

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. Thomas Becker)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

***DER EINFLUSS DER GRAFT BODY WEIGHT  
RATIO AUF KOMPLIKATIONEN NACH  
LEBERTRANSPLANTATIONEN BEI KINDERN  
UNTER 10 KG KÖRPERGEWICHT***

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
JULIA DEINZER  
aus Aschaffenburg  
Kiel 2012

---

1. Berichterstatter: PD Dr. Maren Schulze

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Krause

Tag der mündlichen Prüfung: 06.Februar 2013

Zum Druck genehmigt Kiel, den 06.Februar 2013

gez.: *Prof. Dr. Martin Stanulla*

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

**Gliederung**

1. Einleitung .....	2
2. Fragestellungen .....	8
3. Patientenkollektiv .....	8
3.1. Transplantationsindikationen .....	8
3.1.1. Biliäre Atresie .....	9
3.1.2. Sekundäre biliäre Zirrhose .....	10
3.1.3. Polyzystische Leber- und Nierenerkrankung .....	11
3.1.4. Hepatozelluläres Karzinom .....	11
3.1.5. Alagille-Syndrom .....	11
3.1.6. Ivemark-Syndrom II (Ivemark Symptomkomplex) .....	12
3.1.7. Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) .....	13
3.1.8. Propionische Azidämie .....	13
3.1.9. $\alpha$ -1-Antitrypsin-Mangel .....	14
3.2. Datenerhebung und Dokumentation .....	15
3.3. Vorbereitung der Empfänger .....	16
3.4. Vorbereitung der Spender .....	17
3.4.1. Allgemeine Voraussetzungen .....	17
3.4.2. Spezielle Voraussetzungen .....	17
3.4.3. Bildgebende Verfahren z. Bestimmung v. Lebergröße und Anatomie .....	18
3.4.4. Weitere Voraussetzungen .....	19
3.5. Transplantate .....	21
3.6. Chirurgische Technik .....	22
3.7. Verlaufskontrollen .....	24
3.8. Mögliche Komplikationen .....	25
3.9. Auswertung .....	27
4. Ergebnisse .....	27
4.1. Empfänger .....	27
4.2. Frühe Komplikationen .....	31
4.3. Späte Komplikationen .....	32
4.4. Temporärer Bauchdeckenverschluss .....	34
4.5. Liegedauer und Intensivaufenthalt .....	37
5. Diskussion .....	38
6. Zusammenfassung .....	44
Literaturverzeichnis .....	46
Danksagung .....	50
Lebenslauf .....	51

## 1. Einleitung

In den vergangenen 100 Jahren nahm die Lebenserwartung aufgrund der verbesserten medizinischen Versorgung und des gestiegenen wirtschaftlichen Wohlstandes kontinuierlich zu. Diese Tatsache führt nicht nur zu demographischen und gesellschaftspolitischen Veränderungen, sondern stellt auch die Medizin vor neue Herausforderungen.

Akute Krankheiten mit fulminanten Verläufen, wie zum Beispiel Infektionskrankheiten können heute zu großen Teilen beherrscht oder sogar geheilt werden. Allerdings treten mit dem steigenden Alter auch immer mehr chronische Krankheiten auf. Gerade die Leber kann durch chronische Infektionen wie Hepatitis sowie durch Noxen, allen voran der Alkohol, stark geschädigt werden. Diese infektiösen und nutritiv-toxischen Leberschäden führen immer öfter zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation.

Indikationen für Lebertransplantationen treten allerdings nicht nur im Erwachsenenalter auf. Bereits im Kindesalter gibt es Lebererkrankungen, die zu Leberversagen führen können und somit eine Transplantation nötig machen. Solche Erkrankungen sind meist angeborene Erkrankungen, wie beispielsweise biliäre Atresien, unklare biliäre Zirrhosen, Choledochuszysten oder verschiedene Stoffwechselerkrankungen.

Leider korrelieren die Zahlen der Organspender nicht annähernd mit den benötigten Organen, weshalb der Mangel an geeigneten Spenderorganen weiter zunimmt. Um dieser Zunahme entgegenzuwirken, muss der Anteil der Leberorgane, die von sogenannten „extended criteria donors“ stammen, erhöht werden. Diese Organe haben entsprechend der Definition eine verminderte Qualität, wie z.B. eine Leberzellverfettung (Steatosis) von über 30%.

Aufgrund der Diskrepanz zwischen benötigten Leberorganen, der zur Verfügung stehenden Spenderlebern und der herabsinkenden Organqualität wird immer häufiger auf die Teilleber-Lebendspende von nahestehenden Angehörigen zurückgegriffen.

Die Lebendspende ist insbesondere für Säuglinge und kleine Kinder von extremen Vorteil, da die Organqualität durch die strengen Spenderkriterien und die kurze Ischämiezeit hervorragend ist und auch das Risiko für die Spender, die im Regelfall

nur die Segmente II und III spenden müssen, vertretbar gering ist. (1) Trotz optimaler Verhältnisse kann es in seltenen Fällen zum Verlust des gespendeten Organs kommen, so dass dann wiederum auf die vorhandenen Organe von postmortalen Spendern für die Zweittransplantation zurückgegriffen werden muss. Aus diesen Gründen wird die Leberlebendspende am häufigsten in Ländern mit einem gut funktionierenden Allokationssystem durchgeführt.

Durch die Fortschritte in Chirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin werden die Überlebenschancen für Säuglinge immer besser. Aufgrund dieser Prognose werden zunehmend mehr Säuglinge, die an angeborenen Leber-, Gallenwegs- oder Stoffwechselerkrankungen leiden, mit der Frage nach Indikation zu einer kurativen Lebertransplantation vorstellig. Für diese Empfänger ist der Mangel an postmortalen Spenderorganen noch gravierender und die lange Wartezeit bis zum Erhalt eines akzeptablen Organs führt zu steigendem Versterben der Kinder auf der Warteliste. Aus diesen Gründen werden insbesondere bei kleinen Säuglingen immer häufiger die Eltern oder enge Angehörige als Lebendspender in Betracht gezogen. Diese Alternative wird immer öfter genutzt, da sich auch für den Spender die Morbidität und Mortalität durch verbesserte chirurgische Technik und kürzere Operationszeiten deutlich verbessert hat.

Der Deutschen Stiftung für Organtransplantation zufolge wurden 2009 (2) in Deutschland 1.179 Lebertransplantationen durchgeführt. Davon waren 60 Teilleber-Lebendspenden, wovon wiederum 20 in Kiel transplantiert wurden. Circa 17 davon entfielen auf Kinder.

Um die Dringlichkeit einer Lebertransplantation einschätzen zu können, wurde 2007 der sogenannte MELD (Model for Endstage Liver Disease) für Erwachsene und der PMELD (Pediatric Model for Endstage Liver Disease) für Kinder unter 12 Jahren eingeführt, die das Eurotransplant Liver Allocation System (ELAS) ersetzen.

Der MELD ist ein Score, der sich aus folgenden Werten zusammensetzt: Bilirubin, Kreatinin und Blutgerinnungszeit (gemessen anhand der INR = international normalized ratio). Diese Werte werden in folgende Formel eingesetzt und als labMELD bezeichnet:  $6,3 + [0,957 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubin}) + 1,12 \times \ln(\text{INR}) + 0,643] \times 10$ .

Der PMELD setzt sich aus folgenden Punkten zusammen: die Werte von Bilirubin und Albumin, Punkte für das Alter unter einem Jahr und dem Wachstum, verglichen mit der Standardabweichung der altersentsprechenden Perzentilen. Folgende Formel wird dafür verwendet:  $4.80 [\ln \text{Serumbilirubin (mg/dl)}] + 18.57 [\ln \text{INR}] - 6.87 [\ln \text{Albumin (g/dl)}] + 4.36 (<1 \text{ Jahr alt}) + 6.67 (\text{Wachstumsrückstand})$ . (3)

Leider sind MELD und PMELD häufig nicht in der Lage, die Dringlichkeit einer Transplantation adäquat wiederzugeben. Kinder, die schwer erkrankt sind, bekommen über den PMELD nicht genügend Punkte. Selbst nach der letzten Bearbeitung dieses Punktesystems im Dezember 2009 bleiben zu lange Wartezeiten für die gemeldeten Kinder bestehen. Dies führt dazu, dass die Mortalitätsrate auf der Warteliste ansteigt, was die Wichtigkeit der Lebendspende unterstreicht.

Lebendspenden können auf verschiedene Weisen durchgeführt werden. Es können ganze Leberlappen oder sowohl rechts als auch links laterale Anteile der Leber benutzt werden. (4,5)

Der französische Anatom und Chirurg Claude Couinaud etablierte 1957 die Einteilung der Leber in acht Segmente, die sich anhand der Portalvenenverzweigungen orientieren. Die Portalvene teilt sich nach Eintritt durch die Leberpforte in zwei Hauptäste, die somit die Grenze zwischen dem linken und rechten Leberlappen bilden. In den beiden Lappen verzweigt sich die Portalvene weiter, sodass jeder Lappen wiederum in vier Segmente unterteilt werden kann. Der linke Leberlappen umfasst die Segmente I – IV, der rechte die Segmente V – VIII.

Das am häufigsten verwendete Transplantat bei Lebendspenden ist das links laterale Segment der Leber (bestehend aus Segment II und III nach Couinaud). (6,7) Dieses Segment wiegt meist zwischen 200 und 500 Gramm.

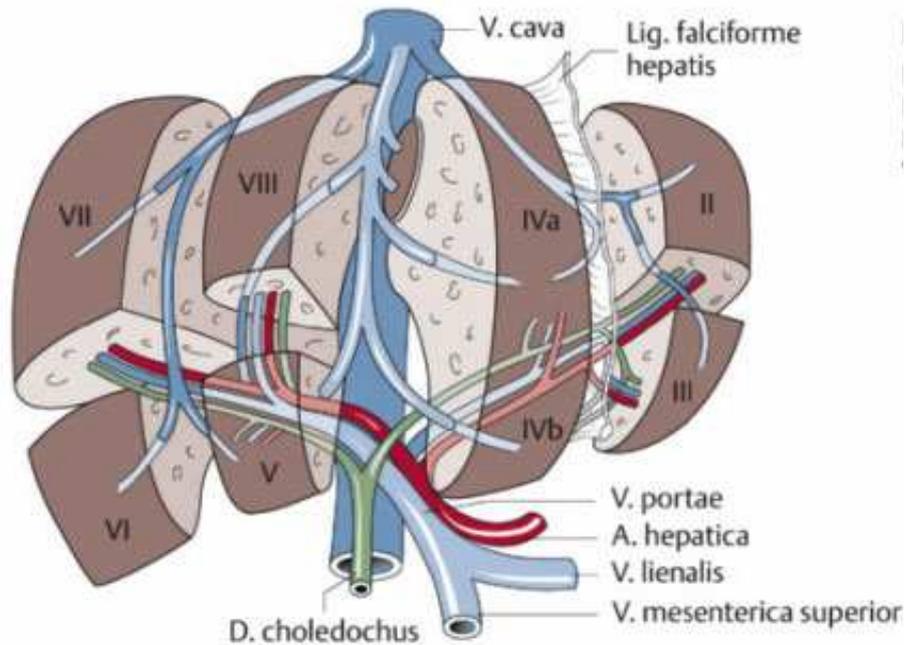


Abbildung 1: Die Segmente I (links neben der V. cava, nicht abgebildet), II, III, IVa und IVb bilden die linke Leberhälfte, die Segmente V – VIII bilden die rechte Leberhälfte (8)

Um eine vielversprechende zukünftige Funktion des gespendeten Organs aufweisen zu können, sollte der Empfänger ein Transplantat erhalten, das dem Gewicht von ca. 40% seines eigenen Lebergewichtes entspricht. Insofern es sich um eine Lebendspende handelt, müssen aber mindestens 30% der Spenderleber im Körper des Spenders verbleiben.

Um diesen Voraussetzungen gerecht zu werden, muss vor einer Lebendspende das Standard-Lebervolumen bestimmt werden. Um dies nicht invasiv zu tun, kann es für unterschiedliche Populationen (Kaukasier, Asiaten, etc.) über jeweils verschiedene Formeln bestimmt werden.

Für die kaukasische Bevölkerung wurde sie 1999 von Heinemann et al. (9) beschrieben und lautet: Lebervolumen (ml) =  $1072,8 \times \text{Körperoberfläche (m}^2) - 345,7$ . Sie besagt, dass das Lebervolumen in Korrelation zur Körperoberfläche steht. (10)

Zur Berechnung der Körperoberfläche werden meist entweder die Mosteller- oder die Dubois-Formel herangezogen (Mosteller: Körperoberfläche (m<sup>2</sup>) =  $\sqrt{(\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Körperlänge (cm)} / 3600)}$ , Dubois: Körperoberfläche (m<sup>2</sup>) =  $\text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körperlänge (cm)}^{0,725} \times 0,07184$ ). (10)

Ein anderer Weg zur Bestimmung des Lebervolumens ist die computertomographische Bildgebung. Diese Schnittbildgebung ermöglicht es durch

Darstellung des Körpers in verschiedenen Ebenen (sagittal, axial, coronar) sowohl den Umfang der Leber als auch die Länge, Breite und Tiefe (ventro-dorsaler Durchmesser) zu messen und daraus ihr Volumen digital zu errechnen. Im Gegensatz zur Heinemann-Formel können durch diese Bildgebung nicht nur das Volumen der gesamten Leber, sondern auch das Volumen und die anatomischen Gegebenheiten der einzelnen Segmente bestimmt werden.

Wenn das Lebervolumen bestimmt ist, können die gewonnenen Werte entweder mit dem Körpergewicht oder mit dem Standard-Lebervolumen des Empfängers in ein Verhältnis gesetzt werden. Dies dient dazu die Größenrelation des Transplantates zum Empfänger für den Chirurgen anatomisch vorstellbar und zur Auswertung statistisch erfassbar zu machen.

Diese Relation wird als „Graft Body Weight Ratio“ (GBWR) bezeichnet und wird in Prozent angegeben. Möchte man die GBWR über das Standard-Lebervolumen errechnen, teilt man das Gewicht des Transplantates durch das Standard-Lebervolumen des Empfängers.

Möchte man die GBWR über das Körpergewicht eruieren, muss man das Transplantatgewicht pro Kilogramm Körpergewicht für den Spender errechnen.

Ist das Transplantat relativ klein und die GBWR beträgt weniger als 0,8%, wird diese Situation als „small for size“ bezeichnet, d.h. das Gewicht der Spenderleber pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers liegt unter 0,8 Gramm ( $< 0,8/\text{kg KG}$ ). Im Gegensatz dazu kann allerdings auch eine „large for size“ (LFS)- Situation entstehen bei Erwachsenen, wenn die GBWR über 2,5% beträgt. Die Spanne zwischen 0,8 und 2,5% wird „acceptable for size“ (AFS) genannt. (10,11)

In den meisten Fällen folgt aus der Transplantation des links lateralen Segments bei Kindern unter 10 kg eine „large for size“- Situation. Dies bedeutet, dass der Platz im Bauch des Kindes für das Transplantat zu klein ist. Ist dies der Fall, besteht die Möglichkeit eines temporären Bauchdeckenverschlusses, der in einer oder mehreren nachfolgenden Operationen verschlossen wird. Andererseits kann auch ein primärer Verschluss möglich sein, der jedoch oftmals die Gefahr von zu hohem Druck auf die Gefäße und somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Thrombosen mit sich bringt. Der primäre Verschluss kann demnach ebenso Reoperationen nach sich ziehen.

**Problematisch wird es bei einer GBWR  $>4\%$ , bei der in einigen Zentren eine weitere**

Reduktion des linkslateralen Segmentes vorgenommen wird. (12) Probleme der „large for size“ Situation treten in der pädiatrischen Literatur meistens bei einer GBWR von >4% auf. Diese sind insbesondere Platzprobleme im Abdomen, Druck auf die Gefäße, und eine relative Minderperfusion der Leber. Aufgrund der unterschiedlichen Verfahrensweisen in der Literatur ab einem kritischen GBWR > 4%, haben wir den „cutoff“ zur Definition „large for size“ bei 4% gewählt.

Da bisher wenige Daten zu einer monosegmentalen Transplantation vorhanden sind, ist es schwierig Schlüsse über die Effektivität und die Komplikationen dieser Methode zu ziehen. Die Nachteile der Reduktion stellen sich nämlich sowohl für den Spender als auch für den Empfänger dar.

Für den Spender entstehen längere Operationszeiten wie auch das Risiko eines Gallenlecks.

Für die kindlichen Empfänger entsteht ein erhöhtes Blutungsrisiko, ein höheres Risiko für eine Galleleckage, potentieller suboptimaler venöser Abfluss und eine längere kalte Ischämiezeit, was bedeutet, dass das Transplantat länger außerhalb des Körpers ohne Blutzirkulation verweilt. (13)

Falls das Segment III verwendet wird, besteht zusätzlich noch der Nachteil, dass die Bauchdecke womöglich dennoch nicht auf Anrieb verschlossen werden kann, da der ventro-dorsale Durchmesser für einen primären Verschluss zu groß bleibt.

Im Kieler Transplantationszentrum werden kleinen Kindern ausschließlich beide Segmente als links laterale Leberlappen transplantiert, die entweder von einem postmortalen Spender oder einer Lebendspende stammen, wobei ein Großteil dieser Kinder in eine „large-for-size“ Situation gerät.

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass die GBWR keinen Einfluss auf die Rate der vaskulären, biliären und infektiösen Komplikationen sowie auf die Häufigkeit der Anlegung eines temporären Bauchdeckenverschlusses hat. Ebenso soll diese Arbeit zeigen, dass die GBWR keinen Einfluss auf Faktoren hat, die die Genesung oder die Qualität des Organs beeinträchtigen (OP-Dauer, Ischämiezeit des Spenderorgans). Die Arbeit soll demonstrieren, dass die Ergebnisse des Kieler Patientenkollektivs mit den Ergebnissen nach monosegmentaler Transplantation aus der Literatur zu vergleichen sind.

## **2. Fragestellungen**

1. Hat die Graft Body Weight Ratio einen Einfluss auf die OP-Dauer und Ischämiezeit?
2. Hat die Graft Body Weight Ratio eine direkte Korrelation mit der Dauer des temporären Bauchdeckenverschlusses?
3. Hat die Graft Body Weight Ratio eine direkte Korrelation zu nachfolgenden Gefäßproblemen?

## **3. Patientenkollektiv**

Im Zeitraum von September 2006 bis September 2010 wurden am UKSH Campus Kiel 61 Kinderlebertransplantationen bei insgesamt 56 Kindern unter 15 Jahren durchgeführt.

38 Kinder davon wogen unter 10 kg Körpergewicht, welche in dieser Arbeit berücksichtigt werden sollen. Diesen Kindern wurden 41 Lebern transplantiert, da insgesamt 3 Kinder retransplantiert werden mussten.

Von allen Eltern und Lebendspendern wurde ein schriftliches Einverständnis für die anonyme Publikation der Ergebnisse eingeholt. Die folgenden Daten beleuchten die Untergruppe der pädiatrischen Lebertransplantatempfänger unter 10 Kilogramm.

### **3.1. Transplantationsindikationen**

Eine Lebertransplantation kann aus vielen Gründen notwendig werden. Die Indikationen unserer Patienten waren in 25 Fällen biliäre Atresien, in 3 Fällen eine progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC), in jeweils 2 Fällen das Alagille-Syndrom, die Propionische Azidemie, die sekundäre biliäre Zirrhose, in jeweils einem Fall das Ivemark- Syndrom, das hepatozelluläre Carcinom (HCC), der  $\alpha$ -1-Antitrypsin-Mangel und die polyzystische Leber- und Nierenerkrankung. (siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Indikationen für Lebertransplantationen

Indikationen für Lebertransplantationen	Anzahl (n)	Prozentanteil (%)
Biliäre Atresien	25	66
PFIC	3	8
Alagille-Syndrom	2	5,2
Propionische Azidemie	2	5,2
Sekundäre biliäre Zirrhose	2	5,2
Ivemark-Syndrom	1	2,6
HCC	1	2,6
$\alpha$ -1-Antitrypsin-Mangel	1	2,6
Polyzystische Leber- und Nierenerkrankung	1	2,6

Die Dringlichkeit zur Lebertransplantation der verschiedenen Erkrankungen ist unterschiedlich. Erkrankungen mit anatomischen Korrelaten führen meist schon kurz nach der Geburt zum Organversagen. Stoffwechselerkrankungen führen meist über längere Zeit zu Veränderungen der Organe im ganzen Körper. Die betroffenen Kinder können zwar längere Zeit überleben, aber die korrekte Entwicklung der Organe wird teilweise negativ beeinflusst. Diese fehlerhaften Entwicklungen beziehen sich nicht nur auf die anatomischen Strukturen, sondern haben auch funktionellen Einfluss, im Sinne von geistigen Behinderungen oder Ähnlichem. Dementsprechend versterben Kinder mit einer anatomischen Fehlentwicklung früher als Kinder mit stoffwechselbedingten Erkrankungen.

Die Erkrankungen, die auf anatomischen Defekten beruhen, waren bei unseren Patienten die biliäre Atresie, sekundäre biliäre Zirrhosen, die polyzystische Leber- und Nierenerkrankung, das Ivemark-Syndrom, das Alagille-Syndrom und das hepatozelluläre Karzinom.

### 3.1.1. Biliäre Atresie

Die **biliäre Atresie**, die ungefähr mit einer Häufigkeit von ca. 10:100.000 auftritt und auch in Kiel zu den meisten Transplantationsindikationen bei Kindern gehört, ist eine inkorrekte Anlage der Gallenwege. (14)

Die Erkrankung manifestiert sich ungefähr nach der zweiten Lebenswoche durch die

Symptome des Ikterus (Gelbsucht), acholischer Stühle und einer vergrößerten Leber (Hepatomegalie). Wenn die biliäre Atresie nicht behandelt wird, führt sie zu einer irreversiblen Leberzirrhose, die meist innerhalb eines Jahres zum Tod des Kindes führt.(14)

Bei dieser Erkrankung unterscheidet man intrahepatische und extrahepatische Atresien.

Die intrahepatische Gallengangsatresie zeichnet sich durch ein Fehlen, eine Reduktion oder eine Unterentwicklung (Hypoplasie) der interlobulären Gallengänge aus. (14)

Die extrahepatische Gallengangsatresie wird auch als extrahepatische biliäre Atresie bezeichnet und betrifft die Gallenwege, die außerhalb der Leber liegen, wie den Ductus hepaticus communis, Ductus cysticus und Ductus choledochus. Sie beschreibt das komplette Fehlen oder eine Kontinuitätsunterbrechung der äußeren Gallenwege. (14)

Besteht eine Kontinuitätsunterbrechung wird meist vor Erwägung einer Lebertransplantation eine sogenannte „Kasai-Operation“ durchgeführt. Hierbei wird das Abdomen eröffnet, die Leberpforte freigelegt und eine Dünndarmschlinge an die Leberpforte genäht, sodass die Gallenflüssigkeit direkt in den Darm abfließen kann. In manchen Fällen ist diese Operation ausreichend, um dem erkrankten Kind eine Lebertransplantation zu ersparen. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass das „Kasai-Verfahren“ die Symptome meist nur auf gewisse Zeit verbessern kann und letztlich doch eine Lebertransplantation notwendig wird. (15)

### **3.1.2. Sekundäre biliäre Zirrhose**

Die **sekundäre biliäre Zirrhose** entsteht wie jede sekundäre Erkrankung auf dem Boden einer anderen Grunderkrankung. Im Fall der biliären Zirrhose steht als Ursachen meist eine Cholestase wie bei der biliären Atresie und beim Alagille-Syndrom im Vordergrund. Die Folgen der sekundären Zirrhose sind die jeder anderen Zirrhose auch: erhöhte Leberwerte, verminderte Leberfunktion, portale Hypertension, Varizenblutung, Splenomegalie, Gedeihstörung und erhöhtes Karzinomrisiko. (16)

### 3.1.3. Polyzystische Leber- und Nierenerkrankung

Die **polyzystische Leber- und Nierenerkrankung** ist eine Erbkrankheit, die sowohl dominant als auch rezessiv vererbt werden kann.

Die autosomal-dominante polyzystische Leber- und Nierenerkrankung (ADPKD = Autosomal-dominant polycystic kidney disease) manifestiert sich erst im Alter von 30-50 Jahren.

Die autosomal-rezessive polyzystische Leber- und Nierenerkrankung (ARPKD = autosomal-recessive polycystic kidney disease) tritt dagegen bereits meist schon im Säuglingsalter auf. Die Häufigkeit liegt bei gemittelt ca. 1:20.000. Es besteht ein Mutationsdefekt im Gen PKHD1, der zur Ausbildung von Zysten in den Nieren führt. Typisch für dieses Krankheitsbild ist die zystische Veränderung beider Nieren und die kongenitale Leberfibrose. Bei der ARPKD ist die Prognose der Lebenserwartung abhängig vom Manifestationsalter: Je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Manifestation ist, desto schlechter ist die Prognose. (17,18)

### 3.1.4. Hepatozelluläres Karzinom

Primäre Lebertumoren bei Kindern wie das Hepatoblastom und das hepatozelluläre Karzinom sind mit einer Inzidenz von 0,5 – 2:1.000.000 relativ selten. Das **hepatozelluläre Karzinom** tritt meist bei Kindern über fünf Jahren auf. Wie im Erwachsenenalter ist es ebenfalls mit anderen Erkrankungen assoziiert. Solche sind beispielsweise die Hepatitis-B-Infektion, die Gallengangsatresie oder der  $\alpha$ -1-Antitrypsin-Mangel. Der einzige Ansatz, der zur Heilung führen kann, ist die vollständige Entfernung des Tumors. Da der Tumor aber meist beide Leberlappen infiltriert, bleibt der einzige kurative Ansatz die Lebertransplantation. (19)

### 3.1.5. Alagille-Syndrom

Das **Alagille-Syndrom** ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die mit einer Häufigkeit von etwa 1:100.000 auftritt. Ursache ist ein Defekt des JAG-1-Gens auf Chromosom 20, welches eine wichtige Rolle bei der interzellulären

Signaltransduktion, Embryogenese und Zelldifferenzierung spielt. Der Defekt kann vererbt, aber auch als so genannte „De-novo-Mutation“ auftreten. Folgen dieses Defekts bzw. der Mutation stellen sich aufgrund variierender Expressivität phänotypisch oftmals sehr unterschiedlich dar. Die Patienten zeigen teils gar keine, teils sehr ausgeprägte Symptome des Alagille-Syndroms.

Im Folgenden ist das Vollbild des Alagille-Syndroms beschrieben, das mit Veränderungen in vielen Organsystemen einhergeht. Ist die Leber durch Gallengangshypoplasien betroffen, zeigen sich in der Regel Zeichen einer Cholestase (Ikterus, acholische Stühle, dunkler Urin, Juckreiz) eventuell einhergehend mit Minderwuchs und Pfortaderhochdruck. Charakteristisch ist eine typische Facies mit prominenter Stirn, tiefliegenden Augen, Hypertelorismus und kleinem Kinn. Skelettale Veränderungen zeigen sich als Schmetterlingswirbel, kardiale Veränderungen als Herzfehler wie eine periphere Pulmonalstenose. Weiterhin können Fehlbildungen der Augen (Embryotoxon posterior), der Nieren (z.B. hypoplastische Nieren), der Gefäße (z.B. aortale oder zerebrale Gefäßanomalien) auftreten. Unter Umständen tritt eine geistige Entwicklungsverzögerung auf. Eine Therapie ist selten nötig und dann meist vorrangig symptomatisch. In speziellen Fällen (z.B. medikamentös nicht beherrschbarer Juckreiz, ausgeprägter Minderwuchs) kann allerdings eine Lebertransplantation das Leben dieser Kinder verbessern und verlängern. (20–22)

### **3.1.6. Ivemark-Syndrom II (Ivemark Symptomkomplex)**

Das **Ivemark-Syndrom II** ist eine seltene angeborene Erkrankung, deren Ätiologie bislang ungeklärt ist. Das Ivemark-Syndrom II tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:40.000 auf. Charakteristisch ist das Fehlen der Milz, meist in Kombination mit komplexen Herzfehlern (z.B. atrioventrikulärer Septumdefekt, Transposition der großen Arterien, Truncus arteriosus communis) und Lageanomalien des Magen-Darm-Traktes (Situs inversus). Das Zusammenspiel dieser Symptome führt zu einer eingeschränkten Lebenserwartung, die abhängig ist vom Schweregrad der Symptome. In speziellen Fällen kann die Lebenserwartung mit Operationen eventuell verlängert werden. (23,24)

### 3.1.7. Progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)

Die **progressive familiäre intrahepatische Cholestase** ist eine autosomal-rezessiv vererbte Lebererkrankung, die je nach Typ schon im Säuglingsalter zu schweren Symptomen führt.

Sie wird in drei Typen unterteilt, die sich bis auf die Cholestase und ihre Folgen in ihrer Klinik unterscheiden. Typ 1 und 2 treten bereits im Säuglingsalter auf, wohingegen sich Typ 3 zu jedem Entwicklungszeitpunkt auftreten kann. Die genetisch bedingten Störungen im Transport von Gallensäurebestandteilen und der daraus folgende Gallenstau führen symptomatisch zu einem Ikterus, einer Hepatomegalie und zu Juckreiz, der durch die Ablagerung der überschüssigen Gallensäuren in der Haut zustande kommt. Leider kann die medikamentöse Therapie nur symptomatisch helfen. Ursodesoxycholsäure (Ursofalk®) ist eine nicht toxische Gallensäure, die die gebildeten toxischen Gallensäuren verdrängen und damit den Umbau der Leber verzögern kann.

Dennoch bleibt die chirurgische Therapie nicht aus. Diese kann entweder über eine „Partielle externe Gallediversion“ (PEBD) oder die Lebertransplantation erfolgen. Bei der PEBD wird eine 10-15 cm lange Dünndarmschlinge (Jejunum) entnommen und als Stoma (künstlicher Darmausgang) zwischen Gallenblase und Bauchwand geschaltet. Dadurch kann der Gallenaufstau (Cholestase) in der Leber vermindert und der Umbau verlangsamt werden. Allerdings gibt es Contrapunkte: dieses Verfahren muss sehr früh geschehen, damit die Leber noch nicht umgebaut wurde und die Kinder haben einen künstlichen Darmausgang mit Beutel, der sowohl kosmetisch ungünstig ist, als auch die Mobilität des Kindes einschränkt. Versagt diese Therapie, muss eine Lebertransplantation erfolgen. Sie kann die Erkrankung in ihrer Ursache beseitigen und führt zudem zu mehr Freiheit und zu besseren kosmetischen Ergebnissen. (25,26)

### 3.1.8. Propionische Azidämie

Die **Propionische Azidämie** ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die mit einer Häufigkeit von ca. 1:350.000 auftritt. Der Pathogenese liegt ein mitochondrialer Enzymdefekt zugrunde, der dazu führt, dass bestimmte Aminosäuren nicht umgewandelt werden können und sich so im Körper

anreichern. Bei der „early-onset-Form“, d.h. Einsetzen in den ersten Lebenstagen, führt dies über Appetitmangel, Erbrechen, Schläfrigkeit zu Lethargie, Krampfanfällen und Koma bis zum Tod. Bei der „late-onset-Form“, d.h. später in der Entwicklung, treten Entwicklungsverzögerungen, chronisches Erbrechen, Eiweiß Intoleranz und Hypotonie, etc. auf. Bei beiden Formen können im Laufe der Zeit weitere Symptome auftreten, wie z.B. geistige Behinderung, Basalganglienschäden und Kardiomyopathie u.v.a.. Eine Lebertransplantation kann das Ausmaß der Erkrankung im Bezug auf kardiale und zerebrale Schäden reduzieren. Die Prognose der Erkrankung hängt vom Manifestationsalter und der Verlaufsform ab. Die neonatale Form ist meist nach wenigen Tagen tödlich. (27–29)

### **3.1.9. $\alpha$ -1-Antitrypsin-Mangel**

Der  **$\alpha$ -1-Antitrypsin-Mangel** ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, bei dem aufgrund eines Gendefektes auf Chromosom 14 zu wenig  $\alpha$ -1-Antitrypsin hergestellt wird. Sie tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:2000 auf.  $\alpha$ -1-Antitrypsin ist ein Proteaseinhibitor, der verschiedene Enzyme wie Elastase, Trypsin und Kollagenase hemmt. Liegt zu wenig  $\alpha$ -1-Antitrypsin vor, führt dies zu einem erhöhten Spiegel dieser Enzyme. Dieser führt wiederum dazu, dass nicht nur Infektionen bekämpft, sondern auch gesunde Gewebe angegriffen werden. Schon in den ersten zwei Lebensmonaten kann sich eine chronische Lebererkrankung mit Leberwerterhöhungen und später im Verlauf eine Hepatitis (Leberentzündung) und Fibrose entwickeln. Dadurch entsteht eine Cholestase, die auf Dauer zur Leberzirrhose führt. Therapeutisch wird zuerst mit einer  $\alpha$ -1-Antitrypsin-Substitutionstherapie begonnen. Falls die Leberschädigung jedoch immer weiter fortschreitet, bleibt als ultima ratio nur die Lebertransplantation. Neben der Leber ist vor allem auch die Lunge betroffen. Diese Schädigungen treten aber oft erst im Alter von 20-40 Jahren im Sinne eines Lungenemphysems auf. (30,31)

### 3.2. Datenerhebung und Dokumentation

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand von Krankenakten aus der Viszeral- und Thoraxchirurgie als auch aus der Kinderklinik des UK-SH Campus Kiel. Die Akten lagen teilweise in Papierform vor, der Großteil wurde jedoch digital über das Programm ORBIS zusammengetragen.

Es wurden Diagnosen, Nationalitäten, Wartezeit und sowohl Alter und Gewicht der Empfänger als auch Alter und BMI der Spender in die Tabelle aufgenommen.

Außerdem haben wir das Gewicht des Empfängers und das Volumen des Transplantates miteinander ins Verhältnis gesetzt und daraus folgend die Graft Body Weight Ratio errechnet.

Es wurde die Art der Transplantation näher beleuchtet, d.h. ob Lebendspenden oder Leichenspenden durchgeführt wurden. Bei Lebendspenden wurde notiert welche Lebersegmente von welchem Geschlecht verwendet wurden, bei den Leichenspenden welche Angebotsart erfolgt ist.

Aus den OP-Berichten konnten das genaue Gewicht des Transplantates und die Zeiten für gesamte Operationsdauer, warme und kalte Ischämien entnommen werden.

Des Weiteren wurde notiert wie viele temporäre Bauchdeckenverschlüsse durchgeführt werden mussten und wie viele Tage bis zum endgültigen Bauchdeckenverschluss vergingen. Zusätzlich wurde die Dauer des stationären und intensivstationären Aufenthalts festgehalten.

Zur Objektivierung der Transplantatfunktion wurden postoperativ die maximalen Leberwerte von GOT, LDH, gesamtem und direktem Bilirubin dokumentiert.

Insofern Komplikationen auftraten wurde die Art der Komplikation notiert. Um einen Zusammenhang mit Medikamenten ausschließen zu können, wurde auch die Art der Immunsuppression festgehalten.

Im System wurde die dokumentierende Sonographie gespeichert, welche die Beschaffenheit des Leberparenchyms, die Größe der Leber und die Dokumentation der Leberbiopsie umfasst.

Präoperativ wurden Computer-Tomographien gefahren, die an der Siemens Workstation im Programm Agfa Impax gespeichert und befundet wurden.

### 3.3. Vorbereitung der Empfänger

Bevor eine Organtransplantation durchgeführt werden kann, müssen bei dem potentiellen Empfänger unten genannten Blutuntersuchungen durchgeführt werden. Zum größten Teil werden diese zur Ermittlung der Dringlichkeit an Eurotransplant weitergeleitet. Wie allerdings schon einleitend erwähnt, kann dieses System die Dringlichkeit mancher kindlicher Transplantationen nicht hinreichend abbilden. In den meisten Fällen suchen wir nach einem möglichen Lebendspender. Trotzdem müssen die kindlichen Empfänger entsprechend bei Eurotransplant gelistet werden, um im Falle eines Transplantatversagens schnell auf ein entsprechendes Ersatzorgan Anspruch zu haben.

Folgende Untersuchungen müssen am Empfänger vor Listung zur Transplantation durchgeführt werden:

Tabelle 2: Untersuchungen an den Empfängern

<b>Labor:</b>	
a)	Blutgruppe
b)	Großes Blutbild
c)	Große Gerinnung mit AT3, Faktor 2,5,7. INR, evtl. Protein S u. C
d)	Allgemeines Labor (Elektrolyte, Substrate, Enzyme, Gallensäuren, LP-X, Vit. A, E)
e)	Immunglobuline
f)	Postprandialer Ammoniak, SB-Status
g)	Virus-Status: EBV, CMV, Herpes s. Impftiter, HIV, HBV, HCV, HDV ggf. PCR
h)	Pilz-Status: Aspergillus, Candida Antigen und Antikörper
i)	Bei älteren Kindern: GT Test
<b>Bildgebung:</b>	
a)	Röntgen linke Hand
b)	Sono-Abdomen mit Doppler der Gefäße
c)	Röntgen Thorax
d)	Echokardiographie
<b>Weitere Untersuchungen:</b>	
a)	EKG
b)	Stuhl auf resistente Erreger
c)	Augenarzt

### **3.4. Vorbereitung der Spender**

Die potentiellen Spender müssen wie folgt evaluiert werden.

#### **3.4.1. Allgemeine Voraussetzungen**

Die Spende muss aus freiem Willen geschehen und der Spender muss eine familiäre oder emotionale Bindung zu dem Patienten haben. Außerdem sollte das Alter des Spenders zwischen 18 und 60 Jahren liegen. Zusätzlich hat das Transplantationszentrum Kiel einen Body Mass Index (BMI) festgesetzt, der unter 30 sein muss.

Darüber hinaus muss das verbleibende Lebervolumen des Spenders über 30 % seines Körpergewichtes betragen und es dürfen nur Lebern verwendet werden, die eine Steatosis (Leberzellverfettung) von unter 30 % haben.

Unser Lebendspenderkollektiv für die kindlichen Empfänger hatte ein medianes Alter von 30,57 Jahren (Spanne von 19 - 49), einen medianen Body Mass Index von 23,88 +/- 4.05. Die meisten Spender waren Eltern der erkrankten Kinder (19 Väter (61 %), 9 Mütter (29 %)). Es gab aber auch andere blutsverwandte Spender, wie zum Beispiel eine Cousine (3,2 %), eine Großmutter (3,2 %) und einen Onkel (3,2 %).

Der mediane Body Mass Index der Leichenspender war 22,8 (Spanne von 15 (Neugeborenes) bis 28).

#### **3.4.2. Spezielle Voraussetzungen**

Um Komplikationen zu minimieren, wurden weitere Risikofaktoren ausgeschlossen. Es durfte kein Anhalt für eine tiefe Venenthrombose vorliegen, keine vorherigen Operationen im Bauchraum vorgenommen worden sein und keine anatomischen Varianten vorliegen, die eine vaskuläre Rekonstruktion zur Folge hätten. Außerdem muss eine Kompatibilität der ABO-Blutgruppen vorliegen. Alle von uns betrachteten Spender und Empfänger waren in jedem Fall ABO kompatibel.

Wenn diese Kriterien erfüllt waren, wurden präoperativ weitere Untersuchungen durchgeführt. Hierzu zählen ein Routine-Blutbild mit Zählung der Blutkörperchen (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, etc.), Erstellung eines Gerinnungsprofils wie auch eine Serologie für Hepatitis A, B, C, human immunodeficiency virus (HIV), Epstein-Barr-Virus (EBV), das Cytomegalie-Virus (CMV) und die Abnahme von Tumormarkern (CEA, CA19-9, CA125, AFP).

Wichtig sind natürlich auch der Zustand von Leber und Niere, da diese Organe ausschlaggebend für das ganze Prozedere sind. Mittels einer Blutentnahme und einer Laboranalyse können Leberwerte wie GOT, GPT, G-GT, Bilirubin und Nierenwerte wie Kreatinin bestimmt werden, die in einer allgemeinen Spanne liegen müssen. Zusätzlich wurden bei uns für die Einschätzung der Leberfunktion die Werte der Gerinnungsfaktoren bestimmt, die in der Leber hergestellt werden. Auch diese Werte durften weder unter- noch überschritten werden.

Zum Ausschluss von kardiogenen Komplikationen während der Narkose wurde vor der Operation ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet, um eventuell bereits bestehende Arrhythmien frühzeitig zu erkennen.

An bildgebenden Verfahren wurde in der Regel ein Röntgenbild des Thorax zum Ausschluss von skelettalen - soweit beurteilbar - vaskulären und muskulären Anomalien als auch zum Ausschluss von pulmonalen Infiltraten, Herzveränderungen und Raumforderungen angefertigt.

### **3.4.3. Bildgebende Verfahren zur Bestimmung von Lebergröße und Anatomie**

Danach wurde ein Computer-Tomogramm (CT) des Abdomens durchgeführt, um eventuelle vaskuläre Anomalien zu erkennen.

Mit der CT-Volumetrie erfolgte die Berechnung des Volumens der Leber insgesamt, der einzelnen Segmente an sich und des letztendlich geplanten Transplantates.

Wir benutzten zur Untersuchung ein Spiral-CT, welches eine lückenlose Aufnahme des Körpers trotz Atemaktivität gewährleistet und die Möglichkeit zur dreidimensionalen Rekonstruktion (3D) und Berechnung von koronaren, sagittalen und irregulären Schichtebenen gibt.

Die Volumetrie wurde von einem Radiologen in der venösen Phase eines CTs

durchgeführt, der hierzu in einer 2D-Darstellung die Ränder der Segmente II und III in den einzelnen Schichten detailgetreu einzeichnete. Jede 2D-Darstellung besteht aus Elementen, den sogenannten Pixeln. Für die eingezeichneten Schichten wird ein Volumen (Voxel) berechnet ( $\text{Pixel} \times \text{Schichtdicke} = \text{Voxel}$ ) und das Computerprogramm addiert dann anhand der Einzelvolumina das Gesamtvolumen der gewünschten Segmente. (32)

Für die Vermessung des ventro-dorsalen Durchmessers wurden von unserem Radiologen axiale Schnittbilder herangezogen, bei denen von anterior nach posterior der größte Durchmesser von Segment II und III bestimmt wurde.

Zur weiteren bildgebenden Abklärung gab es für die Spender, deren Organ bei einem Patienten mit Alagille-Syndrom eingesetzt werden sollte, eine Magnetresonanztomographie zur Darstellung von möglichen abnormen Gallenwegen. Dieses Verfahren nennt sich Magnetresonanztomographie-Cholangio-Pankreaticographie (MRCP). Dabei werden die „stehenden“ Flüssigkeiten in den Gallenwegen und im Pankreasgang in der T2-Gewichtung signalreich dargestellt, während alle übrigen Gewebe eine niedrige Signalgebung erreichen. Im entstehenden Bild zeigen sich somit die Gallen- und Pankreasgänge hell, während die anderen Gewebe dunkel sind. (32)

#### **3.4.4. Weitere Voraussetzungen**

Falls eine Transplantation eventuell unter Verwendung des rechten Leberlappens vorgenommen werden sollte, wurde routinemäßig eine Ultraschallgestützte Leberbiopsie durchgeführt.

Bei sämtlichen durchgeführten Untersuchungen zeigten alle unsere Spender normale Leberwerte.

Auch die seelische Komponente wurde vor Durchführung der Operation von einem Psychologen genau betrachtet, besprochen und bewertet. Dies machte es möglich, die Transplantationen ohne psychische Beeinträchtigung für Spender und Empfänger umzusetzen.

Sofern die erstellten Kriterien eine Lebertransplantation zuließen, erhielten wir von allen Spendern und Empfängern bzw. deren rechtlichen Vertreter eine

Einverständniserklärung.

Diese wurden inklusive der Krankengeschichte und der Absicht des Vorhabens an die Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein weitergeleitet und von dieser genehmigt.

**Tabelle 3: Standardisierter Plan zur Evaluation der Lebendspender (33)**

<b>Phase 1</b>	
	a) generelle Kompatibilitätsevaluation
	b) erste psychologische Beurteilung
<b>Phase 2</b>	
	a) Blutgruppe, irreguläre Antikörper
	b) Blutbild, Gerinnungsprofil, Elektrolyte
	c) Ultraschall Abdomen
	d) CT-Volumetrie
<b>Phase 3</b>	
	<i>1. Speziallabor- Untersuchung</i>
	a) Gerinnungsprofil (INR, PPT, AT-III, APC-Resistenz, Antithrombin Xa, Protein C und S, Lupus Antikoagulanz, Homocystein, Antiphospholipid, F-II- Mutation)
	b) Blutbild (Hb, Hk, Leukozyten, Thrombozyten) und Differential-Blutbild
	c) Routine-Labor (Na, K, Ca, Cl, Mg, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, GOT, GPT, AP, GGT, GLDH, CHE, Amylase, Lipase, Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, Glukose, Albumin, TSH, T3, T4)
	d) Spezielles Labor (Proteinelektrophorese, $\alpha$ -1- Antitrypsin, Coeruloplasmin, Transferrinsättigung, Ammonium, Autoimmunhepatitis-Antikörper)
	e) Tumormarker (AFP, CA 19-9, CEA, PSA)
	f) Urinstatus, Schwangerschaftstest
	g) Serologie (HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, EBV, HSV, HZV, Toxoplasmose, Treponema, Aspergillus, Candida)
	<i>2. Spezielle operative Diagnostik</i>
	a) Elektrokardiographie (= EKG)
	b) Echokardiographie
	c) Spirometrie
	d) Röntgen Thorax
	e) Ultraschall der Halsgefäße

	f) MR- Cholangiographie
	3. <i>Zweite psychologische Beurteilung („worst case“)</i>
<b>Phase 4</b>	
	a) Leberbiopsie (nur für Spender des rechten Leberlappens oder bei auffälligem Laborbefund)
	b) Einverständniserklärung
	c) Zustimmung der Ethikkommission

### 3.5. Transplantate

Bei den 41 Transplantationen wurden zwei Mal ein Vollorgan eines Kindes und zwei Mal ein „reduced size organ“ transplantiert. „Reduced size organ“ bedeutet, dass ein Teil einer vollständigen Leber verwendet wird, der nicht entlang der anatomischen Segmente separiert wird. Somit wird der Rest des Organs unbrauchbar und wird verworfen. Bei den restlichen 37 Transplantationen wurde das links laterale Segment (Segmente II und III) verwendet.

Von den 37 links lateralen Segmenten kamen 31 Organe von Lebendspendern und 5 kamen als links laterale Split-Organe von Leichenspendern, da kein geeigneter Lebendspender gefunden wurde. In einem Fall lag eine polyzystische Nieren- und Lebererkrankung vor, weshalb eine kombinierte Leber- und Nierentransplantation durchgeführt wurde.

Für die drei Retransplantationen wurden zwei links laterale Split-Organe und ein „reduced size organ“ verwendet. Zusammenfassend wurden 31 Transplantate von Lebendspendern und zehn von Leichenspendern verwendet.

Geht man weiter auf die Daten der Leichenspender ein, zeigen sich folgende Charakteristiken: zwei Vollorgane kamen von pädiatrischen Spendern, die 8- und 12-Monate alt waren. 8 Transplantate von erwachsenen Leichenspendern wurden entweder als Split-Organe oder als Organe reduzierter Größe („reduced size organs“) genutzt. Das mediane Alter der Leichenspender war 25 (Spanne von 1 – 49) Jahre.

### 3.6. Chirurgische Technik

Das Procedere einer Lebertransplantation gestaltet sich wie folgt: (34–36)

Zuerst wird der Bauch des Organspenders durch einen „umgekehrten L-Schnitt“ (siehe Abbildung 2) oder nur einer medianen Laparotomie eröffnet.



Abbildung 2: „umgekehrter L-Schnitt“ nach Abheilung

Es folgt die intraoperative Untersuchung der Bauchhöhle. Hierbei werden die präoperativen Untersuchungen für Lebergröße, Beschaffenheit des Lebergewebes und der Gefäß- und Gallengangsanatomie durch chirurgische Erfahrung und Ultraschall mit der tatsächlichen Anatomie verglichen.

Falls eine Anomalie der Gallenwege präoperativ durch CT und MRCP (Magnetresonananz-Cholangio-Pankreatographie) nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wird vor der Entnahme des Organs intraoperativ eine Cholangiographie (Darstellung der Gallenwege) durchgeführt. Dies geschieht mittels Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels in das Gallengangssystem und röntgenologischer Darstellung der drainierenden Gallenwege durch ein bewegliches Röntgengerät.

Danach wird die Leber aus den umliegenden bindegewebigen Strukturen freipräpariert und die eintretenden und abgehenden Gefäße aufgesucht. Dabei werden die linke Leberarterie, die linke Lebervene, die linke Pfortader im Recessus dargestellt und angeschlungen.

Nach der Darstellung erfolgt die Markierung der definitiven Resektionslinie mit dem Elektrokauter, bei uns in den meisten Fällen entlang Segment II und III des linken Leberlappens. Nachdem die eintretenden Gefäße präpariert sind, wird mit Hilfe des Cavitron Ultrasound Surgical Aspirator (CVSA), einem elektrokauterisierenden

Messer, das Leberparenchym durchtrennt. Die Durchblutung des Spenderorgans wird solange aufrechterhalten bis die Operation am Empfänger zur Implantation bereit ist. Dies dient der Reduktion bzw. Minimierung der kalten Ischämiezeit.

Kurz vor der Explantation werden die Gefäße an der Spenderleber durchtrennt und das Transplantat wird sofort mit einer 4°C kalten Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK, Custodiol<sup>®</sup>)- Perfusionslösung, die das explantierte Organ vor Übersäuerung schützt, über die V. portae und die A. hepatica propria perfundiert. Solange das Organ außerhalb des Körpers verweilt, wird es verpackt und auf Eis bei 4°C gekühlt. Ist das Operationsteam des Empfängers zum Einsetzen des Organs bereit, wird es in „piggy-back“- Technik implantiert. D.h. die linke Lebervene des Spenders wird mit dem Zusammenfluss der linken und mittleren Lebervene des Empfängers anastomosiert und die eröffnete rechte Lebervene des Empfängers wird zuvor durch eine fortlaufende Naht verschlossen.

Die Portalvene des Organs wird mit einem PDS 6-0 End-zu-End an die Portalvene des Empfängers anastomosiert.

Die Leberarterie wird mit einem PDS 7-0 in Einzelknopfnähten anatomisiert. Dies geschieht gewöhnlich zwischen der Hauptarterie des Organs und der Bifurkation der A. hepatica communis oder zwischen der Bifurkation der A. hepatica propria und der A. gastroduodenalis unter Nutzung einer 4-fach vergrößernden Lupenbrille.

Sofort nach der Anastomosierung der Gefäße wird eine intraoperative Duplex-Sonographie durchgeführt, um die Flussgeschwindigkeit in der Portalvene, der Leberarterie und der Lebervene zu messen.

Der zentrale Venendruck sollte 10 mmHg nicht übersteigen, während der Zielwert des arteriellen Mitteldrucks altersentsprechend normal sein sollte. Der Hämoglobinwert sollte unter 11 g/dl bleiben, um die Gefahr einer Thrombose zu verringern.

Aufgrund der Manipulation an den Gefäßen neigen Arterien dazu Spasmen auszubilden. Diese initialen Spasmen entspannen sich nachdem die Gefäße wieder an den Blutkreislauf angeschlossen werden. Der kontinuierliche Fluss wird durch eine Duplex-Sonographie verifiziert, sodass das Organ wieder vorsichtig in das kindliche Abdomen eingebettet werden kann. Nun erfolgt der Anschluss der Gallenwege an das enterische System (biliodigestive Anastomose). Dazu werden unter optischer Vergrößerung Einzelknopfnähte mit PDS 7-0 verwendet.

Falls intraabdominell nur limitierte Platzverhältnisse sind, also das Spenderorgan zu groß für die Bauchhöhle des Kindes ist, wird für den temporären Verschluss eine Silikonfolie eingebracht (siehe Abbildung 3 rechts), welche die Bauchhöhle bis zum endgültigen Verschluss vor Keimen schützen soll. (37) Vor und nach Einbringung der Folie wird ein Ultraschall durchgeführt, um die Gefäßversorgung des Organs zu überprüfen. Falls sich am Fluss etwas ändert, wird die Folie angepasst bis der stabile Fluss wieder hergestellt ist.

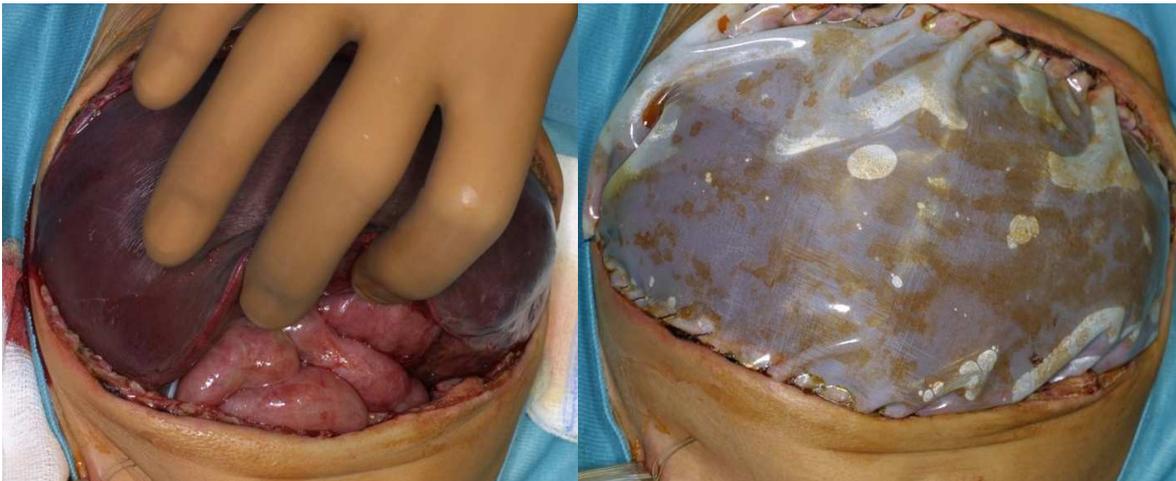


Abbildung 3: Offenes Abdomen nach Implantation von Segment II + III; Temporärer Bauchdeckenverschluss mit Silikonfolie

### 3.7. Verlaufskontrollen

In diesem Zustand wurden die Patienten nach der Operation auf unsere Intensivstation und nach einigen Tagen zurück auf die Normalstation verlegt.

Von da an kamen die Patienten alle zwei bis drei Tage zurück in den OP um die Abdominalhöhle zu spülen und die Folie zu verkleinern. Diese Prozeduren wurden jeweils unter Duplex-Ultraschall-Kontrolle durchgeführt bis die Schwellung der Abdominalorgane abgeklungen war und die Haut sich den gegebenen Verhältnissen angepasst hatte. Danach konnte das Abdomen permanent verschlossen werden.

### 3.8. Mögliche Komplikationen

Generell lassen sich frühe und späte Komplikationen unterscheiden. **In diesem Kapitel werden alle möglichen Komplikationen angesprochen, in den späteren Kapiteln wird nur noch auf Komplikationen Bezug genommen, die am UKSH Kiel aufgetreten sind.**

**Frühe Komplikationen** (38,39) können vom Zeitpunkt der Operation bis zu 30 Tage danach auftreten. Zu ihnen zählen akute Transplantatabstoßungen, Blutungen, Thrombosen, Galleleckagen und Infektionen, die alle für sich zu Revisionsoperationen führen können.

Schon wenige Minuten nach der Transplantation kann eine hyperakute Transplantatabstoßung auftreten, die fast immer zu einer Retransplantation führt. Sie ist bedingt durch präformierte Antikörper, die vor allem bei Blutgruppenunverträglichkeit das Transplantat sofort angreifen und somit zur Abstoßung führen.

In den ersten Stunden nach der Transplantation kann es zu einer primären Transplantatabstoßung kommen. Diese kann durch Konservierungs- und Reperfusionsschäden herbeigeführt werden, aber auch durch vorbestehende Organschädigungen des Transplantates.

Eine weitere Frühkomplikation ist das Auftreten von Blutungen, welche ein generelles Risiko bei chirurgischen Eingriffen sind. Hinzu kommt, dass die Leber der Herstellungsort der Gerinnungsfaktoren ist und eine eingeschränkte Funktion zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann. (40)

Andere Komplikationen in den ersten fünf Tagen sind oftmals Thrombosen in den Leberarterien oder der Pfortader, die durch die verminderte Blutzirkulation im Transplantat, erhöhten abdominellen Druck oder unzureichende Antikoagulation zu Stande kommen können.

In den Tagen 5 bis 30 nach der Operation können weitere Komplikationen auftreten, allen voran die akute Abstoßung, die in den meisten Fällen mit einer Anpassung der immunsupprimierenden Medikamente unterdrückt werden kann.

Ein anderes Problem kann eine Galleleckage darstellen. Wenn diese Leckage sehr klein und asymptomatisch ist, besteht die Möglichkeit, dass sie sich von selbst verschließt. Ist sie allerdings größer, kann eine Therapie mittels perkutanen Drainagen bis hin zur Neuanlage der biliodigestiven Anastomose nötig werden. (41)

**Späte Komplikationen** (38,39) treten circa ab dem 30. postoperativen Tag auf. Hierzu zählt die chronische Abstoßung (meist erst mehrere Monate nach der Transplantation), die sich durch zunehmende Funktionseinschränkungen des Organs bis hin zum totalen Funktionsverlust zeigt.

Außerdem kann die Grunderkrankung zurückkehren oder es können sich Infekte manifestieren. Diese Infekte, vorrangig herbeigeführt durch den Cytomegalievirus (CMV), den Epstein-Barr-Virus (EBV) oder andere Adenoviren, können eine Entzündung der Leber auslösen, die sogenannte Hepatitis.

Ein weiteres Problem sind die relativ häufig auftretenden Stenosen der Gallengänge. Diese Komplikation mit dem Fachbegriff „ischemic type biliary lesion“ (ITBL) bezeichnet die progrediente Destruktion des Gallenwegssystems. Dabei kommt es zu Gallengangsnekrosen, die viele Folgen nach sich ziehen. Hierzu gehören Cholestase, Lumeneinengungen (Stenosen), Stein- und Sludgebildungen. Weitere Risikofaktoren für die Stenosen sind die Operation und chirurgischen Techniken selbst, eine verlängerte kalte und warme Ischämiezeit, eine vorbestehende CMV-Infektion und vor allem die späte Thrombose der Leberarterie. Diese Stenosen können meist durch perkutane Dilatation (PTCD) oder durch Gallenwegschirurgie und gegebenenfalls Retransplantation behandelt werden. (41)

Gelegentlich treten späte Thrombosen oder Stenosen der Lebergefäße auf. Diese Stenosen bilden sich häufig an den Punkten der Anastomosen. Bei der Aneinanderheilung der Gefäßabschnitte entstehen wie bei jedem anderen Gewebe Narben aus Bindegewebe, die die Elastizität vermindern und das Lumen des Gefäßes einengen können. Passiert dies im überschießenden Maße, verringert sich das Lumen auf die Dauer immer mehr und führt letztendlich zu einem Verschluss des Gefäßes.

Natürlich zählen neben den operationsbedingten Spätkomplikationen auch die Nebenwirkungen der Medikamente, die lebenslang nach einer Transplantation eingenommen werden müssen. Die wichtigsten zu erwähnenden Nebenwirkungen sind die Nephro- und Neurotoxizität (Nieren- und Nervenschädigend), die sich aber durch Dosisreduktion und Präparatwechsel relativ gut kontrollieren lassen. Neben diesen können aber auch Konzentrationsstörungen und schlechte schulische Leistungen als Nebenwirkungen der Immunsuppressiva auftreten.

### 3.9. Auswertung

Aufgrund der geringen Patientenzahlen war eine statistische Berechnung nur zum Teil möglich.

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Die Signifikanz wurde mit dem SPSS Programm errechnet. Letztendlich sind die Signifikanzen nur als Trend zu werten, da die Patientenzahlen extrem niedrig waren.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Empfänger

Das Patientenkollektiv bezogen auf die Organempfänger (s. Tabelle 2) hatte ein medianes Körpergewicht von 6,6 kg (3,1 – 10 kg). Von den 38 Kindern waren 24 Mädchen und 14 Jungen mit einem mittleren Alter von 10,2 Monaten (Spanne 4 – 39).

Die mittlere Graft Body Weight Ratio (GBWR) bei unseren betrachteten Patienten war 4,6 +/- 1,4% mit einer Spanne von 2,4 % - 8,1 %. In 15 Fällen war die GBWR >4%, in 23 Fällen war die GBWR  $\geq$  4 %; in 3 Fällen konnte keine GBWR ermittelt werden, da das Gewicht des Transplantates vor der Implantation nicht ermittelt wurde.

Der durchschnittliche PMELD lag insgesamt bei 24 +/- 4,01. Der PMELD zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei den Kindern, die ihr Organ von einem Lebendspender bekamen bei 23,75 +/- 2,01. Bei Kindern, die ihr Organ von einem Leichenspender bekamen, lag der PMELD durchschnittlich bei 25,14 +/- 0,34.

Nach der Transplantation erhielten alle Patienten eine standardmäßige Immunsuppression. Diese enthielt eine Induktionstherapie mit Basiliximab 10 mg i.v. (Simulect®; Novartis Pharma, Basel, Schweiz) am Operationstag (Tag 0) und am 4. Post-OP Tag eine Cyclosporin-Therapie (Sandimmun optoral®; Novartis Pharma, Basel, Schweiz) mit niedrig dosiertem Prednisolon (Tag 1 – 6: 25mg/m<sup>2</sup>, Tag 7 – 13: 10mg/m<sup>2</sup>, Tag 14 – 27: 7,5mg/m<sup>2</sup>). Perioperativ wurde den Transplantationspatienten

bis zum dritten postoperativen Tag Sultamicillin (Unacid®, Pfizer, Freiburg, Deutschland) in einer Dosierung von 10mg/kg Körpergewicht verabreicht. Insofern trotz des Cyclosporins eine Abstoßungsreaktion auftrat oder der Wirkungsspiegel aufgrund reduzierter Aufnahme über den Darm zu niedrig war, wurde ein Wechsel zu Tacrolimus (Prograf®; Astellas Pharma, München, Deutschland) vollzogen.

**Tabelle 2: Kennwerte der Empfänger und Transplantate**

	Total (n = 41)	LSLT (n = 31)	SLT (n = 10)
<b>Empfänger</b>			
Männlich/weiblich	15/26	11/20	4/6
Mittleres Alter, Monate (Spanne)	10,2 (4 – 39)	9,4 (4 – 23)	12,4 (6 – 39)
Mittleres Gewicht, kg (Spanne)	6,6 (3,1 – 10)	6,5 (3,1 – 10)	6,6 (4 – 10)
Warteliste, n (%)	4 (9,7%)		4 (9,7%)
Hohe Dringlichkeit, n (%)	3 (7,3%)		3 (7,3%)
PMELD (SD)	24 (4)	23,8 (2)	25 (0,3)
<b>Transplantate</b>			
Links laterales Segment, n (%)	37 (90%)	31 (75%)	6 (14,6%)
Vollorgan, n (%)	2 (4,9%)		2 (4,9%)
„reduced size organ“, n (%)	2 (4,9%)		2 (4,9%)
Mittleres Transplantatgewicht, g (Spanne)	288 (220 – 490)	270 (220 – 400)	331 (238 – 490)
Mittlere KIZ, min (SD)	294 (136)	223 (54)	508 (56)
Mittlere WIZ, min (SD)	33 (24)	32,5 (27)	35,66 (15)
Alter (Spanne)	29,4 (1 – 49)	30 (19 – 49)	25 (1 – 49)
BMI (Spanne)	24,1 (15 – 31)	24,6 (18 – 31)	22,3 (15 – 28)

**LSLT = Lebendspender-Lebertransplantation, SLT = Split-Leber-Transplantation, PMELD = Pediatric model for endstage liver disease, KIZ = kalte Ischämiezeit, WIZ = warme Ischämiezeit, BMI = Body Mass Index**

Bezogen auf die Mortalität zeigte die Auswertung der Ergebnisse, dass das Gesamtüberleben unserer Patienten 97%, das der Transplantate 93% betrug.

Ein Kind mit hepatopulmonalem Syndrom und neonatalem hepatozellulärem Karzinom (HCC) starb 48 Stunden nach einer Nottransplantation aufgrund von akutem Lungenversagen trotz Hochfrequenzbeatmung.

Insgesamt mussten bei unseren kleinen Patienten drei Kinder retransplantiert werden.

Diese Arbeit hinterfragt mehrere Aspekte bezogen auf die Graft Body Weight Ratio, vor allem aber werden die Situationen „large for size“ und „acceptable for size“ miteinander verglichen. Die Graft Body Weight Ratio bezeichnet das Verhältnis zwischen Transplantatvolumen und Körpergewicht des Empfängers.

Wir teilten die Patientengruppe in eine „acceptable for size“- und eine „large for size“-Gruppe ein. Die „large for size“-Gruppe hatte eine GBWR  $\geq 4\%$  und enthielt 23 Patienten. Die „acceptable for size“-Gruppe hatte eine GBWR  $< 4\%$  und umfasste 16 Patienten. Sobald die GBWR  $4\%$  erreicht oder übersteigt, wird aus einer „acceptable for size“ eine „large for size“-Situation, das Kind erhält also relativ zu seinem Körpergewicht ein zu großes Lebervolumen. Zwei Transplantate wurden aus der Statistik ausgeschlossen, da die GBWR nicht berechnet werden konnte.

Abbildung 5 soll ganz allgemein verdeutlichen, dass Empfänger mit niedrigerem Körpergewicht früher an die „cut-off-Grenze“ von einer GBWR  $>4\%$  kommen. Wenn man das Körpergewicht der Empfänger auf der x-Achse und die GBWR auf der y-Achse aufträgt, zeigt sich, dass ein niedriges Körpergewicht mit einer hohen GBWR vergesellschaftet ist, dass also leichtere Kinder tendenziell früher in eine „large for size“ Situation geraten. (siehe Abbildung 5)

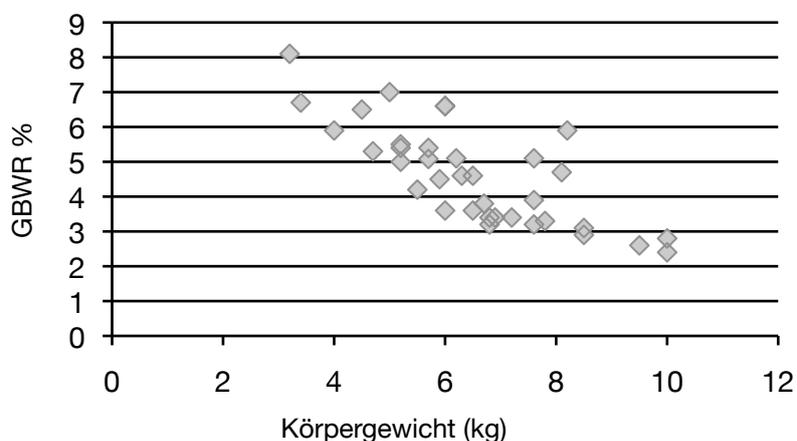


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen GBWR und Körpergewicht des Kindes in Kilogramm

Des Weiteren wurden die „large for size“ Gruppe (LFS) und die „acceptable for size“ Gruppe (AFS) in Hinsicht auf folgende Punkte miteinander verglichen:

Operationsdauer, warme und kalte Ischämiezeit bei Lebendspenden als auch warme und kalte Ischämiezeit bei Leichenspenden.

Die Abbildung 6 zeigt in der ersten Säule die Operationszeit (OPZ) für beide Gruppen ohne statistischen Unterschied. Die durchschnittliche Operationszeit für die

LFS- Gruppe dauerte  $346 \pm 100$  Minuten, für die AFS-Gruppe waren es  $344 \pm 84$  Minuten.

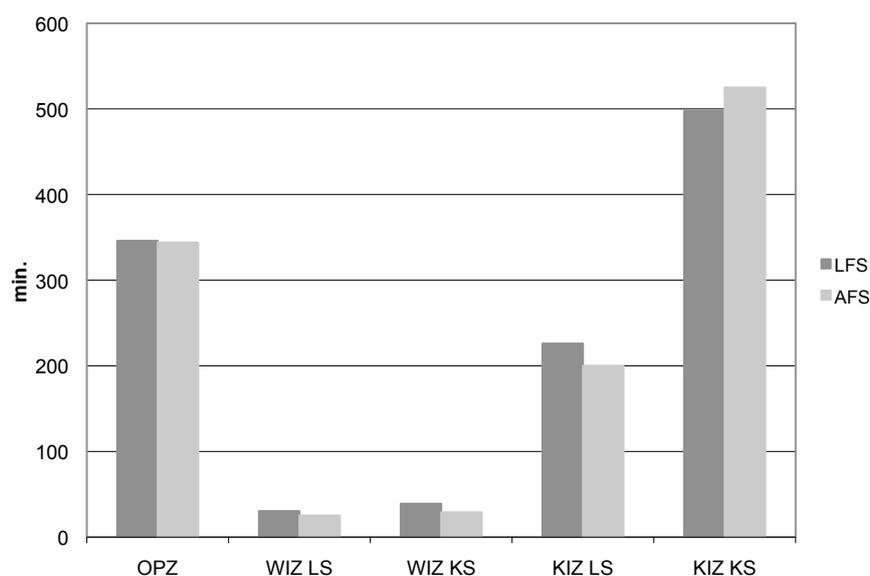
Die zweite Säule gibt die warme Ischämiezeit bei Lebendspendern für beide Gruppen wieder. Diese betrug in der LFS-Gruppe  $30 \pm 9$  Minuten und in der AFS-Gruppe  $25,3 \pm 9$  Minuten.

Die dritte Säule spiegelt die warme Ischämiezeit bei Leichenspendern für beide Gruppen wider. In der LFS-Gruppe betrug sie  $39 \pm 17$  Minuten und in der AFS-Gruppe  $29 \pm 3$  Minuten. Beide Säulen zeigen eine vergleichbare Dauer der warmen Ischämiezeit.

Die Säulen vier und fünf zeigen die kalten Ischämiezeiten bei Lebend- beziehungsweise Leichenspenden für beide Gruppen. Zwischen den Gruppen „large for size“ und „acceptable for size“ zeigt sich kein statistischer Unterschied.

Die kalte Ischämiezeit nach einer Lebendspende betrug für die LFS-Gruppe  $226 \pm 83$  Minuten und für die AFS-Gruppe  $200 \pm 45$  Minuten. Wenn man nun jedoch die kalte Ischämiezeit zwischen den Lebend- und Leichenspenden für beide Gruppen miteinander vergleicht, zeigt sich ein signifikanter Unterschied.

Die Dauer der kalten Ischämiezeit bei Split- oder Vollorganen, also bei Leichenspenden, beträgt für die LFS-Gruppe  $498 \pm 57$  Minuten und für die AFS-Gruppe  $525 \pm 47$  Minuten. Wie schon an den Zahlen zu erkennen ist, beträgt die kalte Ischämiezeit bei Leichenspenden mehr als das Doppelte.



**Abbildung 6: Vergleich der LFS- und AFS-Gruppen bezogen auf Operationszeit (OPZ), warme Ischämiezeit bei Lebend- (WIZ LS) und Kadaverspendern (WIZ KS) und kalte Ischämiezeit bei Lebend- (KIZ LS) und Kadaverspendern (KIZ KS)**

## 4.2. Frühe Komplikationen

Sämtliche Komplikationen, die im Kapitel „3.8. Mögliche Komplikationen“ aufgelistet und bei den Ergebnissen sowie in der Diskussion nicht mehr erwähnt werden, traten bei unserem Patientenkollektiv nicht auf.

In der LFS-Gruppe traten als Frühkomplikation dreimalig Gefäßprobleme auf. Es ereigneten sich zwei Pfortaderthrombosen und eine arterielle Thrombose. Eine Pfortaderthrombose, die nach Lebendspende der Mutter eintrat, konnte in einer erneuten Operation revaskularisiert werden, während die andere, die nach Erhalt eines Vollorgans von einem 12-Monate alten Kind entstand, zu einer Retransplantation führte.

Die arterielle Thrombose trat nach Lebendspende eines Vaters auf und musste retransplantiert werden.

Eine weitere Frühkomplikation der LFS-Gruppe war eine Dünndarmperforation bei einem Kind mit temporärem Bauchdeckenverschluss. Das Kind hatte den links lateralen Leberlappen des Vaters erhalten. Trotz der erneuten Operation zur Übernähung des Darmes konnte der Bauch am 5. postoperativen Tag verschlossen werden.

Nach der Lebendspende einer weiblichen Spenderin erlitt ein Kind eine Zwerchfelllähmung, welche konservativ behandelt werden konnte.

In der AFS-Gruppe ereignete sich als Frühkomplikation nach Lebendspende einer Mutter eine arterielle Thrombose, die eine Retransplantation zur Folge hatte.

Weitere frühe Komplikationen nach Lebendspende einer Mutter waren eine Galleleckage wie auch ein „kinking“ bei demselben Patienten. Das „Kinking“ bezeichnet das Abknicken eines Gefäßes, welches in unserem Fall bei einer Lebervene eintrat. Das Leck in den Gallenwegen ging von einem irregulär angelegten Gallengang am linken Ligamentum triangulare des Transplantates aus. Diese Komplikationen führten zu einer Reoperation, wobei das Galleleck verschlossen und das Transplantat repositioniert wurde, sodass ein problemloser venöser Abfluss gewährleistet werden konnte.

Bei einem anderen Patienten entstand nach kombinierter Transplantation der Segmente II und III und einer Niere von einem Leichenspender ein intraabdominelles Hämatom, welches ebenfalls durch eine Reoperation versorgt wurde.

In der AFS-Gruppe mussten wir den Tod eines Kindes verzeichnen, das nach der Transplantation des links lateralen Segmentes der Mutter aufgrund von Multiorganversagen nach 2 Tagen starb. Hierbei handelt es sich um dasselbe Kind, das unter Punkt 4 bereits erwähnt wird.

Betrachtet man bei den frühen Komplikationen die chirurgischen Eingriffe gesondert, zählt man 4 Reoperationen und 3 Retransplantationen. Betrachtet man die Eingriffe bezüglich der GBWR, zeigt sich, dass aus der Gruppe GBWR  $\geq 4\%$  jeweils zwei Patienten erneut transplantiert und operiert werden mussten. Die Gründe für die Retransplantationen waren die arterielle Thrombose nach der Lebendspende eines Vaters und die Pfortaderthrombose nach dem Erhalt eines Vollorgans. Die Ursachen der Reoperationen waren eine Pfortaderthrombose nach Lebendspende der Mutter und eine Dünndarmperforation nach Lebendspende des Vaters.

In der GBWR  $>4\%$ - Gruppe wurden eine Retransplantation und 2 Reoperationen notwendig. Die Retransplantation musste wegen der arteriellen Thrombose nach der Lebendspende einer Frau durchgeführt werden. Die eine Reoperation nach Lebendspende der Mutter geschah aufgrund der Galleleckage und des „Kinkings“, die andere aufgrund eines intraabdominellen Hämatoms nach Leichenspende von Leber und Niere.

#### **4.3. Späte Komplikationen**

In der LFS-Gruppe traten Spätkomplikationen bisher nur nach Lebendspende der Segmente II und III des Vaters auf. Zwei Mal traten späte Pfortaderstenosen auf, einmalig eine EBV-Infektion mit anschließender Abstoßungsreaktion. In der LFS-Gruppe traten keine Galleleckagen auf.

Eine der Pfortaderstenosen konnte durch radiologische Intervention behandelt werden, die andere musste durch eine Operation mit Resektion der Stenose wieder durchgängig gemacht werden.

Die obengenannte EBV-Infektion mit der anschließenden Abstoßungsperiode konnte konservativ behandelt werden.

In der AFS-Gruppe traten bislang keine späten Komplikationen auf.

Sowohl in der LFS- als auch in der AFS-Gruppe wurde bei circa der Hälfte der

Patienten die Immunsuppression in den ersten Monaten verändert. Dies geschah entweder wegen einer Abstoßungsperiode oder wegen einer zu geringen intestinalen Aufnahme des Cyclosporins A. Dieser Calcineurin-Inhibitor wurde dann durch Tacrolimus (Prograf®) ersetzt.

In Tabelle 4 sind alle Komplikationen bezogen auf den Schweregrad als Vergleich der beiden Gruppen LFS und AFS zusammengefasst. Die Einteilung erfolgte nach der Clavien Klassifikation. Die Grad I- Komplikationen nach Clavien sind in der Tabelle nicht aufgeführt (ND), da sie nach einer Transplantation zu erwarten sind und somit nicht als Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf definiert werden können.

**Tabelle 4: Klassifikation der Komplikationen nach Clavien für LFS- und AFS- Gruppe (42)**

Grad	Definition	Beispiel	LFS (23)	AFS (17)
<b>I</b>	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)		ND	ND
<b>II</b>	Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen	EBV-infektionen, Abstoßungen	1 (4,3 %)	2 (11,7%)
<b>III</b>	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist	Pfortaderstenose (spät), Galleleckage		
<b>IIIa</b>	Intervention ohne Vollnarkose	Pfortaderstenose (spät), Galleleckage, Zwerchfelllähmung	1 (4,3%)	
<b>IIIb</b>	Intervention mit Vollnarkose	Pfortaderstenose (spät), Galleleckage, Dünndarmperforation	2 (8,7%)	3 (17,6%)
<b>IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen			
<b>IVa</b>	Versagen eines Organs	Retransplantation	2 (8,7%)	1 (5,9%)
<b>IVb</b>	Versagen mehrerer Organe			1 (5,9%)
<b>V</b>	Tod durch Komplikation hervorgerufen	Tod		1 (5,9%)

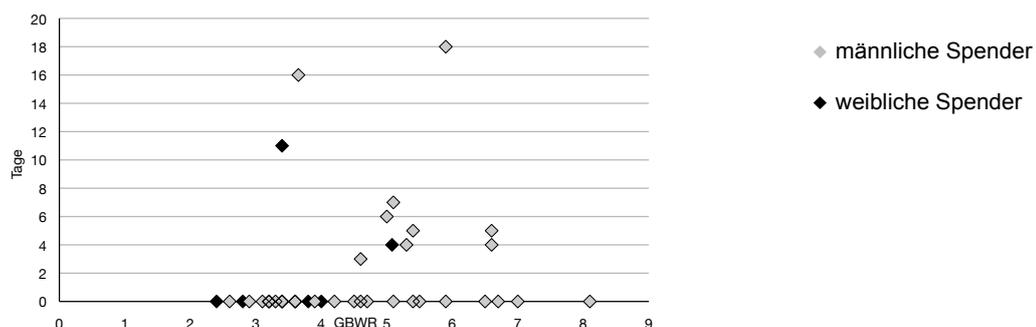
#### 4.4. Temporärer Bauchdeckenverschluss

In unserem Patientenkollektiv war der temporäre Bauchdeckenverschluss mit einer Silikonfolie 11 Mal bei insgesamt 39 Patienten nötig. Dies entspricht 28%. Die 11 Fälle des temporären Bauchdeckenverschlusses setzten sich aus einer „reduced size“- Spende von einem männlichen Leichenspender, zwei linkslateralen Segmenten bei Lebendspenden der Mütter und acht linkslateralen Segmenten bei Lebendspenden der Väter zusammen.

Abbildung 7 trägt die Anzahl der Tage bis zum endgültigen Bauchdeckenverschluss in Abhängigkeit von der GBWR auf. Zudem wurde das Geschlecht unterschieden (◆ = männliche Spender, ◆ = weibliche Spender). Sie zeigt, dass die GBWR in keinem Zusammenhang zur Anzahl der Tage bis zum vollständigen Bauchdeckenverschluss steht. Selbst bei einer GBWR von > 8% war es möglich, die Bauchdecke direkt nach der Operation zu verschließen.

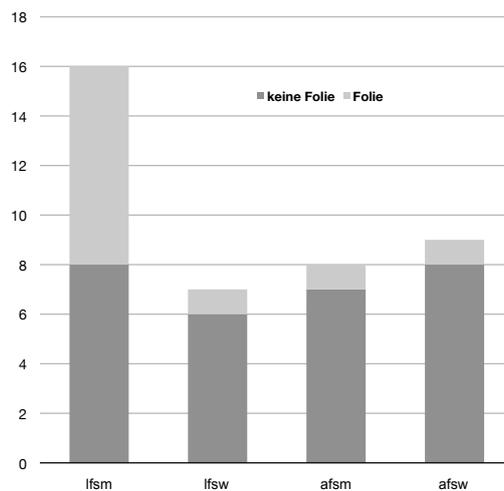
Allerdings ist es auffällig, dass wohl weniger die GBWR als vielmehr das Geschlecht des Spenders für die Dauer des offenen Bauches verantwortlich zu sein scheint. In neun Fällen war es das Transplantat eines Mannes, das den temporären Bauchdeckenverschluss verursachte und nur in zwei Fällen die Transplantate der weiblichen Spender.

In der Regel konnte der Bauch nach 3 – 7 Tagen problemlos verschlossen werden, nur bei einem Kind mit einer frühen Pfortaderthrombose und Retransplantation trat eine massive Sepsis mit einem generalisierten Ödem auf. In diesem Fall konnte die Bauchdecke erst am 18. Tag verschlossen werden, was jedoch auf das Ödem und nicht auf das Transplantat zurückzuführen ist. Auch in diesem Fall war der Spender männlich und das Transplantat lag in der LFS-Gruppe.



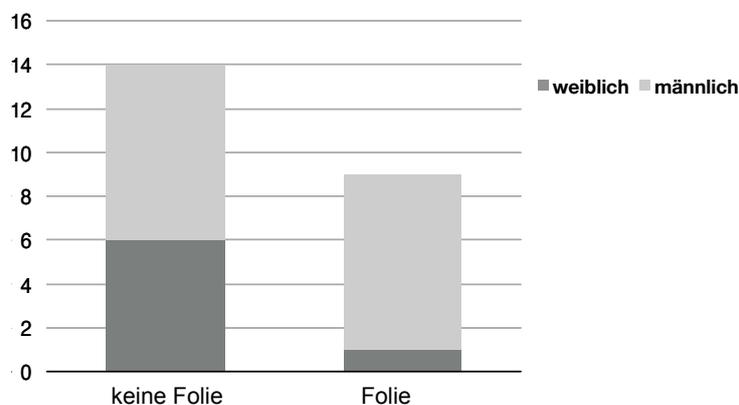
**Abbildung 7: Zusammenhang zwischen GBWR, Tagen bis zum endgültigen Bauchdeckenverschluss und Geschlecht des Spenders**

Diese geschlechtsspezifische Auffälligkeit bezüglich des temporären Bauchdeckenverschlusses haben wir weiter analysiert. Dazu schlüsselten wir die Verteilung der eingesetzten Silikonfolien für die beiden Gruppen LFS und AFS in die Geschlechter der Spender auf. Der größte Anteil der Folienimplantation wurde bei den männlichen Spendern der LFS-Gruppe erkennbar. Die restlichen Gruppen, also männliche und weibliche Spender in der AFS-Gruppe und die weiblichen Spender der LFS-Gruppe erbrachten keine Unterschiede. (siehe Abbildung 8)



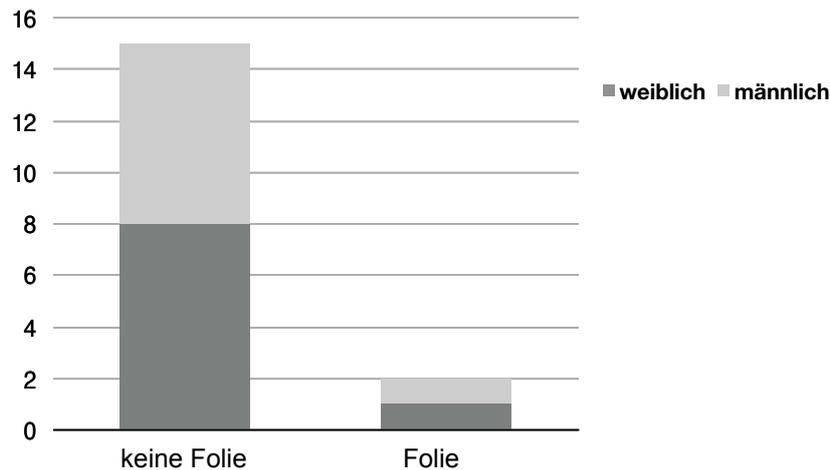
**Abbildung 8: Zusammenhang des temporären Bauchdeckenverschlusses mit der GBWR (LFS und AFS) und dem Geschlecht (m = männlich, w = weiblich)**

In der **LFS-Gruppe** (siehe Abbildung 9) betrug die Häufigkeit der Folienimplantation zum temporären Bauchdeckenverschluss 39% (9 von 23 Patienten). Die Dauer bis zum endgültigen Verschluss variierte von 3 bis 7 Tagen. Auch hier sticht erneut hervor, dass von 9 Fällen 8 der Spender männlich waren.



**Abbildung 9: Häufigkeit des temporären Bauchdeckenverschlusses in der LFS-Gruppe in Abhängigkeit vom Geschlecht**

In der **AFS-Gruppe** (siehe Abbildung 10) trat nur bei 12,5 %, also in 2 von 16 Fällen die Notwendigkeit eines temporären Bauchdeckenverschlusses auf. Die Bauchdecken konnten bei diesen Patienten am 11. und 16. Tag nach der Transplantation geschlossen werden. Hier zeigte sich keine Relevanz des Geschlechts, denn bei diesen Kasus waren es sowohl ein männlicher Spender als auch eine weibliche Spenderin.



**Abbildung 10: Häufigkeit des temporären Bauchdeckenverschlusses in der AFS-Gruppe in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Angesichts der Auffälligkeit, dass von 11 temporären Bauchdeckenverschlüssen 9 der Transplantate von Männern stammten, entschieden wir uns eine retrospektive Analyse zu machen. Hierzu wurden die CT-Aufnahmen der Spender herausgesucht, die ursprünglich zur Ermittlung des Lebervolumens dienten. In den Aufnahmen wurde der ventro-dorsale Durchmesser der potentiellen Transplantate vermessen. Die Ergebnisse zeigten, dass die männlichen Spender die größte „Organdicke“ aufwiesen (siehe Abbildung 11). In der retrospektiven Analyse konnten aufgrund von nicht vorhandenen Daten insgesamt nur 26 Patienten berücksichtigt werden, davon 17 Männer und 9 Frauen. Alle davon hatten als Lebendspender einen Teil ihres Organs vergeben. Eine statistische Auswertung bezogen auf den primären und temporären Bauchdeckenverschluss konnte aufgrund zu vieler fehlender Variablen nicht erfolgen.

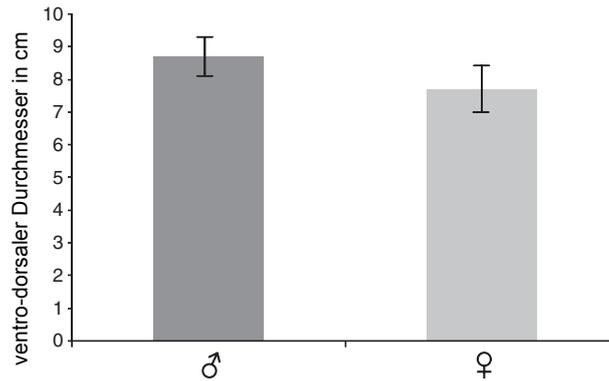


Abbildung 11: Vergleich des ventro-dorsalen Durchmessers bei Männern und Frauen

#### 4.5. Liegedauer und Intensivaufenthalt

Auch bezüglich des Krankenhausaufenthaltes untersuchten wir die Unterschiede zwischen der LFS- und AFS- Gruppe (siehe Abbildung 12). Die durchschnittliche Dauer des Intensivaufenthaltes zeigte sich mit  $14 \pm 6$  Tagen in der LFS- Gruppe und mit  $13 \pm 6$  Tagen in der AFS- Gruppe. Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug für die LFS-Gruppe  $32 \pm 19$  Tage, für die AFS-Gruppe waren es  $31 \pm 14$  Tage. Die Dauer des Aufenthaltes im Krankenhaus und auf der Intensivstation zeigte zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede ( $P \leq 0,05$ ).

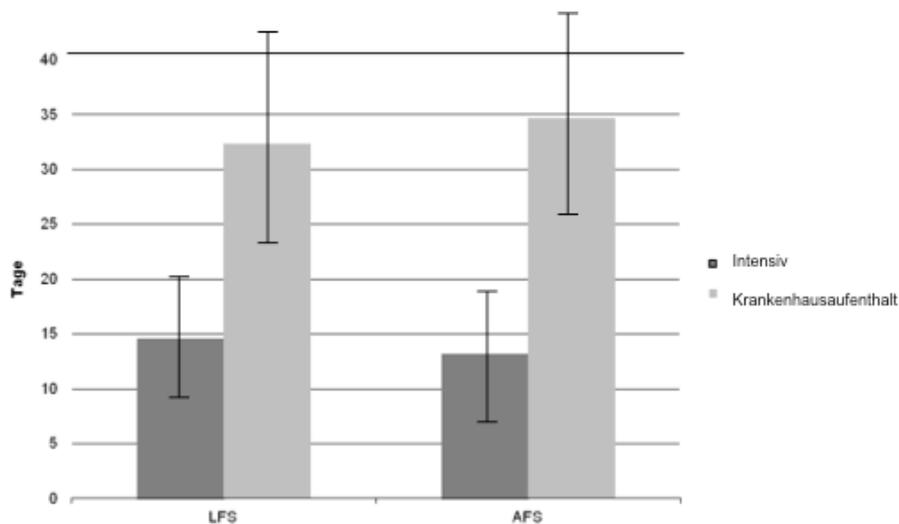


Abbildung 12: Vergleich der LFS- und AFS- Gruppe bezogen auf die Dauer des Intensivaufenthaltes und des stationären Aufenthaltes

## 5. Diskussion

Das größte Problem der Lebertransplantationen bei Säuglingen stellen die „large for size“- Transplantate dar. Die Graft Body Weight Ratio beschreibt das Verhältnis von Organgewicht zum Körpergewicht. In vielen Zentren wird ab einem GBWR von >4% eine Größenreduktion des Organs vorgenommen oder es wird sofort entschieden einen temporären Bauchdeckenverschluss anzulegen. (12) Daher haben wir für diese Arbeit den cutoff von >4% für die Definition „large for size“ gewählt.

Zu Beginn der pädiatrischen Lebertransplantationen kam es angesichts der großen Transplantate zu vielen Komplikationen. Diese reichten von schwerwiegenden Gefäßproblemen über frühe Transplantatverluste bis hin zu Transplantatnekrosen (pathologischer Zelluntergang). Sie entstanden durch den direkten Druck auf das Leberparenchym, welcher beim primären Bauchdeckenverschluss aufgebaut wurde. (43–46) Deshalb wurde angenommen, dass eine Verkleinerung des Transplantates auch die bestehende Problematik minimieren könnte. (47–50)

Es gibt viele Forschungsgruppen, die sich mit Reduktion des links lateralen Lebersegmentes auf Monosegmente beschäftigen.

De Santibañes et al. (51) waren im Jahre 2000 die ersten, die eine pädiatrische monosegmentale Transplantation beschrieben. Sie nutzen ein Lebersegment, das in situ von einem Lebendspender entnommen wurde. Sie veröffentlichten zwei Fälle über Kinder unter 7 kg Körpergewicht, bei denen das Segment II verwendet wurde.

Noujaim et al. (52) berichteten über eine Studie mit 15 Patienten, die unter 5 kg wogen. Sie verwendeten zwei monosegmentale Transplantate (Segment II) von Leichenspendern, bei denen Segment III im sogenannten „back table“- Verfahren reseziert wurde. D.h., das bereits entnommene Organ wurde an einem separaten sterilen Tisch außerhalb des Spenderkörpers in der Größe verringert.

Auch wenn es nur zwei Fälle waren, in denen das Segment II der Leber verkleinert wurde, berichtet die Veröffentlichung von de Santibañes et al. bei 100 % der Interventionen biliäre Komplikationen, wohingegen bei Noujaim et al. keine biliären Komplikationen auftraten.

Neben de Santibañes et al. verkleinerten auch Srinivasan et al. und Kasahara et al. das links laterale Lebersegment in situ während der Entnahme am Spender. Bei Srinivasan et al. traten keine vaskulären oder biliären Komplikationen auf,

wohingegen Kasahara et al. über gefäßbedingte Komplikationen berichten.  
(48,51,53)

Noujaim et al, Strong et al. und Mentha et al. favorisierten die Reduktion zum Monosegment im „back-table“- Verfahren. Bei diesen Forschungsgruppen zeigten sich keine biliären Komplikationen. (52,54,55)

Die wenigen Beispiele der Reduktion auf Segment II machen es allerdings schwer einen Schluss über die Rate der Komplikationen im Gegensatz zur Reduktion auf Segment III zu ziehen. (48,53,54,56)

Eine Galleleckage wurde bei unserem Patientenkollektiv nur einmalig in der AFS-Gruppe verzeichnet. In diesem Fall war die biliodigestive Anastomose intakt, jedoch kam es zu einer Leckage aus einem aberrierenden Gallengang, der bei der Primäroperation übersehen wurde. Wir sind der Meinung, dass die Verringerung des links lateralen Leberlappens zu einem Monosegment zu vermehrten Gallenleckagen führen könnte. Die Reduktion der links lateralen Segmente auf entweder Segment II oder III hat zur Folge, dass eine größere Schnittfläche entsteht. Durch die Verkleinerung entsteht also einerseits ein Resektionsrand zum rechten Leberlappen und zusätzlich auch noch eine Schnittfläche zwischen Segment II und III. Die vergrößerte Resektionsfläche bringt somit auch mehr angeschnittene Gallengänge mit sich, die wiederum häufiger zu Leckagen führen können. Kasahara et al. berichteten 2003 in ihrer Veröffentlichung „Living-donor liver transplantation with monosegments“ über eine Inzidenz der Galleleckagen von 20%. Unsere Inzidenz lag bei 2,43%. (50)

An der Kyoto Universität in Japan publizierten Kasahara et al. viele Artikel im Bezug auf die Transplantatgröße und auf monosegmentale Transplantate. Diese Forschungsgruppe teilte die GBWR wie folgt ein: XS (GBWR < 0,8%), S (GBWR < 1%), M (GBWR < 3%), L (GBWR < 5%) und XL (GBWR ≥ 5%). Sie setzte ihre Grenze für monosegmentale Transplantate auf eine GBWR von > 4 %, die zuvor in der präoperativen volumenberechnenden CT-Untersuchung ermittelt wurde. (57)

1999 zeigten die Ergebnisse von Kiuchi und Kasahara et al., dass sowohl „small for size“- als auch „large for size“- Transplantate ihre Nachteile hatten. Die Nutzung von

„small for size“- Transplantaten (GBWR < 1%) führte zu einem geringeren Transplantatüberleben, was vermutlich durch erhöhte Parenchymschäden und verminderte Metabolisierungs- und Synthesefähigkeit des transplantierten Organs zu Stande kam. Die „large for size“- Transplantate brachten hingegen anatomische und immunologische Nachteile mit sich. Kiuchi et al. berichteten über eine höhere Rate von gefäßbedingten Komplikationen im Gegensatz zu den „small for size“- Transplantaten, jedoch war die Gesamtsumme der vaskulären Erschwernisse gering. Ebenso ereigneten sich in der LFS- Gruppe häufiger akute Abstoßungsreaktionen im ersten Monat nach der Transplantation. Dies wird dadurch erklärt, dass ein größeres Organ mehr fremde Antigene mit sich bringt und dadurch eine größere Wahrscheinlichkeit besteht, dass der Empfänger das Organ abstößt. Trotz der beschriebenen Komplikationen, die nur in wenigen Fällen beobachtet wurden, sind die Nachteile der „large for size“- Transplantate nicht annähernd so ausgeprägt wie die der „small for size“- Transplantate bei Erwachsenen. (13)

Kasahara et al. (2003) hatten die meisten Erfahrungen mit monosegmentalen Lebertransplantationen, vor allem mit Segment III, gemacht und waren die ersten, die die monosegmentale Lebertransplantation mit Segment III in einem geplanten Ablauf umsetzten und die Vorteile beleuchteten. Sie berichteten über 14 Patienten zwischen September 2000 und November 2002, die 13 Male Segment III und einmalig Segment II erhalten hatten.

Die Ergebnisse zeigten, dass auch bei monosegmentalen Transplantationen diverse Komplikationen wie Transplantatabstoßungen, Todesfälle, Thrombosen, und vor allem Gallenproblematiken in Erscheinung traten. (48)

Unsere Ergebnisse hingegen zeigen, dass bei der Verwendung des gesamten linkslateralen Segmentes solche Komplikationen nicht zwangsläufig auftreten müssen. Die Rate unserer vaskulären Probleme bei Kindern unter 10 Kilogramm ist vergleichbar mit der Rate von schwereren Kindern, die folglich meist eine geringere GBWR aufweisen.

In der LFS- Gruppe hatten wir zwei Retransplantationen im Gegensatz zur AFS- Gruppe mit nur einer. Allerdings trat der einzige Todesfall unseres Patientenkollektivs in der AFS-Gruppe auf. Bezogen auf die Gefäßprobleme war die Rate in der LFS- Gruppe geringfügig höher, aber ohne statistische Signifikanz. Dementsprechend

zeigt sich, dass die GBWR keine direkte Korrelation zu nachfolgenden Gefäßproblemen hat. Auch Operationsdauer und Ischämiezeiten zeigten bei den beiden Gruppen kaum Unterschiede, sodass die Frage nach verlängerter Operationsdauer und Ischämiezeit in der LFS-Gruppe guten Gewissens verneint werden kann.

Autoren wie de Santibañes et al. und Mentha et al., die die monosegmentalen Transplantate favorisieren, argumentieren, dass die Nutzung dieser Transplantate bei manchen Kleinkindern einen einfacheren Bauchdeckenverschluss zulassen würde und eine ungenügende Blutversorgung des Transplantates durch Druck auf die Gefäße verhindern könnte. Ebenso wird postuliert, dass das Risiko von infektiösen Komplikationen bei immunsupprimierten Patienten reduziert werden könnte, wenn synthetische Netze und ein sekundärer Bauchdeckenschluss vermieden werden könnten. (51,55)

Da wir einen temporären Bauchdeckenverschluss auch schon bei geringstem Platzmangel favorisierten, traten bei uns nie Probleme mit Transplantatnekrosen durch zu hohen intraabdominellen Druck auf. Überraschenderweise zeigte sich retrospektiv, dass wir uns vermehrt zur Anlage eines temporären Bauchdeckenverschlusses entschlossen, wenn das Organ von einem männlichen Spender kam. Unsere retrospektive Analyse bestätigte, dass der ventro-dorsale Durchmesser des links lateralen Lebersegmentes bei Männern größer ist als bei Frauen. Allerdings standen uns für diese Analyse nur die Daten von 26 Spendern zur Verfügung, was die Auswertung für die Gruppe, die einen temporären Bauchdeckenverschluss benötigte, unmöglich machte. Das Gewicht des Transplantates und die GBWR zwischen den Geschlechtern der Spender unterschieden sich nicht signifikant. Um eine signifikante Aussage über den geschlechterspezifischen Unterschied der ventro-dorsalen Distanz des links lateralen Leberlappens treffen zu können sind nachfolgende Reihenuntersuchungen nötig.

Weiterhin traten bei unseren Fällen mit temporären Bauchdeckenverschlüssen keine Fälle von Peritonitiden (Bauchfellentzündung) auf. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Wundverband immer aseptisch angelegt wurde. Ebenso konnte der permanente Bauchdeckenverschluss innerhalb weniger Tage

erreicht werden, nachdem die initiale Schwellung des Organs zurückgegangen war und der Gefäßfluss, allem voran die arterielle Versorgung, stabilisiert werden konnte. Kinder, die einen temporären Bauchdeckenverschluss erhielten, wurden postoperativ genauso behandelt, wie die Kinder, deren Bauchdecken sofort verschlossen werden konnten. Trotz der geplanten Reoperation zum weiteren Verschluss des Bauches erfolgte die Extubation so früh wie möglich.

Die Auswertung unserer Ergebnisse lassen bezüglich auf die Fragestellung folgende Schlussfolgerungen zu:

1. Die GBWR hat keinen Einfluss auf die Dauer der Op und die Dauer der warmen Ischämiezeit.
2. Es gibt keine direkte Korrelation der GBWR mit der Dauer des temporären Bauchdeckenverschlusses nur mit der Häufigkeit der Anlage des temporären Bauchdeckenverschlusses.
3. In der LFS Gruppe gab es keine Häufung von biliären, vaskulären oder infektiösen Komplikationen.

Sämtliche im Kapitel „mögliche Komplikationen“ aufgelistete Komplikationen, die in der Diskussion nicht nochmals erwähnt werden, traten am UKSH Kiel nicht auf.

Wir sind der Meinung, dass die Rate der gefäßbedingten Komplikationen durch eine errechnete GBWR, die mit einer präoperativen CT- Volumetrie bestimmte wurde, nicht vorhersagbar ist. Faktoren, die den arteriellen und portalen Fluss viel mehr beeinflussen, als die zuvor errechnete GBWR, sind die Unterschiede der Gefäßanatomie von Spender und Empfänger, das Vorhandensein einer Splenomegalie, einer portalen Hypertension, die hämodynamische Situation und das Vorhandensein einer Aszites zum Zeitpunkt der Operation.

Unsere Auswertung hat einen neuen Risikofaktor für die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit zur Anlage eines temporären Bauchdeckenverschlusses ermitteln können.

Als Ergebnis unserer Befunde zeigt sich, dass möglicherweise die Dicke des Transplantates einen Einfluss auf die Notwendigkeit eines temporären Bauchdeckenverschlusses hat. Diese Vermutung muss jedoch in einer prospektiven Studie weiter analysiert werden. Momentan kann der Mangel des intraabdominellen Raumes jedoch noch nicht vorhergesagt werden. Wir sind der Meinung, dass jeder

einzelne Fall zum Zeitpunkt der Implantation neu bewertet werden muss. Während der Bauchdeckenadaptation besteht die Möglichkeit, den Gefäßfluss mit Duplex-Sonographie direkt zu messen und gegebenenfalls den Bauchdeckenverschluss zu verschieben. Zudem zeigte sich in unseren Fällen, dass die optimale Entfaltung der Arterie erreicht wird, wenn die Arterie intraoperativ in einer elongierten Position gehalten, der Blutdruck erhöht und falls es nötig ist, der Pfortadereinfluss manuell für 5 – 10 Minuten komprimiert werden. Manchmal kann es erforderlich sein, den **Phosphodiesterase-Hemmer Papaverin** als krampflösendes Mittel lokal zu applizieren, damit sich die Spastik in der Muskulatur der Arterie lösen kann. Erst wenn ein optimaler arterieller Fluss gemessen werden kann, darf die Operation fortgesetzt werden.

Nach jedem Bauchdeckenschluss, ganz gleich ob temporär oder primär, führen wir eine abschließende Farbduplex- Sonographie durch, um den Gefäßfluss unter Druck zu messen. Falls zwischen der intraoperativen Messung und der Messung bei geschlossenem Bauch irgendeine Abweichung besteht, wird eine Silikonfolie eingesetzt oder die bereits bestehende vergrößert.

Ein Phänomen, das wir immer noch nicht verstehen, ist die Anpassung der Lebergröße an den Körper des Empfängers. Sie führt innerhalb kürzester Zeit dazu, dass sich die Leber - und somit auch der intraabdominelle Druck – verkleinert. Daher kann auch die Größe der Folie schnell verkleinert und der endgültige Bauchdeckenverschluss zügig herbeigeführt werden.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Säuglingen keine Notwendigkeit für die Verwendung monosegmentaler oder verkleinerter Transplantate besteht, wenn eine optimale Operationstechnik von einem erfahrenen Lebertransplantations- Chirurgen durchgeführt wird. Zudem kann ein intra- und postoperatives Farbduplex-Protokoll sofortige Gefäßprobleme identifizieren, welche in den meisten Fällen bei der initialen Operation noch behoben werden können.

Obwohl die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen wie intraabdominelle Infektionen, Wundinfektionen und Adhäsionen, die zu einer späten Sepsis führen können, bei einem sekundären Bauchdeckenverschluss höher ist, traten diese Komplikationen bei unseren Patienten nicht auf. Sogar unter Immunsuppression waren abdominelle Infektionen selten, wenn die Patienten während der Operation Gaben von Antibiotika erhielten und die Wunden aseptisch behandelt wurden.

Da wir keine monosegmentalen Transplantationen durchführen, können wir nur annehmen, dass berichtete Komplikationen wie Galleleckage und späte Stenosen (51) mehr negative Auswirkungen haben, als das erhöhte Risiko abdomineller Infektionen nach einem temporären Bauchdeckenverschluss.

Da allerdings nach der Verkleinerung der Transplantatgröße (13) ein primärer Bauchdeckenverschluss noch nicht einmal garantiert werden kann, sehen wir keinen überzeugenden Vorteil der Transplantatverkleinerung.

## 6. Zusammenfassung

Der Mangel an Organspendern für Kinder, die eine Lebertransplantation benötigen, führte zu einer erhöhten Anzahl von Split-Leber-Verfahren und Lebendspenden. Für Fälle, bei denen die Transplantation des links lateralen Lebersegmentes (nach Couinaud II + III) zu einer „large for size“- Situation führte – mit einer geschätzten Graft Body Weight Ratio von  $> 4\%$  - wurde die monosegmentale Lebertransplantation entwickelt. Dies bringt jedoch Komplikationen mit sich, da durch die Resektion eine vergrößerte parenchymale Oberfläche entsteht, die zum erhöhten Risiko von Galleleckagen und suboptimalen Gefäßflüssen führen kann.

Die Universitätsklinik Kiel nutzte ausschließlich links laterale Lebertransplantate von Lebendspendern oder Split-Organen. Ein temporärer Bauchdeckenschluss wurde bei Fällen mit einem erhöhten intraabdominellen Druck angewendet.

Wir berichten über 41 Kinderlebertransplantationen bei 38 Kindern  $\leq 10$  kg Körpergewicht. In diesem Patientenkollektiv gab es 23 Fälle mit einer GBWR  $\geq 4\%$  und 15 Fälle mit einer GBWR  $< 4\%$ . Es zeigte sich kein statistischer Unterschied in Bezug auf die biliären oder vaskulären Komplikationen. Trotz einer höheren Rate von temporären Bauchdeckenverschlüssen bei einer GBWR  $> 4\%$ , zeigte sich keine höhere Rate von intraabdominellen Infektionen. Insgesamt war das Überleben der Patienten und der Transplantate in beiden Gruppen exzellent (ein Tod, drei Retransplantationen).

Wir stellten fest, dass der ventro-dorsale Durchmesser der Transplantate eine größere Relevanz im Bezug auf eine potentielle Transplantatnekrose zu haben scheint als die eigentliche Größe des Transplantates selbst.

Schlussendlich postulieren unsere Ergebnisse, dass die Nutzung von monosegmentalen Transplantaten unnötig zu sein scheint, wenn die Transplantation

des links lateralen Segmentes von einem erfahrenen fächerübergreifenden Operationsteam durchgeführt und der temporäre Bauchdeckenverschluss in Fällen von erhöhtem intraabdominellem Druck bevorzugt wird.

---

**Literaturverzeichnis**

1. Walter J, Burdelski M, Bröring DC. Chances and risks in living donor liver transplantation. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008 Feb;105(6):101–7.
2. Deutsche Stiftung für Organspende und Transplantation. *Organspende und Transplantation in Deutschland 2009*. Transplantation. Frankfurt/Main; 2010. p. 41 – 44.
3. Chakravarty Dilip K, Lee W, Chen Y, Jan Y, Lee P. *PELD Score. Liver Transplantation*. 1st ed. Mumbai: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2010. p. 25–6.
4. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery*. 1984;95(3):367–70.
5. Houssin D, Soubrane O, Boillot O, Dousset B, Ozier Y, Devictor D, et al. Orthotopic liver transplantation with a reduced-size graft: an ideal compromise in pediatrics? *Surgery*. 1992 May;111(5):532–42.
6. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet*. 1989;2(21):497.
7. Emre S. Living-donor liver transplantation in children. *Pediatric transplantation*. 2002 Feb;6(1):43–6.
8. Henne-Bruns D, Dürig M, Kremer B. *Duale Reihe Chirurgie. Chirurgie*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 488.
9. Chakravarty Dilip K, Lee W, Chen Y, Jan Y, Lee P. *Graft Volume Estimation. Liver transplantation*. 1st ed. Mumbai: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2010. p. 54–5.
10. Chakravarty Dilip K, Lee W, Chen Y, Jan Y, Lee P. *Liver Transplantation. Liver Transplantation*. 1st ed. Mumbai: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2010. p. 54–5.
11. Florman S, Miller CM. Live donor liver transplantation. *Liver transplantation. Wiley Online Library*; 2006;12(4):499–510.
12. Shirouzu Y, Ohya Y, Hayashida S, Yoshii T, Asonuma K, Inomata Y. Reduction of left-lateral segment from living donors for liver transplantation in infants weighing less than 7 kg: technical aspects and outcome. *Pediatric transplantation*. 2010 Sep 1;14(6):709–14.
13. Enne M, Pacheco-Moreira L, Balbi E, Cerqueira A, Santalucia G, Martinho JM. Liver transplantation with monosegments. Technical aspects and outcome: a meta-analysis. *Liver Transplantation*. 2005 May;11(5):564–9.
14. Dancygier H. *Klinische Hepatologie*. 1st ed. Springer Verlag; 2003. p. 381 – 383.
15. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;9.

16. Reinhardt D. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 7th ed. Springer Verlag; 2003. p. 1014.
17. Starzl TE, Reyes J, Tzakis A, Miele L, Todo S, Gordon R. Liver transplantation for polycystic liver disease. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960). 1990 May;125(5):575–7.
18. Koletzko B. Polyzystische Nierenerkrankungen. Kinder- und Jugendmedizin. 13th ed. 2007. p. 460 – 461.
19. Fuchs J. Lebertumoren. Solide Tumoren im Kindesalter. 2012. p. 245–6.
20. Rodeck B, Zimmer K-P. Alagille Syndrom. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. 1st ed. Springer Verlag; 2008. p. 354 – 356.
21. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. Journal of Medical Genetics. 1997;152–7.
22. Koletzko B. Gallengangshypoplasie und Alagille-Syndrom. Kinder- und Jugendmedizin. 13th ed. 2007. p. 482 – 483.
23. Müller K, Schwaab E, Coerdts W, Münteferring H, Gonser M. Das Ivemark-Syndrom. Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie. 2003;207.
24. Wikipedia. Ivemark-Symptomenkomplex [Internet]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Ivemark-Symptomenkomplex>
25. Koletzko B. Progressive familiäre intrahepatische Cholestase. Kinder- und Jugendmedizin. 2007. p. 449.
26. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Orphanet journal of rare diseases. 2009 Jan;4:1.
27. Carrillo-Carrasco N, Venditti C. Propionic Acidemia. GeneReviews™. University of Washington, Seattle; 2012 May 17;
28. Arcas-Bellas JJ, Arévalo-Ludeña J, Lourdes Oñate M, Aranzubia M, Alvarez-Rementería R, Muñoz-Alameda L. General Anesthesia in an Adult Female with Propionic Acidemia: Anesthetic Considerations. Minerva anesthesiologica. 2012 Oct 22;
29. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, Karaki C, Kakiuchi T, Shigeta T, et al. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia . Pediatr Transplant. 2012;16(3).
30. Koletzko B. Alpha 1 - Antitrypsinmangel. Kinder- und Jugendmedizin. 13th ed. 2007. p. 449 – 450.
31. Herold G. Lebererkrankungen. Innere Medizin. 2011. p. 534.
32. Reiser M, Kuhn F, Debus J. Duale Reihe Radiologie. 2nd ed. Stuttgart: Thieme Verlag Stuttgart; 2006. p. 82.
33. Braun F, Gerken G, Broering D. Living donor liver transplantation. Standard protocol for living donors. Der Gastroenterologe. 2009;(4):516.
34. Charité, Berlin. Technik der Lebendspende-Lebertransplantation.

35. Broering D, Kim J-S, Mueller T, Fischer L, Ganschow R, Bicak T, et al. One Hundred Thirty-Two Consecutive Pediatric Liver Transplants Without Hospital Mortality. *Annals of Surgery*. 2004 Dec;240(6):1002–12.
36. Broering D, Sterneck M, Rogiers X. Living donor liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2003;38:119.
37. Machens HG, Ringe B, Ziemer G, Pichlmayr R. A new procedure for abdominal wound closure after pediatric liver transplantation: the “sandwich” technique. *Surgery*. 1994 Feb;115(2):255–6.
38. Charité, Berlin. Komplikationen nach Lebertransplantation. 2009.
39. Uniklinikum, Saarland, Chirurgie. Komplikationen nach Lebertransplantation. Transplantation.
40. Longerich T, Schirmacher P. General aspects and pitfalls in liver transplant pathology. *Clinical transplantation*. 2006 Jan;20 Suppl 1:60–8.
41. Dammann MW, Lang H, Maldonado-Lopez E, Zöpf T, Malagó M, Broelsch C. Therapie von Gallelecks nach Leberresektionen. German Medical Science Kongress. 2006;
42. Clavien P-A, Camargo CAJ, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and Classification of Negative Outcomes in Solid Organ Transplantation. *Annals of surgery*. 1994;220(2):109–20.
43. Colombani PM, Cigarroa FG, Schwarz K, Wise B, Maley WE, Klein a S. Liver transplantation in infants younger than 1 year of age. *Annals of surgery*. 1996 Jun;223(6):658–62.
44. Cacciarelli TV, Esquivel CO, Moore DH, Cox KL, Berquist WE, Concepcion W, et al. Factors affecting survival after orthotopic liver transplantation in infants. *Transplantation*. 1997 Jul 27;64(2):242–8.
45. Saing H, Fan S, Chan K, Lo C. Liver transplantation in infants. *Journal of pediatric surgery*. Elsevier; 1999;34(11):1721–4.
46. Iglesias J, López J a, Ortega J, Roqueta J, Asensio M, Margarit C. Liver transplantation in infants weighing under 7 kilograms: management and outcome of PICU. *Pediatric transplantation*. 2004 Jun;8(3):228–32.
47. Kasahara M, Fukuda A, Yokoyama S, Sato S, Tanaka H, Kuroda T, et al. Living donor liver transplantation with hyperreduced left lateral segments. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008 Aug;43(8):1575–8.
48. Kasahara M. Monosegmental living donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2003 Jun;35(4):1425–6.
49. Kasahara M, Kiuchi T, Haga H, Al. E. Monosegmental living-donor liver transplantation for infantile hepatic hemangioendothelioma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2003 Jul;38(7):1108–11.
50. Kasahara M, Kaihara S, Oike F, Ito T, Fujimoto Y, Ogura Y, et al. Living-donor

- liver transplantation with monosegments. *Transplantation*. 2003 Aug 27;76(4):694–6.
51. de Santibañes E, McCormack L, Mattera J, Pekolj J, Sívori J, Beskow A, et al. Partial left lateral segment transplant from a living donor. *Liver Transplantation*. 2000 Jan;6(1):108–12.
  52. Noujaim H, Mayer DA, Buckles JA, et al. Techniques for and outcome of liver transplantation in neonates and infants weighing up to 5 kilograms. *Journal of Pediatric Surgery*. 2002 Feb;37(2):159–64.
  53. Srinivasan P, Vilca-Melendez H, Muiesan P, Prachalias A, Heaton ND, Rela M. Liver transplantation with monosegments. *Surgery*. 1999;126(1):10–2.
  54. Strong R, Lynch S, Yamanaka J, Kawamoto S, Pillay P, Ong TH. Monosegmental liver transplantation. *Surgery*. 1995;118(5):904–6.
  55. Mentha G, Belli D, Berner M, Rouge JC, Bugmann P, Morel P, et al. Monosegmental liver transplantation from an adult to an infant. *Transplantation*. 1996 Oct 27;62(8):1176–8.
  56. Enne M, Pacheco-Moreira L, Cerqueira A. Liver transplantation with monosegment from a living donor. *Transplantation*. 2004;8(2):189.
  57. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*. 1999 Jan 27;67(2):321–7.

## Danksagung

Diese Arbeit ist unter Mitwirken vieler liebenswerter Menschen entstanden, denen ich an dieser Stelle herzlichst danken möchte. Es war nicht immer einfach, aber gerade dann hatte es meine Doktormutter und Betreuerin PD Dr. Maren Schulze im Gefühl mir motivierende Anstöße zu geben. Ich danke ihr sehr für die fortwährende, motivierende Betreuung, ihre Geduld, ihre Anregungen und Korrekturen, ihre wertvollen Ratschläge und die zwischenmenschlichen Gespräche. Ich hätte mir keine bessere Doktormutter wünschen können.

Weitere fachliche Hilfe kam von PD Dr. Bettina Dreßke, die mir bei der Akquirierung der Daten so tatkräftig unter die Arme griff und von Dr. Martina Kohl, die mir stundenlang ihren Computer und die Daten der Kinder zur Verfügung stellte und rasend schnell auf sämtliche Fragen und Bitten reagierte.

Außerdem geht auch ein herzlicher Dank an Jan Borggreffe, der für mich alle vorhandenen CTs nochmals ausmaß und mir bei radiologischen Fragen sofort verständliche Antworten lieferte.

Als seelische Unterstützung stand mir meine Freundin Ulla Donandt stets zur Seite, die die Arbeit immer wieder auf Textfluss und Verständnis überprüfte und mich motivierte, wenn kein anderer es konnte. Ebenso möchte ich es nicht versäumen meiner Tante Heidi Schwentek, die meine Arbeit gründlichst auf Rechtschreib- und Kommafehler prüfte und meinen Schwestern zu danken, die mit schönen Nachrichten und langen Gesprächen sehr zur Aufmunterung und zum Ansporn beitrugen.

Zuletzt geht mein tiefster Dank an meine Eltern, die diese Arbeit so oft lesen mussten und sich dennoch über jede neue Seite mit mir freuten. Ohne sie wäre mir weder das Medizinstudium noch diese Arbeit vergönnt gewesen. Ich bin überglücklich solche Eltern zu haben und hoffe, dass diese Arbeit den elterlichen Stolz krönt und ich somit einen kleinen Teil von dem zurückgeben kann, was sie mir all die Jahre gegeben haben. Mama, Papa, ihr seid die Besten!

## Lebenslauf

---

### Persönliche Daten

---

Geburtsdatum	17. Februar 1984
Geburtsort	Aschaffenburg
Familienstand	Ledig

---

### Studium

---

04/2008 – 06/2012	<i>Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Kiel</i> Studium der Humanmedizin 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2005 – 09/2007	<i>Georg-August-Universität Göttingen Göttingen</i> Studium der Humanmedizin 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

---

### Promotion

---

Seit 06/2010	<i>Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Kiel</i> Thema: <i>„Der Einfluss der Graft Body Weight Ratio auf Komplikationen nach Lebertransplantationen bei Kindern unter 10 kg Körpergewicht“ (Betreuer: PD. Dr. Schulze)</i>
--------------	---

---

### Veröffentlichungen

---

05/2011	<i>Paper: „Implications for the usage of the left lateral liver graft for infants £10 kg, irrespective of a large-for-size situation – are monosegmental grafts redundant?“</i> Veröffentlich in „Transplant International“  Erhältlich im Internet unter: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1432-2277.2011.01277.x/asset/j.1432-2277.2011.01277.x.pdf?v=1&amp;t=h9h2aps1&amp;s=e16d1199a9bbfc273f7a811f20635d7cbacdee0c">http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1432-2277.2011.01277.x/asset/j.1432-2277.2011.01277.x.pdf?v=1&amp;t=h9h2aps1&amp;s=e16d1199a9bbfc273f7a811f20635d7cbacdee0c</a>
---------	--

---

**Praktisches Jahr**

---

10/2011 – 01/2012	<i>Städtisches Krankenhaus Kiel GmbH Kiel Chirurgie</i>
06/2011 – 10/2011	<i>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Kiel Radiologie</i>
02/2011 – 06/2011	<i>Luzerner Kantonsspital Wolhusen Innere Medizin</i>

---

**Famulaturen**

---

08/2010 – 09/2010	<i>Gemeinschaftspraxis Anästhesie Dres. Pabst, Klockemann, Clausen und Koelemann-Schmidt Schwentinental Anästhesie</i>
03/2010	<i>Gemeinschaftspraxis Gynäkologie Dres. A. Henze und W. Zink Aschaffenburg Innere Medizin</i>
02/2010 – 03/2010	<i>Gemeinschaftspraxis Pulmologie Dres. M. Rolke und P. Rückert Aschaffenburg Innere Medizin</i>
03/2009	<i>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Kiel Dermatologie</i>
10/2007 – 11/2007	<i>Kreiskrankenhaus Alzenau-Wasserlos Wasserlos Chirurgie</i>

---

**Praktika**

---

06/2005 – 07/2005	<i>Kreiskrankenhaus Alzenau-Wasserlos Wasserlos Pflegepraktikum</i>
05/2005	<i>Zahnarztpraxis Dr. N.V. Deinzer Aschaffenburg Orientierungspraktikum</i>
2/2005 – 3/2005	<i>Kreiskrankenhaus Alzenau-Wasserlos Wasserlos Pflegepraktikum</i>

07/2004                      *Kreiskrankenhaus Alzenau-Wasserlos*  
*Wasserlos*  
*Pflegepraktikum*

---

**Praktische Erfahrungen**

---

10/2009 – 09/2010            *Augenarzt-Zentrum Eckernförde*  
*Eckernförde*  
*Anästhesie-Assistenz*

08/2004 – 04/2005            *DRK-Kreisverband Mainz-Bingen e.V.*  
*Mainz*  
*Ausbildung zur Rettungssanitäterin*

---

**Auslandsaufenthalte**

---

07/2003 – 06/2004            *Work & Travel*  
*Australien*

---

**Schulbildung**

---

06/2003                      *Alfred-Delp-Schule*  
*Dieburg*  
*Allgemeine Hochschulreife*