

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

DISSERTATION

Die Lebertransplantation als Therapie des Akuten Leberversagens

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Jella Finckbein

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. O. Guckelberger
2. Prof. Dr. med. S. Wolff
3. Priv.-Doz. Dr. med. F. Ulrich

Datum der Promotion: 25.10.2013

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Das akute Leberversagen.....	1
1.1.1 Definition, Ätiologie, Inzidenz.....	1
1.1.2 Therapie, Prognose	3
1.1.3 Modelle zur Einschätzung der Schwere der Leberschädigung	4
1.2 Entwicklung der Lebertransplantation	7
1.3 Aktueller Stand der Lebertransplantation als Therapieform des ALV.....	10
1.4. Komplikationen und Mortalität auf der Warteliste/Optimierungsstrategien.....	14
2. Fragestellung	16
3. Patienten und Methoden	17
3.1. Studiendesign und Datenverarbeitung.....	17
3.2. Auswahl der Patienten und der Spenderorgane zur Lebertransplantation bei ALV	17
3.3. Charakterisierung der Patienten mit LTx bei ALV	18
3.4. Charakterisierung der Spenderorgane	18
3.5. Operatives Management/Technik.....	18
4. Ergebnisse	21
4.1 Mortalität	21
4.1.1. Überleben Patienten/Organe	21
4.1.2. Mortalität prä-/peri-/post LTx und Todesursachen	22
4.1.3 Fünf-Jahres-Überleben nach OP-Intervallen.....	24
4.2. Charakteristika der Patienten mit LTx bei ALV	26
4.2.1. Alter, Geschlecht, Blutgruppe	26
4.3. Charakteristika der Spenderorgane	30
4.3.1. Alter, Geschlecht, Blutgruppe, Todesursache	30
4.4. Ätiologie/Krankheitsgrad der Patienten mit ALV.....	31
4.4.1. Auswertung /Darstellung Ätiologie	31
4.4.2. Laborwerte (Bilirubin, Kreatinin, Quick, pH, Laktat, ALAT, ASAT, Albumin, Ammoniak, Harnstoff)	33
4.4.3. Auswertung /Darstellung der Scores (Child, MELD, BiLE)	45
4.5. Intensivmedizinische Parameter prä-/peri-/post- LTx.....	48
4.5.1. Sekundäre Organversagen	48

4.5.1.1. Niere, Dialyse	48
4.5.1.2. Kreislauf	48
4.5.1.3. Lunge	49
4.5.2. Leberersatzverfahren	50
4.5.3. Ursache/Verbrauch von Blutprodukten	51
4.5.4. Technische Komplikationen, Revisionen	51
4.6. Operations-/Transplantationsdaten.....	52
4.6.1. Intervall zwischen Meldung und Erfolgen der LTx	52
4.6.2. Kalte Ischämiezeit	53
4.6.3. Operationsdauer	53
4.6.4. Initiale Transplantatfunktion	54
4.6.5. Retransplantationen	54
5. Diskussion	56
6. Schlussfolgerung	63
7. Zusammenfassung	64
8. Literaturverzeichnis	67
9. Danksagung	73
10. Lebenslauf	74
11. Eidesstattliche Erklärung.....	75

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abbildungen:

- Abb. 1: Darstellung der 3-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom MELD-Score. Es besteht ein logistisches Wachstum mit einem rapiden Anstieg der Mortalitätsrate ab einem MELD-Wert von 24. (Quelle: [1]) Seite: 5
- Abb. 2: Entwicklung der Anzahl von Lebertransplantationen in Europa in den Jahren 1968-2008. Zwischen den Jahren 1986 und 2007 kam es zu einer Zunahme der durchgeführten Lebertransplantationen um den Faktor 10. (Quelle: European Liver Transplant Registry, www.eltr.org). Seite: 8
- Abb. 3: Am European Liver Transplant Registry nehmen 25 europäische Länder teil. Dargestellt sind die teilnehmenden Länder, sowie die Anzahl der bis 2008 in den jeweiligen Ländern durchgeführten Transplantationen. (Quelle: www.eltr.org) Seite: 10
- Abb. 4: Diagnosen, die in Europa zur Lebertransplantation führten und deren Häufigkeiten im Gesamtkollektiv. Die Lebercirrhose ist mit 58% die häufigste zu einer Lebertransplantation führende Primärerkrankung. 9% der Transplantationen erfolgen aufgrund eines akuten Leberversagens. (Quelle: www.eltr.org) Seite: 11
- Abb. 5: Entwicklung der 10-Jahres-Überlebensrate nach LTx in Abhängigkeit zum Jahr der Transplantation. Zu erkennen ist eine stetige Zunahme der Überlebensraten. (Quelle: www.eltr.org). Seite: 12
- Abb. 6: Darstellung der 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit zur Diagnose, die zur LTx führte in den Jahren 1/1988 bis 12/2008. Die Überlebensrate der Patienten, die aufgrund eines Tumors operiert wurden, ist mit 45% am geringsten. Bei ALV als Primärdiagnose beträgt die Rate 58%, bei Lebercirrhose 62%. (Quelle: www.eltr.org). Seite: 13

- Abb. 7: Darstellung des Gesamtkollektivs der HU-gemeldeten Patienten und deren Behandlung mit prozentualem Anteil und Überlebensangabe. 93% der HU-gemeldeten Patienten wurden lebertransplantiert, 3% überlebten ohne LTx, 73% der gemeldeten Patienten überlebte mindestens 1-Jahr nach LTx. 6% der gemeldeten Patienten verstarben auf der Warteliste, 16% während der LTx oder innerhalb eines Jahres nach erfolgter LTx. Seite: 22
- Abb. 8: Darstellung der 5-Jahres-Überlebensfunktion, aufgeteilt nach Zeitintervallen. Die Raten liegen zwischen 91% und 65%. Statistisch signifikante Differenzen bestehen nicht. Seite: 25
- Abb. 9: Geschlechterverteilung der an ALV erkrankten und zur Lebertransplantation gemeldeten Patienten. 79 Patienten des Gesamtkollektivs sind weiblich, 35 männlich. Seite: 26
- Abb. 10: Einjahresüberlebensfunktion nach dem Geschlecht der Patienten aufgeteilt. Hieraus ergab sich keine statistische Signifikanz bezüglich des Überlebens (Log Rank-Test= 0,09, df=1, p=0,76). Seite: 27
- Abb. 11: Darstellung der 5-Jahres-Überlebensfunktion, aufgeteilt nach Geschlecht der Patienten. Es besteht kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten der weiblichen und der männlichen Gruppe. Seite: 28
- Abb. 12: Aufteilung des Patientenkollektivs nach Blutgruppen- und Rhesusfaktorzugehörigkeit. Eine Korrelation mit dem Auftreten eines ALV und Überleben dessen besteht nicht. Die Häufigkeiten entsprechen der Normalverteilung der Region. Seite: 29
- Abb. 13: Darstellung der Todesursache der Organspender mit prozentualem Anteil am Spenderkollektiv. Schädel-Hirn-Trauma und Subarachnoidalblutung waren die Todesursachen und 85% der Organspender. Seite: 30
- Abb. 14: Diagnosen, die zum akuten Leberversagen führten und deren prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv. Die häufigste Ursache des ALV stellt in diesem Kollektiv die Virushepatitis dar mit einem Anteil von 40%, gefolgt von ALV aufgrund von Intoxikationen mit einem Anteil von 19%. Seite: 32

- Abb. 15: Darstellung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Virushepatitiden, die zum ALV führten. Führend ist hier die Hepatitis B Virusinfektion mit einem Anteil von 52%. Seite: 32
- Abb. 16: Darstellung des Verlaufs der Bilirubin-Werte der überlebenden und der gestorbenen Patienten im Median. Die Werte differieren über den gesamten Zeitraum nicht signifikant. Seite: 34
- Abb. 17: Darstellung des Verlaufs der Kreatinin-Werte im Median. Die Mediane der gestorbenen Patienten liegen stetig höher als die der überlebenden mit statistisch signifikanten Unterschieden am ersten und siebten postoperativen Tag (* $p = 0,039$. ** $p = 0,032$). Seite: 35
- Abb. 18: Darstellung des Verlaufs der Quick-Werte im Median. Am siebten postoperativen Tag lässt sich ein signifikant höherer Wert der überlebenden Patienten erkennen mit ** $p = 0,002$. Seite: 36
- Abb. 19: Darstellung des Verlaufs der pH-Werte im Median. Es ergibt sich hier kein Unterschied zwischen der Gruppe der verstorbenen Patienten und der der überlebenden. Seite: 37
- Abb. 20: Darstellung des Verlaufs der Lactat-Werte im Median. Aus den Werten ergibt sich keine statistische Relevanz. Seite: 38
- Abb. 21: Darstellung des Verlaufs der ALAT-Werte im Median. Die Höhe der Werte am ersten und dritten postoperativen Tag korreliert signifikant mit dem Überleben (* $p = 0,002$. ** $p = 0,037$). Seite: 39
- Abb. 22: Darstellung des Verlaufs der ASAT-Werte im Median. Die Höhe der ersten postoperativen Tages korreliert signifikant mit dem Überleben mit * $p = 0,007$. Seite: 40
- Abb. 23: Darstellung des Verlaufs der Albumin-Werte im Median. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Werten beider Gruppen. Seite: 41
- Abb. 24: Darstellung des Verlaufs der Ammoniak-Werte im Median. Die Höhe der Werte am ersten postoperativen Tag korreliert signifikant mit dem Überleben (* $p = 0,002$). Seite: 42

- Abb. 25: Darstellung des Verlaufs der Harnstoff-Werte im Median. Im gesamten Zeitraum ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Gruppen, wobei hier die Mediane der überlebenden Patienten präoperativ und am ersten, siebten und 15. postoperativen Tag signifikant niedriger sind als die der gestorbenen Patienten. (* p = 0,012. ** p = 0,021. *** p = 0,001. **** p = 0,002). Seite: 43
- Abb. 26: Darstellung der ROC-Kurven der präoperativen Laborwerte. Seite: 44
- Abb. 27: Darstellung des Verlaufs der MELD-Werte im Median. Es ergeben sich für den gesamten Zeitraum signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Mediane der MELD-Werte der gestorbenen Patienten stetig über denen der überlebenden liegen mit *p = 0,012. ** p = 0,013. *** p = 0,022. Seite: 45
- Abb. 28: Darstellung des Verlaufs der BiLE-Werte im Median. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den Werten beider Gruppen. Seite: 45
- Abb. 29: Darstellung der ROC-Kurven des MELD-, BiLE-und Child-Pugh-Scores. Seite: 47
- Abb. 30: Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die präoperativ organ- oder kreislaufunterstützende Verfahren bedurften. Schon präoperativ waren 35% der Patienten beatmungspflichtig. Seite: 49
- Abb. 31: Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die postoperativ organ- oder kreislaufunterstützende Verfahren bedurften. 80% der Patienten waren katecholaminpflichtig, 72% beatmungspflichtig. Seite: 50
- Abb. 32: Darstellung der Wartezeit auf ein Spenderorgan nach erfolgter HÜ-Meldung. Für 54% der Patienten war innerhalb von zwei Tagen nach der Meldung ein Organ verfügbar. Seite: 52
- Abb. 33: Vergangene Zeit zwischen Entnahme und Reperfusion der Lebern in Minuten. Eine Reperfusion erfolgte bei 90% der Organe innerhalb von 12h. Seite: 53
- Abb. 34: Darstellung des Anteils der Patienten, die innerhalb der ersten vierzehn Tage nach der primären LTx retransplantiert wurden. Von diesem Kollektiv verstarben 64,3% innerhalb von vier Monaten nach der ersten Transplantation. Seite: 55

Tabellen:

- Tabelle 1: Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation zur Abschätzung der Leberfunktion und der 1-Jahresüberlebenstate bei zirrhotischen Erkrankungen.
(Quelle: Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64) Seite: 5
- Tabelle 2: Bis Dezember 2006 Eurotransplant-Kriterien zur Beschreibung der Dringlichkeit der LTx. (Quelle: www.eurotransplant.org) Seite: 15
- Tabelle 3: Tabelle der innerhalb des ersten postoperativen Jahres verstorbenen Patienten mit Nennung deren Charakteristika, Diagnose, Überlebensdauer, Todesursache und den Charakteristika der zugehörigen Spenderorgane. Seite 23
- Tabelle 4: Statistische Auswertung der Patientencharakteristika mittels Cox-Regressionen. Eine Abhängigkeit zwischen Überleben und Geschlecht sowie Blutgruppe besteht nicht. Seite: 29
- Tabelle 5: Statistische Auswertung der Spendercharakteristika mittels Cox-Regressionen. Es ergibt sich keine statistische Relevanz zwischen dem Überleben und den Spendercharakteristika oder der Blutgruppen- und Geschlechtergleichheit zwischen Organspender und –empfänger. Seite: 31
- Tabelle 6: Statistische Auswertung der Ätiologie mittels Cox-Regression. Es ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Risiko zu versterben und der Ätiologie Intoxikation. Das Risiko ist hier um das 4,8-fache erhöht. Seite: 33
- Tabelle 7: Statistische Auswertung der präoperativen Laborwerte mittels multivariater logistischer Regression. Eine statistische Signifikanz ergibt sich schon präoperativ für Harnstoff als Parameter zur Einschätzung des Überlebens. Seite: 44
- Tabelle 8: Statistische Auswertung der Krankheitsgrad-Scores mittels bivariater logistischer Regression. Als einziger signifikanter Score zeigt sich hier der MELD-Score zur Prädiktion des Überlebens post LTx. Seite: 46

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

a	Jahre
A.	Arteria
ALAT/GPT	Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ALV	Akutes Leberversagen
ASAT/GOT	Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BiLE	Bilirubin-Lactat-Etiology-Score
Child-Score/CTP	Child-Turcotte-Pugh-Score
CVVH	kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CVVHDF	kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
d	Tage
df	Freiheitsgrad, degree of freedom
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELTR	European Liver Transplant Registry
FFP	fresh frozen plasma
h	Stunden
HA	Humanalbumin
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HD	Hämodialyse
HE	hepatische Enzephalopathie
HIV	human immunodeficiency virus
HRS	hepatorenales Syndrom
HU	hohe Dringlichkeit, high urgency
ICU	Intensivstation, Intensive Care Unit
INR	International Normalized Ratio
KCC	King's College Criteria
LTx	Lebertransplantation
M.	Morbus

MELD	Model for End-Stage Liver Disease
min	Minute
oLT(x)	orthotope Lebertransplantation
OP	Operation
OR	Odds Ratio
Rh	Rhesusfaktor
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Relatives Risiko
TK	Thrombozytenkonzentrat
UF	Ultrafiltration
V.	Vena

1. Einleitung

1.1 Das akute Leberversagen

1.1.1 Definition, Ätiologie, Inzidenz

Der Begriff des akuten Leberversagens (ALV) beschreibt den Zustand einer schweren akuten Leberschädigung mit eingeschränkter Synthese-/Detoxifikationsfunktion und einer meist progredienten Enzephalopathie bei Patienten, die zuvor entweder eine unauffällige Leberfunktion und/oder eine kompensierte Lebererkrankung hatten. Historisch wurden unterschiedliche Definitionen bezogen auf den zeitlichen Verlauf des ALV vorgeschlagen:

1. Die Entstehung einer Enzephalopathie innerhalb von acht Wochen nach dem Eintreten von Symptomen bei einem Patienten mit vorher gesunder Leber [2].
2. Das Auftreten einer Enzephalopathie innerhalb von zwei Wochen nach Entstehung eines Ikterus bei einem Patienten, auch wenn bei diesem zuvor eine Leberdysfunktion bekannt war [3].

Die Diagnose von Patienten, die eine rapide Verschlechterung der Leberfunktion mit der Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie (HE) innerhalb von sechs Monaten haben, die allerdings nicht in die oben genannten Zeitintervalle fallen, wird als subakutes Leberversagen bezeichnet. Akutes und subakutes Leberversagen unterscheiden sich in ihrem klinischen Erscheinungsbild und der Prognose. Das cerebrale Ödem beispielsweise ist weitverbreitet bei akutem Leberversagen und selten bei subakutem Leberversagen anzutreffen, während Nierenversagen und portale Hypertension häufiger bei subakuten Verlaufsformen zu beobachten sind [4].

Ätiologisch lässt sich das akute Leberversagen auf eine Vielzahl von Ursachen zurückführen, von denen die virale und die toxininduzierte Hepatitis die verbreitetsten sind. Die Häufigkeit der verschiedenen Ursachen variiert mit der geographischen Region.

Eine Studie in den USA zeigte, dass zwischen 1998 und 2001 die häufigste Ursache des akuten Leberversagens Acetaminophenüberdosierung war (39 %), gefolgt von unbekannter Ursache (17 %), idiosynkratischer Medikamentenreaktion (13 %) und viraler Hepatitis A oder B (12 %) [5]. Von 1014 Patienten des King's College Hospital in Großbritannien hatten 57 % ein durch Acetaminophen induziertes akutes Leberversagen, während lediglich 9 % auf Hepatitis B oder D zurückzuführen waren [6] [7]. Im Gegensatz dazu steht, dass von 502

Patienten des Hospital Beaujon in Frankreich mit gleicher Diagnose zwischen 1972 und 1990 45 % auf Hepatitis B oder D zurückzuführen waren und 2 % auf Paracetamolintoxikation [6].

Hepatitis Viren:

Obwohl Hepatitis A die häufigste Form der akuten viralen Hepatitis ist, führt sie selten zu einem akuten Leberversagen. Die wahrscheinlich häufigste virale Ursache des akuten Leberversagens ist die Infektion mit dem Hepatitis B Virus (HBV) [6] [8]. Hepatitis C Viren (HCV) sind eine weitere, allerdings äußerst selten zum akuten Leberversagen führende Ursache. Andere virale Ätiologien des akuten Leberversagens beinhalten das Hepatitis Delta Virus als Co- oder Superinfektion der Hepatitis B, des weiteren sind Hepatitis E Viren besonders bei schwangeren Frauen in Endemiegebieten beschrieben [9], darüber hinaus auch Epstein-Barr-, Cytomegalie-, Herpes simplex- und Varizella zoster Viren.

Toxine:

Acetaminophen ist (abhängig von der Region) das weitverbreitetste mit akutem Leberversagen assoziierte Toxin, wobei diese Fälle häufig auf intendierte Suizide zurückzuführen sind. Allerdings können auch therapeutische Dosen zu einem akuten Leberversagen führen, insbesondere bei Patienten mit einer vorbestehenden Lebererkrankung, einer durch Alkoholabusus induzierten Leberdysfunktion oder gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die Cytochrom P 450 induzieren wie beispielsweise Antikonvulsiva. Des weiteren sind verschiedene Medikamente wie Phenprocoumon, Halothan und Rofecoxib, sowie Ecstasy und Amanita phalloides als mögliche Ursachen zu nennen.

Vaskuläre Ursachen:

Portalvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, veno-occlusive Erkrankungen und ischämische Hepatitis sind als vaskuläre Ursachen des akuten Leberversagens bekannt.

Metabolische Ursachen:

Morbus Wilson, akute Schwangerschaftsfettleber und Reye-Syndrom können ein akutes Leberversagen auslösen.

Die Ursache des akuten Leberversagens kann bei ungefähr 60-80 % der Fälle ermittelt werden. Die Kenntnis der zugrunde liegenden Erkrankung kann wichtige Einflüsse auf die

Behandlung ausüben, die Prognose beeinflussen oder zu genetischer Beratung und Screening der betroffenen Familie führen.

Die Häufigkeit von akutem Leberversagen in Deutschland wird derzeit mit 100-150 Fällen/Jahr angegeben, die Mortalität beträgt 1,5-3,5/1.000.000. Die Letalität des ALV beträgt jedoch ungefähr 50%.

1.1.2 Therapie, Prognose

Derzeit liegt in den USA die Überlebensrate des ALV bei ca. 70%, wobei 45% der Patienten mit konservativer Therapie überleben, 25% mit Lebertransplantation und ca. 30% der Patienten sterben ohne Transplantation. Höhere Raten von spontaner Besserung (56%) und Transplantation (31%) und eine niedrigere Mortalitätsrate (13%) sind bei Kindern zu finden [10].

Bei Patienten, die ohne Transplantation überleben, kommt es in der Regel zur Restitutio ad integrum.

Die einzige Therapie, die nachweislich das Ergebnis eines nicht konservativ beherrschbaren ALV positiv beeinflusst, ist die orthotope Lebertransplantation (oLTx), welche mit 1-Jahres-Überlebensraten von über 80 Prozent einhergeht [4] [11]. Die Entscheidung für eine Transplantation hängt ab von der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Besserung, die nicht durch einzelne Faktoren vorherbestimmt werden kann.

Die Prognose von Patienten mit akutem Leberversagen hängt von den diagnosebezogenen Komplikationen ab. Diese reichen von einem cerebralen Ödem, Nierenversagen, Hypoglykämie, metabolischer Azidose, Sepsis und Koagulopathie bis hin zu einem Multiorganversagen. Alle Patienten mit einem akuten Leberversagen sollten daher in ein Lebertransplantationszentrum transferiert werden.

Die wichtigsten Variablen, um den Verlauf eines akuten Leberversagens einzuschätzen, scheinen der Grad der Enzephalopathie, das Alter und die zugrunde liegende Ursache zu sein, wobei ein geringer Grad der Enzephalopathie und Patienten mit einem Alter zwischen 10 und 40 Jahren eine größere Wahrscheinlichkeit für spontane Besserung haben [12]. Die Kenntnis der Ursache ermöglicht gegebenenfalls eine gezielte Behandlung. Die Ätiologie des ALV ist bei ca. 18% der Erwachsenen und bei 50% der pädiatrischen Patienten nicht zu bestimmen. Bei bekannter Ätiologie besteht eine gute Prognose bei Paracetamolintoxikation, Hepatitis A und

Ischämie von ca. 60% spontanem Überleben, eine schlechte Prognose bei drogeninduziertem ALV, Hepatitis B und unbekannter Ursache von ca. 25% Spontanüberleben [10].

Weitere Faktoren, denen eine Bedeutung zuzukommen scheint, die allerdings noch nicht genauer bestimmt wurde, sind die Prothrombinzeit, die Bilirubinkonzentration im Serum, der arterielle pH-Wert, der arterielle Lactatwert, das Verhältnis von gesamtem zu gebundenem Bilirubin und die arterielle Ammoniakkonzentration [13] [14] [15].

1.1.3 Modelle zur Einschätzung der Schwere der Leberschädigung

Die Lebertransplantation ist für Patienten mit ALV mit ersichtlich infauster Prognose die einzige Möglichkeit, die Überlebensrate zu verbessern. Die Indikation ist gegeben, wenn die Wahrscheinlichkeit des Spontanüberlebens weniger als 20% beträgt. Verschiedene Modelle sind derzeit gebräuchlich, um die Notwendigkeit einer Lebertransplantation einzuschätzen [13] [16].

Die zwei am häufigsten angewendeten Einschätzungsmethoden für die Schwere einer Lebererkrankung und die Überlebenswahrscheinlichkeit sind die Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation (CTP) und das Model for End-stage Liver Disease (MELD) [1], der seit Einführung zu einer Reduktion der Mortalitätsrate auf der Warteliste geführt hat [17] [18], allerdings unklare Aussagefähigkeit über das Überleben nach der Lebertransplantation (LTx) zu haben scheint [19] [20]. Anhand der Höhe des MELD-Scores lässt sich die 3-Monatsmortalitätsrate abschätzen (siehe Abb. 1). Er wird durch folgende Formel berechnet:
$$\text{MELD} = 3.8 \times \log_e(\text{Bilirubin mg/dl}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 9.6 \times \log_e(\text{Serumkreatinin mg/dl}) + 6.4.$$

MELD-Score

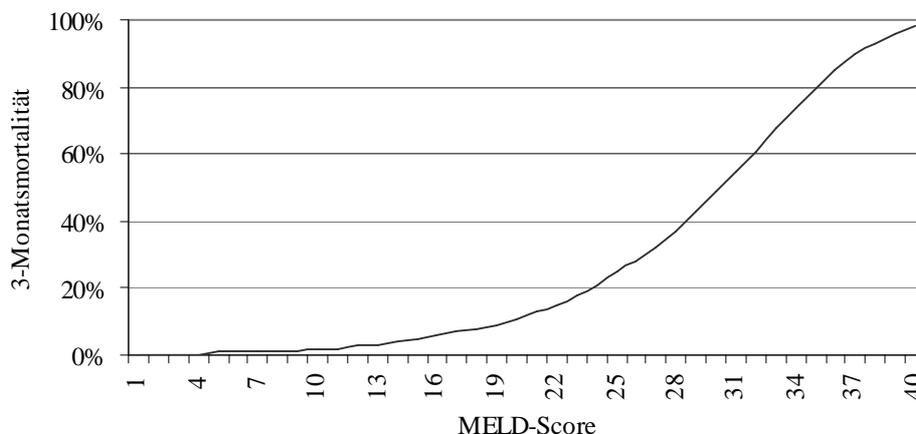


Abb. 1: Darstellung der 3-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Wert des MELD-Scores. Es besteht ein logistisches Wachstum mit einem rapiden Anstieg der Mortalitätsrate ab einem MELD-Wert von 24.

(Quelle: [1])

Vor allem bei zirrhotischen Erkrankungen wird zur Abschätzung die Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation herangezogen (siehe Tabelle 1).

PUNKTEZAHL	STADIUM	LEBERFUNKTION	1-JAHRESÜBERLEBENSRATE
Bis 7 Punkte	A	gute Leberfunktion (Child A)	ca. 100 %
8-10 Punkte	B	mäßige Leberfunktion (Child B)	ca. 85%
> 11 Punkte	C	geringe Leberfunktion (Child C)	ca. 35%

Tabelle 1: Child-Turcotte-Pugh-Klassifikation zur Abschätzung der Leberfunktion und der 1-Jahresüberlebensrate bei zirrhotischen Erkrankungen.

(Quelle: Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64)

Weitere Modelle fokussieren auf den generellen Gesundheitszustand wie beispielsweise das APACHE III- System (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System), während andere krankheitsspezifischer sind wie die King's College Kriterien (KCC), die entwickelt wurden an einer Kohorte von 588 Patienten mit ALV in den Jahren 1973 bis 1985. Die Ergebnisse wurden unterteilt bezüglich ALV aufgrund von Acetaminophenintoxikation und

anderer Ursachen und dementsprechend Empfehlungen für eine Therapie mittels Lebertransplantation aufgestellt.

Eine Lebertransplantation wird entsprechend der King's College Kriterien empfohlen

1. bei acetaminopheninduziertem ALV, wenn der arterielle pH < 7,3 ist oder alle drei folgenden Parameter zutreffen: Prothrombinzeit > 100 sec (= Quick < 7 % bzw. INR > 6,7), Kreatinin > 300 mmol/l, Encephalopathie III. oder IV. Grades.
2. bei ALV anderer Ursachen, wenn die Prothrombinzeit > 100 sec (= Quick < 7 % bzw. INR > 6,7) ist oder mindestens drei der folgenden Parameter zutreffen: ungünstige Ätiologie, kryptogene Hepatitis, Halothan-Hepatitis, Medikamententoxizität, Ikterus mehr als 7 Tage vor Encephalopathie, Alter < 10 Jahre oder > 40 Jahre, Prothrombinzeit > 50 sec (= Quick < 15 % bzw. INR > 4), Serum Bilirubin > 300 mmol/l. [12].

oder entsprechend der Clichy Kriterien bei

HE III. oder IV. Grades und

Faktor V

< 30% (wenn Patient älter als 30 Jahre)

< 20% (wenn Patient jünger als 30 Jahre).

Ein weiterer im Jahre 2008 entwickelter Score zur Einschätzung der Prognose bei ALV ist der Bilirubin-Lactat-Etiology- (BiLE-) Score. Er wird berechnet durch folgende Formel:

Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$) + Lactat (mmol/l)

+ 4 bei ALV unbekannter Ursache, aufgrund eines Budd-Chiari-Syndroms oder Phenprocoumonintoxikation

- 2 bei Acetaminophenintoxikation

+ 0 bei ALV aufgrund anderer Etiologie

Der cut-off Wert wurde auf > 6,9 festgelegt. In einer Studie der Universitätskliniken von Hannover und Leipzig erwies sich der in diesem Rahmen entwickelte BiLE-Score als überlegen gegenüber dem MELD-Score und der KCC [21].

1.2 Entwicklung der Lebertransplantation

Die ersten tierexperimentellen Arbeiten zur Lebertransplantation begannen Ende der 50er Jahre mit C. S. Welch und J. A. Cannon [22] [23].

Im März 1963 versuchte der Chirurg Thomas Starzl in Denver, Colorado zum ersten Mal, einem Kind mit Gallengangsatresie die Leber eines an einem Hirntumor verstorbenen Kindes zu implantieren [24]. Leider blieb dieser erste Versuch erfolglos und das Kind verstarb noch während der Operation. Aber bereits zwei Monate später erfolgte dann die erste erfolgreiche Lebertransplantation: der Patient überlebte siebeneinhalb Tage. Ein dritter Patient überlebte noch im gleichen Jahr 22 Tage. 1967 transplantierte Starzl ein Kind, das vierhundert Tage überlebte. Ein Jahr später wurde in Bonn von Alfred Gütgemann die erste Leber in Deutschland transplantiert [25].

Die Möglichkeiten der Immunsuppression waren bis zum Ende der 70er Jahre auf die Kombination von Azathioprin, Kortikosteroiden und Antilymphozytenglobulin beschränkt. Unterstützend wurde die Drainage des Ductus thoracicus eingesetzt. In der Regel überlebten dreißig Prozent der lebertransplantierten Patienten ein Jahr [26]. Mit der klinischen Einführung von Cyclosporin A Anfang der 80er Jahre konnte die 1-Jahresüberlebensrate mehr als verdoppelt werden [27].

Cyclosporin A wurde erstmals 1976 von Jean Francois Borel, Leiter der mikrobiologischen Abteilung der Firma Sandoz (heute Novartis), im Auftrag des Krebsforschungsspezialisten Hartmann Stähelin vorgestellt. Die Mikrobiologen der Firma hatten aus einer norwegischen Bodenprobe einen Pilz isoliert, der ein Stoffwechselprodukt enthielt, das sich in Tierversuchen 1972 als wirksames Immunsuppressivum erwies.

Im Jahre 1977 wurde Roy Calne in Cambridge auf Cyclosporin A aufmerksam und lies die Wirkung mit hervorragendem Ergebnis in Tierversuchen überprüfen. Allerdings stellte sich bei der klinischen Überprüfung heraus, dass das Medikament nierenschädliche Nebenwirkungen hat, die über Dosisverminderung zu beherrschen sind. 1978 führte Calne Cyclosporin A in Cambridge klinisch ein [28]. 1982 wurde das Medikament offiziell in die weltweit gültige Liste der Immunsuppressiva aufgenommen.

Die Anwendung von Cyclosporin A verbesserte auf breiter Basis die Erfolgsraten aller Organtransplantationen und die Überlebensraten der Patienten stiegen deutlich an. Besonders erfolgreich war der Einsatz bei Lebertransplantationen. Die Zahl der frühen akuten

Abstoßungen verringerte sich von 80 % auf 40 %. Die Ein-Jahres-Überlebensrate verdoppelte sich auf 70 %.

Im Jahre 1983 wurde anlässlich einer Consensus Development Conference in den USA festgehalten, dass die Lebertransplantation die experimentelle Phase verlassen habe und zu einer therapeutischen Option gereift sei [29].

Entwicklung der Lebertransplantation in Europa

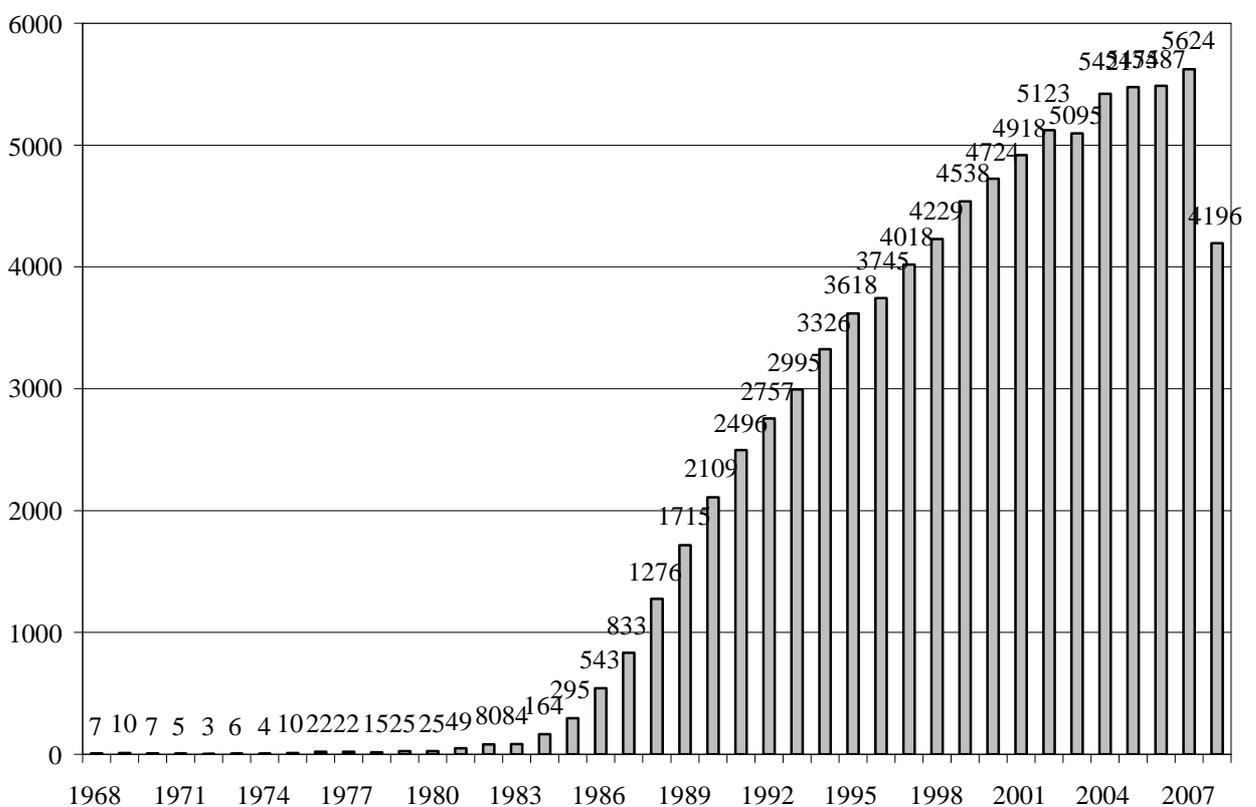


Abb. 2: Entwicklung der Anzahl von Lebertransplantationen in Europa in den Jahren 1968-2008. Zwischen den Jahren 1986 und 2007 kam es zu einer Zunahme der durchgeführten Lebertransplantationen um den Faktor 10.
(Quelle: European Liver Transplant Registry, www.eltr.org).

So war noch zu Beginn der 80er Jahre die Lebertransplantation die letzte therapeutische Option für Patienten mit einer Lebererkrankung im Endstadium, was die Langzeitprognose aufgrund der präoperativen Morbidität schlechter ausfallen ließ als bei den meisten der heute transplantierten Patienten [30]. Die Entstehung vieler Transplantationszentren weltweit in den 80er Jahren und eine enorme Zunahme an transplantierten Lebern, beispielsweise in den USA

von 184 im Jahre 1980 auf 3056 im Jahre 1992, sind Zeichen der voranschreitenden Entwicklung [31] (siehe Abb. 2).

1.3 Aktueller Stand der Lebertransplantation als Therapieform des ALV

Seit der ersten Lebertransplantation am Menschen durch Thomas Starzl 1963 hat sich die oLT zu einem erfolgreichen chirurgischen Therapiekonzept bei fortgeschrittener terminaler Leberinsuffizienz und konservativ nicht beherrschbarem akuten Leberversagen entwickelt [32]. Bis heute wurden weltweit an über 250 Transplantationszentren mehr als 100.000 oLT durchgeführt, davon über 68.000 in Europa [33] und im Zeitraum 1968 bis 2005 gut 10.000 in Deutschland.

Das European Liver Transplant Registry (ELTR) wurde 1985 gegründet, um einen Austausch der Ergebnisse von Lebertransplantationen in Europa zu erleichtern. Derzeit nehmen 143 Lebertransplantationszentren in 25 europäischen Ländern am ELTR teil (siehe Abb. 3).

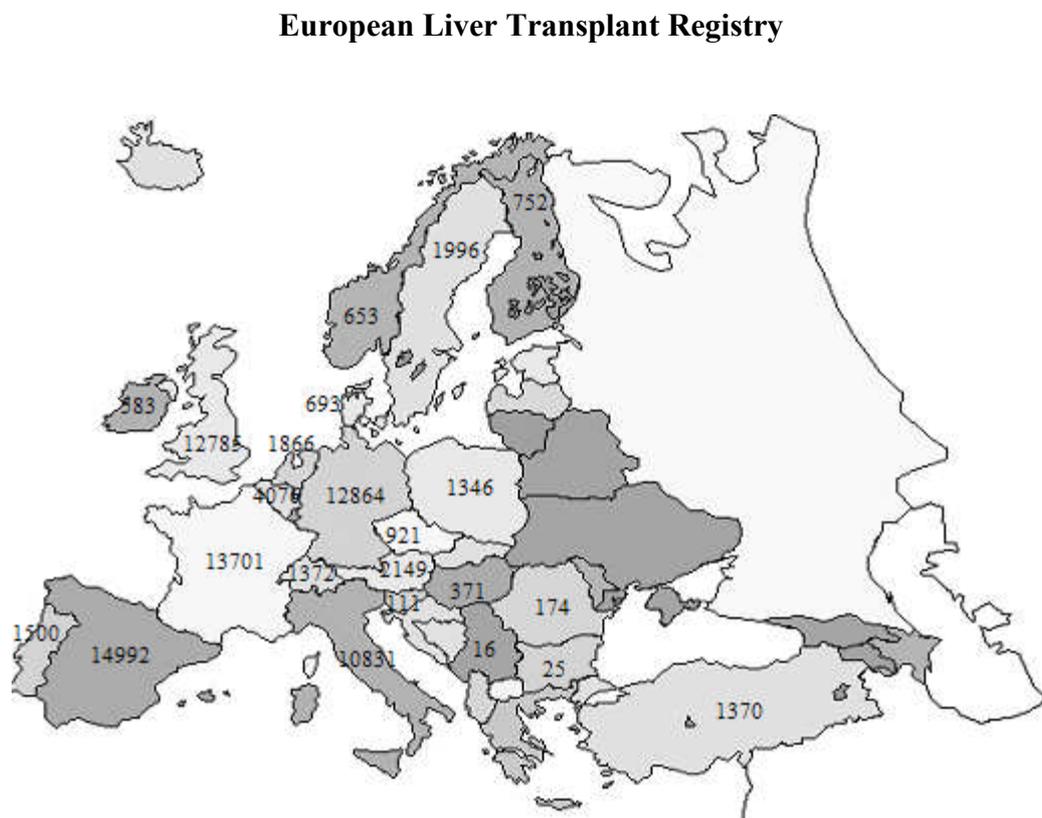


Abb. 3: Am European Liver Transplant Registry nehmen 25 europäische Länder teil. Dargestellt sind die teilnehmenden Länder, sowie die Anzahl der bis 2008 in den jeweiligen Ländern durchgeführten Transplantationen.
(Quelle: www.eltr.org)

Gemäß der Daten des ELTR werden in Europa 9 % der Lebertransplantationen aufgrund eines akuten Leberversagens durchgeführt. Als Hauptursache für die Notwendigkeit der

Durchführung einer LTx gilt die Leberzirrhose, verantwortlich für 58% der Transplantationen, gefolgt von Lebertumoren mit einer Rate von 13% (s Abb. 4). Unter sonstige Erkrankungen fallen Budd-Chiari n=587, benigne Lebertumore und polyzystische Erkrankungen n=666, parasitäre Erkrankungen n=57 und andere Lebererkrankungen n=542.

Zur Transplantation führende Primärerkrankung

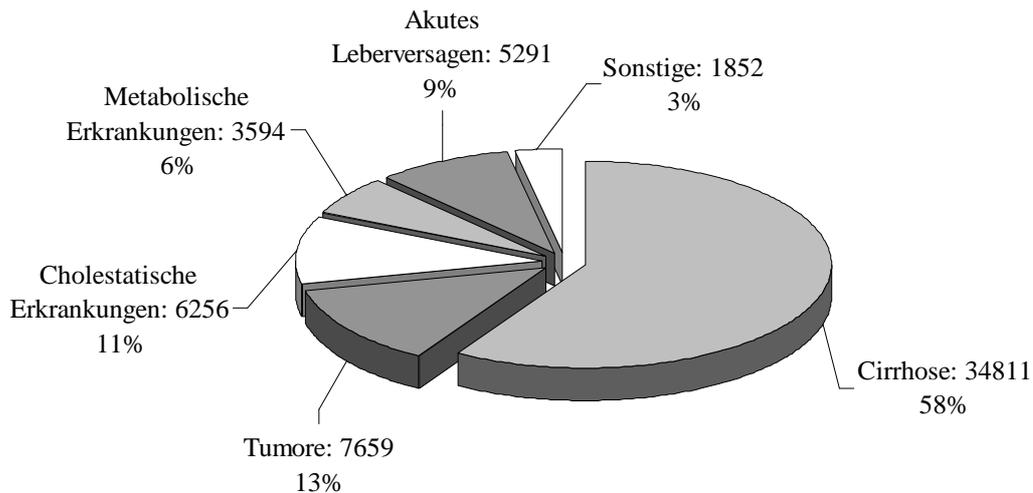


Abb. 4: Diagnosen, die in Europa zur Lebertransplantation führten und deren Häufigkeiten im Gesamtkollektiv. Die Lebercirrhose ist mit 58% die häufigste zu einer Lebertransplantation führende Primärerkrankung. 9% der Transplantationen erfolgen aufgrund eines akuten Leberversagens.
(Quelle: www.eltr.org)

Das 10-Jahres-Überleben der Patienten ist seit der ersten Lebertransplantation stetig gestiegen von 18 % bei den vor 1985 durchgeführten Transplantationen auf 57 % bei Transplantationen, die zwischen 1990 und 1994 stattfanden (siehe Abb.5). Als Gründe dafür sind Optimierung des perioperativen Managements [34] [35] [36] die konsequente Durchführung von Infektprophylaxen [37] [38] [39], spezielle supportive Therapiemaßnahmen in der Intensivmedizin, bessere Aufbewahrungs- und Transportmöglichkeiten des Transplantates und Weiterentwicklung der Immunsuppression zu nennen.

Überleben in Abhängigkeit zum Jahr der Transplantation

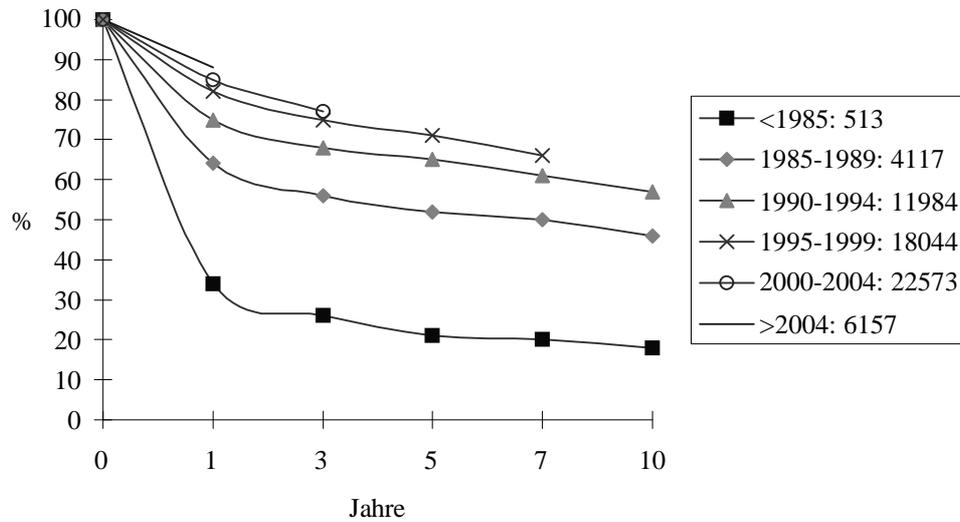


Abb. 5: Entwicklung der 10-Jahres-Überlebensrate nach LTx in Abhängigkeit zum Jahr der Transplantation. Zu erkennen ist eine stetige Zunahme der Überlebensraten.
(Quelle: www.eltr.org).

In der Notfallsituation des akuten Leberversagens sind die Erfolgsaussichten aufgrund der bevorstehenden Komplikationen durch den Leberausfall verständlicherweise unmittelbar postoperativ reduziert (ca. 60 %), langfristig ergibt sich jedoch ein stabiler Verlauf mit einer äußerst geringen Mortalitätsrate, ähnlich der der gesunden Bevölkerung, wodurch eine 10-Jahres-Überlebensrate von 58 % zustande kommt (siehe Abb. 6).

Überleben in Abhängigkeit zur Primärerkrankung

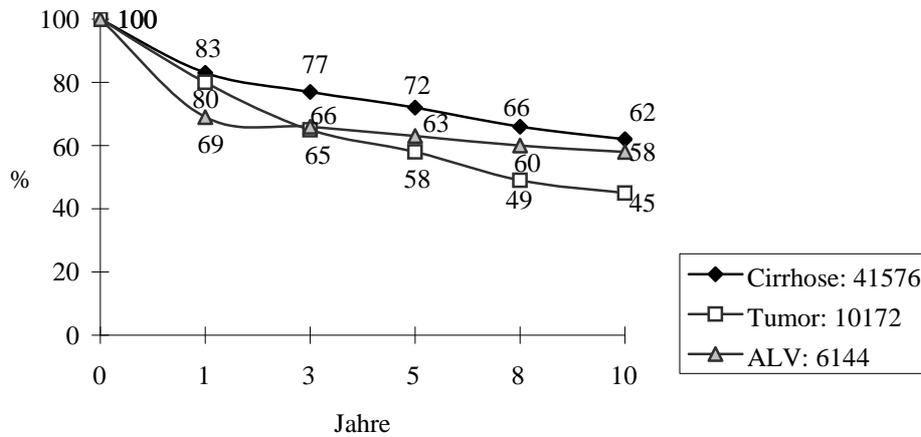


Abb. 6: Darstellung der 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit zur Diagnose, die zur LTx führte in den Jahren 1/1988 bis 12/2008. Die Überlebensrate der Patienten, die aufgrund eines Tumors operiert wurden, ist mit 45% am geringsten. Bei ALV als Primärdiagnose beträgt die Rate 58%, bei Lebercirrhose 62%.
(Quelle: www.eltr.org).

Kontraindikationen zur Lebertransplantation sind

- schwere Infektionen, Sepsis, Pneumonie, Multiorganversagen,
- extrahepatische Malignome,
- große hepatocelluläre Malignome mit einem Durchmesser von über 5cm,
- fortgeschrittene kardio-pulmonale Erkrankungen,
- Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS),
- Alkohol- oder Drogenabusus,
- schwere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen,
- technische Inoperabilität aufgrund ausgedehnter Mesenterial- und portal-venöser Thrombosen (Verschluss der V. portae, V. mesenterica superior und V. lienalis),
- Non-Compliance des Patienten,
- Biologisch fortgeschrittenes Alter und
- akutes Leberversagen mit fortgeschrittenem Hirnödem.

Bei der Beurteilung der Kontraindikationen sollte stets der körperliche und seelische Gesamtzustand eines Patienten gewürdigt und eingeschätzt werden.

1.4. Komplikationen und Mortalität auf der Warteliste/Optimierungsstrategien

Die aktive Leberwarteliste bei Eurotransplant belief sich Ende Dezember 1999 auf 593 im Vergleich zu 2319 Personen Ende 2006. Da der Organbedarf das Transplantatangebot übersteigt, wurde ein Meldungssystem entwickelt, um der Dringlichkeit zur LTx gerecht zu werden [40]. In Deutschland starben zwischen Juli 2000 und Ende Januar 2006 1921 Patienten auf der Warteliste. Bis Dezember 2006 beruhte das Allokationsverfahren auf der Wartezeit und dem Child-Turcotte-Pugh(CTP)-Score (siehe Tabelle 2). Um die Mortalität auf der Warteliste zu senken, wurde im Jahr 2006 bei Eurotransplant ein neues Leberallokationssystem basierend auf dem MELD-Score, wenn auch mit gewissen Standardausnahmen, eingesetzt [41]. Dadurch wird die Vergabe von Spenderorganen weniger von der Wartezeit als von der Schwere der Leberdysfunktion abhängig.

Status	Beschreibung
1	<p><i>Fulminantes Leberversagen</i></p> <p>Viral, medikamentös - toxisch, fulminanter M. Wilson, akutes Budd-Chiari-Syndrom, Lebertrauma</p> <p>Primäre Nichtfunktion oder Leberarterienthrombose einer transplantierten Leber binnen 14 Tage nach Transplantation</p>
2	<p><i>Chronische Lebererkrankung mit akuter Dekompensation</i></p> <p>Child-Score > 10 sowie mindestens eine der folgenden Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nicht therapierbare oder rezidivierende Varizenblutung, b) Hepatorenales Syndrom (HRS) (auch Typ 2), c) hepatisch bedingter Hydrothorax, d) HE III. oder IV. Grades
3	<p><i>Chronische Lebererkrankung mit Komplikationen</i></p> <p>Hepato celluläres Carzinom (HCC) mit oder ohne Leberzirrhose</p> <p>Child-Score > 10 oder Child-Score > 7 mit mindestens einer der folgenden Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) nicht therapierbare relevante Varizenblutung (Transfusion von 2 Erythrozytenkonserven täglich), b) Hepatorenales Syndrom (auch Typ 2), c) spontane bakterielle Peritonitis, d) refraktärer Aszites bzw. hepatischer Hydrothorax, e) notwendige Re-LTX jenseits des 14Tage Limit, f) HCC
4	<p><i>Chronische Lebererkrankung ohne Komplikationen</i></p> <p>Child-Score > 7, Patient ist daheim, benötigt aber dauernd medizinische Versorgung</p>
5	<p><i>Patient ist temporär nicht transplantabel</i></p> <p>Allgemeinzustand für eine LTX zu gut bzw. Komplikationen, die eine Transplantation verbieten (z.B. Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse)</p>

Tabelle 2: Bis Dezember 2006 Eurotransplant-Kriterien zur Beschreibung der Dringlichkeit der LTx
(Quelle: www.eurotransplant.org)

2. Fragestellung

In dieser Arbeit werden Patienten, die aufgrund von akutem Leberversagen in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, Campus Virchow zwischen September 1988 und Januar 2004 mit höchster Dringlichkeit gemeldet und lebertransplantiert wurden, beschrieben. Dazu werden Patientencharakteristika, Spenderorgancharakteristika, Ätiologie (Ätiologie, Laborwerte, Krankheitsgrad), Operationsdaten und die Ergebnisse im Ein- und Fünf-Jahres-Überleben herangezogen.

Fragestellung:

- Wie sind die Überlebensraten?
 - o Insgesamt
 - o Änderung des Überlebens in 4 Zeitintervallen abhängig vom Zeitpunkt der LTx: 1988-1991; 1992-1995; 1996-1999; 2000-2004
- Von welchen Faktoren kann das Überleben abhängen:
 - o Generell: Alter, Geschlecht, Ätiologie, Blutgruppe
 - o Spender: Alter, Todesursache, Geschlechterkompatibilität, Blutgruppenkompatibilität
 - o Operations-(OP)-bedingt: kalte Ischämiezeit, OP-Dauer
- Kann das Überleben prognostiziert werden anhand von:
 - o Scores: MELD, BiLE, Child-Pugh-Score
 - o Einzelnen Laborwerten: Lactat, Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), Kreatinin (Krea) + Harnstoff, International Normalized Ratio (INR), bzw. Quickwert, Ph, Albumin, Ammoniak.

Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung und Suche nach möglichen Prädiktoren, die das Überleben von Patienten, die aufgrund eines akuten Leberversagens eine LTx erfahren haben, beeinflussen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Studiendesign und Datenverarbeitung

Es handelt sich in der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive, monozentrische Datenerhebung.

Zunächst erfolgte die Auswertung deskriptiv. Hier wurden alle Patienten, die aufgrund eines ALV zur LTx gemeldet wurden eingeschlossen.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 16 und Excel. Ausgewertet wurden die Daten der Lebertransplantationen, die aufgrund von akutem Leberversagen in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, Campus Virchow zwischen September 1988 und Januar 2004 durchgeführt wurden. Die Daten der Patienten, die präoperativ in ein anderes Zentrum verlegt, nicht transplantiert wurden oder auf der Warteliste verstorben waren, wurden hier nicht miteingeschlossen.

Die Ein- und Fünfjahresüberlebensanalysen erfolgten mittels Log Rank-Test, das Überleben in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Blutgruppe, Diagnose und Spendercharakteristika mittels Cox-Regressionen mit proportionaler Hazard und die Analysen der verschiedenen Laborparameter mittels multivariater logistischer Regression, ROC-Kurven (=Receiver Operating Characteristics) und dem Student's t-Test. In die Auswertung der Laborparameter wurden die Daten der pädiatrischen Patienten nicht miteinbezogen, aufgrund der mangelnden Vergleichbarkeit bei differierenden Normbereichen.

Die deskriptive Darstellung der Laborwerte erfolgte im Median, um Werten die stark in die Höhe oder Tiefe differierten im Vergleich zum Großteil der Werte kein falsch großes Gewicht beizumessen.

Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Bei $p > 0,05$, jedoch $< 0,1$ liegt ein Trend vor, der allerdings nicht als statistisch signifikant betrachtet wird.

3.2. Auswahl der Patienten und der Spenderorgane zur Lebertransplantation bei ALV

Aufgrund des Zeitmangels wird die Evaluierung der Patienten zur Lebertransplantation beschränkt auf eine ausführliche körperliche Untersuchung, laborchemische, mikrobiologische, apparative und konsiliarische Untersuchungen zum Ausschluss relevanter Nebenerkrankungen oder Kontraindikationen, die Klärung der Ätiologie und die Klärung des sozialen Patientenumfeldes. Die Entscheidung, Patienten mit höchster Dringlichkeitsstufe zur

Lebertransplantation zu melden, erfolgte nach den jeweils geltenden Richtlinien von „Eurotransplant“. Alle Patienten, die im Zeitraum 1988-2004 an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, Campus Virchow, mit höchster Dringlichkeitsstufe zur Lebertransplantation gemeldet wurden, wurden zunächst in diese Arbeit aufgenommen.

Die Vermittlung der Spenderorgane erfolgt überregional durch „Eurotransplant“. Bedingungen für die Organspende sind der durch zwei Gutachter diagnostizierte dissoziierte Hirntod und die Einverständniserklärung zur Organentnahme entweder durch die nächsten Angehörigen oder durch einen Organspendeausweis.

Kriterien zur Akzeptanz einer angebotenen Spenderleber im beobachteten Zeitraum sind:

- keine Leberverschädigung oder Lebertrauma
- keine maligne Grunderkrankung, ausgenommen Hirntumore
- negative HIV(human immunodeficiency virus)- und Hepatitis-Serologie
- keine Sepsis
- geringer bis mittlerer Katecholaminbedarf
- keine ausgeprägten Elektrolytentgleisungen
- Transaminasen (ALT/AST) < 100 U/l, t-Bilirubin < 2mg/dl
- Spenderalter möglichst < 65 Jahre
- Intensivbehandlungsdauer möglichst ≤ 10d
- Stabiler Kreislauf (keine längerfristigen hypotonen Phasen)

3.3. Charakterisierung der Patienten mit LTx bei ALV

Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Blutgruppe und Diagnose.

3.4. Charakterisierung der Spenderorgane

Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Blutgruppe und Todesursache des Organspenders.

3.5. Operatives Management/Technik

Im folgenden wird die operative Technik der Lebertransplantation beschrieben, die im beobachteten Zeitraum in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, Campus Virchow hauptsächlich durchgeführt

wurde. Das operative Vorgehen musste in Einzelfällen den anatomischen oder indikatorischen Gegebenheiten angepasst werden. Abweichungen konnten sich im Bereich der arteriellen und portalvenösen Anastomosierung, der Galleableitung und in der Erweiterung des Eingriffes befinden.

Die orthotope Lebertransplantation erfolgte standardisiert [42] [43] [24] [44] in Intubationsnarkose, die als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt wurde [35]. Grundsätzlich bestanden keine Unterschiede zwischen Primäreingriff und Retransplantation. Zunächst erfolgte die Darstellung und Anschlingung der Vena axillaris und der Vena saphena magna über Inzisionen in der linken Axilla und Leiste zur späteren Anlage eines veno-venösen Bypasses. Danach erfolgte die Öffnung des Abdomens mittels querer Oberbauchlaparatomie mit medianer Erweiterung zum Xiphoid.

Nach Exploration der Bauchhöhle sowie Durchtrennung des Ligamentum teres hepatis und des Ligamentum falciforme wurde der linke Leberlappen mobilisiert. Unter Ablösung des rechten Leberlappens vom Zwerchfell wurde die suprahepatische Vena cava dargestellt und angeschlossen. Nach Darstellung und Ligatur der Arteria hepatica propria, bzw. dextra und sinistra erfolgte die Präparation der Arteria hepatica communis und der Arteria gastroduodenalis für die spätere Arterienanastomose. Nun wurden der Ductus cysticus und der Ductus choledochus nahe dem Leberhilus dargestellt und abgetrennt. Die Gefäßpräparation wurde beendet durch die Freilegung der Pfortader und der infrahepatischen Vena cava. Durch Einlage von Kathetern in die Vena femoralis, die Vena axillaris und die Pfortader, nach Ligatur und Durchtrennung dieser, erfolgte der Übergang zum veno-venösen Bypass. Die Hepatektomie wurde vollendet durch Ausklemmung der infra- und suprahepatischen Vena cava und das scharfe Herauslösen der Leber aus dem Retroperitoneum unter Mitnahme des Segmentes der Vena cava.

Nach Einbringen des Spenderorgans auf kalten, feuchten Bauchtüchern in den Empfängersitus begann der Wiederanschluss der Leber mit der Anastomosierung der supra- und infrahepatischen Vena cava-Stümpfe mit fortlaufenden, nichtresorbierbaren Nähten. Als Standard wurde der Truncus coeliacus des Spenderorgans ggf. mit Aortenpatch End-zu-Seit auf den Abgangsbereich der Arteria gastroduodenalis aus der Arteria hepatica in fortlaufender mikrochirurgischer Nahttechnik anastomosiert. Nach Entfernung der portalen Bypasskanüle erfolgte die End-zu-End Anastomosierung der beiden Pfortaderstümpfe. Nun wurde die Leberperfusion antegrad unter Ablassen von ca. 500ml kalten Perfusates aus der infrahepatischen Vena cava freigegeben und der veno-venöse Bypass entfernt. Die

Gallengangsanastomose erfolgte als Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomie nach Neuhaus mit fortlaufender resorbierbarer Naht und Schienung mittels T-Drainage, die am rechten, lateralen Oberbauch perkutan ausgeleitet wurde [45] [36]. Die Transplantation wurde abgeschlossen nach Prüfung des Situs auf Bluttrockenheit und Einlage von zwei perihepatisch platzierten Wunddrainagen durch einen fortlaufenden Nahtverschluss der Bauchdecken sowie der Inzisionen in Leiste und Axilla.

4. Ergebnisse

4.1 Mortalität

4.1.1. Überleben Patienten/Organe

Von 1988 bis 2004 wurden an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, Campus Virchow n=1631 Lebertransplantationen (LTx) durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden n=114 Patienten aufgrund eines akuten Leberversagens mit höchster Dringlichkeitsstufe zur LTx gemeldet.

Von diesen sind n=7 in der Wartezeit auf ein Organ verstorben, n=3 Patienten wurden wegen Besserung des Zustandes wieder abgemeldet und konnten konservativ behandelt werden.

Über n=2 Patienten, die vor der Transplantation in andere wohnortnahe Zentren verlegt wurden, können keine weiteren Aussagen gemacht werden.

Bei n=102 Patienten wurde eine Lebertransplantation mit höchster Dringlichkeit durchgeführt (siehe Abb. 7). N=84 überlebten diese und das folgende Jahr, wobei bei n=5 dazu eine Retransplantation innerhalb der ersten zwei Wochen nach der ersten LTx nötig war. Das entspricht einem 1-Jahresüberleben der transplantierten Patienten von 83%.

Von den n=18 gestorbenen Patienten, verstarb n=1 Patient perioperativ, n=8 nach der ersten Transplantation, n=5 nach oder während einer Retransplantation und n=4 nach Re-retransplantation.

Es wurden für diese Behandlung insgesamt n=119 Organe nötig.

Behandlung und Überleben

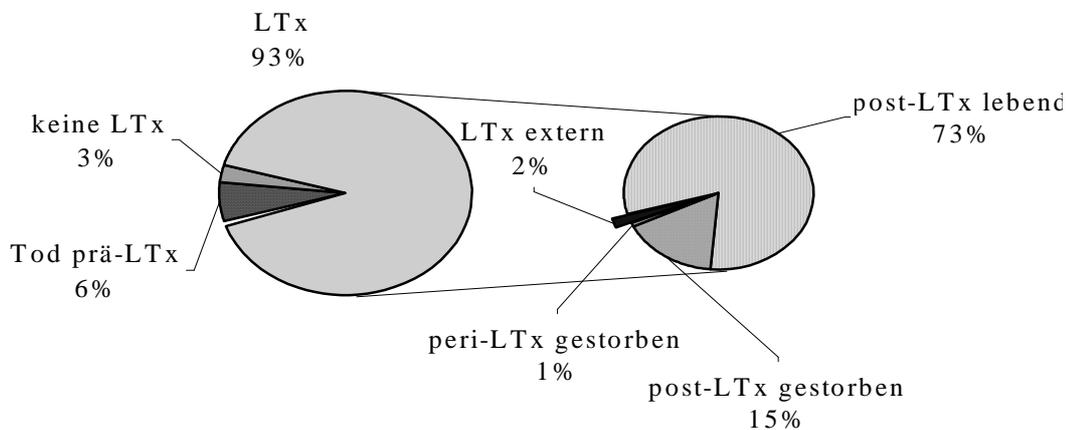


Abb. 7: Darstellung des Gesamtkollektivs der HU-gemeldeten Patienten und deren Behandlung mit prozentualem Anteil und Überlebensangabe.

93% der HU-gemeldeten Patienten wurden lebertransplantiert, 3% überlebten ohne LTx, 73% der gemeldeten Patienten überlebten mindestens 1-Jahr nach LTx. 6% der gemeldeten Patienten verstarben auf der Warteliste, 16% während der LTx oder innerhalb eines Jahres nach erfolgter LTx.

4.1.2. Mortalität prä-/peri-/post LTx und Todesursachen

An einem akuten Leberversagen starben $n = 7$ Patienten auf der Warteliste. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres verstarben $n = 18$ Patienten, davon einer während der primären Transplantation. Das zweite postoperative Jahr überlebten $n = 3$ Patienten nicht.

Von den $n=18$ Patienten, die innerhalb des ersten postoperativen Jahres starben, verstarben $n=5$ Patienten innerhalb von 42 Tagen nach einer Retransplantation und weitere $n=4$ Retransplantationen endeten innerhalb von maximal 100 Tagen, in drei von vier Fällen innerhalb von 23 Tagen letal. Eine tabellarisch Darstellung der innerhalb des ersten postoperativen Jahres verstorbenen Patienten, sowie deren Diagnosen, Überlebensdauer, Todesursache und zugehörigen Spendercharakteristika findet sich in Tabelle 3.

	GE- SCHLE CHT	ALTER IN JAHREN	DIAGNOSE	ÜBERLEBEN IN TAGEN UND TODES- URSACHE	RE- LTX	SPEN- DER- ALTER	SPEN- DER- GESCH LECHT
Patient 1	w	51	HCV	23d Aspergillen- pneumonie	2	21 42	w m
Patient 2	m	29	Budd-Chiari, Polycythämi a rubra vera	123d CMV-Pneumonie	/	40	m
Patient 3	w	52	Unklare Genese	35d Akutes Transplantat- versagen	1	42 35	w m
Patient 4	w	52	HAV	24d Multiorganversagen	/	23	m
Patient 5	m	30	Intoxikation Amanita	54d Graft-vs-host	/	23	m
Patient 6	w	57	Intoxikation V.a. Amanita	26d Aspergillensepsis	1	64 57	m w
Patient 7	w	41	HCV	77d Bradycardie	/	35	w
Patient 8	w	44	Intoxikation bei Analgetika- abusus	29d Multiorganversagen, Sepsis	/	51	m
Patient 9	w	31	Trauma	3d Hirnödem	/	19	m
Patient 10	m	11	HAV, Intoxikation mit Valproat	42d perioperativ bei Re- LTx-OP	1	54	w
Patient 11	w	44	Budd-Chiari	6d Septischer Schock	1	57 24	m m
Patient 12	m	18	Autoimmun- hepatitis	127d cerebrales Aspergillom, Akute lymphatische Leukämie	/	16	m
Patient 13	w	36	Intoxikation mit Rofecoxib	1d perioperativ bei Re- LTx-OP	1	40	m
Patient 14	w	58	Intoxikation mit Phenpro- coumon	0d perioperativ	/	18	m
Patient 15	w	26	Intoxikation V.a. Medika- mente	100d Multiorganversagen	2	51 43 31	m w w
Patient 16	w	29	Intoxikation mit Paracetamol	10d	/	56	w

Patient 17	w	25	Morbus Wilson	16d intraabdominelle Blutungen, Verschluß der A. hepatica propria	2	70 56 18	m m m
Patient 18	w	38	Intoxikation, Substanz unbekannt	23d Multiorganversagen, intraabdominelle Blutungen	2	40 9 34	w w w

Tabelle 3: Tabelle der innerhalb des ersten postoperativen Jahres verstorbenen Patienten mit Nennung deren Charakteristika, Diagnose, Überlebensdauer, Todesursache und den Charakteristika der zugehörigen Spenderorgane.

Infektionen waren Ursache am Tod von n=6 Patienten, Multiorganversagen von n=5 und Blutungen von n=2. Ein Patient verstarb an einer Graft-versus-Host Reaktion, einer an einem Hirnödem und einer an einer Herzrhythmusstörung. Bei zwei Patienten war die Todesursache nicht vermerkt.

Im Einzelnen sind als Komplikationen, die mitbeteiligt waren am Versterben der Patienten nach erfolgter Transplantation, zu nennen:

virale Infektionen, Pilzinfektionen, Sepsis, intracerebrale Blutungen, apallisches Syndrom, Hirnödem, nicht beherrschbare Nachblutungen, Kreislaufversagen, Nierenversagen, ARDS, Leckagen oder Ischämien des Gastrointestinaltraktes.

Von den Patienten, die zwischen dem ersten und sechsten postoperativen Jahr verstarben, ist bei n=3 die Todesursache unbekannt, ein Patient verstarb an einer Milzruptur und ein weiterer an einem Multiorganversagen aufgrund insuffizienter Medikamenteneinnahme.

4.1.3 Fünf-Jahres-Überleben nach OP-Intervallen

Zwischen 1988 und 1991 wurden 22 Patienten transplantiert, die eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 91% haben. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate ist identisch.

In den Jahren 1992 – 1995 wurden 23 Patienten transplantiert. Hier betragen die Ein- und die Fünf-Jahres-Überlebensraten 78%.

Im Zeitintervall 1996-1999 wurden 26 Patienten transplantiert. Für diese Patienten beträgt die Ein-Jahres-Überlebensrate 96%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate 88%.

Für die 31 Patienten, die zwischen dem Jahr 2000 und 2004 transplantiert wurden, beträgt die Ein-Jahres-Überlebensrate 68%, die Fünf-Jahres-Überlebensrate 65%.

In der Aufteilung der 5-Jahres-Überlebensraten in Zeitintervalle bezüglich des Jahres der Transplantation ist zu erkennen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die zwischen 1988 und 1991 transplantiert wurden mit 91% am höchsten liegt. Die niedrigste Überlebensrate von 65% ist für das Zeitintervall zwischen 2000 und 2004 zu sehen. Statistisch signifikante Differenzen ergeben sich hier jedoch nicht (siehe Abb. 8).

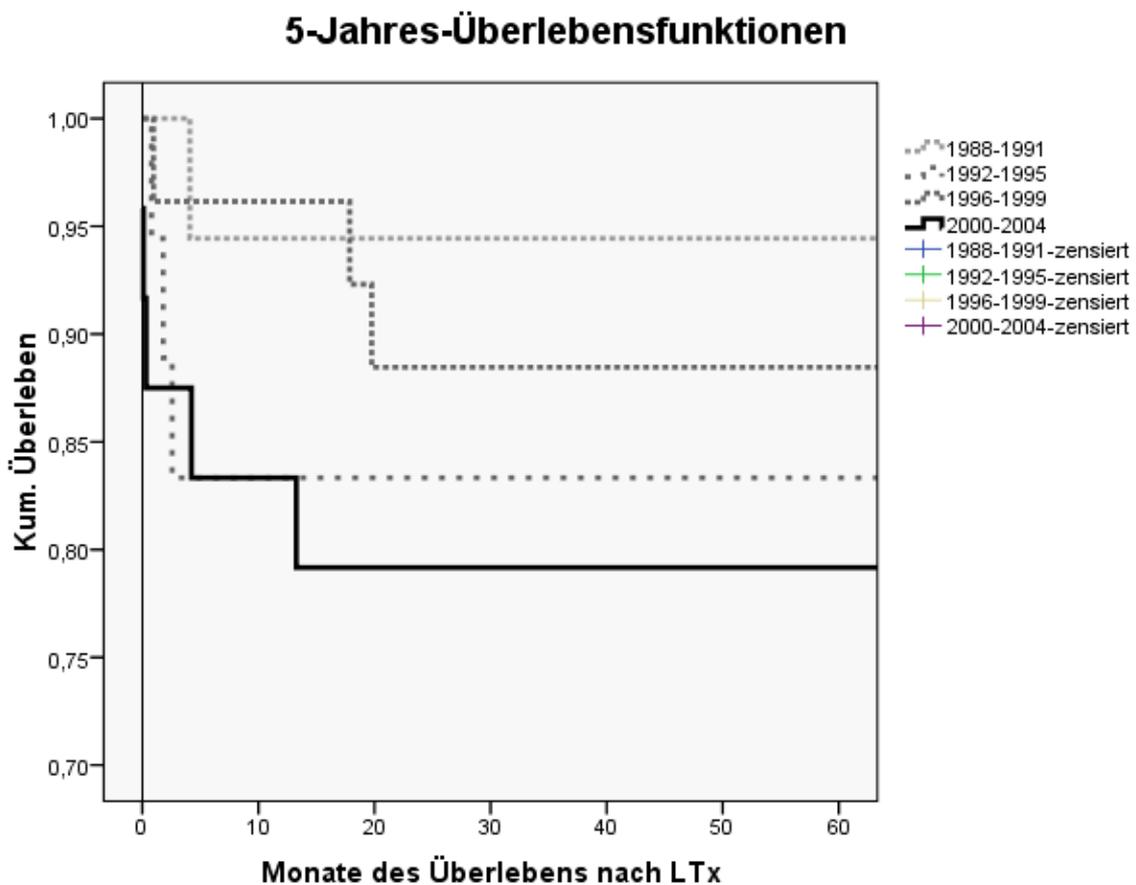


Abb. 8: Darstellung der 5-Jahres-Überlebensfunktion, aufgeteilt nach Zeitintervallen. Die Raten liegen zwischen 91% und 65%. Statistisch signifikante Differenzen bestehen nicht.

4.2. Charakteristika der Patienten mit LTx bei ALV

4.2.1. Alter, Geschlecht, Blutgruppe

Insgesamt wurden n=114 Patienten aufgrund eines ALV zu einer Lebertransplantation gemeldet. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Meldung betrug im Median 30 Jahre, wobei der jüngste Patient ein Alter von drei Monaten, der älteste ein Alter von 72 Jahren hatte. Aufgrund eines akuten Leberversagens wurden deutlich mehr Frauen als Männer zur Transplantation gemeldet, mit einer Verteilung von 2:1. Im vorliegenden Kollektiv befinden sich n=35 männliche und n=79 weibliche gemeldete Patienten.

Von diesem Kollektiv wurden n=102 Patienten im Virchowklinikum lebertransplantiert, von denen n=29 männlich und n=73 weiblich waren (siehe Abb. 9). N=5 männliche Patienten starben prä transplantationem, n=1 wurde nach Stabilisierung in Heimatnähe verlegt. N=3 weibliche Patienten wurden wegen einer Verbesserung des Befundes nicht transplantiert, n=2 verstarben auf der Warteliste und n=1 wurde in ein wohnortnahes Transplantationszentrum verlegt.

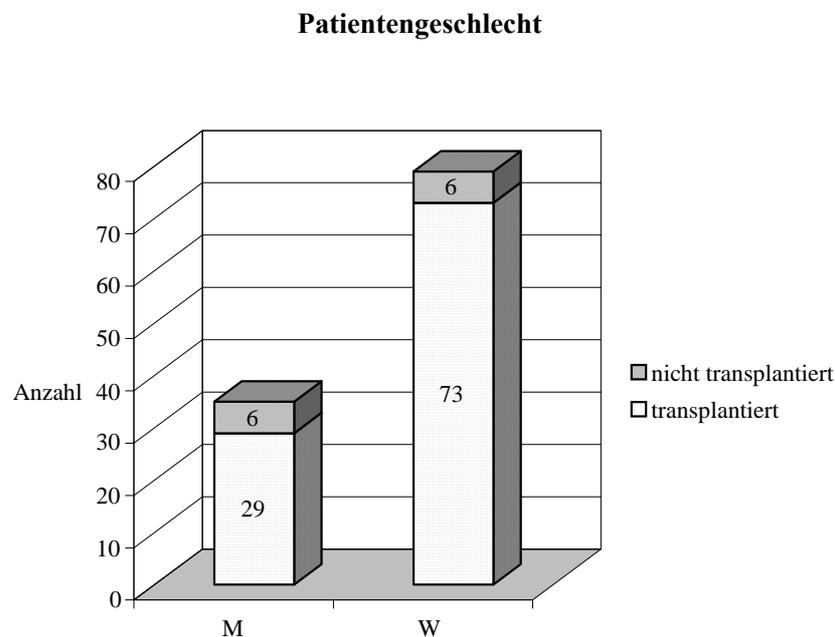


Abb. 9: Geschlechterverteilung der an ALV erkrankten und zur Lebertransplantation gemeldeten Patienten. 79 Patienten des Gesamtkollektivs sind weiblich, von denen 73 transplantiert wurden, 35 männlich, von denen 29 transplantiert wurden.

Das 1-Jahresüberleben der Patienten, die im Virchowklinikum transplantiert wurden, wurde bezüglich des Geschlechtes statistisch mittels Log Rank Test ausgewertet (siehe Abb. 10). 81% der Frauen mit LTx überlebten mindestens ein Jahr, 86% der Männer. Statistisch stellt dies keinen signifikanten Unterschied dar (Log Rank-Test= 0,09, df=1, p=0,76).

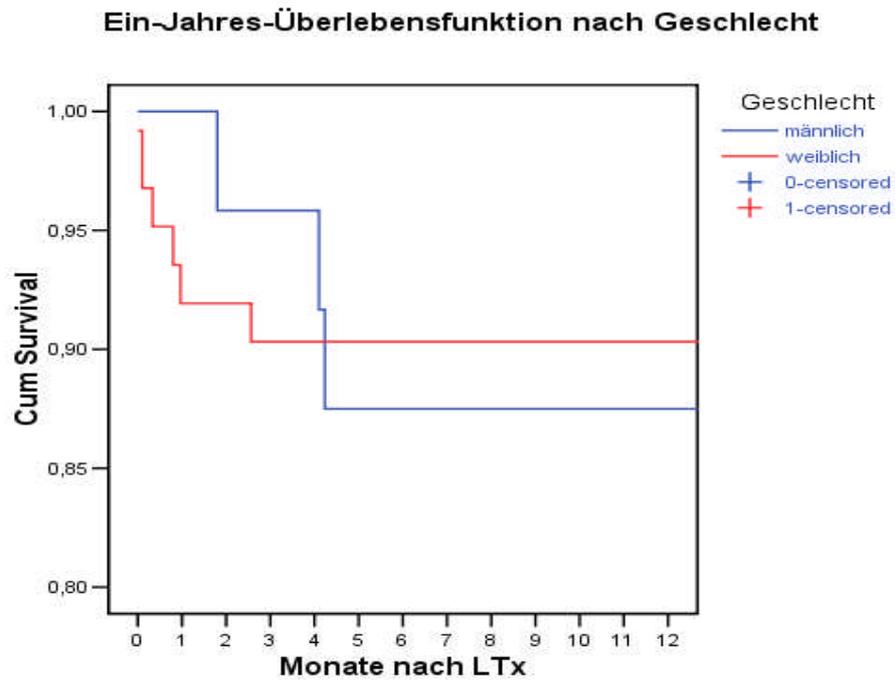


Abb. 10: Einjahresüberlebensfunktion nach dem Geschlecht der Patienten aufgeteilt. Hieraus ergab sich keine statistische Signifikanz bezüglich des Überlebens (Log Rank-Test= 0,09, df=1, p=0,76).

Auch bezüglich des 5-Jahres-Überlebens besteht keine Signifikanz hinsichtlich des Geschlechts der transplantierten Patienten (siehe Abb. 11).

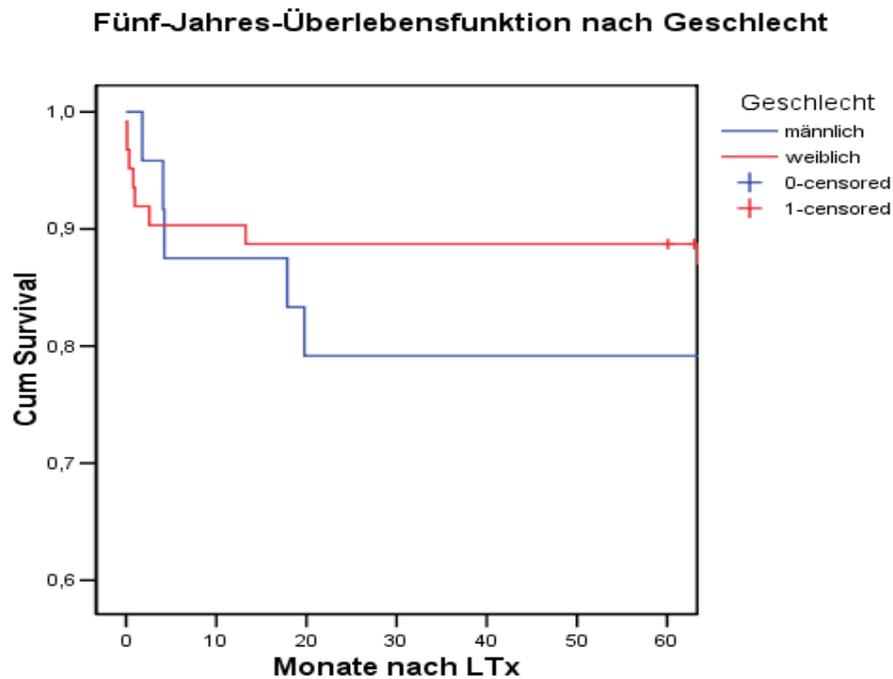


Abb. 11: Darstellung der 5-Jahres-Überlebensfunktion, aufgeteilt nach Geschlecht der Patienten. Es besteht kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten der weiblichen und der männlichen Gruppe.

Die Häufung einer bestimmten Blutgruppe lässt sich mit dem Auftreten eines transplantationspflichtigen akuten Leberversagens im vorliegenden Gesamtkollektiv nicht in Verbindung bringen, die Verteilung entspricht auch den Rhesusfaktor (Rh) betreffend dem Verteilungsmuster in Deutschland (siehe Abb. 12).

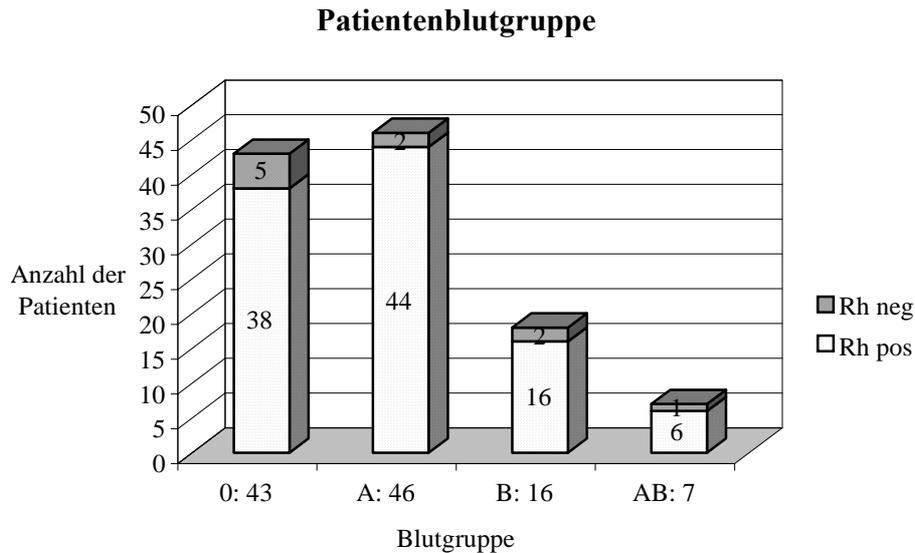


Abb. 12: Aufteilung des Patientenkollektivs nach Blutgruppen- und Rhesusfaktorzugehörigkeit. Die Häufigkeiten entsprechen dem Verteilungsmuster der Region.

Die Analysen der Patientencharakteristika (Tabelle 4) wurden mittels Cox-Regressionen bezüglich der Fünf-Jahres-Überlebensraten der Patienten berechnet, die transplantiert worden sind. Die Blutgruppe AB konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht eingeschlossen werden und die Rhesusfaktoren innerhalb der Blutgruppen wurden aus gleichem Grund zusammengefasst. Die Analysen zeigen keinen signifikanten Einfluss des Alters, Geschlechts und Blutgruppe der Patienten auf das Überleben. Mit einer Signifikanz von $p=0,07$ lässt sich lediglich ein Trend für höheres Alter nachweisen.

	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervall	
		Unteres	Oberes
Geschlecht	,345	,143	1,977
Alter	,071	,997	1,079
Blutgruppe 0	,649		
Blutgruppe A	,445	,492	5,029
Blutgruppe B	,420	,422	7,930

Tabelle 4: Statistische Auswertung der Patientencharakteristika mittels Cox-Regressionen. Eine Abhängigkeit zwischen Überleben und Alter, Geschlecht sowie Blutgruppe besteht nicht.

4.3. Charakteristika der Spenderorgane

4.3.1. Alter, Geschlecht, Blutgruppe, Todesursache

Das Alter der Spender betrug im Median 35 Jahre, wobei der jüngste ein Alter von fünf, der älteste ein Alter von 73 Jahren hatte. Das Angebot der männlichen Spenderorgane überwiegt in einem Verhältnis von 1,6:1. Des Weiteren besteht bei der Blutgruppe der Spender eine Häufung der Blutgruppe 0 von 55%, die Häufigkeit des Rhesusfaktors entspricht dem Verteilungsmuster in Deutschland.

Die häufigsten Todesursachen der Organspender im vorliegenden Kollektiv sind Subarachnoidalblutungen mit 46 %, gefolgt von Schädel-Hirn-Traumata mit 39 %. Hypoxie und cerebrale Insulte, unter denen Gefäßverschlüsse und intracranielle Blutungen zusammengefasst wurden, traten zu jeweils 6 % auf. Sonstige Todesursachen waren Herzinfarkt, Hirntumor, Meningitis und Enzephalitis (siehe Abb. 13).

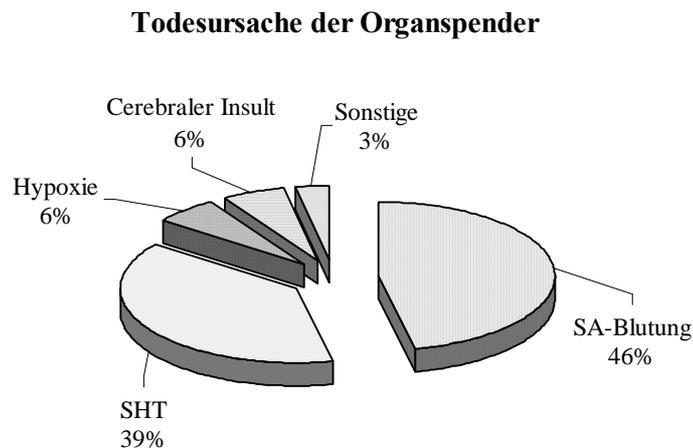


Abb. 13: Darstellung der Todesursache der Organspender mit prozentualem Anteil am Spenderkollektiv. Schädel-Hirn-Trauma und Subarachnoidalblutung waren die Todesursachen von 85% der Organspender.

In die statistische Auswertung der Spendercharakteristika mittels Cox-Regressionen wurden bezüglich der Todesursache nur die Spender mit intracranieller Blutung bzw. Schädel-Hirn-Trauma aus Fallzahlgründen aufgenommen. Es ergaben sich keine signifikanten Effekte auf das Überleben fünf Jahre nach LTx hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und der Todesursache der Spender (siehe Tabelle 5). Auch hat die Blutgruppen- und

Geschlechtergleichheit zwischen Patient und jeweiligem Spenderorgan keinen Einfluss auf das Überleben.

	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervall	
		Unteres	Oberes
Spender Geschlecht	,409	,119	2,380
Spender Alter	,927	,948	1,060
Spender Todesursache	,650	,167	3,058
Blutgruppengleichheit	,786	,151	4,184
Geschlechtergleichheit	,197	,615	10,572

Tabelle 5: Statistische Auswertung der Spendercharakteristika mittels Cox-Regressionen. Es ergibt sich keine statistische Relevanz zwischen dem Überleben und den Spendercharakteristika oder der Blutgruppen- und Geschlechtergleichheit zwischen Organspender und –empfänger.

4.4. Ätiologie/Krankheitsgrad der Patienten mit ALV

4.4.1. Auswertung /Darstellung Ätiologie

In absteigender Häufigkeit waren die Diagnosen, die zum akuten Leberversagen führten folgende: Akute Virushepatitis, Intoxikation, Budd-Chiari-Syndrom, unklare Genese, Morbus Wilson, Autoimmunhepatitis und sonstige (siehe Abb. 14).

Unter sonstige Diagnosen sind Fälle des akuten Leberversagens aufgrund von Trauma, postoperativer Komplikation und konnataler extrahepatischer Gallengangsatresie mit Pfortaderverschluss zusammengefasst.

Diagnosen

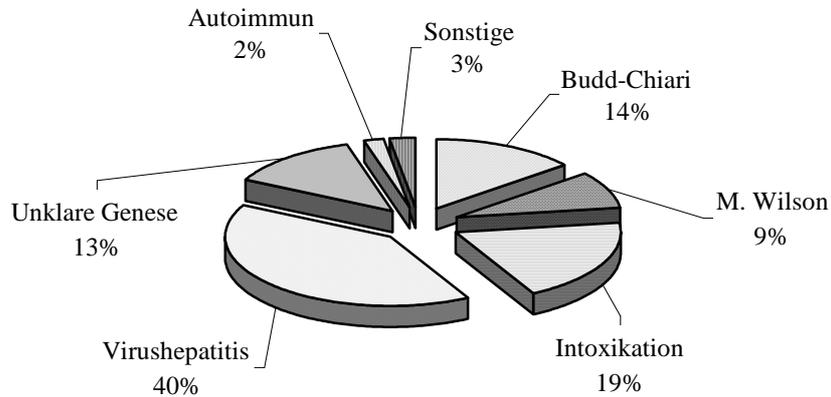


Abb. 14: Diagnosen, die zum akuten Leberversagen führten und deren prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv. Die häufigste Ursache des ALV stellt in diesem Kollektiv die Virushepatitis dar mit einem Anteil von 40%, gefolgt von ALV aufgrund von Intoxikationen mit einem Anteil von 19%.

Die Gruppe der akut verlaufenden Virushepatitiden (n=46; 40%) teilt sich auf in n=24 Fälle mit HBV, n=13 Fälle mit HCV, sowie n=3 Fälle mit einer akuten HAV Infektion; n=1 Patient erlitt ein ALV im Verlauf einer Epstein-Barr-Virus Infektion; bei n=5 Patienten konnte das Virus vor LTx nicht klassifiziert werden (siehe Abb. 15).

Virushepatitiden

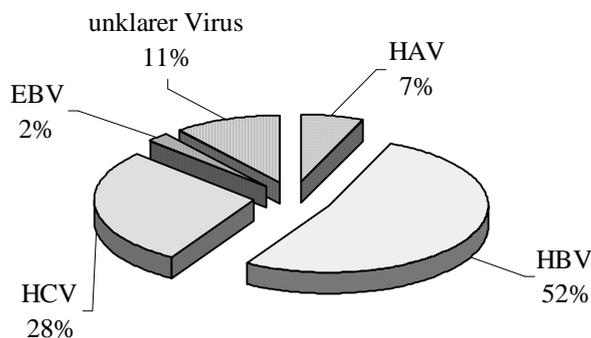


Abb. 15: Darstellung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Virushepatitiden, die zum ALV führten. Führend ist hier die Hepatitis B Virusinfektion mit einem Anteil von 52%.

Die Intoxikationen konnten zurückgeführt werden auf Amanita phalloides, Diclofenac, Ecstasy, Halothan, Kava-Kava, Paracetamol, Phenprocoumon, Rofecoxib und Valproat, wobei keine signifikante Häufung einer bestimmten Substanz vorliegt.

Die Analysen der Diagnosen mittels Cox-Regression (Tabelle 6) wurden für die Fünf-Jahres-Überlebensraten berechnet. Die Analysen zeigen signifikante Effekte für die Diagnose „Intoxikation“ und „sonstige“. So erhöht die Diagnose einer „Intoxikation“ das Risiko des Versterbens innerhalb von fünf Jahren um das 4,8-fache, die unter „sonstige“ zusammengefassten Diagnosen um das 27,8-fache.

	Signifikanz	95,0% Konfidenzintervall	
		Unteres	Oberes
Virushepatitis	,004		
Intoxikation	,014	1,382	17,185
Budd-Chiari	,660	,322	5,999
M. Wilson	,616	,185	17,193
sonstige	,000	4,311	178,973

Tabelle 6: Statistische Auswertung der Ätiologie mittels Cox-Regression. Es ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Risiko zu versterben und der Ätiologie Intoxikation. Das Risiko ist hier um das 4,8-fache erhöht.

4.4.2. Laborwerte (Bilirubin, Kreatinin, Quick, pH, Laktat, ALAT, ASAT, Albumin, Ammoniak, Harnstoff)

Es wurden von allen transplantierten Patienten die Laborwerte von Bilirubin, Kreatinin, Quick, pH, Laktat, ALAT, ASAT, Albumin, Ammoniak und Harnstoff am Tag vor der Transplantation (in den Abbildungen „-1“), am Zeitpunkt der Transplantation („0“) und am ersten, dritten, siebten und 15. postoperativen Tag ermittelt. In den Abbildungen sind die Mediane der Werte sowie die Standardabweichungen dargestellt, unterteilt in überlebend und gestorben. Als überlebend gelten hinsichtlich der Auswertung der Laborwerte die Patienten, die mindestens das erste postoperative Jahr überlebten, als gestorben diejenigen, die innerhalb eines Jahres post transplantationem verstarben. Die Laborwerte, die im Rahmen von Re- und Re-Re-Transplantationen auftraten, wurden nicht miteinbezogen, ebenso wenig die Laborwerte der pädiatrischen Patienten (n=10), die zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als 12 Jahre alt waren.

Bilirubin

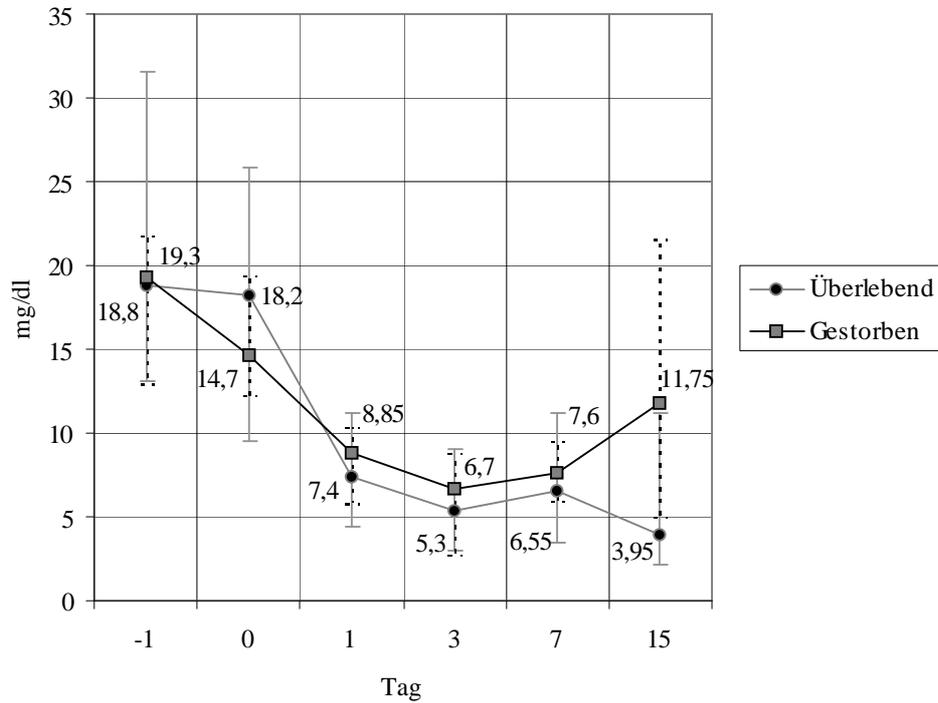


Abb. 16: Darstellung des Verlaufs der Bilirubin-Werte der überlebenden und der gestorbenen Patienten im Median. Die Werte differieren über den gesamten Zeitraum nicht signifikant.

Die Mediane der Bilirubinwerte differieren über den gesamten Zeitraum nicht stark und es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 16).

Kreatinin

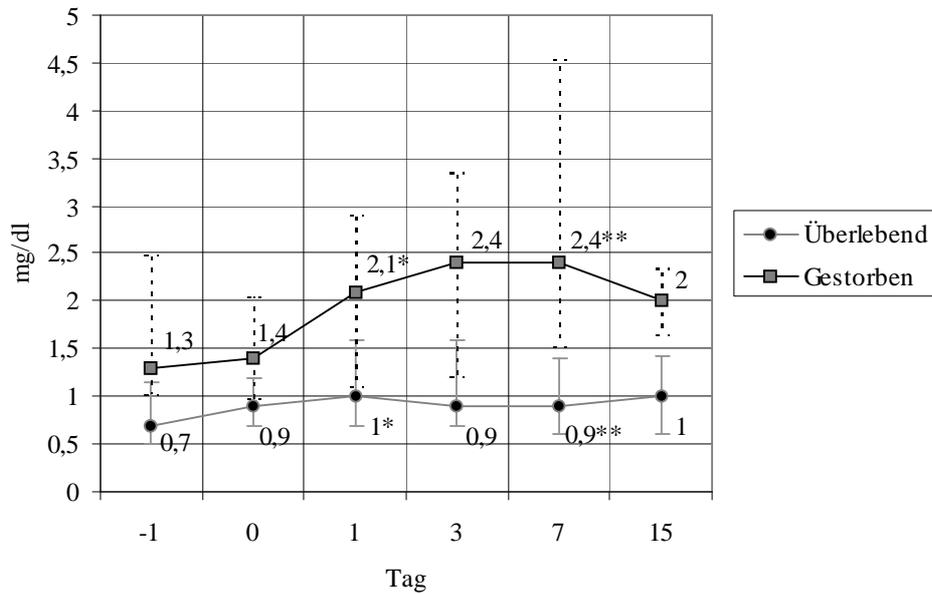


Abb. 17: Darstellung des Verlaufs der Kreatinin-Werte im Median. Die Mediane der gestorbenen Patienten liegen stetig höher als die der überlebenden mit statistisch signifikanten Unterschieden am ersten und siebten postoperativen Tag (* $p = 0,039$. ** $p = 0,032$).

Auffällig ist, dass der Median der Kreatininwerte der post transplantationem gestorbenen Patienten im gesamten Zeitraum höher liegt als der der überlebenden (siehe Abb. 17). Statistisch signifikant sind die Werte am ersten und siebten postoperativen Tag (Student's t-Test: $p=0,039$, $p=0,032$).

Schon präoperativ besteht mit $p=0,06$ ein Trend.

Quick

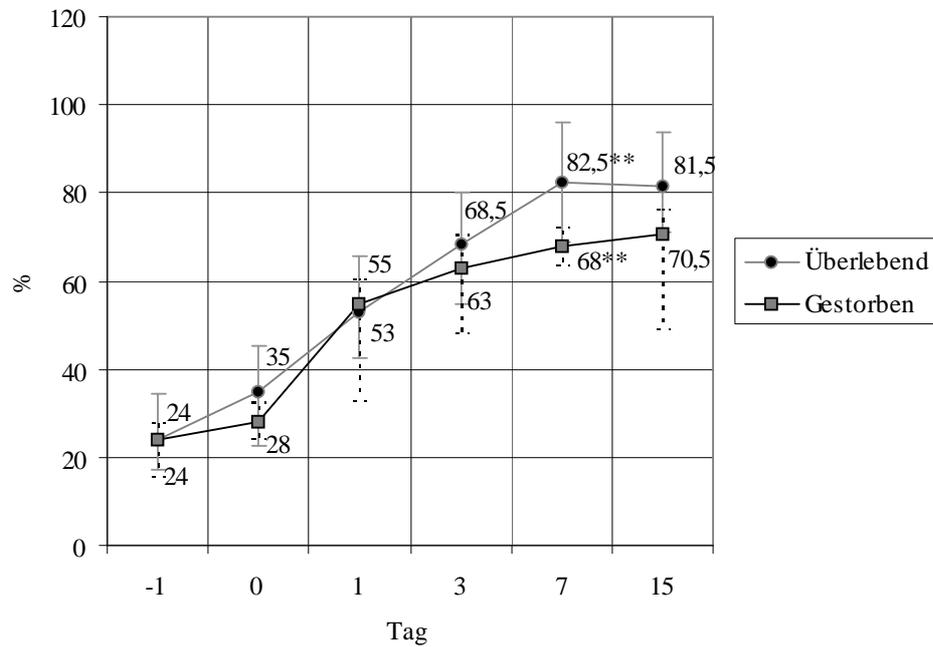


Abb. 18: Darstellung des Verlaufs der Quick-Werte im Median. Am siebten postoperativen Tag lässt sich ein signifikant höherer Wert der überlebenden Patienten erkennen mit ** $p = 0,002$.

Ab dem dritten postoperativen Tag ist eine Erniedrigung der Mediane der Quickwerte der gestorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden zu erkennen, die am siebenten Tag statistisch relevant ist mit $p = 0,002$ (siehe Abb.18).

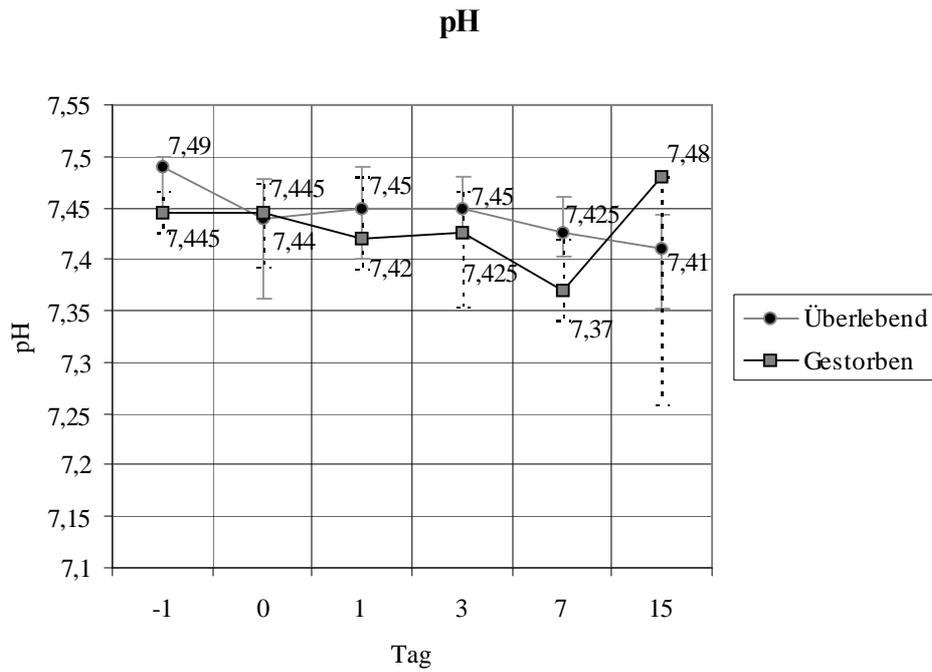


Abb. 19: Darstellung des Verlaufs der pH-Werte im Median. Es ergibt sich hier kein Unterschied zwischen der Gruppe der verstorbenen Patienten und der der überlebenden.

Die Mediane der pH-Werte beider Gruppen zeigen keine Differenz (siehe Abb. 19). Lediglich am 7. postoperativen Tag lässt sich ein Trend mit $p=0,08$ erkennen.

Lactat

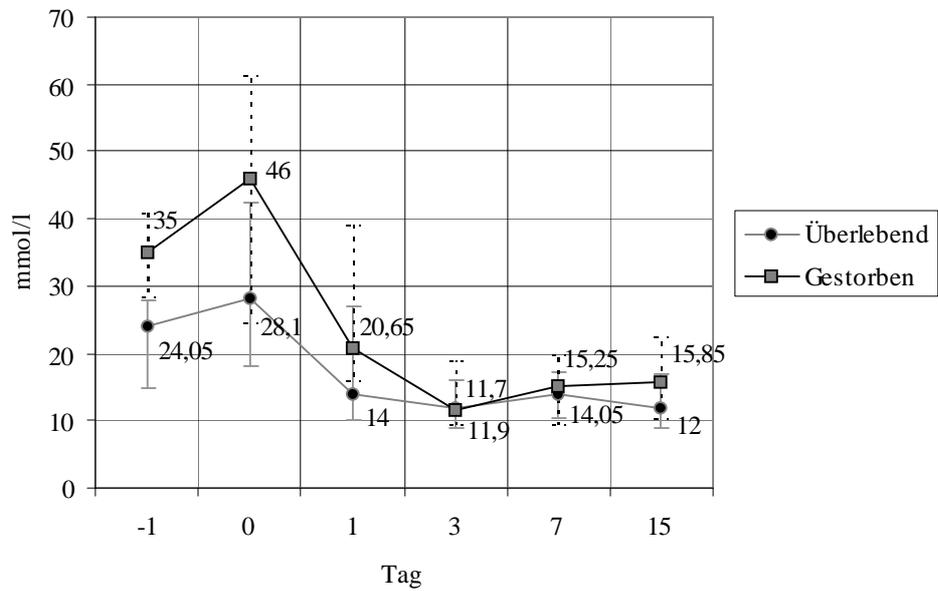


Abb. 20: Darstellung des Verlaufs der Lactat-Werte im Median. Aus den Werten ergibt sich keine statistische Relevanz.

Die Lactatwerte der gestorbenen Patienten und der überlebenden zeigen keinen statistisch relevanten Unterschied (siehe Abb. 20).

ALAT

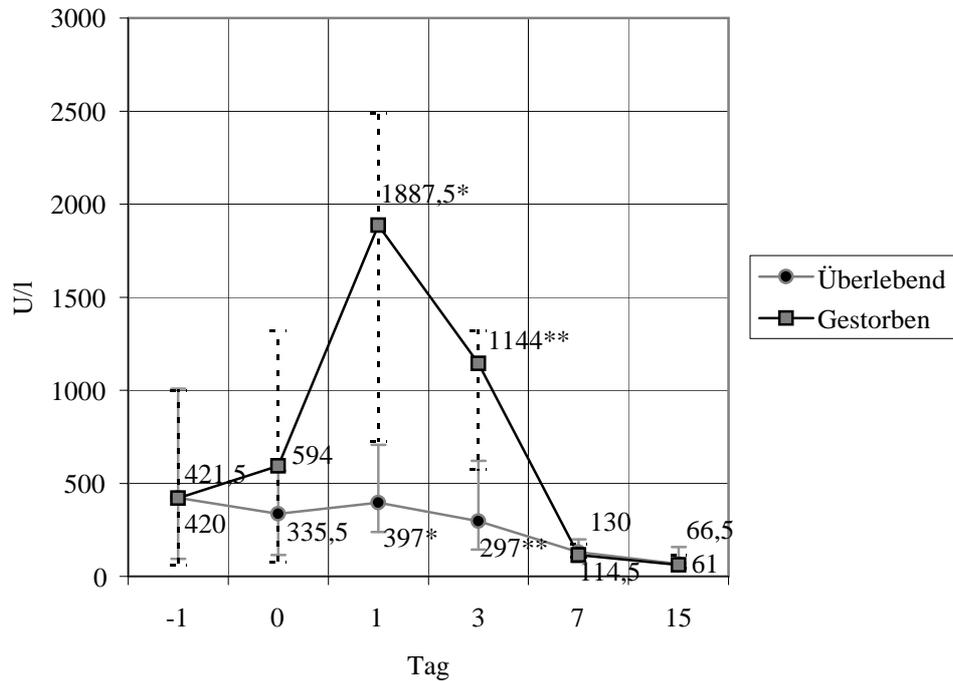


Abb. 21: Darstellung des Verlaufs der ALAT-Werte im Median. Die Höhe der Werte am ersten und dritten postoperativen Tag korreliert signifikant mit dem Überleben (* $p = 0,002$. ** $p = 0,037$).

Statistisch signifikant ist der Unterschied der Mediane der ALAT-Werte am ersten und dritten postoperativen Tag. Der Wert der gestorbenen Patienten ist um ein vierfaches erhöht im Vergleich zum Wert der überlebenden (siehe Abb. 21).

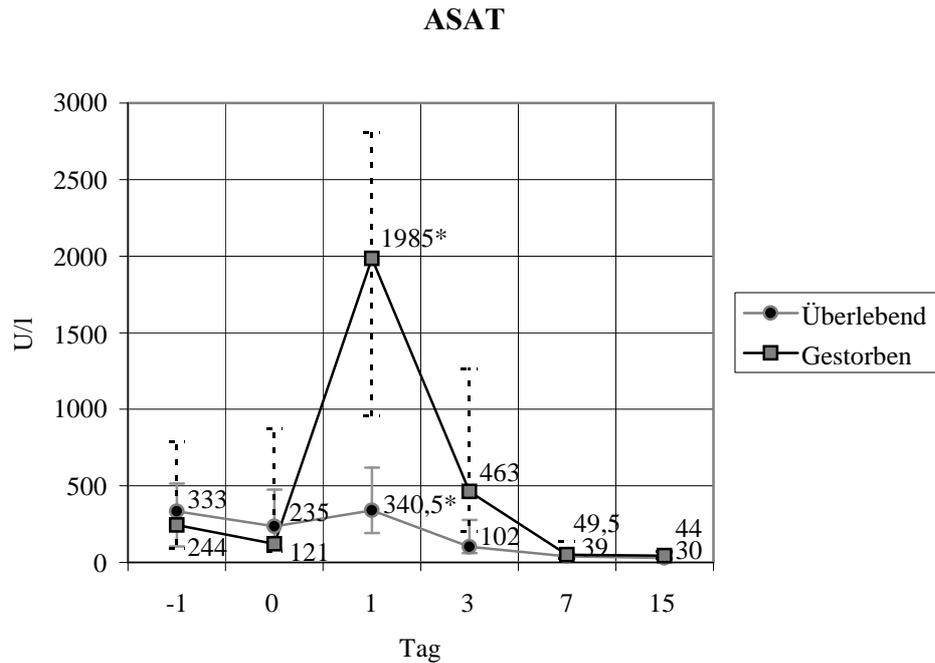


Abb. 22: Darstellung des Verlaufs der ASAT-Werte im Median. Die Höhe des ersten postoperativen Tages korreliert signifikant mit dem Überleben mit * $p = 0,007$.

Auch der Median der ASAT-Werte zeigt am ersten postoperativen Tag eine statistisch signifikante Differenz (siehe Abb. 22). Der Wert der gestorbenen Patienten ist um ein vierfaches höher als der der überlebenden. Am dritten postoperativen Tag liegt noch ein Trend mit $p=0,08$ vor.

Albumin

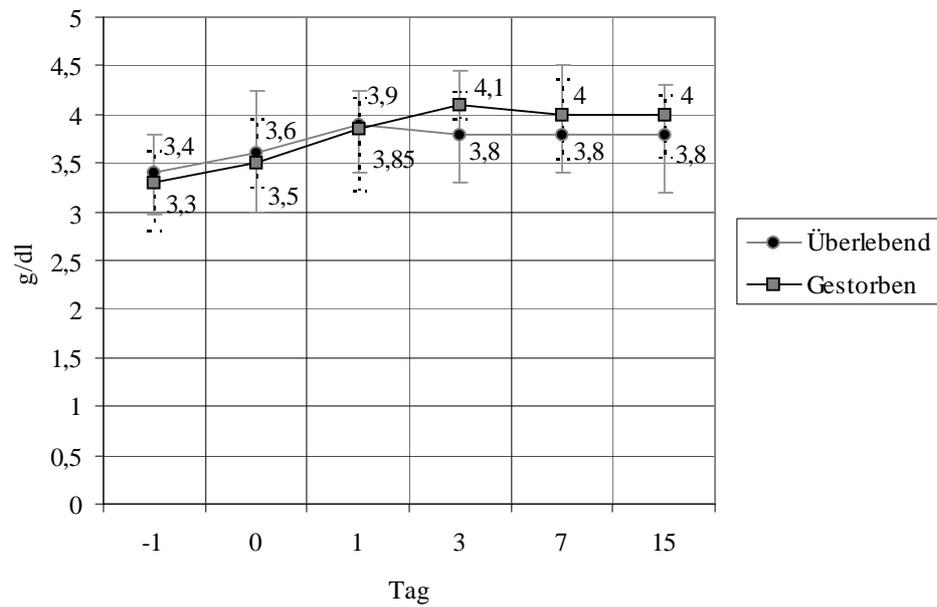


Abb. 23: Darstellung des Verlaufs der Albumin-Werte im Median. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen den Werten beider Gruppen.

Der Median der Albumin-Werte zeigt keinen relevanten Unterschied in der untersuchten Zeitspanne (siehe Abb. 23).

Ammoniak

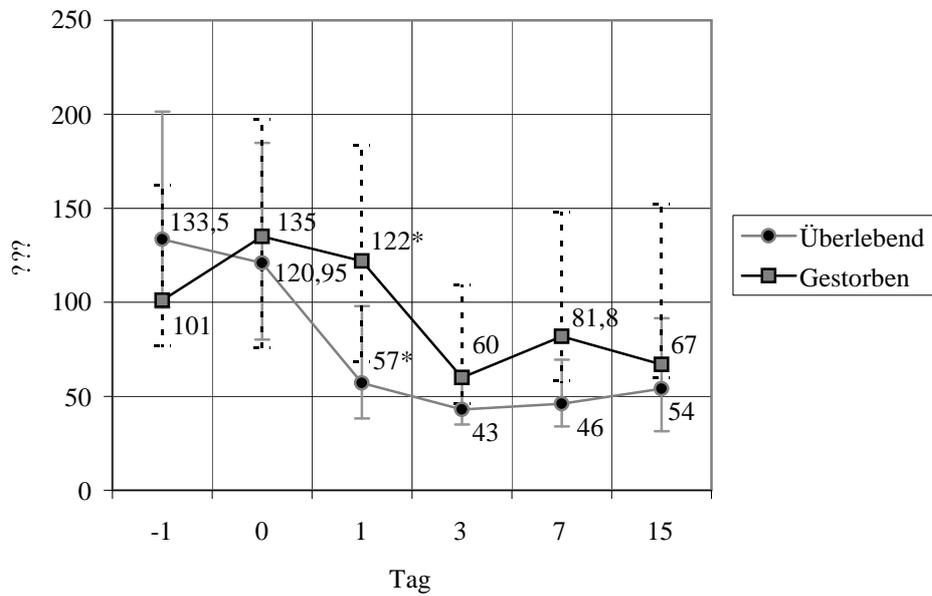


Abb. 24: Darstellung des Verlaufs der Ammoniak-Werte im Median. Die Höhe der Werte am ersten postoperativen Tag korreliert signifikant mit dem Überleben (* $p = 0,002$).

Statistisch signifikant ist der Unterschied der Mediane der Ammoniak-Werte am ersten postoperativen Tag. Der Wert der gestorbenen Patienten ist um ein das 2,1-fache erhöht im Vergleich zum Wert der überlebenden (siehe Abb. 24).

Harnstoff

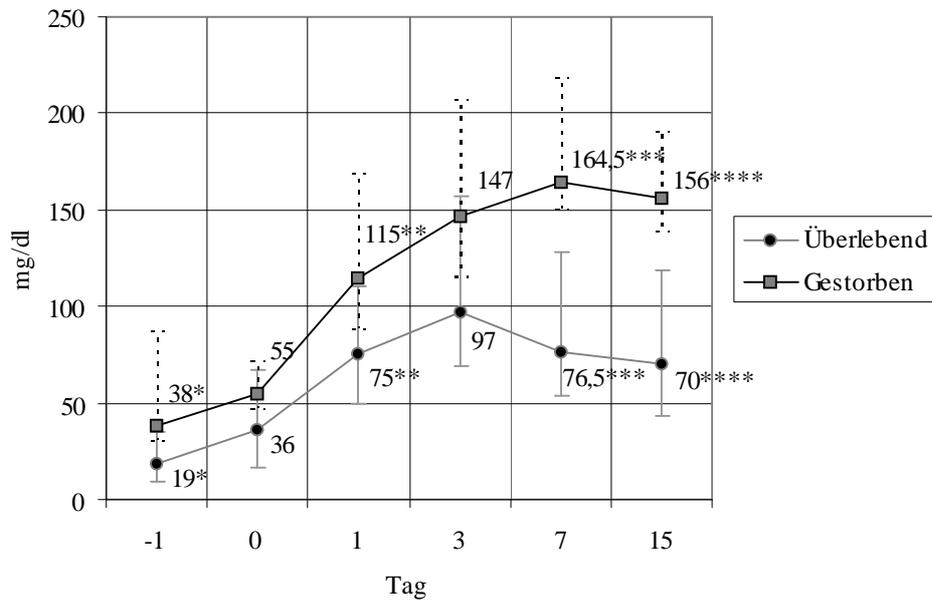


Abb. 25: Darstellung des Verlaufs der Harnstoff-Werte im Median. Im gesamten Zeitraum ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten der Gruppen, wobei hier die Mediane der überlebenden Patienten präoperativ und am ersten, siebten und 15. postoperativen Tag signifikant niedriger sind als die der gestorbenen Patienten.
 (* $p = 0,012$. ** $p = 0,021$. *** $p = 0,001$. **** $p = 0,002$).

Die Mediane der Harnstoffwerte der gestorbenen Patienten sind vor allem ab dem dritten postoperativen Tag im Vergleich zu denen der überlebenden Patienten erhöht (siehe Abb. 25). Statistisch signifikant sind die Unterschiede in den Werten des präoperativen und des ersten, siebten und 15. postoperativen Tages. An beiden Tagen, an denen kein signifikanter Unterschied besteht, liegt jedoch ein Trend vor (jeweils $p=0,08$).

Nun erfolgten zunächst multivariat angelegte Analysen der Laborwerte des präoperativen Tages (siehe Tabelle 7).

Test Result Variable(s)	Area under the Curve	Standard . Error(a)	Asymptotic Sig. (b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ALAT	,500	,144	1,000	,217	,783
ASAT	,579	,128	,559	,328	,831
Bilirubin gesamt	,521	,119	,879	,288	,753
Harnstoff	,840	,109	,012	,626	1,054
INR	,560	,134	,656	,298	,823

Tabelle 7: Statistische Auswertung der präoperativen Laborwerte mittels multivariater logistischer Regression. Eine statistische Signifikanz ergibt sich schon präoperativ für Harnstoff als Parameter zur Einschätzung des Überlebens.

Präoperativ erwies sich dabei Harnstoff als der entscheidende Wert, ein Ergebnis, das die entsprechenden Receiver Operating Characteristics- (ROC-) Kurven bestätigen (siehe Abb. 26). Albumin konnte aus Fallzahlgründen nicht in die Analysen mitaufgenommen werden. Für die Laborparameter Ammoniak, pH und Lactat ergaben die multivariaten logistischen Regressionen keine Signifikanz auf das Ein-Jahres-Überleben.

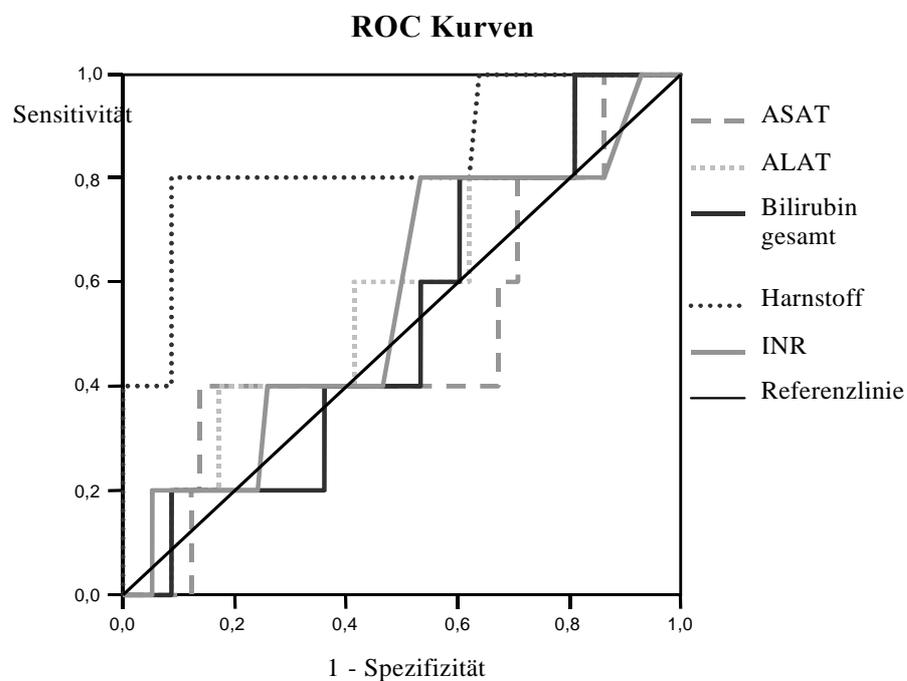


Abb. 26: Darstellung der ROC-Kurven der präoperativen Laborwerte.

4.4.3. Auswertung /Darstellung der Scores (Child, MELD, BiLE)

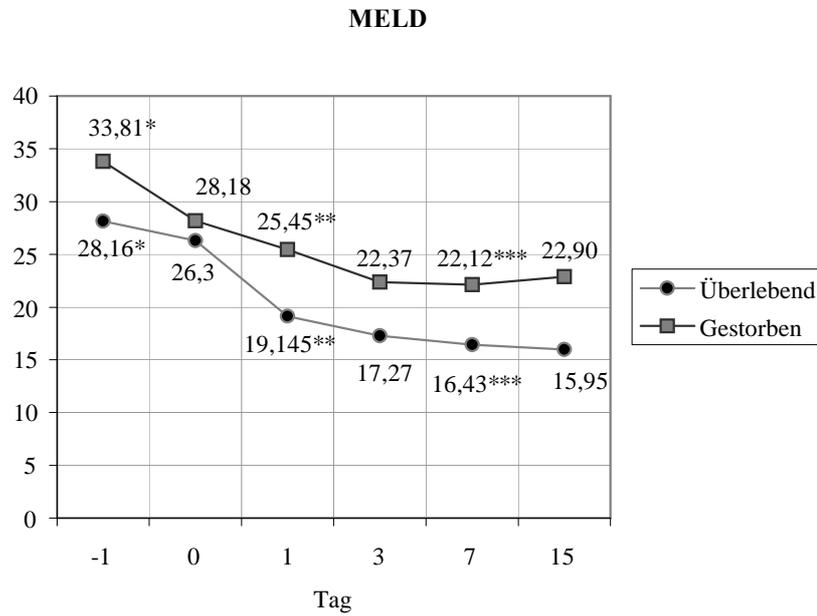


Abb. 27: Darstellung des Verlaufs der MELD-Werte im Median. Es ergeben sich für den gesamten Zeitraum signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Mediane der MELD-Werte der gestorbenen Patienten stetig über denen der überlebenden liegen mit * $p = 0,012$. ** $p = 0,013$. *** $p = 0,022$.

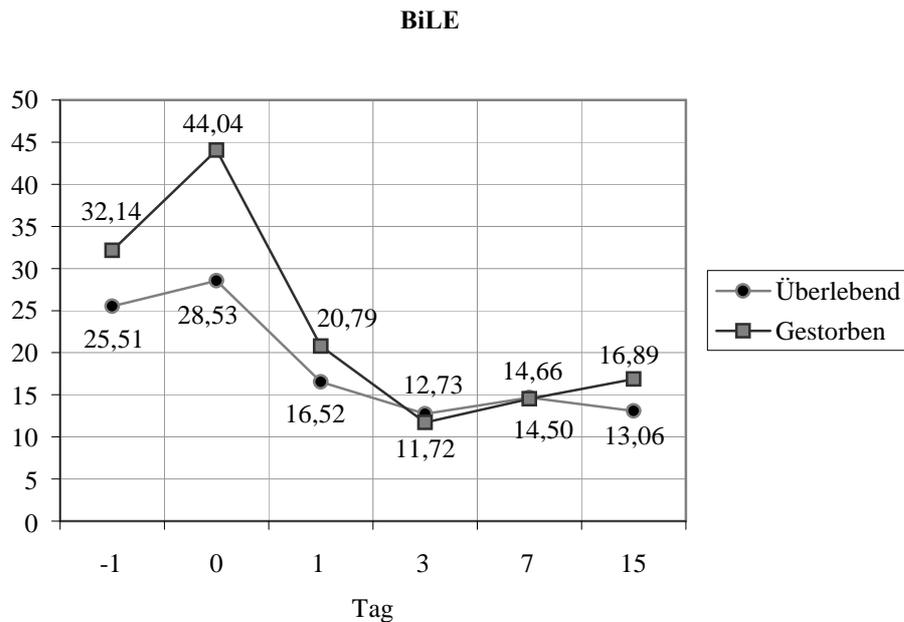


Abb. 28: Darstellung des Verlaufs der BiLE-Werte im Median. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den Werten beider Gruppen.

Im Median beträgt der Child-Pugh-Score sowohl für die überlebenden wie auch für die gestorbenen Patienten am Tag vor der Transplantation 9 und hat somit keine Signifikanz.

In den Abbildungen 27 und 28 sind die Verläufe der Mediane der MELD- und BiLE-Werte dargestellt. Die BiLE-Werte haben im vorliegenden Kollektiv keinen prädiktiven Wert. Für die MELD-Werte ergeben sich jedoch signifikante Unterschiede am präoperativen Tag, am ersten postoperativen Tag und für den Wert eine Woche postoperativ.

Zur Berechnung der ROC-Kurven (=Receiver Operating Characteristics) wurden bivariate logistische Regression mit dem Ein-Jahres-Überleben als abhängiger Variable und den Scores, die am Tag vor der Transplantation errechnet wurden, einzeln berechnet und die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit des Ereignisses des Versterbens in die Kurven eingetragen (siehe Abb. 29). Auch hier ergaben die Analysen einen signifikanten Wert nur für den MELD-Score. Ein Ergebnis, das im Übrigen auch durch multivariate logistische Regressionen, d. h. unter Einschluss aller Scores bestätigt wird (siehe Tabelle 8).

Test Result Variable(s)	Area under the Curve	Standard Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
MELD	,884	,055	,012	,776	,992
BiLE	,720	,080	,151	,562	,877
Child-Pugh	,463	,167	,811	,136	,791

Tabelle 8: Statistische Auswertung der Krankheitsgrad-Scores mittels bivariater logistischer Regression. Als einziger signifikanter Score zeigt sich hier der MELD-Score zur Prädiktion des Überlebens post LTx.

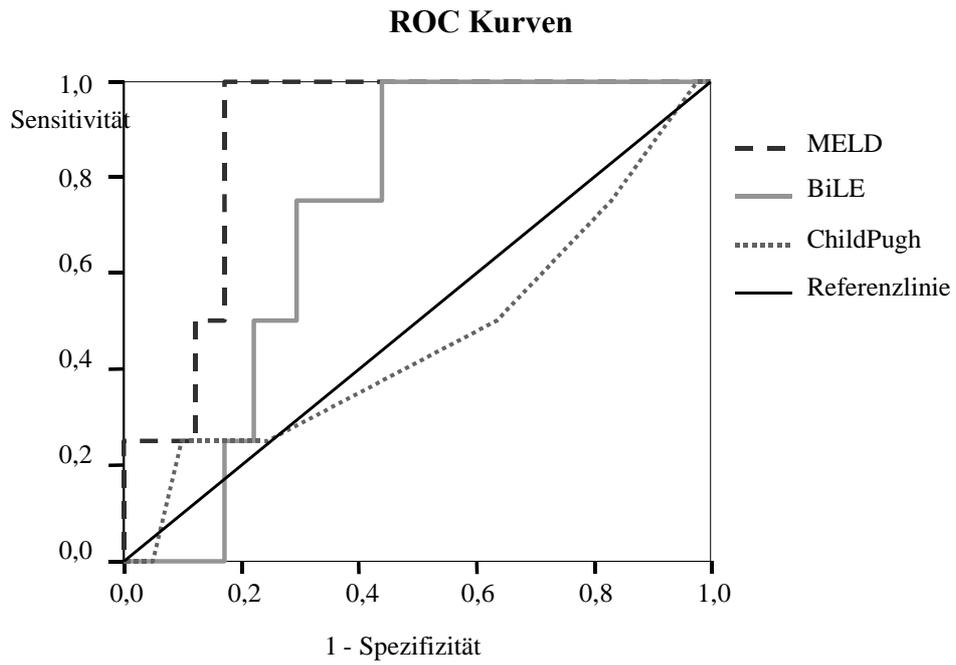


Abb. 29: Darstellung der ROC-Kurven des MELD-, BiLE- und Child-Pugh-Scores.

4.5. Intensivmedizinische Parameter prä-/peri-/post- LTx

4.5.1. Sekundäre Organversagen

4.5.1.1. Niere, Dialyse

Bereits präoperativ wurden n=12 der n=102 transplantierten Patienten dialysepflichtig (siehe Abb.30), von denen n=8 an einem akuten Leberversagen aufgrund von Intoxikationen litten. Von diesen Patienten starben n=1 intraoperativ im Rahmen des ersten Eingriffs, n=2 innerhalb des ersten postoperativen Monats, von diesen einer intraoperativ, während der Retransplantation.

Bei n=69 weiteren Patienten wurde präoperativ eine Diuretikatherapie mittels Furosemid oder Spironolacton durchgeführt.

Es ergibt sich aus der Auswertung, dass Patienten, die vor der Transplantation nicht dialysiert werden mussten, ein um 66,6% verringertes Risiko hatten zu versterben (Odds Ratio=0,6), sowie eine niedrigere Wahrscheinlichkeit (Relatives Risiko=0,933).

Bei n=26 Patienten wurden postoperativ Nierenersatzverfahren nötig(siehe Abb. 31), von denen n=6 schon präoperativ dialysiert worden waren. Es handelt sich hierbei um Hämodialyse (HD), Ultrafiltration (UF) oder kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH), die während des Aufenthaltes auf der Intensivstation mindestens einmal bis maximal 80 mal durchgeführt wurden.

Das Risiko zu versterben war für die postoperativ dialysierten Patienten um 300% erhöht (Odds Ratio=0,25), die Wahrscheinlichkeit um 58% erhöht (RR=0,63).

4.5.1.2. Kreislauf

Präoperativ katecholaminpflichtig wurden n=29 Patienten(siehe Ab. 30), von denen n=8 innerhalb der ersten drei Monate nach der Transplantation starben. Eine Häufung bezüglich einer Diagnose ist nicht zu beobachten.

Das Risiko zu versterben war für die prä transplantationem katecholaminpflichtigen Patienten um 138% erhöht (Odds Ratio=0,42), die Wahrscheinlichkeit um 35% erhöht (RR=0,74).

Eine postoperative Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen war bei n=80 Patienten über mindestens 3 Tage nötig (siehe Abb. 31).

In diesem Fall hatten Patienten, die keine Katecholamine bekamen, ein um 52% erhöhtes Risiko zu versterben (Odds Ratio=1,52), die Wahrscheinlichkeit lag 37% höher (RR=1,37).

4.5.1.3. Lunge

Eine Unterstützung der Lungenfunktion mittels maschineller Beatmung war präoperativ bei n=39 Patienten nötig (siehe Abb. 30), von denen für n=35 bereits einen Tag nach Beginn ein neues Organ zur Verfügung stand. Die maximale Beatmungsdauer betrug 4 Tage. N=1 dieser Patienten starb intraoperativ, n=7 innerhalb der ersten zwei postoperativen Monate, weitere n=3 innerhalb von fünf Jahren. Bei n=20 Patienten war die Ätiologie des ALV eine Virushepatitis, bei n=12 eine Intoxikation.

Das Risiko zu versterben war für die nichtbeatmeten Patienten 37% geringer als für die präoperativ beatmeten (Odds Ratio=0,73), die Wahrscheinlichkeit war 12% geringer (RR=0,88).

Postoperativ war bei n=72 Patienten auf der Intensivstation eine Beatmung von mindestens einem Tag nötig (siehe Abb. 31). Der längste ununterbrochene Zeitraum einer Beatmung betrug 28 Tage.

Hier war das Risiko zu versterben für beatmete Patienten um 25% erhöht (Odds Ratio=1,25), die Wahrscheinlichkeit um 17% erhöht (RR=1,167).

Präoperative intensivmedizinische Parameter

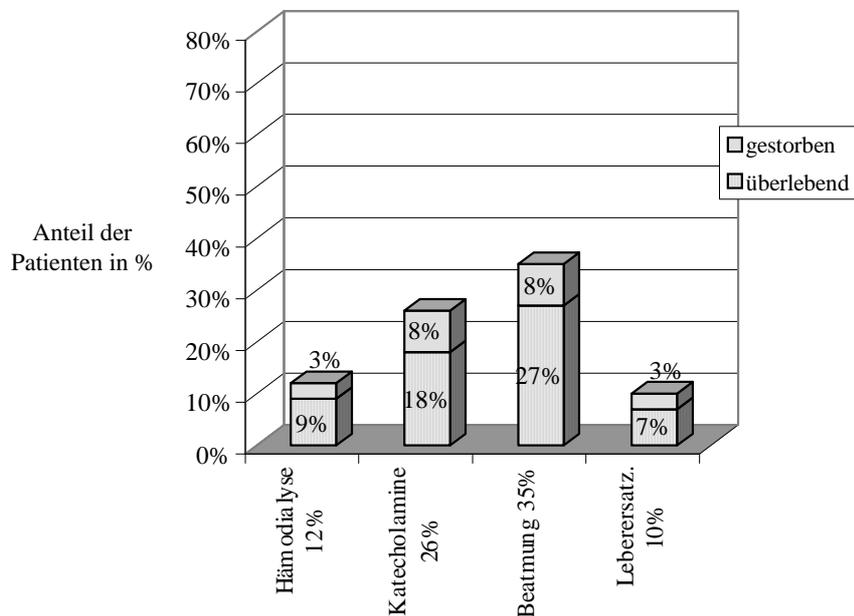


Abb. 30: Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die präoperativ organ- oder kreislaufunterstützende Verfahren bedurften. Schon präoperativ waren 35% der Patienten beatmungspflichtig.

Postoperative intensivmedizinische Parameter

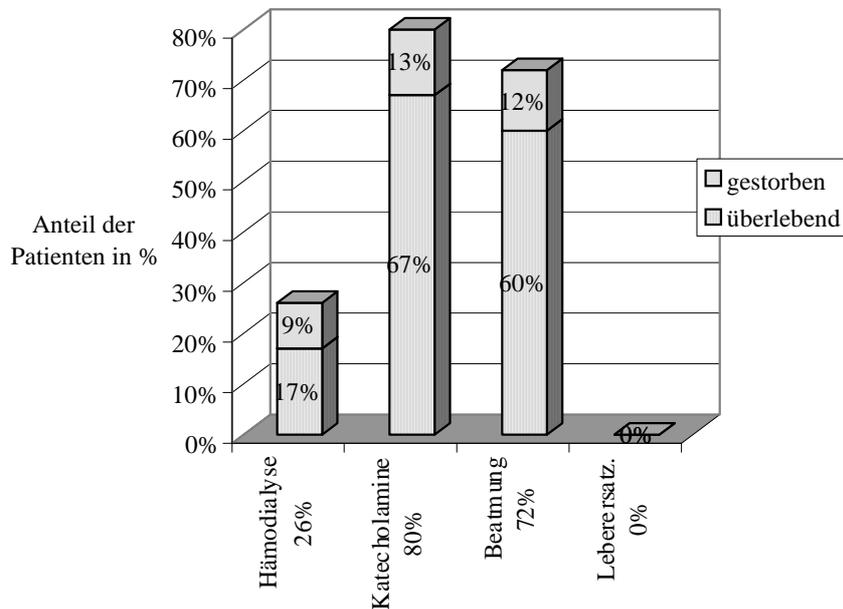


Abb. 31: Darstellung des prozentualen Anteils der Patienten, die postoperativ organ- oder kreislaufunterstützende Verfahren bedurften. 80% der Patienten waren katecholaminpflichtig, 72% beatmungspflichtig.

Von den Patienten, die präoperativ dialysiert, beatmet und katecholaminpflichtig wurden, verstarben 50%. Bei 83% dieser Fälle führte eine Intoxikation zum ALV.

Von den postoperativ dialysierten, beatmeten und katecholaminpflichtigen Patienten verstarben 38%. Eine Intoxikation wurde bei 48% dieser Patienten als Ursache des ALV diagnostiziert.

4.5.2. Leberersatzverfahren

Bei n=11 Patienten wurden präoperativ zwischen 12 und 96 Stunden Leberersatzverfahren angewendet wie Prometheus, Mels, extrakorporale Leberperfusion und Bioreaktor. Zwei der Patienten starben innerhalb eines Monats postoperativ, ein weiterer nach vier Monaten.

Nach erfolgter Lebertransplantation wurden keine Leberersatzverfahren angewendet.

4.5.3. Ursache/Verbrauch von Blutprodukten

Aufgrund des Leberversagens und auftretender Komplikationen wie Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes war präoperativ bei 80 Patienten die Gabe von Blutprodukten bis hin zu einem Ausmaß von 6 Erythrozytenkonzentraten (EK), 2 Thrombozytenkonzentraten (TK), 12 Einheiten fresh frozen plasma (FFP) und 6 Einheiten Humanalbumin (HA) pro Tag erforderlich.

Innerhalb der ersten 3 Tage post transplantationem wurde bei 87 Patienten die Gabe von Blutprodukten dokumentiert. Der Tagesverbrauch pro Patient betrug bis hin zu 9 EK, 14 FFP, 5 HA, 3 TK, im Median aber 1 EK, 4 FFP, 2 HA und 1 TK pro Patient und Tag.

Als Ursache hierfür lassen sich Nachblutungen, Revisionen und Initiale Non-funktion des Transplantates nennen.

4.5.4. Technische Komplikationen, Revisionen

Revisionseingriffe jeglicher Art wurden bei n=43 Patienten notwendig. N=13 dieser Patienten starben innerhalb des ersten postoperativen Jahres, was einem Anteil von 30% entspricht.

Bei n=19 Patienten wurde eine Relaparatomie zur Hämatomausräumung oder Blutstillung nötig. Bei n=5 Patienten trat ein Galleleck auf, welche durch Übernähung oder Stentimplantation behoben wurden.

Weitere Komplikationen, die zu Revisionen führten sind: Thrombosen der Arteria hepatica, Stenose der Papilla Vateri, Bauchdeckendehiszenz, Leberriß, akute nekrotisierende Pankreatitis, Serom, Zwerchfellruptur, hämorrhagische Dünndarminfarzierung.

Den Gastrointestinaltrakt betreffende operative Eingriffe wie Übernähungen, Teilresektionen, biliodigestive Anastomosen und Hepaticojejunostomien wurden vor allem nach Retransplantationen nötig.

4.6. Operations-/Transplantationsdaten

4.6.1. Intervall zwischen Meldung und Erfolgen der LTx

Bis zum Eintreffen eines Spenderorgans vergingen nach high-urgency-Meldung maximal vier Tage (siehe Abb.32). Für 54% der Patienten war innerhalb von zwei Tagen nach der Meldung ein Organ verfügbar.

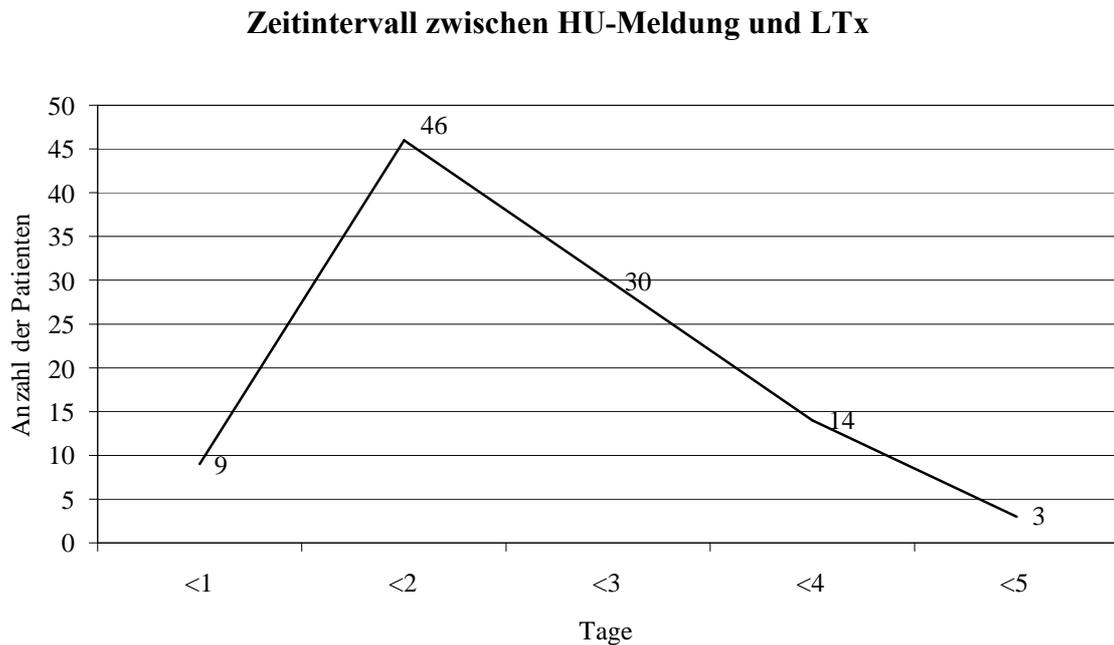


Abb. 32: Darstellung der Wartezeit auf ein Spenderorgan nach erfolgter HU-Meldung. Für 54% der Patienten war innerhalb von zwei Tagen nach der Meldung ein Organ verfügbar.

Das Überleben der Patienten ist nicht direkt abhängig von der Wartezeit auf ein neues Organ. Von den Patienten, die innerhalb von 24 Stunden (h) operiert wurden, überlebten 67%, eine Wartezeit von <48h führte zu einem Überleben von 83%, <72h zu 87%, <96h zu 79% und <120h zu einem Überleben von 100%.

4.6.2. Kalte Ischämiezeit

Die kalte Ischämiezeit der transplantierten Organe betrug zwischen 255 und 1138 Minuten (min), bei 90% der Organe lag sie unter 12 Stunden (siehe Abb. 33).

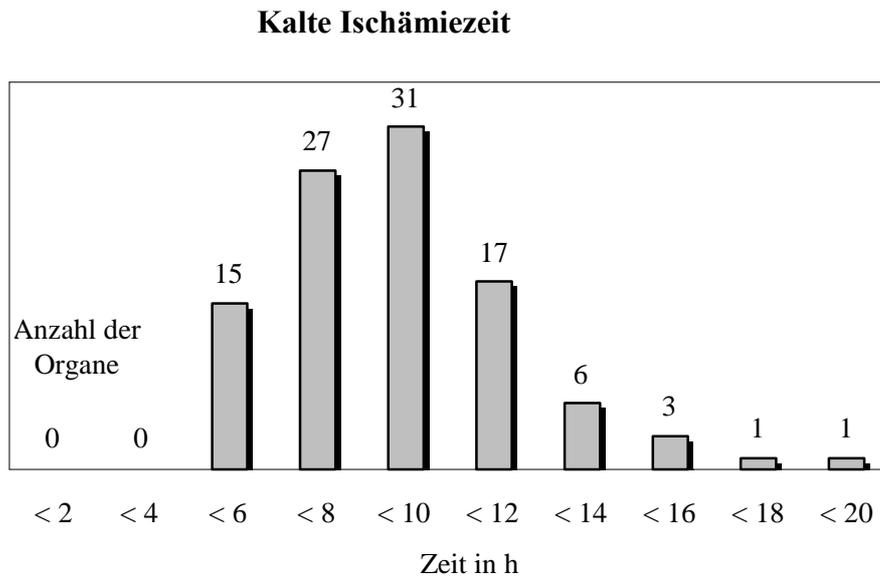


Abb. 33: Vergangene Zeit zwischen Entnahme und Reperfusion der Lebern in Minuten. Eine Reperfusion erfolgte bei 90% der Organe innerhalb von 12h.

Der Mittelwert der kalten Ischämiezeiten der Organe, deren Empfänger mehr als ein Jahr nach der Transplantation noch am Leben waren, betrug 453 min. Demgegenüber stehen 775 min bei den Organen, deren Empfänger innerhalb des ersten Jahres verstarben. Diese Werte sind jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,31$).

4.6.3. Operationsdauer

Die durchschnittliche Operationsdauer einer Lebertransplantation betrug 436 min, bei einer Minstdauer von 270 min und Maximaldauer von 780 min.

Eine statistische Auswertung der Dauer bezogen auf das Überleben der Patienten wurde aufgrund der Vielfalt der Kofaktoren und daraus entstehenden geringen Fallzahlen nicht durchgeführt.

4.6.4. Initiale Transplantatfunktion

Bereits intraoperativ konnte in n=41 Fällen das Einsetzen von Galleproduktion des Spenderorgans beobachtet werden, bei n=32 hielt dies auch in den folgenden Tagen an. Insgesamt wurde bei n=71 Spenderorganen die Produktion von Galle ab dem ersten postoperativen Tag beobachtet.

Allerdings zeigte sich bei n=13 wegen initialer Non-funktion oder akuter Rejektion retransplantierten Patienten bereits intraoperativ bei n=3, direkt postoperativ bei n=7 eine einsetzende Galleproduktion, woraus zu schließen ist, dass allein anhand der Produktion von Galle keine Aussage über eine anhaltende Organfunktion gemacht werden kann.

Eine statistische Auswertung der Aussagekraft bezüglich des Einsetzens der Gallesekretion hinsichtlich des Organüberlebens war aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht möglich.

4.6.5. Retransplantationen

Bei n=16 Patienten wurde eine Retransplantation nötig. Bei n=2 Patienten wurde diese 2 Jahre nach der ersten LTx durchgeführt, die beide Patienten mindestens weitere 5 Jahre überlebten. In n=13 Fällen erfolgte die Retransplantation innerhalb von 14 Tagen nach der ersten Operation wegen initialer non-function des Transplantates oder akuter Rejektion, in einem Fall innerhalb des ersten postoperativen Monats.

Von den n=14 innerhalb des ersten Monats nach initialer LTx retransplantierten Patienten (13,7% des Gesamtkollektivs) überlebten n=5 (35,7%) mindestens die folgenden fünf Jahre (siehe Abb. 34).

N=4 Patienten wurden innerhalb der ersten 6 Wochen nach initialer LTx zweimal retransplantiert. Die Re-re-transplantationen endeten in allen Fällen letal.

Überleben bei Retransplantation

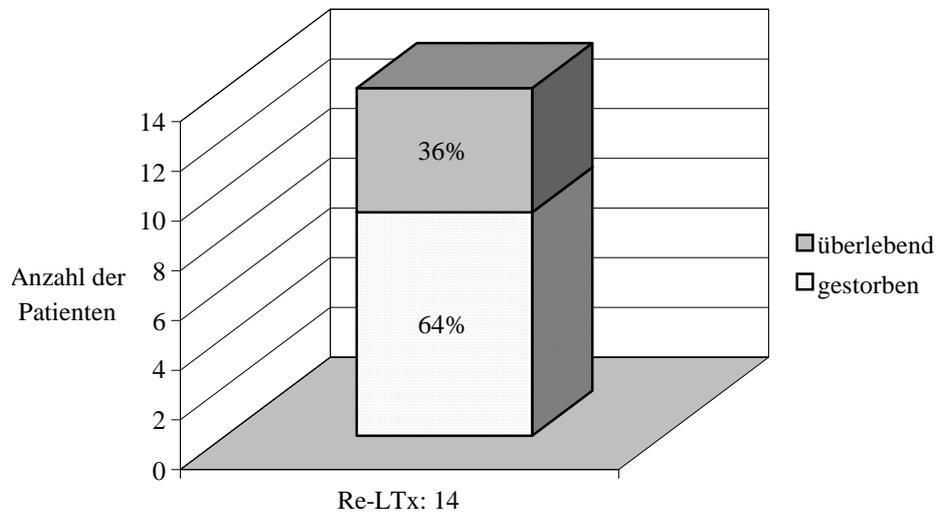


Abb. 34: Darstellung des Anteils der Patienten, die innerhalb der ersten vierzehn Tage nach der primären LTx retransplantiert wurden. Von diesem Kollektiv verstarben 64,3% innerhalb von 4 Monaten nach der ersten Transplantation.

5. Diskussion

Das akute Leberversagen hat eine schlechte Prognose mit einer Letalität von bis zu 80% [46] [11]. Durch die Einführung der Lebertransplantation in das Behandlungskonzept des akuten Leberversagens konnten die Überlebensraten deutlich verbessert werden [47] [48].

Die Lebertransplantation ist bei Patienten mit akutem Leberversagen unterschiedlicher Ätiologien die bevorzugte Therapieform, vor allem nach Versagen konservativer Therapieansätze entsprechend der Ätiologie [10] [49] [50] [51] [52] [53] [54].

Falls eine Lebertransplantation aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht durchführbar ist, steht keine weitere Therapieoption zur Verfügung. 75% der Todesfälle könnten vermieden werden, wenn die Patienten frühzeitig zur Transplantation bereit stünden [55] [56] [53] [57].

Geschlecht und Blutgruppe

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Transplantation eines Organs eines Spenders, der bezüglich der Blutgruppe mit dem Empfänger identisch ist, für den Empfänger einer Lebertransplantation keinen Einfluss auf das Überleben zu haben scheint, wie auch die Studie von C. Toso et al. zeigte [58].

Eine Kompatibilität der Blutgruppen des Spenders und Empfängers bestand bei allen durchgeführten Transplantationen. Die Bedeutung der Kompatibilität für ein positives Outcome wird durch Studien vornehmlich aus dem asiatischen Raum belegt. Diese befassen sich hauptsächlich mit Leberlebendspenden und belegen ein erhöhtes Auftreten biliärer und vaskulärer Komplikationen sowie Antikörper vermittelter Rejektionsreaktionen vor allem bei blutgruppeninkompatiblen Transplantationen [59] [60] [61] [56].

In den hier vorliegenden Daten konnte allerdings die Blutgruppe AB der Lebertransplantationsempfänger aus zu geringen Fallzahlgründen nicht in die statistischen Auswertungen miteingeschlossen werden. Bezüglich dieser Blutgruppe wäre eine Überprüfung in einem größeren Kollektiv sinnvoll.

Auch die Transplantation eines Organs, das bezüglich des Spender- und Empfängergeschlechts identisch ist, hatte in diesem Kollektiv keine Auswirkung auf das Outcome. Diese These wird auch durch andere Studien unterstützt [62].

Ätiologie

Die Häufigkeitsverteilung der Ätiologien, die im hier untersuchten Patientenkollektiv zu einem akuten Leberversagen führten, entspricht der aus anderen europäischen Studien [6] [7] [5] [63]. Die verschiedenen Ursachen variieren mit der geographischen Region. Weltweit sind Virushepatitiden an erster Stelle zu nennen, während in englischsprachigen Räumen die acetaminopheninduzierte Intoxikation dominierend ist [64].

Im vorliegenden Kollektiv trat das akute Leberversagen vornehmlich aufgrund von akuten Virushepatitiden (40%) auf, gefolgt von Intoxikationen (19%), Budd-Chiari-Syndrom (14%), unklaren Genesen (13%), Morbus Wilson (9%), Autoimmunhepatitis (2%) und sonstigen (3%). Allerdings scheint in den letzten Jahren auch in Deutschland die Inzidenz von akutem Leberversagen aufgrund von Paracetamolintoxikationen zuzunehmen und die virale Genese an erster Stelle zu ersetzen [65] [66].

Ist das akute Leberversagen bei den hier untersuchten Patienten aufgrund einer Intoxikation entstanden, so erhöht sich das Risiko innerhalb von fünf Jahren zu versterben um das 4,8-fache. Die schlechte Prognose dieser Diagnose wird auch in der Literatur bestätigt [10] [12]. Allerdings konnte hier aufgrund von zu geringen Fallzahlen keine Aufteilung der Intoxikationen bezüglich der verschiedenen zu Grunde liegenden Substanzen erfolgen.

Laborwerte

In der präoperativen Phase zeigten sich zwei verschiedene Parameter als statistisch signifikant, ein Überleben post transplantationem einzuschätzen. Hierbei handelt es sich zum einen um den Wert des MELD-Scores und zum anderen um die Höhe des Serumharnstoffs.

Im Median betrug der MELD-Score der verstorbenen Patienten 33,8 (Interquartilsabstand 26,31 - 35,83), der der überlebenden hingegen 28,2 (Interquartilsabstand 24,76, - 31,6). Dass der MELD-Score einen prädiktiven Wert für das Überleben der Patienten besitzt, zeigen unterschiedliche andere Studien [17] [1], auch wurde die Abhängigkeit des Überlebens nach erfolgter Lebertransplantation in zwei weiteren Studien der letzten Jahre gezeigt [67] [68].

Allerdings konnte in einer Studie von Silberhumer et al zwar der Zusammenhang zwischen der Höhe des MELD-Scores und dem Überleben prä transplantationem gezeigt werden, der Score ließ hier allerdings keine Rückschlüsse auf das postoperative Überleben zu [19].

So lässt sich hier die These aufstellen, dass der MELD-Score einen Anhalt auf das Überleben nach erfolgter Lebertransplantation gibt, wenn diese aufgrund eines akuten Leberversagens

durchgeführt wurde. Keine Rückschlüsse scheinen sich auf das Überleben ziehen zu lassen bei Lebertransplantationen, die bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen durchgeführt wurden [69].

Andere Modelle zur Einschätzung des Krankheitsgrades wie der BiLE- und der Child-Pugh-Score haben im vorliegenden Kollektiv keine Aussagekraft. Eine Studie von Yantorno et al zeigte auch die Überlegenheit des MELD-Scores bei akutem Leberversagen zu anderen Modellen [70].

In dieser Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Harnstoffes und der Mortalität der Patienten nach der Transplantation gezeigt werden. Eine Erhöhung des Harnstoffes im Blutplasma lässt nicht nur Rückschlüsse auf die Nierenfunktion zu, sondern auch auf die Ernährung des Patienten. So kann bei einer durch Stress bedingten hyperkatabolen Stoffwechselsituation der Körper zusätzlich Energie aus dem Abbau von Proteinen gewinnen oder bei Eiweißmangel wichtige Funktionsproteine aus Darm, Leber, Nieren und Muskeln zur Deckung des Bedarfs an essentiellen Aminosäuren verwenden. Durch deren Abbau steigt die Konzentration des Harnstoffes. Protein- und Energiemalnutrition ist ein häufiges Problem bei Patienten mit Leberversagen und ein unabhängiger Risikofaktor in Bezug auf das Überleben [71] [72]. Es fehlen in diesem Bereich jedoch konkrete Richtlinien [73].

Für die Abklärung des Energie- und Proteinhaushaltes bedarf es allerdings wesentlich mehr Faktoren als des Harnstoffes, sowie auch der Abgrenzung zum Nierenversagen. Somit kann die hier nachgewiesene Signifikanz der Harnstoffwerte mit prädiktorischer Aussagekraft auf das Überleben nur ein Anhaltspunkt für weitere spezieller angelegte Forschung sein.

Präoperativ ergaben die multivariaten logistischen Regressionen keinen signifikanten Einfluß auf das Ein-Jahres-Überleben für die Laborparameter ALAT, ASAT, Bilirubin, INR, Ammoniak, pH und Lactat. In Zusammenhang mit anderen Faktoren können diesen Laborwerten jedoch durchaus prognostische Eigenschaften zukommen. So zeigen andere Studien, dass Lactat eine hohe Aussagefähigkeit für das Überleben bei acetaminopheninduziertem akuten Leberversagen hat [74] [75]. Da im untersuchten Kollektiv lediglich bei 3 Patienten das akute Leberversagen ätiologisch auf eine Intoxikation mit Acetaminophen zurückzuführen war, von denen eine Person aufgrund von Besserung des Zustandes durch intensivmedizinische und ursachenorientierte Therapie nicht transplantiert wurde, konnte hier eine Auswertung dieser Ätiologie nicht gesondert erfolgen.

Im postoperativen Verlauf zeigten sich die Bilirubinwerte, die pH-Werte, die Lactatwerte und die Albuminwerte nicht als unabhängige Parameter. Am ersten Tag nach erfolgter Transplantation erwiesen sich ALAT ($p=0,002$), ASAT ($p=0,007$), Ammoniak ($p=0,035$) und Kreatinin ($p=0,039$) als statistisch signifikante Prädiktoren.

Intensivmedizinische Parameter

Der optimale Zeitpunkt, einen Patienten mit ALV zur Transplantation zu melden und mit höchster Priorität auf die Warteliste zu setzen, ist schwer zu bestimmen [76] [49]. Unabhängig von den zur Meldung erforderlichen Kriterien werden weitere Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf das Überleben nach erfolgter LTx zu haben scheinen. So beschäftigen sich aktuelle Studien mit dem Outcome von Patienten, die präoperativ lebenserhaltender Maßnahmen bedurften, und der Abhängigkeit vom Alter des Patienten, des Body-Mass-Indexes und des Serum-Kreatinins [65] [77].

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten, bei denen präoperativ eine Katecholaminpflichtigkeit bestand, eine um 35% erhöhte Wahrscheinlichkeit zu sterben hatten. Die Relevanz dieses Parameters wird auch in anderen Studien bestätigt [49] [77]. Auch bei postoperativ bestehender Katecholaminpflichtigkeit blieb die Wahrscheinlichkeit um 37% gesteigert.

Des Weiteren erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit zu versterben im vorliegenden Kollektiv bei präoperativer Beatmung um 12%, bei postoperativer Beatmung um 17%.

Eine im Rahmen einer Lebertransplantation häufig auftretende Komplikation ist eine verminderte Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen mit einer Inzidenz von 17-95% der Transplantationen. Besonders bei entstehender Dialysepflichtigkeit ist dies vergesellschaftet mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Überlebens [78] [79]. Eine Studie von Afonso et al konnte nun zeigen, dass unabhängig von der präoperativen Nierenfunktion ein Nierenversagen post transplantationem das Outcome stark negativ beeinflusst [80]. Nach Überleben des ersten postoperativen Jahres ist die Nierenfunktion bei bis zu 97% der Patienten rekompensiert und es gibt keine Unterschiede zu lebertransplantierten Patienten, die kein Nierenversagen im Rahmen der Transplantation erlitten, hinsichtlich der weiteren Prognose [81] [82].

Im Einklang damit konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben bei postoperativer Dialysepflichtigkeit um 58% erhöht ist, bei Patienten mit präoperativ angewendeten Nierenersatzverfahren nur um 7%.

Auch die Mediane der Kreatininwerte der post LTx gestorbenen Patienten liegt im gesamten untersuchten Zeitraum über dem der überlebenden Patienten. Am ersten und siebten postoperativen Tag mit statistisch signifikanten Differenzen (2,1 mg/dl vs. 1 mg/dl, $p=0,04$ und 2,4 mg/dl vs. 0,9 mg/dl, $p=0,03$).

Eine Retransplantation erfolgte in 14 Fällen (13,7% der transplantierten Patienten) innerhalb eines Monats (im Median 6 Tage) nach der ersten Operation wegen initialer non-function des Transplantates oder akuter Rejektion. Von den 14 retransplantierten Patienten, von denen 4 zweimal retransplantiert wurden, überlebten 5 (35,7%) mindestens die folgenden fünf Jahre. Verstarben Patienten nach einer Re- oder Re-re-transplantation, geschah dies innerhalb von 100 Tagen (im Median 23 Tage).

Die Re-re-transplantationen endeten in allen Fällen letal.

Eine Abhängigkeit zwischen dem Überleben der Re-transplantation und der Anzahl der zwischen erster und zweiter Operation vergangenen Tage ist hier nicht zu beobachten. Derzeit postulieren verschiedene Autoren, dass eine Re-LTx entweder innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage oder nach dem 30. postoperativen Tag stattfinden sollte, um ein besseres Überleben zu gewährleisten [83] [84].

Die hier beschriebene Ein-Jahres-Überlebensrate von 36% ist niedrig im Vergleich zu anderen Studien mit Raten von 45-62% [33]. Dies ist jedoch nicht erstaunlich, da die hier betrachteten Re-transplantationen bei Patienten mit einem zugrundeliegenden akuten Leberversagen durchgeführt wurden, das eine schlechtere Prognose hat als Transplantationen aufgrund anderer Ursachen. Des weiteren wurden hier nur die Re-LTx betrachtet, die innerhalb des ersten Monats erfolgten. Zwei Patienten die ein beziehungsweise zwei Jahre nach der ersten LTx transplantiert wurden, überlebten mindestens die folgenden fünf Jahre.

Überleben

In der Notfallsituation des akuten Leberversagens sind die Erfolgsaussichten aufgrund der bevorstehenden Komplikationen durch den Leberausfall verständlicherweise unmittelbar postoperativ reduziert, langfristig ergibt sich jedoch ein stabiler Verlauf mit einer äußerst geringen Mortalitätsrate, ähnlich der der gesunden Normalbevölkerung, wodurch sich eine 10-Jahres-Überlebensrate von 58 % erreichen lässt. Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach

Transplantation aufgrund von akutem Leberversagen beträgt laut dem European Liver Transplant Registry in Europa 69%. Hier ist der gesamte Zeitraum von 1988 bis 2008 miteinbezogen worden.

Bezüglich des Ein-Jahres-Überlebens wird im vorliegenden Kollektiv eine Rate von 83% für den gesamten Zeitraum erreicht. Im Vergleich zu Studien aus anderen Ländern an Kollektiven mit der gleichen Diagnose, stellt das hiesige Ergebnis einen sehr guten Wert dar. Das Ein-Jahres-Überleben in einer spanischen Studie betrug 69% [63], das einer kanadischen 71% [85], das einer britischen 77% [86] und einer Studie aus den USA 65% [87].

Während in anderen Studien allerdings eine Zunahme der Ein-Jahres-Überlebensraten in Bezug auf das Zeitintervall, in dem die Transplantation stattfand, gezeigt werden kann [49], liegt in diesem Kollektiv eine große Schwankung vor. Der Zeitraum von 1988 bis 2004 wurde in vier annähernd große Intervalle eingeteilt. Im ersten Intervall von 1988 bis 1991 beträgt die Überlebensrate 91%, im zweiten 78%, im dritten 96% und im vierten von 2000 bis 2004 nur 68%. Eine konkrete Ursache hierfür kann nicht benannt werden, könnte allerdings mit der Zunahme der Transplantationen aufgrund von Intoxikationen (n=0 im ersten vs. n= 10 im vierten Intervall) zusammenhängen. In den ersten zwei Zeitintervallen, in denen die Überlebensrate zusammengenommen 84,5% beträgt, befinden sich des weiteren keine Kinder unter 12 Jahren, während im dritten und vierten Intervall insgesamt 10 Kinder unter 12 Jahren operiert wurden und hier die Rate 82% beträgt. Weitere auf das Outcome nach Lebertransplantation einflussnehmende Faktoren sind die Qualität der Spenderorgane und der Status der zu transplantierenden Patienten. Im Rahmen der Etablierung der Lebertransplantation als Therapie des Leberversagens ist die Zahl der durchgeführten Transplantationen in europäischen Transplantationszentren stetig gestiegen, so wie auch die Nachfrage nach Organen. Demzufolge wurden die Kriterien zur Akzeptanz von Organen, so wie auch die Anforderungen an den Status des Empfängers bezüglich des Alters und bestehender Grunderkrankungen gelockert.

Überleben die Patienten die kritische perioperative Phase, so zeigen diese exzellente Ergebnisse wie auch andere Studien zeigen [57].

Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive, monozentrische Studie, die Patienten in einem Zeitraum von 16 Jahren einschließt. Naturgemäß treten hierbei methodische Schwierigkeiten auf, die im folgenden kurz erläutert werden.

Die Daten wurden mittels archivierter Patientenakten erhoben. Zum Teil waren Parameter aufgrund unzureichender Dokumentation nicht verwertbar oder fehlten. Über den Zeitraum der Datenerhebung können unkontrollierbare Faktoren auf die zu untersuchenden Parameter unbemerkt einwirken. Hierbei handelt es sich um Einflussgrößen, die in einer Langzeitstudie durch Forschung, Fortschritt und andere Veränderungen die Ergebnisse beeinflussen. Beispiele für solche Faktoren sind die Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie gerade in den letzten zwei Dekaden des 20. Jahrhunderts, der Operationstechniken und –möglichkeiten und der Aufbewahrung der Organe. Auch im Bereich der Anästhesie, sowie im peri- und postoperativen Management konnten Fortschritte verzeichnet werden.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 114 Patienten zusammen mit 102 primären Transplantationen, 16 Re-transplantationen und 4 Re-re-transplantationen. Für deskriptive Untersuchungen ist diese Zahl zwar ausreichend, für die Bewertung der Ergebnisse, insbesondere die Prüfung auf statistische Signifikanz, wären jedoch höhere Fallzahlen in manchen Bereichen wünschenswert.

6. Schlussfolgerung

Wie sind die Überlebensraten?

Das Ein-Jahres-Überleben beträgt für das gesamte Kollektiv 83%. Hinsichtlich des Zeitintervalls, in dem die Transplantation stattfand ergeben sich folgende Unterschiede bezüglich der Fünf-Jahres-Überlebensraten: zwischen 1988 und 1991 transplantierte Personen überlebten zu 91%, zwischen 1992 und 1995 zu 78%, zwischen 1996 und 1999 zu 88% und zwischen 2000 und 2004 zu 65%. Dies stellt bezüglich der zugrunde liegenden Erkrankung des akuten Leberversagens, einhergehend mit einer Letalität von 50-80%, ein gutes Ergebnis dar.

Von welchen Faktoren kann das Überleben abhängen?

Die Diagnose einer Intoxikation erhöht das Risiko des Versterbens innerhalb von fünf Jahren um das 4,8-fache.

Eine Retransplantation überlebten 36%, Re-re-transplantationen endeten in allen Fällen letal.

Hinsichtlich Geschlecht, Blutgruppe und Alter sowohl des Empfängers als auch des Organspenders konnte hinsichtlich des Überlebens keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Auch Alter und Todesursache der Spender haben ebenso wenig Einfluss auf das Überleben wie Blutgruppen- und Geschlechtergleichheit zwischen Patient und Spender. So erscheint es sinnvoll bei ALV basierend auf Intoxikationen die Indikation zur LTx frühzeitig vor Auftreten von weiteren risikoerhöhenden Komplikationen zu stellen. Re-re-LTx durchzuführen erscheint nicht als sinnvoll.

Kann das Überleben prognostiziert werden anhand von Modellen oder einzelnen Laborwerten?

Die BiLE-Werte sowie auch der Child-Pugh-Score haben im vorliegenden Kollektiv keine Aussagekraft. Für die MELD-Werte ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede. Der Median der präoperativen MELD- Werte beträgt bei den überlebenden Patienten 28,2 im Gegensatz zu 33,8 bei der Gruppe der verstorbenen. Hier zeigt sich, dass dem MELD-Wert prädiktive Eigenschaften auch bezüglich des Überlebens nach LTx aufgrund eines ALV zugesprochen werden können.

Präoperativ statistische Signifikanz ist für die Höhe des Harnstoffes zu verzeichnen. Für Kreatinin liegt präoperativ ein Trend vor.

Postoperativ statistisch signifikante Laborwerte sind ALAT, ASAT, Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak.

7. Zusammenfassung

Im Zeitraum 1988-2004 wurden an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, Campus Virchow-Klinikum n=114 Patienten aufgrund eines akuten Leberversagens (ALV) mit höchster Dringlichkeitsstufe zur Transplantation gemeldet, von denen n=102 im Virchow-Klinikum transplantiert wurden. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, welche Faktoren Einfluss auf das Überleben haben und als prognostische Parameter herangezogen werden können.

Patienten- und Spendercharakteristika

Keine Signifikanz für das Überleben haben Geschlecht und Blutgruppe sowohl des Empfängers wie auch des Organspenders. Auch das Alter und die Todesursache der Spender, sowie die Transplantation von blutgruppen- und geschlechtidentischen Organen haben keinen Einfluss auf das Outcome.

Ätiologie

In absteigender Häufigkeit waren die Diagnosen, die zum akuten Leberversagen führten folgende: Akute Virushepatitis (40%), Intoxikation (19%), Budd-Chiari-Syndrom (14%), unklare Genese (13%), Morbus Wilson (9%), Autoimmunhepatitis (2%) und sonstige (3%). Die Diagnose einer Intoxikation erhöht das Risiko des Versterbens innerhalb von fünf Jahren nach Lebertransplantation um das 4,8-fache gegenüber Patienten, die aufgrund eines akuten Leberversagens anderer Ätiologie transplantiert wurden.

Laborwerte

Es wurden von allen transplantierten, nicht-pädiatrischen Patienten die Laborwerte von Bilirubin, Kreatinin, Quick, pH, Laktat, GPT (ALAT), GOT (ASAT) und Albumin am Tag vor der Transplantation, am Tag der Transplantation, am ersten, dritten, siebten und 15. postoperativen Tag ausgewertet.

Die Mediane der Bilirubinwerte, pH-Werte, Lactatwerte und Albuminwerte differieren zwischen der Gruppe der verstorbenen und der Gruppe der überlebenden Patienten über den gesamten Zeitraum nicht stark und es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Auffällig ist, dass der Median der Kreatininwerte der post transplantationem gestorbenen Patienten im gesamten Zeitraum höher liegt als der der überlebenden. Statistisch signifikant sind die Werte am ersten und siebten postoperativen Tag.

Ab dem dritten postoperativen Tag ist eine Erniedrigung der Mediane der Quickwerte der gestorbenen Patienten im Vergleich zu den überlebenden zu erkennen, die am siebenten Tag statistisch relevant ist.

Auch statistisch signifikant ist der große Unterschied der Mediane der GPT-(ALAT-)Werte und der GOT-(ASAT-)Werte am ersten postoperativen Tag. Die Werte der gestorbenen Patienten sind ungefähr um ein vierfaches erhöht im Vergleich zum Wert der überlebenden.

Der einzige schon präoperativ eine statistische Signifikanz aufweisende Laborparameter ist der Harnstoff. Im Vergleich zur Gruppe der überlebenden Patienten ist er bei den postoperativ gestorbenen Patienten auf das Doppelte erhöht.

Modelle zu Einschätzung des Krankheitsgrades

Die BiLE-Werte sowie auch der Child-Pugh-Score haben im vorliegenden Kollektiv keine Aussagekraft. Für die MELD-Werte ergeben sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede am Tag vor der Transplantation, am ersten postoperativen Tag und für den Wert eine Woche postoperativ.

Der Median der präoperativen MELD- Werte beträgt bei den überlebenden Patienten 28,2 im Gegensatz zu 33,8 bei der Gruppe der verstorbenen.

Intensivmedizinische Parameter

Prä transplantationem dialysierte Patienten haben eine um 7% erhöhte Wahrscheinlichkeit zu sterben, bei Katecholaminpflichtigkeit ist die Wahrscheinlichkeit um 35% erhöht und bei präoperativer Beatmung um 12%.

Postoperativ steigt die Wahrscheinlichkeit zu versterben bei Dialysepflichtigkeit um 58%, bei Katecholaminpflichtigkeit um 37% und bei Beatmungspflichtigkeit um 17%.

Transplantationsdaten

Auf das postoperative Überleben der Patienten kann nicht geschlossen werden von der Wartezeit auf ein neues Organ. Von den Patienten, die innerhalb von 24h operiert wurden, überlebten 67%, eine Wartezeit von <120h führte zu einem Überleben von 100%.

Der Mittelwert der kalten Ischämiezeiten der Organe, die mehr als ein Jahr nach der Transplantation noch am Leben waren, betrug 453 min. Demgegenüber stehen 775 min bei den Organen, die innerhalb des ersten Jahres verstarben. Diese Werte sind jedoch ohne statistische Relevanz ($p=0,31$).

Bei 14% der Patienten wurde eine Retransplantation nötig, die 36% derer überlebten, Re-retransplantationen endeten in allen Fällen letal.

Überleben

Das Ein-Jahres-Überleben beträgt für das gesamte Kollektiv 83%. Hinsichtlich des Zeitintervalls, in dem die Transplantation stattfand ergeben sich folgende Unterschiede bezüglich der Fünf-Jahres-Überlebensraten: zwischen 1988 und 1991 transplantierte Personen überlebten zu 95%, zwischen 1992 und 1995 zu 83%, zwischen 1996 und 1999 zu 88% und zwischen 2000 und 2004 zu 79%.

8. Literaturverzeichnis

1. Kamath, P.S., et al., A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001. **33**(2): p. 464-70.
2. Trey, C. and C.S. Davidson, The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*, 1970. **3**: p. 282-98.
3. Bernuau, J., B. Rueff, and J.P. Benhamou, Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis*, 1986. **6**(2): p. 97-106.
4. Lidofsky, S.D., Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993. **22**(2): p. 257-69.
5. Ostapowicz, G., et al., Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 2002. **137**(12): p. 947-54.
6. O'Grady, J., Portmann, B, Williams, R In: *Diseases of the Liver*, Schiff, L, Schiff, R (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 1993., Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver. Diseases of the Liver*. 1993, Philadelphia: JB Lippincott.
7. O'Grady, J.G., Acute liver failure. *Postgrad Med J*, 2005. **81**(953): p. 148-54.
8. Wright, T.L., et al., Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, 1992. **339**(8799): p. 952-5.
9. Jilani, N., et al., Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007. **22**(5): p. 676-82.
10. Lee, W.M., et al., Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*, 2008. **47**(4): p. 1401-15.
11. Lee, W.M., Acute liver failure. *N Engl J Med*, 1993. **329**(25): p. 1862-72.
12. O'Grady, J.G., et al., Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989. **97**(2): p. 439-45.
13. Miyake, Y., et al., New prognostic scoring model for liver transplantation in patients with non-acetaminophen-related fulminant hepatic failure. *Transplantation*, 2005. **80**(7): p. 930-6.
14. Schmidt, L.E. and K. Dalhoff, Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology*, 2002. **36**(3): p. 659-65.
15. Clemmesen, J.O., et al., Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology*, 1999. **29**(3): p. 648-53.
16. Takahashi, Y., et al., A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. *Hepatology*, 1994. **19**(5): p. 1065-71.

17. Ferraz-Neto, B.H., et al., Analysis of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score in a liver transplantation waiting list. *Transplant Proc*, 2007. **39**(8): p. 2511-3.
18. Zaman, M.B., et al., MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc*, 2006. **38**(7): p. 2097-8.
19. Silberhumer, G.R., et al., Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? *Transpl Int*, 2006. **19**(4): p. 275-81.
20. Pacheco-Moreira, L.F., et al., Liver transplantation for acute liver failure: trying to define when transplantation is futile. *Transplant Proc*, 2007. **39**(10): p. 3178-81.
21. Hadem, J., et al., Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(3): p. 339-45.
22. Welch, C.S., [Liver graft.]. *Maroc Med*, 1955. **34**(359): p. 514-5.
23. Terasaki, P.I., J.A. Cannon, and W.P. Longmire, Jr., Antibody repose to homografts. I. Technic of lymphoagglutination and detection of lymphoagglutinating upon spleen injection. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1959. **102**: p. 280-5.
24. Starzl, T.E., et al., Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet*, 1963. **117**: p. 659-76.
25. Gutgemann, A., et al., A case of homologous liver transplantation. *Ger Med Mon*, 1969. **14**(11): p. 525-8.
26. Starzl, T.E., et al., Past and future prospects of orthoptic liver transplantation. *Arch Surg*, 1981. **116**(10): p. 1342-3.
27. Starzl, T.E., et al., Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Semin Liver Dis*, 1985. **5**(4): p. 334-43.
28. Calne, R.Y., et al., Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 1979. **2**(8151): p. 1033-6.
29. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Liver Transplantation. Sponsored by the National Institute of Arthritis, Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Hepatology*, 1984. **4**(1 Suppl): p. 1S-110S.
30. Shaw, B.W., Jr., et al., Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. An approach to improving survival. *Arch Surg*, 1989. **124**(8): p. 895-900.
31. Wood, R.P., et al., Liver transplantation. The last ten years. *Surg Clin North Am*, 1994. **74**(5): p. 1133-54.

32. Carithers, R.L., Jr., Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl*, 2000. **6**(1): p. 122-35.
33. Adam, R., et al., Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*, 2003. **9**(12): p. 1231-43.
34. Bechstein, W.O., et al., [Special "supportive" therapy (nutrition, control of infection, intensive care) in transplantation medicine]. *Zentralbl Chir*, 1993. **118**(8): p. 477-81.
35. Rossaint, R., et al., Fluid restriction and early extubation for successful liver transplantation. *Transplant Proc*, 1990. **22**(4): p. 1533-4.
36. Neuhaus, P., et al., Side-to-side anastomosis of the common bile duct is the method of choice for biliary tract reconstruction after liver transplantation. *Transplant Proc*, 1990. **22**(4): p. 1571.
37. Emre, S., et al., Selective decontamination of the digestive tract helps prevent bacterial infections in the early postoperative period after liver transplant. *Mt Sinai J Med*, 1999. **66**(5-6): p. 310-3.
38. Wiesner, R.H., et al., Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and *Candida* colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 1988. **45**(3): p. 570-4.
39. Zwaveling, J.H., et al., Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med*, 2002. **30**(6): p. 1204-9.
40. Yu, A.S., A. Ahmed, and E.B. Keeffe, Liver transplantation: evolving patient selection criteria. *Can J Gastroenterol*, 2001. **15**(11): p. 729-38.
41. Austin, M.T., et al., Model for end-stage liver disease: did the new liver allocation policy affect waiting list mortality? *Arch Surg*, 2007. **142**(11): p. 1079-85.
42. Neuhaus, P. and K.P. Platz, Liver transplantation: newer surgical approaches. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1994. **8**(3): p. 481-93.
43. Kremer, M., Anesthesia and interventional angiography. *Crna*, 1994. **5**(1): p. 22-6.
44. Starzl, T.E., Transplantation. *Jama*, 1989. **261**(19): p. 2894-5.
45. Neuhaus, P., et al., An alternative technique of biliary reconstruction after liver transplantation. *Res Exp Med (Berl)*, 1982. **180**(3): p. 239-45.
46. Gill, R.Q. and R.K. Sterling, Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*, 2001. **33**(3): p. 191-8.
47. Castells, A., et al., Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology*, 1993. **105**(2): p. 532-8.

48. Moreno Gonzalez, E., et al., Liver transplantation in patients with fulminant hepatic failure. *Br J Surg*, 1995. **82**(1): p. 118-21.
49. Bernal, W., et al., Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol*, 2009. **50**(2): p. 306-13.
50. Viana, C.F., et al., Liver transplantation for acute liver failure: a 5 years experience. *Arq Gastroenterol*, 2008. **45**(3): p. 192-4.
51. Schilsky, M.L., I.H. Scheinberg, and I. Sternlieb, Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology*, 1994. **19**(3): p. 583-7.
52. Kilpe, V.E., H. Krakauer, and R.E. Wren, An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to Medicare. *Transplantation*, 1993. **56**(3): p. 554-61.
53. Devictor, D., et al., Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology*, 1992. **16**(5): p. 1156-62.
54. Sheil, A.G., et al., Acute and subacute fulminant hepatic failure: the role of liver transplantation. *Med J Aust*, 1991. **154**(11): p. 724-8.
55. de Rave, S., et al., The importance of orthotopic liver transplantation in acute hepatic failure. *Transpl Int*, 2002. **15**(1): p. 29-33.
56. Bismuth, H., et al., Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*, 1995. **222**(2): p. 109-19.
57. Schafer, D.F. and B.W. Shaw, Jr., Fulminant hepatic failure and orthotopic liver transplantation. *Semin Liver Dis*, 1989. **9**(3): p. 189-94.
58. Toso, C., et al., ABO-incompatible liver transplantation for critically ill adult patients. *Transpl Int*, 2007. **20**(8): p. 675-81.
59. Kozaki, K., et al., The role of apheresis therapy for ABO incompatible living donor liver transplantation: the Kyoto University experience. *Ther Apher Dial*, 2006. **10**(5): p. 441-8.
60. Egawa, H., et al., Current status of liver transplantation across ABO blood-type barrier. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2008. **15**(2): p. 131-8.
61. Egawa, H., et al., Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology*, 2008. **47**(1): p. 143-52.
62. Lehner, F., et al., Gender-incompatible liver transplantation is not a risk factor for patient survival. *Liver Int*, 2009. **29**(2): p. 196-202.
63. Escorsell, A., A. Mas, and M. de la Mata, Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl*, 2007. **13**(10): p. 1389-95.

64. Bernal, W. and J. Wendon, Acute liver failure. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2000. **13**(2): p. 113-8.
65. Canbay, A., et al., Acute liver failure in a metropolitan area in Germany: a retrospective study (2002 - 2008). *Z Gastroenterol*, 2009. **47**(9): p. 807-13.
66. Ichai, P. and D. Samuel, Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl*, 2008. **14 Suppl 2**: p. S67-79.
67. Wang, Z.X., et al., Impact of pretransplant MELD score on posttransplant outcome in orthotopic liver transplantation for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Transplant Proc*, 2007. **39**(5): p. 1501-4.
68. Habib, S., et al., MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*, 2006. **12**(3): p. 440-7.
69. Hayashi, P.H., et al., Model for End-Stage Liver Disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2003. **9**(7): p. 737-40.
70. Yantorno, S.E., et al., MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*, 2007. **13**(6): p. 822-8.
71. Aranda-Michel, J., Nutrition in hepatic failure and liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep*, 2001. **3**(4): p. 362-70.
72. Sanchez, A.J. and J. Aranda-Michel, Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl*, 2006. **12**(9): p. 1310-6.
73. Cabre, E. and M.A. Gassull, Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005. **8**(5): p. 545-51.
74. Schmidt, L.E. and F.S. Larsen, Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med*, 2006. **34**(2): p. 337-43.
75. Bernal, W., et al., Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*, 2002. **359**(9306): p. 558-63.
76. Williams, R. and J. Wendon, Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. *Hepatology*, 1994. **20**(1 Pt 2): p. S5-10S.
77. Barshes, N.R., et al., Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*, 2006. **81**(2): p. 195-201.
78. Barri, Y.M., et al., Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl*, 2009. **15**(5): p. 475-83.

79. Bahirwani, R., et al., Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transpl*, 2008. **14**(5): p. 665-71.
80. Afonso, R.C., et al., Impact of renal failure on liver transplantation survival. *Transplant Proc*, 2008. **40**(3): p. 808-10.
81. Lopez Lago, A.M., et al., Evolution of hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation: comparative analysis with patients who developed acute renal failure in the early postoperative period of liver transplantation. *Transplant Proc*, 2007. **39**(7): p. 2318-9.
82. Junge, G., et al., Acute renal failure after liver transplantation: incidence, etiology, therapy, and outcome. *Transplant Proc*, 2006. **38**(3): p. 723-4.
83. Chen, G.H., et al., A single-center experience of retransplantation for liver transplant recipients with a failing graft. *Transplant Proc*, 2008. **40**(5): p. 1485-7.
84. Zimmerman, M.A. and R.M. Ghobrial, When shouldn't we retransplant? *Liver Transpl*, 2005. **11**(11 Suppl 2): p. S14-20.
85. Tessier, G., E. Villeneuve, and J.P. Villeneuve, Etiology and outcome of acute liver failure: experience from a liver transplantation centre in Montreal. *Can J Gastroenterol*, 2002. **16**(10): p. 672-6.
86. Marudanayagam, R., et al., Aetiology and outcome of acute liver failure. *HPB (Oxford)*, 2009. **11**(5): p. 429-34.
87. Khashab, M., A.J. Tector, and P.Y. Kwo, Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007. **9**(1): p. 66-73.

9. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Dr. med. Guido Junge für die Vergabe und Betreuung dieses Themas danken, sowie Herrn PD Dr. med. Olaf Guckelberger für die Übernahme der Arbeit und die kontinuierliche Unterstützung.

Herrn Oliver G. Laurich danke ich für seine stets prompte und präzise Hilfe bei der Vervollständigung und Aktualisierung der Daten. Für Hilfestellung und Erklärungen bei jeglichen statistischen Fragestellungen bin ich Herrn Dr. Michael Bromba und Herrn Prof. Dr. Ingmar Geiger zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. Oliver Hintz danke ich für seine stetige Hilfe in zahlreichen wissenschaftlichen und technischen Fragen, sowie seine aufmunternde und humorvolle Motivation.

Ich danke Gunhild und Peter Tornow für ihre finanzielle Hilfe und meinen Eltern für Hilfe in jeglicher Hinsicht, stete Geduld und Motivation. Ohne ihre Hilfe wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

10. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“

11. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Jella Finckbein, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Die Lebertransplantation als Therapie des Akuten Leberversagens
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne
die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten
dargestellt habe.“

Berlin, den 22.01.2012

Jella Finckbein