM, Ormonde DG, Frazer CK, Ferguson J, Bell R, Kierath A, Reed WD, House AK. Management of biliary tract complications following liver transplantation. *Aust N Z J Surg*. 1999;69:717-722.
 49. Li S, Stratta RJ, Langnas AN, Wood RP, Marujo W, Shaw BW Jr. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg*. 1992;164:536–540.
 50. Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis*. 1999;17(3):133-144.
 51. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23:14-22.
 52. Iacob S, Cicinnati V, Dechêne A, Lindemann M, Heinemann FM, Rebmann V, Ferencik S, Sotiropoulos GC, Popescu I, Horn PA, Gerken G, Paul A, Beckebaum S. Genetic, immunological and clinical risk factors for biliary strictures following liver transplantation. *Liver International*. 2012;1263-1261.

53. Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA, Bron KM, Tzakis A, Esquivel CO, Starzl TE. Cholangiographic Findings in Hepatic Artery Occlusion After Liver Transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 September;149(3):485–489.
54. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, Wiesner RH, Krom RA. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993;17:605–609.
55. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Hay E, Buckel EG, Wiesner RH, Krom RA. Clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1993;25:1107–1109.
56. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1992;16:49-53.
57. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:885–890.
58. Buis C, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13:517–524.
59. Frongillo F, Grossi U, Avolio AW, Sganga G, Nure E, Pepe G, Bianco G, Lirosi MC, Agnes S. Factors Predicting Ischemic-Type Biliary Lesions (ITBLs) After Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2012;44:2002–2004.
60. Eurich D, Seehofer D, Neuhaus P. Ischemic Type Biliary Lesions, Liver Transplantation - Technical Issues and Complications, Prof. Hesham Abdeldayem (Ed.). ISBN: 978-953-51-0015-7. InTech. 2012.
61. Abou-Rebyeh H, Veltzke-Schlieker W, Radke C, Steinmuller T, Wiedenmann B, Hintze RE. Complete bile duct sequestration after liver transplantation, caused by ischemic-type biliary lesions. *Endoscopy.* 2003;35:616-620.
62. Colletini F, Kroencke TJ, Heidenhain C, de Bucourt M, Renz D, Schott E, Neuhaus P, Hamm B, Poellinger A. Ischemic-Type Biliary Lesions After Orthotopic Liver Transplantation: Diagnosis With Magnetic Resonance Cholangiography. *Transplantation Proceedings.* 2011;43:2660–2663.
63. Colletini F, Kroencke TJ, Heidenhain C, Renz DM, de Bucourt M, Neuhaus P, Poellinger A. Magnetresonanz-Cholangiografie (MRCP) bei Patienten mit Ischemic-Type Biliary Lesions (ITBL): eine Fall-Kontroll-Studie. *Fortschr Röntgenstr.*

- 2011;183:714–720.
64. Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke W, Langrehr J, Wiedenmann B, Neuhaus P. Endoscopic therapy of ischemia-type biliary lesions in patients following orthotopic liver transplantation. *Z Gastroenterol.* 1999;37(1):13-20.
 65. Eurich D, Seehofer D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus R, Neumann U, Neuhaus P. Successful endoscopic and surgical management of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation - case report. *Ann Transplant.* 2009;14:47-51.
 66. Busquets J, Figueras J, Serrano T, Torras J, Ramos E, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, Xiol X, Baliellas C, Jaurrieta E. Postreperfusion biopsy changes predict biliary complications after liver transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2002; 34(1):256–258.
 67. Selzner M, Selzner N, Jochum W, Graf R, Clavien PA. Increased ischemic injury in old mouse liver: an ATP-dependent mechanism. *Liver Transplantation.* 2007; 13(3):382–390.
 68. Selzner M, Selzner N, Chen L, Borozan I, Sun J, Xue-Zhong M, Zhang J, McGilvray ID. Exaggerated upregulation of tumor necrosis factor α -dependent apoptosis in the older mouse liver following reperfusion injury: targeting liver protective strategies to patient age. *Liver Transplantation.* 2009; 15(11):1594–1604.
 69. Okaya T, Blanchard J, Schuster R, Kuboki S, Husted T, Caldwell CC, Zingarelli B, Wong H, Solomkin JS, Lentsch AB. Age-dependent responses to hepatic ischemia/reperfusion injury. *Shock.* 2005;24(5):421–427.
 70. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJH, Haagsma EB, Porte EJ. Nonanastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation, Part 1: Radiological Features and Risk Factors for Early Vs. Late Presentation. *Liver Transplantation.* 2007;13:708-718.
 71. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial backtable pressure perfusion, *Liver Transplantation.* 2003; 9(3):285–289.
 72. Cursio R. Caspase inhibition in liver transplantation: from basic research to clinical studies. *HPB, Oxford.* 2010 Feb;12(1):1-3.
 73. Villa R, Fondevila C, Erill I, Guimerà A, Bombuy E, Gómez-Suárez C, Sacristán JC, García-Valdecasas JC. Real-time direct measurement of human liver allograft temperature from recovery to transplantation. *Transplantation.* 2006 Feb 15; 81(3):483-486.

74. Colonna JO, Shaked A, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid SV, Millis JM, Goldstein LI, Busuttil RW. Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management, and outcome. *Ann Surg.* 1992 Sep;216(3):344-350; discussion 350-352.
75. Scotté M, Dousset B, Calmus Y, Conti F, Houssin D, Chapuis Y. The influence of cold ischemia time on biliary complications following liver transplantation. *J Hepatol.* 1994 Sep; 21(3):340-346.
76. Pirenne J, van Gelder F, Coosemans W, Aerts R, Gunson B, Koshiha T, Fourneau I, Mirza D, Van Steenberghe W, Fevery J, Nevens F, McMaster P. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001; 7:540-545.
77. Fisher A, Miller CH. Ischemic-type biliary strictures in liver allografts: the Achilles heel revisited? *Hepatology.* 1995;21:589.
78. Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7:46-52.
79. Langrehr J, Schneller A, Neuhaus R, Vogl T, Hintze R, Neuhaus P. Etiologic factors and incidence of ischemic type biliary lesions (ITBL) after liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 1998;115:1560-1562.
80. Tojimbara T, Wicomb WN, Garcia-Kennedy R, Burns W, Hayashi M, Collins G, Esquivel CO. Liver transplantation from non-heart beating donors in rats: influence of viscosity and temperature of initial flushing solutions on graft function. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:39-45.
81. Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Lacy AM, González FX, Rimola A, Navasa M, Iglesias C, Visa J. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2001 Jun;14(3):129-134.
82. Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, Krom RAF: Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg.* 1993;218:152–158.
83. Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2002;8(6):514–518.
84. Strazzabosco M, Spirl'1 C, Okolicsanyi L. Pathophysiology of the intrahepatic biliary epithelium. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2000;15(3):244–253.
85. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular regulation of hepatocellular transport

- systems in cholestasis. *J Hepatol.* 1999 Jul;31(1):165-178.
86. Holbert BL, Campbell WL, Skolnick ML. Evaluation of the transplanted liver and postoperative complications. *Radiol Clin North Am.* 1995;33:521.
 87. Bowen AD, Hungate RG, Kaye RD, Reyes J, Towbin RB. Imaging in liver transplantation. *Radiol Clin North Am.* 1996;34:757.
 88. Keogan MT, McDermott VG, Price SK, Low VH, Baillie J. The role of imaging in the diagnosis and management of biliary complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:215.
 89. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, Dechêne A, Malago M, Broelsch CE, Schlaak J, Gerken G. Diagnosis of biliary strictures after liver transplantation: which is the best tool? *World J Gastroenterol.* 2005;11:2945-2948.
 90. Grief F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1994; 219:40.
 91. Kok T, Van der Sluis A, Klein JP, Van der Jagt EJ, Peeters PM, Slooff MJ, Bijleveld CM, Haagsma EB. Ultrasound and cholangiography for the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation: a comparative study. *J Clin Ultrasound.* 1996;24:103.
 92. Ward EM, Kiely MJ, Maus TP, Wiesner RH, Krom RA. Hilar biliary strictures after liver transplantation: cholangiography and percutaneous treatment. *Radiology.* 1990; 177:259–263.
 93. Campbell WL, Sheng R, Zajko AB, Abu-Elmagd K, Demetris AJ. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *Radiology.* 1994;191:735–740.
 94. Zemel G, Zajko AB, Skolnick ML, Bron KM, Campbell WL. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151:943.
 95. Letourneau JG, Castaneda-Zuniga WR. The role of radiology in the diagnosis and treatment of biliary complications after liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1990;13:278.
 96. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, Puhl G, Guckelberger O, Neumann UP, Pratschke J, Neuhaus P. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009;250:766-771.
 97. Hisatsune H, Yazumi S, Egawa H, Asada M, Hasegawa K, Kodama Y, Okazaki K,

- Itoh K, Takakuwa H, Tanaka K, Chiba T. Endoscopic management of biliary strictures after duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2003; 76:810-815.
98. Quiroga S, Sebastia MC, Margarit C, Castells L, Boye R, Alvarez-Castells A. Complications of orthotopic liver transplantation: spectrum of findings with helical CT. *Radiographics*. 2001;21:1085-1102.
99. Pecchi A, De Santis M, Gibertini MC, Tarantino G, Gerunda GE, Torricelli P, Di Benedetto F. Role of magnetic resonance imaging in the detection of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011 May;43(4):1132-1135.
100. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-968.
101. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30; 54(1):55-66.
102. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):31.
103. Ormonde DG, de Boer WB, Kierath A, Bell R, Shilkin KB, House AK, Jeffrey GP, Reed WD. Banff schema for grading liver allograft rejection: utility in clinical practice. *Liver Transpl Surg*. 1999 Jul;5(4):261-268.
104. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selves L, Farouk M, Dooley JS, Burroughs AK, Rolles K. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg*. 1999 Apr;86(4):447-452.
105. Lebeau G, Yanaga K, Marsh JW, Tzakis AG, Makowka L, Gordon RD, Todo S, Stieber AC, Iwatsuki S, Starzl TE. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet*. 1990 Apr;170(4):317-322.
106. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, Slooff MJ, Peeters PM, de Jong KP, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl*. 2006 May;12(5):726-35.

107. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant*. 2013 Feb;13(2):253-65.
108. Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Liver Int*. 2003 Jun;23(3):156-162.
109. Bourgeois N, Devière J, Yeaton P, Bourgeois F, Adler M, Van De Stadt J, Gelin M, Cremer M. Diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiography after liver transplantation. *Gastrointest Endosc*. 1995 Dec;42(6):527-534.
110. Rossi AF, Grosso C, Zanasi G, Gambitta P, Bini M, De Carlis L, Rondinara G, Arcidiacono R. Long-term efficacy of endoscopic stenting in patients with stricture of the biliary anastomosis after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy*. 1998 May;30(4):360-366.
111. Schwartz DA, Petersen BT, Poterucha JJ, Gostout CJ. Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation. *Gastrointest Endosc*. 2000 Feb;51(2):169-174.
112. Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, Perkins JD, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Reyes JD, Larson AM, Levy AE. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl*. 2008 May;14(5):604-610.
113. Kienlein S, Schoening W, Andert A, Kroy D, Neumann UP, Schmeding M. Biliary complications in liver transplantation: Impact of anastomotic technique and ischemic time on short- and long-term outcome. *World J Transplant*. 2015 Dec 24;5(4):300-309.
114. Gül S, Klein F, Puhl G, Neuhaus P. Technical feasibility of liver transplantation without cold storage. *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Jan;399(1):127-133.
115. Reichert PR, Renz JF, Rosenthal P, Bacchetti P, Lim RC, Roberts JP, Ascher NL, Emond JC. Biliary complications of reduced-organ liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1998;4:343.
116. Broelsch CE, Testa G, Malago M, Valentin-Gamazo C. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transpl*. 2000;6(2):64.
117. Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts and living related segmental transplants. *Ann Surg*. 1990;214:368.
118. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6(2):59.
119. Todo S, Furukawa H, Jin MB, Shimamura T. Living donor liver transplantation in

- adults: outcome in Japan. *Liver Transpl* .2000;6(2):66.
120. Bak T, Wachs M, Trotter J, Everson G, Trouillot T, Kugelmas M, Steinberg T, Kam I. Adult-to-adult living donor liver transplantation using right lobe grafts: results and lessons learned from a single-center experience. *Liver Transpl*. 2001;7:680.
 121. Miller CM, Gondolesi GE, Florman S, Matsumoto C, Muñoz L, Yoshizumi T, Artis T, Fishbein TM, Sheiner PA, Kim-Schluger L, Schiano T, Shneider BL, Emre S, Schwartz ME. One hundred nine living donor liver transplants in adults and children: a single center experience. *Ann Surg*. 2001;234: 301.
 122. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Tso WK, Wong J. Biliary reconstruction and complications of right lobe live donor liver transplantation. *Ann Surg*. 2002;236:676.
 123. Chen CL, Fan ST, Lee SG, Makuuchi M, Tanaka K. Living-donor liver transplantation: 12 years of experience in Asia. *Transplantation*. 2003;75:6.
 124. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, Schwartz ME, Emre S, Fishbein T, Florman S, Gondolesi GE, Krieger N, Ames S, Bromberg JS, Akalin E. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant*. 2004;18:94-99.
 125. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, Planinsic R, Boucek C, Sakai T, Chang CC, Kellum JA. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth*. 2015 Feb 10.
 126. Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen MP, Fonseca LE, Pandullo FL, Rezende MB, Meira-Filho SP, Ferraz-Neto BH. Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc*. 2008 Apr;40(3):808-810.
 127. Guitard J, Cointault O, Kamar N, Muscari F, Lavayssière L, Suc B, Ribes D, Esposito L, Barange K, Durand D, Rostaing L. Acute renal failure following liver transplantation with induction therapy. *Clin Nephrol*. 2006 Feb;65(2):103-112.
 128. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009 Jun;14(3):231-239.
 129. Van Slyke DD. The effects of shock on the kidney. *Ann Intern Med*. 1948; 28(4):701-722.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gabriela Najbar, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Perioperativer Verlauf und Risikofaktoren zur Entwicklung von Ischemic Type Biliary Lesions nach Lebertransplantation“ 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.

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

Datum

Unterschrift

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

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

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Volker Schmitz, Herrn Michael Hippler-Benscheidt und Frau Dr. med. Rosa Schmuck für die Bereitstellung des Themas und die immer freundliche, hilfsbereite und sehr gute wissenschaftliche Betreuung.