

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

DISSERTATION

Sequentielle Kaltperfusion mit HTK und UW, sowie kalte Lagerung in UW als  
neue Methode der Organkonservierung im Rahmen der orthotopen  
Lebertransplantation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Heinemann

aus Berlin

Datum der Promotion : 14.02.2014

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abstract (deutsche Fassung)</b>	<b>4</b>
1.1	Abstract (englische Fassung)	5
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
2.1	Geschichte der Lebertransplantation	8
2.2	Organkonservierung	9
2.2.1	Einleitung	9
2.2.2	Geschichte der Organkonservierung	10
2.2.3	Konservierungslösungen im Einzelnen	14
2.2.3.1	University of Wisconsin	14
2.2.3.2	HTK	16
2.3	Probleme in der Organkonservierung	18
2.4	Kombination von UW und HTK als Alternative	21
2.4.1	Hypothesen	23
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>24</b>
3.1	Studiendesign	24
3.1.1	Einleitung	24
3.1.2	Klinische Endpunkte	24
3.1.3	Ein und Ausschlusskriterien	28
3.2	Statistik und Datenanalyse	30
3.3	Spenderkollektiv	31
3.4	Empfängerkollektiv	47
3.5	Ablauf der orthotopen Lebertransplantation	53
3.5.1	Organentnahme und Konservierung	53

---

3.5.2	Präparation der Spenderleber und Empfängerhepatektomie	54
3.5.3	Transplantation	55
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>57</b>
4.1	Klinischer Endpunkt A – Laborparameter	57
4.1.1	ALT – Alanin-Amino-Transferase	57
4.1.2	AST – Aspartat-Amino-Transferase	59
4.1.3	Serum-Bilirubin gesamt	61
4.1.4	GGT – Gamma-Glutamyl-Transferase	63
4.1.5	AP – Alkalische Phosphatase	65
4.1.6	INR - International Normalized Ratio	67
4.1.7	Kreatinin im Serum	69
4.2	Klinische Endpunkte B-H	70
4.2.1	Komplikationen	70
4.2.2	Interventionen	77
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>99</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>101</b>
<b>8</b>	<b>Erklärung</b>	<b>111</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung</b>	<b>112</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>113</b>

## 1 Abstract (deutsche Fassung)

Der Mangel an Organen führt zunehmend zur Transplantation marginaler Organe (ECD), welche besonders anfällig sind. Seit Entwicklung der am häufigsten genutzten Konservierungslösungen "University of Wisconsin" (UW) und Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK) konnte keine signifikante Überlegenheit einer Lösung gezeigt werden. Verschiedene Autoren empfehlen daher die kombinierte Anwendung beider Konservierungslösungen. Ein entsprechendes Konzept stellen wir nun erstmals in der orthotopen Lebertransplantation nach Leichenspende am Menschen vor.

In-situ erfolgte in der Versuchsgruppe (n=59) simultan die Druckperfusion der Spenderaorta (10000 ml HTK bei 4°C) und die portale hydrostatisch-passive Perfusion der Spenderpfortader (5000 ml HTK bei 4°C). Anschließend erfolgte im Rahmen der orientierenden Präparation direkt nach Explantation die hydrostatisch-passive Spülung (1000 ml UW bei 4°C) und anschließende Kaltlagerung in UW. Als Vergleichsgruppen dienten die Empfänger von mit HTK (n=49) oder UW (n=62) perfundierten Lebern. Studienendpunkte waren Laborparameter, vaskuläre, hepatobiliäre und sonstige Komplikationen, Interventionen, Abstoßungsepisoden, Fälle von "primary non-function" (PNF) und "initial poor function" (IPF), Organ- und Patientenüberleben sowie Krankenhausverweildauer. Der Beobachtungszeitraum betrug 6 Monate. Die Laborparameter wurden an den Tagen 2, 5, 14, 28 und 6 Monate postoperativ erfasst.

Für die Vergleichbarkeit wurden Spender- und Empfängerdaten ausgewertet. Anhand Eurotransplant-Donor-Risk-Index (ET-DRI) und ECD-Kriterien der Bundesärztekammer zeigten sich signifikant schlechtere Spenderorgane in der Versuchsgruppe. Das Empfängeralter war signifikant und der MELD-Score im Trend höher. In der Versuchsgruppe fanden sich vereinzelt signifikant niedrigere Spiegel für GGT, AP und ALAT. Im Trend waren die Laborwerte

vergleichbar. In der HTK-UW-Gruppe fanden sich weniger Abstoßungsreaktionen, Thrombosen der A. hepatica und Papillenstenosen. Die Inzidenz einer DHC-Stenose und einer Cholangitis ist vergleichbar mit der alleinigen Anwendung von UW. Eine ITBL wurde nicht beobachtet. Die Häufigkeit von hepatobiliären und vaskulären Komplikationen liegt prozentual zwischen den Kontrollgruppen ohne dass Signifikanz gezeigt werden konnte. Therapien von hepatobiliären oder vaskulären Komplikationen waren in der Versuchsgruppe im Trend seltener notwendig.

Hinsichtlich der Krankenhausverweildauer ist die Versuchsgruppe der HTK-Gruppe überlegen und der UW-Gruppe ebenbürtig. Nur in der Versuchsgruppe fanden sich keine Fälle von PNF. Bezüglich Organ- und Patientenüberleben konnte eine Überlegenheit gegenüber HTK gezeigt werden.

Trotz der signifikant schlechteren Organqualität deutet sich eine Überlegenheit der sequentiellen Kaltperfusion verglichen mit HTK oder UW an. Die sequentielle Kaltperfusion mit UW und HTK und anschließende Kaltlagerung in UW ist einfach in der Anwendung und theoretisch bereits jetzt an allen Transplantationszentren verfügbar. Wir kommen zu dem Schluss, dass die Kombination beider Lösungen eine bessere Konservierung von SCD- und ECD-Organen ermöglicht. Dies könnte den Spenderpool deutlich erweitern. Weitere Studien sind notwendig um diese Annahme zu unterstützen.

### 1.1 **Abstract (englische Fassung)**

Since the development of the preservation solutions University of Wisconsin and Histidine-tryptophan-ketoglutarate, no superiority of either solution has been shown. Several authors therefore recommended the combination of both. We have now introduced a corresponding concept in the orthotopic liver transplantation.

---

In the experimental group (n = 59) we simultaneously flushed the donor aorta by pressure (10000 ml of HTK at 4°C) and the portal vein passively (5000 ml HTK at 4°C). During backtable preparation we flushed the organ passively (1000 ml UW at 4°C) followed by cold storage in UW. We then compared that group with the recipients of HTK- (n=49) and UW- (n= 62) perfused livers. Study endpoints were laboratory parameters, vascular and hepatobiliary and other complications as well as interventions, rejections, cases of primary non-function (PNF) and initial poor function (IPF), organ and patient survival and length of hospital stay. The observation period was 6 months. The laboratory parameters were assessed post-operatively on days 2, 5, 14, 28 and 6 months. For better comparability donor and recipient data were analyzed. Based on the Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) and ECD-criteria of the German "Bundesärztekammer", significantly poorer donor organs have been found in the experimental group. The recipient age was significantly higher in the HTK-UW-Group. The MELD-Score showed a higher trend. Our results revealed significant lower levels of GGT, AP and ALT. All in all, the laboratory values showed similar tendencies. There were fewer cases of rejections, thrombosis of the hepatic artery and stenosis of the Papilla Vateri. The incidence of a DHC-stenosis and cholangitis is similar to the sole application of UW. An ITBL was not observed. The incidence of hepatobiliary and vascular complications is situated between control groups without significance being shown. In the experimental group less cases of hepatobiliary or vascular complications had to be treated. Regarding the length of hospital stay, the use of HTK-UW is superior to the use of HTK alone and equal to UW. There were no cases of PNF. Regarding organ and patient survival, superiority to HTK has been shown. Despite significantly poorer graft quality, the sequential perfusion and subsequent cold storage is superior when compared to HTK or UW alone. It is easy to use and theoretically available at all centers. We conclude that the combined use enables better preservation of SCD and ECD organs. This could

expand the donor pool significantly. Further studies are needed to support our findings.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Geschichte der Lebertransplantation**

Der erste Versuch eine menschliche Leber zu transplantieren wurde 1963 vom US-Amerikaner Thomas E. Starzl unternommen. Der Patient, ein dreijähriger Junge mit Gallengangsatresie, verstarb aufgrund einer nicht kontrollierbaren Blutung noch während der OP. Erst 1967 gelang es erfolgreich eine menschliche Leber zu transplantieren. Mit einer Überlebenszeit von etwa einem Jahr wurde die Zukunft der Lebertransplantation eingeleitet.[1] [2]

Im gleichen Jahr wurde von dem Immunologen Jon van Rood im niederländischen Leiden die Stiftung Eurotransplant gegründet. Eurotransplant wurde zur Schnittstelle für Transplantationen in den Beneluxstaaten, Deutschland, Österreich, Slowenien und Kroatien und koordiniert die Zusammenarbeit von mittlerweile 73 Transplantationszentren, Gewebetypisierungslaboratorien sowie Krankenhäusern. Der Zuständigkeitsbereich umfasst mittlerweile etwa 135 Millionen Einwohner. [3] Ursprünglich sollte die Institution nur der Organisation von Nierentransplantationen dienen.

In den Siebzigern etablierte sich die Lebertransplantation und nimmt seitdem den zweiten Platz unter den häufigsten Organtransplantationen ein. Seit dem wachsen sowohl die Transplantationszahlen aber auch die Wartelisten für eine Transplantation kontinuierlich. Im Jahr 2006 wurden 1827 Lebern (sog. split-Lebern ausgeschlossen) bei Eurotransplant zur Transplantation gemeldet. Davon konnten 1348 Organe transplantiert werden. Am 31.12.2006 standen 2319 Patienten auf der Warteliste. Im Jahr 2010 wurden bei einem Angebot von 1998 potentiellen Transplantaten 1670 transplantiert. Am 31.12.2011 warteten noch 2536 Patienten auf ein Lebertransplantat (jährliches Wachstum etwa 2%).[4]

Die Nachfrage steigt nicht zuletzt durch eine kontinuierliche Erweiterung des Indikationsspektrums. So wurden laut dem Europäischen

Lebertransplantationsregister (ELTR) von 1988-1997 bereits etwa 12 mal so viele Transplantationen durchgeführt wie im Zeitraum von 1968-1987 – insgesamt 26450 versus 2116. [5] Der Mangel an Spenderorganen und die damit verbundenen Sterberaten der Patienten auf den Wartelisten führten dazu, dass mit der Split-Lebertransplantation und der Lebendspende neue Verfahren entwickelt wurden um die Verfügbarkeit an Transplantaten zu erhöhen. Insbesondere durch die Leberlebendspende konnten Patienten, die aufgrund ihrer Grunderkrankung eine längere Wartezeit nicht tolerieren würden, rechtzeitig versorgt werden.

Schätzungsweise wurden allein bis zum Jahr 2001 weltweit etwa 80000 Lebertransplantationen durchgeführt. Während die Überlebensraten Ende der sechziger Jahre vergleichsweise gering waren, erreicht man heute 1-Jahresüberlebensraten von über 90% und 5-Jahresüberlebensraten von über 80%. Immerhin bis zu 50% der Organempfänger überleben 20 Jahre nach Transplantation.[6] Die Gründe dafür sind vielfältig. Verbesserungen in der immunsuppressiven Therapie, der chirurgischen Technik, dem intensivmedizinischen Management und nicht zuletzt der Organkonservierung sind ausschlaggebend für die deutliche Erhöhung des Patientenüberlebens.[5,7].

## 2.2 **Organkonservierung**

### 2.2.1 **Einleitung**

Während der Transplantation eines Organs kommt es zu einer Phase, in der es weder vom Kreislauf des Spenders, noch vom Kreislauf des Empfängers perfundiert ist. Es wird zum Transport blutleer und gekühlt bei 4°C gelagert. Diesen zeitlichen Abschnitt bezeichnet man als kalte Ischämie. Die Kühlung ist dabei das wesentliche Prinzip in der Konservierung eines Transplantats, da dadurch der Sauerstoffbedarf entsprechend der van't Hoff'schen Gleichung reduziert wird und die metabolische Enzymaktivität vermindert ist.[8]

Während der Kühlung kommt es zu nicht reversiblen Schäden im intra- und extrazellulären Raum. Zelluläres Ödem, erhöhte Kalziumkonzentration, Azidose, die Freisetzung freier Sauerstoffradikale, proinflammatorischer Mediatoren und Proteinasen schädigen das Gewebe des Organs ebenso wie Apoptose und eine gestörte Mikrozirkulation und können dazu führen, dass es letztendlich nicht mehr transplantiert werden kann.[9] Die Konservierung des Organs in einer Nährlösung dient dazu, die Phase der Ischämie zu überbrücken. Zugleich gewinnt man die nötige Zeit um den Empfänger auf den Eingriff vorzubereiten und das Operationsteam einzubestellen.

Goldstandard in der Leberkonservierung ist im US-amerikanischen Bereich seit etwa 15 Jahren die Lösung University of Wisconsin (UW), deren Zusammensetzung sich als sehr günstig für die Ernährung des Lebergewebes erwiesen hat. Nachteilig sind das überdurchschnittlich hohe Auftreten von "ischaemic type biliary lesions", kurz ITBLs, und der nachteilige Effekt auf die biliäre Perfusion, sowie die hepatozelluläre Mikrozirkulation. [10] In den vergangenen Jahren wurden daher für die Lebertransplantation neue Konservierungslösungen wie Histidin-tryptophan-ketoglutarat (Custodiol™,HTK) und Celsior™ eingeführt (HTK wurde ursprünglich als Kardioplegielösung während kardiochirurgischer Eingriffe konzipiert und genutzt und erst später als Organkonservierungslösung für abdominelle Organe eingeführt), die die Zahl der Gallengangskomplikationen vermindern sollten. Während HTK dabei führend in Europa und Teilen Asiens ist, spielt Celsior™ bisher eine untergeordnete Rolle.[11]

### 2.2.2 **Geschichte der Organkonservierung**

Der erste experimentelle Ansatz zur Organkonservierung wurde bereits 1960 [12] entwickelt und basierte im Wesentlichen darauf, den Situs des tierischen Spenders im Eisbad auf eine Temperatur von 25°-30°C abzukühlen um danach das Organ mit einer gekühlten Ringer-Lactat Lösung zu perfundieren. Das Resultat war eine auf 10°-20° C abgekühlte Leber, die nach einer

---

ischämischen Phase von maximal 2 Stunden transplantiert werden musste. Im Situs des tierischen Empfängers, größtenteils handelte es sich hierbei um Hunde, behielten einige wenige Organe für bis zu 20 Tage ihre Funktion. Wurde die maximale Ischämiezeit von zwei Stunden überschritten, so resultierte das in postoperativem Leberversagen. Die Tiere verstarben innerhalb weniger Stunden nach Transplantation. Ursache waren sowohl parenchymatöse Blutungen, als auch ein Versagen des venösen Flusses und eine konsekutive Sequestrierung des Blutes innerhalb des Organs. Der Blutstau führte schließlich zu einer Zerstörung der hepatischen Mikroarchitektur. Starzl et al begannen daher die Leber bereits in situ mit einem Liter einer auf 5-10°C gekühlten Ringerlactatlösung durch die Pfortader zu perfundieren und entwickelten so die erste effektive Methode zur Organkonservierung beim Menschen.[13]

Eine weitaus komplexere Herangehensweise wurde 1968 von Brettschneider et al erwogen. Zum einen wurde der Situs des Spenders in einem Eisbad auf 30°C abgekühlt, zum anderen wurde die Leber während der Explantation durch eine intraportal infundierte Elektrolytlösung mit einem pH von 7,45 und einer Temperatur von 2° C gespült. Anschließend wurde das Organ in einer Überdruckkammer gelagert und kontinuierlich mit verdünntem Blut perfundiert. Dadurch konnte die Leber für 8 Stunden konserviert werden, wenngleich die Methode aufgrund des hohen technischen Aufwands nicht praktikabel war.[13, 14]

Die Entwicklungen in der Lebertransplantation sind seit jeher eng mit den Fortschritten in der Nierentransplantation verbunden. Eine 1969 im Lancet von Collins et al [15] veröffentlichte Studie untersuchte einen neuen Ansatz in der Konservierung der Niere : die Kombination einer Kühlung im Eisbad mit der Applikation verschiedener hypothermer Perfusionslösungen. Die alleinige externe Kühlung gewährleistete für bis zu 16 Stunden eine adäquate Konservierung. Darüber hinaus stellte man irreversible Schäden am Nierengewebe fest. Ein jedoch zusätzlich über die Arteria renalis infundiertes Perfusat ermöglichte hingegen Lagerungszeiten von bis zu 30 Stunden. Der

Erfolg wurde dabei anhand normaler Kreatinin- und Harnstoffwerte im Empfängerorganismus verifiziert. Die Konservierungslösung, auch bekannt als Collins 4, imitierte die intrazelluläre Flüssigkeitszusammensetzung des Nierenparenchyms und bestand aus neun verschiedenen Komponenten, u.a. Glukose, Kaliumchlorid und Heparin.[13]

Da die im klinischen Alltag weiterhin übliche hypotherme Lagerung jedoch auf lediglich 4 Stunden begrenzt war, mussten in der Regel Operateure, Empfänger und OP-Personal zu dem Krankenhaus transportiert werden, an dem der Spender verstarb. Das verursachte im Allgemeinen große logistische Probleme. Calne et al [16] arbeiteten daher an einer Möglichkeit ein Perfusat kontinuierlich zu applizieren um die Lagerungsdauer zu erhöhen und den Transport des Organs zum Empfänger zu ermöglichen. In entsprechenden Experimenten am Schwein wurde die Portalvene des Spenderorgans mit 500-1500 ml einer gekühlten Elektrolytlösung und 1000 Einheiten Heparin perfundiert. Die A. hepatica wurde darüber hinaus mit 100 ml eines gekühlten Plasmaexpanders gespült. Im Intervall von fünf Minuten wurden 20 ml umfassende Boli mit einem Druck von 40-60 mmHg appliziert. Schweinelebern konnten dadurch für bis zu 17 Stunden konserviert werden. Im klinischen Alltag setzte sich diese Möglichkeit wie viele andere nach ähnlichem Prinzip aufgrund des hohen Bedarfs an Perfusat und der technisch aufwendigen Applikation jedoch nicht durch.[13]

Um den Transport von Spenderorganen über größere Distanzen zu ermöglichen waren weitere Untersuchungen notwendig. Wall et al [17] gelang es 1977 fünf von 12 menschlichen Lebern über annähernd vier Stunden zu konservieren. Dabei benutzte man heparinisierte und gekühlte „Hartmann's Solution“, eine ähnlich dem Ringerlactat isotone Infusionslösung, zur schnellen Abkühlung des Organs. Das Perfusat wurde anschließend durch einen ebenfalls gekühlten Plasmaexpander ersetzt und die Leber in eine 4°C kalte Kochsalzlösung gelegt.[13]

Im selben Jahr nutzten Benichou et al [18] „Collin's Solution“ zur Konservierung von sieben menschlichen Transplantaten. Sechs der Transplante wiesen nach

10 Stunden kalter Lagerung eine gute Funktion auf. In der Folge setzte sich die Lösung, bzw. ihr unmittelbarer Nachfolger genannt „Eurocollin's Solution“ in der Konservierung menschlicher Lebern durch und war bis 1988 Standard in der Organkonservierung.

In den achtziger Jahren stieg die Zahl der Organtransplantationen weiter an. Belzer und Southard formulierten basierend auf den Grundkenntnissen über hypotherm- induzierte Zellschäden die Charakteristika der idealen Konservierungslösung. Diese sollte Substrate zur Regeneration energiereicher Phosphatvorräte, einen alkalischen pH zum Auffangen einer Azidose sowie Bestandteile zur Prävention von Zellschäden durch freie Sauerstoffradikale enthalten. Desweiteren musste das Zellödem unter hypothermen Bedingungen reduziert werden. [13, 19]

Im Jahre 1988 gelang es Belzer und Southard [20] durch neue Erkenntnisse über Organschäden und zelleigene Schutzmechanismen eine effektive Nährlösung zu entwickeln, die unter dem Namen „University of Wisconsin“ oder kurz UW bekannt wurde. Mit UW gelang es schließlich zum ersten Mal eine Leber für 30 Stunden zu konservieren.[13]

Histidin-tryptophan-ketoglutarat (Custodiol™), kurz HTK oder auch „Bretschneider's solution“, wurde ursprünglich als kardioplegischer Schutz während Operationen am offenen Herzen eingeführt, wo es vergleichbaren Lösungen überlegen war. Dies lag vor allem an dem mit Histidin äußerst potenten Puffersystem. [20] Bei hypothermer Lagerung von Nierentransplantaten zeigten sich ähnlich gute Ergebnisse. [21] Während HTK in Europa bereits seit 1986 eingesetzt wird, hat es die Zulassung in den USA erst 2001 erhalten.[13]

### 2.2.3 Konservierungslösungen im Einzelnen

#### 2.2.3.1 University of Wisconsin

Durch ausgedehnte Untersuchungen und das Verständnis der Grundprinzipien des organspezifischen Metabolismus gelang es Belzer und Kollegen 1988 [20] die bis dahin effektivste Nährlösung zur Konservierung der Leber zu entwickeln. Der Gedanke dahinter war das Anschwellen der Zellen bzw. das Zellödem durch die Beimengung von Stoffen mit hohem Molekulargewicht, genauer gesagt Hydroxyethylstärke (HES), Lactobionsäure und Raffinose, zu vermindern. Um einer Zellschädigung durch freie Sauerstoffradikale entgegenzuwirken, wurden Allopurinol und Glutathion zugesetzt. Die Zugabe von Adenosin und energiereichem Phosphat sollte die Synthese des Endproduktes ATP ermöglichen. Auf Phosphat basierende Puffersysteme und der Zusatz von Glukose sollten die Azidose minimieren. Hydroxyethylstärke sollte in seiner Eigenschaft als Kolloid schließlich dazu dienen den Extrazellularraum zu stabilisieren. Eine genaue Zuordnung der Bestandteile zu Wirkmechanismen ist aufgrund der Wechselwirkungen jedoch schwierig.[22-24] Die Zusammensetzung der Konservierungslösungen kann Tabelle 1 entnommen werden.[25]

Zusammenfassend scheint die Wirkung von UW primär darin zu liegen, die Schwellung der Hepatozyten zu minimieren.[24] Einige Studien gehen auch davon aus, dass UW die Sinusoidalzellen vor Schäden durch Hypothermie schützt. Der Erhalt der Sinusoidalzellen scheint dabei direkt mit dem Erhalt des Transplantats in Verbindung zu stehen. Während der kalten Ischämie lösen sich die Sinusoidalzellen aus der perisinusoidalen Matrix und gehen im Rahmen der Reperfusion unter. Dabei spielt die Aktivierung von Kupfer-Stern-Zellen und angiogenen Mediatoren, welche Matrix-Metallo-Proteinasen freisetzen und somit die extrazelluläre Matrix und das Zytoskelett schädigen, eine übergeordnete Rolle. Dieser Mechanismus scheint in der Entstehung von Reperfusionsschäden von elementarer Bedeutung zu sein.[26-28] Upadhyya et

al. beschreiben dass reduziertes Gluthation und Lactobionsäure die Aktivität der MMP-2 und 9 maßgeblich hemmen.[29]

Komponente	UW	HTK
Na+ (mmol/l)	25-30	15
K+ (mmol/l)	125-130	10
Ca++ (mmol/l)	-	0.25
Mg++ (mmol/l)	5	13
Mannitol (g/l)	-	30
Lactobionsäure (mmol/l)	100	-
HES (g/l)	50	-
Raffinose (mmol/l)	30	-
Ketoglutarat (mmol/l)	-	1
Histidin (mmol/l)	-	180
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /HPO <sub>4</sub> (mmol/l)	25	-
Gluthation (mmol/l)	3	-
Allopurinol (mmol/l)	-	1
Adenosin (mmol/l)	5	-
Acetondicarboxylsäure (mmol/l)	-	1
Tryptophan (mmol/l)	-	2
mOsm/l	320	310
pH	7.4	7.2

Tabelle 1 – Zusammensetzung der Konservierungslösungen UW und HTK

Die Effektivität der UW-Lösung wurde nach Erscheinen in zahlreichen Studien bewiesen. Bereits 1989 [30] zeigte eine Untersuchung am Hundemodell eine erfolgreiche Organkonservierung für bis zu 48 Stunden in sechs von acht Fällen. Sechs von elf transplantierten Hunden zeigten eine Überlebenszeit von sechs bis neun Tagen. Eine klinische Studie aus dem Jahre 1990 [31], in der UW mit der bis dahin ebenfalls gebräuchlichen Eurocollins (EC) Lösung verglichen wurde, zeigte eine deutliche Überlegenheit von UW. Die mittlere

Konservierungsdauer lag in der UW Gruppe bei 10,2 Stunden, in der EC Gruppe bei lediglich 6,3 Stunden. Auch im Vergleich zu HTK zeigt UW bei langen Lagerungszeiten über 12 Stunden Vorteile.[19, 32]

Ebenso lagen die postoperativen Gallengangs- und Gefäßkomplikationen deutlich unter denen in der EC-Gruppe. Ein nachteiliger Effekt auf den intraoperativen Blutverlust oder die Laborchemie konnte nicht beobachtet werden. Diese Erkenntnisse wurden später unter anderem in einer 1990 von Jamieson et al [33] publizierten Studie mit 179 Lebertransplantationen am Menschen bestätigt.[13]

Als problematisch hat sich aufgrund des hohen Gehalts an HES die Viskosität erwiesen. Ein Gemisch aus UW Lösung und Blut ist bei 4°C etwa 1,3-mal so viskös wie Blut bei 37°C und dreimal visköser als HTK. Das hat eine insuffiziente Perfusion der Sinusoide zur Folge und verursacht Störungen in der Mikrozirkulation, was sich nachteilig auf die Funktion des Organs nach der Transplantation auswirkt.[34] Ebenso kommt es aufgrund der hohen Viskosität nur zu einer unzureichenden Verteilung der Lösung zwischen intrazellulärem Raum und Leberparenchym.

Der in der ursprünglichen Version des UW vergleichsweise hohe Gehalt an Kalium resultiert darüber hinaus bei Perfusionstemperaturen von 0-4° in einer umgehenden Vasokonstriktion. Das macht sich bei der Konservierung nachteilig bemerkbar, da es die durch die höhere Viskosität eingeschränkte Mikroperfusion zusätzlich verschlechtert.[35] Daher wird empfohlen das Organ vorher mit einer niedrig-viskösen Lösung, z.B. Ringerlactat zu spülen auch um andere toxische Metabolite weitestgehend zu eliminieren.[32, 36]

#### 2.2.3.2 HTK

HTK (Custodiol™, Dr. F.Köhler Chemie GmbH – Alsbach-Hähnlein) ist eine in Europa und Teilen Asiens übliche Konservierungslösung mit geringer Viskosität und setzt damit am Schwachpunkt der im anglo-amerikanischen Raum verbreiteten UW Lösung an.

---

Da HTK keine Komponente mit hohem Molekulargewicht besitzt, ist die Perfusion deutlich verbessert. Dies liegt darin begründet, dass die Erythrozyten zu 18-30 µm großen Partikeln aggregieren sobald sie mit HES aus der UW Lösung in Berührung kommen. Das führt wiederum dazu, dass die im Durchmesser nur 10 µm großen Lebersinusoide verlegt werden und somit Störungen der Mikrozirkulation entstehen. Bestätigt wurde dieser Zusammenhang durch eine Studie aus dem Jahre 2004: Nachdem UW von HES befreit wurde, zeigte sich eine deutlich geringere Aggregation der Erythrozyten mit konsekutiv deutlich verbessertem Fluss.[34] Tullius et al [37] zeigten darüber hinaus, dass es bei Verwendung von HTK nur selten zur Entstehung von Adenosinkristallen kommt. Diese entstehen insbesondere bei Nutzung von UW, da dieses unter gewöhnlichen Transportbedingungen sehr leicht Minustemperaturen erreicht. Die Kristalle verstopfen schließlich die terminalen Zweige der A. hepatica, welche die Gallengänge versorgen. Darüber hinaus hat HTK nur eine geringe Konzentration an Kalium und muss somit vor der Reperfusion nicht erneut gespült werden.[32, 36].

Eine europäische Studie, die im Zeitraum von 1996 bis 1999 214 Lebertransplantationen mit HTK als alleiniger Konservierungslösung beobachtete, berichtete im ersten Jahr ein Patienten- bzw. Organüberlebensraten von 83% bzw. 80%. Die Zahl der Organe mit „primary non-function“ (PNF) lag bei 2,3%. Insgesamt zeigte sich hier eine deutliche Abhängigkeit von der Dauer der kalten Ischämiezeit. Lag die mittlere kalte Ischämiezeit bei mehr als 10 Stunden, stieg die Rate der Organe mit PNF auf 6,3% an. HTK stellte sich in der Studie als eine etablierte Alternative zu UW heraus solange die kalte Ischämiezeit unter 10 Stunden lag.[32]

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit dem direkten Vergleich der beiden Lösungen HTK und UW in der Lebertransplantation beim Erwachsenen. Die dokumentierten laborchemischen Parameter (u.a. AST, ALT und Bilirubin) wiesen im Verlauf ein Jahr nach Transplantation keinen signifikanten Unterschied auf.[38] Testa et al zeigten 2003 in einer Untersuchung über die Organkonservierung bei Lebendtransplantationen, dass auch die

Überlebensraten mindestens vergleichbar waren. Ein Patienten- bzw. Organüberleben von 88% bzw. 83% in der HTK-Gruppe und 79% bzw. 72% in der UW Gruppe zeigte sogar eine Verbesserung zugunsten der HTK-Lösung.[39] Was die Hemmung der Matrix-Metallo-Proteinase anbelangt scheint es, dass Histidin in HTK ein effizienterer Inhibitor als Glutathion und Lactobionsäure in der UW-Lösung ist.[29]

Aufgrund der oben angeführten Vorteile wird HTK inzwischen in vielen Transplantationszentren Europas und einigen Nordamerikas gegenüber UW bevorzugt. Insbesondere bei der Lebendtransplantation konnte sich HTK in Japan und Hongkong [40] durchsetzen. Ausschlaggebend dafür dürften unter anderem auch die im Vergleich zu UW geringeren Kosten sein. Alles in allem werden Kostenersparnisse von etwa 148 USD pro Liter berichtet.[39]

### 2.3 Probleme in der Organkonservierung

Wie eingangs erwähnt ist die Lagerung eines Organs in hypothermer Konservierungslösung über einen begrenzten Zeitraum das zentrale Prinzip der Transplantatkonservierung. Kälte verlangsamt den Stoffwechsel, minimiert den Sauerstoffbedarf und verringert dadurch Schädigungsprozesse, welche bei Substratengängen auftreten. Die Kälte selbst stellt jedoch für das Organ ein Problem dar, da sie die Freisetzung freier Sauerstoffradikale induziert, welche nachweislich an kultivierten Hepatozyten und hepatischen Endothelzellen Apoptose auslösen können.[41] [42] Kälte verlangsamt jedoch nicht nur den Stoffwechsel sondern führt auch dazu, dass weniger Substrate in die Zelle aufgenommen werden. Da der anaerobe Stoffwechsel im Vergleich zum aeroben Stoffwechsel weniger temperaturabhängig ist, werden weiter Energiereserven in Form von ATP verbraucht während die begleitende Laktatanhäufung zur Entstehung eines sauren Milieus führt.[43] Ebenfalls temperaturabhängig ist die Funktion der Na-K-ATPase, welche das osmotische Gleichgewicht der Zelle unterhält. Eine durch Hypothermie induzierte Einschränkung bewirkt einen intrazellulären Natriumanstieg und Kaliumabfall,

---

was in einem Wassereinstrom und schließlich im Zellödem resultiert.[44] [42, 45]

Der Mechanismus des Konservierungs- bzw. Reperfusionsschadens ist zusammenfassend multifaktoriell und beinhaltet primär die Aktivierung bestimmter Zelltypen, die Expression von speziellen Zellmarkern und Oberflächenmolekülen, die Entstehung von Immunmodulatoren, mikrovaskulären Perfusionsstörungen und den programmierten Zelltod bzw. die Apoptose.[46]

Müller et al [47] untersuchten in 85 Fällen hepatische Gewebeproben während der Reperusionsphase der Lebertransplantation und erfassten dabei die Konzentrationen löslicher Mediatoren wie beispielsweise TNF-A, IL-8, IL-10, L-selectin, ICAM-1 aber auch Moleküle, welche am Aufbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind (z.B. Hyaluronsäure, Laminin). Es zeigte sich, dass die Konzentration dieser Stoffe signifikant mit der Ausprägung des Ischämie- bzw. Reperfusionsschadens korreliert und ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer akuten Abstoßungsreaktion darstellt.[47]

Ein weiterer wesentlicher Faktor ist das Versagen der mikrovaskulären Perfusion insbesondere der Sinusoide. Diese wird sowohl durch akkumulierte Zellabfälle, aber auch aufgrund von aktivierten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten verschlechtert.[48] Wie erwähnt führt auch die hohe Viskosität des UW und die damit einhergehende Erythrozytenaggregation zu einem verschlechterten Fluss.[34]

Ebenfalls bedeutsam sind stressinduzierte Gefäßwandmediatoren (z.B. Endothelin), welche eine Vasokonstriktion bewirken. Während der Reperfusion führt dies zu fokaler Ischämie und Zellschäden.[49] Von entscheidender Bedeutung in der Entstehung von Reperfusionsschäden ist darüber hinaus der programmierte Zelltod, die Apoptose. Studien ergaben, dass die Anzahl apoptotischer Sinusoidalzellen mit der Dauer der kalten Ischämie und dem Transplantatüberleben in direkter Beziehung stehen.[50] Es wird davon ausgegangen, dass die Apoptose einen bedeutenderen Faktor als die Nekrose darstellt.[51] Getriggert wird die Apoptose dabei am ehesten durch eine

Kombination aus Hypoxie und Hypothermie, was wiederum die Entstehung von angiogenen Faktoren begünstigt, welche durch Proteasen das Zytoskelett der Sinusoidalzellen und die extrazelluläre Matrix schädigen.[52]

Mit einer Inzidenz von 2,3-50% sind biliäre Komplikationen ein großes Problem in der Lebertransplantation.[53] Insbesondere „ischemic type biliary lesions“ (ITBLs) sind gefürchtete postoperative Komplikationen. Das Auftreten von biliären Komplikationen häufte sich mit der Einführung der viskösen UW-Lösung. Die Inzidenz liegt bei 15-26%.[54] So zeigten Studien, dass mit UW konservierte Transplantate zwischen dem ersten und zwölften Monat nach Transplantation u.a. vermehrt zur Entwicklung intra- und extrahepatischer biliärer Strikturen neigen.[55, 56] Organe die mit niedrig-viskösen Lösungen wie Eurocollins oder HTK konserviert wurden, zeigten derartige Veränderungen seltener. Ein Erklärungsansatz ist, dass eine visköse Lösung wie UW die Gallengänge und Arteriolen nur inadäquat perfundiert. Das wiederum führe schließlich zu einer Minderversorgung des gesamten Gallengangsystems. Zusammenfassend ist allerdings zu ergänzen, dass zwischen den Lösungen keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz biliärer Komplikationen auftreten, solange die kalte Ischämiezeit unter 10 Stunden liegt.[55-58]

Noch vor biliären Komplikationen sind jedoch das frühe Transplantatversagen und der damit verbundene Verlust des Organs gefürchtet. Etwa 10-19% aller transplantierten Erwachsenen verlieren das Transplantat aus unterschiedlichen Gründen.[54] Die häufigste Ursache eines frühen Organverlusts ist die PNF („primary non-function“, s. Definition 1), welche in etwa 30-36% derartiger Fälle vorliegt. Die Inzidenz einer PNF liegt in den meisten Zentren bei 2-10%.[59]

### PNF – primary non-function

Die Diagnose PNF („primary non-function“) oder auch PGNF („primary graft non-function“) bedeutet Tod ohne Retransplantation innerhalb von 10 Tagen nach LTX. Als mögliche Ursachen kommen unter anderem Reperfusions- und Konservierungsschäden, schwere Steatosis hepatis, eine lange kalte Ischämiezeit (>10h), eine lange OP-Dauer sowie ein prolongierter ITS-Aufenthalt des Spenders in Betracht. Von einigen anderen Autoren synonym wird auch der Term PDF („primary dysfunction“) verwendet. Die unten aufgeführten diagnostischen Kriterien entsprechen denen des UNOS (United Network for Organ Sharing).[60] Die definierenden Laborwertgrenzen können von Zentrum zu Zentrum variieren.

Klinik : Coma hepaticum, Kreislaufinsuffizienz, Multiorganversagen, Tod

Diagnostik : Mangel an Gerinnungsfaktoren (INR >3,0), hohe Transaminasen (AST >5000 U/l), hohes Bilirubin, Hypoglykämie, Laktatazidose (pH <7,3, Laktat mind. 2-fach erhöht);

Therapie : supportiv und symptomatisch, „high-urgent“ Re-LTX

Abzugrenzen von der PNF ist die „initial poor function“ (IPF) auch „initial poor graft function (IPGF), „delayed graft function“ (DGF) oder „primary poor function“ (PPF) genannt, welche eine schlechte Funktion des Transplantats nach Transplantation beschreibt. Hierfür liegt keine einheitliche Definition vor.[61] [62]

Definition 1 – PNF

## 2.4 Kombination von UW und HTK als Alternative

Das zunehmend breitere Indikationsspektrum und die dadurch wachsende Anzahl an Lebertransplantationen führte zu einem erhöhten Organbedarf. Vermehrt werden daher sogenannte marginale Organe transplantiert. Im englischen Sprachraum werden diese Organe bzw. ihre Spender als ECD, „extended criteria donors“, bezeichnet. Eine international einheitliche Definition der zugrundeliegenden Mängel bzw. Kriterien ist dabei bis heute nicht gegeben

(in Deutschland gelten die von der Bundesärztekammer definierten Merkmale, welche im Abschnitt 2.1.3, S. 24 behandelt werden).

Marginale Organe zeigen eine geringere Toleranz gegenüber konservierungsbedingten Schäden bzw. dem Ischämie- oder auch Reperfusionsschaden. Die Inzidenz der PNF ist verglichen mit konventionellen Spenderorganen höher. Somit ist das Organ- und auch das Patientenüberleben insgesamt schlechter.[63] Dennoch sind marginale Organe von großem Nutzen, da die Wartezeit bis zur Transplantation und somit auch die Sterblichkeit auf der Warteliste durch ein vermehrtes Organangebot verringert werden können.[64]

Die bereits vorgeschädigten Organe benötigen zusätzlichen Schutz vor Ischämie- und Reperfusionsschäden. Dies kann zum Beispiel durch eine Reduktion der kalten Ischämiezeit, was nicht immer möglich ist, besser jedoch durch optimierte Konservierungsmethoden erfolgen. Das in dieser Arbeit vorgestellte Konzept der sequentiellen Kaltperfusion beinhaltet im Wesentlichen die aortale Druck- (10000 ml) und portale hydrostatische (5000 ml) Perfusion des Transplantats mit niedrig-visköser HTK-Lösung und die anschließende hydrostatische Spülung (1000 ml) mit und Kaltlagerung in UW bei 4°C.

Es ist davon auszugehen, dass so auch die Mikrostrukturen des hepatobiliären Gefäßsystems von Blutbestandteilen befreit und besser perfundiert werden können. Zusätzlich erfolgt nach der optimalen Freispülung des Gefäßbetts und intrazellulären Aufsättigung mit den Bestandteilen des HTK nun noch das Einbringen der substratreichen UW. Somit lässt sich der Vorteil der niedrigen Viskosität und exzellenten MMP-Inhibition des HTK mit dem Substratreichtum und der anti-ödematösen Wirkung des UW verbinden. Das sollte dazu führen, dass sowohl weniger ischämiebedingte Früh- und Spätschäden der Gallengänge als auch weniger Transplantatversagen auftreten. Das Organüberleben wäre verbessert. Da damit auch weniger Interventionen am vaskulären und hepatobiliären System notwendig wären, hätte dies auch einen positiven Einfluss auf Patientenüberleben und Liegedauer.

### 2.4.1 Hypothesen

1. Die Anwendung der sequentiellen Kaltperfusion mit HTK und UW sowie die darauf folgende Kaltlagerung in UW im Rahmen der orthotopen Lebertransplantation ist der alleinigen Anwendung von HTK oder UW überlegen.
2. Diese Überlegenheit zeigt sich insbesondere bei der Verwendung marginaler Organe.

Zur Überprüfung der Hypothesen wurden die unter Abschnitt 2.12. aufgeführten Endpunkte definiert.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

##### **3.1.1 Einleitung**

Seit 2005 wird an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (Charité Campus Virchow Klinikum) die sequentielle Kaltperfusion mit HTK und UW angewandt. In der hier vorgestellten Arbeit wurden 59 Patienten, die von 2005 bis 2008 transplantiert und mit HTK und UW behandelt wurden, in einer klinischen Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Der Versuchsgruppe, im Folgenden HTK-UW genannt, wurden in einer retrospektiven Betrachtung zwei Kontrollgruppen gegenübergestellt, welche jeweils mit HTK (n=49) oder UW (n=62) perfundiert wurden. Die Kontrollgruppen wurden zufällig ausgewählt. Es handelt sich bei der Betrachtung um eine Single-Center-Studie.

##### **3.1.2 Klinische Endpunkte**

Die klinischen Endpunkte umfassen sowohl postoperative Laborparameter, Komplikationen des hepatobiliären und vaskulären Systems als auch notwendige therapeutische Eingriffe. Ebenso wurden Ereignisse wie Abstoßungen, Fälle von PNF und IPF (s. Definition 1), das Patienten- und Organüberleben sowie die Krankenhausverweildauer erfasst. Der Betrachtungszeitraum beträgt 6 Monate nach Transplantation. Eine Übersicht der Endpunkte bietet Tabelle 2.

Endpunkt	Endpunkt
A	Laborparameter
B	B1 - postoperative Komplikationen der Gallenwege B2 - postoperative Interventionen an den Gallenwegen
C	C1 - postoperative Komplikationen des Gefäßsystems C2 - postoperative Intervention am Gefäßsystem
D	D1 – sonstige Komplikationen D2 – sonstige Interventionen
E	E1 – Patientenüberleben bzw. Todesfälle E2 - Organüberleben
F	Abstoßungsepisoden
G	“Primary non-function” und “initial poor function”
H	Patientenliegedauer

Tabelle 2 – Übersicht der Endpunkte A-H

Die laborchemischen Marker (Endpunkt A) umfassen mit ALT und AST die relevanten Leberenzyme, sowie mit dem Gesamtbilirubin, GGT und der Alkalischen Phosphatase wichtige Cholestaseparameter. Zudem wurde die INR erfasst um die postoperative Syntheseleistung der Leber abschätzen zu können. Um Anzeichen eines akuten Nierenversagens als wichtige Komorbidität postoperativ zu erfassen, wurde ebenso das Serumkreatinin beobachtet. Die Labormarker wurden am 2., 5., 14. Tag, sowie dem 1. und 6. Monat postoperativ erfasst und ausgewertet.

Endpunkt A - Laborparameter (Tag 2, 5, 14, 28 und Monat 6)	
• ALT	• AP
• AST	• GGT
• Bilirubin gesamt	• INR
• Kreatinin i. Serum	

Tabelle 3 – Endpunkt A - Laborparameter im Überblick

Die beobachteten postoperativen Komplikationen und Interventionen (Endpunkte B-D) beziehen sich auf die in der Patientenakte erfassten

Ereignisse. Zu den dokumentierten vaskulären Komplikationen zählen dabei beispielsweise Verschlüsse der Arteria hepatica und der Vena cava. Zu den postoperativen biliären Komplikationen zählen die Papillenstenose, die DHC-Stenose (beinhaltet auch anastomotische Stenosen) sowie Galleleckagen oder die ITBL. Um die Auswirkung und Relevanz dieser Ereignisse besser abschätzen zu können wurden darüber hinaus auch die sich daraus ableitenden Therapien dokumentiert. Im Falle der o.g. vaskulären Komplikationen sind das z.B. die arterielle oder venöse Thrombektomie, im Falle der biliären Komplikationen beispielsweise die Papillotomie und Stenteinlage in den DHC via ERCP.

Darüber hinaus wurden Fälle von PNF und die IPF erfasst. Ebenfalls dokumentiert wurden Re-Transplantationen (Re-LTX) als Folge eines Transplantatversagens bzw. das Organüberleben sowie das Patientenüberleben. Als weiterer klinischer Endpunkt dient die Anzahl der Abstoßungen. Um der perioperativen Morbidität Rechnung zu tragen, wurde ferner die Liegedauer erfasst.

Eine detaillierte Auflistung der dokumentierten Ereignisse aus den Endpunkten B bis D ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Klinischer Endpunkt	Merkmale
B1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papillenstenose</li> <li>• Cholangitis</li> <li>• Galleleckage</li> <li>• ITBL</li> <li>• DHC-Stenose (inkl. Anastomosenstenose)</li> </ul>
B2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ERCP/Stent</li> <li>• ERCP/Papillotomie</li> <li>• biliodigestive Anastomose</li> </ul>
C1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombose der A. hepatica (HAT)</li> <li>• Stenose der A. hepatica (HAS)</li> <li>• Thrombose der V. cava</li> <li>• Lienalis-Steal-Syndrom</li> <li>• portales Hyperperfusionssyndrom</li> <li>• stärkere postoperative Blutung</li> </ul>
C2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coiling der A. lienalis</li> <li>• arterielle Thrombektomie</li> <li>• Packing der Leber</li> <li>• Revision der art. Anastomose/A.hepatica</li> <li>• venöse Thrombektomie</li> </ul>
D1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abszess</li> <li>• Darmperforation</li> </ul>
D2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abszessdrainage</li> <li>• Re-Laparotomie</li> <li>• Hartmann-OP, Hemikolektomie</li> </ul>

Tabelle 4 – klinische Endpunkte B-D im Detail

### 3.1.3 Ein und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien für die Organempfänger in der HTK-UW-Gruppe gehörten folgende Merkmale:

- Leistung zur orthotopen Lebertransplantation bei Eurotransplant
- akutes Leberversagen viraler, toxischer oder metabolischer Genese
- Leberinsuffizienz im Endstadium (CHILD B bis C)
- bei Vorliegen eines HCC Einschluss entsprechend der Milan-Kriterien (ein singulärer Herd max. 5 cm oder 3 Herde mit jeweils maximal 3 cm, keine vaskuläre oder/und lymphatische Tumordinvasion)
- Organspende in Berlin-Brandenburg und Transplantation in Berlin, Organe selbst explantiert und transplantiert

Zu den Ausschlusskriterien für potentielle Empfänger gehörten entsprechend den allgemeinen Empfehlungen folgende Kriterien:

- HCC außerhalb der Milan-Kriterien
- Sepsis
- extrahepatische maligne Tumoren
- fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankungen (COPD, KHK)
- HIV-Infektion bzw. AIDS
- Alkoholkrankheit, Polytoxikomanie, non-Compliance
- schwere psychiatrische oder neurologische Erkrankung
- ausgedehnte Mesenterialvenen- oder Pfortaderthrombose

Zu den primären Einschlusskriterien für Organspender entsprechend den allgemeingültigen Empfehlungen im Rahmen der orthotopen Lebertransplantation gehören:

- hirntote, anamnestisch lebergesunde Patienten

Auch zugelassen wurden in allen Gruppen marginale Organe (ECD-Organ). Die Kriterien entsprechen der Definition der Bundesärztekammer beschrieben in den Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG (Vermittlung Leber) und umfassen auch nur für die Lebertransplantation spezifizierte erweiterte Kriterien [65]:

- Virushepatitis (jeweils alternativ HbsAg+, anti-HBC+ oder anti-HCV+)
- Sepsis bzw. Septikämie
- Meningitis
- Spenderalter >65 Jahre
- BMI >30
- Intensivbehandlung bzw. Beatmung >7 Tage
- ALAT oder ASAT >3-fach erhöht oder Bilirubin ges. >3mg/dl (letzter Wert vor der Spendermeldung)
- extrahepatische Tumorerkrankung
- Drogenabhängigkeit
- Fettleber >40% (histologischer Befund)
- Serum-Natrium >165 mmol/l (letzter Wert vor der Spendermeldung)

Zu den Ausschlusskriterien für Spender gehörten in der HTK-UW-Gruppe :

- Spender <18 Jahre bzw. Kinder
- Herztote Patienten, bzw. DCD (Donation after cardiac death)
- „shipped organs“ bzw. nicht selbst explantierte Organe

### 3.2 Statistik und Datenanalyse

Die Daten des Spenderkollektivs wurden aus den Spenderakten ausgelesen um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beurteilen zu können. Es erfolgte die deskriptive Statistik der Daten mit Erfassung von Median samt Rang (Median; $x$ - $x$ ) sowie arithmetischem Mittel und Standardabweichung ( $\text{mean}\pm\text{SD}$ ) mit dem Programm Sigmastat 3.5 (Systat Software Inc., 225 Washington St., Suite 425, Chicago IL 60606). Die Daten wurden anschließend mittels der „Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance“ oder der „Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks“ in Abhängigkeit von der Verteilung anhand der Means oder Mediane auf Signifikanz überprüft. Die Verteilung (normal, nicht-normal) wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test ermittelt. Eine Signifikanz wurde für einen p-Wert  $<0,05$  angenommen. Im Falle eines statistisch signifikanten Unterschieds erfolgte die post-hoc Analyse mittels Holm-Sidak-Methode (normal verteilte Daten) oder „Dunn’s method“ (nicht-normal verteilte Daten) zum paarweisen, multiplen Vergleich von unterschiedlich großen Gruppen. Zur Analyse der nominal-skalierten Werte erfolgte die Berechnung relativer Häufigkeiten mit Angabe in Prozent und im Einzelfall die Prüfung auf Signifikanz mittels  $\chi^2$ -Test oder Fisher-Exact-T-Test in Abhängigkeit von der erwarteten Fallzahl.

Die Laborwerte der Empfänger nach Transplantation wurden retrospektiv zu den Tagen 2, 5 und 14 sowie den Monaten 1 und 6 nach Transplantation mit Hilfe der medizinischen Datenbank SAP Medvision (Medvision AG, Heinrich-Hertz-Str. 9, 59423 Unna, Germany) ausgelesen und erfasst. Auch die statistische Analyse der Laborwerte erfolgte mit dem Programm Systat Sigmastat 3.5 (s.o.). Die Laborwerte waren dabei in der Regel nicht-normal verteilt. Die Analyse erfolgte analog zu den Daten des Spenderkollektivs.

Die Normalwerte der in der Studie erfassten Laborparameter entsprechen den Referenzwerten aus dem Institut für Labormedizin, Pathobiochemie und klinische Chemie der Charité Campus Virchow Klinikum Berlin.[66] Die Referenzbereiche für Personen zwischen 18 und 120 Jahren Alter können Tabelle 5 entnommen werden. Der Übersicht halber wurde bei der Auswertung

der Daten auf eine Differenzierung der Geschlechter verzichtet. Aufgrund der nur marginalen Differenz wurde, falls nicht anders erwähnt, der obere Referenzbereich des männlichen Geschlechts gewählt.

Parameter	Männer	Frauen
AST 37°	<50 U/l	<35 U/l
ALT 37°	<45 U/l	<34 U/l
GGT 37°	<55 U/l	<38 U/l
AP 37°	40-129 U/l	35-104 U/l
Bilirubin gesamt	<1,0 mg/dl	<1,0 mg/dl
Natrium im Serum	134-145 mmol/l	134-145 mmol/l
Kreatinin im Serum	<1,2 mg/dl	<1,0 mg/dl
INR-Wert	0,9-1,25	0,9-1,25

Tabelle 5 – Referenzwerte Laborparameter (Charité Campus Virchow Klinikum Berlin)

Die weiteren Endpunkte des Empfängerkollektivs (B-H, s. Tabelle 2) wurden retrospektiv mit Hilfe der Patientenakten ausgewertet. Dabei wurden sowohl intraoperative als auch postoperativ dokumentierte Komplikationen erfasst. Zur Analyse der nominal-skalierten Werte erfolgte auch hier die Berechnung relativer Häufigkeiten mit Angabe in Prozent. Falls sinnvoll erfolgte die Überprüfung auf Signifikanz mittels  $\chi^2$  nach Pearson oder Fisher-Exact-t-Test in Abhängigkeit von der erwarteten Fallzahl.

### 3.3 Spenderkollektiv

Insgesamt wurden 170 Spender in die Studie eingeschlossen. Die dabei ermittelten spenderbezogenen Daten können der folgenden Tabelle entnommen werden. Die den ECD-Kriterien der Bundesärztekammer zugeordneten Merkmale (s. 3.1.3) sind mit einem \* markiert und finden teilweise erst in der abschließenden Betrachtung am Ende des Abschnitts Erwähnung.

### Parameter des Spenderkollektivs

- |  |  |
|--|--|
| • Spenderalter in Jahren*  | • auffällige Leberanatomie ja/nein               |
| • Spendergröße in Zentimeter und Spendergewicht in Kilogramm sowie resultierender BMI* | • Hepatektomiedauer in min                       |
| • Fettgehalt der Leber in Prozent (histologischer Befund)*                             | • kalte Ischämiezeit in min                      |
| • Todesursache   | • Quick-Wert des Spenders                        |
| • ITS-Aufenthalt samt Beatmung bis Tod (in Tagen)*                                     | • AST/ALT, GGT und Serum-bilirubin des Spenders* |
| • Reanimation ja/nein  | • Serumnatrium des Spenders*                     |
| • Katecholaminpflicht ja/nein  | • Virushepatitis ja/nein*                        |
|  | • Septikämie ja/nein*                            |
|  | • Meningitis ja/nein*                            |
|  | • Drogenabusus ja/nein*                          |
|  | • extrahepatischer Tumor ja/nein*                |

Tabelle 6 - Spenderkollektiv

Das durchschnittliche Alter in Jahren als  $\text{mean} \pm \text{SD}$  (s. Abbildung 1) betrug  $49,9 \pm 16,9$  in der HTK-Gruppe,  $49,6 \pm 16,8$  in der UW-Gruppe und  $55 \pm 16,3$  Jahre in der HTK-UW-Gruppe. Es besteht ein Trend zu einem höheren Spenderalter in der Versuchsgruppe. Die Auswertung ergab keine Signifikanz.

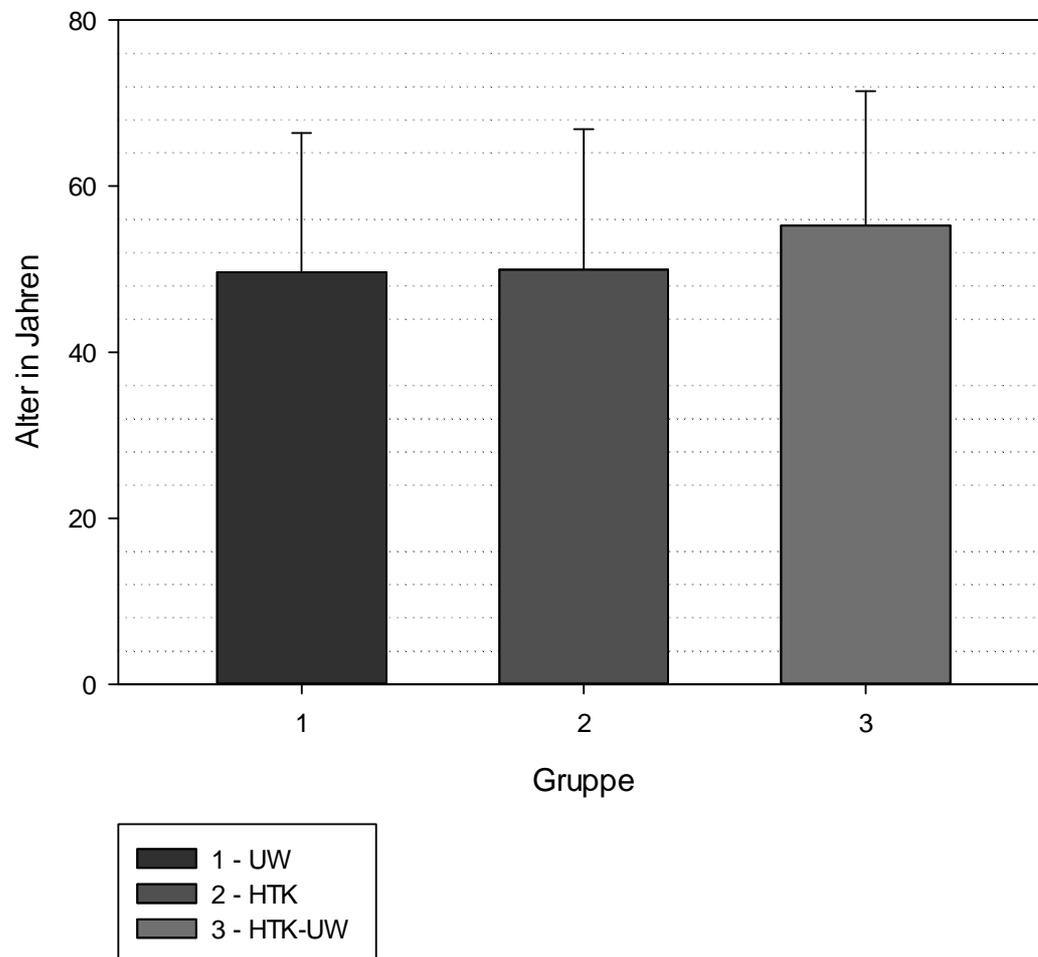


Abbildung 1 : Darstellung des Spenderalters in mean mit Standardabweichung. Es lag kein signifikanter Unterschied vor.

Das durchschnittliche Körpergewicht als  $\text{mean} \pm \text{SD}$  in Kilogramm betrug  $75 \pm 13,8$  in der HTK-Gruppe,  $76,7 \pm 15,5$  in der UW-Gruppe und  $79,2 \pm 20,1$  in der HTK-UW-Gruppe. Die durchschnittliche Körpergröße in cm als  $\text{mean} \pm \text{SD}$  betrug in der HTK Gruppe  $173,7 \pm 7,7$ , in der UW-Gruppe  $175,2 \pm 10,4$  und in der HTK-UW-Gruppe  $171,7 \pm 11$ . Die Auswertung ergab jeweils keine Signifikanz.

Der Body-Mass-Index als  $\text{mean} \pm \text{SD}$  lag in der HTK-Gruppe bei  $24,8 \pm 3,6$  in der UW-Gruppe bei  $24,8 \pm 3,5$  und in der HTK-UW-Gruppe bei  $26,7 \pm 5,8$   $\text{kg/m}^2$ . Es

besteht ein Trend zu einem höheren BMI in der Versuchsgruppe (s. Abbildung 2). Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

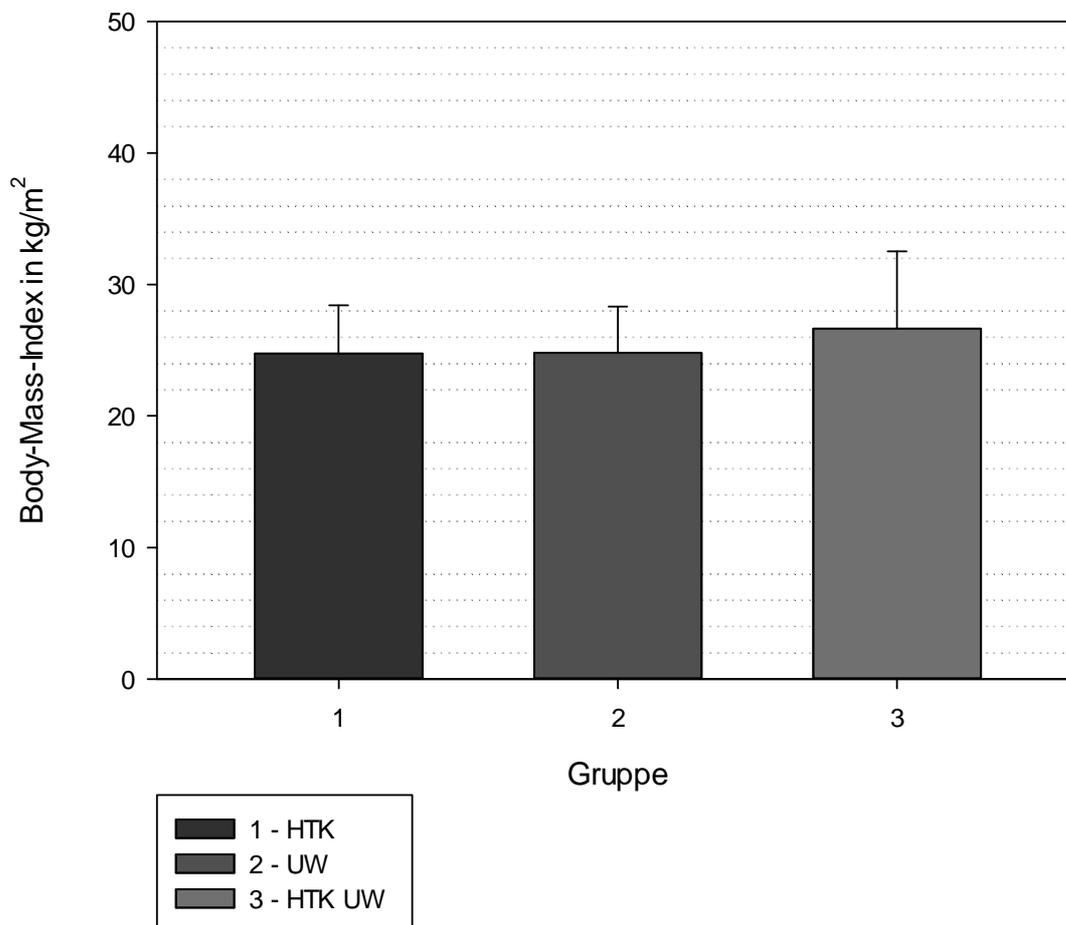


Abbildung 2 : Darstellung des Body-Mass-Index in mean mit Standardabweichung. Es lag kein signifikanter Unterschied vor.

Bei 41,3% des Gesamtkollektivs (n=62) zeigte sich histologisch keine oder nur eine minimale (0-5%) Leberverfettung. Im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen zeigte sich in der UW-Gruppe eine mit 45,2% (n=28) vergleichsweise höhere Rate an unauffälligen Organen (0-5% Fettgehalt). In der HTK-UW-Gruppe hingegen wurden Organe mit mehr als 30% Fettgehalt tendenziell häufiger transplantiert (20,4%, n=12), s. Tabelle 7.

Es findet sich ein Trend zu einem höheren mittleren prozentualen Fettgehalt in der HTK-UW-Gruppe ( $14,4\% \pm 13,1$  versus  $13,0\% \pm 14,4$  für HTK und  $10,1\% \pm 11,3$  für UW), s. Abbildung 3. Die Auswertung der Daten ergab keine Signifikanz. Zu beachten ist, dass in Einzelfällen keine Leberbiopsie im Rahmen der Evaluation erfolgte.

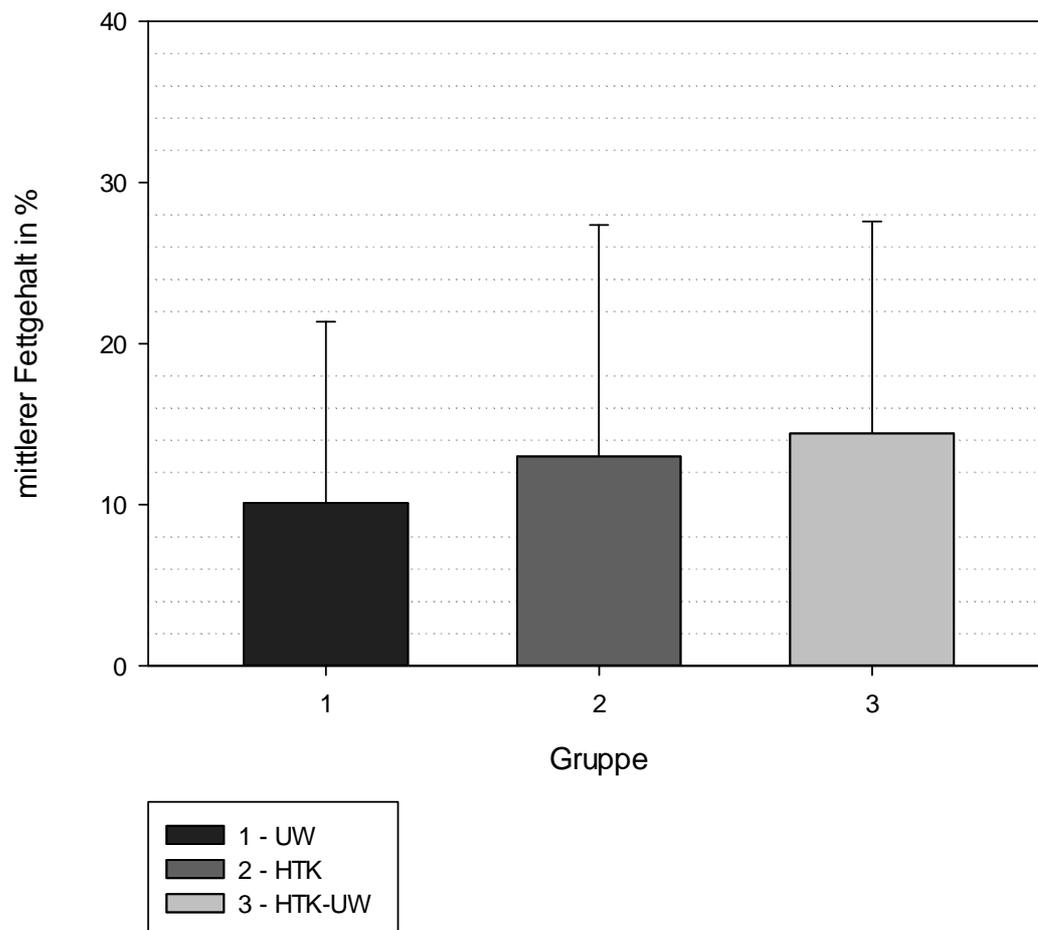


Abbildung 3 : Darstellung des mittleren Fettgehalts der Spenderleber in Prozent in Mean mit Standardabweichung. Es lag kein signifikanter Unterschied vor.

Fettgehalt	UW-Gruppe	HTK-Gruppe	HTK-UW-Gruppe
40-50%	1,6%	4,1%	5,1%
30-35%	9,7%	12,2%	15,3%
20-25%	11,3%	8,2%	13,6%
10-15%	12,9%	14,3%	20,3%
00-05%	45,2%	32,7%	30,5%
> 30%	11,3%	16,3%	20,4%

Tabelle 7 - Steatosis hepatis. Die Skalierung erklärt sich durch die übliche Angabe des Fettgehalts in 5%-Schritten; Prozentzahlen wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet

Zu den Todesursachen zählten Hypoxie nach reanimationspflichtiger Kreislaufinsuffizienz, Apoplex, Schädelhirntrauma und Subarachnoidalblutung sowie andere nicht näher dokumentierte Ereignisse, wobei die Subarachnoidalblutung mit 58,2% insgesamt (n=99) die häufigste Todesursache darstellte.

Todesursache	UW-Gruppe	HTK-Gruppe	HTK-UW-Gruppe
SAB	64,5%	48,9%	62,9%
Apoplex	8,1%	24,5%	12,2%
Hypoxie/Kreislaufinsuff.	12,9%	16,3%	13,6%
Schädelhirntrauma	12,8%	6,1%	3,2%
Andere	1,6%	4,2%	8,1%

Tabelle 8 - Todesursachen; Prozentzahlen wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet

Die durchschnittliche Dauer des ITS-Aufenthalts in Tagen und mean±SD bis zum Tod betrug  $4,92 \pm 5,02$  in der HTK-Gruppe,  $4,52 \pm 4,8$  in der UW-Gruppe und  $3,88 \pm 4,1$  in der HTK-UW-Gruppe. Die Auswertung ergab keine Signifikanz.

Währenddessen wurden 10,6% (n=18) der späteren Spender reanimationspflichtig. Innerhalb der jeweiligen Gruppe entfielen davon 9,7%

(n=6) auf die UW-Gruppe, 10,2% (n=5) auf die HTK-Gruppe und 11,9% (n=7) auf die HTK-UW-Gruppe.

84,7% (n=144) der Spender waren während des ITS-Aufenthaltes katecholaminpflichtig; davon 95,2% (n=59) in der späteren UW-Gruppe, 83,7% (n=41) in der HTK-Gruppe und 74,6% (n=44) in der HTK-UW-Gruppe.

Es zeigte sich bei 89,5% der Spenderorgane eine normale Leberanatomie. Bei 13,6% (n=8) der mit HTK und UW perfundierten Organe fand sich prä- oder intraoperativ eine auffällige Anatomie (z.B. akzessorische rechte oder linke A. hepatica). In der UW und der HTK Gruppe fanden sich jeweils seltener Auffälligkeiten (HTK=8,2%, n= 4; UW=9,7%, n=6).

Die durchschnittliche Hepatektomiedauer in Minuten als  $\text{mean} \pm \text{SD}$  betrug in der UW-Gruppe  $36,4 \pm 13,1$ , in der HTK-Gruppe  $40 \pm 16,3$  und in der HTK-UW-Gruppe  $36,5 \pm 9,7$ . Die Auswertung ergab keine Signifikanz.

Die kalte Ischämiezeit als  $\text{mean} \pm \text{SD}$  in Minuten lag in der UW-Gruppe bei  $529,2 \pm 193,6$ , in der HTK-Gruppe bei  $462,7 \pm 134,4$  und in der HTK-UW-Gruppe bei  $497,4 \pm 185,1$ . Die Auswertung ergab keine Signifikanz.

Hinsichtlich des Serumnatriums zeigten sich in der HTK-UW-Gruppe im Mittel tendentiell höhere Natriumspiegel ( $146 \pm 6,7$  vs  $145,9 \pm 8,1$  für HTK und  $145,6 \pm 9,6$  für UW). In allen Gruppen liegt der mittlere Natriumspiegel somit geringfügig außerhalb des Normbereichs ohne dass im Vergleich Signifikanz erreicht wird.

Die Enzymspiegel der Spender vor Transplantation zeigen die folgenden Abbildungen 4 bis 7. Bezüglich der ALT-Spiegel zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Der mittlere Spiegel als  $\text{mean} \pm \text{SD}$  in U/l lag in der HTK-UW-Gruppe zwischen den Kontrollgruppen ( $59,2 \pm 96,9$  vs  $71,4 \pm 164,3$  für HTK und  $42,6 \pm 33,1$  für UW) (Abb. 4).

Serumbilirubin (Abb. 5) und GGT (Abb. 6) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Im Trend fanden sich jedoch auch hier in der HTK-UW-Gruppe höhere Werte. Nur der mean-Bilirubin in der HTK-UW-Gruppe liegt im pathologischen Bereich ( $1,07 \pm 1,28$  mg/dl vs  $0,78 \pm 0,49$  für HTK und  $0,89 \pm 0,74$

für UW). Die GGT fällt im Vergleich in der HTK-UW-Gruppe im Trend ebenfalls höher aus ( $102,4 \pm 159,3$  U/l vs  $62,3 \pm 73,4$  für HTK und  $72,5 \pm 84,9$  für UW).

Eine signifikanter Unterschied zeigte sich hinsichtlich der AST-Spiegel zwischen HTK-UW und den Kontrollgruppen ( $p=0,002$ ; Kruskal-Wallis One-Way-Anova on ranks, Dunns Method). In  $\text{mean} \pm \text{SD}$  betragen die Spiegel  $85,3 \pm 97,0$  in der HTK-UW-Gruppe,  $74,6 \pm 167,3$  in der HTK-Gruppe und  $50,8 \pm 55,1$  in der UW-Gruppe (Abb. 7).

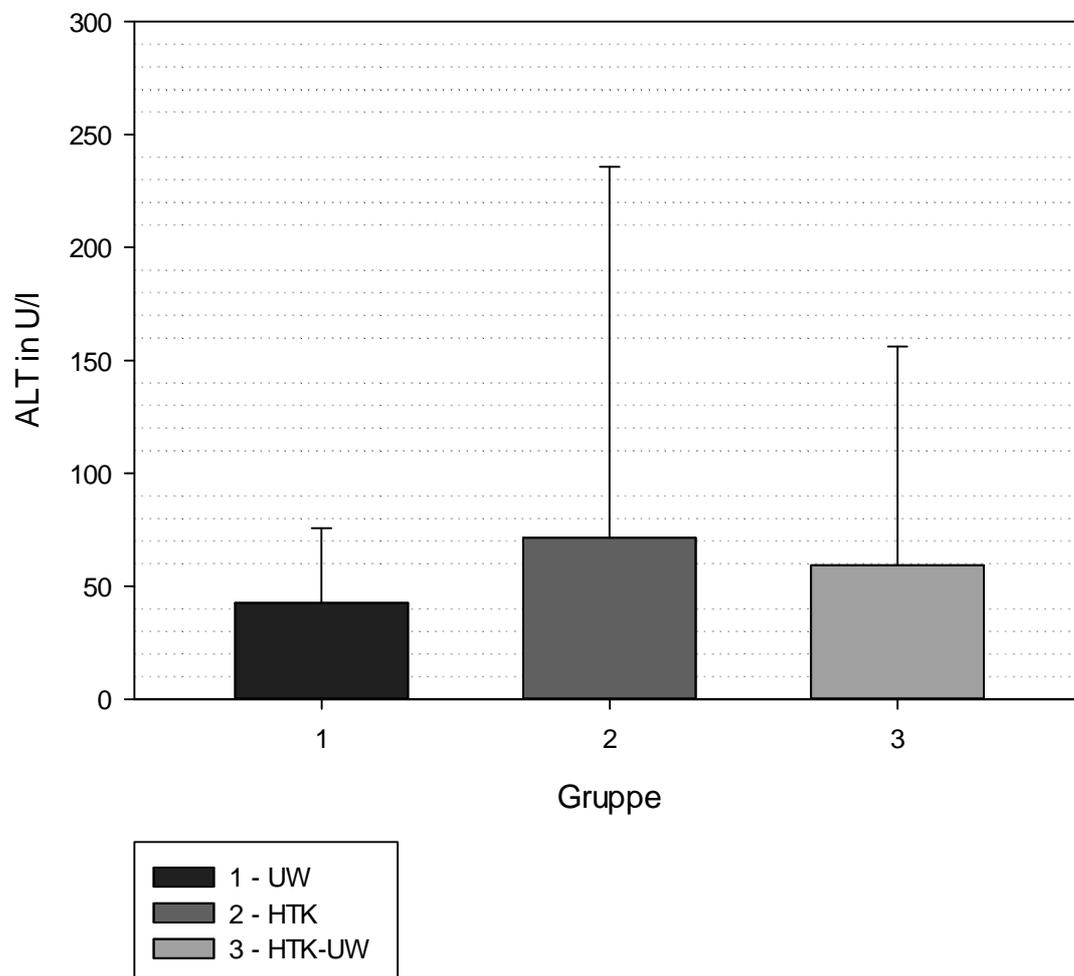


Abbildung 4 : Darstellung der Alanin-Amino-Transferase der Spender vor Organentnahme im Gruppenvergleich in Mean mit Standardabweichung. Es lag kein signifikanter Unterschied vor.

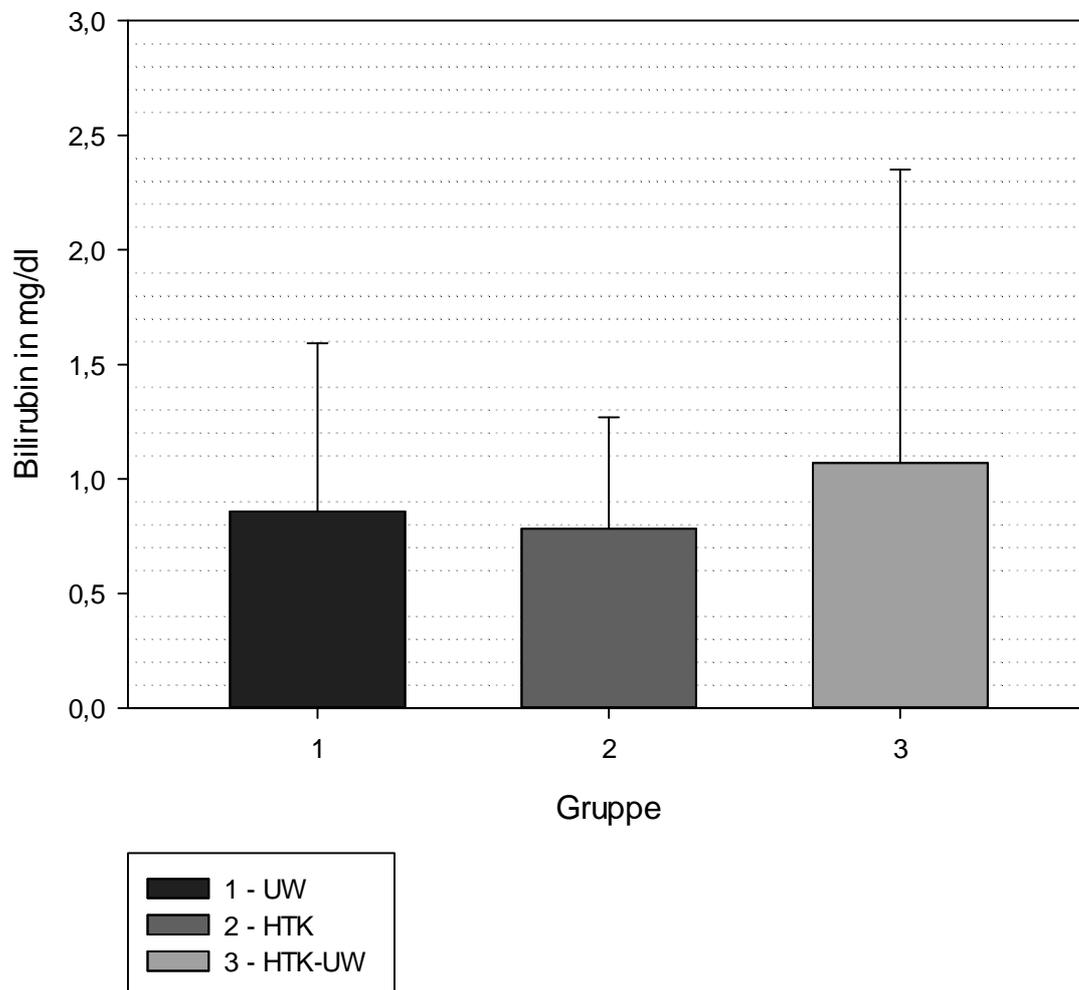


Abbildung 5 : Darstellung des Serumbilirubin der Spender vor Organentnahme im Gruppenvergleich in Mean mit Standardabweichung. Es lag kein signifikanter Unterschied vor.

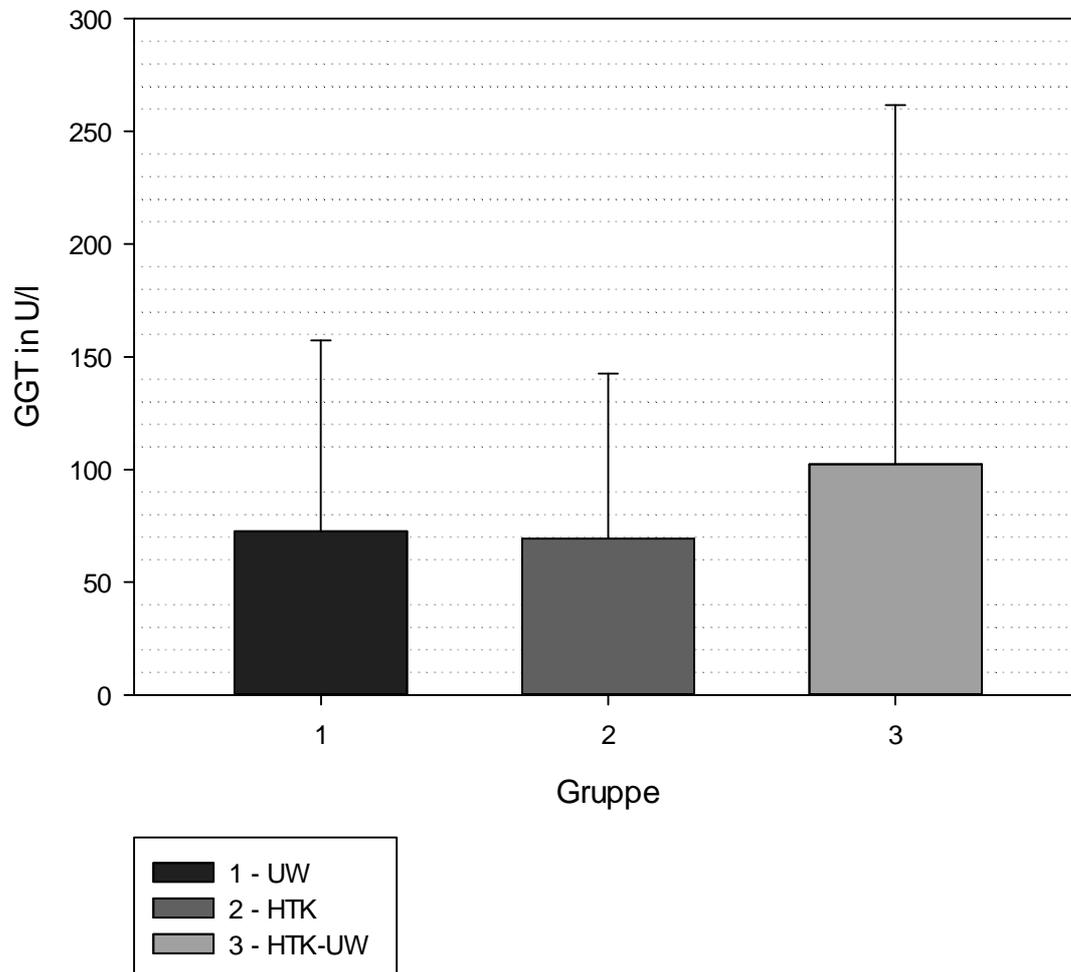


Abbildung 6 : Darstellung der GGT der Spender vor Organentnahme im Gruppenvergleich in Mean mit Standardabweichung. Es lag kein signifikanter Unterschied vor.

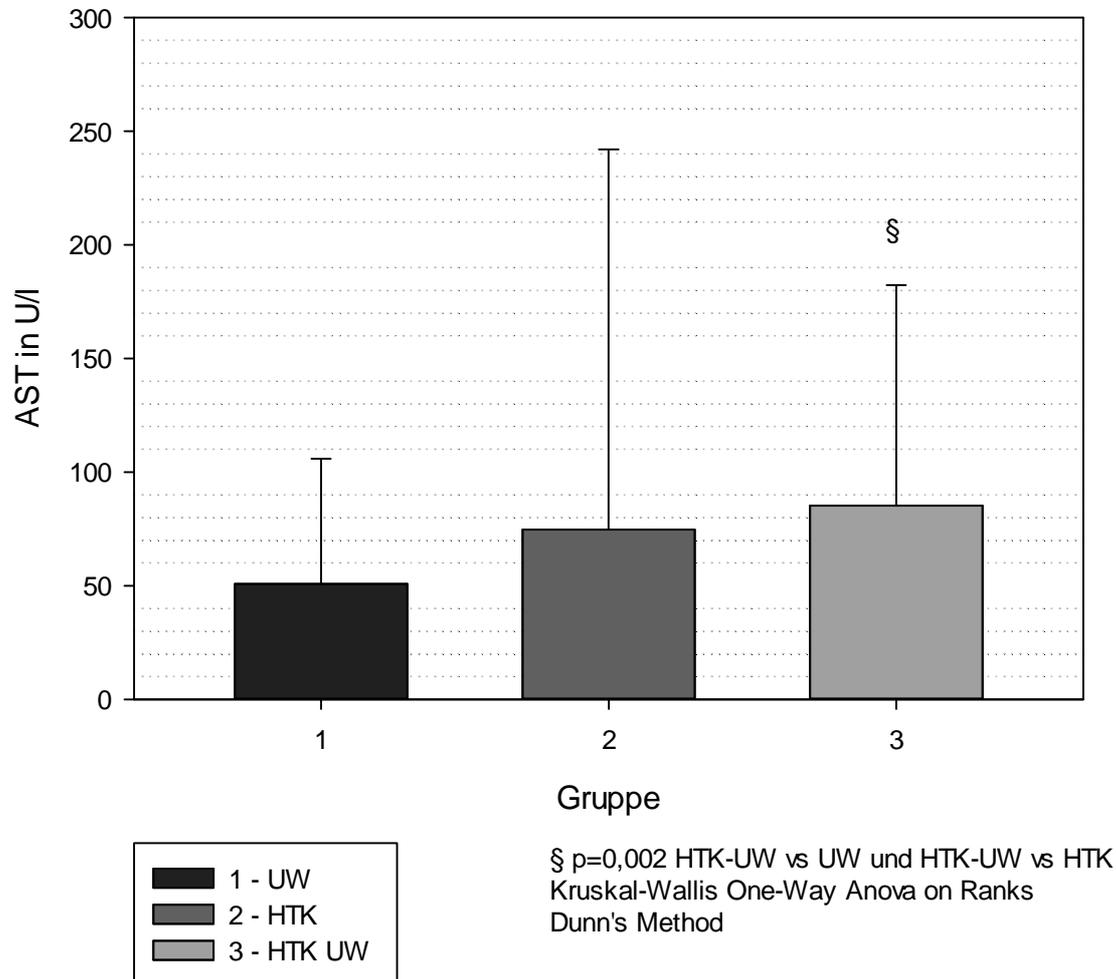


Abbildung 7 : Darstellung der Aspartat-Amino-Transferase des Spenders vor Organentnahme im Gruppenvergleich in Mean mit Standardabweichung. Es lag ein mit § gekennzeichnete signifikanter Unterschied vor ( $p=0,002$ ).

Die Abbildung 8 zeigt die Quick-Werte der Spender vor Explantation. Im Trend zeigen sich ausgedrückt in  $\text{mean} \pm \text{SD}$  geringere Quick-Werte in der HTK-UW-Gruppe ( $72,2 \pm 20,7$  vs  $73,9 \pm 23,5$  für UW und  $77,3 \pm 20,4$  für HTK), wobei die Mittelwerte noch sämtlich im Referenzbereich liegen. Eine Signifikanz konnte nicht gezeigt werden.

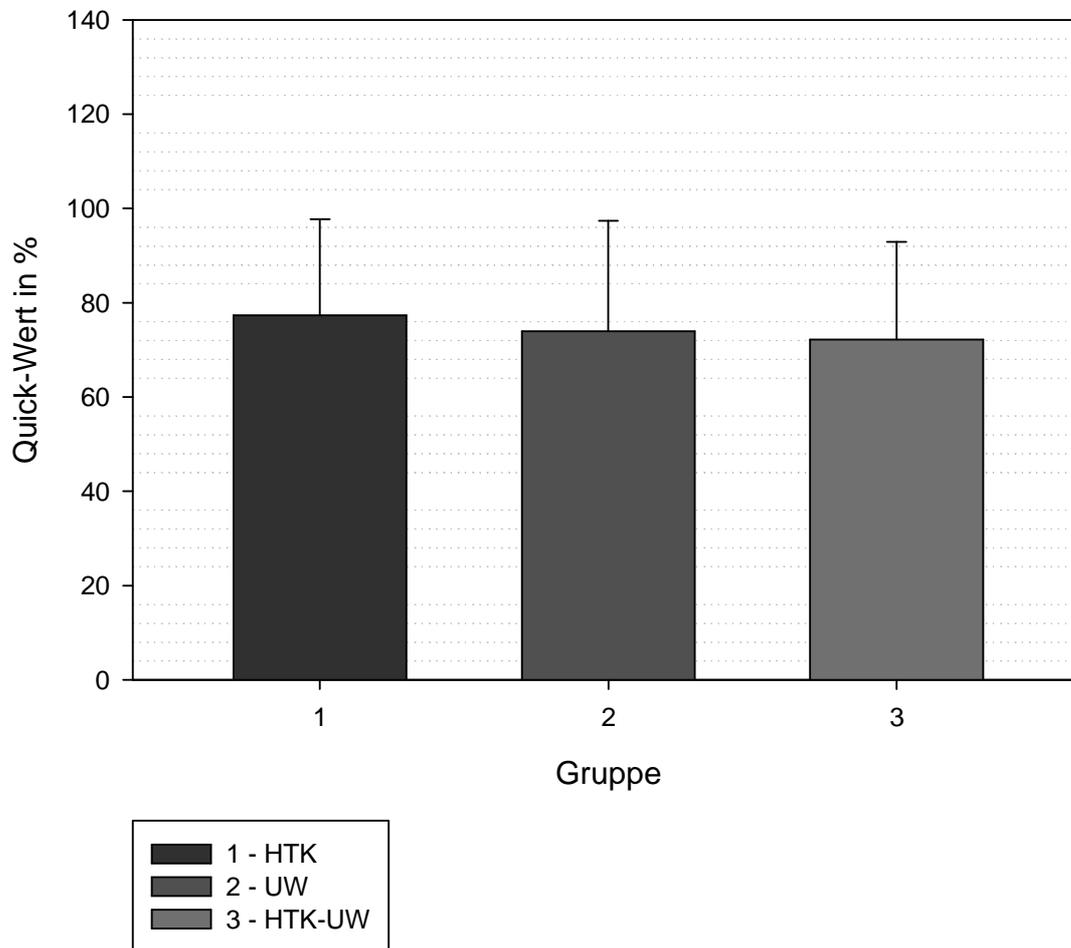


Abbildung 8 : Darstellung des Quick-Werts in % vor Organentnahme im Gruppenvergleich in Mean mit Standardabweichung. Es lag kein signifikanter Unterschied vor.

Die Prüfung der Spenderorgane auf ECD-Kriterien entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer (s. 3.1.3) und somit auf das Vorliegen eines marginalen Organs ergab, dass 67,3% der Organe der HTK-UW-Gruppe, 63,3% in der HTK-Gruppe und 50,5% der Organe in der UW-Gruppe als marginal einzustufen sind. Damit wurden in der HTK-UW-Gruppe signifikant mehr marginale Organe transplantiert als in der UW-Gruppe ( $p=0,005$ ;  $\chi^2$  Pearson), s.a. Abbildung 9.

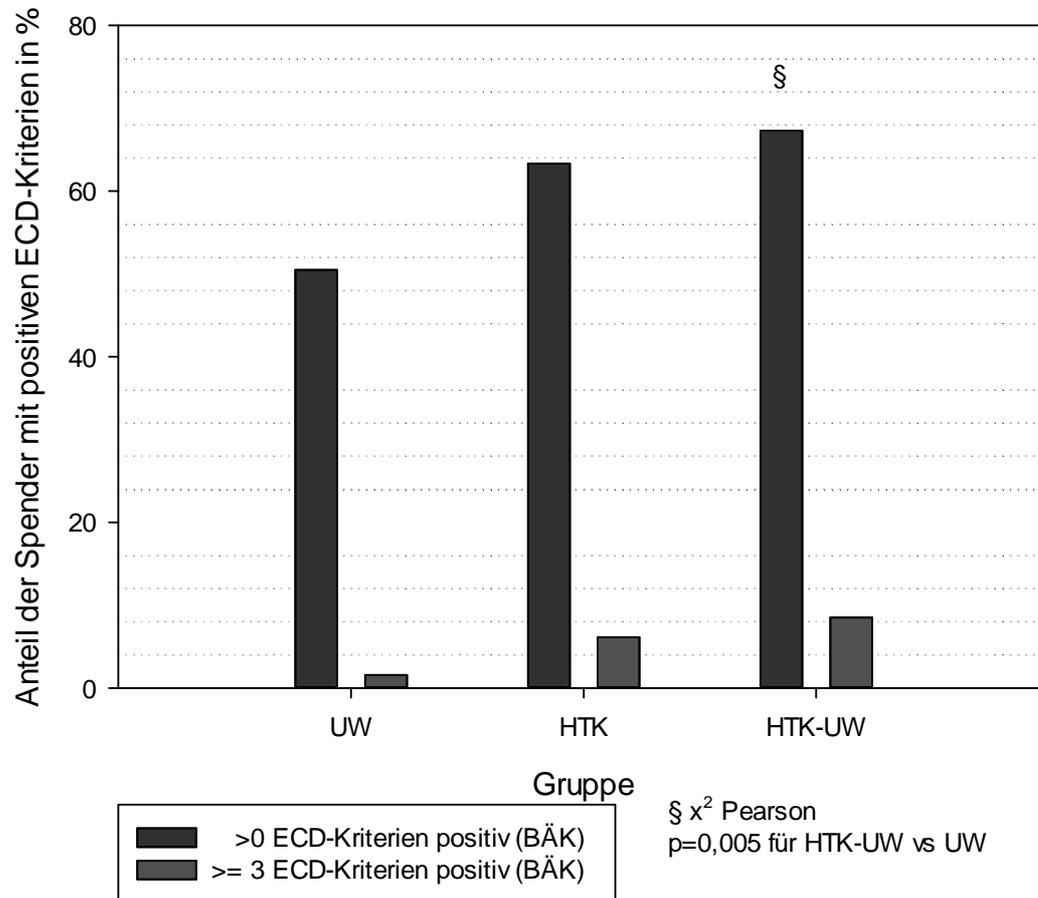


Abbildung 9 : Darstellung der ECD-Kriterien entsprechend der Definition der Bundesärztekammer in Prozent der Gruppengröße; Es lag ein mit § gekennzeichnete signifikanter Unterschied vor.

Auch Organe mit drei oder mehr positiven ECD-Kriterien wurden in der HTK-UW-Gruppe am häufigsten transplantiert ohne dass Signifikanz nachgewiesen werden konnte (s. Tabelle 9).

	ECD ≥ 1		ECD ≥ 3		ET-DRI mean±SD	ECD ≥ 1		ECD ≥ 3		ET-DRI p-Value <sup>§</sup> vs.
	(n)	(%)	(n)	(%)		p-Value* vs.	p-Value* vs.	p-Value <sup>§</sup> vs.		
<b>UW</b>	31	50.5	1	1.6	1.65±0.35	HTK:	0.126	0.319	0.611	
						HTK/UW:	<b>0.005</b>	0.108	<b>0.017</b>	
<b>HTK</b>	31	63.3	3	6.1	1.69±0.42	UW:	s.o.	s.o.	s.o.	
						HTK/UW:	0.204	0.726	<b>0.025</b>	
<b>HTK/UW</b>	45	67.3	5	8.5	1.89±0.43	UW:	s.o.	s.o.	s.o.	
						HTK:	s.o.	s.o.	s.o.	

Tabelle 9 - Verteilung ECD-Kriterien nach BÄK und ET-DRI; \*  $\chi^2$  Pearson, § Kruskal-Wallis-One-Way Anova Holm-Sidak-Methode

Die Berechnung des Eurotransplant-Donor-Risk-Index (ET-DRI, s. Definition 2) ergab einen signifikant höheren ET-DRI in der HTK-UW-Gruppe verglichen mit jeweils der HTK- ( $p=0,025$ ) und der UW-Gruppe ( $p=0,017$ ), s.auch Abbildung 10.

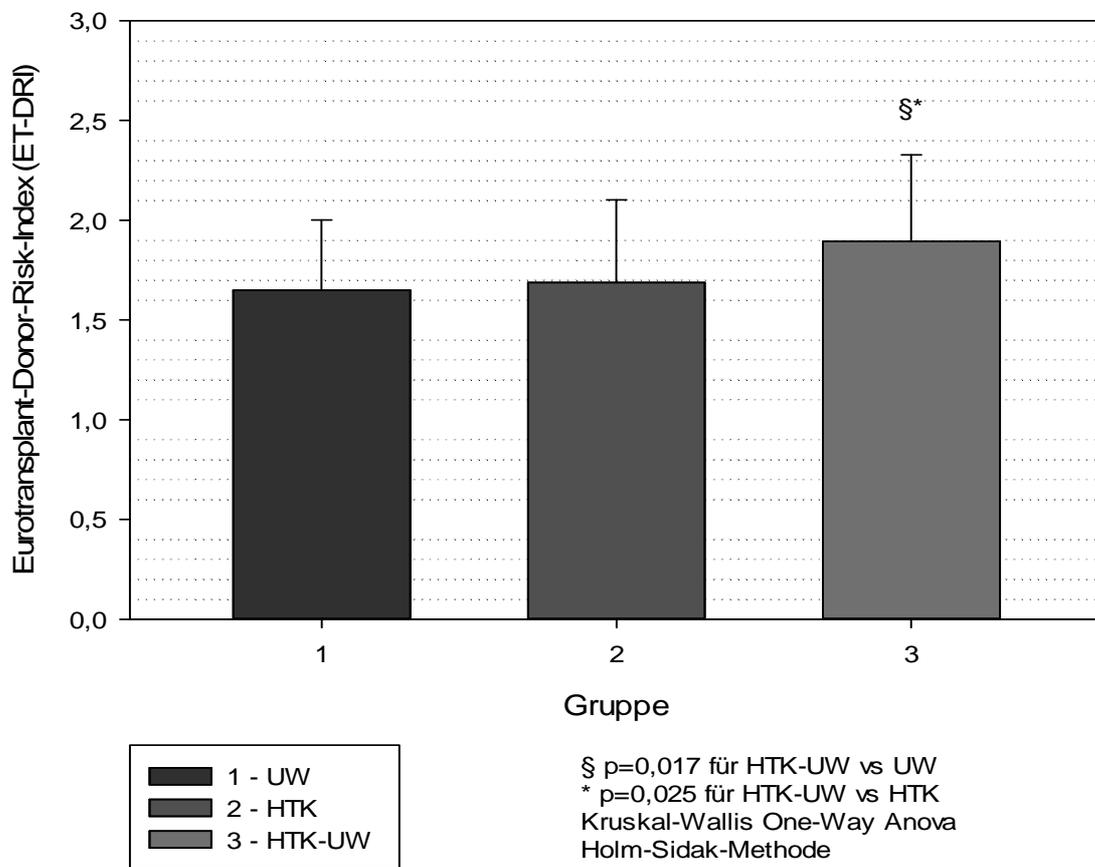


Abbildung 10 : Darstellung des ET-DRI; Es lag ein mit § und \* gekennzeichneter signifikanter Unterschied vor.

### Definition : DRI-Score und ET-DRI-Score

Der DRI („Donor-Risk-Index“) wurde von Feng et al [67] zur Quantifizierung des Risikos eines Transplantatversagens anhand mehrerer Risikofaktoren, u.a. des Spenderalters und der Todesursache, entworfen. Der Index korreliert direkt mit der Ausprägung des Risikos.

Die Berechnung erfolgt im Original nach folgender Formel :

$$\text{DRI} = \exp[(0.154 \text{ if } 40 \leq \text{age} < 50) + (0.274 \text{ if } 50 \leq \text{age} < 60) + (0.424 \text{ if } 60 \leq \text{age} < 70) + (0.501 \text{ if } 70 \leq \text{age}) + (0.079 \text{ if } \text{COD}^* = \text{anoxia}) + (0.145 \text{ if } \text{COD} = \text{CVA}^*) + (0.184 \text{ if } \text{COD} = \text{other}) + (0.176 \text{ if } \text{race} = \text{African American}) + (0.126 \text{ if } \text{race} = \text{other}) + (0.411 \text{ if } \text{DCD}^*) + (0.422 \text{ if } \text{partial/split}) + (0.066 \text{ ((170 - height)/10)}) + (0.105 \text{ if } \text{regional share}) + (0.244 \text{ if } \text{national share}) + (0.010 \times \text{cold time})]$$

\*COD - cause of death, CVA - cerebro-vascular accident, DCD - donation after cardiac death

Beispiel 1: 64-jähriger Spender, Todesursache Trauma, Hautfarbe weiß, vollständige Organtransplantation, Größe 170 cm, Spende nach Herztod, kalte Ischämiezeit 8h, lokale Vergabe - DRI 1,53

Beispiel 2: <40-jähriger Spender, übrige Merkmale wie Bsp. 1 - DRI 1,00

Der ET-DRI (Eurotransplant-Donor-Risk-Index) ist eine Anpassung des DRI an den Eurotransplant-Raum entworfen von Braat et al.[68] Dabei wurden u.a. die Spendergröße und die Rassenzugehörigkeit des Spenders aus der Berechnung entfernt und die Serum-GGT sowie die Rettungsallokation (beschleunigtes Vermittlungsgefahren zum Erhalt des Spenderorgans) hinzugefügt.

Die Berechnung erfolgt im Original nach folgender Formel :

$$\text{ET-DRI} = \exp[0.960((0.154 \text{ if } 40 \leq \text{age} < 50) + (0.274 \text{ if } 50 \leq \text{age} < 60) + (0.424 \text{ if } 60 \leq \text{age} < 70) + (0.501 \text{ if } 70 \leq \text{age}) + (0.079 \text{ if } \text{COD} = \text{anoxia}) + (0.145 \times \text{if } \text{COD} = \text{Cerebro-vascular accident}) + (0.184 \text{ if } \text{COD} = \text{other}) + (0.411 \text{ if } \text{DCD}) + (0.422 \text{ if } \text{partial/split}) + (0.105 \text{ if } \text{regional share}) + (0.244 \text{ if } \text{national share}) + (0.010 \times (\text{cold ischemia time} - 8\text{h})) + 0.06((\text{latest lab GGT (U/L)} / 50) / 100) + (0.180 \text{ if } \text{rescue offer})]$$

### 3.4 Empfängerkollektiv

Von den bis 2008 im Campus Virchow Klinikum Berlin transplantierten Patienten wurden 170 Lebertransplantationen in die Studie eingeschlossen. Die Aufteilung der Patienten ist wie folgt :

- UW-Gruppe (Kontrolle) – 62 Patienten
- HTK-Gruppe (Kontrolle) – 49 Patienten
- HTK-UW-Gruppe (Versuchsgruppe) – 59 Patienten

UW- und HTK-Gruppe dienen jeweils als historische Kontrolle. Die dazugehörigen Patienten wurden zufällig aus der Datenbank ausgewählt.

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten wurden auch die Empfänger anhand der Tabelle 10 zu entnehmenden Merkmale verglichen. Die im Empfängerkollektiv erfassten Merkmale sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Parameter des Empfängerkollektivs	
• Empfängeralter in Jahren	• MELD-Score
• Geschlechterverteilung	• Immunsuppression bei Entlassung
• Primärdiagnose	
• intraoperative Komplikationen	

Tabelle 10

Das durchschnittliche Alter der Organempfänger, ausgedrückt als Mean mit Standardabweichung, lag bei  $51,6 \pm 9,4$  Jahren in der UW-Gruppe,  $53,4 \pm 8,8$  Jahren in der HTK Gruppe und  $56 \pm 8,7$  Jahren in der HTK-UW-Gruppe. Die Auswertung (s. Abbildung 11) ergab eine Signifikanz für HTK-UW vs UW ( $p=0,03$ ; Kruskal-Wallis One Way Anova, Holm-Sidak-Methode).

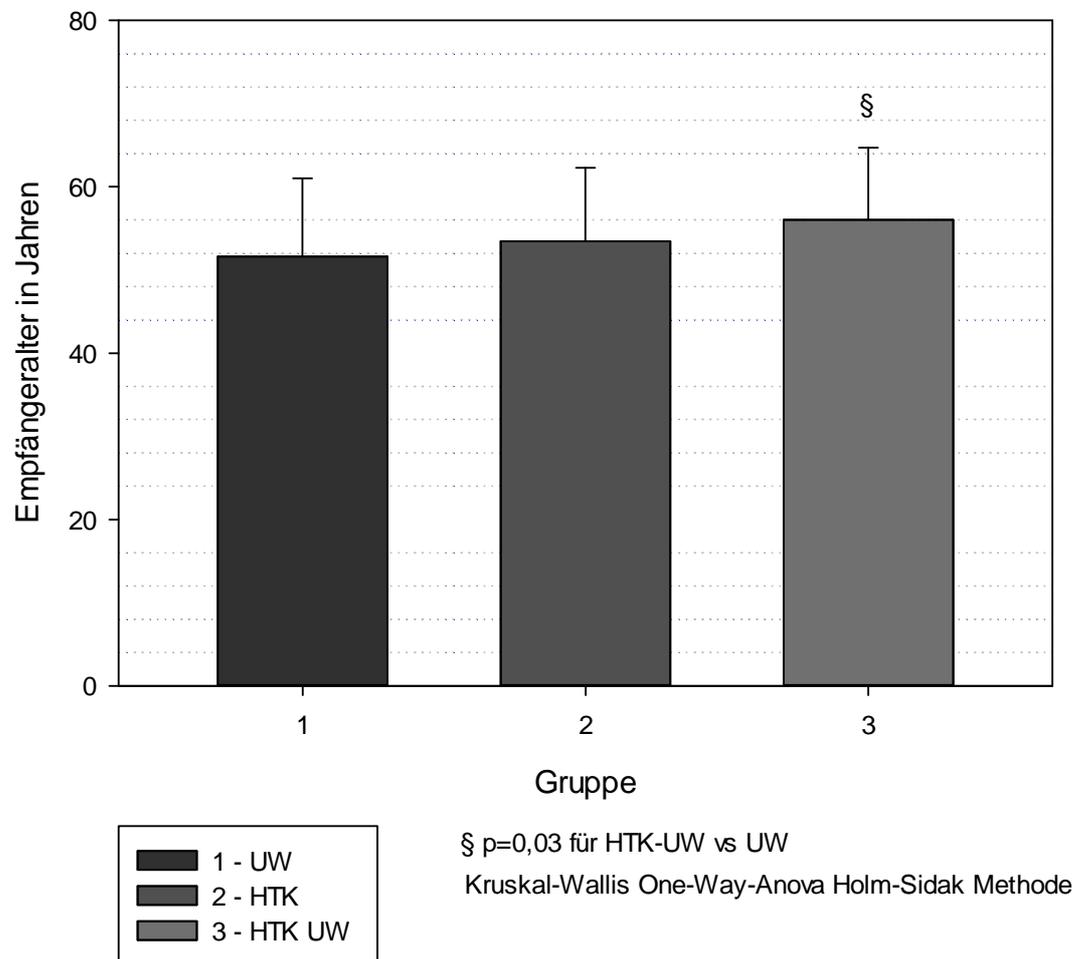


Abbildung 11 – Darstellung des Empfängeralters in Jahren in Mean mit Standardabweichung. Das Empfängeralter in der Versuchsgruppe ist verglichen mit der UW-Gruppe signifikant höher ( $p=0,03$ ).

Bezüglich der Geschlechter lag in allen Gruppen eine ähnliche Verteilung vor. Insgesamt wurden 109 männliche (64,1%) und 61 (35,9%) weibliche Patienten eingeschlossen.

Der MELD-Score (s. Definition 3) ist Tabelle 11 zu entnehmen. Dieser war in der HTK-UW-Gruppe mit  $15,9 \pm 8,2$  im Trend am höchsten.

MELD-Score	UW (n=62)	HTK (n=49)	HTK-UW (n=59)
	13,8±5,5	15,5±7,2	15,9±8,2

Tabelle 11 – MELD-Score in mean±SD. Eine Signifikanz lag nicht vor.

#### Definition : MELD-Score

Der MELD-Score (MELD = „Model of End Stage Liver Disease“) ist ein zur Abschätzung der Mortalität von Patienten im Endstadium einer Leberzirrhose geeignetes Instrument.[69, 70] Der Score gilt für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahren aufwärts. Berechnet wird der MELD-Score nach folgender Formel :

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

Der errechnete Wert kann von 6 (leichte Erkrankung) bis 40 (schwerste Erkrankung) reichen und wird u.a. für die Zuteilung von Spenderlebern zu möglichen Empfängern eingesetzt. Patienten mit einem Score < 9 zeigten in einer Studie [71] eine 3-Monats-Mortalität von 1,9 %, während ein Score von 40 mit einer 3-Monats-Mortalität von 71,3 % verbunden war. Seit Etablierung des Scores im Jahr 2002 spricht man auch von der MELD-Ära.[72]

#### Definition 3 – MELD-Score

In Bezug auf die Primärdiagnose stellte in der UW- und HTK-UW-Gruppe die äthyltoxische Leberzirrhose die häufigste Indikation zur Lebertransplantation dar, (gefolgt jeweils von der Zirrhose bedingt durch virale Hepatitiden mit oder ohne HCC). Alle weiteren demographischen Empfängercharakteristika sind in Tabelle 12 aufgeführt.

	Gesamt	UW(n=62)	HTK(n=49)	HTK-UW(n=59)
<b>Alter</b>				
Mean	54	52	53	56
Range	19-69	30-69	19-69	32-69
Median	54	53	54	57
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	109(64,1%)	40 (64,5%)	31 (63,3%)	38 (64,4%)
Weiblich	61(35,9%)	22 (35,5%)	18 (36,7%)	21 (35,6%)
<b>Primärdiagnose</b>				
Äthyltoxische Zirrhose	51 (30,0%)	20 (32,3%)	10 (20,0%)	21 (35,7%)
HBV/HCV-Zirrhose	40 (23,5%)	12 (19,4%)	17 (35,0%)	11 (18,7%)
HCC in Zirrhose	37 (21,8%)	11 (17,7%)	13 (27,0%)	13 (22,0%)
Kryptogene Zirrhose	11 (6,5%)	6 (9,8%)	3 (6,0%)	2 (3,3%)
M.Osler	2 (1,2%)	1 (1,6%)	1 (2,0%)	0
Budd-Chiari-Syndrom	2 (1,2%)	1 (1,6%)	1 (2,0%)	0
Primäre biliäre Zirrhose	8 (4,8%)	3 (4,8%)	1 (2,0%)	4 (6,8%)
PSC	7 (4,1%)	3 (4,8%)	2 (4,0%)	2 (3,3%)
Autoimmunhepatitis	3 (1,8%)	2 (3,2%)	0	1 (1,7%)
Medikamententoxisch	1 (0,6%)	1 (1,6%)	0	0
Polyzyst.Degeneration	2 (1,2%)	1 (1,6%)	0	1 (1,7%)
M. Wilson	1 (0,6%)	0	0	1 (1,7%)
Klatskin-Tm	1 (0,6%)	0	0	1 (1,7%)
Chron. Abstoßung	1 (0,6%)	0	0	1 (1,7%)
HCC ohne Zirrhose	3 (1,8%)	1 (1,6%)	1 (2,0%)	1 (1,7%)

Tabelle 12 – demographische Analyse Organempfänger; Prozentzahlen wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet

In der HTK-Gruppe hingegen war die häufigste Primärdiagnose die Leberzirrhose infolge einer viralen Hepatitis gefolgt von einem HCC auf dem Boden einer Zirrhose und der äthyltoxischen Leberzirrhose.

In einigen Fällen kam es bereits intraoperativ zu Komplikationen vaskulärer, biliärer oder sonstiger Genese (s. Tabelle 13). Diese wurden ermittelt um mögliche Störvariablen für das Outcome der einzelnen Gruppen identifizieren zu können. Zu den intraoperativen Komplikationen zählten dabei ungünstige Empfängerpathologien (z.B.: Truncusstenose, Pfortaderthrombose, außerordentliche Splenomegalie) sowie Akutereignisse wie Kammerflimmern oder eine schwere Blutung.

Komplikation intraop.	UW(n=62)	HTK(n=49)	HTK-UW (n=59)
Pfortaderthrombose	9 (14,5%)	5 (10,2%)	4 (6,8%)
Truncusstenose	5 (8,1%)	4 (8,2%)	3 (5,1%)
Aneurysma A. lienalis	1 (1,6%)	0	1 (1,7%)
Blutungsereignis (massiv, diffus)	0	0	3 (5,1%)
Kammerflimmern/Asystolie	2 (3,2%)	0	3 (5,1%)
Splenomegalie	8 (12,9%)	3 (6,1%)	7 (11,9%)
DHC-Stenose	1 (1,6%)	1 (2,0%)	1 (1,7%)
Kurzer Gallengang	3 (4,8%)	0	1 (1,7%)
<i>Gesamt</i>	<i>29 (46,8%)</i>	<i>13 (26,5%)</i>	<i>23 (38,9%)</i>

Tabelle 13 – intraoperative Komplikationen; Prozentzahlen wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet

In insgesamt 18 Fällen (10,6%) zeigte sich intraoperativ eine Pfortaderthrombose im Situs des Organempfängers. In 14 Fällen (77,7% der Betroffenen) erfolgte eine (erfolgreiche) Thrombektomie.

In 5 Fällen (2,9%) kam es während der Operation zu einem Herzstillstand (Kammerflimmern, Asystolie), welche in 100% der Fälle mittels Reanimationsmaßnahmen durchbrochen wurde. Hiervon nicht betroffen war die HTK-Gruppe.

In 12 Fällen (7%) lag intraoperativ eine Stenose des Truncus coeliacus vor, welche bei 6 der Betroffenen (50%) mittels Spaltung des Lig. arcuatum behandelt und in 5 Fällen (41,7%) mittels Interponat umgangen wurde. Bei 20 Fällen (11,8%) erfolgte zur Prophylaxe eines Lienalis-Steal-Syndroms eine Ligatur der A. lienalis. Dies war indiziert bei Splenomegalie und Vorliegen eines Aneurysmas der A. lienalis.

In 3 Fällen (1,8%) wurde eine massive, diffuse Blutung dokumentiert, welche durch Packing vorübergehend gestillt wurde. Davon nicht betroffen war die HTK-Gruppe. In weiteren 3 Fällen (1,8%) zeigte sich intraoperativ eine Stenose des Empfänger DHC, welche in einem Fall mittels postoperativer Stentimplantation versorgt wurde und in einem anderen Fall die Anlage einer biliodigestiven Anastomose erforderlich machte. In insgesamt 4 Fällen (2,4%) zeigte sich ein zu kurzer Gallengang. Hier erfolgte bei allen Betroffenen die Anlage einer biliodigestiven Anastomose.

Zur Vergleichbarkeit der transplantierten Organe im Hinblick auf die Abstoßungsepisoden (s. klin. Endpunkt F) erfolgte eine Übersicht über die verwendete Immunsuppression zum Entlassungszeitpunkt. Eine Auflistung der immunsuppressiven Kombinationen und deren Verteilung auf die Gruppen kann Tabelle 14 entnommen werden. Die Mehrheit der Patienten wurde mit einer Kombination aus Tacrolimus und Kortison behandelt (n=84, 53,5%). Auch innerhalb der Gruppen war mit 49,1% in der UW-Gruppe (n=29), 50% in der HTK-Gruppe (n=22) und 61,1% in der HTK-UW-Gruppe (n=33) die Kombination von Tacrolimus und Kortison am häufigsten. Die Todesfälle vor Entlassung (n=13; s.a. Absatz 3.2.1) sind in die Auflistung (somit n=157) nicht mit eingeflossen.

Immunsuppression	UW (n=62-3)	HTK (n=49-5)	HTK-UW (n=59-5)
Tacrolimus	4	1	7
Tacrolimus + Mycophenolatmofetil	2	4	4
Tacrolimus + Basiliximab	3	1	1
Tacrolimus + Sirolimus + Mycophenolatmofetil	3	2	1
Tacrolimus + Kortison	29	22	32
Tacrolimus + Kortison + Sirolimus	3	2	1
Tacrolimus + Kortison + Mycophenolatmofetil	14	12	8
Ciclosporin + Mycophenolatmofetil	1	0	0

Tabelle 14 – Immunsuppression bei Entlassung. Die Gruppengröße n berücksichtigt die zum Entlasszeitpunkt verstorbenen Patienten.

### 3.5 Ablauf der orthotopen Lebertransplantation

#### 3.5.1 Organentnahme und Konservierung

Die Operationstechnik war in allen Gruppen gleich, während sich die Art und Anwendung der Konservierungslösung unterscheidet.

Im Rahmen der Multiorganentnahme erfolgte eine mediane Laparotomie vom Xyphoid bis zur Symphyse. Anschließend wurde das rechte Hemicolon und das Duodenum mit dem Pankreaskopf aus dem Retroperitoneum mobilisiert und die Aorta freigelegt. Nun erfolgte die Darstellung der distalen Vena cava, sowie der A. mesenterica superior. Im weiteren Verlauf wurden alle Strukturen im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale und die A. hepatica communis dargestellt, sowie die A. gastroduodenalis ligiert. Es wurde nun die Pfortader aufgesucht und angeschlungen und anschließend die Cholecystektomie durchgeführt. Sobald der linke Leberlappen mobilisiert war, wurde zudem die Aorta subphrenisch angeschlungen.[73]

Nach Kanülierung der Aorta und der Pfortader, oder alternativ der Vena mesenterica inferior, erfolgte nach Ligatur der subphrenischen Aorta sowie der

Vena cava inferior in der HTK-UW-Gruppe die aortale Druckperfusion (120 mmHg) mit 10000 ml HTK sowie die hydrostatisch-passive Perfusion des Pfortaderstromgebiets mit 5000 ml HTK. Direkt mit Beginn der Perfusion erfolgte die Inzision der Vena cava inferior kurz oberhalb der iliacalen Bifurkation um einen ungehinderten Abfluss des Blutes bzw. Perfusats aus den abdominalen Organen zu gewährleisten.

Nur in der HTK-UW-Gruppe erfolgte im Rahmen einer sog. „backtable“ Perfusion ca. 30 Minuten nach Explantation die Perfusion der Vena portae mit 1000 ml der UW-Lösung via Schwerkraftperfusion. Anschließend wurde das Lebertransplantat in UW bei 4°C bis zur Implantation gelagert. Das analog dazu in den Kontrollgruppen erfolgte Perfusionsprocedere ist Tabelle 15 zu entnehmen.

Gruppe	Arteriell (120 mmHg)	Portal (hydrostatisch)	"Backtable"	Lagerung (4°C)
HTK-UW	10000ml HTK	5000ml HTK	1000ml UW	UW
UW	3000ml UW	3000ml UW	-/-	UW
HTK	10000ml HTK	5000ml HTK	-/-	HTK

Tabelle 15 – Perfusionsprotokoll

### 3.5.2 Präparation der Spenderleber und Empfängerhepatektomie

Simultan zur Hepatektomie des Empfängers erfolgte die „Fein-Präparation“ des Spenderorgans an einem gesonderten Tisch. Hierbei erfolgt eine genaue Präparation von Pfortader, A. hepatica (vom aortalen Patch ausgehend) und der Vena cava. Kleine Gefäßabgänge wurden ligiert oder übernäht sowie die Gefäße auf Dichtigkeit getestet. Bei Vorliegen von akzessorischen Arterien oder Verletzungen der Gefäße im Rahmen der Explantation erfolgten die erforderlichen Rekonstruktionen. Falls noch nicht durchgeführt (manche nicht selbst entnommene Spenderorgane) erfolgte eine Cholecystektomie.

Die nun folgende Transplantation erfolgte als orthotope Transplantation mit Cava-Ersatz und temporärem veno-venösem Bypass, der das Mesenterialvenenblut, sowie das Blut der unteren Extremitäten und des Urogenitaltraktes zur Vena axillaris umleitet. Dazu wurde die Vena axillaris über eine 5 cm lange Hautinzision dargestellt, angeschlungen und später kanüliert. Ebenso verfuhr man mit der Vena saphena magna über welche in der Folge die Vena cava inferior kanüliert wurde. Nun erfolgte die Eröffnung des Situs mit einer queren Oberbauchlaparatomie mit medianer Erweiterung zum Xyphoid. Nun folgte die Darstellung der suprahepatischen Vena cava und Ablösung des rechten Leberlappens vom Zwerchfell und nach Mobilisation des linken Leberlappens das anschließende Anschlingen des Gefäßes. Nun wurden die A. hepatica propria sowie deren Aufzweigung in dextra und sinistra dargestellt und diese lebernah ligiert. Für die spätere Arterienanastomose wurden nun die A. hepatica communis inklusive der A. gastroduodenalis freigelegt. Es folgte nun die Ligatur und Durchtrennung des D. cysticus, sowie des Ductus choledochus. Der eingangs vorbereitete veno-venöse Bypass wurde nun mit Kathetern in der V. axillaris und V. cava inferior (via V. saphena magna) versehen und die Pfortader unter Einlage eines weiteren Katheters durchtrennt. Nach Anschluss des Bypasses erfolgte die Darstellung und Ausklemmung der subhepatischen V. cava, gefolgt von der suprahepatischen Vena cava. Die Leber konnte nun aus dem Situs entnommen werden.[73]

### 3.5.3 Transplantation

Bei der orthotopen Transplantation erfolgte nun die Anastomosierung von supra- und infrahepatischer V. cava von Empfänger und Spenderorgan. Anschließend folgte die Anastomosierung der A. hepatica bzw. des Truncus coeliacus des Spenders auf die A. hepatica des Empfängers. Nach Dekonnektion des veno-venösen Bypasses erfolgte die Anastomosierung der Pfortader. Zur Minimierung des Reperfusionsschadens folgte nach Komplettierung aller Anastomosen die simultane Reperfusion von A. hepatica

und V. portae. Über einen in der infrahepatischen Vena cava eingeführten Katheter wurden in Rücksprache mit der Anästhesie ca. 500 ml Reperfusat aus der Leber abgelassen. Erst danach wurde der Blutfluss aus der Leber in den Kreislauf freigegeben und der Katheter entfernt. Somit wird die Konservierungslösung, welche reich an Kalium und Mediatoren ist, abgelassen ohne den Patienten durch die Entstehung von Herzrhythmusstörungen oder Gefäßkonstriktion zu gefährden.[73]

Nun erfolgte die Seit-zu-Seit-Anastomosierung von Spender- und Empfänger-Gallengang, was auch bei narbiger Veränderung einen ausreichenden Galleabfluss gewährleistet und somit perspektivisch gallenwegsbedingte Komplikationen vermindert. [74] Bei Anlage der Anastomose wurde ein T-Drain in den Empfängergallengang eingebracht dessen kranialer Schenkel über die Anastomosenregion bis in den Spendergallengang reicht. Die Ausleitung der Galle geschah nach extern über den rechts-lateralen Oberbauch. Bei großkalibriger A. lienalis wurde zur Prävention eines Lienalis-Steal-Syndroms in der Regel ein Banding bzw. eine zentrale Ligatur durchgeführt.[73]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinischer Endpunkt A – Laborparameter

#### 4.1.1 ALT – Alanin-Amino-Transferase

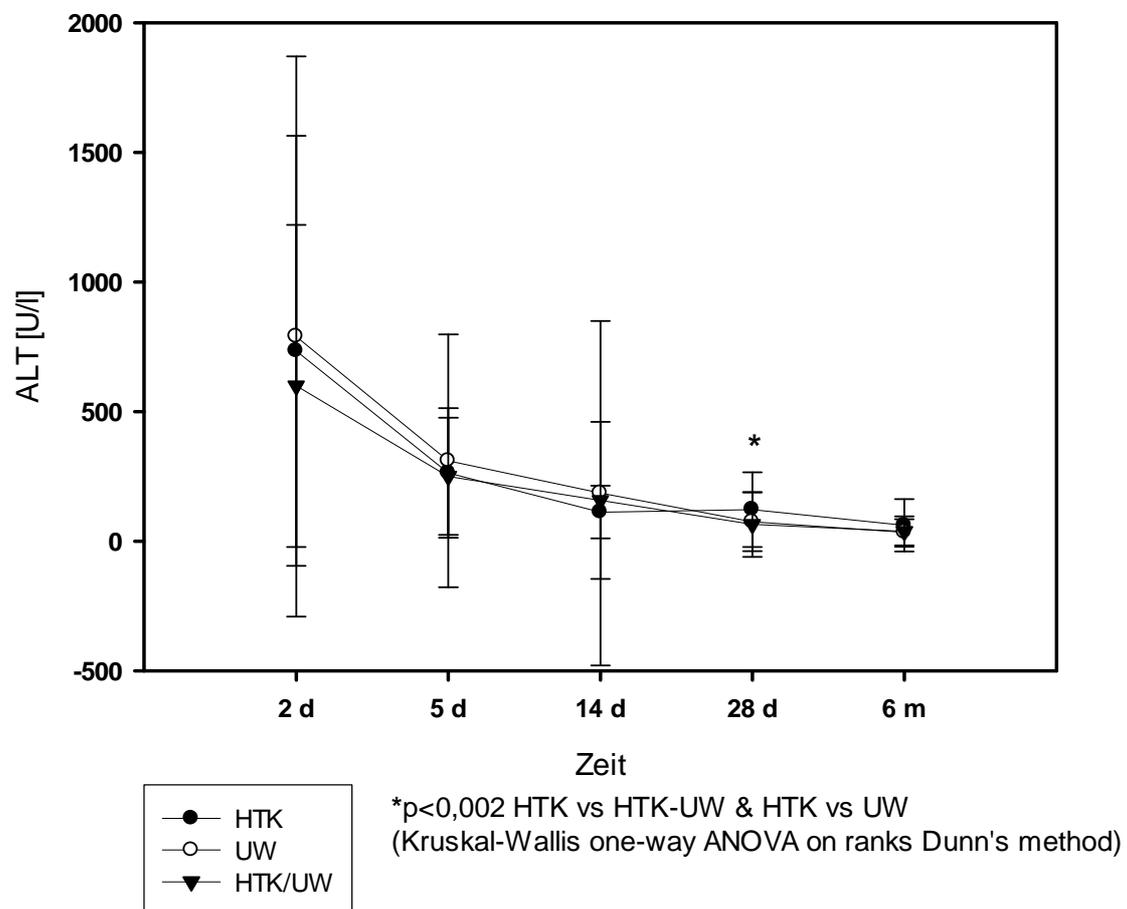


Abbildung 12 : Darstellung der Alanin-Amino-Transferase im Verlauf über die Zeit nach Reperfusion; Dargestellt sind die in der jeweiligen Gruppe bestimmten mittleren ALT (mean±SD als Fehlerbalken).

Im Verlauf der ALT-Spiegel nach Transplantation (s. Abbildung 12) findet sich in allen Gruppen ein steiler Abfall innerhalb der ersten 5 Tage. Bis zum Ende der Betrachtung wird abgesehen von der HTK-Gruppe in allen Gruppen im Mittel der Referenzbereich erreicht. Es zeigt sich ein Trend zu niedrigeren mittleren Werten in der HTK-UW-Gruppe an Tag 2, 5 und 28. An Tag 14 nach Transplantation sowie zum letzten Messzeitpunkt reihen sich die mittleren Spiegel zwischen den Kontrollgruppen ein. An Tag 28 waren die Werte in der Versuchsgruppe und der UW-Gruppe signifikant geringer als in der HTK-Gruppe ( $p=0,002$ ; Kruskal-Wallis One-Way-Anova on Ranks, Dunns Method). Auch zum letzten Messzeitpunkt liegen die mittleren Enzymspiegel in der HTK-UW-Gruppe unter denen in der HTK-Gruppe (s. Tabelle 16).

ALT (U/l)	2d	5d	14d	28d	6M
UW	789,9±1080,9 383,8* 72,3-6330,1	309,7±487,9 175,6* 25,4-3390,6	185,5±664,4 64,5* 15,6-5252,0	74,9±113,2 33,2* 9,8-804,7	34,4±50,9 20,0* 3,0-301,0
HTK	734±829,9 433,0* 94,0-5253,9	263,9±249,6 162,5* 42,9-1298,8	111,9±101,8 72,3* 17,6-564,5	122,2±143,8 60,8* 12,0-720,7	61,4±101,2 23,0* 4,0-549,0
HTK-UW	599±621,9 452,0* 60,0-3247,0	250,6±225,8 170,0* 20,0-962,0	157,6±303,1 56,0* 4,0-2026,0	64,7±125,4 32,5* 0,9-928,0	37,8±58,4 26,5* 5,0-414,0

Tabelle 16 - postoperativer Verlauf der ALT als mean±SD und Median\* mit Range (x;x-x); Werte gerundet auf eine Dezimalstelle

#### 4.1.2 AST – Aspartat-Amino-Transferase

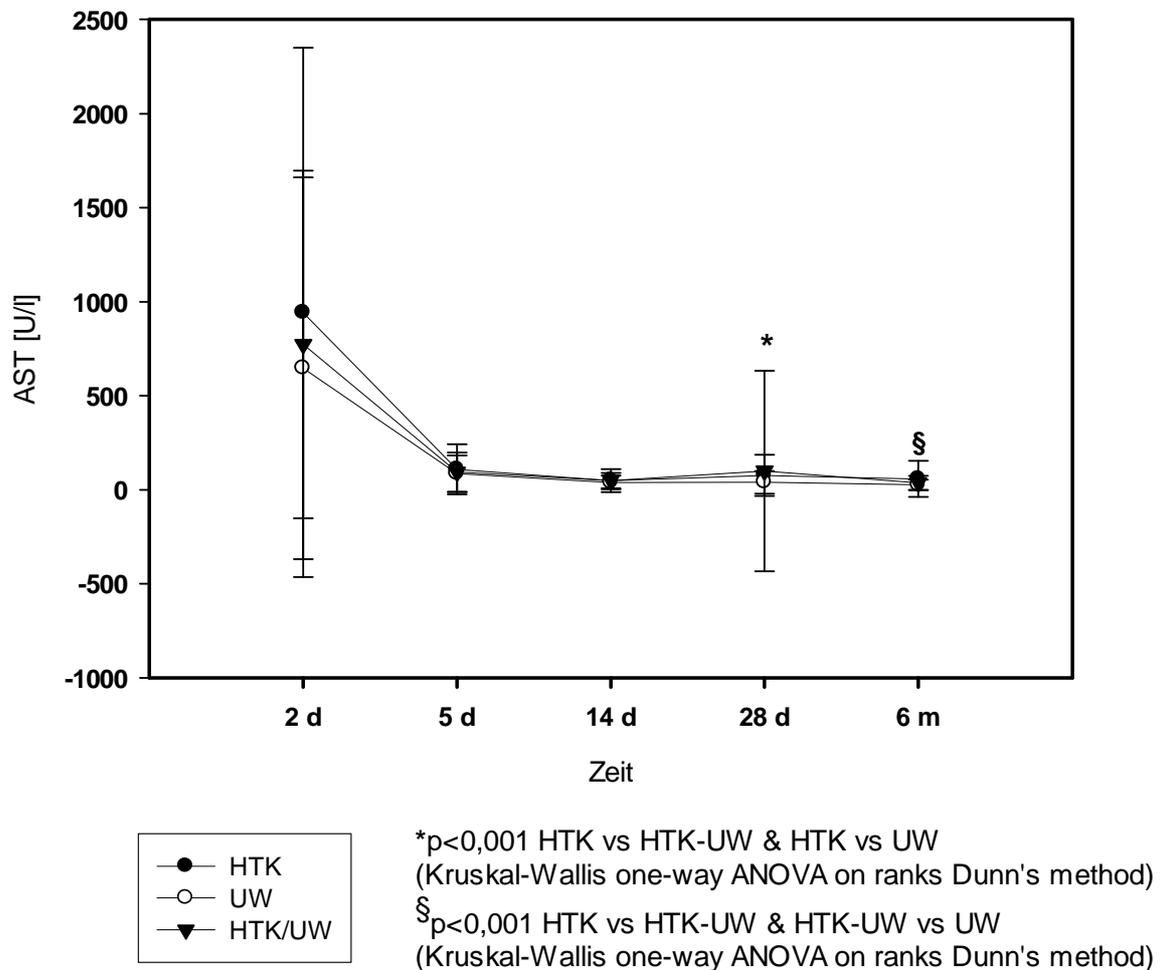


Abbildung 13 : Darstellung der Aspartat-Amino-Transferase im Verlauf über die Zeit nach Reperfusion; Dargestellt sind die in der jeweiligen Gruppe gemessenen mittleren AST ( $\pm$ SD als Fehlerbalken).

Im Verlauf der AST-Spiegel nach Transplantation zeigt sich in allen Gruppen erneut ein steiler Abfall der Parameter innerhalb der ersten 5 Tage. An den Tagen 2, 5 und 14 postoperativ lagen die mittleren Enzymspiegel der HTK-UW-Gruppe zwischen denen der Kontrollgruppen ohne dass Signifikanz erreicht wurde.

Am 28. Tag zeigten sich in der HTK-UW-Gruppe höhere mittlere Enzymspiegel als in den Kontrollgruppen. Der hohe Mittelwert in der HTK-UW-Gruppe ist durch einen Fall von schwerer Nachblutung mit abdominellem Kompartmentsyndrom, Multiorganversagen und Todesfolge zu erklären.

Betrachtet man den 28. Tag und 6. Monat ergab die Prüfung signifikant höhere mediane AST-Spiegel in der HTK-Gruppe ( $p < 0,001$ ; Kruskal-Wallis One Way Anova on Ranks, Dunns method). Hierbei ist zu beachten, dass die Mediane bereits im Referenzbereich liegen.

AST (U/l)	2d	5d	14d	28d	6M
UW	646±1015,5 236,8* 61,4-5442,9	85,5±97,8 48,2* 8,8-570,2	39±36,1 26,3* 8,8-197,4	39,5±59,8 24,1* 9,9-456,1	25,9±29,1 14,0* 8,0-142,0
HTK	942,8±1407,1 436,4* 61,4-7932,0	108,3±132,8 67,0* 15,4-610,0	48,4±40,5 35,1* 10,9-210,5	76,6±109,5 37,6* 13,2-686,0	57,7±95,7 25,5* 6,0-580,0
HTK-UW	773,3±924,2 474,0* 60,0-5551,0	93,7±104,7 69,0* 18,0-693,0	48,3±60,6 29,5* 9,0-422,0	100,0±533,3 24* 11,0-4088,0	36,5±36,4 25* 10,0-280,0

Tabelle 17 - postoperativer Verlauf der AST als mean±SD und Median\* mit Range (x;x-x); Werte gerundet auf eine Dezimalstelle

### 4.1.3 Serum-Bilirubin gesamt

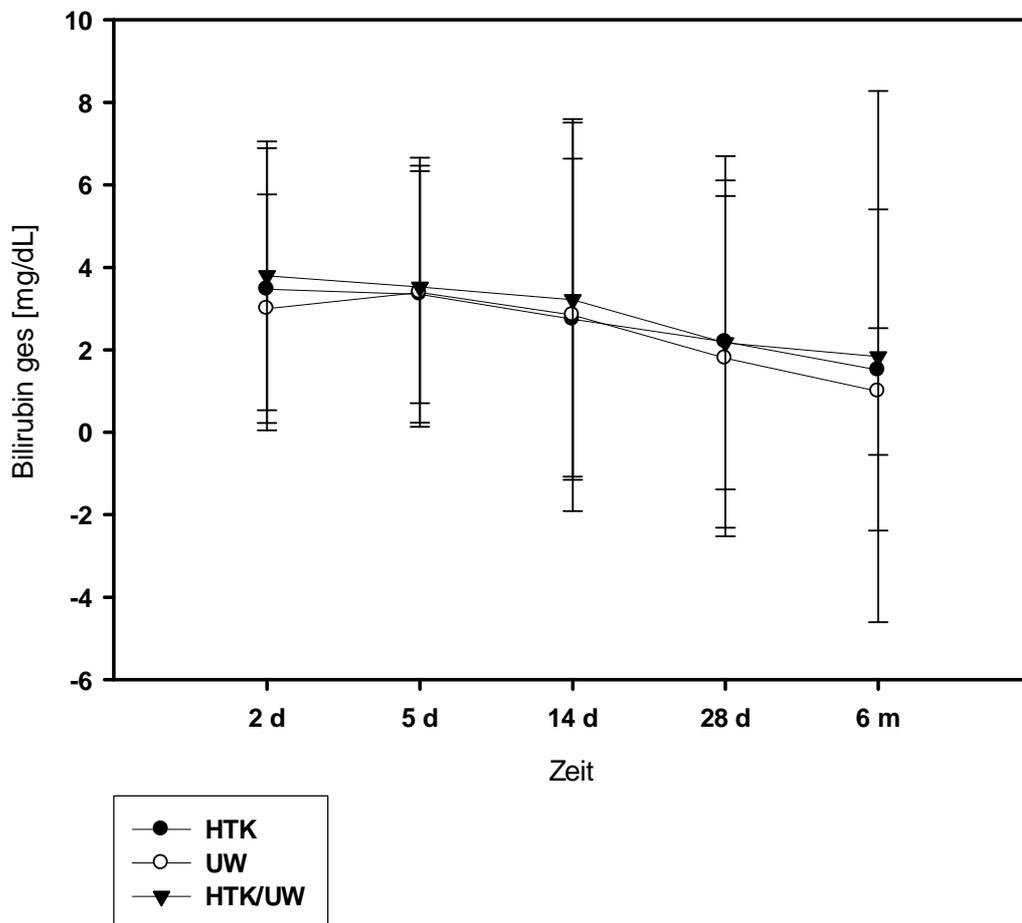


Abbildung 14 : Darstellung des Bilirubins im Verlauf über die Zeit nach Reperfusion. Dargestellt sind die in der jeweiligen Gruppe gemessenen mittleren Bilirubinwerte ( $\pm$ SD als Fehlerbalken).

Im Verlauf der Bilirubinkonzentration nach Transplantation (s. Abbildung 14) zeigte sich kein signifikanter Unterschied unter den Gruppen zu den Messzeitpunkten. In der HTK-UW-Gruppe finden sich zu Beginn der Betrachtung höhere mittlere Bilirubinspiegel, welche jedoch zum 6. Monat analog zu den Kontrollgruppen abfallen. Zu den letzten zwei Messzeitpunkten ist der Median in allen Gruppen im Normbereich.

S-Bilirubin ges. (mg/dl)	2d	5d	14d	28d	6M
UW	2,97±2,77 2,30* 0,43-17,30	3,39±3,27 1,95* 0,40-12,90	2,85±4,76 1,20* 0,40-29,40	1,79±4,32 0,85* 0,35-32,10	0,99±1,54 0,70 0,30-26,10
HTK	3,47±3,42 2,20* 0,36-14,40	3,35±3,12 2,10* 2,10-11,10	2,74±3,89 1,20* 0,40-17,10	2,19±4,51 0,85* 0,30-24,60	1,51±3,89 0,70* 0,30-10,50
HTK-UW	3,79±3,26 3,40* 0,40-21,70	3,52±2,81 2,80* 0,70-14,80	3,21±4,29 1,40* 0,40-20,00	2,17±3,56 1,00* 0,30-17,10	1,84±6,44 0,60* 0,20-46,20

Tabelle 18 - postoperativer Verlauf des Bilirubin als mean±SD und Median\* mit Range (x;x-x);  
Werte gerundet auf zwei Dezimalstellen

#### 4.1.4 GGT – Gamma-Glutamyl-Transferase

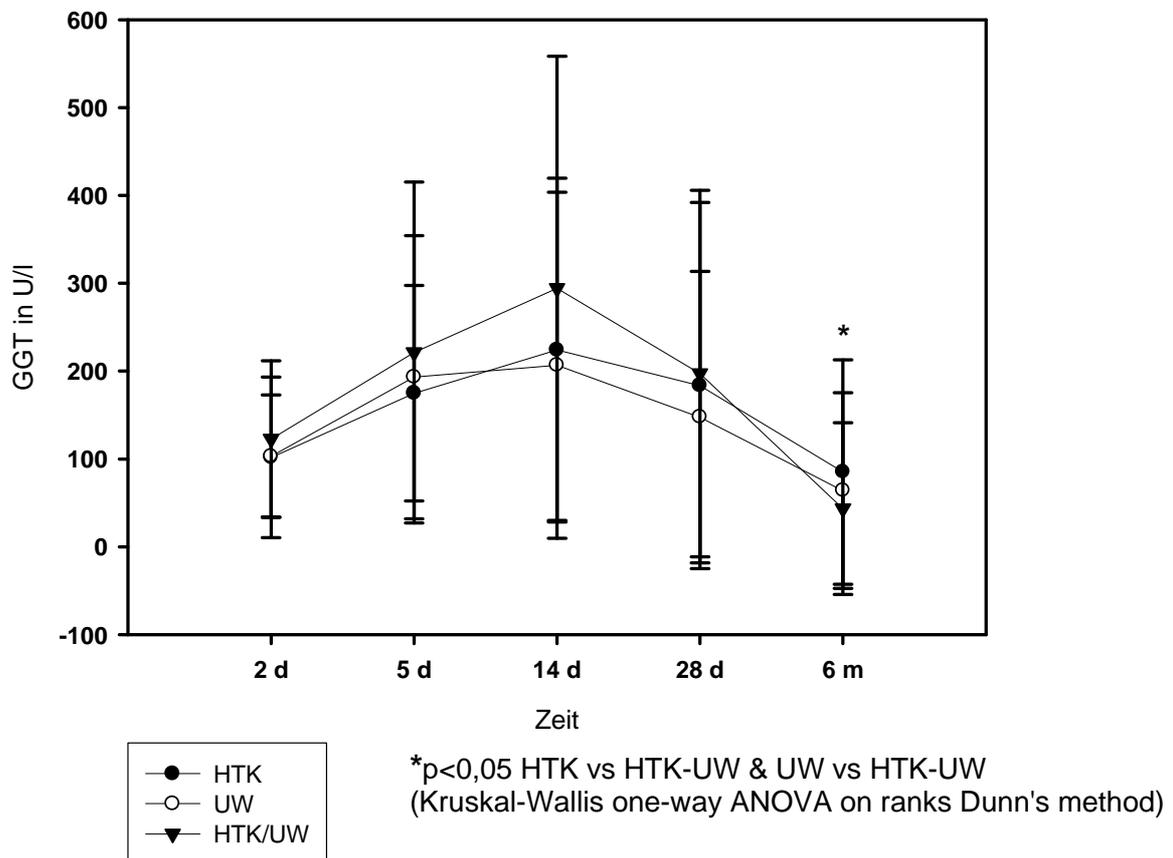


Abbildung 15 : Darstellung der Gamma-Glutamyl-Transferase im Verlauf über die Zeit nach Reperfusion. Dargestellt sind die in der jeweiligen Gruppe gemessenen mittleren GGT ( $\pm$ SD als Fehlerbalken).

Im Verlauf der GGT –Spiegel nach Transplantation fand sich in allen Gruppen ein Anstieg der Enzymwerte innerhalb der ersten 14 Tage. Hier zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Ab dem 14. Tag postoperativ kam es zu einem Abfall der GGT in allen Gruppen. Zu den ersten vier Messzeitpunkten fanden sich im Trend höhere mittlere GGT-Spiegel in der Versuchsgruppe ohne dass Signifikanz bestand. Am 6. Monat postoperativ fanden sich signifikant

geringere Enzymspiegel in der HTK-UW-Gruppe ( $p=0,005$ ; Kruskal-Wallis One Way Anova on Ranks, Dunns method).

GGT (U/l)	2d	5d	14d	28d	6M
UW	103,1±69,9 86,0* 14,8-363,1	193,1±161,3 141,8* 33,3-811,1	206,7±196,7 134,3* 42,6-974,1	147,7±165,8 88,9* 23,1-769,0	64,1±111,3 36,0* 5,2-793,0
HTK	101,9±91,2 70,0* 22,2-485,2	174,9±122,5 138,9* 20,4-587,1	224,0±195,7 174,1* 25,9-1107,4	183,6±208,2 116,7* 16,7-1088,9	85,1±127,9 38,0* 8,0-530,0
HTK-UW	122,9±88,8 102,0* 26,0-354,0	221,3±194,1 177,0* 35,0-956,0	294,5±264,2 198,0* 28,0-1095,0	197,1±208,5 121* 1,0-911,0	43,5±97,7 20,0* 4,0-646,0

Tabelle 19 - postoperativer Verlauf der GGT als mean±SD und Median\* mit Range (x;x-x); Werte gerundet auf eine Dezimalstelle

#### 4.1.5 AP – Alkalische Phosphatase

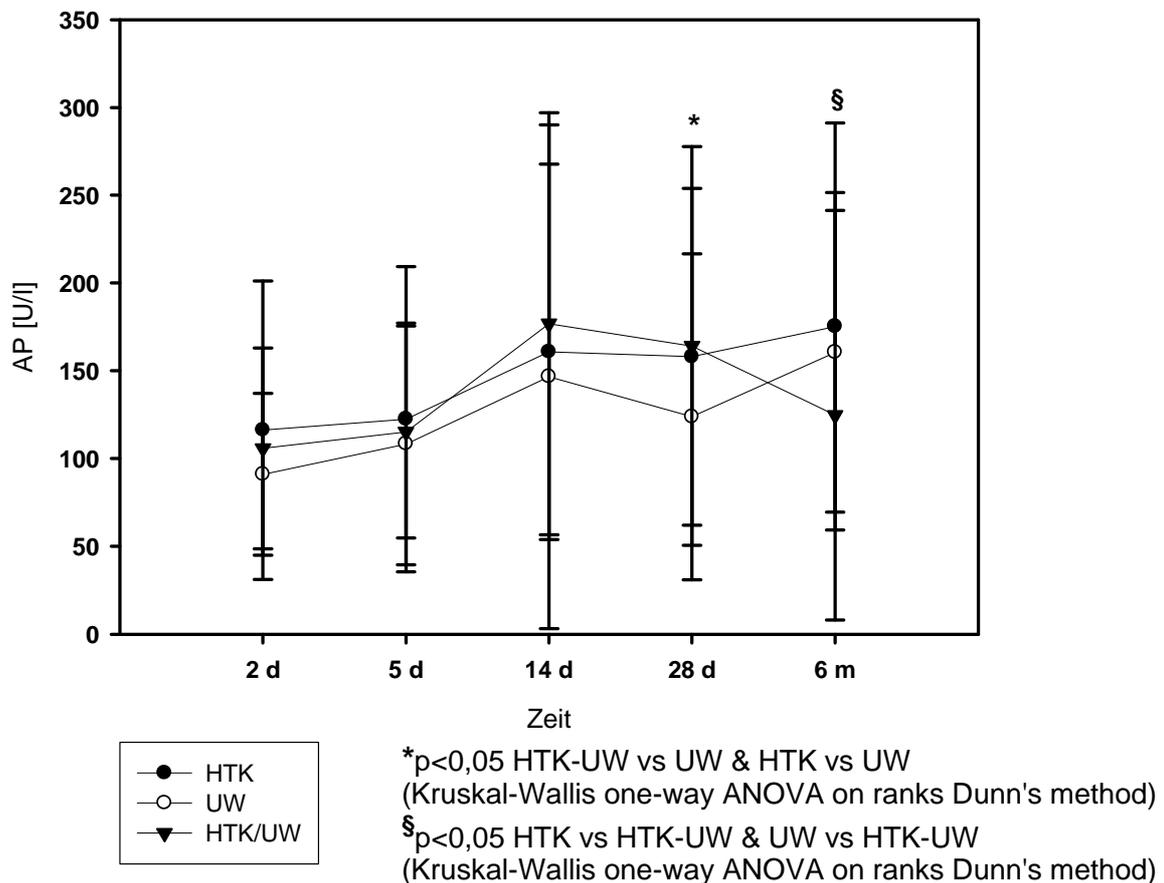


Abbildung 16 : Darstellung der Alkalischen Phosphatase im Verlauf über die Zeit nach Reperfusion. Dargestellt sind die in der jeweiligen Gruppe gemessenen mittleren AP ( $\pm$ SD als Fehlerbalken).

Im Verlauf der AP-Spiegel nach Transplantation fand sich innerhalb der ersten 14 Tage analog zur GGT zunächst ein Anstieg der Enzymwerte. Im weiteren Verlauf ergaben sich dann unterschiedliche Kurvenverläufe mit einem tendentiellen Anstieg in der HTK- und der UW-Gruppe und einem im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikanten Abfall der Werte in der HTK-UW-Gruppe zum letzten Messzeitpunkt ( $p=0,003$ ; Kruskal-Wallis One Way Anova on Ranks,

Dunns method). Zu den ersten beiden Messzeitpunkten liegen die AP-Spiegel in der HTK-UW-Gruppe zwischen den beiden Kontrollgruppen, an Tag 14 und 28 darüber.

AP (U/l)	2d	5d	14d	28d	6M
UW	91,0±46,2 85,1* 33,2-305,3	108,3±68,8 84,0* 28,8-444,5	146,6±143,5 111,6* 38,2-891,0	123,8±92,8 91,0* 32,6-509,0	160±91,0 144,0* 47,0-397,0
HTK	116,29±84,9 91,0* 32,6-509,0	122,4±86,9 99,1* 26,3-485,3	160,7±106,9 132,3* 29,5-616,9	157,9±95,9 123,5* 38,9-436,9	175,2±115,9 136,0* 49,0-515,0
HTK-UW	105,8±57,3 83,0* 47,0-331,0	115,2±60,4 93,0* 38,0-290,0	176,8±120,2 132,0* 34,0-644,0	164,1±113,5 132,5* 34,0-718,0	124,7±116,7 97,0* 34,0-875,0

Tabelle 20 - postoperativer Verlauf der GGT als mean±SD und Median\* mit Range (x;x-x); Werte gerundet auf eine Dezimalstelle

#### 4.1.6 INR - International Normalized Ratio

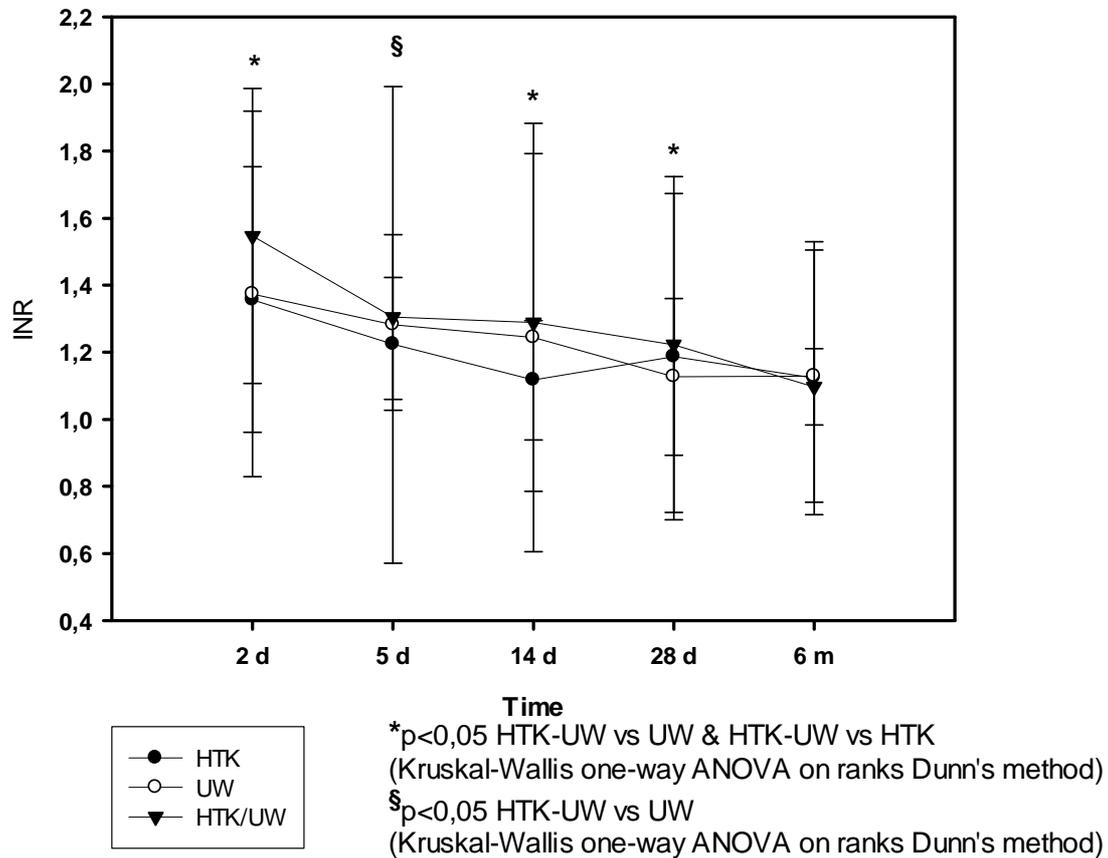


Abbildung 17 : Darstellung der INR im Verlauf über die Zeit nach Reperfusion. Dargestellt sind die in der jeweiligen Gruppe gemessenen mittleren INR ( $\pm$ SD als Fehlerbalken).

Im Verlauf der INR zeigt sich in der Versuchsgruppe ein steter Abfall des im Mittel zu Beginn höchsten INR auf Normalniveau zum 4. Messzeitpunkt der Betrachtung. Die Mittelwerte in den Kontrollgruppen erreichen den Referenzbereich bereits am 14 Tag.

Es fanden sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ; Kruskal-Wallis One Way Anova on Ranks, Dunns method) zwischen den Gruppen zu den Messzeitpunkten Tag 2, Tag 5, Tag 14 zu Ungunsten der HTK-UW-Gruppe. Auch an Tag 28 zeigte sich Signifikanz, wobei die Spiegel in allen Gruppen

bereits innerhalb des Referenzbereichs (0,9-1,25) liegen und deshalb vernachlässigt werden.

INR	2d	5d	14d	28d	6M
UW	1,37±0,54 1,21* 0,83-3,53	1,28±0,71 1,14* 0,76-5,78	1,24±0,64 1,11* 0,91-5,13	1,23±0,23 1,09* 0,95-2,47	1,12±0,38 1,04* 0,88-3,57
HTK	1,36±0,39 1,21* 0,98-2,90	1,23±0,19 1,18* 0,94-1,75	1,12±0,19 1,07* 0,88-1,92	1,19±0,49 1,07* 0,92-3,89	1,12±0,40 1,04* 0,88-3,57
HTK-UW	1,55±0,44 1,45* 1,14-3,75	1,31±0,25 1,28* 1,03-2,57	1,29±0,50 1,18* 0,97-4,79	1,22±0,50 1,15* 0,97-4,79	1,09±0,11 1,09* 0,92-1,45

Tabelle 21 - postoperativer Verlauf der GGT als mean±SD und Median\* mit Range (x;x-x);  
Werte gerundet auf zwei Dezimalstellen

## 4.1.7 Kreatinin im Serum

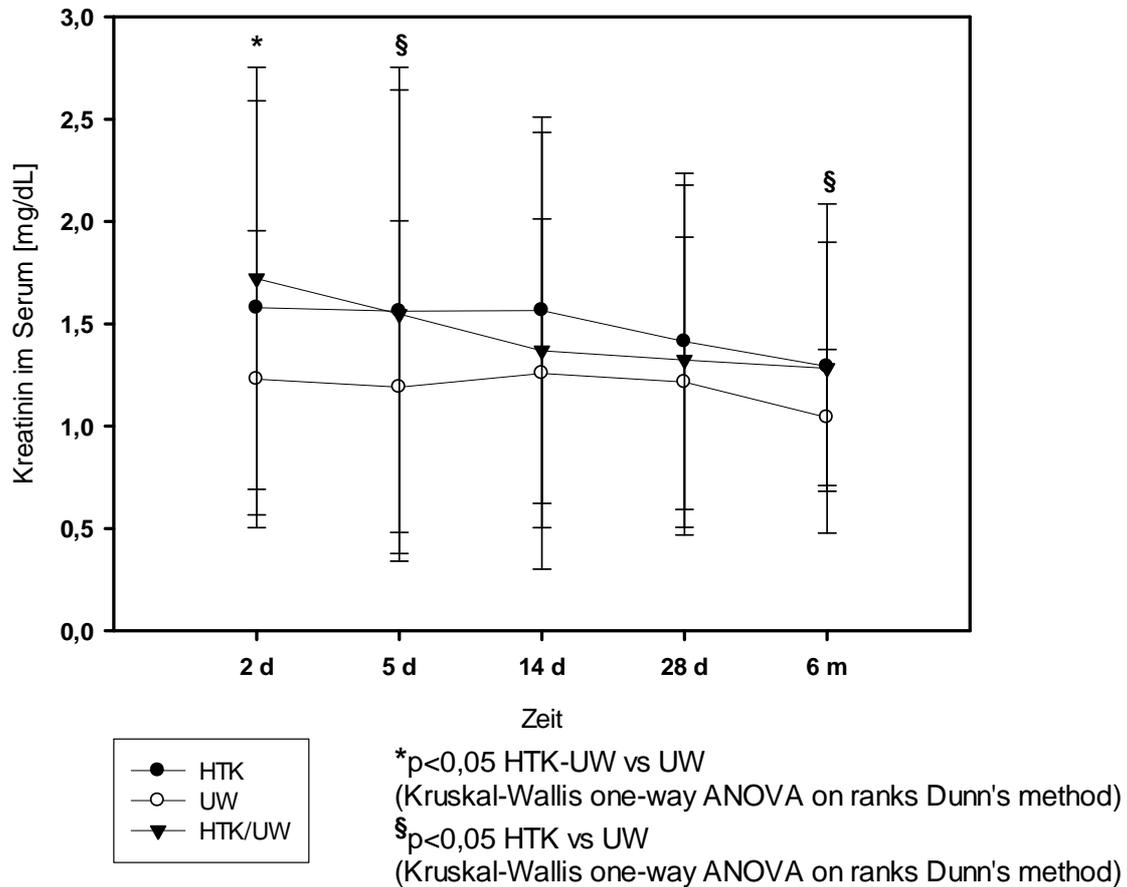


Abbildung 18 : Darstellung des Kreatinin im Verlauf über die Zeit nach Reperfusion. Dargestellt sind die in der jeweiligen Gruppe gemessenen mittleren Kreatininwerte ( $\pm$ SD als Fehlerbalken).

Im Verlauf des Serumkreatinins nach Transplantation fallen die Kreatininspiegel in der HTK-UW-Gruppe von einem zu Beginn hohen Wert stetig ab. Signifikant niedrige Spiegel verglichen mit HTK-UW fanden sich in der UW-Gruppe an Tag 2. Verglichen mit der HTK-Gruppe sind die Spiegel in der UW-Gruppe am 5 und 28. Tag signifikant niedriger. Nur die mittleren Spiegel in der HTK- und HTK-UW-Gruppe erreichen zum

Ende der Betrachtung nicht den Referenzbereich. Die Mittelwerte in der UW-Gruppe

liegen während der gesamten Betrachtung deutlich unter den Vergleichsgruppen und annähernd im Referenzbereich.

S-Kreatinin (mg/dl)	2d	5d	14d	28d	6M
UW	1,23±0,73 0,95* 0,46-3,20	1,19±0,81 0,85* 0,50-3,84	1,26±0,75 1,02* 0,50-4,20	1,22±0,71 1,00* 0,50-5,46	1,04±0,33 1,01* 0,32-4,52
HTK	1,57±1,01 1,25* 0,41-5,79	1,56±1,08 1,19* 0,54-5,63	1,57±0,94 1,32* 0,37-4,57	1,41±0,82 1,15* 0,60-4,86	1,29±0,61 1,12* 0,38-3,59
HTK-UW	1,72±1,03 1,47* 0,40-4,39	1,55±1,21 1,10* 0,35-7,65	1,37±1,07 1,04* 0,51-6,47	1,32±0,86 1,08* 0,32-4,52	1,28±0,80 1,10* 0,59-6,25

Tabelle 22 - postoperativer Verlauf der GGT als mean±SD und Median\* mit Range (x;x-x); Werte gerundet auf zwei Dezimalstellen

## 4.2 Klinische Endpunkte B-H

### 4.2.1 Komplikationen

Das Patienten- und Organüberleben, die Inzidenz eines Lebertransplantatversagen sowie die Häufigkeit von Abstoßungsepisoden in den ersten sechs Monaten nach Transplantation sind Tabelle 23 und Abbildung 19 zu entnehmen.

Zu den Todesursachen in der UW-Gruppe gehörten Blutungen aus der Arteria hepatica (n=2) sowie die Subarachnoidalblutung (n=1). Zu den Todesursachen in der HTK-Gruppe gehörten das septische Multiorganversagen (n=2) sowie Blutungen aus der Leberarterie (n=3). In der HTK-UW-Gruppe fanden sich ebenfalls Fälle von septischem Multiorganversagen (n=1), ein Verschluss der

Leberarterie (n=1) sowie Blutungen aus der Arteria hepatica (n=3). Das Patientenüberleben lag sechs Monate nach Transplantation somit bei 95,2% (n=59) in der UW-Gruppe, 89,8% (n=44) in der HTK-Gruppe und 93,2% (n=55) in der HTK-UW-Gruppe.

Das Organüberleben als Differenz zwischen der Gruppengröße n und der Summe aus Re-Transplantationen und Todesfällen innerhalb von sechs Monaten nach Transplantation liegt in der UW-Gruppe bei 90,3% (n=56), in der HTK-Gruppe bei 83,7% (n=41) und in der HTK-UW-Gruppe bei 86,4% (n=51). Weder für die Re-Transplantation noch für Todesfälle konnte eine signifikante Merkmalsabhängigkeit nachgewiesen werden.

	Klinischer Endpunkt	UW (n=62)	HTK (n=49)	HTK-UW (n=59)
E1	Patientenüberleben	59 (95,2%)	44 (89,8%)	54 (91,5%)
	Todesfälle	3 (4,8%)	5 (10,2%)	5 (8,5%)
E2	Organüberleben	56 (90,3%)	41 (83,7%)	51 (86,4%)
	Re-Transplantation	3 (4,8%)	3 (6,1%)	3 (5,1%)
F	Abstoßung	19 (30,6%)	11 (22,4%)	13 (22,0%)
G	PNF/PDF	1 (1,6%)	1 (2,0%)	1 (1,7%)
	IPF/DGF	0	2 (4,1%)	0

Tabelle 23 – klinische Endpunkte E bis G – postoperative Komplikationen; Nach Testung auf Signifikanz mittels Chi-Quadrat oder Fisher-Exact-Test in Abhängigkeit von der erwarteten Fallzahl ergaben die Untersuchungen keine Signifikanz. Für die IPF beträgt der p-Wert 0,083. Prozentzahlen wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet.

Die Inzidenz einer PNF war absolut betrachtet in allen Gruppen gleich. Ein IPF wurde lediglich bei 2 Patienten (4,1%) der HTK-Gruppe beobachtet. Hier liegt ein  $p=0,083$  vor.

Durch eine Biopsie gesicherte Abstoßungen traten in der UW-Gruppe mit 30,6% am häufigsten auf, in der HTK-UW-Gruppe prozentual betrachtet am seltensten mit 22,0%. Eine Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden.

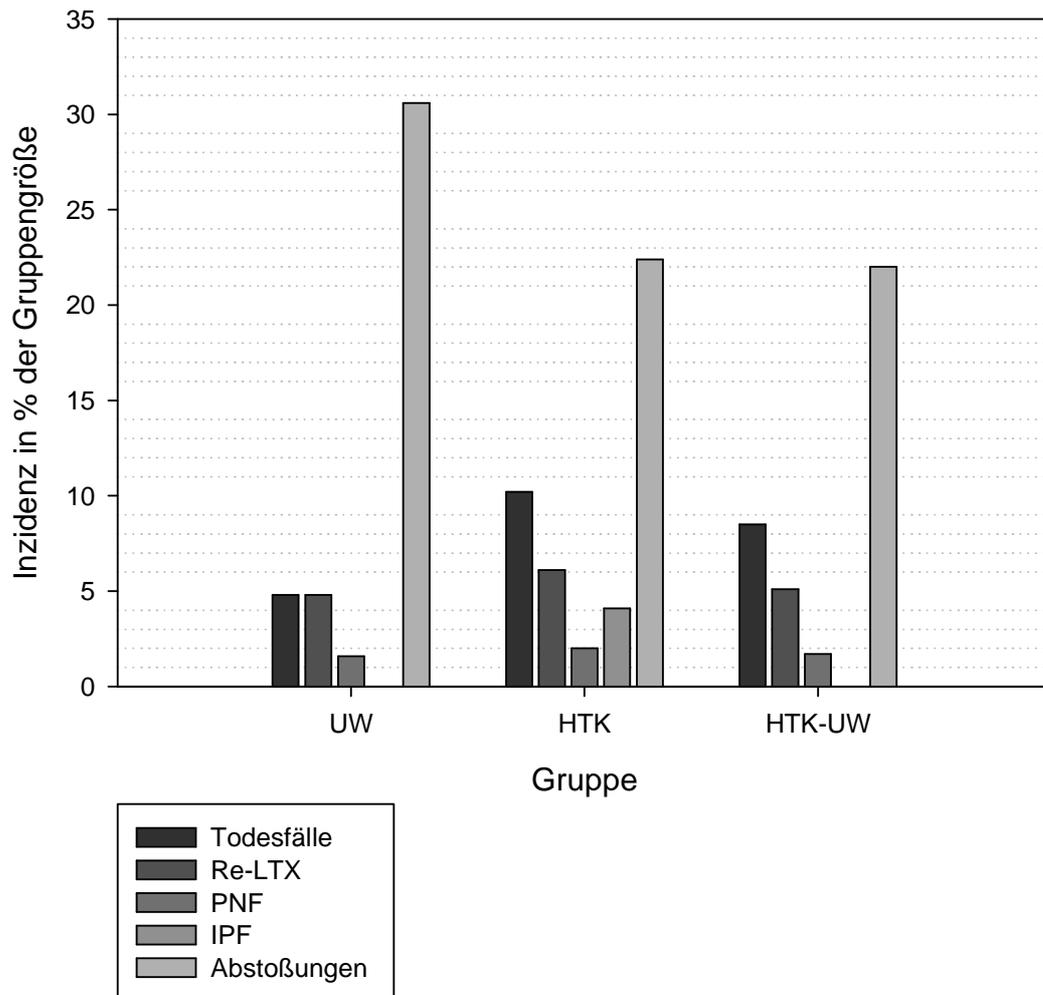


Abbildung 19 - klinische Endpunkte E-G (Auszug)

Die postoperativen Komplikationen der Gallenwege (Endpunkt B1), des Gefäßsystems (Endpunkt C1) und sonstige (Endpunkt D1) und ihre Häufigkeiten sind zusammenfassend Tabelle 24 zu entnehmen.

	Klinischer Endpunkt	UW (n=62)	HTK (n=49)	HTK-UW (n=59)
B1	Papillenstenose	8 (12,9%)	6 (12,2%)	3 (5,1%)
	Cholangitis	4 (6,5%)	0	5 (8,5%)
	DHC-Stenose	3 (4,8%)	1 (2,0%)	3 (5,1%)
	Galleleckage	3 (4,8%)	4 (8,2%)	4 (6,8%)
	ITBL	1 (1,6%)	0	0
	<i>Gesamt (Endpunkt B1)</i>	<i>19 (30,6%)</i>	<i>11 (22,4%)</i>	<i>15 (25,4%)</i>
C1	Thrombose A.hepatica	3 (4,8%)	5 (10,2%)	2 (3,4%)
	Stenose A.hepatica	2 (3,2%)	0	2 (3,4%)
	Thrombose V.cava	0	1 (2,0%)	0
	Nachblutung	7 (11,3%)	5 (10,2%)	9 (15,3%)
	port. Hyperperfusion	0	1 (2,0%)	0
	Lienalis-Steal-Syndrom	1 (1,6%)	2 (4,1%)	1 (1,7%)
	<i>Gesamt (Endpunkt C1)</i>	<i>13 (20,9%)</i>	<i>14 (28,6%)</i>	<i>14 (23,7%)</i>
D1	Abszess/Wundinfektion	1 (1,6%)	1 (2,0%)	0
	Darmperforation	1 (1,6%)	1 (2,0%)	0
	<i>Gesamt (Endpunkt D1)</i>	<i>2 (3,2%)</i>	<i>2 (4,1%)</i>	<i>0</i>

Tabelle 24 – klinische Endpunkte B bis D – postoperative Komplikationen; Nach Testung auf Signifikanz mittels Chi-Quadrat oder Fisher-Exact-Test in Abhängigkeit von der erwarteten Fallzahl ergaben die Untersuchungen keine Signifikanz. Für die Cholangitis beträgt der p-Wert 0,087 und ist als grenzwertig signifikant anzusehen. Prozentzahlen wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet.

Komplikationen der Gallenwege (Papillenstenose, Cholangitis, DHC-Stenose, Galleleckage, ITBL) fanden sich bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=170) bei 26,5% (n=45) der Patienten. Komplikationen des hepatobiliären Systems fanden sich in der mit HTK perfundierten Gruppe mit 22,5% am seltensten, in der UW-Gruppe mit 30,6% am häufigsten. Die Häufigkeit in der Versuchsgruppe liegt zwischen den Kontrollgruppen. Es lagen keine Signifikanzen vor.

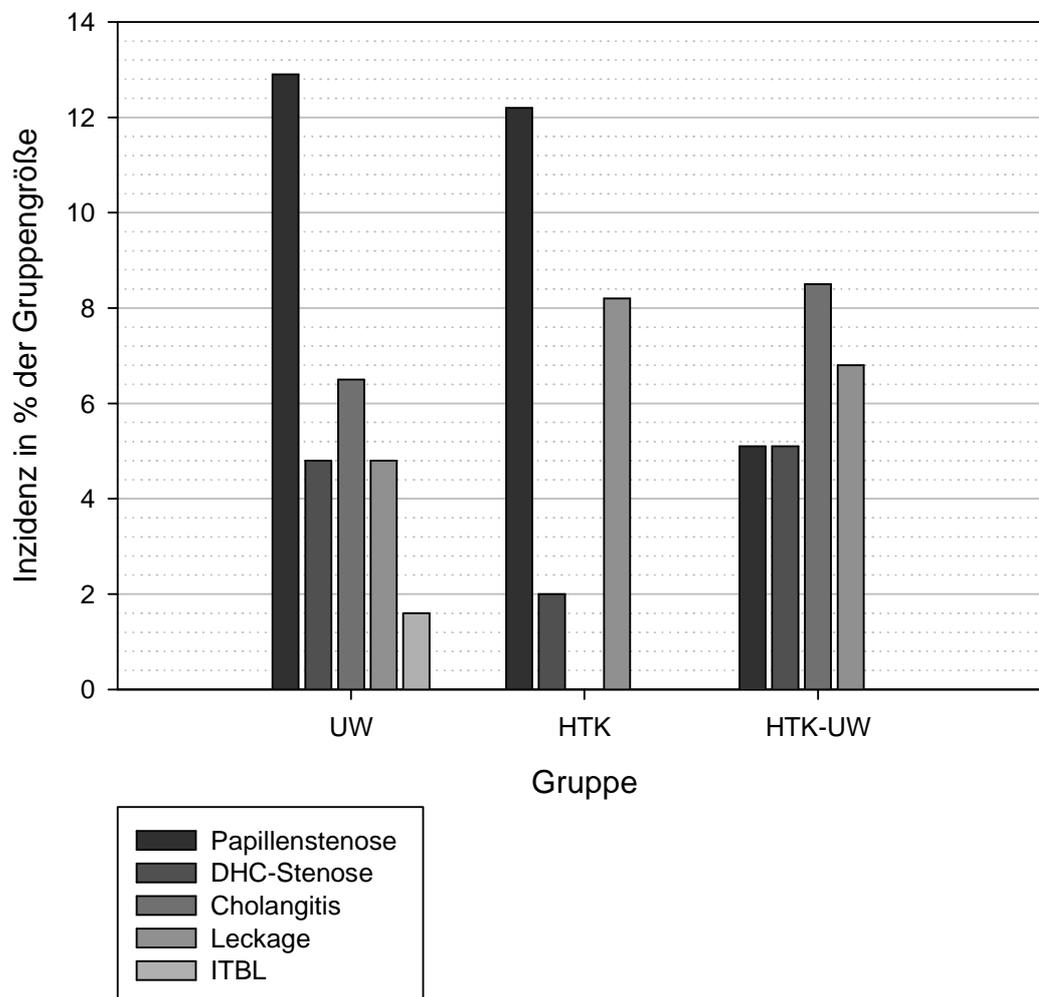


Abbildung 20 - klinischer Endpunkt B1

Komplikationen des Gefäßsystems fanden sich bezogen auf das Gesamtkollektiv bei 24,1% (n=41). Bezogen auf die jeweilige Gruppe waren dies 20,9% (n=13) in der UW-Gruppe, 28,6% (n=14) in der HTK-Gruppe und 23,7% (n=14) in der HTK-UW-Gruppe. Das Auftreten einer Thrombose der A. hepatica war mit 3,4% in der HTK-UW-Gruppe am geringsten. Die dokumentierten Nachblutungen betreffen sowohl diffuse Blutungen als auch Blutungen aus der A. hepatica und traten in der HTK-Gruppe am seltensten auf (10,2%). Das portale Hyperperfusionssyndrom sowie eine Thrombose der

Hohlvene wurden jeweils nur einmal in der HTK-Gruppe beobachtet. Es lagen keine Signifikanzen vor.

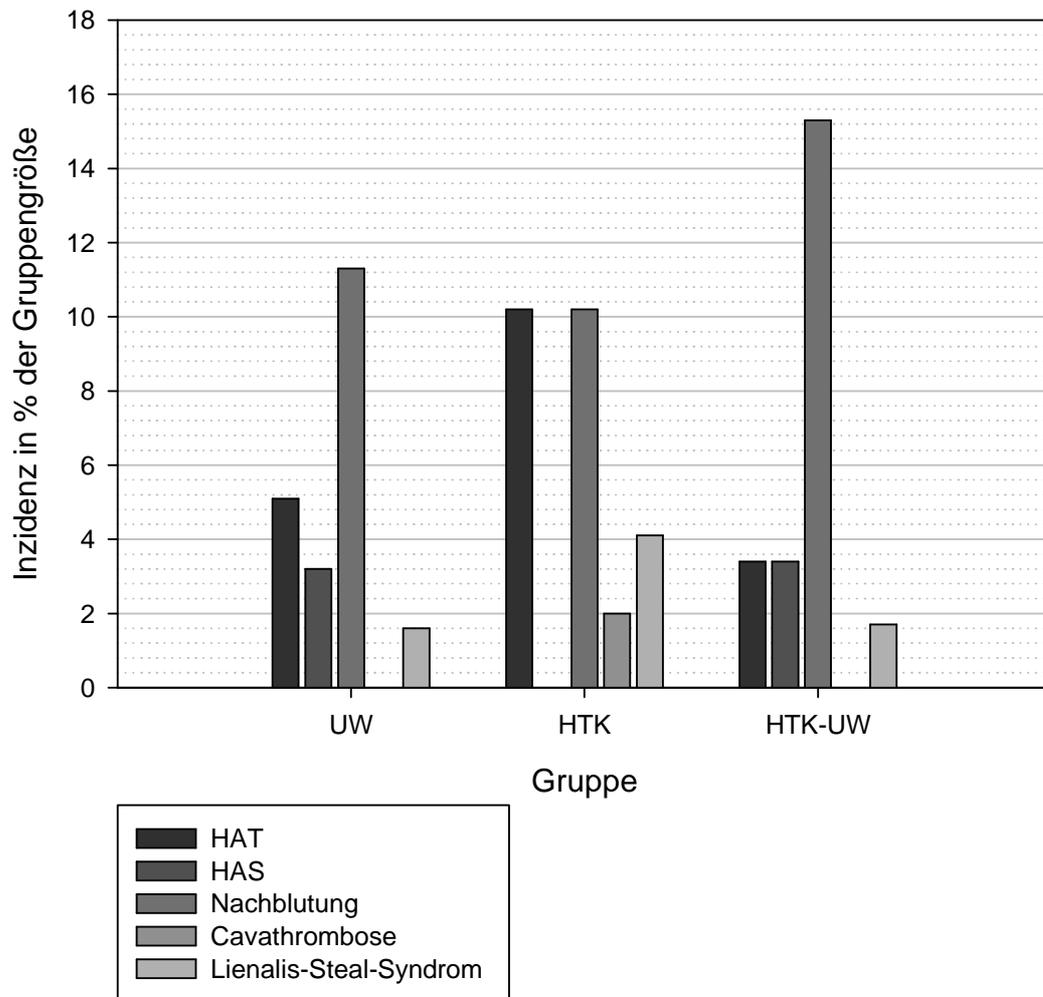


Abbildung 21 - klinischer Endpunkt C1

Sonstige Komplikationen (Abszesse, Darmperforationen) fanden sich nur vereinzelt.

Tabelle 25 und Abbildung 22 zeigen in einer Übersicht die Krankenhausverweildauer nach Transplantation. Angenommen wird dabei eine Mindestliegezeit von etwa 3 Wochen. Verstorbene Patienten sind hiervon

ausgenommen. Der Trend zeigt, dass nur in der HTK-Gruppe Patienten länger als 12 Wochen im Krankenhaus verbrachten.

Verweildauer	UW (n=62-3)	HTK (n=49-5)	HTK-UW (n=59-4)
3-4 Wochen	43 (72,9%)	13 (29,5%)	38 (70,9%)
5-8 Wochen	13 (22,0%)	16 (36,4%)	9 (16,4%)
9-12 Wochen	3 (5,1%)	9 (20,5%)	7 (12,7%)
>12 Wochen	0	6 (13,6%)	0

Tabelle 25 – klinischer Endpunkt H – Krankenhausverweildauer. Prozentzahlen wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet.

Der Anteil der Patienten, die länger als 4 Wochen nach Transplantation im Krankenhaus verbrachten liegt in der UW-Gruppe bei 27,1% (n=16), in der HTK-Gruppe bei 63,3% (n=31) und in der HTK-UW-Gruppe bei 29,1% (n=16).

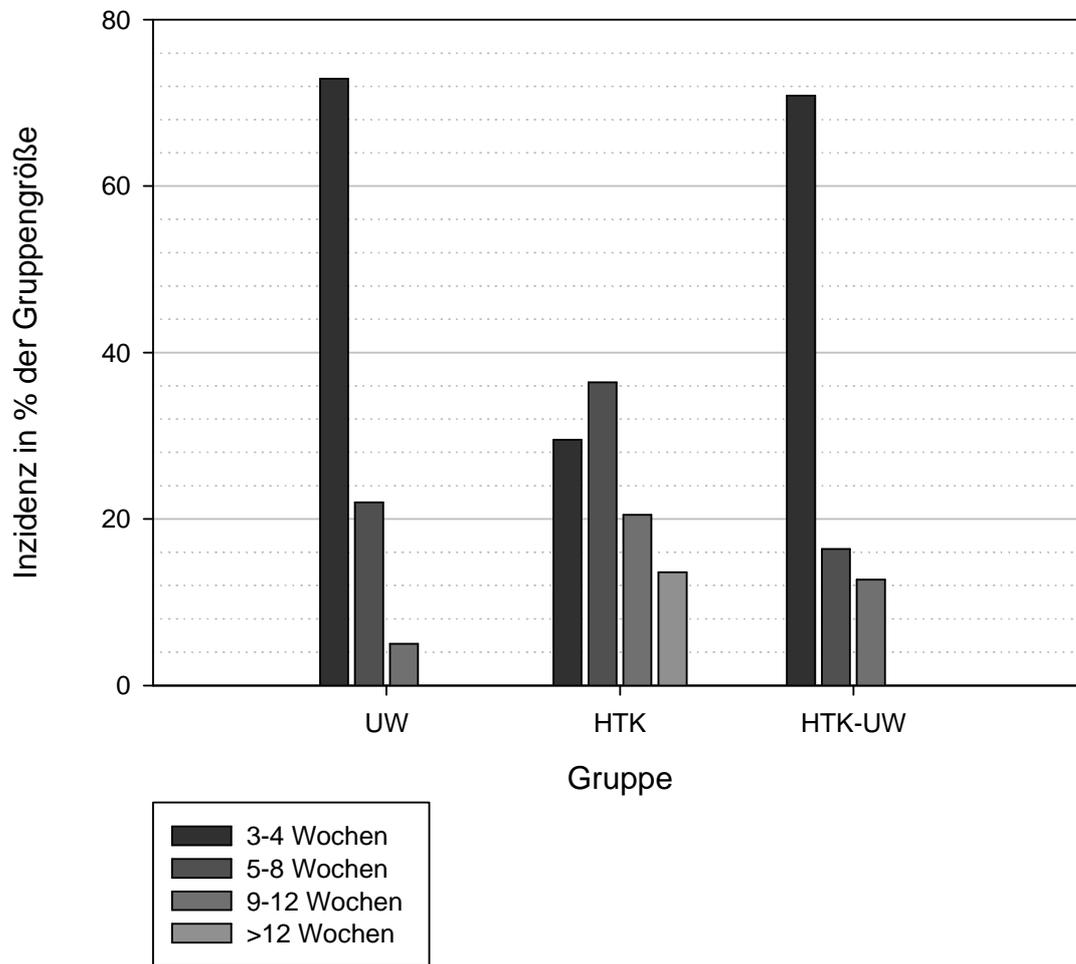


Abbildung 22 - klinischer Endpunkt H

#### 4.2.2 Interventionen

Tabelle 26 zeigt anhand der klinischen Endpunkte B2 (Interventionen an den Gallenwegen), C2 (Interventionen am Gefäßsystem) und D2 (sonstige Interventionen) die Art und Häufigkeit der postoperativ erfolgten Eingriffe. Bei insgesamt 45,9% (n=78) des Gesamtkollektivs (n=170) war ein Eingriff infolge einer postoperativen Komplikation notwendig.

Intervention (postoperativ)	UW (n=62)	HTK (n=49)	HTK-UW (n=59)
B2 ERCP/Stent	5 (8,1%)	3 (6,1%)	2 (3,4%)
ERCP/isolierte Papillotomie	4 (6,5%)	2 (4,1%)	1 (1,7%)
Biliodigestive Anastomose	1 (1,6%)	4 (8,2%)	3 (5,1%)
<i>Gesamt B2</i>	<i>10 (16,1%)</i>	<i>9 (18,4%)</i>	<i>6 (10,2%)</i>
C2 Coiling der A. lienalis	1 (1,6%)	2 (4,1%)	1 (1,7%)
Arterielle Thrombektomie	1 (1,6%)	2 (4,1%)	2 (3,4%)
Revision art. Anastomose	2 (3,2%)	1 (2,0%)	2 (1,7%)
Venöse Thrombektomie	0	1 (2,0%)	0
Packing	3 (4,8%)	2 (4,1%)	1 (1,7%)
Veneninterponat	1 (1,6%)	0	1 (1,7%)
<i>Gesamt C2</i>	<i>8 (12,9%)</i>	<i>8 (16,3%)</i>	<i>7 (11,9%)</i>
D2 Abszessdrainage	1 (1,6%)	1 (2,0%)	0
Revisionslaparotomie	10 (16,1%)	5 (10,2%)	11 (18,6%)
Hartmann-OP,Hemikolektomie	1 (1,6%)	1 (2,0%)	0
<i>Gesamt D2</i>	<i>12 (19,4%)</i>	<i>7 (14,3%)</i>	<i>11 (18,6%)</i>
<i>Gesamt</i>	<i>30 (48,4%)</i>	<i>24 (48,9%)</i>	<i>24 (40,7%)</i>

Tabelle 26 – postoperativ notwendige Interventionen; Nach Testung auf Signifikanz mittels Chi-Quadrat oder Fisher-Exact-Test in Abhängigkeit von der erwarteten Fallzahl ergaben die Untersuchungen keine Signifikanz. Prozentzahlen wurden auf eine Stelle nach dem Komma gerundet.

Insgesamt waren in der Versuchsgruppe postoperativ am seltensten therapeutische Eingriffe notwendig (40,7% vs. 48,4 und 48,9%). Diesbezüglich ergab sich keine Signifikanz.

Die Anzahl der am hepatobiliären System vorgenommenen Eingriffe ist in der HTK-UW-Gruppe mit 10,2% am geringsten. Sowohl eine Stentimplantation in den DHC, als auch eine Papillotomie im Rahmen einer ERCP waren in der

Untersuchungsgruppe am seltensten und in der UW-Kontrollgruppe am häufigsten notwendig. Es lag keine Signifikanz vor.

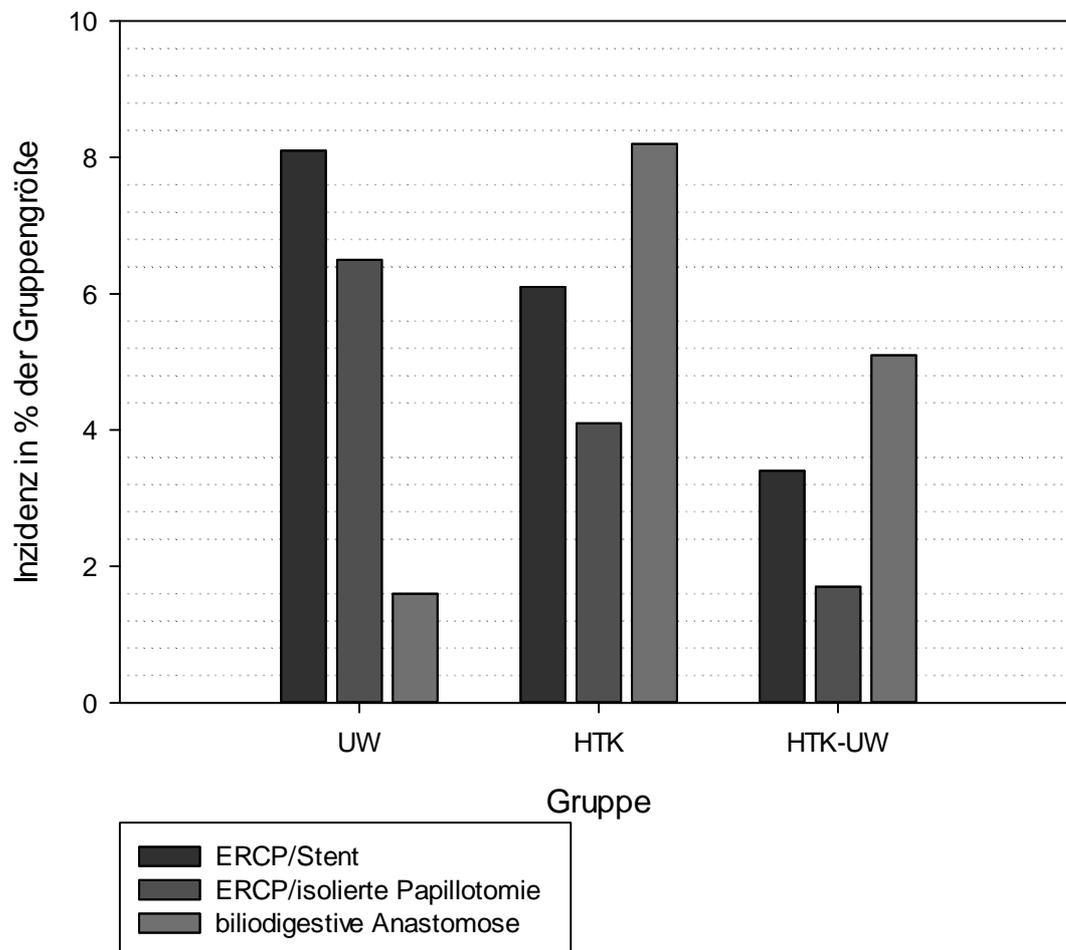


Abbildung 23 - klinischer Endpunkt B2

Bei 13,5% (n=23) der Patienten wurde aufgrund einer postoperativen Komplikation eine Intervention am Gefäßsystem vorgenommen. Die Rate an Gefäßinterventionen war mit 11,9% in der HTK-UW-Gruppe am geringsten, in der HTK-Gruppe mit 16,3% hingegen am höchsten. Es lag keine Signifikanz vor.

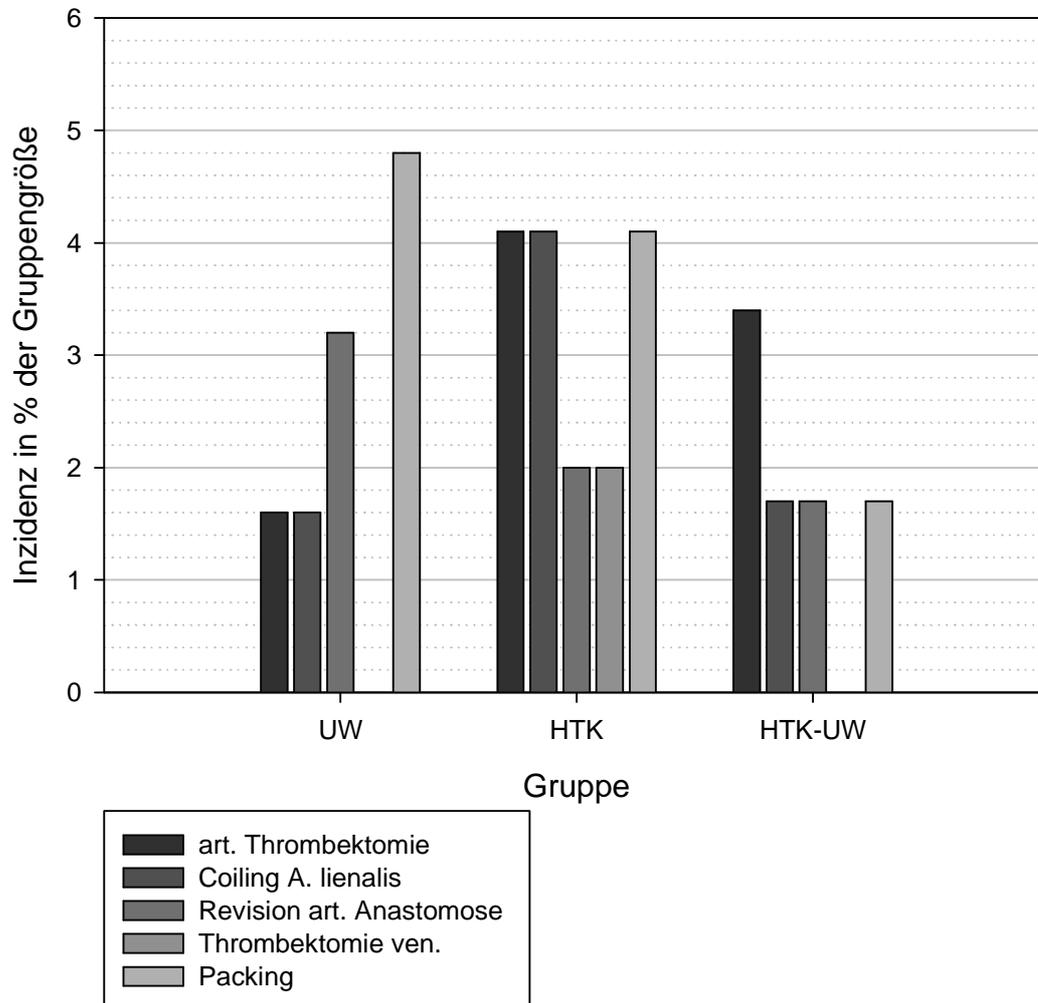


Abbildung 24 - klinischer Endpunkt C2

Sonstige Interventionen fanden sich in der Versuchsgruppe mit 18,6% und bestanden dabei ausschließlich aus Revisionslaparotomien. Diese fanden in der Regel bei Blutungen (im Wesentlichen Packing, Lavage und De-Packing) aber auch bei Anzeichen einer Anastomoseinsuffizienz oder eines Infektfokus statt. In den Kontrollgruppen waren selten Abszessdrainagen oder Dickdarmteilresektionen beispielsweise infolge einer Perforation erfolgt.

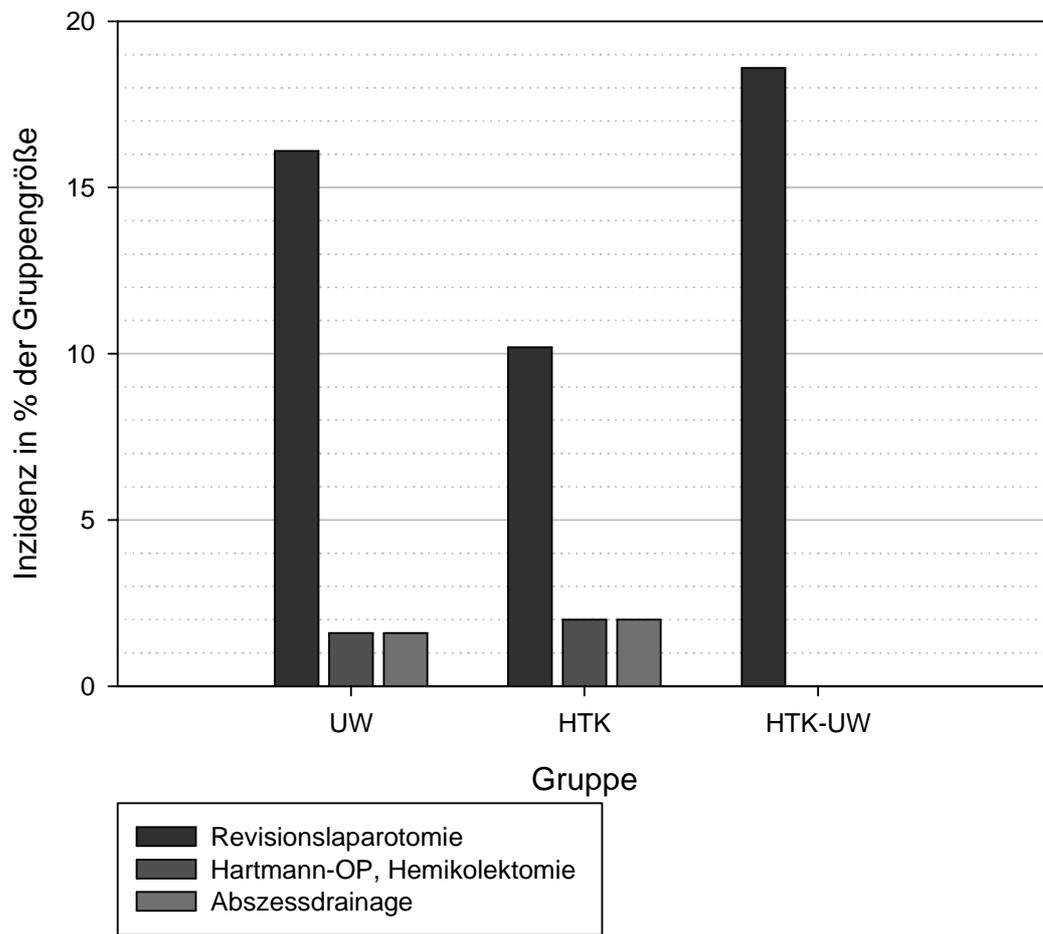


Abbildung 25 - klinischer Endpunkt D2

## 5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die sequentielle Kaltperfusion einer Transplantatleber mit HTK- und UW-Lösung sowie die anschließende Kaltlagerung in UW für das Outcome, insbesondere von bzgl. des Ischämie-Reperfusionsschadens sehr vulnerablen marginalen Organen, von Vorteil ist. Dazu erfolgte in-situ die simultane aortale Druckperfusion der Transplantatleber mit 10000 ml HTK und die passiv-hydrostatische Perfusion der Pfortader mit 5000 ml HTK. Nach Explantation wurden 1000 ml UW hydrostatisch-passiv über die Pfortader appliziert bevor das Organ in UW-Lösung (4°C) gelagert und zum Empfänger transportiert wurde.

Eine Kombination der positiven Eigenschaften von UW und HTK scheint vielversprechend: So gilt UW durch die zell-impermeablen Bestandteile HES, Lactobionsäure und Raffinose als äußerst wirksam darin das Anschwellen von Hepatozyten und Sinuoidalzellen im Rahmen der Hypothermie zu verringern. Die energiereichen Substrate Adenosin und Phosphat ermöglichen die ATP-Synthese während das Puffersystem, Glukose und Phosphat der Azidose entgegenwirken. Gluthation und Lactobionsäure haben sich darüber hinaus als wirksam in der Hemmung der Matrix-Metalloproteinasen (MMP-2 und 9) erwiesen, was in einem geringeren Ischämie-Reperfusionsschaden resultiert. Für lange Lagerungszeiten größer 12 Stunden gilt UW gegenüber HTK als überlegen. Als nachteilig gelten die hohe Viskosität durch Beteiligung von HES, der hohe Kaliumgehalt sowie die vergleichsweise hohen Kosten. Ebenso neigt UW bei akzidentiell erreichten Minustemperaturen zur Ausbildung von Adenosinkristallen.[25, 38, 54]

Der wesentliche Vorteil von HTK hingegen liegt in der niedrigen Viskosität und der damit verbesserten Mikrozirkulation im Versorgungsgebiet der Gallenwege sowie der generell besseren Freispülung des Gefäßbetts.[75] Ebenfalls vorteilhaft sind der niedrige Kaliumgehalt sowie die geringeren Kosten. Auch HTK verfügt mit Histidin über ein äußerst potentes Puffersystem und mit Mannitol über ein potentes anti-ödematöses Makromolekül.[25, 38, 54] In der

kardiochirurgischen Anwendung und in der experimentellen Nierentransplantation hat sich HTK bei Hypothermie (15-32°C) gegenüber UW als überlegen gezeigt.[21, 76] Ebenso gilt Histidin als potenterer Hemmer der Matrix-Metallo-Proteinasen.[29, 52]

Wie Puhl et al [77] bereits am Rattenmodell zeigen konnten, kommt es verglichen zur alleinigen Lagerung in UW bzw. HTK bei der sequentiellen Kaltperfusion mit HTK und UW sowie anschließender Lagerung in UW zu einer Reduktion des Gefäßwiderstands und einer Verbesserung des biliären Flusses. Desweiteren konnten ein deutlich geringerer Endothelschaden sowie eine geringere Membranschädigung beobachtet werden, was in einer reduzierten Enzymfreisetzung resultierte. Im Rattenmodell zeigte sich darüber hinaus eine höhere Überlebensrate der Versuchstiere im direkten Vergleich zur alleinigen Konservierung mit HTK bzw. UW bei einer Lagerungsdauer von 24h. Die Datenlage deutete laut Puhl et al daraufhin, dass die Spülung mit HTK und UW sowie die anschließende Kaltlagerung in UW eine deutliche Verbesserung darstellt. Verantwortlich dafür könnte laut den Autoren zum Einen das Auswaschen von Blutkomponenten und somit die Gewährleistung einer besseren Perfusion sein. Zum Anderen gilt HTK bei hypothermen Temperaturen, ab 15°C aufwärts, vergleichbaren Konservierungslösungen überlegen [20] [21], was sich in niedrigeren Glycerolspiegeln, einem Parameter für die Membranintegrität [78], niederschlägt. Da diese Temperaturbereiche während der Abkühlung des Organs von Körpertemperatur auf ca. 4°C zwangsläufig erreicht werden, könnte sich die Nutzung von HTK hier als Vorteil erweisen. Bedenkt man die Vorteile, die UW in der längerfristigen Kaltlagerung hat, so könnte man sich laut Puhl et al durch eine Kombination der Vorteile beider Lösungen die besseren Ergebnisse erklären.[77]

Olschewski et al [79] zeigten durch die sequentielle Perfusion mit HTK und UW am Rattenmodell eine Stunde nach Transplantation einen signifikanten Anstieg in der Anzahl der perfundierten Sinusoide. Ebenso konnte eine signifikant höhere Galleproduktion 60 min nach Reperfusion beobachtet werden. Die

Autoren vermuteten ursächlich für die Ergebnisse eine verbesserte Mikrozirkulation mit konsekutiv schnellerer zellulärer Aktivierung und ausgeglichener Komposition der Gallensalze als Ursache für diese Ergebnisse. Ebenso konnten sie in der Versuchsgruppe die vergleichsweise niedrigste Enzymfreisetzung beobachten. Schmitz und Kollegen [80], die den Sachverhalt auf die experimentelle Nierentransplantation übertrugen, beobachteten ferner ein bessere Überlebensrate, ein vermindertes Auftreten von Fällen mit PNF sowie ein geringeres Vorkommen von freien Radikalen in der Gruppe mit kombinierter Anwendung der beiden Nährlösungen.

Wir erwarteten ausgehend von diesen Erkenntnissen eine Überlegenheit im Vergleich zur alleinigen Anwendung von UW oder HTK, welche sich in einer geringeren Inzidenz von relevanten vaskulären und hepatobiliären Komplikationen bzw. notwendigen Interventionen niederschlägt. Ebenso erwarteten wir ein mindestens ebenbürtiges Patienten- und Organüberleben unter Verwendung von marginalen Organen.

Gallenwegskomplikationen stellen postoperativ einen wesentlichen Faktor für Morbidität und Mortalität dar. Die Inzidenz liegt nach orthotoper Lebertransplantation abhängig von verschiedenen Faktoren bei etwa 15% in der MELD-Ära [72] und beinhaltet Gallelecks, Cholangitiden, DHC-Stenosen bzw. Anastomosenstenosen, Obstruktionen durch Sludge oder Steine aber auch eine Fehlfunktion des Sphincter oddi bzw. Papillenstenosen. Letztere sind zum Beispiel Folge eines iatrogenen Traumas, einer Denervation oder Devaskularisierung. Ein Zusammenhang mit der Art der verwendeten Konservierungslösung ist nicht wahrscheinlich, kann aber aufgrund komplexer Vorgänge, die auch für anastomosenferne Gallengangsveränderungen verantwortlich sind, nicht sicher ausgeschlossen werden. Gallelecks und Strikturen zählen zu den häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantationen, wobei letztere etwa in 5-15% der Fälle nach Leichenspende auftreten.[53, 81, 82] Man unterscheidet im Hinblick auf stenotische Gallengangsveränderungen anastomotische (AS) und nicht-

anastomotische Strikturen (NAS), welche sich in der Genese, der Therapie und dem Zeitpunkt des Auftretens unterscheiden. Die NAS treten in der Regel gehäuft und über eine längere Strecke auf und sind insbesondere in den intrahepatischen Gallengängen und dem Spendergallengang bzw. proximal der Anastomose lokalisiert. Zudem führen diese häufig zum Verlust des Organs. Die Inzidenz liegt etwa bei 5-15%. Die AS hingegen tritt in der Regel lokal isoliert und in Nähe der Anastomose auf mit einer Häufigkeit von etwa 4-9%.[81, 83]. Pathophysiologisch scheint den Gallengangsveränderungen eine Fibrose zugrundezuliegen, welche auf einen Schaden des Gallengangsepithels folgt. Dieser Schaden ist in der Regel sekundär durch Makroangiopathien bzw. Thrombembolien der A. hepatica oder auch Mikroangiopathien bedingt. Letztere werden zum Beispiel durch Konservierungsschäden, eine verlängerte kalte Ischämiezeit aber auch die Anwendung von Vasopressoren oder das Auftreten eines Herz-Kreislauf-Versagens beim Spender verursacht. Typisch sind ebenfalls autoimmune Ursachen wie die Autoimmunhepatitis, eine ABO-Inkompatibilität oder die primär-sklerosierende Cholangitis. 74] Pirenne et al [55] zeigten, dass die Zusammensetzung der Konservierungslösung einen bedeutenden Faktor für die Entstehung von biliären Strikturen darstellt. Die Untersucher verglichen den Einsatz von niedrig visköser Marshalls Solution mit UW in der aortalen Perfusion vor anschließender portalvenöser Spülung mit jeweils UW. Während sich Patienten- und Organüberleben ähnelten, zeigte sich in der mit „Marshalls Solution“ perfundierten Gruppe ein signifikant geringeres Auftreten von biliären Strikturen (4,1% versus 29,7%). Es zeigte sich zudem, dass die Entstehung von biliären Strikturen eher durch eine Spülung der Aorta mit niedrigviskösen Perfusaten als durch die Reduzierung der kalten Ischämiezeit vermindert werden kann. Optimale Organkonservierung, Funktion und Überleben trotz kalter Ischämiezeiten von über 10 Stunden konnten beobachtet werden. Diese Ergebnisse korrelieren also mit den Erkenntnissen in der Verwendung von aortaler Druckperfusion zur Prävention der ITBL und sprechen ebenfalls für die Anwendung einer sequentiellen Kaltperfusion.

Bezüglich der Inzidenz von Komplikationen des hepatobiliären Systems (Endpunkt B1) traten diese in der hier vorgestellten Arbeit bei 26,5% des Gesamtkollektivs auf (n=45). Mit einer Inzidenz von 25,4% in der HTK-UW-Gruppe zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber UW (30,6%), jedoch eine leichte Unterlegenheit gegenüber der alleinigen Anwendung von HTK (22,4%), was anhand der niedrigen Viskosität der HTK-Lösung der Erwartung entspricht. Eine benigne Papillenstenose trat dabei in der HTK-UW-Gruppe in 5,1% der Fälle auf. In der UW- und der HTK-Gruppe war die Inzidenz mit 12,9% respektive 12,2% höher. Die Inzidenz einer Galleleckage lag in der Versuchsgruppe bei 6,8%, in der HTK-Gruppe bei 8,2% und in der UW-Gruppe bei 4,8%. Die Häufigkeit von Cholangitiden betrug 8,5% in der HTK-UW-Gruppe und 6,5% in der UW-Gruppe. In der HTK-Gruppe wurden keine Fälle dokumentiert. Eine DHC-Stenose wurde in der HTK-UW-Gruppe mit 5,1% im Vergleich zur UW-Gruppe mit 4,8% ähnlich häufig beobachtet. In der HTK-Gruppe wurde nur eine DHC-Stenose dokumentiert. Bisher waren die Ergebnisse von vergleichenden Untersuchungen von HTK und UW hinsichtlich der Entstehung von biliären Strikturen ähnlich. Rayya et al [84] beschrieben 2008 bei einer Gegenüberstellung von UW und HTK an 137 Lebertransplantationen eine vergleichbare Häufung an biliären Komplikationen. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen einer Metaanalyse mit Einschluss von 11 Vergleichsstudien bis 2006, wo sich zwar vereinzelt Trends zur geringeren Ausbildung von biliären Komplikationen unter HTK zeigten, letztendlich jedoch keine signifikanten Unterschiede auftraten.[54, 85] Eine Untersuchung an 698 Lebertransplantationen, wovon 42% als ECD klassifiziert wurden, erbrachte signifikant geringere Raten in der HTK-Gruppe nur für die Notwendigkeit einer hepatobiliären Bildgebung und die Indikation zur biliodigestiven Anastomose. Die Inzidenz biliärer Strikturen und von Galleleckagen war nicht signifikant unterschiedlich.[86]

Bezüglich des Auftretens von Cholangitiden, DHC-Stenosen und biliären Leckagen ist die Versuchsgruppe den beiden Kontrollgruppen ebenbürtig. Eine Papillenstenose tritt in der HTK-UW-Gruppe deutlich seltener auf. Eine ITBL

konnte in der vorliegenden Arbeit nur bei einem Patienten der UW-Gruppe beobachtet werden. Moench et al [87] konnten in einer Studie mit 300 Patienten nach Lebertransplantation keine signifikanten Unterschiede in der Entstehung von ITBLs zwischen HTK und UW ausmachen, suggerierten jedoch, dass eine Druckperfusion z.B. mit HTK von Vorteil sein könnte. Heidenhain et al [88] hingegen zeigten, dass mit UW perfundierte Organe häufiger zur Ausbildung von ITBLs neigen. Sie folgerten daraus jedoch ebenfalls, dass neben einer Beschränkung der kalten Ischämiezeit, eine arterielle Druckperfusion beispielsweise mit HTK geeignet ist, die Inzidenz zu minimieren. Auch Canelo et al [85] fanden eine Ausbildung von ITBL nur in der UW-Gruppe. Auch wenn sich hier aufgrund der geringen Rate im Rahmen der Studie keine Tendenz ableiten lässt, so scheint der Einsatz einer aortalen Druckperfusion mit HTK wie in unserer Untersuchung geschehen, in der Prävention der ITBL und Gallenwegskomplikationen im Allgemeinen von Vorteil zu sein.

Interventionen am hepatobiliären System (Endpunkt B2) erfolgten in unserer Arbeit bei 14,7% (n=25) des Gesamtkollektivs. Eine biliodigestive Anastomose, beispielsweise zur Umgehung einer schweren anastomosennahen Gallengangsstriktur, war in der HTK-UW-Gruppe in 5,1% der Fälle notwendig. In der HTK-Gruppe war diese in 8,2% der Fälle und in der UW-Gruppe in 1,6% der Fälle indiziert. Eine ERCP mit Stenteinlage erfolgte nur bei 3,4% der Patienten in der Versuchsgruppe, eine Papillotomie nur bei 1,7%. In den Kontrollgruppen waren sowohl Stentimplantation mit 8,1% (UW) respektive 6,1% (HTK) und die alleinige Papillotomie mit 6,5% (UW) und 4,1% (HTK) deutlich häufiger notwendig. Die Häufigkeit hepatobiliärer Interventionen lag in der HTK-UW-Gruppe bei 10,2%, bei einer Komplikationsrate von 25,4%. In der HTK-Gruppe mit der niedrigsten Komplikationsrate von 22,5% waren mit 18,4% die meisten Interventionen notwendig. Die Schwere der Komplikationen scheint somit in der Versuchsgruppe als geringer einzustufen zu sein.

Die Erfolgsraten für die Behandlung der AS liegen in Studien bei etwa 70-100%. Nach Abschluss der Behandlung sind die Langzeitergebnisse bezogen aufs

Patienten- und Organüberleben ähnlich denen in Kontrollgruppen ohne AS.[81, 89, 90] Bei Versagen der endoskopischen Therapie findet in der Versorgung der AS unverändert die chirurgische Intervention Anwendung. Die NAS sind deutlich schwerer zu versorgen und erfordern insbesondere bei ursächlicher früher Thrombose der A. hepatica eine umgehende Revaskularisation oder Retransplantation. Im Falle einer späten Thrombose der A. hepatica ist u.U. eine endoskopische Versorgung ausreichend. Insgesamt ist die Häufigkeit der endoskopischen Interventionen in der Gruppe der NAS häufiger. Der Erfolg hängt dabei von der Lokalisation, der Anzahl und dem Ausmaß der Strikturen ab, wobei insbesondere intrahepatische NAS einer Versorgung eingeschränkt zugänglich sind. Die Erfolgsraten liegen nur etwa bei 50-75%. Sollte keine adäquate Versorgung möglich sein, kommt es häufig zu rezidivierenden Cholangitiden, biliärer Zirrhose oder Atrophie im betroffenen Leberlappen. Letztendlich sind es 50% der betroffenen Patienten, die eine Re-Transplantation benötigen.[91-93] In unserer Arbeit können wir einen Vorteil durch die Anwendung der sequentiellen Kaltperfusion vermuten. Die deutlich geringeren Interventionsraten deuten darauf hin, dass die sequentielle Perfusion einen positiven Einfluss auf die perioperative Morbidität und Mortalität hat.

Komplikationen des vaskulären Systems (Endpunkt C1) zeigten sich in unserer Studie bei 24,1% des Gesamtkollektivs (n=41). Thrombosen der A. hepatica (HAT) traten bei 5,9% (n=10) der eingeschlossenen Patienten auf. In der HTK-UW-Gruppe lag die Inzidenz einer HAT lediglich bei 3,4%, während diese 10,2% in der HTK- und 4,8% in der UW-Gruppe betrug. Die Ursachen einer Thrombose sind mannigfaltig und umfassen Hyperkoagulabilität, hämodynamische und immunologische Aspekte, Reperusions- und Konservierungsschäden und bestimmte chirurgische Techniken. Insbesondere die Art der Anastomosierung scheint mit der Inzidenz einer HAT zu korrelieren.[94] Eine multivariante und retrospektiv univariante Analyse aus dem Jahr 2004 [95] zeigte eine signifikante Häufung der HAT bei einem

---

Spenderalter von über 60 Jahren. In unserer Arbeit konnte trotz des mit  $55 \pm 16,3$  Jahren höchsten mittleren Spenderalters in der Versuchsgruppe kein nachteiliger Effekt auf die Entstehung einer HAT im Gruppenvergleich belegt werden. In der Versuchsgruppe war die Inzidenz einer HAT wie erwähnt am geringsten. Ebenfalls wurde ein signifikanter Einfluss von Rekonstruktionen der Leberarterien aufgrund anatomischer Varianten beobachtet.[95] Diese sind häufig und treten mit einer Inzidenz von 23-45% auf. Die akzessorische A. gastrica aus der A. hepatica sinistra stellt dabei mit ca. 10% die häufigste anatomische Variante dar.[96] Auch hier war die Versuchsgruppe aufgrund schlechterer Organe (Inzidenz anatomischer Varianten mit 13,6% unter den Gruppen am höchsten) benachteiligt. Stange et al gaben im Falle eines supracoliacalen Interponats den Risikofaktor für die Entstehung einer HAT (verglichen mit einem infrarenalen Interponat oder der Nutzung des Truncus coeliacus des Spenders) mit 5,76 an.[97] Risikofaktoren sind des Weiteren multiple Transplantationen, bioptisch gesicherte Abstoßungen [98] innerhalb einer Woche postoperativ, ein negativer CMV- oder ein positiver HCV-Status beim Organempfänger. Begründet wird dies mit dem Einfluss von Infektionen und immunologischen Reaktionen auf das Endothel der Arterien, was thrombotische Ereignisse begünstigen könnte.[99][100] Ein direkter Einfluss der verwendeten Konservierungslösung konnte bisher hingegen nicht eindeutig gezeigt werden.[95] Auch wenn der direkte Zusammenhang zwischen verwendeter Konservierungslösung und der Inzidenz einer HAT somit fraglich erscheint, kann ein indirekter Einfluss über Reperfusions- und Konservierungsschäden vermutet werden. Die HAT ist eine wichtige Determinante in der Entstehung von biliären Komplikationen, insbesondere von Strikturen (s.o). Orons et al [101] zeigten in Cholangiographien ein signifikant höheres Auftreten insbesondere von anastomosenfernen biliären Strikturen bei von einer HAT betroffenen Patienten. Als pathophysiologische Grundlage wird dabei eine Ischämie der Gallengänge angenommen, welche je nach Ausprägung bis zu Nekrose der Gallengänge oder intrahepatischen Gallelecks führen kann. Üblicherweise wird bei signifikantem postoperativem Anstieg der

Cholestaseparameter (AP, GGT) eine MRCP oder ERCP durchgeführt. Die Indikation zur ERCP erfolgte dabei in der HTK-UW-Gruppe mit 5,1% am seltensten (s.u.) In der HTK-UW-Gruppe zeigten sich hinsichtlich der Cholestaseparameter AP und GGT zum Teil signifikant geringere Enzymspiegel als in den Kontrollgruppen aber überwiegend ähnliche Ergebnisse. Die Inzidenz von postoperativen Thrombosen der Arteria hepatica (HAT) als eine häufige Genese von ischämiebedingten Gallengangsveränderungen liegt postoperativ etwa bei 2,5-10%. Damit ist sie unter den Komplikationen, die die Arteria hepatica betreffen die häufigste.[102-104]. Von vergleichsweise untergeordneter Bedeutung sind Stenosen anderer Genese, Aneurysmen und Stealsyndrome.[73, 95, 105] Stenosen der A. hepatica fanden wir bei 4 Patienten des Gesamtkollektivs (2,4%), wobei sie in HTK-UW und UW-Gruppe mit absolut betrachtet gleicher Häufung auftraten und in der HTK-Gruppe nicht dokumentiert wurden. In der Versuchsgruppe wurde ein Fall via ASS und Heparin konservativ behandelt und ein Fall mittels Veneninterponat therapiert. Eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) war in keinem Fall erfolgt. Falls ein akutes Transplantatversagen etwa aufgrund einer HAT nachgewiesen wird ist eine Retransplantation häufig unumgänglich, anderenfalls kann u.U. eine Thrombektomie erfolgen um eine Re-Transplantation zu vermeiden, was von einzelnen Gruppen als effektiv angesehen wird.[106] Stange et al untersuchten das Outcome der HAT bei 1192 lebertransplantierten Patienten. Die Inzidenz der HAT lag bei 2,5%. Bei 46,7% dieser Patienten (n=14) war eine Re-Transplantation infolge einer frühen HAT notwendig. Zwei Patienten wurden chirurgisch thrombektomiert. Drei Patienten mit ischämischen Gallengangskomplikationen wurden hepaticojejunostomiert. Interventionell wurden 14 Patienten mittels Dilatation oder Stenting der Gallenwege therapiert. Zwei Patienten erhielten zusätzlich eine leberarterielle Lysetherapie. Bezüglich der Mortalität starben neun von 30 Patienten, wovon sich jedoch lediglich vier mit dem Vorliegen einer frühen HAT assoziieren ließen. Die Mortalität wurde bei den Untersuchten mit etwa 13,3% angegeben, liegt aber in vereinzelt Studien bei bis zu 55%.[97]

Interventionen am vaskulären System (Endpunkt C2) waren in der HTK-UW-Gruppe mit 11,9% vs 12,9% (UW-Gruppe) und 16,3% (HTK-Gruppe) am seltensten erfolgt. Eine arterielle Thrombektomie als wenn möglich favorisierte Therapie der HAT erfolgte in der HTK-UW-Gruppe mit 3,4% seltener als in der HTK-Gruppe (4,1%) aber häufiger als in der UW-Gruppe (1,6%). Ein Veneninterponat zur Therapie einer Stenose der A. hepatica erfolgte nur bei jeweils einem Patienten der UW- und HTK-UW-Gruppe. Eine venöse Thrombektomie war lediglich in der HTK-Gruppe zur Therapie einer Cavathrombose notwendig. Wesentlich seltener waren in der Versuchsgruppe Blutstillungen via Packing notwendig. Ein Coiling der Arteria lienalis erfolgte in lediglich 4 Fällen wovon 1 Fall in der HTK-UW-Gruppe dokumentiert wurde.

Sonstige Komplikationen (Endpunkt D1) traten insgesamt selten auf (2,4%), beeinflussten aber aufgrund der teilweise umfangreichen Therapien (Hemikolektomien etc.) das Outcome der Patienten. Interventionen waren in der HTK-UW-Gruppe bei 18,6%, in der HTK-Gruppe bei 14,3% und in der UW-Gruppe bei 19,4% der Patienten notwendig und beeinflussten somit den postoperativen Verlauf in allen Gruppen nachteilig.

Abstoßungsepisoden (Endpunkt F) wurden bei insgesamt 19,4% (n=33) der Patienten beobachtet. Mit 22,0% (n=13) waren in der Untersuchungsgruppe die wenigsten Patienten von einer oder mehrerer Abstoßungsepisoden betroffen. Dabei ist zu beachten, dass die bei Entlassung vorhandene immunmodulatorische Therapie in allen drei Gruppen zum überwiegenden Teil aus einer Kombinationstherapie von Tacrolimus und Kortison bestand. Es zeigte sich mit dem neuen Konzept der Organkonservierung ein Trend zu geringeren Abstoßungen bei signifikant schlechteren Organen in der Versuchsgruppe. Ein Benefit durch die Nutzung der sequentiellen Kaltperfusion kann hierbei nur angenommen werden. In der Vergangenheit schien sich eine Bedeutung der verwendeten Konservierungslösung für die Entstehung von Transplantatabstoßungen zumindest in einem Vergleich von UW und der heute nicht mehr gebräuchlichen Eurocollins Lösung abzuzeichnen, während

Empfängeralter, Geschlecht und kalte Ischämiezeit diesbezüglich eine untergeordnete Rolle spielten.[107] Eine Metaanalyse von 11 vergleichenden Studien zeigte keine Unterschiede im Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen bei der Verwendung von HTK oder UW.[54]

Ein primäres Transplantatversagen (PNF) wurde bei jeweils einem Patienten in jeder Gruppe beobachtet (insgesamt 1,8%, n=3). Bisher gelang in verschiedenen Arbeiten kein Nachweis für die Überlegenheit von UW oder HTK im direkten Vergleich hinsichtlich der Entstehung von PNF.[38, 54, 86, 108] Vereinzelt wurde jedoch dokumentiert, dass mit HTK perfundierte Organe durch geringere Energiespiegel infolge verminderter Glykogensynthese zur Ausbildung einer verzögerten Transplantatfunktion (IPF/DGF) neigen.[109] In dieser Arbeit konnten Fälle von IPF nur in der HTK-Gruppe (4,1%, n=2) dokumentiert werden. Auch ein Vergleich der neuen aber vergleichsweise selten angewandten Konservierungslösung Celsior™ mit dem gängigen UW erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der Entstehung von PNF sowie hepatobiliären Komplikationen.[11] Bezüglich des Organüberlebens (86,4% für HTK-UW vs 83,7% für HTK und 90,3% für UW), der Todesfälle (8,5% für HTK-UW vs 10,2% für HTK und 4,8% für UW) und des Patientenüberlebens (91,5% für HTK-UW vs 89,8% für HTK und 95,2% für UW) liegen die Ergebnisse der HTK-UW-Gruppe zwischen den Kontrollgruppen. Dies gilt auch für erfolgte Re-Transplantationen (5,1% für HTK-UW vs. 6,1% für HTK und 4,8% für UW). In bisherigen Vergleichen von UW und HTK fielen die Überlebensraten 30 Tage postoperativ ähnlich aus.[108] Bisher wurden keine signifikanten Unterschiede im Outcome mit Hinblick auf das Patienten- und Organüberleben oder die Dauer des ITS-Aufenthaltes beschrieben.[38, 54, 84, 110] Auch mit der Anwendung von erweiterten Spenderkriterien (EDC) konnten in Bezug auf Patienten- und Organüberleben bisher keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Lösungen belegt werden.[86] Insgesamt gelten die Lösungen bei Lebend- und Leichenspende als ähnlich effektiv.[39]

Wir konnten somit hinsichtlich der Endpunkte E-G zumindest eine partielle Überlegenheit der sequentiellen Kaltperfusion im Hinblick auf das Auftreten von

Abstoßungsreaktionen beobachten. Ein IPF respektive DGF wurde in der Versuchsgruppe nicht beobachtet. Hinsichtlich des Organ- und Patientenüberlebens und der Inzidenz eines PNF scheint die Versuchsgruppe den Kontrollgruppen insbesondere in Anbetracht der verwendeten marginalen Organe mindestens ebenbürtig.

Ebenfalls den Kontrollgruppen ebenbürtig ist die HTK-UW-Gruppe bezüglich der Krankenhausverweildauer (Endpunkt H). Wie in der UW-Gruppe war kein Patient länger als 12 Wochen stationär (13,6% in der HTK-Gruppe). 70,9 Prozent der überlebenden Patienten aus der HTK-UW-Gruppe konnten das Krankenhaus innerhalb von 3-4 Wochen verlassen (72,9% in der UW-Gruppe und 25,9% in der HTK-Gruppe). Es zeigt sich also ein Vorteil der HTK-UW-Gruppe gegenüber der alleinigen Konservierung mit HTK, insbesondere wenn die häufigere Verwendung marginaler Organe berücksichtigt wird. Smith et al die das Outcome von Patienten nach verlängerter Liegezeit (>30 Tage postoperativ) untersuchten, kamen zu dem Schluss, dass ein prolongierter Krankenhausaufenthalt das 1-Jahres Patienten- und Organüberleben signifikant verringert und zudem einen wesentlichen Kostenfaktor darstellt.[111] Eine kurze Liegedauer ist also von zentraler Bedeutung im Outcome nach Lebertransplantationen und umfangreichen Operationen allgemein.

Hinsichtlich der bestimmten Laborparameter (Endpunkt A) zeigten sich verglichen mit beiden Kontrollgruppen signifikant niedrigere AP-Enzymspiegel in der HTK-UW-Gruppe am 6. Monat postoperativ. An den Tagen 2 und 5 lagen die mittleren AP-Spiegel zwischen denen der Kontrollgruppen. Die mittleren AST-Spiegel in der HTK-UW-Gruppe lagen an den Tagen 2, 5 und 14 postoperativ zwischen denen der Kontrollgruppen. Die mittleren ALT-Spiegel lagen an den Tagen 2, 5 und 28 unter, zum 14. Tag und Monat 6 zwischen denen der Kontrollgruppen. Signifikant niedrigere Werte fanden sich an Tag 28 verglichen mit HTK. Für das Serumbilirubin konnten in der Versuchsgruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant bessere oder schlechtere Werte dokumentiert werden, wobei die Kurvenverläufe vergleichbar sind. Bezüglich der GGT

fanden sich am Ende der Betrachtung wie bei der AP signifikant niedrigere Werte als in den Kontrollgruppen. Die übrigen Werte waren vergleichbar, wobei initial im Trend höhere Werte in der Versuchsgruppe zu verzeichnen waren. Zusammenfassend lässt sich trotz einzelner Abweichungen festhalten, dass die Versuchsgruppe eine vergleichbare Entwicklung der erfassten Laborparameter nach Transplantation zeigt. Die nachweislich schlechtere Organqualität resultiert damit nicht in signifikant schlechteren Enzymspiegeln.

Passend zu diesen Ergebnissen zeigten auch bisherige Studien hinsichtlich der postoperativen Enzymspiegel im Vergleich von HTK mit UW ähnliche Niveaus.[38, 54, 86] Teilweise signifikant höhere Transaminasen in der HTK-Gruppe könnten laut Jain et al [112], welche HTK und UW in der orthotopen LTX nach Leichenspende verglichen, darauf zurückzuführen sein, dass insbesondere UW die Schwellung der Hepatozyten minimiert und die Sinusoidalzellen vor Hypothermie schützt.[24] Zudem scheinen wie bereits von Puhl et al [77] postuliert die Schäden am Zellendothel und der Zellmembran bei der kombinierten Anwendung der Lösungen geringer auszufallen. Ein Benefit durch UW ist wahrscheinlich. Dies deckt sich mit den experimentellen Versuchen der sequentiellen Kaltperfusion.[77, 79]

Die Kreatininspiegel liegen in der Versuchsgruppe ab dem 5. Tag postoperativ zwischen den beiden Kontrollgruppen. Die zu Beginn teilweise signifikant höheren Kreatininspiegel in der Versuchsgruppe können aufgrund der Anfälligkeit des Kreatinins für Schwankungen im Flüssigkeitshaushalt, nephrotoxische Medikation und septische Verläufe nur begrenzt verwertet werden und reflektieren damit zum Teil die infolge des Empfängeralters höhere Morbidität in der Versuchsgruppe. Die Werte fallen zum Ende der Betrachtung ab und sind mit der HTK-Gruppe vergleichbar. Die INR zeigte an den Tagen 2, 5 und 14 signifikant höhere Werte in der Versuchsgruppe. Als alleinige Abschätzung zur Syntheseleistung der Leber postoperativ eignet sich der Wert jedoch nur bedingt, da er anfällig für Blutungsereignisse mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren ist. So traten beispielsweise bei 5,1% der Patienten aus der Versuchsgruppe bereits intraoperativ schwere Blutungen auf, welche in der

Regel die Gabe von Plasmaderivaten erforderlich machen. In den Kontrollgruppen war dies nicht der Fall. Postoperativ fanden sich mit 15,3% in der Versuchsgruppe die meisten Nachblutungen. Insgesamt war aufgrund der signifikant schlechteren Organqualität in der Versuchsgruppe unmittelbar nach Transplantation mit erhöhten INR-Werten zu rechnen (Quick-Werte der Spender für die Versuchsgruppe im Trend am niedrigsten). Die Spiegel zeigten jedoch analog den Kontrollgruppen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes einen Abfall auf Normalniveau.

In der HTK-UW-Gruppe wurden 67,3% der Organe im Hinblick auf die ECD-Kriterien der BÄK als marginal eingestuft. Dies ist verglichen mit der UW-Gruppe ein signifikanter Unterschied. Marginale Organe, die drei oder mehr ECD-Kriterien erfüllen wurden mit 8,5% in der Versuchsgruppe ebenfalls am häufigsten vorgefunden. Bezüglich des ET-DRI ist der Score in der Versuchsgruppe mit  $1,89 \pm 0,43$  sogar signifikant höher als in beiden Kontrollgruppen.

Im Detail waren das Spenderalter ( $55 \text{ Jahre} \pm 16,3$ ) und der Spender-BMI ( $26,7 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ ) in der Versuchsgruppe tendentiell am höchsten. Insbesondere ein hohes Spenderalter ( $>60$  Jahre) wurde dabei von einigen Untersuchern nachweislich mit einem geringeren Patientenüberleben assoziiert. [113-115] Ein hoher Spender-BMI ist dabei gleichbedeutend mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer nicht alkoholinduzierten Steatosis hepatis und somit für eine schlechtere Transplantatqualität.[116] In der HTK-UW-Gruppe wurden verhältnismäßig oft Spenderlebern mit mehr als 30% Fettgehalt transplantiert. Der Anteil dieser Organe liegt mit 20,4% tendentiell über dem der Kontrollgruppen. Eine Untersuchung von 173 Fällen nach orthotoper Lebertransplantation zeigte, dass eine Steatosis des Spenderorgans neben einer Thrombose der A. hepatica einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung von biliären Komplikationen ausmacht.[115] Chen et al beschrieben die ausgeprägte Steatosis hepatis ebenso wie das Spenderalter als potentiellen Risikofaktor für eine schlechte Transplantatfunktion nach Transplantation.[62] In

der HTK-UW-Gruppe waren mit 11,9% die meisten Spender mindestens einmal reanimationspflichtig. Eine Kreislaufinsuffizienz mit nachfolgender Reanimation und Hypoxie trat unter den Spendern der Versuchsgruppe mit 13,6% vergleichsweise häufig auf. Eine Kreislaufinsuffizienz stellt insbesondere mit nachfolgendem Herztod einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung von Cholangiopathien dar.[117]

Ebenfalls auffällig waren verglichen mit beiden Kontrollgruppen in der Versuchsgruppe signifikant höhere Spender-AST-Spiegel. Die mittleren Spender-Natrium-,GGT- und Bilirubinpiegel waren in der HTK-UW-Gruppe im Trend höher als in den Kontrollgruppen. Die Quick-Werte der Spender lagen tendentiell unter denen der Kontrollgruppen, was eine schlechtere Syntheseleistung der Spenderlebern reflektieren kann. In der HTK-UW-Gruppe fanden sich zudem wie oben beschrieben am häufigsten Varianten in der Anatomie der Lebergefäße mit 13,6%, was einen Risikofaktor für die Entstehung der HAT darstellt.[96]

Somit ist die Qualität der transplantierten Organe in der Versuchsgruppe insbesondere mit Hinblick auf die ECD-Kriterien und den ET-DRI signifikant schlechter als in den Kontrollgruppen.

Auf Seiten der Transplantatempfänger zeigte sich in der HTK-UW-Gruppe der tendentiell höchste MELD-Score mit  $15,9 \pm 8,2$  und das signifikant höchste Empfängeralter mit  $56 \pm 8,7$  Jahren ( $p=0,03$ ). Ein von Aloia et al konstruiertes Risikomodell (ORPS-Score) zeigt dabei anhand von Daten zu 8070 lebertransplantierten Patienten eine schlechtere Prognose für Patienten, die älter als 60 Jahre sind oder deren Alter zusammen mit dem Alter des Spenders einen Wert  $>120$  ergibt.[118] Nur in der HTK-UW-Gruppe traten perioperativ schwere diffuse Blutungen auf (5,1% der Patienten), was im Falle von Kreislaufinsuffizienz und prolongierter Katecholamintherapie auch eine Minderperfusion der Organe nach sich zieht und gleichbedeutend mit einem schlechteren Outcome ist. Im Gegensatz dazu fanden sich nur bei den HTK-transplantierten Patienten intraoperativ keine Kreislaufstillstände in Form von

---

Asystolie oder Kammerflimmern. Desweiteren wurden nur in der HTK-Gruppe keine Gallengangsanomalien vor Anastomosierung beobachtet.

Zusammenfassend deutet sich trotz der anhand ET-DRI-Score und ECD-Kriterien signifikant schlechteren Organqualität und der teilweise signifikant schlechteren Eigenschaften der Transplantatempfänger eine Überlegenheit der HTK-UW-Kombination in der Inzidenz einer HAT, einer ITBL, einer IPF, der Entstehung einer Papillenstenose sowie dem Auftreten von Abstoßungsepisoden an. Die postoperativen Enzymspiegel zeigen verglichen mit den Kontrollgruppen im Trend vergleichbare Werte wobei die ALT als Marker für den frühen Transplantatschaden an Tag 2 und 5 im Trend niedriger ausfällt. Bezüglich Organ- und Patientenüberleben, sowie dem Auftreten einer PNF und Cholangitis ist die Kombination von UW und HTK der alleinigen Verwendung ebenbürtig. Interventionen am hepatobiliären System wie Stentimplantation, Papillotomie und Anlage einer biliodigestiven Anastomose waren in der HTK-UW-Gruppe insgesamt betrachtet am seltensten erfolgt. Dies trifft auch auf Interventionen an den Gefäßen wie beispielsweise die arterielle Thrombektomie zu. Hinsichtlich der Krankenhausverweildauer und somit auch der entstehenden Kosten ist HTK-UW der UW-Lösung ebenbürtig und der HTK-Lösung im Trend überlegen. Zieht man abschließend in Betracht, dass in der Versuchsgruppe signifikant schlechtere Organe eingeschlossen wurden und beachtet man die im Trend teilweise deutlich besseren Ergebnisse, so zeigt sich die sequentielle Kaltperfusion in der Konservierung überlegen. Die in der Arbeit aufgestellten Hypothesen haben sich somit bestätigt.

Während in den letzten 20 Jahren das Patienten- und Organüberleben durch verbesserte Operationstechnik und Fortschritte in der Immunsuppression merklich verbessert werden konnte, wurden in der Konservierungstechnik seit der Entwicklung von UW 1988 nur geringe Fortschritte gemacht. Aktuell ist mit der hypothermen Maschinenperfusion (HMP) ein vielversprechender Ansatz zur Organkonservierung in Entwicklung. Im Vergleich zur statischen Kaltlagerung

erfolgt dabei die pulsatile Perfusion der Leber mit hypothermer oder normothermer Konservierungslösung. In experimentellen Untersuchungen zeigt sich eine Verbesserung im Outcome von marginalen Rattenlebern und ein verbesserter Schutz vor Ischämie- und Reperfusionsschäden.[119-121] Eine Studie, welche aktuell an der Columbia University durchgeführt wird, zeigt bereits vielversprechende Ergebnisse für Organ- und Patientenüberleben, die Inzidenz von PNF und vaskulären Komplikationen. Aufgrund fehlender Erfahrung in der Lebertransplantation beim Menschen stellt die Maschinenperfusion in näherer Zukunft jedoch noch keine Alternative dar, denn ausgedehnte klinische Untersuchungen sind noch in Planung.[122] Die sequentielle Kaltperfusion mit UW und HTK und anschließende Kaltlagerung in UW hingegen ist einfach in der Anwendung und theoretisch bereits jetzt an allen Transplantationszentren verfügbar. Sie vereint die Vorteile der weltweit am häufigsten eingesetzten Konservierungslösungen HTK und UW. Anlässlich der Ergebnisse unserer Untersuchung kommen wir zu dem Schluss, dass die Kombination beider Lösungen eine bessere Konservierung von SCD- und ECD-Organen ermöglicht. Dies könnte den Spenderpool deutlich erweitern. Weitere Studien sind notwendig um diese Annahme zu unterstützen.

---

## 6 Abkürzungsverzeichnis

ALT	- Alanin-Amino-Transferase
AP	- Alkalische Phosphatase
AS	- anastomotische Strikturen
AST	- Aspartat-Amino-Transferase
ATP	- Adenosintriphosphat
BÄK	- Bundesärztekammer
CCC	- cholangiozelluläres Karzinom
COPD	- chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
DCD	- Donation after cardiac death
DGF	- delayed graft function
DRI	- Donor-Risk-Index
EC	- Eurocollins Lösung
ECD	- extended criteria donors (dt.: marginale Organe)
ELTR	- European Liver Transplant Registry
ERCP	- endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie
ET-DRI	- Eurotransplant-Donor-Risk-Index
GGT	- Gamma-Glutamyl-Transferase
HAT	- Thrombose der Arteria hepatica
HCC	- hepatocelluläres Karzinom
HMP	- hypotherme Maschinenperfusion
HTK	- Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
ICAM	- intercellular adhesion molecule
INR	- international normalized ratio
IPF	- initial poor function
IPGF	- initial poor graft function
ITBL	- ischaemic-type biliary lesion
ITS	- Intensivstation
KHK	- koronare Herzkrankheit
LTX	- Lebertransplantation

MELD	- Model of End Stage Liver Disease
MMP	- Matrix-Metallo-Proteinase
MRCP	- Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie
NAS	- nicht-anastomosierende Strikturen
OLT	- orthotopische Lebertransplantation
ORPS	- older recipient prognostic score
PAT	- Pfortaderthrombose
PA	- Pfortader
PDF	- primary dysfunction
PNF	- primary non-function
PPF	- primary poor function
PTA	- perkutane transluminale Angioplastie
PTLD	- posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung
PTC	- perkutane transhepatische Cholangiographie
Re-LTX	- Re-Lebertransplantation
SCD	- standard criteria donors
UNOS	- United Network for Organ Sharing

---

## 7 Literaturverzeichnis

1. Starzl, T.E., et al., *Homotransplantation of the Liver in Humans*. Surg Gynecol Obstet, 1963. **117**: p. 659-76.
2. Starzl, T.E., et al., *Evolution of liver transplantation*. Hepatology, 1982. **2**(5): p. 614-36.
3. *Eurotransplant Fact Sheet*. [Webpage] 31.12.2012 [cited 2013 17.2.2013]; Available from: <http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=factsheet>.
4. *Eurotransplant annual report 2011*, A.R. Arie Oosterlee, Editor 2011, Eurotransplant Foundation. -III., graf., tab.: Leiden. p. 98.
5. Adam, R., et al., *Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study*. Lancet, 2000. **356**(9230): p. 621-7.
6. Duffy, J.P., et al., *Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors*. Ann Surg. **252**(4): p. 652-61.
7. *A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group*. N Engl J Med, 1994. **331**(17): p. 1110-5.
8. Schwartz, M.E., et al., *Initial flush solution for donor liver procurement: lactated Ringers' or UW solution? A randomized, prospective trial*. Transplant Proc, 1991. **23**(1 Pt 2): p. 1554-6.
9. St Peter, S.D., C.J. Imber, and P.J. Friend, *Liver and kidney preservation by perfusion*. Lancet, 2002. **359**(9306): p. 604-13.
10. Li, S., et al., *Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation*. Am J Surg, 1992. **164**(5): p. 536-40.
11. Lopez-Andujar, R., et al., *Comparative prospective study of two liver graft preservation solutions: University of Wisconsin and Celsior*. Liver Transpl, 2009. **15**(12): p. 1709-17.
12. Kukral, J.C., et al., *Hepatic function after canine liver transplantation*. Arch Surg, 1962. **85**: p. 157-65.
13. El-Wahsh, M., *Liver graft preservation: an overview*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007. **6**(1): p. 12-6.

14. Brettschneider, L., et al., *An evaluation of perfusion constituents in liver preservation*. Surg Forum, 1968. **19**: p. 354-6.
15. Collins, G.M., M. Bravo-Shugarman, and P.I. Terasaki, *Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage*. Lancet, 1969. **2**(7632): p. 1219-22.
16. Calne, R.Y., et al., *Liver preservation by single passage hypothermic "squirt" perfusion*. Br Med J, 1972. **4**(5833): p. 142-4.
17. Wall, W.J., et al., *Simple hypothermic preservation for transporting human livers long distances for transplantation. Report of 12 cases*. Transplantation, 1977. **23**(3): p. 210-6.
18. Benichou, J., et al., *Canine and human liver preservation for 6 to 18 hr by cold infusion*. Transplantation, 1977. **24**(6): p. 407-11.
19. Straatsburg, I.H., et al., *Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK, and Celsior*. Transplantation, 2002. **74**(4): p. 458-64.
20. Belzer, F.O. and J.H. Southard, *Principles of solid-organ preservation by cold storage*. Transplantation, 1988. **45**(4): p. 673-6.
21. Kallerhoff, M., et al., *Effects of preservation conditions and temperature on tissue acidification in canine kidneys*. Transplantation, 1985. **39**(5): p. 485-9.
22. Tojimbara, T., et al., *Liver transplantation from non-heart beating donors in rats: influence of viscosity and temperature of initial flushing solutions on graft function*. Liver Transpl Surg, 1997. **3**(1): p. 39-45.
23. Southard, J.H. and F.O. Belzer, *Organ preservation*. Annu Rev Med, 1995. **46**: p. 235-47.
24. Southard, J.H., et al., *Important components of the UW solution*. Transplantation, 1990. **49**(2): p. 251-7.
25. Feng, X.N., X. Xu, and S.S. Zheng, *Current status and perspective of liver preservation solutions*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006. **5**(4): p. 490-4.
26. Moriyasu, K., et al., *Preservation of competent rabbit lung function after 30 hours of storage with a low-potassium dextran solution*. J Heart Lung Transplant, 1995. **14**(1 Pt 1): p. 75-9.

27. Gao, W., et al., *Antiangiogenic agents protect liver sinusoidal lining cells from cold preservation injury in rat liver transplantation*. Gastroenterology, 1997. **113**(5): p. 1692-700.
28. Folkman, J., T. Browder, and J. Palmblad, *Angiogenesis research: guidelines for translation to clinical application*. Thromb Haemost, 2001. **86**(1): p. 23-33.
29. Upadhyaya, G.A. and S.M. Strasberg, *Glutathione, lactobionate, and histidine: cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine/tryptophan/ketoglutarate liver preservation solutions*. Hepatology, 2000. **31**(5): p. 1115-22.
30. Moen, J., et al., *Preservation of dog liver, kidney, and pancreas using the Belzer-UW solution with a high-sodium and low-potassium content*. Transplantation, 1989. **47**(6): p. 940-5.
31. Cooper, J., et al., *UW solution improves duration and quality of clinical liver preservation*. Transplant Proc, 1990. **22**(2): p. 477-9.
32. Pokorny, H., et al., *Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution for organ preservation in human liver transplantation-a prospective multi-centre observation study*. Transpl Int, 2004. **17**(5): p. 256-60.
33. Jamieson, N.V., et al., *Clinical use of UW solution or a simplified liver preservation solution prior to transplantation in 179 human livers, December 1987-July 1989*. Transplant Proc, 1990. **22**(5): p. 2189-90.
34. van der Plaats, A., et al., *Effect of University of Wisconsin organ-preservation solution on haemorrheology*. Transpl Int, 2004. **17**(5): p. 227-33.
35. Jun Mohara, K.O., Hirofumi Tsutsumi, Masahiko Tokumine, Masahiro Aizaki, Izumi Takeyoshi, Susumu Ishikawa und Yasuo Morishita, *Is the UW Solution Adequate as an Initial Flush Solution for Heart Procurement? A Comparative Study of Celsior and UW Solutions* International Journal of Angiology, 2002. **11**(3): p. 150-152.
36. Hauet, T., et al., *Protection of autotransplanted pig kidneys from ischemia-reperfusion injury by polyethylene glycol*. Transplantation, 2000. **70**(11): p. 1569-75.
37. Tullius, S.G., et al., *Accumulation of crystal deposits in abdominal organs following perfusion with defrosted University of Wisconsin solutions*. Am J Transplant, 2002. **2**(7): p. 627-30.

- 
38. Mangus, R.S., et al., *Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution (HTK) and University of Wisconsin solution (UW) in adult liver transplantation*. Liver Transpl, 2006. **12**(2): p. 226-30.
  39. Testa, G., et al., *Histidine-tryptophan-ketoglutarate versus University of Wisconsin solution in living donor liver transplantation: results of a prospective study*. Liver Transpl, 2003. **9**(8): p. 822-6.
  40. Hatano, E., et al., *Hepatic preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in living-related and cadaveric liver transplantation*. Clin Sci (Lond), 1997. **93**(1): p. 81-8.
  41. Rauen, U., et al., *Cold-induced apoptosis of hepatocytes: mitochondrial permeability transition triggered by nonmitochondrial chelatable iron*. Free Radic Biol Med, 2003. **35**(12): p. 1664-78.
  42. schoening, W., *Spendervorbehandlung mit warmer HTK-Lösung im Lebertransplantationsmodell der Ratte reduziert den Ischämie/Reperfusionsschaden*, 2011, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie er Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin: Berlin. p. 76.
  43. Clavien, P.A., P.R. Harvey, and S.M. Strasberg, *Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies*. Transplantation, 1992. **53**(5): p. 957-78.
  44. Raison, J.K., J.M. Lyons, and W.W. Thomson, *The influence of membranes on the temperature-induced changes in the kinetics of some respiratory enzymes of mitochondria*. Arch Biochem Biophys, 1971. **142**(1): p. 83-90.
  45. Ellory, J.C. and J.S. Willis, *Temperature dependence of the cation affinities of the sodium pump in red cells from hibernators and non-hibernators [proceedings]*. J Physiol, 1978. **275**: p. 62P.
  46. McLaren, A.J. and P.J. Friend, *Trends in organ preservation*. Transpl Int, 2003. **16**(10): p. 701-8.
  47. Mueller, A.R., et al., *The release of cytokines, adhesion molecules, and extracellular matrix parameters during and after reperfusion in human liver transplantation*. Transplantation, 1996. **62**(8): p. 1118-26.
  48. Zhang, J.X., D.V. Jones, and M.G. Clemens, *Effect of activation on neutrophil-induced hepatic microvascular injury in isolated rat liver*. Shock, 1994. **1**(4): p. 273-8.
  49. Clemens, M.G., et al., *Remodeling of hepatic microvascular responsiveness after ischemia/reperfusion*. Shock, 1997. **8**(2): p. 80-5.

- 
50. Gao, W., et al., *Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation*. Hepatology, 1998. **27**(6): p. 1652-60.
  51. Sindram, D., et al., *Calpain inhibition prevents sinusoidal endothelial cell apoptosis in the cold ischemic rat liver*. Transplantation, 1999. **68**(1): p. 136-40.
  52. Upadhyaya, A.G., et al., *Evidence of a role for matrix metalloproteinases in cold preservation injury of the liver in humans and in the rat*. Hepatology, 1997. **26**(4): p. 922-8.
  53. Greif, F., et al., *The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation*. Ann Surg, 1994. **219**(1): p. 40-5.
  54. Feng, L., et al., *Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review*. Liver Transpl, 2007. **13**(8): p. 1125-36.
  55. Pirenne, J., et al., *Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation*. Liver Transpl, 2001. **7**(6): p. 540-5.
  56. Spiegel, H.U., et al., *Organ preservation with EC, HTK, and UW, solution in orthotopic rat liver transplantation. Part II. Morphological study*. J Invest Surg, 1999. **12**(4): p. 195-203.
  57. Langrehr, J.M., et al., *[Etiologic factors and incidence of ischemic type biliary lesions (ITBL) after liver transplantation]*. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd, 1998. **115**: p. 1560-2.
  58. Xu, W.H., Q.F. Ye, and S.S. Xia, *Apoptosis and proliferation of intrahepatic bile duct after ischemia-reperfusion injury*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2004. **3**(3): p. 428-32.
  59. Oh, C.K., et al., *Independent predictors for primary non-function after liver transplantation*. Yonsei Med J, 2004. **45**(6): p. 1155-61.
  60. UNOS. *United Network for Organ Sharing*, <http://www.unos.org/>. [Webpage] 2011 [cited 2011; private, non-profit organization that manages the nation's organ transplant system under contract with the federal government].
  61. Chen Hao, X.J., Shen Baiyong, Deng Xiaying, Tao Ran, Peng Chenghong and Li Hongwei, *Initial Poor Graft Dysfunction and Primary Graft Non-Function After Orthotopic Liver Transplantation*, in *Liver Biopsy in Modern Medicine* 2011.

- 
62. Chen, H., et al., *Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation*. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007. **6**(2): p. 141-6.
  63. Gastaca, M., *Extended criteria donors in liver transplantation: adapting donor quality and recipient*. *Transplant Proc*, 2009. **41**(3): p. 975-9.
  64. Barshes, N.R., et al., *Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers*. *Am J Transplant*, 2007. **7**(5): p. 1265-70.
  65. Bundesärztekammer. *Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG*. 2003; Available from: [http://www.afk-organtransplant.de/downloads/Downloads/Organtransplantation\\_Baek.pdf](http://www.afk-organtransplant.de/downloads/Downloads/Organtransplantation_Baek.pdf).
  66. Institut für Labormedizin, k.C.u.P. *Parameter und Referenzwerte*. [cited 2011 20.6.2011]; Available from: [http://zlp.charite.de/service/parameter\\_und\\_referenzwerte/](http://zlp.charite.de/service/parameter_und_referenzwerte/).
  67. Feng, S., et al., *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index*. *Am J Transplant*, 2006. **6**(4): p. 783-90.
  68. Braat, A.E., et al., *The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI*. *Am J Transplant*, 2012. **12**(10): p. 2789-96.
  69. Malinchoc, M., et al., *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts*. *Hepatology*, 2000. **31**(4): p. 864-71.
  70. Botta, F., et al., *MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study*. *Gut*, 2003. **52**(1): p. 134-9.
  71. Wiesner, R., et al., *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(1): p. 91-6.
  72. Sundaram, V., et al., *Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era*. *Liver Transpl*, 2011. **17**(4): p. 428-35.
  73. Neuhaus, P., *Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation / Peter Neuhaus und Robert Pfitzmann*. UNI-MED. Vol. 1. Auflage. 2003, Bremen: UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen, International Medical Publishers (London, Boston). 85.
  74. Moench, C., et al., *Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion*. *Liver Transpl*, 2003. **9**(3): p. 285-9.

- 
75. Aminalai, A., et al., *Morphological investigation of the porcine liver directly following preservation with Euro-Collins, University of Wisconsin and Bretschneider's HTK solution*. Langenbecks Arch Chir, 1992. **377**(2): p. 81-8.
  76. Sakata, J., et al., *Comparison of clinical outcome between histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and cold blood cardioplegic solution in mitral valve replacement*. J Card Surg, 1998. **13**(1): p. 43-7.
  77. Puhl, G., et al., *Low viscosity histidine-tryptophan-ketoglutarate graft flush improves subsequent extended cold storage in University of Wisconsin solution in an extracorporeal rat liver perfusion and rat liver transplantation model*. Liver Transpl, 2006. **12**(12): p. 1841-9.
  78. Puhl, G., et al., *24-h storage of pig livers in UW, HTK, hydroxyethyl starch, and saline solution: is microdialysis an appropriate method for the continuous graft monitoring during preservation?* Transpl Int, 2006. **19**(4): p. 303-9.
  79. Olschewski, P., et al., *Improved microcirculation by low-viscosity histidine- tryptophan-ketoglutarate graft flush and subsequent cold storage in University of Wisconsin solution: results of an orthotopic rat liver transplantation model*. Transpl Int, 2008. **21**(12): p. 1175-80.
  80. Schmitz, V., et al., *Impact of organ preservation using HTK for graft flush and subsequent storage in UW in rat kidney transplantation*. Eur Surg Res, 2006. **38**(4): p. 388-98.
  81. Thethy, S., et al., *Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation*. Clin Transplant, 2004. **18**(6): p. 647-53.
  82. McDonald, V., et al., *Biliary strictures in hepatic transplantation*. J Vasc Interv Radiol, 1991. **2**(4): p. 533-8.
  83. Pascher, A. and P. Neuhaus, *Bile duct complications after liver transplantation*. Transpl Int, 2005. **18**(6): p. 627-42.
  84. Rayya, F., et al., *Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in adult liver transplantation*. Transplant Proc, 2008. **40**(4): p. 891-4.
  85. Canelo, R., N.S. Hakim, and B. Ringe, *Experience with histidine tryptophan ketoglutarate versus University Wisconsin preservation solutions in transplantation*. Int Surg, 2003. **88**(3): p. 145-51.
  86. Mangus, R.S., et al., *Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors*. Liver Transpl, 2008. **14**(3): p. 365-73.

87. Moench, C. and G. Otto, *Ischemic type biliary lesions in histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) preserved liver grafts*. *Int J Artif Organs*, 2006. **29**(3): p. 329-34.
88. Heidenhain, C., et al., *Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation*. *Transpl Int*. **23**(1): p. 14-22.
89. Mahajani, R.V., S.J. Cotler, and M.F. Uzer, *Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after hepatic transplantation*. *Endoscopy*, 2000. **32**(12): p. 943-9.
90. Chahin, N.J., et al., *Long-term efficacy of endoscopic stenting in patients with stricture of the biliary anastomosis after orthotopic liver transplantation*. *Transplant Proc*, 2001. **33**(5): p. 2738-40.
91. Graziadei, I.W., et al., *Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(5): p. 718-25.
92. Rizk, R.S., et al., *Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival*. *Gastrointest Endosc*, 1998. **47**(2): p. 128-35.
93. Rull, R., et al., *Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation*. *Transpl Int*, 2001. **14**(3): p. 129-34.
94. Settmacher, U., et al., *Arterial complications after liver transplantation*. *Transpl Int*, 2000. **13**(5): p. 372-8.
95. Vivarelli, M., et al., *Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors*. *Arch Surg*, 2004. **139**(10): p. 1069-74.
96. Ishigami, K., et al., *Does variant hepatic artery anatomy in a liver transplant recipient increase the risk of hepatic artery complications after transplantation? AJR Am J Roentgenol*, 2004. **183**(6): p. 1577-84.
97. Stange, B.J., et al., *Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2003. **9**(6): p. 612-20.
98. Gunsar, F., et al., *Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2003. **9**(6): p. 605-11.
99. Madalosso, C., et al., *Cytomegalovirus and its association with hepatic artery thrombosis after liver transplantation*. *Transplantation*, 1998. **66**(3): p. 294-7.

100. Drazan, K., et al., *Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT)*. Am Surg, 1996. **62**(3): p. 237-40.
101. Orons, P.D., R. Sheng, and A.B. Zajko, *Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications*. AJR Am J Roentgenol, 1995. **165**(5): p. 1145-9.
102. Sanchez-Bueno, F., et al., *Hepatic artery complications after liver transplantation*. Clin Transplant, 1994. **8**(4): p. 399-404.
103. Karatzas, T., et al., *Vascular complications, treatment, and outcome following orthotopic liver transplantation*. Transplant Proc, 1997. **29**(7): p. 2853-5.
104. Shackleton, C.R., et al., *The impact of microsurgical hepatic arterial reconstruction on the outcome of liver transplantation for congenital biliary atresia*. Am J Surg, 1997. **173**(5): p. 431-5.
105. Zhao, J.C., et al., *Incidence and treatment of hepatic artery complications after orthotopic liver transplantation*. World J Gastroenterol, 2003. **9**(12): p. 2853-5.
106. Langnas, A.N., et al., *Vascular complications after orthotopic liver transplantation*. Am J Surg, 1991. **161**(1): p. 76-82; discussion 82-3.
107. Howard, T.K., et al., *The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient*. Transplantation, 1990. **49**(1): p. 103-7.
108. Erhard, J., et al., *Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) solution versus University of Wisconsin (UW) solution for organ preservation in human liver transplantation. A prospective, randomized study*. Transpl Int, 1994. **7**(3): p. 177-81.
109. Corps, C.L., et al., *Histidine-tryptophan-ketoglutarate and delayed graft function after prolonged cold ischemia*. Transplant Proc, 2009. **41**(9): p. 3567-70.
110. Lange, R., et al., *Hepatocellular injury during preservation of human livers with UW and HTK solution*. Transplant Proc, 1997. **29**(1-2): p. 400-2.
111. Smith, J.O., et al., *Incidence of prolonged length of stay after orthotopic liver transplantation and its influence on outcomes*. Liver Transpl, 2009. **15**(3): p. 273-9.

- 
112. Jain, A., et al., *University of Wisconsin versus histidine-tryptophan-ketoglutarate for tissue preservation in live-donor liver transplantation*. Exp Clin Transplant, 2006. **4**(1): p. 451-7.
  113. Singhal, A., et al., *Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit?* Exp Clin Transplant. **8**(3): p. 196-201.
  114. Cameron, A.M., et al., *Effect of nonviral factors on hepatitis C recurrence after liver transplantation*. Ann Surg, 2006. **244**(4): p. 563-71.
  115. Sanni, A., et al., *Predisposing factors for biliary complications following liver transplantation*. Transplant Proc, 2006. **38**(8): p. 2677-8.
  116. Cohen, J.C., J.D. Horton, and H.H. Hobbs, *Human fatty liver disease: old questions and new insights*. Science. **332**(6037): p. 1519-23.
  117. Chan, E.Y., et al., *Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors*. Liver Transpl, 2008. **14**(5): p. 604-10.
  118. Aloia, T.A., et al., *Analysis of liver transplant outcomes for United Network for Organ Sharing recipients 60 years old or older identifies multiple model for end-stage liver disease-independent prognostic factors*. Liver Transpl. **16**(8): p. 950-9.
  119. Brockmann, J., et al., *Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation*. Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 1-6.
  120. Jain, S., et al., *Improved preservation of warm ischemic livers by hypothermic machine perfusion with supplemented University of Wisconsin solution*. J Invest Surg, 2008. **21**(2): p. 83-91.
  121. Bessems, M., et al., *Improved machine perfusion preservation of the non-heart-beating donor rat liver using Polysol: a new machine perfusion preservation solution*. Liver Transpl, 2005. **11**(11): p. 1379-88.
  122. Guarrera, J.V. and N.A. Karim, *Liver preservation: is there anything new yet?* Curr Opin Organ Transplant, 2008. **13**(2): p. 148-54.

## 8 Erklärung

"Ich, Felix Heinemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Sequentielle Kaltperfusion mit HTK und UW, sowie kalte Lagerung in UW als neue Methode der Organkonservierung im Rahmen der orthotopen Lebertransplantation selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

## **9 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Gero Puhl, für die Überlassung des Themas und meinem Betreuer Dr. med. Wenzel Schöning für die unermüdliche Hilfestellung und seine stets freundliche und aufgeschlossene Art.

Zudem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Peter Neuhaus dafür, dass ich diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen durfte.

Meiner Studienkollegin Anne-Friederike danke ich für die Hilfe bei der formalen Gestaltung der Arbeit.

Meinen Eltern und Großeltern sowie meiner Verlobten Theresa-Katharina danke ich für die immerwährende Unterstützung in allen Lebenslagen und ihren stetigen und bedingungslosen Rückhalt.

## **10 Lebenslauf**

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