

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie
(Kommissar. Direktor Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Gallengangskomplikationen und Gallenganganastomosenstenosen
nach orthotopen Lebertransplantationen -
Retrospektive Untersuchung von 220 Lebertransplantationen
der Universitätsmedizin Göttingen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Michael Sobotta
aus Kattowitz

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Schwörer

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Müller-Dornieden

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2016

	Seite
Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Historische Aspekte der Lebertransplantation	1
1.2 Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation	2
1.3 Technik der Lebertransplantation	5
1.4 Komplikationen nach Lebertransplantation	8
2. Zielsetzung der Arbeit	10
3. Methoden	12
3.1 Datenerfassung, -erhebung und -umgang	12
3.2 Statistische Auswertung	12
4. Patienten	14
4.1 Präoperative Charakteristika der Empfänger in 222 Fällen orthotoper Lebertransplantationen	14
4.1.1 Einteilung der Fälle	14
4.1.2 Transplantatbezogene Einteilung	15
4.1.3 Geschlechts- und Altersverteilung der Empfänger	16
4.1.4 Blutgruppenverteilung der Empfänger	17
4.1.5 Body Mass Index der Empfänger	18
4.1.6 Zugrundeliegende Hepatopathien der Empfänger	19

4.1.6.1	Leberzirrhose	19
4.1.6.2	Lebermalignome	20
4.1.6.3	Weitere Hepatopathien	21
4.1.7	Hepatopathie-assoziierte Begleitsymptome und Begleitdiagnosen der Empfänger	22
4.1.8	Weitere Begleiterkrankungen der Empfänger	22
4.1.9	Interventionelle Eingriffe und Voroperationen der Empfänger	23
4.1.10	Präoperative Pharmakotherapie der Empfänger	24
4.2	Spendercharakteristika	25
4.2.1	Geschlechts-, Altersverteilung und Body Mass Index der Spender	25
4.2.2	Todesursachen der Spender	26
4.2.3	Blutgruppenverteilung der Spender	28
4.2.4	Infektionsstatus der Spender	30
4.3	Peri- und postoperative Datenlage	31
4.3.1	Ischämiezeiten der transplantierten Lebern	31
4.3.2	Schnitt-Naht-Zeit	32
4.3.3	Technik der biliären Anastomosen	33
4.3.4	Blutungskomplikationen	34
4.3.5	Intensivmedizinische Behandlungsdauer nach Lebertransplantation	34
4.3.6	Invasive Beatmungsdauer nach Lebertransplantation	35
4.4	Postoperative Pharmakotherapie nach Lebertransplantation	36
4.4.1	Postoperative Katecholamintherapie	36
4.4.2	Postoperative Immunsuppression	38
4.4.3	Postoperative begleitende Pharmakotherapie	39
4.4.4	Postoperative Antibiotikatherapie	40
5.	Ergebnisse	42
5.1	Allgemeines	42
5.2	Gallengangskomplikationen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens	42

5.3	Diagnostik der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen	48
5.4	Therapie der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen	49
5.5	Gallengangskomplikationen in Abhängigkeit von präoperativen Parametern	49
5.5.1	Geschlecht der Empfänger und Geschlechtermatching	49
5.5.2	Blutgruppe der Empfänger und Blutgruppenmatching	53
5.5.3	Vorerkrankungen und Begleitsymptome der Empfänger	56
5.5.3.1	Leberzirrhose	56
5.5.3.2	Portale Hypertonie	57
5.5.3.3	Aszites	58
5.5.3.4	Eingriffe am biliären und portalvenösen System	59
5.5.3.5	Koronare Herzkrankheit	60
5.5.3.6	Diabetes mellitus	61
5.5.3.7	Arterieller Hypertonus	61
5.5.4	Präoperative Pharmakotherapie der Empfänger	62
5.5.4.1	Allgemeines	62
5.5.4.2	Präoperative Therapie mit Betablockern	62
5.5.4.3	Präoperative Therapie mit ACE-Hemmern	63
5.5.4.4	Präoperative Therapie mit Kalziumantagonisten	64
5.5.5	Präoperativer Body Mass Index der Empfänger und Spender	65
5.6	Gallengangskomplikationen in Abhängigkeit von intraoperativen Parametern	67
5.6.1	Technik der biliären Anastomosen	67
5.6.1.1	Allgemeines	67
5.6.1.2	End-zu-End-Anastomose	67
5.6.1.3	Biliodigestive Anastomose	68
5.6.1.4	T-Drain	68
5.6.2	Blutungskomplikationen	69
5.6.3	Ischämiezeiten der transplantierten Lebern	70

5.6.4	Schnitt-Naht-Zeit	71
5.6.5	Operationsteam	71
5.7	Gallengangskomplikationen in Abhängigkeit von postoperativen Parametern	72
5.7.1	Intensivmedizinische Behandlungsdauer nach Lebertransplantation	72
5.7.2	Invasive Beatmungsdauer nach Lebertransplantation	73
5.7.3	Postoperative Pharmakotherapie	75
5.7.3.1	Postoperative Katecholamintherapie	75
5.7.3.2	Postoperative Antibiotikatherapie	78
5.7.3.3	Postoperative Immunsuppression	80
5.7.3.4	Postoperative antihypertensive Pharmakotherapie	82
5.7.4	Postoperative Cytomegalievirusreinfektion	84
5.8	Postoperative Laborparameter	85
5.8.1	Verlauf der Asparat-Aminotransferase nach Lebertransplantation	87
5.8.2	Verlauf der Alanin-Aminotransferase nach Lebertransplantation	88
5.8.3	Verlauf der alkalischen Phosphatase nach Lebertransplantation	89
5.8.4	Verlauf der γ -Glutamyl-Transferase nach Lebertransplantation	90
5.8.5	Verlauf des Bilirubins (gesamt) nach Lebertransplantation	91
5.8.6	Verlauf des Hämoglobins nach Lebertransplantation	92
6.	Diskussion	93
7.	Zusammenfassung	118
8.	Literaturverzeichnis	120

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
Art.	arteriell
AST	Asparat-Aminotransferase
AT	Angiotensin
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
β	Beta
CMV	Cytomegalievirus
dl	Deziliter
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
et al.	et alii (und andere)
g	Gramm
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HBDV	Hepatitis-B+D-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
IL	Interleukin

ITBL	<i>ischemic type biliary lesion</i>
K ⁺	Kalium(ion)
KI	Konfidenzintervall
LTX	Lebertransplantation
MELD	<i>model of end-stage liver disease</i>
min	Minute
MMP	Matrix-Metalloprotease
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium(ion)
NO	Stickstoffmonoxid
oLTX	orthotope Lebertransplantation
OP	Operation
Rh	Rhesus
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SOD	Dysfunktion des Sphinkter Oddi
Tab.	Tabelle
TIPS	transjugulärer portosystemischer Shunt
U	Einheit (Internationale Einheit)
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
\bar{x}	Mittelwert

Tabellenverzeichnis		Seite
Tabelle 1	Prozentuale Verteilung der angewandten Transplantationsverfahren	15
Tabelle 2	Geschlechterverteilung der Transplantationsfälle	16
Tabelle 3	Blutgruppenverteilung und Rhesusfaktor der Empfänger	17
Tabelle 4	Blutgruppenverteilung der Empfänger aufgestellt nach Geschlecht	18
Tabelle 5	Übersicht über die Häufigkeit Hepatopathie-assoziiertes Begleitsymptome und Begleitdiagnosen, interventioneller Eingriffe und Voroperationen sowie Zivilisationskrankheiten der Empfänger aufgestellt nach Geschlecht	24
Tabelle 6	Präoperative Pharmakotherapie der Empfänger aufgestellt nach Geschlecht	25
Tabelle 7	Übersicht über die Todesursachen der Spender aufgestellt nach Geschlecht	28
Tabelle 8	Blutgruppenverteilung und Rhesusfaktor der Spender	29
Tabelle 9	Blutgruppenverteilung der Spender aufgestellt nach Geschlecht	30
Tabelle 10	Technik der biliären Anastomosen bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Geschlecht	34
Tabelle 11	Invasive Beatmungsdauer lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Geschlecht	36
Tabelle 12	Maximale Dauer der postoperativen Katecholamintherapie bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Geschlecht	37
Tabelle 13	Einsatz der Immunsuppressiva bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Geschlecht	39

Tabelle 14	Postoperative begleitende Pharmakotherapie bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Geschlecht	40
Tabelle 15	Häufigkeit des Einsatzes diagnostischer Mittel in der Sicherung der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten	48
Tabelle 16	Initiale Therapie von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten	49
Tabelle 17	Verteilung von Gallengangskomplikationen bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Geschlecht und Zeitpunkt des Auftretens	50
Tabelle 18	Häufigkeit von geschlechtsgleichen und geschlechtsverschiedenen Lebertransplantationen	51
Tabelle 19	Häufigkeit von blutgruppengleichen und blutgruppenverschiedenen Lebertransplantationen	54
Tabelle 20	Eingriffe am biliären und portalvenösen System lebertransplantierter Patienten aufgestellt nach Zeitpunkt vor Erst- und vor Retransplantation	60
Tabelle 21	Invasive Beatmungsdauer nach erfolgter Lebertransplantation der Patienten aufgestellt nach Geschlecht	74
Tabelle 22	Statistische Auswertung der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach postoperativer Antibiotikatherapie	80
Tabelle 23	Statistische Auswertung der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach postoperativer immunsuppressiver Therapie	81

Abbildungsverzeichnis	Seite	
Abbildung 1	Zeitliche Häufung des Auftretens biliärer Komplikationen nach Lebertransplantationen in Monaten	9
Abbildung 2	Einteilung der Lebertransplantationsfälle	15
Abbildung 3	Alter der Empfänger aufgestellt nach Geschlecht	16
Abbildung 4	Body Mass Index der Empfänger aufgestellt nach Geschlecht	19
Abbildung 5	Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Todesursachen der Spender	27
Abbildung 6	Ischämiezeiten der transplantierten Lebern	32
Abbildung 7	Invasive Beatmungsdauer lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach maximaler Beatmungsdauer	36
Abbildung 8	Dauer der postoperativen Katecholamintherapie bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach maximaler Therapiedauer	38
Abbildung 9	Anwendungshäufigkeit der Antibiotika bei lebertransplantierten Patienten	41
Abbildung 10	Verteilung von Gallengangskomplikationen bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Zeitpunkt des Auftretens	43
Abbildung 11	Verteilung von Gallengangskomplikationen bis vier Wochen nach Transplantation bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Art der Komplikation	44

Abbildung 12	Verteilung von Gallengangskomplikationen zwischen dem 1. und 3. Monat nach Transplantation bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Art der Komplikation	45
Abbildung 13	Verteilung von Gallengangskomplikationen zwischen dem 3. und 6. Monat nach Transplantation bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Art der Komplikation	46
Abbildung 14	Verteilung von Gallengangskomplikationen zwischen dem 6. und 12. Monat nach Transplantation bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Art der Komplikation	47
Abbildung 15	Zusammenfassende Darstellung der Verteilung von Gallengangskomplikationen bei lebertransplantierten Patienten aufgestellt nach Art der Komplikation	48
Abbildung 16	Auftreten von Gallengangskomplikationen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit vom Geschlechtermatching	52
Abbildung 17	Auftreten von Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit vom Geschlechtermatching	52
Abbildung 18	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von Empfängerblutgruppe	55
Abbildung 19	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit vom Blutgruppenmatching	55

Abbildung 20	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von präoperativer Leberzirrhose	57
Abbildung 21	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von präoperativer portaler Hypertonie	58
Abbildung 22	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit vom präoperativen Aszites	59
Abbildung 23	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der präoperativen antihypertensiven Pharmakotherapie, aufgestellt nach pharmakologischen Gruppen	65
Abbildung 24	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit vom präoperativ erhobenen BMI der Empfänger	66
Abbildung 25	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten Abhängigkeit von der Anastomosetechnik	69
Abbildung 26	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von Blutungskomplikationen	70

Abbildung 27	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit vom Operationsteam	72
Abbildung 28	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer	75
Abbildung 29	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der Katecholamintherapie	76
Abbildung 30	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholamintherapie	77
Abbildung 31	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der postoperativen Antibiotikatherapie	79
Abbildung 32	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der postoperativen immunsuppressiven Therapie	82
Abbildung 33	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der postoperativen antihypertensiven Pharmakotherapie	84
Abbildung 34	Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der postoperativen Cytomegalievirusreinfektion	85

Abbildung 35	Gegenüberstellung der Mediane der Asparat-Aminotransferase der lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten	87
Abbildung 36	Gegenüberstellung der Mediane der Alanin-Aminotransferase der lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten	88
Abbildung 37	Gegenüberstellung der Mediane der alkalischen Phosphatase der lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten	89
Abbildung 38	Gegenüberstellung der Mediane der γ -Glutamyl-Transferase der lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten	90
Abbildung 39	Gegenüberstellung der Mediane des Bilirubins (gesamt) der lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten	91
Abbildung 40	Gegenüberstellung der Mediane des Hämoglobins der lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten	92

1. Einleitung

1.1 Historische Aspekte der Lebertransplantation

Eine Vielzahl von Erkrankungen, seien sie genetisch prädisponiert, erworben, systemisch oder lokal auf die Leber und oder ihre Gallengänge beschränkt, kann über die Zeit zu einer zunehmenden Einbuße der Leberfunktion und ihrer Syntheseleistung führen. Häufig rufen die Erkrankungen entzündliche Umbauvorgänge in der Leber hervor, die im Erkrankungsverlauf in eine Fibrosierung der Leber und letztlich eine Leberzirrhose münden können. Der zeitliche Ablauf der kontinuierlichen Einbuße der Leberfunktion und Entwicklung einer Zirrhose kann sich je nach Erkrankung und weiteren patientenabhängigen Parametern sehr unterschiedlich gestalten (Romeo et al. 2008, Argo et al. 2009, Stickel et al. 2011). Sind die konservativen Maßnahmen erschöpft und die aus der Erkrankung resultierenden Störungen der Leberfunktion nicht mehr tolerierbar oder dann auf kurze oder gar lange Sicht nicht mehr mit dem Leben vereinbar, so bietet die Lebertransplantation (LTX) die einzige Möglichkeit eines Organersatzverfahrens (Starzl et al. 1982, National Institutes of Health 1984, Starzl et al. 1984, Walter et al. 2008, Canbay et al. 2011).

Die erste orthotope Lebertransplantation (oLTX) am Menschen wurde im Jahre 1963 durch Thomas E. Starzl in Denver durchgeführt. Nur wenig ermutigend war das Ergebnis des Eingriffs. Der Patient, ein dreijähriges Kind, mit einer angeborenen Gallengangsatresie verstarb noch intraoperativ an den Folgen einer unstillbaren Blutung (Starzl et al. 1963). Zugleich erfolgten weltweit weitere Versuche. Erst 1967 gelang es Starzl, erneut einem Kind erfolgreich eine Leber zu transplantieren. Das Kind überlebte 13 Monate (Starzl et al. 1968). Die erste erfolgreiche Lebertransplantation in Deutschland führte Gütgemann an der Universitätsklinik in Bonn im Jahr 1969 durch. Der Empfänger war ein 30-jähriger Mann mit einem hepatozellulären Karzinom. Er überlebte rund 7 Monate (Gütgemann et al. 1969). Bis zum Jahre 1970 wurden weltweit 109 Lebertransplantationen durchgeführt. Die initialen Überlebensraten lagen im Schnitt bei 8,2% im ersten Jahr und bei 2,2% nach 2 Jahren. In Anbetracht dieser

schlechten Ergebnisse wurde die Transplantation der Leber lediglich als Ultima Ratio bei Ausbleiben jeglicher therapeutischer Möglichkeiten im Falle terminaler Zustände der Lebererkrankungen durchgeführt (Starzl et al. 1968).

Die schlechten Überlebensraten der ersten lebertransplantierten Patienten sind im Wesentlichen auf Abstoßungsreaktionen zurückzuführen. Trotz des seit 1959 zur Verfügung stehenden Purinantagonisten Azathioprin, der Kortikosteroide sowie der Antilymphozyten- und Antithymozytenglobuline, die auch im Bereich der Nierentransplantationen angewendet wurden (Brettschneider und Starzl 1967, Starzl et al. 1967), konnte ein signifikanter Anstieg der Erfolgsquoten erst mit der Einführung von Cyclosporin A erreicht werden. Dieses wurde 1979 erstmalig klinisch eingesetzt (Calne 1979). Hierdurch konnten 1-Jahresüberlebensraten bei oLTX von bis zu 60-70% beobachtet werden, so dass auf der Konsensuskonferenz der amerikanischen „National Institutes of Health“ 1984 die Lebertransplantation als Standardverfahren zur Therapie einer terminalen Leberinsuffizienz anerkannt wurde (National Institutes of Health 1984). Durch den Fortschritt in der Organkonservierung, den operativen Techniken, der Immunsuppression sowie im postoperativen Management können heutzutage 1-Jahresüberlebensraten von lebertransplantierten Patienten von über 90% erreicht werden (European Liver Transplant Registry 2013, Pascher et al. 2013). So konnte sich das Verfahren der Lebertransplantation als Therapiemöglichkeit bis zum heutigen Tage als das Mittel der Wahl für Fälle eines akuten oder chronischen Leberversagens etablieren (Grossman und Millis 2010). Bis zum Jahre 2009 wurden in Deutschland über 16000 Transplantationen durchgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2011). Im Dezember 2013 waren 1534 Patienten aus Deutschland bei Eurotransplant gemeldet und auf der Warteliste zur oLTX (European Liver Transplant Registry 2013).

1.2 Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation

Im Vordergrund der zur Lebertransplantation führenden Erkrankungen in den Eurotransplant-Ländern steht die Leberzirrhose mit 57%, gefolgt von Malignomen der Leber mit 16% und cholestatischen Erkrankungen mit 10%. Zu den häufigsten Ursachen

der Leberzirrhose zählen wiederum Virushepatitiden mit 39%, Alkoholabusus mit 33%, die primär biliären Erkrankungen mit 9% sowie autoimmune Prozesse mit 4% (O'Leary et al. 2008, Varma et al. 2011, European Liver Transplant Registry 2013, Devière et al. 2014).

In Deutschland stellt die Leberzirrhose mit ca. 50% die häufigste Indikation zur Lebertransplantation. In etwa 17% der Fälle erfolgten Lebertransplantationen wegen diverser Malignome. Das akute Leberversagen stellte mit 10% den geringsten Prozentsatz der Indikationen dar. Etwa 23% Fälle entfallen auf cholestatische, immunologische, metabolische und vaskuläre Erkrankungen (European Liver Transplant Registry 2013). Zugleich gehört die alkoholtoxische Leberzirrhose zu den 20 häufigsten Todesursachen der deutschen Bevölkerung (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2011, Statistisches Bundesamt 2011). Lebertransplantationen bei Patienten mit einer Leberzirrhose auf dem Boden eines chronischen Alkoholkonsums werden in Deutschland bis in über der Hälfte der Fälle berichtet (Hartl et al. 2010).

Nach den Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer kann eine Lebertransplantation im Allgemeinen bei nicht rückbildungsfähigen, fortschreitenden und das Leben des Patienten gefährdenden Lebererkrankungen, und wenn keine alternative Behandlungsmethode besteht, indiziert sein und durchgeführt werden. So bestehen die Indikationen nach den Richtlinien der Bundesärztekammer mitunter in Leberzirrhosen unterschiedlicher wie auch unklarer Genese, Tumorerkrankungen der Leber wie dem hepatozellulären Karzinom, cholangiozellulären Karzinom, dem Hepatoblastom, dem Hämangioendotheliom oder Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren, bei der Paracetamol-Intoxikation, viralen Hepatitiden, der adulten polyzystischen Degeneration der Leber, der primären Hyperoxalurie, der zystischen Fibrose, der familiären amyloidotischen Polyneuropathie, dem Budd-Chiari-Syndrom, dem Morbus Osler, dem Morbus Wilson, α -1-Antitrypsinmangel, der primär sklerosierenden Cholangitis, der primär biliären Zirrhose, der sekundär biliären Zirrhose, bei lebensbedrohlichen Lebertraumen und auch bei Verschlechterung der Transplantatfunktion nach erfolgter Transplantation im Sinne einer chronischen Abstoßung (Bundesärztekammer 2008, Bundesärztekammer 2011, Varma et al. 2011). Nahezu für alle der genannten Erkrankungen existieren jedoch gesonderte Kriterien und

Einschränkungen. So gilt z.B. für die postalkoholische Leberzirrhose die Einschränkung, dass der Patient zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Warteliste mindestens 6 Monate alkoholkorent war. Für Lebermalignome muss bei Aufnahme auf die Warteliste wie auch während der Wartezeit auf ein geeignetes Organ ein extrahepatisches Tumorwachstum ausgeschlossen werden (Bundesärztekammer 2008, Bundesärztekammer 2011, Pascher et al. 2013).

Im Allgemeinen können sich nach den Richtlinien der Bundesärztekammer vorübergehende oder anhaltende Kontraindikationen aus allen Befunden und Umständen ergeben, die ein erhebliches Operationsrisiko nach sich ziehen oder den Erfolg der Transplantation gefährden. Als kontraindiziert gelten nach den Richtlinien der Bundesärztekammer wie auch den internationalen Richtlinien Lebertransplantationen bei malignen Tumorerkrankungen in der Vorgeschichte, die nicht länger als 5 Jahre zurück liegen, extrahepatischem Tumorwachstum beim HCC, unkontrollierten systemischen Infektionen, fortgesetztem Alkohol- oder Substanzabusus, schweren kardiopulmonalen Erkrankungen, schweren psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen, einer Noncompliance des Patienten und bei hirntoten Patienten (O'Leary et al. 2008, Bundesärztekammer, Richtlinien zur Organtransplantation 2011, Varma et al 2011).

Zu den relativen Kontraindikationen werden diffuse Thrombosen des portalvenösen Systems, fortgeschrittenes Alter der Empfänger und AIDS gezählt. Wegen ihrer schlechten Prognose werden Cholangiokarzinome zuweilen sowohl unter Indikationen wie auch relativen Kontraindikationen gelistet. Dies trifft insbesondere für fortgeschrittene Tumoren zu (Varma et al. 2011).

Umstritten und teilweise unklar ist der Einsatz der Lebertransplantation zur Behandlung seltener hepatischer Malignitäten wie Metastasen kolorektaler Karzinome und endokriner Pankreastumoren, Cholangiokarzinome, epitheloider Hämangioendotheliome, Hepatoblastome und Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren. Lebertransplantationen zur Therapie dieser wurden mehrfach beschrieben und diskutiert (Pichlmayr et al. 1996, Pichlmayr et al. 1997, Ringe et al. 2001, Consensus Conference 2005). Eine Präzisierung der Indikationsstellung für sie konnte erst durch

größere retrospektive Übersichten möglich gemacht werden (Castaldo und Wright Pinson 2007, Grossman und Millis 2010).

Zur Regelung der Organvergabe wurde in der Bundesrepublik Deutschland und der Eurotransplant Zone seit 2006 das MELD-Score System eingeführt (*model of end-stage liver disease*). Unter Einbeziehung der Werte für Kreatinin, Bilirubin und INR ermöglicht dieses System die Einschätzung der Sterblichkeit der Patienten und folglich eine Vergabe der verfügbaren Organe zuerst an die kränksten Patienten. Hierbei können nach einer speziellen Rechenformel ($10 \times (0,957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin gesamt}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643)$) Scores von 6 bis 40 Punkten erreicht werden. So entspricht einem MELD-Score von 40 Punkten eine 3-Monats-Sterblichkeit von 100% (Kamath et al. 2001, Wiesner et al. 2001).

Die Schwierigkeit der Abbildung klinischer Zustände und Grenzen dieses Systems führten zur Erweiterung um weitere Regelungen und Zusatzkriterien wie Clichy-Kriterien, Kings-College-Kriterien oder die Milan-Kriterien (Mazzaferro et al. 1996, Pascher et al. 2013). Eine Indikation zur Organtransplantation besteht nach den Milan-Kriterien im Falle singulärer Tumore (HCC) von <5 cm oder maximal 2-3 Herden von <3 cm (Mazzaferro et al. 2009). Es werden jedoch auch andere Kriterien propagiert. So besteht eine Indikation zur Transplantation nach den Hangzhou-Kriterien auch für HCC-Größen bis 8 cm oder auch größer 8 cm mit guter histologischer Differenzierung und Serum-Alphafetoprotein <400 ng/dl (Zheng et al. 2008). Letztere Auswahlkriterien haben jedoch in der Bundesrepublik keine Gültigkeit. Die Indikationen zur Lebertransplantation in Hinsicht auf maligne Lebererkrankungen wurden mehrfach beschrieben und diskutiert (Mazzaferro et al. 1996, Pichlmayr et al. 1997, Consensus Conference 2005, Zheng et al. 2008, Xu et al. 2015).

1.3 Technik der Lebertransplantation

Die Lebertransplantation erfolgt über einen als Mercedes-Schnitt bezeichneten Zugang, der von Sir Roy Calne etabliert worden war (Calne und Williams 1968). Dieser erfolgt unterhalb der Rippenbögen nach rechts bis zur Flanke, nach links bis zur

Mamillarlinie und bis zum Xiphoid. Vorab erfolgte Operationen am Abdomen und insbesondere an den Lebergefäßen oder den Gallengängen sowie ausgeprägte Kollateralisierung bei portaler Hypertonie können dabei das operative Vorgehen deutlich erschweren (Land et al. 1996).

Bei der Explantation der Empfängerleber und ferner der Transplantation des Spenderorgans unterscheidet man im Wesentlichen zwei Techniken. Bei der ersten, klassischen Technik, erfolgt die Entnahme der Empfängerleber mitsamt dem dahinter liegenden Abschnitt der V. cava, welcher die Schaffung eines veno-venösen sowie eines porto-systemischen Bypasses vorangeht. Bei der zweiten Technik, die als Piggyback-Technik bezeichnet wird, wird die V. cava in ihrer Kontinuität erhalten, wobei ein extrakorporaler veno-venöser Bypass nicht erforderlich ist (Griffith et al. 1985, Tzakis et al. 1989, Land et al. 1996). Beide Techniken dienen dem Erhalt des venösen Blutrückflusses aus der unteren Körperhälfte zum Herzen während der Explantation der Empfängerleber und der anhepatischen Phase. Die Schaffung des porto-systemischen Bypasses soll darüber hinaus einen intestinalen Blutrückstau verhindern.

Bei dem klassischen Verfahren mit einem veno-venösen sowie einem porto-systemischen Bypass wird in der Regel noch vor der eigentlichen Laparotomie des Empfängers ein Umgehungskreislauf zwischen der V. femoralis und der linksseitigen V. axilaris angelegt. Ein Zugang über eine perkutane Punktion der linksseitigen V. subclavia ist jedoch auch möglich und erspart die Präparation der V. axilaris (Land et al. 1996). Nach Darstellung und Präparation des Leberhilus mit den dort befindlichen Gefäßstrukturen wird das Blut aus der V. portae zusätzlich in den zuvor geschaffenen veno-venösen Bypass eingespeist. So kann das Blut aus der unteren Körperhälfte und aus dem Intestinum mit Hilfe einer Pumpe über die V. axilaris oder v. subclavia in die V. cava superior transportiert werden, während die erkrankte Empfängerleber samt der retrohepatischen V. cava nach sorgfältiger Präparation aller Ligamenta, Gefäß- und Gallengangsstrukturen entnommen wird (Griffith et al. 1985, Land et al. 1996).

Im Fall der Piggyback-Technik erfolgt die Entnahme der erkrankten Leber unter Erhalt der retrohepatischen V. cava und ohne Eröffnung des Retroperitoneums. Hierdurch entfällt die Anlage eines veno-venösen Bypasses. Die Mobilisierung der Leber erfolgt über eine schrittweise Trennung dieser von der retrohepatischen V. cava unter Ligatur

und Durchtrennung der Lebervenen. Zuletzt erfolgt das Absetzen der V. portae, um auch hierbei eine möglichst kurze Stauungszeit der intestinalen Venen einzuhalten (Tzakis et al. 1989). Dieser Technik werden eine bessere hämodynamische Stabilität, ein geringer Bluttransfusionsbedarf und eine kürzere Operationszeiten zugesprochen (Salizzoni et al. 1994, Jovine et al. 1997). Um die Stauung der intestinalen Venen zu vermeiden, kann auch bei der Piggyback-Technik ein zusätzlicher porto-systemischer Bypass geschaffen werden (Belghiti et al. 1995).

Die Organentnahme beginnt in der Regel mit der Darstellung der Strukturen des Leberhilus. Besonderer Aufmerksamkeit bedarf dabei die Durchblutung des Ductus choledochus. Im weiteren Schritt erfolgt die Präparation der V. cava inferior, gefolgt von der Darstellung des retrohepatischen und suprahepatischen Bereichs. Gelegentlich kann dabei eine Durchtrennung des rechten Rippenbogens bzw. eine partielle mediane Sternotomie notwendig werden. Anschließend kann das Organ entnommen werden (Land et al. 1996). Die Implantation der Spenderleber beginnt bei beiden Operationstechniken mit der Anastomosierung der oberen und unteren Hohlvene oder der Lebervenen, gefolgt von Anastomosen der V. portae und A. hepatica sowie zuletzt der Gallengänge. Dabei wird der zuvor etablierte portale Bypass geschlossen (Griffith et al. 1985, Makowka et al. 1988, Tzakis et al. 1989, Belghiti et al. 1995, Land et al. 1996).

Besonderes Augenmerk ist auf die Gallenganganastomosen zu richten. Hinsichtlich der Rekonstruktion und Anastomosierung der Gallenwege haben sich mit zunehmenden Erfahrungen auf dem Gebiet der Lebertransplantation die Choledochodochostomie im Sinne einer End-zu-End- oder Seit-zu-Seit-Anastomose sowie die Roux-en-Y-Choledochojejunostomie immer mehr durchgesetzt (Makowka et al. 1988, Vallera et al. 1995, Land et al. 1996, Scatton et al. 2001, Lladó und Figueras 2004). Während sich letztere besonders für Patienten mit schwierigen Anastomosenverhältnissen bei z.B. signifikanten Kaliberunterschieden zwischen Empfänger- und Spendercholedochus, vorangegangenen Operationen an den Gallengängen oder bei extrahepatischen Gallenganserkrankungen anbietet, stellt eine End-zu-End-Anastomosierung des Ductus choledochus hingegen die Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse und damit die Anastomose der ersten Wahl dar (Land et al. 1996). Eine Seit-zu-Seit-Anastomosierung kann eine breite Choledochodochostomie auch bei sehr kleinkalibrigen Gallengängen

geschaffen werden. Neben einer verbesserten Durchblutung der Anastomosenregion kann hierdurch auch das Risiko einer Anastomosenstenose gesenkt werden (Neuhaus et al. 1994). Zuletzt besteht die Möglichkeit der Anwendung einer T-Drainage, welche mitunter den Erhalt des M. sphinkter Oddi, eine Überwachung der Galleproduktion sowie eine rasche cholangiographische Darstellung der Gallengangs systems möglich macht (Makowka et al. 1988, Scatton et al. 2001, Lladó und Figueras 2004, Sharma et al. 2008).

1.4 Komplikationen nach Lebertransplantation

Die Komplikationen nach oLTX werden prinzipiell in Frühkomplikationen und Spätkomplikationen unterteilt. Zu den Frühkomplikationen werden solche gerechnet, die binnen der ersten 4 Wochen nach Transplantation aufgetreten sind. Zu den Spätkomplikationen werden solche gezählt, die erst nach Ablauf des ersten Monats nach Transplantation aufgetreten sind (Ayoub et al. 2010, Maya et al. 2011). Zu den Frühkomplikationen gehören postoperative Blutungen, die primäre Nicht-Funktion der transplantierten Leber, Infektionen, akute Abstoßungsreaktionen sowie Gefäßkomplikationen, wobei letztere unter den Frühkomplikationen am häufigsten auftreten (Wozney et al. 1986, Mueller et al. 2004, Bekker et al. 2009, Pareja et al. 2010). Zu den häufigsten und bedeutendsten Spätkomplikationen orthotoper Lebertransplantationen gehören Abstoßungsreaktionen sowie ein Wiederauftreten der Grunderkrankung (Jagannath und Kalloo 2002, Guichelaar et al. 2003, Verdonk et al. 2006, Mohan und Karkra 2011).

Biliäre Komplikationen, hier im Vordergrund die Anastomosenstenosen, stellen in der heutigen Zeit die häufigsten Komplikationen nach orthotoper Lebertransplantation dar (Jagannath und Kalloo 2002, Maguire et al. 2002, Guichelaar et al. 2003, Verdonk et al. 2006). Auch diese können in einen Früh- und einen Spättyp unterteilt werden. Frühes Auftreten ist zumeist durch chirurgische Techniken und spätes durch Gefäßkomplikationen bedingt (Thuluvath et al. 2005). Wesentlich seltener treten die *ischemic type biliary lesion* (ITBL), Papillenstenosen und Dysfunktionen des Sphinkter Oddi (SOD) auf (Colonna et al. 1992, Seiler 1999, Testa et al. 2001, Maguire et al. 2002, Patkowski et al.

2003, Liang et al. 2005, Verdonk et al. 2006, Ayoub et al. 2010) (siehe Abb. 1). Über 60% aller Gallengangskomplikationen entstehen innerhalb der ersten 3 Monate nach orthotoper Lebertransplantation (Greif et al. 1994, Seiler 1999, Thuluvath et al. 2005, Scanga und Kowdley 2007).

Das Auftreten von Gallengangskomplikationen wird häufig gefolgt von Organverlust mit konsekutiver Notwendigkeit einer Retransplantation sowie erhöhter Mortalität zwischen 8% und 15% (Guichelaar et al. 2003, Verdonk et al. 2007, Wojcicki et al. 2008).

Neben den organ- und transplantationsbezogenen Komplikationen zählen zu den Spätkomplikationen ebenso systemische Komplikationen wie Niereninsuffizienz, Dyslipidämie, Diabetes mellitus sowie arterieller Hypertonus (Stegall et al. 1995, Kuramitsu et al. 2014).

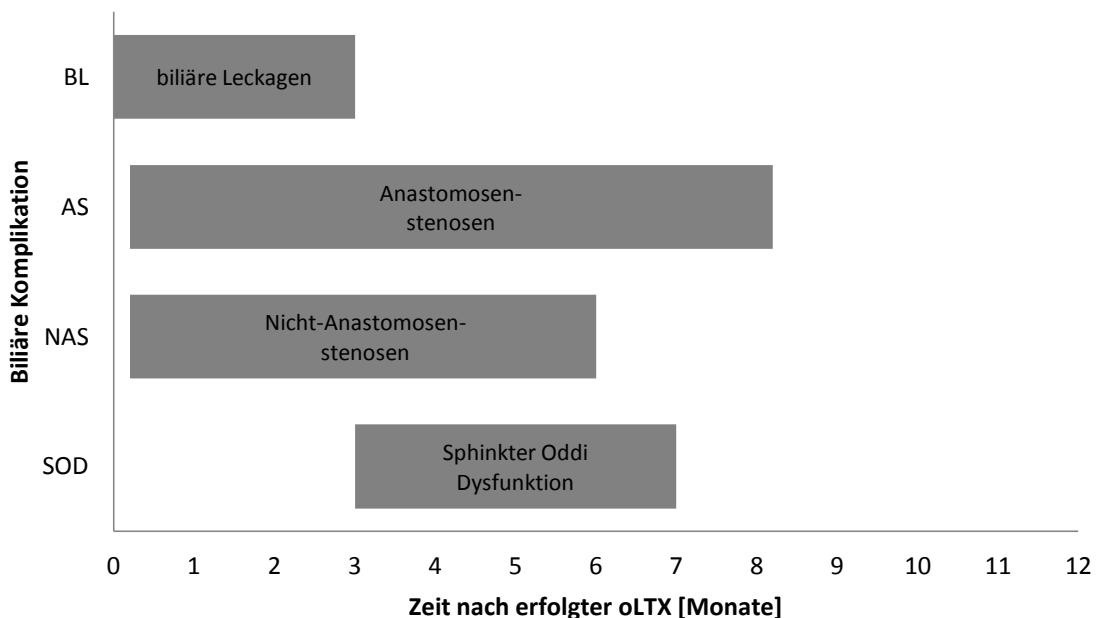


Abb. 1. Zeitliche Häufung des Auftretens biliärer Komplikationen nach Lebertransplantationen in Monaten (BL: biliäre Leckagen, AS: Anastomosenstenosen, NAS: Nicht-Anastomosenstenosen, SOD: Sphinkter Oddi Dysfunktion, oLTX: orthotopie Lebertransplantation) (Scanga und Kowdley 2007)

2. Zielsetzung der Arbeit

Trotz Optimierung chirurgischer Techniken und der Pharmakotherapien stellen biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation ein weiterhin ernst zu nehmendes Problem dar (s. Einleitung).

Vor diesem Hintergrund haben wir die im Zeitraum vom Januar 2005 bis Dezember 2011 an der UMG lebertransplantierten Patienten retrospektiv untersucht.

Zur Abklärung biliärer Komplikationen und der Anastomosenstenosen (Ductus choledochus, biliodigestive Anastomose) erfolgte die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) mit diagnostischer sowie auch therapeutisch-interventioneller Zielsetzung.

Die Häufigkeit biliärer Komplikationen und der Anastomosenstenosen nach erfolgter Lebertransplantation sollte in der vorliegenden Arbeit zu vier definierten Zeitpunkten evaluiert werden (4 Wochen, 3, 6 und 12 Monate nach Lebertransplantation).

Weiterhin sollten in dieser retrospektiven Datenanalyse die Zusammenhänge zwischen Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen und verschiedenen Empfänger- wie auch Spender-assoziierten Parametern untersucht werden. Die zu untersuchenden Parameter wurden in drei Gruppen unterteilt:

a. Präoperative Parameter

- Geschlecht der Spender / der Empfänger
- Blutgruppe der Spender / der Empfänger
- Body-Mass-Index der Spender / der Empfänger
- Vorerkrankungen der Empfänger
 - koronare Herzkrankheit
 - Diabetes mellitus
 - arterieller Hypertonus
 - Vorangegangene Eingriffe am Gallengangssystem
 - Leberzirrhose
 - Aszites
- Präoperative Pharmakotherapie der Empfänger

b. Peri- und intraoperative Parameter

- Geschlechtermatching
- Blutgruppenmatching
- Technik der biliären Anastomose
- Operationsassoziierte Blutungskomplikationen
- Ischämiezeiten der transplantierten Lebern
- Schnitt-Naht-Zeit
- Operationsteam

c. Postoperative Parameter

- Behandlungsdauer auf der Intensivstation
- postoperative invasive Beatmungsdauer
- postoperative Pharmakotherapie der Empfänger
 - o Katecholamintherapie
 - o antibiotische Therapie
 - o Immunsuppression
 - o begleitende Pharmakotherapie
- Cytomegalievirusreinfektion

3. Methoden

3.1 Datenerfassung, -erhebung und -umgang

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 222 Patienten, die an der Universitätsmedizin Göttingen in der Zeit vom 15.01.2005 bis 25.12.2011 eine orthotope Lebertransplantation (oLTX) erhalten haben.

Zur Erfassung der für diese Arbeit relevanten, patientenbezogenen Daten wurde eine Microsoft Excel® 2007 Datenbank erstellt. Die Archivierung und Speicherung der Daten erfolgte unter Wahrung des Datenschutzes auf Medien, die von keinem externen oder öffentlichen Netzwerk zugänglich waren, sodass Dritte und/oder Unbefugte zu keinem Zeitpunkt Zugang zu den Daten erhalten konnten.

Die Erhebung der Daten erfolgte aus archivierten Patientenakten, Arztbriefen und digital gespeicherten Daten der Abteilungen für Viszeralchirurgie, Anästhesiologie sowie Gastroenterologie und Endokrinologie, durch welche die endoskopische Diagnostik und Therapie der Gallengangskomplikationen erfolgte. Ihre primäre Erfassung erfolgte mittels Formblätter. Der Erhebungszeitraum beinhaltete den präoperativen Ausgangsstatus der Patienten, ihren intra- und perioperativen sowie einen zwölfmonatigen postoperativen Verlauf.

3.2 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte zunächst im Sinne einer deskriptiven Statistik unter Zuhilfenahme der mit Microsoft Excel® 2007 erstellten Datenbank. Dadurch konnte in dem ermittelten Patientenkollektiv die Häufigkeit und ggf. Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm SD$) verschiedenster Faktoren und folglich das Kollektiv selbst mit seinen Charakteristika dargestellt werden.

Nachfolgend wurden in den meisten Fällen Gruppen von Patienten mit und ohne einen bestimmten Parameter gebildet und in einem weiteren Schritt die Häufigkeit von

Gallengangskomplikationen und Gallenganganastomosenstenosen innerhalb dieser Gruppen errechnet und mittels prozentualer Darstellung miteinander verglichen.

Die weitere Analyse der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen unter Zuhilfenahme der Statistikprogramme SAS Version 9.3 und STATISTICA nach dem Prinzip der logistischen Regression. Die Verwendung der logistischen Regression ermöglicht im Gegensatz zur linearen Regression die Auswertung des Einflusses multivariabler Daten (prä-, peri- und postoperative Patientendaten) auf eine Zielgröße, die ein binäres Messniveau besitzt (Gallengangskomplikation oder Anastomosenstenose (ja/nein)). Die Auswertung erfolgte nach der Formel:

$$P(Event = ja) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k)}$$

Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit eines positiven Events (Gallengangskomplikation oder Anastomosenstenose = ja) mit vermuteten Prädiktoren und den zugehörigen zu schätzenden Parametern modelliert (Urban 1993). Zunächst wurden univariate logistische Regressionen durchgeführt (d.h. nur eine Einflussgröße wird im Modell analysiert), um prädiktive Einflussgrößen zu identifizieren. Falls ein Faktor nur zwei Ausprägungen besitzt, wurde für die Spalten Estimate, SE und p-Wert eine Referenzkategorie gewählt (in Klammern dargestellt). Die Odds ratio ist dann das Verhältnis aus den Risiken der beiden Kategorien und mit einem Konfidenzintervall von 95% angegeben (Grenzen „KI-upper“ und „KI-lower“). Beispiel: Faktor Geschlecht mit den Kategorien „männlich“ und „weiblich“. Die Odds Ratio ist dann der Quotient aus:

$$Odds Ratio_{Geschlecht} = \frac{\text{Risiko eines Mannes für Gallengangskomplikationen}}{\text{Risiko einer Frau für Gallengangskomplikationen}}$$

Zur Veranschaulichung der großen Datenmengen wurden multiple Abbildungen und Tabellen mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$) sowie Medianen erstellt. Hierdurch konnte die Möglichkeit zum direkten optischen Vergleich gegeben werden. Für eine statistische Signifikanz der Befunde wurden p-Werte $< 0,05$ festgelegt.

4. Patienten

4.1 Präoperative Charakteristika der Empfänger in 222 Fällen orthotoper Lebertransplantationen

4.1.1 Einteilung der Fälle

In der Zeit vom 15. Januar 2005 bis 25. Dezember 2011 erfolgten an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG), bis 2009 Universitätsklinikum Göttingen (UKG), 222 orthotope Lebertransplantationen bei Erwachsenen. Die Gesamtheit aller in dem genannten Zeitraum durchgeführten Lebertransplantationen wird nachfolgend unter dem Begriff "Transplantationsfälle" geführt.

Ersttransplantationen erfolgten in 180/222 Fällen (81,1%). In 42/222 Fällen (18,9%) erfolgten Retransplantationen. Darunter waren 37/222 (16,7%) Zweit- und 5/222 (2,2%) Dritttransplantationen. Fünf der zweitransplantierten Patienten erhielten ihre Ersttransplantation vor dem 15. Januar 2005. In einem Fall erfolgten sowohl die Erst- wie auch die Zweittransplantation vor dem 15. Januar 2005.

Insgesamt sind die 222 orthotopen Lebertransplantationen bei 186 unterschiedlichen Patienten durchgeführt worden (siehe Abb. 2).

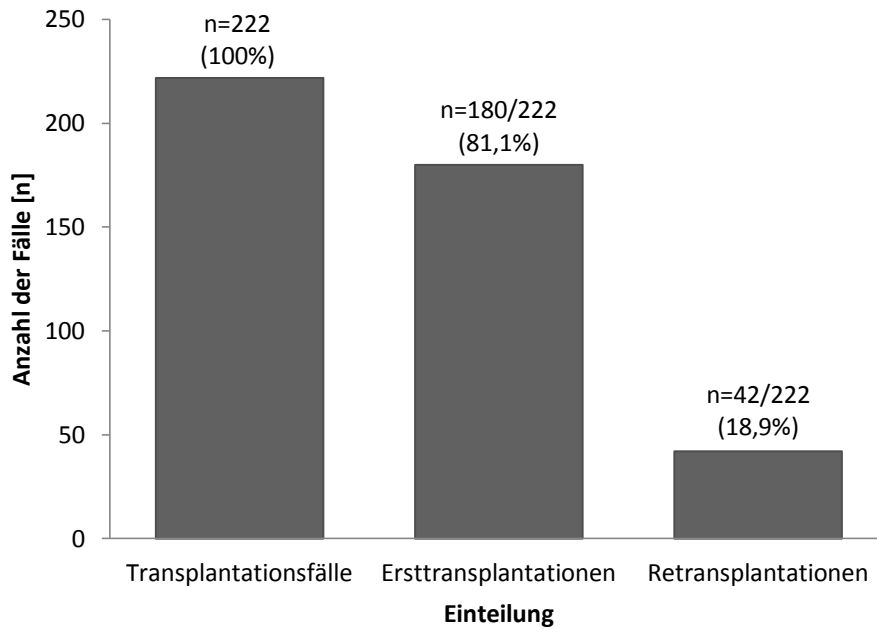


Abb. 2. Einteilung der Lebertransplantationsfälle an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011)

4.1.2 Transplantatbezogene Einteilung

Bezogen auf alle Transplantationsfälle wurde in 203/222 Fällen (91,4%) ein komplettes Organ transplantiert. Leberlebendtransplantationen erfolgten in 7/222 Fällen (3,2%). Darüber hinaus erfolgten 12/222 (5,4%) Split-Lebertransplantationen (siehe Tab. 1).

Tab. 1. Prozentuale Verteilung der angewandten Transplantationsverfahren an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011), (SLTX: Splitlebertransplantationen; LLTX: Leberlebendtransplantationen; KLTX: Komplettlebertransplantationen)

Transplantationsverfahren	Alle Fälle (n=222)	Ersttransplantationen (n=180)	Retransplantationen (n=42)
SLTX	12 (5,4%)	10 (5,5%)	2 (4,8%)
LLTX	7 (3,2%)	7 (3,9%)	0 (0)
KLTX	203 (91,4%)	163 (90,6%)	40 (95,2%)

4.1.3 Geschlechts- und Altersverteilung der Empfänger

Eingeschlossen der Retransplantationen wurden 159/222 (71,6%) Transplantationen bei männlichen und 63/222 (28,4%) bei weiblichen Empfängern durchgeführt.

Das durchschnittliche Alter aller Transplantationsfälle, betrug $55,4 \pm 11,2$ Jahre. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten betrug $54,1 \pm 12,6$ (19 - 72 Jahre). Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag dagegen bei $56 \pm 10,6$ Jahren (28 - 77 Jahre) (siehe Tab 2 und Abb. 3).

Tab. 2. Geschlechterverteilung der Transplantationsfälle an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011)

Geschlecht	Alle Fälle (n=222)	Erst- transplantationen (n=180)	Re- transplantationen (n=42)	Empfänger (n=186)
Frauen	63 (28,4%)	51 (28,3%)	12 (28,6%)	52 (28%)
Männer	159 (71,6%)	129 (71,7%)	30 (71,4%)	134 (72%)

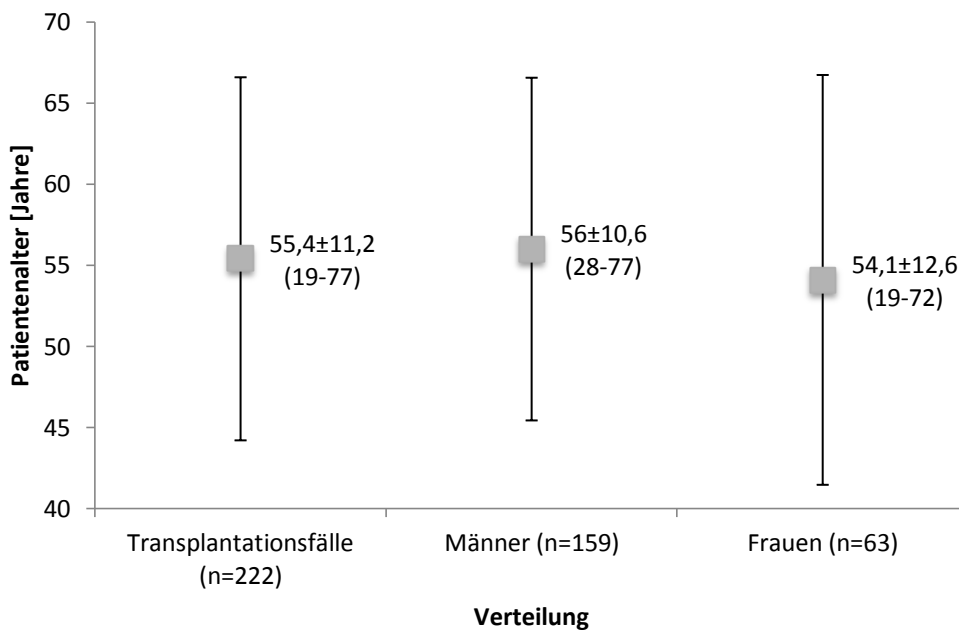


Abb. 3. Alter der Empfänger [Jahre] ($\bar{x} \pm SD$) an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

4.1.4 Blutgruppenverteilung der Empfänger

Die Blutgruppenverteilung der Transplantationsfälle setzt sich wie folgt zusammen: in 71/222 (32%) Fällen lag die Blutgruppe „A1“, in 16/222 (7,2%) die Blutgruppe „A2“, in 44/222 (19,8%) die Blutgruppe „B“, in 10/222 (4,5%) die Blutgruppe „A1B“ und in 1/222 Fall (0,5%) die Blutgruppe „A2B“ vor. 80/222 Fälle (36%) zeigten die Blutgruppe „0“. Damit war die Blutgruppe „0“ am häufigsten vertreten (siehe Tab. 3 und 4).

In den Fällen mit Blutgruppe „A1“ lagen in 61 Fällen Rhesusfaktor-positive und in 10 Fällen negative Befunde vor. Die Fälle mit Blutgruppe „A2“ zeigten in allen Fällen Rhesusfaktor-positive Befunde. Fälle mit der Blutgruppe „B“ wiesen in 41 Fällen Rhesusfaktor-positive und in 3 Fällen negative Befunde auf. In Fällen mit der Blutgruppe „A1B“ fand sich in 8 Fällen ein Rhesusfaktor-positiver und in 2 Fällen ein negativer Befund. Der einzige Fall mit der Blutgruppe „A2B“ zeigte einen Rhesusfaktor-positiven Befund. Die Fälle mit der Blutgruppe „0“ wiesen in 75 Fällen einen positiven und in 5 Fällen einen negativen Rhesusfaktor-Befund auf (siehe Tab. 3).

Tab. 3. Blutgruppenverteilung und Rhesusfaktor der Empfänger an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011), (Rh-Faktor: Rhesusfaktor)

Blutgruppe /Rh-Faktor	"A1" (n=71)	"A2" (n=16)	"B" (n=44)	"A1B" (n=10)	"A2B" (n=1)	"0" (n=80)	Total (n=222)
Rh-positiv	61 (85,9%)	16 (100%)	41 (93,2%)	8 (80%)	1 (100%)	75 (93,8%)	202 (91%)
Rh-negativ	10 (14,1%)	0 (0)	3 (6,8%)	2 (20%)	0 (0)	5 (6,2%)	20 (9%)

Geschlechterspezifisch zeigten 53/159 (33,3%) Männer der Blutgruppe „A1“ in 46 Fällen einen positiven Rhesusfaktor und 7 waren negativ. 14/159 (8,8%) Männer hatten die Blutgruppe „A2“. Sie waren allesamt Rhesusfaktor-positiv. Männer mit der Blutgruppe „B“ (31/159; 19,5%) waren in 29 Fällen Rhesusfaktor-positiv und in 2 Fällen negativ. 5/159 zeigten die Blutgruppe „A1B“ (3,2%) Rhesusfaktor-positiv. In 56/159 Fällen (35,2%) war bei den Männern die Blutgruppe „0“ vertreten. 51 waren Rhesusfaktor-positiv und 5 negativ. Die Blutgruppe „A2B“ war unter den männlichen Transplantationsfällen nicht vertreten.

Unter den weiblichen Transplantationsfällen (n=63) fand sich die Blutgruppe „A1“ bei 18/63 (28,6%) der Fälle, darunter waren 15 Rhesusfaktor-positiv und 3 negativ. Die Blutgruppe „A2“ lag bei 2/63 (3,2%) Frauen vor. Beide Fälle waren Rhesusfaktor-positiv. In 13/63 (20,6%) Fällen wiesen die Patientinnen die Blutgruppe „B“ auf, wobei 12 Rhesusfaktor-positiv waren und 1 negativ. Die Blutgruppe „A1B“ war bei 5/63 (7,9%) Patientinnen vertreten, darunter 3 Mal Rhesusfaktor-positiv und 2 Mal negativ. „A2B“ lag in 1/63 (1,6%) Fall vor und war Rhesusfaktor-positiv. In den verbleibenden 24/63 (38,1%) Fällen lag die Blutgruppe „0“ vor und war jeweils Rhesusfaktor-positiv (siehe Tab. 4).

Tab. 4. Blutgruppenverteilung der Empfänger an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

Blutgruppe	Männer (n=163)	Frauen (n=63)	Gesamt (n=222)
„A1“	53 (33,3%)	18 (28,6%)	71 (32%)
„A2“	14 (8,8%)	2 (3,2%)	16 (7,2%)
„B“	31 (19,5%)	13 (20,6%)	44 (19,8%)
„A1B“	5 (3,2%)	5 (7,9%)	10 (4,5%)
„A2B“	0 (0)	1 (1,6%)	1 (0,5%)
„0“	56 (35,2%)	24 (38,1%)	80 (36%)

4.1.5 Body Mass Index der Empfänger

Unter allen Transplantationsfällen (n=222) fanden sich Werte für den Body Mass Index (BMI; Norm: 18,5-25 kg/m²) zwischen 16,3 und 46,9 kg/m² mit einem Mittelwert von 25,4±4,4 kg/m². Der durchschnittliche BMI der weiblichen Patienten (n=63) lag bei 24,7±5 kg/m² (16,3-46,9 kg/m²). Die männlichen Patienten (n=159) zeigten einen durchschnittlichen BMI von 25,7±4,1 kg/m² (17,2-39,7 kg/m²) (siehe Abb. 4).

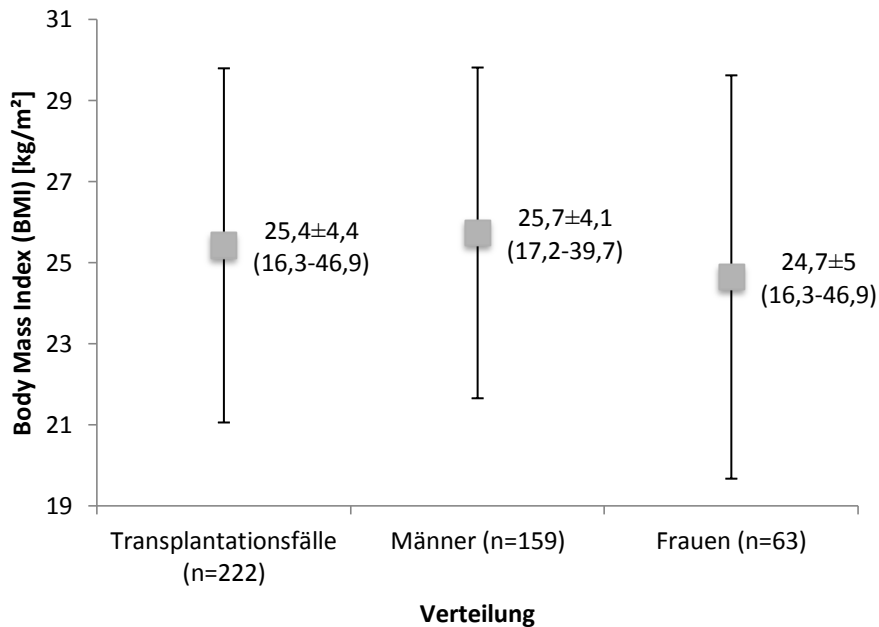


Abb. 4. Body Mass Index (BMI) [kg/m²] (\bar{x} ±SD) der Empfänger an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

4.1.6 Zugrundeliegende Hepatopathien der Empfänger

4.1.6.1 Leberzirrhose

Bei der Mehrzahl der Transplantationsfälle der UMG lag eine Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie vor. Insgesamt fand sich diese in 160/222 (72,1%) Fällen. Die Zirrhose wurde vorab zumeist im Rahmen kombinierter Diagnostik durch Sonographie, Computertomographie, Minilaparoskopie sowie Biopsie gesichert. Aufgestellt nach Geschlecht konnte eine Leberzirrhose in männlichen Empfängern in 121/159 (76,1%) und unter den weiblichen Empfängerinnen in 39/63 (61,9%) Fällen gefunden werden.

In 73/160 (45,6%) der Fälle war die Zirrhose alkoholisch bedingt, konsekutiv waren damit 32,8% aller Transplantationsfälle betroffen. Männer zeigten die postalkoholische Leberzirrhose in 52/159 (32,7%) Fällen und Frauen in 21/63 (33,3%) Fällen. Der Anteil der männlichen Empfänger mit einer postalkoholischen Leberzirrhose an der Gesamtzahl der Transplantationen betrug folglich 23,4% (52/222) und der der weiblichen Empfängerinnen 9,5% (21/222).

In 6/73 (8,2%) Fällen mit einer postalkoholischen Leberzirrhose konnte zugleich eine Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) gefunden werden. In 3/73 (4,1%) Fällen lag gleichzeitig eine Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV) vor. Bei 1/73 (1,4%) Patienten zeigte sich eine kombinierte Infektion mit HBV und HCV.

Eine Assoziation der vorliegenden Leberzirrhosen (n=160) mit einer HBV-Infektion konnte darüber hinaus in 14/160 (8,8%) Fällen gezeigt werden. Eine HCV-Infektion lag in 43/160 (26,9%) der Zirrhosefälle zugrunde. Vier weitere Leberzirrhose-Fälle (4/160; 2,5%) zeigten neben einer HBV-Infektion eine zusätzliche Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV/HBDV). Eine kombinierte HBV+HCV-Infektion konnte in 7/160 (4,4%) der Patienten mit Leberzirrhose nachgewiesen werden. Zusammengefasst lagen Hepatitis-Virusinfektionen in 68/160 (42,5%) der Leberzirrhose-Fälle vor. Dabei waren in 55/68 (80,9%) der Fälle Männer und 13/68 (19,1%) der Fälle Frauen betroffen.

4.1.6.2 Lebermalignome

Unter allen Transplantationsfällen (n=222) fanden sich Malignome in 83/222 (37,4%) Fällen. In 77/222 (34,7%) Fällen konnten ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), in 3/222 (1,4%) Fällen ein proximales cholangiozelluläres Karzinom und in 2/222 (0,9%) Fällen hepatische Metastasen eines neuroendokrinen Pankreastumors gefunden werden. In einem weiteren Fall (1/222; 0,4%) war ein Hämangioepithelkarzinom der Leber zu finden.

Insgesamt fand sich unter den Transplantationsfällen in 81/222 (36,5%) Fällen ein primäres Leberkarzinom. Sie machten 97,6% (81/83) aller gefundenen Malignome aus. Darüber hinaus waren 73/81 (90,1%) der primären Lebermalignome mit einer Leberzirrhose vergesellschaftet.

Betrachtet nach Geschlecht zeigten 16/63 (25,4%) der weiblichen Empfängerinnen Malignome. Bei 15 von ihnen (15/16; 93,8%) lag ein HCC vor. In einem Fall zeigte die Empfängerin hepatische Metastasen eines neuroendokrinen Pankreastumors. Alle Fälle mit einem HCC zeigten zudem eine Leberzirrhose. Bezogen auf alle Patienten mit einem HCC (n=77) fanden sich somit 19,5% (15/77) der HCC-Befunde bei Frauen.

Bei männlichen Empfängern fanden sich Malignome in 67/159 (42,1%). In 62/67 (92,5%) Fällen lag ein HCC vor. In 3/67 (4,5%) Fällen wurde ein proximales cholangiozelluläres Karzinom nachgewiesen. In jeweils 1/67 (1,5%) Fall lagen hepatische Metastasen eines neuroendokrinen Pankreastumors sowie ein Hämangioepithelkarzinom vor. In der Männergruppe zeigten 56/62 (90,3%) HCC-Fälle eine zugleich vorliegende Leberzirrhose. Zudem entfielen 62/77 (80,5%) aller HCC-Befunde auf männliche Empfänger.

4.1.6.3 Weitere Hepatopathien

Weitere Indikationen zur Lebertransplantation waren in 8/222 (3,6%) Transplantationsfällen durch autoimmune Cholangiohepatopathien begründet. Bei vier davon (4/222; 1,8%) handelte es sich um eine primär sklerosierende Cholangitis. Ein Patient (1/222; 0,5%) zeigte eine primär biliäre Zirrhose und 3/222 (1,4%) eine Autoimmunhepatitis.

Speicherkrankheiten wie die Kupfer- und Eisenspeicherkrankheit (Morbus Wilson, Hämochromatose) waren insgesamt bei 7/222 (3,2%) Empfängern gefunden worden. In 3/222 (1,4%) Fällen lag ein Morbus Wilson und in 4/222 (1,8%) Fällen lag eine Hämochromatose vor.

Darüber hinaus wurde in 2/222 (0,9%) Fällen die Transplantation wegen einer Zystenleber vorgenommen worden. In je einem Fall (1/222; 0,5%) erfolgten die Transplantationen wegen eines Budd-Chiari-Syndroms, einer sekundär sklerosierenden Cholangitis sowie einer ischämischer Cholangiopathie.

In 12/222 (5,4%) Fällen erfolgten die Organtransplantationen wegen eines akuten Leberversagens. Drei dieser Fälle (3/222; 1,4%) waren mit einer bereits bekannten, postalkoholischen Leberzirrhose vergesellschaftet. In 3/222 (1,4%) weiteren Fällen war eine fulminante Hepatitis-B-Virusinfektion für das akute Leberversagen verantwortlich. In einem Fall (1/222; 0,5%) entwickelte der Patient das Leberversagen nach Verletzung einer Leberarterie während eines abdominalen Eingriffs. In einem weiteren Fall (1/222;

0,5%) lag ein toxisches Leberversagen bei Intoxikation mit Paracetamol vor. In 4/222 (1,8%) Fällen konnte keine Ursache des akuten Leberversagens gefunden werden.

4.1.7 Hepatopathie-assoziierte Begleitsymptome und Begleitdiagnosen der Empfänger

Unabhängig von der Entität der zu Grunde liegenden Hepatopathien, des Vorhandenseins einer Leberzirrhose oder einer Virushepatitis konnte unter allen Transplantationsfällen (n=222) in 79/222 (35,6%) Fällen Aszites gefunden werden. Dabei waren 23/63 (36,5%) Frauen und 56/159 (35,2%) Männer betroffen. In 124/222 (55,9%) der Empfänger fand sich die Diagnose einer portalen Hypertonie. Von dieser waren 33/63 (52,4%) Frauen und 91/159 (57,2%) Männer betroffen. Eine Pfortaderthrombose lag in 27/222 (12,2%) Fällen vor. Sie war in 7/63 (11,1%) bei Frauen und in 20/159 (12,6%) Fällen bei Männern nachzuweisen. In 112/222 (50,5%) Fällen war die Diagnose von Ösophagusvarizen zu finden. In 24/63 (38,1%) Fällen war sie bei Frauen und in 88/159 (55,3%) Fällen bei Männern präsent. Eine Splenomegalie zeigten 92/222 (41,4%) der Empfänger. Frauen waren davon in 22/63 (34,9%) und Männer in 70/159 (44%) Fällen betroffen (siehe Tab. 5).

4.1.8 Weitere Begleiterkrankungen der Empfänger

Eine koronare Herzkrankheit bzw. eine periphere arterielle Verschlusskrankheit fand sich in 12/222 (5,4%) Fällen. Dabei waren eine Frau (1/63; 1,6%) und 11/159 (6,9%) Männer betroffen. Des Weiteren war ein Diabetes mellitus in 54/222 (24,3%) Fällen unter den Diagnosen der Empfänger zu finden. Von diesem waren 10/63 (15,9%) Frauen und 44/159 (27,7%) Männer betroffen. Ein arterieller Hypertonus konnte bei 96/222 (43,2%) Patienten festgestellt werden. In 28/63 (44,4%) Fällen konnte dieser bei weiblichen und in 68/159 (42,8%) Fällen bei männlichen Patienten nachgewiesen werden (siehe Tab. 5).

4.1.9 Interventionelle Eingriffe und Voroperationen der Empfänger

Zur Evaluierung eventueller anatomischer Veränderungen wurde der Status abdomineller und hepatischer Voroperationen sowie vaskulärer Eingriffe am Pfortadersystem vor der geplanten Lebertransplantation festgehalten.

Es zeigte sich, dass 9/222 (4,1%) Empfänger einen transjugulären portosystemischen Shunt (TIPS) in der Vorgeschichte erhalten haben. Hiervon waren 2/63 (3,2%) Frauen und 7/159 (4,4%) Männer betroffen. In 8/222 (3,6%) Fällen lagen vor der geplanten Transplantation biliodigestive Anastomosen vor. In 7/8 (87,5%) dieser Fälle handelte es sich um bereits transplantierte Patienten. In einem Fall konnte die Indikation auf Grund eines mehrere Jahre zurückliegenden Eingriffs nicht mehr erhoben werden. In allen Fällen handelte es sich um männliche Patienten (8/159; 5%). Sechs der Patienten (6/222; 2,7%) erhielten in der Vorgeschichte eine Leberteilektomie, hiervon waren 2/63 (3,2%) Frauen und 4/159 (2,5%) Männer betroffen. All diese Patienten litten an einem HCC und der Eingriff diente initial einem kurativen Zweck, der Tumorentfernung. Eine vorangegangene ERCP, die jeweils mit einer Papillotomie des Sphinkter Oddi einherging, erfolgte in 21/222 (9,5%) Transplantationsfällen. In insgesamt 11/222 (5%) Fällen erfolgten im Rahmen der ERCP Stentanlagen in den Ductus choledochus zur Sicherung des Galleabflusses. Sieben der vorangegangenen ERCPs (7/180; 3,9%) und 2 der Stentanlagen (2/180; 1,1%) waren in ersttransplantierten Patienten (n=180) gefunden worden. 4/7 (57,1%) dieser ERCPs erfolgten bei einer primär sklerosierenden Cholangitis. In 1/7 (14,3%) Fall lag die Indikation für die Durchführung der ERCP in einer Cholestase bei einem cholangiozellulären Karzinom. In einem weiteren Fall (1/7; 14,3%) war die Indikation durch eine sekundär sklerosierende Cholangitis begründet. Zuletzt in 1/7 (14,3%) der Fälle erfolgte die ERCP zur Abklärung einer unklaren Cholestase. Die genannten Stentanlagen erfolgten im Fall eines cholangiozellulären Karzinoms und im Fall einer primär sklerosierenden Cholangitis. 14 (14/42; 33,3%) der ERCPs und 9 (9/42; 21,4%) der Stentanlagen waren vor anstehender Retransplantation (n=42) durchgeführt worden. In allen Fällen lag die Indikation in einer bereits bestehenden Gallengangskomplikation nach Ersttransplantation (siehe Tab. 5).

Tab. 5. Übersicht über die Häufigkeit Hepatopathie-assoziiierter Begleitsymptome und Begleitdiagnosen, interventioneller Eingriffe und Voroperationen sowie Zivilisationskrankheiten der Empfänger an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht (TIPS: transjugulärer portosystemischer shunt; BDS: biliodigestive Anastomose, KHK: koronare Herzkrankheit, pAVK: peripher arterielle Verschlusskrankheit)

Begleitdiagnose	Männer (n=159)	Frauen (n=63)	Gesamt (n=222)
Aszites	56 (35,2%)	23 (36,5%)	79 (35,6%)
portaler Hypertonus	91 (57,2%)	33 (52,4%)	124 (55,9%)
Pfortaderthrombose	20 (12,6%)	7 (11,1%)	27 (12,2%)
Ösophagusvarizen	88 (55,3%)	24 (38,1%)	112 (50,5%)
Splenomegalie	70 (44%)	22 (34,9%)	92 (41,4%)
TIPS	7 (4,4%)	2 (3,2%)	9 (4,1%)
BDA	8 (5%)	0 (0)	8 (3,6%)
ERCP	13 (8,2%)	8 (12,7%)	21 (9,5%)
Stentanlage	7 (4,4%)	4 (6,3%)	11 (5%)
Leberteilresektion	4 (2,5%)	2 (3,2%)	6 (2,7%)
KHK/pAVK	11 (6,9%)	1 (1,6%)	12 (5,4%)
Diabetes mellitus	44 (27,7%)	10 (15,9%)	54 (24,3%)
art. Hypertonus	68 (42,8%)	28 (44,4%)	96 (43,2%)

4.1.10 Präoperative Pharmakotherapie der Empfänger

In Hinsicht auf den Status der Begleiterkrankungen, die mit einer vaskulären Schädigung einhergehen können und zuvor evaluiert waren, wurde die Vormedikation der transplantierten Patienten erhoben. Dabei wurden insbesondere Antihypertensiva und gerinnungshemmende Mittel berücksichtigt, die eine Veränderung der Mikrozirkulation des Blutes bedingen können.

Bei 91/222 (41%) der Transplantationsfälle wurde eine Vormedikation mit Beta-Blockern gefunden. Darunter fanden sich 24/63 Frauen (38,1%) und 67/159 (42,1%) Männer. Bei 24/222 (10,8%) Fällen erfolgte eine Therapie mit Inhibitoren des *angiotensin converting enzyme* (ACE-Hemmer). In 6/63 (9,5%) Fällen erfolgte die Therapie bei Frauen und in 18/159 (11,3%) Fällen bei Männern. In 29/222 (13,1%) Fällen fand sich eine Medikation mit Kalziumantagonisten, darunter bei 8/63 (12,7%) weiblichen und 21/159 (13,2%) männlichen Patienten. Eine Therapie mit Nitraten konnte in 2/222 (0,9%) Fällen gefunden werden. In beiden Fällen handelte es sich um Männer (2/159; 1,3%). Ebenso wurde in 4/222 (1,8%) Fällen eine Angiotensin-1-Rezeptorblockertherapie (AT1-Blocker) bei Männern gefunden (4/222; 2,5%). In weiteren 4/222 (1,8%) Fällen wurden die Patienten mit Alpha-2-Agonisten behandelt.

Darunter waren 1/63 (1,6%) Frauen und 3/159 (1,9%) Männer. Bei 1/159 (0,6%) männlichen Patienten lag eine Behandlung mit Herzglykosiden vor (1/222; 0,5%). In 8/222 (3,6%) Fällen lag präoperativ eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) vor, wobei es sich in allen Fällen um Männer handelte (8/159; 5%). In 1/222 (0,5%) Fall war der Patient mit Cumarinen behandelt worden. Dabei handelte es sich um eine Frau (1/63; 1,6%). Eine nach Geschlecht aufgestellte Übersicht über die am häufigsten im Einsatz befindlichen pharmakologischen Substanzgruppen ist der Tab. 6 zu entnehmen.

Tab. 6. Präoperative Pharmakotherapie der Empfänger an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht (β -: Beta-, ACE-: *angiotensin converting enzyme*-, AT1-: Angiotensin-1-Rezeptor-)

Pharmaka	Männer (n=159)	Frauen (n=63)	Gesamt (n=222)
β -Blocker	67 (42,1%)	24 (38,1%)	91 (41%)
ACE-Hemmer	18 (11,3%)	6 (9,5%)	24 (10,8%)
Kalziumantagonisten	21 (13,2%)	8 (12,7%)	29 (13,1%)
Nitrate	2 (1,3%)	0 (0)	2 (0,9%)
AT1-Blocker	4 (2,5%)	0 (0)	4 (1,8%)
Alpha-2-Agonisten	3 (1,9%)	1 (1,6%)	4 (1,8%)
Herzglycoside	1 (0,6%)	0 (0)	1 (0,5%)
Acetylsalicylsäure	8 (5%)	0 (0)	8 (3,6%)
Cumarine	0 (0)	1 (1,6%)	1 (0,5%)

4.2 Spendercharakteristika

4.2.1 Geschlechts-, Altersverteilung und Body Mass Index der Spender

Die Erhebung der Spenderdaten erfolgte anhand der Unterlagen von Eurotransplant. Unter den Spendern (n=222) waren 134/222 (60,4%) Männer und 88/222 (39,6%) Frauen. Das Alter der Spender konnte in 221/222 (99,5%) Fällen ermittelt werden. Die Spender waren im Alter von 6 bis 82 Jahren und im Mittel $49,9 \pm 16,5$ Jahre alt (n=221). Die männlichen Spender waren im Alter von 9 bis 82 Jahren und im Mittel $47,9 \pm 17,7$ Jahre alt (n=134). Die weiblichen Spenderinnen waren im Alter von 6 bis 79 Jahren. Im Mittel waren sie $52,8 \pm 14,3$ Jahre alt (n=88).

Der BMI (Norm: 18,5-25 kg/m²) konnte bei 217/222 (97,7%) Spendern ermittelt werden. Dabei fanden sich Werte zwischen 14 und 47 kg/m². Der mittlere BMI-Wert aller Spender (n=222) lag bei 25,5±4 kg/m², der der Frauen (n=88) 24,4±4,5 kg/m² (14-47 kg/m²) und der der Männer (n=134) 25,9±3,5 kg/m² (15-38 kg/m²).

4.2.2 Todesursachen der Spender

Nach den zur Verfügung stehenden Daten von Eurotransplant konnten Lebendspenden in 7/222 (3,2%) gefunden werden. In 215/222 (96,8%) Fällen handelte es sich um Todspenden. Die Lebendspender waren im Durchschnitt 49,7±13,7 Jahre alt (32-73 Jahre). Alle der sieben Leberlebendspender haben den direkten operativen Eingriff wie auch den postoperativen Verlauf ohne Komplikationen überstanden. Das durchschnittliche Alter der Todspender lag bei 50,1±16,6 Jahre alt (6-82 Jahre).

Abzüglich der sieben Leberlebendspenden konnten Todesursachen bei 206 der verbleibenden 215 Leberspendern (206/215; 95,8%) ermittelt werden. So fanden sich der Häufigkeit nach in 60/206 (29,1%) Fällen eine Subarachnoidalblutung, in 43/206 (20,9%) Fällen ein Schädelhirntrauma, in 42/206 (20,4%) Fällen eine intrakranielle Blutung, in 24/206 (11,7%) Fällen ein Apoplex, in 20/206 (9,7%) Fällen ein hypoxischer Hirnschaden, in 7/206 (3,4%) Fällen ein Hirnödem, in je 2/206 (1%) Fällen eine kardiale Todesursache, Subduralhämatome, Basilarvenenthrombosen und Hirntumore sowie jeweils in 1/206 (0,5%) Fall eine nicht näher beschriebene Intoxikation sowie eine Encephalitis (siehe Abb. 5).

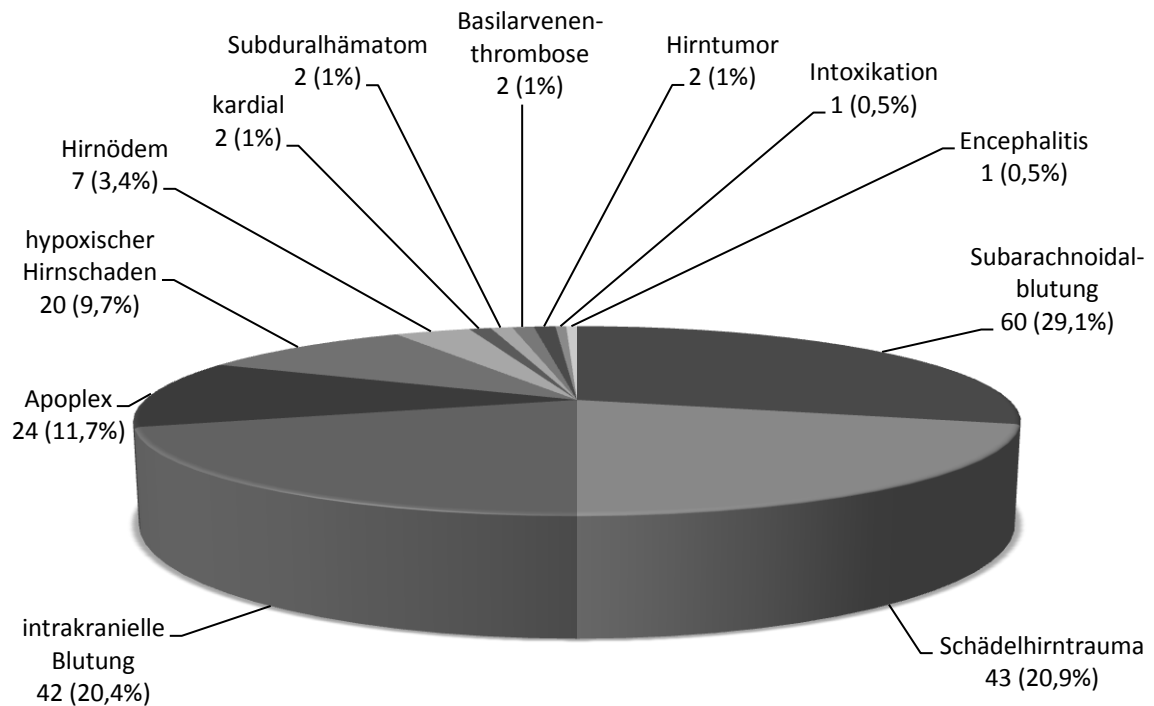


Abb. 5. Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Todesursachen der Spender (UMG 15.01.2005 bis 25.12.2011)

Geschlechterbezogen waren unter den männlichen Spendern 3/134 (2,2%) Leberlebendspender. Unter den weiblichen Spendern erfolgten Leberlebendspenden in 4/88 (4,5%) Fällen.

Unter den restlichen männlichen Spendern (n=131) konnte die Todesursache in 124/131 (94,7%) gefunden werden. Der Häufigkeit nach starben männliche Spender (n=124) in 35/124 (28,2%) Fällen am Schädelhirntrauma. Eine intrakranielle Blutung führte unter ihnen in 26/124 (21%) Fällen zum Tod. Subarachnoidalblutungen waren in 24/124 (19,4%) Fällen die Todesursache. Ein Apoplex führte in 14/124 (11,3%) weiteren Fällen zum Tod. An einem hypoxischen Hirnschaden starben 11/124 (8,9%) der männlichen Spender. Hirnödeme waren in 7/124 (5,6%) Fällen die Todesursache. Zudem waren beide Fälle der Basilarvenenthrombosen wie auch der Hirntumoren bei den männlichen Spendern als Todesursache festgestellt worden (je 2/124; 1,6%). In je einem Fall (1/124; 0,8%) führte ein Subduralhämatom und eine Intoxikation zum Tod. Ebenso in einem Fall war eine kardiale Todesursache gefunden worden.

Eine Todesursache konnte unter den verbleibenden 84 Spenderinnen in 82/84 (97,6%) Fällen ermittelt werden.

Bei 36/82 (43,9%) Spenderinnen wurde eine Subarachnoidalblutung festgestellt. 16/82 (19,5%) Spenderinnen verstarben an einer intrakraniellen Blutung. 10/82 (12,2%) von ihnen hatten einen Apoplex erlitten. In 9/82 (11%) Fällen war ein hypoxischer Hirnschaden und in 8/82 (9,8%) Fällen ein Schädelhirntrauma die Todesursache. Eine Spenderin (1/82; 1,2%) starb am Subduralhämatom. In einem weiteren Fall (1/82; 1,2%) lag eine kardiale Todesursache vor und eine Spenderin (1/82; 1,2%) verstarb an einer Encephalitis (siehe Tab. 7).

Tab. 7. Übersicht über die Todesursachen der Spender (UMG 15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

Todesursache	Männer (n=124)	Frauen (n=82)	Gesamt (n=206)
Subarachnoidalblutung	24 (19,4%)	36 (43,9%)	60 (29,1%)
Schädelhirntrauma	35 (28,2%)	8 (9,8%)	43 (20,9%)
intrakranielle Blutung	26 (21%)	16 (19,5%)	42 (20,4%)
Apoplex	14 (11,3%)	10 (12,2%)	24 (11,7%)
hypoxischer Hirnschaden	11 (8,9%)	9 (11%)	20 (9,7%)
Hirnödem	7 (5,6%)	0 (0)	7 (3,4%)
kardial	1 (0,8%)	1 (1,2%)	2 (1%)
Subduralhämatom	1 (0,8%)	1 (1,2%)	2 (1%)
Basilarvenenthrombose	2 (1,6%)	0 (0)	2 (1%)
Hirntumor	2 (1,6%)	0 (0)	2 (1%)
Intoxikation	1 (0,8%)	0 (0)	1 (0,5%)
Encephalitis	0 (0)	1 (1,2%)	1 (0,5%)

4.2.3 Blutgruppenverteilung der Spender

Unter allen Spendern konnten Blutgruppe und Rhesusfaktor in 221/222 (99,5%) Fälle ermittelt werden. Der fehlende Blutgruppenbefund fand sich bei einem männlichen Spender. Dabei fand sich die Blutgruppe „A1“ in 81/221 (36,7%) Fällen, darunter waren 73 Rhesusfaktor-positiv und acht negativ.

Die Blutgruppe „A2“ fand sich in 2/221 (0,9%) Fällen, darunter einmal Rhesusfaktor-positiv und einmal negativ. Die Blutgruppe „B“ lag in 28/221 Fällen (12,7%) vor, 24

Rhesusfaktor-positiv und vier negativ. Die Blutgruppe „A1B“ lag in 11/221 (5%) Fällen vor, alle waren Rhesusfaktor-positiv. „A2B“ fand sich in einem Fall (1/221; 0,5%). Dieser war Rhesusfaktor-negativ. Am häufigsten konnte die Blutgruppe „0“, nämlich in 98/221 (44,3%) Fällen gefunden werden. Dabei waren rhesuspositive Befunde in 78 Fällen und negative in 20 Fällen nachgewiesen worden. Insgesamt waren 187/221 (84,6%) Spender Rhesusfaktor-positiv und 34/221 (15,4%) negativ (siehe Tab. 8).

Tab. 8. Blutgruppenverteilung und Rhesusfaktor der Spender (UMG 15.01.2005 bis 25.12.2011), (Rh-Faktor: Rhesusfaktor)

Blutgruppe /Rh-Faktor	"A1" (n=81)	"A2" (n=2)	"B" (n=28)	"A1B" (n=11)	"A2B" (n=1)	"0" (n=98)	Total (n=221)
Rh-positiv	73 (90,1%)	1 (50%)	24 (85,7%)	11 (100%)	0 (0)	78 (79,6%)	187 (84,6%)
Rh-negativ	8 (9,9%)	1 (50%)	4 (14,3%)	0 (0)	1 (100%)	20 (20,4%)	34 (15,4%)

Bei den Männern (n=133) fand sich die Blutgruppe „A1“ in 53/133 (39,8%) Fällen, darunter waren 48 Rhesusfaktor-positiv und fünf negativ. Die Blutgruppe „A2“ lag in 2/133 (1,5%) Fällen vor, einmal Rhesusfaktor-positiv und einmal negativ. Die Blutgruppe „B“ war in 15/133 (11,3%) Fällen zu finden. Dreizehn der Fälle zeigten rhesuspositive und zwei negative Befunde. Die Blutgruppe „A1B“ wurde bei 6/133 (4,5%) männlichen Spendern gefunden. Alle von ihnen zeigten einen rhesuspositiven Befund. Die Blutgruppe „A2B“ fand sich bei einem Spender (1/133; 0,8%). Der Befund war Rhesusfaktor-negativ. Die Blutgruppe „0“ lag in 56/133 (42,1%) Fällen vor, darunter waren 42 Befunde Rhesusfaktor-positiv und 14 negativ.

Unter den weiblichen Spendern (n=88) hatten 28/88 (31,8%) die Blutgruppe „A1“. Darunter waren 25 Fälle Rhesusfaktor-positiv und drei negativ. Die Blutgruppe „A2“ hatte keine der Spenderinnen. 13/88 (14,8%) der weiblichen Spender hatten die Blutgruppe „B“. Elf von ihnen hatten einen positiven und zwei einen negativen Rhesusfaktorbefund. In 5/88 (5,7%) Fällen lag die Blutgruppe „A1B“ vor. Diese waren in allen Fällen Rhesusfaktor-positiv. Die Blutgruppe „A2B“ fand sich unter den weiblichen Spendern nicht. Die Blutgruppe „0“ wurde in 42/88 (47,7%) Fällen nachgewiesen. 36 hatten einen Rhesusfaktor-positiven und sechs einen negativen Befund (siehe Tab. 9).

Tab. 9. Blutgruppenverteilung der Spender (UMG 15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

Blutgruppe	Männer (n=133)	Frauen (n=88)	Gesamt (n=221)
„A1“	53 (39,8%)	28 (31,8%)	81 (36,7%)
„A2“	2 (1,5%)	0 (0)	2 (0,9%)
„B“	15 (11,3%)	13 (14,8%)	28 (12,7%)
„A1B“	6 (4,5%)	5 (5,7%)	11 (5%)
„A2B“	1 (0,8%)	0 (0)	1 (0,5%)
„0“	56 (42,1%)	42 (47,7%)	98 (44,3%)

4.2.4 Infektionsstatus der Spender

Es erfolgte eine Evaluierung der Datenlage der Spender in Hinsicht auf deren Infektionsstatus bezüglich viraler Hepatitiden, einer HIV-Infektion und einer Cytomegalieinfektion (CMV). Insgesamt konnten die Daten von 220/222 (99,1%) Spendern erhoben werden.

So konnte in 9/220 (4,1%) Spendern ein Anti-HBc-IgG positiver Befund erhoben werden. In allen Fällen waren diese Spender Anti-HBs positiv und zeigten einen HBs-Ag negativen Befund. In 120/220 (54,5%) Fällen fanden sich CMV-IgG positive Befunde bei negativem CMV-IgM-Nachweis.

Bei den weiblichen Spenderinnen konnte der Infektionsstatus in 87/88 (98,9%) Fälle ermittelt werden. Dabei fanden sich Anti-HBc-IgG positive Befunde in 2/87 (2,3%) Fällen. CMV-IgG positive Befunde lagen in 56/87 (64,4%) Fällen vor.

Unter den männlichen Spendern waren die Daten in 133/134 (99,3%) Fällen vorhanden. Hier fanden sich 7/133 (5,3%) Anti-HBc-IgG positive und 64/133 (48,1%) der CMV-IgG positiven Spender.

4.3 Peri- und postoperative Datenlage

4.3.1 Ischämiezeiten der transplantierten Lebern

Unter allen Transplantationsfällen konnten die Daten zu den kalten Ischämiezeiten bei 220/222 (99,1%) Transplantationsfällen ermittelt werden. Die Daten zu den warmen Ischämiezeiten konnten in 211/222 (95%) der Fälle ermittelt werden. Sie wurden aus den Anästhesie-Protokollen und den chirurgischen OP-Protokollen entnommen.

In Hinsicht auf die kalten Ischämiezeiten lagen die Werte aller Transplantationsfälle zwischen 0:32 h (32 min) und 16:23 h (983 min). Im Mittel betrug die kalte Ischämiezeit $9:35 \pm 2:25$ h (575 ± 145 min; $n=220$). Die Werte der warmen Ischämiezeiten lagen zwischen 0:20 h (20 min) und 1:40 h (100 min). Im Mittel betrug die warme Ischämiezeit $0:40 \pm 0:12$ h (40 ± 12 min; $n=211$) (siehe Abb. 6).

Die kalten Ischämiezeiten bei den weiblichen Patienten lagen zwischen 1:00 h (60 min) und 15:57 h (957 min). Durchschnittlich betrug die kalte Ischämiezeit $9:25 \pm 2:35$ h (965 ± 155 min; $n=63$). Die Minimal- und Maximalwerte der warmen Ischämiezeit betragen 0:20 h (20 min) und 1:40 h (100 min). Die durchschnittliche warme Ischämiezeit lag bei $0:42 \pm 0:12$ h (42 ± 12 min; $n=61$).

Bei den Männern lagen die kalten Ischämiezeiten zwischen 0:32 h (32 min) und 16:23 h (983 min) mit einer durchschnittlichen kalten Ischämiezeit von $9:36 \pm 2:16$ h (976 ± 136 min; $n=156$). Die Zeiten der warmen Ischämiezeit lagen bei den Männern zwischen 0:25 h (25 min) und 1:29 h (89 min). Die durchschnittliche warme Ischämiezeit betrug $0:42 \pm 0:11$ h (42 ± 11 min; $n=150$).

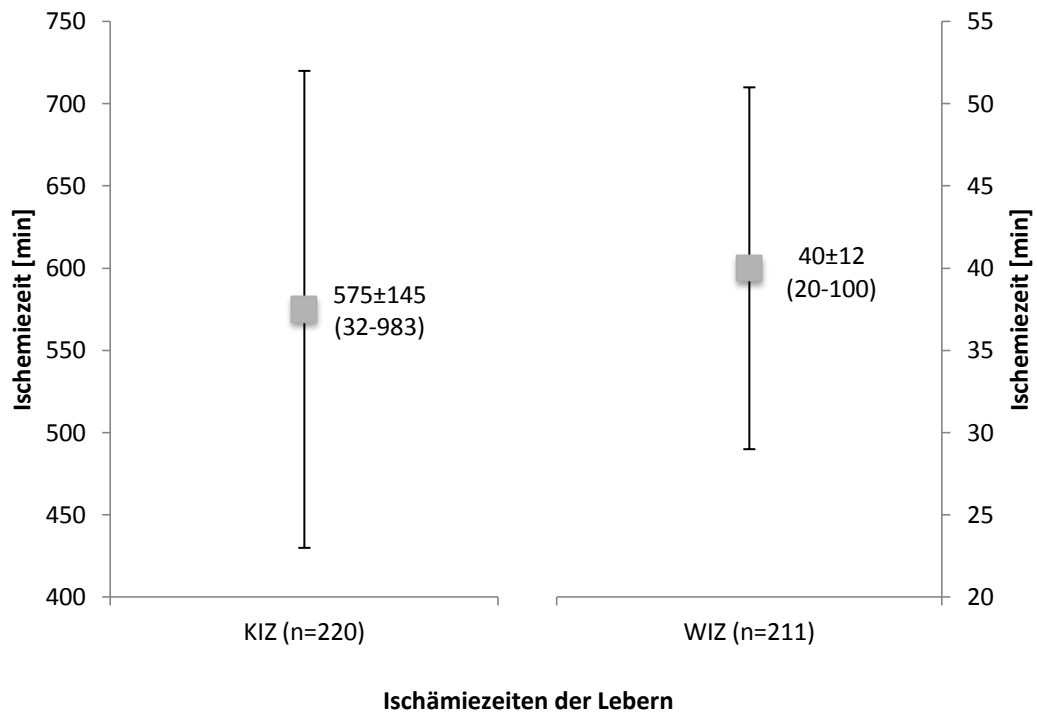


Abb. 6. Ischämiezeiten der transplantierten Lebern [min] (\bar{x} ±SD) (UMG 15.01.2005 bis 25.12.2011) (KIZ: kalte Ischämiezeit, WIZ: warme Ischämiezeit)

4.3.2 Schnitt-Naht-Zeit

Die Schnitt-Naht-Zeit konnte aus den chirurgischen OP-Protokollen in 135/222 (60,8%) der Transplantationsfälle ermittelt werden. Sie lag für alle Transplantationsfälle im Mittel bei 314±110 min (142-630 min).

Unter weiblichen Transplantat-Empfängern lag dabei die Schnitt-Naht-Zeit im Mittel bei 275±92 min (167-590 min). Sie konnte bei 32/63 (50,8%) weiblichen Transplantationsfälle (n=63) ermittelt werden.

Unter den männlichen Fällen konnte die Schnitt-Naht-Zeit in 103/159 (64,8%) Fällen ermittelt werden. Sie lag im Mittel bei 212±119 min (142-630 min).

4.3.3 Technik der biliären Anastomosen

Die Daten der biliären Anastomosen (Ductus choledochus, biliodigestive Anastomose) konnten in 220/222 (99,1%) Transplantationen ermittelt werden. Zwei Patienten verstarben intraoperativ vor Anlage der Gallengangs Anastomose.

In 200/220 (90,9%) der Fälle fanden sich End-zu-End-Anastomosen des Ductus choledochus. In 192/220 (87,3%) Fällen erfolgte deren Anlage primär. In 8/220 (3,6%) Fällen erfolgte die Anlage der Gallengangs Anastomose sekundär, das heißt im Rahmen einer frühen Re-OP/Re-Laparotomie. In 11/220 (5%) Transplantationsfällen wurde primär eine biliodigestive Anastomose angelegt. Sekundär wurde eine solche in 7/220 (3,2%) Fällen durchgeführt. Zudem fanden sich in 2/220 (0,9%) Fällen End-zu-Seit-Anastomosen des Ductus choledochus. T-Drains wurden in 24/220 (10,9%) Fällen angelegt (siehe Tab. 10).

Männer, abzüglich der zwei intraoperativ verstorbenen (n=157), erhielten eine primäre End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus in 137/157 (87,3%) Fällen und eine sekundäre in 7/157 (4,5%) Fällen. Eine primär angelegte biliodigestive Anastomose fand sich bei 8/157 (5,1%) und eine sekundäre bei 4/157 (2,5%) Männern. Neunzehn der T-Drains (19/157; 12,1%) fanden sich bei männlichen Patienten. Eine der beiden End-zu-Seit-Anastomosen des Ductus choledochus fand sich bei einem Mann (1/157; 0,6%).

Unter den weiblichen Transplantationsfällen (n=63) fand sich eine primäre End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus in 55/63 (87,3%) Fällen und eine sekundäre in 1/63 (1,6%) Fall. Primäre sowie sekundäre biliodigestive Anastomosen fanden sich jeweils in 3/63 (4,8%) Fällen. T-Drains fanden sich in 5/63 (7,9%) der weiblichen Transplantationsfälle. Eine End-zu-Seit-Anastomose des Ductus choledochus lag in einem Fall vor (1/63; 1,6%).

Tab. 10. Technik der biliären Anastomosen (Ductus choledochus, biliodigestive Anastomose) bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

Technik der biliären Anastomosen	Männer (n=157)	Frauen (n=63)	Gesamt (n=220)
End-zu-End-Anastomose	144/157 (91,7%)	56/63 (88,9%)	200/220 (90,9%)
primär	137/157 (87,3%)	55/63 (87,3%)	192/220 (87,3%)
sekundär	7/157 (4,5%)	1/63 (1,6%)	8/220 (3,6%)
Biliodigestive Anastomose	12/157 (7,6%)	6/63 (9,5%)	18/220 (8,2%)
primär	8/157 (5,1%)	3/63 (4,8%)	11/220 (5%)
sekundär	4/157 (2,5%)	3/63 (4,8%)	7/220 (3,2%)
End-zu-Seit-Anastomose	1/157 (0,6%)	1/157 (0,6%)	2/220 (0,9%)
T-Drain	19/157 (12,1%)	5/63 (7,9%)	24/220 (10,9%)

4.3.4 Blutungskomplikationen

Bei 9/220 (4,1%) der Patienten kam es zu einer intraoperativen Massenblutung, die eine Massentransfusion notwendig machte. Dabei fand sich diese bei 8/157 (5,1%) Männern und in einem Fall bei einer Frau (1/63; 1,6%).

In 15/220 (6,8%) Fällen kam es zu einer Massenblutung postoperativ. Männer waren dabei in 12/157 (7,6%) Fällen und Frauen in 3/63 (4,8%) Fällen betroffen. Insgesamt ergaben sich somit Blutungskomplikationen in 24/220 (10,9%) Fällen.

4.3.5 Intensivmedizinische Behandlungsdauer nach Lebertransplantation

Die Behandlungsdauer auf der Intensivstation wurde in 220/222 (99,1%) Fällen erhoben. Zwei Patienten verstarben intraoperativ und erreichten die Intensivstation nicht. Die Behandlungsdauer auf der Intensivstation lag bei allen Transplantationsfällen zwischen einem und 176 Tagen. Durchschnittlich lag sie bei 10,6±18 Tagen (n=220). Bei Männern (n=157) entsprachen die Grenzen der Behandlungsdauer auf der Intensivstation der aller Transplantationsfälle. Durchschnittlich lag sie bei 10,9±15 Tagen (n=157). Bei Frauen (n=63) lag die Behandlungsdauer auf der Intensivstation zwischen einem und 52 Tagen, durchschnittlich bei 9,8±23 Tagen (n=63).

4.3.6 Invasive Beatmungsdauer nach Lebertransplantation

Unter Zuhilfenahme der festgelegten Beatmungsintervalle konnte die postoperative Beatmungsdauer in 220/222 (99,1%) Fällen ermittelt werden. Sie betrug in 12/220 (5,5%) Transplantationsfällen weniger als 1 h, in 18/220 (8,2%) Fällen weniger als 3 h, in 31/220 (14,1%) Fällen weniger als 6 h, in 52/220 (23,6%) Fällen weniger als 12 h, in 42/220 (19,2%) Fällen weniger als 24 h und in 65/220 (29,6%) Fällen mehr als 24 h (siehe Abb. 7). Unter letzteren musste in 15/220 (6,8%) Fällen eine Tracheotomie durchgeführt werden. Insgesamt wurden 70,4% der Patienten unter 24 h beatmet. Eine genaue Beatmungsdauer konnte in 192/220 (87,3%) Transplantationsfällen erhoben werden. Sie lag zwischen 0,2 h und 312 h. Die hier raus resultierende Durchschnittszeit lag bei $29,8 \pm 49,7$ h (n=192).

Die Beatmungsintervalle konnten unter den männlichen Transplantationsfällen in 157/159 Fällen (98,7%) erhoben werden. Die Beatmungsdauer betrug in 7/157 (4,5%) Fällen weniger als eine 1 h, in 16/157 (10,2%) Fällen weniger als 3 h, in 21/157 (13,4%) Fällen weniger als 6 h, in 34/157 (21,7%) Fällen weniger als 12 h, in 33/157 (21%) Fällen weniger als 24 h und in 46/157 (29,3%) Fällen über 24 h. Damit sind 70,7% der männlichen Transplantationsfälle unter 24 h beatmet worden. Zehn Männer (10/157; 6,4%), die über 24 h beatmet wurden, wurden im Verlauf tracheotomiert. Eine genaue Beatmungsdauer konnte in 137/157 (87,3%) der Fälle ermittelt werden. Sie lag zwischen 0,2 h und 261 h. Die durchschnittliche Beatmungsdauer männlicher Transplantationsfälle betrug $28,7 \pm 46$ h (n=137).

Die weiblichen Transplantationsfälle wurden in 5/63 (7,9%) Fällen weniger als 1 h beatmet, in 2/63 (3,2%) Fällen weniger als 3 h, in 10/63 (15,9%) Fällen weniger als 6 h, in 18/63 (28,6%) Fällen weniger als 12 h, in 9/63 (14,3%) Fällen weniger als 24 h und in 19/63 (30,2%) Fällen über 24 h lang beatmet. Tracheotomien erfolgten in 5/63 (7,9%) Fällen. Eine genaue Beatmungsdauer konnte in 55/63 (87,3%) Fälle ermittelt werden. Sie lag zwischen 0,2 h und 312 h. Die durchschnittliche Beatmungsdauer der weiblichen Transplantationsfälle betrug $32,7 \pm 58,2$ h (n=55) (siehe Tab. 11, Abb. 7).

Tab. 11. Invasive Beatmungsdauer lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

maximale Beatmungsdauer	Männer (n=157)	Frauen (n=63)	Gesamt (n=220)
≤1 Stunde	7 (4,5%)	5 (7,9%)	12 (5,5%)
1-3 Stunden	16 (10,2%)	2 (3,2%)	18 (8,2%)
3-6 Stunden	21 (13,4%)	10 (15,9%)	31 (14,1%)
6-12 Stunden	34 (21,7%)	18 (28,6%)	52 (23,6%)
12-24 Stunden	33 (21%)	9 (14,3%)	42 (19,1%)
> 24 Stunden	46 (29,3%)	19 (30,2%)	65 (29,5%)
Tracheotomie	10 (6,4%)	5 (7,9%)	15 (6,8%)

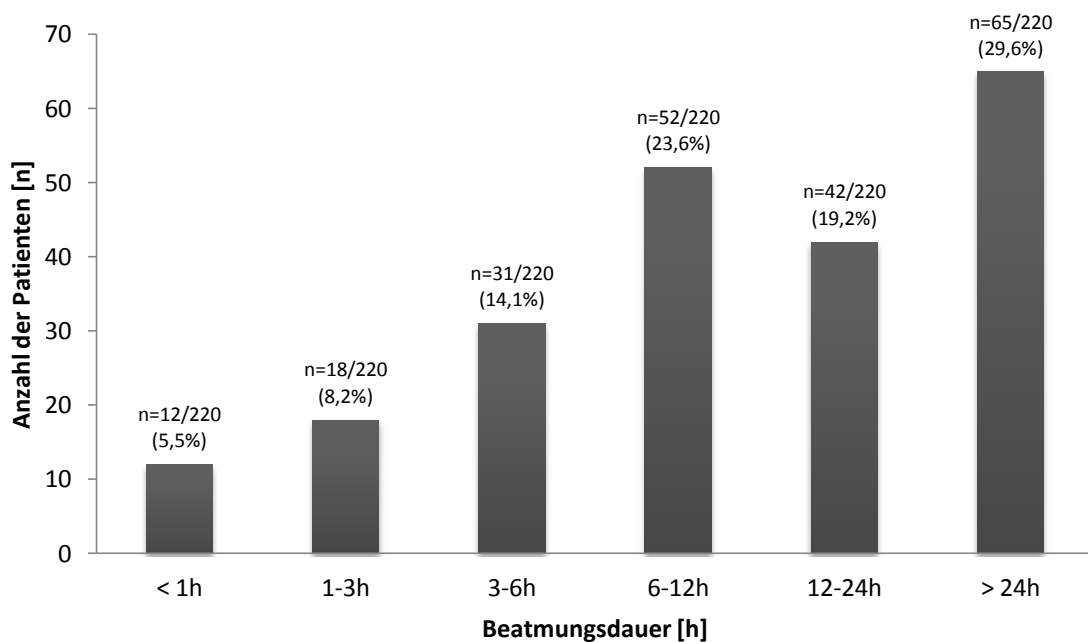


Abb. 7. Invasive Beatmungsdauer lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach maximaler Beatmungsdauer

4.4 Postoperative Pharmakotherapie nach Lebertransplantation

4.4.1 Postoperative Katecholamintherapie

Nach erfolgter Lebertransplantation wurden 220/222 (99,1%) der Patienten intensivmedizinisch behandelt. Zwei Patienten verstarben intraoperativ. Eine postoperative Therapie mit Katecholaminen war bei 138/220 (62,7%) der Patienten notwendig. Dem gegenüber benötigten 82/220 (37,3%) der Patienten keine kreislaufunterstützende

Katecholamintherapie nach der Lebertransplantation. Unter den Katecholaminen kamen der Häufigkeit nach zur Anwendung Noradrenalin in 133/138 (96,4%) Fällen, Adrenalin in 44/138 (31,9%) Fällen und Dobutamin in 4/138 (2,9%) Fällen. Bezogen auf die Zahl der nach Lebertransplantation intensivmedizinisch behandelten Patienten (n=220) erhielten somit 133/220 (60,5%) der Patienten Noradrenalin, 44/220 (20%) der Patienten Adrenalin und 4/220 (1,8%) der Patienten Dobutamin. Eine kombinierte Katecholamintherapie mit Noradrenalin und Adrenalin erfolgte in 40/220 (18,2%) Fällen. Eine Kombination aus Noradrenalin und Dobutamin fand sich in 3/220 Fällen (1,4%). Monotherapien mit Noradrenalin erfolgten in 90/220 Fällen (40,9%), mit Adrenalin in 4/220 (1,8%) Fällen und mit Dobutamin in 1/220 (0,5%) Fall.

Unabhängig von der Art der verabreichten Katecholamine und ihrer Kombination lag die Therapiedauer mit Katecholaminen in 21/138 (15,2%) Fällen unter 1 h, in 20/138 (14,5%) Fällen unter 3 h, in 30/138 (21,7%) Fällen unter 6 h, in ebenso 30/138 (21,7%) Fällen unter 12 h, in 19/138 (13,8%) Fällen unter 24 h und in 18/138 Fällen (13%) über 24 h (siehe Tab. 12, Abb. 8). Die Dauer der Therapie erstreckte sich zwischen 0,2 h und 140 h, durchschnittlich bei $15,6 \pm 25,9$ h (n=138). Die Dosierung der Katecholamine betrug bei Noradrenalin 1 bis 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, im Mittel $10 \pm 10,7$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n=133), bei Adrenalin 1 bis 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, im Mittel $8 \pm 15,1$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n=44) und bei Dobutamin 1,5 bis 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, im Mittel $3,1 \pm 1,7$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n=4).

Tab. 12. Maximale Dauer der postoperativen Katecholamintherapie (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin) bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

maximale Dauer der Katecholamintherapie	Männer (n=94)	Frauen (n=44)	Gesamt (n=138)
≤1 Stunde	17 (18,09%)	4 (9,09%)	21 (15,2%)
1-3 Stunden	16 (17,02%)	4 (9,09%)	20 (14,5%)
3-6 Stunden	19 (20,21%)	11 (25%)	30 (21,7%)
6-12 Stunden	20 (21,28%)	10 (22,73%)	30 (21,7%)
12-24 Stunden	11 (11,70%)	8 (18,18%)	19 (13,8%)
>24 Stunden	11 (11,70%)	7 (15,91%)	18 (13%)

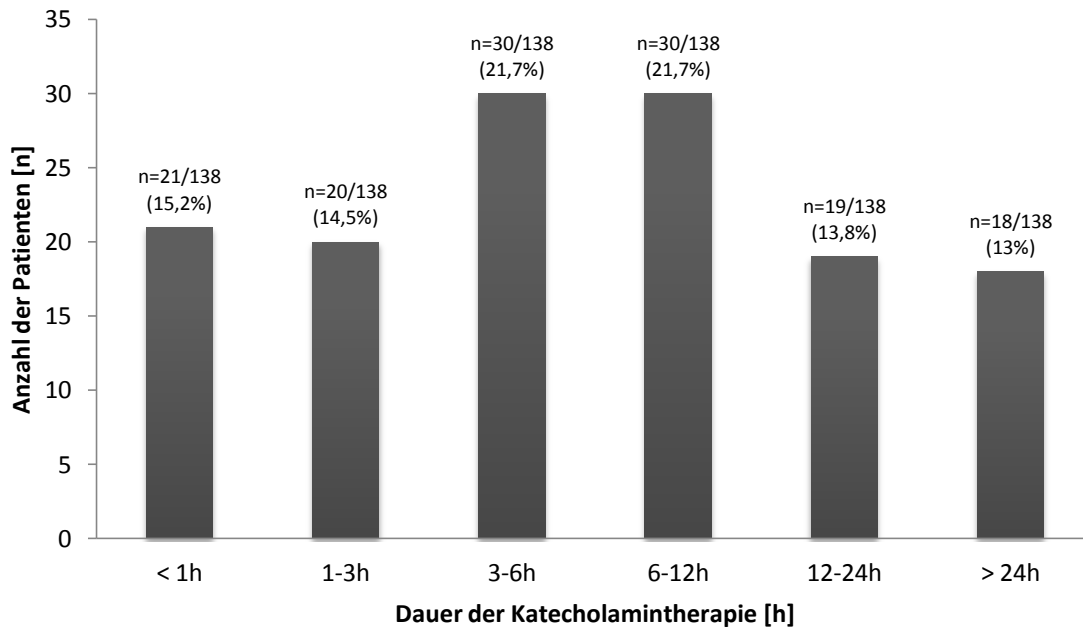


Abb. 8. Dauer der postoperativen Katecholamintherapie (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin) bei Lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach maximaler Therapiedauer

4.4.2 Postoperative Immunsuppression

Unter den nach Lebertransplantation intensivmedizinisch behandelten Patienten (n=220) konnte die postoperative immunsuppressive Pharmakotherapie in 219/220 (99,5%) Fällen ermittelt werden. In einem Fall war die immunsuppressive Therapie aus der Aktenlage nicht ersichtlich. Dabei handelte es sich um einen männlichen Patienten. Die Immunsuppression wurde vorab intraoperativ mit Methylprednisolon und Basiliximab eingeleitet. Die Fortsetzung der Immunsuppression erfolgte stets unmittelbar nach Aufnahme auf die Intensivstation zunächst mit Mycophenolat und ab dem 1. postoperativen Tag mit Mycophenolat und Methylprednisolon nach individuellen Schemata.

Innerhalb der so entstandenen Gruppe fanden Kortikoide in allen 219/219 (100%) Fällen Anwendung. In 64/219 (29,2%) Fällen erfolgte eine Behandlung mit Cyclosporin A. In 146/219 (66,7%) Fällen lag eine Medikation mit Tacrolimus vor, in 15/219 (6,8%) Fällen mit Everolimus und in 4/219 (1,8%) Fällen mit Sirolimus. Mit Mycophenolat wurden 204/219 (93,2%) Patienten behandelt (siehe Tab. 13).

Es konnten zwei größere Kombinationsgruppen unterschieden werden. In 50/219 (22,8%) Fällen wurde die Kombination aus einem Kortikoid, Cyclosporin A und Mycophenolat gefunden. Am häufigsten lag die Kombination aus einem Kortikoid, Mycophenolat und Tacrolimus vor (138/219; 63%).

Tab. 13. Einsatz der Immunsuppressiva bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

Immunsuppressiva	Männer (n=156)	Frauen (n=63)	Gesamt (n=219)
Kortikoide	156 (100%)	63 (100%)	219 (100%)
Cyclosporin A	40 (25,6%)	24 (38,10%)	64 (29,2%)
Tacrolimus	108 (69,2%)	38 (60,32%)	146 (66,7%)
Everolimus	11 (7,1%)	4 (6,35%)	15 (6,9%)
Mycophenolat	146 (93,6%)	58 (92,06%)	204 (93,2%)
Sirolimus	3 (1,9%)	1 (1,6%)	4 (1,8%)

4.4.3 Postoperative begleitende Pharmakotherapie

Postoperativ konnte eine Therapie mit Betablockern (Metoprolol oder Propranolol) in 102/220 (46,4%) Fällen gefunden werden. In 27/220 (12,3%) Fällen erfolgte eine Therapie mit ACE-Hemmern (Ramipril oder Enalapril). In 77/220 (34,8%) Fällen fand sich eine Medikation mit Kalziumantagonisten (Amlodipin). Eine Therapie mit Nitraten erfolgte postoperativ bei keinem Patienten. Ebenso fanden sich keine Behandlungen mit Angiotensin-1-Rezeptorblockern. Alpha-2-Agonisten (Moxonidin) kamen in 15/220 (6,8%) Fällen zum Einsatz. Herzglykoside (Digoxin oder Digitoxin) wurden in 9/220 (4,1%) Fällen verabreicht. In 19/220 (8,6%) Fällen wurde postoperativ eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) durchgeführt. Weiterhin wurde in 1/220 (0,6%) der Fälle mit Cumarin behandelt (siehe Tab. 14).

Tab. 14. Postoperative begleitende Pharmakotherapie bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht (ACE-: *angiotensin converting enzyme*-)

Pharmaka	Männer (n=157)	Frauen (n=63)	Gesamt (n=220)
β-Blocker	71 (45,2%)	31 (49,2%)	102 (46,4%)
ACE-Hemmer	21 (13,4%)	6 (9,5%)	27 (12,3%)
Kalzium-Antagonisten	60 (38,2%)	17 (27%)	77 (34,8%)
Alpha-2-Agonisten	9 (5,7%)	6 (9,5%)	15 (6,8%)
Herzglykoside	6 (3,8%)	3 (4,8%)	9 (4,1%)
Acetylsalicylsäure	16 (10,1%)	3 (4,8%)	19 (8,6%)
Cumarine	1 (0,6%)	0 (0)	1 (0,6%)

4.4.4 Postoperative Antibiotikatherapie

In 92/220 (41,8%) der postoperativ behandelten Fälle wurde nach erfolgter Lebertransplantation eine antibiotische Therapie durchgeführt. In allen Fällen wurde diese Therapie bereits auf der Intensivstation begonnen.

Im Detail fand sich unter den Patienten in 30/220 (13,6%) Fällen eine Therapie mit Ciprofloxacin, in 24/220 (10,9%) Fällen mit Tazobac® (Piperacillin/Sulbactam), in 22/220 (10%) Fällen mit Vancomycin, in 21/220 (9,5%) Fällen mit Imipenem, in 15/220 (6,8%) Fällen mit Metronidazol, in 12/220 (5,5%) Fällen mit Meropenem, in 10/220 (4,5%) Fällen mit Amoxicillin, in 9/220 (4,1%) Fällen mit Linezolid, in 7/220 (3,2%) Fällen mit Cefixim, in 6/220 (2,7%) Fällen mit Moxifloxacin, in 5/220 (2,3%) Fällen mit Ceftriaxon, in 1/220 (0,5%) der Fälle mit Ceftazidim (siehe Abb. 9).

Eine antimykotische Therapie war in insgesamt 10/220 (4,5%) der Fälle notwendig. Dabei kamen Voriconazol in 4/220 (1,8%) der Fälle, Caspofungin in 3/220 (1,4%) der Fälle und Fluconazol in 3/220 (1,4%) der Fälle zum Einsatz. Eine aufgetretene CMV-Reinfektion ist mit Valganciclovir (52/220; 23,6%) behandelt worden.

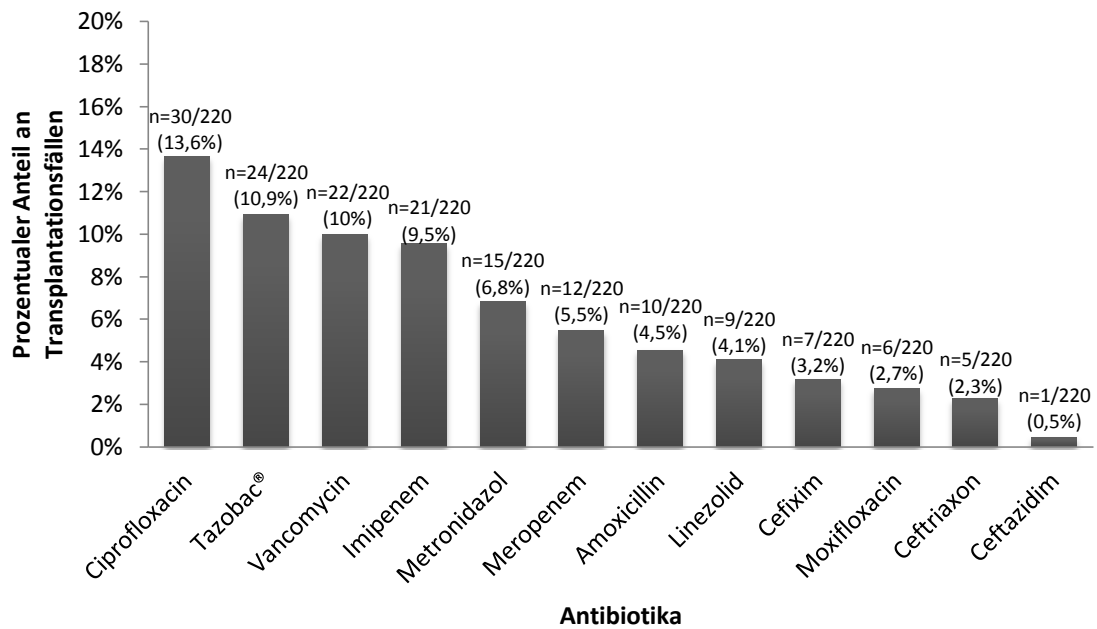


Abb. 9. Anwendungshäufigkeit der Antibiotika bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) (Tazobac®: Piperacillin + Sulbactam)

5. Ergebnisse

5.1 Allgemeines

Nachfolgend wurde das Auftreten von Gallengangskomplikationen sowie speziell von Anastomosenstenosen untersucht. Unter dem Begriff der Gallengangskomplikationen wurden Stenosen, Leckagen und Nekrosen der biliären Anastomose, Fälle einer ITBL (*ischemic type biliary lesion*) sowie Biliome zusammengefasst. Unter dem Begriff der biliären Anastomosen sowie Anastomosenstenosen wurden Anastomosen sowie Anastomosenstenosen des Ductus choledochus und biliodigestive Anastomosen zusammengefasst. Ihr Auftreten wurde zu vier verschiedenen Zeitpunkten nach der erfolgten Lebertransplantation erhoben, nach 4 Wochen, nach 3 sowie nach 6 und 12 Monaten. Mehrfach konnte eine Kombination der einzelnen Komplikationen gefunden werden.

Von den 222 Patienten, die zwischen dem 15.01.2005 und dem 25.12.2011 an der UMG lebertransplantiert worden sind, erreichten 220 (220/222; 99,1%) die Intensivstation. Zwei Patienten waren bereits intraoperativ verstorben (2/222; 0,9%). Diese werden von der Auswertung hinsichtlich des Auftretens von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen ausgeschlossen.

Binnen der ersten 12 Monate nach Lebertransplantation verstarben 49/222 (22,1%) Patienten. Die 1-Jahresüberlebensrate lag folglich bei 77,9% (173/222). Unter den Ersttransplantierten (n=180) lag die 1-Jahresüberlebensrate bei 80,6% (145/180).

5.2 Gallengangskomplikationen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach der erfolgten Lebertransplantation entwickelten insgesamt 57/220 (25,9%) Transplantationsfälle Gallengangskomplikationen. Nach Ablauf von 3 Monaten haben weitere 31/220 (14,1%), nach Ablauf von 6 Monaten weitere 16/220 (7,3%) und nach 12 Monaten weitere 9/220 (4,1%) Transplantationsfälle

Gallengangskomplikationen entwickelt. Insgesamt konnten Gallengangskomplikationen in 113/220 (51,4%) Fällen nachgewiesen werden. Von den gefundenen Gallengangskomplikationen konnten innerhalb der ersten vier Wochen nach Lebertransplantation 57/113 (50,4%), nach drei Monaten 31/113 (27,4%), nach sechs Monaten 16/113 (14,2%) und nach 12 Monaten 9/113 (8%) nachgewiesen werden (siehe Abb. 10).

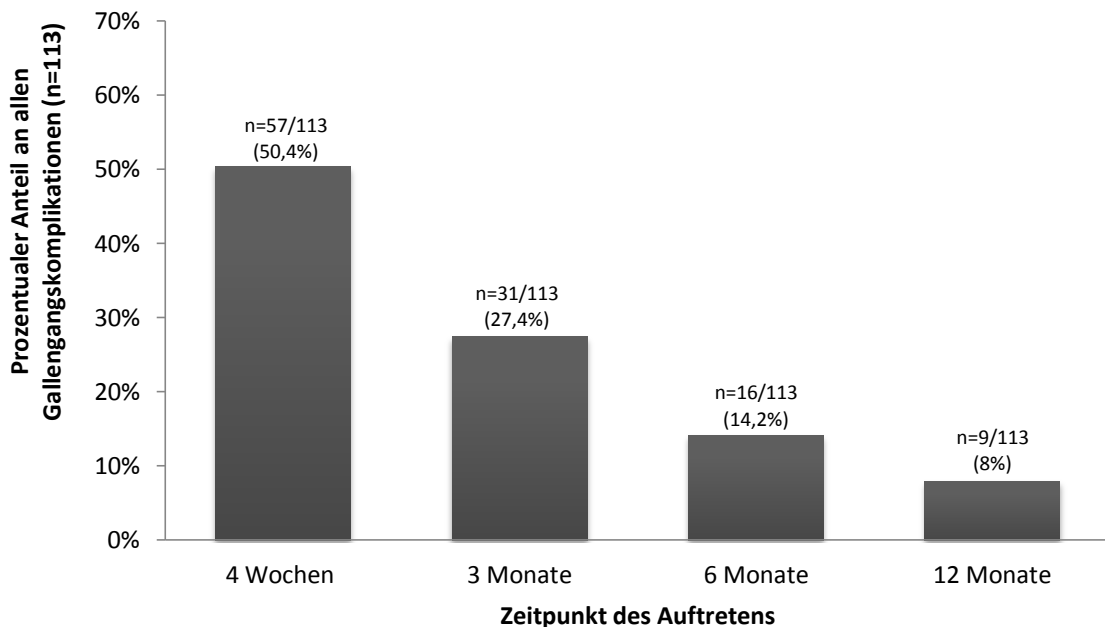


Abb. 10. Verteilung von Gallengangskomplikationen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Zeitpunkt des Auftretens

Anastomosenstenosen konnten nach vier Wochen in 27/220 (12,3%) Fällen nachgewiesen werden. Anteilig an allen zu diesem Zeitpunkt gefundenen Gallengangskomplikationen (n=57) machten diese 47,4% (27/57). In weiteren 27/220 (12,3%) Fällen lag eine Leckage vor. Nekrosen lagen in 17/220 (7,7%) Fällen vor, welche 29,8% (17/57) der bis dato aufgetretenen Gallengangskomplikationen ausmachten. In 2/220 (0,9%) Fällen konnte eine ITBL und in 1/220 (0,5%) der Fälle ein Biliom gefunden werden. Anteilig an der Gesamtzahl der Gallengangskomplikationen machten diese 3,5% (2/57) bzw. 1,8% (1/57) aus (siehe Abb. 11). Darunter konnte die Kombination zwischen einer Anastomosenstenose und einer Anastomosenleckage in 7/220 (3,2%) Fällen beobachtet

werden. Drei dieser Fälle waren zusätzlich mit einer Nekrose des Spendergallenganges und der Anastomosenregion assoziiert. Die Kombination einer Leckage und einer Nekrose konnte in 6/220 (2,7%) Fällen ermittelt werden. Einer dieser Fälle war mit einer ITBL vergesellschaftet. In einem weiteren Fall (1/220; 0,5%) wurden eine ITBL und eine Nekrose des Spendergallengangs zugleich gesehen.

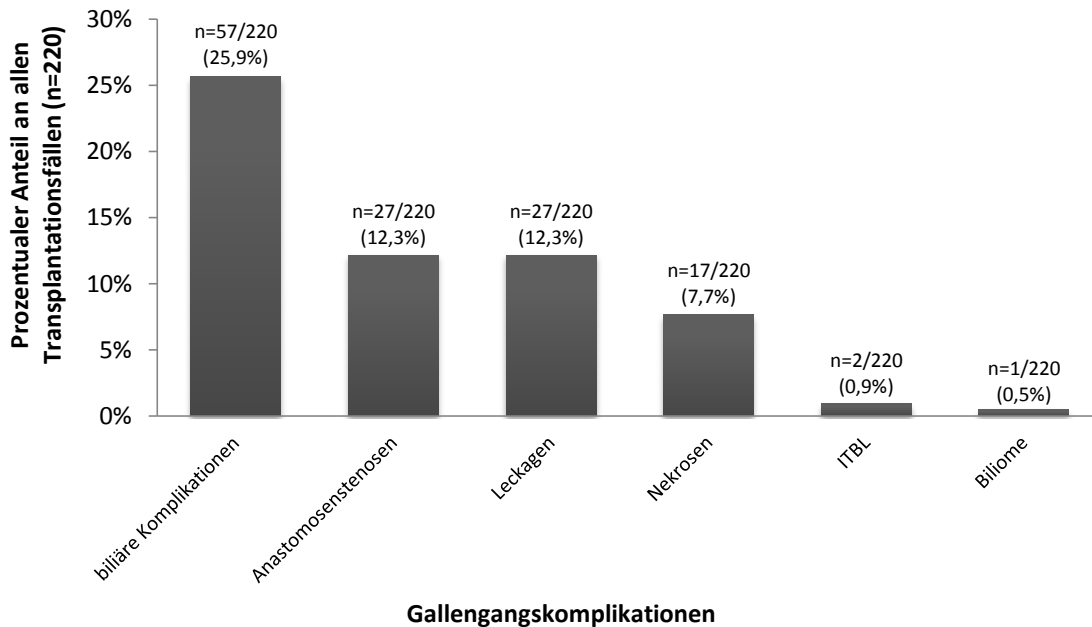


Abb. 11. Verteilung von Gallengangskomplikationen bis vier Wochen nach Transplantation bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Art der Komplikation (ITBL: *ischemic type biliary lesions*)

Unter den zwischen dem 1. und 3. Monat nach Lebertransplantation gefundenen Gallengangskomplikationen (n=31) konnten Anastomosenstenosen in 22/220 (10%) Fällen gefunden werden. Ihr Anteil an Gallengangskomplikationen zu diesem Zeitpunkt betrug 71% (22/31). In 10/220 (4,5%) Fällen lagen Leckagen vor. Nekrosen lagen in 3/220 (1,4%) Fällen vor. In 5/220 (2,3%) Fällen konnten eine ITBL und in 3/220 (1,4%) Fällen ein Biliom beobachtet werden (siehe Abb. 12). Anteilig an der Zahl der biliären Komplikationen zu diesem Zeitpunkt machten Leckagen 32,3% (10/31), Nekrosen 9,7% (3/31), ITBL 16,1% (5/31) und Biliome 9,7% (3/31) aus. Die Kombination zwischen einer Anastomosenstenose und einer Anastomosenleckage konnte in 3/220 (1,4%) Fällen beobachtet werden. In einem dieser Fälle lag zugleich ein Biliom vor. In 1/220 (0,5%)

weiteren Fall fand sich eine Anastomosenstenose gleichzeitig mit einer ITBL. Die Kombination einer Leckage und einer Nekrose konnte in 2/220 (1%) Fällen ermittelt werden. In 1/220 (0,5%) Fall wurden eine ITBL und eine Nekrose des Spendergallenganges zugleich gesehen.

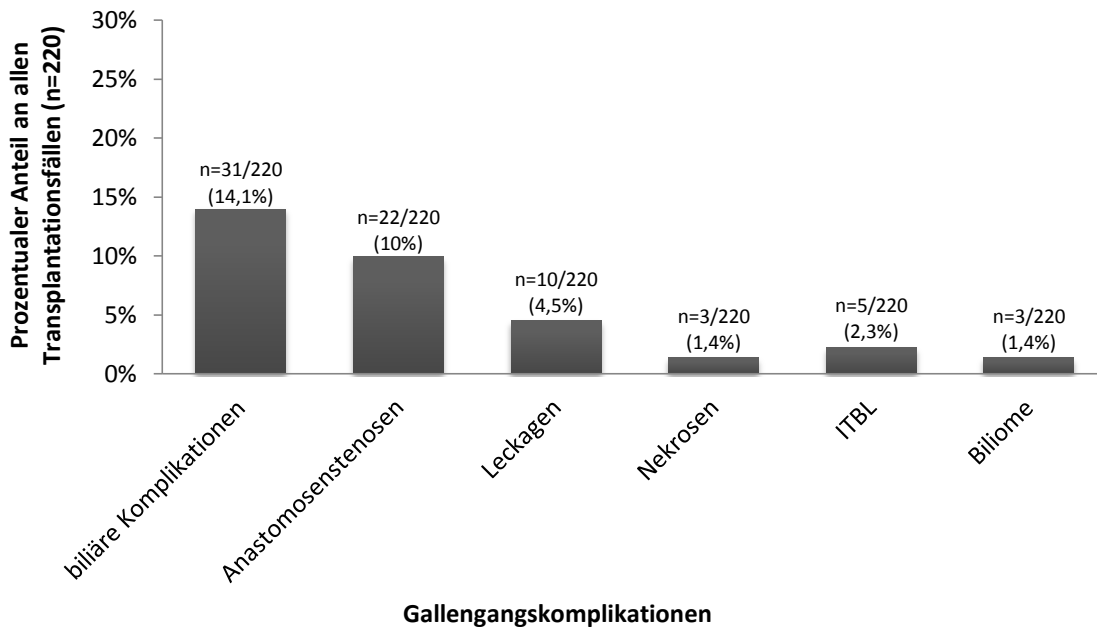


Abb. 12. Verteilung von Gallengangskomplikationen zwischen dem 1. und 3. Monat nach Transplantation bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Art der Komplikation (ITBL: *ischemic type biliary lesions*)

Zwischen dem 3. und 6. postoperativen Monat wurden insgesamt in 16/220 (7,3%) Transplantationsfällen Anastomosenstenosen gefunden. Ihr Anteil an den Gallengangskomplikationen zu diesem Zeitpunkt (n=16) lag bei 100% (16/16). In 1/220 (0,5%) der Fälle war die Anastomosenstenose mit einer Leckage und in einem anderen Fall mit einem Biliom (0,5%) verbunden (siehe Abb. 13).

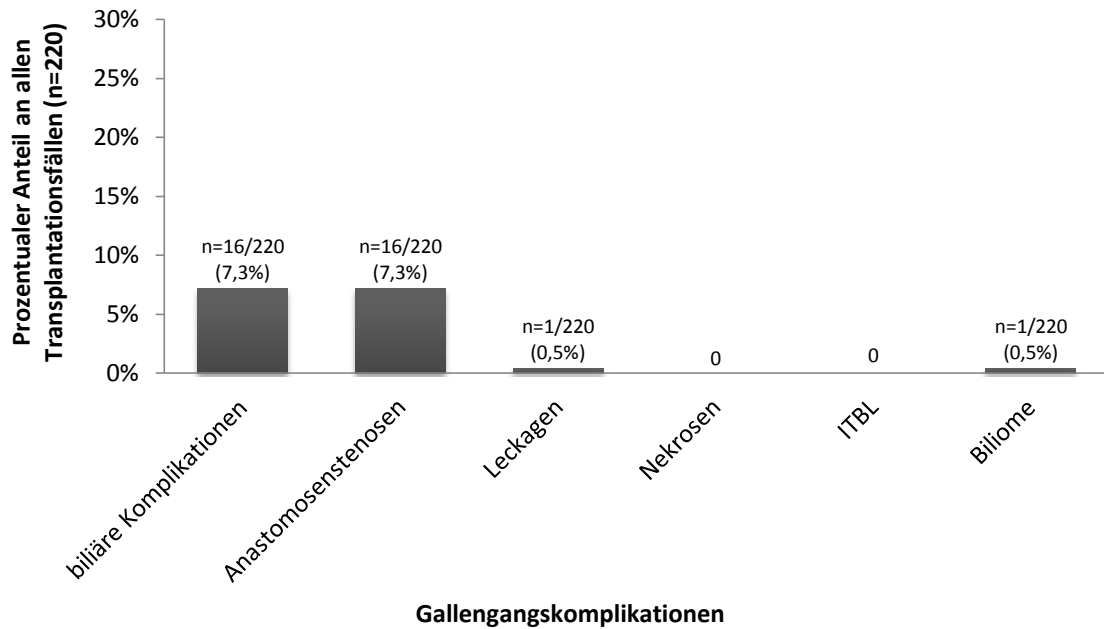


Abb. 13. Verteilung von Gallengangskomplikationen zwischen dem 3. und 6. Monat nach Transplantation bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Art der Komplikation (ITBL: *ischemic type biliary lesions*)

Zwischen dem 6. und 12. postoperativen Monat entwickelten 9/220 (4,1,%) weitere Transplantationsfälle eine Anastomosenstenose. Anteilig an den in diesem Intervall gefundenen biliären Komplikationen machten diese 100% (9/9) aus (siehe Abb. 14).

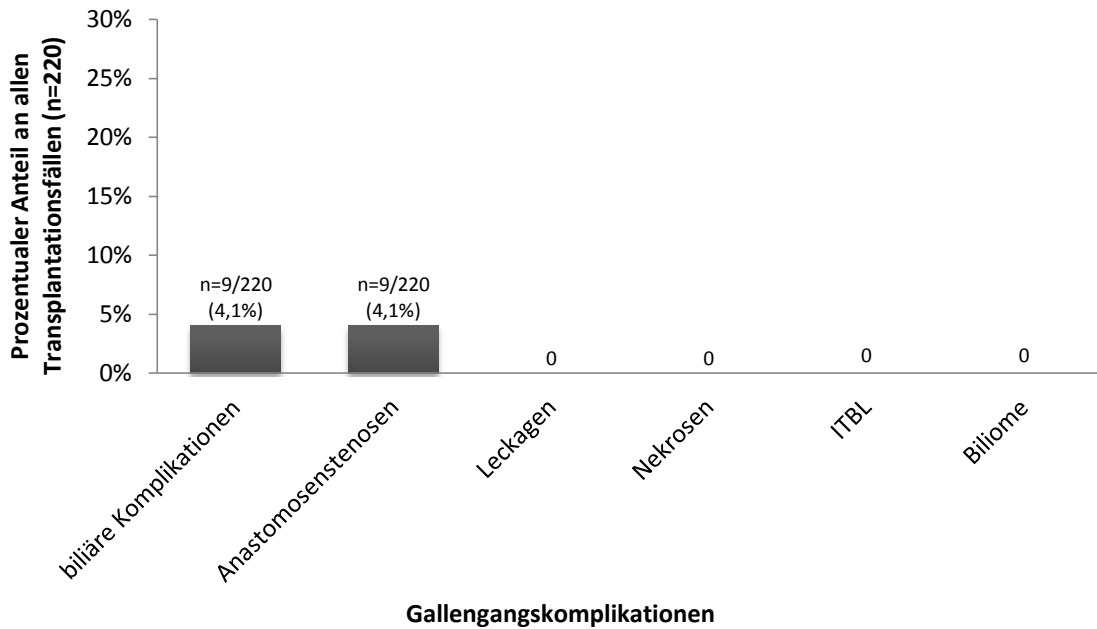


Abb. 14. Verteilung von Gallengangskomplikationen zwischen dem 6. und 12. Monat nach Transplantation bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Art der Komplikation (ITBL: *ischemic type biliary lesions*)

Zusammengefasst konnten in den 12 postoperativen Monaten bei 74/220 (33,6%) Patienten Anastomosenstenosen (Ductus choledochus, biliodigestive Anastomose) gefunden werden. Bezogen auf die Gesamtzahl der biliären Komplikationen machten sie 65,5% (74/113) aus.

Leckagen der Anastomosenregion waren in 38/220 (17,3%) Transplantationsfällen zu finden. Anteilig an den biliären Komplikationen machten diese 33,6% (38/113) aus.

In 20/220 (9,1%) Transplantationsfällen konnten Nekrosen des Spendergallenganges gefunden werden. Ihr Anteil an allen Komplikationen lag bei 17,7% (20/113).

Eine ITBL konnte in 7/220 (3,2%) Fällen diagnostiziert werden. Diese machten 6,2% (7/113) der Komplikationen aus.

Biliome fanden sich in 5/220 (2,3%) Transplantationsfällen und damit in 5/113 (4,4%) der Patienten mit Gallengangskomplikationen (siehe Abb. 15, Tab. 17).

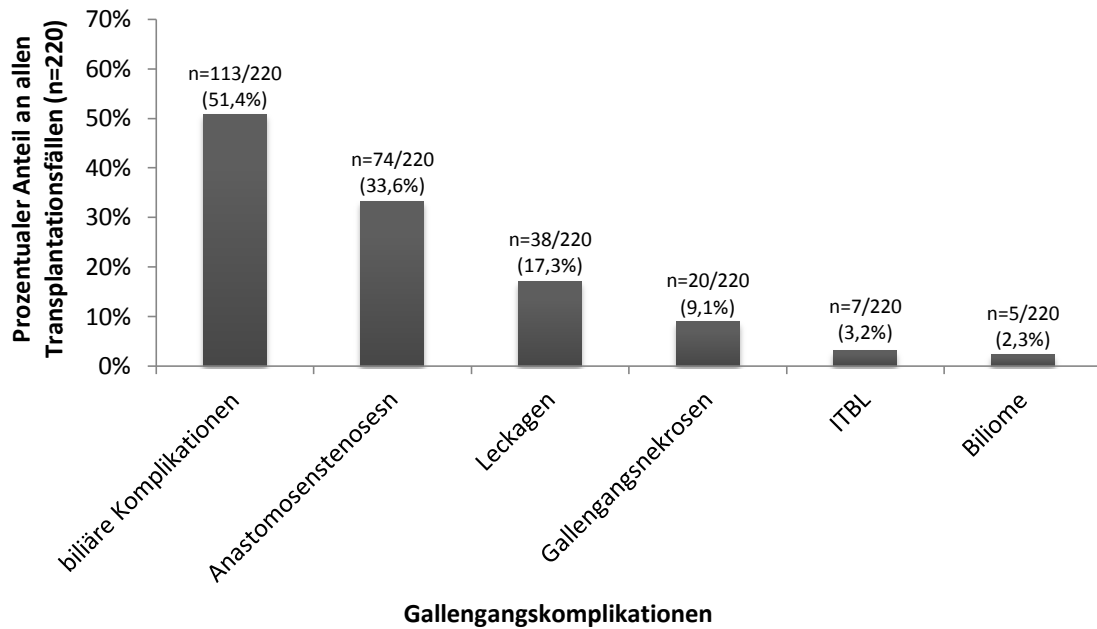


Abb. 15. Zusammenfassende Darstellung der Verteilung von Gallengangskomplikationen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Art der Komplikation (ITBL: *ischemic type biliary lesions*)

5.3 Diagnostik der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen

Als diagnostische Mittel zur Sicherung der Gallengangskomplikationen kamen endoskopische und bildgebende Verfahren wie ERCP, MRCP, Sonographie und CT zum Einsatz. Sowohl in Hinsicht auf die Gallengangskomplikationen im Allgemeinen wie auch die Anastomosenstenosen erfolgten am häufigsten Sonographien des Abdomens, gefolgt von ERCPs, MRCPs und CTs (siehe Tab. 15).

Tab. 15. Häufigkeit des Einsatzes diagnostischer Mittel in der Sicherung der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) (ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie, MRCP: Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie, CT: Computertomographie)

Diagnostik	Gallengangskomplikationen (n=113)	Anastomosenstenosen (n=74)
Sonographie	111/113 (98,2%)	74/74 (100%)
ERCP	95/113 (84,1%)	65/74 (87,8%)
MRCP	14/113 (12,4%)	12/74 (16,2%)
CT	9/113 (8%)	4/74 (5,4%)

5.4 Therapie der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen

Die diagnostizierten Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen erhielten je nach Komplikationsart, Ausmaß der Störung sowie klinischer und laborchemischer Präsentation eine unterschiedliche initiale Therapie (siehe Tab. 16).

Tab. 16. Initiale Therapie von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) (PTCD: perkutane transhepatische Cholangio-Drainage, BDA: biliodigestive Anastomose, Re-LTX: Leberretransplantation)

Therapie	Gallengangskomplikationen (n=113)	Anastomosenstenosen (n=74)
Stentanlage	64/113 (56,6%)	52/74 (70,3%)
PTCD	5/113 (4,4%)	3/74 (4,1%)
BDA	14/113 (12,4%)	4/74 (5,4%)
Re-LTX	2/113 (1,8%)	0 (0)

5.5 Gallengangskomplikationen in Abhängigkeit von präoperativen Parametern

5.5.1 Geschlecht der Empfänger und Geschlechtermatching

Bei Männern (n=157) fanden sich Gallengangskomplikationen in 81/157 (51,6%) Fällen. Folglich waren 81/113 (71,7%) aller Gallengangskomplikationen bei Männern gefunden worden.

In 42/81 (51,9%) dieser Komplikationsfälle traten die Komplikationen nach 4 Wochen auf. Nach 3 Monaten konnten 24/81 (29,6%) weitere Fälle, nach 6 Monaten 9/81 (11,1%) weitere Fälle und nach Ablauf von 12 Monaten weitere 6/81 (7,4%) Fälle hinzugerechnet werden (siehe Tab. 17).

In 50/81 (61,7%) der Gallengangskomplikationen bei Männern waren Anastomosenstenosen nachgewiesen worden. Damit waren 50/74 (67,6%) aller Anastomosenstenosen bei Männern zu finden. Bei männlichen Transplantationsfällen machten diese 31,8% (50/157) aus. Bei Männern fanden sich zudem in 31/81 (38,3%) Fällen Leckagen und in 16/81 (19,8%) Fällen Nekrosen der Anastomosenregion. In 6/81 (7,4%) Fällen sind eine ITBL und in 3/81 (3,7%) Fällen ein Biliom diagnostiziert worden. Bei den männlichen

Transplantationsfällen (n=157) waren Leckagen somit in 19,7% (31/157), Nekrosen in 10,2% (16/157), ITBL in 3,8% (6/157) und Biliome in 1,9% (3/157) zu finden.

Bei Frauen (n=63) fanden sich Gallengangskomplikationen in 32/63 (50,8%) Fällen. Ihr Anteil an allen Gallengangskomplikationen (n=113) machte 28,3% (32/113) aus.

In 15/32 (46,9%) der Komplikationsfälle trat eine solche binnen der ersten 4 Wochen nach Transplantation auf. Nach 3 Monaten konnten 7/32 (21,9%) weitere Fälle, nach 6 Monaten 7/32 (21,9%) und nach Ablauf von 12 Monaten 3/32 (9,4%) weitere Fälle hinzugerechnet werden.

Bei 24/32 (75%) der aufgetretenen Gallengangskomplikationen handelte es sich um eine Anastomosenstenose. Damit waren 24/74 (32,4%) aller Anastomosenstenosen bei Frauen zu finden. Gemessen an der Zahl der weiblichen Transplantationsfälle machten diese 38,1% (24/63) aus. In 7/32 (21,9%) der bis dahin aufgetretenen Komplikationsfälle fanden sich Leckagen. In 4/32 (12,5%) Fällen sind Nekrosen, in 1/32 (3,1%) Fall eine ITBL und in 2/32 (6,3%) Fällen ein Biliom diagnostiziert worden (siehe Tab. 17).

Tab. 17. Verteilung von Gallengangskomplikationen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht und Zeitpunkt des Auftretens (ITBL: *ischemic type biliary lesions*)

Transplantationsfälle	Männer (n=157)	Frauen (n=63)	Gesamt (n=220)
Pat. mit Komplikationen nach	81 (51,6%)	32 (50,8%)	113 (51,4%)
4 Wochen	42 (51,9%)	15 (46,9%)	57 (25,9%)
3 Monaten	24 (29,6%)	7 (21,9%)	31 (14,1%)
6 Monaten	9 (11,2%)	7 (21,9%)	16 (7,3%)
12 Monaten	6 (7,4%)	3 (9,4%)	9 (4,1%)
Anastomosenstenosen	50 (31,8%)	24 (38,1%)	74 (33,6%)
Leckagen	31 (19,7%)	7 (11,1%)	38 (17,3%)
Nekrosen	16 (10,2%)	4 (6,4%)	20 (9,1%)
ITBL	6 (3,8%)	1 (1,6%)	7 (3,2%)
Biliome	3 (1,9%)	2 (3,2%)	5 (2,3%)

Im Weiteren wurde die Häufigkeit der Gallenganskomplika-tionen und Anastomosenstenosen in Fällen von verschiedengeschlechtlichen Transplantationen mit solchen, in denen geschlechtsgleiche Organe verwendet wurden verglichen.

Transplantationen weiblicher Organe in männliche Empfänger (n=157) erfolgte in 58/157 (36,5%). Ihr Anteil an allen Transplantationen lag damit bei 26,4% (58/220). Darunter waren Gallengangskomplikationen in 32/58 (55,2%) Fällen gesehen worden. Anastomosenstenosen konnten dabei in 20/32 (62,5%) der Gallengangskomplikationen gefunden werden. Damit fanden sich Anastomosenstenosen in 34,5% (20/58) der männlichen Empfänger mit weiblichen Organen.

Dem gegenüber erfolgten geschlechtskonforme Transplantationen bei männlichen Empfängern in 99/157 (63,1%) der Transplantationsfälle. Gallengangskomplikationen fanden sich in 49/99 (49,5%) der geschlechtskonformen Transplantationen bei Männern. Anastomosenstenosen machten dabei 61,2% (30/49) der gefundenen biliären Komplikationen aus. Ihr Anteil an allen geschlechtskonformen Transplantationen bei männlichen Empfängern betrug 30,3% (30/99).

Weibliche Empfänger (n=63) erhielten geschlechtsverschiedene Transplantate in 35/63 (55,6%) der Fälle. Ihr Anteil an allen Transplantationen lag bei 15,9% (35/220). Bei den weiblichen Empfängern mit männlichen Transplantaten konnten Gallengangskomplikationen in 22/35 (62,9%) der Fälle gefunden werden. Anastomosenstenosen konnten in dieser Gruppe in 17/22 (77,3%) der Fälle festgestellt werden. Damit machten Anastomosenstenosen bei weiblichen Empfängern mit männlichen Organen 48,6% (17/35) aus.

Transplantationen geschlechtgleicher Organe bei weiblichen Empfängern erfolgten in 28/63 (44,4%) der Fälle. Dabei fanden sich Gallengangskomplikationen in 10/28 (35,7%) dieser Fälle. Darunter waren 7/10 (70%) Anastomosenstenosen zu finden. Damit waren Anastomosenstenosen bei weiblichen Empfängern mit geschlechtskonformen Organen in 25% (7/28) gefunden worden (siehe Tab. 18, Abb. 16 und 17).

Tab. 18. Häufigkeit von geschlechtsgleichen und geschlechtsverschiedenen Lebertransplantationen an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011)

Geschlecht	Männer (Empfänger) (n=157)	Frauen (Empfänger) (n=63)
Männer (Spender)	99 (63,1%)	35 (55,6%)
Frauen (Spender)	58 (36,5%)	28 (44,4%)

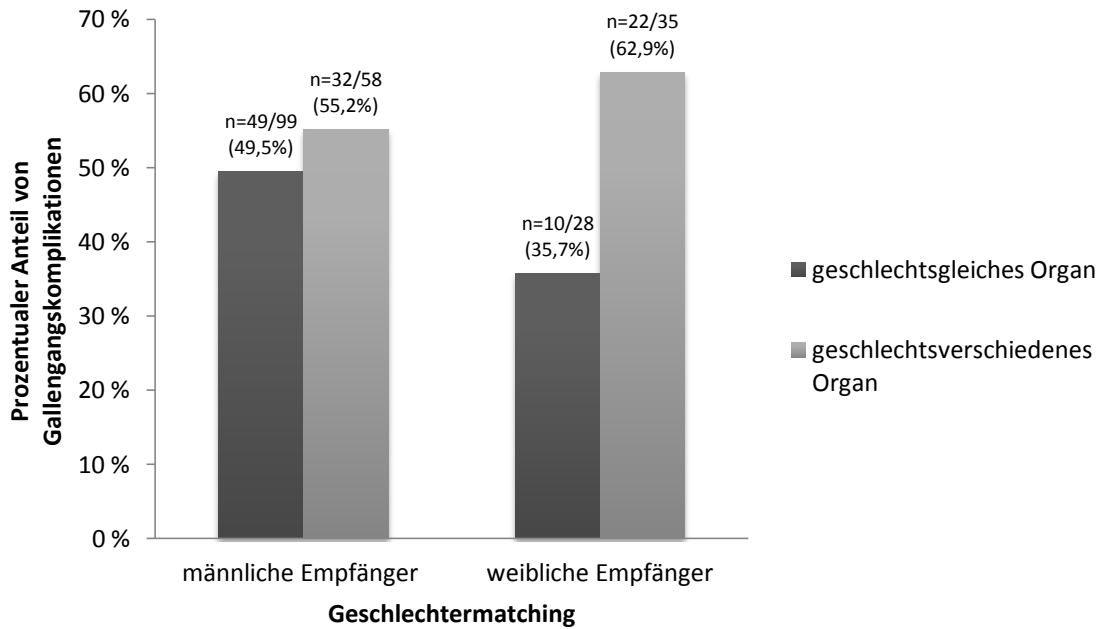


Abb. 16. Auftreten von Gallengangskomplikationen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit vom Geschlechtermatching

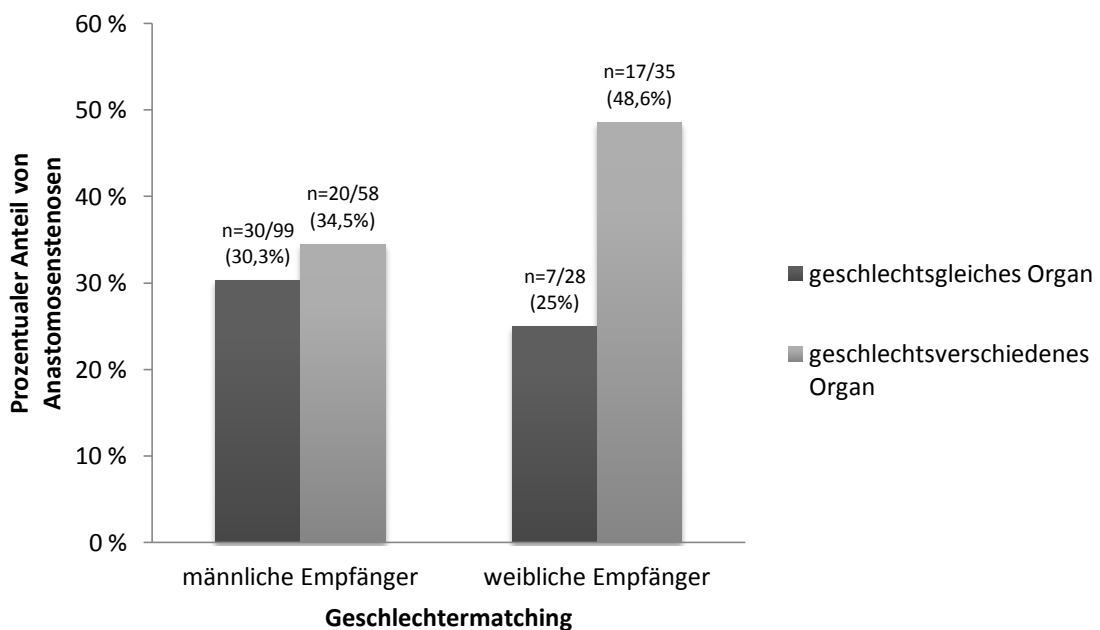


Abb. 17. Auftreten von Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit vom Geschlechtermatching

Mittels weiterer statistischer Auswertung konnte für den Zusammenhang des Empfängergeschlechts mit Gallengangskomplikationen ein $p=0,9147$ errechnet werden.

Für den Zusammenhang des Geschlechtermatching mit Gallengangskomplikationen wurde ein $p=0,0990$ erhoben. In Bezug auf Anastomosenstenosen konnte ein p -Wert von $p=0,3759$ für den Zusammenhang mit dem Geschlecht der Empfänger und ein $p=0,1361$ für den Zusammenhang mit dem Geschlechtermatching erhoben werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang der beiden Parameter (Geschlecht der Empfänger und Geschlechtermatching) mit Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen konnte somit nicht nachgewiesen werden.

Für den Zusammenhang des Spendergeschlechts mit Gallengangskomplikationen wurde $p=0,5483$ und für Anastomosenstenosen $p=0,5732$ berechnet. Somit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

5.5.2 Blutgruppe der Empfänger und Blutgruppenmatching

Empfänger mit der Blutgruppe „A1“ entwickelten Gallengangskomplikationen in 39/71 (54,9%) Fällen. In 22/39 (56,4%) der Gallengangskomplikationen wurden Anastomosenstenosen nachgewiesen. Ihr Anteil an der Zahl der Empfänger mit der Blutgruppe „A1“ betrug 31% (22/71). Insgesamt 67/71 (94,4%) der Patienten mit der Blutgruppe „A1“ erhielten ein blutgruppenkonformes Transplantat. In 4/71 (5,6%) Fällen wurde ein Organ mit der Blutgruppe „0“ transplantiert.

Bei Empfängern mit der Blutgruppe „A2“ konnte eine Gallengangskomplikation in 7/16 (43,8%) Fällen nachgewiesen werden, wovon 5/7 (71,4%) Fälle eine Anastomosenstenose zeigten. Anteilig machten diese 31,3% (5/16) aller Fälle mit der Blutgruppe „A2“ aus. Unter den Empfängern mit der Blutgruppe „A2“ erfolgten blutgruppenkonforme Transplantationen in 3/16 (18,8%) Fällen. In 13/16 (81,2%) Fällen erhielten die Patienten blutgruppenverschiedene Lebern.

Insgesamt 10 Transplantationsfälle zeigten die Blutgruppe „A1B“. Hier unter fanden sich 5/10 (50%) Fälle mit Gallengangskomplikationen, wovon 3/5 (60%) der Fälle eine Anastomosenstenose zeigten. Diese machten 30% (3/10) aller Fälle mit dieser Blutgruppe aus. In allen Fällen erfolgte eine Blutgruppengleiche Transplantation.

Ein Patient zeigte die Blutgruppe „A2B“. Er entwickelte keine Gallengangskomplikation. Er erhielt ein blutgruppenverschiedenes Organ mit der Blutgruppe „A1“.

Die Blutgruppe „B“ hatten 42 Empfänger. Eine Gallengangskomplikation fand sich dabei in 22/42 (52,4%) Fällen. Hierbei konnten 17/22 (77,3%) Anastomosenstenosen identifiziert werden, die anteilig an allen Transplantationsfällen mit dieser Blutgruppe 40,5% (17/42) ausmachten. 15/42 (35,7%) Fälle erhielten ein blutgruppenverschiedenes Transplantat. Blutgruppengleiche Transplantationen erfolgten in 27/42 (64,3%) Fällen.

Die meisten Empfänger zeigten die Blutgruppe „0“. Sie entwickelten in 40/80 (50%) Fällen Gallengangskomplikationen. In 27/40 (67,5%) Fällen handelte es sich um Anastomosenstenosen. Ihr Anteil bei Empfängern mit der Blutgruppe „0“ lag bei 33,8% (27/80). In 79/80 (98,8%) Fällen erfolgten die Transplantationen blutgruppenkonform. In einem Fall (1/80; 1,3%) wurde ein Organ mit der Blutgruppe „A1“, also blutgruppenverschieden transplantiert.

Zusammengefasst wurden blutgruppengleiche Transplantate in 186/220 (84,5%) Fällen verwendet. Gallengangskomplikationen fanden sich dabei in 96/186 (51,6%) Transplantationen. Anastomosenstenosen fanden sich hierbei in 61/96 (63,5%) dieser Fälle. Ihr Anteil an blutgruppengleichen Transplantationen lag somit bei 32,8% (61/186). Blutgruppenverschiedene Transplantate erhielten 34/220 (15,5%) Patienten. Von diesen entwickelten 17/34 (50%) eine Gallengangskomplikation. In 13/17 (76,5%) dieser Fälle fanden sich Anastomosenstenosen, deren Anteil an allen blutgruppenverschiedenen Transplantationen 38,2% (13/34) betrug (siehe Tab. 19, Abb. 18 und 19).

Tab. 19. Häufigkeit von blutgruppengleichen und blutgruppenverschiedenen Lebertransplantationen an der UMG (15.01.2014 bis 25.12.2014)

Empfänger	Spender „0“	Spender „A1“	Spender „A2“	Spender „B“	Spender „A1B“	Spender „A2B“
„0“	79 (35,6%)	1 (0,5%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
„A1“	4 (1,8%)	67 (30,2%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
„A2“	3 (1,4%)	10 (4,5%)	3 (1,4%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
„B“	11 (5%)	2 (0,9%)	0 (0)	27 (12,3%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
„A1B“	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (4,5%)	0 (0)
„A2B“	0 (0)	1 (0,5%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

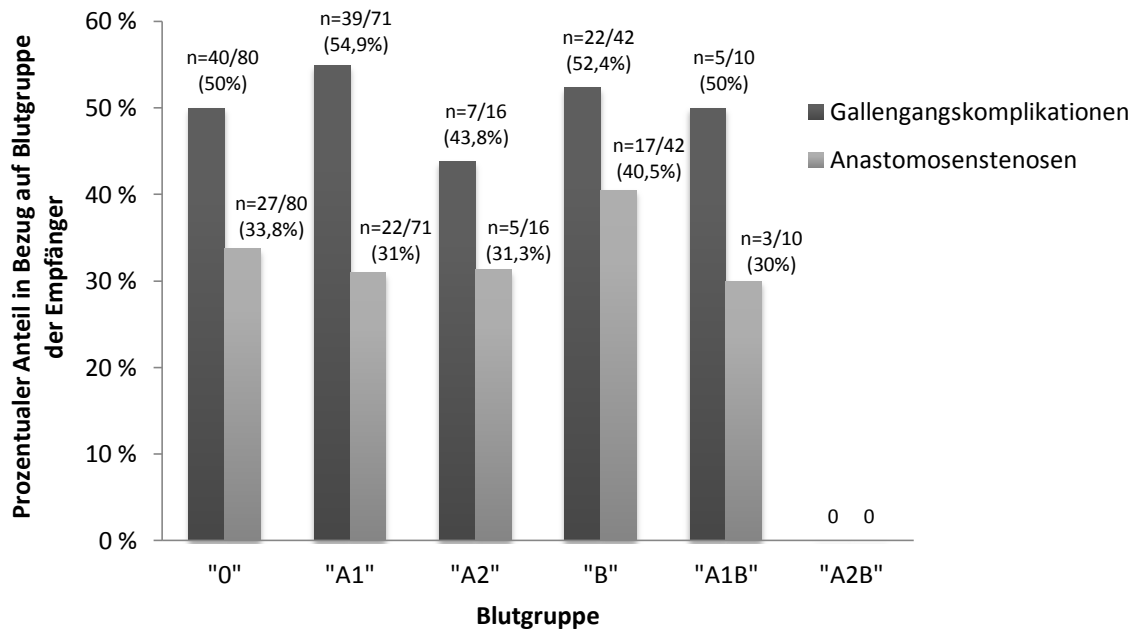


Abb. 18. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von Empfängerblutgruppe

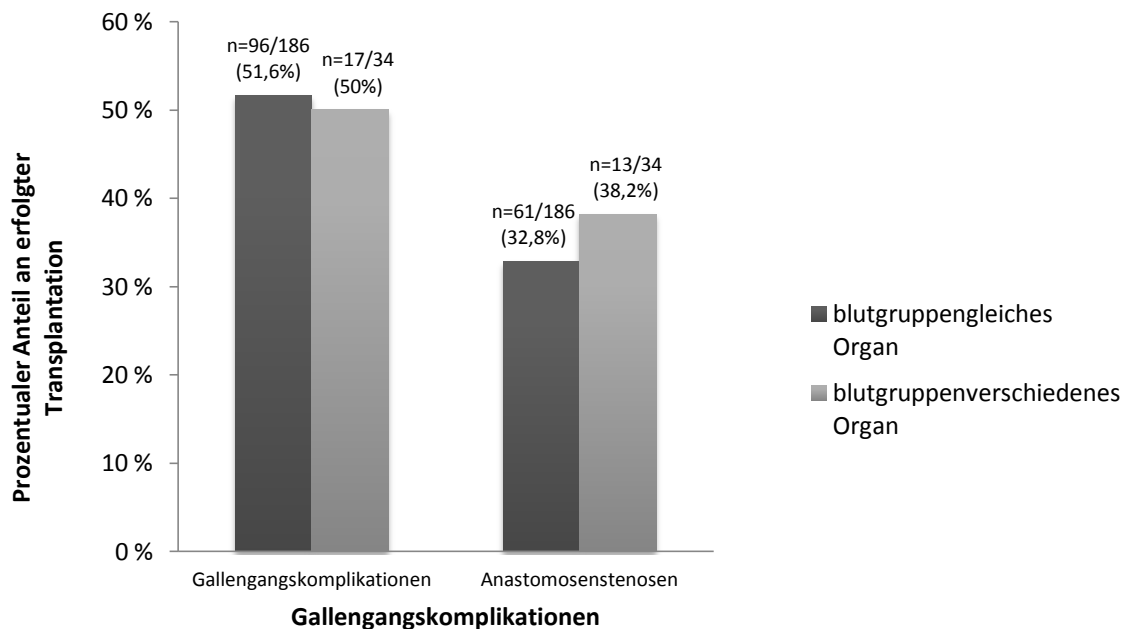


Abb. 19. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit vom Blutgruppenmatching

Für den Zusammenhang der Empfängerblutgruppe mit Gallengangskomplikationen wurde ein $p=0,9764$ und für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen $p=0,9453$ erhoben. Hinsichtlich blutgruppengleicher Transplantationen in Bezug auf Gallengangskomplikationen konnte ein $p=0,9970$ und ein $p=0,9331$ in Bezug auf Anastomosenstenosen berechnet werden. Hinsichtlich blutgruppenverschiedener Transplantationen in Bezug auf Gallengangskomplikationen wurde ein $p=0,7431$ und in Bezug auf Anastomosenstenosen ein $p=0,7563$ erhoben. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Blutgruppen sowie des Blutgruppenmatching mit Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen wurde somit nicht nachgewiesen.

Für den Zusammenhang der Spenderblutgruppe mit Gallengangskomplikationen wurde $p=0,9980$ und für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen $p=0,9675$ berechnet. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lag also nicht vor.

5.5.3 Vorerkrankungen und Begleitsymptome der Empfänger

5.5.3.1 Leberzirrhose

Unter den Patienten zeigten 159/220 (72,3%) eine Leberzirrhose. Unter diesen fanden sich Gallengangskomplikationen in 88/159 (55,3%) Fällen. Hiervon zeigten 59/88 (67%) Transplantationsfälle eine Anastomosenstenose. Der Anteil der Anastomosenstenosen bei Patienten mit einer Leberzirrhose lag somit bei 37,1% (59/159).

Bei 61/220 (27,7%) Transplantationsfällen wurde keine Leberzirrhose nachgewiesen. Diese Transplantationsfälle entwickelten in 25/61 (41%) Fällen Gallengangskomplikationen, wovon in 15/25 (60%) Fällen eine Anastomosenstenose gefunden werden konnte. Der Anteil an Anastomosenstenosen bei Patienten ohne Leberzirrhose lag somit bei 24,6% (15/61) (siehe Abb. 20).

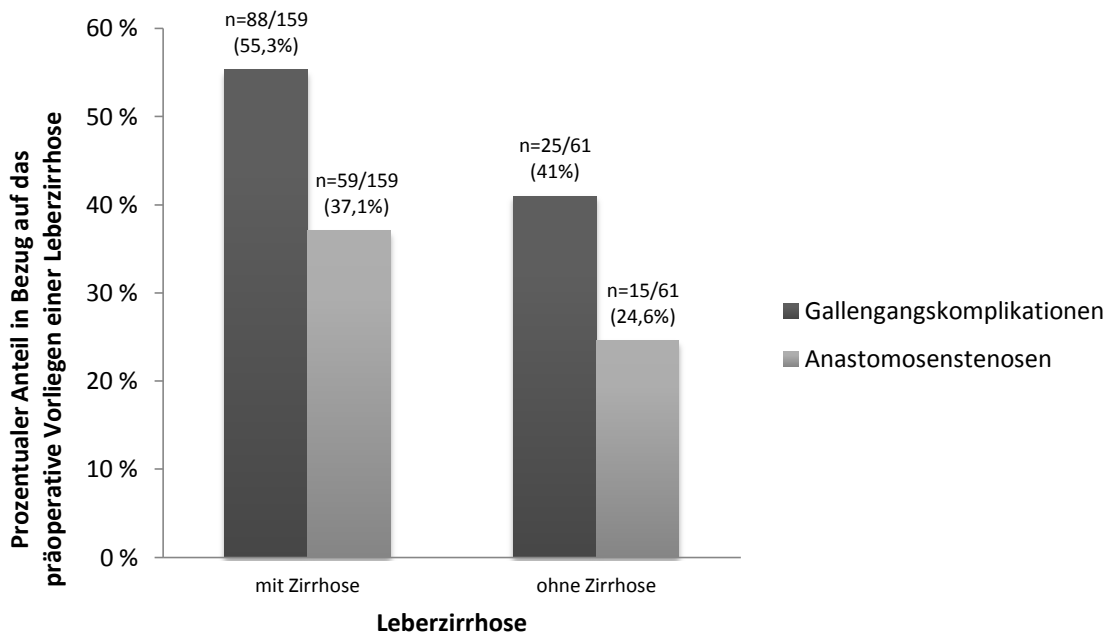


Abb. 20. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von präoperativer Leberzirrhose

Hinsichtlich des Zusammenhangs der Leberzirrhose mit Gallengangskomplikationen konnte ein $p=0,0578$ und für ihren Zusammenhang mit Anastomosenstenosen ein $p=0,0810$ berechnet. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lag somit nicht vor.

5.5.3.2 Portale Hypertonie

Eine portale Hypertonie fand sich in 124/220 (56,4%) der Transplantationsfälle. Unter diesen waren Gallengangskomplikationen in 65/124 (52,4%) zu finden. Anastomosenstenosen waren in 42/65 (64,6%) zu finden. An den Fällen mit einer portalen Hypertonie machten diese 33,9% (42/124) aus.

Bei Transplantationsfällen ohne eine portale Hypertonie (96/220; 43,6%) zeigten sich Gallengangskomplikationen in 48/96 (50%) der Fälle. Anastomosenstenosen fanden sich dabei in 32/48 (66,7%) Fällen. Ihr Anteil an Transplantationsfällen ohne eine portale Hypertonie lag somit bei 32/96 (33,3%) (siehe Abb. 21).

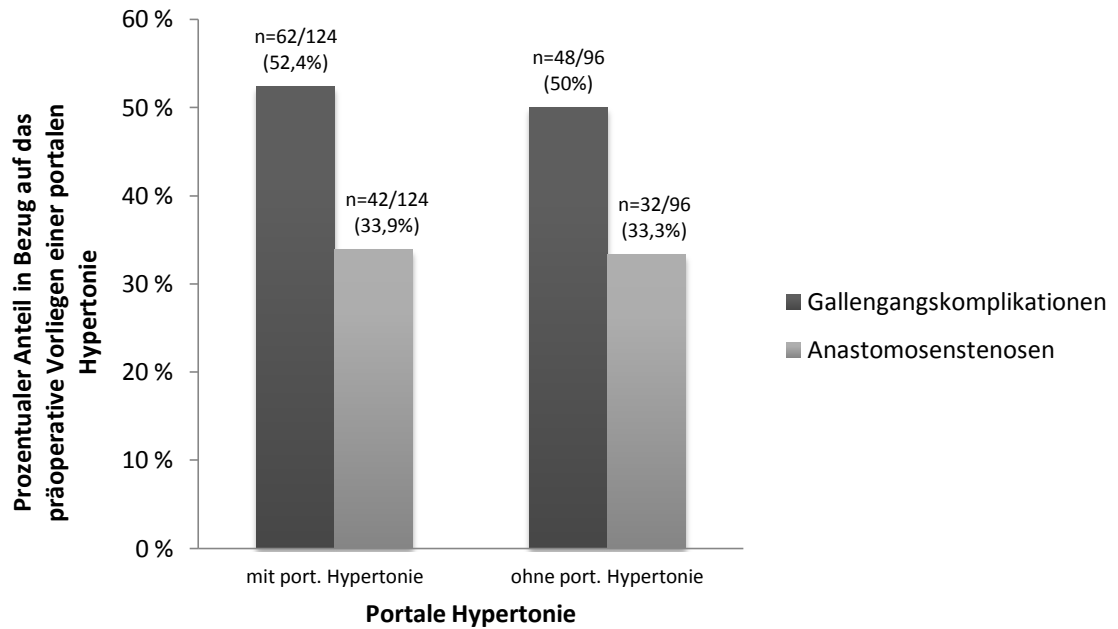


Abb. 21. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von präoperativer portaler Hypertonie

Die statistische Auswertung konnte für den Zusammenhang der portalen Hypertonie mit Gallengangskomplikationen ein $p=0,7218$ und für ihren Zusammenhang mit Anastomosenstenosen ein $p=0,9333$ zeigen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte somit nicht nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der Folgesymptome der portalen Hypertonie wie Ösophagusvarizen, Splenomegalie und Pfortaderthrombose wurde von einer weiteren statistischen Auswertung Abstand genommen. Da die genannten Größen zur Gruppe der Fälle mit portaler Hypertonie gehören, war auch für sie kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen zu erwarten.

5.5.3.3 Aszites

Der präoperative Aszites wurde bei 79/220 (35,9%) Transplantationsfällen gefunden. Dabei konnten Gallengangskomplikationen in 46/79 (58,2%) Fällen gefunden werden. Anastomosenstenosen lagen in 31/46 Fällen (67,4%) vor. Damit waren sie in 39,4% (31/79) der Patienten mit Aszites zu finden.

Transplantationsfälle ohne Aszites (n=141) machten 64,1% (141/220) aus. Bei diesen konnten Gallengangskomplikationen in 67/141 (47,5%) Fällen gefunden werden. Darunter zeigten 43/67 (64,2%) Fälle eine Anastomosenstenose. Ihr Anteil an Patienten ohne Aszites lag somit bei 30,5% (43/141) (siehe Abb. 22).

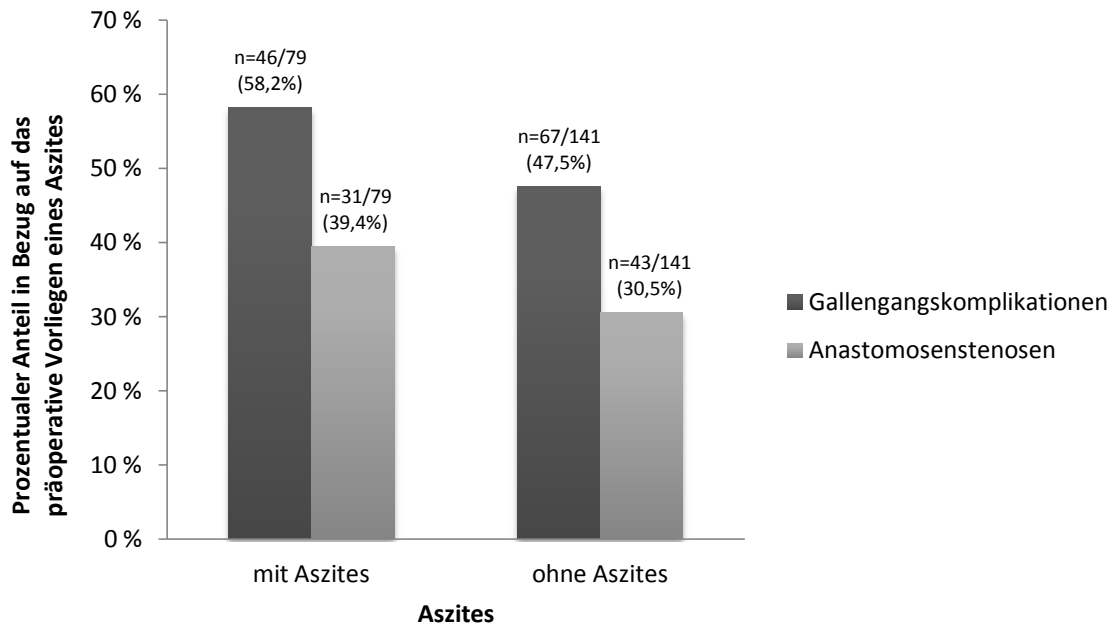


Abb. 22. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit vom präoperativen Aszites

Die statistische Auswertung zeigte für den Zusammenhang von Aszites mit Gallengangskomplikationen ein $p=0,1283$ und für seinen Zusammenhang mit Anastomosenstenosen ein $p=0,1889$. Ein statistisch signifikantes Ergebnis resultierte daraus somit nicht.

5.5.3.4 Eingriffe am biliären und portalvenösen System

Präoperative Eingriffe am Gallengangssystem fanden sich in Form von TIPS-Anlagen, biliodigestiven Anastomosen sowie ERCPs einschließlich einer Papillotomie mit oder ohne eine Stentanlage. Für sie alle gilt, dass zwischen einem Vorkommen vor

Ersttransplantation und dem Vorkommen vor einer Retransplantation unterschieden werden muss, da im letzteren Fall ihr Einsatz durch bereits aufgetretene Gallengangskomplikationen nach der Ersttransplantation bedingt war. Hinzukommend war die Anzahl der Eingriffe am Gallengangssystem vor Ersttransplantation so gering, dass eine statistische Signifikanz nicht zu erwarten war (siehe Tab. 20). Folglich wurde von einer statistischen Auswertung Abstand genommen.

Tab. 20. Eingriffe am biliären und portalvenösen System lebertransplantierte Patienten an der UMG (15.01.2014 bis 25.12.2014) aufgestellt nach Zeitpunkt vor Erst- und vor Retransplantation (TIPS: tranjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, BDA: biliodigestive Anastomose, ERCP: endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie)

Eingriffe am Gallengangssystem	Vor		Gesamt (n=220)
	Ersttransplantation (n=180)	Retransplantation (n=42)	
TIPS	8 (4,4%)	1 (2,4%)	9 (4,1%)
BDA	1 (0,6%)	7 (16,7%)	8 (3,6%)
ERCP	7 (3,9%)	14 (33,3%)	21 (9,5%)
Stentanlage	2 (1,1%)	9 (21,4%)	11 (5%)

5.5.3.5 Koronare Herzkrankheit

12/220 (5,5%) der Transplantationsfälle zeigten eine koronare Herzkrankheit. Unabhängig von anderen Faktoren und Vorerkrankungen zeigten 6/12 (50%) dieser Patienten Gallengangskomplikationen. Bei 4/6 (66,7%) von ihnen fanden sich Anastomosenstenosen, deren Anteil an allen Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit bei 33,3% (4/12) lag.

Für die koronare Herzkrankheit konnte durch statistische Hochrechnung ein p-Wert von $p=0,9225$ für den Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen sowie ein $p=0,9818$ für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen ermittelt werden. Ein statistisch signifikantes Ergebnis resultierte daraus somit nicht.

5.5.3.6 Diabetes mellitus

Die Diagnose eines Diabetes mellitus fand sich in 54/220 (24,5%) Fällen. Unter ihnen fanden sich in 35/54 (64,8%) Fällen Gallengangskomplikationen. Darunter konnten 28/35 (80%) Anastomosenstenosen gefunden werden, deren Anteil an der Gruppe der Patienten mit einem Diabetes mellitus bei 51,9% (28/54) lag.

Für den Diabetes mellitus wurde ein $p=0,0242$ für den Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen und ein $p=0,0014$ für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen erhoben. Damit wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen nachgewiesen.

5.5.3.7 Arterieller Hypertonus

Die Diagnose eines arteriellen Hypertonus war in 110/220 (50%) Fällen gefunden worden. In 58/110 (52,7%) Fällen konnten Gallengangskomplikationen gefunden werden. Darunter fanden sich 44/58 (75,9%) Anastomosenstenosen. Anteilig an Patienten mit arteriellem Hypertonus machten diese 40% (44/110).

Die statistische Auswertung des Zusammenhangs zwischen dem arteriellen Hypertonus und Gallengangskomplikationen ergab einen p-Wert von $p=0,6858$ und hinsichtlich des Zusammenhangs mit Anastomosenstenosen einen p-Wert von $p=0,0468$. Somit lag ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Zusammenhanges des arteriellen Hypertonus mit Anastomosenstenosen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang des arteriellen Hypertonus mit Gallengangskomplikationen lag dagegen nicht vor.

5.5.4 Präoperative Pharmakotherapie der Empfänger

5.5.4.1 Allgemeines

Im Rahmen der Datenerhebung wurde die antihypertensive Vormedikation der zu transplantierenden Patienten erhoben. Dabei wurden die drei am häufigsten verwendeten pharmakologischen Gruppen wie Betablocker, ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten berücksichtigt. Von der Auswertung aller weiteren gefundenen pharmakologischen Gruppen wurde nach mathematischen Gesichtspunkten Abstand genommen, da in Anbetracht der geringen Zahlen eine fehlende statistische Aussagekraft angenommen werden musste.

5.5.4.2 Präoperative Therapie mit Betablockern

Unberücksichtigt anderer Medikation fand sich eine Therapie mit Betablockern (Propranolol oder Metoprolol) unter den eingeschlossenen Transplantationsfällen in 91/220 (41,4%) Fällen. Unter ihnen konnten in 51/91 (56%) Fällen Gallengangskomplikationen gefunden werden. In 34/51 (66,7%) dieser Gallengangskomplikationen handelte es sich um Anastomosenstenosen. Diese machten somit 37,4% (34/91) aller Patienten mit einer Betablockertherapie aus. Die statistische Signifikanz wurde für Gallengangskomplikationen mit $p=0,2439$ und für Anastomosenstenosen mit $p=0,3264$ errechnet und somit nicht nachgewiesen (siehe Abb. 23).

Bei den mit Betablockern behandelten Patienten ($n=91$) war eine Monotherapie, d.h. ohne zusätzliche Medikation mit ACE-Hemmern oder Kalziumantagonisten, in 68/91 (74,7%) der Fälle festzustellen. Ihr Anteil an allen Transplantationsfällen lag bei 30,9% (68/220). Die mit einer Monotherapie mit Betablockern behandelten Patienten entwickelten Gallengangskomplikationen in 37/68 (54,4%) Fällen. In 24/37 (64,9%) dieser Gallengangskomplikationen handelte es sich um Anastomosenstenosen. Sie machten somit 35,3% (24/68) der mit einer Monotherapie mit Betablockern behandelten Patienten aus. Eine Kombinationstherapie mit Betablockern und mindestens einem weiteren Antihypertensivum erfolgte in 23/91 (25,3%). Ihr Anteil an

allen Transplantationsfällen lag bei 10,5% (23/220). In Anbetracht der Negativergebnisse bezüglich aller mit Betablockern behandelten Patienten, wurde von einer weiteren Auswertung beider Subgruppen Abstand genommen.

5.5.4.3 Präoperative Therapie mit ACE-Hemmern

In 24/220 (10,9%) Transplantationsfälle wurden Patienten mit ACE-Hemmern (Ramipril oder Enalapril) behandelt. Unter ihnen fanden sich Gallengangskomplikationen in 14/24 (58,3%) Fällen. Die Signifikanz der ACE-Hemmer-Therapie für den Zusammenhang mit der Entstehung von Gallengangskomplikationen wurde mit $p=0,4705$ errechnet. Der Anteil an Anastomosenstenosen betrug unter ihnen 10/14 (71,4%) Fälle und damit unter allen mit ACE-Hemmern behandelten Patienten 41,7% (10/24; $p=0,3798$). Ein statistisch signifikantes Ergebnis resultierte aus den vorliegenden Daten weder für den Zusammenhang der genannten Therapie mit Gallengangskomplikationen noch für ihren Zusammenhang mit Anastomosenstenosen (siehe Abb. 23).

Eine Monotherapie mit ACE-Hemmern, d.h. ohne eine Zusatzmedikation mit Betablockern oder Kalziumantagonisten, erfolgte in 6/220 (2,7%) Fällen. Von diesen entwickelten 4/6 (66,7%) Patienten Gallengangskomplikationen. Dabei handelte es sich in 3/4 (75%) Fällen um Anastomosenstenosen. Diese machten 50% (3/6) der Patienten aus, die eine alleinige antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern erhalten haben. Eine Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und mindestens einem weiteren Antihypertensivum erhielten 8/14 (57,1%) der mit ACE-Hemmern behandelten Patienten. Sie machten 3,6% (8/220) aller Transplantationsfälle aus. Da nach statistischen Kriterien ein signifikantes Ergebnis bei Gruppen dieser Größe nicht zu erwarten war, wurde von weiterer Auswertung der beiden Untergruppen Abstand genommen, zumal die Ergebnisse bezüglich aller mit ACE-Hemmern behandelten Patienten eine statistische Signifikanz ausgeschlossen haben.

5.5.4.4 Präoperative Therapie mit Kalziumantagonisten

In 29/220 (13,2%) der Transplantationsfälle fanden sich Kalziumantagonisten (Amlodipin oder Lercarnidipin) in der Vormedikation. Unter diesen Patienten konnten Gallengangskomplikationen in 16/29 (55,2%) Fällen gefunden werden. Darunter fanden sich Anastomosenstenosen in 12/16 (75%) der Gallengangskomplikationen. Die Häufigkeit der Anastomosenstenosen bei Patienten, die mit Kalziumantagonisten behandelt wurden lag somit bei 41,4% (12/29). Ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Therapie mit Kalziumantagonisten konnte bei einem $p=0,6599$ weder für den Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen noch bei einem $p=0,3455$ für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen nachgewiesen werden (siehe Abb. 23).

Eine alleinige Therapie mit Kalziumantagonisten ohne weitere Antihypertensiva erfolgte in 12/220 (5,5%) Fällen. Unter diesen Patienten fanden sich Gallengangskomplikationen in 4/12 (33,3%) Fällen. In 1/4 (25%) der Fälle handelte es sich um eine Anastomosenstenose. An den 12 Patienten, die allein mit Kalziumantagonisten behandelt wurden machte die Anastomosenstenose 8,3% (1/12) aus. Eine Kombinationstherapie mit Kalziumantagonisten lag bei 17/29 (58,6%) der mit Kalziumantagonisten behandelten Patienten vor. Der Anteil dieser Patienten an allen Transplantationsfällen lag somit bei 7,7% (17/220). Sowohl wegen der geringen Gruppengröße wie auch der negativen Ergebnisse hinsichtlich aller mit Kalziumantagonisten behandelten Patienten wurde von einer weiteren Auswertung der zuletzt genannten Subgruppen Abstand genommen.

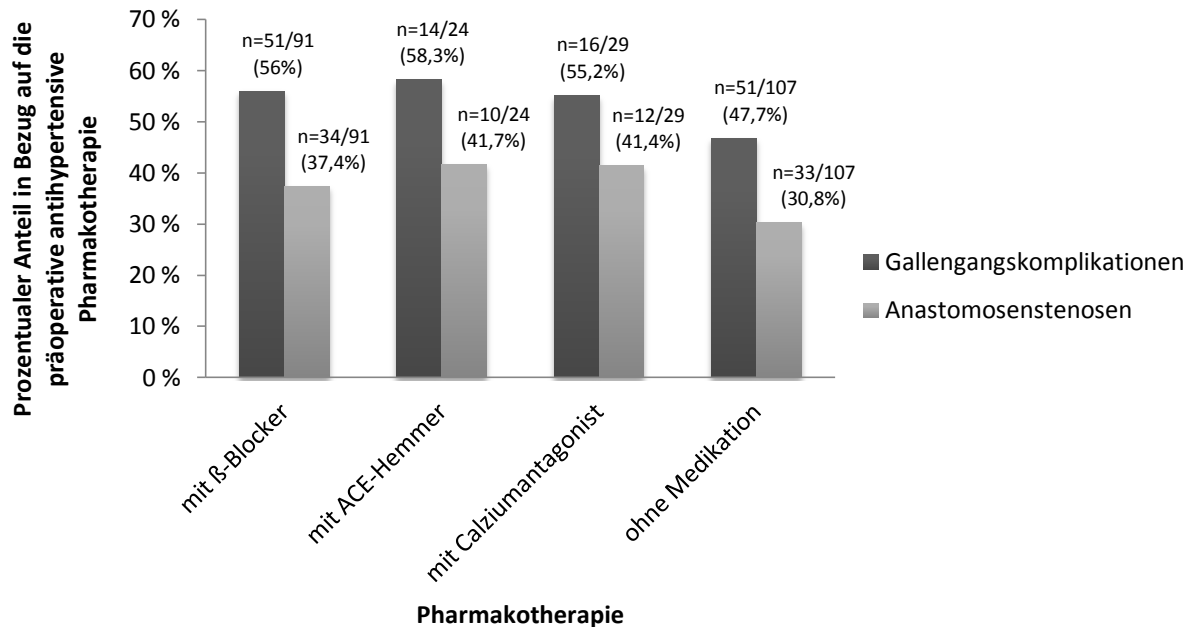


Abb. 23. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der präoperativen antihypertensiven Pharmakotherapie, aufgestellt nach pharmakologischen Gruppen

5.5.5 Präoperativer Body Mass Index der Empfänger und Spender

Die präoperative Erhebung des BMI der Empfänger zeigte einen Durchschnittswert von $25,4 \pm 4,4$ kg/m². Ausgehend von dem allgemein gültigen Normbereich (18,5-25 kg/m²) lagen 6/220 (2,7%) Fälle darunter, 104/220 (46,8%) Fälle im Normbereich und 110/220 (50%) Fälle über dem Normbereich.

Bei den 6/220 Fällen mit einem BMI unter Norm (<18,5 kg/m²) fanden sich 4/6 (66,7%) Fälle mit Gallengangskomplikationen. In allen Fällen (100%) lagen Anastomosenstenosen vor. Damit waren 66,7% (4/6) der Fälle betroffen.

Unter Patienten mit einem normwertigen BMI (18,5-25 kg/m²) konnten Gallengangskomplikationen in 48/104 (46,2%) Fällen gefunden werden. Darunter fanden sich 28/48 (58,3%) Fälle mit Anastomosenstenosen. Diese machten somit 26,9% (28/104) dieser Fälle aus.

Die Häufigkeit der Gallengangskomplikationen in Fällen mit einem BMI über dem Normbereich (>25 kg/m²) lag bei 61/110 (55,5%). Anastomosenstenosen fanden sich

dabei in 42/61 (68,9%) Fällen, die damit 38,2% (42/110) der Fälle ausmachten (siehe Abb. 24).

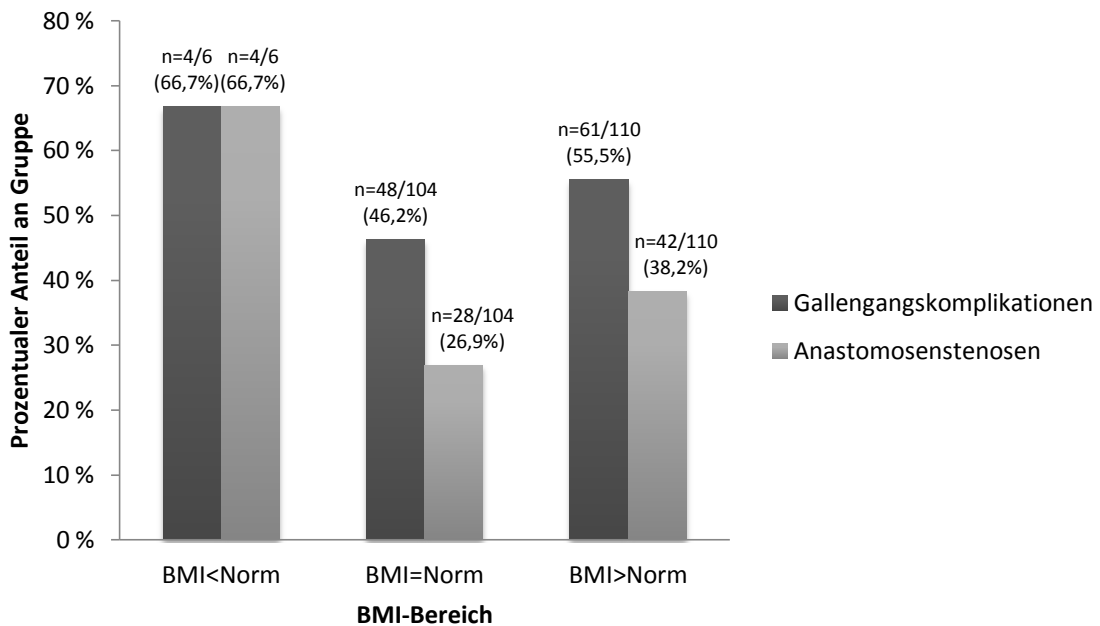


Abb. 24. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit vom präoperativ erhobenen BMI der Empfänger (BMI Normbereich 18,5-25 kg/m²)

Für den BMI der Empfänger wurde ein $p=0,4266$ für den Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen und ein $p=0,5375$ für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen erhoben, wodurch für diesen Parameter (BMI) kein statistisch signifikantes Ergebnis vorlag.

Der BMI der Spender (Norm: 18,5-25 kg/m²) konnte in 217/222 (97,7%) Fällen ermittelt werden. Durchschnittlich lag er bei $25,5 \pm 4$ kg/m² (14-47 kg/m²). Der mittlere BMI der Frauen (n=88) lag bei $24,4 \pm 4,5$ kg/m² (14-47 kg/m²) und der der Männer (n=134) bei $25,9 \pm 3,5$ kg/m² (15-38 kg/m²). Unter dem Normbereich lagen 7/217 (3,2%), im Normbereich 111/217 (51,2%) und über dem Normbereich 99/217 (45,6%). Für den Zusammenhang des BMI der Spender mit Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen wurden p-Werte von $p=0,7353$ und $p=0,8586$ erhoben. Damit lag auch für diesen Parameter kein statistisch signifikantes Ergebnis vor.

5.6 Gallengangskomplikationen in Abhängigkeit von intraoperativen Parametern

5.6.1 Technik der biliären Anastomosen

5.6.1.1 Allgemeines

Unter den 220 eingeschlossenen Transplantationsfällen lassen sich im Wesentlichen fünf Vorgehensweisen zur Gallengangsrekonstruktion unterscheiden. Zum einen wurde in 192/220 (87,3%) Fällen primär eine End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus angelegt. In 8/220 (3,6%) Fällen wurde eine End-zu-End-Anastomose im Rahmen einer Re-OP angelegt. Biliodigestive Anastomosen wurden primär in 11/220 (5%) Fällen und sekundär in 7/220 (3,2%) Fällen angelegt. Zudem erhielten 24/220 (10,9%) Transplantationsfälle einen T-Drain. In 2/220 (0,9%) Fällen wurde eine End-zu-Seit-Anastomosierung des Ductus choledochus durchgeführt (siehe Tab. 11).

5.6.1.2 End-zu-End-Anastomose

Insgesamt erhielten 200/220 (90,9%) Patienten eine End-zu-End-Anastomose. Unter diesen Patienten fanden sich Gallengangskomplikationen in 105/200 (52,5%) Fällen. Darunter fanden sich 71/105 (67,6%) Anastomosenstenosen, die somit 35,5% (71/200) der Fälle ausmachten.

Unter den primär angelegten End-zu-End-Anastomosen fanden sich Gallengangskomplikationen in 102/192 Fällen (53,1%). Anastomosenstenosen lagen in 69/102 (67,4%) Fällen, deren Anteil an allen Fällen mit einer primären End-zu-End-Anastomose bei 35,9% (69/192) lag.

Von den sekundär angelegten End-zu-End-Anastomosen zeigten 3/8 (37,5%) Patienten Gallengangskomplikationen. Davon waren 2/3 Anastomosenstenosen (66,7%). Dies machte 25% (2/8) der Fälle aus (siehe Abb. 25).

Für den Zusammenhang von End-zu-End-Anastomosen mit Gallengangskomplikationen wurde ein $p=0,2908$ und für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen ein $p=0,0961$ ermittelt. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde somit nicht erhoben.

5.6.1.3 Biliodigestive Anastomose

Eine biliodigestive Anastomose erhielten insgesamt 18/220 (8,2%) Patienten. Unter ihnen waren Gallengangskomplikationen in 8/18 (44,4%) Fällen gefunden worden. Anastomosenstenosen waren darunter in 3/8 (37,5%) Fällen diagnostiziert worden. Ihr Anteil an dieser Gruppe machte 16,7% (3/18) (siehe Abb. 25).

Für den Zusammenhang von biliodigestiven Anastomosen und Gallengangskomplikationen wurde ein $p=0,8415$ und hinsichtlich Anastomosenstenosen ein $p=0,2750$ errechnet. Ein statistisch signifikantes Ergebnis lag somit nicht vor.

5.6.1.4 T-Drain

Unter den 24/220 Patienten, die einen T-Drain erhielten fanden sich Gallengangskomplikationen in 11/24 (45,8%) Fällen. Anastomosenstenosen waren dabei in 7/11 (63,6%) Fällen diagnostiziert worden. Ihr Anteil bei Patienten mit einem T-Drain lag somit bei 29,2% (7/24) (siehe Abb. 25).

Dem gegenüber erhielten 196/220 (89,1%) Patienten keine T-Drainage. Unter ihnen fanden sich Gallengangskomplikationen in 102/196 (52%) Fällen, darunter waren 67/102 (65,7%) Anastomosenstenosen, deren Anteil an Patienten ohne einen T-Drain so bei 34,2% (67/196) lag.

Für den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines T-Drains und dem Auftreten von Gallengangskomplikationen wurde ein $p=0,5669$ und hinsichtlich des Zusammenhangs mit Anastomosenstenosen ein $p=0,6240$ errechnet. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand damit nicht.

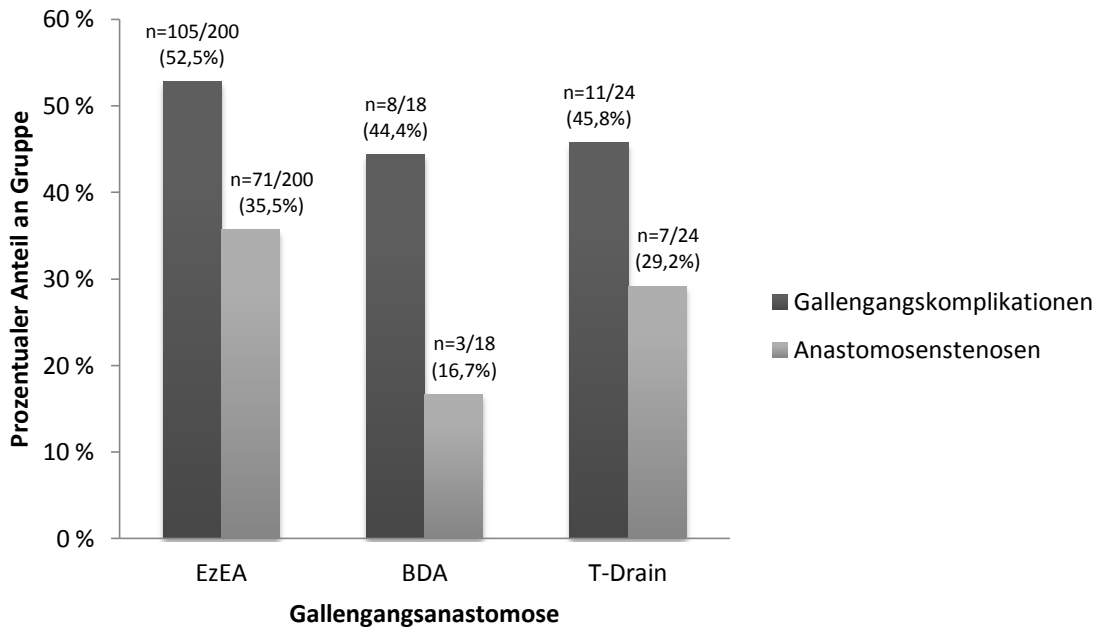


Abb. 25. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosostenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der Anastomosentechnik (EzEA: End-zu-End-Anastomose, BDA: biliodigestive Anastomose)

5.6.2 Blutungskomplikationen

In 24/220 (10,9%) Fällen traten Blutungskomplikationen auf, die über eine Massentransfusion therapiert werden mussten. In 9/220 (4,1%) Fällen handelte es sich um eine intraoperativ eingetretene und in 15/220 (6,8%) Fällen um eine postoperativ eingetretene Blutung. Gemessen an allen Fällen mit einer Blutungskomplikation traten Gallengangskomplikationen in 11/24 (45,8%) Fällen auf. Darunter fanden sich 4/11 (36,4%) Fälle mit einer Anastomosostenose. Ihr Anteil an der Patientengruppe mit Blutungskomplikationen lag somit bei 4/24 (16,7%). Dagegen entwickelten Patienten ohne eine Blutungskomplikation (n=196) in 102/196 (52%) Fällen Gallengangskomplikationen. In 70/102 (60,6%) dieser Fälle handelte es sich um Anastomosostenosen. Ihr Anteil an Fällen ohne eine Blutungskomplikation lag bei 35,7% (70/196) (siehe Abb. 26).

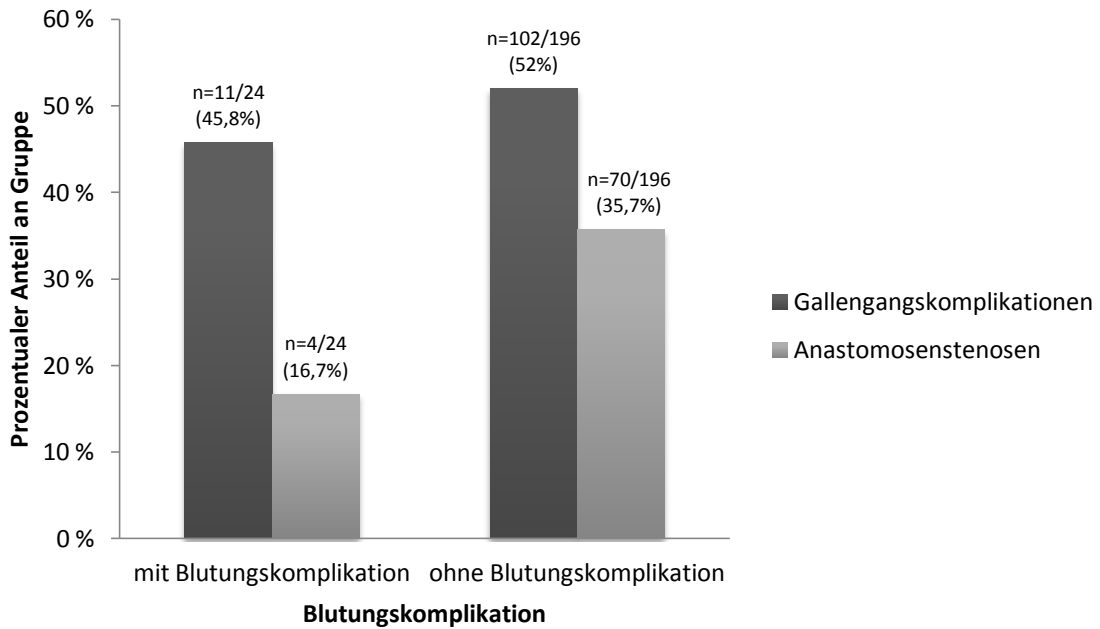


Abb. 26. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von Blutungskomplikationen

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Blutungskomplikationen mit Gallengangskomplikationen ergab die statistische Auswertung einen p-Wert von $p=0,5669$ und hinsichtlich des Zusammenhangs mit Anastomosenstenosen einen p-Wert von $p=0,0719$, wodurch ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht erhoben werden konnte.

5.6.3 Ischämiezeiten der transplantierten Lebern

Bei einer durchschnittlichen kalten Ischämiezeit von 575 ± 145 min (32-983 min, $n=220$) wurde in Hinsicht auf den Zusammenhang der kalten Ischämiezeit mit Gallengangskomplikationen ein $p=0,5482$ berechnet. Für den Zusammenhang der warmen Ischämiezeit mit Gallengangskomplikationen konnte bei einer durchschnittlichen warmen Ischämiezeit von 40 ± 12 min (20-100 min, $n=211$) ein $p=0,7372$ errechnet werden. Bezüglich der Anastomosenstenosen wurde für die kalte Ischämiezeit ein $p=0,6758$ und für die warme Ischämiezeit ein $p=0,2026$ ermittelt, sodass hinsichtlich der Ischämiezeiten weder für Gallengangskomplikationen noch für Anastomosenstenosen eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

5.6.4 Schnitt-Naht-Zeit

Die Schnitt-Naht-Zeit konnte der Aktenlage nach in 135/220 (61,4%) der Transplantationsfälle erhoben werden. Sie lag im Mittel bei $315 \pm 110,8$ min (142-630 min). Die weitere statistische Auswertung der Schnitt-Naht-Zeit hinsichtlich eines Zusammenhangs mit Gallengangskomplikationen ergab einen p-Wert von $p=0,9819$ und hinsichtlich des Zusammenhangs mit Anastomosenstenosen einen p-Wert von $p=0,8046$. In Anbetracht der erhobenen Werte lag damit kein statistisch signifikanter Zusammenhang dieses Parameters mit Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen vor.

5.6.5 Operationsteam

Die in den Jahren 2005 bis 2011 erfolgten Lebertransplantationen wurden hauptsächlich von 2 Operationsteams durchgeführt (217/220; 98,6%). Team „1“ führte 114/220 (51,8%) Transplantationen durch und das Operationsteam „2“ führte 103/220 (46,8%) Transplantationen durch. Drei Transplantationsfälle entfallen auf zwei weitere Operationsteams.

Unter den vom Operationsteam „1“ transplantierten Patienten fanden sich Gallengangskomplikationen in 59/114 (51,8%) Fällen. Dabei waren 33/59 (55,9%) Anastomosenstenosen festgestellt worden. Der Anteil an Anastomosenstenosen unter Patienten dieses Teams lag somit bei 33/114 (28,9%).

Patienten, die durch das Team „2“ transplantiert wurden, entwickelten Gallengangskomplikationen in 52/103 (50,5%) Fällen. Anastomosenstenosen fanden sich in 40/52 (76,9%) dieser Fälle. Ihr Anteil an allen von diesem Team transplantierten Fällen lag bei 38,8% (40/102) (siehe Abb. 27).

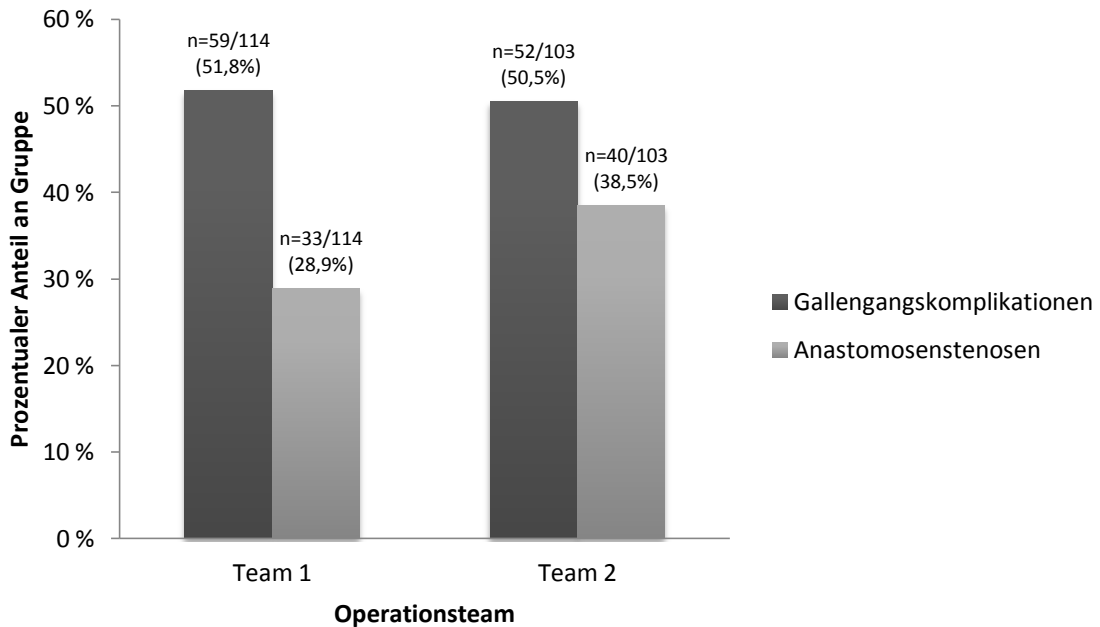


Abb. 27. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit vom Operationsteam

Für den Zusammenhang zwischen dem Operationsteam und Gallengangskomplikationen wurde ein p-Wert von $p=0,8519$ und für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen ein p-Wert von $p=0,1247$ ermittelt. Ein statistisch signifikantes Ergebnis konnte somit weder für den Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen noch für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen nachgewiesen werden.

5.7 Gallengangskomplikationen in Abhängigkeit von postoperativen Parametern

5.7.1 Intensivmedizinische Behandlungsdauer nach Lebertransplantation

Die intensivmedizinische Behandlungsdauer beschreibt die Zeit, in der die Patienten nach erfolgter Transplantation auf der Intensivstation behandelt wurden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer auf der Intensivstation lag bei $10,6 \pm 18,3$ Tagen (1-176 Tage, $n=220$). Der Median lag bei 6 Tagen (3-10 Tage).

Für den Zusammenhang zwischen der Behandlungsdauer auf der Intensivstation und dem Auftreten von Gallengangskomplikationen wurde ein p-Wert von $p=0,1426$ und für

den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen ein $p=0,2815$ errechnet. Damit ergab sich für die genannten Zusammenhänge kein statistisch signifikantes Ergebnis.

5.7.2 Invasive Beatmungsdauer nach Lebertransplantation

Die invasive Beatmungsdauer beschreibt die postoperative, invasive Beatmungsdauer in Stunden nach erfolgter Lebertransplantation. Eine genaue Beatmungsdauer konnte in 192/220 (87,3%) Transplantationsfällen erhoben werden. Die daraus resultierende durchschnittliche Beatmungsdauer lag bei $21,8 \pm 49,7$ h (0,2-312 h). Der Median lag bei 11 h (5-22 h).

Zudem erfolgte eine Gruppierung der Patienten nach Beatmungsdauer unter 1 Stunde, zwischen 1 und 3 Stunden, zwischen 3 und 6 Stunden, zwischen 6 und 12 Stunden, zwischen 12 und 24 Stunden sowie über 24 Stunden.

Unter 1 h wurden 12/220 (5,5%) eingeschlossenen Patienten, zwischen 1 und 3 h 18/220 Patienten (8,2%), zwischen 3 und 6 h 31/220 (14,1%) Patienten, zwischen 6 und 12 h 52/220 (23,6%) Patienten, zwischen 12 und 24 h 42/220 (19,1%) Patienten sowie über 24 Stunden 65/220 (29,5%) Patienten beatmet. Zwei Patienten verstarben noch vor Erreichen der Intensivstation. Eine nach Geschlecht aufgegliederte Darstellung der invasiven Beatmungsdauer findet sich in Tab. 21.

Unter den Patienten, die weniger als eine Stunde beatmet wurden ($n=12$), fanden sich Gallengangskomplikationen in 6/12 (50%) Fällen. Anastomosenstenosen lagen dabei in 5/6 (83,3%) dieser Fälle vor. Die Häufigkeit der Anastomosenstenosen bei Patienten in dieser Gruppe lag somit bei 41,7% (5/12).

In der zweiten Gruppe der Patienten, die zwischen einer und drei Stunden beatmet wurden ($n=18$), konnten Gallengangskomplikationen in 14/18 (77,8%) Fällen vorgefunden werden. Anastomosenstenosen waren in 5/14 (35,7%) Fällen nachweisbar. Ihr Anteil an diesen Patienten lag damit bei 27,8% (5/18).

Die zwischen drei und sechs Stunden beatmeten Patienten ($n=31$) zeigten Gallengangskomplikationen in 15/31 (48,4%) Fällen. Anastomosenstenosen fanden sich

dabei in 11/15 (73,3%) Fällen. Anteilig an allen Patienten dieser Gruppe machten Anastomosenstenosen damit 35,5% der Fälle aus (11/31).

Bei Patienten, die zwischen sechs und 12 Stunden beatmet wurden (n=52), konnten Gallengangskomplikationen in 28/52 (53,8%) Fällen diagnostiziert werden. Anastomosenstenosen konnten darunter in 22/28 (78,6%) Fällen gefunden werden. Ihr Anteil an den Patienten dieser Gruppe betrug somit 42,3% (22/52).

Die Patienten, die zwischen 12 und 24 Stunden beatmet wurden (n=42), zeigten Gallengangskomplikationen in 23/42 (54,8%) Fälle. Darunter fanden sich Anastomosenstenosen in 16/23 (69,6%) Fällen. Der Anteil an Anastomosenstenosen in dieser Gruppe lag bei 38,1% (16/42).

Die über 24 Stunden beatmeten Patienten (n=65) zeigten Gallengangskomplikationen in 27/65 (41,5%) Fällen. Anastomosenstenosen konnten darunter in 15/27 (55,6%) Fällen gefunden werden. Der Anteil der Anastomosenstenosen bei Patienten, die über 24h beatmet wurden lag somit bei 23,1% (15/65) (siehe Abb. 28).

Statistisch wurde für den Zusammenhang zwischen der invasiven postoperativen Beatmungsdauer und Gallengangskomplikationen ein p-Wert von p=0,0259 ermittelt. Für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen konnte ein p-Wert von p=0,0390 erhoben werden. Damit konnte für die invasive postoperative Beatmungsdauer sowohl in Hinsicht auf Gallengangskomplikationen wie auch Anastomosenstenosen ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Tab. 21. Invasive Beatmungsdauer nach erfolgter Lebertransplantation der Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach Geschlecht

Beatmungsdauer	Männer (n=157)	Frauen (m=63)	Gesamt (n=220)
≤1 Stunde	7 (4,5%)	5 (7,9%)	12 (5,5%)
1-3 Stunden	16 (10,2%)	2 (3,2%)	18 (8,2%)
3-6 Stunden	21 (13,4%)	10 (15,9%)	31 (14,1%)
6-12 Stunden	34 (21,7%)	18 (28,6%)	52 (23,6%)
12-24 Stunden	33 (21%)	9 (14,3%)	42 (19,1%)
> 24 Stunden	46 (29,3%)	19 (30,2%)	65 (29,5%)

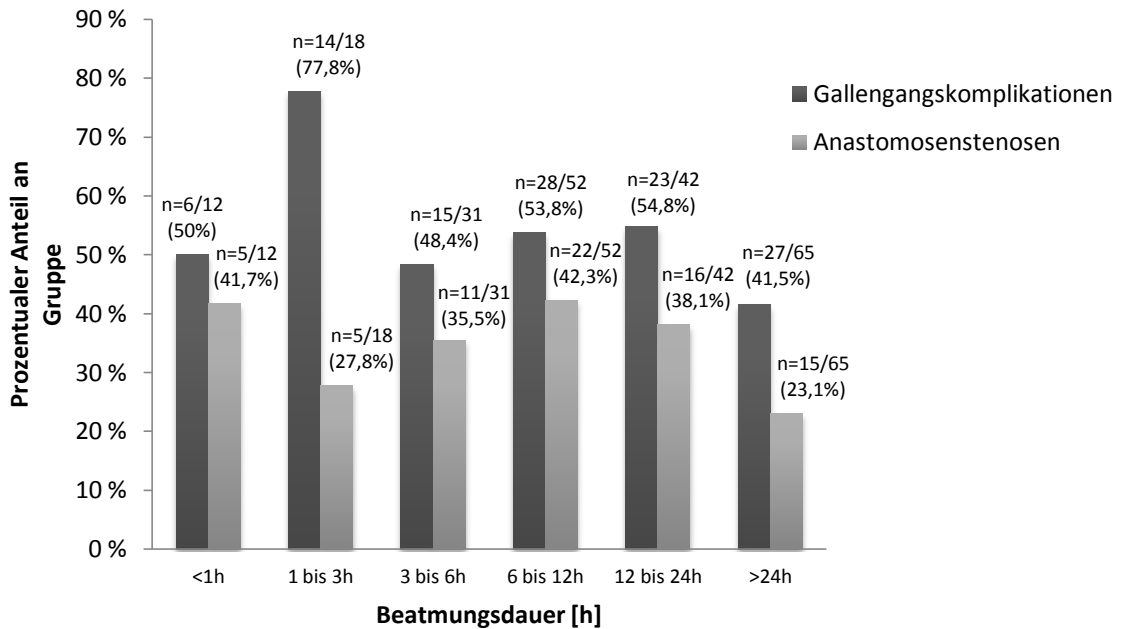


Abb. 28. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer

5.7.3 Postoperative Pharmakotherapie

5.7.3.1 Postoperative Katecholamintherapie

Zwei der zu transplantierenden Patienten verstarben vor Erreichen der Intensivstation. Eine postoperative Katecholamintherapie (Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin) war unter den so verbleibenden 220 Transplantationsfällen in 138/220 (62,7%) Fällen notwendig. Unter diesen fanden sich Gallengangskomplikationen in 76/138 (55,1%) Fällen. Darunter fanden sich Anastomosenstenosen in 48/76 Fällen (63,2%) und machten somit 34,8% (48/138) der Patienten aus, die postoperativ mit Katecholaminen behandelt werden mussten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bei ermittelten p-Werten von $p=0,1542$ bestand weder für Gallengangskomplikationen noch bei $p=0,6407$ für Anastomosenstenosen.

In der Gruppe der Patienten, die postoperativ keine Katecholamintherapie benötigten (82/220; 37,3%), fanden sich Gallengangskomplikationen bei 37/82 (45,1%) Patienten. Darunter waren in 26/37 (70,3%) Fällen Anastomosenstenosen zu finden. Ihr

Anteil an Patienten ohne eine postoperative Katecholamintherapie betrug 31,7% (26/82) (siehe Abb. 29).

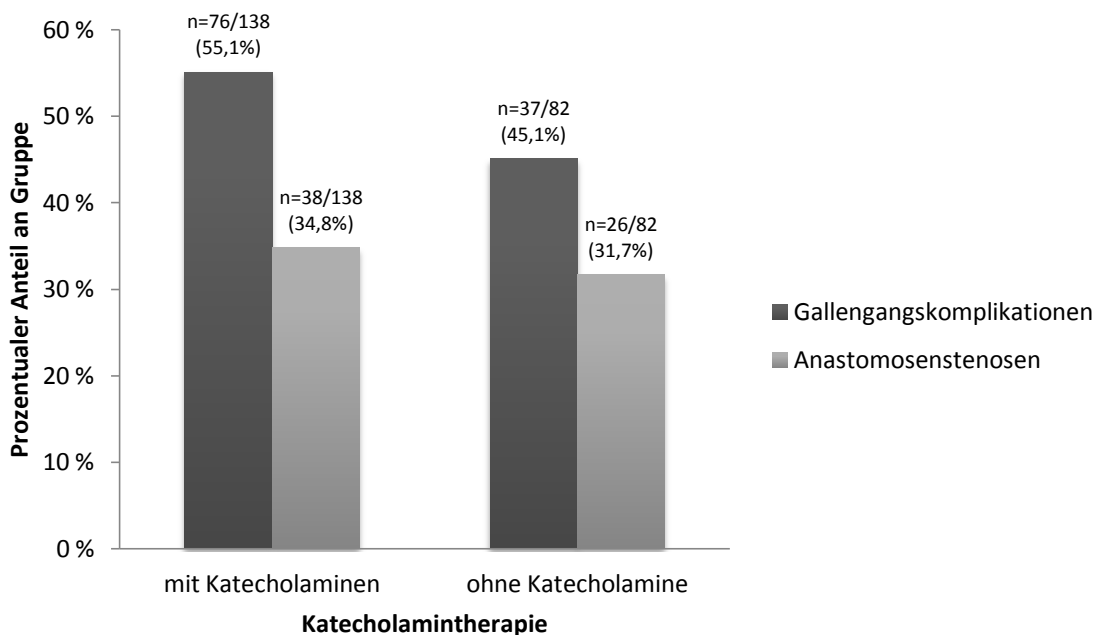


Abb. 29. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der Katecholamintherapie

Nach Dauer der Katecholamintherapie waren bei Patienten, die weniger als 1 Stunde mit Katecholaminen behandelt wurden, Gallengangskomplikationen in 14/21 (66,6%) Fällen nachgewiesen worden. Darunter waren 11/14 (78,6%) Anastomosenstenosen zu finden. Ihr Anteil an Patienten in dieser Gruppe lag somit bei 52,4% (11/21).

Die Patienten, die zwischen 1 und 3 Stunden behandelt wurden, zeigten Gallengangskomplikationen in 13/20 (65%) Fällen auf. Anastomosenstenosen waren darunter in 7/13 (53,8%) Fällen zu finden. Die Häufigkeit der Anastomosenstenosen bei Patienten in dieser Gruppe lag bei 35% (7/20).

Unter den zwischen 3 und 6 Stunden mit Katecholaminen behandelten Patienten waren Gallengangskomplikationen in 13/30 (43,3%) Fällen festgestellt worden. Anastomosenstenosen waren in 8/13 (61,5%) der Gallengangskomplikationen gefunden worden. Anteilig an dieser Gruppe machten die Anastomosenstenosen 26,7% (8/30).

In der Gruppe der Patienten, die zwischen 6 und 12 Stunden mit Katecholaminen behandelt wurden, waren Gallengangskomplikationen in 18/30 (60%) Fällen aufgetreten. In 11/18 (61,1%) dieser Gallengangskomplikationen handelte es sich um Anastomosenstenosen. Die Häufigkeit von Anastomosenstenosen bei Patienten in dieser Gruppe lag somit bei 36,7% (11/30).

Patienten, die zwischen 12 und 24 Stunden eine Katecholamintherapie erhielten zeigten in 15/19 (79%) Fällen Gallengangskomplikationen. In 9/15 (60%) der Gallengangskomplikationen handelte es sich um Anastomosenstenosen. Letztere traten damit mit einer Häufigkeit von 47,4% (9/19) in dieser Gruppe auf.

In der Gruppe der Patienten, die über 24 Stunden katecholaminpflichtig waren, fanden sich Gallengangskomplikationen in 3/18 (16,7%) Fällen. Darunter fanden sich 2/3 (66,7%) Anastomosenstenosen. Diese traten somit in 11% (2/18) der Patienten in dieser Gruppe auf (siehe Abb. 30).

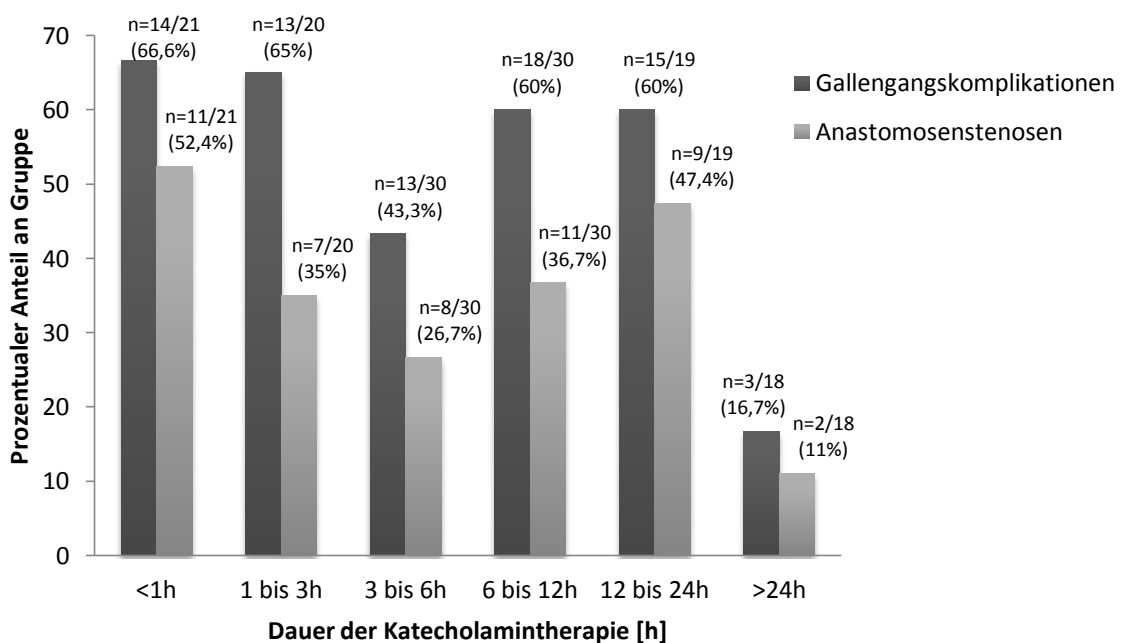


Abb. 30. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholamintherapie

Da für die Gesamtheit der mit Katecholaminen behandelten Patienten weder für Gallengangskomplikationen ($p=0,1542$) noch für Anastomosenstenosen ($p=0,6407$) ein statistisch signifikantes Ergebnis ermittelt werden konnte, wurde von einer Auswertung der nach Behandlungsdauer gegliederten Subgruppen Abstand genommen.

5.7.3.2 Postoperative Antibiotikatherapie

Unter den postoperativ auf der Intensivstation antibiotisch (Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Glykopeptide, Fluorochinolone, Oxazolidione, Nitroimidazole) behandelten Patienten (92/220; 41,8%) fanden sich Gallengangskomplikationen in 50/92 (54,3%) Fällen. Anastomosenstenosen fanden sich in 31/50 (62%) der Gallengangskomplikationen. Die Häufigkeit der Anastomosenstenosen in der Gruppe der postoperativ antibiotisch behandelten Patienten lag damit bei 33,7% (31/92).

In 128/220 (58,2%) Fällen war eine antibiotische Therapie nicht notwendig. Bei diesen Patienten sind 63/128 (49,2%) Gallengangskomplikationen gefunden worden. Hierunter waren 43/63 (68,3%) Anastomosenstenosen zu finden, die einen Anteil von 33,6% (43/128) an Patienten ohne eine antibiotische Therapie ausmachten (siehe Abb. 31).

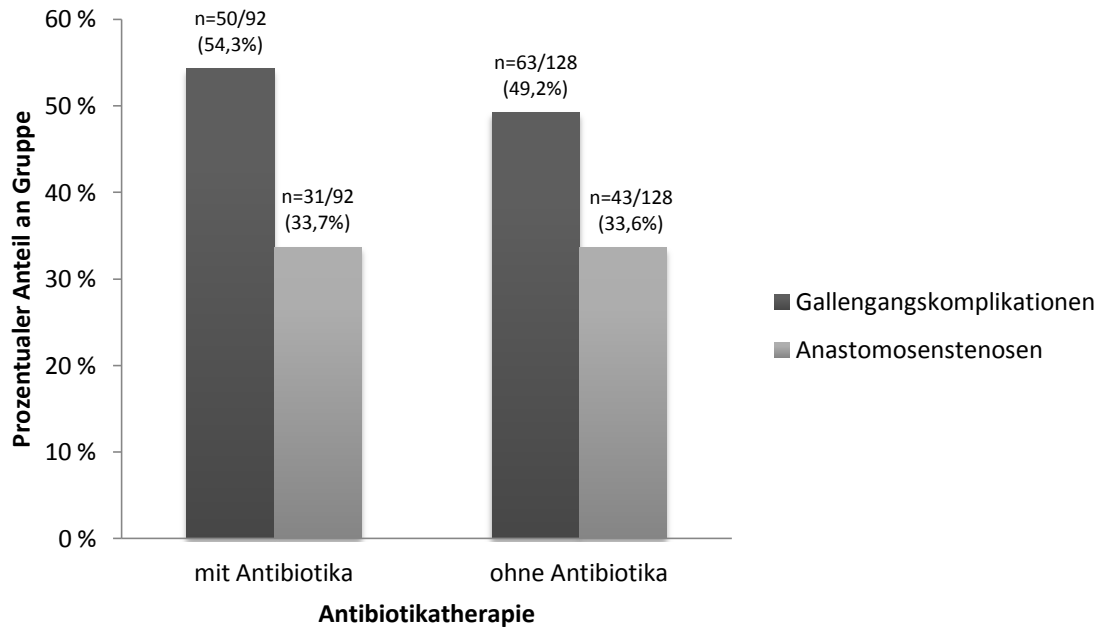


Abb. 31. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der postoperativen Antibiotikatherapie

Die Ermittlung der p-Werte zeigte hinsichtlich des Zusammenhanges der einzelnen Antibiotika mit den Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen die in der nachfolgenden Tabelle zusammengefassten Werte (siehe Tab. 22).

Tab. 22. Statistische Auswertung der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach postoperativer Antibiotikatherapie (Tazobac®: Piperacillin + Sulbactam)

Antibiotikum		p-Wert	
		Gallengangskomplikationen	Anastomosenstenosen
Ciprofloxacin	(n=30)	0.8722	0.3868
Tazobac®	(n=24)	0.1549	0.3464
Vancomycin	(n=22)	0.4463	0.7755
Imipenem	(n=21)	0.1464	0.9754
Metronidazol	(n=15)	0.2267	0.5900
Meropenem	(n=12)	0.9225	0.5181
Amoxicillin	(n=10)	0.5778	0.6638
Linezolid	(n=9)	0.6732	0.4653
Cefixim	(n=7)	0.6488	0.6020
Moxifloxacin	(n=6)	0.5592	0.9873
Ceftriaxon	(n=5)	0.6974	0.5225
Ceftazidim	(n=1)	0.9906	0.9917

Somit konnte für keines der Antibiotika ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen nachgewiesen werden.

5.7.3.3 Postoperative Immunsuppression

Die immunsuppressive Pharmakotherapie konnte in 219/220 (99,5%) der eingeschlossenen Fälle erhoben werden. In einem Fall waren die Daten aus der Aktenlage nicht zu ermitteln. Die Betrachtung der immunsuppressiven Therapie zeigte im Wesentlichen zwei größere Gruppen, die zusammen 85,8% (188/219) aller Fälle ausmachten.

So erfolgte in der ersten Gruppe in 138/219 (60%) Fällen eine Kombinationstherapie aus einem Kortikoid, Tacrolimus und Mycophenolat. In der zweiten Gruppen wurde in 50/219 (22,8%) Fällen Cyclosporin A anstatt Tacrolimus neben dem Kortikoid und Mycophenolat verwendet (siehe Abb. 32).

In der größten Gruppe mit Tacrolimus (n=138) konnten 68/138 (49,3%) Gallengangskomplikationen beobachtet werden. Darunter fanden sich 43/68 (63,2%) Anastomosenstenosen, deren Anteil an der Gruppe 31,2% (43/138) betrug.

Patienten, die mit Cyclosporin A in Kombination mit Mycophenolat und einem Kortikoid behandelt wurden, zeigten in 30/50 (60%) Fällen Gallengangskomplikationen. Anastomosenstenosen fanden sich in 21/30 (70%) Fällen. Ihr Anteil an Patienten mit der o.g. Kombinationstherapie lag bei 42% (21/50) (siehe Abb. 32).

Für die Immunsuppressiva und ihren Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen konnten nachfolgende p-Werte ermittelt werden (siehe Tab. 23). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte somit nicht nachgewiesen werden. Von einer statistischen Auswertung von Everolimus (n=15) und Sirolimus (n=4) wurde auf Grund der geringen Zahl der behandelten Patienten abgesehen.

Tab. 23. Statistische Auswertung der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) aufgestellt nach postoperativer immunsuppressiver Therapie

Immunsuppressivum		p-Wert	
		Gallengangskomplikationen	Anastomosenstenosen
Kortikoid	(n=219)	Haben alle Patienten erhalten	
Mycophenolat	(n=204)	0.8894	0.9692
Tacrolimus	(n=146)	0.2147	0.1902
Cyclosporin A	(n=64)	0.5568	0.4562

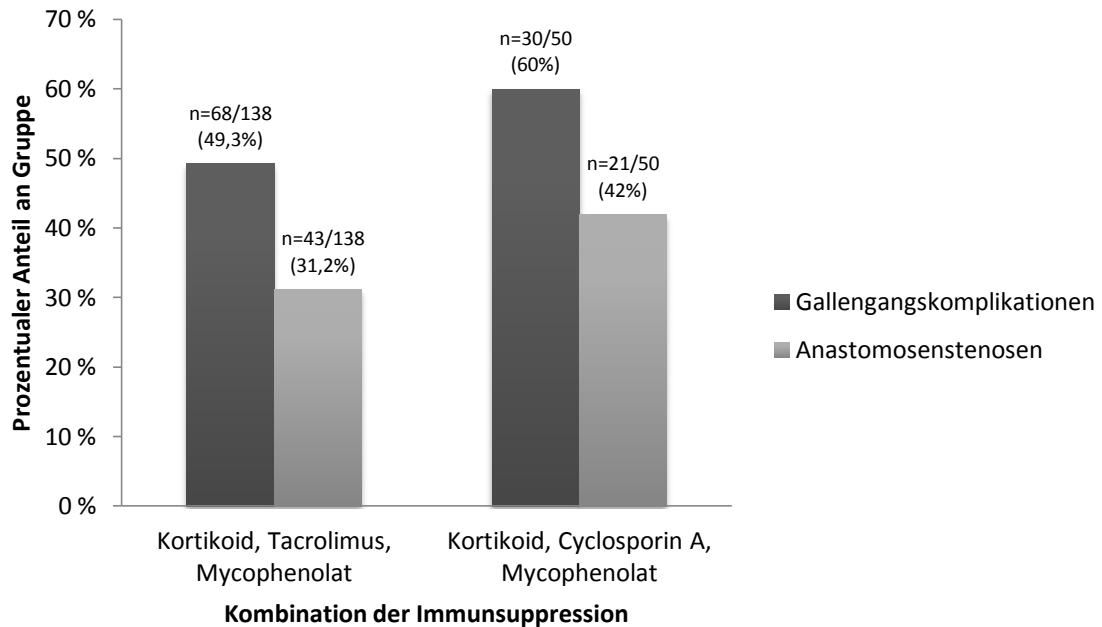


Abb. 32. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der postoperativen immunsuppressiven Therapie

Da für die einzelnen Immunsuppressiva kein statistisch signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang der immunsuppressiven Therapie mit biliären Komplikationen und speziell mit Anastomosenstenosen erhoben werden konnte (siehe Tab. 23), war konsequent auch für die Kombinationstherapien keine Signifikanz anzunehmen. Somit wurde von einer weiteren statistischen Auswertung der Kombinationstherapien Abstand genommen.

5.7.3.4 Postoperative antihypertensive Pharmakotherapie

Die Evaluation der Häufigkeit von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen vor dem Hintergrund der postoperativen, antihypertensiven Medikation zeigte in der Gruppe der Patienten, die mit Betablockern (Metoprolol; n=102) sowohl in Kombination (n=53) mit weiteren Antihypertensiva wie auch als Monotherapie (n=49) behandelt wurden Gallengangskomplikationen in 59/102 (57,8%) Fällen. Anastomosenstenosen lagen in 46/59 (78%) dieser Fälle vor und machten 45,1% (46/102) dieser

Patienten aus. Für den Zusammenhang zwischen einer Betablockertherapie (Metoprolol) und Gallengangskomplikationen konnte ein p-Wert von $p=0,2487$ und für den Zusammenhang mit Anastomosenstenosen ein p-Wert von $p=0,0122$ erhoben werden. Damit konnte für den Zusammenhang der Betablockertherapie mit Anastomosenstenosen ein statistisch signifikantes Ergebnis erhoben werden.

Patienten, die eine antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern (Ramipril oder Enalapril; $n=27$) sowohl in Kombination ($n=25$) mit weiteren Antihypertensiva wie auch als Monotherapie ($n=2$) erhalten haben, zeigten Gallengangskomplikationen in 20/27 (74,1%) Fällen. Anastomosenstenosen machten 17/20 (85%) der Gallengangskomplikationen aus. Die Häufigkeit der Anastomosenstenosen bei Patienten mit der o.g. Medikation (Ramipril oder Enalapril) lag somit bei 63% (17/27). Bei ermittelten p-Werten von $p=0,0152$ hinsichtlich Gallengangskomplikationen und $p=0,0011$ hinsichtlich Anastomosenstenosen konnte für beide genannten ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der ACE-Hemmer-Therapie nachgewiesen werden.

Bei Patienten, bei denen eine Therapie mit Kalziumantagonisten (Amlodipin; $n=78$) in Kombination ($n=45$) mit anderen Antihypertensiva wie auch als Monotherapie ($n=33$) durchgeführt wurde, waren Gallengangskomplikationen in 50/78 (64,1%) Fällen zu finden. Hierunter konnten in 36/50 (72%) Fällen Anastomosenstenosen gefunden werden. Die Häufigkeit der Anastomosenstenosen bei Patienten, die eine Therapie mit Kalziumantagonisten (Amlodipin) erhalten haben lag damit bei 46,2% (36/78). Bei ermittelten p-Werten von $p=0,0055$ für Gallengangskomplikationen und $p=0,0040$ für Anastomosenstenosen konnte für beide ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Therapie mit Kalziumantagonisten nachgewiesen werden.

Im Vergleich zeigten Patienten mit einer postoperativen Medikation bestehend aus mindestens einem der eben genannten Antihypertensiva (Metoprolol, Ramipril, Enalapril, Amlodipin; $n=139$) Gallengangskomplikationen in 80/139 (57,5%) Fällen. Hierunter wurden 58/80 (72,5%) Anastomosenstenosen diagnostiziert. Ihre Häufigkeit lag bei den mit Antihypertensiva behandelten Patienten somit bei 41,7% (58/139).

Patienten, die keines der drei genannten Antihypertensiva erhalten haben (Metoprolol, Ramipril, Enalapril, Amlodipin; $n=81$), zeigten Gallengangskomplikationen

in 33/81 (40,7%) Fällen. Anastomosenstenosen waren darunter in 16/33 (48,5%) Fällen zu finden. Die Häufigkeit von Anastomosenstenosen bei Patienten ohne eine anti-hypertensive Medikation lag damit bei 19,8% (16/81) aus (siehe Abb. 33).

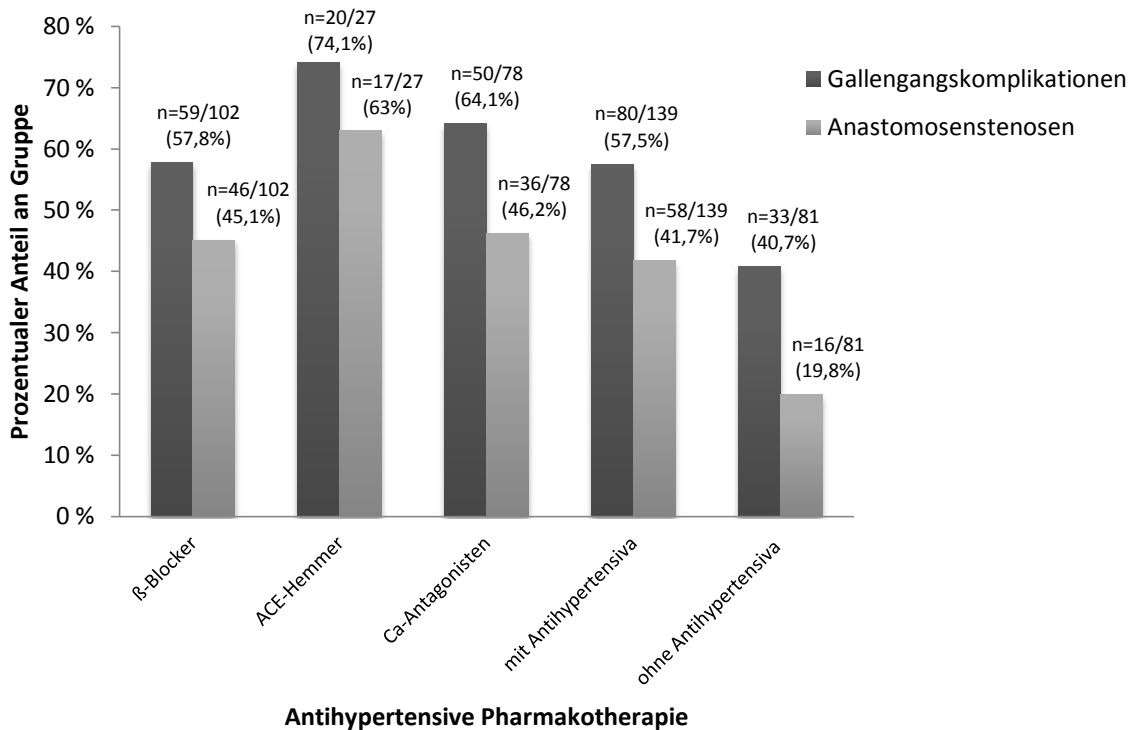


Abb. 33. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der postoperativen antihypertensiven Pharmakotherapie (Metoprolol, Ramipril, Enalapril, Amlodipin)

Da für jede der drei Untersuchten Substanzgruppen (Betablocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten) ein statistisch signifikantes Ergebnis bereits nachgewiesen werden konnte, wurde von einer weiteren statistischen Auswertung der zwei Patientengruppen mit und ohne eine antihypertensive Therapie abgesehen.

5.7.4 Postoperative Cytomegalievirusreinfektion

Eine CMV-Reinfektion konnte in 52/220 (23,6%) der eingeschlossenen Transplantationsfälle gefunden werden. Bei diesen Patienten konnten in 28/52 (53,8%) Fällen

Gallengangskomplikationen gefunden werden. Anastomosenstenosen fanden sich in 20/28 (71,4%) der Gallengangskomplikationen. Die Häufigkeit von Anastomosenstenosen bei Patienten mit einer Cytomegalievirusreinfektion lag damit bei 38,5% (20/50). Für die Cytomegalievirusreinfektion zeigte sich bei $p=0,8339$ weder in Hinsicht auf Gallengangskomplikationen noch bei $p=0,5174$ in Hinsicht auf Anastomosenstenosen einen statistisch signifikanter Zusammenhang.

Patienten ohne eine Cytomegalievirusreinfektion (168/220; 76,4%) entwickelten in 85/168 (50,6%) Fällen Gallengangskomplikationen. Unter ihnen waren in 54/85 (63,5%) Fällen Anastomosenstenosen zu finden. Ihre Häufigkeit bei diesen Patienten lag somit bei 32,1% (54/168) (siehe Abb. 34).

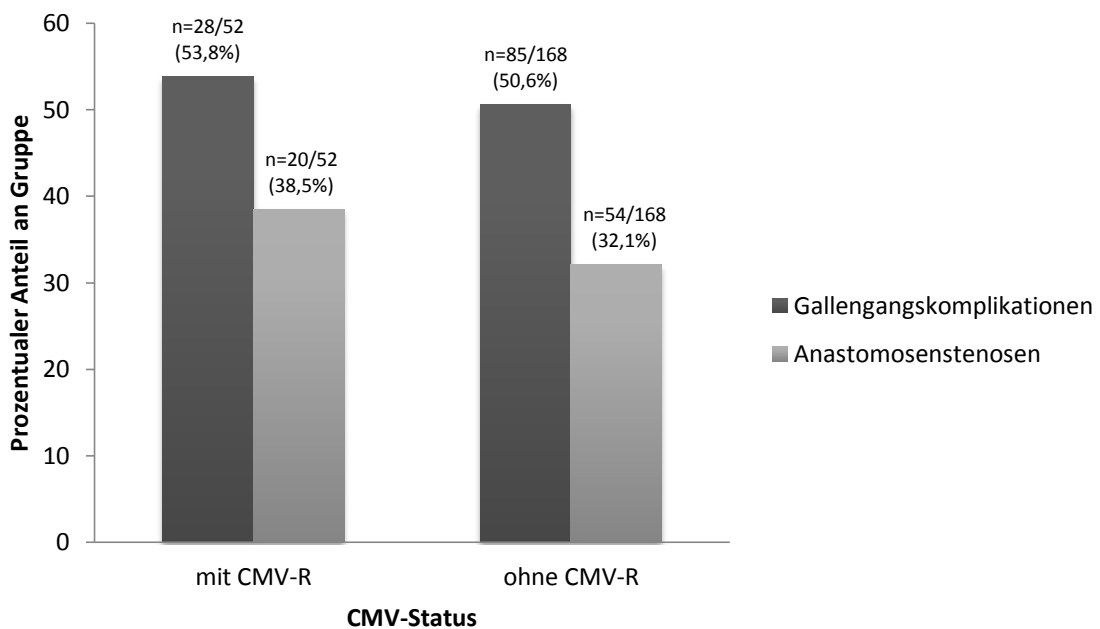


Abb. 34. Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) in Abhängigkeit von der postoperativen Cytomegalievirusreinfektion (CMV-R)

5.8 Postoperative Laborparameter

Mit dem Ziel der Untersuchung der Laborparameter und ihres Zusammenhangs mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen wurden aus dem Patienten-

kollektiv der vorliegenden Arbeit drei Patientengruppen gebildet. Eine Gruppe bildeten Patienten mit Gallengangskomplikationen, eine weitere Gruppe bildeten Patienten mit Anastomosenstenosen und die letzte der drei Gruppen Patienten ohne Gallengangskomplikationen/Anastomosenstenosen. Anschließend wurden die Laborparameter der drei Patientengruppen miteinander verglichen.

Folgende postoperative Laborparameter wurden zur Analyse des Zusammenhangs mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen herangezogen: Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (AP), γ -Glutamyl-Transferase (γ GT), Bilirubin gesamt (Bili) sowie Hämoglobin (Hb).

Es zeigte sich eine große Streubreite der erhobenen Werte. Somit erfolgte die Untersuchung der Laborparameter zunächst über die Bestimmung ihrer Verteilung. Dabei konnte gezeigt werden, dass es sich um nicht normalverteilte Werte handelte. Vor diesem Hintergrund erfolgte die weitere Untersuchung durch die Ermittlung der Mediane und einen graphischen Vergleich der drei Patientengruppen mit Gallengangskomplikationen sowie mit Anastomosenstenosen auf der einen Seite und der Patientengruppe ohne Gallengangskomplikationen/Anastomosenstenosen auf der anderen Seite.

Nach der graphischen Gegenüberstellung der Laborwerte der drei Patientengruppen (siehe Abb. 35-40) sowie eingehender Begutachtung der Daten durch ein Team von Statistikern der UMG kristallisierte sich heraus, dass neben der großen Streubreite der Laborwerte lediglich geringe Differenzen zwischen den Werten der drei Patientengruppen vorlagen. Vor diesem Hintergrund wurden eine mangelnde Aussagekraft und damit das Ausbleiben eines statistisch signifikanten Zusammenhanges zwischen den genannten Laborparametern und Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen angenommen. Von einer weiteren statistischen Hochrechnung wurde somit Abstand genommen.

Nachfolgend findet sich die graphische Gegenüberstellung der Mediane der o.g. Laborparameter über die vier definierten Zeitpunkte: 4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach erfolgter Lebertransplantation (siehe Abb. 35-40).

5.8.1 Verlauf der Asparat-Aminotransferase nach Lebertransplantation

Der Normbereich für die AST liegt für Frauen bei 10-35 U/l und für Männer bei 10-50 U/l. Zu den vier definierten Zeitpunkten (4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation) in der Gruppe der Patienten mit Gallengangskomplikationen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=112, n=98, n=86 und n=78. Die Werte lagen dabei zwischen 6 und 15995 U/l.

In der Gruppe der Patienten mit Anastomosenstenosen lagen die Werte in n=74, n=70, n=64 und n=59 Fällen vor. Sie lagen dabei zwischen 6 und 7738 U/l.

In der Patientengruppe ohne Gallengangskomplikationen/Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=84, n=73, n=63 und n=58. Sie lagen zwischen 6 und 3779 U/l (siehe Abb. 35).

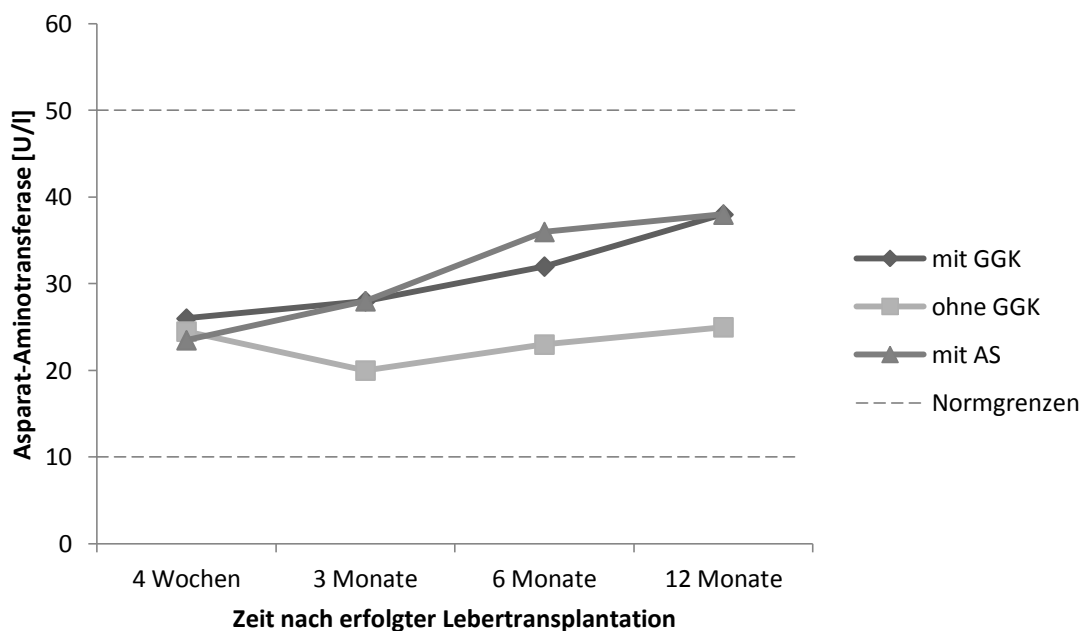


Abb. 35. Gegenüberstellung der Mediane der Asparat-Aminotransferase [U/l] der an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten (GGK: Gallengangskomplikationen, AS: Anastomosenstenosen)

5.8.2 Verlauf der Alanin-Aminotransferase nach Lebertransplantation

Der Normbereich für ALT liegt für Frauen bei 10-35 U/l und für Männer bei 10-50 U/l. Zu den vier definierten Zeitpunkten (4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation) in der Gruppe der Patienten mit Gallengangskomplikationen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=111, n=98, n=86 und n=78. Sie lagen zwischen 4 und 4185 U/l.

In der Gruppe der Patienten mit Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=73, n=70, n=64 und n=59. Die Werte lagen zwischen 4 und 1668 U/l.

In der Patientengruppe ohne Gallengangskomplikationen/Anastomosenstenosen konnten Werte von n=84, n=73, n=63 und n=58 Patienten zur Auswertung herangezogen werden. Sie lagen zwischen 4 und 2096 U/l (siehe Abb. 36).

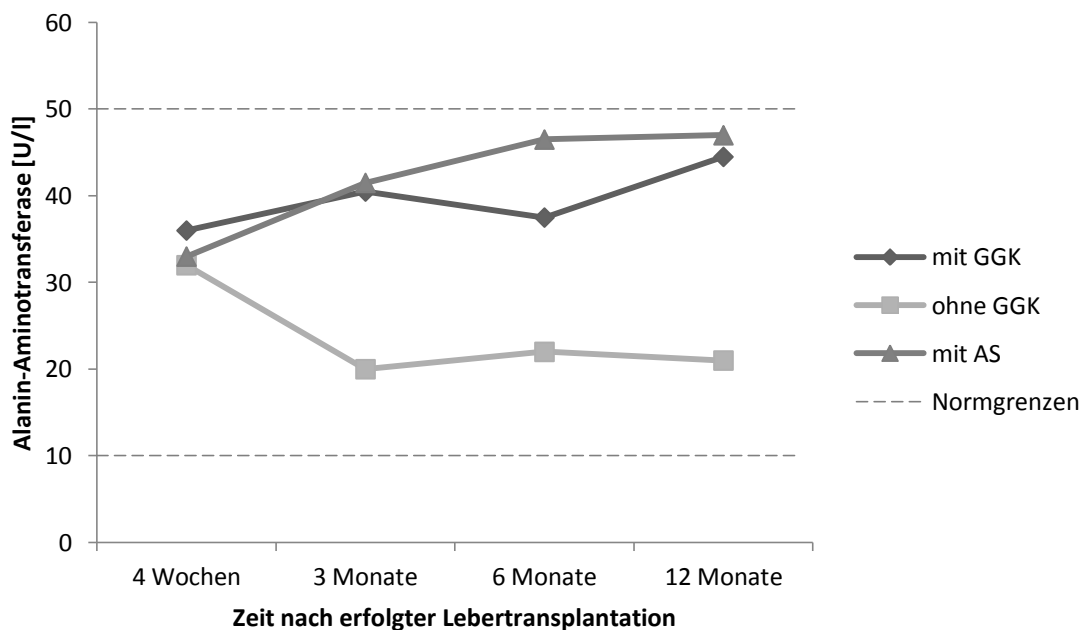


Abb. 36. Gegenüberstellung der Mediane der Alanin-Aminotransferase [U/l] der an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten (GGK: Gallengangskomplikationen, AS: Anastomosenstenosen)

5.8.3 Verlauf der alkalischen Phosphatase nach Lebertransplantation

Der Normbereich für AP liegt für Frauen bei 60-170 U/l und für Männer bei 70-175 U/l. Zu den vier definierten Zeitpunkten (4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation) in der Gruppe der Patienten mit Gallengangskomplikationen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=111, n=97, n=85 und n=78. Die Werte lagen zwischen 30 und 2967 U/l.

In der Gruppe der Patienten mit Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=73, n=69, n=63 und n=59. Die Werte lagen zwischen 30 und 2967 U/l.

In der Patientengruppe ohne Gallengangskomplikationen/Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=84, n=73, n=63 und n=56. Sie lagen zwischen 16-1338 U/l (siehe Abb. 37).

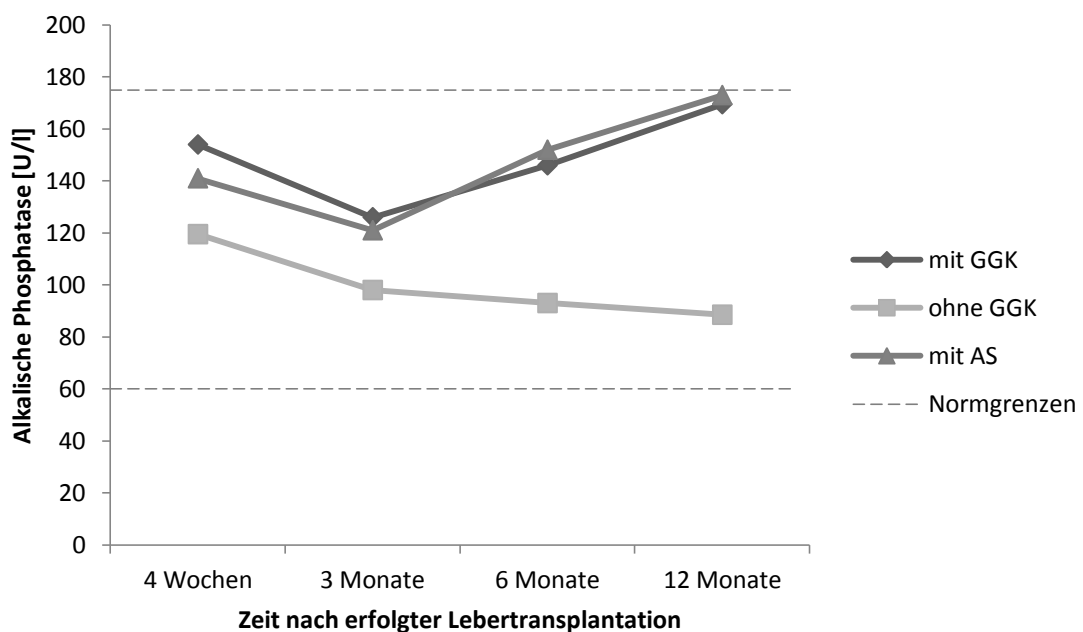


Abb. 37. Gegenüberstellung der Mediane der alkalischen Phosphatase [U/l] der an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten (GGK: Gallengangskomplikationen, AS: Anastomosenstenosen)

5.8.4 Verlauf der γ -Glutamyl-Transferase nach Lebertransplantation

Der Normbereich für die γ GT liegt für Frauen bei 4-18 U/l und für Männer bei 10-71 U/l. Zu den vier definierten Zeitpunkten (4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation) in der Gruppe der Patienten mit Gallengangskomplikationen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=112, n=98, n=85 und n=78. Die Werte lagen dabei zwischen 12 und 4554 U/l.

In der Gruppe der Patienten mit Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=74, n=70, n=63 und n=59. Die Werte lagen dabei zwischen 15-4554 U/l.

In der Patientengruppe ohne Gallengangskomplikationen/Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=84, n=73, n=64 und n=58. Sie lagen dabei zwischen 9-1300 U/l (siehe Abb. 38).

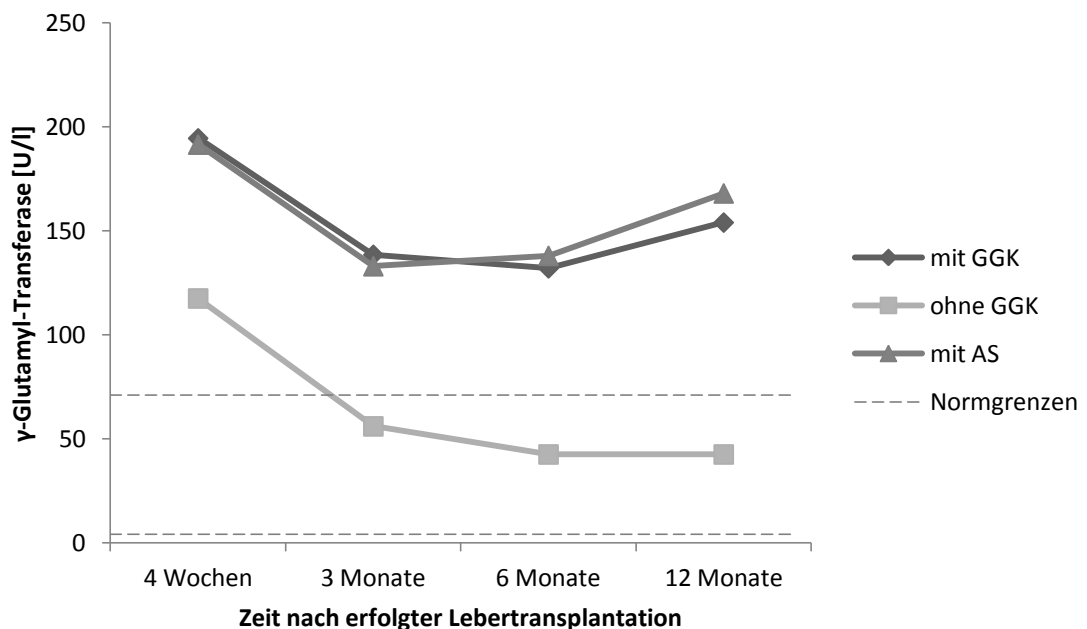


Abb. 38. Gegenüberstellung der Mediane der γ -Glutamyl-Transferase [U/l] der an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten (GGK: Gallengangskomplikationen, AS: Anastomosenstenosen)

5.8.5 Verlauf des Bilirubins (gesamt) nach Lebertransplantation

Der Normbereich des Bilirubins (gesamt) liegt geschlechtsunabhängig im Bereich bis 1,1 mg/dl. Zu den vier definierten Zeitpunkten (4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation) in der Gruppe der Patienten mit Gallengangskomplikationen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=111, n=98, n=87 und n=78. Das Bilirubin lag dabei zwischen 0,1-64,9 mg/dl.

In der Gruppe der Patienten mit Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=73, n=70, n=65 und n=59. Sie lagen dabei zwischen 0,2-32,4 mg/dl.

In der Patientengruppe ohne Gallengangskomplikationen/Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=84, n=72, n=63 und n=57. Das Bilirubin lag zwischen 0,1-60,7 U/l (siehe Abb. 39).

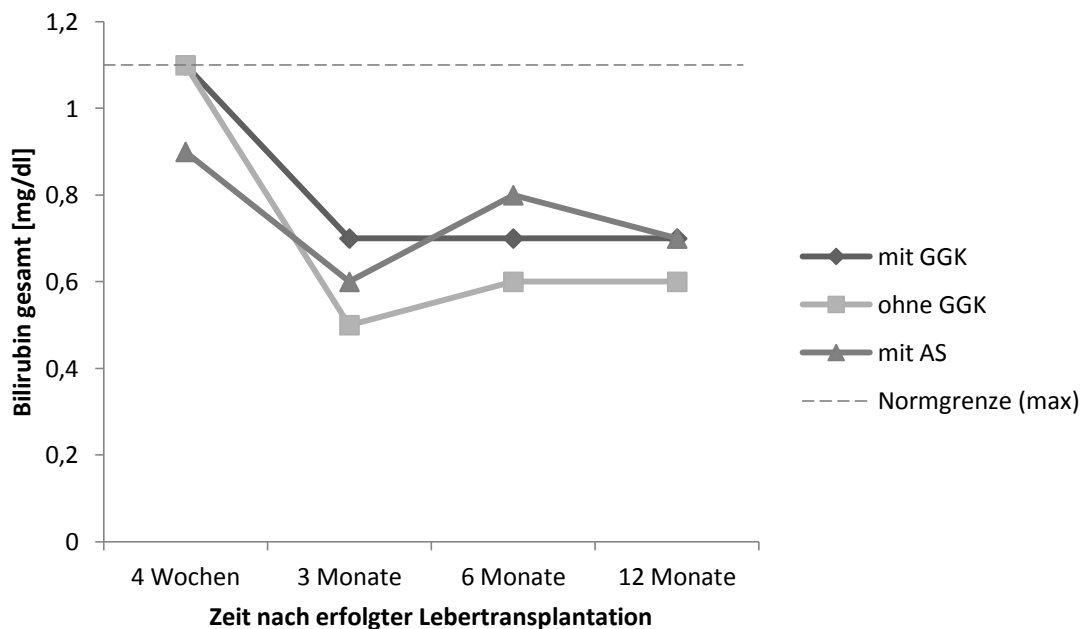


Abb. 39. Gegenüberstellung der Mediane des Bilirubins (gesamt) [mg/dl] der an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten (GGK: Gallengangskomplikationen, AS: Anastomosenstenosen)

5.8.6 Verlauf des Hämoglobins nach Lebertransplantation

Der Normbereich für das Hämoglobin liegt für Frauen bei 11,5-16,4 U/l und für Männer bei 13,5-18 g/dl. Zu den vier definierten Zeitpunkten (4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach Transplantation) in der Gruppe der Patienten mit Gallengangskomplikationen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=111, n=97, n=86 und n=77. Das Hämoglobin lag dabei zwischen 7 und 16 g/dl.

In der Gruppe der Patienten mit Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=74, n=69, n=64 und n=58. Die Werte lagen dabei zwischen 7 und 15,9 g/dl.

In der Patientengruppe ohne Gallengangskomplikationen/Anastomosenstenosen lag die Anzahl der zur Auswertung gelangten Werte bei n=84, n=73, n=64 und n=58. Sie lagen zwischen 7,3 und 16,7 g/dl (siehe Abb. 40).

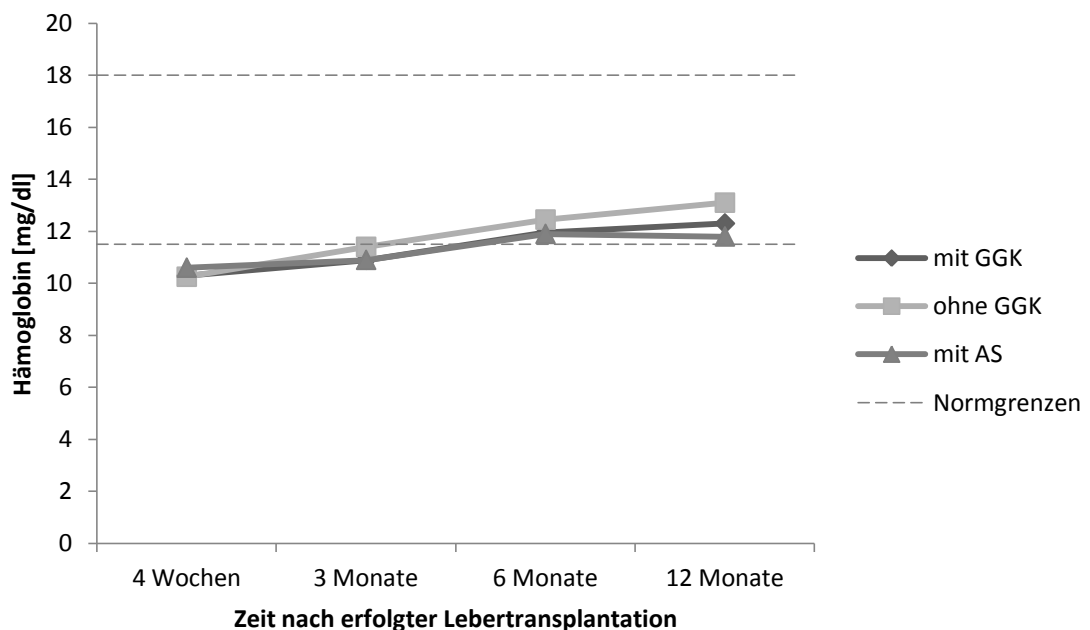


Abb. 40. Gegenüberstellung der Mediane des Hämoglobins [g/dl] der an der UMG (15.01.2005 bis 25.12.2011) lebertransplantierten Patienten mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen und Patienten ohne Gallengangskomplikationen zu den festgelegten Zeitpunkten (GGK: Gallengangskomplikationen, AS: Anastomosenstenosen)

6. Diskussion

Mit der Entwicklung der technisch-operativen Verfahren zur Lebertransplantation, ihrer Optimierung sowie der Weiterentwicklung der immunsuppressiven Pharmakotherapie konnte die Lebertransplantation als gängige Methode zur Therapie terminaler Lebererkrankungen etabliert werden (Starzl et al. 1963, Brettschneider und Starzl 1967, Starzl et al. 1967, Starzl et al. 1968, Calne 1979, National Institutes of Health 1984, Grossman und Millis 2010). Im Vordergrund der postoperativen Komplikationen stehen Gallengangskomplikationen und insbesondere Anastomosenstenosen. Sie stellen nach wie vor ein ernst zu nehmendes Problem dar (Jagannath und Kalloo 2002, Guichelaar et al. 2003, Pascher und Neuhaus 2006, Verdonk et al. 2006, Ayoub et al. 2010).

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse zum Thema Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen. Untersucht wurden 220 Patienten, die vom Januar 2005 bis Dezember 2011 an der UMG transplantiert wurden. Die Erhebung der Ergebnisse war dabei auf den Sammelbegriff der Gallengangskomplikationen ausgerichtet. Dieser fasst Leckagen, Stenosen und Nekrosen der biliären Anastomosen, ITBL und Biliome zusammen. Im besonderen Maße wurden dabei die Anastomosenstenosen untersucht. Unter dem Begriff der Anastomosenstenosen wurden solche des Ductus choledochus sowie biliodigestive Anastomosen zusammengefasst. Die Ziele der vorliegenden Arbeit lagen in der Erhebung deskriptiver Daten des Patientenkollektivs sowie allgemeiner Ergebnisse zum Patientenüberleben, zur Häufigkeit des Auftretens von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen sowie zum Zeitpunkt ihres Auftretens und abgeleitet von der oben genannten Problemstellung in der Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen mit präoperativen, intraoperativen und perioperativen sowie postoperativen Parametern.

Patientenüberleben nach Lebertransplantation

Das postoperative Überleben der Patienten konnte kontinuierlich gesteigert werden (Starzl et al. 1963, Starzl et al. 1968, Gütgemann et al. 1969, European Liver Transplant

Registry 2013 Art. 152). Die 1-Jahresüberlebensrate der Patienten, die zwischen dem 15.01.2005 und 25.12.2011 an der UMG lebertransplantiert wurden, konnte anhand der vorliegenden Daten mit 77,9% bestimmt werden. Umgekehrt lag damit die Mortalität im ersten Jahr nach Transplantation bei 22,1%. Eine separate Betrachtung der Ersttransplantationen zeigte eine Mortalität von 19,4% binnen des ersten Jahres nach Transplantation und damit ein 1-Jahresüberleben für Ersttransplantierte von 80,6%. Die Ergebnisse sind mit den bekannten Daten der European Liver Transplant Registry und neueren Veröffentlichungen vergleichbar (Busuttil et al. 2005, European Liver Transplant Registry 2013, Pascher et al. 2013).

Häufigkeit der Gallengangskomplikationen nach Lebertransplantation

Gallengangsleckagen und Gallengangstenosen, letztere klassifiziert als Anastomosenstenosen und Nicht-Anastomosenstenosen, werden als die häufigsten Gallengangskomplikationen in der bisherigen Literatur berichtet (Jagannath und Kalloo 2002, Guichelaar et al. 2003, Pascher und Neuhaus 2006, Verdonk et al. 2006, Ayoub et al. 2010). Weniger häufig treten die *ischemic type biliary lesion* (ITBL) auf, die ihrerseits in einen Anastomosen- und einen Nicht-Anastomosentyp unterteilt wird, sowie Papillenstenosen und Dysfunktionen des Sphinkter Oddi (Colonna et al. 1992, Seiler 1999, Testa et al. 2001, Maguire et al. 2002, Patkowski et al. 2003, Liang 2005, Verdonk et al. 2006, Scanga und Kowdley 2007).

In der vorliegenden Arbeit traten 50,4% (57/113) aller Gallengangskomplikationen binnen der ersten vier Wochen und weitere 27,4% (31/113) bis Ende des dritten Monats nach Transplantation auf. Damit wurden in der vorliegenden Arbeit 77,9% (88/113) aller Gallengangskomplikationen binnen der ersten drei Monate nach Transplantation diagnostiziert. Nach der bisherigen Literatur werden bis etwa 2/3 aller Gallengangskomplikationen innerhalb der ersten 3 Monate nach einer Lebertransplantation diagnostiziert (Greif et al. 1994, Seiler 1999). Unser Ergebnis liegt damit über den bisher beschriebenen Ergebnissen. Aus dem Vergleich der vorliegenden Arbeit mit der Publikation von Greif et al (1994) resultiert dieser Unterschied aus einem höheren Anteil an Gallengangskomplikationen innerhalb der ersten vier Wochen nach Transplantation, in der vorliegenden Arbeit 50,7% vs. 38,2% in der Publikation von Greif et al. (1994). Ein

wesentlicher Grund hierfür scheint in der Größe des untersuchten Patientenkollektivs mit Gallengangskomplikationen zu liegen (eigene Patienten; n=113 vs. Greif et al. 1994; n=217). Die prozentuellen Anteile nach drei Monaten 27,4% vs. 27,6%, nach sechs Monaten 14,2% vs. 14,7% und nach 12 Monaten 8% vs. 8,3% entsprechen wiederum nahezu exakt den beschriebenen Daten der Publikation von Greif et al. (1994).

Die Häufigkeit der Gallengangskomplikationen zeigt Unterschiede zwischen Leberlebendspenden und Leberspenden verstorbener Patienten. Die Inzidenz unterschiedlicher Gallengangskomplikationen für Lebendspenden wird in Review-Arbeiten mit 28-32% und für Todspenden mit 5-17,1% zusammengefasst (Sharma et al. 2008, Duailibi et al. 2010). Bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit erfolgten Leberlebendspenden in 3,2% (7/220) der Fälle. Von diesen sieben Fällen entwickelten vier Patienten (4/7; 57,1%) Gallengangskomplikationen. Bei drei von ihnen (3/7; 42,9%) handelte es sich um Anastomosenstenosen. Patienten, die die Leber eines verstorbenen erhalten haben (213/220; 96,8%), entwickelten Gallengangskomplikationen in 109/213 (51,2%) Fällen. Anastomosenstenosen waren bei 71/213 (33,3%) Patienten nachgewiesen worden. Der Unterschied in der Häufigkeit von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen zu den o.g. Zahlen könnte mit den Größen der Patientengruppen zusammenhängen, die in den Übersichtsarbeiten erwähnt wurden (Colonna et al. 1992; n=666, Greif et. al 1994; n=1792, Thethy et al. 2004; n=333, Graziadei et al. 2006; n=515).

Häufigkeit von Anastomosenstenosen nach Lebertransplantation

Anastomosenstenosen stellen die häufigste Komplikation unter den Gallengangskomplikationen dar (Greif et al. 1994, Němec et al. 2001, Qian et al. 2004, Verdonk et al. 2006, Shastri et al. 2007, Welling et al. 2008, Perrakis et al. 2010, DeOliveira et al. 2011, Maya et al. 2011, Sundaram et al. 2011). Im Vordergrund der Ursachen stehen chirurgische Techniken sowie eine lokale Ischämie (Guichelaar et al. 2003, Verdonk et al. 2006). Eine Korrelation zur CMV-Infektion wurde ebenso angenommen (Halme et al. 2003). Neben diesen Risikofaktoren spielen jedoch auch Gefäßinsuffizienzen und eine fibrotische Abheilung eine wesentliche Rolle (Testa et al. 2001, Verdonk et al. 2006). Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Anastomosenstenosen konnten ein

Geschlechterunterschied zwischen Spender und Empfänger (weiblich zu männlich), Spendertyp (lebend, tot) sowie Anatomie der Gallengänge beschrieben werden (Verdonk et al. 2006, Traina et al. 2009, Williams und Dragonov 2009). Des Weiteren geriet auch eine präoperative Stentimplantation als begünstigender Faktor unter Verdacht (Tarantino et al. 2012).

Unumstritten zeigten auch die Anastomosenstenosen (Ductus choledochus, biliodigestive Anastomose) in der vorliegenden Arbeit die höchste Inzidenzrate unter den Gallengangskomplikationen. Sie konnten in 33,6% (74/220) der Transplantationsfälle gesehen werden und machten 65,5% (74/113) aller Gallengangskomplikationen in dem untersuchten Patientenkollektiv aus. Unser Ergebnis liegt jedoch über den beschriebenen Inzidenzraten von gar 6,4-16,7% (Greif et al. 1994, Alazmi et al. 2006, Verdonk et al. 2006). Die Heterogenität der Studien sowie die abweichenden und teils sehr hohen Zahlen der untersuchten Patienten führen dazu, dass die Ergebnisse bereits untereinander häufig nur bedingt vergleichbar sind. So wurde in der Publikation von Greif et al. (1994) eine sehr große Patientenzahl untersucht (n=1792), die zwischen 1988 und 1991, also in der Zeit vor der Einführung des MELD-Score, transplantiert wurde. Außer den Indikationen zur Lebertransplantation der Patienten mit Gallengangskomplikationen wurden dabei jedoch nahezu keine weiteren demographischen Daten der untersuchten Patienten publiziert, sodass ein Vergleich des Patientenkollektivs von Greif et al. (1994) mit anderen nur eingeschränkt möglich ist. In der Publikation von Verdonk et al. (2006) wurden n=531 Patienten retrospektiv untersucht, die ebenso vor der Einführung des MELD-Score (1979-2003) transplantiert worden sind. Ebenso Alazmi et al. (2006) publizierte Daten von Patienten (n=916), die vor der Einführung des MELD-Score transplantiert worden sind (1994-2004). Da ein signifikanter Unterschied in der Inzidenzrate biliärer Stenosen in der Zeit vor und nach Einführung des MELD-Score von Sundaram et al. (2011) nachgewiesen werden konnte, erscheint ein Vergleich mit neueren Publikationen wie auch der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus wurden dabei im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit vielfach größere Patientenkollektive untersucht, worin ebenso eine mögliche Ursache für die Abweichenden Befunde gesehen werden kann. Durch den Ausschluss von Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstorben waren, erscheint ebenso eine Unschärfe in die Ergebnisse zu gelangen. Dieser Zusammenhang ist bereits auch von

anderen Autoren beschrieben worden (Verdonk et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit wurden bis auf zwei, bereits intraoperativ verstorbene Patienten alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Der Anteil der Anastomosenstenosen an Gallengangskomplikationen in der vorliegenden Arbeit (65,5%) stimmt dagegen mit den von Maya et al. (2011) publizierten Daten (64%) nahezu überein. Die Übereinstimmung dieses Befundes könnte durch die vergleichbaren Transplantationszeiträume (2004-2010 Maya et al. 2010 vs. 2005-2011 vorliegende Arbeit) sowie die vergleichbaren Größen der Patientenkollektive erklärt werden (Maya et al. 2011; n=251 vs. vorliegende Arbeit; n=220).

Präoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Geschlecht und Geschlechtermatching

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass Männer (51,7%) und Frauen (50,8%) nahezu gleich viele Gallengangskomplikationen entwickelten. Derzeit fanden sich Anastomosenstenosen bei Männern in 31,8% bei Frauen 38,1% der Fälle. Damit waren Frauen etwas häufiger betroffen als Männer, wenngleich dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Dieses statistisch nicht signifikante Ergebnis stimmt überein mit den publizierten Ergebnissen von Sundaram et al. (2011), die durch Untersuchung eines großen Patientenkollektivs (n=1798) erhoben werden konnten. Ebenso in der Publikation von Verdonk et al. (2006) konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang von Anastomosenstenosen mit dem Geschlecht berichtet werden.

Vergleicht man die geschlechtsgleichen mit geschlechtsverschiedenen Transplantationen, fand sich in dieser Arbeit die höchste Rate an Gallengangskomplikationen bei weiblichen Empfängern mit geschlechtsverschiedenen Transplantaten (62,9%) und die niedrigste bei weiblichen Empfängern mit geschlechtsgleichen Transplantaten (35,7%). In männlichen Patienten konnte in Bezug auf Gallengangskomplikationen kein so deutlicher Unterschied zwischen geschlechtsgleichen und geschlechtsverschiedenen Transplantaten festgestellt werden (49,5% vs. 55,2%).

Bei der Betrachtung der Anastomosenstenosen konnte erneut eine deutliche Differenz unter weiblichen Empfängern festgestellt werden. Anastomosenstenosen fanden sich bei 25% der Empfängerinnen mit geschlechtsgleichen vs. 48,6% der Empfängerinnen mit geschlechtsverschiedenen Transplantaten. In männlichen Patienten

sind Anastomosenstenosen bei 30,3% der Patienten mit geschlechtsgleichen und bei 34,5% der Patienten mit geschlechtsverschiedenen Transplantaten nachgewiesen worden. Demnach waren Gallengangskomplikationen wie auch Anastomosenstenosen in weiblichen Empfängern mit Organen männlicher Spender häufiger anzutreffen als bei geschlechtsgleichen Transplantationen. Trotz dieser Unterschiede konnte für das Geschlechtermatching weder in Hinsicht auf Anastomosenstenosen noch auf die Gallengangskomplikationen ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Diese Befunde stimmen mit der Publikation von Qian et al. (2004) überein. Die Größe des in dieser Publikation untersuchten Patientenkollektivs war dabei vergleichbar mit dem der vorliegenden Arbeit (Qian et al. 2004; n=241 vs. vorliegende Arbeit; n=220), was die Übereinstimmung der Befunde erklären könnte. In der Literatur finden sich jedoch auch abweichende Ergebnisse. Von Verdonk et al. (2006) wurde ein Geschlechtermismatch zwischen Spender und Empfänger als Risikofaktor genannt. Dabei berichteten Verdonk et al. (2006) von einem erhöhten Risiko für Anastomosenstenosen in männlichen Empfängern mit weiblichen Organen. Die berichtete Häufigkeit von Anastomosenstenosen bei männlichen Empfängern mit weiblichen Lebern zeigte sich dabei dennoch vergleichbar mit dem Befund der vorliegenden Arbeit (Verdonk et al. 2006; 36% vs. vorliegende Arbeit; 34,5%). Die im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit und der Publikation von Qian et al. (2004) von Verdonk et al. (2006) nachgewiesene statistische Signifikanz für den Zusammenhang des o.g. Geschlechtermismatch zwischen Empfänger und Spender mit dem Auftreten von Anastomosenstenosen könnte von der Größe des von Verdonk et al. (2006) untersuchten Patientenkollektivs abhängig sein (n=531). Der Anteil an männlichen Empfängern, die eine weibliche Leber erhalten haben, lag in dem von Verdonk et al. (2006) untersuchten Patientenkollektiv bei n=111 und war damit nahezu doppelt so hoch wie in der vorliegenden Arbeit (n=58) und ebenso wesentlich höher als in der genannten Publikation von Qian et al. (2004; n=78).

Präoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Blutgruppe und Blutgruppenmatching

Ein Zusammenhang zwischen dem Blutgruppenmatching und der Häufigkeit von Gallengangskomplikationen wurde in der Literatur bereits mehrfach beschrieben (Guichelaar et al. 2003, Warner et al. 2006, Toso et al. 2007, Egawa et al. 2008, Wu et al.

2011). In der vorliegenden Untersuchung der Lebertransplantierten Patienten der UMG wurden blutgruppengleiche Transplantationen in 186/220 (84,5%) Fällen und blutgruppenverschiedene in 34/220 (15,5%) Fällen durchgeführt. Sowohl in Bezug auf die einzelnen Blutgruppen wie auch auf das Blutgruppenmatching konnte in vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen und blutgruppenverschiedenen Transplantationen nachgewiesen werden. Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Befunde stimmen mit anderen Publikationen und Metaanalysen mit zum Teil sehr großen Patientenkollektiven überein (Guichelaar et al. 2003; n=765, Toso et al. 2007; n=601, Egawa et al. 2008; n=391, Wu et al. 2011; n=1785).

Präoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Leberzirrhose, Portale Hypertonie, Aszites

Bei den Empfänger mit einer vorbestehenden Leberzirrhose (n=159) vs. solchen ohne eine vorbestehende Leberzirrhose (n=61) konnte ein Unterschied in der Häufigkeit von Gallengangskomplikationen von 14,3% (55,3% vs. 41%) sowie eine Differenz von 12,5% (37,1% vs. 24,6%) hinsichtlich der Anastomosenstenosen gefunden werden. Dennoch waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant. Diese Befunde stimmen mit den vereinzelt in der bisherigen Literatur erwähnten Ergebnissen überein. So untersuchten z.B. Welling et al. (2008) ein Kollektiv von n=256 Patienten. Unter ihnen waren n=62 Patienten mit vorbestehenden Leberzirrhosen alkoholischer oder kryptogener Genese. Von ihnen entwickelten 21% Anastomosenstenosen. Ein signifikanter Zusammenhang konnte in der Publikation von Welling et al. (2008) nicht nachgewiesen werden. In der Publikation von Chok et al. (2011) wurden n=275 Patienten nach Leberlebendtransplantationen untersucht, bei denen in n=144 Fällen eine Leberzirrhose vorlag. Anastomosenstenosen konnten in diesem Patientenkollektiv in 18,8% (27/144) nachgewiesen werden. Ebenso in dieser Publikation konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang der Leberzirrhose mit Anastomosenstenosen nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde zudem ein Vergleich der Patienten mit einer präoperativ bestehenden portalen Hypertonie (n=124) mit Patienten ohne eine portale

Hypertonie (n=96) durchgeführt. Dabei konnten Gallengangskomplikationen bei Patienten mit einer präoperativen portalen Hypertonie in 52,4% (65/124) vs. 50% (48/96) bei Patienten ohne eine portale Hypertonie gefunden werden. Anastomosenstenosen konnten bei 33,9% (42/124) der Patienten mit präoperativer portaler Hypertonie nachgewiesen werden. Patienten ohne eine präoperative portale Hypertonie entwickelten Anastomosenstenosen in 33,3% (32/96) der Fälle. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Trotz intensiver Literaturrecherche konnten zu diesem Parameter (präoperative portale Hypertonie) keine vergleichbaren Daten gefunden werden. (PubMed-Suchbegriffe: *portal hypertension, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Im Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang eines präoperativ vorhandenen Aszites mit dem Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen untersucht. Dabei zeigten Patienten mit einem präoperativen Aszites (n=79) Gallengangskomplikationen in 35,9% (46/79). Bei Patienten ohne Aszites (n=141) fanden sich Gallengangskomplikationen in 47,5% (67/141) der Fälle. Anastomosenstenosen lagen in 39,4% (31/79) der Patienten mit einem präoperativen Aszites vs. 30,5% (43/141) der Patienten ohne einen präoperativen Aszites. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Die Untersuchung des präoperativen Aszites als Risikofaktor für die Entstehung von Gallengangskomplikationen wurde in der gesichteten Literatur einmalig beschrieben. Guichelaar et al. (2003) untersuchten das Auftreten von Nicht-Anastomosenstenosen auf mögliche Risikofaktoren an einem Kollektiv mit n=765 Patienten. Dabei wurde ein präoperativer Aszites bei Patienten mit Nicht-Anastomosenstenosen in 54,6% vs. 61,6% bei Patienten ohne eine Nicht-Anastomosenstenose gefunden. Wenngleich hierbei die Nicht-Anastomosenstenosen untersucht wurden, so zeigte sich auch in der Publikation von Guichelaar et al. (2003) der nachgewiesene Unterschied ebenso nicht signifikant wie der in der vorliegenden Arbeit.

Präoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Eingriffe am Gallengangssystem und portalvenösem System

An präoperativen Eingriffen am Gallengangssystem, die Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen begünstigen könnten, fanden sich im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit TIPS-Anlagen in 9/220 (4,1%) Fällen und biodigestive Anastomosen in 8/220 (3,6%) Fällen. Eine endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie erhielten präoperativ 21/220 (9,5%) Patienten, wobei 11/220 (5%) dabei einen Gallengangsstent erhielten. Vor dem Hintergrund der sehr geringen Zahlen wurde in der vorliegenden Arbeit von einer statistischen Auswertung abgesehen. Vergleichbare Untersuchungsansätze mit Publikation der Befunde fanden sich in der gesichteten Literatur nicht. (PubMed-Suchbegriffe: *TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, ERCP, endoscopic retrograde pancreatography, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Präoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Vorerkrankungen

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine Analyse der Daten bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen präoperativen Vorerkrankungen mit Gallengangskomplikationen sowie Anastomosenstenosen. Dabei wurden speziell die koronare Herzerkrankung, der Diabetes mellitus und der arterielle Hypertonus untersucht.

In der Bundesrepublik Deutschland wird die Häufigkeit für die koronare Herzkrankheit bei Erwachsenen mit 9,3% angegeben (Gößwald et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil an Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit bei 5,5% (12/220), also deutlich unter der angegebenen Lebenszeitprävalenz. Bei dieser Differenz erschien ein Zusammenhang mit der Entstehung von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen unwahrscheinlich, was die Untersuchung der vorliegenden Arbeit auch bestätigte. Bei den Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit konnten Gallengangskomplikationen in 50% (6/12) und Anastomosenstenosen in 33,3% (4/12) gefunden werden. Sowohl für Gallengangskomplikationen wie auch für Anastomosenstenosen konnte für den Zusammenhang mit diesem Parameter (koronare Herzkrankheit) keine

statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Trotz intensiver Literaturrecherche konnten zu dem diesem Parameter (koronare Herzkrankheit) keine vergleichbaren Daten gefunden werden. (PubMed-Suchbegriffe: *coronary heart disease, metabolic syndrome, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Diabetes mellitus konnte in unserem Patientenkollektiv bei 24,5% (54/220) nachgewiesen werden. Damit war in der vorliegenden Arbeit der Anteil der Patienten mit einem Diabetes mellitus um mehr als das Dreifache über dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung erhöht, der mit 7,2% angegeben wird (Heidemann et al. 2013). Diese große Differenz ließ einen signifikanten Zusammenhang des Diabetes mellitus mit Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen annehmen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten das bestätigen. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus (n=54) konnten Gallengangskomplikationen in 64,8% (35/54) und Anastomosenstenosen in 51,9% (28/54) gefunden werden. Durch die statische Analyse konnte für den Diabetes mellitus sowohl bezüglich der Gallengangskomplikationen wie auch der Anastomosenstenosen ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Trotz intensiver Literaturrecherche konnten zu dem diesem Parameter (Diabetes mellitus) keine vergleichbaren Daten gefunden werden. (PubMed-Suchbegriffe: *diabetes mellitus, metabolic syndrome, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Die Häufigkeit des arteriellen Hypertonus in Deutschland liegt bei 47,5% (Janhsen et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus bei 50% (110/220). Es zeigte sich damit kein signifikanter Unterschied zum Durchschnitt der deutschen Bevölkerung. Bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus (n=110) wurden Gallengangskomplikationen in 52,7% (58/110) und Anastomosenstenosen in 40% (44/110) der Fälle gefunden. Für den Zusammenhang des arteriellen Hypertonus mit Gallengangskomplikationen konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden, dagegen aber für den Zusammenhang des arteriellen Hypertonus mit Anastomosenstenosen. Trotz intensiver Literaturrecherche konnten auch zu dem diesem Parameter (arterieller Hypertonus) keine vergleichbaren Daten gefunden werden. (PubMed-Suchbegriffe: *arterial hypertension, metabolic syndrome, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Der Zusammenhang der drei untersuchten präoperativen Parameter (koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus) mit mikro- und makrovaskulären Störungen ist in großen Studien belegt und in mehreren Übersichtsarbeiten berichtet worden. Für sie wird eine maßgebliche Beteiligung an der Genese der Atherosklerose und Wundheilungsstörungen beschrieben (Stratton et al. 2000, Smola et al. 2001, Greenhalgh 2003, Hirschl 2008). Ihre pathologische Bedeutung scheinen die mikro- und makrovaskuläre Störungen über die Entwicklung einer relativen Ischämie der zu versorgenden Organe und Gewebe zu erlagen. Gleicher Pathomechanismus wird von mehreren Autoren auch für die Genese der Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen angenommen, sodass hier eine mögliche Erklärung für die signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit anzunehmen ist. Mehrere Arbeiten haben sich bereits mit ischämievermittelten Gallengangskomplikationen beschäftigt und einen signifikanten Zusammenhang berichtet. Im Vordergrund stehen dabei Nicht-Anastomosenstenosen, Galleleckagen und ITBL. So wurde von Guichelaar et al. (2003) ein signifikanter Zusammenhang der warmen und kalten Ischämiezeit mit Nicht-Anastomosenstenosen und von Heidenhain et al. (2005) ein statistisch signifikanter Zusammenhang der kalten Ischämiezeit mit der ITBL berichtet. Von Chok et al. (2011) konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang der kalten Ischämiezeit mit Anastomosenstenosen berichtet werden.

Präoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Pharmakotherapie der Empfänger

Neben den präoperativen Begleiterkrankungen wurde in der vorliegenden Arbeit eine präoperative Pharmakotherapie hinsichtlich eines Zusammenhangs mit Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen untersucht.

Dabei wurde die präoperative Pharmakotherapie mit Betablockern (n=91; Metoprolol oder Propranolol), ACE-Hemmern (n=24; Ramipril oder Enalapril) und Kalziumantagonisten (n=29, Amlodipin oder Lercarnidipin) auf einen möglichen Zusammenhang hinsichtlich des Auftretens von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen untersucht. Statistisch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den genannten, präoperativ verwendeten pharmakologischen

Gruppen und dem Auftreten von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nachgewiesen werden. Trotz intensiver Literaturrecherche konnten auch zu dem diesem Parameter (präoperative Pharmakotherapie der Empfänger) keine vergleichbaren Daten gefunden werden. (PubMed-Suchbegriffe: *pharmacological therapy, antihypertensives, beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium-channel-blockers, metoprolol, propranolol, enalapril, ramipril, amlodipine, lercarnidipine, drugs, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Präoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Body Mass Index der Empfänger

In der vorliegenden Arbeit zeigten die meisten Empfänger (50%; 110/220) präoperativ über der Norm (18,5-25 kg/m²) liegende BMI-Werte. Im Normbereich lagen 46,8% (104/220) der Empfänger und unterhalb des Normbereichs lagen 2,7% (6/220) der Patienten. Bei den sechs Empfängern, die einen unternormwertigen BMI zeigten, konnten Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen in jeweils 66,7% (4/6) der Fälle gefunden werden. Bei Empfängern, die mit ihrem BMI über der Norm lagen, konnten Gallengangskomplikationen in 55,5% (61/110) und Anastomosenstenosen in 38,2% (42/110) der Fälle gefunden werden. Patienten mit einem normalen BMI zeigten eine Häufigkeit der Gallengangskomplikationen von 46,2% (48/104). Anastomosenstenosen konnten bei diesen Patienten in 26,9% (28/104) der Fälle nachgewiesen werden. Wenngleich solche Differenzen gefunden wurden, so konnte in der vorliegenden Arbeit dennoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang des BMI mit dem Auftreten von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen nachgewiesen werden. Der Befund der vorliegenden Arbeit stimmt mit dem Ergebnis der Untersuchung von Sundaram et al. (2011) überein. Dabei wurden von Sundaram et al. (2011) n=1798 Patienten untersucht. Sie zeigten einen durchschnittlichen BMI von 27±5,6 kg/m². Der präoperativ erhobene BMI der Empfänger in der vorliegenden Arbeit zeigte einen Durchschnittswert von 25,4±4,4 kg/m² und war damit mit dem des Patientenkollektiv von Sundaram et al. (2011) vergleichbar. Vergleichbare Publikationen über den Einfluss des BMI auf das Auftreten von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen konnten trotz intensiver Recherche nicht gefunden werden.

Intra- und perioperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Technik der biliären Anastomose

In der vorliegenden Arbeit erhielten 90,9% (200/220) der Patienten eine End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus, 0,9% (2/220) eine End-zu-Seit-Anastomose des Ductus choledochus und 8,2% (18/220) eine biliodigestive Anastomose. Zudem erhielten 10,9% (24/220) Patienten einen T-Drain. Bei den Patienten mit einer End-zu-End-Anastomose traten Gallengangskomplikationen in 52,5% (105/200) und Anastomosenstenosen in 35,5% (71/200) der Fälle auf. Bei den Patienten mit einer biliodigestiven Anastomose wurden Gallengangskomplikationen in 44,4% (8/18) und Anastomosenstenosen in 16,7% (3/18) gefunden worden. Bei den Patienten mit einem T-Drain wurden Gallengangskomplikationen in 45,8% (11/24) und Anastomosenstenosen in 29,2% (7/24) gefunden worden. Unabhängig von der Tatsache, ob es sich um eine primäre End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus, eine biliodigestive Anastomose oder Anastomosierung unter Zuhilfenahme einer T-Drainage handelte, konnte in der vorliegenden Arbeit in keinem der Fälle ein statistisch signifikanter Zusammenhang der genannten Parameter mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen nachgewiesen werden. Der Befund der vorliegenden Arbeit stimmte zum Teil mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen überein. So konnten Verdonk et al. (2006) für den Einfluss der End-zu-End-Anastomosierung oder biliodigestiver Anastomosen auf das Auftreten von Anastomosenstenosen an einem Kollektiv von n=531 Patienten ebenso keinen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen. Sundaram et al. (2008) dagegen berichteten von einem signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Anastomosenstenosen und End-zu-End-Anastomosen. Der Unterschied der Befunde zwischen Verdonk et al. (2006) und Sundaram et al. (2011) könnte dadurch erklärt werden, dass Sundaram et al. (2011) im Gegensatz zu Verdonk et al. (2006) Patienten untersuchten, die nach Einführung des MELD-Score transplantiert wurden. Die Abweichung des Befundes von Sundaram et al. (2011) zur vorliegenden Arbeit könnte wiederum am ehesten durch die Größe des von Sundaram et al. (2011) untersuchten Patientenkollektivs von n=1798 erklärbar sein. Bezüglich der Verwendung der T-Drainagen führten Scatton et al. (2001) den Vergleich zweier Patientenkollektive von n=90 Patienten mit T-Drain und n=90 Patienten ohne T-Drain. Dabei konnten sie einen statistisch signifikanten Zusammenhang des T-Drain mit Gallengangskomplikationen

nachweisen. Zu den Gallengangskomplikationen zählten Scatton et al. (2001) jedoch auch Cholangitiden, die in seiner Untersuchung die häufigste Inzidenzrate zeigten. Das abweichende Ergebnis zur vorliegenden Arbeit scheint dadurch erklärt zu sein, dass in der vorliegenden Arbeit die Cholangitiden nicht berücksichtigt wurden. In einer n=1608 Patienten einschließenden Metaanalyse von Huang et al. (2011) konnte dagegen für den Einfluss von T-Drainagen auf das Auftreten von Gallengangskomplikationen kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, womit der Befund der vorliegenden Arbeit übereinstimmte. Die Häufigkeit von biliären Stenosen schien dagegen unter Verwendung des T-Drains signifikant niedriger zu sein. Da sich jedoch das Ergebnis der Metaanalyse von Huang et al. (2011) auf biliäre Stenosen in ihrer Gesamtheit bezieht und nicht speziell auf die Anastomosenstenosen, ist der direkte Vergleich mit dem Befund der vorliegenden Arbeit nur bedingt möglich.

Intra- und perioperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Blutungskomplikationen

Eine weitere Problematik im Bereich der Lebertransplantation stellen die Blutungen dar. Nicht selten zeigen die Patienten während des Transplantationsvorgangs eine derangierte Gerinnung als Ausdruck der bestehenden Grunderkrankung. Dabei ist die Beeinträchtigung der Leberfunktion in Hinsicht auf die Hämostase und Blutungsneigung primär zumeist durch einen Abfall der Vitamin-K-abhängigen Faktoren gekennzeichnet. Zeitlich verzögert beobachtet man eine verminderte Synthese der Faktoren II, VII, IX und X. Die Folgen hiervon sind verlängerte Thromboplastinzeit und partielle Thromboplastinzeit. Darüber hinaus betrifft die Synthesestörung auch den Protein-C-Inhibitor, das Antithrombin III, Protein C und S (Wada et al. 2008).

Unter den lebertransplantierten Patienten der UMG konnten Blutungskomplikationen in 24/220 (10,9%) Fällen beobachtet werden. Patienten mit Blutungskomplikationen zeigten Gallengangskomplikationen in 45,8% (11/24) vs. 52% (102/196) in der Gruppe ohne Blutungskomplikationen. Anastomosenstenosen fanden sich bei Patienten mit Blutungskomplikationen in 16,7% (4/24) vs. 35,7% (70/196) in der Gruppe ohne Blutungskomplikationen. Eine statistische Signifikanz für einen Zusammenhang von Blutungskomplikationen mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen

konnte nicht nachgewiesen werden. In der bisherigen Literatur konnten trotz intensiver Recherche keine vergleichbaren Daten gefunden werden. Alleinig Qian et al. (2004) publizierten einen Untersuchungsbefund von n=241 Lebertransplantationen hinsichtlich des Einflusses von Erythrozytentransfusionen auf das Auftreten von Gallengangskomplikationen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Erythrozytentransfusionen und Gallengangskomplikationen konnte dabei jedoch nicht nachgewiesen werden. Betrachtet man die Notwendigkeit von Erythrozytentransfusionen als Ausdruck von Blutungskomplikationen, so stimmt der Befund der vorliegenden Arbeit mit dem Befund von Qian et al. (2004) überein.

Intra- und perioperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Ischämiezeiten der transplantierten Lebern

In der vorliegenden Arbeit wurden hinsichtlich eines Zusammenhanges mit der Entwicklung von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen ebenfalls die kalte und warme Ischämiezeit untersucht. Sie stellen die Zeit dar, in der zum einen die entnommene Leber von der Blutzufuhr abgeschnitten, mit einer Konservierungslösung auf Eis gelegt und transportfähig ist (kalte Ischämiezeit) und zum anderen die Zeit, in der die zu transplantierende Leber bereits wieder Körpertemperatur hat jedoch weiterhin von der Zufuhr von sauerstoffreichem Blut abgeschnitten ist (warme Ischämiezeit). Die durchschnittliche kalte Ischämiezeit lag in der vorliegenden Arbeit bei 575 ± 145 min (32-983 min, n=220), die durchschnittliche warme Ischämiezeit lag bei 40 ± 12 min (20-100 min, n=211).

Im Rahmen der aktuellen Untersuchung konnte weder für die kalte noch für die warme Ischämiezeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen nachgewiesen werden. Die Befunde der vorliegenden Arbeit stimmen mit der bisher publizierten Literatur überein (Qian et al. 2004, Verdonk et al. 2006, Welling et al. 2008, Sundaram et al. 2011, Foley et al. 2011).

In experimentellen Arbeiten an Ratten konnte dagegen gezeigt werden, dass eine Zunahme der warmen Ischämiezeit in einer Reduktion der die Gallengänge versorgenden Kleinstgefäße sowie einer Reduktion der Proliferation der Gallengangsepithel-

zellen resultierte. Zugleich konnte eine Zunahme der Apptoseraten der Gallengangsepithelzellen beobachtet werden. Darüber hinaus konnte eine Verschlechterung der Leberfunktion und eine Zunahme von histologischen Strukturveränderungen verzeichnet werden. Dabei spielte insbesondere eine warme Ischämiezeit von über 60min eine große Rolle (He et al. 2004, Zhu et al. 2012). Die durchschnittliche warme Ischämiezeit in der vorliegenden Arbeit lag unter 60 min (40 ± 12 min; $n=211$), was eine mögliche Erklärung für das negative Ergebnis bietet.

Intra- und perioperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Schnitt-Naht-Zeit

In der vorliegenden Arbeit wurde die Operationszeit, ausgedrückt als Schnitt-Naht-Zeit von $n=135$ Patienten untersucht, um so die Dauer des Transplantationsvorgangs als Risikofaktor für die Entwicklung von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen einzuschätzen. Bei einer durchschnittlichen Schnitt-Naht-Zeit von 315 ± 110 min ($142-630$ min) konnte in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich des Einflusses dieses Parameters auf die Häufigkeit der Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen nachgewiesen werden. Die Schnitt-Naht-Zeit als Ausdruck der Operationsdauer konnte in der recherchierten Literatur nur vereinzelt gefunden werden. So konnte Guichelaar et al. (2003) mit Bezug auf Nicht-Anastomosenstenosen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang der Operationsdauer mit der Entstehung von Nicht-Anastomosenstenosen nachweisen. Auch Chok et al. (2011) konnten hinsichtlich des Einflusses der Operationszeit auf die Häufigkeit von Anastomosenstenosen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang nachweisen. Somit stimmten beide genannten Ergebnisse mit dem Befund der vorliegenden Arbeit überein.

Postoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Intensivmedizinische Behandlungsdauer

Unter den postoperativen Faktoren wurden mitunter die Behandlungsdauer auf der Intensivstation sowie die invasive Beatmungsdauer auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen

untersucht. Die durchschnittliche Behandlungsdauer auf der Intensivstation lag bei $10,6 \pm 18,3$ Tagen (1-176 Tage, $n=220$). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Behandlungsdauer auf der Intensivstation mit dem Auftreten von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden. Vergleichbare Daten konnten in der recherchierten Literatur kaum gefunden werden. Guichelaar et al. (2003) konnten in Bezug auf Nicht-Anastomosenstenosen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Behandlungsdauer auf der Intensivstation nachweisen. Untersucht wurde dabei ein großes Kollektiv von $n=749$ Patienten. Der erhobene Befund in der vorliegenden Arbeit stimmt somit mit dem Ergebnis von Guichelaar et al. (2003) überein.

Postoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Invasive Beatmungsdauer

Bei einer durchschnittlichen Beatmungsdauer von $21,8 \pm 49,7$ h (0,2-312 h; $n=192$) konnte in der vorliegenden Arbeit für den Einfluss der postoperativen, invasiven Beatmungsdauer sowohl auf die Entstehung von Gallengangskomplikationen wie auch Anastomosenstenosen ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Dabei steigt das Risiko sowohl für Gallengangskomplikationen wie auch für Anastomosenstenosen mit steigender Beatmungsdauer. Vergleichbare Untersuchungen hinsichtlich der Beatmungsdauer als Risikofaktor für die Entstehung von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen konnten in der bisher publizierten Literatur nicht gefunden werden. (PubMed-Suchbegriffe: *mechanical ventilation, ventilation time, intubation, liver transplantation, biliary complications, anastomotic strictures, stenosis*)

Postoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Katecholamintherapie

Eine postoperative Katecholamintherapie war in der vorliegenden Arbeit in 62,7% (138/220) Fällen notwendig. In tierexperimentellen Modellen konnte bereits der Einfluss der Katecholamine auf die Organfunktion gezeigt werden. Dabei konnte in transplantierten Lebern insbesondere ein negativer Einfluss der Katecholamine auf die Mikrozirkulation und damit die Begünstigung einer Ischämie der zu versorgenden Areale nach-

gewiesen werden (Herijgers et al. 1996, Mehrabi et al. 2005). Hinsichtlich einer ischämischen Genese von Gallengangskomplikationen und insbesondere Anastomosenstenosen sowie Galleleckagen wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang berichtet (Ludwig et al. 1992, Noack et al. 1993, Heidenhain et al. 2005, Op den Dries et al. 2011, Zhai et al. 2011, Cursio und Gaugenheim 2012). Vor diesem Hintergrund wäre ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Katecholamintherapie mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen zu vermuten. In der vorliegenden Arbeit zeigte jedoch bereits der Vergleich der beiden Patientengruppen „mit“ und „ohne“ eine Katecholamintherapie lediglich moderate Unterschiede in der Häufigkeit der Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen. Bei Patienten, die mit Katecholaminen behandelt wurden, konnten Gallengangskomplikationen in 55,1% (76/138) und Anastomosenstenosen in 34,8% (48/138) der Fälle gefunden werden. Bei Patienten, die keine Therapie mit Katecholaminen benötigten, konnten Gallengangskomplikationen in 45,1% (37/82) und Anastomosenstenosen in 31,7% (26/82) der Fälle gefunden werden. Eine statistische Signifikanz konnte für den Zusammenhang einer Katecholamintherapie mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen nicht nachgewiesen werden. In der bisherigen Literatur konnten analoge Untersuchungen zum Einfluss einer Katecholamintherapie auf die Entwicklung von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen, die zu einem Direktvergleich hätten herangezogen werden können nicht gefunden werden. (PubMed-Suchbegriffe: *pharmacological therapy, catecholamines, inotropic therapy, drugs, epinephrine, norepinephrine, dopamine, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Postoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Antibiotikatherapie

Auch die Untersuchung des Einflusses der verschiedenen postoperativen antibiotischen Pharmakotherapien zeigte im Vergleich der gebildeten Gruppen „mit“ und „ohne“ eine Antibiotikatherapie (41,8% vs. 58,2%) keinen nennenswerten Unterschied in der Häufigkeit von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen. Bei Patienten, die postoperativ eine antibiotische Therapie erhalten haben (n=92), konnten Gallengangskomplikationen in 54,3% (50/92) und Anastomosenstenosen in 33,7% (31/92) der Fälle gefunden werden. Bei Patienten, die postoperativ

keine antibiotische Therapie benötigt hatten, konnten Gallengangskomplikationen in 49,2% (63/128) und Anastomosenstenosen in 33,6% (43/128) der Fälle gefunden werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer postoperativen Antibiotikatherapie mit Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen konnte nicht nachgewiesen werden. Nach intensiver Literaturrecherche konnten keine Daten für einen Direktvergleich gefunden werden. (PubMed-Suchbegriffe: *antibiotics, drugs, infections, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Postoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Immunsuppression

In der vorliegenden Arbeit wurden Cyclosporin A (n=64), Tacrolimus (n=146) und Mycophenolat (n=204) auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen untersucht. Darüber hinaus wurden die in der vorliegenden Arbeit die zwei am häufigsten verwendeten Kombinationstherapien bestehend aus Tacrolimus, Kortikoid, und Mycophenolat vs. Cyclosporin A, Kortikoid, und Mycophenolat auf einen möglichen Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen verglichen. Dabei konnte für die erwähnten Immunsuppressiva kein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich eines Einflusses auf die Entwicklung von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen nachgewiesen werden. In der bisher veröffentlichten Literatur konnten nur einmal Daten bezüglich eines möglichen Zusammenhanges der immunsuppressiven Pharmakotherapie mit Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen gefunden werden. Dabei konnte von Verdonk et al. (2006) für die Immunsuppressiva (Tacrolimus, Cyclosporin A) anhand von n=531 erfolgten Transplantationen ebenso keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Somit stimmte der Befund der vorliegenden Arbeit mit dem Ergebnis von Verdonk et al. (2006) überein.

Postoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Antihypertensive Pharmakotherapie

Hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen wurde in der vorliegenden Arbeit auch die postoperative

antihypertensive Therapie untersucht. Analog der präoperativen Therapie wurden postoperativ die pharmakologischen Gruppen der Betablocker (Metoprolol; n=102), Kalziumantagonisten (Amlodipin; n=78) und ACE-Hemmer (Ramipril oder Enalapril; n=27) untersucht. Statistisch konnte ein signifikanter Zusammenhang von Gallengangskomplikationen mit der Therapie mit Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern nicht aber mit Betablockern nachgewiesen werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang von Anastomosenstenosen konnte jedoch für eine Pharmakotherapie mit Betablockern, Kalziumantagonisten und mit ACE-Hemmern nachgewiesen werden. Dagegen war in der vorliegenden Arbeit für die präoperative Pharmakotherapie mit den genannten pharmakologischen Gruppen keine statistische Signifikanz nachweisbar. In der bisherigen Literatur konnten trotz intensiver Recherchen keine vergleichbaren Daten gefunden werden, die den Einfluss von Antihypertensiva auf die Entwicklung von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen beschreiben. Vor diesem Hintergrund besteht keine Möglichkeit zu einem Direktvergleich. (PubMed-Suchbegriffe: *pharmacological therapy, antihypertensives, beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, calzium-channel-blockers, metoprolol, propranolol, enalapril, ramipril, amlodipine, lercarnidipine, drugs, liver transplantation, biliary complications, anastomotic, strictures, stenosis*)

Es finden sich in der Literatur jedoch zahlreiche Berichte über Auswirkungen der o.g. pharmakologischen Gruppen auf die Wundheilung und die Angiogenese. Diese Parameter könnten möglicherweise eine Erklärung für die ischämievermittelten Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen durch die erwähnten Pharmaka bieten.

Am Beispiel von Carvedilol und Nebivolol (Betablocker) wurden in tierexperimentellen Untersuchungen ihre direkten, jedoch nicht über Beta-Rezeptoren vermittelten Wirkungen auf die Freisetzung von Nitroxid (NO) aus Gefäß-Endothelzellen beschrieben. Dabei konnten Kalinowski et al. (2003) eine von den genannten Betablockern abhängige ATP-Freisetzung und dessen Einstrom in die Gefäß-Endothelzellen nachweisen. Ein gesteigerter ATP-Einstrom in die Gefäß-Endothelzellen hatte dabei eine Erhöhung der NO-Freisetzung zur Folge (Kalinowski et al. 2003). Das NO soll nach tierexperimentellen Untersuchungen eine Beschleunigung der Wundheilung über eine Förderung der

Fibroblasten-Migration und Kollagenablagerungen bewirken (Han et al. 2012). Für Propranolol wurde eine direkte Wirkung auf die Na^+/K^+ -ATPase ebenso wie eine direkte hemmende Wirkung auf ATP-abhängige K^+ -Kanäle beobachtet (Xie et al. 1998). Die Blockade der ATP-abhängigen K^+ -Kanäle führt zu einem Anstieg des intrazellulären Kalziums und soll somit einen negativen Effekt auf die Wundheilung ausüben (Molina et al. 1987). Betrachtet man weitere tierexperimentelle Befunde aus dem Bereich der Wundheilung, so finden sich Hinweise darauf, dass ausgerechnet über eine Blockade der β -1- und β -2-Rezeptoren eine Verzögerung der Wundheilung im Bereich der Haut erfolgt. Auch die Wundkontraktion wird dabei negativ beeinflusst. Zudem konnte eine Verzögerung der Leukozyten-Migration sowie eine Verlangsamung der Bindegewebsproliferation gesehen werden. Weiterhin soll die Beta-Rezeptorenblockade einen negativen Einfluss auf die Myofibroblasten-Differenzierung haben und die Konzentration der Matrix-Metalloproteasen (MMP) MMP-2 und MMP-9 im Wundbereich senken (Romana-Souza et al. 2008). Die MMPs sind für eine adäquate Wundheilung unabdingbar (Martin 1997, Smola et al. 2001). Darüber hinaus wurde kürzlich auch über die antiangiogenen Wirkungen der Betablocker berichtet. Diese sollen über eine Reduktion der Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und seines Rezeptors (VEGF-R2) erfolgen (Saliu 2014). Die Regulation der Angiogenese über VEGF ist mehrfach beschrieben worden (Frank et al. 1995, Abraham und Klagsbrun 1996). Wären solche pleiotropen Effekte der Betablocker auch im Bereich der Wundheilung der Gallengangs-anastomose anzunehmen, so könnte hypothetisch darin eine Erklärung des statistisch signifikanten Zusammenhangs der genannten Pharmakotherapie mit dem Auftreten von Gallengangskomplikationen gesucht werden. Eine Hemmung oder Verlangsamung der Angiogenese im Anastomosenbereich könnte so zu einer relativen Hypoxie des Granulationsgewebes und konsekutiver Gewebsschädigung mit Ausbildung einer Nekrose der Anastomose führen. Zunächst könnten über die Nekrose der Anastomosenregion eventuell scheinbar nur eine Leckage oder ein Biliom erklärt werden. Hypoxie ist jedoch auch als einer der ersten Trigger der Wundheilungskaskade anzusehen (Martin 1997, Smola et al. 2001). Eine kontinuierliche Stimulation der Wundheilungskaskade über eine prolongierte Hypoxie könnte theoretisch zu einer überschießenden Wundheilung und Fibrosierung mit konsekutiver Stenose der biliären Anastomose führen. An der überschießenden Fibrosierung könnten auch die genannte

NO-Freisetzung und die für sie beschriebene Beschleunigung der Wundheilung durch Fibroblasten-Migration und Kollagenablagerungen beteiligt sein.

Das intra- und extrazelluläre Kalzium spielt in der Wundheilung der Haut eine wichtige Rolle (Pipelzadeh et al. 2003). Der Einfluss der Kalziumkonzentrationen zeigte eine Reihe pleiotroper Wirkungen. Am Beispiel des Kalziumantagonisten Nifedipin konnte z.B. von Lee et al. (1990) in einem "in vitro" Experiment nachgewiesen werden, dass eine Senkung der intrazellulären Kalziumkonzentration durch Blockade der Kalziumkanäle zur Reduktion des Kollagens und der Proteoglykane der extrazellulären Matrix führte. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte von Zhang und Hinze (1998) darüber hinaus eine NO-Freisetzung aus Gefäß-Endothelzellen durch Kalziumantagonisten beschrieben werden, ein Effekt, der von Kalinowski et al. (2003) auch für Betablocker beschrieben wurde. Es fanden sich auch Hinweise darauf, dass Kalziumantagonisten eine Reduktion der Wundkontraktion bewirken (Sank et al. 1989, Patil et al. 2009). Zudem scheinen Kalziumantagonisten, wie auch zuvor für Betablocker beschrieben, an der Hemmung der Expression verschiedener MMPs beteiligt zu sein. Von Ikeda et al. (2000) konnte z.B. für Amlodipin eine Hemmende Wirkung auf die Synthese der MMP-1 in einem "in vitro" Experiment nachgewiesen werden. Die MMPs scheinen, wie bereits beschrieben in der Wundheilung eine wichtige Rolle zu spielen (Martin 1997, Smola et al. 2001, Wada et al. 2001). Die Reduktion der MMP-1-Synthese durch Amlodipin führt zur Beeinträchtigung der Kollagenolyse der Kollagene Typ-I und Typ-III (Martin et al. 1997). Möglicherweise ist die von Ikeda et al. (2000) beschriebene Hemmung der MMP-1-Synthese und Verlust der kollagenolytischen Aktivität durch Kalziumantagonisten, wie sie auch von Wada et al. (2001) beschrieben wurde, auch an der Genese der Gingivahyperplasie beteiligt. Im Bereich der Zahnheilkunde wurde die Gingivahyperplasie als unerwünschte Nebenwirkung des Amlodipins mehrfach beschrieben (Seymour 1991, Seymour et al. 1994). Die Gingivahyperplasie ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Fibrosierung des Bindegewebes, Fibroblasten- und Myofibroblastenproliferation sowie vermehrte Vaskularisierung des Gewebes (Grover et al. 2007). Beteiligt an diesem Prozess scheinen Interleukine (IL) IL-1b und IL-6 zu sein, die beide proinflammatorische Eigenschaften haben und an der Wundheilungskaskade beteiligt sind (Williamson et al. 1994, Johnson et al. 2000, Smola et al. 2001). Für den Wundbereich der Gallengangs Anastomosen wäre hypothetisch denkbar, dass

eine prolongierte Inflammation im Bereich der biliären Anastomose, die z.B. durch eine bestehende relative Hypoxie, einen lokalen Galleverhalt bei Leckagen und Biliomen, eine mechanische Reizung durch Zug auf die Anastomose oder Fremdkörper wie einen T-Drain sowie Infekte bedingt wäre, letztlich über eine vermehrte Expression der proinflammatorischen Cytokine im Zusammenspiel mit Kalziumantagonisten oder anderen Pharmaka zu einer Steigerung der Fibroblasten- und Myofibroblastenproliferation und ihrer Aktivität führen könnte und auf diesem Weg die Entwicklung einer Anastomosenstenose begünstigen könnte. Auch dabei könnte die beschriebene Stimulation der Fibroblasten-Migration durch NO-Freisetzung eine Rolle spielen.

Für ACE-Hemmer konnten in der Literatur ebenfalls Daten zum Einfluss auf die Wundheilung gefunden werden. Tierexperimentell konnte an diabetischen Ratten in definierten, 1cm² messenden Hautwunden eine Erhöhung der NO-Konzentration, wie für die Therapien mit Betablockern und Kalziumantagonisten bereits erwähnt wie auch diskutiert wurde, und des VEGF-Faktors in der Wundflüssigkeit unter einer Therapie mit Captopril gemessen werden (Zandifar et al. 2012). Captopril soll jedoch auch die Angiogenese hemmen und über diesen Effekt zu einer Verlangsamung des Wachstums experimenteller Tumore bei Ratten führen (Volpert et al. 1996). Von Vogt und Frey (1997) wurde über eine Hemmung der Angiogenese durch Captopril im Kaposi-Sarkom berichtet. Des Weiteren wurde ein dosisabhängiger Einfluss von Lisinopril auf die Wundheilung im Bereich von intestinalen Anastomosen berichtet. Dabei konnte von Ilhan et al. (2005) tierexperimentell eine Beeinträchtigung der Wundheilung der zuvor etablierten ileo-ilealen Anastomosen bei Ratten beobachtet werden. Neben reduzierter Festigkeit der Anastomosen konnte histologisch zudem eine Reduktion des Kollagens und der Epithelialisierung der Anastomosen festgestellt werden, ein Effekt der möglicherweise auch in den Gallenganganastomosen unter einer Therapie mit ACE-Hemmern eine Rolle spielen könnte. Hypothetisch könnte die Beeinträchtigung der Angiogenese durch ACE-Hemmer an der Störung der Wundheilung in den genannten ileo-ilealen Anastomosen sowie im Bereich der Gallenganganastomosen beteiligt sein und somit die Entstehung von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen in der vorliegenden Arbeit begünstigen.

Zusammenfassend kann keine sichere Aussage über die Auswirkungen einer anti-hypertensiven Therapie mit Betablockern, Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmern auf die Prozesse im Bereich der Gallenganganastomosen getroffen werden. Es erscheint jedoch durchaus möglich, dass sowohl Betablocker, Kalziumantagonisten wie auch ACE-Hemmer in die Mechanismen der Wundheilung im Bereich der biliären Anastomosen eingreifen und auf den Wundheilungsprozess einen negativen Einfluss ausüben.

Postoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Cytomegalievirusreinfektion

Bei den lebertransplantierten Patienten der UMG konnte eine Cytomegalievirusreinfektion in 23,6% (52/220) Fällen nachgewiesen werden. Bei 76,4% (168/220) konnte eine Cytomegalievirusreinfektion nicht nachgewiesen werden. Unter Verwendung der logistischen Regression konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Cytomegalievirusreinfektion und dem Auftreten von Gallengangskomplikationen oder Anastomosenstenosen nachgewiesen werden. Der Befund der vorliegenden Arbeit stimmt mit den in der Literatur publizierten Daten überein (Guichelaar et al. 2003, Qian et al. 2004, Verdonk et al. 2006, Sundaram et al. 2011).

Postoperative Parameter für Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen nach Lebertransplantationen: Laborveränderungen

Folgende Laborparameter wurden in der vorliegenden Arbeit zu den vier zuvor definierten Zeitpunkten nach erfolgter Lebertransplantation auf einen möglichen Zusammenhang mit Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen untersucht: AST, ALT, AP, γ -GT, Bilirubin gesamt und das Hämoglobin. Es erfolgte eine Aufstellung der Patienten in Gruppen "mit" Gallengangskomplikationen, "mit" Anastomosenstenosen und "ohne" Gallengangskomplikationen. Anschließend erfolgte ein Vergleich der Laborwerte dieser drei Gruppen. Von einer statistischen Auswertung der Laborbefunde wurde jedoch nach Begutachtung der Daten durch ein Team von Statistikern unter der Annahme fehlender Aussagekraft Abstand genommen. Aus dem Vergleich der Patientengruppen über die graphische Darstellung der Parameter konnten lediglich geringe Unterschiede für die Mediane beobachtet werden.

Es finden sich in der Literatur jedoch Berichte über einen signifikanten Zusammenhang der Laborveränderungen mit Gallengangskomplikationen. So berichteten Shastri et al. (2007) von einem signifikanten Zusammenhang der Gallengangskomplikationen mit den Konzentrationen der AP und γ -GT. Untersucht wurden dabei n=40 Patienten mit Gallengangskomplikationen. Venu et al. (2007) untersuchten ein Kollektiv von n=7 Patienten mit Gallengangskomplikationen und beschrieben eine 100%ige Sensitivität für Bilirubinkonzentrationen $>1,5$ mg/dl für Anastomosenstenosen. Der Unterschied der Befunde zur vorliegenden Arbeit könnte durch die geringen Patientenzahlen in den genannten Publikationen erklärbar sein. Die Zahl der Patienten mit Gallengangskomplikationen in der vorliegenden Arbeit lag bei n=113 und war damit um das Vielfache höher.

Vor dem Hintergrund großer Streubreite der Laborbefunde werden in der jüngsten Zeit mehrere Serum-Cytokine als mögliche Parameter zur Früherkennung von biliären Komplikationen untersucht. Zu den möglichen Prädiktoren könnten nach Kim et al. (2014) die Interleukine IL-2, IL-4 und IL-12 zählen.

Dem Zusammenhang der Laborveränderungen mit Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen ist dennoch eine besondere Bedeutung in der Diagnostik der Gallengangskomplikationen beizumessen. In den Vordergrund drängt sich dabei die Notwendigkeit einer adäquaten Interpretation der Laborveränderungen in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik der Patienten sowie eines "beherzten" Vorgehens mittels bildgebender und invasiver Diagnostik zur Abklärung etwaiger Verdachtsmomente.

7. Zusammenfassung

Einleitung: Die Lebertransplantation stellt häufig die Therapie der Wahl bei terminalen Lebererkrankungen dar. Die häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantation sind Gallengangskomplikationen, zu denen Galleleckagen, Gallengangsnekrosen, Biliome, die *ischemic type biliary lesion* sowie insbesondere die Anastomosenstenosen (Ductus choledochus, biliodigestive Anastomosen) zählen. Die Inzidenz der Anastomosenstenosen wird in der bisherigen Literatur mit 5-32% angegeben. Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen gelten bisher chirurgische Techniken, Gallengangsleckagen, ABO-Inkompatibilität, Geschlechtermismatch, kalte Ischämiezeit, Thrombosen der A. hepatica, lokale Ischämie, Behandlungsdauer auf der Intensivstation sowie Cytomegalievirusreinfektion.

Patienten und Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung der Daten von 220 Lebertransplantationen bei 184 Patienten, die im Zeitraum vom 15. Januar 2005 bis 25. Dezember 2011 an der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurden. Der ausgewertete Beobachtungszeitraum der Patienten in der vorliegenden Arbeit betrug 12 Monate. Das Ziel der Auswertung war die Beschreibung der Inzidenz und die Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung von Gallengangskomplikationen und Anastomosenstenosen. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Prinzip der logistischen Regression. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisches Signifikanzniveau festgelegt.

Ergebnisse: In der vorliegenden Arbeit traten Gallengangskomplikationen bei 51,4% (113/220) und Anastomosenstenosen bei 33,6% (74/220) der Patienten auf. In den ersten 4 Wochen postoperativ traten 50,4% (57/113) aller Gallengangskomplikationen und 36,5% (27/74) der Anastomosenstenosen auf. Ein präoperativer arterieller Hypertonus sowie eine postoperative Therapie mit Betablockern wiesen einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Anastomosenstenosen auf. Ein präoperativer Diabetes mellitus, die postoperative invasive Beatmungsdauer sowie die postoperativen Pharmakotherapien mit Kalziumantagonisten und/oder ACE-Hemmern waren statistisch signifikant mit dem Nachweis von Gallengangskomplika-

tionen bzw. Anastomosenstenosen assoziiert. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte für folgende Parameter nachgewiesen werden: Empfängergeschlecht, Geschlechtermatching, Blutgruppe, Blutgruppenmatching, Leberzirrhose, portale Hypertonie, Aszites, koronare Herzkrankheit, präoperative Therapien mit Betablockern, Kalziumantagonisten und/oder ACE-Hemmern, präoperativer BMI der Empfänger und Spender, Technik der biliären Anastomose, T-Drain, intra- und postoperative Blutungskomplikationen, kalte und warme Ischämiezeit der transplantierten Lebern, Schnitt-Naht-Zeit, Operationsteam, intensivmedizinische Behandlungsdauer nach erfolgter Lebertransplantation, postoperative Katecholamintherapie, postoperative Antibiotikatherapie, postoperative Immunsuppression, postoperative Cytomegalievirusreinfektion sowie postoperative Laborparameter.

Schlussfolgerung: Rund die Hälfte aller Gallengangskomplikationen und ein Drittel aller Anastomosenstenosen treten bereits innerhalb der ersten 4 Wochen nach Lebertransplantation auf. Die postoperative Pharmakotherapie mit Betablockern, Kalziumantagonisten und/oder ACE-Hemmern beeinflusst möglicherweise die Wundheilung im Bereich der biliären Anastomosen. Die Berücksichtigung pharmakotherapeutischer Risikofaktoren bei der postoperativen Wundheilung kann möglicherweise die Inzidenz biliärer Komplikationen reduzieren. Für diesen neuen Aspekt möglicher "postoperativer medikamentös-therapeutischer" Risikofaktoren für die Entstehung von Gallengangskomplikationen und/oder Anastomosenstenosen bei lebertransplantierten Patienten sind kontrollierte prospektive Untersuchungen unabdingbar.

8. Literaturverzeichnis

Abraham JA, Klagsbrun M: Modulation of wound repair by membranes of the fibroblast growth factor family. In: Clark RAF, ed. The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. Plenum Press, New York (1996), 195-248

Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL, Mc Henry L, Tector JA, Fridell J Mosler P, Sherman S, Lehmann GA (2006): Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 38 (6), 571-574

Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH (2009): Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 51 (2), 371-379

Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P (2010): Biliary complications following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 55 (6), 1540-1546

Bekker J, Ploem S, de Jong KP (2009): Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 9 (4), 746-757

Belghiti J, Noun R, Sauvanet A (1995): Temporary portocaval anastomosis with preservation of caval flow during orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 169 (2), 277-279

Brettschneider L, Starzl TE (1967): Impediments to successful liver transplantation in man, and possible solutions. *The Liver; Colston Symposium* 19, 307-316

Bundesärztekammer (2008): Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. *Dtsch Arztebl* 105 (26), A 1461-1464

Bundesärztekammer (2011): Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG. Dtsch Arztebl 108 (12), A 662-673

Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, Saab S, Han S, Durazo F, Weaver M et al. (2005): Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. Ann Surg 241 (6), 905-915

Calne RY (1979): Immunosuppression for Organ Grafting Observations on Cyclosporin A. Immunol Rev 46 (1), 113-124

Calne RY, Williams R (1968): Liver Transplantation in Man-I, Observations on Technique and Organization in Five Cases. Br Med J 4 (5630), 535-540

Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP (2011): Acute liver failure-a life-threatening disease. Dtsch Arztebl Int 108 (42), 714-720

Castaldo ET, Wright Pinson C (2007): Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy. HPB 9 (2), 98-103

Chok KSH, Chan SC, Cheung TT, Sharr WW, Chan AC, Lo CM, Fan ST (2011): Bile Duct Anastomotic Stricture After Adult-to-Adult Right Lobe Living Donor Liver Transplantation. Liver Transpl 17 (1), 47-52

Colonna JO, Shaked A, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid SV, Millis JM, Goldstein LI, Busuttil RW (1992): Biliary strictures complicating liver transplantation. Incidence, pathogenesis, management and outcome. Ann Surg 216, 344-350

Consensus Conference Lyon, France, 19-20 Jan. 2005. Indications for liver transplantation

Cursio C, Gugenheim J (2012): Ischemia - Reperfusion Injury and Ischemic Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant*, 164329

DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, Srinivasan P, Rela M, Heaton N (2011): Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death. *Ann Surg* 254 (5), 716-722

Deutsche Stiftung Organtransplantation. Organtransplantationen seit 1963-2011 Deutschland. Available at www.dso.de/uploads/tx_dsodl/dso_jb2011_d_www.pdf

Devière J, Reddy DN, Püspök A, Ponchon T, Bruno MJ, Bourke MJ, Neuhaus H, Roy A, González-Huix Lladó F, Barkun AN et al. (2014): Successful Management of Benign Biliary Strictures With Fully Covered Self-Expanding Metal Stents. *Gastroenterology* 147 (2), 385-395

Duailibi DF, Ribeiro MA Jr (2010): Biliary Complications Following Deceased and Living Donor Liver Transplantation: A Review. *Transplant Proc* 42 (2), 517-520

Egawa H, Teramukai S, Haga H, Tanabe N, Fukushima M, Shimazu M (2008): Present status of ABO-incompatible living donor liver transplantation in Japan. *Hepatology* 47 (1), 143-153

European Liver Transplant Registry 2013. Available at <http://www.eltr.org/-Results-.html>

Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, D'Alessandro A (2011): Biliary Complications after Liver Transplantation from Donation after Cardiac Death Donors: An Analysis of Risk Factors and Long Term Outcomes from a Single Center. *Ann Surg* 253 (4), 817-825

Frank S, Hubner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S (1995): Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implication for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* 270 (21), 12607-12613

Gößwald A, Schinkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56 (5/6), 650-655

Graziadei IW, Schweighofer H, Koch R, Nachbaur K, Koenigsrainer A, Margreiter R, Volgel W (2006): Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 12 (5), 718-725

Greenhalgh DG (2003): Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plastic Surg* 30, 37-45

Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE (1994): The Incidence, Timing, and Management of Biliary Tract Complications After Orthotopic Liver Transplantation. *Ann Surg* 219 (1), 40-45

Griffith BP, Shaw BW, Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl (1985): Veno-nenous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 160 (3), 271-282

Grossman EJ, Millis JM (2010): Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 16 (8), 930-942

Grover V, Kapoor A, Marya CM (2007): Amlodipine Induced Gingival Hyperplasia. *J Oral Health Comm Dent* 1 (1), 19-22

Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H (1990): Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 336 (8714), 519-523

Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR (2003): Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 3 (7), 885-890

Gütgemann A, Schriefers KH, Eßer G, Lee TS, Paquet KJ, Käufer C (1969): Erfahrungsbericht über eine homologe Lebertransplantation. *DMW* 94 (35), 1713-1717

Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I (2003): Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. *Transplantation* 75 (11), 1853-1858

Han G, Nguyen LN, Macherla C, Chi Y, Friedman JM, Nosanchuk JD, Martinez LR (2012): Nitric oxide-releasing nanoparticles accelerate wound healing by promoting fibroblast migration and collagen deposition. *Am J Pathol* 180 (4), 1465-1473

Hartl J, Scherer MN, Farkas S, Loss M, Schnitzbauer A, Baier L, Schlitt HJ, Schölmerich J, Kirchner GI (2010): Langzeitüberleben, Alkohol-Rezidivhäufigkeit und Lebensqualität nach Lebertransplantation bei alkoholtoxischer Leberzirrhose. *Z Gastroenterol* 10, 48-54

He XS, Ma Y, Wu LW, Ju JL, Hu RD, Chen GH, Huang JF (2004): Safe time to warm ischemia and posttransplant survival of liver graft from non-heart-beating donors. *World J Gastroenterol* 10 (21), 3157-3160

Heidemann C, Du Y, Schubert I, Scheidt-Nave C (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56, 668-677

Heidenhain C, Heise M, Jonas S (2005): Incidence and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. A retrospective analysis of 1714 patients. [abstract] *Transpl Int* 18 [s1], 225-226

Herijgers P, Leunens V, Tjandra Maga TB, Mubagwa K, Frameng W (1996): Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines. *Transplantation* 62 (3), 330-335

Hirschl M (2008): Die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose und deren Management. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 5 (1), 15-21

Huang W, Jiang J, Lu Y (2011): Value of T-Tube in biliary tract reconstruction during orthotopic liver transplantation: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 12 (5), 357-364

Ikeda U, Hojo Y, Ueno S, Arakawa H, Shimada K (2000): Amlodipine Inhibits Expression of Matrix Metalloproteinase-1 and Its Inhibitor in Human Vascular Endothelial Cells. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 35 (6), 887-890

Ilhan YS, Bulbuler N, Kirkil C, Ozercan R, Seckin D (2005): The Effect of an Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor on Intestinal Wound Healing. *J Surg Res* 128 (1), 61-65

Jagannath S, Kalloo AN (2002): Biliary complications after liver transplantation. *Curr Treat Options Gastroenterol* 5 (2), 101-112

Janhsen K, Strube H, Starker A (2008): Hypertonie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut 43, 1-35

Johnson RB, Zebrowski EJ, Dai X (200): Synergistic enhancement of collagenous protein synthesis by human gingival fibroblasts exposed to nifedipine and interleukin-1-beta in vitro. *J Oral Pathol Med* 29 (1), 8-12

Jovine E, Mazzioti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M, Pierangeli F, Begliomini B, Mazzetti PG, Rossi R et al. (1997): Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: a report of a randomized trial. *Transpl Int* 10 (2), 109-112

Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, Jankowski M, Martyniec L, Angielski S, Malinski T (2003): Third-Generation β -Blockers Stimulate Nitric Oxide Release From Endothelial Cells Through ATP Efflux, A Novel Mechanism for Antihypertensive Action. *Circulation* 107 (21), 2747-2752

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Thernau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR (2001): A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease. *Hepatology* 33 (2), 464-470

Kim JM, Kim JH, Lee SY, Park JB, Kwon CH, Kim SJ, Joh JW, Lee SK, Kang ES (2014): Prediction of Biliary Complications After Living-Donor Liver Transplantation Based on Serum Cytokine Profile. *Transplant Proc* 46 (3), 861-864

Kuramitsu K, Fukumoto T, Iwasaki T, Tominaga M, Matsumoto I, Ajiki T, Ku Y (2014): Long-term Complications After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 46 (3), 797-803

Land W, Abendroth D, Haverich A, Illner WD, Margreiter R: Transplantationschirurgie. In: Breitner-Chirurgische Operationslehre Band XII, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1996, 105-109

Lee RC, Ping J (1990): Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. *J Surg Res* 49 (5), 463-466

Liang TB (2005): Biliary tract complications after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4 (1), 10-11

Lladó L, Figueras J (2004): Techniques of orthotopic liver transplantation. *HPB* 6 (2), 69-75

Ludwig J, Batts KP, MacCarty RL (1992): Ischemic cholangitis in hepatic allografts. *Mayo Clin Proc* 67 (6), 519-526

Maguire D, Rela M, Heaton ND (2002): Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Tranplant Rev* 16 (4), 220-240

Makowka L, Stieber AC, Sher L, Kahn D, Miele L, Bowman J, Marsh JW, Starzl TE (1988): Surgical Technique of Orthotopic Liver Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 17 (1), 33-51

Martin P (1997): Wound Healing - Aiming for Perfect Skin Regeneration. *Science* 276 (5309), 75-81

Maya OGM, Enriquez MRI, Marin JI, Duque SIH, Luna CEG, Hurtado ÁM, Llano RC, Gutiérrez JCR (2011): Biliary duct complications after orthotopic liver transplants: experience from Pablo Tubon Uribe Hospital - Medellin. *Rev Col Gastroenterol* 26 (1), 4-8

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Genarri L (1996): Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334 (11), 693-699

Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL et al. (2009): Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis, *Lancet Oncol* 10 (1), 35-43

Mehrabi A, Golling M, Kashfi A, Bouscein T, Schemmer P, Gutt CN, Schmidt J, Büchler MW, Kraus TW (2005): Negative Impact of Systemic Catecholamine Administration on Hepatic Blood Perfusion after Porcine Liver Transplantation. *Liver Transpl* 11 (2), 174-187

Mohan N, Karkra S (2011): Long-term complications after liver transplant. *Indian J Transplant* 5 (2), 56-60

Molina C, Andresen JW, Rapaport RM, Saldman S, Murad F (1987): Effects of in vivo nitroglycerin therapy on endothelium-dependent and -independent relaxation and cyclic GMP accumulation in rat aorta. *J. Cardiovasc Pharmacol* 10 (4), 371-378

Mueller AR, Platz KP, Kremer B (2004): Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 18 (5), 881-900

National Institutes of Health (1984): Consensus Development Conference: liver transplantation. *R I Med J* 67 (2), 73-76

Němec P, Ondrášek J, Studeník P, Hökl J, Cerný J (2001): Biliary Complications in liver transplantation. *Ann Transplant* 6 (2), 24-28

Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H (1994): Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg* 219 (4), 426-434

Noack K, Bronk SF, Kato A, Gores GJ (1993): The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation* 56 (3), 495-500

O'Leary JG, Lepe R, Davis GL (2008): Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 134 (6), 1764-1776

Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ (2011): Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation* 92 (4), 373-379

Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, López R, Mir J (2010): Vascular Complications After Orthotopic Liver Transplantation: Hepatic Artery Thrombosis. *Transplant Proc* 42 (8), 2970-2972

Pascher A, Neuhaus P (2006): Biliary complications after deceased donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 13 (6), 487-496

Pascher A, Nebrig M, Neuhaus P (2013): Irreversible liver failure: treatment by transplantation. Part 3 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 110 (10), 167-173

Patil PA, Agnihotri RL, Singh KR (2009): Influence of calcium channel blockers on wound healing - An experimental study. *Pharmacologyonline* 2, 1125-1135

Patkowski W, Nyckowski P, Zieniewicz K, Pawlak J, Michalowicz B, Kotulski M, Smoter P, Grodzicki M, Skwarek A, Ziolkowski J et al. (2003): Biliary tract complications following liver transplantation. *Transplant Proc* 35 (3), 2316-2317

Perrakis A, Förtsch T, Schellerer V, Hohenberger W, Müller V (2010): Biliary Tract Complications after Orthotopic Liver Transplantation: Still the "Achilles Heel"? *Transplant Proc* 42 (10), 4154-4157

Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, Ringe B (1996): Surgical Treatment in Proximal Bile Duct Cancer. *Ann Surg* 224 (5), 628-638

Pichlmayr R, Weimann A, Tusch G, Schlitt HJ (1997): Indications and Role of Liver Transplantation for Malignant Tumors. *Oncologist* 2 (3), 164-170

Pipelzadeh MH, Pipelzadeh MR, Husseinzadeh P (2003): A Study on the Effects of Modulation of Intracellular Calcium on Excisional Wound Healing in Rabbit. *IBJ* 7 (4), 161-166

Qian YB, Liu CL, Lo CM, Fan ST (2004): Risk Factors for Biliary Complications After Liver Transplantation. *Arch Surg* 139 (10), 1101-1105

Ringe B, Lorf T, Döpkins K, Canelo R (2001): Treatment of Hepatic Metastases from Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Liver Transplantation. *World J Surg* 25 (6), 697-699

Romana-Souza B, Santos JS, Monte-Alto-Costa A (2009): β -1 and β -2, but not α -1 and α -2, adrenoceptor blockade delays rat cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen* 17 (2), 230-239

Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Partsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH (2008): Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 40 (12), 1461-1465

Saliu F (2014): Die anti-angiogene Wirkung von β -Blockern auf die Vaskulogenese embryonaler Stammzellen der Maus. Med. Diss. Gießen 2014

Salizzoni M, Andorno E, Bossuto E, Cerutti E, Livigni S, Lupo F, Maritano M, Massano G, Marchesa PE, Pinna Pintor M et al. (1994): Piggyback techniques versus classical techniques in orthotopic liver transplantation: a review of 75 cases. *Transplant Proc* 26 (6), 3552-3553

Sank A, Chi M, Shima T, Reich R, Martin GR (1989): Increased calcium levels alter cellular and molecular events in wound healing. *Surgery* 106 (6), 1141-1147

Scanga AE, Kowdley KV (2007): Management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 9 (1), 31-38

Scatton O, Meunier B, Cherqui D, Boillot O, Sauvanet A, Boudjema K, Launois B, Fagniez PL, Belghiti J, Wolf P et al. (2001): Randomized trial of choledocho-choledochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 233 (3), 432-437

Seiler CA (1999): The Bile Duct Anastomosis in Liver Transplantation. *Dig Surg* 16, 102-106

Seymour RA (1991): Calcium channel blockers and gingival overgrowth. Br Dent J 170 (10), 376-379

Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, Monkman S, Idle IR (1994): Amlodipine induced gingival overgrowth. J Clin Periodontal 21 (4), 281-283

Sharma S, Gurakar A, Jabbour N (2008): Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. Liver Transpl 14 (6), 759-769

Shastri YM, Hoepffner NM, Akoglu B, Zapletal C, Bechstein WO, Caspary WF, Faust D (2007): Liver biochemistry profile, significance and endoscopic management of biliary tract complications post orthotopic liver transplantation. World J Gastroenterol 13 (20), 2819-2825

Smola H, Eming SA, Hess S, Werner S, Krieg T (2001): Wundheilung und Wundheilungsstörungen. Moderne Konzepte zur Pathophysiologie und Therapie. Dtsch Arztebl 98 (43), A 2802-2809

Starzl TE, Marchiori TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR (1963): Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 117, 659-676

Starzl TE, Marchioro TL, Hutchison DE, Hutchison DE, Porter KA, Cerilli GJ, Brettschneider L (1967): The clinical use of antilymphocyte globulin in renal homotransplantation. Transplantation 5, 1100-1105

Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin J Jr, Porter KA (1968): Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann Surg 168 (3), 392-415

Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JT et al. (1982): Evolution of liver transplantation. Hepatology 2 (5), 614-636

Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR (1984): Analysis of liver transplantation. *Hepatology* 4 (1), 47-49

Statistisches Bundesamt (2011): Todesursachenstatistik. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Available at <https://www.gbe-bund.de/stichworte/Todesursachenstatistik.html>

Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I (1995): Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation* 60 (9), 1057-1060

Stickel F, Buch S, Lau K, Mayer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, Rietschel M, Schafmayer C, Braun F, Hinrichsen H et al. (2011): Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 53 (1), 86-95

Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Neil HAW, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR (2000): Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321, 405-412

Sundaram V, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW, Humar A, Ahmad J (2011): Posttransplant Biliary Complications in the Pre- and Post-Model for End-Stage Liver Disease Era. *Liver Transpl* 17 (4), 428-435

Tarantino I, Traina M, Mocciaro F, Barresi L, Curcio G, Di Pisa M, Granata A, Volpes R, Gridelli B (2012): Fully covered metallic stents in biliary stenosis after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 44 (3), 246-250

Testa G, Malago M, Broelsch CE (2001): Complications of biliary tract in liver transplantation. *World J Surg* 25 (10), 1296-1299

Thethy S, Thomson B, Pleass H, Wigmore SJ, Madhavan K, Akyol M, Forsythe JL, James GO (2004): Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant* 18 (6), 647-653

Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG (2005): Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 37 (9), 857-863

Toso C, Al-Qahtani M, Alsaif FA, Bigam DL, Meeberg GA, James Shapiro AM, Bain VG, Kneteman NM (2009): ABO-incompatible liver transplantation for critically ill adult patients. *Transplant Int* 20 (8), 675-681

Traina M, Tarantino I, Barresi L, Volpes R, Gruttaduria S, Petridis I, Gridelli P (2009): Efficacy and safety of fully covered self-expandable metallic stents in biliary complications after liver transplantation: a preliminary study. *Liver Transpl* 15 (11), 1493-1498

Tzakis A, Todo S, Starzl TE (1989): Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 210 (5), 649-652

Urban D: Logit-Analyse: Statistische Verfahren zur Analyse von Modellen mit qualitativen Response-Variablen. Fischer. Stuttgart 1993

Vallera RA, Cotton PB, Clavien PA (1995): Biliary Reconstruction for Liver Transplantation and Management of Biliary Complications: Overview and Survey of Current Practices in the United States. *Liver Transplant Surg* 1 (3), 143-52

Varma V, Mehta N, Kumaran V, Nundy S (2011): Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Int J Hepatol*, 121862

Venu M, Brown RD, Lepe R, Berkes J, Cotler SJ, Benedetti E, Testa G, Venu RP (2007): Laboratory diagnosis and nonoperative management of biliary complications in living donor liver transplant patients. *J Clin Gastroenterol* 41 (5), 501-506

Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, Sloof MJ, Peeters PM, de Jong KP, Kleibeuker JH (2006): Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation: Causes and Consequences. *Liver Transpl* 12 (5), 726-735

Verdonk RC, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw AS, Limburg AJ, Sloof MJ, Kleibeuker JH, Porte RJ, Haaqsmas EB (2007): Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl* 13 (5), 725-732

Vogt B, Frey FJ (1997): Inhibition of angiogenesis in Kaposi's sarcoma by captopril. *Lancet* 349, 1148

Volpert OV, Ward WF, Lingen MW, Chesler L, Solt DB, Johnson MD, Molteni A, Polverini PJ, Bouck NP (1996): Captopril Inhibits Angiogenesis and Slows the Growth of Experimental Tumors in Rats. *J Clin Invest* 98 (3), 671-679

Wada H, Usui M, Sakuragawa N (2008): Hemostatic Abnormalities and Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost* 34 (8), 772-778

Wada Y, Kato S, Okamoto K, Izumaru S, Aoyagi S, Morimatsu M (2001): Diltiazem, a calcium antagonist, inhibits matrix metalloproteinase-1 (tissue collagenase) production and collagenolytic activity in human vascular smooth muscle cells. *Int J Mol Med* 8 (5), 561-566

Walter J, Burdelski M, Bröring DC (2008): Chancen und Risiken der Leber-Lebendspende-Transplantation. *Dtsch Arztebl* 105 (6), 101-107

Warner PR, Nester TA (2006): ABO-Incompatible Solid-Organ Transplantation. *Am J Clin Pathol* 125, 87-94

Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, Punchg JD, Pelletier SJ (2008): Biliary Complications Following Liver Transplantation in the Model of End-Stage Liver Disease Era: Effect of Donor, Recipient, and Technical Factors. *Liver Transpl* 14 (1), 73-80

Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR (2001): MELD and PELD: Application of Survival Models to Liver Allocation. *Liver Transpl* 7 (7), 567-580

Williams ED, Draganov PV (2009): Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 15 (30), 3725-3733

Williamson MS, Miller EK, Plemons J, Rees T, Iacopino AM (1994): Cyclosporine A upregulates interleukin-6 gene expression in human gingiva: Possible mechanism for gingival overgrowth. *J Periodontol* 65 (10), 895-903

Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M (2008): Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg* 25 (4), 245-257

Wozney P, Zajko AB, Bron KM, Point S, Starzl TE (1986): Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience. *Am J Roentgenol* 147 (4), 657-663

Wu J, Ye SY, Xu XF, Zhou L, Zheng S (2011): Recipient Outcomes after ABO-Incompatible Liver Transplantation: A systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 6 (1), e16521

Xie LH, Takano M, Noma A (1998): The inhibitory effect of propranolol on ATP-sensitive potassium channels in neonatal rat heart. *Br J Pharmacol* 123 (4), 599-604

Xu X, Lu D, Ling Q, Wei X, Wu J, Zhou L, Yan S, Wu L, Geng L, Ke Q et al. (2015): Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Gut* 0, 1-7

Zandifar E, Beheseti SS, Zandifar A, Javanmard SH (2012): The Effect of Captopril on Impaired Wound Healing in Experimental Diabetes. *Int J Endocrinol*, 785247

Zhai Y, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW (2011): Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation. *Am J Transplant* 11 (8), 1563-1569

Zhang X, Hintze TH (1998): Amlodipine Releases Nitric Oxide From Canine Coronary Microvessels. An Unexpected Mechanism of Action of a Calcium Channel-Blocking Agent. *Circulation* 97 (6), 576-580

Zheng SS, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, Liang TB, Wu LM (2008): Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hangzhou experiences. *Transplantation* 85 (12), 1726-1732

Zhu XH, Pan JP, Wu YF, Ding YT (2012): Effects of warm ischemia time on biliary injury in rat liver transplantation. *World J Gastroenterol* 18 (43), 6308-6314

Danksagung

In erster Linie danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H. Schwörer für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit und die sachliche Betreuung.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Kinderchirurgie Herrn Prof. Dr. med. M. Ghadimi sowie dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie Herrn Prof. Dr. med. M. Quintel für die Ermöglichung der Datenerhebung.

Des Weiteren danke ich den Kollegen Herrn PD Dr. med. T. Lorf sowie Herrn PD Dr. med. D. Heise für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Ich danke auch der Abteilung der Medizinischen Statistik der Universitätsmedizin Göttingen und ganz besonders Herrn M. Harden für die Unterstützung bei der Lösung der statistischen Probleme.

Weiterhin danke ich den Schwestern aus der LTX-Ambulanz und den Mitarbeitern des LTX-Büros, namentlich Herrn Werner und Frau Schmidt für die Bereitstellung der erforderlichen Akten.

Curriculum Vitae

Mein Name ist Michael Sobotta. Ich bin am 01. Dezember 1974 in Kattowitz (Polen) geboren. Meine Konfessionszugehörigkeit ist römisch-katholisch und ich bin deutscher Staatsbürger.

Mein schulischer Werdegang begann im Jahre 1980 mit dem Besuch der Grund- und Gesamtschule in Kattowitz, die ich im Jahre 1989 erfolgreich beendete. Anschließend besuchte ich die gymnasiale Oberstufe Nr. 5 in Kattowitz, die ich wegen des Umzugs meiner Familie nach Deutschland im Winter 1989 vorzeitig beendete. Ab Frühjahr 1990 besuchte ich die Rhenanus-Schule in Bad Sooden-Allendorf. Mit der Erlangung der allgemeinen Hochschulreife beendete ich diese im Jahr 1995 und leistete anschließend bis 1996 den allgemeinen Wehrdienst.

Das Studium der Humanmedizin begann ich zum Wintersemester 1996 an der Georg-August-Universität zu Göttingen. Den chirurgischen Teil des Praktischen Jahres absolvierte ich in der Abteilung Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Uniklinikums Göttingen (heute: Universitätsmedizin Göttingen). Anschließend absolvierte ich das zweite Tertial im Landeskrankenhaus Göttingen in den Bereichen der Suchtmedizin und der allgemeinen Psychiatrie. Den internistischen Teil des Praktischen Jahres absolvierte ich in der Abteilung Gastroenterologie des Uniklinikums Göttingen. Nach Abschluss des Praktischen Jahres habe ich sodann im Juni 2004 die ärztliche Approbation erlangt.

Neben dem Studium arbeitete ich von 1996 bis 2003 als Krankenpflegehelfer und als Erziehungshelfer und Betreuer für Kinder, Jugendliche und Autisten in Göttingen und Umgebung.

Mit dem Ziel der Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin habe ich im Juli 2004 die ärztliche Tätigkeit in der Abteilung Gastroenterologie des Uniklinikums Göttingen unter der Leitung von Prof. Dr. G. Ramadori begonnen. Den letzten Abschnitt der Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin absolvierte ich in der Abteilung für Innere Medizin im Evangelischen Krankenhaus Weende unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Karaus. Im Jahr 2010 erlangte ich die Facharzt-Bezeichnung "Facharzt für

Innere Medizin / Internist". Noch im Frühjahr des Folgejahres erlangte ich die Zusatzbezeichnung "Notfallmedizin".

Im Oktober 2011 entschied ich mich für eine selbstständige Tätigkeit und war bis Dezember 2013 als Honorararzt im gesamten Bundesgebiet tätig. Dabei konzentrierten sich meine Tätigkeiten auf die Bereiche der Notfallmedizin, der internistischen und anästhesiologischen Intensivmedizin sowie fachärztliche und oberärztliche Betreuung von Notaufnahmen und internistischen Funktionsbereichen. Den fortwährend bestehenden Kontakt zur Universitätsmedizin nutzte ich in dieser Zeit zur Suche nach einem geeigneten Promotionsthema. Im Herbst 2013 begann ich unter der Betreuung von Prof. Dr. med. H. Schwörer die Forschungsarbeiten zum Promotionsthema "Gallengangskomplikationen und Gallenganganastomosenstenosen nach orthotopen Lebertransplantationen - Retrospektive Untersuchung von 220 Lebertransplantationen der Universitätsmedizin Göttingen".

Bedingt durch mein steigendes Interesse an der anästhesiologischen Intensivmedizin und der Fachrichtung der Anästhesiologie, trat ich im Frühjahr 2014 eine Stelle am Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen an, wo ich aktuell als Facharzt in den Bereichen der kardiochirurgischen, neurochirurgischen und allgemeinchirurgischen Intensivmedizin beschäftigt bin und die zweite Facharztkompetenz "Anästhesiologie" anstrebe.

Aus meiner früheren wissenschaftlichen Tätigkeit bin ich Mitautor von zwei Arbeiten aus dem Bereich der gastroenterologischen Onkologie:

Armbrust T, Sobotta M, Füzesi L, Grabbe E, Ramadori G (2007): Chemotherapy-induced suppression to adenoma or complete suppression of the primary in patients with stage IV colorectal cancer: report of four cases. Eur J Gastroenterol Hepatol 19 (11): 988-994.

Armbrust T, Sobotta M, Ramadori G (2007). Follow up of three cases after adjuvant treatment of high risk gastrointestinal stromal tumors with Imatinib. Ann Oncol 18 (6): 1123-1125.