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

DISSERTATION

Leberlebendspende an der Charité - Kurz- und langfristige Folgen sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität der Spender

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sascha Ketzel
aus Zwickau

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt **5**

Abstrakt (deutsch) 5

Abstract (englisch) 7

1. Einleitung **8**

1.3 Meilensteine der Transplantationschirurgie 8

1.4 Stärken und Schwächen der Leberlebendspende 17

1.5 Lebensqualität und Zufriedenheit nach Leberlebendspende 19

1.6 Ablauf der Leberlebendspende an der Charité 20

1.7 Operationstechnik der Leberlebendspende 25

1.8 Ziele der Arbeit 30

2 Patienten und Methoden **32**

2.1 Patientenkollektiv 32

2.2 Datenerfassung 32

2.3 Zeitliche Einordnung der Komplikationen 33

2.4 Definition der Schweregrade von Komplikationen 33

2.5 Komplikationsklassifizierung 34

2.6 Definition der Beziehungsgrade zwischen Spendern und Empfängern 36

2.7 Lebensqualität nach Leberlebendspende 36

2.8 Statistische Analyse 38

3 Ergebnisse 40

3.1 Spenderkollektiv 40

3.2 Zeitliche Entwicklung der Leberlebendspende an der Charité 41

3.3 Transplantationsindikationen 42

3.4 Komplikationsschwere nach Leberlebendspende 44

3.5 Komplikationen nach Leberlebendspende 51

3.6 Einfluss der klinischen Folgen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität 62

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse 70

4 Diskussion 71

4.1 Methoden 71

4.2 Zeitliche Entwicklung der Leberlebendspende an der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow Klinikum 72

4.3 Verwandtschaftsbeziehungen der Spender zu den Empfängern 73

4.4 Geschlechterverteilung 74

4.5 Verlauf der Spender an der Charité 74

4.6 Risikofaktoren - Charité und international 79

4.7 Lebensqualität nach Leberlebendspende 81

4.8 Zusammenfassung und Ausblick 84

5 Abbildungsverzeichnis 86

6 Literaturverzeichnis 91

7 Eidesstattliche Versicherung 100

8 Lebenslauf 101

9 Danksagung 102

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund: In Zeiten des anhaltenden Mangels an postmortal gespendeten Organen ist die Leberlebendspende ein einzigartiges Instrument zur Bereitstellung geeigneter Transplantate für andernfalls unheilbar erkrankte Patienten. Zwar sind die klinischen Folgen der Leberlebendspende bereits untersucht worden, ihr Einfluss auf die langfristige Lebensqualität der Spender ist jedoch noch weitgehend unerforscht.

Methoden: In einer retrospektiven Auswertung wurden die Komplikationen der von 1999 bis 06/2013 an der Charité behandelten Leberlebendspender untersucht, und im Anschluss ihr Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität analysiert. Es wurden dabei sowohl die im postoperativ stationären Verlauf als auch im 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum aufgetretenen Komplikationen erfasst. Die Daten zur Lebensqualität basierten auf einer 2013 durch Katharina Grüttner postalisch durchgeführten Erhebung mittels Gesundheitsfragebogen (SF-36).

Ergebnisse: Von 1999 bis 06/2013 erfolgten 140 Leberlebendspenden. Die postoperativ stationäre Phase konnte bei allen 140, der 12-monatige Langzeitbeobachtungszeitraum bei 137 Spendern nachvollzogen werden. Informationen zur Lebensqualität lagen zu 39 Spendern vor. Über den Gesamtbeobachtungszeitraum von einem Jahr hatten 69 Spender (50%) keine, 45 Spender (33%) leichte sowie 23 Spender (17%) schwere Komplikationen. Die Gesamtmortalität betrug 0 Prozent. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Spender zeigte sich im Vergleich zur Normalbevölkerung stets stabil und war für Spender des linkslateralen Leberlappens sowie Spender mit komplikationslosen Verläufen in einigen Dimensionen sogar signifikant besser. Spender des rechten Leberlappens hatten im Vergleich mit Spendern des kleineren linkslateralen Leberlappens ein höheres Risiko für schwere Komplikationen ($p=0,026$) sowie eine niedrigere Lebensqualität ($p=0,034$), welche jedoch die Werte der Normalbevölkerung nicht unterschritt ($p>0,05$). Spender mit schweren Komplikationen zeigten im langfristigen Verlauf eine niedrigere Lebensqualität als Spender mit leichten bzw. keinen Komplikationen ($p=0,028$), unterschieden sich jedoch ebenfalls nicht von der Normalbevölkerung ($p>0,05$).

Diskussion: Es wurde erstmals der Einfluss der klinischen Folgen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Leberlebendspende analysiert. Da die Erhebung der Lebensqualität einmalig nach der Transplantation erfolgte, können derzeit keine abschließenden Aussagen zur

Veränderung im Rahmen der Lebendspende getroffen werden. Die im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Lebensqualität der Spender des kleineren linkslateralen Leberlappens bzw. der komplikationslosen Spender legen jedoch nahe, dass Leberlebendspender präoperativ über eine überdurchschnittlich gute Lebensqualität verfügen, und diese im Rahmen der Transplantation langfristig unbeeinflusst bleibt. Die Spende des rechten Leberlappens sowie im Verlauf auftretende schwere Komplikationen scheinen zu einer leichten Reduktion der Lebensqualität zu führen, die allerdings die Lebensqualität der Normalbevölkerung nicht unterschreitet. Um genauere Aussagen zur Entwicklung treffen zu können, sollte zukünftig die Lebensqualität sowohl präoperativ als auch wiederholt im postoperativen Verlauf erhoben werden. Gegenwärtig ist die Leberlebendspende somit ein unersetzbares Instrument mit ausgezeichneten Langzeitergebnissen.

Abstract (englisch)

Introduction: During periods of an ongoing shortage of deceased donor transplants, living donor liver transplantation (LDLT) is a unique method to provide treatment for otherwise past cure patients. Although clinical complications of living donors have been evaluated before, little is known about their long-term effect on donors' quality of life.

Methods: In a retrospective study complications of all donors in the LDLT-Program in Berlin from 1999 to 06/2013 have been evaluated, and following their effect on health related quality of life (HRQoL) was analyzed. For clinical complications this study included the postoperative inpatient treatment, as well as the subsequent 12-month long-term period. Data on HRQoL were based on a postal health survey (SF-36) carried out by Katharina Grüttner in 2013.

Results: There have been 140 LDLTs from 1999 to 06/2013. The postoperative inpatient treatment was collected for all 140, the 12-month long-term period for 137 donors. HRQoL was known for 39 donors. Within the total observation period 69 (50%) donors had no, 45 (33%) had mild and 23 (17%) had severe complications. There has been no donor mortality. Donor HRQoL at all times remained stable compared to the normal population and in some categories showed significant better results for left lateral lobe donors and donors without complications. Donors of the right lobe showed higher risk of developing severe complications (p=0,026) and had a lower HRQoL compared to the left lateral lobe donors (p=0,034), however no difference in comparison to normal population was observed. Donors with severe complications showed lower HRQoL compared to donors with no or mild complications (p=0,028), however there was once more no difference in comparison to normal population (p=0,105).

Conclusion: For the first time we evaluated the effect of clinical complications on the long-term HRQoL after LDLT. Since the health survey was only carried out onetime after the transplantation, no final statement can be made about changes in HRQoL over time. Still the increased levels in HRQoL within left lateral lobe donors and donors with no or only mild complications prompt that living donors present above average HRQoL before the transplantation, which remains unreduced in the long-time period. Transplantation of the right lobe and severe complications seem to decrease HRQoL slightly, however not coming below the average in normal population. For extensive statements coming donors' HRQoL should be evaluated prior to transplantation and several times afterwards. Thus LDLT is an irreplaceable instrument with excellent long-term outcomes.

1. Einleitung

Aufgrund der guten Ergebnisse wurde 1983 das Verfahren der Lebertransplantation zur Behandlung des irreversiblen Leberschadens im Rahmen der „National Institute of Health Consensus Development Conference“ in den USA als etabliertes Therapieverfahren anerkannt, und hat sich seitdem auch international als Standardtherapie etablieren können [1]. Durch die Transplantation werden heute auf Seiten der Transplantatempfänger 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten von 91 bzw. 82 Prozent erreicht [2]. Die im Verlauf zunehmende Anwendung hat jedoch bereits in den 1990er Jahren zu einem wachsenden Missverhältnis von zur Verfügung stehenden Spenderorganen und zur Lebertransplantation gelisteten Patienten geführt [3], so dass die Wartezeiten der potenziellen Empfänger anstiegen, und gerechte Verteilungsregeln aufgestellt werden mussten [4]. Trotz moderner Allokationsverfahren für postmortal gespendete Organe besteht jedoch weiter, aufgrund des Spendermangels, eine hohe Sterblichkeit von Patienten auf der Warteliste [5]. Die Leberlebendspende, die sich mittlerweile ebenfalls bei geeigneten Patienten als sichere Alternative entwickelt hat, ist ein vielversprechendes Verfahren dieses Problem zu adressieren. Der Entschluss zur Leberlebendspende ist jedoch eine weitreichende und höchst persönliche Entscheidung in einer oft schwierigen Lebenssituation auch und vor allem für den potenziellen Organspender. Ziel dieser Arbeit war daher die erstmalige umfassende Evaluierung der Spender nach Leberlebendtransplantation an der Charité, um so den in Frage kommenden Spendern sowie den sie betreuenden Ärzten eine bessere Entscheidungsgrundlage für zukünftige Transplantationen zu bieten.

Die folgenden Abschnitte sollen einen Überblick über die Entwicklung sowie den aktuellen Stand der Transplantationsmedizin im Bereich der Lebertransplantation geben.

1.1 Meilensteine der Transplantationschirurgie

1.1.1 Die Anfänge der Transplantationschirurgie

Bereits der Beginn der Transplantationsmedizin stand im Zeichen der Lebendspende. So war die erste längerfristig erfolgreiche Transplantation eines soliden Organs eine Nierenlebendspende, welche durch Joseph Murrays Team 1954 in Boston zwischen zwei Zwillingsbrüdern durchgeführt wurde. Die paarige Nierenanlage erlaubte dabei eine im Vergleich chirurgisch einfache Entnahme und Transplantation einer kompletten Niere [6]. Aufgrund der solitären Leberanlage stand diese relativ einfache Option im Falle einer Lebertransplantation nicht zur

Verfügung und die Lebertransplantation war daher für lange Zeit auf Leichen als Organspender angewiesen. Dabei wurde erstmals 1963 eine menschliche Leber durch T. E. Starzls Team in Denver transplantiert, wobei diese Pionierphase der Lebertransplanatation vor allem aufgrund des Fehlens einer potenten, eine Abstoßung verhindernden, Imuunsuppression, zunächst wenig erfolgreich war. Das Überleben der ersten 3 Patienten betrug lediglich 22, 7 bzw. 0 Tage, woraufhin das Transplantationsprogramm aufgrund der unbefriedigenden Ergebnisse zunächst eingestellt wurde [7]. Auch weitere in Boston sowie Paris durchgeführte Transplantationen führten zu keinem verlängerten Überleben der Organempfänger [8], [9]. Erst 1967 wurde erstmals ein Überleben von zumindest 9 Monaten durch Starzls Team erreicht [10]. Aufgrund der weiter insuffizienten Immunsuppression, konnte jedoch auch in den darauf folgenden Jahren die Überlebenswahrscheinlichkeit nur wenig gesteigert werden, und so betrug bei 111 von Thomas Starzls Team bis 1976 durchgeführten Lebertransplantationen das 1-Jahresüberleben nur unbefriedigende 28 Prozent [11]. Hauptgrund hierfür waren akute sowie chronische Transplantatabstoßungen. Dabei musste stets das Risiko der Abstoßung streng gegenüber dem Risiko von opportunistischen Infektionen sowie der Toxizität der zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva (v.a. Azathioprin und Kortikosteroide) abgewogen werden, wodurch eine adäquate Immunsuppression nur selten gelang. Erst mit der Entdeckung und Einführung des Calcineurin-Inhibitors Cyclosporin A in den späten 70er Jahren durch die Firma Sandoz (heute Novartis) stand schließlich ein hinreichend effektives sowie sicheres Immunsuppressivum zur Verfügung, welches das Langzeitüberleben deutlich erhöhte [12]. Durch diese pharmakologische Innovation, aber auch weitere chirurgische Fortschritte, entwickelte sich die Lebertransplantation, wie auch die Transplantation anderer solider Organe (Herz, Niere), in den darauffolgenden Jahren zu dem weltweit anerkannten und weit verbreiteten Therapieverfahren wie wir es heute kennen [13].

Aufgrund der wachsenden Erfolge der Transplantationsmedizin sowie der damit einhergehenden häufigeren Durchführung entwickelte sich die zu geringe Anzahl von zur Verfügung stehenden Spenderorganen zu einem zunehmenden Problem [3]. Einen ersten Lösungsansatz dafür bot die von dem deutschen Chirurgen Rudolf Pichlmayr bereits 1988 an der Medizinischen Hochschule Hannover erstmals durchgeführte Teil-(Split-)Lebertransplantation, bei der ein Spenderorgan geteilt und im Anschluss auf zwei Empfänger aufgeteilt werden konnte [14]. Im Rahmen dieser Splitlebertransplantation konnten Erfahrungen mit der Trennung der Lebersegmente und

anschließenden Reanastomosierung der Gefäße sowie Gallengänge gesammelt werden. Eine Besonderheit dabei ist die nicht gleiche Verteilung der Leberparenchymmenge auf linken und rechten Leberlappen, so dass der linke, kleinere Leberlappen sich in der Regel nur zur Transplantation kleiner Patienten (i.d. R. Kinder) eignet. Ein Jahr später gelang schließlich, nach zunächst gescheiterten Versuchen [15], in Australien erstmals eine Leberlebendspende. Dabei spendete eine 29-jährige Mutter die linkslateralen Lebersegmente II und III an ihren 17 Monate alten Sohn, welcher an einer biliären Atresie litt [16].

1.1.2 Leberlebendspenden nach 1990

In Deutschland begann die Entwicklung der Leberlebendspenden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, wo 1991 die erste Transplantation durch den damaligen chirurgischen Chefarzt Christoph Broelschs und sein Team durchgeführt wurde. In den darauffolgenden 13 Monaten wurde dort bei den ersten 20 durchgeführten Lebendspenden eine 1-Jahres-Überlebensrate der Transplantatempfänger von über 85 Prozent erreicht [17]. Heute ist die pädiatrische Leberlebendspende, bei der die Transplantation des kleineren linkslateralen Leberlappens (Segmente II+III) von einem Erwachsenen auf ein Kind erfolgt, ein international etabliertes und anerkanntes Verfahren mit exzellenten Langzeitüberlebensraten der Organempfänger von über 90 Prozent [18].

Anders als bei der pädiatrischen Leberlebendspende kommt bei erwachsenen Patienten mit Leberversagen in der Regel nur der deutlich größere rechte Leberlappen (Segment V bis VIII) in Frage, da das für eine erfolgreiche Transplantation notwendige Lebervolumen Erwachsener das von Kindern meist deutlich übersteigt [19]. Zunächst unternommene Versuche der adulten Leberlebendspende, bei der ein linker Leberlappen von einem großen Erwachsenen (s.g. „large-body-size-donor“) an einen kleinen Erwachsenen (s.g. „small-body-size-recipient“) transplantiert wurde, waren so komplikationsreich, dass sie sich nicht durchsetzen konnten und bis heute eine Ausnahme darstellen [20].

Der Weg zur adulten Lebendspende, bei der die Übertragung des rechten Leberlappens von einem Erwachsenen auf einen anderen erfolgt, wurde wegweisend durch eine 1992 in Japan durchgeführte Lebertransplantation bereitet. Dabei erfolgte die Lebelebendspende von einer gesunden Mutter an ihre an Gallengangsatresie erkrankte Tochter. Nachdem sich intraoperativ die zuvor angiografischen erhobenen Befunde nicht bestätigen ließen und aufgrund von

Abweichungen der arteriellen Versorgung eine Transplantation des linkslateralen Leberlappens nicht ohne größeres Risiko möglich schien, entschloss man sich intraoperativ zur erstmaligen Durchführung einer Lebendspende des rechten Leberlappens. Die Operation verlief äußerst zufriedenstellend, und auch mehr als 2 Jahre nach dem Eingriff zeigten sich die Empfängerin, aber vor allem auch die Spenderin in guter gesundheitlicher Verfassung [21]. Heute sind sowohl die pädiatrische als auch adulte Leberlebendspende ein an großen Transplantationszentren regelmäßig durchgeführter Eingriff. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 58 Leberlebendspenden an deutschen Zentren für Transplantationsmedizin durchgeführt, was einem Anteil von 6,2 Prozent an allen in Deutschland durchgeführten Lebertransplantationen entspricht [22].

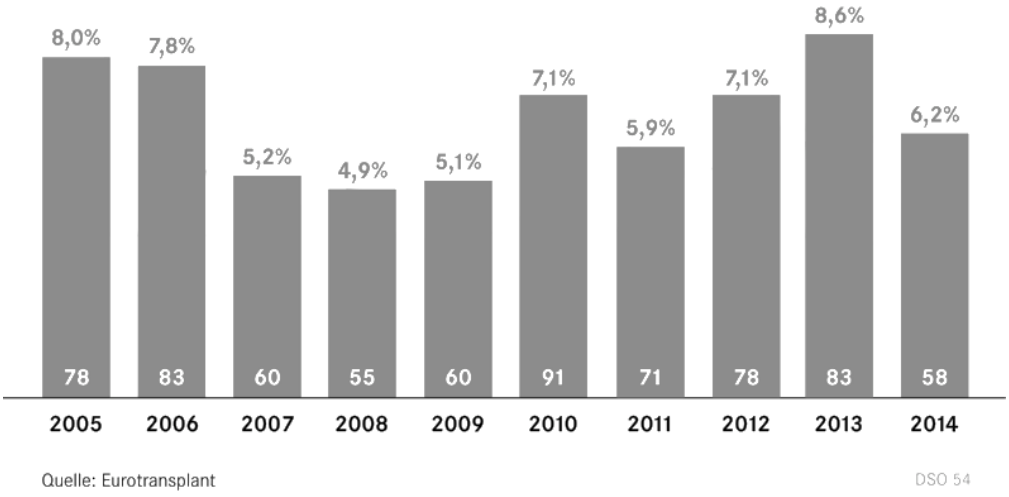

Abbildung 1: Anteil der Leberlebendspenden an allen in Deutschland von 2005 bis 2014 durchgeführten Lebertransplantationen [23].

Die Gründe für den, trotz sinkender Spenderzahölen, anhaltend niedrigen Anteil von Lebendspenden in Deutschland (Abbildung 1) sind vielschichtig. Zum einen kommen aufgrund des Eingriffsrisikos für den Spender gemäß des deutschen Transplantationsgesetzes nur dem Empfänger sehr nahe stehende Personen in Betracht [24]. Des Weiteren wird innerhalb dieser Gruppe, um das operative Risiko bestmöglich zu reduzieren, ein sehr strenger Evaluationsalgorithmus angewandt. Weit verbreitete Vorerkrankungen wie Übergewicht, das Vorliegen einer Fettleber (Steatosis Hepatis) oder aber große abdominale Voroperationen führen dabei bereits zum Ausschluss potenzieller Spender [25]. Darüber hinaus muss präoperativ sichergestellt werden, dass auch nach Entnahme eines hinreichend großen Transplantats für den Empfänger, dem Spender ausreichend viel Lebervolumen bleibt [26]. Eine vorbestehende

Steatosis Hepatis sowie problematische Transplantatvolumina zählen insgesamt zu den häufigsten Ablehnungsgründen von potenziellen Spendern [27], [28]. Durch die nicht selten notwendige Resektion von bis zu 70 Prozent des Lebervolumens des Spenders bei der adulten Leberlebendspende hat die präoperative Spenderevaluation und perioperative Therapie einen besonderen Stellenwert zur Vermeidung von Komplikationen gewonnen [27], [28]. Die genauen Abläufe dieser präoperativen Spendervorbereitung werden im Teil „1.4.2 Spenderevaluation“ weiter erläutert.

Aufgrund der mangelnden soziokulturellen Akzeptanz des Hirntodkonzeptes sowie der oft engen familiären Bindungen ist die Leberlebendspende in asiatischen Ländern wie zum Beispiel Japan oder Südkorea deutlich verbreiteter als in Deutschland, und mit einem Anteil von mitunter über 85 Prozent weitaus häufiger als die Leichenspende [29].

1.1.3 Aktuelle Situation und Probleme der Lebertransplantation

Die zunehmende Etablierung der Lebertransplantation als Therapie der Wahl bei irreversiblen Leberschäden führte zu einem raschen Anstieg der in Frage kommenden Organempfänger. Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Spenderorgane konnte jedoch nicht im gleichem Maße gesteigert werden [3].

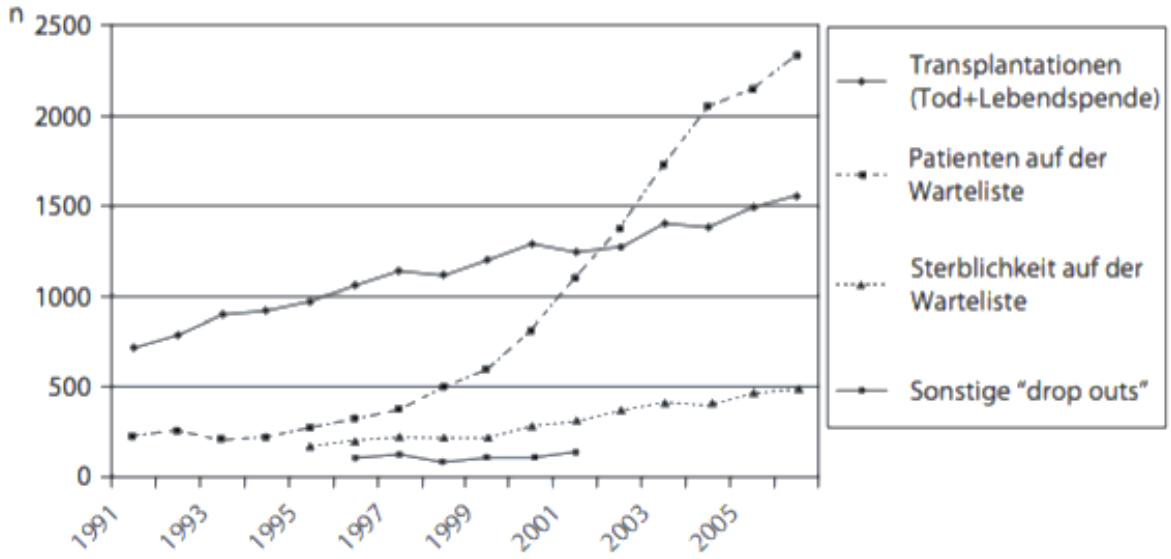

Abbildung 2: Zur Lebertransplantation gelistete Patienten, durchgeführte Transplantationen sowie wartelistenbezogenen Mortalität von 1991 bis 2007 im Eurotransplant-Gebiet [30].

Ab der Jahrtausendwende entwickelte sich eine zunehmende Differenz zwischen den durchgeführten Transplantationen und den sich auf der Warteliste befindlichen Patienten (Abbildung 2). Nach den 2012 in Deutschland bekannt gewordenen Manipulationen bei der Organverteilung sank das öffentliche Vertrauen in die Transplantationsmedizin und somit die Spenderbereitschaft zudem deutlich [31], [32]. Zwar waren die Neuanmeldungen zur Lebertransplantation 2014 ebenfalls rückläufig, sie lagen jedoch noch immer erheblich über der Anzahl der durchgeführten Transplantationen [33] (Abbildung 3).

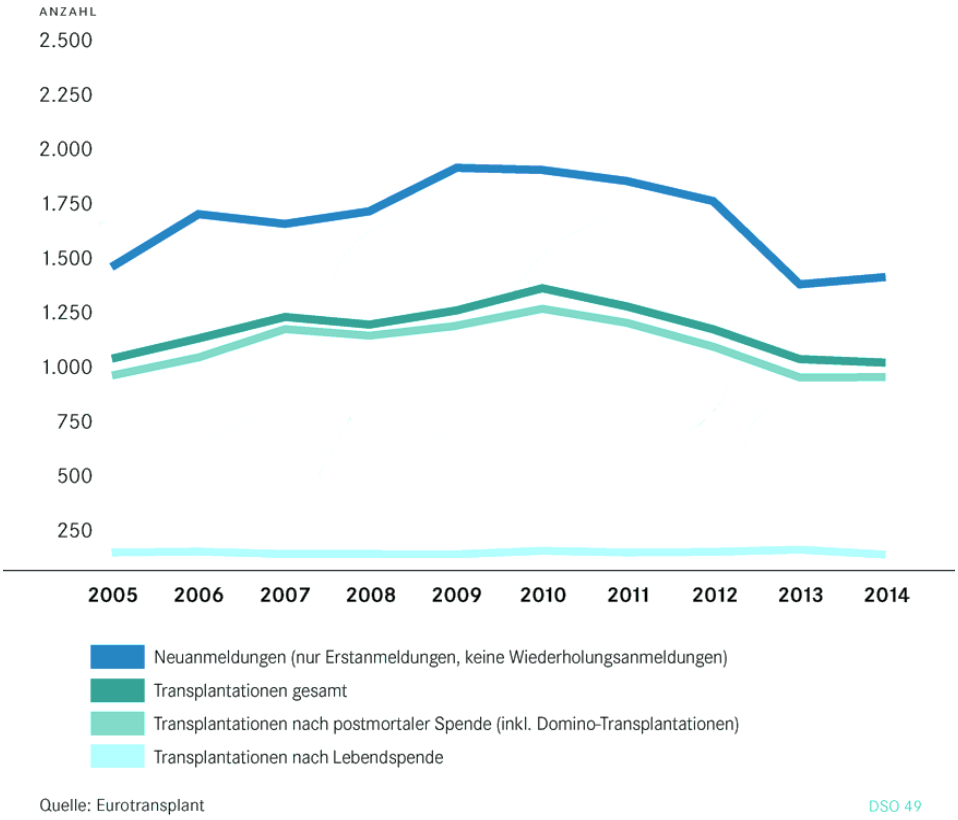

Abbildung 3: Anzahl der Neuanmeldungen, gesamten Transplantationen, Transplantationen nach postmortaler Spende sowie Transplantationen nach Lebendspende in Deutschland von 2005 bis 2014 [33].

In Deutschland, Österreich, Ungarn, Slowenien, Kroatien sowie den Benelux-Staaten ist heute die 1967 gegründete Stiftung „Eurotransplant“ als Vermittlungsstelle für postmortal gewonnene Spenderorgane verantwortlich [34]. Die Verteilung von Lebern richtet sich dabei nicht, wie bei bespielweise bei terminalen Nierenerkrankungen, hauptsächlich nach der Wartezeit und den Erfolgsaussichten, sondern ausschließlich nach der Dringlichkeit der Transplantation, die sich wiederum an der Schwere der Erkrankung orientiert. Diese wird in Deutschland seit 2006 durch

den MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease) reflektiert [30]. Dieser Score beschreibt die zu erwartende Mortalität für die folgenden 3 Monate und leitet sich dabei von den einfach im Blut zu bestimmenden Werten von Bilirubin, Kreatinin sowie der plasmatischen Gerinnung (Quick/INR) ab. Dabei kann sich rechnerisch ein Wert zwischen 6 und 40 ergeben. Je höher der Wert, desto größer ist das Risiko in den folgenden 3 Monaten zu versterben und somit die Dringlichkeit der Transplantation [34].

Bei einigen Grunderkrankungen, die nicht gut durch diese Klassifikation eingestuft sind, werden, um die Chance auf eine Transplantation zu erhöhen, Bonuspunkte zur Erreichung eines Sonderstatus, dem sog. Standard-Exceptional-MELD, vergeben. Einen solchen Sonderstatus erhalten beispielsweise Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), um bei ihnen das Risiko einer Tumorprogression während der Wartezeit zu vermindern. Die Einführung des Standard-Exceptional-MELD führte zu einem sprunghaften Anstieg von Transplantationen bei der Indikation HCC (Abbildung 4).

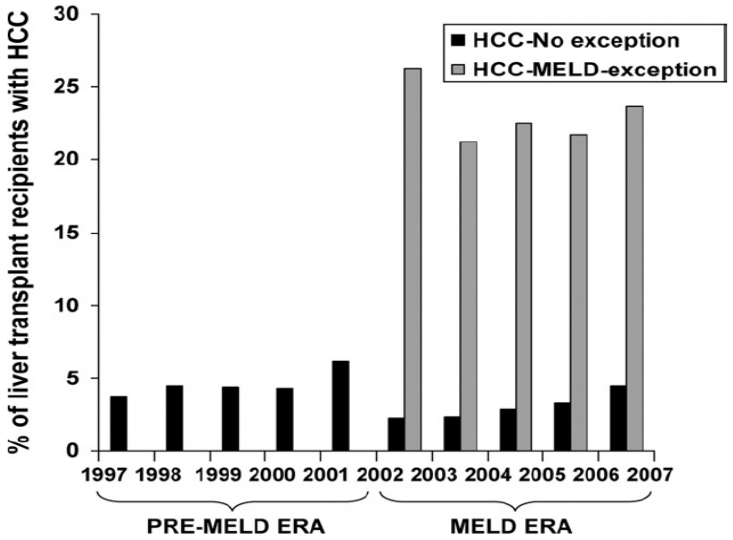

Abbildung 4: Anteil der Lebertransplantationen an Empfänger mit hepatozellulären Karzinom (HCC) von 1997 bis 2007 in den USA [35].

So stieg der Anteil der Transplantatempfänger mit hepatozellulären Karzinom an allen durchgeführten Lebertransplantationen nach Einführung des Standard-Exceptional-MELD in den USA von circa 5 auf über 20 Prozent [35]. Ein wichtiges Kriterium bei diesen Patienten ist jedoch, dass der Tumor innerhalb bestimmter Grenzen, den sogenannten Mailand Kriterien, liegt. Basierend auf einer Publikation von Mazzaferro et al. fand sich, dass mit zunehmender Größe

und Anzahl der Tumorknoten das Überleben nach einer Transplantation sank. Im Angesicht des bestehenden Organmangels wurden diese Kriterien, bis zu denen Patienten noch auf die Warteliste gesetzt und transplantiert werden dürfen, schließlich willkürlich festgelegt. So sind nur maximal drei Knoten jeweils nicht größer als 3cm bzw. ein Knoten nicht größer als 5cm zulässig. Eine Makroinvasion von Gefäßen sowie eine extrahepatische Tumormanifestation sind ebenfalls Ausschlusskriterien. Patienten, die entsprechend dieser Mailand Kriterien transplantiert werden, haben gemäß verschiedener Kohortenstudien ein mittleres 5-Jahresüberleben von 65 – 78 Prozent [36]. Trotz der Einführung des Standard-Exceptional-MELD können Patienten mit HCC oft nicht rechtzeitig ein postmortales Organ zugeteilt werden, da sie entweder zuvor versterben, oder aufgrund eines Tumorprogresses außerhalb der Mailand-Kriterien fallen und infolgedessen von der Warteliste genommen werden müssen. Diese Patienten profitieren daher besonders von einer verkürzten Wartezeit, und machen einen hohen Anteil von erfolgreichen Leberlebendspenden aus [37]. Neben diesen auf dem MELD-Score basierenden Allokationsregeln existiert für besonders dringliche Fälle mit akutem Leberversagen das Instrument einer „High-Urgency“ (HU) - Listung. Im Rahmen dieser HU-Listung werden circa 15 Prozent aller Spenderorgane innerhalb kürzester Zeit bevorzugt an Patienten vermittelt, die ohne unmittelbare Transplantation mit hoher Wahrscheinlichkeit binnen weniger Tage versterben [38]. Ebenfalls bevorzugt vermittelt werden kombinierte Lebertransplantationen mit einem nicht-renalen Organ (Herz, Lunge, Dünndarm) [34].

Das in vielen Ländern gleichermaßen bestehende Problem des Organmangels wurde in Deutschland im Jahr 2012 noch durch die öffentlich gewordenen Manipulationsvorwürfe bezüglich der Organverteilung verstärkt. Dabei wurden einzelne deutsche Kliniken beschuldigt, Patientendaten dahingehend manipuliert zu haben, dass sie eine höhere Dringlichkeit erreichten und somit früher transplantiert wurden. Diese Ereignisse führten in Teilen der Bevölkerung zu einem Vertrauensverlust gegenüber der Transplantationsmedizin, wodurch sich die ohnehin niedrige Spendebereitschaft in den Folgemonaten deutlich verringerte [31], [39]. Dramatisch ist dieses Problem unter anderem dadurch, dass anders als beim Nierenversagen, bis heute im Falle eines Leberversagens keine hinreichend effektiven Organersatzverfahren zur Verfügung stehen [40]. Dies führt zu der hohen Mortalität während der Wartezeit. Die neuen Allokationsregeln, die vor allem die am schwersten erkrankten Patienten bevorzugen, adressieren genau dieses Problem, und konnten die Sterblichkeit auf der Warteliste signifikant senken (Abbildung 5) [41].

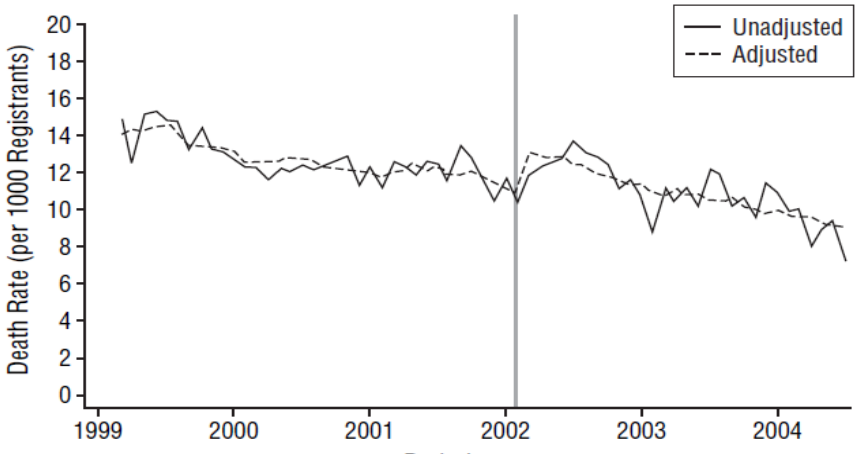

Abbildung 5: Wartelisten-Mortalität je 1000 Registrierte Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation von 1999 bis 2005 in den USA. Die vertikale Linie markiert die Einführung des MELD-Systems im Jahr 2002 in den USA [41].

Gleichzeitig führte der nun oft deutlich schlechtere Gesundheitszustand der Organempfänger zum Zeitpunkt der Transplantation jedoch auch zu einer Verdopplung der 1-Jahressterblichkeit nach Transplantation von zuvor 8,2% auf anschließend 17,4% (Abbildung 6) [41], [42].

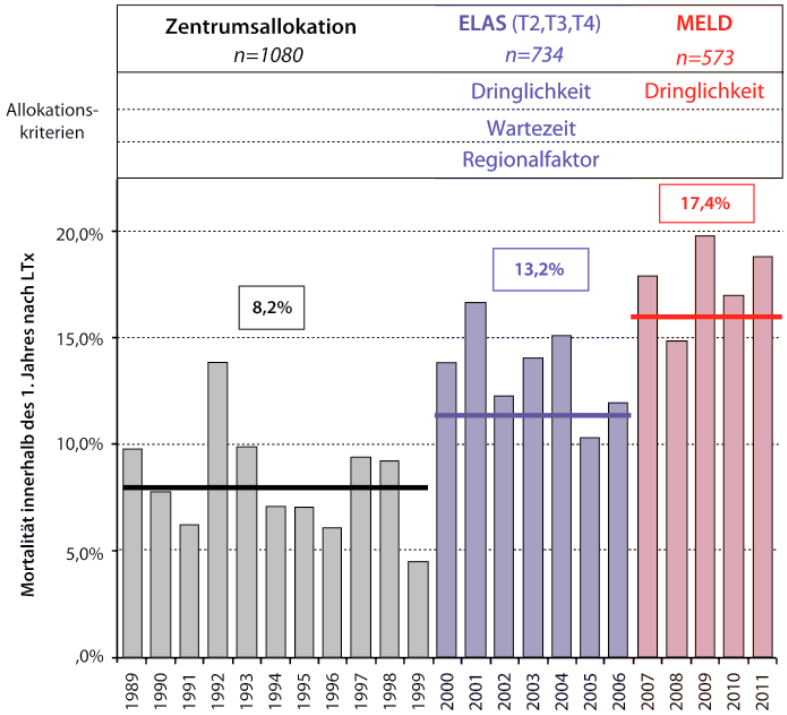

Abbildung 6: 1-Jahres-Mortalität nach Lebertransplantation an der Charité Universitätsmedizin Berlin von 1999 bis 2011 [42].

Zur Reduzierung des Organmangels werden die deutschen Krankenkassen seit 2012 vom Gesetzgeber dazu aufgefordert im Rahmen der „Entscheidungslösung“ ihre Mitglieder bezüglich einer Organspende zu informieren sowie ihre Spendebereitschaft regelmäßig abzufragen [24]. Vor Einführung dieses neuen Transplantationsgesetzes besaßen gemäß einer repräsentativen Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 22 Prozent der deutschen Bevölkerung einen Organspendeausweis. Innerhalb von 2 Jahren konnte dieser Anteil auf 35 Prozent gesteigert werden, wobei in 86 Prozent der Fälle die Zustimmung zur Organentnahme im Ausweis vermerkt wurde. In 7 Prozent der Fälle wurde eine weitere Person benannt, die gegebenenfalls über die Entnahme entscheiden soll, und lediglich 4 Prozent sprachen sich gegen die Entnahme aus. Die Hauptgründe für eine Ablehnung war die Sorge vor Missbrauch der Organe sowie die Angst, dass bei vorliegender Organspendebereitschaft von ärztlicher Seite nicht alles zur Rettung des eigenen Lebens unternommen werden würde. Mehr als die Hälfte (57%) der Befragten gaben allerdings noch immer an, sich „weniger gut“ oder „schlecht“ bezüglich der Organspende informiert zu fühlen [43].

In den letzten zwei Jahren stagnierte die Zahl der postmortalen Organspender auf insgesamt niedrigem Niveau bei circa 870 Spendern/Jahr, und konnte bis heute nicht mehr den Stand von 2011 (≈1200 Spender/Jahr) erreichen [44].

1.2 Stärken und Schwächen der Leberlebendspende

1.2.1 Stärken der Leberlebendspende

Gegenüber der Leichenspende, welche auf Hirntote Organspender angewiesen ist, bietet die Leberlebendspende die Möglichkeit den Kreis der in Frage kommenden Organspender um dem Erkrankten nahe stehende Personen sowie Familienangehörige zu erweitern [24]. Hierdurch können die sonst üblichen Wartezeiten, insbesondere bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen sowie Kindern, deutlich verkürzt werden [45]. So betrug bei zur Transplantation gelisteten Kindern, bei denen die Vermittlung eines Transplantats von geeigneter Größe eine besondere Herausforderung darstellt, die Wartelistenmortaliät vor Einführung der Lebendspende bis zu 24 Prozent [46]. Nach Etablierung der Lebendspende sowie der Split-Lebertransplantation konnte die Wartelistenmortalität hingegen beinahe eliminiert werden [47].

Durch den guten Gesundheitszustand der meist jüngeren Lebendspender sowie der erheblich kürzeren Ischämiezeiten stehen darüber hinaus qualitativ höherwertigere Spenderorgane als bei der Leichenspende zur Verfügung [48]. Auch der Risikofaktor des Hirntods, welcher unter anderem durch die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren sowie hämodynamischer Schwankungen das Transplantatüberleben negativ beeinflussen kann, wird durch die Lebendspende ausgeschlossen [49], [50]. Zusätzlich ermöglicht die in der Regel elektiv durchgeführte Lebendspende eine sorgfältige Abstimmung aller an der Transplantation Beteiligten. Somit besteht die Möglichkeit zur bestmöglichen Vorbereitung der nötigen Infrastruktur sowie zur Optimierung des Gesundheitszustands der Empfänger. Andererseits kann der Gesundheitszustand des Empfängers besonders bei akutem Leberversagen in einem Maße reduziert sein, dass der Patient die Wartezeit auf ein geeignetes postmortal gespendetes Organ mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht überleben würde. In diesen Fällen würde daher die Lebendspende besonders forciert, um rechtzeitig ein geeignetes Organ zur Verfügung zu stellen [51].

Das 5-Jahres-Transplantatüberleben nach Leberlebendspende liegt in Deutschland aufgrund der erwähnten Faktoren mit 58,9 Prozent höher als nach postmortaler Spende (53,4%) [52].

1.2.2 Schwächen der Leberlebendspende

Ungeachtet der genannten Vorteile hat sich der Anteil der Lebendspenden, trotz eines nochmals forcierten Organmangels, auch in den letzten Jahren weiter deutlich unter 10 Prozent gehalten [23]. Gründe dafür sind unter anderem in der hohen chirurgischen Komplexität des Eingriffes sowie der Tatsache zu sehen, dass stets auch ein gesunder Spender den Risiken einer OP ausgesetzt wird [48].

Darüber hinaus kommt auch nicht jeder Empfängerpatient für eine Leberlebendspende in Frage. So zeigte beispielsweise eine von Trotter et al. in den USA durchgeführte Kohortenstudie, dass sich von 100 erwachsenen Patienten mit terminalem Leberversagen, nur 49 als für die Leberlebendspende geeignet erwiesen. Zu den häufigsten Ausschlusskriterien zählten Komorbiditäten (Herzkreislauferkrankungen, die Notwendigkeit weiterer Transplantationen (Niere, Pankreas), Adipositas (BMI > 30 kg/m²), soziale Kontraindikationen (geringe Compliance, mangelnde Einsichtsfähigkeit, Suchterkrankungen) sowie unzureichende Kostendeckungen. Auch Patienten in stabilem Gesundheitszustand, bei denen eine

Leichenspende innerhalb der nächsten 4 Wochen zu erwarten war, wurden als für die Lebendspende ungeeignet erachtet, da in diesen Fällen einer zeitnahen Leichenspendeoption der potenzielle Spender vor den Risiken des Eingriffes zu bewahren war.

Von den 49 durch Trotter et al. als geeignet erachteten potenziellen Organempfängern war es bei 24 nicht gelungen eine Person mit ausreichender Spenderbereitschaft zu finden. Zehn weitere potenzielle Empfänger fanden zwar spendenbereite Personen, diese erwiesen sich jedoch im Zuge der Evaluation als ungeeignet. Somit gelang es in der beispielhaft untersuchten Kohorte schlussendlich bei 15 von 100 potenziellen Organempfängern eine Lebendspende-Transplantation durchzuführen [53]. Dies zeigt, dass auch die Leberlebendspende durch das Fehlen von medizinisch geeigneten sowie persönlich spendebereiten Personen ihr Potenzial zur Lösung des Organmangels nicht immer vollständig entfalten kann.

1.3 Lebensqualität und Zufriedenheit nach Leberlebendspende

Die Leberlebendspende ist untrennbar mit der Bereitschaft eines gesunden Menschen verbunden, sich für die lebenserhaltende Behandlung eines anderen selbst dem Eingriffsrisiko einer Organtransplantation zu unterziehen. Einen hohen Stellenwert nimmt daher der kurz-, aber vor allem auch der langfristige Verlauf des freiwilligen Spenders nach der Operation ein. Wichtig erscheint hierbei neben den klinischen Folgen auch die subjektiv empfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität. Schließlich spiegelt diese in besonderem Maße wider, welche Belastungen bzw. Einschränkungen von den klinischen Folgen auf das Leben der Spender im langfristigen Verlauf ausgehen.

In einer 2014 von Katharina Grüttner durchgeführten Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Leberlebendspende an der Charité Universitätsmedizin Berlin untersucht. Dabei zeigte sich bei der Auswertung der verschiedenen Unterpunkte (Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit sowie psychisches Wohlbefinden) eine in allen Dimensionen gleiche oder sogar höher eingeschätzte Lebensqualität gegenüber der Normalbevölkerung [54].

Eine systematische Übersichtsarbeit von Philippa Middleton über 214 Primärarbeiten beschäftige sich unter anderem mit der Zufriedenheit sowie den Einstellungen der Spender nach

erfolgter Transplantation. Gefragt nach der Motivation für eine Lebendspende, gab die Mehrheit (ca. 70%) an, nicht einer „Bitte“ des potenziellen Empfängers nachzukommen, sondern aus eigenem Antrieb zu handeln. Beinahe alle Spender (>95%) fühlten sich nicht unter Druck gesetzt, den Eingriff durchführen zu lassen. Drei eingeschlossene Studien zeigten, dass 29 bis 38 Prozent eine raschere Erholung nach der Entnahme erwartet hatten. Insgesamt 8 Studien befassten sich mit der Frage, ob die Spender nochmals in eine Transplantation einwilligen würden und kamen zu dem Ergebnis, dass 78 bis 100 Prozent (Median: 100%) der Spender wieder spenden würden [55]. Spender der Charité gaben in 96% der Fälle an, sich retrospektiv auch nochmals für eine Spende zu entscheiden [54].

1.4 Ablauf der Leberlebendspende an der Charité

1.4.1 Medizinrechtliche Ablauf der Spenderevaluation

Im Folgenden soll der allgemeine Ablauf der Spenderevaluation an der Charité im Überblick wiedergegeben werden. Den Rahmen dafür bildet in Deutschland seit dem 1. Dezember 1997 das „Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben - Transplantationsgesetz (TPG)“, welches zuletzt 2013 novelliert wurde [24]. Die Organentnahme ist dabei in Paragraph 8 festgelegt. Die übergeordneten Ziele dieses Evaluationsalgorithmus sind der Ausschluss eines möglichen Missbrauchs in Richtung Organhandel, eine Risikoreduktion für den Spender sowie die Vermittlung des bestmöglichen Organs für den Empfänger.

Sofern „die Übertragung des Organs [...] auf den vorgesehenen Empfänger nach ärztlicher Beurteilung geeignet ist, das Lebens dieses Menschen zu erhalten oder bei ihm eine schwerwiegende Krankheit zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder ihre Beschwerden zu lindern“ besteht die Indikation zur Transplantation [24]. Im Zuge dessen erfolgt zunächst die Meldung sämtlicher in Frage kommender Organempfänger an Eurotransplant, um so stets die Möglichkeit einer möglichen Leichenspende abzuklären, die dann der zur Zeit noch als risikoreicher erachteten Lebendspende vorzuziehen wäre. Sofern aufgrund unzureichender Dringlichkeitskriterien (MELD) in absehbarer Zeit keine geeignete Leichenspende verfügbar ist, kann die Möglichkeit einer Lebendspende geprüft werden (§ 8 Abs. (1) Punkt 3 des TPG). Hierzu erfolgt zunächst die Vorstellung des potenziellen Spenders in der Klinik für Transplantationsmedizin, um Ihm im Rahmen eines ärztlichen Gesprächs umfassende Informationen über den Ablauf, die damit einhergehenden Risiken sowie Erfolgsaussichten einer

Transplantation zu vermitteln.

Zunächst wird vorab jedoch die Blutgruppenkompatibilität überprüft. Sofern diese gegeben ist, werden dann in einem zweiten Schritt etwaige weitere medizinische Ausschlusskriterien (Fettleber, besondere Anatomie) überprüft. Die genaueren medizinisch notwendigen Untersuchungen finden sich aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit getrennt im nächsten Kapitel wieder (siehe 1.4.2).

Weitere Bedingung für die Transplantation ist gemäß Paragraph 8 Abs. 3 des TPG die Einwilligung von Spender und Empfänger in eine ärztlich empfohlene Nachbehandlung. Abgeschlossen wird die Evaluation durch die Vorstellung des Spenders vor der gemeinsamen Landes-Spendekommission der Ärztekammer Berlin sowie der Landesärztekammer Brandenburg. Diese stellt mit Hilfe einer ärztlichen Stellungnahme die Eignung des Spenders sowie die korrekte Aufklärung über Risiken und Erfolgsaussichten der Transplantation fest. Daneben ist es Aufgabe der Kommission gutachterlich Stellung zu nehmen, „ob begründete tatsächliche Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die Einwilligung in die Organspende nicht freiwillig erfolgt oder das Organ Gegenstand verbotenen Handeltreibens [...] ist“ [24]. Die Leberlebendspende ist auf Grund der ihr innewohnenden Invasivität für den Spender „darüber hinaus nur zulässig zum Zwecke der Übertragung auf Verwandte ersten oder zweiten Grades, Ehegatten, eingetragene Lebenspartner, Verlobte oder andere Personen, die dem Spender in besonderer persönlicher Verbundenheit offenkundig nahestehen“ [24]. Um diesen Aufgaben nachzukommen muss der Kommission gemäß dem Transplantationsgesetz „ein Arzt, der weder an der Entnahme noch an der Übertragung von Organen beteiligt ist, noch Weisungen eines Arztes untersteht, der an solchen Maßnahmen beteiligt ist, eine Person mit der Befähigung zum Richteramt und eine in psychologischen Fragen erfahrene Person angehören“ (siehe Paragraph 8 Abs. 3 TPG).

Dem potenziellen Spender ist stets zu vermitteln, dass er auch nach Abschluss des gesamten Evaluationsverfahrens bis zum Operationszeitpunkt das Recht behält, ohne Angabe von Gründen die Einwilligung schriftlich oder mündlich zu widerrufen.

1.4.2 Spenderevaluation

Hauptziel der Spenderevaluation ist die Gewährleistung einer möglichst sicheren Entnahme sowie damit sekundär die Bereitstellung eines geeigneten Transplantats für den Empfänger. Hierfür haben die verschiedenen Zentren, wenn auch nicht identische, so doch ähnliche Algorithmen etabliert [27], [28]. Allen gemein ist ein stufenweises Vorgehen, um durch zunächst nicht invasive Untersuchungen eine Vorauswahl zu treffen, und so potenzielle Spender nur unbedingt notwendigen Risiken auszusetzen sowie einen ökonomischen Umgang mit den Vorhandenen Ressourcen zu gewährleisten. Im Folgenden soll der Ablauf der medizinisch klinischen Spenderevaluation wie er auch an der Charité – Campus Virchow Klinikum durchgeführt wird im Überblick aufgezeigt werden.

Anamnese: Am Beginn steht die ausführliche Anamnese des Spenders im Hinblick auf Vorerkrankungen, der aktuellen Medikation, Voroperationen, (Medikamenten-)/Allergien, sowie möglichen Suchtverhaltens (Nikotin, Alkohol, sonstige Drogen) [56]. Kontraindikationen bestehen dabei, bis auf wenige Ausnahmen, bei malignen Tumoren sowie floriden (akut oder chronischen) Infektionen. Die bei älteren Patienten häufig bestehenden internistischen Erkrankungen wie beispielsweise ein arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus sind zusätzliche Risikofaktoren, die relative Kontraindikationen darstellen und in die kritische Einzelfallentscheidung einfließen.

Eine neue Studie von Goldaracena et al. hat gezeigt, dass ein hohes biographisches Spenderalter (vgl. ≥ 50 Jahre vs. <50 Jahre) weder zu einer signifikant erhöhten Mortalität noch Morbidität der Spender im Rahmen der Transplantation führt. Auch das kurz- sowie langfristige Überleben der Empfänger zeigte sich nicht signifikant vom Spenderalter abhängig [57]. Daher stellt ein hohes biographisches Spenderalter allein keine absolute Kontraindikation dar. Entscheidend ist viel mehr das biologische Alter und der damit einhergehende Gesundheitszustand sowie die Organfunktion des potenziellen Spenders.

Körperliche Untersuchung: Den nächsten Schritt bildet eine erste körperliche Untersuchung, welche auch die Erhebung von Körpergröße und Gewicht umfasst. Dabei sollte das Körpergewicht des Empfängers das des Spenders nicht um mehr als 30 Prozent übersteigen. Andernfalls reicht die Größe der transplantierten Teilleber und damit die Menge an transplantiertem Lebergewebe in der Regel nicht aus, um eine ausreichende Leberleistung beim

Empfänger zu gewährleisten [19].

Blutuntersuchung: Die Evaluierung des Spenders beinhaltet weiter eine ausführliche Blutuntersuchung. Diese dient unter anderem der Sicherstellung der Blutgruppenkompatibilität, die bei Leberlebendspenden gegeben sein sollte. Für die Bedeutung weiterer immunologischer Parameter (z.B. aus dem HLA System) gibt es aktuell, genau wie bei der Leichenspende, für die Leber im Gegensatz zur Niere keine ausreichende Evidenz [58], so dass eine routinemäßige Bestimmung nicht indiziert ist. Eine neuere Studie zeigte jedoch ein selteneres Auftreten von Graft versus Host Reaktionen bei guter HLA Kompatibilität, so dass immunologische Parameter in Zukunft zunehmend an Bedeutung gewinnen könnten [59].

Darüber hinaus werden Leber-, Nieren- sowie Schilddrüsenwert bestimmt. Vor allem die Leberwerte (Quick, Albumin, PCHE, ASAT, ALAT, Bilirubin, y-GT, alkalische Phosphatase) sind dabei von großer Bedeutung, um die Organfunktion des Spenders hinreichend einschätzen zu können. Daneben zählt auch eine umfangreiche Virusserologie (v.a. Hepatitis B + C) zu den Standarduntersuchungen. Bei weiblichen Spendern ist außerdem die Bestimmung von beta-HCG zum Ausschluss einer Schwangerschaft indiziert [19].

Psychosomatische Untersuchung: Die psychosomatische Untersuchung dient unter anderem der Beurteilung sowie Sicherstellung von Motivation und Freiwilligkeit der Spendeabsicht. Darüber hinaus werden die persönlichen Ressourcen bewertet, um die postoperative Fähigkeit zur Bewältigung des Eingriffs abschätzen zu können. Diese psychosomatische Abklärung ist gemäß des deutschen Transplantationsgesetzes eine Grundvoraussetzung für die Durchführung einer Lebendspende [24].

Apparative Diagnostik: Zum Ausschluss relevanter Vorerkrankungen wird eine Röntgen-Thorax Aufnahme, eine Lungenfunktionsdiagnostik sowie ein 12-Kanal Ruhe-EKG angefertigt. Des Weiteren wird mittels MRT (oder Computertomographie) das Volumen der Spenderleber sowie der einzelnen Lappen näherungsweise bestimmt. Um eine ausreichende Leberleistung zu gewährleisten sollte der Spenderlappen nicht weniger als 0,8 – 1 Prozent des Körpergewichts des Empfängers entsprechen [19]. Andererseits sollte der nach der Entnahme verbleibende Leberanteil nicht weniger als 30 Prozent des ursprünglichen Lebervolumens betragen, da bei einem Restvolumen von unter 30 Prozent unter anderem ein 4-fach erhöhtes Risiko bezüglich postoperativer Komplikationen für den Spender besteht [26]. In asiatischen Ländern, die

aufgrund der nicht etablierten Leichenspende sehr viel mehr operative Erfahrung auf dem Gebiet der Lebendspende haben, wurde in Fällen, in denen kein potenzieller Spender, der diese Voraussetzungen erfüllt, zur Verfügung stand, das Verfahren des „dual-grafts“ (engl. Zweifachtransplantat) angewandt. Hierbei wurde mit Hilfe von zwei Transplantaten (meist zwei Spender des linkslateralen Leberlappens) ausreichend Parenchym für einen Empfänger zur Verfügung gestellt. Da hierbei jedoch gleich zwei Spender einem Eingriffsrisiko ausgesetzt werden, sollte diese Methode auch nach Meinung der Chirurgen, die sie erstmals publiziert haben, nur nachrangig und in sehr selektionierten Patienten angewendet werden [60].

Zur Darstellung der Gefäß- sowie Gallengangsanatomie dient schließlich eine Magnetresonanz(chol)angiographie inklusive einer digitalen 3D-Rekonstruktion. Mit Hilfe dieser Aufnahme können mögliche Gefäß-/Gallengangsanomalien dargestellt und die Planung des operativen Vorgehens darauf abgestimmt werden.

Mögliche Zusatzuntersuchungen: Sollten nach der Routinediagnostik Zweifel an der Eignung des Spenders fortbestehen, sind eventuell zusätzlich invasivere Untersuchungen indiziert. Hierzu zählen in seltenen Fällen eine Leberpunktion, eine (digitale Subtraktions-) Angiographie (DSA)) sowie eine Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP).

Ergebnisse der Evaluation: Auf Grund der strengen Evaluations-Kriterien wird ein großer Teil der potenziellen Spender nicht zu Transplantation zugelassen. So erfüllten gemäß einer 2005 veröffentlichen Arbeit von Dirican et al. in der türkischen Universitätsklinik Inonu nur 106 (32%) von 330 potenziellen Spendern die notwendigen Kriterien zur Operation. Die häufigsten Gründe zur Ablehnung waren ein zu kleiner Leberlappen sowie eine zu ausgeprägte Leberverfettung [28].
Eine in der Universitätsklinik Essen im Jahr 2004 bei 700 potenziellen Spendern durchgeführte Erhebung zeigte noch geringere Erfolgsquoten. So konnte bei 622 untersuchten potenziellen Spendern des rechten Leberlappens, nur bei 89 (14%) der Eingriff tatsächlich durchgeführt werden. Bei den potenziellen Spendern des linkslateralen Leberlappens waren es zwar deutlich mehr, jedoch auch nur 22 (28%) von 78 potenziellen Spendern. Auch hier waren die häufigsten Gründe für eine Ablehnung ein zu kleines Transplantat sowie eine zu ausgeprägte Leberverfettung [27].

1.5 Operationstechnik der Leberlebendspende

1.5.1 Aufbau der Leber

Die Leber stellt mit einem Gewicht von 1,4-1,8 kg das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers dar. Umgeben von der bindegewebigen Glisson-Kapsel, wird sie oberflächlich durch das Gallenblasenbett in einen kleineren Lobus sinister sowie einen größeren Lobus dexter unterteilt. Für die Leberchirurgie relevant ist der segmentale Aufbau im Inneren des Organs. So kann die Leber anhand der Gefäßversorgung in 8 Segmente unterteilt werden. Es ist diese Form der getrennten Perfusion der einzelnen Segmente, welche die Entnahme einzelner Leberanteile unter Schonung des verbleibenden Parenchyms ermöglicht. Dabei teilt sich die an der Leberpforte eintretende portale Trias, bestehend aus dem Ductus hepaticus, der Arteria hepatica propria sowie der Vena portae hepatis, zunächst in zwei Äste auf, welche damit die Pars sinistra von der Pars dextra unterscheiden. Entsprechend der weiteren Bifurkationen bilden sich in der Pars sinistra die Segmente I, II, III und IV sowie in der Pars dextra die Segmente V, VI, VII und VIII [61].

1.5.2 Operationsverfahren zur Spende des rechten Leberlappens

Die sichere Organentnahme setzt sehr gute Kenntnisse und jahrelange Erfahrung im Bereich der Leberchirurgie voraus. Die meisten Chirurgen verfügen nicht nur über eine langjährige Erfahrung im Bereich der Lebertransplantation, sondern auch über fundierte Kenntnisse auf dem Gebiet der Tumorchirurgie, da die angewandten Operationstechniken von eben jener Tumorchirurgie abgeleitet sind. Im Folgenden soll das Operationsverfahren im Falle der häufiger durchgeführten Explantation des rechten Leberlappens im Überblick erläutert werden.

Die Operation erfolgt unter total-intravenöser-Anästhesie (TIVA) sowie in endotrachealer Intubation. Nach korrekter Lagerung auf dem Operationstisch um Gewebeschäden zu vermeiden, erfolgt die Anbringung von Wärmedecken um ein Auskühlen des Patienten zu verhindern. Anschließend wird zum Zeitpunkt des Hautschnitts eine Antibiotikaprophylaxe zusammen mit einem H2-Rezeptor-Antagonisten verabreicht, um so das Risiko für Infektionen sowie Stressulcera zu reduzieren. Eine medikamentöse Thrombembolieprophylaxe ist standardmäßig nicht indiziert, sollte jedoch beispielsweise bei weiblichen Spenderinnen mit hormoneller Kontrazeption durchgeführt werden.

Nach der Oberbauchlaparotomie wird zunächst eine orientierende Sonografie sowie Exploration durchgeführt. Den nächstfolgenden Schritt stellt die Cholezystektomie dar. Im Anschluss werden unter anderem das Ligamentum falciforme sowie das Ligamentum triangulare durchtrennt und die Leber vorsichtig mobilisiert. Es folgt die retrohepatische Trennung der Leber von der Vena Cava. Dabei werden kleine Venen (<0,5cm) bereits jetzt nahe der Vena cava ligiert. Größere Venen werden erst später gemeinsam mit der rechten Lebervene, die zunächst nur mittels einem Band markiert wird, abgeklemmt. Als nächstes erfolgt für kurze Zeit ein Hemi-Pringle-Manöver, um mit Hilfe der sich einstellenden Demarkationslinie (Abbildung 7) die genauen Lappengrenzen (Cantlie-Linie) abzugrenzen.

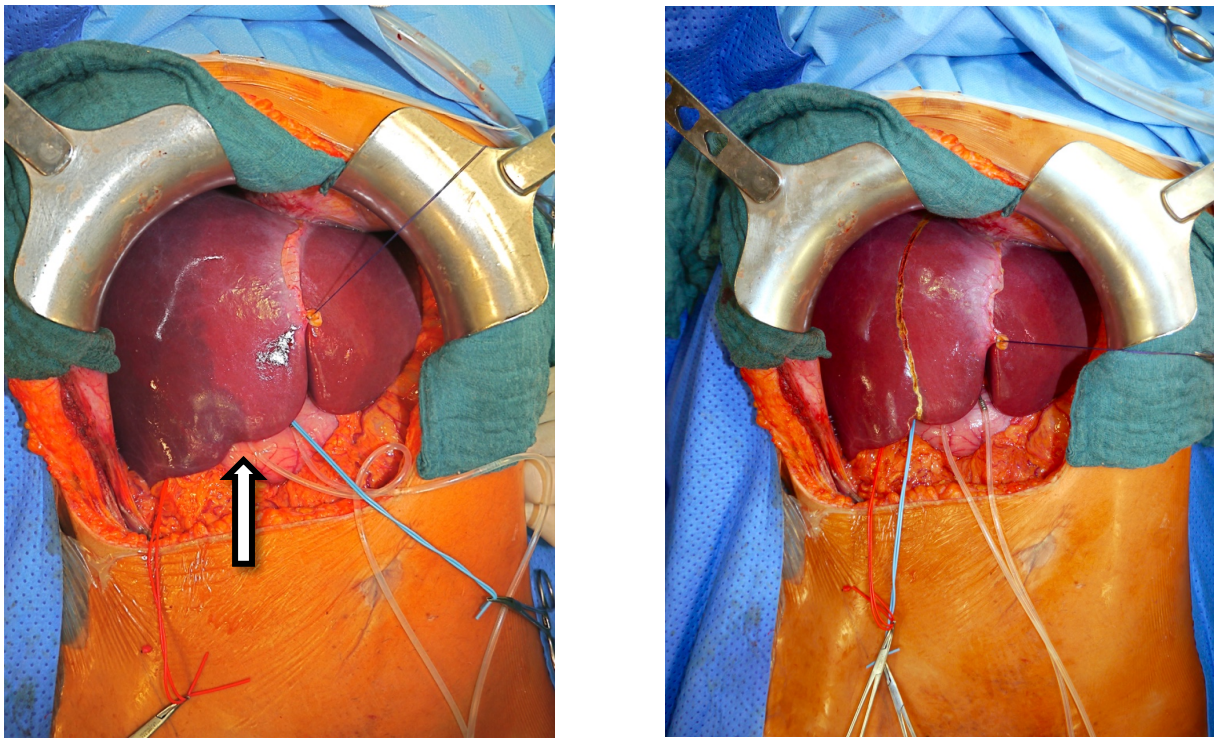

Abbildung 7: links: Demarkationslinie nach Hemi-Pringle-Manöver. Die Pfeilspitze markiert die Grenze von Pars dextra und Pars sinistra. rechts: Zustand nach Dissektion entlang der Cantlie-Linie.
Bildquelle: Aufnahme durch Sascha Ketzel + Anja Mühlisch

Die anschließende Parenchymdurchtrennung erfolgt nun mittels Ultraschalldissektor sowie bipolarer Koagulation. Zur Abgrenzung der Gallengänge erfolgt die Darstellung sowie Kanülierung des Ductus Cysticus mittels Katheter. Nach vorübergehender Abklemmung des Ductus Choledochus wird so über den eingebrachten Katheter ein Cholangiogramm zur Identifizierung der Gallengangsbifurkation erstellt (Abbildung 8). Das Auffinden dieser Bifurkation stellt einen für den Erfolg der Operation essentiellen Schritt dar, und hat mir größter

Sorgfalt zu geschehen. Schließlich wird der rechte Ductus hepaticus identifiziert und zusammen mit einer Leberparenchymbrücke zur Schonung des ihn umgebenden Gefäßplexus abgesetzt.

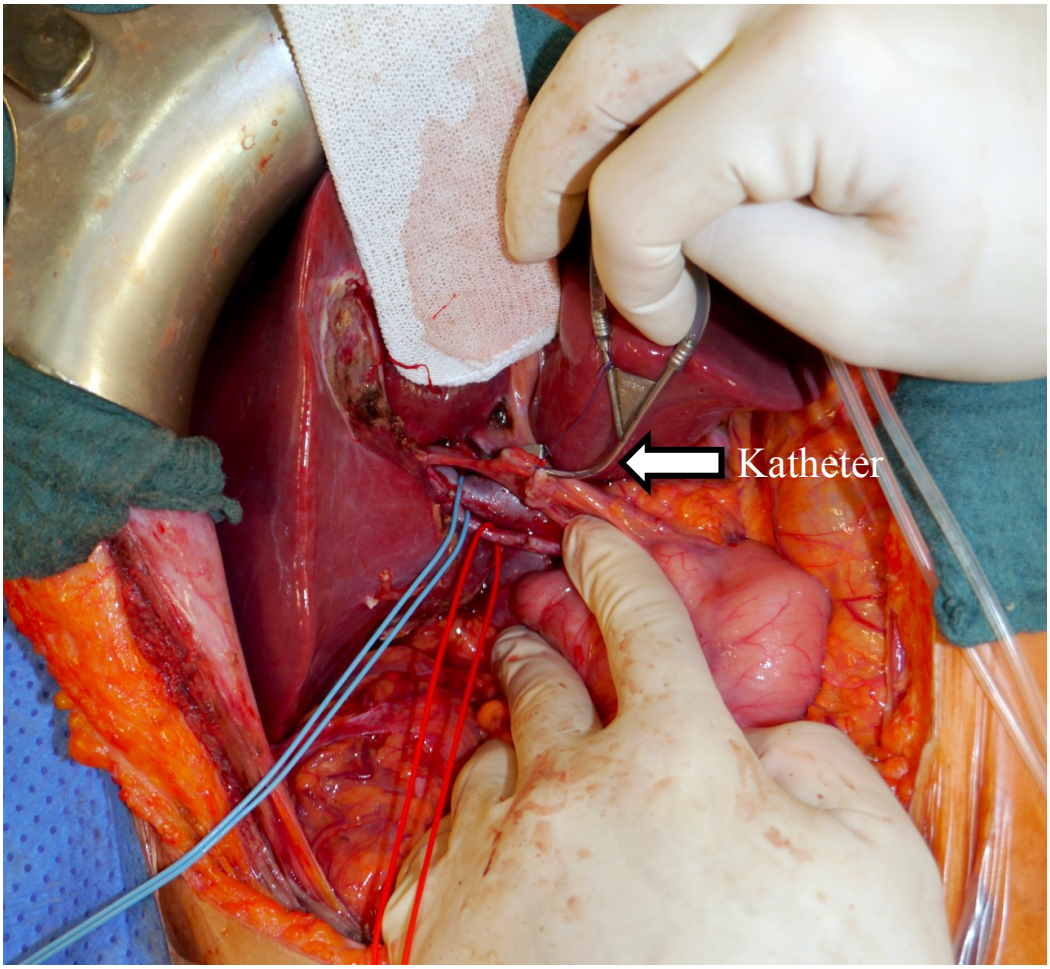

Abbildung 8: Intraoperativer Blick von ventral auf den Leberhilus mit portaler Trias.
Rote Schlinge = A. heaptica propria; Blaue Schlinge = V. portae; Kanülierung des D. cysticus.
Bildquelle: Sascha Ketzel + Anja Mühlisch

Nach Abschluss der Parenchymdurchtrennung werden nun der Ramus dexter der Arteria hepatica propria sowie die rechte Portalvene durchtrennt. Auch die rechte sowie die mittlere Lebervene werden abgesetzt und schließlich der rechte Leberlappen dem Spender entnommen (Abbildung 9).

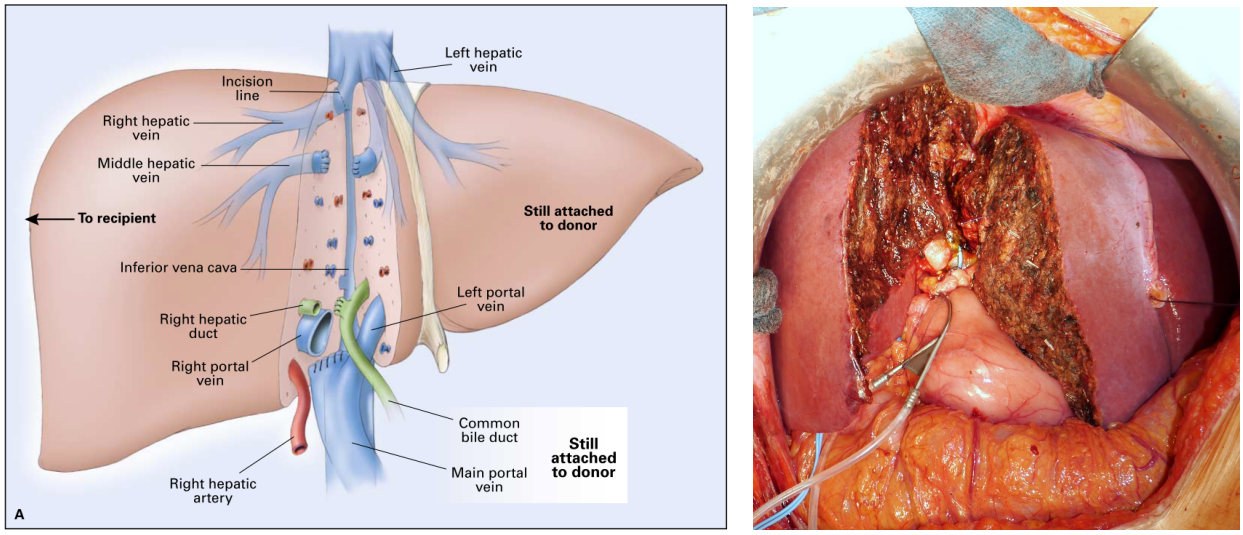

Abbildung 9: links: schematische Darstellung der Entnahmetechnik des rechten Leberlappens [62]. rechts: intraoperativer Blick von ventral auf die Resektionsfläche. Bildquelle: Sascha Ketzel + Anja Mühlisch

Die optionale Mitnahme der kompletten mittleren Lebervene sowie deren Reanastomisierung ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Dabei gilt es unter anderem die Optimierung der venösen Drainage des Transplantats mit den potenziellen Risiken für den Spender abzuwägen, da die Mitnahme in der Regel zu einem erhöhten Parenchymverlust führt [63].

Nach Entnahme erfolgt die Spülung des Transplantats mit gekühlter Custodiol-Lösung (HTK-Lösung). Dies dient der Reduzierung des Transplantatmetabolismus und erhöht so die Ischämietoleranz [64].

Zur gleichen Zeit wird in einem benachbarten OP-Saal die erkrankte Leber des Empfängers entfernt. Im Rahmen der Implantation werden nun End-zu-End-Anastomosen zwischen den Empfänger- sowie den Transplantatsgefäßen des Ramus dexter der Arteria hepatica propria sowie der rechten Portalvene angelegt. Die rechte Lebervene wird, je nachdem mit der Mittelvene fusioniert, und in End- zu Seit- oder sog. Piggyback-Tehnik an die V. cava angeschlossen. Der rechte Ductus hepaticus wird in Abhängigkeit der vorliegenden Anatomie in Form einer Roux-en-Y-Anastomose (hepaticojejunale Anastomose; Abbildung 10) oder einer Gang-zu-Gang (choledochocholedochale Anastomose) angelegt [62].

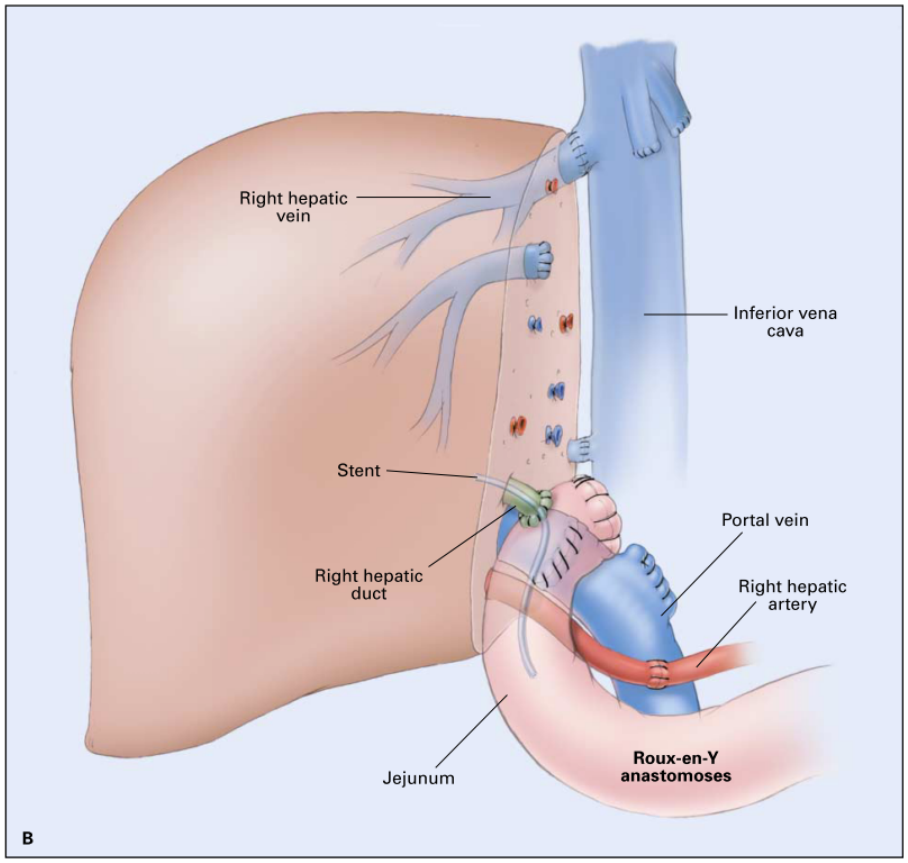

Abbildung 10: OP-Implantationstechnik für die Leberlebendspende des rechten Leberlappens mit hepaticojejunaler Anastomose [62].

1.5.3 Vergleich der OP-Verfahren zur Spende des rechten sowie linkslateralen Leberlappens

Der Anteil der entnommen Parenchymmenge am gesamten Lebervolumen des Spenders beträgt bei der Transplantation des rechten Leberlappens ca. 60 Prozent und sollte zum Schutz des Spenders auch in sehr erfahrenen Zentren die Grenze von 70 Prozent nur in gut begründeten Ausnahmefällen übersteigen [26]. Demgegenüber werden im Falle der Transplantation des linkslateralen Leberlappens die deutlich kleineren Segmente II und III, die im Mittel 16% des totalen Lebervolumens entsprechen [65], auf den Empfänger übertragen, wodurch das Leberrestvolumen deutlich höher ist. Dies ermöglicht eine schnellere Regeneration der verbleibenden Restleber und senkt die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer postoperativen akut auftretenden Leberinsuffizienz [64]. Gallengangkomplikationen wie zum Beispiel Gallengangsleckagen sowie -strikturen zählen zu den häufigsten postoperativen Komplikationen und werden daher auch als Achillesferse der Leberlebendspende bezeichnet [66]. Dabei haben

Spender nach der Entnahme des rechten Leberlappens, im Vergleich zum linkslateralen Leberlappen, ein höheres Risiko für Gallengangskomplikationen. Die Ursache dafür ist vor allem in der Anatomie der Gallengänge zu sehen. So ist im Falle des rechten Ductus hepaticus zu beobachten, dass oft bereits unmittelbar nach der Bifurkation des Ductus hepaticus communis erste Segmentgänge abgehen. Die Absetzung des rechten Ductus hepaticus hat daher sehr präzise bereits innerhalb der ersten Millimeter nach der Bifurkation zu erfolgen. Die Absetzung des linken Ductus hepaticus ist im Vergleich dazu deutlich weniger problematisch, da in aller Regel keine derartig frühen Abgänge existieren. Des Weiteren existiert ein feiner Gefäßplexus im Bereich des Leberhilus, der sowohl von dem linken als auch rechten Ramus der Arteria hepatica propria gespeist wird. Dieser Plexus trägt zur arteriellen Versorgung sowohl des linken als auch des rechten Ductus hepaticus bei. Die bei der Entnahme des rechten Leberlappens nötige Manipulation am Leberhilus kann leicht die Plexusfunktion und somit die Gallengangsfperfusion stören. Bei der Transplantation des linken Leberlappens ist aufgrund der weiter vom Hilus entfernten Resektionslinie dagegen eine weitgehende Schonung des Leberhilus möglich [64].

1.6 Ziele der Arbeit

In Zeiten des anhaltenden Mangels an postmortal gespendeten Organen, ist die Leberlebendspende ein gegenwärtig einzigartiges Instrument zur Bereitstellung geeigneter Transplantate für andernfalls unheilbar erkrankte Patienten. Das Modell der Lebendspende ist jedoch auch untrennbar mit der Bereitschaft eines gesunden Spenders verbunden sich den Risiken der Transplantation auszusetzten. Ziel dieser Arbeit ist es daher, durch eine retrospektive Analyse der postoperativen Folgen, die Chancen und Risiken für den Organspender genauer zu beschreiben und somit für zukünftige Spender eine bessere Informationsgrundlage für die Entscheidung bezüglich einer Lebendspende zu schaffen.

Hierzu wurden sämtliche, von der Entnahme bis zum Abschluss eines einjährigen Nachbeobachtungszeitraums, aufgetretene Komplikationen der Leberlebendspender retrospektiv erfasst, analysiert und auf mögliche Risikofaktoren geprüft. Im Anschluss wurden die an der Charité Universitätsmedizin Berlin erzielten Ergebnisse mit denen anderer nationaler sowie internationaler Transplantationszentren verglichen und interpretiert.

Neben den klinischen Folgen ist auch die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität der Spender von herausragendem Interesse. Schließlich spiegelt sie in besonderem Maße wider, wie

belastend bzw. einschränkend die klinischen Folgen im Langzeitverlauf für die Leberlebendspender tatsächlich sind. Entgegen der Brisanz der langfristigen Interaktion von klinischen Folgen der Transplantation sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen bisher jedoch kaum Untersuchungen zu dieser wichtigen Fragestellung vor. Nachdem durch Katharina Grüttner [54] die Lebensqualität nach Leberlebendspende an der Charité untersucht worden war, konnten nun erstmals auch der Einfluss der klinischen Folgen der Transplantation auf die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst sowie auf mögliche Risikofaktoren untersucht werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Seit 1999 werden Leber-Lebendspenden an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum durchgeführt. Dabei wurde sowohl der kleinere linkslaterale Leberlappen (Segmente II+III) als auch der größere rechte Leberlappen (Segmente V – VIII) transplantiert. Um eine Nachbeobachtung von mindestens einem Jahr zu gewährleisten sowie mit dem Ziel, die gleiche Kohorte zu untersuchen deren gesundheitsbezogene Lebensqualität bereits an der Charité untersucht worden war [54], sind sämtliche Spenden die nach dem zweiten Quartal 2013 stattfanden nicht in die Untersuchung aufgenommen worden.

Die Lebendspender wurden sowohl postoperativ stationär, als auch 6 sowie 12 Monate nach der erfolgten Explantation im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum eingehend untersucht. Bestandteil dieser Untersuchungen waren in jedem Fall eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, (Doppler-)Abdomensonographie, ein MRT des Abdomen (inkl. Volumetrie der Leber) und Blutkontrollen der Leberwerte, der Gerinnung und des Blutbildes. Ebenso zählte zum Untersuchungsregime des einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraums ein psychosomatisches Gespräch. Bei auffälligen Befunden wurden gegebenenfalls weiterführende Untersuchungen durchgeführt.

2.2 Datenerfassung

Es erfolgte eine retrospektive Erfassung von Patientendaten aus den Krankenakten der Transplantationsambulanz, des Transplantationsarchivs, der elektronisch erfassten Klinikdaten der klinikinternen Datenbank „Proton“ sowie der Kliniksoftware „SAP“. Die Akten enthielten dabei unter anderem ärztliche Entlassungsbriefe, OP-Berichte sowie radiologische Befunde.

Sämtliche erhobene Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel für MAC 2011, Version 14.6.2) gesammelt, und im Anschluss mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics (Version 23) ausgewertet.

2.3 Zeitliche Einordnung der Komplikationen

Sämtliche Komplikationen sowie Interventionen wurden zeitlich in Gruppen untergliedert. Unterschieden wurde dabei zwischen der „postoperativen stationären Phase“, die vom Zeitpunkt der Transplantation bis zur ersten Klinikentlassung reichte sowie dem „einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum“, der vom Zeitpunkt der ersten Krankenhausentlassung bis zum Abschluss des 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraums reichte. Darüber hinaus erfolgte eine zusammengefasste Erhebung der Komplikationen sowie Interventionen der beiden Zeiträume (postoperativ stationär & einjähriger Langzeitbeobachtungszeitraum). Die zusammengefasste Auswertung wird im Folgenden als „gesamte Beobachtungszeit“ bezeichnet (Abbildung 11).

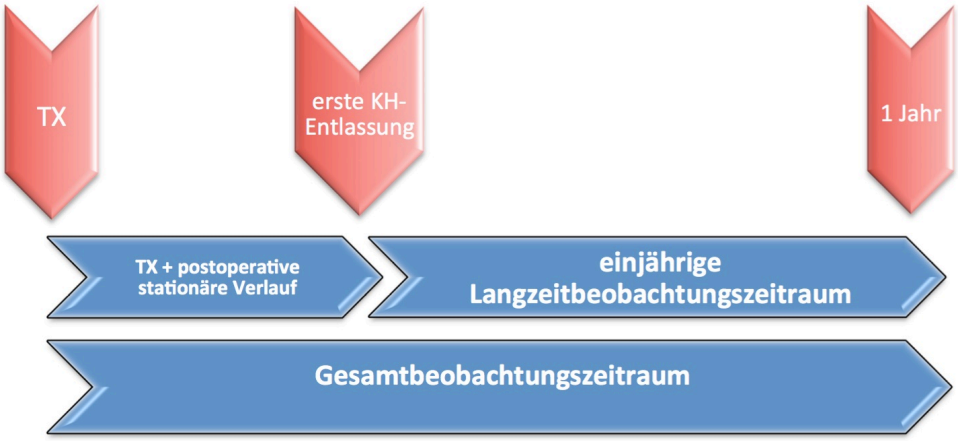

Abbildung 11: Zeitliche Einordnung von Komplikationen & Interventionen in den postoperativ stationären Verlauf, den einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum sowie den gesamten Beobachtungszeitraum. (TX = Tag der Transplantation; erste KH-Entlassung = erste Entlassung aus dem Krankenhaus nach erfolgter Transplantation; 1-Jahr = Ende des Langzeitbeobachtungszeitraums 12 Monate nach erfolgter Transplantation)

2.4 Definition der Schweregrade von Komplikationen

Sämtliche Komplikationen wurden in vier Schweregrade eingeteilt. Verläufe gänzlich ohne behandlungsbedürftige Komplikationen entsprachen dabei einem Grad von Null. Traten leichte Komplikationen auf, welche vollständig konservativ therapiert werden konnten, wurden diese als „Grad 1“ definiert. Komplikationen, die eine invasive Therapie notwendig machten, jedoch nicht mit einem Organversagen oder dem Tod eines Spenders assoziiert waren, wurden dem „Grad 2“ zugeordnet. Der „Grad 2“ kann einem ähnlichen Bewertungssystem, dem Clavien-Score von III.a/b gleichgesetzt werden [67]. Schwerste Komplikationen wie ein irreversibles

Organversagen oder der Tod eines Spenders wurden dem Grad Drei zugeordnet. Der „Grad 3“ entspricht somit den Clavien-Score von IV sowie V. Folgende Tabelle (Abbildung 12) zeigt die Schweregrade nochmals im Überblick.

Grad 0	keine behandlungsbedürftigen chirurgischen Komplikationen
Grad 1	leichte chirurgische Komplikationen, die konservativ beherrscht werden konnten
Grad 2	chirurgische Komplikationen, die eine invasive Intervention notwendig machten (z.B mittels endoskopisch retrograder Cholangiographie (ERC), postoperativer Drainageanlage, Re-Operation)
Grad 3	Organversagen, Tod des Spenders

Abbildung 12: Definition des Schweregrades von Komplikationen.

2.5 Komplikationsklassifizierung

Neben der Einordnung in die verschiedenen Schweregrade wurden die Komplikationen ebenfalls inhaltlich unterschieden und klassifiziert. Dabei wurden allgemeine abdominale, hepatische, biliäre, kardiopulmonale, infektiöse und „sonstige“ Komplikationen voneinander unterschieden. Die verschiedenen Untergruppen werden im Folgenden näher erläutert.

2.5.1 Allgemein abdominale Komplikationen

Zur Gruppe der allgemeinen abdominalen Komplikationen zählten sämtliche in Verbindung zur Transplantation stehenden Beschwerdebilder, die im Abdomen lokalisiert waren, sich jedoch keiner der weiteren Untergruppen wie zum Beispiel biliärer sowie hepatischer Komplikationen zuordnen ließen. Hierzu zählten intraabdominale Nachblutungen, intraabdominale Abszesse, Wundheilungsstörungen, prolongierte Darmatonien, Ober-/Unterbauchschmerzen, Wundinfektionen, Pankreatitiden, Splenomegalien, Magenatonien sowie Narbenhernien mit OP-Indikation. Neben den OP-pflichtigen Narbenhernien wurden unter dem Stichwort der „allgemeinen Narbenprobleme“ alle sonstigen Beschwerden, die durch die Laparotomie hervorgerufen wurden, zusammengefasst. Die Beschwerden reichten hierbei von gelegentlichem

Narbenjucken, Schmerzen, Ziehen, Hypertrophien, Taubheitsgefühlen bis hin zu nicht therapiebedürftigen Narbenhernien.

2.5.2 Biliäre Komplikationen

Die Gruppe der biliären Komplikationen umfasste alle mit den Gallenwegen assoziierten Komplikationen. Hierzu zählten unter anderem Entzündungen, Leckagen (Fisteln), Stauungen sowie Stenosen der intra- sowie extrahepatischen Gallengänge beziehungsweise der Papilla Vateri.

2.5.3 Hepatische Komplikationen

Die hepatischen Komplikationen umfassten sämtliche die Leberleistung sowie arterielle bzw. (portal-)venöse Gefäße betreffende Beschwerdebilder. Hierzu zählten insbesondere Aszites, das transiente sowie terminale Leberversagen, eine Lebervenenthrombose, eine Thrombose der Arteria hepatica bzw. der Vena Cava sowie transiente hepatische Perfusionsstörungen.

2.5.4 Kardiopulmonale Komplikationen

Zur Gruppe der kardiopulmonalen Komplikationen zählten alle das Herz, die Lunge sowie die Pleura betreffende Komplikationen. Hierzu zählten unter anderem Lungenödeme, Pleuraergüsse, Pneumothoraces, Pleuritiden, Pleuraempyeme, Aspirationen, Pneumonien sowie Lungenarterienembolien.

2.5.5 Infektiöse Komplikationen

In der Gruppe der infektiösen Komplikationen wurden bakterielle, virale sowie fungale Infektionen erfasst.

2.5.6 „Sonstige“ Komplikationen

Zur Gruppe der „sonstigen“ Komplikationen wurde sämtliche in Verbindung zur Transplantation stehenden Beschwerdebilder gezählt, die sich zu keiner der zuvor aufgeführten Gruppen zuordnen ließen.

2.6 Definition der Beziehungsgrade zwischen Spendern und Empfängern

Die juristische beziehungsweise biologische Beziehung zwischen den Organspendern und Empfängern wurde ebenfalls erfasst, und anschließend in verschiedene Grade unterteilt. Im Falle der biologisch verwandten Patienten richtete sich der Verwandtschaftsgrad nach der Zahl der sie verbindenden Geburten. Eltern und Kinder entsprechen somit beispielsweise einem Verwandtschaftsgrad von 1. Die folgende Tabelle (Abbildung 13) zeigt die biologischen Verwandtschaftsgrade im Überblick.

Beziehung zwischen Transplantatspender und Empfänger	Verwandtschaftsgrad
Spender ist Kind/Elternteil	1
Spender ist Großelternteil oder Enkel oder Bruder/Schwester	2
Spender ist Urgroßelternteil oder Urenkel oder Bruder/Schwester eines Elternteils (Onkel/Tante) oder Neffe/Nichte	3
Spender ist Ururgroßelternteil oder Ururenkel oder Cousin/Cousine	4

Abbildung 13: Definition der biologischen Verwandtschaftsgrade.

Biologisch verwandte Spender, die durch mehr als 4 Geburten von den Empfängern getrennt waren, wurden den „sonstigen Verwandten“ zugeordnet. Spender, die verheiratet bzw. in einer eingetragenen Lebenspartnerschaft mit den Empfängern waren, wurden der Gruppe der „Ehepartner“ zugordnet. Spender deren Verhältnis sich keinem der oben genannten Kategorien zuordnen ließen, wurden unter dem Sammelbegriff „nicht verwandt oder verheiratet“ zusammengefasst.

2.7 Lebensqualität nach Leberlebendspende

In einer von Katharina Grüttner durchgeführten Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Leberlebendspende an der Charité Universitätsmedizin Berlin untersucht. Zur Beurteilung der Lebensqualität diente der standardisierte Fragebogen „Short Form -

36“ (SF-36). Dieser international anerkannte und weit verbreitete Test setzt sich aus insgesamt acht Dimensionen zusammen. So werden Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit sowie das psychische Wohlbefinden bewertet. Die acht Dimensionen können dabei Werte von 0 bis 100 annehmen. Ein hoher Wert entspricht dabei einer hohen Lebensqualität. Diese acht Dimensionen können zwei Übergruppen der Lebensqualität zugeordnet werden. So kann die körperliche Summenskala (engl.: Physical Component Score), welche die vier Säulen der körperlichen Funktionsfähigkeit, körperlichen Schmerzen, körperlichen Rollenfunktion sowie allgemeinen Gesundheitswahrnehmung umfasst, von der psychischen Summenskala (engl.: Mental Component Score), bestehend aus den Säulen der Vitalität, emotionalen Rollenfunktion, sozialen Funktionsfähigkeit sowie dem psychischen Wohlbefinden abgegrenzt werden [68].

Im Falle der Nachuntersuchung der Leberlebendspender der Charité wurden 126 der 140 Spender, die von 1999 bis 2013 operiert wurden, angeschrieben. Nicht angeschrieben wurden auf Grund der schweren Erreichbarkeit sechs aus dem Ausland stammende Spender, ein kognitiv eingeschränkter Spender sowie sieben im Jahr 2013 operierte Spender, da bei diesen das postoperative Zeitintervall zum Zeitpunkt der Befragung vergleichsweise kurz gewesen wäre. Von den 126 angeschriebenen Spendern antworteten 39 (33%) mit auswertbaren SF - 36 Bögen [54].

Diese Arbeit dient dem erstmaligen Vergleich der chirurgischen Komplikationen mit der durch Katharina Grüttner erfassten gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach erfolgter Transplantatentnahme an der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Auf Grund der vergleichsweise geringen Anzahl an auswertbaren Fragebögen zur Lebensqualität, wurde auf eine statistische Auswertung einzelner Komplikationen, die zu sehr kleinen Gruppen und einer geringen statistischen Power geführt hätte, verzichtet. Es wurde stattdessen untersucht, ob Spender mit Komplikationen jeglicher Art im postoperativ stationären, im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum oder im gesamten Beobachtungszeitraum sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von denen ohne Komplikationen beziehungsweise der deutschen Normalbevölkerung unterscheiden. Darüber hinaus wurde der Einfluss schwerer Komplikationen (Grad 2), des Transplantattyps, Alters sowie biologischen Geschlechts auf die

gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Die Leberlebendspender wurden dabei untereinander sowie gegenüber der deutschen Normalbevölkerung hinsichtlich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität verglichen. Die Werte der Normalbevölkerung basierten auf einer von Monika Bullinger und Inge Kirchberger durchgeführten Befragung von Bürgern der Bundesrepublik Deutschland [68].

2.8 Statistische Analyse

2.8.1 Statistisch untersuchte Risikofaktoren

Im Anschluss an die Erfassung der klinischen Folgen wurden diese auf eine Abhängigkeit von möglichen Risikofaktoren hin geprüft. Dabei wurden der Transplantattyp (rechter Leberlappen = Segmente V-VIII vs. linkslateraler Leberlappen = Segmente II+III), das biologische Spendergeschlecht (männlich vs. weiblich), das Spenderalter zum Zeitpunkt der Transplantation (in Jahren) sowie der Zeitpunkt der Transplantation (1999 bis 2013) untersucht (Abbildung 14).

Risikofaktor	Ausprägung
Transplantattyp	rechter vs. linkslateraler Leberlappen
Spender-Geschlecht	männlich vs. weiblich
Spender-Alter	kontinuierlich in Jahren
Zeitpunkt der Transplantation	kontinuierlich in Jahren von 1999 bis 2013

Abbildung 14: Untersuchte Risikofaktoren

2.8.2 Testverfahren

Bei allen statistischen Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. Bei sämtlichen Komplikationen wurde dichotom das „Aufgetreten“ vom „nicht-Aufgetreten“ unterschieden. Im Falle des Transplantattyps (linkslateral vs. rechts) sowie des Spendergeschlechts (männlich vs. weiblich) handelte es sich ebenfalls um kategoriale dichotome

Variablen. Da es sich um zwei unabhängige Stichproben handelte, wurde zur statistischen Untersuchung des Einflusses des Transplantattyps sowie des Spendergeschlechts eine Kontingenztafel genutzt. Bei vergleichsweise kleinen Stichproben und niedrigen Erwartungswerten (zum Teil <5) wurde der exakte Fisher-Test zur Bestimmung des Signifikanzniveaus angewandt [69]. Zusätzlich wurde das relative Risiko (RR) sowie das Konfidenzintervall von 0,95 (95%-CI) bestimmt [70].

Im Falle des Spenderalters sowie des Zeitpunktes der Transplantation handelte es sich dagegen um Ratioskalen (metrische Skalen mit absolutem Nullpunkt). Es wurde daher eine binomiale logistische Regression zur Bestimmung der Odds-Ratio (OR) angewandt. Das Odds-Ratio gibt im Falle der binomial logistischen Regression an, um welchen Faktor sich das Risiko für ein Ereignis (z.B. eine Komplikation) ändert, wenn die unabhängige Variable (z.B. das Spenderalter) um eine Einheit erhöht wird. Zur Bestimmung des Signifikanzniveaus wurde im Falle der logistischen Regression der Wald-Test durchgeführt [70].

Schließlich wurde der Einfluss der klinischen Verläufe auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität analysiert. Die Spender wurden dabei kategorial unterschieden (z.B. Komplikation aufgetreten vs. keine Komplikation aufgetreten; rechter Leberlappen vs. linkslateraler Leberlappen) und die Gruppen anschließend auf Unterschiede in der Lebensqualität untersucht. Hierzu wurde der Mann-Whitney-U-Test als parameterfreier Test für zwei unabhängige Stichproben zur Bestimmung der Signifikanz genutzt [71]. Neben dem Signifikanzniveau erfolgte zusätzlich die Angabe des Mittelwerts sowie der einfachen Standardabweichung (SD).

3 Ergebnisse

3.1 Spenderkollektiv

Von 1999 bis zum zweiten Quartal 2013 wurden insgesamt 140 Leberlebendspenden an der Charité durchgeführt. Zu allen Spendern lagen Daten des postoperativen stationären Verlaufs vor. Ein einjähriger Beobachtungszeitraum konnte bei 137 Patienten nachvollzogen werden. Bei drei Patienten lagen für den Langzeitverlauf keine Daten vor, da die Nachbehandlung entweder an einer anderen deutschen Klinik oder im Ausland durchgeführt worden war (Abbildung 15).

	n	**%**
Spender gesamt (1999-2013)	140	100
postoperativ stationärer Verlauf eingeschlossen	140	100
einjähriger Langzeitbeobachtungszeitraum eingeschlossen	137	97,9

Abbildung 15: Anzahl/Anteil der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten an allen an der Charité von 1999 bis zum zweiten Quartal 2013 durchgeführten Leberlebendspendern.

3.1.1 Spenderalter

Das durchschnittliche Alter der Spender zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 39,4 Jahren (Median 37 Jahre). Der älteste Spender war 67, der jüngste 18 Jahre alt (Abbildung 16).

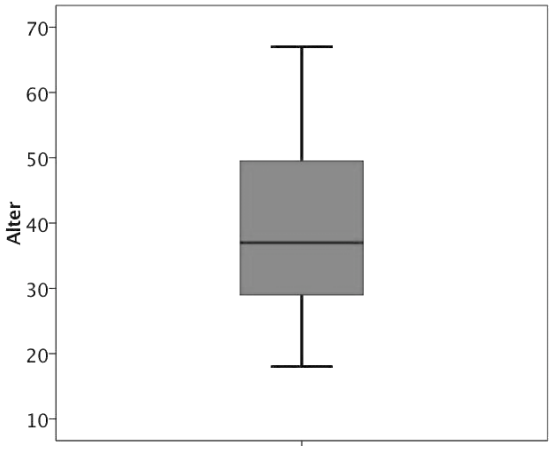

Abbildung 16: Boxplot - Spenderalter zum Zeitpunkt der Transplantation.

3.1.2 Geschlecht

Die Mehrheit der Spender war weiblichen Geschlechts (♀ 59% / n = 83 vs. ♂ 41 % / n = 57). Die Mehrheit der Empfänger war hingegen männlichen Geschlechts (♂ 59% / n = 83 vs. ♀ 41% / n = 57).

3.1.3 Verwandtschaftsbeziehungen zwischen Spendern und Empfänger

Die mit großem Abstand am häufigsten vertretene Beziehung zwischen den Transplantatspendern und -empfängern war in insgesamt 70 Fällen (50%) eine Verwandtschaft ersten Grades, gefolgt von der Gruppe der Ehepartner (n=32; 23%), der Verwandtschaft zweiten (n=18; 13%) sowie dritten Grades (n=8; 6%). In 4 (3%) Fällen bestand eine Verwandtschaft vierten Grades sowie in 2 (1,5%) Fällen eine entfernte sonstige Verwandtschaft. Nicht verwandt oder verheiratet mit den Empfängern waren 6 Spender (4%), (Abbildung 17). Die weitere Analyse der Verwandten ersten Grades zeigte, dass sie beinah zu gleichen Teilen aus Kindern bestand, die für ihre Eltern spendeten (n=33) sowie Eltern, die für ihre Kinder spendeten (n=37).

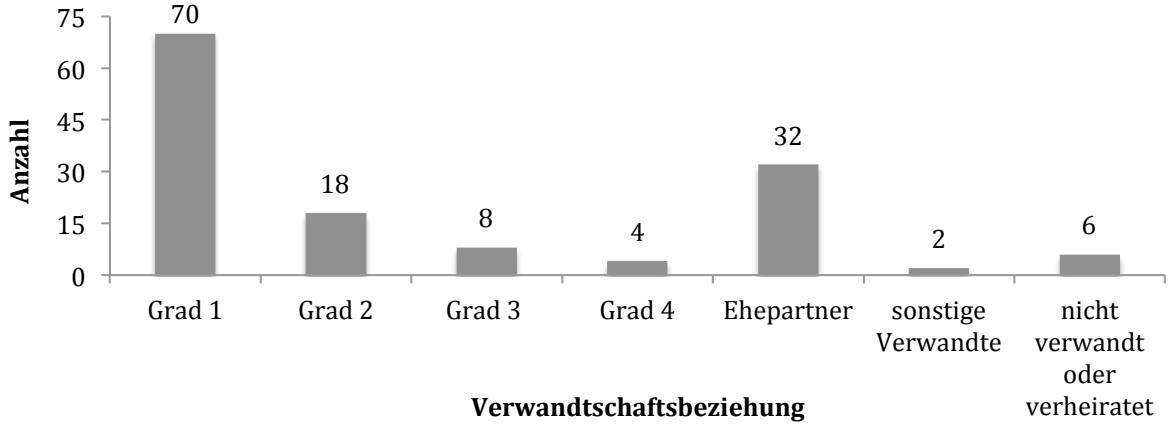

Abbildung 17: Verwandtschaftsbeziehungen von Spendern und Empfängern.

3.2 Zeitliche Entwicklung der Leberlebendspende an der Charité

Nachdem 1999 die erste Leberlebendtransplantation an der Charité Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Neuhaus durchgeführt worden war, stieg die Anzahl der Operationen zunächst schnell an, und erreichte im Jahr 2000 mit 25 Transplantationen innerhalb eines Jahres ihren Höchststand. In den darauffolgenden Jahren sank die Anzahl jedoch kontinuierlich, und es wurden schließlich in der Zeit von 2007 bis 2011 nur noch weniger als 5

Eingriffe im Jahr durchgeführt. Erst ab 2012 stieg die Anzahl der Eingriffe wieder auf ein mittleres Niveau an, erreichte jedoch bis heute nicht den Stand der ersten Jahre. Den stärksten Rückgang verzeichnete dabei die Anzahl der durchgeführten Transplantationen des rechten Leberlappens. Die Transplantationen des kleineren linkslateralen Leberlappens verhielten sich dagegen vergleichsweise stabil (Abbildung 18).

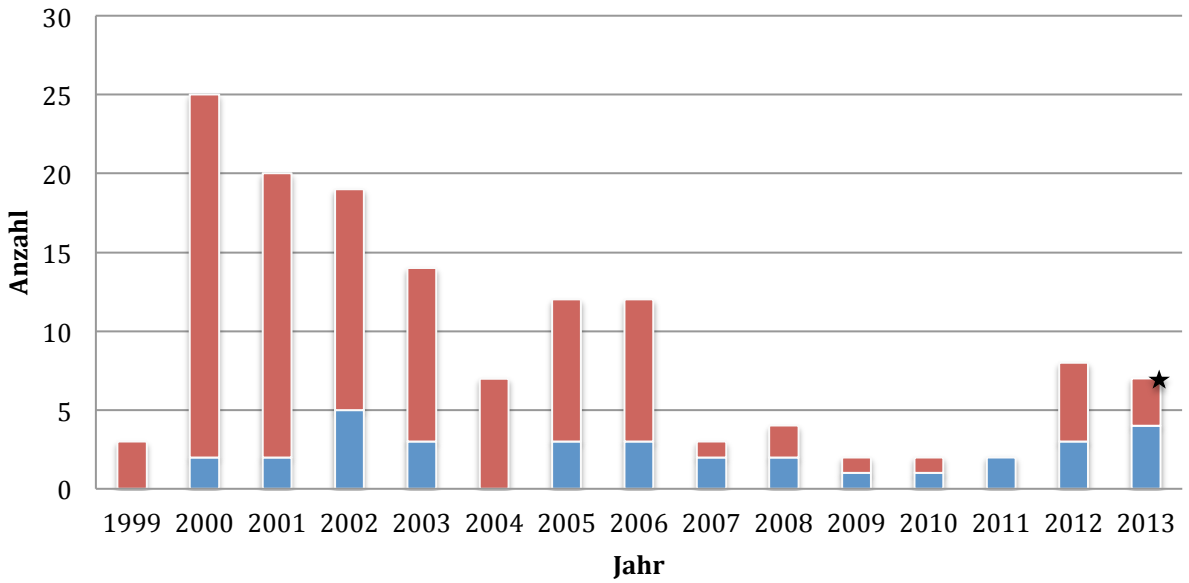

Abbildung 18: Anzahl der Leberlebendspenden an der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow Klinikum von 1999 bis zum 2. Quartal 2013. Rechter Leberlappen = rot; Linkslateraler Leberlappen = blau

* = Es wurden nur die Transplantationen des ersten und zweiten Quartals im Jahr 2013 in die Arbeit eingeschlossen.

3.2.1 Transplantattyp

Es wurde bei 33 Spendern der kleinere linkslaterale Leberlappen (Segment II + III) sowie bei 107 Spendern der größere rechte Leberlappen (Segment V - VIII) entnommen.

3.3 Transplantationsindikationen

Verschiedenste Grunderkrankungen der Transplantatempfänger führten zur Notwendigkeit der Lebertransplantationen. Die häufigste Indikation für eine Leberlebendspende an der Charité bildete die Gruppe der malignen Erkrankungen (n=43; 31%), allem voran das hepatozelluläre Karzinom (n=25; 18%), gefolgt vom cholangiozellulären Karzinom (n=8 ; 6%), den Klatskin-Tumoren (n=4 ; 3%) sowie Hepatoblastomen (n=3; 2%). Andere maligne Grunderkrankungen wie das B-Zell-Lymphom, das maligne Hämangioendotheliom sowie eine Carcinoidmetastase

bei unbekanntem Primarius führten nur in je einem Fall (0,7%) zur Lebertransplantation (Abbildung 19).

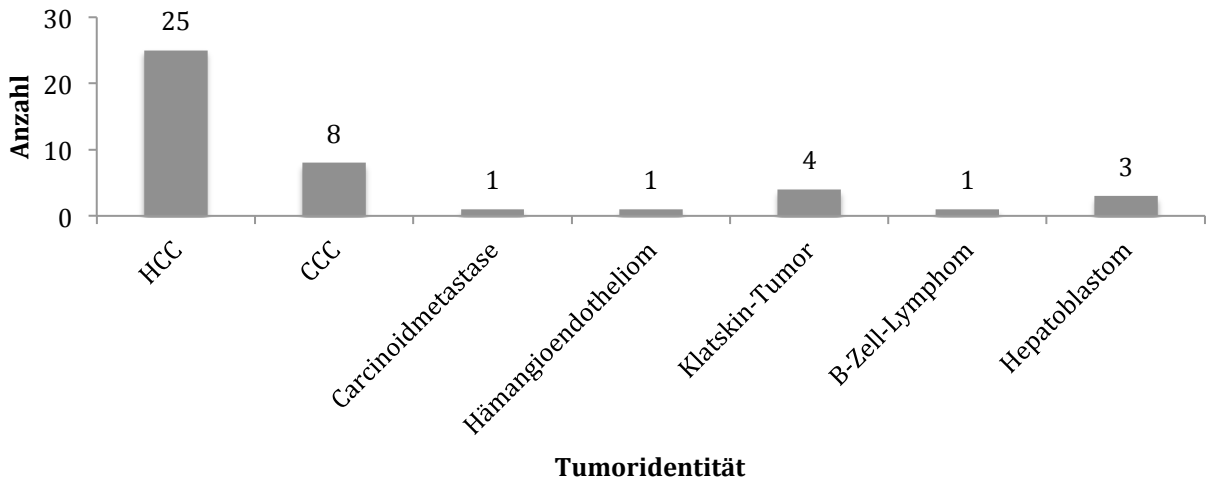

Abbildung 19: Maligne Grunderkrankungen der Transplantatempfänger.
HCC = hepatozelluläres Karzinom, CCC = cholangiozelluläres Karzinom

Weitere häufige Indikationen waren chronische Virus-Hepatitiden (Hepatitis B: n=18; 13% / Hepatitis C: n=23; 16%) sowie eine primär sklerosierende Cholangitiden (PSC: n=11, 8%). Bei 25 Patienten (18%) war ein chronischer Alkoholabusus die Ursache der Leberzirrhose (Abbildung 20). Ein Teil der Empfänger wies dabei mehrere Grunderkrankungen auf. Insbesondere hepatozelluläre Karzinome (HCC) entstanden in der Regel auf Boden einer Zirrhose durch virale Hepatitiden oder einen pathologisch erhöhten Alkoholkonsum.

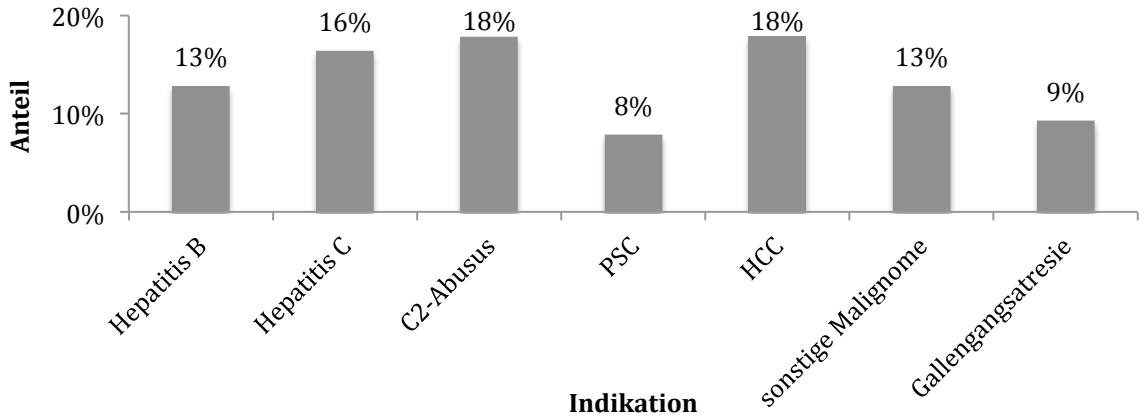

Abbildung 20: Häufigste Indikationen zur Leberlebendspende an der Charité.
PSC = primär sklerosierende Cholangitis, HCC = hepatozelluläres Karzinom

Die häufigste Indikation bei den pädiatrischen Transplantationen waren Gallengangsatresien, die 39 Prozent (13 von 33) der Transplantationen des linkslateralen Leberlappens ausmachten.

3.4 Komplikationsschwere nach Leberlebendspende

Die Auswertung der Verläufe zeigte, dass die Mehrheit der Spender sowohl unmittelbar postoperativ (n=98; 70%), als auch im ersten Jahr nach der Operation (n=94; 69%) keinerlei behandlungsbedürftige Komplikationen entwickelte. Im Gesamtbeobachtungszeitraum hatte somit jeder zweite Spender (n=69; 50%) einen komplikationslosen Verlauf.

Die zweitgrößte Gruppe wurde von leichten chirurgischen Komplikationen (Grad 1) gebildet, welche konservativ behandelt werden konnten. Dies traf im gesamten Beobachtungszeitraum auf insgesamt 45 Spender (33%) zu. Dabei zeigten 24 Spender (17%) leichte Komplikationen im postoperativ stationären Verlauf. Im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum entwickelten dagegen 36 Spender (26%) leichte Komplikationen.

Schwere Komplikationen (Grad 2), die mit der Notwendigkeit einer invasiven Therapie verbunden waren, traten im gesamten Beobachtungszeitraum bei 23 Spendern (17%) auf. Dabei zeigten 18 Spender (13%) diese bereits während des postoperativen stationären Aufenthalts. Nach der Krankenhausentlassung war das Risiko für schwere chirurgische Komplikationen deutlich rückläufig, so dass lediglich 7 Spender (5%) im ersten Jahr nach der Entlassung noch invasiv therapiert werden mussten.

Schwerste Komplikationen (Grad 3) im Sinne eines irrreversiblen Organversagens sowie dem Tod eines Spenders traten weder im postoperativ stationären Verlauf noch während des einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraums auf. Die Mortalität aller 140 Spender betrug 0 Prozent. In einem Fall kam es jedoch bei einer Spenderin sechs Jahre nach erfolgter Transplantation zum Leberversagen. Die Spenderin hatte bereits postoperativ stationär eine Gallengangsleckage entwickelt, die zweimalig operativ versorgt werden musste sowie zur Biliom-Drainage wiederholt CT-gestützt punktiert worden war. Nach initialer Krankenhausentlassung entwickelte die Patientin im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum eine weitere Gallengangsleckage, die schließlich operativ therapiert wurde. Im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch eine Stenosierung des Ductus Hepaticus, weshalb wiederholt endoskopisch retrograde Cholangiographien (ERC) inklusive Stenteinlagen durchgeführt wurden. Trotzdem

entwickelte sich 2 Jahre nach der Transplantation eine sekundäre biliäre Zirrhose, die schließlich 6 Jahre nach der Transplantation durch eine Lebertransplantation bei der Spenderin therapiert werden musste. Diese Komplikation, die formal nach unserer Klassifikation einem Grad 3 entspricht, wurde, da sie nicht innerhalb des einjährigen Beoabachtungszeitraums unseres Kollektivs aufgetreten ist, in der Gesamtanalyse nicht berücksichtigt. Dennoch wurde sie hier aufgrund der Signifikanz erwähnt.

Abbildung 21 zeigt die Häufigkeit der Komplikationen in der postoperativen stationären Phase sowie im einjährigen Langzeitverlauf. Zusätzlich erfolgte gemäß der bei jedem Patienten aufgetretenen Komplikation mit dem höchsten Schweregrad eine zusammengefasste Eingruppierung (Bspw. Postoperativ: „Grad 1“ + Langzeitverlauf: „Grad 0“ = Zusammengefasst: „Grad 1“).

Schweregrad	**Postoperativ stationär**	**Langzeitverlauf (1 Jahr)**	**Schwerste Komplikation je Spender im Gesamtbeobachtungszeitraum**
Grad 0	n = 98 (70%)	n = 94 (69%)	n = 69 (50%)
Grad 1	n = 24 (17%)	n = 36 (26%)	n = 45 (33%)
Grad 2	n= 18 (13%)	n = 7 (5%)	n = 23 (17%)
Grad 3	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)	n = 0 (0%)
	n (gesamt) = 140	n (gesamt) = 137	n (gesamt) = 137

Abbildung 21: Anzahl/Anteil von Komplikationen je Schweregrad im postoperativ stationären Verlauf, im einjährigen Langzeitverlauf sowie schwerwiegendste Komplikation je Spender im gesamten Beobachtungszeitraum. Bspw. Postoperativ: „Grad 1“ + Langzeitverlauf: „Grad 0“ = Stat. + Langzeitverlauf: „Grad 1“

3.4.1 Risikofaktoren für Komplikationen

<u>Transplantattyp</u> a) postoperativ stationäre Verlauf: Nach Transplantation des linkslateralen Leberlappens zeigte sich bei 30 von 33 Spendern (91%) ein postoperativ stationärer Verlauf ohne behandlungsbedürftige Komplikationen. Von 107 Spendern des rechten

Leberlappens hatten dagegen 68 Spender (64%) einen komplikationslosen postoperativ stationären Verlauf. Das Risiko für Komplikationen im postoperativ stationären Verlauf war nach der Spende des rechten Leberlappens somit 4-mal höher als nach der Entnahme des linkslateralen Leberlappens (exakter Fisher-Test: p=0,002; RR=4; 95%-CI 1,6-14,5; Abbildung 22).

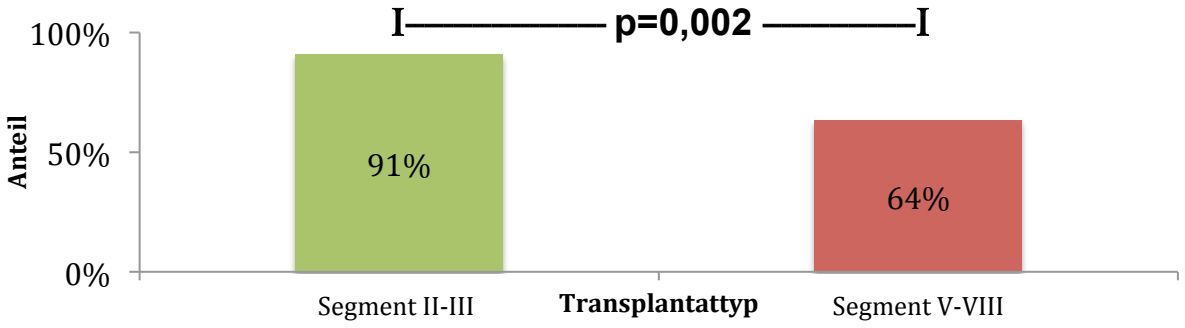

Abbildung 22: Anteil der komplikationslosen postoperativ stationären Verläufe. Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakter Fisher-Test: p=0,002)

Das Risiko für leichte Komplikationen (Grad 1) im postoperativ stationären Verlauf zeigte sich, obwohl die Inzidenz bei Spendern der rechten Seite etwa doppelt so hoch lag, zumindest statistisch, nicht vom Transplantattyp abhängig (exakte Fisher-Test: p=0,195; RR=2,2; 95%-CI: 0,9 - 7,7; Abbildung 23).

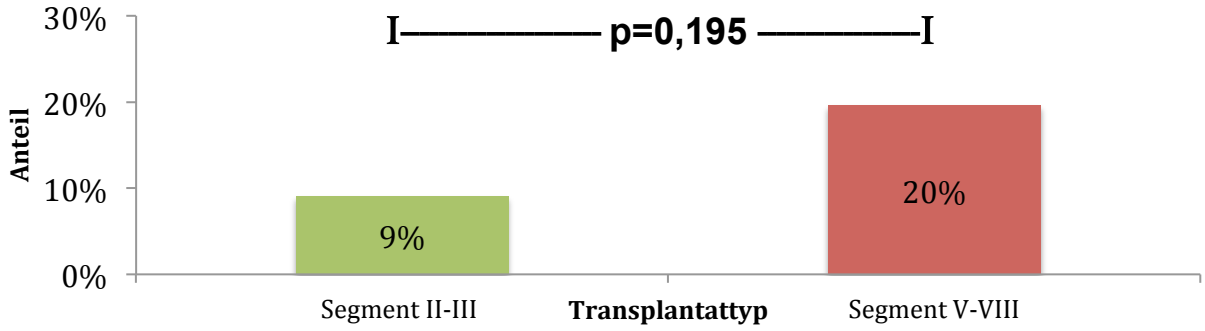

Abbildung 23: Anteil der postoperativ stationären Verläufe mit leichten Komplikation (Grad 1). Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakter Fisher-Test: p=0,195)

Schwere Komplikationen (Grad 2) wiederum traten postoperativ stationär signifikant häufiger nach der Entnahme des rechten Leberlappens auf (rechter LL: 18 von 107 / 17% vs. linkslateraler LL: 0 von 33 / 0%) (exakter Fisher-Test: p=0,007; Abbildung 24).

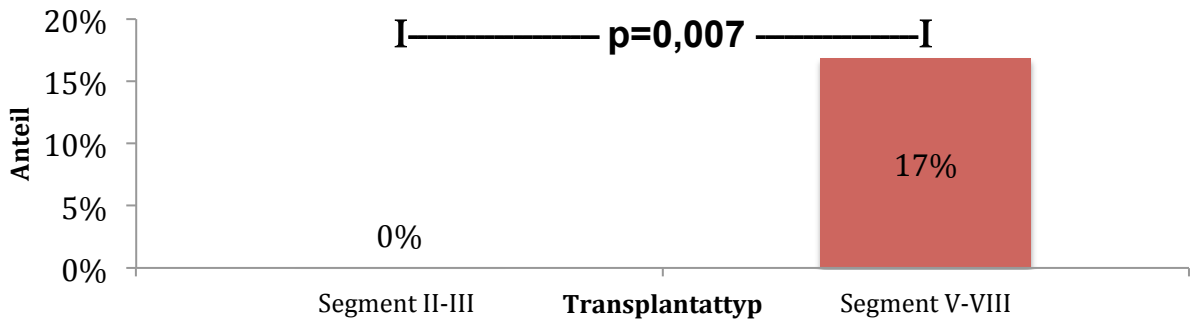

Abbildung 24: Anteil der postoperativ stationären Verläufe mit schweren Komplikation (Grad 2). Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakter Fisher-Test: p=0,007)

b) einjähriger Langzeitbeobachtungszeitraum: Im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Komplikationen (Grad 0 bis 3) zwischen den Spendern des rechten sowie des linkslateralen Leberlappens (exakter Fisher-Test: p>0,05 ; Abbildung 25).

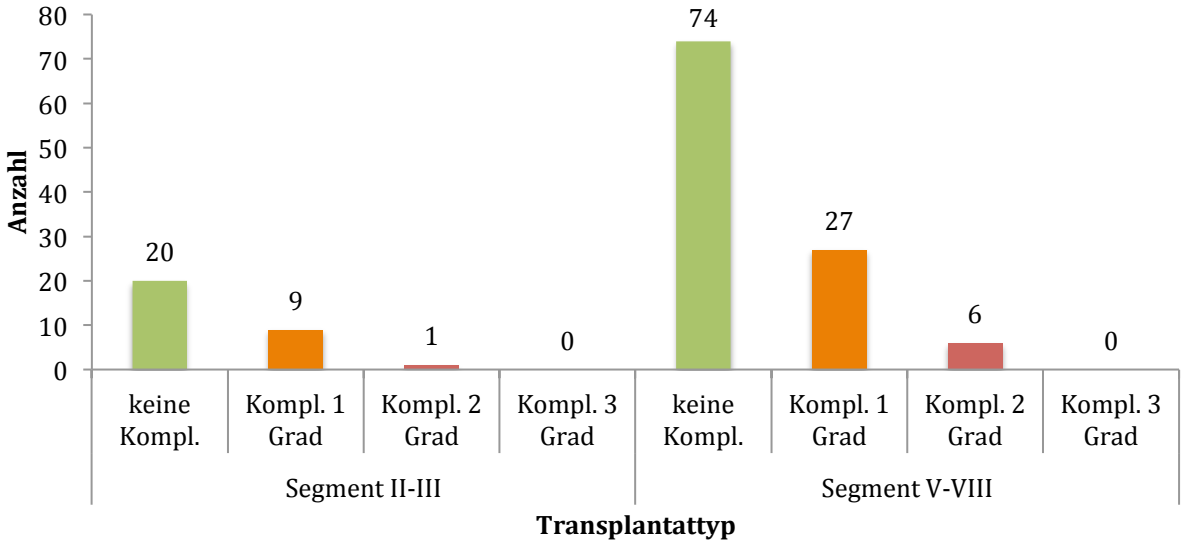

Abbildung 25: Komplikationen je Schweregrade im Gesamtbeobachtungszeitraum. Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakte Fisher-Test: p>0,05)

c) Gesamtbeobachtungszeitraum: Sowohl nach der Spende des rechten, als auch des linkslateralen Leberlappens, zeigte ein großer Teil der Spender (rechter LL: 48%; 51 von 107 / linkslateraler LL: 60%; 18 von 30) einen komplikationslosen Verlauf im gesamten Beobachtungszeitraum (Abbildung 26).

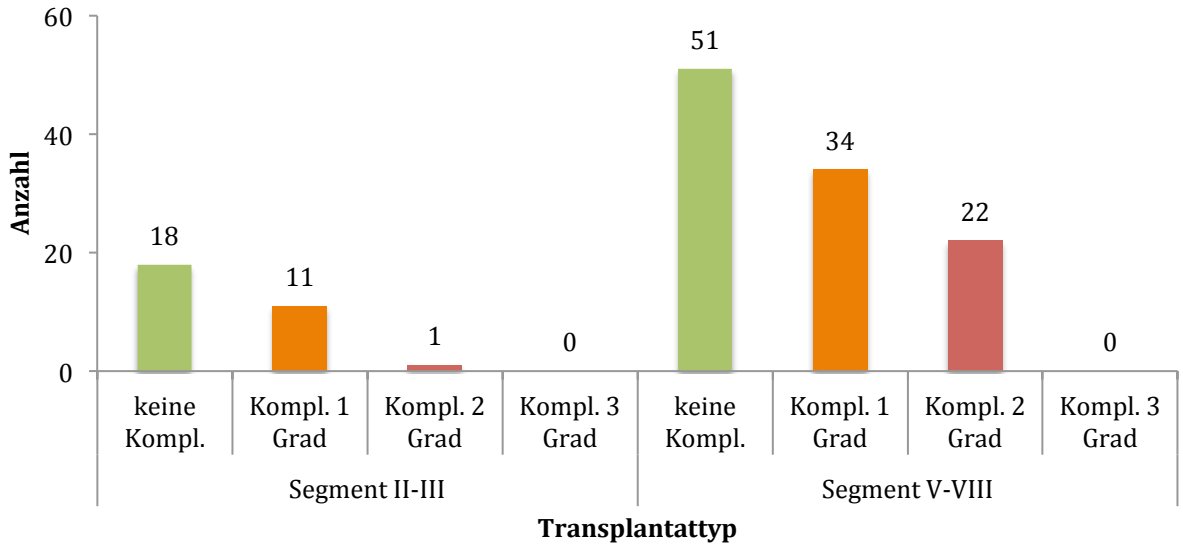

Abbildung 26: Komplikationen je Schweregrad im gesamten Beobachtungszeitraum. Nach Transplantattyp getrennt. (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII))

Leichte Komplikationen zeigten sich bei 11 Spendern (37%) des linkslateralen sowie bei 34 Spendern (32%) des rechten Leberlappens im Gesamtbeobachtungszeitraum. Der Transplantattyp hatte damit keinen Einfluss auf die Entwicklung von leichten Komplikationen (exakter Fisher-Test: $p>0,05$). Es zeigte sich jedoch, dass die Spender des rechten Leberlappens im Vergleich zum linkslateralen Leberlappen ein signifikant höheres Risiko für schwere Komplikationen (Grad 2) im Gesamtbeobachtungszeitraum hatten (Abbildung 27).

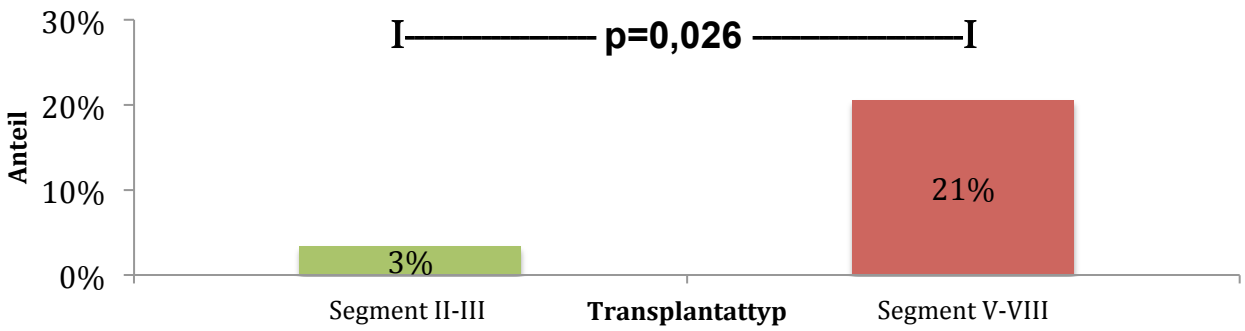

Abbildung 27: Anteil der Verläufe mit schweren Komplikationen (Grad 2) im gesamten Beobachtungszeitraum. Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakter Fisher-Test: p=0,026).

So entwickelte nur 1 Spender (3%) des linkslateralen Leberlappens schwere Komplikationen, wohingegen 22 Spender (21%) des rechten Leberlappens schwere Komplikationen zeigten (exakter Fisher-Test: p=0,026; RR=6,2; 95%-CI: 1,6 – 9,1).

Alter: 76 Prozent der Spender (31 von 41) im Alter von 18 bis 30 Jahren hatten keine Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf. Demgegenüber hatten 63 Prozent (20 von 32) der über 50-jährigen keine postoperativ stationären Komplikationen (Abbildung 28).

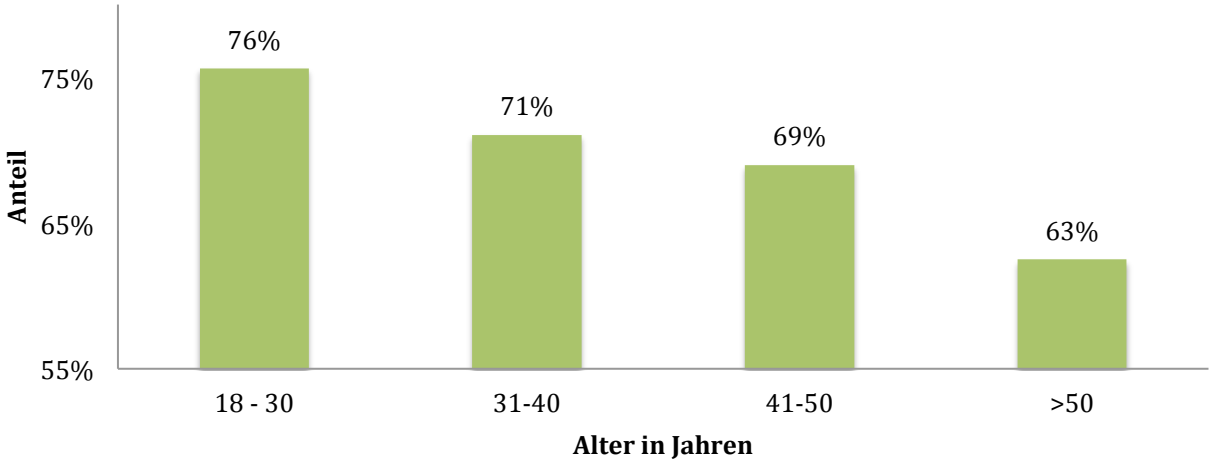

Abbildung 28: Anteil der komplikationslosen postoperativ stationären Verläufe. Gestaffelt nach Spenderalter zum Zeitpunkt der Transplantation.

Es zeigte sich jedoch weder im postoperativen stationären, noch im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum, ein signifikanter Einfluss des Spenderalters zum Zeitpunkt der

Transplantation auf die Entwicklung von leichten, mittleren sowie schweren Komplikationen (Grad 1 – 3; p>0,05).

Zeitpunkt der Transplantation: Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Zeitpunktes der Transplantation (1999 bis 2013) auf das Austreten von Komplikationen (p>0,05).

Geschlecht: **a) Postoperativ stationär** zeigte sich kein signifikanter Einfluss des biologischen Geschlechts auf die Entwicklung von leichten, mittleren oder schweren Komplikationen (p>0,05).

b) einjähriger Langzeitbeobachtungszeitraum: Die Wahrscheinlichkeit für einen komplikationslosen einjährigen Langzeitverlauf (Grad 0) unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (p>0,05). Leichte Komplikationen (Grad 1) traten hingegen signifikant häufiger bei Frauen (35% / 29 von 82) als bei Männern (13% / 7 von 55) auf (exakter Fisher-Test: p=0,003; RR=2,8; 95%-CI: 1,5 – 7,9), wohingegen schwere Komplikationen (Grad 2) signifikant häufiger bei Männern (11% / 6 von 55) als bei Frauen (1% / 1 von 82) auftraten (exakter Fisher-Test: p=0,017; RR=8,9; 95%-CI 1,4 -14,8; siehe Abbildung 29).

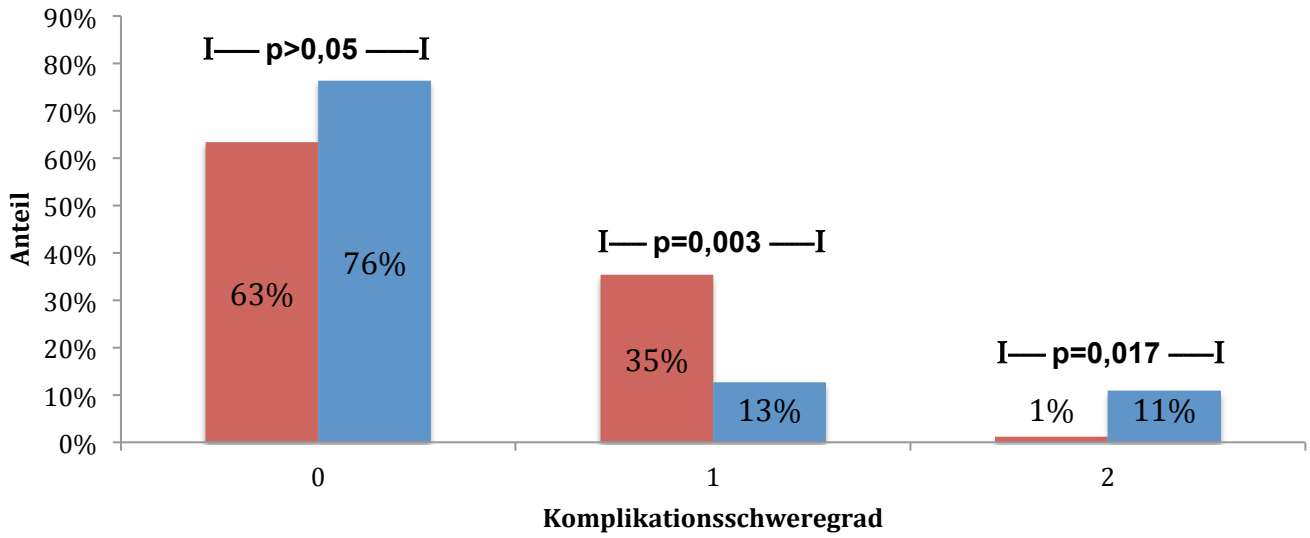

Abbildung 29: Anteil der männlichen (blau) und weiblichen (rot) Spender mit keinen (Grad 0), leichten (Grad 1) sowie schweren (Grad 2) Komplikationen im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum. Signifikanzniveau nach exaktem Fisher-Test.

3.5 Komplikationen nach Leberlebendspende

Mit Ausnahme der abdominalen Komplikationen traten sämtliche Komplikationen häufiger im postoperativen stationären Verlauf als im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum auf (Abbildung 30).

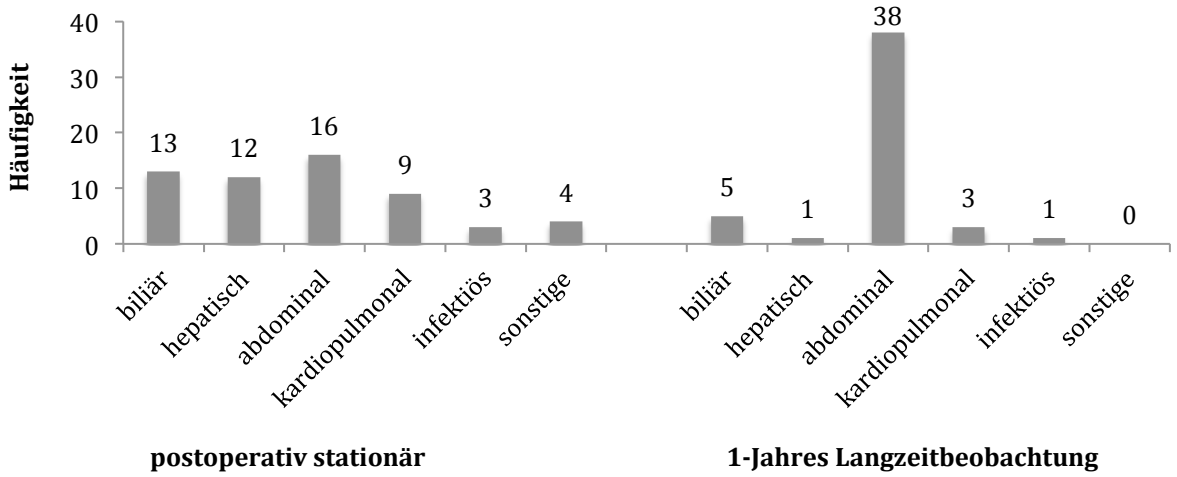

Abbildung 30: Komplikationen je Komplikationsklasse im postoperativ stationären Verlauf sowie im 1-Jahres Langzeitbeobachtungszeitraum.

Im Folgenden werden die unterschiedenen Komplikationsklassen sowie die damit einhergehenden therapeutischen Interventionen näher erläutert und auf Vorhandensein von Risikofaktoren untersucht.

3.5.1 Allgemeine abdominale Komplikationen

Im Gesamtbeobachtungszeitraum traten allgemein abdominale Komplikationen bei 49 Patienten (35%) auf. Davon zeigten 16 Spender (11,4%) postoperativ stationär allgemein abdominale Komplikationen. Die häufigsten postoperativ stationären abdominalen Komplikationen betrafen die Laparotomienarben bzw. Drainagen (zusammen: n=8; 5,7%). Ursächlich fand sich hier eine behandlungsbedürftige Narbenhernie sowie eine Wundinfektion, die schließlich die operative Revision und Neuanlage der Fasziennaht notwendig machte. Des Weiteren zeigten sich in je einem Fall eine gestörte Wundheilung, die operativ versorgt werden musste sowie eine Nachblutung nach Entfernung einer Drainage, die durch eine Naht gestillt wurde. In den anderen vier Fällen von Komplikationen der Laparotomienarbe zeigte sich eine verzögerte Wundheilung, die jedoch keine invasive Therapie notwendig machte.

Intraabdominale Nachblutungen traten in zwei Fällen (1,4%) auf, beide wurden operativ versorgt. Daneben kam es in drei Fällen zu einer prolongierten Darmatonie (2,1%) sowie bei drei Patienten zu akuten Pankreatitiden (2,1%), die jedoch alle konservativ therapiert werden konnten (Abbildung 31 + Abbildung 33).

	Postoperativ stationär
Intraabdominale Blutung	2 (1,4%)
Prolongierte Darmatonie	3 (2,1%)
Komplikationen der Laparotomie/Drainagen	8 (5,7%)
Pankreatitis	3 (2,1%)

Abbildung 31: Allgemeine abdominale Komplikationen nach Leberlebendspende im postoperativen stationären Verlauf.

Im Gegensatz zu der heterogenen Gruppe von postoperativ stationär aufgetretenen Komplikationen waren 80% der im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum erfassten allgemeinen abdominalen Komplikationen sogenannte „leichte Narbenprobleme“. Die Beschwerden reichten dabei von gelegentlichem Narbenjucken, Schmerzen, Ziehen, Hypertrophien, Taubheitsgefühlen bis hin zu kleinen Narbenhernien, die keine OP-Indikation darstellten. Von diesen meist leichten Beschwerden war beinahe jeder vierte Spender im ersten Jahr nach der Operation betroffen (24,1%). Darüber hinaus entwickelten drei Spender (2,2%) gelegentlich auftretende Ober- bzw. Unterbauchschmerzen sowie zwei Spender (1,5%) behandlungsbedürftige, symptomatische Narbenhernien. Im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum kam es in je einem Fall (0,7%) zu einer Pankreatitis, einer Splenomegalie sowie einer Magenatonie mit Refluxbeschwerden (Abbildung 32). Insgesamt hatten 38 Spender (27%) im Verlauf des einjährigen Langezeitbeobachtungszeitraums allgemein abdominale Komplikationen.

	einjähriger Langzeitverlauf
Intermittierende Ober- bzw. Unterbauchschmerzen	3 (2,2%)
(Leichte) Narbenprobleme	33 (24,1%)
Pankreatitis	1 (0,7%)
Narbenhernie mit Herniotomie	2 (1,5%)
Splenomegalie	1 (0,7%)
Magenatonie + Refluxbeschwerden	1 (0,7%)

Abbildung 32: Allgemeine abdominale Komplikationen nach Leberlebendspende im einjährigen Langzeitverlauf.

Zur Therapie der allgemein abdominalen Komplikationen war in fünf Fällen (3,6%) noch während des postoperativen stationären Aufenthalts eine erneute Operation notwendig. Grund hierfür waren zwei intraabdominelle Blutungen, eine infektiöse Wunddehiszenz, eine gestörte Wundheilung sowie eine Narbenhernie. Nach Krankenhausentlassung erfolgten zwei Herniotomien zur Behandlung von allgemein abdominalen Komplikationen (Abbildung 33).

	Postoperativ - stationär	einjähriger Langzeitverlauf
Relaparotomien	4 (2,9%)	0
Herniotomien	1 (0,7%)	2 (1,5%)

Abbildung 33: Invasive Therapien der allg. abdominalen Komplikationen.

Risikofaktoren für allgemein abdominale Komplikationen: 29 weibliche (35%) sowie 9 männliche Spender (16%) hatten im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum abdominale Komplikationen. Somit hatten Frauen ein in etwa doppelt so hohes Risiko für abdominale

Komplikationen nach der Transplantation als Männer (exakter Fisher-Test: p=0,019; RR=2,2; 95%-CI: 1,2 – 5,3). Die weitere Analyse der abdominalen Komplikationen zeigte, dass von den weiblichen Spendern 30 Prozent (25 von 82) im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum Narbenprobleme entwickelten. Bei den männlichen Spendern waren es dagegen nur 15 Prozent (8 von 55; exakter Fisher-Test: p=0,041; RR=2,1; 95%-CI: 1,1 – 5,6; Abbildung 34).

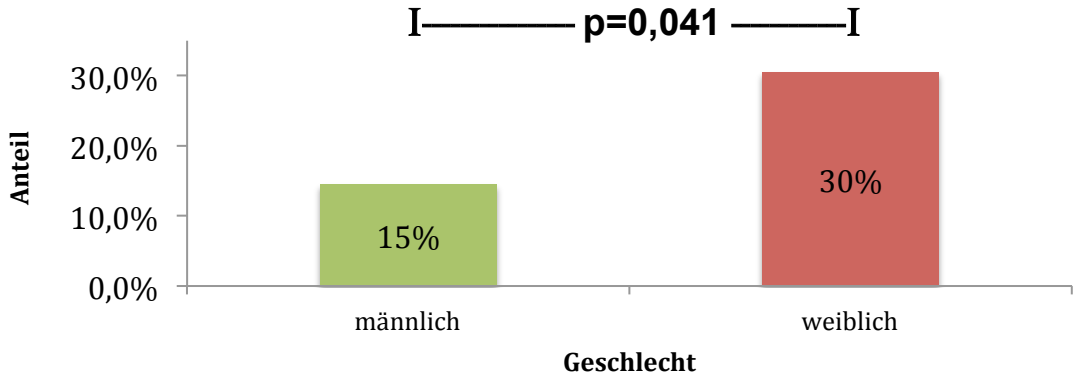

Abbildung 34: Anteil der Verläufe mit Narbenproblemen im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum. Getrennt nach Spendergeschlecht (exakter Fisher-Test: p=0,041).

Narbenhernien mit OP-Indikation traten dagegen häufiger bei Männern (3 von 55 / 5%) als bei Frauen (0 von 82 / 0%) auf. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch als nicht statistisch signifikant (exakter Fisher-Test: p=0,06). Die Analyse der übrigen Einflussgrößen (Transplantattyp, Alter, Zeitpunkt der Transplantation) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von allg. abdominalen Komplikationen (p>0,05).

3.5.2 Biliäre Komplikationen

Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigten sich biliäre Komplikationen bei 15 Spendern (10,7%), und traten dabei in der Regel bereits früh im Verlauf nach der Transplantation auf. So kam es in 13 Fällen (9,3%) postoperativ stationär zu biliären Komplikationen, welche damit eines der häufigsten akuten postoperativen Probleme darstellte. In den meisten Fällen kam es dabei zu Gallenganglecken und im Zuge dessen zu Biliomen (n=11; 8%).

In drei Fällen (2,1%) wurde bei kleinen Biliomem auf eine invasive Therapie verzichtet, und die Patienten zeigten sich im Verlauf auch ohne invasive Therapie beschwerdefrei. Bei sechs Spendern (4,3%) wurde eine CT-gesteuerte Drainagenanlage zur Entlastung der Biliome durchgeführt. Vier dieser Spender benötigten im Verlauf keine weitere invasive Therapie. Nach

zwei der sechs erfolgten Drainagenanlagen war im Verlauf jedoch zusätzlich eine offene Revision der Gallengangsleckage notwendig. Bei zwei Spendern entschied man sich unmittelbar zur offenen Revision. Insgesamt musste somit in vier Fällen (2,9%) eine Gallengangsleckage mittels Laparotomie offen therapiert werden.
Daneben entwickelte ein Patient eine Cholestase sowie Cholangitis, die mittels endoskopisch retrograder Cholangiographie (ERC) und Stentimplantation erfolgreich therapiert wurde. Ein weiterer Patient entwickelte postoperativ stationär eine Cholangitis, die sich unter konservativer Therapie zurückbildete. Ein Patient entwickelte postoperativ eine Papillenstenose, deren Diagnose durch ein ERC gesichert, und mittels endoskopisch ausgeführter Papillotomie (EPT) erfolgreich behandelt wurde (Abbildung 35).

	Postoperativ stationär	**Langzeitverlauf (1 Jahr)**
Gallengangsleckage, Biliom	11 (7,8%)	2 (1,5%)
Cholangitis	2 (1,4%)	1 (0,7%)
Papillenstenose	1 (0,7%)	2 (1,5%)

Abbildung 35: Biliäre Komplikationen postoperativ stationär sowie im einjährigen Langzeitverlauf.

Nach der primären Krankenhausentlassung sank die Häufigkeit biliärer Komplikationen deutlich ab, und so zeigten nur 5 Patienten (3,6%) im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum biliäre Komplikationen. Im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum kam es dabei zu zwei Gallengangsleckagen mit assoziiertem Biliom (1,5%), zwei Papillenstenosen (1,5%) sowie einer Cholangitis (0,7%). Im Falle der Gallengangsleckagen wurde eine Patientin, die bereits direkt postoperativ bei Gallengangsleckagen relaparotomiert wurde, nochmals operativ revidiert. Im Falle der zweiten im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum aufgefallenen Gallengangsleckage, zeigte sich der Patient unter konservativem Vorgehen stabil, woraufhin auf eine invasive Therapie verzichtet werden konnte.

Die beiden Papillenstenosen waren jeweils bereits in den ersten Monaten des einjährigen Langzeitbeobachtungsraums auffällig geworden. Dabei wurde in einem Fall einen Monat nach der Transplantation eine ERC mit Ballondilatation, Stenteinlage sowie einer Papillotomie nötig. Im zweiten Fall zeigte sich 2 Monate nach Transplantation zunächst eine Cholestase und im Verlauf schließlich eine Papillenstenose die 4 Monate nach der Transplantation mittels ERC und Papillotomie behandelt wurde.

In einem weiteren Fall entwickelte sich eine Cholangitis, die konservativ behandelt werden konnte. Im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum sind somit keine CT-gesteuerten Drainagenanlagen notwendig gewesen (Abbildung 36).

	Postoperativ - stationär	**Langzeitverlauf (1 Jahr)**
ERC	8 (5,7%)	2 (1,5%)
Relaparotomie	3 (2,1%)	1 (0,7%)
CT-gesteuerte Drainagenanlage	6 (4,3%)	0

Abbildung 36: Invasive Therapien der biliären Komplikationen.

Risikofaktoren für biliäre Komplikationen

Alter: Es zeigten 2 Prozent der 18 bis 30-jährigen Spender (1 von 41) biliäre Komplikationen. In der Gruppe der 31 bis 40-jährigen Spender entwickelten 8 Prozent (3 von 38) biliäre Komplikationen. Bei den 41 bis 50-jährigen Spendern zeigten sich diese bei 14 (4 von 29) und bei den über 50-jährigen Spendern bei 16 Prozent (5 von 32) (Abbildung 37). Die logistische Regression zeigte, dass das Risiko für biliäre Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf signifikant vom Alter des Spenders zum Zeitpunkt der Transplantation abhing (logistische Regression: OR=1,057; Wald-Test: p=0,02).

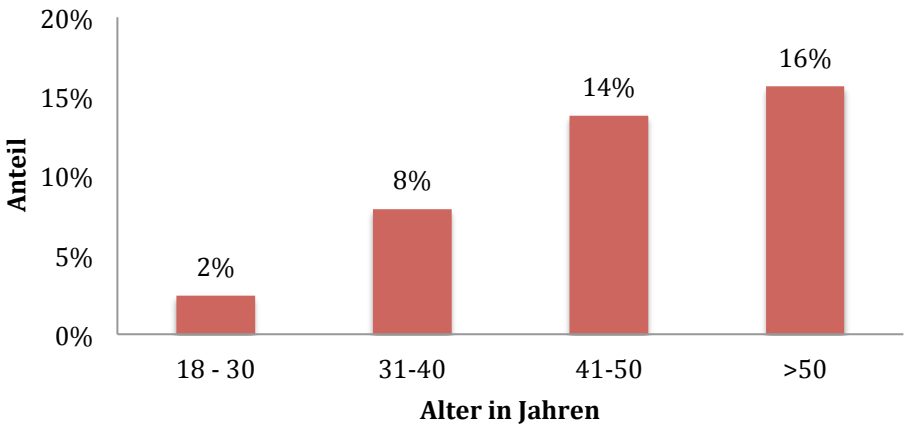

Abbildung 37: Anteil der Spender mit biliären Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf. Gestaffelt nach Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation.

Die Analyse der übrigen Einflussgrößen (Transplantattyp, Spendergeschlecht, Zeitpunkt der Transplantation) zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von biliären Komplikationen ($p>0,05$). Jedoch hatte der Transplantattyp Einfluss auf die unter dem Sammelbegriff der „hepatobiliären Komplikationen“ zusammengefassten Ereignisse (näheres siehe 3.5.4).

3.5.3 Hepatische Komplikationen

Im gesamten Beobachtungszeitraum traten bei insgesamt 12 Spendern (8,8%) hepatische Komplikationen auf. Sämtliche Komplikationen dieser Kategorie zeigten sich dabei bereits postoperativ stationär, wobei es in einem Fall im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum zu einem Rezidiv der sich bereits postoperativ entwickelten Komplikation (einer partiellen Lebervenenthrombose und Aszites) kam.

Führend waren die Entwicklung von Aszites in 9 Fällen (6,4%) sowie ein transientes Leberversagen bei 4 Patienten (2,9%). Eine transiente Perfusionsstörung der Leber sowie eine partielle Lebervenenthrombose traten in jeweils einem Fall (0,7%) auf. Sämtliche postoperativ stationär aufgetretenen Komplikationen konnten konservativ therapiert werden. Im einjährigen Nachuntersuchungszeitraum wurde ein Patient zur Therapie eines Rezidivs der partiellen Lebervenenthrombose mit Aszites, der sich bereits unmittelbar postoperativ gezeigt hatte und zunächst konservativ behandelt worden war, erfolgreich offen chirurgisch thrombektomiert (Abbildung 38 + Abbildung 39).

	Postoperativ stationär	Langzeitverlauf (1 Jahr)
Aszites	9 (6,4%)	1 (0,7%)
Irreversibles Leberversagen	0	0 *
Thrombose der A. hepatica	0	0
Vena cava inferior Thrombose	0	0
Transiente Perfusionsstörung der Leber	1 (0,7%)	0
Partielle Lebervenenthrombose	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Transientes Leberversagen	4 (2,9%)	0

Abbildung 38: Hepatische Komplikationen im postoperativen stationären sowie 1-jährigen Langzeitverlauf.
(* in einem Fall trat ein irreversibles Leberversagen 6 Jahre nach der Spende auf.)

	Postoperativ - stationär	Langzeitverlauf (1 Jahr)
Relaparotomien	0	1 (0,7%)

Abbildung 39: Invasive Therapien der hepatischen Komplikationen

Risikofaktoren für hepatische Komplikationen: Die statistische Auswertung der untersuchten Einflussgrößen (Alter, Transplantattyp, Geschlecht, Zeitpunkt der Transplantation) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von hepatischen Komplikationen im postoperativ stationären oder einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum (p>0,0,5).

3.5.4 Hepato-biliäre Komplikationen

Im Folgenden werden die aggregierten Daten der biliären und hepatischen Komplikationen unter dem Sammelbegriff der „hepatobiliäre Komplikationen“ gemeinsam auf Risikofaktoren untersucht.

a) postoperativ stationär: Sowohl der Transplantattyp als auch das Spenderalter hatten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von hepatobiliären Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf. So war das Risiko für hepatobiliäre Komplikationen bei der Spende des rechten Leberlappens (21%, 22/107) höher als nach der Spende des linkslateralen Leberlappens (3%, 1/33) (exakter Fisher-Test: p=0,016; RR=6,8; 95%-CI: 1,8-9,3). Auch ein zunehmendes Spenderalter (Abbildung 40) korrelierte mit einem vermehrten Auftreten von hepatobiliären Komplikationen (logistische Regression: OR=1,046 ; Wald-Test: p=0,017).

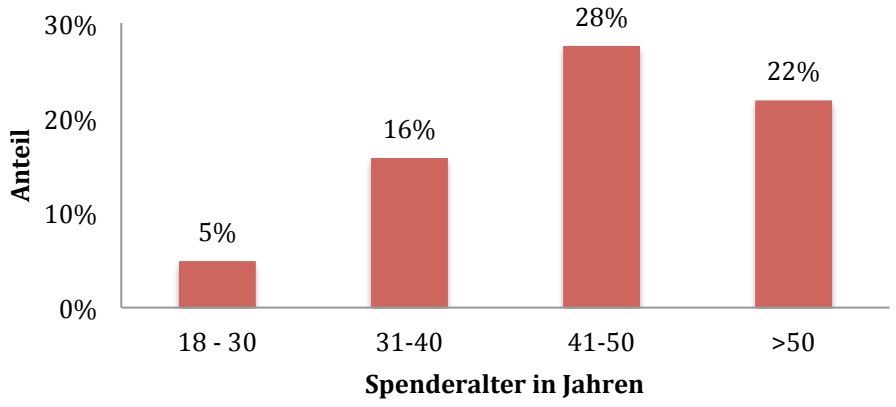

Abbildung 40: Anteil der Spender mit hepatobiliären Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf. Gestaffelt nach Lebensalter der Spender zum Zeitpunkt der Transplantation.

Das Spendergeschlecht sowie der Zeitpunkt der Transplantation zeigten dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von hepatobiliären Komplikationen im postoperativen stationären Zeitraum (p>0,05).

b) einjähriger Langzeitbeobachtungszeitraum: Die Wahrscheinlichkeit für hepatobiliäre Komplikationen zeigte sich im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum unabhängig von den untersuchten Risikofaktoren (Alter, Transplantattyp, Geschlecht, Zeitpunkt der Transplantation).

3.5.5 Kardiopulmonale Komplikationen

Im gesamten Beobachtungszeitraum traten bei insgesamt 12 Spendern (8,8%) kardiopulmonale Komplikationen auf. Ein Großteil hiervon trat abermals bereits in der postoperativ stationären Phase auf (n=9; 6,4%). Führend waren dabei 7 Pleuraergüsse (5%), gefolgt von zwei Pneumothoraces (1,4%) sowie einer Pleuritis (0,7%). Im Verlauf des einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraumes kam es bei drei weiteren Spendern (2,2%) zu kardiopulmonalen Komplikationen. Auch hier waren zwei Pleuraergüsse (1,5%) führend, gefolgt von einem Pleuraempyem (0,7%) (Abbildung 41).

	Postoperativ stationär	**Langzeitverlauf (1 Jahr)**
Pneumothorax	2 (1,4%)	0
Pleuraerguss	7 (5%)	2 (1,5%)
Pleuritis	1 (0,7%)	0
Pleuraempyem	0	1 (0,7%)

Abbildung 41: Kardiopulmonale Komplikationen postoperativ stationär sowie im einjährigen Beobachtungszeitraum.

Risikofaktoren für kardiopulmonale Komplikationen: Die statistische Auswertung der untersuchten Einflussgrößen (Alter, Transplantattyp, Geschlecht, Zeitpunkt der Transplantation) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von kardiopulmonalen Komplikationen im postoperativ stationären oder einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum (exakter Fisher-Test sowie logistische Regression: $p>0,0,5$).

3.5.6 Infektionen sowie „sonstige“ Komplikationen

Sowohl postoperativ stationär als auch im einjährigen Langzeitverlauf wurden weder virale noch Pilzinfektionen festgestellt. Bei drei Spendern (2,1%) kam es postoperativ stationär zu bakteriellen Infektionen. Dabei kam es in zwei Fällen nach erfolgter endoskopisch retrograder Cholangiografie bei Gallengangsleckagen zu Fieberanstiegen, die sich unter Antibiose rückläufig

zeigten. In einem weiteren Fall entwickelte ein Patient leicht erhöhte Cholestaseparameter sowie Fieber, dass ebenfalls erfolgreich antibiotisch behandelt wurde.

Darüber hinaus kam es in wenigen Einzelfällen zu „sonstigen“ Komplikationen. So trat in einem Fall (0,7%) eine peri-/postoperative Läsion des N. radialis auf, die sich im Verlauf des einjährigen Nachbeobachtungszeitraums komplett rückläufig zeigte. In einem weiteren Fall (0,7%) kam es postoperativ zu einer Rötung im Bereich der Einstichstelle des Periduralkatheters (PDK), welche erfolgreich antibiotisch behandelt wurde. Darüber hinaus kam es postoperativ zu einer thorakalen Blutung nach Drainagenanlage bei einem Pleuraerguss, sowie zu einer psychischen Belastungsreaktion. Im Langzeitverlauf zeigte sich in einem Fall (0,7%) eine leichte Infektion im Rahmen einer Gallengangsleckage, die erfolgreich konservativ therapiert werden konnte (Abbildung 42).

	Postoperativ stationär	**Langzeitverlauf (1 Jahr)**
N. radialis Läsion	1 (0,7%)	0
PDK-Infektion	1 (0,7%)	0
Psych. Belastungsreaktion	1 (0,7%)	0
thorakale Blutung nach Drainagenanlage	1 (0,7%)	0
Infektionen (bakteriell)	3 (2,1%)	1 (0,7%)

Abbildung 42: Infektiöse und „sonstige" Komplikationen postoperativ stationär sowie im einjährigen Beobachtungszeitraum.

Risikofaktoren für infektiöse sowie „sonstige“ Komplikationen: Die statistische Auswertung der untersuchten Einflussgrößen (Alter, Transplantattyp, Geschlecht, Zeitpunkt der Transplantation) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von infektiösen bzw. „sonstigen“ Komplikationen im postoperativ stationären oder einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum ($p>0,0,5$).

3.6 Einfluss der klinischen Folgen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es lagen zu 39 Spendern auswertbare Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 42 Jahre (26 – 63 Jahre). Es nahmen 28 Frauen (72%) sowie 11 Männer (28%) an der Befragung teil. Die Befragung fand im Mittel 113 Monate nach der Transplantation statt (min. 7 – max. 161 Monate ; SD = 41). Es wurde dabei in 11 Fällen der linkslaterale sowie in 28 Fällen der rechte Leberlappen entnommen. Einen komplikationslosen Verlauf hatten 22 der 39 Befragten (56%), 3 Spender (8%) hatten schwere Komplikationen entwickelt. Im Folgenden wird erstmals der Einfluss, der im Rahmen dieser Arbeit erfassten klinischen Folgen der Transplantation, auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche in einer bereits abgeschlossenen Masterarbeit durch Katharina Grüttner erhoben wurde [54], analysiert.

3.6.1 Einfluss von Komplikationen

Komplikationen im postoperativ stationären Verlauf: Spender ohne Komplikationen im postoperativ stationären Verlauf hatten eine höhere allgemeine Gesundheitswahrnehmung als Spender mit Komplikationen (80/100; SD=14 vs. 66/100; SD=18; Mann-Whitney-U-Test: p=0,038) sowie die Normalbevölkerung (80/100; SD=14 vs. 66/100; SD=21; Mann-Whitney-U-Test: p=0,0001). Spender die postoperativ stationär Komplikationen entwickelt hatten, unterschieden sich jedoch nicht signifikant von der Normalbevölkerung (Mann-Whitney-U-Test: p>0,05).

Spender, die postoperativ stationär keine Komplikationen entwickelten, zeigten darüber hinaus weniger Schmerzen als die Spender mit Komplikationen (85/100; SD=21 vs, 67/100; SD=22; Mann-Whitney-U-Test: p=0,032). Gegenüber der Normalbevölkerung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf körperliche Schmerzen (p>0,05). Die übrigen Dimensionen des SF-36 unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Spendern mit bzw. ohne Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf sowie der Normalbevölkerung (Mann-Whitney-U-Test: p>0,05 ; Abbildung 43).

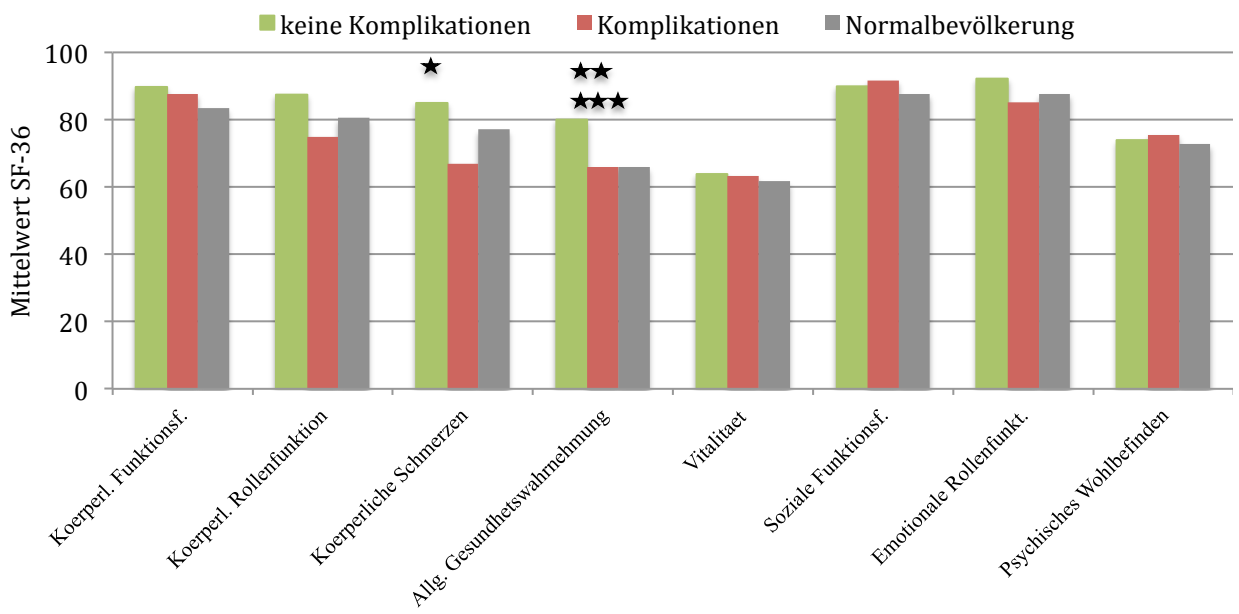

Abbildung 43: Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-36 von Leberlebendspendern mit bzw. ohne Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf sowie der deutschen Normalbevölkerung.

* keine Komplikationen vs. Komplikationen p=0,032

** keine Komplikationen vs. Komplikationen p=0,038

*** keine Komplikationen vs. Normalbevölkerung p=0,0001

Spender ohne Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf zeigten signifikant höhere Werte auf der körperlichen Summenskala verglichen mit Spendern mit Komplikationen (54/100; SD=6 vs. 48/100; SD=9; Mann-Whitney-U-Test: p=0,022) sowie der Normalbevölkerung (54/100; SD=6 vs, 49/100; SD=11; Mann-Whitney-U-Test: p=0,037). Spender mit Komplikationen unterschieden sich dagegen nicht signifikant von der Normalbevölkerung (p=0,315). Die Werte der psychischen Summenskala unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Gruppen (Abbildung 44).

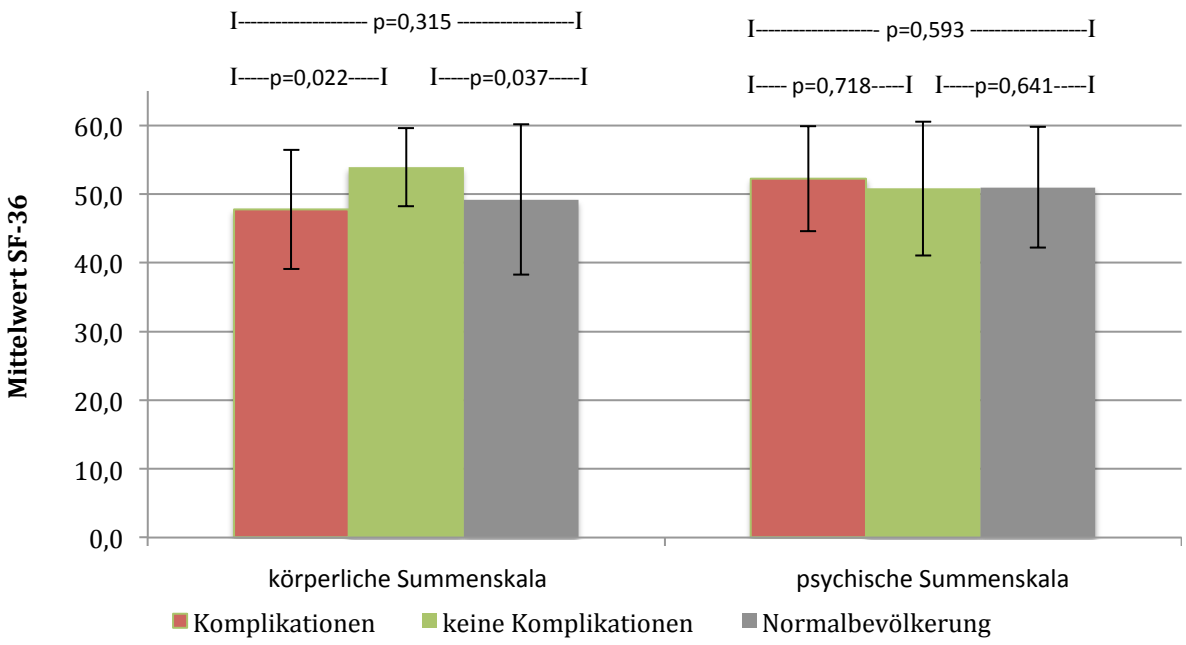

Abbildung 44: Mittlere körperliche bzw. psychische Summenskala +/- einfache Standardabweichung bei Spendern mit bzw. ohne Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf sowie der Normalbevölkerung. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test.

Komplikationen im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum: Die Vitalität der komplikationslosen Spender im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum lag signifikant höher als bei Spendern mit Komplikationen (68/100; SD=18 vs. 56/100; SD=18; Mann-Whitney-U-Test: p=0,047), unterschied sich jedoch nicht von der Normalbevölkerung (62/100; SD=19 ; Mann-Whitney-U-Test: p=0,057). Der Vergleich mit der Normalbevölkerung zeigte jedoch, dass die Spender mit einem komplikationslosen einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum, eine signifikant höhere allgemeine Gesundheitswahrnehmung als die deutsche Normalbevölkerung hatten (80/100; SD=15 vs. 66/100; SD=21; Mann-Whitney-U-Test: p=0,001).

Die übrigen Dimensionen des SF-36 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Spendern mit bzw. ohne Komplikationen im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum sowie der Normalbevölkerung (Mann-Whitney-U-Test: p>0,05).

Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum: Spender, die im gesamten Beobachtungszeitraum keine Komplikationen aufwiesen, zeigten eine signifikant höhere allgemeine Gesundheitswahrnehmung im Vergleich zu Spendern mit Komplikationen (83/100;

SD=13 vs. 69/100; SD=18 ; Mann-Whitney-U-Test: p=0,015) sowie der Normalbevölkerung (66/100; SD=21 ; Mann-Whitney-U-Test: p=0,0001).

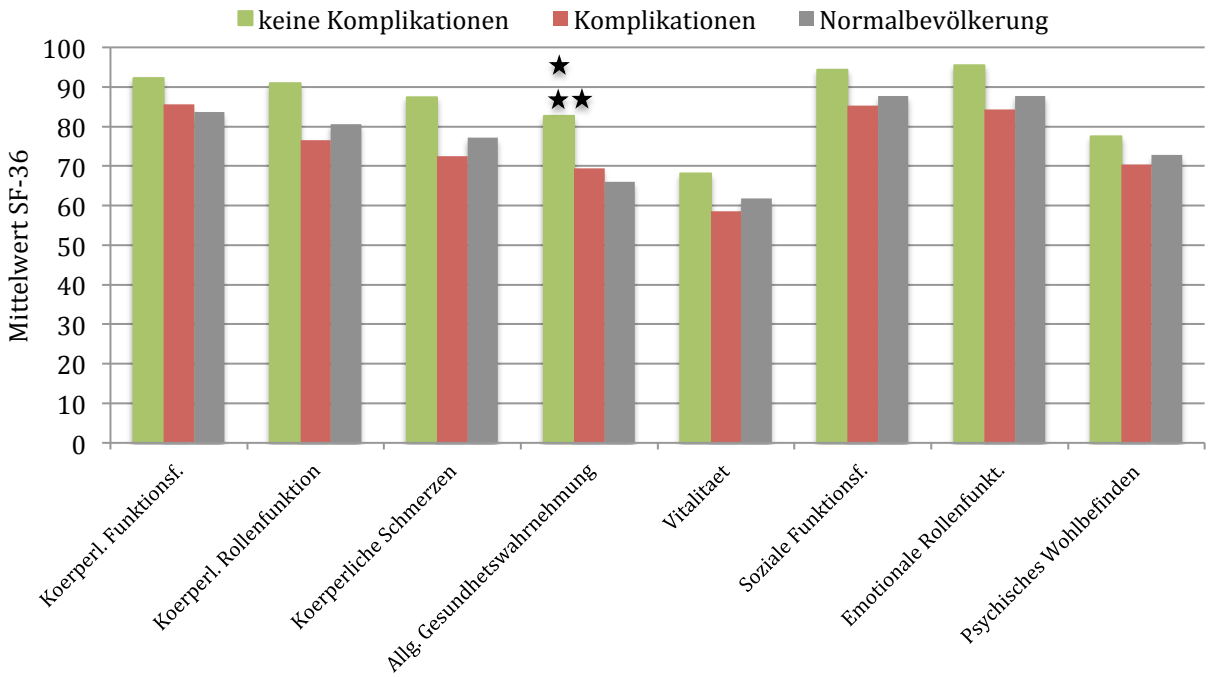

Abbildung 45: Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-36 von Leberlebendspendern mit bzw. ohne Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum sowie der deutschen Normalbevölkerung.

* keine Komplikation vs. Komplikation p=0,015

** keine Komplikation vs. Normalbevölkerung p=0,0001

Spender mit Komplikationen unterschieden sich dagegen nicht signifikant im Vergleich mit der Normalbevölkerung (p>0,05). Die übrigen Dimensionen des SF-36 unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Spendern mit bzw. ohne Komplikationen im Gesamtbeobachtungszeitraum sowie der Normalbevölkerung (Mann-Whitney-U-Test: p>0,05; Abbildung 45).

Spender ohne Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum hatten signifikant höher Werte auf der körperlichen Summenskala verglichen mit Spendern mit Komplikationen (55/100; SD=4 vs. 49/100; SD=9; Mann-Whitney-U-Test: p=0,029) sowie der Normalbevölkerung (55/100; SD=4 vs, 49/100; SD=11; Mann-Whitney-U-Test: p=0,025). Spender mit Komplikationen unterschieden sich dagegen nicht signifikant von der Normalbevölkerung. Die Werte der psychischen Summenskala unterschieden sich ebenfalls nicht zwischen den Gruppen (Abbildung 46).

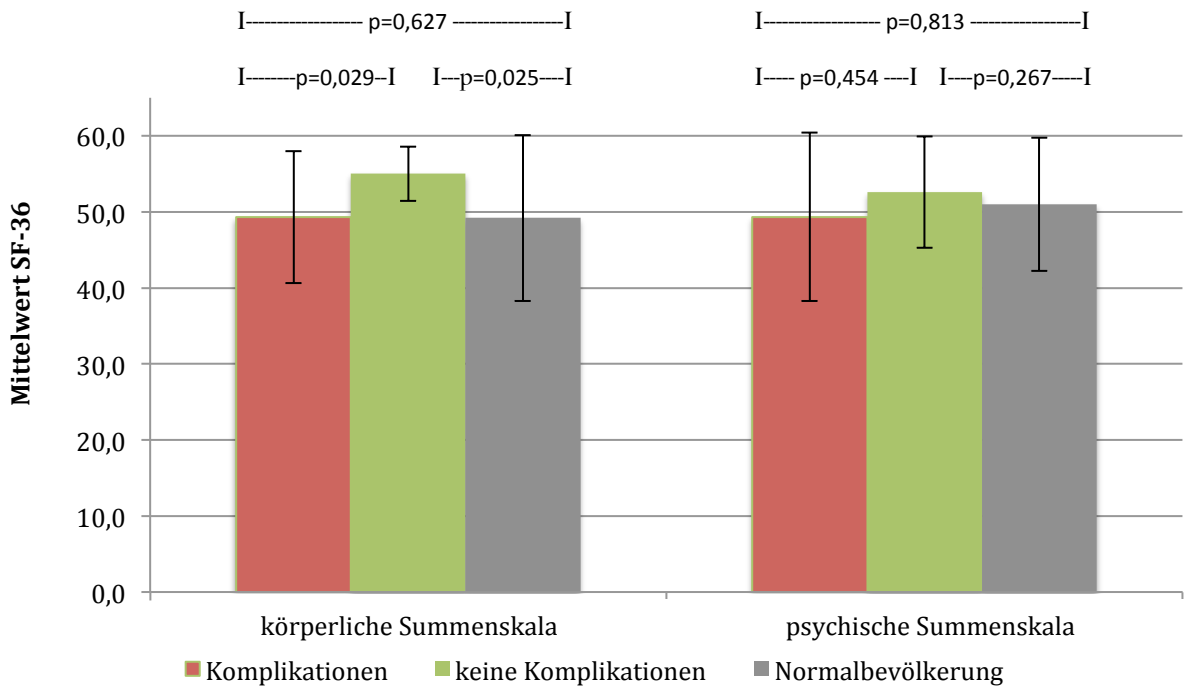

Abbildung 46: Mittlere körperliche bzw. psychische Summenskala +/- einfache Standardabweichung bei Spendern mit bzw. ohne Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum sowie der Normalbevölkerung. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test.

3.6.2 Einfluss von schweren Komplikationen

Spender, die im gesamten Beobachtungszeitraum schwere Komplikationen (=Grad 2) entwickelten, zeigten eine niedrigere allgemeine Gesundheitswahrnehmung als Spender, ohne bzw. mit leichten Komplikationen (52/100; SD=9 vs. 79/100; SD=15; Mann-Whitney-U-Test: p=0,014), unterschieden sich jedoch nicht signifikant von der Normalbevölkerung (p>0,05). Spender ohne schwere Komplikationen hatten dagegen eine signifikant höhere allgemeine Gesundheitswahrnehmung als die Normalbevölkerung (79/100; SD=15 vs. 66/100; SD=21; Mann-Whitney-U-Test: p=0,0002).

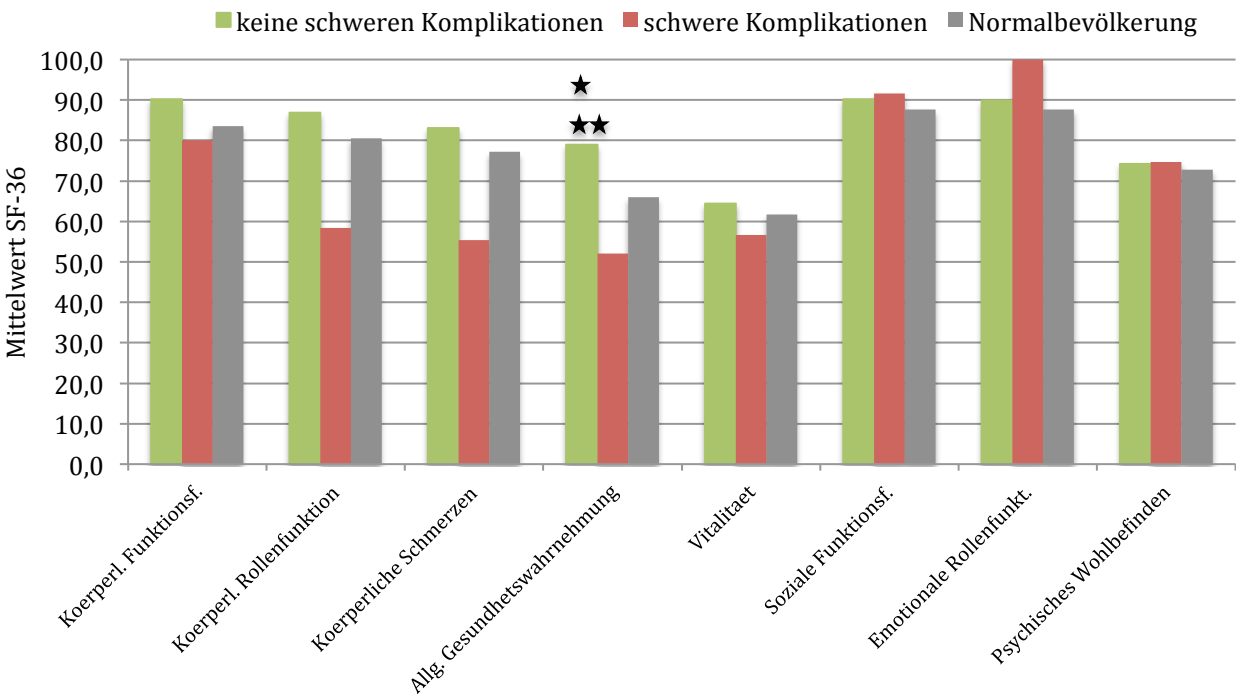

Abbildung 47: Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-36 von Leberlebendspendern mit bzw. ohne schwere Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum sowie der deutschen Normalbevölkerung.

* keine schweren Komplikationen vs. schwere Komplikationen p=0,014

** keine schweren Komplikationen vs. Normalbevölkerung p=0,0002

Spender, die zu einem Zeitpunkt schwere Komplikationen entwickelten, hatten signifikant niedrigere Werte auf der körperlichen Summenskala als Spender mit keinen bzw. leichten Komplikationen (53/100; SD=6 vs. 40/100; SD=10; Mann-Whitney-U-Test: p=0,028), unterschieden sich jedoch nicht signifikant von der Normalbevölkerung. Die Werte der psychischen Summenskala zeigtne keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 48).

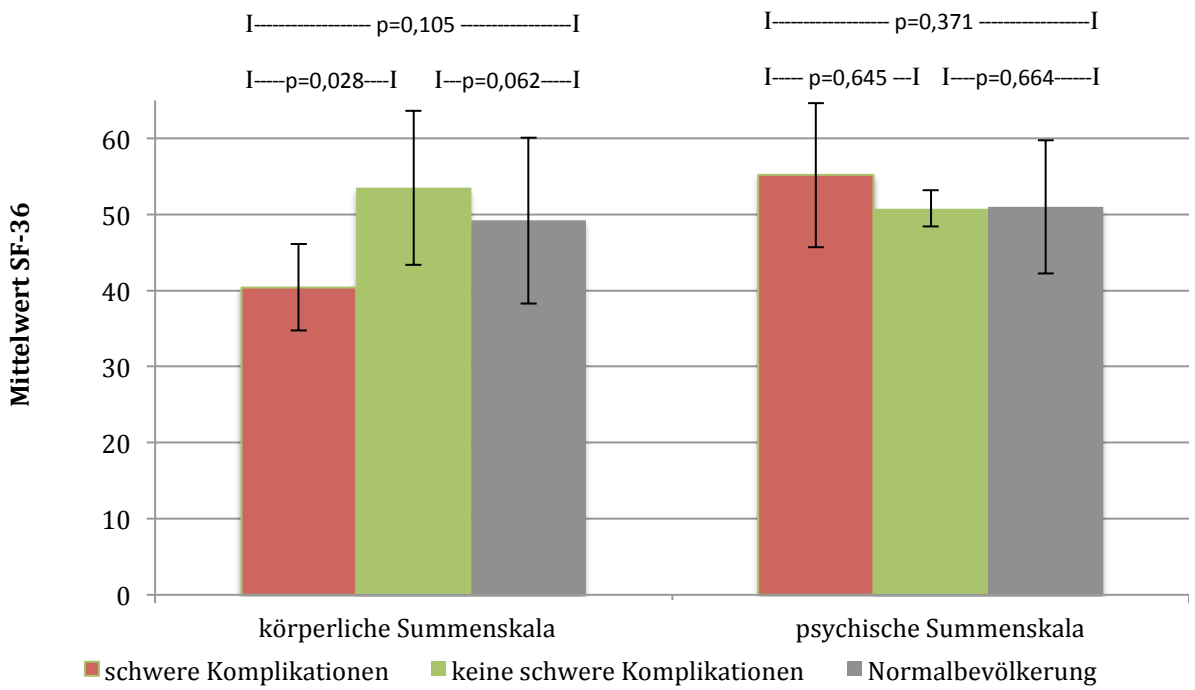

Abbildung 48: Mittlere körperliche bzw. psychische Summenskala +/- einfache Standardabweichung bei Spendern mit bzw. ohne schweren Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum sowie der Normalbevölkerung. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test.

3.6.3 Transplantattyp

Spender des linkslateralen Leberlappens zeigten eine signifikant höhere körperliche Funktionsfähigkeit gegenüber den Spendern des rechten Leberlappens (99/100; SD=3 vs. 86/100; SD=16; Mann-Whitney-U-Test: p=0,002). Auch die allgemeine Gesundheitswahrnehmung war nach Spende des linkslateralen Leberlappens signifikant höher, als nach der Spende des rechten Leberlappens (85/100; SD=15 vs. 74/100; SD=16; Mann-Whitney-U-Test: p=0,043).

Im Vergleich mit der Normalbevölkerung zeigten die Spender des linkslateralen Leberlappens eine signifikant höhere körperliche Funktionsfähigkeit (99/100; SD=3 vs. 84/100; SD=24; Mann-Whitney-U-Test: p=0,005) sowie eine höhere allgemeine Gesundheitswahrnehmung (85/100; SD=15 vs. 66/100; SD=21 ; p=0,001). Die Spender des rechten Leberlappens unterschieden sich nicht signifikant von der Normalbevölkerung (Mann-Whitney-U-Test: p>0,05). Auch die übrigen Dimensionen des SF-36 unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Transplantattypen sowie der Normalbevölkerung (Mann-Whitney-U-Test: p>0,05, Abbildung 49).

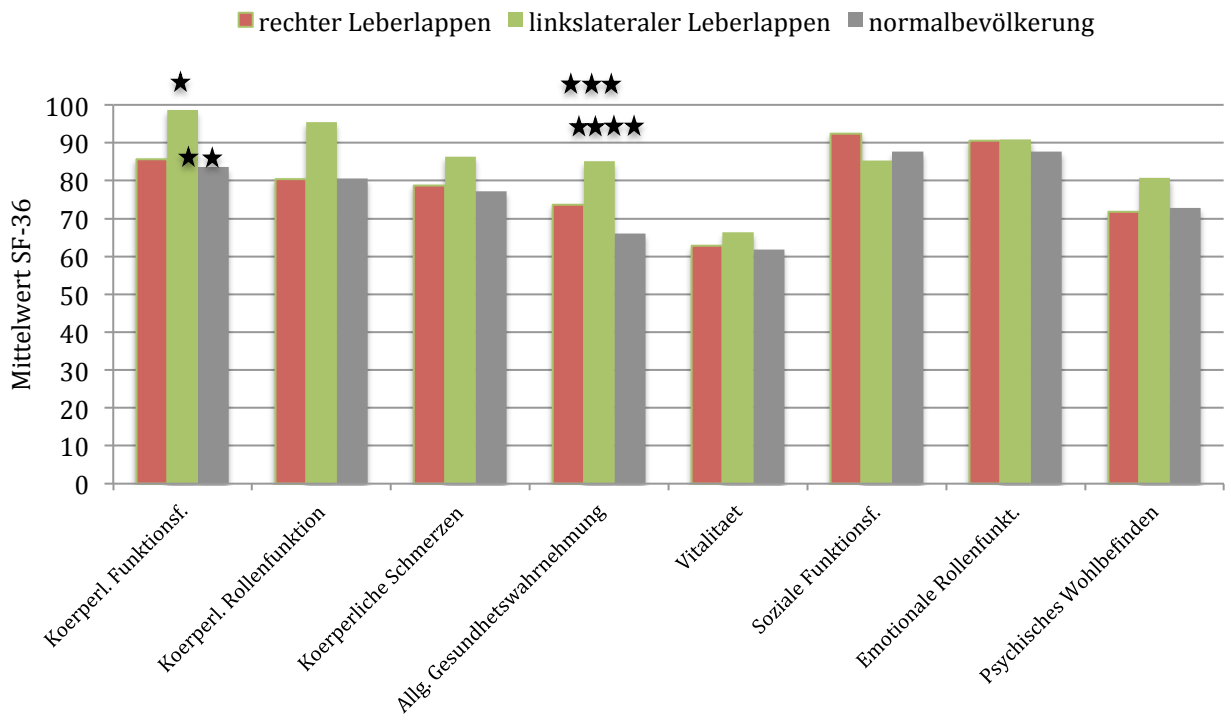

Abbildung 49 - Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-36 nach Spende des rechten - bzw linkslateralen Leberlappens sowie der deutschen Normalbevölkerung.

* linkslateraler Leberlappen vs. rechter Leberlappen p=0,002

** linkslateraler Leberlappen vs. Normalbevölkerung p=0,005

***linkslateraler Leberlappen vs. rechter Leberlappen p=0,043

****linkslateraler Leberlappen vs. Normalbevölkerung p=0,001

Die Werte der körperlichen Summenskala waren bei Spendern des linkslateralen Leberlappens signifikant höher als bei Spendern des rechten Leberlappens (56/100; SD=3 vs. 51/100; SD=8; Mann-Whitney-U-Test: p=0,034) sowie im Vergleich mit der Normalbevölkerung (56/100; SD=3 vs. 49/100; SD=11; Mann-Whitney-U-Test: p=0,023). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Spendern des rechten Leberlappens und der Normalbevölkerung. Die Werte der psychischen Summenskala unterschieden sich nicht signifikant (siehe Abbildung 50).

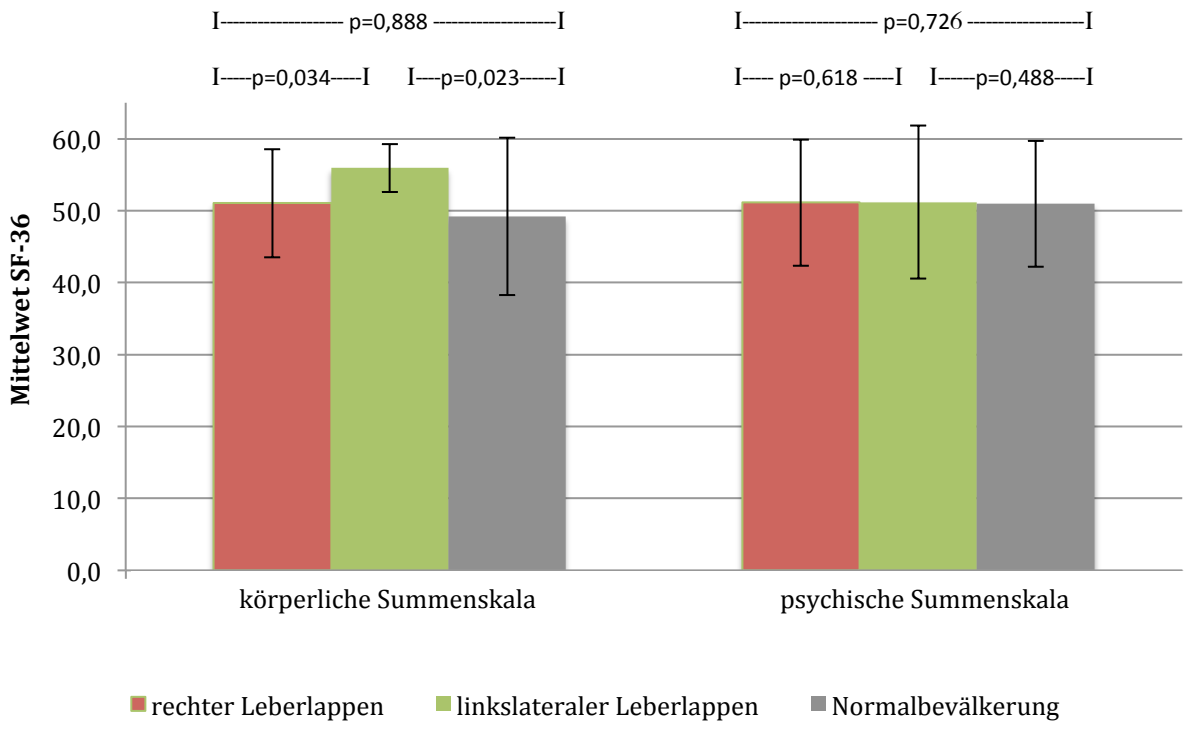

Abbildung 50: Mittlere körperliche bzw. psychische Summenskala +/- einfache Standardabweichung bei Spendern des rechten bzw. linkslateralen Leberlappens sowie der Normalbevölkerung. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test.

3.6.4 Sonstige Einflussfaktoren

Keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten das Geschlecht der Spender sowie das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation ($p>0,05$).

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Auswertung der ersten 140 an der Charité durchgeführten Leberlebendspenden zeigte, dass es bei der Mehrzahl der Spender weder peri- noch postoperativ im ersten Jahr nach der Transplantation zu schwerwiegenden Komplikationen kam. Die aufgetretenen Komplikationen entwickelten sich vorwiegend unmittelbar nach der Transplantation, waren zumeist von geringem Schweregrad, und führten in keinem Fall zu dem Tod eines Spenders. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung stets stabil und für Spender des linkslateralen Leberanteils sowie Spender mit komplikationslosen Verläufen in einigen Dimensionen sogar signifikant höher als bei der Normalbevölkerung.

4 Diskussion

Vor dem Hintergrund der anhaltend niedrigen Bereitschaft zur postmortalen Organspende [33] ist die Leberlebendspende eine zunehmend an Bedeutung gewinnende Alternative zur Leichenspende. Sie ermöglicht es den zur Lebertransplantation gelisteten Patienten rechtzeitig ein geeignetes Organ zur Verfügung zu stellen und hilft auch diejenigen Patienten zu transplantieren, die formal nicht gelistet werden können, aber dennoch von einer Transplantation profitieren würden. Allerdings setzt man dabei einen gesunden Spender den Risiken einer Leberteilresektion aus. Es wurden nun erstmals die klinischen Folgen der an der Charité durchgeführten Lebendspenden erfasst, und ihr Einfluss auf die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

4.1 Methoden

Mit dieser Arbeit gelang die erstmalige umfassende Auswertung aller an der Charité Universitätsmedizin Berlin seit Beginn des Leberlebendspendenprogramms durchgeführten Transplantationen. Dabei konnten alle postoperativ stationären Verläufe erfasst und in die Arbeit aufgenommen werden. Informationen zum einjährigen Langzeitverlauf lagen bei 137 der 140 Patienten (98%) vor. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der klinischen Dokumentation in Arzt-/Ambulanzbriefen sowie Eingriffsprotokollen. Die Arbeit war somit auf die Korrektheit der durch die klinischen Untersucher erhobenen Befunde und deren Dokumentation angewiesen. Die ersten Transplantationen lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit bereits mehr als 14 Jahre zurück. Daher wurde von einer nachträglichen Befragung der Spender abgesehen, da durch diese wohl nur sehr lückenhafte Informationen zum postoperativen Verlauf zu gewinnen gewesen wären.

Die im Rahmen dieser Arbeit erfassten Daten sowie eine Übersichtsarbeit von Lee et al. zeigten, dass insbesondere schwere Komplikationen vor allem peri-/postoperativ stationär beziehungsweise in den ersten Monaten nach der Transplantation auftreten [72]. Die routinemäßige Nachsorge an der Charité erfolgte für insgesamt zwölf Monate in der Spezialsprechstunde der Hochschulambulanz am Campus Virchow Klinikum. Es kann daher angenommen werden, dass der Großteil der tatsächlich aufgetretenen Komplikationen auch erfasst wurde. Trotzdem ist nicht sicher auszuschließen, dass es nach dieser 1-jährigen Beobachtung noch zu unerwarteten transplantationsassoziierten Komplikationen kam. Sofern

Informationen über schwere Komplikationen nach Ablauf des einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraums vorlagen, wurden auch diese in die Arbeit aufgenommen. Dies erfolgte in einem Fall, bei dem 6 Jahre nach der Lebendspende eine Lebertransplantation zur Therapie von Komplikationen der Spenderin (sekundäre biliäre Zirrhose) durchgeführt worden war. Eine vollständige systematische Erfassung der Verläufe nach dem ersten postoperativen Jahr war jedoch nicht möglich, da keine routinemäßige Untersuchung der Spender nach Abschluss des ersten postoperativen Jahres an der Charité erfolgte.

Die Befragung aller Spender zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte im Jahr 2013 durch Katharina Grüttner, nachdem die Transplantationen von 1999 bis 2012 durchgeführt worden waren. Die Erhebung der Lebensqualität fand somit 1 bis 14 Jahre nach dem Eingriff statt. Nicht zuletzt dieser zum Teil große zeitliche Abstand führte zu einer erschwerten Erreichbarkeit der Spender, wodurch nur bei 39 von 126 (33%) angeschriebenen Spendern ein auswertbarer Fragebogen erhoben werden konnte. Die Auswertung zeigte, dass weder Alter, Geschlecht, Transplantatyp noch das Auftreten von Komplikationen sich statistisch signifikant zwischen den die Fragebögen auswertbar zurücksendenden „Respondern“ sowie den „Non-Respondern“ unterschieden. Es liegen somit keine Hinweise dafür vor, dass es durch das Antwortverhalten zu einem relevanten Non-response Bias kam. Trotzdem gilt zu beachten, dass der geringe Stichprobenumfang (n=39) eine erhöhte Fehleranfälligkeit besitzt und die statistische Power reduzierte, wodurch der Nachweis von kleinen Unterschieden zwischen den untersuchten Gruppen nicht möglich war.

4.2 Zeitliche Entwicklung der Leberlebendspende an der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow Klinikum

Nach der Etablierung der Leberlebendspende am Campus Virchow Klinikum im Jahr 1999 durch Prof. Peter Neuhaus, stieg die Anzahl der durchgeführten Transplantationen im Folgejahr sprunghaft an, und erreichte mit 25 Transplantationen bereits im Jahr 2000 ihren Höhepunkt. Grund für den steilen Anstieg war wohl die Möglichkeit erstmals schwer kranken Patienten im terminalen Leberversagen unter Umgehung des Mangels an Leichenspendern zeitnah ein neues Organ zur Verfügung zu stellen. Dies motivierte zur Anfangs vergleichsweise breiten Anwendung. Entgegen dieser anfänglichen Euphorie, nahm die Anzahl der an der Charité durchgeführten Transplantationen jedoch in den Folgejahren beständig ab. Dies lag nicht an

einer Zunahme der zur Verfügung stehenden Leichenspender, sondern an einer zunehmenden Fokussierung auf die mit der Transplantation einhergehenden potenziellen Risiken der Spender. Dabei nahmen vor allem die Entnahmen des vergleichsweise großen rechten Leberlappens ab. Die Anzahl der an Kinder transplantierten linkslateralen Leberlappen verhielt sich über die Jahre dagegen weitgehend stabil. Seit 2011 ist ein Wiederanstieg der Transplantationszahlen zu verzeichnen. Dies ist wohl vor allem auf die sich in dieser Zeit nochmals zuspitzende Knappheit von postmortal gespendeten Organen zurückzuführen [33].

4.3 Verwandtschaftsbeziehungen der Spender zu den Empfängern

Auf Grund des deutschen Transplantationsgesetzes ist vor Entnahme von Organen bei lebenden Spendern von einer unabhängigen Kommission sicherzustellen, dass die Spende freiwillig erfolgt, und kein Gegenstand verbotenen Handelstreibens ist [24]. Demnach darf die Organspende nicht monetär vergütet werden, und wird somit auf Grund der ihr innewohnenden Belastungen und Risiken für den Spender in den allermeisten Fällen von engen Verwandten bzw. Ehepartnern durchgeführt. Dies zeigte sich auch bei der Analyse der an der Charité durchgeführten Spenden. So waren 73 % der Spender entweder Verwandte ersten Grades (50%) oder die Ehepartner (23%) der Organempfänger. Nicht verwandt oder verheiratet mit den Empfägern waren lediglich 6 Spender (4%). Bei den Spendern, die weder eine biologische Verwandtschaft noch eine Ehepartnerschaft zum Empfänger aufwiesen, wurde im Einzellfall vor der Organspendekomission glaubhaft eine langjährige Beziehung nachgewiesen. So hatten Spender beispielsweise nach Versterben der biologischen Eltern eine Ersatz-Elternrolle für die späteren Empfänger eingenommen, diese jedoch nicht juritisch mittels Adoption anerkennen lassen.

Eine im Jahr 2010 von Hermann et al. druchgeführte Übersichtsarbeit lieferte ähnliche Ergebnisse [73]. Demnach waren von den 857 untersuchten deutschen Leberlebendspendern nur 27 (3,2%) weder mit den Empfängern verheiratet noch blutsverwandt (vgl. Charite: 4%). 713 der 857 erfassten Spender (84%) waren blutsverwandt (vgl. Charité 73%). 117 der 857 Spender (14%) waren die Ehepartner der Empfänger (vgl. Charité 23%).

Zusammengefasst zeigte sich damit, dass der Anteil an Spendern, die weder mit den Transplantatempfängern verwandt noch verheiratet waren, an der Charité vergleichbar niedrig war wie im bundesdeutschen Vergleich. Der Anteil von Ehepartnern war in der an der Charité

untersuchten Kohorte größer, der Anteil der Blutverwandten dagegen niedriger als im nationalen Vergleich. Die Auswertung zeigt, dass die gesetzlichen Bestimmungen eine hohe Beachtung finden, und Leberlebendspenden auf Grund der ihr innewohnenden Risiken engen Angehörigen der Transplantatempfänger vorbehalten blieben.

4.4 Geschlechterverteilung

Von den 140 an der Charité operierten Spendern waren 83 (59%) weiblichen sowie 57 (41%) männlichen Geschlechts. Eine von Hermann et al. angefertigte Übersichtsarbeit ergab, dass bei 857 in Deutschland erfassten Spendern die Geschlechter mit gleichen Anteilen vertreten waren (50% / 50 %). International zeigte sich, dass von 8956 untersuchten Spendern, 4745 (53%) männlichen sowie 4211 (47%) weiblichen Geschlechts waren [73]. Der Frauenanteil der an der Charité operierten Spender war somit sowohl im nationalen als auch internationalen Vergleich erhöht. Ähnliche Geschlechterverteilungen wie an der Charité zeigten sich in Polen sowie China. Welche kulturellen sowie psychosozialen Einflussfaktoren zu den abweichenden Verteilungen führten ist gegenwärtig unklar und Gegenstand aktueller Forschung.

Auf Seiten der an der Charité behandelten Transplantatempfänger, waren 57 (41%) weiblichen sowie 83 (59%) männlichen Geschlechts. Von 857 in Deutschland untersuchten Empfängern waren 496 (58%) männlich sowie 361 (42%) weiblich. International zeigte sich, dass von 8956 Empfängern 5407 (59%) männlichen sowie 3701 (41%) weiblichen Geschlechts waren. [73] Das Geschlechterverhältnis der an der Charité behandelten Transplantatempfänger ähnelte somit stark den nationalen sowie internationalen Verteilungen. Ursächlich für den sich sowohl in Berlin als auch weiten Teilen der Welt zeigenden hohen Männeranteil auf Seiten der Empfänger ist wohl unter anderem die vergleichsweise hohe Prävalenz von hepatozellulären Karzinomen bei Männern. Gründe hierfür sind vor allem ein gegenüber Frauen erhöhter Alkoholkonsum sowie eine höhere Rate an Hepatitisinfektionen [74].

4.5 Verlauf der Spender an der Charité

4.5.1 Spendermortalität und lebensbedrohliche Komplikationen

Nach 140 an der Charité durchgeführten Leberlebendspenden lag die Mortalität der Spender bei 0,0 Prozent. Eine 2013 von Lee et al. veröffentlichte Umfrage untersuchte die weltweite Mortalität sowie das Auftreten von lebensbedrohlichen Komplikationen nach

Leberlebendspenden. Dabei wurden international 148 Transplantationszentren angeschrieben, von denen sich 48 Prozent an der Umfrage beteiligten. Die teilnehmenden Zentren befanden sich in 21 Ländern und repräsentierten 11 553 durchgeführte Transplantationen. Dabei traten bei 1,1 Prozent (n=125) der Spender lebensbedrohliche Komplikationen nach der Transplantation auf, die schließlich in 23 Fällen zum Tod führten. Die Mortalitätsrate betrug somit 0,2 Prozent, wobei der Großteil (15 von 23) innerhalb der ersten beiden Monate nach der Entnahme verstarb. Die Autoren schlossen dabei auch Todesursachen ein, deren Ursache nicht zwingend in der Transplantation zu sehen war (z.B. Asthmaanfall, Suizid, Lungenkarzinom (z.T. bis zu sechs Jahre nach erfolgter Transplantation). Nach Ausschluss dieser nur fraglich mit der Transplantation im Zusammenhang stehenden Ereignisse betrug die Mortalität bei den 11 533 untersuchten Transplantationen 0,16 Prozent. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss zwischen der Entnahme des rechten sowie linken Leberanteils auf die Mortalität. Auch die Anzahl der an den Zentren durchgeführten Entnahmen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die allgemeine Morbidität bzw. Mortalität. Demgegenüber war jedoch die Auftretenswahrscheinlichkeit von lebensbedrohlichen Komplikationen an Zentren mit geringer Fallzahl (n= <50) erhöht [72].

An der Charité musste in einem Fall (0,7%) eine Spenderin 6 Jahre nach erfolgter Leberlebendspende aufgrund der Entwicklung einer sekundären biliären Zirrhose durch eine Lebertransplantation therapiert werden. Lee et al. zeigten, dass international in 0,04 Prozent der Fälle (5 von 11.553) den Spendern eine neue Leber transplantiert werden musste [72]. Informationen zum Auftreten von schwersten Komplikationen sowie dem Versterben von Spendern können jedoch nur nach Veröffentlichung durch die Transplantationszentren erhoben werden, da gegenwärtig international keine verpflichtende Meldung erfolgt. Die tatsächliche Zahl der schweren transplantationsassoziierten Komplikationen könnte international daher womöglich höher liegen als bekannt ist.

4.5.2 Komplikationen im Allgemeinen

Auf Grund der zum Teil mangelnden soziokulturellen Akzeptanz und damit quasi nicht durchgeführten Leichenspende im asiatischen Raum werden dort vergleichsweise hohe Fallzahlen bei der Leberlebendspende erreicht. So wurden in einer 2003 an fünf südkoreanischen und japanischen Zentren durchgeführten Untersuchung durch Lo et al. insgesamt 1508 Fälle von Leberlebendspenden analysiert. Dabei traten bei 15,8 Prozent aller Entnahmen chirurgische

Komplikationen auf. Die Komplikationsrate bei der Entnahme des rechten Leberlappens, die in 561 Fällen durchgeführt wurde, betrug 28 Prozent (n=157). Im Gegensatz dazu war die Komplikationsrate nach der Entnahme des linkslateralen Leberlappens, die in 605 Fällen durchgeführt wurde, mit 9,3 Prozent (n=56) deutlich niedriger. Der großen untersuchten Fallzahl stand jedoch ein kurzes Nachuntersuchungs-Intervall entgegen. So wurden nur 15,1 Prozent der untersuchten Spender (228 von 1508) länger als 3 Monate nachbeobachtet [75].

Bei den an der Charité behandelten Lebendspendern zeigten sich in 42 Fällen (30%) postoperativ stationär sowie in 43 Fällen (31%) im einjährigen Langzeitverlauf Komplikationen. Im gesamten Beobachtungszeitraum, vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Abschluss der einjährigen Nachbeobachtung, hatte jeder zweite Spender (n=68; 50%) einen komplikationslosen Verlauf. Vor dem Hintergrund der großen Übersichtsarbeiten [55], [72], [75] erscheinen die Komplikationsraten der in dieser Arbeit untersuchten Spender vergleichsweise hoch. Es gilt jedoch zu beachten, dass beispielsweise in der Arbeit von LO et al. leichte Komplikationen (z.B. Narbenprobleme) nicht erfasst worden sind, und nur 15 Prozent der Spender über mehr als 3 Monate nachuntersucht wurden. Leichte Narbenprobleme zählten jedoch in der nun untersuchten Kohorte zu den häufigsten Komplikationen im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum, und betrafen beinah jeden vierten Spender. Die 214 von Middleton et al. in einem Review zusammengefassten Arbeiten wiederum wiesen eine Komplikationsrate von 0 bis 100 Prozent (Median: 16%) aus [55]. Es ist daher auch hier offensichtlich, dass die Autoren der eingeschlossenen Arbeiten verschiedene Schweregrade ein- bzw. ausschlossen. Der Vergleich der Gesamtmorbiditätsraten dieser Übersichtsarbeiten ist somit nur eingeschränkt möglich. Im Folgenden soll daher auf die einzelnen Schweregrade sowie dezidierte Komplikationen anstelle der Gesamtmorbiditätsraten eingegangen werden.

Die Mehrzahl der an der Charité erfassten Komplikationen war erfreulicher Weise von niedrigem Schweregrad (Grad 1). So waren 24 der 42 postoperativ stationär aufgetretenen Komplikationen von geringem Schweregrad (Grad 1) und konnten nicht invasiv therapiert werden. In nur 18 Fällen (13%) war eine invasive Therapie unter anderem mittels einer Drainagenanlage, ERC oder Reoperation nötig. Im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum nahm das Verhältnis von leichteren (Grad 1) zu schweren Komplikationen (Grad 2) noch weiter zu. So waren nach initialer Krankenhausentlassung 36 von 43 beobachteten Komplikationen (84%) konservativ zu therapieren. Lediglich 7 Spender (5%) mussten nach der ersten

Krankenhausentlassung nochmals invasiv therapiert werden. Insgesamt zeigten 17 Prozent der Spender im Gesamtbeobachtungszeitraum schwere Komplikationen, die invasiv behandelt werden mussten (rechter Leberlapppen 21% ; linkslateraler Leberlappen: 3%). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Iida et al, welche die Komplikationsraten eines japanischen Zentrums untersuchten, das bereits 1262 Leberlebendspenden durchgeführte hatte [76]. So zeigten in der dort untersuchten Kohorte 17 Prozent der Spender des rechten sowie 2,6 Prozent der Spender des linken Leberlappens invasiv zu therapierende Komplikationen (Clavien IIIa-V).

4.5.3 Allgemein abdominale Komplikationen

Allgemeine abdominale Komplikationen traten bei 11,4 Prozent (n=16) der Spender postoperativ stationär sowie bei 27,7 Prozent (n=38) im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum auf. Damit waren sowohl postoperativ stationär, als auch im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum die abdominalen Komplikationen am häufigsten. Es zeigte sich, dass beinah jeder vierte Spender (24,1% ; n=33) im ersten Jahr nach der Transplantation über leichte Probleme im Bezug auf die Laparotomienarbe (z.B. Narbenjucken, Schmerzen, Ziehen, Taubheitsgefühle) klagte. Es handelte sich damit um die am häufigsten zu beobachtende Komplikation im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum. Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab aber, dass die leichten Narbenprobleme zu keiner signifikanten Absenkung der Lebensqualität im Langzeitverlauf führten. Trotzdem sollten potenzielle Spender weiterhin im Sinne eines „Informed Consent“ über die Häufigkeit dieser in aller Regel harmlosen Beschwerden präoperativ aufgeklärt werden.

Einen vielversprechenden Ansatz, der unter anderem zu Reduktion der vergleichsweise häufigen Narbenprobleme führen würde, ist die Methode der laparoskopischen Leberlebendspende, die bei der Lebendspende von Nieren bereits in den meisten Zentren etabliert ist, aber natürlich bei der Leber, wo eine Teilung des Organs erforderlich ist, deutlich komplexer ist. Diese neue Technik wurde daher zunächst vor allem bei der Transplantation des kleineren linkslateralen Leberlappens erprobt. Vorteilhaft ist im Fall des linkslateralen Leberlappens, dass neben den Arbeitstrokaren nur ein vergleichsweise kleiner Bergungsschnitt von ca. 7 cm erforderlich ist, um das Transplantat zu gewinnen [77]. Das laparaskopische Vorgehen führte dabei zu einem geringeren perioperativen Blutverlust, einer geringeren postoperativen Morbidität (geringere Schmerzen und Liegedauer) sowie zu verbesserten kosmetischen Ergebnissen. Erste Studien an ausgewählten Zentren zeigten keine erhöhte Mortalität der Spender bzw. Empfänger bei der

technisch anspruchsvolleren laparoskopischen Transplantatgewinnung [78]. Da sich im Falle der Leberlebendspende gesunde Spender den Risiken einer Operation unterziehen, ist dieser neue Ansatz jedoch noch kritisch zu untersuchen, und sollte bis auf weiteres nur an ausgewählten Zentren im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass es sich bei den in dieser Arbeit erfassten Narbenproblen um in aller Regel leichte, und die Spender im Alltag wenig beeinträchtigende Komplikationen handelte. Sollte der laparoskopische Ansatz im Verlauf eine höhere Mortalität aufweisen, ist daher die bewährte Laparotomie in jedem Falle beizubehalten.

Im Gegensatz zu den sich häufig zeigenden leichten Narbenproblemen traten operativ zu versorgende Narbenhernien nur in drei Fällen (2,2%) auf. Im Gegensatz dazu, konnte an über 14 000 Patienten gezeigt werden, dass innerhalb von 2 Jahren, im Mittel 12,8 Prozent nach einer Laparotomie Narbenhernien entwickelten [79]. Höer et al. zeigten darüber hinaus bei knapp 3 000 Patienten, dass sich Narbenhernien im Mittel bei 54 Prozent innerhalb des ersten postoperativen Jahres der entwickelten [80]. Folglich kann bei den Leberlebendspendern nicht ausgeschlossen werden, dass es auch nach Abschluss des einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraums noch zu weiteren Narbenhernien kam. Doch auch bei einer etwaigen Verdopplung der Narbenhernien, ist die Inzidenz an operationspflichtigen Hernien bei den untersuchten Leberlebendspendern im Vergleich mit den Übersichtsarbeiten sehr gering. Als Risikofaktoren für Narbenhernien werden oft ein hohes Alter, Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus sowie COPD genannt [79], [80]. Im Falle der Lebendspender handelt es sich präoperativ um gesunde Personen, die aufgrund der Evaluation und Selektion unter anderem deutlich jünger und gesünder als üblicherweise im klinischen Alltag laparotomierte Patienten sind. Dies erklärt das vergleichsweise niedrige Risiko der Leberlebendspender für operationspflichtige Narbenhernien.

4.5.4 Biliäre und hepatische Komplikationen

Zu den häufigen spezifischen Komplikationen zählten biliäre (n=13; 9,3%) sowie hepatische (n=12; 8,6%) Komplikationen in der postoperativ stationären Phase. Über den Gesamtbeobachtungszeitraum waren 23 der 140 Spender (16%) von 31 hepatobiliären Komplikationen betroffen.

Der Anteil an aufgetretenen biliären Komplikationen in der hier untersuchten Kohorte zeigt in Übereinstimmung mit international durchgeführten Reviews [55], [66], [75], dass die biliären

Komplikationen ein ernst zu nehmendes Problem der Leberlebendspende darstellen. Dabei entwickeln die Spender im Allgemeinen Gallengangsleckagen mit konsekutiven Biliomen. Gallengangsstrikturen treten dagegen vorrangig bei den Transplantat-Empfängern auf [66], da bei den Spendern keine neuen, zu Strikturen neigende, Gallengansanastomosen geschaffen werden müssen. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei den in dieser Arbeit untersuchten Spendern. So lag bei 11 der 13 postoperativ stationär von biliären Komplikationen betroffenen Spendern eine Gallengangsleckage vor. Insgesamt lag die Inzidenz von biliären Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum an der Charité bei 10,7 Prozent. Eine über 5000 Transplantationen umfassende internationale Übersichtsarbeit von Simoes et al. gab die Inzidenz für biliäre Komplikationen mit 6 bis 18% an [66].

Daneben wurde in einer japanischen Arbeit an 731 Leberlebendspendern gezeigt, dass die Spende des rechten Leberlappens gegenüber dem linken Leberlappen mit einem erhöhten Risiko für Gallengangskomplikationen assoziiert ist (11,1% vs. 2,4%; $p<0,05$ [81]). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich bei den in dieser Arbeit untersuchten Spendern. So entwickelten 11,2 Prozent der Spender (12 von 107) des rechten Leberlappens postoperativ stationär biliäre Komplikationen, wohingegen nur 3 Prozent der Spender (1 von 33) des linkslateralen Leberlappens postoperativ stationär biliäre Komplikationen zeigten. Dieser Unterschied zeigte sich, vermutlich auf Grund der vergleichsweise kleinen Stichprobengröße, jedoch nicht statistisch signifikant ($p>0,05$).

4.6 Risikofaktoren - Charité und international

4.6.1 Transplantattyp

Den größten Einfluss auf den klinischen Verlauf der Spender zeigte der Transplantattyp (rechter Leberlappen vs. linkslateraler Leberlappen). So hatten Spender des vergleichsweise großen rechten Leberlappens in der postoperativ stationären Phase ein 4-fach höheres Risiko für Komplikationen als Spender des kleineren linkslateralen Leberlappens (exakter Fisher-Test: $p=0,002$). Schwere Komplikationen traten im Gesamtbeobachtungszeitraum sogar 6-mal häufiger bei Spendern des rechten Leberlappens auf (exakter Fisher-Test, $p=0,026$). Arbeiten aus dem Asiatischen Raum, in dem Leberlebendspenden traditionell deutlich häufiger als in Europa durchgeführt werden, zeigten gleichfalls, dass die Spende des rechten Leberlappens mit häufigeren sowie schwereren Komplikationen verbunden ist [75], [76]. Die Analyse der verschiedenen Komplikationsklassen ergab, dass die Spender des rechten Leberlappen vor allem

mehr hepatobiliäre Komplikationen aufwiesen (exakter Fisher-Test, p=0,016). Hierzu zählten vor allem vermehrt auftretende Biliome sowie transiente Leberversagen. Die Gründe hierfür sind in dem größeren Transplantatvolumen, der größeren Resektionsfläche sowie der im Falle des rechten Leberlappens notwendigen Manipulation am Leberhilus, und der technisch anspruchsvolleren Absetzung des Ductus hepaticus dexter zu sehen [64]. Dies unterstreicht vor allem bei Spendern des rechen Leberlappens die Bedeutung der präoperativen Evaluation der Lappengröße, um so sicherzustellen, dass den Spendern postoperativ eine ausreichende Leberleistung zur Verfügung steht. Auch sollten die Gallengangsstrukturen sorgfältig prä- sowie intraoperativ begutachtet werden, um so auf mögliche Anomalien eingehen zu können [82].

Die Analyse der anderen Komplikationsklassen (kardiopulmonal, infektiös, sonstige) ergab dagegen keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit des Transplantattyps (exakter Fisher-Test: p>0,05). Die allgemeinen OP-Risiken zeigten sich somit nicht vom Transplantattyp abhängig.

4.6.2 Spendergeschlecht

Frauen entwickelten im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum signifikant häufiger leichte Komplikationen als Männer (exakter Fisher-Test: p=0,003). Die weitere Analyse der Untergruppen der leichten Komplikationen zeigte, dass Frauen ein doppelt so hohes Risiko für leichte Narbenprobleme im Langzeitverlauf hatten (exakter Fisher-Test: p=0,041). Männliche Spender entwickelten dagegen signifikant häufiger schwere Komplikationen im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum (p=0,017). Auffällig war hierbei, dass Frauen vermehrt über Narbenprobleme berichteten, wohingegen Männer vermehrt an Narbenhernien operiert wurden (Narbenhernien bei ♂: 5% vs. ♀: 0% ; exakter Fisher-Test: p=0,06). Ein männliches Geschlecht gilt in vielen großen Übersichtsarbeiten als unabhängiger Risikofaktor für Narbenhernien nach Laparotomien [79], [80], und könnte somit gut die sich unterscheidende Inzidenz von operationspflichtigen Narbenhernien erklären. Weshalb Frauen häufiger von leichten Narbenproblemen berichteten, konnte nicht zweifelsfrei geklärt werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass die leichten Narbenprobleme (z.B. leichte Schmerzen, Kribbeln, Ziehen) im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen nur anamnestisch erhoben werden konnten. Eine mögliche Erklärung für den Geschlechterunterschied könnte sein, dass Männer häufiger zur Dissimulation neigten und leichte Narbenprobleme verschwiegen. Andererseits wurde

wiederholt gezeigt, dass Frauen generell eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit sowie eine reduzierte Schmerzinhibition aufweisen [83]. Dies könnte gut erklären, weshalb Frauen trotz seltenerer schwerer Narbenkomplikationen (Hernien) häufiger von leichten Narbenproblemen berichteten.

4.6.3 Alter

Es konnte gezeigt werden, dass sich mit zunehmenden Alter der Spender das Risiko für biliäre sowie hepatobiliäre Komplikationen signifikant erhöhte. So zeigten nur 2 Prozent der unter 30-jährigen Spender biliäre Komplikationen, wohingegen Spender, die zum Zeitpunkt der Transplantation bereits über 50 Jahre alt waren, diese in 16 Prozent der Fälle entwickelten. Iida et al. konnte bei 1262 in Japan behandelten Lebendspendern ebenfalls zeigen, dass das Spenderalter auch an äußerst erfahrenen Zentren einen Risikofaktor für biliäre Komplikationen darstellt [76]. Andererseits konnte im Rahmen der aktuellen Arbeit kein signifikant erhöhtes Risiko älterer Spender für schwere Komplikationen (Grad 2) oder eine reduzierte Lebensqualität nachgewiesen werden. Auch eine von Goldaracena et al. durchgeführte Analyse von über 400 Leberlebendspendern zeigte, dass ein Alter von über 50 Jahren nicht häufiger zu schweren Komplikationen führte [57]. Das im Alter zunehmende Risiko für biliäre Komplikationen sollte daher nicht zu einem generellen Ausschluss von potenziellen Spendern höheren Alters führen. Vielmehr ist im Rahmen der präoperativen Evaluation sowie Aufklärung bei potenziellen Spendern höheren Alters ein besonderes Augenmerk auf mögliche biliäre Komplikationen zu richten, um so zu einer individuellen Beurteilung der Eignung älterer Menschen als Leberlebendspender zu kommen.

4.7 Lebensqualität nach Leberlebendspende

Die Teilung und Entnahme eines Organs zur Spende und Transplantation stellt einen Eingriff an einem bis dahin gesunden Menschen dar, der damit ohne individuelle medizinische Indikation einem ernstzunehmenden Eingriffsrisiko ausgesetzt wird. Der langfristige Verlauf ist daher von großem Interesse, um die Chancen für den Empfänger sowie die Belastungen und Risiken für den Spender gewissenhaft abwägen zu können. Von besonderer Bedeutung ist dabei die langfristige Lebensqualität, da sie Aufschluss darüber geben kann, in welchem Maße die klinischen Ergebnisse die Spender tatsächlich belasten, und im alltäglichen Leben beeinflussen.

Eine von Xu et al. erstellte systematische Übersichtsarbeit umfasste insgesamt 28 Studien, die sich mit der Lebensqualität nach Leberlebendspende befassten [84]. Sämtliche eingeschlossene Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die gesunden Spender präoperativ eine vergleichbare oder sogar höhere Lebensqualität als die jeweiligen Referenzgruppen aufwiesen. Unmittelbar nach der Organentnahme sanken die Werte der körperlichen Summenskala, welche die vier Säulen der körperlichen Funktionsfähigkeit, körperlichen Schmerzen, körperlichen Rollenfunktion sowie allgemeinen Gesundheitswahrnehmung des SF-36 umfasst, erholten sich jedoch innerhalb von 6 bis 12 Monaten, und erreichten schließlich das Ausgangsniveau. Demgegenüber blieben die Werte der psychischen Summenskala, bestehend aus den Säulen der Vitalität, emotionalen Rollenfunktion, sozialen Funktionsfähigkeit sowie dem psychischen Wohlbefinden, im Verlauf stabil und zeigten keine Abweichungen zur Normalbevölkerung. Sowohl körperliche als auch psychische Summenskala waren unabhängig von der Art der Transplantation (rechter Leberlappen vs. linkslateraler Lappen), jedoch signifikant niedriger im Falle des postoperativen Versterbens des Transplantatempfängers. Im Vergleich zur Anzahl der international durchgeführten Leberlebendspenden existieren jedoch recht wenige Arbeiten zum Thema der Lebensqualität von Spendern, und die durchgeführten Studien zeigen zum Teil stark variierende Spenderantwortraten (58-92%) [84]. Als Referenzgruppe wurde meist die Normalbevölkerung verwendet. Dies ist umstritten, da die Spender auf Grund des umfangreichen präoperativen Evaluationsprozesses über eine überdurchschnittliche Gesundheit verfügen, und sich somit bereits vor der Operation von der Normalbevölkerung unterscheiden. Es existieren jedoch nur wenige Arbeiten, die sowohl die klinischen Folgen der Transplantation, als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfassen sowie deren Interaktion analysieren.

In Analogie zu Xu et al. zeigte sich auch die Lebensqualität der an der Charité behandelten Lebendspender im Langzeitverlauf vergleichbar, oder sogar erhöht gegenüber der deutschen Normalbevölkerung. Dies galt sowohl für die Gesamtheit aller an der Charité operierten Spender, als auch für alle in dieser Arbeit untersuchten Untergruppen. Die weitere Untersuchung der gebildeten Untergruppen zeigte jedoch, dass Spender des linkslateralen Leberlappens, sowohl gegenüber Spendern des rechten Leberlappens, als auch gegenüber der deutschen Normalbevölkerung, signifikant höhere Werte der körperlichen Summenskala, der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit aufwiesen. Die Lebensqualität der Spender des rechten Leberlappens unterschied sich dagegen nicht signifikant

von der Normalbevölkerung. Aufgrund der nur einmalig nach der Transplantation durchgeführten Erhebung der Lebensqualität, ist im Rahmen dieser Arbeit nicht zu beantworten, wie sich die Lebensqualität über die Zeit (prä-/post-TX) verändert hat. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich bei den Leberlebendspendern präoperativ um eine insgesamt überdurchschnittlich gesunde Population handelte, da alle potenziellen Spender mit relevanten Vorerkrankungen im Rahmen der Evaluation ausgeschlossen worden sind. Die vergleichsweise hohe Lebensqualität der Spender des linkslateralen Leberlappens kommt am ehesten dem präoperativen Ausgangswert nahe, wohingegen die niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität der Spender des rechten Leberlappens als Folge der Transplantation zu werten ist. Dafür spricht, dass die Spende des rechten Leberlappens aufgrund des größeren Transplantatvolumens den schwereren Eingriff darstellt, und somit nicht anzunehmen ist, dass die zur Transplantation zugelassenen Spender des rechten Leberlappens präoperativ gesundheitlich schlechter gestellt waren, als die Spender des linkslateralen Leberlappens. Des weiteren hat die Auswertung der klinischen Komplikationen gezeigt, dass Spender des rechten Leberlappens signifikant häufiger schwere Komplikationen entwickelten, welche die reduzierte Lebensqualität erklären könnten. Dagegen spricht jedoch die Tatsache, dass die Transplantation des linkslateralen Leberlappens häufig von jungen Eltern ausging, welche an ihre Kinder spendeten. Die Gruppe der linkslateralen Spender zeigte sich daher signifikant jünger und wies eine besonders enge emotionale Bindung zu den Empfängern auf. Dies könnte ebenso zum besseren physischen wie psychischen Outcome der Spender des linkslateralen Leberlappens beigetragen haben. Letztlich lässt sich die Kausalität der Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den Spendern des rechten sowie linkslateralen Leberlappens im Rahmen dieser Arbeit nicht eindeutig beantworten. Nötig hierfür wäre wohl eine perioperative Erhebung der Lebensqualität, um so durch die Transplantation verursachte Veränderungen genauer erfassen zu können. Jedoch könnte sich die präoperative Lebensqualität stark von der Belastung durch die schwere Erkrankung des Empfängers beeinflusst zeigen, und auch diesen Ansatz erschweren.

Eine der wenigen kürzlich veröffentlichten Studien zu den Einflüssen von Komplikationen auf die Lebensqualität von Leberlebendspendern umfasste 31 in Japan behandelte Patienten. Dabei wurde gezeigt, dass Spender mit postoperativen Komplikationen niedrigere Werte der körperlichen Summenskala aufwiesen als komplikationslose Spender [85]. Bei den an der Charité behandelten Spendern konnte nun gezeigt werden, dass selbst Spender, die schwere

Komplikationen entwickelten, im Langzeitverlauf keine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität als die deutsche Normalbevölkerung zeigten. Allerdings hatten Spender mit Komplikationen, ähnlich wie in der von Toyoki et al. untersuchten Kohorte, eine signifikant niedrigere allgemeine Gesundheitswahrnehmung sowie niedrigere Werte auf der körperlichen Summenskala als Spender ohne Komplikationen. Vor dem Hintergrund der Annahme, dass die Spender präoperativ oft über eine überdurchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität verfügen, lässt die unveränderte Lebensqualität der Spender mit Komplikationen gegenüber der Normalbevölkerung nicht ohne weiteres die Aussage zu, dass die Komplikationen keinen Einfluss auf die Lebensqualität ausübten. Stattdessen zeigt der Vergleich mit den komplikationslosen Verläufen, dass schwere Komplikationen wohl zu einer leichten Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Langzeitverlauf führten, die sich jedoch nicht von der Normalbevölkerung unterschied.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht alleiniges Resultat klinischer Komplikationen. Vielmehr nehmen neben dem physischen Gesundheitszustand auch individuelle „Coping"-Strategien eine tragende Rolle ein. Patienten mit erhöhtem Risiko für eine sich im Verlauf reduzierende Lebensqualität sollte daher auch ein psychologisches Betreuungsangebot unterbreitet werden um so die negativen Einflüsse der Leberlebendspende auf die langfristige Lebensqualität zu minimieren.

4.8 Zusammenfassung und Ausblick

Die Auswertung der ersten 140 an der Charité durchgeführten Transplantationen konnte zeigen, dass die überwiegende Zahl der Spender keine oder nur leichte Komplikationen entwickelte, und langfristig eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität aufwies. Allerdings traten trotz umfangreicher präoperativer Evaluation der Lebendspender zum Teil auch schwere Komplikationen auf, die anschließend invasiv behandelt werden mussten, und unter Umständen zu einer leichten Reduzierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führten.

Im Vergleich mit den Spendern des linkslateralen Leberlappens zeigten Spender des größeren rechten Leberlappens seltener einen komplikationslosen Verlauf bzw. häufiger schwere Komplikationen. Ein hohes Spenderalter sowie die Spende des rechten Leberlappens führten vermehrt zu hepatobiliären Komplikationen. Während die weiblichen Spenderinnen häufiger

leichte Narbenprobleme entwickelten, zeigten männliche Spender vermehrt schwere Komplikationen im einjährigen Langzeitverlauf.

Die Lebensqualität der Spender war gegenüber der deutschen Normalbevölkerung stets stabil und in einigen Untergruppen sogar erhöht. Selbst Spender mit schweren Komplikationen wiesen keine signifikant niedrigere Lebensqualität als die Normalbevölkerung auf. Innerhalb der Leberlebendspender zeigte sich jedoch, dass die Spende des rechten Leberlappens sowie im Verlauf auftretende schwere Komplikationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität signifikant herabsetzten. Die Lebensqualität wurde in dieser Arbeit allerdings nur einmalig nach der Transplantation erhoben. Um genauere Aussagen zur Kausalität der Veränderungen der Lebensqualität treffen zu können sollte bei zukünftigen Spendern die Lebensqualität auch vor der Transplantation sowie im Verlauf beurteilt werden.

Trotz zunehmender Förderung der Leichenspenden wird in absehbarer Zeit nicht allen Patienten ein geeignetes postmortal gespendetes Organ zu transplantieren sein. Die Leberlebendspende ist daher nach sorgfältiger Evaluation und Aufklärung der potenziellen Spender gegenwärtig ein unersetzbares Instrument, mit sehr guten Langzeitergebnissen, um Menschen mit irreversiblem Leberschaden zu therapieren.

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteil der Leberlebendspenden an allen in Deutschland von 2005 bis 2014 durchgeführten Lebertransplantationen [23]. 11

Abbildung 2: Zur Lebertransplantation gelistete Patienten, durchgeführte Transplantationen sowie wartelistenbezogenen Mortalität von 1991 bis 2007 im Eurotransplant-Gebiet [30]. 12

Abbildung 3: Anzahl der Neuanmeldungen, gesamten Transplantationen, Transplantationen nach postmortaler Spende sowie Transplantationen nach Lebendspende in Deutschland von 2005 bis 2014 [33]. 13

Abbildung 4: Anteil der Lebertransplantationen an Empfänger mit hepatozellulären Karzinom (HCC) von 1997 bis 2007 in den USA [35]. 14

Abbildung 5: Wartelisten-Mortalität je 1000 Registrierte Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation von 1999 bis 2005 in den USA. Die vertikale Linie markiert die Einführung des MELD-Systems im Jahr 2002 in den USA [41]. 16

Abbildung 6: 1-Jahres-Mortalität nach Lebertransplantation an der Charité Universitätsmedizin Berlin von 1999 bis 2011 [42]. 16

Abbildung 7: links: Demarkationslinie nach Hemi-Pringle-Manöver. Die Pfeilspitze markiert die Grenze von Pars dextra und Pars sinistra. rechts: Zustand nach Dissektion entlang der Cantlie-Linie. 26

Abbildung 8: Intraoperativer Blick von ventral auf den Leberhilus mit portaler Trias. 27

Abbildung 9: links: schematische Darstellung der Entnahmetechnik des rechten Leberlappens [62]. rechts: intraoperativer Blick von ventral auf die Resektionsfläche.Bildquelle: Sascha Ketzel + Anja Mühlisch 28

Abbildung 10: OP-Implantationstechnik für die Leberlebendspende des rechten Leberlappens mit hepaticojejunaler Anastomose [62]. 29

Abbildung 11: Zeitliche Einordnung von Komplikationen & Interventionen in den postoperativ stationären Verlauf, den einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum sowie den gesamten Beobachtungszeitraum. (TX = Tag der Transplantation; erste KH-Entlassung = erste Entlassung aus dem Krankenhaus nach erfolgter Transplantation; 1-Jahr = Ende des Langzeitbeobachtungszeitraums 12 Monate nach erfolgter Transplantation) 33

Abbildung 12: Definition des Schweregrades von Komplikationen. 34

Abbildung 13: Definition der biologischen Verwandtschaftsgrade..... 36

Abbildung 14: Untersuchte Risikofaktoren 38

Abbildung 15: Anzahl/Anteil der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten an allen an der Charité von 1999 bis zum zweiten Quartal 2013 durchgeführten Leberlebendspendern. 40

Abbildung 16: Boxplot - Spenderalter zum Zeitpunkt der Transplantation. 40

Abbildung 17: Verwandtschaftsbeziehungen von Spendern und Empfängern. 41

Abbildung 18: Anzahl der Leberlebendspenden an der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow Klinikum von 1999 bis zum 2. Quartal 2013. Rechter Leberlappen = rot; Linkslateraler Leberlappen = blau * = Es wurden nur die Transplantationen des ersten und zweiten Quartals im Jahr 2013 in die Arbeit eingeschlossen. 42

Abbildung 19: Maligne Grunderkrankungen der Transplantatempfänger..... 43

Abbildung 20: Häufigste Indikationen zur Leberlebendspende an der Charité..... 43

Abbildung 21: Anzahl/Anteil von Komplikationen je Schweregrad im postoperativ stationären Verlauf, im einjährigen Langzeitverlauf sowie schwerwiegendste Komplikation je Spender im gesamten Beobachtungszeitraum. Bspw. Postoperativ: „Grad 1“ + Langzeitverlauf: „Grad 0“ = Stat. + Langzeitverlauf: „Grad 1“ 45

Abbildung 22: Anteil der komplikationslosen postoperativ stationären Verläufe. Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakter Fisher-Test: p=0,002) 46

Abbildung 23: Anteil der postoperativ stationären Verläufe mit leichten Komplikation (Grad 1). Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakter Fisher-Test: p=0,195) 46

Abbildung 24: Anteil der postoperativ stationären Verläufe mit schweren Komplikation (Grad 2). Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakter Fisher-Test: p=0,007) 47

Abbildung 25: Komplikationen je Schweregrade im Gesamtbeobachtungszeitraum. Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakte Fisher-Test: p>0,05) 47

Abbildung 26: Komplikationen je Schweregrad im gesamten Beobachtungszeitraum. Nach Transplantattyp getrennt. (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) 48

Abbildung 27: Anteil der Verläufe mit schweren Komplikationen (Grad 2) im gesamten Beobachtungszeitraum. Getrennt nach Transplantattyp (linkslateraler Leberlappen (Segment II-III) vs. rechter Leberlappen (V-VIII)) (exakter Fisher-Test: p=0,026). 49

Abbildung 28: Anteil der komplikationslosen postoperativ stationären Verläufe. Gestaffelt nach Spenderalter zum Zeitpunkt der Transplantation. 49

Abbildung 29: Anteil der männlichen (blau) und weiblichen (rot) Spender mit keinen (Grad 0), leichten (Grad 1) sowie schweren (Grad 2) Komplikationen im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum. Signifikanzniveau nach exaktem Fisher-Test. 50

Abbildung 30: Komplikationen je Komplikationsklasse im postoperativ stationären Verlauf sowie im 1-Jahres Langzeitbeobachtungszeitraum. 51

Abbildung 31: Allgemeine abdominale Komplikationen nach Leberlebendspende im postoperativen stationären Verlauf. 52

Abbildung 32: Allgemeine abdominale Komplikationen nach Leberlebendspende im einjährigen Langzeitverlauf. 53

Abbildung 33: Invasive Therapien der allg. abdominalen Komplikationen. 53

Abbildung 34: Anteil der Verläufe mit Narbenproblemen im einjährigen Langzeitbeobachtungszeitraum. Getrennt nach Spendergeschlecht (exakter Fisher-Test: p=0,041). 54

Abbildung 35: Biliäre Komplikationen postoperativ stationär sowie im einjährigen Langzeitverlauf. 55

Abbildung 36: Invasive Therapien der biliären Komplikationen. 56

Abbildung 37: Anteil der Spender mit biliären Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf. Gestaffelt nach Lebensalter zum Zeitpunkt der Transplantation. 57

Abbildung 38: Hepatische Komplikationen im postoperativen stationären sowie 1-jährigen Langzeitverlauf. 58

Abbildung 39: Invasive Therapien der hepatischen Komplikationen. 58

Abbildung 40: Anteil der Spender mit hepatobiliären Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf. Gestaffelt nach Lebensalter der Spender zum Zeitpunkt der Transplantation. 59

Abbildung 41: Kardiopulmonale Komplikationen postoperativ stationär sowie im einjährigen Beobachtungszeitraum. 60

Abbildung 42: Infektiöse und „sonstige" Komplikationen postoperativ stationär sowie im einjährigen Beobachtungszeitraum. 61

Abbildung 43: Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-36 von Leberlebendspendern mit bzw. ohne Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf sowie der deutschen Normalbevölkerung. 63

Abbildung 44: Mittlere körperliche bzw. psychische Summenskala +/- einfache Standardabweichung bei Spendern mit bzw. ohne Komplikationen im postoperativen stationären Verlauf sowie der Normalbevölkerung. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test. 64

Abbildung 45: Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-36 von Leberlebendspendern mit bzw. ohne Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum sowie der deutschen Normalbevölkerung. 65

Abbildung 46: Mittlere körperliche bzw. psychische Summenskala +/- einfache Standardabweichung bei Spendern mit bzw. ohne Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum sowie der Normalbevölkerung. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test. 66

Abbildung 47: Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-36 von Leberlebendspendern mit bzw. ohne schwere Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum sowie der deutschen Normalbevölkerung. 67

Abbildung 48: Mittlere körperliche bzw. psychische Summenskala +/- einfache Standardabweichung bei Spendern mit bzw. ohne schweren Komplikationen im gesamten Beobachtungszeitraum sowie der Normalbevölkerung. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test. 68

Abbildung 49 - Mittelwerte der acht Dimensionen des SF-36 nach Spende des rechten - bzw linkslateralen Leberlappens sowie der deutschen Normalbevölkerung. 69

Abbildung 50: Mittlere körperliche bzw. psychische Summenskala +/- einfache Standardabweichung bei Spendern des rechten bzw. linkslateralen Leberlappens sowie der Normalbevölkerung. Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test. 70

6 Literaturverzeichnis

[1] NIH, “National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation - June 20-23, 1983,” *Hepatology*, vol. 4, no. 1, p. 107S–110S, 1984.

[2] R. Pfitzmann, N. Nüssler, M. Hippler-Bescheidt, R. Neuhaus, and P. Neuhaus, “Long-term results after liver transplantation,” *Transpl. Int.*, vol. 168, pp. 234–246, 2008.

[3] J. Neuberger and O. James, “Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage,” *Lancet*, vol. 354, pp. 1636–1639, 1999.

[4] R. M. Merion, P. Sharma, A. K. Mathur, and D. E. Schaubel, “Evidence-based development of liver allocation: A review,” *Transpl. Int.*, vol. 24, no. 10, pp. 965–972, 2011.

[5] H. J. Schlitt, M. Loss, M. N. Scherer, T. Becker, B. Nashan, H. Schmidt, U. Settmacher, X. Rogiers, P. Neuhaus, and C. Strassburg, “Aktuelle Entwicklungen der Lebertransplantation in Deutschland : MELD-basierte Organallokation und „incentives“ für Transplantationszentren,” *Gastroenterol*, vol. 49, pp. 30–38, 2011.

[6] J. P. Merrill, J. H. Harrison, J. Murray, and W. R. Guild, “Successful Homotransplantation of the Kidney in an Identical Twin,” *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, vol. 67, pp. 166–173, 1956.

[7] T. Starzl, T. L. MARCHIORO, K. N. VON KAULLA, G. HERMANN, and R. S. BRITTAIN, “Homotransplantation of the liver in humans,” *Surg Gynecol Obs.*, vol. 117, pp. 659–676, 1963.

[8] Demirleau, “Tentative d’homogreffe hepatique (Attempted hepatic homograft),” *Mem Acad Chir*, vol. 90, pp. 177–179, 1964.

[9] F. D. Moore, A. G. Birtch, F. Dagher, F. Veith, and J. A. Krisher, “IMMUNOSUPPRESSION AND VASCULAR INSUFFICIENCY,” *Ann. New York Acad. Sci.*, vol. 120, pp. 729–738, 1963.

[10] T. E. Starzl, D. Ph, C. G. Groth, L. Brettschneider, I. Penn, V. A. Fulginiti, J. B. Moon, H. Blanchard, A. J. Martin, and K. E. N. A. Porter, “Orthotopic Homotransplantation of the Human Liver,” *Ann. Surg.*, vol. 168, no. 3, pp. 392–414, 1968.

[11] T. E. Starzl, G. B. G. Klintmalm, S. Iwatsuki, and C. Fernandez-Bueno, “Past and Future

Prospects of Orthoptic Liver Transplantation Thomas," *Arch. Surg.*, vol. 116, no. 10, pp. 1342–1343, 1981.

[12] R. Y. Calne, K. ROLLES, D. J. G. WHITE, and S. THIRU, "Cyclosporin A initially as the only Immunosppressant in 34 Recipients of Cadaveric Organs," *Lancet*, vol. 314, no. 8151, pp. 1033–1036, 1979.

[13] D. Chakravarty, "Liver Transplantation," 1st ed., Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 2010, p. 2.

[14] R. Pichlmayr, "Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation," *Langenbecks Arch. Chir.*, vol. 373, pp. 127–130, 1988.

[15] S. Raia, "Liver transplantation from live donors.," *Lancet*, vol. 2, no. 8661, p. 497, 1989.

[16] R. Strong, L. Stephan, T. H. Ong, and H. Matsunami, "Successful liver transplantation from a living donor to her son," *N. Engl. J. Med.*, vol. 322, no. 21, p. 1505, 1990.

[17] C. Broelsch, "Living donor for liver transplantation," *Hepatology*, vol. 20, no. 1, pp. 49–55, 1994.

[18] J. Otte, "History of pediatric liver transplantation . Where are we coming from ? Where do we stand ?," *Pediatr. Transplant.*, vol. 6, no. 1, pp. 378–387, 2002.

[19] J. F. Trotter, "Selection of donors for living donor liver transplantation.," *Liver Transplant.*, vol. 9, no. 10 Suppl 2, pp. S2–S7, 2003.

[20] C. M. LO, "Case Report: Living unrelated liver transplantation between spouses for fulminant hepatic failure.," *Br. J. Surg.*, vol. 82, no. 8, p. 1037, 1995.

[21] Y. Yamaoka, M. Washida, and K. Honda, "LIVER-TRANSPLANTATION USING A RIGHT LORE GRAFT FROM A LIVING-RELATED DONOR," *Transplantation*, vol. 57, no. 7, pp. 1127–1130, 1994.

[22] DSO, "Lebertransplantation," *Deutsche Stiftung Organtransplantation*, 2015. [Online]. Available: http://www.dso.de/organspende-und-%EF%BF%BCtransplantation/transplantation/lebertransplantation.html. [Accessed: 01-Aug-2015].

[23] Eurotransplant, "Grafiken zur Organspende und -transplantation in Deutschland - Anteil

der Teilleber-Lebendspenden an der Lebertransplantation," 2014. [Online]. Available: https://www.dso.de/presse/pressebilder-und-grafiken.html. [Accessed: 14-Feb-2016].

[24] D. Bundestag, "Gesetz über die Spende , Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG)," *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz*, pp. 1–25, 2013.

[25] J. Walter, M. Burdelski, and D. Bröring, "Chancen und Risiken der Leber- Lebendspende-Transplantation," *Dtsch. Ärztblatt*, vol. 105, no. 6, pp. 101–108, 2008.

[26] B. C. Taner, M. Dayangac, B. Akin, and D. Balci, "Donor Safety and Remnant Liver Volume in Living Donor Liver Transplantation," *Liver Transplant.*, vol. 14, no. 8, pp. 1174–1179, 2008.

[27] C. Valentín-Gamazo, M. Malagó, M. Karliova, J. T. Lutz, A. Frilling, S. Nadalin, G. Testa, S. G. Ruehm, Y. Erim, A. Paul, H. Lang, G. Gerken, and C. E. Broelsch, "Experience after the evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center.," *Liver Transpl.*, vol. 10, no. 9, pp. 1087–1096, 2004.

[28] A. Dirican, A. Baskiran, M. Dogan, M. Ates, V. Soyer, F. Ozdemir, Y. Polat, and S. Yilmaz, "Evaluation of Potential Donors in Living Donor Liver Transplantation," *Transplant. Proc.*, vol. 47, no. 5, pp. 1315–1318, 2015.

[29] S. Hwang, S. Lee, Y. Lee, K. Sung, K. Park, K. Kim, C. Ahn, D. Moon, G. Hwang, K. Kim, T. Ha, D. Kim, J. Jung, and G. Song, "Lessons Learned From 1 , 000 Living Donor Liver Transplantations in a Single Center : How to Make Living Donations Safe," *Liver Tranplantation*, vol. 12, pp. 920–927, 2006.

[30] G. E. Jung, J. Encke, J. Schmidt, and A. Rahmel, "Model for end-stage liver disease," *Der Chir.*, vol. 79, no. 157, pp. 157–163, 2008.

[31] YouGov, "Umfrage: Organspendeskandal gefährdet Spendebereitschaft," 2012. [Online]. Available: https://yougov.de/news/2012/08/10/umfrage-organspendeskandal-gefahrdet-spendebereits/. [Accessed: 12-Mar-2016].

[32] ÄrzteZeitung, "Ein Skandal kratzt am Vertrauen," *Ärzte Zeitung online*, 2012. [Online]. Available: http://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/organspende/article/819229/organspende-skandal-kratzt-vertrauen.html?sh=11&h=1455495532. [Accessed: 12-Feb-2016].

[33] Eurotransplant, “Deutsche Stiftung Organspende - Bundesweite Grafiken zur Organspende - Neuanmeldungen_LeberTx,” 2014. [Online]. Available: http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/Organspende.zip. [Accessed: 08-Aug-2015].

[34] a. Rahmel, “Vermittlung postmortal gespendeter Lebern: Derzeitige Allokationsregeln und -algorithmen,” *Chirurg*, vol. 84, no. 5, pp. 372–379, 2013.

[35] G. N. Ioannou, J. D. Perkins, and R. L. Carithers, “Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Impact of the MELD Allocation System and Predictors of Survival,” *Gastroenterology*, vol. 134, no. 5, pp. 1342–1351, 2008.

[36] V. Mazzaferro, S. Bhoori, C. Sposito, M. Bongini, M. Langer, R. Miceli, and L. Mariani, “Milan Criteria in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma : An Evidence-Based Analysis of 15 Years of Experience,” *Liver Tranplantation*, vol. 17, no. 10, pp. S44–S57, 2011.

[37] U. Settmacher, A. Bauschke, C. Malessa, and H. Scheuerlein, “Lebertransplantation mit Lebendspende,” *Chirurg*, vol. 84, no. 5, pp. 398–408, 2013.

[38] Eurotransplant, “Liver-only transplants (deceased donor) in 2015, by country, by characteristic,” 2015. [Online]. Available: http://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=55959-6086-5889&format=html&download=0. [Accessed: 07-Feb-2016].

[39] N. Siegmund-Schultze, “Wege aus einer angespannten Situation,” *Dtsch. Ärztblatt*, vol. 110, no. 45, pp. 2118–2125, 2013.

[40] B. Struecker, N. Raschzok, and I. M. Sauer, “Liver support strategies: cutting-edge technologies,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, no. 3, pp. 66–176, 2014.

[41] M. T. Austin, B. K. Poulose, W. A. Ray, P. G. Arbogast, I. D. Feurer, and C. W. Pinson, “Model for End-stage Liver Disease,” *Am. Med. Assoc.*, vol. 142, no. 11, pp. 1079–1085, 2007.

[42] D. Seehofer, W. Schöning, and P. Neuhaus, “Lebertransplantation mit postmortalen Organen,” *Chirurg*, vol. 84, no. 5, pp. 391–397, 2013.

[43] BZgA, “Zentrale Ergebnisse der Repräsentativerhebung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung zu Wissen, Einstellung und Verhalten zur Organspende 2014,”

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2015. [Online]. Available: http://www.bzga.de/pdf.php?id=e4a58bb28c66b24004291fcd70fef7fc. [Accessed: 23-Aug-2015].

[44] G. Klinkhammer, "Das Vertrauen zurückgewinnen," *Dtsch. Ärztblatt*, vol. 112, no. 6, p. 234, 2015.

[45] F. Rauchfuss, A. Bauschke, H. Scheuerlein, C. Malessa, and U. Settmacher, "Lebertransplantation mit Lebendspende – Historie und Gegenwart *," *Zentralblatt für Chir. - Zeitschrift für Allg. Visz. Thorax- und Gefäßchirurgie*, 2013.

[46] B. J. Zitelli, J. J. Malatack, J. Carlton, A. H. Urbach, L. Williams, J. W. Miller, and B. Kirkpatrick, "Evaluation of the Pediatric Patient for Liver Transplantation," *Pediatrics*, vol. 78, no. 4, pp. 559–565, 1986.

[47] D. C. Broering, L. Mueller, R. Ganschow, J. Kim, and E. G. Achilles, "Is There Still a Need for Living-related Liver Transplantation in Children ?," *Ann. Surg.*, vol. 234, no. 6, pp. 713–722, 2001.

[48] T. W. Reichman, H. Katchman, T. Tanaka, P. D. Greig, I. D. McGilvray, M. S. Cattral, E. L. Renner, M. Selzner, A. Ghanekar, G. Levy, and D. R. Grant, "Living donor versus deceased donor liver transplantation: A surgeon-matched comparison of recipient morbidity and outcomes," *Transpl. Int.*, vol. 26, no. 8, pp. 780–787, 2013.

[49] J. Pratschke, P. Neuhaus, and S. G. Tullius, "What can be learned from brain-death models?," *Transpl. Int.*, vol. 18, no. 1, pp. 15–21, 2005.

[50] O. Onumata, T. Takahashi, K. Ogawa, K. Sato, and A Kakita, "Effects of hypotension on hepatic circulation and function: comparison of brain death and exsanguination models," *Transplant. Proc.*, vol. 32, no. 7, pp. 2293–2296, 2000.

[51] L. Chi-Leung, "LIVING-DONOR LIVER TRANSPLANTATION FOR HIGH-URGENCY SITUATIONS," *Transplantation*, vol. 75, no. 3, pp. S33–S36, 2003.

[52] DSO, "Collaborative Transplant Study," *Deutsche Stiftung Organtransplantation*, 2010. [Online]. Available: https://www.dso.de/dso/qualitaet-und-sicherheit/collaborative-transplant-study.html. [Accessed: 17-Mar-2016].

[53] J. F. Trotter, M. Wachs, T. Trouillot, and T. Steinberg, "Evaluation of 100 Patients for

Living Donor Liver Transplantation," *Liver Transplant.*, vol. 6, no. 3, pp. 290–295, 2000.

[54] K. Grüttner, "Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Leber-Lebendspendern," *Masterarbeit*, 2014.

[55] P. F. Middleton, M. Duffield, S. V Lynch, R. T. A. Padbury, T. House, P. Stanton, D. Verran, and G. Maddern, "Living Donor Liver Transplantation — Adult Donor Outcomes : A Systematic Review," *Liver Tranplantation*, vol. 12, pp. 24–30, 2006.

[56] Charite CC8, "Lebendspende-Lebertransplantation -Evaluierung," 2015. [Online]. Available: http://chirurgie-virchow.charite.de/klinik/transplantation/lebendspende_lebertransplantation/evaluierung/. [Accessed: 14-Aug-2015].

[57] N. Goldaracena, G. Sapisochin, V. Spetzler, J. Echeverri, M. Kaths, M. S. Cattral, P. D. Greig, L. Lilly, I. D. McGilvray, G. a. Levy, A. Ghanekar, E. L. Renner, D. R. Grant, M. Selzner, and N. Selzner, "Live Donor Liver Transplantation With Older (≥50 Years) Versus Younger (<50 Years) Donors," *Ann. Surg.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–7, 2015.

[58] T. Suehiro, M. Shimada, K. Kishikawa, T. Shimura, Y. Soejima, T. Yoshizumi, K. Hashimoto, Y. Mochida, Y. Maehara, and H. Kuwano, "Influence of HLA compatibility and lymphocyte cross-matching on acute cellular rejection following living donor adult liver transplantation," *Liver Int.*, vol. 25, no. 6, pp. 1182–1188, 2005.

[59] H. Uchiyama, H. Kayashima, R. Matono, K. Shirabe, T. Yoshizumi, T. Ikegami, Y. Soejima, T. Matsuura, T. Taguchi, and Y. Maehara, "Relevance of HLA compatibility in living donor liver transplantation: The double-edged sword associated with the patient outcome," *Clin. Transplant.*, vol. 26, no. 5, pp. 522–529, 2012.

[60] S. G. Lee, S. Hwang, K. M. Park, K. H. Kim, C. S. Ahn, Y. J. Lee, J. Y. Cheon, S. H. Joo, D. B. Moon, C. W. Joo, P. C. Min, K. S. Koh, S. H. Han, K. T. Choi, and K. S. Hwang, "Seventeen adult-to-adult living donor liver transplantations using dual grafts," *Transplant. Proc.*, vol. 33, no. 7–8, pp. 3461–3463, 2001.

[61] G. Aumüller, G. Aust, J. Engele, J. Kirsch, and H.-G. Maio, Giovanni; Mayerhofer, Artur; Mense, Siegfried; Reißig, Dieter; Salvetter, Jürgen; Schmidt, Wolfgang; Schmitz, Frank; Schulte, Erik; Spanel-Borowski, Katharina; Wennemuth, Gunther; W, "Anatomie," in *Duale Reihe*, 3. Auflage., Stuttgart: Thieme, 2014, pp. 734–747.

[62] J. Trotter, “ADULT-TO-ADULT TRANSPLANTATION OF THE RIGHT HEPATIC LOBE FROM A LIVING DONOR,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 14, pp. 1074–1082, 2002.

[63] U. Settmacher, T. Theruvath, A. Pascher, and P. Neuhaus, “Living-donor liver transplantation — European experiences,” *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 19, no. 4, pp. 16–21, 2004.

[64] J. Iwasaki, T. Iida, M. Mizumoto, T. Uemura, S. Yagi, and T. Hori, “Donor morbidity in right and left hemiliver living donor liver transplantation : the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety,” *Transpl. Int.*, vol. 27, pp. 1205–1213, 2013.

[65] E. K. Abdalla, A. Denys, P. Chevalier, and R. A. Nemr, “Total and segmental liver volume variations : Implications for liver surgery,” *Surgery*, vol. 135, no. 4, pp. 404–410, 2004.

[66] P. Simoes, V. Kesar, and J. Ahmad, “Spectrum of biliary complications following live donor liver transplantation,” *World Jounal Hepatol.*, vol. 7, no. 14, pp. 1856–1865, 2015.

[67] D. Dindo, N. Demartines, and P.-A. Clavien, “Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.,” *Ann. Surg.*, vol. 240, no. 2, pp. 205–213, 2004.

[68] M. Bullinger and I. Kirchberger, *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie Göttingen, 1998.

[69] R. A. Fisher, *Statistical Methods For Research Workers*, vol. 85, no. 1. Edinburgh: Oliver and Boy, 1925.

[70] K. Backhaus, B. Erichson, W. Plinke, and R. Weiber, *Multivariate Analysemethoden*, 14. Auflag., vol. 10. Berlin Heidelberg: Springer Gabler, 2015.

[71] J. Bortz, *Statistik*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.

[72] C. Yee Lee, M. A. Simpson, J. J. Pomposelli, and E. Pomfret, “Incidence of Death and Potentially Life- Threatening Near-Miss Events in Living Donor Hepatic Lobectomy: A World-Wide Survey,” *Liver Transplant.*, vol. 19, no. 3, pp. 499–506, 2013.

[73] H. C. Hermann, F. K. Burghard, D. Gerhard, and P. Christina, “Gender-Specific Differences Associated with Living Donor Liver Transplantation: A Review Study Hanna,”

Liver Transplant., vol. 16, pp. 375–386, 2010.

[74] H. B. El-Serag, "Hepatocellular Carcinoma - An Epidemiologic View," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 35, pp. 72–78, 2002.

[75] C.-M. Lo, "Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers.," *Transplantation*, vol. 75, no. 3 Suppl, pp. S12–S15, 2003.

[76] T. Iida, "Surgery-Related Morbidity in Living Donors for Liver Transplantation," *Transplantation*, vol. 89, no. 10, pp. 1276–1282, 2010.

[77] O. Soubrane, D. Cherqui, O. Scatton, F. Stenard, D. Bernard, S. Branchereau, H. Martelli, and F. Gauthier, "Laparoscopic Left Lateral Sectionectomy in Living Donors," *Ann. Surg.*, vol. 244, no. 5, pp. 815–820, 2006.

[78] O. Scatton, G. Katsanos, O. Boillot, and C. Goumard, "Laparoscopic Left Lateral Sectionectomy in Living Donors," *Ann. Surg.*, vol. 261, no. 3, pp. 506–512, 2015.

[79] D. C. Bosanquet, J. Ansell, T. Abdelrahman, J. Cornish, R. Harries, A. Stimpson, L. Davies, and J. C. D. Glasbey, "Systematic Review and Meta-Regression of Factors Affecting Midline Incisional Hernia Rates : Analysis of 14 618 Patients," *PLoS One*, vol. 10, no. 9, pp. 1–18, 2015.

[80] J. Höer, G. Lawong, U. Klinge, and V. Schumpelick, "Einflussfaktoren der Narbenhernienentstehung," *Chirurg*, vol. 73, pp. 474–480, 2002.

[81] S. Shio, "Biliary Complications in Donors for Living Donor Liver Transplantation," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 6, pp. 1393–1398, 2008.

[82] S. Nadalin, "Leberlebendspende – Indikation und Technik," *Der Chir.*, vol. 86, pp. 609–622, 2015.

[83] M. G. Tsagareli, "An overview of ethnic and gender differences in pain sensation," *Georg. Med. News*, vol. 1, no. 238, pp. 102–108, 2015.

[84] D. Xu, X. Long, and Q. Xia, "A review of life quality in living donors after liver transplantation," *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 8, no. 1, pp. 20–26, 2015.

[85] Y. Toyoki, K. Ishido, D. Kudo, M. Umehara, N. Kimura, S. Narumi, M. Sugai, and K. Hakamada, "Donor quality of life after living donor liver transplantation: Single-institute

experience," *Transplant. Proc.*, vol. 44, no. 2, pp. 341–343, 2012.

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sascha Ketzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Leberlebendspende an der Charité - Kurz- und langfristige Folgen sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität der Spender“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum Unterschrift

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. V. Schmitz für die herausragende Betreuung. Er stand mir stets hilfreich zur Seite und hat durch seine Ideen sowie beständig konstruktive Kritik die Arbeit zum Erfolg werden lassen.

Besonderer Dank gilt auch Frau Katharina Grüttner für die freundliche Überlassung der Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Des weiteren möchte ich mich beim gesamten Team der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie für das offene Ohr bei aufkommenden Fragen sowie die Bereitstellung der Daten bedanken. Besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang Frau Dr. Reutzel-Selke, Frau Dr. Gül-Klein, Frau Köpke, Herrn Mehlitz sowie Herrn Hippler-Benscheidt.

Für die so gute Zeit bei der Datenerhebung in den Archiven gilt mein Dank Frau Mühlisch.

Zuletzt gebührt meinen Freunden und vor allen meiner Freundin allergrößter Dank. Sie haben mich über die ganze Zeit großartig unterstützt und so die Arbeit in ihrer heutigen Form erst möglich gemacht.