

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

DISSERTATION

„Evaluation von Prognosefaktoren der Lebertransplantation
bei Kindern mit akutem Leberversagen“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

OLGA GKIKI

aus Argyrokastro

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt.....	6
2. Abstrakt (Englisch).....	8
3. Einleitung	
3.1 Definition des akuten Leberversagens bei Kindern.....	10
3.2 Ätiologie und Inzidenz.....	11
3.3 Symptomatik und klinischer Verlauf.....	17
3.4	
Diagnostik.....	18
3.5 Therapie und Prognose.....	20
3.6 Entwicklung der Lebertransplantation bei Kindern.....	22
3.7 Indikationen für Lebertransplantationen im Kindes- und Jugendalter.....	23
3.8 Kontraindikationen für eine Lebertransplantation bei ALV.....	24
3.9 Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation.....	25
3.10 Prognostische Kriterien zur Einschätzung der Schwere der Leberschädigung und des Verlaufes.....	26
3.11 Immunsuppression.....	28
4. Fragestellungen und Ziele der Arbeit.....	30
5. Methoden.....	31
5.1 Studiendesign und statistische Methoden	31
5.2 Patienten- und Spenderorganselektion zur pLTX bei ALV.....	32
6. Ergebnisse.....	33
6.1 Ätiologie des AVL.....	33
6.2 Klinischer Zustand der Patienten vor der pLTX.....	34
6.3 Überlebensergebnisse.....	35
6.4 Komplikationen nach pLTX.....	37
6.4.1 Chirurgische Komplikationen.....	37
6.4.2 Abstoßungsreaktionen.....	39
6.4.3 CMV Infektionen.....	40
6.5 Einfluss der Empfängerdaten auf das Überleben.....	41

6.6	Spenderspezifische Daten.....	42
6.7	Perioperative Daten.....	44
6.8	Immunsuppressionsregime nach pLTX.....	46
6.9	Laborparameter vor und nach Transplantation.....	47
6.10	Hepatische Enzephalopathie vor der LTX.....	58
6.11	Klinischer Zustand und Organunterstützende Maßnahmen vor der pLTX.....	59
6.12	Scoring-Systeme als Evaluationsparameter.....	62
6.13	Zusammenfassende Analyse von Prognosefaktoren.....	67
7.	Diskussion.....	70
8.	Literaturverzeichnis.....	82
9.	Eidesstattliche Erklärung.....	90
10.	Lebenslauf.....	91
11.	Danksagung.....	92

Abkürzungsverzeichnis:

A.	Arteria
Ag	Antigen
ALAT/GPT	Alanin-Aminotransferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ALV	Akutes Leberversagen
ALFSG	Acute Liver Failure Study Group
ALG	Antilymphozytenglobulin
ANA	antinukleäre Antikörper
AP	alkalische Phosphatase
APOLT	Auxiliary partial orthotopic liver transplantation
ASAT/GOT	Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-III	Antithrombin III
ATG	Antithymozytenglobulin
AZA	Azathioprin
BiLE	Bilirubin-Lactat-Etiology-Score
CHE	Cholinesterase
CK	Kreatinkinase
CMV	Zytomegalievirus
CNI	Calcineurininhibitor
CoA:	Koenzym A
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
d	Tage
EBV	Epstein-Barr-Virus
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELTR	European Liver Transplant Registry
FFP	Fresh Frozen Plasma
GGT	γ -Glutamyl-Transpeptidase
h	Stunden
HA	Humanalbumin
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBc	Hepatitis B core (Antigen)

HBc	Hepatitis B core (Antigen)
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen,
HBV	Hepatitis -B- Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis -C- Virus
HD	Hämodialyse
HE	Hepatische Enzephalopathie
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Human immunodeficiency virus
HRS	Hepatorenales Syndrom
HSV	Herpes-simplex-Virus
HU	High Urgency (Hohe Dringlichkeit)
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	International Normalized Ratio
KCC	King´s College Criteria
LDH	Laktatdehydrogenase
LKM	Liver Kidney Microsomal Antibody
MAO	Monoaminoxidase
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
min	Minute
MMF	Mykophenolatmofetil
MtDNA	mitochondriale DNA
NASH	non-alcoholic steatohepatitis
NK	natural killer
NH3	Ammoniak
oLT(x)	orthotope Lebertransplantation
OP	Operation
PALF	Pediatric Acute Liver Failure Study Group
pANCA	perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
PCR	Polymerasekettenreaktion

PELD	The Pediatric End-Stage Liver Disease Model
pLTx	pädiatrische Lebertransplantation
PT	Prothrombinzeit
PTLD	Posttransplantationslymphom
PTT	partielle Thromboplastinzeit
SLA	soluble liver antibody
SMA	smooth muscle antigen
TK	Thrombozytenkonzentrat
TMS	Tandemmassenspektrometrie
UNOS	United Network for Organ Sharing
VOD	veno-occlusive disease
V.	Vena

1. Abstrakt

Das ALV stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar. Da unter konservativer Therapie das Überleben zwischen 10%-60% variiert und eine pLTx die besten Überlebenschancen bietet, sollte die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum mit Möglichkeit einer sofortigen Evaluation zur Transplantation erfolgen.

Von Januar 1991 bis Mai 2013 wurden in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, 31 pLTx bei ALV durchgeführt. In dieser Studie wurden die prospektiv erhobenen demographischen und perioperativen Daten, klinischen Parameter, Laborwerte vor und nach der pLTx, sowie transplantations-relevante Ereignisse in Korrelation zum postoperativen Verlauf analysiert. Zusätzlich wurden retrospektiv die King's College Kriterien bzw. der MELD- bzw. PELD-Score kalkuliert und mit dem Überleben nach pLTx verglichen.

In den meisten Fällen (67,7%) blieb die Ursache eines ALV unklar, gefolgt von 9,7% mit Medikamentenintoxikation. Das 1- und 5-Jahresüberleben nach pLTx waren 83,9% bzw. 77,4%. Eine Re-pLTx musste aufgrund eines Transplantatversagens bei 7 Kindern (22,6%) durchgeführt werden.

Keine signifikanten Einfluss auf das Überleben hatten die Ursache des ALV, das Alter oder Geschlecht, die Körpergröße, das Gewicht oder der BMI des Empfängers. Weiter ohne Einfluss waren das Auftreten eines Ikterus mehr als eine Woche vor Eintreten einer HE, eine Beatmung vor pLTx, chirurgische Komplikationen nach pLTx, Abstoßungsreaktionen, eine Re-pLTx sowie Spenderdaten wie Alter, Gewicht, BMI, ist-Aufenthalt und Reanimations-Maßnahmen. Die Transplantation eines geteilten (Split) oder auxilären Organs, die warme Ischämiezeit, die Anzahl der perioperativ verabreichten Blutprodukte, OP- und ist-Zeit sowie Dauer des Krankenhaus-Aufenthaltes, das Immunsuppressionsregime, positive King's College Kriterien und die Höhe des MELD-Scores hatten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Outcome ($p=NS$).

Dahingegen hatten Kinder mit präoperativ erhöhtem Enzephalopathie-Grad signifikant schlechtere Überlebenschancen ($p=0,013$). Weiter waren ein Abfall des

ges. Bilirubin-Wertes von $>50\%$ oder des NH_3 -Wertes von $>20\%$ nach der Transplantation im Vergleich zu den prä-pLTX Werten signifikant positive Prognoseparameter für das 1-Jahres-Überleben ($p=0,042$, $p=0,02$). Eine Trombozytenzahl von $<50/\text{nl}$ vor pLTX, eine Hybernatriämie, eine niedrige Leukozytenzahl oder kompromittierte Gerinnung an manchen Tagen nach pLTX hatten einen möglicherweise negativen Einfluss auf das Outcome. Der PELD-Score vor pLTX war signifikant höher bei Kindern, die das 1. Jahr nach der Transplantation nicht überlebten ($p=0,037$). Ein Anstieg des MELD- bzw. PELD-Scores von $>30\%$ innerhalb von 3 Tagen vor pLTX korrelierte mit einem signifikant schlechterem Outcome ($p=0,020$).

Die hier vorgestellte Analyse bestätigt, dass der Erfolg einer Transplantation bei Kindern mit ALV vielen Einflussfaktoren obliegt. Die Entwicklungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der pädiatrischen Transplantationschirurgie erlaubten Überlebensraten von über 90% . Somit stellt die Lebertransplantation, trotz hoher Risiken, weiterhin die Therapie der Wahl des akuten Leberversagens im Kindesalter dar.

2. Abstrakt (Englisch)

ALV is a life-threatening disease. Under conservative treatment, the survival rate varies between 10-60%. As well as that, pLTX offers the best chances for survival, the treatment should take place in a specialized center with immediate evaluation for transplantation.

In the Department of General, Visceral and Transplant surgery of the Charité University Hospital, 31 pLTX due to ALV have been performed from January 1991 to May 2013. This study analyses the demographic and perioperative data, clinical parameters and laboratory results before and after pLTX, as well as incidences relevant to transplantation in correlation to the outcome. Moreover, the King's College Criteria and the MELD as well as the PELD score have been calculated and compared to the survival rate after pLTX. In most cases (67.7%) etiology for acute liver failure was indeterminate, followed by children with drug intoxication. The 1- and 5-year survival rate after pLTX was 83.9% and 77.4%, respectively. Seven (22.6%) children required a re-pLTX as a result of transplant graft failure.

Receiver parameters such as: etiology of the liver failure, age, gender, weight, BMI, height, an icterus 1 week before hepatic encephalopathy, mechanical ventilation before pLTX, surgical complications, graft rejections, necessity for re-pLTX and donor-specific factors such as: age, weight, BMI, length of ICU-treatment and resuscitation were not relevant for the survival rate. PLTX with split or auxiliary graft, the duration of warm ischemic time, the number of blood products received during surgery, the length of the surgical procedure, the stay in the ICU or normal ward, the immunosuppression regimen, positive King's college criteria and the MELD score had no significant statistical impact on the outcome ($p=NS$).

Children with high-grade encephalopathy had significantly worse chances for survival ($p=0.013$). A 50% decrease of total bilirubin and 20% decrease of the ammonia after transplant, compared to the preoperative levels, were proved to be significantly positive prognostic factors for 1-year survival ($p=0.042$ and $p=0.02$, respectively). Thrombocytopenia of $<50/nl$, hypernatremia, low white blood-cell account and compromised coagulation following pLTX, had a negative impact on the outcome. The PELD score prior to pLTX was significantly higher in those children, that did not survive the first year after transplant ($p=0037$). A 30% increase

of the MELD as well as PELD score within 3 days prior to pLTX also correlated with a significantly worse outcome ($p=0.020$).

This figured analysis confirms that many factors may influence the transplant success in children with acute liver failure. The recent developments in the field of pediatric transplant surgery made survival rates of $>90\%$ possible. Therefore, despite the high risks, transplantation will continue to be the first choice therapy for the children with acute liver failure.

3. Einleitung

3.1 Definition akutes Leberversagen

Als akutes Leberversagen (ALV) wird die rasch auftretende Störung der Leberfunktion definiert, die bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung zunächst mit einer Koagulopathie und Ikterus klinisch in Erscheinung tritt.

Die erste Beschreibung des ALV nach Trey & Davidson postulierte einen Zeitraum von 8 Wochen zwischen der Erkrankung der zuvor gesunden Leber und dem Auftreten einer Enzephalopathie [1]. Nach der Klassifikation von O'Grady wird anhand des Zeitintervalles zwischen Beginn des Ikterus und dem Auftreten der Enzephalopathie das hyperakute (<7 Tage), das akute (7-28 Tage) und das subakute Leberversagen (>28 Tage) unterschieden [2].

Im Jahr 1999 wurde die *Pediatric Acute Liver Failure Study Group* (PALF) bestehend aus 21 Zentren in den USA, Kanada und England gegründet. Diese Forschergruppe hat seitdem aus dem weitaus größten pädiatrischen Patientenkollektiv prospektive Datenanalysen erhoben. Das ALV bei Kindern wurde von der PALF mit dem Eintreffen folgender Kriterien definiert [3]:

1. Keine vorbestehende Lebererkrankung
2. Nachweis eines akuten Leberzellschadens (maßgeblich laborchemisch)
3. Manifestierung einer Gerinnungsstörung mit
 - einer Prothrombinzeit (PT) ≥ 15 sec oder „international normalized ratio“(INR) $\geq 1,5$ (ohne Korrektur durch Vitamin-K-Gabe) bei Kindern mit Enzephalopathie

oder

- einer Prothrombinzeit ≥ 20 sec oder einem INR $\geq 2,0$ (ohne Korrektur durch Vitamin-K-Gabe) bei Kindern ohne Enzephalopathie

Der Begriff ALV ist zwar nur für zuvor lebergesunde Kinder zulässig, im klinischen Alltag wird diese Definition aber auch für Patienten mit akuter Dekompensation einer zuvor nicht erkannten chronischen Lebererkrankung (z.B. Morbus Wilson) verwendet.

3.2 Ätiologie und Inzidenz

Ursachen des ALV bei Kindern können metabolische Erkrankungen, Infektionen, toxische Einwirkungen, infiltrative Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder ischämische Leberparenchymschäden sein [3]. Bei einer Vielzahl der Patienten kann jedoch trotz eingehender Diagnostik die Ätiologie nicht festgestellt werden. In der Tabelle 1 sind potentiellen Ursachen des ALV bei Kindern aufgelistet [4].

Metabolische Erkrankungen	Morbis Wilson, neonatale Hämochromatose, Mitochondriopathien (Atmungskettendefekte), Tyrosinämie, Galaktosämie NK-ZellenDysfunktion, Fettsäureoxidationsstörung Harnstoffzyklusdefekte, Carnitinddefekt Fettleber (NASH, schwangerschaftsinduzierte Fettleber), Fruktoseintoleranz, Niemann-Pick-Syndrom Typ C, Protoporphyrinurie, Glycerolkinasedefekt
Virale Infektionen	Hepatitis A, B, C, D, E HSV (1, 2, 6) EBV, CMV, HHV(6,8), Parvoviren, Adenoviren, Enteroviren, Echoviren, Varizellen, Masern, Mumps, HIV, Gelbfieber, Lassafieber, Dengufieber u.a.
Andere Infektionen	Bakterielle Sepsis, Toxoplasmose, Listeriose Leptospirose, Reye-Syndrom u.a.
Medikamente	Paracetamol, Valproat, Lamotrigin, Andere Antiepileptika Narkotika, Antibiotika (insbesondere Tetracykline) ASS, Zytostatika, Antihypertonika, Antiarrhythmika Antidepressiva, Propylthiouracil, MAO-Inhibitoren, Eisensulfat, Rosiglitazon, Anabolika Marcumar, Isoniazid u.a.
Vergiftung durch	Knollenblätterpilz (<i>Amanita phalloides</i>), Kupfer (nicht Morbus Wilson), Lösungsmittel, Phosphor <i>Bacillus-cereus</i> -Toxin Kokain, Ecstasy so genannte „pflanzliche Medikamente“ wie Pyrrolizidine, Symphytum, Heliotropium, Senecio, Teucrium u. a.

Autoimmun- erkrankungen	Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematodes, Sklerosierende Cholangitis, Zöliakie
Ischämien	Budd-Chiari-Syndrom, Schock, akute/chronische Rechtsherzinsuffizienz Myokarditis, Lebervenenverschlussyndrom (VOD), Hypoxämie, Asphyxie, Hitzschlag, Trauma
Tumoren	Lymphome, Leukämie, Histiozytosen (z. B. hämophagozytische Lymphohistiozytose, Langerhans-Zell-Histiozytose) Hepatozelluläres Karzinom, Hepatoblastom, Neuroblastom Hämangioendotheliomatose, Peliosis hepatis u. a.

Tabelle 1: Ätiologie des ALV bei Kindern [4]

Je nach Alter kann die Ursache des ALV variieren. In der Tabelle 2 werden die Ätiologien des ALV für die verschiedenen Altersgruppen von Neugeborenen bis zu Adoleszenten in westlichen Industrienationen dargestellt [4]. In einer aus den USA, Kanada und England bei Kindern (n=445, 0–17Jahre) erhobenen Analyse blieb die Ursache des ALV bei älteren Kindern meistens ungeklärt, während bei Neugeborenen und Säuglingen am häufigsten eine metabolische Erkrankung zu Grunde lag (Abb. 1a und 1b) [3][5].

Alter	Infektiös	Medikamente/ Toxine	Kardiovaskulär	Metabolisch/ Immunologisch/Andere
Neugeborene/ Säuglinge (0–364 Tage)	HSV ^a , Echovirus, Adenovirus, EBV, Hepatitis B, Parvovirus, Masern, HHV- 6, Enterovirus ^a	Paracetamol	Hypoplastisches Linksherz, Asphyxie, Myokarditis	Galaktosämie, Tyrosinämie, neonatale Hämochromatose ^a , Fruktoseintoleranz, Fettsäureoxidationsstörung Mitochondriopathie, hämophagozytisches Syndrom, Hämangioendotheliom, Niemann-Pick-Syndrom Typ C, NK-Zellen-Defekt
Kinder (1–12 Jahre)	Hepatitis A, B, C, D, E, Leptospirose,	Valproat, Isoniazid,	Herzversagen, Kardiomyopathie Budd-Chiari-Syndrom,	Fettsäureoxidationsdefekt, Leukämie, autoimmunologische

	EBV ^a	Halothan, Paracetamol ^a , Phosphor, ASS, Vitamin A	Myokarditis	Krankheiten ^a , hämophagozytische Syndrome, NK-Zell-Dysfunktion, Morbus Wilson ^a , Mitochondriopathie
Adoleszenz (13 – <18 Jahre)	Hepatitis A ^a , B, C, D, E, Gelbfieber, Denguefieber, Lassafieber	Knollenblätterpilz, Paracetamol ^a , <i>Bacillus-cereus</i> - Toxin, Tetrazykline, Ecstasy	Budd-Chiari- Syndrom, Herzversagen, Herzinfarkt, Schock	Morbus Wilson ^a , Autoimmunerkrankung ^a , Protoporphyrrie, Fettsäureoxidationsstörung

Tabelle 2: Ätiologie des ALV in den verschiedenen Altersgruppen. Mit ^a ist die häufigste Ursache der jeweiligen Untergruppe markiert [4].

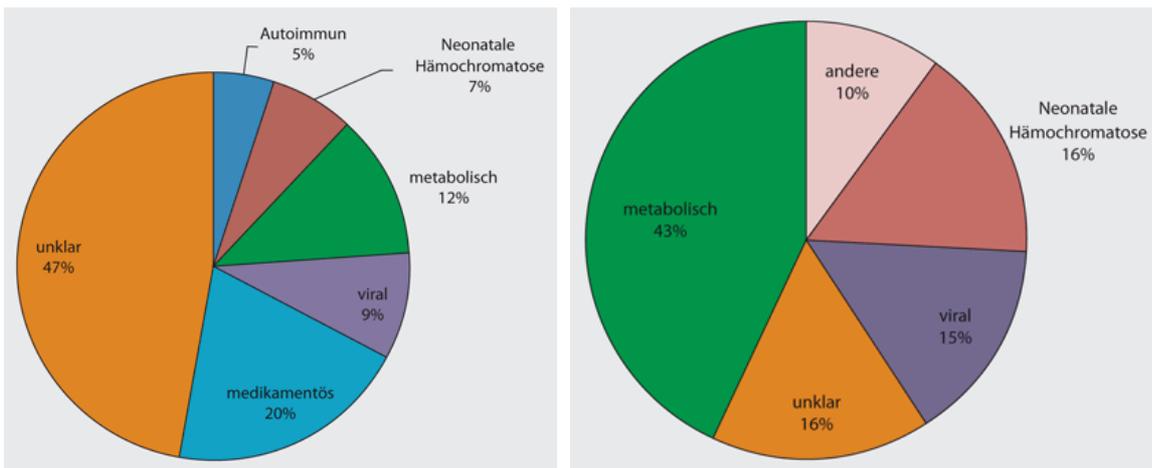


Abbildung 1a und 1b: Genese des ALV bei Kindern (0-17 Jahren) allgemein (links) [3][5] und bei Neugeborenen und Säuglingen (rechts) [5]. Grafiken aus [4].

Die bisher beschriebenen Ursachen des ALV beziehen sich auf Kinder aus Industriestaaten. In Entwicklungsländern, insbesondere in tropischen Regionen, zeigt sich eine andere Verteilung der Ätiologien. In einer Studie an 40 Kindern mit ALV aus 14 thailändischen Krankenhäusern zeigte sich, dass bei 35% der Patienten das ALV mit einer Dengue-Fieber-Infektion assoziiert war, während medikamentös-toxische ALV sehr selten auftraten [6]. In Indien dagegen treten virale Hepatitiden als Genese des ALV in der Vordergrund. In einer Untersuchung

an 45 Kindern lag bei ca. 60% der Fälle eine Hepatitis A, B oder E Infektion vor. Auch weiteren Veröffentlichungen aus Indien bestätigten eine hohe Inzidenz eines durch Hepatitis A Infektion hervorgerufenen ALV [7][8].

Folgend werden die Hauptursachen des ALV bei Kindern weiter erörtert:

a. Paracetamol und weitere Medikamente

Acetaminophen (Paracetamol) ist in Europa das bei einer Überdosierung am häufigsten eingenommene Medikament. Jedes Jahr werden z.B. in Großbritannien 100-200 Todesfälle aufgrund von Paracetamolintoxikation gemeldet [9]. In der Bundesrepublik Deutschland ist Medikamentenintoxikationen mit 39,6% die häufigste Ursache für ein akutes Leberversagen [10].

Während bei 73% der erwachsenen Patienten die Einnahme in suizidaler Absicht erfolgt, liegt bei Kindern in der Regel eine unbeabsichtigte Überdosierung durch die Eltern zugrunde. Die Grenze zur Lebertoxizität für Kinder liegt bei etwa 140mg/ pro kg Körpergewicht, die letale Dosis für Erwachsene bei etwa 15-25g als Einzeldosis [11]. Das Absterben der Leberzellen wird durch den toxische Metabolit von Paracetamol, das N-Acetyl-p-Benzoquinonimin (NAPQI), verursacht, welches nach Überschreiten der Detoxifikationskapazität der Leber produziert wird.

Außer Paracetamol führen Medikamente bei Kindern selten zu einem Leberversagen. Meistens handelte es sich dann um Antikonvulsiva, allen voran das Valproat [3].

c. Virale Infektionen

Das ALV viraler Genese tritt eher in späterer Kindheit und Adoleszenz auf. Als Hauptursache des ALV steht die HBV-Infektion. Aufgrund der flächendeckenden Impfung und verbesserter Therapiekonzepte der letzten Jahre ist die Inzidenz in den Industrieländern jedoch drastisch zurück gegangen. In Schwellen- und Entwicklungsländern stellt die akute HAV- und HBV-Infektion jedoch immer noch

die häufigste Ursache des ALV dar [12][13][8][14][15][16].

Eine Infektion durch Hepatitis C Viren (HCV) stellt eine weitere, jedoch seltenere Ursache des ALV dar. Andere virale Ätiologien die zum ALV führen sind Infektionen mit Echoviren- oder Adenoviren, HSV oder Parvo-B19 [4][5].

d. Stoffwechselerkrankungen

ALV durch Stoffwechselerkrankungen werden bereits überwiegend bei Säuglingen und Kleinkindern diagnostiziert, können jedoch auch später auftreten. Die häufigste metabolische Ursache für das akute Leberversagen ist ein Morbus Wilson. Die Diagnose wird im Schulalter oder erst in der Adoleszenz gestellt. Zielführend bei der Diagnosestellung ist eine Hämolyse, ein hoher Bilirubinwert, relativ moderate Transaminasen und eine normale bis mäßig erhöhte alkalische Phosphatase [17].

Eine Galaktosämie und die Tyrosinämie Typ 1 können auch vor Auswertung des Neugeborenen Screenings auftreten. Charakteristisch ist hierbei eine ausgeprägte Koagulopathie mit nur leicht erhöhten Transaminasen. Die Mitochondriopathien präsentieren sich meistens als Multiorganerkrankung mit typischer Skelettmuskel- oder Herzmuskelbeteiligung, zerebralen Anfällen, Entwicklungsverzögerungen oder Nierenfunktionseinschränkungen [18] [19].

Andere für das ALV relevante metabolische Erkrankungen sind die Fettsäureoxidationsstörungen, wie langkettige Fettsäuretransportdefekte, der mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt (CoA: Koenzym A) oder der kurz-kettige 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt [20].

e. Autoimmune Lebererkrankungen

Die Autoimmunhepatitis ist eine progrediente entzündliche chronische Lebererkrankung unbekannter Ätiologie mit fortschreitender Leberzellschädigung durch eine T-Zell-übermittelte Immunreaktion auf Leberantigene, die letztlich zu einem progressiven entzündlichen Prozess mit konsekutiver Fibrose in der Leber führt [21].

Bei der Autoimmunhepatitis kommt es durch eine T-Zell-übermittelte Immunreaktion auf Leberantigene zu einer fortschreitenden hepatozytären Schädigung [21]. Die genaue Ursache ist unbekannt. In der Regel kommt es zu einem chronischen Verlauf, aber in <5% der Fälle kann es auch zu einem ALV kommen. Charakteristisch ist ein progredienter Ikterus, häufig begleitet von einer Enzephalopathie. Für die Diagnose ist der Nachweis von mindestens einem Autoantikörper (ANA, LKM, SMA oder SLA) notwendig, aber auch eine Leberbiopsie hilft bei der Diagnosesicherung.

Als weitere, sehr seltene Ursachen eines ALV sind die Zöliakie [22] und die sklerosierende Cholangitis beschrieben [23].

f. Neonatale Hämochromatose

Eine neonatale Hämochromatose tritt während der ersten Lebenstage bis Wochen auf und steht pathophysiologisch in keinem Zusammenhang mit der Hämochromatose im Erwachsenenalter. Es wird vermutet, dass sich materne Antikörper gegen ein noch unbekanntes Antigen in der fetalen Leber richten. Klinisch besteht eine ausgeprägte Gerinnungsstörung mit meist normalen Transaminasen, Aszites. Teilweise entwickelt sich hieraus ein Multiorganversagen [24].

3.3 Symptomatik und klinischer Verlauf

Klinische zeichnet sich ein ALV meistens durch unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und allgemeines Unwohlsein aus. Bei 71% der Patienten besteht schon am Aufnahmetag ein Ikterus [25]

Zusätzlich können ein Foetor hepaticus und Spontanblutungen (zumeist aus dem Gastrointestinaltrakt) auftreten. Bei 54% wird eine Hepatomegalie bei 20% eine Splenomegalie und ein bei ca. 10% ein Aszites gefunden [25].

Eine akut auftretende Bewusstseinsstörung ist immer ein erster Hinweis für eine beginnende hepatische Enzephalopathie (HE). Die Einschätzung der Enzephalopathie bei Kindern kann sich schwierig erweisen, da sich in niedrigen Stadien zunächst keine Symptome oder allein nur Verhaltensauffälligkeiten zeigen können. Der Verlauf der HE ist äußerst variabel und ohne Korrelation zur Ursache und Ausmaß des Leberversagens. Es besteht jedoch ein starker Einfluss der HE auf die Prognose des Patienten [4]

Für die hepatische Enzephalopathie gibt es mehrere Klassifikationen, wobei die Einteilung nach WEST/HAVEN am weitesten verbreitet ist. Der Schweregrad der HE wird hier in vier Stadien unterschieden, die ineinander übergehen und reversibel sind [26]:

Stadium I:

Schlafstörungen, Euphorie und Dysphorie, Apathie, Konzentrationsstörungen, Ruhelosigkeit, Akathisie, Angst, Erregbarkeit, Ziellosigkeit, Fingertremor und Beeinträchtigung des Schreibvermögens

Stadium II:

Offensichtliche Persönlichkeitsveränderungen, zeitliche Desorientiertheit, Gähnen und Müdigkeit, Gedächtnisstörungen, Nesteln, Grimassieren, Ataxie, Flapping-Tremor

Stadium III:

Zeitliche und örtliche Desorientiertheit, unartikulierte Sprache, Rigidität, Hyperreflexie, deutliche Verwirrtheit, Somnolenz bis Sopor

Stadium IVa:

Bewusstlosigkeit und Koma mit erhaltenen Reaktionen auf Schmerzreize

Stadium IVb:

Bewusstlosigkeit bis zum Koma mit Verlust der Reaktionen auf Schmerzreize

3.4 Diagnostik

Aufgrund der vielen möglichen Ursachen im Kindesalter hat vor allem die Anamnese einen hohen Stellenwert bei der Diagnosestellung. Genaue Fragen nach einer möglichen Einnahme von Medikamenten oder Giften können zielführend sein.

Entsprechend dem klinischen Zustand und der Verdachtsdiagnosen sollten bildgebende Verfahren (z.B. Computertomographie der Leber (Lebergefäße bei V.a. Ischämie) oder des Schädels (Hinweise auf Hirnödem)) die obligate Sonographie des Abdomens komplettieren. Eine Muskelbiopsie kann im Säuglings- und Kleinkindesalter zum Ausschluß einer Mitochondriopathie hilfreich sein. Aufgrund des erhöhten Komplikationsrisikos sollte eine Leberbiopsie nur in Ausnahmefällen erfolgen, zumal bei der histologischen Beurteilung des akuten Leberzelleschadens die Genese ohnehin schwer festzustellen ist. Zur Abklärung des ALV bei Kindern wird folgende Labordiagnostik vorgeschlagen [4]:

Klinische Chemie	GPT, GOT, GGT, CK, LDH, Bilirubin gesamt/direkt, AP, CHE, Gesamteiweiß, CRP, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Blutzucker, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Magnesium, Blutbild mit Differenzierung, Retikulozyten, Blutgasanalyse mit Laktat, Ammoniak, Gerinnung: INR, PTT, Fibrinogen, D-Dimere, AT-III
Serologie	Paracetamolspiegel (auch ohne anamnestischen Hinweis), IgG, IgM, IgA, α-Fetoprotein, ggf. spezielle Erregerserologie
Autoimmunmarker	ANA, LKM, SMA, SLA, pANCA
Virologie	Anti-HAV-IgM, HBsAg, Anti-HBc-IgM, HBV-DNA, Anti-HCV, EBV-IgM und -PCR, CMV-IgM und -PCR, CMV-pp65-Ag, HSV-PCR (Typ 1, 2, 6), Parvovirus B19, HHV-6-PCR, Adenoviren, Echoviren, Paramyxoviren, Enteroviren, HIV
Stoffwechsel	Amino- und organische Säuren im Serum, Acylkarnitinprofil, ggf. Stoffwechselscreening auf Trockenblutkarte mittels TMS (Wiederholung des Screenings im Neugeborenenalter) Falls mitochondriale Erkrankung durch mitochondriale oder nukleäre Mutationen möglich, weitere Diagnostik im Sinne einer Muskelbiopsie
Urin	Urinstatus, 24-h-Sammelurin auf Kupfer (frühestens ab dem 4. Lebensjahr)
Toxikologie-screening	Arzneimittel und Drogen, ggf. andere Toxine
Sonstiges	Kreuzblut für evtl. Transfusionen, Blutgruppenbestimmung, Blutkultur, Asservieren von Blut und Urin für evtl. spätere Diagnostik

Tabelle 3: notwendige laborchemische Parameter zur Abklärung eines ALV im Kindesalter

3.5 Therapie und Prognose

Das ALV stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, die in einem spezialisiertem Zentrum mit der Möglichkeit zur Lebertransplantation behandelt werden sollte. Nur hier kann eine adäquate Diagnostik, Therapie und die Evaluation zur evtl. Lebertransplantation ausreichend gewährleistet werden. Die Erfolgsquote einer konservativen Therapie hängt stark von der Genese des ALV ab. Angaben hierzu variieren je nach Zentrum zwischen 10% und 60% [2][27][28][29].

Essentiell ist eine intensivmedizinische Therapie des ALV zur Stabilisierung der Hämodynamik, Sicherung der Atemwege mit ggf. maschineller Beatmung und frühzeitiger Behandlung von Infektionen. Einer erhöhten Blutungsneigung sollte durch Gabe von Gerinnungsfaktoren, wie Fresh-Froeezen-Plasma (FFP), Vitamin-K-abhängigen Faktoren (PPSB) und Faktor VII-Konzentraten gegengewirkt werden. [30]. Zur besseren Beurteilung einer hepatischen Enzephalopathie sollte eine Sedierung vermieden werden. Sollte dies dennoch erforderlich werden, sollte aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion auf die Gabe von Benzodiazepinen verzichtet und stattdessen Propofol bevorzugt werden. Da die häufigste Todesursache im akuten Leberversagen das Hirnödem ist, sollte die Flüssigkeitsgabe auf 50–75% des Erhaltungsbedarfs reduziert und der Oberkörper hoch gelagert werden. Eine Bilanzierung ist notwendig, um den Flüssigkeitshaushalt anzupassen [30].

Als Therapie des Paracetamol-induzierten ALV hat sich die hochdosierte Gabe von N-Acetylcystein (NAC) etabliert. In einer prospektiven multizentrischen Studie der US-amerikanischen ALFSG hatte sich gezeigt, dass die hochdosierte Gabe von NAC auch beim nicht-Paracetamol-induzierten ALV sinnvoll sein kann, und das Überleben ohne Transplantation bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie Grad I–II durch frühzeitige NAC-Gabe deutlich erhöht wird [31].

Beim ALV werden verschiedenen Mechanismen der Leberzellapoptose und/oder -nekrose in Gang gesetzt. Es gibt Theorien, dass das ALV durch verschiedenste Toxine und Mediatoren unterhalten wird. Auf dieser Überlegung beruhen therapeutische Ansätze einer systemischen Detoxifikation. Das am weitesten verbreitete Verfahren für Kinder sind die Plasmapherese und die sog. MARS („molecular absorbent recycling system“) –Leberdialyse [32][33]. Bislang bestehen

allerdings keine methodisch analysierten Daten über den wirklichen Nutzen solcher Ansätze. Auch bei Erwachsenen konnte in einer Metaanalyse kein Vorteil für das Überleben nachgewiesen werden, jedoch wird ein geringer Benefit vermutet [33][34].

Eine kausale medikamentöse Therapie des ALV ist bisher, außer als Antidot-Gabe nach Intoxikation, nicht vorhanden, so dass im Falle eines Progresses als einzige kurative Therapie die Lebertransplantation (pLTX) als Maßnahme mit den besten Überlebenschancen bleibt. In einer retrospektiven Analyse in den USA durch die United Network for Organ Sharing (UNOS) für den Zeitraum von 1987 bis 2002 überlebten aber auch nur ca. 70% aller Kinder die Transplantation bei ALV [29]. Wie in der Abbildung 2 dargestellt, lag in Europa, bei Kindern, die älter als 2 Jahre waren, das 1-Jahres Überleben nach pLTX bei ALV bei 74% und das 5-Jahres Überleben bei 70%. Diese Überlebensraten waren niedriger als bei Kindern, die wegen anderer (meist chronischer) Leberfunktionsstörungen transplantiert worden waren [35]. Eine Single-Center Auswertung der Universität Essen über das Langzeitüberleben von 17 Kindern nach pLTX bei ALV ergab dagegen eine exzellente 5-Jahres-Überlebensrate von 94% [36].

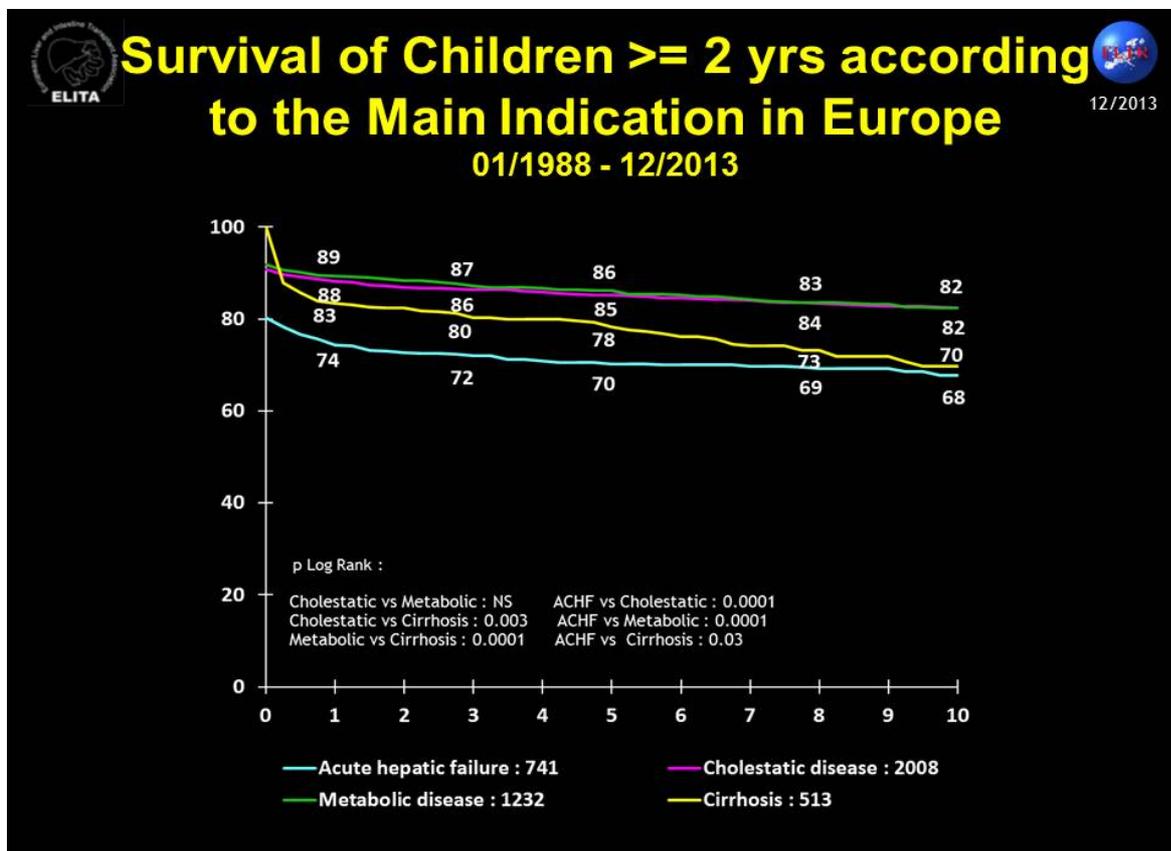


Abbildung 2: Überlebensanalyse von Kindern nach pLTX eingeteilt nach Diagnose [35]

3.6 Entwicklung der Lebertransplantation bei Kindern

Die erste Kinderlebertransplantation wurde durch Thomas Starzl am 1. März 1963 in Denver bei einem dreijährigen Kind mit extrahepatischer Gallengangatresie durchgeführt. Dieser Patient verstarbbereits intraoperativ an massiven Blutungen und aufgrund weiterer schlechter Resultate bei Versuchen in Boston und Paris wurde das Transplantationsprogramm im gleichen Jahr abgebrochen und erst 1966 wieder aufgenommen [37]. Die erste erfolgreiche pLTX erfolgte dann erst 1967 bei einem sechsjährigen Jungen mit hepatozellulärem Karzinom. In Deutschland erfolgte die erste pLTX 1972 an der Medizinischen Hochschule Hannover [38]. Die Überlebensrate lag in dieser Anfangsphase aber aufgrund chirurgischer Komplikationen, Abstoßungen und Infektionen zunächst bei weniger als 20% [38]. Erst durch weitere Fortschritte in den Operationstechnik, der Intensivmedizin und vor allem nach Entdeckung und Einführung von Ciclosporin A (CsA) als erste suffiziente Immunsuppression, konnte die pLTX in den 80er Jahren als Standardverfahren bei akutem oder chronischem Leberversagen etabliert werden [38].

Die ersten pLTX erfolgten mit Organen von Spendern mit vergleichbarem Alter, d.h. auch ähnlicher Größe und Gewicht von Spender und Empfänger. Bei Kindern kam es aber rasch zu einem Missverhältnis zwischen Spender- und Empfängerorganen, sodass zügig nach Alternativen zur Ausweitung des Spenderpools gesucht wurde [39]. Nachdem in den 80er Jahren erste Erfolge mit Teillebertransplantationen erzielt werden konnten, wurde hieraus das Verfahren der Splitlebertransplantation, bei der das Organ geteilt und in zwei Empfänger transplantiert wird, abgeleitet [40][41]. Schließlich wurden auch Ende der 80er Jahre erste Leberteilentnahmen von lebenden Spendern durchgeführt. Dieses Verfahren stellte zwar einen entscheidenden Schritt zur Steigerung der Spenderorgananzahl dar, denn nun war erstmals die Verfügbarkeit eines Spenderorgans vom Dasein eines passenden Leichenspenders entkoppelt. Die Lebendspende stellte sich aber auch technisch sehr aufwendig dar und war nicht nur mit einem potentiellen Risiko für einen ansonsten gesunden Menschen verbunden, sondern es trat auch nicht der erhoffte Vorteil bezüglich Abstoßungsreaktionen und Überlebensraten ein [42].

Als weitere innovative Transplantationstechnik wurde Anfang der 90er Jahre die sog. temporäre auxiliäre partielle (orthotope) pLTX (APOLT) eingeführt. Hierbei wird bei der Teilleber transplantiert aber auch ein Restteil der Eigenleber belassen, was der Eigenleber die Chance gibt, sich möglicherweise besser zu regenerieren [39]. Aktuell werden in Deutschland jährlich ca. 100 Kinder transplantiert [43].

3.7 Indikationen zur pädiatrischen Lebertransplantation

In Europa stellen cholestatische Erkrankungen mit 74 % der Fälle bei Kindern zwischen 0 und 2 Jahren und mit 41% bei Kindern zwischen 2 und 15 Jahren die bei weitem häufigste Indikation zur pLTX dar. Es folgen metabolische Erkrankungen mit jeweils 9% und 26%, sowie das akutes Leberversagen mit jeweils 8% und 15%. In 5% der Fälle ist eine Leberzirrhose die Indikation bei Kindern zwischen 0 und 2 Jahren und 11% bei Kinder zwischen 2 und 15 Jahren, gefolgt von Tumoren mit jeweils 3% und 7% [35].

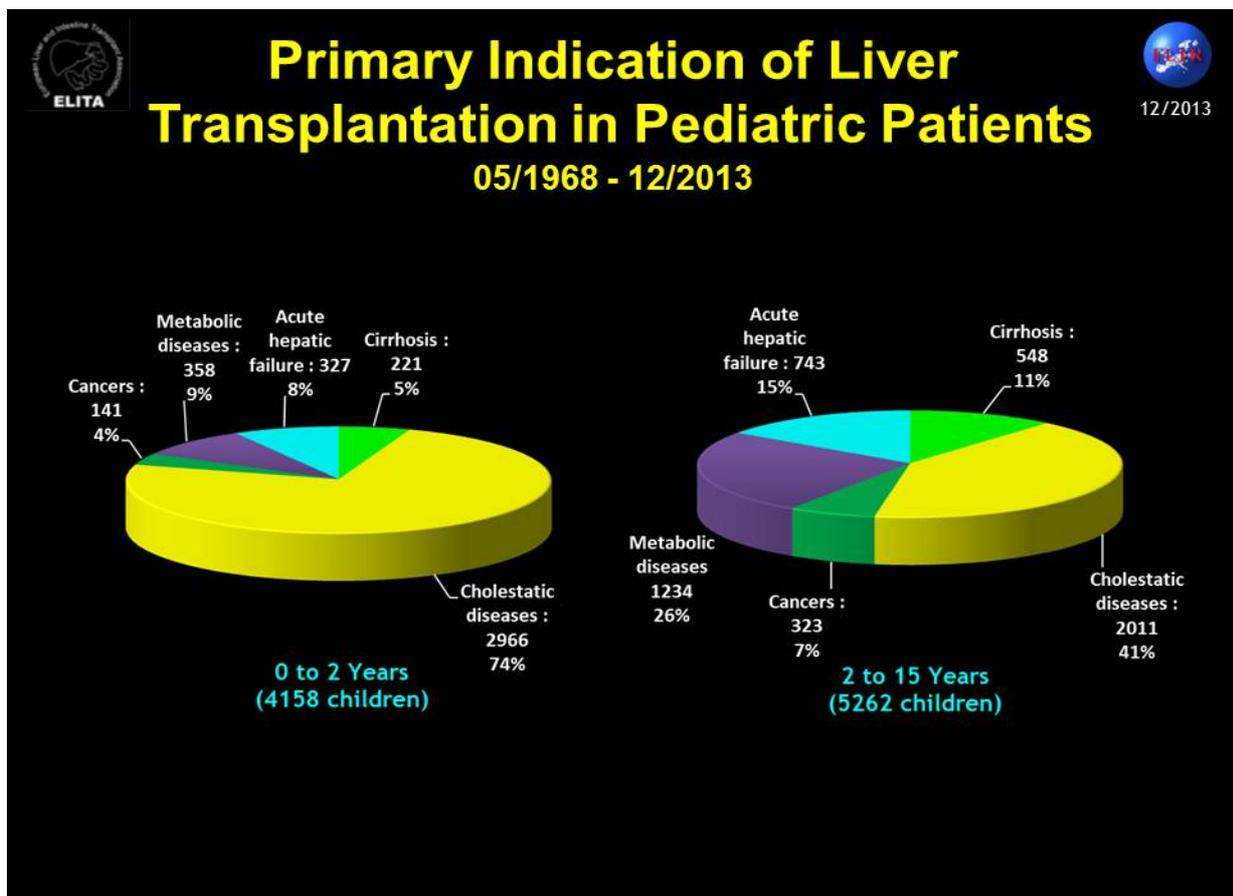


Abbildung 3: Diagramm der verschiedenen Indikationen zur pLTX für bei Kindern zwischen 0 und 2 und zwischen 2 und 15 Jahren [35].

3.8 Kontraindikationen für eine Lebertransplantation bei AVL

Allgemein sind folgende Kontraindikationen für eine pLTx bei akutem Leberversagen (ALV) akzeptiert

[25] [36][44]:

- eine unkontrollierte systemische Infektion
- schwerwiegende und irreversible neurologische Störungen
- *globale* mitochondriale Erkrankungen
- infiltrative Erkrankungen

Liegt keine der o.g. Kontraindikationen vor, kann die Indikation zur pLTx entsprechend folgender Kriterien gestellt werden [42]:

- Hepatische Enzephalopathie > Grad 2 und/oder
- Faktor V < 20% ohne signifikanten Anstieg nach (2-maliger) suffizienter, gewichtsadäquater FFP-Verabreichung (10–20 ml/kgKG, FFP: „fresh frozen plasma“, KG: Körpergewicht) und/oder
- Bilirubin $\geq 300 \mu\text{mol/l}$ (17,5 mg/dl) und/oder
- Serumphosphat über der oberen Normgrenze und/oder

ausgeprägte Niereninsuffizienz

3.9 Komplikationen nach pädiatrischer Ltx

Operativ-technische Komplikationen nach pLTXtragen wesentlich zur Erhöhung der Morbidität und Letalität nach einer pLTX bei und stellen eine häufige Ursache für Retransplantationen dar [45][46].

In der Frühphase kommt es am häufigsten zu Gefäßthrombosen (v.a. der A. hepatica und der V. portae), Blutungen, Galleleckagen und seltener zu einem primären Transplantatversagen mit Notwendigkeit der notfallmäßigen Re-pLTX [43]. Akute Abstoßungsreaktionen können mit einer Häufigkeit von bis zu 40% auftreten [47][48][49] Im Langzeitverlauf treten Gefäßstenosen und Gallenwegstrikturen in den Vordergrund [45][46]. Zudem kann sich eine chronische Transplantatdysfunktion entwickeln.

Bei bis zu 30% der Patienten kommt es im Langzeitverlauf zu einer Nierenschädigung durch Einnahme von Calcineurininhibitoren (CNI) [50][51].

Selten wird eine klinisch relevante CMV-Infektion (v.a.bei der Risiko-Konstellation Spender CMV pos, Empfänger CMV neg.) beobachtet [52]. Die Ausbildung eines Posttransplantationslymphoms (PTLD) stellt eine seltene Komplikation dar [53].

3.10 Prognostische Kriterien zur Einschätzung der Schwere der Leberschädigung und des Verlaufes

Für die Grundlage zur Entscheidung einer Transplantationsindikation im akuten Leberversagen gelten gemäß der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Organtransplantation die *Clichy und King's College Kriterien* (entsprechend einer Letalität > 80% ohne Transplantation).

Die Clichy Kriterien sind erfüllt beim Vorliegen einer HE Grad III oder IV und einem Faktor V <20 % bei einem Patientenalter <30 Jahre oder einem Faktor V <30 % bei einem Alter >30 Jahre [30].

Die King's College Kriterien sind positiv, wenn folgende Parameter eintreffen:

- bei Paracetamol-induziertem ALV:

- der arterielle pH <7,3 ist (unabhängig vom Grad der HE) oder wenn gleichzeitig
- der INR >6,5 und das Kreatinin >300 mmol/l ist sowie eine hepatische Enzephalopathie (HE) III.- IV. Grades besteht.

-bei nicht durch Paracetamol-induziertem ALV, wenn

- der INR >6,5% (unabhängig vom Grad der HE) ist oder mind. drei der folgenden Parameter zutreffen:
- unklare Ätiologie oder Medikamententoxizität, Intervall zwischen Ikterus und Enzephalopathie mehr als 7 Tage, Alter <10 oder >40 Jahre, Quick <15 % bzw. INR >3,5 oder Serum-Bilirubin >300 mmol/l (18mg/dl) [54][55].

Die prognostische Exaktheit der o.g. Kriterien wird allerdings neuerdings zunehmend in Frage gestellt [56][57][58]. Aus diesem Grund werden zur prognostischen Einschätzung des ALV im klinischen Alltag mehrere weitere Scoring-Systeme ,am häufigsten der Model for End Stage Liver Disease Score (MELD) angewandt. Der MELD-Score wurde erstmals 2002 durch das UNOS in den USA eingeführt lässt sich durch folgende Formel berechnen [59]:

MELD score = (0.957 X Log[Serumkreatinin mg/dl] + 0.378 X Log[gesamt Bilirubin mg/dl] + 1.120 X Log[INR] + 0.643) X 10

Falls innerhalb der letzten Woche eine Dialyse durchgeführt wurde, wird der Kreatinin-Wert auf 4,0mg/dL gesetzt. Der errechnete MELD Score kann je nach Schweregrad der Leberschädigung zwischen sechs und 40 Punkten liegen [57][60].

Der MELD score dient als Prognoseparameter des drei-Monats Überleben für Patienten mit chronischem Leberversagen und wird für die Allokation der Spenderorgane anhand der Dringlichkeit der Transplantation eingesetzt. Aktuell sind aber auch mehrere Studien für den MELD Score beim ALV veröffentlicht worden [57][58].

Der MELD-Score soll allerdings nur für Patienten >12 Jahre angewandt werden. Bei Kindern <12 Jahren sollte ein modifizierter Score, der sog. Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) Score bevorzugt werden. Der PELD-Score wird anhand der folgenden Formel berechnet [12][59][61][62][63]:

PELD score = (0.463 [<1 Jahr alt] - 0.687 X Log,[Albumin g/dl] + 0.480 X Log [gesamt Bilirubin mg/dl] + 1.857 X Log[INR] + 0.667 [Wachstumsstörung]) X 10

3.11 Immunsuppression

In der Anfangsphase wurde bei der Lebertransplantation entweder eine Dualimmunsuppression, durch Kombination von Kortikosteroid und Azathioprin (AZA) oder eine Triple-Immunsuppression, die zusätzlich Antilymphozytenglobulin (ALG) bzw. Antithymozytenglobulin (ATG) beinhaltete, durchgeführt [37]. Bei Abstoßungsreaktionen wurden mehrtägige i.v. Kortikosteroidbolusgaben ggf. mit ATG/ALG verabreicht. Diese Protokolle führten aber alle nicht zur einer ausreichenden Immunsuppression und es kam zu signifikant hohen akuten Abstoßungsraten.

Erst Ende der 70er Jahre kam mit der Einführung von Cyclosporin A (CsA) der Durchbruch in der Transplantationsmedizin, und die Abstoßungsreaktionen fielen deutlich und die Überlebensraten stiegen [64].

In den 90er Jahren wurden bei steroidresistenten Abstoßungen nach pLTX zusätzlich der monoklonale Antikörper Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®) eingesetzt Wegen dem erhöhten Risiko einer schwerwiegenden Infektion und den posttransplantations lymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD) werden diese aber mittlerweile nur noch selten verabreicht [65][66]

Mit Tacrolimus wurde schließlich Mitte der 90er Jahre ein Calcineurininhibitor auf den markt gebracht, der im Vergleich zu CsA die T-Zell-Antwort stärker reduzieren sollte und dessen damit einhergehende, bessere Effektivität bei chronischen Organrejektionen in Studien bestätigt werden konnte [67].

Nephrotoxizität, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetis mellitus, neurologische Komplikationen (Myelinolyse) und Diarrhöen sind als Nebenwirkungen sowohl von Tacrolimus als auch CsA beschrieben worden, wobei die Inzidenz der chronischen Nephrotoxizität unter Tacrolimus geringer ausfällt [68]. Darüber hinaus kann es unter einer CsA-Therapie zur Entwicklung von Hirsutismus und einer Gingivahyperplasie kommen; die Therapie mit Tacrolimus erhöht das Risiko einer hypertrophen Kardiomyopathie bei Darm- und Lebertransplantierten [69][70].

Weitere Immunsuppressiva, wie die Purinantagonisten Mykophenolatmofetil (MMF) und Mykophenolsäure (Myfortic®) oder die sog. mTOR („mammalian target of

rapamycin“-Hemmer [Rapamycin (Sirolimus; Rapamune®), Everolimus (Certican®), werden bisher nach pLTx nur individuell zur Dosis- und damit Nebenwirkungsreduktion der klassischen Immunsuppressiva oder zur Intensivierung der Immunsuppression eingesetzt [71]. Aufgrund der Nebenwirkungen muss im klinischen Alltag die Therapie mit Tacrolimus bei Kindern besonders in Kombination mit MMF kritisch bedacht werden [67][69].

Durch die Gabe von monoklonalen Anti-CD25-Antikörper wie z.B. Basiliximab (Simulect®) oder Daclizumab (Zenapax®) kann zusätzlich die Proliferationsrate von T-Zellen gehemmt werden, ohne deren oder Zellzahl zu beeinflussen [42]. Im Vergleich zur Standardtherapie mit nur einem Kalzineurininhibitor und Kortikosteroiden konnte unter Basiliximabinduktionstherapie die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen nach einer pLTx deutlich verringert und eine spätere Reduktion der Kortikosteroiddosis erreicht werden [72].

4. Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Gegenstand der vorliegenden Analyse sind Kinder mit akutem Leberversagen, die zwischen Januar 1991 und Mai 2013 in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité, Campus Virchow, lebertransplantiert wurden. Im Rahmen der Arbeit wurden demographische, klinische und laborchemische Daten der Patienten und Spender erhoben und das postoperative Ergebnis untersucht.

Mit dem Ziel potentielle prädiktive Parameter der pLTX bei akuten Leberversagen zu eruieren, wurden folgende Fragestellungen erhoben:

1. Welche Diagnosen führten zum ALV?
2. In welchem klinischen Zustand befanden sich die Patienten vor der pLTX?
3. Wie hoch waren die Überlebensraten nach der pLTX?
4. Welche Komplikationen traten auf und wie wirkten sie sich auf das pLTX Ergebnis aus?
5. Welchen Einfluss haben die Empfängerdaten (Diagnose, Alter, Geschlecht, Gewicht, BMI, Diagnose, etc.) auf das Überleben?
6. Sind spenderspezifische Daten relevant für den Krankheitsverlauf der Empfänger?
7. Welche Auswirkung haben operationsspezifische Parameter auf das Ergebnis einer pLTX?
8. Welche Auswirkung hat die Wahl des Immunsuppressionsregimes?
9. Welchen Einfluss haben die prä- und postoperativen Laborparameter auf das Überleben?
10. Hat der Schweregrad der Enzephalopathie vor der pLTX einen Einfluss auf das Outcome?
11. Wie wirkt sich der präoperative Einsatz von organunterstützenden Verfahren aus?
12. Ist das pLTX Ergebnis mit Hilfe von Scoring-Systemen prognostizierbar?

5. Methoden

5.1 Studiendesign und statistische Methoden

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine retrospektive Datenerhebung. Eingeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren die aufgrund eines ALV in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, Campus Virchow Klinikum zwischen Januar 1991 und Mai 2013 lebertransplantiert wurden. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden Kinder mit ALV, die nicht transplantiert wurden, sondern vorher auf der Warteliste verstarben.

Erhoben wurden demographische Daten wie Alter, Geschlecht, BMI, die zugrunde liegende Diagnose von Empfänger und Spender, klinische Parameter wie Enzephalopathie, dialysepflicht oder Indikation und Dauer einer maschinellen Beatmung und laborchemische Parameter vor und nach der pLTX. In die Analyse wurden perioperative Daten wie z.B. Wartezeit auf die pLTX, Ischämiezeit, Immunsuppressionsregime etc. eingeschlossen. Zusätzlich zum Überleben wurden transplantationsrelevante Ereignisse wie Rejektionen und chirurgische Komplikationen erhoben und der Einfluss von King's College Kriterien, MELD bzw. PELD Score vor Transplantation auf den Verlauf analysiert.

Die statistische Auswertung des erhobenen Datensatzes wurde mittels SPSS 22.0 durchgeführt. Die Überlebensanalysen erfolgten durch Erstellung von Kaplan Meier Kurven. Nominale Werte wurden dem χ^2 -Test unterzogen. Arithmetischen Daten wurde bei parametrischen Verteilungsmuster mit dem Student's t-Test untersucht. Bei nichtparametrischen Datensätzen erfolgte die Analyse mit dem Mann-Whitney-U Test. Zur Qualitätstestung der prädiktiven Wertigkeit wurden "Receiver Operating Characteristics" (ROC) Kurven erstellt. Als signifikant wurden Ergebnisse mit einem $p < 0,05$ Wert angesehen.

5.2 Patienten- und Spenderorganselektion zur pLTX bei ALV

Alle Kinder mit irreversiblen ALV wurden nach Ausschluss von relevanten Nebenerkrankungen oder Kontraindikationen mit der höchsten Dringlichkeitsstufe („High-Urgency“-Listung) zur Lebertransplantation bei „Eurotransplant“ in Leiden, Niederlanden gemeldet. Es erfolgte eine multinationale Vermittlung von Spenderorganen anhand der geltenden Richtlinien. Akzeptiert wurden nur Organe ohne Vorschädigung (Steatosis, Trauma), Begleitinfekte (HIV und Hepatitis B/C) oder eine maligne Grunderkrankung. Als Ausschlusskriterium galt ebenfalls ein prolongierter Aufenthalt des Spenders auf der Intensivstation (ist) über zehn Tage), ein hoher Katecholaminbedarf, Elektrolytentgleisungen, ein Transaminasen- und Bilirubinanstieg, Leberparenchymschädigungen oder ein Spenderalter über 65 Jahre.

Nach Allokation des Spenderorganes erfolgte die pLTX in orthotoper Technik. Bei im Vergleich zum Empfänger großen Spenderorganen erfolgte die Akzeptanz eines Teilorgans (Split), welches dann vor Ort am „back-table“ durch ein eigenes Team auseinander präpariert wurde, wobei in der Regel die linke bzw. linkslaterale Leber zur Transplantation verwendet wurde und der verbleibende rechte Teil weiter alloziert werden konnte. Im Fall einer verlängerten Wartezeit wurde entsprechend des Empfängerzustandes die Möglichkeit einer Leberlebendspende in Betracht gezogen. Dabei erfolgte nach ausführlicher laborchemischer und radiologischer Untersuchung eines potentiellen Lebendleberspenders auch meistens eine linkslaterale Leberteileresektion.

6. Ergebnisse

6.1 Ätiologie des AVL

Im Zeitraum von Januar 1991 bis Mai 2013 wurden in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Charité, Berlin, Campus Virchow insgesamt 31 Lebertransplantationen (pLTX) bei Kindern aufgrund eines akuten Leberversagens (ALV) mit höchster Dringlichkeitsstufe durchgeführt. In den meisten Fällen (n=21, 67,7%) blieb die Ursache des ALV unklar, gefolgt von 9,7% (n=3) mit einer Medikamentenintoxikation (2 Patienten mit Paracetamol-induziertem AVL und 1 Kind mit einer Intoxikation durch Valproinsäure). In der folgenden Tabelle sind alle Ursachen des ALV, die zur pLTX geführt haben, aufgelistet:

Diagnose	Fallzahl n=31 (100%)
Kryptogen	n=21 (67,7%)
Pharmakotoxisch	n=3 (9,7%)
Knollenblätterpilzintoxikation (Amanita phalloides)	n=2 (6,5%)
Morbus Wilson	n=2 (6,5%)
Akute HBV Infektion	n= 1 (3,2%)
Akute HCV Infektion	n =1 (3,2%)
Ecstasy Intoxikation	n =1 (3,2%)

Tabelle 4: Ätiologie des ALV der untersuchten Studienkohorte

6.2 Klinischer Zustand der Patienten vor der pLTX

Bereits präoperativ wurde bei 83,9% (n=26) der Kinder eine hepatische Enzephalopathie (HE) Grad I bis Grad IV diagnostiziert. Diese war I. Grades bei 35,5% (n=11) II. Grades bei 6,5% (n=2), III. Grades bei 22,6% (n=7) und IV. Grades bei 19,6% (n=6). Ein Ikterus bestand bei 74,2% (n=24) der Kinder über eine Woche immer vor dem Eintreten der HE. Statistisch signifikant zeigte sich in dieser Gruppe eine Häufung von Fällen (75%, 18/24), bei denen die Ursache des ALV nicht festgestellt werden konnten ($p=0,043$). Ein Zusammenhang zwischen einem länger bestehenden Ikterus und dem Grad einer HE konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($p=NS$).

Ein Kreislaufunterstützung durch Katecholamingabe war bei 22,6% (n=7) der Kinder und eine präoperative maschinelle Beatmung wegen pulmonaler Insuffizienz bei 35,5% (n=11) notwendig. Eine signifikante Korrelation von Katecholaminbedarf oder Beatmungspflicht zur jeweiligen Diagnose konnte nicht beobachtet werden ($p=NS$).

Die Diurese lag vor pLTX im Durchschnitt bei $2,4 \pm 1,2$ ml/kg/h. In 9,7% (n=3) bestand eine kompensierte Niereninsuffizienz mit einem Kreatininwert von >2 mg/dl ohne Hämodialysepflicht. Präoperativ wurde bei 35,5% (n=11) der transplantierten Kindern eine single-pass Albumin-Dialyse (Albumin-HD) durchgeführt. Die Indikation hierfür war unabhängig von der Ätiologie des ALV ($p=NS$).

6.3 Überlebensergebnisse

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum (follow-up) der Patienten in der Kohorte lag bei $110,7 \pm 85,3$ Monaten nach pLTX. Von den 31 transplantierten Kindern mit ALV überlebten 83,9% (n=26) das 1. Jahr und 77,4% (n=24) das 5. Jahr. Insgesamt verstarben 25,8% (n=8) der Kinder innerhalb von $13,4 \pm 23,1$ Monaten nach pLTX. Dieser Verlauf ist schematisch in der folgenden Kaplan-Meier Analyse dargestellt. Da der Großteil der Patienten in den ersten Monaten nach der pLTX verstarb, wurde für weitere Analysen vor allem das 1-Jahresüberleben als Bezugspunkt ausgewählt.

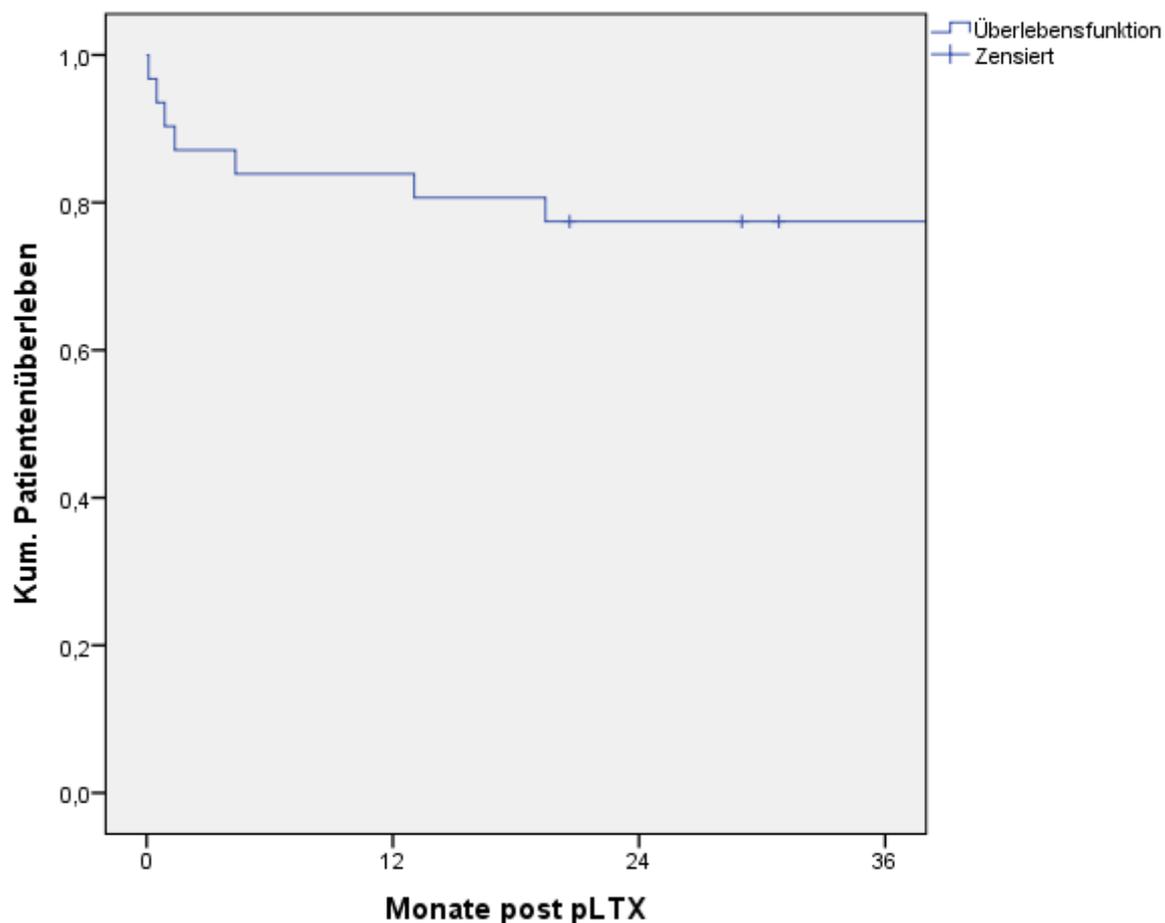


Abbildung 4: Kaplan-Meier Analyse des Patientenüberlebens.

Unter Berücksichtigung der verstorbenen Patienten konnte ein 1- und 5-Jahres Organüberleben von 70,7% bzw. 64,5% festgestellt werden. Bei 22,6% (n=7) musste eine Retransplantation aufgrund eines Organversagens des primäres Transplantates erfolgen.

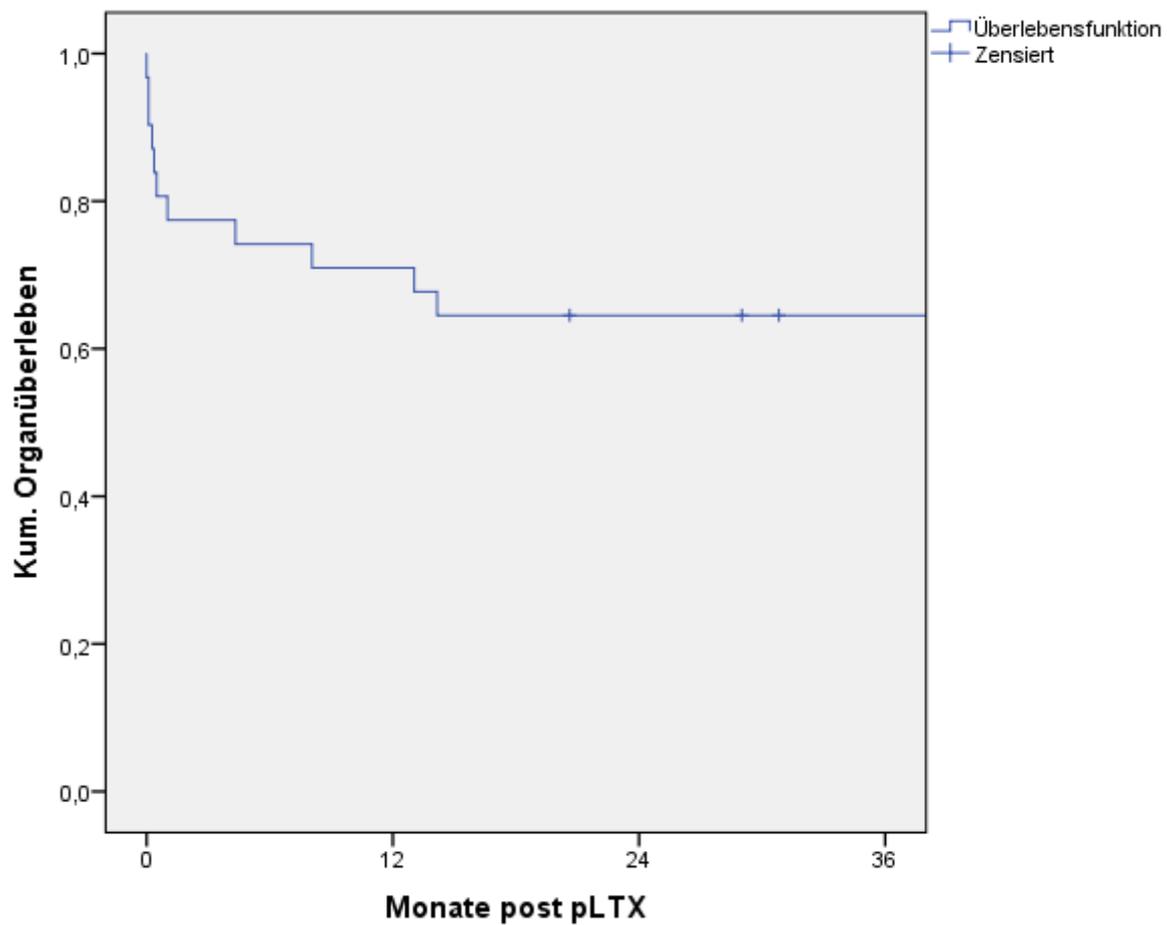


Abbildung 5: Kaplan-Meier Analyse des Organüberlebens.

6.4 Komplikationen nach pLTX

Erfasst wurden schwerwiegendere chirurgische Komplikationen, die eine operative Intervention erforderlich machten und die Häufigkeit und Schwere von Abstoßungsreaktionen und CMV-Infektionen.

6.4.1 Chirurgische Komplikationen

Insgesamt mussten 45,2% (n=14) der Kinder nach pLTX nochmals chirurgisch revidiert werden. Hierbei wurden auch die Eingriffe einer Re-pLTX mit hinzu gezählt. Die Anzahl der Reoperationen lag damit im Durchschnitt bei $1,4 \pm 2,4$. In der Gruppe der verstorbenen Kindern lag die Anzahl der Reoperationen mit $0,4 \pm 0,6$ niedriger als bei den Überlebenden ($1,6 \pm 2,6$), jedoch zeigte die statistische Auswertung keinen signifikanten Unterschied ($p=NS$).

Bei den von uns untersuchten Patienten traten folgende vaskuläre Komplikationen auf: bei 9,7% (n=3) kam es zu einer Thrombose der A. hepatica, in zwei Fällen erfolgte daraufhin eine Revisions-Operation. Bei 6,5% (n=2) kam es zu einer Thrombose der V. portae. und bei weiteren 6,5% wurde eine Stenosen der A. hepatica festgestellt. Aufgrund von intraabdominellen Hämatomen mussten 22,6% (n=7) der Kinder chirurgisch revidiert werden. In 9,7% (n=3) wurde bei nur kleineren Hämatomen eine konservative Therapie eingeschlagen. Komplikationen an den Gallengängen traten bei 9,7% (n=3) der Kinder auf. In einem Fall (3,3%) kam es zu einem Galleleck, in zwei Fällen (6,5%) zu einer Stenose der biliodigestiven Anastomose, die daraufhin operativ neu angelegt werden musste.

Ein Kind (3,3%) musste wegen einer entnahmebedingten Leberkapselrupur operativ revidiert werden. Aufgrund einer Darmischämie musste bei einem (3,3%) anderen Kind eine Darmresektion erfolgen. In zwei Fällen (6,5%) kam es zu einem abdominellen Kompartment, was eine zur Entlastung eine Laparotomie mit passagerem Bauchdeckenverschluss erforderlich machte.

Aufgrund eines Transplantatversagens musste bei 22,6% (n=7) eine Replantation durchgeführt werden, wobei die Indikation einer Replantation statistisch ohne Einfluss auf das Patientenüberleben blieb (p=NS).

	1-Jahres-Patientenüberleben		p
	ja n=26 (83,9%)	nein n= 5 (16,1 %)	
Keine Re-pLTX n=24 (77,4%)	n=21 (80,8%)	n=3 (60%)	NS
Re-pLTX n= 7 (22,6%)	n=5 (19,2%)	n=2 (40%)	

Tabelle 5: Einfluss einer Re-pLTX auf die 1-Jahres Mortalität

Insgesamt wurden alle chirurgischen Komplikationen weiter hinsichtlich ihrer Schwere nach der Clavien-Dindo Klassifikation eingeteilt [73]. Es ergaben sich bei 42,5 % (n=14) der Kinder eine Grad III°/IV° Komplikation. Überraschenderweise, blieb das Eintreten einer höhergradigen Komplikation ohne signifikanten Einfluss auf das Überleben (p=NS).

	1-Jahres-Patientenüberleben		p
	ja n=26 (83,9%)	nein n=5 (16,1 %)	
Keine Grad II°/IV° Komplikationen n=22 (71,0%)	n= 19 (73,1%)	n=3 (60%)	NS
Grad II°/IV° Komplikationen n= 9 (29 %)	n=7 (26,9%)	n=2 (40%)	

Tabelle 6: Korrelation von Grad III°/IV° Komplikationen auf die 1-Jahres Mortalität

6.4.2 Abstoßungsreaktionen

Innerhalb der Untersuchten Kohorte kam es bei 74,2 % (n=23) der Kinder während des Beobachtungszeitraumes zu keiner Abstoßungsreaktion. 19,4% der Patienten (n=7) hatten im Verlauf eine Rejektion, die erfolgreich mit einer i.v. Methylprednisolon-Stoßtherapie von 10–30mg/kgKG/d über 5 Tage therapiert werden konnte. In 6,5% (n=2) traten mindestens zwei Abstoßungsreaktionen auf, die nach dem gleichen Schema behandelt wurden. Eine statistisch signifikante Korrelation zum 1-Jahres Überleben konnten nicht festgestellt werden (p=NS).

		1-Jahres-Patientenüberleben		P
		ja n=26 (83,9%)	nein n= 5 (16,1 %)	
Rejektionen	Keine	n =18 (69,2%)	n =5 (100 %)	NS
	1 Rejektion	n =6 (23,1%)	n =0 (0,0%)	
	≥2 Rejektionen	n =2 (7,7%)	n =0 (0,0%)	

Tabelle 7: Einfluss der Anzahl von Rejektionen auf das Patientenüberleben

		1-Jahres-Organüberleben		p
		ja n=22 (83,9%)	nein n= 9 (29,0 %)	
Rejektionen	Keine	n =15 (68,2%)	n =8 (88,9 %)	NS
	1 Rejektion	n =5 (22,7%)	n =1 (11,1%)	
	≥2 Rejektionen	n =2 (9,1%)	n =0 (0,0%)	

Tabelle 8: Einfluss der Anzahl von Rejektionen auf das Organüberleben

6.4.3 CMV Infektionen

Insgesamt waren 29% (n=9) der Organempfänger vor Transplantation CMV-serologisch positiv. Bei den Organspendern zeigten sich 48,4 % (n=15) positiv. Die daraus resultierende Paarung von CMV positiven bzw. negativen Spendern und Empfänger ist tabellarisch aufgelistet:

		CMV- Spender		p
		Negativ n=16 (51,6%)	Positiv n= 15 (48,4 %)	
CMV- Empfänger	Negativ n=22 (71,0%)	n =12 (38,7%)	n =10 (32,3%)	NS
	Positiv n=9 (29%)	n =4 (12,9%)	n =5 (16,1%)	

Tabelle 9: CMV Status von Spender und Empfänger und entsprechende Paarung im Rahmen der pLTX.

Ein CMV positives Risikoprofil resultiert durch jeweils einen CMV positiven Spender oder Empfänger. Entsprechend der oben dargestellten Tabelle ergibt sich, dass insgesamt n=19 (61,3%) Kinder, bestehend aus CMV positiven Empfänger oder Spender oder beides, ein CMV positives Risikoprofil aufwiesen. Während des Untersuchungszeitraumes traten bei n=16 (51,5%) Kindern innerhalb von 4,5±7,6 Monate nach der pLTX eine CMV Infektion auf. Kinder mit CMV positiven Risikoprofil hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer CMV Infektion (p=0,005). Eine Korrelation zwischen einer CMV-Infektion und höherer Sterberate konnte nicht nachgewiesen werden (p=NS).

		CMV Infektion		p
		ja n= 15 (48,4 %)	nein n=16 (51,6%)	
CMV- Risikoprofil	negativ n=12 (38,7%)	2 (13%)	10 (62,5%)	p=0,005
	positiv n=19 (61,3%)	13 (87%)	6 (37,5%)	

Tabelle 10: Patienten mit CMV positiven Risikoprofil hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer CMV-Infektion.

6.5 Einfluss der Empfängerdaten auf das Überleben

Von den 31 Kindern in unserer Klinik transplantierten Kindern waren 11 (35,5%) männlich und 20 (64,5%) weiblich. Das entspricht in etwa einer Verteilung von 1:2. Das durchschnittliche Alter am Tag der pLTX lag bei $8,7 \pm 5,9$ Jahren, wobei der jüngste Patient ein Alter von 3,5 Monaten, der älteste ein Alter von 17 Jahren hatte. Die Patienten waren $131 \pm 35,1$ cm groß und hatten ein mittleres Gewicht von $37,3 \pm 23$ kg und einem mittleren BMI von $18,8 \pm 3,9$. Wie in der folgenden Tabelle dargestellt hatten entgegen den Erwartungen, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und BMI des Empfängers keinen Einfluss auf das Überleben ($p=NS$). Auch für die Ursache des ALV konnte keine signifikante Auswirkung auf den Verlauf nach pLTX nachgewiesen werden ($p=NS$).

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	ja n=26 (83,9%)	nein n= 5 (16,1 %)	
Empfängeralter (Jahre)	8,9 ± 5,8	7,4 ± 6,7	NS
Empfängergeschlecht männlich / weiblich	8 (30,8%) / 18 (69,2%)	3 (60%) / 2 (40%)	NS
Empfängergröße (cm)	132,8 ± 34,9	122,0 ± 38,8	NS
Empfängergewicht (kg)	38,6 ± 23,6	30,6 ± 20,6	NS
Empfänger- BMI	18,9 ± 3,9	18,2 ± 3,8	NS

Tabelle 11: Die demographischen Daten des Empfängers hatten keine Auswirkung auf das 1-Jahres Überleben.

6.6 Spenderspezifische Daten

Das Spenderalter betrug im Durchschnitt 25,9±16,7 Jahre. Von den 31 korrespondierenden Spendern, waren 15 (48,4%) weiblich und 16 (51,6%) männlich. Das Durchschnittsgewicht lag bei 69,5±17,6kg bei einer Körpergröße von 170,5±11,2cm und einem BMI von 23,1±3,4. Der Aufenthalt des Spenders auf einer Intensivstation vor der Organentnahme betrug im Durchschnitt 3,9±9,3 Tage. Drei (9,7%) Spender waren vor der Organentnahme erfolgreich kardiopulmonal reanimiert worden.

Der Einfluss der genannten Parameter auf das 1-Jahresüberleben der Empfänger wurde ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Weder Alter, Gewicht, BMI, Dauer eines Intensivstationsaufenthalts oder Reanimations-Maßnahmen hatten Einfluss auf das Transplantationsergebnis.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	ja n=26 (83,9%)	nein n= 5 (16,1 %)	
Spender Alter (Jahre)	34,7 ± 15,5	41,2 ± 22,7	NS
Spendergeschlecht männlich / weiblich	15 (57,7%) / 11 (42,3%)	1 (20%) / 4 (80%)	NS
Spender Gewicht (kg)	67,2 ± 15,2	80,4 ± 25,4	NS
Spender Größe (cm)	170,7 ± 11,7	169,5 ± 8,4	NS
Spender BMI	22,9 ± 3,6	24,1 ± 1	NS
Spender ICU Tage	3,8 ± 9,9	4,3 ± 3,2	NS
Reanimation des Spenders nein /ja	23 (88,5%) / 3 (11,5%)	5 (17,9%) / 0 (0%)	NS

Tabelle 12: Die demographischen und klinischen Spenderdaten hatten keinen Einfluss auf das Transplantationsergebnis

6.7 Perioperative Daten

Die Wartezeit von der HU-Listung bis zur Durchführung der pLTX lag bei durchschnittlich $2,5 \pm 1,9$ Tagen. Es erfolgte nur die Transplantation von ABO kompatiblen Organen. Von den 31 Kindern erhielten 16 (51,6%) ein komplettes Organ und 15 (48,4%) ein Teil- (sog. Split-)Organ. In zwei Fällen (6,5%) erfolgte eine Leberlebendspende und bei drei Kindern (9,7%) wurde die pLTX auxiliär durchgeführt. Die Implantation eines Split-Organs hatte keine negative Auswirkung auf das Überleben ($p=NS$). Patienten, die ein Organ durch eine Leichenspende erhalten hatten, hatten vergleichbare Überlebenschancen im Vergleich zur Lebendspende ($p=NS$). Nach Lebendspende -pLTX traten keine signifikant höheren Komplikationsraten auf ($p=NS$). Bei drei Kindern (9,7%) nach auxiliärer pLTX konnte ebenfalls kein Unterschied bezüglich des Überlebens festgestellt werden ($p=NS$).

Die Wartezeit bis zur pLTX lag im Mittel bei $2,5 \pm 1,9$ Tagen. Die Operationszeit einer pLTX betrug $293,1 \pm 67,4$ min. Kalte und warme Ischämiezeit lagen jeweils bei $491,5 \pm 182,7$ min und $37 \pm 11,7$ min. Intraoperativ wurden durchschnittlich $5,7 \pm 4,5$ Erythrozytenkonzentrate und $9,6 \pm 6,9$ Fresh-Frozen-Plasma Präparate verabreicht. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag bei $30,6 \pm 22,8$ und der Gesamtaufenthalt im Krankenhaus bis zur Entlassung bei $47 \pm 32,2$ Tagen.

Alle perioperativen Parameter werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst und abermals mit dem 1-Jahres-Überleben verglichen. Es zeigte sich, dass eine kürzere Ischämiezeit negativ mit dem Überleben korreliert. Dieses Phänomen erklärt sich vor allem durch die zwei (3,1%) Lebendspenden, mit deutlich kürzerer kalter Ischämiezeit, unter den fünf (16,1 %) verstorbenen Patienten. Beide Empfänger hatten bei fehlender Leichenspendeoption einen deutlichen Anstieg ihres PELD scores (von 22 auf 32 und von 25 auf 41) zu verzeichnen.

	1-Jahres-Patientenüberleben		p
	ja n=26 (83,9%)	nein n= 5 (16,1 %)	
Tage auf die Warteliste (d)	2,4 ± 1,9	3,0 ± 1,6	NS
Split-Organ/Ganzes Organ	12 (46,2%) / 14 (53,8%)	2 (40%) / 3 (60%)	NS
Lebensspender/Leichenspender	0 (0%) / 26 (100%)	2 (40%) / 3 (60%)	NS
Resektions pLTX / Auxiliäre pLTX	23 (88,5%) / 3 (11,5%)	5 (17,9%) / 0 (0%)	NS
Kalte Ischämiezeit (m)	539,4 ± 136,2	228,2 ± 197,6	p=0,001
Warme Ischämiezeit (m)	36,5 ± 10,9	38,0 ± 15,7	NS
OP-Dauer (m)	296,4 ± 65,3	276,6 ± 83,4	NS
Gallenganganastomose OP-Dauer	34,9 ± 16,2	31,7 ± 2,9	NS
Erythrozytenkonzentrate intraoperativ	6,3 ± 4,7	3,0 ± 0,8	NS
Fresh-Frozen-Plasma intraoperativ	10,4 ± 7,3	5,8 ± 2,2	NS
ITS Aufenthalt (Tage)	32,0 ± 23,1	13,0 ± 9,3	NS
Krankenhausaufenthalt (Tage)	53,5 ± 31,4	17,2 ± 15,1	NS

Tabelle 13: Analyse der präoperative Daten im Vergleich zum 1-Jahres Überleben. Es zeigt sich bei den verstorbenen Patienten eine signifikant (p=0,001) kürzere Ischämiezeit, wobei hier auch der Anteil der Lebendspenden höher lag

6.8 Immunsuppressionsregime nach pLTX

Nach der pLTX erhielten alle Kinder als Immunsuppressionsmedikation zusätzlich zu einem Steroid einen Calcineurin Inhibitor (CI), der in 71% (n=22) Tacrolimus und in 29% (n=9) aus Cyclosporin A bestand. Additiv erfolgte bei 25,6% (n=8) der Patienten die Gabe von Azathioprin und bei 3,2% (n=1) die Gabe von Mykophenolat-Mofetil. Weder die Wahl des CI (Tacrolimus oder Cyclosporin A), noch die zusätzliche Applikation von Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil hatten Einfluss auf das Auftreten von Rejektionen oder das Patienten- und Organüberleben (p=NS).

	Rejektion nach pLTX		<i>p</i>
	ja n=8 (25,6%)	nein n= 23 (74,2 %)	
Cyclosporin A n= 9 (29%)	n= 3 (33,3%)	n=6 (66,7%)	p= NS
Tacrolimus n= 22 (71%)	n=5 (22,7%)	n=17 (77,3%)	

Tabelle 14: Die Wahl des Calcineurin Inhibitors hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von Rejektionen.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	ja n=26 (83,9%)	nein n= 5 (16,1 %)	
Cyclosporin A n= 9 (29%)	n= 9 (100%)	n=0 (0,0%)	p= NS
Tacrolimus n= 22(71%)	n=17 (77,3%)	n=5 (22,7%)	

Tabelle 15: Eine Korrelation zwischen der Wahl des Calcineurin Inhibitors und dem 1-Jahres-Überleben konnte nicht nachgewiesen werden.

6.9 Laborparameter vor und nach Transplantation

Von allen transplantierten Kindern wurden am Tag vor der pLTX, direkt vor der Operation und am 1., 3., 7. und 14. postoperativen Tag Laborwerte erhoben. Die bestimmten Laborparameter umfassten den Elektrolyt-Haushalt (Natrium, Kalium, Calcium), die Retentionsleistung (Kreatinin und Harnstoff), Lebersyntheseparameter (ALT, AST, Ammoniak, Albumin, INR, Quick, PTT) und Blutbildwerte (Leukozyten- und Thrombozytenzahl). Für das Gesamt-Bilirubin erfolgte zusätzlich vor der pLTX eine Erfassung über insgesamt 3 Tage.

Die erhobenen Werte wurden mit dem 1-Jahres-Überleben verglichen und sind in den folgenden Tabellen aufgelistet. Dabei bestätigte sich, dass ein am 3. und 7. nach der pLTX erhöhter Natrium-Serumwert sich negativ mit dem Überleben korreliert.

Die absoluten Bilirubin-Werte hatten keinen Einfluss auf das Überleben. In der Verlaufsanalyse zeigte sich, dass weder ein steigendes, noch ein fallendes Gesamt-Bilirubin vor der Operation das Outcome beeinflusst. Ein postoperativer Abfall des Gesamt-Bilirubin-Wertes um über 50% im Vergleich zum prä-pLTX Wert stellte einen signifikant positiven Prognoseparameter für das 1-Jahres Überleben dar ($p=0,042$), wohingegen der alleinige postoperative Verlauf des Gesamt-Bilirubin in der ersten Woche nach pLTX keinen Zusammenhang zum 1-Jahresüberleben der Patienten zeigte ($p=NS$). Allerdings ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigende Bilirubinwerten und dem Auftreten eines Organversagen ($p=0,012$).

Beim Vergleich der durchschnittlichen präoperativen Ammoniak-Werte zwischen überlebenden und verstorbenen Kindern konnte ebenfalls kein Unterschied nachgewiesen werden ($p=NS$). Allerdings konnte ein Abfall des NH_3 -Wertes nach der pLTX im Vergleich zum Vorwert vor Transplantation um $<20\%$ als ein signifikant negativer Prognosefaktor herausgearbeitet werden ($p=0,02$). Bei den Patienten mit einem Organüberleben von über einem Jahr war der NH_3 -Abfall (in Prozent) signifikant höher als bei Patienten mit einem Organversagen innerhalb des ersten post pLTX Jahres ($50,1\pm 23,5\%$ vs. $29\pm 25,8\%$, $p=0,037$).

In der Gruppe der verstorbenen Patienten fiel eine statistisch signifikant reduzierte Gerinnungsleistung (INR, Quick, PTT) gepaart mit einem erniedrigten Albumin-Wert am 7. postoperativen Tag auf.

Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50/nl hatten wiederum auch signifikant schlechtere Überlebenschancen nach pLTX. Zusätzlich zeigte sich, dass sich eine niedrige Leukozytenzahl am ersten postoperativen Tag negativ auf das Überleben auswirkt.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	ja n=26 (83,9%)	nein n= 5 (16,1 %)	
Natrium (mmol/l) 1 Tag prä pLTX	139,9 ± 5,5	139,4 ± 9,1	NS
Natrium (mmol/l) vor pLTX	143,5 ± 5,2	144,0 ± 5,9	NS
Natrium (mmol/l) 1. POD	144,8 ± 5,2	146,7 ± 4,3	NS
Natrium (mmol/l). 3. POD	140,9 ± 4,2	149,3 ± 12,4	p=0,02
Natrium (mmol/l) 7.POD	136,3 ± 3,6	142,3 ± 8,5	p=0,038
Natrium (mmol/l) 14.POD	136,8 ± 3,1	138,7 ± 5,5	NS

Tabelle 16: In der Gruppe der innerhalb des ersten Jahres verstorbenen Patienten fielen signifikant erhöhte Serum-Natriumwerte am 3. und 7. Tag nach der pLTX auf.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Kalium (mmol/l) 1 Tag prä pLTX	3,8 ± 1,2	3,9 ± 0,5	NS
Kalium (mmol/l) vor pLTX	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,6	NS
Kalium (mmol/l) 1. POD	3,7 ± 0,8	3,5 ± 0,9	NS
Kalium (mmol/l). 3. POD	4,0 ± 0,7	3,4 ± 0,3	NS
Kalium (mmol/l) 7.POD	4,2 ± 0,6	3,9 ± 0,5	NS
Kalium (mmol/l) 14.POD	4,1 ± 0,6	3,8 ± 0,4	NS

Tabelle 17: Ein Vergleich der Serum-Kaliumwerte in den ersten zwei Wochen nach pLTX zeigte keinen Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Calcium (mmol/l) 1 Tag prä pLTX	2,1 ± 0,4	2,4 ± 0,5	NS
Calcium (mmol/l) vor pLTX	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,3	NS
Calcium (mmol/l) 1. POD	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2	NS
Calcium (mmol/l) 3. POD	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,1	NS
Calcium (mmol/l) 7.POD	2,3 ± 0,3	2,0 ± 0,3	NS
Calcium (mmol/l) 14.POD	2,3 ± 0,2	2,6 ± 0,1	NS

Tabelle 18: Ein Vergleich der Serum-Calcium in den ersten zwei Wochen nach pLTX zeigte keinen Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Harnstoff (mg/dl) 1 Tag prä pLTX	26,1 ± 28,8	27,9 ± 31,3	NS
Harnstoff (mg/dl) vor pLTX	34,1 ± 30,2	29,8 ± 29,2	NS
Harnstoff (mg/dl) 1. POD	69,6 ± 49,1	78,4 ± 59,6	NS
Harnstoff (mg/dl) 3. POD	86,5 ± 73,0	87,7 ± 43,2	NS
Harnstoff (mg/dl) 7.POD	96,9 ± 67,1	137,5 ± 90,3	NS
Harnstoff (mg/dl) 14.POD	108,7 ± 109,4	124,7 ± 70,2	NS

Tabelle 19: Serum-Harnstoff in den ersten zwei Wochen nach pLTX zeigte keinen Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Kreatinin (mg/dl) 1 Tag prä pLTX	0,8 ± 0,7	0,6 ± 0,4	NS
Kreatinin (mg/dl) vor pLTX	0,9 ± 0,7	0,6 ± 0,4	NS
Kreatinin (mg/dl) 1. POD	1,3 ± 1,2	1,1 ± 1,0	NS
Kreatinin (mg/dl) 3. POD	1,7 ± 1,9	0,9 ± 0,6	NS
Kreatinin (mg/dl) 7.POD	1,3 ± 1,5	1,5 ± 1,2	NS
Kreatinin (mg/dl) 14.POD	1,4 ± 1,6	1,9 ± 1,8	NS

Tabelle 20: Ein Vergleich der Serum-Kreatinin in den ersten zwei Wochen nach pLTX zeigte keinen Unterschied zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Bilirubin gesamt (mg/dl) 3 Tage vor pLTX	19,6± 13,2	9,9±3,9	NS
Bilirubin gesamt (mg/dl) 2 Tage vor pLTX	21,7 ± 15,4	12,9±8,2	NS
Bilirubin gesamt (mg/dl) 1 Tag prä pLTX	24,9 ± 19,9	18,3 ±15,6	NS
Bilirubin gesamt (mg/dl) vor pLTX	22,9 ± 22,3	17,9 ± 14,1	NS
Bilirubin gesamt (mg/dl) 1. POD	11,1 ± 13,1	13,8 ± 12,7	NS
Bilirubin gesamt (mg/dl) 3. POD	8,9 ± 10,6	10,6 ± 8,8	NS
Bilirubin gesamt (mg/dl) 7.POD	7,1 ± 7,8	8,5 ± 6,1	NS
Bilirubin gesamt (mg/dl) 14.POD	5,1 ± 4,8	13,2 ± 11,4	NS
Bilirubin (mg/dl) Differenz Tag 1 vor pLTX vs. 1. POD	14,3 ±11,6	4,5 ±3,8	NS

Tabelle 21: Das Gesamt-Bilirubin in den Tagen 1-14 zeigte keinen prädiktiven Einfluss auf das 1-Jahresüberleben.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	ja n=26 (83,9%)	nein n= 5 (16,1 %)	
Bilirubin gesamt (mg/dl)- Verlauf vor pLTX: fallend n=11 (35,2%)	n=10 (91%)	n=1 (9%)	NS
Bilirubin gesamt (mg/dl) Verlauf vor pLTX: steigend n=20 (64,5%)	n=16 (80%)	n=4 (20%)	

Tabelle 22: Patienten mit einem steigenden Bilirubin-Verlauf vor pLTX hatten zwar eine höhere Mortalität (20 versus 9%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Bilirubin gesamt (mg/dl) 1 Tag vor pLTX vs. 1.POD Differenz <50% n=11 (35,2%)	n=7 (64%)	n=4 (36%)	p=0,042
Bilirubin gesamt (mg/dl) 1 Tag vor pLTX vs. 1.POD Differenz >50% n=20 (64,5%)	n=19 (95%)	n=1 (5%)	

Tabelle 23: Patienten mit einem Bilirubin-Abfall von >50% nach pLTX im Vergleich zum präoperativen Bilirubin-Wert, hatten ein signifikant besseres 1-Jahres-Überleben.

	1-Jahres-Organüberleben		<i>p</i>
	Ja n=22 (71%)	Nein n= 9 (29 %)	
Bilirubin total (mg/dl)- Verlauf 1.-7. POD: fallend n=24 (77,4%)	n=20 (83,3%)	n=4 (16,7%)	p=0.012
Bilirubin total (mg/dl) Verlauf 1.-7.POD steigend n=7 (22,6%)	n=2 (28,6%)	n=5 (71,4%)	

Tabelle 24: Patienten mit steigenden Bilirubin-Werten während der 1. Woche nach pLTX hatten eine signifikant höherer Wahrscheinlichkeit eines Organversagens im 1. Jahr nach der Transplantation.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
ALT (GPT) (U/l) 1 Tag prä pLTX	1771,7 ± 2538,8	88,66 ± 55,37	NS
ALT (GPT) (U/l) vor pLTX	1141,8 ± 1321,1	862,6 ± 1071,5	NS
ALT (GPT) (U/l) 1. POD	1305,8 ± 2206,3	872,5 ± 965,2	NS
ALT (GPT) (U/l) 3. POD	1090,9 ± 11885,2	252,0 ± 182,2	NS
ALT (GPT) (U/l)7.POD	395,8 ± 497,5	249,0 ± 125,3	NS
ALT (GPT) (U/l) 14.POD	186,76 ±206,8	±	NS

Tabelle 25: Die ALT zeigte sich im ersten Jahr nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen mit und ohne Organverlust.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
AST (GOT) (U/l) 1 Tag prä pLTX	2147,45 ± 36,06	188,0 ± 139,87	NS
AST (GOT) (U/l) vor pLTX	898,9 ± 1458,6	247,0 ± 190,9	NS
AST (GOT) (U/l) 1. POD	2440,1 ± 4023,6	1788,5 ± 1748,7	NS
AST (GOT) (U/l) 3. POD	1765,9 ± 4119,5	257,0 ± 185,3	NS
AST (GOT) (U/l) 7. POD	184,4 ± 287,4	330,0 ± 196,7	NS
AST (GOT) (U/l) 14. POD	82,3 ± 57,4	227,9 ± 165,2	NS

Tabelle 26: Die AST zeigte sich im ersten Jahr nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen mit und ohne Organverlust.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
NH3 (mmol/l) 1 Tag vor pLTX	115,1 ± 76,0	147,8 ± 86,8	NS
NH3 (mmol/l) vor pLTX	108,6 ± 48,7	127,8 ± 108,2	NS
NH3 (mmol/l) 1. POD	71,8 ± 39,9	132,8 ± 86,8	NS
NH3 (mmol/l) 3. POD	88,0 ± 60,3	27,6 ± 0,1	NS
NH3 (mmol/l) 7. POD	70,1 ± 40,9	76,9 ± 23,1	NS
NH3 (mmol/l) 14. POD	46,2 ± 27,5	63,9 ± 46,9	NS
NH3 (mmol/l) Differenz 1Tag vor pLTX und 1. POD	66,03 ± 53,7	50,7 ± 59,9	NS

Tabelle 27: Der Verlauf der perioperativen Ammoniak-Werte zeigte sich statistisch ohne Einfluss auf das Überleben.

	1-Jahres-Patientenüberleben		p
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
NH3 (mmol/l) Abfall <20% vor pLTX und 1. POD n=5(16,1%)	n=2 (7,7%)	n=3 (60%)	P=0,02
NH3 (mmol/l) Abfall >20% vor pLTX und 1. POD n=26(83,9%)	n=24 (92,3%)	n=2 (40%)	

Tabelle 28: Ein Abfall des NH3-Wertes um <20% nach der pLTX im Vergleich zum Basis NH3-Wert vor der Transplantation zeigte sich als signifikant negativer Prognosefaktor

	1-Jahres-Patientenüberleben		p
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Albumin (g/l) 1 Tag prä pLTX	3,3 ± 0,6	3,1 ± 0,2	NS
Albumin (g/l) vor pLTX	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,5	NS
Albumin (g/l) 1. POD	3,5 ± 0,7	3,5 ± 0,7	NS
Albumin (g/l) 3. POD	3,5 ± 0,8	3,4 ± 0,4	NS
Albumin (g/l) 7.POD	3,9 ± 0,9	2,5 ± 0,2	p= 0,01
Albumin (g/l) 14.POD	3,7 ± 0,62	3,2 ± 0,9	NS

Tabelle 29: Patienten die das erste Jahr nach der pLTX überlebten hatten nur am Tag 7 nach Transplantation signifikant höhere Albuminwerte, ansonsten waren die Werte nicht different.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Leukozyten/nl 1 Tag prä pLTX	13,59 ± 9,95	9,16 ± 2,7	NS
Leukozyten/nl vor pLTX	12,08 ± 10,72	9,6 ± 4,5	NS
Leukozyten/nl 1. POD	10,42 ± 3,5	6,38 ± 1,30	p=0,018
Leukozyten/nl 3. POD	11,51 ± 7,01	7,66 ± 2,82	NS
Leukozyten/nl 7.POD	17,31 ± 10,70	14,86 ± 7,83	NS
Leukozyten/nl 14.POD	14,94 ± 7,77	12,99 ± 9,08	NS

Tabelle 30: Nur am ersten Tag nach pLTX war die Leukozytenzahl in der Gruppe der verstorbenen signifikant niedriger.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Thrombozyten/nl 1 Tag prä pLTX	138,92 ± 104,39	112,8 ± 55,04	NS
Thrombozyten/nl vor pLTX	114,93 ± 67,21	49,40 ± 27,19	p=0,044
Thrombozyten/nl 1. POD	75,12 ± 41,10	95,80 ± 48,90	NS
Thrombozyten/nl 3. POD	81,91 ± 73,32	84,75 ± 90,01	NS
Thrombozyten/nl 7.POD	126,09 ± 88,40	104,75 ± 67,24	NS
Thrombozyten /nl 14.POD	247,20 ± 213,65	135,75 ± 161,98	NS

Tabelle 31: Die Thrombozytenzahl vor pLTX war niedriger in der Gruppe der verstorbenen Patienten.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Thrombozyten /nl vor pLTX <50	n=3 (11,5%)	n=3(60%)	P=0,038
Thrombozyten /nl vor pLTX >50	n=23 (88,5%)	n=2(40%)	

Tabelle 32: Eine Gruppierung der Thrombozytenzahl in unter und über 50/nl (Wert direkt vor pLTX) ergab, trotz kleiner Fallzahl, dass signifikant mehr Patienten in der "<50/nl"-Gruppe verstarben.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
INR 1 Tag prä pLTX	3,55 ± 1,59	5,0 ± 2,7	NS
INR vor pLTX	2,31 ± 1,03	3,64 ± 2,6	NS
INR 1. POD	1,83 ± 0,49	1,89 ± 0,52	NS
INR 3. POD	1,62 ± 0,55	1,74 ± 0,49	NS
INR 7. POD	1,34 ± 0,44	2,51 ± 1,37	P= 0,002
INR 14.POD	1,37 ± 0,52	1,78 ± 0,49	NS

Tabelle 33: In der Gruppe der verstorbenen Patienten war der INR Wert nur am 7. postoperativen Tag signifikant erhöht.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Quick (TPZ) % 1 Tag prä pLTX	20,6 ± 9,7	20,0 ± 10,2	NS
Quick (TPZ) % vor pLTX	33,97 ± 16,9	29,8 ± 16,9	NS
Quick (TPZ) % 1. POD	46,0 ± 14,8	47,6 ± 23,7	NS
Quick (TPZ) % 3. POD	59,2 ± 24,3	50,7 ± 18,6	NS
Quick (TPZ) % 7.POD	74,4 ± 25,9	39,50 ± 20,8	p= 0,018
Quick (TPZ) % 14.POD	75,2 ± 23,7	48,5 ± 14,4	p=0,043

Tabelle 34. Patienten, die das 1. Jahr nach Transplantation nicht überlebt hatten, zeigten am 7. und 14. postoperative Tag einen signifikant verringerten Quick-Wert.

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
PTT (sek) 1 Tag prä pLTX	75,6 ± 27,6	64,8 ± 13,0	NS
PTT (sek) vor pLTX	61,1 ± 19,3	70,3 ± 25,7	NS
PTT (sek) 1. POD	49,1 ± 11,2	48,2 ± 6,7	NS
PTT (sek) 3. POD	47,4 ± 23,4	11,5 ± 19,5	NS
PTT (sek) 7.POD	41,3 ± 13,9	74,3 ± 54,0	P= 0,015
PTT (sek) 14.POD	38,7 ± 12,7	52,1 ± 15,4	NS

Tabelle 35: Die PTT war bei den verstorbenen Patienten nur am 7. postoperativen Tag signifikant erhöht.

6.10 Hepatische Enzephalopathie vor der LTX

Im Kapitel 4.2 wurde der klinische Zustand der n=31 (100%) Kinder vor der pLTX beschrieben. In diesen Rahmen wurde auch die Inzidenz einer hepatischen Enzephalopathie (HE) vor Transplantation erfasst. Im Vergleich zum 1-Jahres Überleben zeigte sich, dass Kinder mit erhöhtem Enzephalopathie-Grad eine höhere Sterbewahrscheinlichkeit aufwiesen ($p=0,013$). Eine Erhöhung oder Abfall des Enzephalopathiegrades im präoperativen Verlauf hatte allerdings keine Auswirkung auf den Verlauf der Transplantation ($p=NS$).

Enzephalopathie – Grad	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n=5 (16,1%)	
0	5	0	p=0,013
I	10 (38,5%)	1 (20%)	
II	0	2 (40%)	
III	7 (26,9)	0	
IV	4 (15,4%)	2 (40%)	

Tabelle 36: Der Schweregrad der Enzephalopathie vor pLTX korreliert mit einem schlechteren 1-Jahres Überleben.

Enzephalopathie–Grad Verlauf 0-3 Tage vor pLTX	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (77,4 %)	
Fallend n=3 (9,7%)	n=3 (11,5%)	n=0 (0,0%)	NS
Stabil n=20 (64,5%)	n=15 (57,7%)	n=5 (100%)	
Steigend n=8 (25,8%)	n=8 (30,8)	n=0 (0,0%)	

Tabelle 37: Der Verlauf des Enzephalopathie-Grades vor pLTX war für den weiteren Verlauf nach Transplantation nicht relevant.

6.11 Klinischer Zustand und organunterstützende Maßnahmen vor der pLTX

In unserer Studie wurde auch der Einfluss des klinischen Zustandes und der Anwendung von organunterstützenden Verfahren auf den postoperativen Verlauf untersucht. Ein länger als eine Woche vorbestehender Ikterus vor Eintreten der HE zeigte hierbei keinen Einfluss auf das Transplantationsergebnis ($p=NS$).

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (77,4 %)	
Ikterus < 1 Woche vor pLTX n=8 (25,8%)	n= 7 (25,9%)	n=1(20%)	NS
Ikterus > 1 Woche vor pLTX n=23 (74,2 %)	n= 19 (73,1%)	n=4 (80%)	

Tabelle 38: Das Bestehen eines Ikterus für über eine Woche vor Auftreten einer HE hatte keinen Prognosewert für das 1-Jahres Überleben.

Beatmete Patienten waren signifikant häufiger katecholaminpflichtig als nicht-beatmete ($p=0,004$). Eine Auswirkung auf das 1-Jahr überleben konnte nicht festgestellt werden ($p=NS$).

	Katecholamin-Gabe i.v. vor pLTX		<i>p</i>
	Ja n=7 (22,6%)	Nein n= 24 (77,4 %)	
Keine Intubation vor pLTX n=20 (64,5%)	n= 1 (14,3%)	n=19 (79,2%)	p= 0,004
Intubation vor pLTX n= 11 (35,5%)	n=6 (85,7%)	n=5(20,8%)	

Tabelle 39: Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Katecholaminbedarf und Beatmungspflichtigkeit vor Transplantation ($p=0,004$).

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Keine Beatmung vor pLTX n=20 (64,5%)	n= 18 (69,2%)	n=2(40%)	NS
Beatmung vor pLTX n= 11 (35,5 %)	n=8 (30,8%)	n=3 (60%)	

Tabelle 40: Beatmungspflichtige Patienten hatten kein signifikant schlechteres 1-Jahres-Überleben.

Unter einer Albumin Dialyse zeigten Patienten ein signifikant niedrigeres gesamt Bilirubin ($p=0,027$). Harnstoff, Kreatinin-Wert und Diurese per Kilogramm Körpergewicht/Stunde (kg/KG/h) blieben unbeeinflusst ($p=NS$). Patienten ohne Albumin Dialyse zeigten signifikant häufiger eine Erhöhung des Enzephalopathie-Grades vor pLTX im Vergleich zu Kindern unter Albumin Dialyse ($p=0,029$). Eine Korrelation zum 1-Jahr Überleben konnte dabei nicht nachgewiesen werden ($p=NS$).

	Albumin Dialyse		<i>p</i>
	Ja n=11 (35,5%)	Nein n=20 (64,5%)	
Bilirubin total (mg/dl) vor pLTX	13,65 ± 11,8	29,76 ± 20,9	$p=0,027$
Kreatinin (mg/dl) vor pLTX	0,6 ± 0,4	0,9 ± 0,8	NS
Harnstoff (mg/dl) vor pLTX	24,1 ± 28,9	27,8 ± 29,3	NS
Diurese (ml/kg/h) vor pLTX	2,3 ± 1,6	2,4 ± 1,0	NS

Tabelle 41: Einfluss einer Albumindialyse auf Retentionswerte (Harnstoff, Kreatinin), Bilirubin und Diurese

	Erhöhung des Enzephalopathie-Grades		<i>p</i>
	Ja n=7 (22,6%)	Nein n= 24 (77,4 %)	
Keine Albumin Dialyse vor pLTX n=20 (64,5%)	n= 7 (100%)	n=13(54,2%)	p=0,029
Unter Albumin Dialyse vor pLTX n= 11 (35,5 %)	n=0 (0,0%)	n=11 (45,8%)	

Tabelle 42: Einfluss einer Albumin Dialyse auf den Grad einer Enzephalopathie. Ohne Albumin Dialyse hatten 7 von 20 Kindern (35%) eine Erhöhung des Enzephalopathie Stadiums im prä pLTX Verlauf ($p=0,029$).

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (77,4 %)	
Keine Albumin Dialyse vor pLTX n=20 (64,5%)	n= 18 (69,2%)	n=2(40%)	NS
Unter Albumin Dialyse vor pLTX n= 11 (35,5 %)	n= 8 (30,8%)	n=3 (60%)	

Tabelle 43: Das 1-Jahres Überleben nach pLTX war von der präoperativen Anwendung einer Albumin-Dialyse unbeeinflusst.

6.12 Scoring-Systeme als Evaluationsparameter

Untersucht wurde der Einfluss von Scoring Systemen zur Evaluation des Patientenzustandes als Prognoseparameter des Transplantationsergebnisses. Aufgrund fehlender Faktor V Werte in den Patientenakten wurde auf die Erhebung der Clichy Kriterien verzichtet. Präoperativ positive King`s College Kriterien hatten keine Auswirkung auf das 1-Jahres Überleben. Die Sensitivität betrug 80% bei einer Spezifität von 38,5%.

		1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
		Ja n=26 (83,9%)	Nein n=5 (16,1%)	
King`s College Kriterien	Negativ n= 11 (35,5%)	10 (38,5%)	1 (20%)	NS
	Positiv N=20 (64,5%)	16 (61,5%)	4 (80%)	

Tabelle 44. Prädiktiver Wert der King`s College auf das Patientenüberleben.

Für 14 Kinder(45,2%) unserer Kohorte, mit einem Alter von über 12 Jahren während der pLTX, wurde der laborchemische MELD (MELD) Score für bis zu 3 Tage vor der Transplantation erhoben. Bei den verbleibenden 17 Kindern (54,8%) unter 12 Jahren wurde entsprechend der PELD score ermittelt.

Bei Kindern, die das erste Jahr überlebt haben und verstorbenen, waren die präoperativen MELD Score Werte nicht signifikant unterschiedlich. Der maximale PELD Score (innerhalb von 3 Tagen vor der pLTX) war signifikant höher bei den Kindern, die das 1. Jahr nach der Transplantation nicht überlebten ($p=0,037$).

Sowohl der MELD, als auch der PELD Score hatten keinen prädiktiven Nutzen für das Auftreten eines Transplantatversagens ($p=NS$).

Zur Analyse der prognostischen Wertigkeit wurden ROC Kurven für den MELD und PELD Score erstellt. Hier bestätigte sich auch, dass der präoperative MELD Score nicht als Prognosefaktor des Überlebens nach pLTX geeignet ist. Im Gegensatz dazu, zeigte der PELD Score eine hohe prädiktive Aussagekraft, mit einem Bereich unterhalb der Kurve von 81,7% und einem 95% Konfidenz-Intervall zwischen 60%-100%).

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
MELD 3 Tage prä pLTX	32,1 ± 5,3	22,0 ± 0,0	NS
MELD 2 Tage prä pLTX	33,4 ± 5,9	31,0 ± 0,0	NS
MELD 1 Tag prä pLTX	35,2 ± 6,2	27,0 ± 0,0	NS
MELD max.	35,9 ± 5,0	31,0 ± 0,0	NS

Tabelle 45: Der MELD Score (vor pLTX) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen 1-Jahres Überlebenden und Verstorbenen .

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>p</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
PELD 3 Tage prä pLTX	25,6 ± 8,7	33,3 ± 17,1	NS
PELD 2 Tage prä pLTX	27,8 ± 4,2	28,3 ± 9,1	NS
PELD 1 Tag prä pLTX	30,3 ± 7,2	36,5 ± 4,7	NS
PELD max.	31,5 ± 6,6	40,8 ± 8,8	p=0,037

Tabelle 46: Der max. PELD Score zeigte sich bei innerhalb eines Jahres Verstorbenen signifikant erhöht.

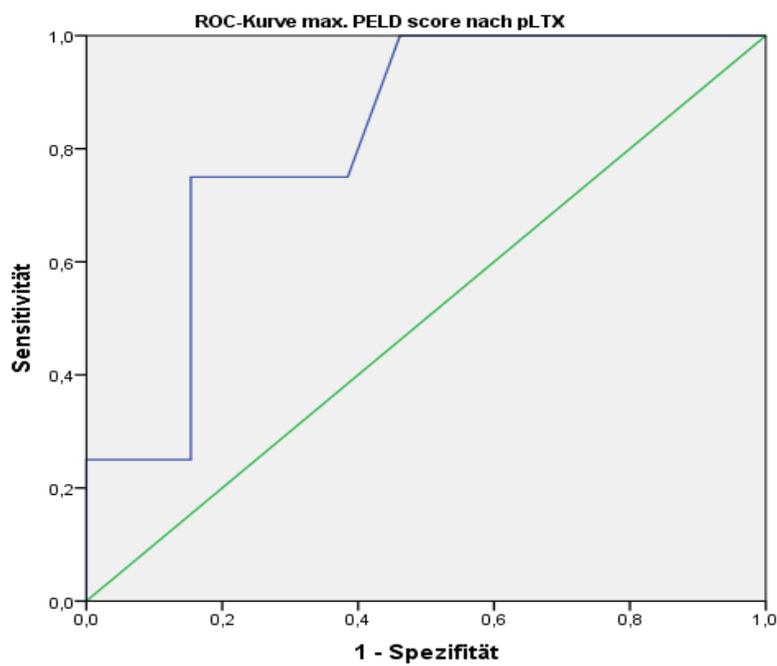
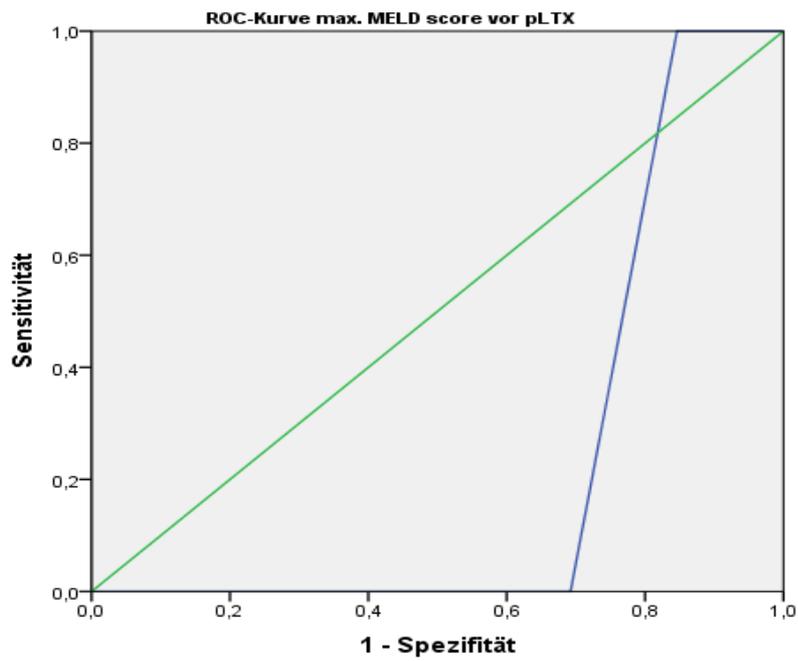


Abbildung 6a (oben) und 6b (unten): ROC-Kurven Analysen des MELD Scores ergaben keine prognostische Wertigkeit. Der max. PELD Score bestätigte sich als Prognoseparameter für das Überleben mit einer Fläche unterhalb der ROC-Kurve von 81,7% (95% Konfidenz-Intervall: 60%-100%).

Anhand eines sog. Youden-Index wurde der PELD Score Wert mit der höchsten prädiktiven Aussagekraft bestimmt. Es zeigte sich hierbei, dass ein PELD Score von 36 den höchsten Prognosewert hat. Die 17 Kinder (54,8%) unter 12 Jahren wurden daraufhin nochmal entsprechend des Trennwertes von 36 Punkten unterteilt. Daraus resultierte eine Sensitivität von 75% bei einer Spezifität von 84,6%. Patienten mit einem PELD score >36 vor pLTX zeigten in der Kaplan-Meier Überlebensanalyse einen signifikant schlechteren Verlauf im Vergleich zu Kindern mit einem PELD score <36.

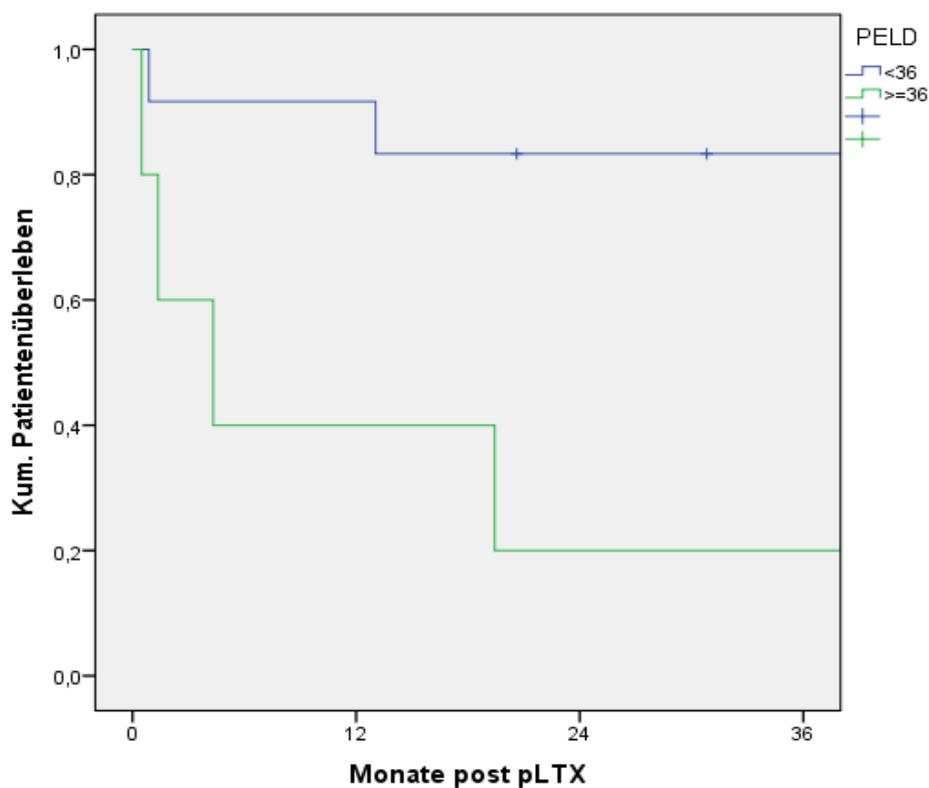


Abbildung 7: In der Kaplan Meier Analyse hatten Kinder mit einem max. präoperativen PELD score von >36 signifikant niedrigere Überlebensraten ($p=0,009$).

Zusätzlich wurde der Verlauf der dynamische Verlauf der MELD/PELD Scores innerhalb unseres Beobachtungszeitraums analysiert. Hierbei zeigte sich, dass ein Anstieg des MELD bzw. PELD Scores von über 30% innerhalb der letzten 3 Tage

vor pLTX mit einer signifikant schlechteren 1-Jahres Patienten- und Organüberlebensrate assoziiert ist ($p=0,020$, $p=0,017$).

	1-Jahres-Patientenüberleben		<i>P</i>
	Ja n=26 (83,9%)	Nein n= 5 (16,1 %)	
Score- Anstieg innerhalb 3 Tage vor pLTX <30% n=26 (83,9%)	n=24 (92,3%)	n=2 (40%)	p=0,020
Score-Anstieg innerhalb 3 Tage vor pLTX ≥30% n=5 (16,1%)	n=2 (7,7%)	n=3 (60%)	

Tabelle 47: Ein prä pLTX MELD bzw. PELD Score Anstieg von ≥30% korreliert mit einem signifikant erhöhtem Sterberisiko.

	1-Jahres-Organüberleben		<i>P</i>
	Ja n=22 (71,0%)	Nein n= 9 (29,0 %)	
Score -Anstieg innerhalb 3 Tage vor pLTX <30% n=26 (83,9%)	n=21 (95,5%)	n=5 (55,6%)	p=0,017
Score -Anstieg innerhalb 3 Tage vor pLTX ≥30% n=5 (16,1%)	n=1 (4,5%)	n=4 (44,4%)	

Tabelle 48: Ein Anstieg des prä pLTX MELD bzw. PELD Scores von ≥30% führt zu einer signifikant höheren Rate von Organversagen innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation.

6.13 Zusammenfassende Analyse der Prognosefaktoren

In der vorliegenden Analyse wurden folgende präoperative Parameter als negative Prognosefaktoren des Überlebens identifiziert:

- Thrombozytenzahl <50/nl
- Höhergradige Enzephalopathie (HE)
- MELD bzw. PELD-Score Anstieg $\geq 30\%$ (innerhalb von 3 Tagen vor pLTX)

In der folgenden Kaplan-Meier Analyse wurde der Einfluss der o.g. Prognosefaktoren auf den postoperativen Verlauf analysiert. Dabei zeigten Kinder mit mind. 2 negativen präoperativen Einflussfaktoren eine signifikant schlechtere Überlebensrate ($p=0,002$).

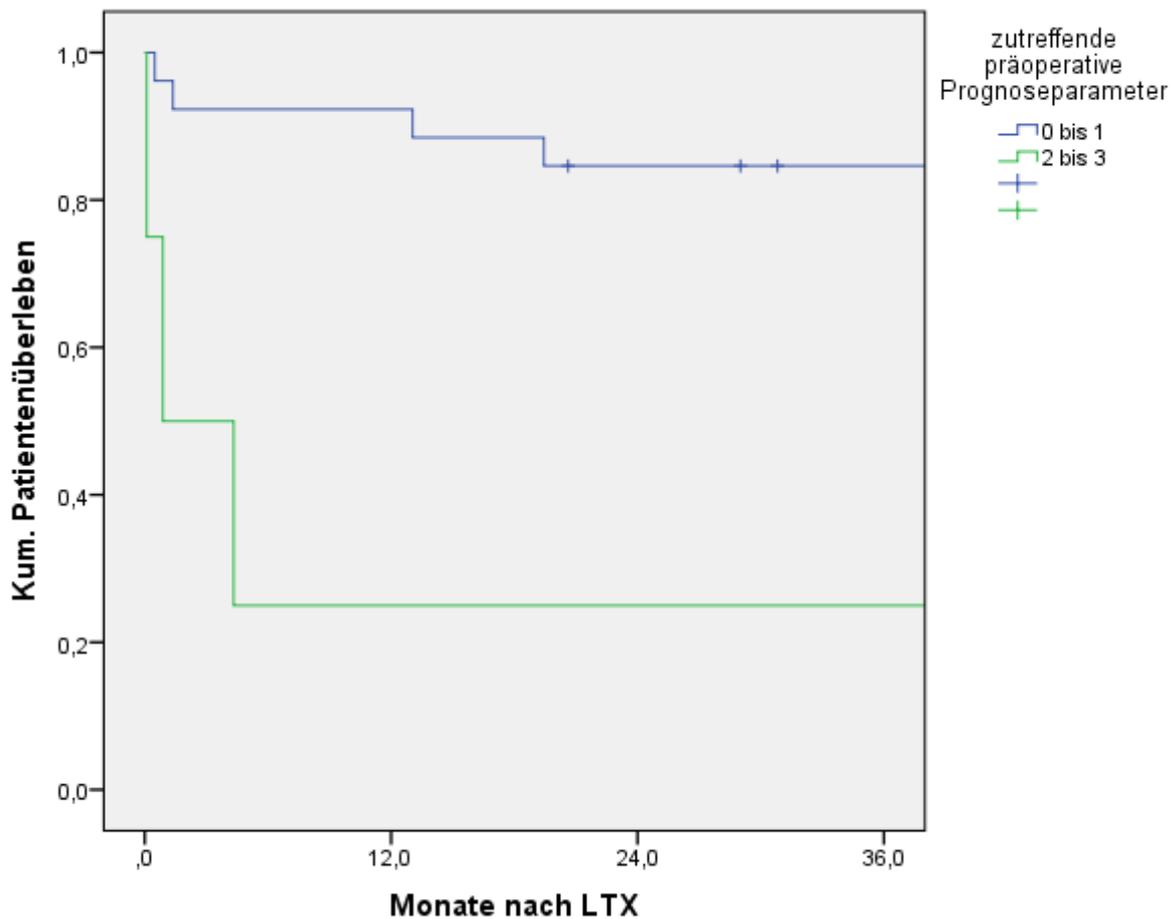


Abbildung 8: Kinder ≥ 2 von 3 zutreffenden negativen Prognosefaktoren vor LTX (Thrombozyten <50/nl, HE Grad IV, MELD/PELD Anstieg >30%) hatten signifikant verminderte Überlebenschancen (log-Rank Test: $p=0,002$).

Folgende perioperative Parameter hatten einen negativen Einfluss auf das Überleben:

- Gesamt-Bilirubin Abfall von <50%
(nach pLTX im Vergleich zur präoperativen Wert)
- NH₃ Abfall von <20%
(nach pLTX im Vergleich zur präoperativen Wert)

Im postoperativen Verlauf stellten sich eine erniedrigte Leukozytenzahl, eine kompromittierte Gerinnung, ein niedriges Albumin und eine Hypernatriämie als negative Überlebensfaktoren heraus. Als Trennwerte wurden anhand eines Youden Index folgende Werte festgelegt:

- Leukozytenzahl von <8/nl
- INR >1,3
- Albumin <3,0g/dl
- Natrium >150mmol/l

Das Eintreten dieser Parameter wurde, zusammen mit den negativen präoperativen und perioperativen Prognosefaktoren und in Bezug auf den Verlauf, in der folgenden Kaplan-Meier Kurve analysiert. Alle Kinder mit mindestens 5 der insgesamt 9 negativen Prognoseparameter (prä pLTX: Thrombozyten <50/nl, HE Grad IV, MELD/PELD Anstieg >30%, Bilirubin-Abfall perioperativ <50%, NH₃-Abfall perioperativ <20%, post pLTX: Leukozytenzahl <8/nl, INR >1,3, Albumin <3,0g/dl, Natrium >150mmol/l) überlebten die pLTX nicht (p=0,001).

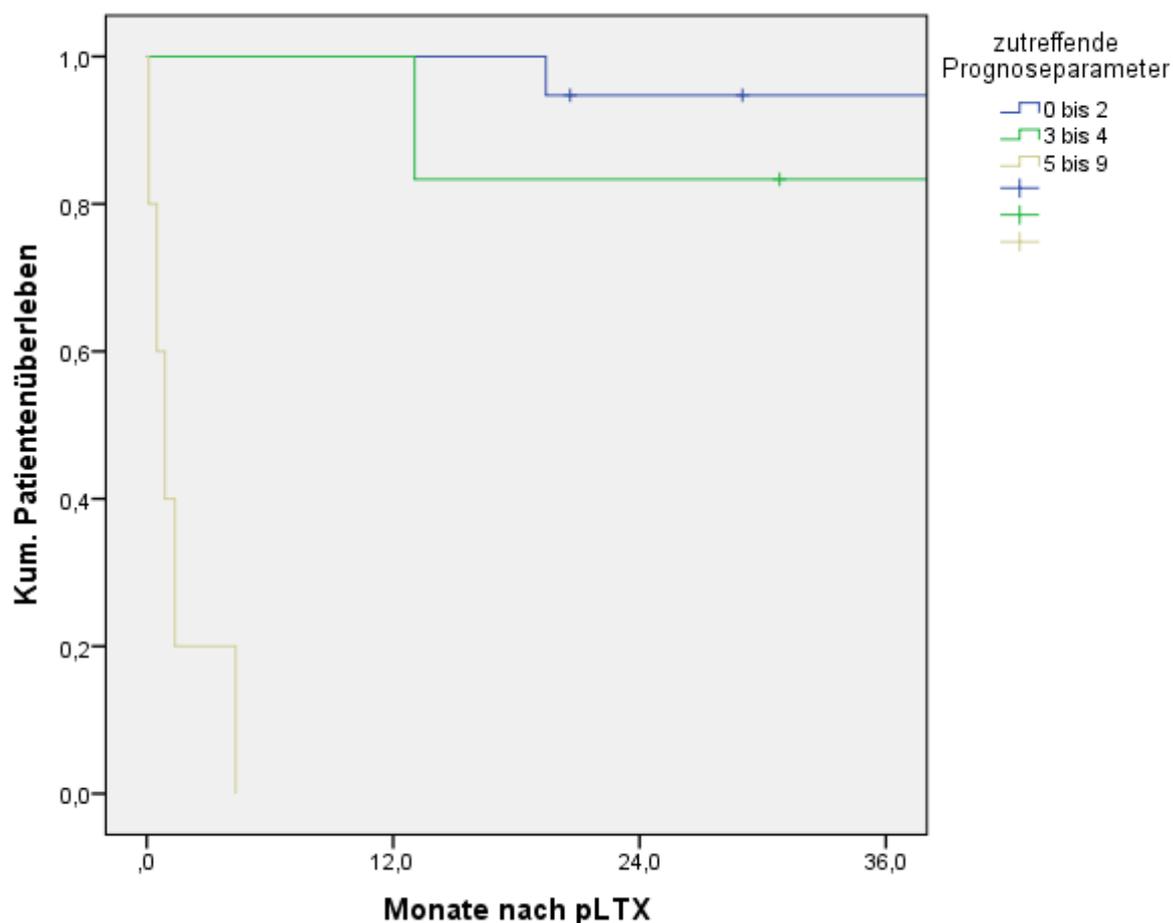


Abbildung 9: Keines der Kinder mit ≥ 5 von 9 negativen Prognosefaktoren vor und nach pLTX (Thrombozyten $< 50/\text{nl}$, HE Grad IV, MELD/PELD Anstieg $> 30\%$, Bilirubin Abfall perioperativ $< 50\%$, NH_3 Abfall perioperativ $< 20\%$, Leukozytenzahl $< 8/\text{nl}$ post pLTX, INR $> 1,3$ post pLTX, Albumin $< 3,0\text{g/dl}$ post pLTX, Natrium $> 150\text{mmol/l}$ post pLTX) überlebte das erste Jahr nach Transplantation (log-Rank Test: $p=0.001$)

7. Diskussion

Das ALV stellt eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, die unter einer konservativen Therapie eine Überlebensquote zwischen 10%-60% aufweist [2][27]. Bei fehlenden medikamentösen Behandlungsoptionen, bietet die pLTX die einzige kurative Therapieform des ALV mit Überlebenschancen ja nach Transplantationszentrum von 61% bis 94% [29][35][36][61].

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse wurden den Resultaten der Fachliteratur gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass die bisher veröffentlichten Daten aufgrund von Unterschieden in den Transplantationsepochen, den Operationstechniken, dem Stand der pLTX Erfahrung und dem Zustand der Patienten, sehr inhomogen beschrieben sind. Das von uns untersuchte Kollektiv fällt mit 31 Kindern nach pLTX bei ALV im Vergleich zu einer anderen Analyse aus einem Multi-Center Register mit 461 Patienten deutlich geringer aus [74]. Es wurden zwar in den bisher publizierten Single-Center Studien Kohorten mit bis zu 57 Patienten beschrieben, die meisten Untersuchungen beschreiben aber meist weniger als 20 Patienten [36][75][76][77][78][79][80]. Die hier beschriebene Studie stellt damit zahlenmäßig die größte Kohorte eines einzelnen Transplantationszentrums aus dem deutschsprachigem Raum dar. Eine Arbeit der Universität Eppendorf umfasste 30 Kinder nach pLTX bei ALV während eine Studie aus Essen mit 17 Kindern durchgeführt wurde [36][81].

Die Ursache des ALV war in unserer Studie äquivalent zu den Ergebnissen aus anderen Arbeiten westlicher Industriestaaten. In 67,7% der Fälle blieb die Ätiologie unklar, gefolgt von 9,7% Medikamentenintoxikation (Paracetamol-induziertem AVL und 1 Intoxikation durch Valproinsäure), jeweils 6,5% Knollenblätterpilz-Vergiftungen und Morbus Wilson und jeweils 3,2% HBV/HCV Infektionen. In der Arbeit von Farmer et al. konnte eine ähnlich hohe Quote (70%) an unklaren ALV beschrieben werden. Virale Hepatitiden und ein Paracetamol-induziertes ALV hatte in dieser Studie mit jeweils 12% ein deutlich höhere Erscheinungsrates [29]. In einer retrospektiven Analyse aus 2006, mit einer großen Kohorte von 932 pLTX Kindern mit ALV aus dem US-amerikanischen UNOS Register, konnte ebenfalls bei 72% die

Ätiologie des ALV nicht diagnostiziert werden. Eine virale Hepatitis fand sich hier bei 12% der Fälle, das Paracetamol-induzierte ALV nur bei 6% der Patienten [82]. In dem Pediatric Acute Liver Failure (PALF)-Register wird in einer retrospektiven Analyse von 348 Kindern mit ALV beibt bei nur 49% die Ätiologie unklar, während sich eine Paracetamol-Intoxikation bei 14%, metabolische Erkrankungen bei 10%, Autoimmunhepatitiden bei 6% und virale Infektionen bei 5% finden.[3]

Es muss betont werden, dass sich die Genese de ALV in Schwellen bzw. Entwicklungsländern deutlich zu der o.g. Verteilung unterscheidet. Hier tritt die Hepatitis A Infektion als häufigste Ursache des akuten Leberversagen in den Vordergrund [8][12][13][14][15][16].

Da das ALV eine Notfallsituation darstellt, geht es häufig mit einem schlechten Allgemeinzustand und organübergreifenden Multiorganversagen einher, sodass die Überlebensergebnisse nach pLTX deutlich schlechter im Vergleich zur Transplantationen bei chronische Lebererkrankungen ausfallen [83][84]. Wie in der 10-Jahres Überlebenskurve des ELTR hervorgeht (Abbildung 2), stabilisiert sich aber die Überlebensrate bei pLTX nach ALV im langfristigen Verlauf [35]

Das 1- und 5-Jahresüberleben nach der pLTX lag in unserer Analyse bei jeweils 83,9% und 77,4% während das 1- und 5-Jahres Organüberleben bei 71% bzw. 64,5% lag. Diese Ergebnisse sind deutlich besser im Vergleich zu anderen Kliniken [83][84][85] und dem europäischen Durchschnitt (Abbildung 2) [35], entsprechen aber den Ergebnissen anderer spezialisierter pLTX Zentren [29][81][86][87]. Bezüglich des Überlebens hebt sich besonders das Ergebnis der Universitätsklinik Essen mit 94% 1-Jahresüberleben hervor, wobei die Kohorte mit n=17 Kindern deutlich kleiner ausfiel [36].

Daten über das Auftreten von chirurgischen Komplikationen sind in der Literatur wenig vorhanden. In einer Serie von 50 pLTX (davon 47 Lebendspenden) zeigte sich nur eine (2%) Thrombose der A. hepatica und keine Thrombose der V. Portae. Im Gegensatz dazu, entwickelten 12 (24%) der Kinder Gallengangsstenosen, davon 4% persistierend [86]. Im Vergleich dazu kam es in einem anderen Zentrum bei 5 von 13 (38,5%) Lebendspende- pLTX zur einer Thrombose der A. hepatica,

bei 3 (23%) zu Galleckagen und bei einem (8%) zu einer intraabdominellen Blutung mit tödlichem Ausgang. Die Re-pLTX Rate lag bei 38% [84].

Bei 30 pLTX-Kindern nach Lebend- und Leichenspende in der Universitätsklinik Eppendorf kam es bei 10% zu einer arteriellen oder venösen Thrombose und bei 13,3% zu einem Galleck. Nur 10% der Kinder mussten sich einer Re-pLTX unterziehen [81]. In der Langzeitanalyse nach über 25 Jahren nach pLTX zeigten 5,7% der Patienten eine Thrombose der A. hepatica und 1,6% eine Thrombose der V. Portae. Die chronische Rejektionsrate lag bei 39% [29].

Im vorliegenden Kollektiv waren die chirurgischen Komplikationen vergleichsweise niedrig. Nur bei 9,7% der Kinder kam es zu einer arteriellen Gefäßthrombose, bei jeweils 6,5% zu einer Thrombose der V. Portae oder Stenosen der A. hepatica. Stenosen oder Leckagen an den Gallengängen traten 9,7% auf. Die Anzahl der Reoperationen hatte in unserer Studie, aber auch in anderen Arbeiten keinen Einfluss auf das Überleben ($p=NS$) [88]. Bei 7 (22,6%) Patienten wurde eine Re-pLTX aufgrund eines akuten Transplantatversagens durchgeführt. Unsere Re-transplantationsrate ist zwar höher als die einer nordamerikanischen Multi-Center Analyse, wo nur 12% akut retransplantiert werden mussten, hier wurden jedoch sowohl chronische als auch akute Leberversagen in die Analyse eingeschlossen [74].

Während des Untersuchungszeitraumes traten bei 51,5% der von uns analysierten Kinder eine CMV Infektion auf. Dabei hatten Kinder mit CMV positivem Risikoprofil eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer CMV Infektion ($p=0,005$). Die CMV-Infektrate in unserer Klinik lag damit auf vergleichbarem Niveau mit anderen Zentren [86].

Zusätzlich zu Steroiden erhielten 71% der pLTX Patienten Tacrolimus als Immunsuppression, entsprechend wurden 29% mit CsA therapiert. Additiv erfolgte bei 25,6% der Patienten die Gabe von Azathioprin und bei 3,2% die Gabe von MMF. Bei 19,4% der Kinder kam es unter laufender Immunsuppression während des follow-up Zeitraumes zu einer akuten Abstoßungsreaktion. Bei 6,5% der Patienten kam eine zweite Episode einer akuten Rejektion hinzu. Ähnlich verteilt war das Immunsuppressionsregime in einer Nordamerikanischen Multi-center Analyse, bei der in 74% der Fälle Tacrolimus und in 24% CsA verabreicht wurde. Sirolimus oder

MMF wurde hier selten eingesetzt. Hierrunter entwickelten nur 27 (5,9%) der 461 Patienten eine akute Abstoßungsreaktion, ein Effekt der sich möglicherweise durch die im Gegensatz zu unseren Patienten fortgeführte Steroideinnahme erklärt [74].

In unserer Kohorte hatte aber weder die Wahl des Calcineurin-Inhibitors (Tacrolimus oder CsA) noch die zusätzliche Applikation von Azathioprin oder MMF eine Auswirkung auf das Auftreten von Rejektionen, das Überleben der Patienten oder das Organüberleben ($p=NS$). Dieses Ergebnis findet sich auch in einer vergleichenden Studie von Baliga et al [83].

In anderen größeren Publikationen zeigte sich jedoch, dass Kinder unter Tacrolimus eine niedrigeren Abstoßungsrate und längeren Organ- und Patientenüberleben aufzeigen können [89][90]. Obwohl in einer Arbeit aus Argentinien ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rejektionen und dem Patienten- oder Organüberleben festgestellt werden konnte [88]., fand sich in unserer Studie auch hier kein unmittelbarer Zusammenhang.

Die Ursache des ALV, sofern bekannt, hatte in unserem Kollektiv statistisch keine signifikante Auswirkung auf den weiteren Verlauf ($p=NS$), während in einer Studie aus Argentinien eine pLTX nach akuter Hepatitis A Infektion signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zu anderen Ätiologien aufwies [88]. Hier muss jedoch betont werden, dass in unserer Kohorte keine Hepatitis A Infektion als Genese des ALV auftraten.

Das Empfängeralter ist in mehreren publizierten Studien als signifikanter Prognoseparameter beschrieben worden [29][36][82][83][87]. Ebenso scheint das Empfängergewicht den Verlauf zu beeinflussen [83][87]. Entgegen den Erwartungen hatten Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und BMI des Empfängers in unserer Studie keinen Einfluss auf das Überleben ($p=NS$), wobei unser Zentrum bei der pLTX von Kindern <2 Jahren im Vergleich mit anderen Zentren exzellente Ergebnisse vorzuweisen hatte, und auch bei den Kindern <2 Jahren) nur ein Kind nach der Transplantation verstarb (12,5%).

Als spenderbezogener Parameter hatte das Alter sowohl in unserer als auch bei anderen Autoren genauso wie das Spendergeschlecht wie auch in anderen Arbeiten [83] keine überlebensrelevanten Einfluss ($p=NS$) [29][82][83]. Körpergröße, Gewicht und BMI zeigten bei uns auch keine Auswirkung auf das

Überleben ($p=NS$) wurde jedoch in anderen Kohorten nicht analysiert.

In unserem Zentrum erfolgten nur Transplantationen von ABO-kompatiblen Organen. Im Falle einer pLTX mit ABO-inkompatiblen Organen, ist mit einem signifikant höheren Sterberisiko zu rechnen [82]. Bei nur 6,5% unserer Patienten erfolgte eine Leberlebendspende. Die niedrige Anzahl an Lebendspenden entspricht den Raten anderer westlicher Industriestaaten, wo einstellige Prozentzahlen den Anteil an Organen von Lebendspendern ausmachen und somit die Erfahrung auf diesem Gebiet gering ausfällt [75][91][92][93][94]. Es ist anzumerken, dass die erhöhte Anzahl an Leber-Lebendspenden im asiatischen Raum mit religiösen und ethischen Gründen begründet ist, und daher eine Leichenspende in diesen Gebieten umgekehrt zum westlichen Raum eine Seltenheit darstellt [86]. Die Vorteile der Lebendspende liegen auf der Hand: zum Einen wird der Organmangel, der besonders bei Neugeborenen hoch ist, umgangen, zum Anderen lässt sich die Entnahme zur Lebendspende im gewissen Umfang planen. Als dritter Vorteil wird (trotz ausstehendem Nachweis) eine geringere Immunantwort von Empfänger auf das Organ erwartet [84].

Die Verteilung der durchgeführten pLTX zwischen Ganzem und geteiltem, sog. Split-Organ war 51,6% zu 48,4%. Die Implantation eines Split-Organs und/oder Lebendspende hatte im vorliegenden Kollektiv keine negative Auswirkung auf das Überleben ($p=NS$). Bezüglich der Art des Spenderorgans in Relation zum Überleben konnte auch in vielen Zentren kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden [74][83][95], während ein anderes Zentrum nach Lebendspende-pLTX deutlich bessere Ergebnisse vorweisen konnte [91]. In der Argentinischen Serie hatten Split-graft Empfänger ein deutlich schlechteres Outcome [88]. In unserer Analyse konnte bei 9,7% der Kinder nach auxiliärer pLTX kein Nachteil bezüglich des Überlebens festgestellt werden ($p=NS$). Aktuell bestehen nur wenige Daten auf dem Gebiet der auxiliären pLTX. In der größten Studie über auxiliäre pLTX aus der King's College Universitätsklinik mit 20 Kindern wurde keine Vergleichsanalyse zu anderen Formen der pLTX durchgeführt, aber ein Überleben von 85% bestätigt werden, so dass die auxiliäre pLTX als sinnvolle Ergänzung der bisher breit angewandten Transplantationsformen gesehen werden kann [39].

Überraschender Weise hatte in unserer Analyse kürzere Ischämiezeit eine negative Auswirkung auf das Überleben ($p=0,001$). Dies erklärt sich durch den hohen Anteil ($n=2$) an Lebendspenden unter den fünf verstorbenen Patienten. Hier waren die Empfänger in einem sehr kritischen klinischen Zustand, und die Lebendspende wurde als „Rescue“-Verfahren bei fehlenden Organangeboten von Leichenspendern durchgeführt. Letzteres wird, wie im Ergebnisteil erörtert, durch den hohen PELD Score bzw. dessen Anstieg von $>30\%$ vor der pLTX bestätigt. Die restlichen untersuchten perioperativen Parameter wie warme Organ-Ischämiezeit, Operationsdauer und Anzahl an intraoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentraten und FFP's, hatten keine Auswirkung auf das Patientenüberleben ($p=NS$). Farmer et al. beschrieb in einer retrospektiven Auswertung von 25 Jahren in seinem Zentrums eine mögliche negative Beeinflussung des Überlebens bei einer warmen Ischämiezeit über 60 Minuten ($p=0,09$), wobei in unserem Kollektiv die längste warme Ischämiezeit mit 50 Minuten deutlich darunter lag [29].

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, korrelierte in anderen Kollektiven ein verlängerter Krankenhausaufenthalt mit einem signifikant schlechteren Verlauf [87]. Ähnliches fand sich für die Länge des Intensivstation-Aufenthaltes nach der Operation was sich wie auch in weiteren Veröffentlichungen, für das Überleben nicht relevant zeigte ($p=NS$) [88]. Eine Erklärung hierfür liegt möglicherweise im frühen Versterben (innerhalb der ersten Wochen) der kritischen Patienten unserer Kohorte, so dass ein längerer stationärer Aufenthalt in dieser Gruppe nicht auftrat. Auch die Wartezeit bis zur Transplantation hatte, wie auch in einer Reihe anderer Publikationen beschrieben, keine Auswirkung auf das Transplantationsergebnis ($p=NS$) [61][84][88].

Im Rahmen der Analyse wurden in der vorliegende Studie die Laborwerte aller transplantierten Kinder am Tag vor und am Tag der Transplantation (direkt vorher) sowie am 1., 3., 7. und 14. postoperativen Tag erhoben. Dabei zeigte sich, dass ein erhöhter Natrium-Serumwert am 3. und 7. nach der pLTX eine negativen Einfluss auf das Überleben hatte ($p=0,02$, $p=0,038$). Der Einfluss des Natrium-Wertes auf das pLTX Outcome, wurde in einer anderen Studie auch nur für den postoperativen

Zeitraum untersucht, und auch hier zeigte sich, wie in unserer Analyse, keine signifikante Auswirkung ($p=NS$) [96].

Der Bilirubin-Wert beim ALV ist Gegenstand mehrerer Studien und zeigt sich als signifikanter Prognoseparameter des Überlebens unter konservativen Maßnahmen [25][61][97]. Über den Einfluss des Bilirubin-Wertes zum Verlauf nach Transplantation gibt es wenig Daten. Die absoluten Bilirubin-Werte vor und nach der pLTX hatten in unserer Kohorte keine signifikante Auswirkung auf das Überleben ($p=NS$). Dies zeigte sich auch bei anderen Autoren [83]. Auch ein fallender oder steigender Bilirubin-Wert vor der Transplantation wirkt sich nicht signifikant auf den Verlauf aus. Ein Abfall des Bilirubin-Wertes von $>50\%$ nach der Transplantation im Vergleich zum prä-pLTX Wert stellte jedoch einen signifikant positiven Prognoseparameter für das 1-Jahres Überleben dar ($p=0,042$). Der postoperative Verlauf des Bilirubin in der 1. Woche nach der pLTX hatte ansonsten keine Auswirkung auf das Überleben der Patienten ($p=NS$), jedoch ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen steigende Bilirubinwerten und einem Transplantatversagen ($p=0,012$).

Innerhalb des untersuchten Kollektives, hatten die durchschnittlichen Ammoniak-Werte statistisch keine Auswirkung auf das Patientenüberleben ($p=NS$). Ähnlich wie beim Bilirubin ergab sich jedoch ein Zusammenhang mit dem dynamischen Verlauf des Ammoniakwertes. So war ein Abfall des Ammoniak-Wertes von weniger als 20% im Vergleich zum Wert vor der Transplantation ein signifikant negativer Prognosefaktor für das Outcome ($p=0,02$). Patienten mit einem geringen prozentualen postoperativen Abfall des Ammoniak-Wertes, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eines Organversagens ($50,1\pm 23,5\%$ vs. $29\pm 25,8\%$, $p=0,037$). Korrelierende Daten zu diesen Ergebnissen konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

In der vorliegenden Analyse zum Einfluss einer vor Transplantation gestörten Gerinnungsfunktion auf das Überleben, zeigte kein statistisch relevantes Ergebnis ($p=NS$). Erklärt wird dieses Phänomen mit der Verbesserung der Gerinnungsfunktion durch die rasch beginnende Syntheseleistung der transplantierten Leber [83]. Ein Ausfall der Syntheseleistung des transplantierten

Organs erklärt die statistisch signifikant schlechteren Gerinnungs-Werte der verstorbenen Kinder unserer Analyse am 7. postoperativen Tag (INR, Quick, PTT) im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden.

Eine Quantifizierung von Leberenzymen (Transaminasen) als unmittelbare Zellschädigungsmarker sind bezüglich ihres prognostischen Wertes für das Überlebens von Patienten mit ALV unter medikamentöser Therapie identifiziert worden. Dabei wurden niedrige ALT- bzw. AST-Werte als negative Prognoseparameter durch mehrere Autoren beschrieben [25][61][98]. Bezüglich des Überlebens nach einer Transplantation zeigten die Höhe der Transaminasen vor und nach Operation in der vorliegenden Kohorte keinen signifikanten Zusammenhang ($p=NS$).

Eine verringerte Thrombozytenzahl von $<50/nl$ direkt vor der pLTX zeigte in der vorliegenden Analyse einen direkten Zusammenhang mit einem schlechten postoperativen Überleben ($p=0,038$). Ähnliches zeigte eine Arbeit von Oh et al., die für den gleichen Grenzwert von Thrombozyten ($<50/nl$) eine signifikant negative Auswirkung auf das Organüberleben beschreiben konnten [86]. Zusätzlich zeigte sich in unserer Analyse, dass eine Leukopenie am 1. postoperativen Tag zumindest statistisch einen negativen Einfluss auf den Verlauf haben kann ($p=0,018$). Entsprechende Untersuchungen über den Einfluss der Leukozyten direkt nach der pLTX und dem Überleben könnten in der Literaturrecherche nicht vorgefunden werden, und die Tatsache, dass nur an einem Tag eine statistisch relevante Veränderung gemessen wurde, kann bedeuten, dass es sich hier nur um ein Epiphänomen handelt. Andererseits ist die passager niedrige Leukozytenzahl möglicherweise Ausdruck einer verminderten Immunantwort der Patienten auf äußere Einflüsse, die sich im weiteren Verlauf negativ auf das Outcome auswirkt.

Der klinische Zustand im vorliegenden Kollektiv wurde indirekt durch das Enzephalopathie-Stadium, den Ikterus bis zur HE, eine Beatmungspflicht und der Anwendung einer („Single-Pass“-)Albumin-Dialyse erfasst. Kinder mit ALV und einem erhöhtem HE-Grad vor pLTX zeigten im postoperativen Verlauf eine höhere Sterbewahrscheinlichkeit ($p=0,013$). Der Einfluss einer höhergradigen HE auf das Überleben nach pLTX wurde von mehreren Autoren bestätigt [82][83], wohingegen

in der bereits erwähnten Argentinischen Studie kein Zusammenhang festgestellt wurde [88]. Eine Änderung des Enzephalopathie-Stadiums im präoperativen Verlauf hatte keine Auswirkung auf das Überleben nach der pLTX ($p=NS$).

In der Literatur ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen vorbestehendem Ikterus von >1 Woche vor Eintreten der HE bei ALV und Versterben unter konservativer Therapie beschrieben [25][56]. Farmer et al. bestätigte in seiner Studie, dass ein prolongierter Ikterus vor Eintritt einer Enzephalopathie mit einem schlechteren Überleben nach pLTX einhergeht [29]. In unserer Kohorte, wie auch in einer weiteren Single-Center Analyse [88], hatte ein vorbestehender Ikterus von über einer Woche vor Eintreten der HE keine negative Auswirkung auf das Transplantationsergebnis ($p=NS$).

Eine maschinelle Beatmung vor Transplantation zeigte in der vorliegenden Studie, ähnlich dem Ergebnis anderer Autoren [83], keinen Einfluss auf das Patientenüberleben. ($p=NS$). In anderen Zentren hatte eine präoperative Beatmungspflicht jedoch eine signifikant negative Auswirkung auf den Verlauf [82][88] bzw. wurde dies vermutet [29].

Unter einer Albumin-Dialyse waren die Nieren-Retentionsparameter im Vergleich zu der nicht behandelten Gruppe nicht signifikant verändert ($p=NS$). Patienten ohne Albumin Dialyse zeigten jedoch vor der pLTX signifikant häufiger eine Erhöhung ihres Enzephalopathie-Grades im Vergleich zu Kindern mit Albumin-Dialyse ($p=0,029$). Da die Wahl der Kandidaten für eine Albumin-Dialyse ohne festgelegte Kriterien erfolgte, ist die Aussage dieses Ergebnisses jedoch nur eingeschränkt zu bewerten. Eine Korrelation der Durchführung einer Albumin-Dialyse zum 1-Jahres Überleben konnte nicht nachgewiesen werden ($p=NS$). Die mit ähnlichen Funktionsprinzip arbeitende MARS-Dialyse zeigte aber in einer Koreanischen Studie mit $n=50$ Kindern nach akutem Leberversagen einen signifikanten Einfluss auf das Verlauf nach Transplantation [86], wohingegen die klassische Form der Hämodialyse bei Nierenversagen eine negative Auswirkung auf das Transplantationsergebnis zu haben scheint [83].

In der vorliegenden Kohorte wurde weiter der Einfluss von Scoring-Systemen, die der Evaluation des Patientenzustandes dienen, mit dem Verlauf nach Transplantation verglichen.

Die durch O`Grady Ende der `80er Jahre bei Erwachsenen beschriebenen King`s College Kriterien, zeichneten sich durch eine hohe Selektion (Sensitivität >90%) der ALV-Patienten mit schlechter Prognose unter konservativer Therapie aus [54][99]. In den Folgejahren zeigten weitere Analysen dieses Score-Systems deutlich niedrigere Sensitivitäts-Werten von bis zu 47% und relativierten damit die anfänglich imposanten Ergebnisse [12][55][56][100][101][102]. Die Übertragung der King`s College Kriterien von Erwachsenen auf Kinder führte unweigerlich zu einem Verlust der prognostischen Exaktheit. Im Vergleich zum Überleben nach Transplantation bei Erwachsenen, hatten die präoperativen King`s College Kriterien bei Kindern keinen signifikanten Aussagewert ($p=NS$) und eine noch niedrigere Sensitivität von 33% [103]. Die Spezifität zeigte sich mit 61% deutlich reduziert [85]. Als Gründe hierfür werden das unterschiedliche Ätiologiespektrum und die erschwerte Einschätzung der HE beim kindlichen ALV vermutet [85]. Dieses Bild bestätigt sich in unserer Analyse. Die von uns präoperativ erhobenen positiven King`s College Kriterien hatten keine Auswirkung auf das Überleben der Kinder in ($p=NS$), und zeigten zwar eine Sensitivität von 80%, aber eine Spezifität von nur 38,5%.

Bezüglich des MELD- bzw. PELD-Scores und des Überlebens bei ALV unter medikamentöser Therapie bieten mehrere Autoren verschiedene Trennwerte als optimale Selektionspunkte zur Entscheidung hinsichtlich einer Transplantation versus konservativer Behandlung an. In einer Studie von Yantorno et al. mit $n=64$ Erwachsenen und $n=56$ Kindern mit ALV hatten MELD- und PELD-Score einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ohne Transplantation [58]. Eine Australische Studie bestätigte diese Aussage für einen MELD/PELD-Score über 27 bei Aufnahme bzw. über 42 als Maximalwert [61]. Ein Analyse aus Indien mit Patienten über 12 Jahre empfiehlt einen MELD score von >33 [56], während Sanchez et al. eine PELD score von >33 als signifikanten Überlebens-Trennwert für eine Listung zur Transplantation vorschlägt [12].

In der Publikation aus der Universität Essen hatten die insgesamt 17 untersuchten Kinder einen durchschnittlichen MELD/PELD von 30, allerdings wurde ein Einfluss auf das Überleben nicht untersucht [36]. In einer großen Multi-Center Analyse aus Nordamerika mit 666 Fällen (insgesamt 1247 gelistete Kinder) zeigte sich eine signifikante Auswirkung des PELD-Scores nur auf das Patienten-, nicht aber auf das Organüberleben [104], was sich ähnlich in einer Koreanischen Single-Center Analyse zeigt, wo ein PELD von >25 keine Auswirkung auf das Organüberleben ergab [86]. Im Gegensatz dazu zeigten Farmer et al. in ihrer großen Single-Center Analyse mit 461 Fällen, dass ein MELD- bzw. PELD-Score von >25 zwar ohne Einfluss auf das Patienten-, jedoch statistisch signifikant für das Organüberleben ist [29].

Die Analyse unserer pLTX Kinder ergab, dass die präoperativ erhobenen MELD-Score-Werte sich nicht signifikant zwischen 1-Jahres-Überlebenden und Verstorbenen unterscheiden ($p=NS$). Der maximale PELD-Score vor pLTX hob sich jedoch als signifikanter Überlebensfaktor heraus ($p=0,037$). Die hohe prädiktive Aussagekraft des PELD-Scores konnte auch durch eine ROC-Analyse bestätigt werden. Ein PELD-Score von >36 ergab eine Sensitivität von 75% bei einer Spezifität von 84,6%. Weder MELD noch PELD-Score hatten in der vorliegenden Arbeit einen prognostischen Wert hinsichtlich der Vorhersage eines Transplantatversagens ($p=NS$).

Von Rajanayagam et al. wurde bereits der Vorteil einer Verlaufsanalyse des PELD-Scores, im Vergleich zu einzelnen absoluten Werten, zur prognostischen Einschätzung hervorgehoben [61]. In einer retrospektiven Analyse mit 100 pLTX Fällen (inkl. chronischem Leberversagen) zeigte sich der absolute PELD-Score zur Abschätzung des Verlaufs nach Transplantation als nicht relevant, jedoch schien sich eine Steigerung des PELD-Scores während der Wartezeit auf ein Organ negativ auszuwirken ($p=0,094$) [63]. Entsprechend wurde in unserer Untersuchung der Verlauf des MELD- und PELD-Scores vor pLTX in Korrelation zum Überleben analysiert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass ein Anstieg des MELD- bzw. PELD-Scores von mehr als 30% innerhalb der letzten 3 Tage vor pLTX mit einem signifikant schlechteren 1-Jahres-Patienten- ($p=0,020$) und Organüberleben ($p=0,017$) einhergeht.

Die hier vorgestellte Studie zeigt, dass eine Transplantation bei Kindern mit akutem Leberversagen, trotz der mittlerweile großen Erfahrung spezialisierter Zentren eine komplexe Therapieform darstellt., und viele Einflussfaktoren den Verlauf einer Transplantation signifikant verändern können. Die von uns durchgeführte Analyse hat versucht, den Stellenwert solcher Faktoren systematisch zu analysieren.

Die Entwicklungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der pädiatrischen Intensivmedizin, Transplantationschirurgie und Immunsuppression haben aber ein Überleben nach pLTX bei ALV von über 90% möglich gemacht

8. Literaturverzeichnis

- [1] C. Trey und C. S. Davidson, „The management of fulminant hepatic failure“, *Prog. Liver Dis.*, Bd. 3, S. 282–298, 1970.
- [2] R. Williams, S. W. Schalm, und J. G. O’Grady, „Acute liver failure: redefining the syndromes“, *The Lancet*, Bd. 342, Nr. 8866, S. 273–275, 1993.
- [3] R. H. Squires, B. L. Shneider, J. Bucuvalas, E. Alonso, R. J. Sokol, M. R. Narkewicz, A. Dhawan, P. Rosenthal, N. Rodriguez-Baez, K. F. Murray, S. Horslen, M. G. Martin, M. J. Lopez, H. Soriano, B. M. McGuire, M. M. Jonas, N. Yazigi, R. W. Shepherd, K. Schwarz, S. Lobritto, D. W. Thomas, J. E. Lavine, S. Karpen, V. Ng, D. Kelly, N. Simonds, und L. S. Hynan, „Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group“, *J. Pediatr.*, Bd. 148, Nr. 5, S. 652–658, Mai 2006.
- [4] P. D. P. Gerner und P. F. Hoyer, „Akutes Leberversagen im Kindesalter“, *Monatsschr. Kinderheilkd.*, Bd. 157, Nr. 11, S. 1157–1168, 2009.
- [5] P. Durand, D. Debray, R. Mandel, C. Baujard, S. Branchereau, F. Gauthier, E. Jacquemin, und D. Devictor, „Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center“, *J. Pediatr.*, Bd. 139, Nr. 6, S. 871–876, Dez. 2001.
- [6] Y. Poovorawan, Y. Hutagalung, V. Chongsrisawat, I. Boudville, und H. L. Bock, „Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children“, *Ann. Trop. Paediatr.*, Bd. 26, Nr. 1, S. 17–23, März 2006.
- [7] S. K. Acharya, S. K. Panda, A. Saxena, und S. D. Gupta, „Acute hepatic failure in India: a perspective from the East“, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 15, Nr. 5, S. 473–479, Mai 2000.
- [8] S. V. Bendre, A. R. Bavdekar, S. A. Bhave, A. N. Pandit, S. D. Chitambar, und V. A. Arankalle, „Fulminant hepatic failure: etiology, viral markers and outcome“, *Indian Pediatr.*, Bd. 36, Nr. 11, S. 1107–1112, Nov. 1999.
- [9] C. Wallace, P. Dargan, und A. Jones, „Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management“, *Emerg. Med. J. EMJ*, Bd. 19, Nr. 3, S. 202, 2002.
- [10] A. Canbay, C. Jochum, L. P. Bechmann, S. Festag, R. K. Gieseler, Z. Yüksel, P. Lütke, F. H. Saner, A. Paul, und G. Gerken, „Acute liver failure in a metropolitan area in Germany: a retrospective study (2002 - 2008)“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 47, Nr. 9, S. 807–813, Sep. 2009.
- [11] B. H. Rumack und R. G. Peterson, „Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis, and management in 416 patients“, *Pediatrics*, Bd. 62, Nr. 5s, S. 898–903, 1978.
- [12] M. C. Sanchez und D. E. D’Agostino, „Pediatric end-stage liver disease score in acute liver failure to assess poor prognosis“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 54, Nr. 2, S. 193–196, Feb. 2012.
- [13] J. Zacarías, P. Brinck, J. Cordero, und M. Velasco, „Etiologies of fulminant hepatitis in pediatric patients in Santiago, Chile“, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Bd. 6, Nr. 7, S. 686–687, Juli 1987.
- [14] U. Shah, Z. Habib, und R. E. Kleinman, „Liver failure attributable to hepatitis A virus infection in a developing country“, *Pediatrics*, Bd. 105, Nr. 2, S. 436–438, Feb. 2000.
- [15] J. N. Hanna, T. H. Warnock, R. W. Shepherd, und L. A. Selvey, „Fulminant hepatitis A in indigenous children in north Queensland“, *Med. J. Aust.*, Bd. 172, Nr. 1, S. 19–21, Jan. 2000.
- [16] U. Poddar, B. R. Thapa, A. Prasad, A. K. Sharma, und K. Singh, „Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure“, *Arch. Dis. Child.*, Bd. 87, Nr. 1, S. 54–56, Juli 2002.

- [17] J. Kitazawa, M. Kaizuka, M. Kasai, Y. Noda, Y. Takahashi, K. Terui, S. Narumi, K. Hakamada, M. Sasaki, Y. Kamata, and others, „Hemolytic crisis with fulminant hepatic failure in Wilson disease without consanguinity“, *Pediatr. Int.*, Bd. 46, Nr. 6, S. 726–729, 2004.
- [18] H. D. Bakker, H. R. Scholte, K. P. Dingemans, J. N. Spelbrink, F. A. Wijburg, and others, „Depletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid in a family with fatal neonatal liver disease“, *J. Pediatr.*, Bd. 128, Nr. 5, S. 683–687, 1996.
- [19] W. S. Lee und R. J. Sokol, „Mitochondrial hepatopathies: Advances in genetics and pathogenesis“, *Hepatology*, Bd. 45, Nr. 6, S. 1555–1565, Juni 2007.
- [20] A. Al Odaib, B. L. Shneider, M. J. Bennett, B. R. Pober, M. Reyes-Mugica, A. L. Friedman, F. J. Suchy, und P. Rinaldo, „A defect in the transport of long-chain fatty acids associated with acute liver failure“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 339, Nr. 24, S. 1752–1757, 1998.
- [21] G. Maggiore, S. Riva, und M. Sciveres, „Autoimmune diseases of the liver and biliary tract and overlap syndromes in childhood.“, *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, Bd. 55, Nr. 1, S. 53–70, 2009.
- [22] V. Ojetti, L. Fini, L. Zileri Dal Verme, A. Migneco, P. Pola, und A. Gasbarrini, „Acute cryptogenic liver failure in an untreated coeliac patient: a case report“, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 17, Nr. 10, S. 1119–1121, Okt. 2005.
- [23] A. Bergquist, H. Glaumann, B. Lindberg, und U. Broomé, „Primary sclerosing cholangitis can present with acute liver failure: Report of two cases“, *J. Hepatol.*, Bd. 44, Nr. 5, S. 1005–1008, Mai 2006.
- [24] P. F. Whittington, S. Kelly, und U. D. Ekong, „Neonatal hemochromatosis: fetal liver disease leading to liver failure in the fetus and newborn“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 9, Nr. 5, S. 640–645, Okt. 2005.
- [25] W. S. Lee, P. McKiernan, und D. A. Kelly, „Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United kingdom“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 40, Nr. 5, S. 575–581, Mai 2005.
- [26] P.-D. D. P. Schellinger, M. K. Hartmann, C. Klingmann, und H. M. Meinck, „Hepatische Enzephalopathie“, *Nervenarzt*, Bd. 74, Nr. 12, S. 1078–1087, 2003.
- [27] A. Mas und J. Rodés, „Fulminant hepatic failure“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 349, Nr. 9058, S. 1081–1085, Apr. 1997.
- [28] P. Mahadeb, J. Gras, E. Sokal, J.-B. Otte, J. Lerut, T. Detaille, S. C. de Cléty, und R. Reding, „Liver transplantation in children with fulminant hepatic failure: The UCL experience“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 13, Nr. 4, S. 414–420, Juni 2009.
- [29] D. G. Farmer, R. S. Venick, S. V. McDiarmid, J. P. Duffy, O. Kattan, J. C. Hong, J. Vargas, H. Yersiz, und R. W. Busuttil, „Fulminant hepatic failure in children: superior and durable outcomes with liver transplantation over 25 years at a single center“, *Ann. Surg.*, Bd. 250, Nr. 3, S. 484–493, Sep. 2009.
- [30] A. Canbay, F. Tacke, J. Hadem, C. Trautwein, G. Gerken, und M. P. Manns, „Acute liver failure: a life-threatening disease“, *Dtsch. Ärztebl. Int.*, Bd. 108, Nr. 42, S. 714–720, Okt. 2011.
- [31] I. Sales, A. L. Dzierba, P. L. Smithburger, D. Rowe, und S. L. Kane-Gill, „Use of acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure“, *Ann. Hepatol.*, Bd. 12, Nr. 1, S. 6–10, Feb. 2013.
- [32] H. Ringe, V. Varnholt, M. Zimmering, W. Luck, A. Gratopp, K. König, S. Reich, I. M. Sauer, G. Gaedicke, und U. Querfeld, „Continuous veno-venous single-pass albumin hemodiafiltration in children with acute liver failure“, *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, Bd. 12, Nr. 3, S. 257–264, Mai 2011.
- [33] B. Schaefer, F. Schaefer, G. Engelmann, J. Meyburg, K. H. Heckert, M. Zorn, und C.

- P. Schmitt, „Comparison of Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) dialysis with combined plasma exchange and haemodialysis in children with acute liver failure“, *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, Bd. 26, Nr. 11, S. 3633–3639, Nov. 2011.
- [34] J. P. Liu, L. L. Gluud, B. Als-Nielsen, und C. Gluud, „Artificial and bioartificial support systems for liver failure“, *Cochrane Database Syst. Rev.*, Nr. 1, S. CD003628, 2004.
- [35] „Pediatric transplantation - European Liver Transplant Registry - ELTR“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.eltr.org/Pediatric-transplantation.html>. [Zugegriffen: 09-Dez-2015].
- [36] S. Nadalin, M. Heuer, M. Wallot, M. Auth, R. Schaffer, G. C. Sotiropoulos, A. Ballauf, M. A. J. van der Broek, S. Olde-Damink, P. F. Hoyer, C. E. Broelsch, und M. Malagò, „Paediatric acute liver failure and transplantation: the University of Essen experience“, *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.*, Bd. 20, Nr. 6, S. 519–527, Juni 2007.
- [37] T. E. Starzl, S. Iwatsuki, D. H. Van Thiel, J. C. Gartner, B. J. Zitelli, J. J. Malatack, R. R. Schade, B. W. Shaw, T. R. Hakala, J. T. Rosenthal, und K. A. Porter, „Evolution of liver transplantation“, *Hepatology. Baltim. Md*, Bd. 2, Nr. 5, S. 614–636, Okt. 1982.
- [38] T. E. Starzl, L. J. Koep, G. P. Schröter, C. G. Halgrimson, K. A. Porter, und R. Weil, „Liver replacement for pediatric patients“, *Pediatrics*, Bd. 63, Nr. 6, S. 825–829, 1979.
- [39] W. Faraj, F. Dar, A. Bartlett, H. V. Melendez, G. Marangoni, D. Mukherji, G. M. Vergani, A. Dhawan, N. Heaton, und M. Rela, „Auxiliary liver transplantation for acute liver failure in children“, *Ann. Surg.*, Bd. 251, Nr. 2, S. 351–356, Feb. 2010.
- [40] H. Bismuth und D. Houssin, „Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children“, *Surgery*, Bd. 95, Nr. 3, S. 367–370, März 1984.
- [41] R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis, J. Hauss, und H. Bunzendahl, „[Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation]“, *Langenbecks Arch. Für Chir.*, Bd. 373, Nr. 2, S. 127–130, 1988.
- [42] P. D. M. Melter, J. Vermehren, D. Grothues, und B. Knoppke, „Pädiatrische Lebertransplantation“, *Monatsschr. Kinderheilkd.*, Bd. 160, Nr. 4, S. 343–357, März 2012.
- [43] R. Ganschow, „Pädiatrische Lebertransplantation 2011“, *Tx Med*, Bd. 23, S. 4–9, 2011.
- [44] M. Thomson, P. McKiernan, J. Buckels, D. Mayer, und D. Kelly, „Generalised mitochondrial cytopathy is an absolute contraindication to orthotopic liver transplant in childhood“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 26, Nr. 4, S. 478–481, Apr. 1998.
- [45] A. A. Kuang, P. Rosenthal, J. P. Roberts, J. F. Renz, P. Stock, N. L. Ascher, und J. C. Emond, „Decreased mortality from technical failure improves results in pediatric liver transplantation“, *Arch. Surg. Chic. Ill 1960*, Bd. 131, Nr. 8, S. 887–892–893, Aug. 1996.
- [46] S. V. McDiarmid, „Liver transplantation. The pediatric challenge“, *Clin. Liver Dis.*, Bd. 4, Nr. 4, S. 879–927, Nov. 2000.
- [47] R. Ganschow, E. Grabhorn, A. Schulz, A. Von Hugo, X. Rogiers, und M. Burdelski, „Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 9, Nr. 6, S. 741–745, Dez. 2005.
- [48] M. Spada, W. Petz, A. Bertani, S. Riva, A. Sonzogni, M. Giovannelli, E. Torri, G. Torre, M. Colledan, und B. Gridelli, „Randomized trial of basiliximab induction versus steroid therapy in pediatric liver allograft recipients under tacrolimus immunosuppression“, *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.*, Bd. 6, Nr. 8, S. 1913–1921, Aug. 2006.
- [49] D. Kelly, P. Jara, B. Rodeck, P. Lykavieris, M. Burdelski, M. Becker, B. Gridelli, O. Boillot, J. Manzanares, und R. Reding, „Tacrolimus and steroids versus ciclosporin

- microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 364, Nr. 9439, S. 1054–1061, Sep. 2004.
- [50] E. Varo, A. Lopez, und C. Rivero, „Initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function“, in *Transplantation proceedings*, 2005, Bd. 37, S. 3909–3912.
- [51] J. Harambat, B. Ranchin, L. Dubourg, A. Liutkus, A. Hadj-Haïssa, C. Rivet, O. Boillot, A. Lachaux, und P. Cochat, „Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study“, *Transplantation*, Bd. 86, Nr. 8, S. 1028–1034, Okt. 2008.
- [52] K. Krampe, A. Briem-Richter, L. Fischer, B. Nashan, und R. Ganschow, „The value of immunoprophylaxis for cytomegalovirus infection with intravenous immunoglobulin in pediatric liver transplant recipients receiving a low-dose immunosuppressive regimen“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 14, Nr. 1, S. 67–71, 2010.
- [53] R. Ganschow, T. Schulz, T. Meyer, D. C. Broering, und M. Burdelski, „Low-dose immunosuppression reduces the incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver graft recipients“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 38, Nr. 2, S. 198–203, Feb. 2004.
- [54] J. G. O’Grady, G. J. Alexander, K. M. Hayllar, und R. Williams, „Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure“, *Gastroenterology*, Bd. 97, Nr. 2, S. 439–445, Aug. 1989.
- [55] E. T. Castaldo und R. S. Chari, „Liver transplantation for acute hepatic failure“, *HPB*, Bd. 8, Nr. 1, S. 29–34, 2006.
- [56] R. K. Dhiman, S. Jain, U. Maheshwari, A. Bhalla, N. Sharma, J. Ahluwalia, A. Duseja, und Y. Chawla, „Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King’s College Hospital criteria“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 13, Nr. 6, S. 814–821, Juni 2007.
- [57] M. B. Zaman, E. Hoti, A. Qasim, D. Maguire, P. A. McCormick, J. E. Hegarty, J. G. Geoghegan, und O. Traynor, „MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation“, in *Transplantation proceedings*, 2006, Bd. 38, S. 2097–2098.
- [58] „MELD is superior to King’s college and Clichy’s criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. - PubMed - NCBI“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17539002>. [Zugegriffen: 10-Dez-2015].
- [59] R. B. Freeman, R. H. Wiesner, A. Harper, S. V. McDiarmid, J. Lake, E. Edwards, R. Merion, R. Wolfe, J. Turcotte, L. Teperman, und UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees, „The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 8, Nr. 9, S. 851–858, Sep. 2002.
- [60] B.-H. Ferraz-Neto, R. Hidalgo, T. Thomé, V. A. Melo, A. Lobue, M. Zurstrassen, J. M. Moraes, S. P. Meira-Filho, M. B. Rezende, L. E. P. Fonseca, und others, „Analysis of model for end-stage liver disease (MELD) score in a liver transplantation waiting list“, in *Transplantation proceedings*, 2007, Bd. 39, S. 2511–2513.
- [61] J. Rajanayagam, D. Coman, D. Cartwright, und P. J. Lewindon, „Pediatric acute liver failure: etiology, outcomes, and the role of serial pediatric end-stage liver disease scores“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 17, Nr. 4, S. 362–368, Juni 2013.
- [62] S. V. McDiarmid, R. M. Merion, D. M. Dykstra, und A. M. Harper, „Use of a pediatric end-stage liver disease score for deceased donor allocation: the United States experience“, *Indian J. Pediatr.*, Bd. 74, Nr. 4, S. 387–392, Apr. 2007.

- [63] C. Bourdeaux, T. T. Tri, J. Gras, E. Sokal, J.-B. Otte, J. de Ville de Goyet, und R. Reding, „PELD score and posttransplant outcome in pediatric liver transplantation: a retrospective study of 100 recipients“, *Transplantation*, Bd. 79, Nr. 9, S. 1273–1276, Mai 2005.
- [64] R. Y. Calne, K. Rolles, D. J. White, S. Thiru, D. B. Evans, P. McMaster, D. C. Dunn, G. N. Craddock, R. G. Henderson, S. Aziz, und P. Lewis, „Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 2, Nr. 8151, S. 1033–1036, Nov. 1979.
- [65] G. Goldstein, A. B. Kremer, L. Barnes, und R. L. Hirsch, „OKT3 monoclonal antibody reversal of renal and hepatic rejection in pediatric patients“, *J. Pediatr.*, Bd. 111, Nr. 6 Pt 2, S. 1046–1050, Dez. 1987.
- [66] S. V. McDiarmid, R. W. Busuttil, P. Levy, M. J. Millis, P. I. Terasaki, und M. E. Ament, „The long-term outcome of OKT3 compared with cyclosporine prophylaxis after liver transplantation“, *Transplantation*, Bd. 52, Nr. 1, S. 91–97, Juli 1991.
- [67] M. Melter und B. Rodeck, „Sieben Jahre Erfahrung mit Prograf bei lebertransplantierten Kindern in Hannover“, *Tacrolimus—Eine Neue Stand. Lebertransplantation Pabst Lengerich*, S. 51–58, 1998.
- [68] V. Schmitz, S. Laudi, F. Moeckel, G. Puhl, M. Stockmann, Z. V. Tran, A. Kahl, U. Neumann, und P. Neuhaus, „Chronic renal dysfunction following liver transplantation“, *Clin. Transplant.*, Bd. 22, Nr. 3, S. 333–340, Juni 2008.
- [69] S. V. McDiarmid, R. W. Busuttil, N. L. Ascher, J. Burdick, A. M. D’Alessandro, C. Esquivel, M. Kalayoglu, A. S. Klein, J. W. Marsh, und C. M. Miller, „FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial“, *Transplantation*, Bd. 59, Nr. 4, S. 530–536, Feb. 1995.
- [70] P. Atkison, G. Joubert, A. Barron, D. Grant, K. Paradis, E. Seidman, W. Wall, H. Rosenberg, J. Howard, und S. Williams, „Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 345, Nr. 8954, S. 894–896, Apr. 1995.
- [71] D. Nielsen, A. Briem-Richter, M. Sornsakrin, L. Fischer, B. Nashan, und R. Ganschow, „The use of everolimus in pediatric liver transplant recipients: first experience in a single center“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 15, Nr. 5, S. 510–514, Aug. 2011.
- [72] A. Strassburg, E. D. Pfister, A. Arning, B. Nashan, J. H. H. Ehrich, und M. Melter, „Basiliximab reduces acute liver allograft rejection in pediatric patients“, *Transplant. Proc.*, Bd. 34, Nr. 6, S. 2374–2375, Sep. 2002.
- [73] D. Dindo, N. Demartines, und P.-A. Clavien, „Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey“, *Ann. Surg.*, Bd. 240, Nr. 2, S. 205–213, Aug. 2004.
- [74] V. L. Ng, A. Fecteau, R. Shepherd, J. Magee, J. Bucuvalas, E. Alonso, S. McDiarmid, G. Cohen, R. Anand, und others, „Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American multicenter registry“, *Pediatrics*, Bd. 122, Nr. 6, S. e1128–e1135, 2008.
- [75] S. Emre, M. E. Schwartz, B. Shneider, J. Hojsak, L. Kim-Schluger, T. M. Fishbein, S. R. Guy, P. A. Sheiner, N. S. LeLeiko, A. Birnbaum, F. J. Suchy, und C. M. Miller, „Living related liver transplantation for acute liver failure in children“, *Liver Transplant. Surg. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 5, Nr. 3, S. 161–165, Mai 1999.
- [76] C.-L. Liu, S.-T. Fan, C.-M. Lo, P. K.-H. Tam, H. Saing, W. I. Wei, B.-H. Yong, N.-S. Tsoi, und J. Wong, „Live donor liver transplantation for fulminant hepatic failure in children“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant.*

Soc., Bd. 9, Nr. 11, S. 1185–1190, Nov. 2003.

[77] D. C. Broering, L. Mueller, R. Ganschow, J. S. Kim, E. G. Achilles, H. Schäfer, M. Gundlach, L. Fischer, M. Sterneck, C. Hillert, K. Helmke, J. R. Izbicki, M. Burdelski, und X. Rogiers, „Is there still a need for living-related liver transplantation in children?“, *Ann. Surg.*, Bd. 234, Nr. 6, S. 713–721–722, Dez. 2001.

[78] L. C. Ee, R. W. Shepherd, G. J. Cleghorn, P. J. Lewindon, J. Fawcett, R. W. Strong, und S. V. Lynch, „Acute liver failure in children: A regional experience“, *J. Paediatr. Child Health*, Bd. 39, Nr. 2, S. 107–110, März 2003.

[79] D. Devictor, L. Desplanques, D. Debray, Y. Ozier, A. M. Dubousset, J. Valayer, D. Houssin, O. Bernard, und G. Huault, „Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children“, *Hepatol. Baltim. Md*, Bd. 16, Nr. 5, S. 1156–1162, Nov. 1992.

[80] R. R. Deshpande, M. J. Bowles, H. Vilca-Melendez, P. Srinivasan, R. Girlanda, A. Dhawan, G. Mieli-Vergani, P. Muiesan, N. D. Heaton, und M. Rela, „Results of split liver transplantation in children“, *Ann. Surg.*, Bd. 236, Nr. 2, S. 248–253, Aug. 2002.

[81] A. Strauss, E. Grabhorn, M. Sornsakrin, A. Briem-Richter, L. Fischer, B. Nashan, und R. Ganschow, „Liver transplantation for fulminant hepatic failure in infancy: a single center experience“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 13, Nr. 7, S. 838–842, Nov. 2009.

[82] C. Rhee, K. Narsinh, R. S. Venick, R. A. Molina, V. Nga, R. Engelhardt, und M. G. Martín, „Predictors of clinical outcome in children undergoing orthotopic liver transplantation for acute and chronic liver disease“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 12, Nr. 9, S. 1347–1356, Sep. 2006.

[83] P. Baliga, S. Alvarez, A. Lindblad, L. Zeng, und Studies of Pediatric Liver Transplantation Research Group, „Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 10, Nr. 11, S. 1364–1371, Nov. 2004.

[84] D. S. Shouval, E. Mor, Y. Avitzur, R. Shamir, N. Bar-Nathan, R. Steinberg, T. Schoenfeld, Z. Ben-Ari, und R. Shapiro, „Living-related donor liver transplantation for children with fulminant hepatic failure in Israel“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 48, Nr. 4, S. 451–455, Apr. 2009.

[85] V. Sundaram, B. L. Shneider, A. Dhawan, V. L. Ng, K. Im, S. Belle, und R. H. Squires, „King’s College Hospital Criteria for non-acetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children“, *J. Pediatr.*, Bd. 162, Nr. 2, S. 319–323.e1, Feb. 2013.

[86] S. H. Oh, K. M. Kim, D. Y. Kim, Y. Kim, S. M. Song, Y. J. Lee, S.-J. Park, C. H. Yoon, G.-Y. Ko, K.-B. Sung, G.-S. Hwang, K.-T. Choi, E. Yu, G.-W. Song, T.-Y. Ha, D.-B. Moon, C.-S. Ahn, K.-H. Kim, S. Hwang, K.-M. Park, Y.-J. Lee, und S.-G. Lee, „Improved outcomes in liver transplantation in children with acute liver failure“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 58, Nr. 1, S. 68–73, Jan. 2014.

[87] T. Miloh, N. Kerkar, S. Parkar, S. Emre, R. Annunziato, C. Mendez, R. Arnon, F. Suchy, G. Rodriguez-Laiz, J. Del Rio Martin, M. Sturdevant, und K. Iyer, „Improved outcomes in pediatric liver transplantation for acute liver failure“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 14, Nr. 7, S. 863–869, Nov. 2010.

[88] M. A. Centeno, D. F. Bes, und J. S. Sasbón, „Mortality risk factors of a pediatric population with fulminant hepatic failure undergoing orthotopic liver transplantation in a pediatric intensive care unit“, *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, Bd. 3, Nr. 3, S. 227–233, Juli 2002.

[89] S. Cao, K. L. Cox, W. Berquist, M. Hayashi, W. Concepcion, G. B. Hammes, O. K. Ojogho, S. K. So, M. Frerker, R. O. Castillo, H. Monge, und C. O. Esquivel, „Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus“,

Pediatr. Transplant., Bd. 3, Nr. 1, S. 22–26, Feb. 1999.

- [90] A. Jain, G. Mazariegos, R. Kashyap, M. Green, C. Gronsky, T. E. Starzl, J. Fung, und J. Reyes, „Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation“, *Transplantation*, Bd. 70, Nr. 4, S. 617–625, Aug. 2000.
- [91] C. L. Mack, M. Ferrario, M. Abecassis, P. F. Whittington, R. A. Superina, und E. M. Alonso, „Living donor liver transplantation for children with liver failure and concurrent multiple organ system failure“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 7, Nr. 10, S. 890–895, Okt. 2001.
- [92] M. Kilic, U. Aydin, A. Noyan, C. Arikan, S. Aydogdu, M. Akyildiz, Z. Karasu, M. Zeytunlu, M. Alper, und Y. Batur, „Live donor liver transplantation for acute liver failure“, *Transplantation*, Bd. 84, Nr. 4, S. 475–479, Aug. 2007.
- [93] R. Adam, P. McMaster, J. G. O’Grady, D. Castaing, J. L. Klempnauer, N. Jamieson, P. Neuhaus, J. Lerut, M. Salizzoni, S. Pollard, F. Muhlbacher, X. Rogiers, J. C. Garcia Valdecasas, J. Berenguer, D. Jaeck, E. Moreno Gonzalez, und European Liver Transplant Association, „Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 9, Nr. 12, S. 1231–1243, Dez. 2003.
- [94] D. G. Farmer, D. M. Anselmo, R. M. Ghobrial, H. Yersiz, S. V. McDiarmid, C. Cao, M. Weaver, J. Figueroa, K. Khan, J. Vargas, S. Saab, S. Han, F. Durazo, L. Goldstein, C. Holt, und R. W. Busuttil, „Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period“, *Ann. Surg.*, Bd. 237, Nr. 5, S. 666–675–676, Mai 2003.
- [95] M. Uribe, G. González, A. Alba, J. Godoy, M. Ferrario, B. Hunter, R. Iñiguez, S. Cavallieri, V. Díaz, L. Macho, S. Ferrón, und E. Buckel, „Living donor liver transplantation in pediatric patients with acute liver failure: safe and effective alternative“, *Transplant. Proc.*, Bd. 40, Nr. 9, S. 3253–3255, Nov. 2008.
- [96] B. R. Lu, J. Gralla, E. Liu, E. L. Dobyns, M. R. Narkewicz, und R. J. Sokol, „Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure“, *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, Bd. 6, Nr. 10, S. 1140–1145, Okt. 2008.
- [97] A. Dhawan, P. Cheeseman, und G. Mieli-Vergani, „Approaches to acute liver failure in children“, *Pediatr. Transplant.*, Bd. 8, Nr. 6, S. 584–588, Dez. 2004.
- [98] T. Rivera-Penera, J. Moreno, C. Skaff, S. McDiarmid, J. Vargas, und M. E. Ament, „Delayed encephalopathy in fulminant hepatic failure in the pediatric population and the role of liver transplantation“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 24, Nr. 2, S. 128–134, Feb. 1997.
- [99] J. Bernuau, A. Goudeau, T. Poynard, F. Dubois, G. Lesage, B. Yvonnet, C. Degott, A. Bezeaud, B. Rueff, und J.-P. Benhamou, „Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B“, *Hepatology*, Bd. 6, Nr. 4, S. 648–651, 1986.
- [100] A. C. Anand, P. Nightingale, und J. M. Neuberger, „Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King’s criteria“, *J. Hepatol.*, Bd. 26, Nr. 1, S. 62–68, Jan. 1997.
- [101] A. O. Shakil, D. Kramer, G. V. Mazariegos, J. J. Fung, und J. Rakela, „Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 6, Nr. 2, S. 163–169, März 2000.
- [102] G. Wei, A. Bergquist, U. Broomé, S. Lindgren, S. Wallerstedt, S. Almer, P. Sangfelt, A. Danielsson, H. Sandberg-Gertzén, L. Löf, H. Prytz, und E. Björnsson, „Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome“, *J. Intern. Med.*, Bd. 262, Nr. 3, S. 393–401, Sep. 2007.

- [103] P. Fikatas, J.-E. Lee, I. M. Sauer, S. C. Schmidt, D. Seehofer, G. Puhl, und O. Guckelberger, „APACHE III score is superior to King’s College Hospital criteria, MELD score and APACHE II score to predict outcomes after liver transplantation for acute liver failure“, *Transplant. Proc.*, Bd. 45, Nr. 6, S. 2295–2301, Aug. 2013.
- [104] N. R. Barshes, T. C. Lee, I. W. Udell, C. A. O’mahoney, S. J. Karpen, B. A. Carter, und J. A. Goss, „The pediatric end-stage liver disease (PELD) model as a predictor of survival benefit and posttransplant survival in pediatric liver transplant recipients“, *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.*, Bd. 12, Nr. 3, S. 475–480, März 2006.

9. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Olga Gkika versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation von Prognosefaktoren der Lebertransplantation bei Kindern mit akutem Leberversagen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Berlin, den 20.07.2016

Olga Gkika

10. Lebenslauf

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

11. Danksagung

An dieser Stelle gilt Herrn Privatdozent Dr. Volker Schmitz mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, sowie für die ausführliche, hilfreiche und mühevollen Korrektur dieser Arbeit.

Des Weiteren, danke ich meinem Betreuer, Dr. Panagiotis Fikatas, für seine unerschöpfliche Geduld und Hilfe während der gesamten Zeit sowie für sein Engagement bei der Bearbeitung dieses Themenkomplexes. Für Fragen und Erklärungen war er, trotz seiner intensiven klinischen Tätigkeit, jederzeit zur Verfügung.

Ich danke ebenfalls meiner Familie von ganzem Herzen, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben, mir zu jedem Zeitpunkt zur Seite standen und mich immer wieder motiviert haben.