

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Großhadern
der Ludwig – Maximilians – Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K.-W. Jauch

**Einfluss der Steatosis hepatis auf die postoperative
Transplantatfunktion und das Organüberleben nach
Lebertransplantation**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig – Maximilians – Universität zu München

vorgelegt von

Benedikt Silvester Wittmann

aus

München

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

PD Dr. med. F. Löhe

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. A. L. Gerbes

PD Dr. T. Mussack

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. med. M. K. Angele

Dekan:

Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung:

21. 07. 2008

Meinen Eltern

1	EINLEITUNG.....	6
1.1	Lebertransplantation als erfolgreiches Therapieverfahren bei terminaler Leberinsuffizienz	6
1.2	Diskrepanz zwischen Organangebot und Organnachfrage	6
1.3	Möglichkeiten der Vergrößerung des Spenderpools.....	7
1.4	Verfettung.....	8
1.4.1	Häufigkeit der Verfettung bei Spenderlebern	8
1.4.2	Mikro- und Makrovesikuläre Verfettung	9
1.4.3	Pathomechanismus des Einflusses der Leberverfettung bei LTX.....	9
1.4.4	Monitoring der Leberfunktion.....	10
2	ZIELSETZUNG	11
3	PATIENTEN UND METHODEN.....	12
3.1	Erhobene Parameter der Organspender	12
3.2	Erhobene Parameter der Organempfänger.....	12
3.3	Portaler und hepatischer Blutfluss.....	13
3.4	Histologische Auswertung	13
3.5	Gruppeneinteilung	13
3.6	Datenerhebung und -erfassung.....	14
3.7	Statistische Methoden.....	14
4	ERGEBNISSE.....	15
4.1	Blutfluss in der A. hepatica und der V. porta.....	16
4.2	Parameter der Leberfunktion.....	17
4.2.1	Bilirubin	17
4.2.2	GPT	18
4.2.3	GOT	19
4.2.4	Quickwert.....	20
4.2.5	Retransplantationsrate	21
4.2.6	Risikofaktoren.....	22
4.3	Organüberlebens - und Komplikationsraten.....	23
5	DISKUSSION:.....	25
5.1	Untersuchte Parameter	27
5.2	Organfunktion.....	28
5.3	Retransplantation	30
5.4	Blutfluss	31

5.5	Überlebensrate für Patient und Organ	32
5.5.1	Vier - Monats - Überlebensrate	32
5.5.2	Fünf - Jahres - Überlebensrate	32
5.6	Grenzen der Studie	34
5.7	Klinische Relevanz.....	35
6	ZUSAMMENFASSUNG	36
7	LITERATURVERZEICHNIS	37
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	46
9	DANKSAGUNG	47
10	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	48

1 Einleitung

1.1 *Lebertransplantation als erfolgreiches Therapieverfahren bei terminaler Leberinsuffizienz*

Die Lebertransplantation hat sich seit seiner Erstdurchführung im Jahre 1963 zu einem erfolgreichen chirurgischen Therapiekonzept bei fortgeschrittener terminaler Leberinsuffizienz entwickelt [22]. Auf einer Konsensuskonferenz des amerikanischen „National Institute of Health“ im Jahre 1984 wurde sie als Standardverfahren zur Therapie terminaler Leberinsuffizienz anerkannt [1]. Nach der internationalen Collaborative-Transplant-Studie, an der mehr als 400 Transplantationszentren aus über 45 Ländern teilnahmen, ergaben sich nach Lebertransplantation Ein-Jahres-Überlebensraten von nahezu 80% sowie Fünf-Jahres-Überlebensraten von 78% [57]. Weltweit wurden bisher mehr als 100.000 Lebertransplantationen durchgeführt, davon etwa 45.000 in Europa [7]. In Deutschland wurden ab 1963 bis zum Jahr 2005 11.949 Lebern transplantiert [43].

1.2 *Diskrepanz zwischen Organangebot und Organnachfrage*

Im Jahr 2006 konnten in Deutschland 854 Lebertransplantationen durchgeführt werden [12]. Zum Ende desselben Jahres befinden sich 1799 Patienten auf der Warteliste. [12]. Diese Diskrepanz zwischen Bedarf und durchgeführten Transplantationen wird durch einen Mangel an Spenderorganen verursacht. Der Spenderorganmangel führt durch die damit verbundenen längeren Wartezeiten zu einem Anstieg der Sterberaten der Patienten auf den Wartelisten. Für das Jahr 2006 betrug die durchschnittliche Wartezeit für 59% der Patienten 0-5 Monate, für 16% der Patienten 6-11 Monate, für 15% der Patienten 12-23 Monate sowie für 10% über 24 Monate [12]. Im Jahr 2005 verstarben auf der Warteliste der ET-Länder 456 Patienten, 17,5% mehr gegenüber dem Vorjahr [11].

1.3 Möglichkeiten der Vergrößerung des Spenderpools

In Deutschland finden sich auf eine Millionen Einwohner durchschnittlich 14,2 Organspender. Eine Studie [94] konnte zeigen, dass es in Deutschland ein ähnlich hohes Organspenderpotenzial wie in den USA (zwischen 38,3 und 55,2 potenzielle Organspender pro Million Einwohnern), Spanien (57 pro Million Einwohnern) und Frankreich (62 pro Million Einwohnern) geben müsste [25;77;90]. Haupthindernis für die Umwandlung von potenziellen in aktuelle Organspender in Deutschland ist die Ablehnung durch Angehörige [94]. In Deutschland gilt nach dem Transplantationsgesetz die erweiterte Zustimmungslösung. Das heißt, ein Verstorbener, bei dem der Hirntod feststeht, muss zu Lebzeiten, z.B. im Organspendeausweis, einer Organspende zugestimmt haben, damit Organe entnommen werden dürfen. Liegt keine Zustimmung vor, können die Angehörigen über eine Entnahme entscheiden. Entscheidungsgrundlage ist der ihnen bekannte oder der mutmaßliche Wille des Verstorbenen [2]. In wenigen Fällen basiert die Entscheidung auf eigenen Wertvorstellungen. Von allen Organspendern im Jahr 2005 hatten etwa 17 Prozent zu Lebzeiten in schriftlicher oder mündlicher Form ihren Wunsch zur Organspende festgelegt [43]. Bei 47,4% der potenziellen Organspender entschieden sich die Angehörigen im Jahr 2004 gegen eine Organentnahme [94].

Eine deutliche Vergrößerung des Spenderpools kann folglich durch verstärkte Aufklärung und Werbung für Organspenderausweise erreicht werden [94]. Die Organspendenzunahme von 1995-2004 betrug in Deutschland bereits 12,9%, dabei die anteilige Zunahme in Bayern von 37,8%, die nicht zuletzt auf die verstärkte Aufklärung in der Bevölkerung zurückzuführen ist [43]. Tatsächlich hat Bayern zudem als erstes Bundesland ein Ausführungsgesetz zum Transplantationsgesetz erlassen. Transplantationsbeauftragte in den Krankenhäusern sind in Bayern per Gesetz eingeführt [43].

Neben der Vergrößerung des Spenderpools durch Aufklärung und/oder Veränderung der gesetzlichen Grundlagen zur Organspende kann die Anzahl der Lebertransplantationen durch Lebendspenden, Splitlebertransplantationen sowie Dominotransplantationen erhöht werden. Der Anteil an Lebendspenden beträgt im Jahr 2006 bereits 14% [12]. Hierbei ist jedoch das Problem der Morbidität und Mortalität des Spenders zu diskutieren. Mittlerweile wird die Lebendspende vor allem auch bei Patienten angewandt, die lange Wartezeiten für ein geeignetes Organ aufgrund ihrer schweren Grunderkrankung nicht überleben würden [67].

Die Ende der 80er Jahre erstmals durchgeführte Split-Lebertransplantation hat sich ebenso positiv auf die Spenderzahlen ausgewirkt [16]. In Deutschland wurden im Jahr 2006 64

Splitlebertransplantationen durchgeführt [12]. Durch die Einführung von Dominotransplantationen belasten Patienten mit einer speziellen Stoffwechselfunktion der Leber (Amyloidose), welche verschiedene innere Organe schädigt, nicht mehr negativ den Spenderpool, da deren entnommenes Organ mit dem Enzymdefekt selbst in den Spenderpool aufgenommen wird. Dies ist möglich, da der Organbefall durch die Dysfunktion erst in 20-30 Jahren zu erwarten ist. Ältere Patienten sind daher Kandidaten für eine solche Übertragung, wenn sie – wegen des bestehenden Organmangels – eine längere Wartezeit nicht überleben würden [43].

Der ausgeprägte Organmangel führt derzeit zu einer zunehmenden Akzeptanz von Spenderorganen mit einer Reihe an Risikofaktoren. Folgende Faktoren werden u.a. in der Literatur angegeben: fortgeschrittenes Spenderalter, verlängerte Kaltischämiezeiten, starker Verfettungsgrad und weitere Risikofaktoren [17;35;65;83;84]. Die Daten zur Bedeutung der einzelnen Faktoren sind jedoch zum Teil widersprüchlich. Vor dem Hintergrund des Organmangels sollten jedoch potenziell verwendbare Organe nicht verworfen werden.

1.4 Verfettung

1.4.1 Häufigkeit der Verfettung bei Spenderlebern

Fettablagerungen in Hepatozyten sind eine der häufigsten morphologischen Merkmale in Leberbiopsien und werden bei über 25% der Spender beobachtet [26], in häufiger Assoziation mit einem hohen BMI [82]. Organe von Spendern mit einem hohen BMI werden auf Grund des ausgeprägten Organmangels immer häufiger transplantiert. Dies ist zum einem bedingt durch die wachsende Akzeptanz von immer älteren Spendern bei zugleich steigendem BMI im Alter als auch durch den allgemein zunehmenden BMI in der Bevölkerung [54].

Zudem wird angenommen, dass sich nach dem Gehirntod Lipide im Lebergewebe ablagern. Diese Ablagerungen könnten die Folge von metabolischen Störungen oder Perfusionsstörungen sowie einer Hypoxie der Leber nach dem Trauma sein [30;39;55;68]. Aus diesem Grund weisen Organspender nach Hirntod im Gegensatz zur normalen Bevölkerung häufiger eine Leberverfettung auf [91].

1.4.2 Mikro- und Makrovesikuläre Verfettung

Grundsätzlich ist bei der Verfettung die mikrovesikuläre von der makrovesikulären Verfettung zu unterscheiden. Eine mikrovesikuläre Verfettung stellt sich histologisch definitionsgemäß dar, wenn 90% der Vakuolen klein erscheinen und der Kern zentral liegt. Bei der makrovesikulären Verfettung finden sich histologisch bei mehr als 10% größere Vakuolen die den Zellkern an die Membran verdrängt erscheinen lassen [30;51;91]. Da die meisten Autoren die mikrovesikuläre Verfettung bei Lebertransplantation als nicht klinisch relevant ansehen wurde in der vorliegenden Studie nur die makrovesikuläre Verfettung betrachtet [74;92;98]. In der Literatur wird der Einfluss der Verfettung auf die Organfunktion nach Organtransplantation kontrovers diskutiert [9;41;42;71;80;92;95]. Einige ältere Studien zeigen, dass bereits ein mittlerer Verfettungsgrad initiale Störungen der Organfunktion begünstigen kann und das Organüberleben einschränkt [9;69;75]. Weitere Studien hingegen weisen nach, dass transplantierte Lebern mit mittlerer Verfettung keinen negativen Effekt auf das Organüberleben ausüben [31;73;79;97]. Diese kontroverse Diskussion über die Verwendbarkeit von Spenderorganen wird in einer unterschiedlichen Akzeptanzpolitik zwischen den Zentren reflektiert. In Großbritannien akzeptieren 42% der Transplantationszentren eine Leber mit 60% Verfettung. In den USA hingegen lehnen diese Organe 94% der Zentren ab [44]. Nach einer amerikanischen Studie gilt eine histologisch gesicherte makro- oder mikrovesikuläre Organverfettung über 30% in vielen Transplantationszentren bereits als Ausschlusskriterium für die Transplantation [19].

1.4.3 Pathomechanismus des Einflusses der Leberverfettung bei LTX

Als pathologischer Mechanismus für den Einfluss der Verfettung auf die Transplantatfunktion wird eine Störung der Mikrozirkulation angenommen [86]. Durch vergrößerte Hepatozyten und eine Verschmälerung des sinusoidalen Lumens kommt es zu einer Verringerung des sinusoidalen Blutflusses und in Folge zu einer Hypoxie [70]. Die adäquate Perfusion mit Konservierungslösung wird dadurch ebenfalls erschwert und verstärkt auftretende Reperfusionsschäden. Morphologisch kommt es durch die Kaltlagerung und Reperfusion zu vermehrten Schäden der sinusoidalen Endothelzellen und Hepatozyten mit Verlust der zellulären Integrität, Zerstörung der Zellmembranen, Nekrosen und Absonderung von Fettsäuren und Triglyceriden in die Sinusoide. Eine weitere Verschlechterung der Mikrozirkulation ist die Folge [47].

Metabolisch zeichnet sich die Fettleber durch eine verstärkte β -Oxidation der frei gewordenen Triglyceride und Fettsäuren aus, welche zu einer Produktion von Radikalen führt. Dadurch wird die antioxidative Kapazität der Leber beansprucht was zu chronischem oxidativen Stress führt [26;70]. Nach Ischämie und Reperfusion wird die Ausschüttung von Radikalen weiter verstärkt und stößt gleichzeitig auf eine bereits verminderte antioxidative Kapazität der Fettleber [56]. Sauerstoffradikale setzen die Kaskade des Reperfusionsschadens mit Ausschüttung inflammatorischer Cytokine, Aktivierung von Leukozyten, Expression von Adhäsionsmolekülen und Leukozyten-Endothel-Interaktion, gefolgt von weiterer Verminderung des sinusoidalen Blutflusses in Gang [72]. Dies kann durch die Entwicklung des Ischämie-Reperfusionsschadens zu einer hohen Rate einer Transplantatdysfunktion führen.

1.4.4 Monitoring der Leberfunktion

Zur Kontrolle der Organdurchblutung erfolgt im Klinikum Grosshadern routinemäßig noch intraoperativ vor Bauchdeckenverschluss eine Untersuchung des Portalflusses der A. hepatica und der V. portae mittels Dopplersonographie. Diese frühe Diagnostik dient der Minderung des Risikos für postoperative Komplikationen wie z.B. Gefäßthrombosen oder vaskulärer Komplikationen.

Als Maß für die Abbauleistung der Leber werden die Werte für Bilirubin herangezogen, welches in der Leber durch das Enzym UDP-Glukuronyltransferase an die Glucuronsäure konjugiert wird. Die Transaminasen GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) reflektieren den quantitativen Organschaden [36;49]. Die Höhe der Transaminasen korreliert dabei mit dem Ausmaß der Nekrose der Hepatozyten [13;64]. Dies konnte tierexperimentell an der isoliert perfundierten Leber bestätigt werden [14;87]. Somit ist es anhand der Bestimmung der GOT und GPT möglich, das Ausmaß der Schädigung der Hepatozyten in den einzelnen Gruppen abzuschätzen.

Zur Überwachung der Syntheseleistung der Leber dient u.a. der Quickwert. Das wichtigste Maß zur Beurteilung der Ergebnisqualität der Lebertransplantation ist die Organüberlebensrate.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss des makrovesikulären Steatosisgrades auf den intraoperativen Blutfluss, die postoperative Leberfunktion sowie die Langzeitprognose zu ermitteln. Dadurch soll untersucht werden, ob Organe mit vorhandenem Verfettungsgrad zur Transplantation ohne größeres Risiko genutzt werden können und ob der eventuelle negative vorhandene Einfluss gegebenenfalls toleriert werden kann. Auf diese Weise könnte die Anzahl an transplantierten Lebern erhöht werden, und folglich der Organmangel reduziert werden.

3 Patienten und Methoden

Die vorliegende retrospektive Studie wurde in der chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians Universität in München durchgeführt. Im Studienzeitraum zwischen Januar 1997 und Februar 2005 wurden im Universitätsklinikum Großhadern 225 Lebertransplantationen (Alter 48 Jahre \pm 11.5, m : w = 2.8 : 1) bei 208 Patienten durchgeführt. Die Studie beinhaltet 17 Re-Transplantationen. Pädiatrischen Patienten sowie Patienten, bei welchen eine Splitlebertransplantation durchgeführt wurde, sind in der Studie nicht berücksichtigt worden.

3.1 Erhobene Parameter der Organspender

Dokumentiert wurden Spenderanamnese, Alter, Geschlecht, Blutgruppe, Body Mass Index (BMI) sowie die Todesursache des Organspenders. Ebenso wurde zum Zeitpunkt des Todes ein Blutlabor u.a. für Gesamtbilirubin, GOT und GPT erstellt. Für das Transplantat wurde die Ischämiezeit erfasst sowie der Grad der Transplantatverfettung histologisch ermittelt. Hierfür wurde nach Reperfusion eine Leberbiopsie entnommen.

3.2 Erhobene Parameter der Organempfänger

Neben der Anamnese wurden die Transplantationsindikation, relevante Vorerkrankungen und die Dringlichkeit nach dem UNOS-Score (United Network of Organ Sharing) erfasst. Der UNOS-Score stellt einen Vermittlungsstatus dar, und wird in vier Dringlichkeitsstufen eingeteilt: UNOS 1 (Patient in intensivmedizinischer Betreuung), UNOS 2 (Patient in stationärer Behandlung), UNOS 3 (Patient nur in medikamentöser Behandlung) und UNOS 4 (Patient mit normaler Organfunktion, zu Hause). Patienten in akuter lebensbedrohlicher Situation, bei denen der Tod ohne Transplantation in wenigen Tagen droht, werden zusätzlich in die Dringlichkeitsstufe HU (high urgency) eingeteilt. Solche Situationen können u.a. durch ein akutes Leberversagen, akutes Transplantatversagen innerhalb von 14 Tagen nach Transplantation und lebensbedrohliche Lebertraumen verursacht sein. Diese Patienten werden vorrangig versorgt. Im postoperativen Verlauf wurden die Transplantatfunktion und die Überlebenszeiten der Transplantate und der Patienten sowie die eventuelle Todesursache und Ursache des Organversagens dokumentiert. Zusätzlich wurden die postoperativen Serumparameter GOT und GPT, Bilirubin gesamt und der Quick am 1., 2. und 7.

postoperativen Tag erfasst. Des Weiteren kamen Alter, Geschlecht, Blutgruppe, BMI sowie eventuelle Retransplantationen und Komplikationen zur Dokumentation.

3.3 Portaler und hepatischer Blutfluss

Nach der Reperfusion wurde noch intraoperativ mittels einer Doppler-Prüfspitze (Medi-StimAS, Oslo, Norwegen) der Blutfluß in der A. hepatica und der V. portae bestimmt.

3.4 Histologische Auswertung

Nach der Reperfusion wurde vor dem Bauchdeckenverschluss eine Leberbiopsie (Nullbiopsie) mit Hilfe einer Menghini Nadel (Hepafix, Braun Melsungen AG, Deutschland) oder eine Keilbiopsie durch Inzision entnommen. Das gewonnene Lebergewebe wurde in 3,6%igem Formalin fixiert. Die Proben wurden dann mit Hilfe einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, in Paraffin eingebettet und mit einem Mikrotom auf eine Dicke von 3µm geschnitten. Nach dem Aufziehen auf Objektträger wurden sie durch eine absteigende Alkoholreihe entparaffiniert und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die Biopsien wurden unabhängig von zwei Pathologen lichtmikroskopisch bei 50-200facher Vergrößerung ausgewertet. Bei auffälliger Verfettung wurden diese in mikrovesikuläre und makrovesikuläre Verfettung eingeteilt.

Der Prozentsatz von verfetteten Hepatozyten wurde nach Auswertung der gesamten Biopsie ermittelt. Die Transplantatverfettung wurde nach der Methode von D'Alessandro et al. [26] eingeteilt. Danach wurde ein Präparat als gering verfettet bewertet, wenn weniger als 30% der Hepatozyten makrovesikuläre Fettvakuolen aufwiesen, als mittelgradig verfettet bei 30-60% sowie als schwer verfettet bei mehr als 60% der Hepatozyten.

3.5 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden nach dem histologischen Grad der Verfettung in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe A mit geringer Verfettung (weniger als 30%) (N=175), Gruppe B mit mittelgradiger Verfettung (30-60 %) (N=36) und Gruppe C mit starker Verfettung (mehr als 60%) (N=14). Angesichts der kleinen Gruppengröße mit nur 14 durchgeführten Transplantationen mit einer Verfettung von über 60% erfolgte aus statistischen Gründen die Analyse der Langzeitüberlebensrate durch Zusammenlegung der Gruppen B und C ($\geq 30\%$).

3.6 Datenerhebung und -erfassung

Die Datenerhebung erfolgte während des stationären Aufenthaltes durch die betreuenden Stationsärztinnen und -ärzte. Die Nachsorge der Patienten wurde engmaschig in der Transplantationsambulanz des Klinikums Grosshadern und von den Hausärzten durchgeführt. Zusätzlich stellten sich die Patienten in regelmäßigen Abständen in der Transplantationsambulanz vor.

Alle Daten wurden anhand der archivierten Patientenakten retrospektiv erhoben. Wenige Patienten mit unvollständigen Daten wurden bei den jeweiligen Analysen ausgeschlossen, d.h. es wurden keine fehlenden Daten interpoliert oder durch Mittelwertberechnungen ersetzt. Für die Datenerfassung wurde mit Microsoft[®] Excel97[®] ein Tabellenblatt erstellt.

3.7 Statistische Methoden

Die postoperativen Laborparameter sowie der Blutfluss wurden in Form von Kastendiagrammen dargestellt, wobei jeweils Mittelwert und Standardabweichung angegeben wurden. Zur Analyse der Varianz (ANOVA) wurden als Post Hoc Tests der Tukey-Test sowie der Newman-Keul-Test herangezogen. Die Retransplantationsrate und die Komplikationsrate wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Das Signifikanzniveau wurde hierbei mit $p < 0,05$ festgelegt.

Die mittlere Überlebensrate der Organe wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Unterschiede zwischen den Überlebensraten wurden mittels Log-Rank-Test ermittelt. Das Hauptziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Verfettung des Spenderorgans auf das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation zu zeigen.

Neben der Verfettung wurden weitere Variablen - welche das Überleben nach Lebertransplantation beeinflussen könnten - mittels Univariateanalyse bewertet. Diese Variablen sind als potentielle Störvariablen in die Multivariateanalyse eingeflossen. Zur Signifikanzprüfung der Variablen mit Einfluss auf das Überleben der Transplantate und der Patienten diente das multivariable Cox'sche Regressionsmodell. Hierbei fanden der Grad der Verfettung sowie alle Variablen mit $p < 0,20$ aus der Univariateanalyse Beachtung in der Berechnung. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin des Universitätsklinikums Grosshadern. Alle Berechnungen wurden mit Hilfe des statistischen Datenauswertungsprogramms SPSS für Windows, Version 5.0 durchgeführt.

4 Ergebnisse

Zwischen Januar 1997 und Februar 2005 wurden 225 Lebern (Alter 48 Jahre \pm 11.5, m : w = 2.8 : 1) bei 208 Patienten transplantiert. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 34 Monate. Die Patienten in den beiden Verfettungsgruppen A und B+C waren sich in der Verteilung des Alters und des Geschlechts und im UNOS-Status ähnlich. Der Anteil an HU gelisteten Patienten war in der Gruppe B+C höher als bei der Gruppe A. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Abb. 1

Verfettung	Alter (Jahre)	Geschlecht (m : w)	UNOS-Status (HU : T-Status)
Gruppe A, (n=175) <30 %	48.6 \pm 11.7	119 : 56	33 : 142
Gruppe B, (n=36) \geq 30% - \leq 60%	47.9 \pm 10.6	26 : 10	9 : 27
Gruppe C, (n=14) > 60%	45.3 \pm 12.0	12 : 2	4 : 10

Abb. 1: Vergleich von Alter, Geschlecht und UNOS-Status der Gruppe A, B und C

4.1 Blutfluss in der A. hepatica und der V. porta

Die portalen und hepatischen Blutflüsse wurden am Ende des chirurgischen Eingriffes vor dem Bauchdeckenverschluss bestimmt. Sowohl für die A. hepatica als auch für die V. porta konnten in Abhängigkeit zum Verfettungsgrad keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutflüsse verzeichnet werden.

Abb. 2

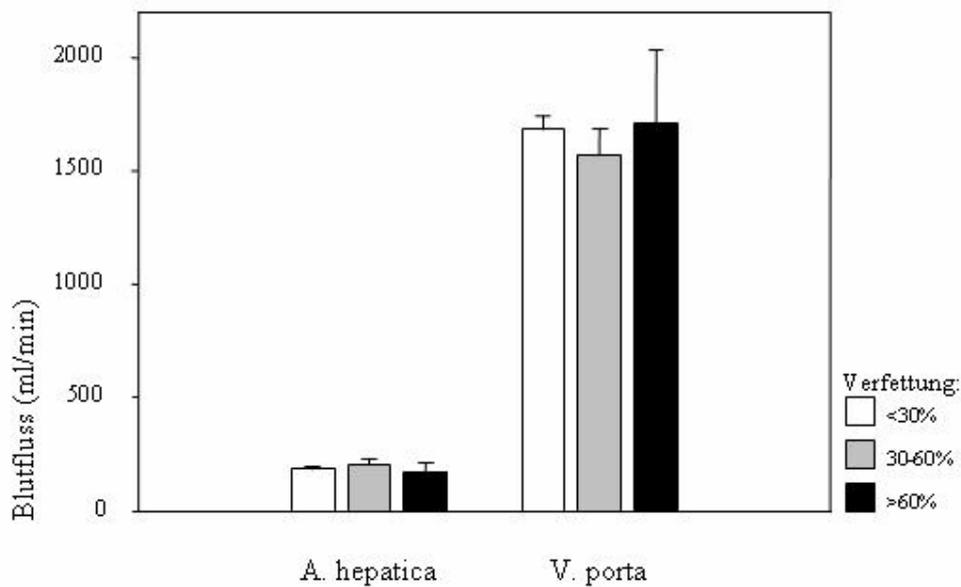


Abb. 2: Blutfluss in der A. hepatica und der V. portae gemessen am Ende der Transplantation. Die Patienten wurden nach dem Verfettungsgrad des Organs eingeteilt in: Gruppe A - keine bis geringe Verfettung (<30%) (weiß); Gruppe B - mittelgradige Verfettung (30-60%) (grau) und Gruppe C - starke Verfettung (>60%) (schwarz). Die Balken bezeichnen Durchschnittswerte \pm Standardabweichung, $n=175$ (<30%), $n=36$ (30-60%), $n=14$ (>60%).

4.2 Parameter der Leberfunktion

4.2.1 Bilirubin

Die Werte für Bilirubin wurden am ersten, zweiten und siebten postoperativen Tag bestimmt. An diesen Beobachtungstagen konnte kein signifikanter Einfluss des Verfettungsgrades auf den Bilirubinspiegel als Ausdruck einer mangelnden Funktions- bzw. Abbauleistung der Leber beobachtet werden.

Abb. 3

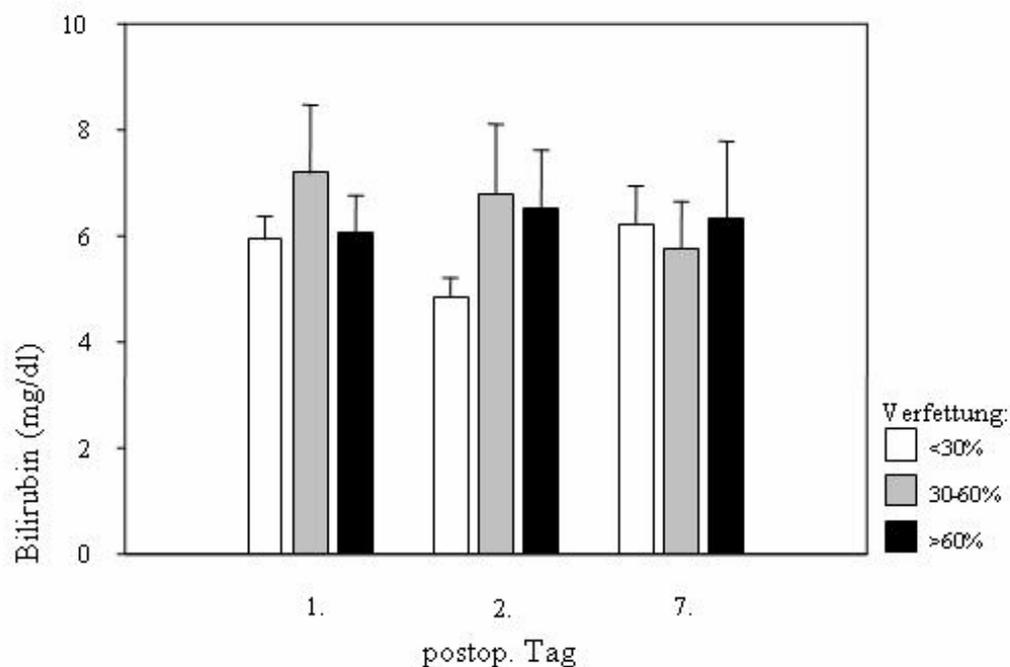


Abb. 3: Bilirubin (mg/dl) bestimmt am ersten, zweiten und siebten postoperativen Tag. Die Patienten wurden nach dem Verfettungsgrad des Organs eingeteilt in: Gruppe A - keine bis geringe Verfettung (<30%) (weiß); Gruppe B - mittelgradige Verfettung (30-60%) (grau) und Gruppe C - starke Verfettung (>60%) (schwarz). Die Balken bezeichnen Durchschnittswerte \pm Standardabweichung.

4.2.2 GPT

Erwartungsgemäß erschienen die Werte für GPT als Ausdruck für Leberzellschäden und Nekrosen an den ersten beiden postoperativen Tagen in allen Gruppen erhöht. Auffällig war hierbei eine signifikant stärkere Erhöhung der GPT-Werte für die Gruppe mit 30-60%iger Verfettung gegenüber der Gruppe A (<30% Verfettung) am 1. und 2. postoperativen Tag. Ebenso stellten sich bei der Gruppe C (>60% Verfettung) gegenüber der Gruppe A (<30% Verfettung) höhere Werte für GPT ein. Dieser Unterschied war jedoch wegen der zu geringen Patientenzahl nicht signifikant. Am siebten postoperativen Tag wurden in allen Gruppen signifikant niedrigere GPT-Werte als am ersten postoperativen Tag verzeichnet. Hierbei waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen.

Abb. 4

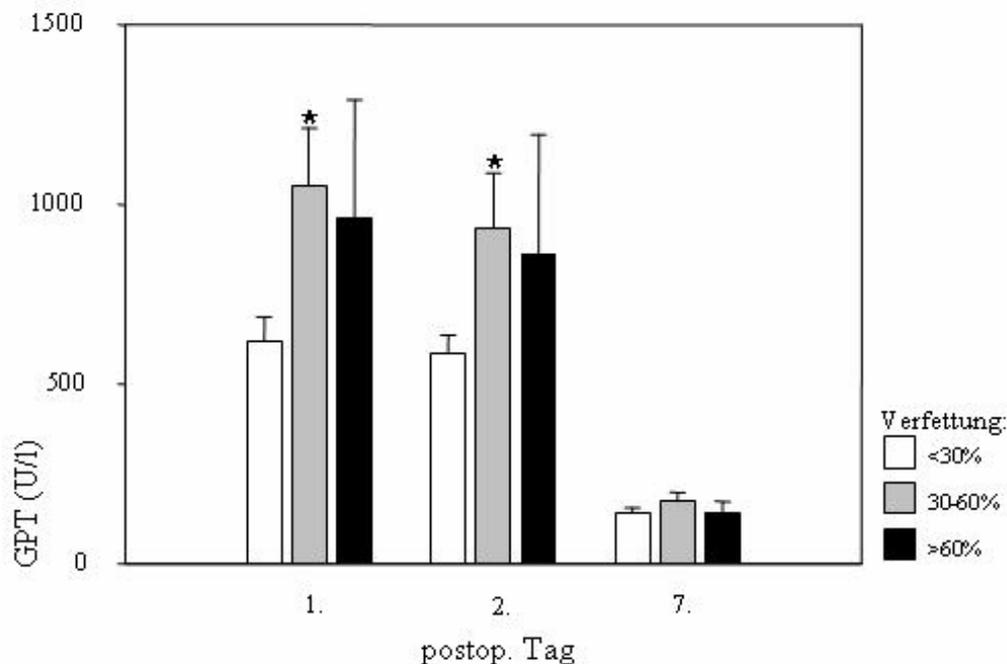


Abb. 4: GPT (U/l) bestimmt am ersten, zweiten und siebten postoperativen Tag. Die Patienten wurden nach dem Verfettungsgrad des Organs eingeteilt in: Gruppe A - keine bis geringe Verfettung (<30%) (weiß); Gruppe B - mittlere Verfettung (30-60%) (grau) und Gruppe C - starke Verfettung (>60%) (schwarz); Die Balken bezeichnen Durchschnittswerte \pm Standardabweichung. * $p < 0.05$ vs. <30% Verfettung.

4.2.3 GOT

Ähnlich zum Verlauf der GPT fanden sich auch signifikant erhöhte GOT Spiegel am ersten und zweiten postoperativen Tag bei Patienten mit mittlerer Verfettung (30-60%). Die GOT Spiegel bei Patienten mit starker Verfettung (>60%) waren an den ersten beiden postoperativen Tagen vergleichbar zu den Spiegeln der Patienten mit mittelgradiger Verfettung (30-60%). Jedoch war der Unterschied hierbei im Vergleich zur Patientengruppe mit geringer Verfettung (<30%) auf Grund der geringen Patientenzahl nicht signifikant. Am siebten postoperativen Tag waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar.

Abb. 5

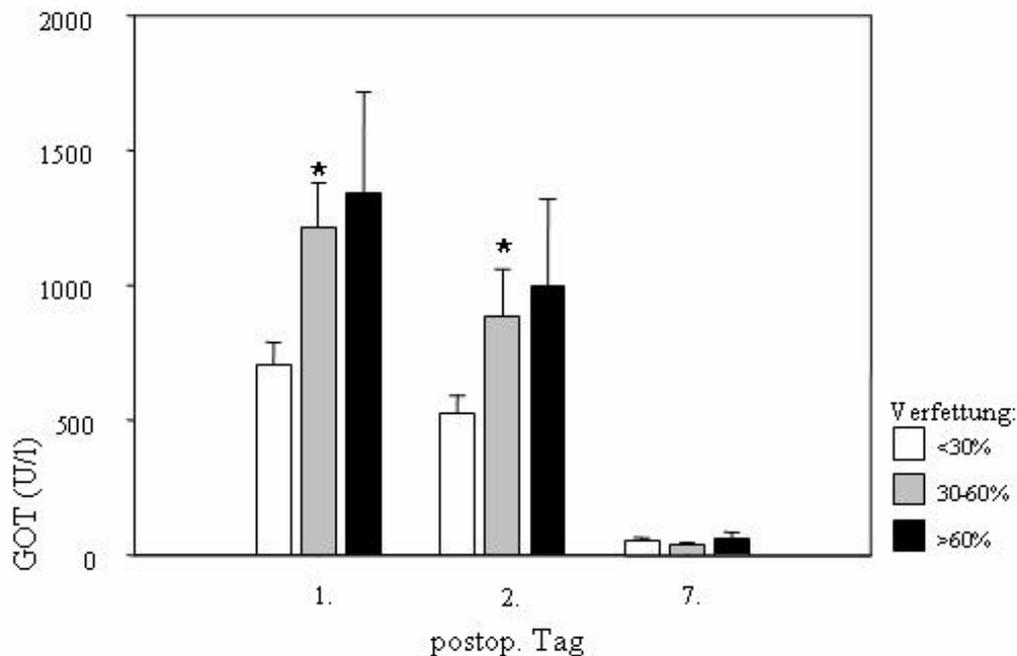


Abb. 5: GOT (U/l) bestimmt am ersten, zweiten und siebten postoperativen Tag. Die Patienten wurden nach dem Verfettungsgrad des Organs eingeteilt in: Gruppe A - keine bis geringe Verfettung (<30%) (weiß); Gruppe B - mittlere Verfettung (30-60%) (grau) und Gruppe C - starke Verfettung (>60%) (schwarz). Die Balken bezeichnen Durchschnittswerte \pm Standardabweichung. * $p < 0.05$ vs. <30% Verfettung.

4.2.4 Quickwert

Der Quickwert als ein Marker der Syntheseleistung von transplantierten Lebern war am ersten postoperativen Tag bei allen Patienten verringert. Bei Patienten, die eine Leber mit mittlerer Verfettung (30-60%), als auch die Patienten, die eine Leber mit starker Verfettung (>60%) erhalten haben zeigte sich zudem am ersten postoperativen Tag eine signifikante Verringerung des Quickwertes gegenüber der Gruppe mit geringer Verfettung (<30%). Am zweiten postoperativen Tag stellte sich der Quickwert insgesamt in allen Gruppen noch reduziert im Vergleich zum Normwert dar. Die Quickwerte lagen jedoch in allen Gruppen über den Werten des Vortages. Auch am zweiten postoperativen Tag zeigt sich eine signifikante Verringerung des Quickwertes der Gruppe mit mittlerer Verfettung (30-60%) sowie der Gruppe mit starker Verfettung (>60%) gegenüber der Gruppe mit leichter Verfettung (<30%). Am siebten postoperativen Tag fand sich kein signifikanter Unterschied der Quickwerte in Abhängigkeit zum Grad der Verfettung zwischen den Gruppen mit leichter, mittlerer und starker Verfettung.

Abb. 6

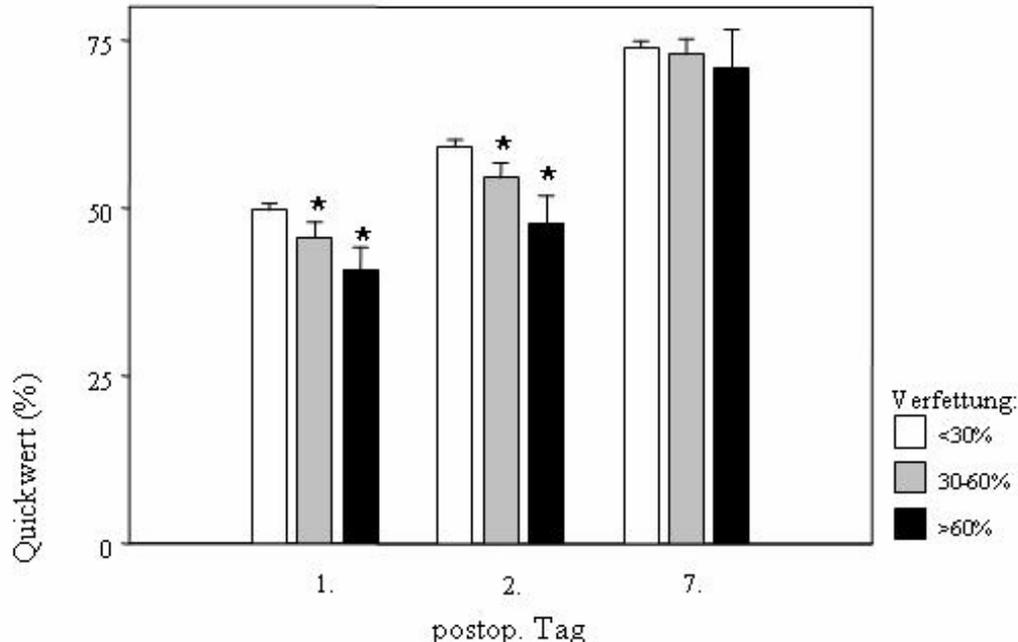


Abb. 6: Quickwert (%) bestimmt am ersten, zweiten und siebten postoperativen Tag. Die Patienten wurden nach dem Verfettungsgrad des Organs eingeteilt in: Gruppe A - keine bis geringe Verfettung (<30%) (weiß); Gruppe B - mittlere Verfettung (30-60%) (grau) und Gruppe C - starke Verfettung (>60%) (schwarz). Die Balken bezeichnen Durchschnittswerte \pm Standardabweichung. * $p < 0.05$ vs. <30% Verfettung.

4.2.5 Retransplantationsrate

Die Retransplantationsraten der Gruppen A und B+C zeigten im Untersuchungszeitraum mit 8% und 10% keine signifikanten Unterschiede, jedoch war eine Tendenz zu einer höheren Retransplantationsrate bei der Gruppe B+C erkennbar.

Des Weiteren konnte keine signifikante Erhöhung von perioperativen Komplikation bei Gruppe B+C gegenüber Gruppe A gezeigt werden. Das Risiko für initiale Nichtfunktion, ITBL (Ischämie der Galle) und Gefäßkomplikationen lag unabhängig vom Verfettungsgrad in beiden Gruppen zwischen 1-4%.

Abb. 9

Verfettung	Retransplantation	Primäres Organversagen	ITBL	Gefäßkomplikationen	andere
Gruppe A <30% (N=175)	14 (8 %)	3 (2 %)	5 (3 %)	3 (2 %)	2 (1 %)
Gruppe B+C ≥30% (N=50)	7 (14 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	2 (4 %)	1 (2 %)
P	0.312	0.672	0.868	0.672	0.816

Abb. 9: Retransplantationen und Komplikationsrate nach Lebertransplantation

4.2.6 Risikofaktoren

Nach dem multivariablen Cox'schen Regressionsmodell zeigten die in der Univariateanalyse untersuchten Risikofaktoren wie das Spenderalter, das Empfängeralter, der Grad der Verfettung, die Indikation zur Transplantation (maligne oder nicht-maligne), die Ischämiezeit oder die Geschlechtsübereinstimmung keinen Einfluss auf das Organüberleben. Die Indikation zur Lebertransplantation HU vs. Nicht-HU (Hazard Rate 0.510, Konfidenzintervall 0,314-0,828, $p=0,006$) stellte sich hingegen als Risikofaktor dar, welcher die Überlebensrate beeinflusst. Der Grad der Verfettung (Hazard Rate 0.757, Konfidenzintervall 0.460-1.245, $p=0.273$) erreichte hierbei nicht das Signifikanzniveau von $p<0,05$.

Abb. 10

	P	Hazard Rate	Konfidenzintervall	
Spenderalter >55 Jahre vs. ≤55 Jahre	0.737	1.095	0.643	1.866
Empfängeralter >60 Jahre vs. ≤60 Jahre	0.269	1.479	0.739	2.958
Verfettung ≥30% vs. <30%	0.273	0.757	0.460	1.245
Indikation: HU vs. Nicht-HU	0.006	0.510	0.314	0.828
Indikation: maligne vs. nicht-maligne	0.384	0.788	0.462	1.346
Ischämiezeit >12 Std. vs. ≤12 Std.	0.621	1.176	0.619	2.235
Geschlechtsübereinstimmung vs. keine Geschlechtsübereinstimmung	0.446	1.185	0.765	1.835
UW (University of Wisconsin Lösung) vs. HTK (Histidine-Tryptophan- Ketoglutarate Lösung)	0.106	1.830	0.879	3.809
Primäre Transplantation vs. Retransplantation	0.842	0.950	0.458	1.973

Abb. 10: Multivariatanalyse der Risikofaktoren für das Langzeitüberleben der Organe

4.3 Organüberlebens- und Komplikationsraten

Das Organüberleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit war vier Monate. Um die statistische Verwertbarkeit der Patientengruppen zu erhöhen, wurden für die Auswertung des Organüberleben die Patienten mit einer mittleren Verfettung (30-60%) und die Patienten mit einer starken Verfettung (>60%) zusammengefasst. Somit stehen sich die Gruppe A mit geringer Verfettung (<30%) und die Gruppe B+C ($\geq 30\%$) gegenüber.

Auch wenn das Organüberleben bei mittel bzw. stark verfetteten Lebern ($\geq 30\%$) gegenüber der Lebern mit nur leichter Verfettung (<30%) geringfügig niedriger war, konnte hierbei kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Die Organüberlebensrate nach vier Monaten lag bei der Gruppe A mit geringer Verfettung bei 87%. Die Gruppe B+C erreichte hierbei 77%. Somit zeigte sich keine signifikante Verringerung der Überlebensrate für vier Monate in Abhängigkeit zum Verfettungsgrad.

Abb. 7

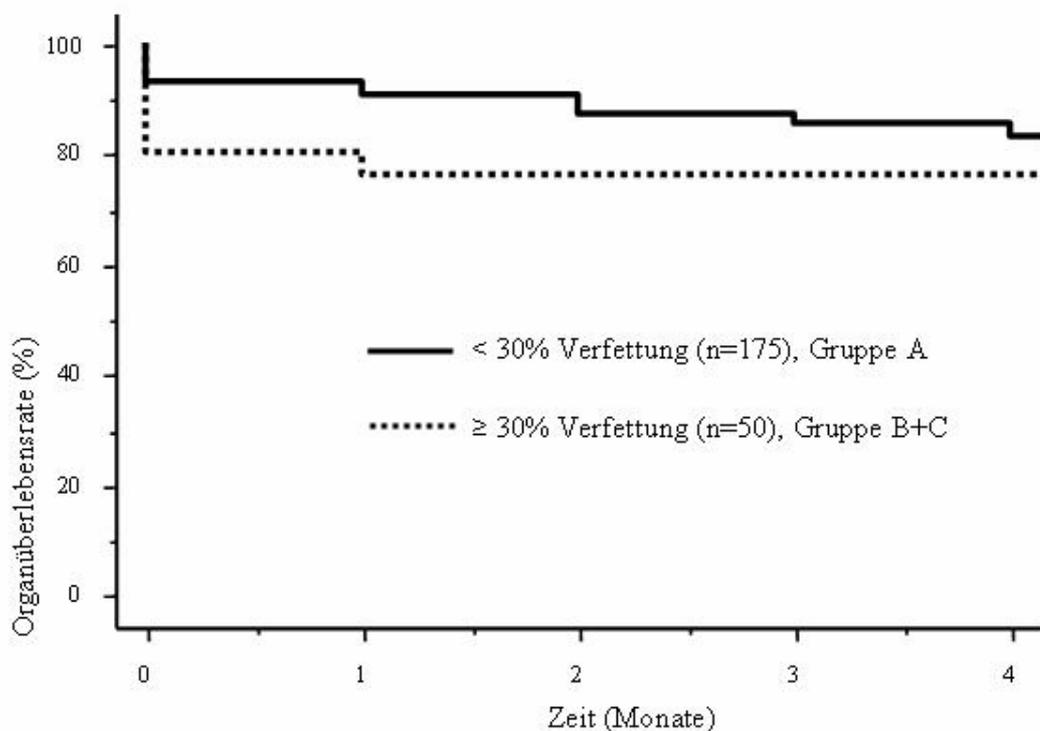


Abb. 7: Organüberlebensrate (vier Monate) nach LTX in Abhängigkeit zum Grad der Verfettung. Gruppe A – keine bis geringe Verfettung (<30%) (schwarze Linie), Gruppe B+C – mittelgradige bis starke Verfettung ($\geq 30\%$) (gepunktete Linie). $p > 0,05$.

Auch im Langzeitverlauf konnte kein signifikanter Unterschied im Organüberleben nachgewiesen werden (Überlebensraten nach fünf Jahren: Gruppe A mit geringer Verfettung 68%, Gruppe B+C mit mittelgradiger bis starker Verfettung 58%).

Abb. 8

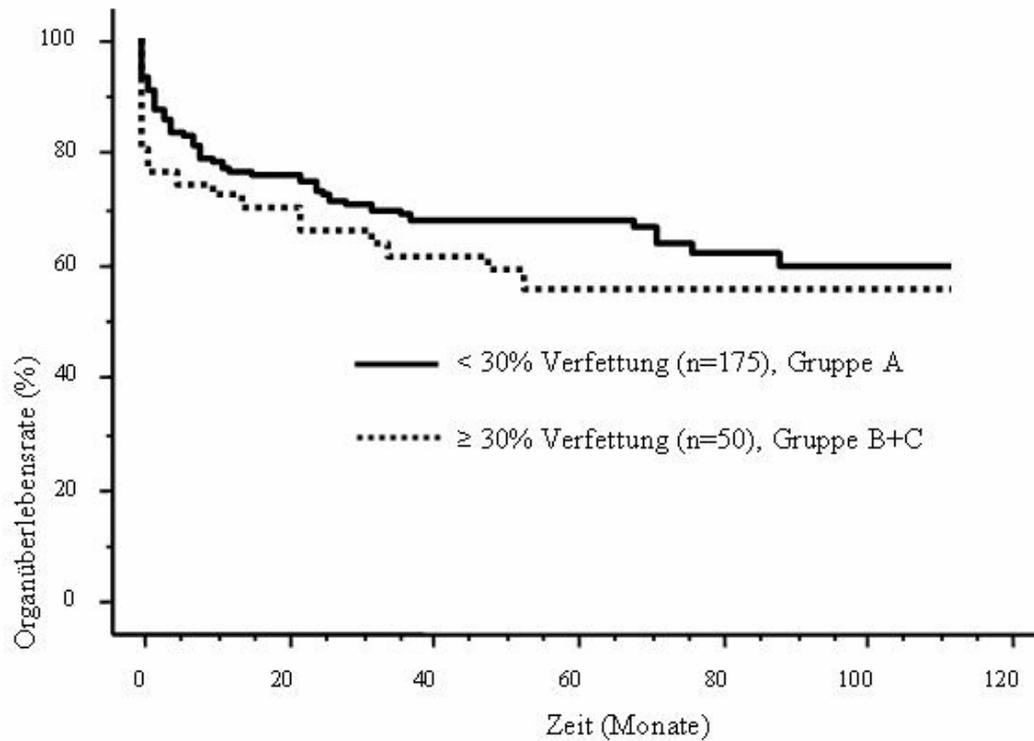


Abb. 8: Organüberlebensrate (fünf Jahre) nach LTX in Abhängigkeit zum Grad der Verfettung. Gruppe A – keine bis geringe Verfettung (<30%) (schwarze Linie), Gruppe B+C - mittelgradige bis starke Verfettung (≥30%) (gepunktete Linie). $p > 0,05$.

5 Diskussion:

Im Jahr 2006 wurden in Deutschland 854 Lebertransplantationen durchgeführt [12]. Zum Ende desselben Jahres befinden sich 1799 Patienten auf der Warteliste [12]. Die daraus resultierende Diskrepanz zwischen Bedarf und durchgeführten Transplantationen wird durch einen Mangel an Spenderorganen verursacht, welcher durch die damit verbundenen längeren Wartezeiten zu einem Anstieg der Sterberaten der Patienten auf den Wartelisten führt. So verstarben 2005 auf der Warteliste der ET-Länder - mit einem Anstieg von über 17% gegenüber dem Vorjahr - 456 Patienten [11].

Das wichtigste Maß für die Beurteilung der Ergebnisqualität der Lebertransplantation stellt das postoperative Überleben des Patienten dar. Derzeit werden für Europa postoperative Überlebensraten von 91% nach drei Monaten, 85% nach einem Jahr, 72% nach fünf Jahren sowie 65% nach zehn Jahren angegeben [7]. Aus den Zahlen wird deutlich, dass die Lebertransplantation als ein etabliertes und erfolgreiches chirurgisches Verfahren zur Therapie der terminalen akuten und chronischen Leberinsuffizienz gesehen werden kann [1].

Das größte Sterberisiko für primär lebertransplantierte als auch retransplantierte Patienten besteht innerhalb der ersten postoperativen Monate. Haupttodesursachen stellen hierbei Infektionen mit septischen Verläufen sowie Multiorganversagen, kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse und intraabdominelle Blutungen dar [4]. Eine zentrale Bedeutung nimmt für den Patienten eine ausreichende initiale Organfunktion ein [50;61], da bei einem Transplantatversagen eine Retransplantation die einzige Option zum Überleben darstellen würde [15]. Initiale Nichtfunktionen (INF) werden in der Literatur mit 0-23% angegeben [15;18;26;32;34;62;81;86]. Initiale Dysfunktionen (IDF) zeichnen sich hingegen durch die Funktionserholung ohne Organverlust aus und werden in der Literatur mit Inzidenzen von bis zu 23% angegeben [18;61;62;81]. In der Literatur werden einige Risikofaktoren beschrieben, welche die Entstehung einer INF oder einer IDF begünstigen. Hierzu zählen u.a. eine lange Ischämiezeit [60], ein fortgeschrittenes Alter des Spenders [33;60] sowie ein schlechter klinischer Zustand des Empfängers [81].

Der Einfluss der Verfettung auf die initiale Organfunktion und die Langzeitprognose nach Lebertransplantation wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert [8;9;26;33;41;42;53;60;71;80;85;92;95]: Einige Autoren finden in der Transplantation von verfetteten Organen ein hohes Risiko für primäres Organversagen und Dysfunktion [8;26;53;60;85]. Urena et al. wertet zwar eine makrovesikuläre Verfettung >60% als absolute Kontraindikation zur Transplantation, rät jedoch, Organe mit einer mittelgradigen Verfettung

von 30-60% ebenso zur Transplantation heranzuziehen, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorhanden sind [92]. Andere Autoren sehen hingegen in einer alleinig vorhandenen Verfettung kein erhöhtes Risiko und raten, diese Organe nicht generell zu verwerfen [9]. Es erschien also sinnvoll, dieser Fragestellung an Hand des Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Großhadern nachzugehen. Hierbei soll der Einfluss der Verfettung auf die postoperative Organfunktion, den Blutfluss in der A. hepatica sowie der Pfortader und die Langzeitüberlebensrate der Organe untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit wurden zudem weitere Risikofaktoren, die eine INF oder IDF sowie die Langzeitprognose beeinflussen könnten in das Analysemodell mit einbezogen. Zu diesen Faktoren zählen das Spender- sowie das Empfängeralter, die Indikation maligne vs. nicht-maligne, die Ischämiezeit, die Geschlechtsübereinstimmung, die Konservierungslösung sowie primäre Transplantation vs. Retransplantation. Zudem wurde der UNOS-Status des Empfängers miteinbezogen. Lediglich der HU-Status stellte sich in der vorliegenden Arbeit als einflussreicher Risikofaktor dar, der das Organüberleben signifikant beschränkt. Das Organüberleben war ebenso bei den vorgenannten diskutierten Risikofaktoren tendenziell erniedrigt, jedoch war dieser Einfluss nicht signifikant. Die Literatur schreibt der mikrovesikulären Verfettung im Zusammenhang mit LTX eine unbedeutende Rolle zu [74;92;98]. Selzner et al. konnte am Mausmodell keinen Einfluss auf die Organfunktion durch mikrovesikulär verfettete Organe dokumentieren [74]. Gleiches finden Urena et al. [92] und Zamboni et al. [98] in ihren retrospektiven klinischen Studien. Bei der Untersuchung von 426 Transplantationen - von denen 40 Organe eine mikrovesikuläre Verfettung >30% aufwiesen - konnte auch Fishbein et al. keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die initiale Funktion zwischen Organen ohne Verfettung und Organen mit mikrovesikulärer Verfettung >30% nachweisen [30] Daher wurde in dieser Arbeit gezielt die makroskopische Verfettung betrachtet. Das häufige Vorkommen der makrovesikulären Verfettung, die bei bis zu 25% der Transplantate [26] zu finden ist, unterstreicht die Dringlichkeit ihren Einfluss auf das Organüberleben zu analysieren.

5.1 Untersuchte Parameter

Für die histologische Ermittlung des Grades der Verfettung wird eine Feinnadelbiopsie bzw. eine Keilbiopsie durchgeführt. Nach einer Untersuchung kann die histologische Auswertung derzeit nicht durch die Computertomographie ersetzt werden [58].

Zur Beurteilung eines eventuellen Leberzellschadens wurden die Transaminasen GOT und GPT herangezogen. Sie treten bei Schädigung der Hepatozyten in das Blutserum über. Durch Störungen in der Membranfunktion der Zelle kommt es bei geringen Schädigungen zu einem Austritt von GPT aus dem Cytoplasma in das Blut, wohin gegen das ebenfalls in Mitochondrien vorkommende Enzym GOT erst bei schweren Leberzellschäden ansteigt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich ein signifikant größerer Leberzellschaden bei Organen mit einer Verfettung von über 30% in den ersten beiden postoperativen Tagen eingestellt hat. Dies zeigt sich in einem signifikant höherem Anstieg der Serumwerte von GOT und GPT bei mittelgradiger Verfettung der Gruppe B (30-60%) gegenüber der Gruppe A (<30%). Bei Gruppe C (>60%) wurde hierbei das Signifikanzniveau wegen zu kleiner Gruppenstärke nicht erreicht, jedoch waren hierbei die Werte mit den Ergebnissen der Gruppe B vergleichbar. Am siebten postoperativen Tag konnten keine signifikanten Unterschiede in den Serumwerten GOT und GTP zwischen den Gruppen A, B und C mehr festgestellt werden. Ähnliches zeigte Adam et al. [8]: Nach seiner Auswertung fand er bei 75% der mit 30-60% verfetteten Lebertransplantationen GOT-Werte >1000 U/l. Bei den Organen ohne Verfettung waren dies nur 30%. Zu beachten ist, dass sich der GOT-Wert in dieser Arbeit aus dem Jahre 1991 noch auf die veraltete Einheit bei 25°C bezieht. In der vorliegenden Arbeit sind die Werte für 37°C berechnet. Abweichend zur vorliegenden Arbeit enthält die Verfettungsgruppe von Markin et al. [51] Organe mit einer Verfettung von 15-50%. Auch er fand signifikant höhere Werte für GPT gegenüber seiner Kontrollgruppe ohne Verfettung in den ersten fünf Tagen. Ebenso zeigt Soejima et al. [78] in den ersten postoperativen Tagen eine signifikante Erhöhung der GPT-Werte in Abhängigkeit zur Verfettung. Seine Studiendaten basieren auf der Grundlage von 60 durchgeführten Lebend-Leberspenden. Da hier die Ischämie sehr kurz gehalten werden kann, ist der als Risikofaktor diskutierte Einfluss der Ischämiezeit in der Datenanalyse minimiert.

Der Einfluss der Verfettung auf die Syntheseleistung der Leber wurde über den Quickwert bestimmt. Hierbei wurden am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant kleinere Quickwerte bei verfetteten Organen (>30%) gegenüber der Kontrollgruppe (<30%) gefunden. Dieser Unterschied war am siebten postoperativen Tag nicht mehr zu beobachten. Signifikant erniedrigte Quickwerte bei der Verfettungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ohne

Verfettung fand auch Markin et al. [51] in den ersten fünf postoperativen Tagen. Anders als in der vorliegenden Studie wurden hierbei Lebern mit einer makrovesikulären Verfettung über 50% nicht in die Studie mit aufgenommen. Soejima et al. [78] fand in seiner Studie keine signifikant stärkere Erniedrigung des Quickwertes in Abhängigkeit zum Verfettungsgrad. Dieser Unterschied zur vorliegenden Arbeit resultiert eventuell aus der bei Soejima et al. deutlich kürzeren Ischämizeit bei Lebendleberspenden.

Für das Bilirubin konnte im gesamten Beobachtungszeitraum (erster, zweiter und siebter postoperativer Tag) kein signifikanter Einfluss in Abhängigkeit vom Grad der Verfettung gezeigt werden. Soejima et al. [78] konnte ebenfalls nur eine tendenzielle Erhöhung in den Verfettungsgruppen gegenüber der Kontrollgruppe feststellen, jedoch wurde hierbei das Signifikanzniveau nicht erreicht.

5.2 Organfunktion

Nach Strasberg et al. [81] definiert sich eine IDF durch das Vorliegen von hohen GOT-Werten bei zugleich erniedrigten Quickwerten in der ersten postoperativen Woche. Entsprechend der vorliegenden Studie fanden auch Chui et al. [24] und Soejima et al. [78] eine eingeschränkte Transplantatfunktion in der ersten postoperativen Woche nach LTX von verfetteten Organen. Das Risiko zur Entwicklung einer IDF sehen einige Autoren bei Organen mit einer Verfettung von 30-60% als relativ erhöht [60;81;92]. Nach Ploeg et al. entwickeln 30% der zu 30-60% verfetteten Organe eine initiale Dysfunktion [60]. Deutliche initiale Dysfunktionen wiesen die stark verfetteten Organe (>60%) in der Studie von Hayashi et al. [37] in der ersten postoperativen Woche auf. Anzumerken ist allerdings, dass er nur drei Organe in dieser Verfettungsgruppe beobachtet hat. Auch Verran et al. [93] beschreibt einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer initialen Dysfunktion und dem Verfettungsgrade. In seiner Gruppe mit 30-100% entwickelte sich bei 35% der Patienten eine initiale Dysfunktion. In der Kontrollgruppe ohne Verfettung waren dies 0%. Wie auch in der vorliegenden Studie war hier das Risiko zur Ausprägung eines primären Organversagens durch den Verfettungsgrad nicht erhöht.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich auch bei Organen mit starker Verfettung ein hohes Regenerationspotential erkennen. Dies zeigt sich sowohl in der Normalisierung der Quickwerte als auch der Serumwerte für GOT und GPT am siebten postoperativen Tag. Auch Cho et al. stellt in seiner Arbeit heraus, dass das

Regenerationspotential der Leber nicht signifikant durch den Grad der Verfettung beeinflusst wird [23]. Zudem können Marker der Leberregeneration (PCNA / Ki67) in gleichem Maß bei verfetteten und nicht verfetteten Organen nachgewiesen werden [23]. Einigen Studien beweisen, dass eine mittlere Verfettung im ersten postoperativen Jahr vollständig verschwinden kann [23;30]. Ein weiteres Maß der vergleichbar hohen Regenerationsfähigkeit wird in den ähnlichen Retransplantationraten bei Organen mit und ohne Verfettung deutlich.

Das Risiko zur Entwicklung eines primären Organversagens war in der vorliegenden Studie bei den verfetteten Organen (>30%) gegenüber der Organe mit geringer Verfettung (<30%) nicht signifikant erhöht. Das primäre Organversagen lag in der Kontrollgruppe A (<30% Verfettung) bei 2%. In der Gruppe B+C (>30% Verfettung) betrug dieses 4%. Ebenso war das Risiko zur Entwicklung perioperativer Komplikationen nicht signifikant erhöht. Die Komplikationsrate wurde in der Kontrollgruppe A (<30%) mit 1-3%, in der Verfettungsgruppe B+C (>30%) mit 2-4% verzeichnet. In der Literatur wurde erstmals 1987 von primärem Organversagen bei Lebertransplantation mit starker Verfettung der Nullbiopsie berichtet [63]. Zwei ähnliche Fälle beschrieb Todo et al. 1989 [85]. Adam et al [5] berechnete das Risiko zur Entwicklung eines primären Organversagens in seiner Kontrollgruppe ohne Verfettung mit 2,5%. Seine Werte sind somit den Werten dieser Studie vergleichbar (2%). Hingegen fand Adam et al. bei seiner Verfettungsgruppe ein höheres Risiko (13%) zur Entwicklung eines primären Organversagens als in der vorliegenden Arbeit (4%). Zu beachten ist, dass sich die Werte bei Adam et al. lediglich auf eine Verfettung von 30-60% beziehen. Die Verfettungsgruppe B+C (>30%) der vorliegenden Studie beinhaltet mit einem hohen Anteil von 28% Transplantate mit einer Verfettung von >60%. Ein hohes Risiko zur Entwicklung eines primären Organversagens konnten D'Alessandro et al. [26] und Ploeg et al. [60] zeigen. Hier entwickelten 80-88% der über 60% verfetteten Organe ein primäres Organversagen. In den Gruppen mit 0-60% Verfettung lag das Risiko zur Entwicklung eines primären Organversagens bei beiden Autoren bei 3-5% [26;60]. Diese Werte sind somit dem vorliegenden Ergebnis (4%) vergleichbar. Der Anteil der über 60% verfetteten Organen fiel jedoch bei beiden Autoren mit 3-7% und einer Patientenzahl von 124 und 158 relativ gering aus, was evtl. eine Erklärung für die hohen Raten von Organversagen darstellen dürfte.

Ebenso verzeichnete Urena et al. [91] in seiner retrospektiven Studie an Hand von 72 Lebertransplantationen bei Organen mit einer Verfettung von über 60% ein hohes Risiko (22%) zur Entwicklung eines primären Organversagens. Interessanterweise stellte sich diese nur bei Organen mit makrovesikulärer Verfettung dar. Urena et al. konnte keine höhere Rate von primären Organversagen bei Organen mit einer mikrovesikulären Verfettung von über

60% zeigen. Ebenso lag das Risiko für primäres Organversagen bei Organen mit einer Verfettung von 0-30% bei 0%. Diese Unabhängigkeit der mikrovesikulären Verfettung von der Rate des Organversagens konnte auch Fishbein et al. [30] nachweisen. Er verzeichnete für Organe ohne Verfettung als auch für Organe mit einer mikrovesikulären Verfettung von 30-60% Verfettung Werte zwischen 5 und 5,1%. Ein tendenziell höheres Risiko zur Entwicklung eines primären Organversagens fand Canelo et al. [21]. Dies stellte sich bei einer Verfettung von 0-30% zwischen 6% und 10% ein. Ohne signifikanter Unterschiede hierzu ergaben sich bei einer Verfettung von über 30% Werte zwischen 10 und 14%. Somit entspricht sein Ergebnis dem des Vorliegenden, in dem der Grad der Verfettung keine signifikante Erhöhung des Risikos zur Entwicklung eines primären Organversagens darstellt. Dies wies auch Hayashi et al. [37] in seiner Untersuchung von 338 Lebertransplantationen nach. Auch er konnte keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines primären Organversagens und dem Verfettungsgrad feststellen.

5.3 Retransplantation

Die Retransplantationsraten der Gruppe A (8%) und B+C (14%) zeigten im Untersuchungszeitraum keine signifikanten Unterschiede, jedoch war eine Tendenz zu einer höheren Retransplantationsrate bei der Gruppe B+C erkennbar. In der Literatur werden für die 80er Jahre Retransplantationsraten um die 25% angegeben [76]. In den 90er Jahren liegen die Retransplantationsraten nur noch zwischen 7 und 18% [3;10;15;28;29;48;52]. Die häufigste Ursache für eine nötige Retransplantation stellt ein primäres Organversagen dar [27-29;46;66]. Da das Risiko zur Entwicklung eines primären Organversagens in der vorliegenden Arbeit mit 4% in der Verfettungsgruppe B+C ($\geq 30\%$ Verfettung) gegenüber 2% in der Kontrollgruppe A ($< 30\%$ Verfettung) nicht signifikant erhöht war, lagen auch die Werte für die Retransplantationsrate verglichen mit den Werten in der Literatur mit 8% (Gruppe A) und 14% (Gruppe B+C) im unteren Bereich [3;10;15;28;29;48;52]. Die tendenziell sinkenden Retransplantationsraten dürften vor allem auf Verbesserungen in der postoperativen Versorgung zurückzuführen zu sein.

5.4 Blutfluss

Der Blutfluss wird im Klinikum Grosshadern routinemäßig zur Dokumentation der Transplantatperfusion noch intraoperativ vor Bauchdeckenverschluss mittels Dopplersonographie der A. hepatica und der V. portae durchgeführt. Durch diese frühzeitige Diagnose können operativ bedingte Gefäßkomplikationen verhindert werden und so mit auch das Risiko von Komplikationen mit möglicher Notwendigkeit zur Retransplantation verringert werden. Als eine direkte Messmethode ermöglicht die Dopplersonographie die getrennte Bestimmung der Blutflüsse in A. hepatica und V. portae. Neben dieser Methode stehen noch zahlreiche andere Verfahren zur Messung der Leberdurchblutung zur Verfügung. Während in früherer Zeit überwiegend die indirekten Indikatorverdünnungs- und Clearancemethoden eingesetzt wurden, bevorzugt man heute direkte physikalische Messmethoden [20;88]. Die in der vorliegenden Studie eingesetzte Flussmessung mit Hilfe von implantierten Dopplersonden wird vielfach als Methode der Wahl zur Bestimmung der hepatischen Durchblutung nach Lebertransplantation angesehen [38;40;59]. In der vorliegenden Arbeit konnten hierbei keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutflüsse in der A. hepatica sowie der V. portae in Abhängigkeit vom Grad der Verfettung gezeigt werden.

Seifalian et al. konnte hingegen tierexperimentell an Hasen eine signifikante Reduktion des Blutflusses in der A. hepatica sowie der V. portae bei Verfettung $\geq 30\%$ nachweisen [71]. Die Ergebnisse basieren jedoch auf nur je sechs Tieren pro Versuchsgruppe. Zudem wurde der Verfettungsgrad der jeweiligen Organe kurz vor der Organentnahme durch spezielle Diäten erreicht, was die Aussagekraft eventuell beeinflussen kann.

5.5 Überlebensrate für Patient und Organ

5.5.1 Vier - Monats - Überlebensrate

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Organüberlebensrate zwischen der Gruppe A (<30% Verfettung) und der Gruppe B+C ($\geq 30\%$). Das Organüberleben für vier Monate betrug in der Gruppe A 87%, Gruppe B+C erreichte hierbei 77%. Das Organüberleben verringerte sich somit tendenziell mit steigendem Verfettungsgrad, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

Wichtig ist zu erwähnen, dass sich die Empfänger im Hinblick auf Alter (Gruppe A: 48,6 ± 11.7 Jahre; Gruppe B+C: 47.2 ± 11.0 Jahre), in der geschlechtlichen Verteilung (m : w Gruppe A: 2,1 : 1; Gruppe B+C: 3,2 : 1) sowie im UNOS-Status ähnlich waren. Besonders sei betont, dass in der Arbeit 14 Patienten eingeschlossen sind, die eine Leber mit einer Verfettung >60% erhalten haben.

5.5.2 Fünf - Jahres - Überlebensrate

Ebenso wurden die Fünf-Jahres-Transplantatüberlebensraten durch den Grad der Verfettung nicht signifikant beeinflusst. Diese lag für Transplantate der Gruppe A mit geringer Verfettung bei 68%. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Transplantate der Gruppe B+C mit mittelgradiger bis starker Verfettung wurde hierbei mit tendenzieller Verringerung mit 58% ermittelt. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Ergebnisse zum Langzeitüberleben von Organ und Patient in Abhängigkeit zum Verfettungsgrad. So zeigt Marsman et al. [53] schon bei niedriger Verfettung eine signifikante Erniedrigung des Überlebens von Organ und Patient. Auch in dieser Arbeit liegt die Überlebensrate in der Gruppe ohne Verfettung nach vier Monaten bei 89%. Das Ergebnis könnte möglicherweise durch zusätzliche Risikofaktoren verursacht sein, deren Einfluss in der Arbeit von Marsman et al. nicht explizit berücksichtigt worden sind. Auch Zamboni et al. [98] findet niedrigere Überlebensraten für Patient und Organ als in der vorliegenden Studie. Von den 311 Lebertransplantaten, die er in seiner Arbeit darstellt, waren jedoch nur acht mit über 25% verfettet. Ebenso kann Adam et. al. [8] eine mit 21% deutlich höhere Sterberate nach einem Monat bei LTX mit Verfettung gegenüber 5,6% der nichtverfetteten Organe nachweisen. Das Transplantatüberleben für einen Monat lag mit 76% bei den verfetteten Organen unter dem der nicht verfetteten Organen (89%). Wie die vorweg genannten Autoren

fand auch Chui et al. [24] deutlich schlechtere Überlebensraten nach drei Monaten bei mittlerer und starker Verfettung von 67% bzw. 71% gegenüber der Kontrollgruppe ohne Verfettung mit 84%. Auch die Ein-Jahres-Überlebensrate zeigte sich hier in den Verfettungsgruppen (>30%) mit rund 58% gegenüber der Kontrollgruppe mit 73% deutlich niedriger. Eine Erniedrigung der Drei-Monats-Überlebensrate und der Ein-Jahres-Überlebensrate konnte auch Verran et al. beschreiben [93]. Hayashi et al. [37] wies keinen Einfluss der Verfettung auf das Organ- und Patientenüberleben bei Verfettung bis 60% nach. Jedoch stellte sich in seiner Studie bei drei stark verfetteten Organen (>69%) eine signifikant verminderte Organüberlebensrate ein. Die 14 stark verfetteten Organe (>60%) waren in der vorliegenden Arbeit diesbezüglich nicht signifikant auffällig. Ursachen für die Abweichung der genannten Ergebnisse könnten in den aktuelleren Daten liegen, auf denen die vorliegende Studie basiert. So wirken sich hier deutlich Verbesserungen im perioperativen Management aus.

Die folgenden Autoren fanden im Gegensatz zu den vorweg genannten Studien keine durch Verfettung bedingte signifikante Erniedrigung der Überlebensrate. So zeigen sich bei einigen aktuelleren Arbeiten ähnliche Überlebensraten [9;30;96;98]. In seiner Studie über 66 Lebertransplantationen kann Karayalcin et al. [45] keinen signifikanten Unterschiede zwischen den Verfettungsgruppen in Bezug auf Transplantat- und Patientenüberleben feststellen. Am fünften postoperativen Tag konnte dieser keine signifikanten Unterschiede bei den Werten für GOT, Quick und Bilirubin finden, was dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit am siebten postoperativen Tag entspricht. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei Lebendleberspende kein Einfluss des Verfettungsgrades auf das Ein-Jahres-Überleben für das Organ vorhanden war [78]. Ergänzend ist hier zu beachten, dass sich die Lebendleberspende durch eine extrem kurze Ischämiezeit auszeichnet. So rät auch Hayashi et al. [37] zu einer Verkürzung der Ischämiezeit, um dadurch weitere Risikofaktoren auszuschalten. Auch Markin et al. [51] sowie Soejima et al. [78] finden neben einer deutlichen Erhöhung der Transaminasen sowie einer Verringerung des Quickwertes keinen signifikanten Einfluss der Verfettung auf das Patientenüberleben.

5.6 Grenzen der Studie

In der vorliegenden Studie wurde der Risikofaktor der Organverfettung bei LTX an Hand des Patientenkollektivs des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München im Beobachtungszeitraum von Januar 1997 - Februar 2005 analysiert. Die Auswertung beschränkt sich somit auf 208 Patienten und 225 Lebertransplantationen. Ebenso wurden Teilleberspenden sowie Lebendleberspenden nicht in die Studie mit einbezogen. Daher sollten die Ergebnisse dieser Arbeit durch eventuell mangelnde Kompensation keine Übertragung auf diese Transplantationsmethoden finden. Transplantationen, die vor 1997 durchgeführt wurden, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt, da sich das perioperative Management ebenso wie die operative Technik über die Jahrzehnte deutlich verbessert hat.

Gegenstand der Arbeit war es, den Einfluss der Verfettung sowie weitere Risikofaktoren zu analysieren. Diese Risikofaktoren wurden in einer Studie mit 22,089 Patienten im Zeitraum von 1988-1997 identifiziert und umfassen u.a. das Alter von Spender und Empfänger sowie die Kaltischämiezeit [6]. Zu beachten ist, dass in der vorliegenden Studie diese diskutierten zusätzlichen Risikofaktoren nicht als solche signifikant auffällig wurden. Dies lässt sich eventuell auf eine zu geringe Patientenzahl mit den zusätzlichen Risikofaktoren zurückführen. Dieser Teilbereich sollte also in folgenden Studien näher betrachtet werden. Die Daten zur Verfettung stützen sich hingegen auf einen im Vergleich zu anderen Studien großen Patientenanteil mit starker Verfettung. Weiter ist zu beachten, dass die Analyse retrospektiv auf zuvor archivierte und dokumentierte Daten basiert. Die Auswahl der Parameter und Zeitpunkt der Analysen war somit begrenzt.

5.7 Klinische Relevanz

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, hat der Grad der Verfettung bei LTX bei optimalem postoperativen Management keinen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben von Patient und Organ. Dies wird auch in einigen ähnlichen Studien bestätigt [9;30;37;45;51;78;96;98]. Die initiale Organfunktion war in den ersten postoperativen Tagen bei Organen mit Verfettung >30% leicht eingeschränkt, obgleich dies bereits am siebten postoperativen Tag nicht mehr nachgewiesen werden konnte. In der Literatur wird der Einfluss der Verfettung hingegen kontrovers diskutiert. So weisen weitere Studien einen deutlichen Einfluss der Verfettung auf das Langzeitüberleben von Patient und Organ bei LTX nach [8;24;53;93;98]. Auffällig ist hierbei, dass es sich bei diesen Arbeiten vorwiegend um ältere Studien handelt. So lassen sich die steigenden Langzeitüberlebensquoten eventuell auf Verbesserungen in der postoperative Nachsorge zurückführen. Weitere Arbeiten konnten zeigen, dass ein negativer Effekt vor allem dann verstärkt auftreten kann, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sind [53;93]. In der vorliegenden Analyse wurden diese zusätzlichen, diskutierten Risikofaktoren in die multivariable Auswertung miteinbezogen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich der Transplantationserfolg tendenziell verschlechtert, wenn gemeinsam mit einer Verfettung weitere Risikofaktoren vorhanden sind. Das Signifikanzniveau wurde jedoch wegen der eventuell zu geringen Patientenzahl mit den zusätzlichen Risikofaktoren nur im Vergleich der Transplantationsindikation (Hu vs. Nicht-HU) erreicht.

Vor dem Hintergrund, dass auf den Wartelisten 10-30% der Patienten versterben, ohne ein Organ zu erhalten [89], und dem hinzu eine Verfettung bei 13-26% der potentiellen Spenderorgane vorliegt [26] könnte eine vermehrte Akzeptanz von verfetteten Organen den potentiellen Spenderpool vergrößern. Eine großzügigere Akzeptanz steatotischer Spenderorgane ohne weitere Risikofaktoren fordern u.a. auch Yamagami et al. sowie Karayalcin et al. [9;45]. Auf diese Weise könnten die langen Wartezeiten auf den Listen verkürzt, und folglich die Sterberate während der Wartezeit gesenkt werden.

6 Zusammenfassung

Die Arbeit hatte zum Ziel, den Einfluss des Grades der Verfettung auf die initiale Organfunktion und das Langzeitüberleben von Patient und Organ nach LTX zu analysieren. Die Grundlage für die Daten boten die im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Januar 1997 - Februar 2005 durchgeführten Lebertransplantationen. Hierzu wurde mittels Nullbiopsien zum Zeitpunkt der Transplantation die Verfettung bestimmt. Die initiale Organfunktion wurde mittels der Werte für die Transaminasen GOT und GPT, der Werte für Bilirubin sowie des Quick-Wertes ermittelt. Das Langzeitüberleben wurde für vier Monate und für fünf Jahre bestimmt.

In den ersten beiden postoperativen Tagen konnte ein signifikanter Einfluss der Verfettung auf die Organfunktion gezeigt werden. Die Werte für GOT und GPT waren hierbei in der Verfettungsgruppe (>30%) gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Ebenso war in Abhängigkeit zur Verfettung eine signifikante Reduktion des Quickwertes zu finden. Diese Unterschiede waren jedoch am siebten postoperativen Tag nicht mehr auffällig. Das Bilirubin zeigte im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit zur Organverfettung keine signifikanten Unterschiede. In Abhängigkeit zum Grad der Verfettung konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Langzeitüberlebensrate der Transplantate festgestellt werden, obgleich eine tendenzielle Verschlechterung bei zunehmender Verfettung auffällig war. Die Überlebensrate nach vier Monaten lag bei der Gruppe A mit geringer Verfettung (<30%) bei 87%. Die Steatosisgruppe B+C ($\geq 30\%$) erreichte hierbei 77%. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate lag für Transplantate der Gruppe A mit geringer Verfettung bei 68%, gefolgt durch Transplantate der Steatosisgruppe B+C mit 58%.

Die Retransplantationsraten der beiden Gruppen A (8%) und B+C (14%) zeigten im Untersuchungszeitraum keine signifikanten Unterschiede. Jedoch war eine Tendenz zu einer höheren Retransplantationsrate bei der Gruppe B+C erkennbar. Ebenso konnte keine signifikante Erhöhung von perioperativen Komplikationen bei Gruppe B+C gegenüber der Gruppe A festgestellt werden.

Die Arbeit lässt den Schluss zu, dass bei sicherer postoperativer Nachsorge eine makrovesikuläre Steatosis nicht als Ausschlusskriterium bei LTX gesehen werden sollte. Vielmehr sollten diese Organe zur Verkürzung der langen Wartezeiten und somit zur Senkung der hohen Sterberate während der Wartezeit nicht generell ausgeschlossen werden, wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren vorhanden sind.

7 Literaturverzeichnis

1. Consensus Conferense on indications of liver transplantation. 20, 63-68. 1984. Hepatology.
2. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen (Transplantationsgesetz - TPG). 5-11-1997. BGBl. I S. 2631.
3. UK National Transplant Database retransplantation in the UK and Republic of Ireland, 1987-1996. UKTSSA National Transplant Database. Clin.Transpl. 1997; 81-6.
4. Abbasoglu O, Levy MF, Vodapally MS *et al.* Hepatic artery stenosis after liver transplantation--incidence, presentation, treatment, and long term outcome. Transplantation 1997; 63: 250-5.
5. Adam R, Bismuth H, Diamond T *et al.* Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. Lancet 1992; 340: 1373-6.
6. Adam R, Cailliez V, Majno P *et al.* Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. Lancet 2000; 356: 621-7.
7. Adam R, McMaster P, O'Grady JG *et al.* Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl. 2003; 9: 1231-43.
8. Adam R, Reynes M, Johann M *et al.* The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. Transplant.Proc. 1991; 23: 1538-40.
9. Afonso RC, Saad WA, Parra OM, Leitao R, Ferraz-Neto BH. Impact of steatotic grafts on initial function and prognosis after liver transplantation. Transplant.Proc. 2004; 36: 909-11.
10. Anthuber M, Jauch KW, Zulke C, Metzmacher M, Berger H, Schildberg FW. [Arterial complications after liver transplantation]. Zentralbl.Chir 1995; 120: 439-44.
11. Arie Oosterlee, Axel Rahmel Wim van Zwet. Annual Report 2005/Eurotransplant International Foundation. 2006.

12. Arie Oosterlee, Axel Rahmel Wim van Zwet. Annual Report 2006/Eurotransplant International Foundation.2007.
13. Bao YM, Adam R, Samuel D, Castaing D, Bismuth H. Influence of high aminotransferase levels on rejection in liver transplantation. *Transplant.Proc.* 1994; 26: 259-60.
14. Bell R, Shiel AG, Dolan P, Mears DC, Woodman K. The evaluation of the isolated perfused liver as a model for the assessment of liver preservation. *Aust.N.Z.J.Surg.* 1993; 63: 44-52.
15. Bilbao I, Charco R, Hidalgo E *et al.* Risk factors for severe ischemic injury after liver transplantation. *Transplant.Proc.* 1997; 29: 368-70.
16. Bismuth H, Morino M, Castaing D *et al.* Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br.J.Surg.* 1989; 76: 722-4.
17. Briceno J, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation* 2002; 74: 522-6.
18. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplant.Proc.* 1999; 31: 2087-90.
19. Broughan TA, Douzdzian V. Donor liver selection. The South-Eastern Organ Procurement Foundation Liver Committee. *Am.Surg.* 1998; 64: 785-90.
20. Campra JL, Reynolds TB. Effectiveness of high-dose spironolactone therapy in patients with chronic liver disease and relatively refractory ascites. *Am.J.Dig.Dis.* 1978; 23: 1025-30.
21. Canelo R, Braun F, Sattler B *et al.* Is a fatty liver dangerous for transplantation? *Transplant.Proc.* 1999; 31: 414-5.
22. Carithers RL, Jr. Liver transplantation. *American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl.* 2000; 6: 122-35.

23. Cho JY, Suh KS, Kwon CH *et al.* The hepatic regeneration power of mild steatotic grafts is not impaired in living-donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11: 210-7.
24. Chui AK, Shi LW, Rao AR *et al.* Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant.Proc.* 2000; 32: 2219-20.
25. Cuende N, Canon JF, Alonso M, Miranda B, Martin C, Sagredo E. [Results of the period 1998-2001 of the ONT quality control programme]. *Nefrologia.* 2003; 23 Suppl 5: 68-72.
26. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW *et al.* The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 157-63.
27. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ *et al.* Retransplantation of the liver--a seven-year experience. *Transplantation* 1993; 55: 1083-7.
28. De Carlis L, Slim AO, Giacomoni A *et al.* Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience. *Transplant.Proc.* 2001; 33: 1411-3.
29. Doyle HR, Morelli F, McMichael J *et al.* Hepatic Retransplantation--an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation* 1996; 61: 1499-505.
30. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S *et al.* Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997; 64: 248-51.
31. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S *et al.* Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997; 64: 248-51.
32. Furukawa H, Todo S, Inventarza O *et al.* Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. *Transplantation* 1991; 51: 1000-4.
33. Greig PD, Forster J, Superina RA *et al.* Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant.Proc.* 1990; 22: 2072-3.
34. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB *et al.* Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation* 1989; 48: 447-53.

35. Gruttadauria S, Cintonino D, Mandala' L *et al.* Acceptance of marginal liver donors increases the volume of liver transplant: early results of a single-center experience. *Transplant.Proc.* 2005; 37: 2567-8.
36. Gubernatis G, Pichlmayr R, Lamesch P *et al.* HTK-solution (Bretschneider) for human liver transplantation. First clinical experiences. *Langenbecks Arch.Chir* 1990; 375: 66-70.
37. Hayashi M, Fujii K, Kiuchi T *et al.* Effects of fatty infiltration of the graft on the outcome of living-related liver transplantation. *Transplant.Proc.* 1999; 31: 403.
38. Henderson JM. Liver transplantation for portal hypertension. *Gastroenterol.Clin.North Am.* 1992; 21: 197-213.
39. Hilden M, Christoffersen P, Juhl E, Dalgaard JB. Liver histology in a 'normal' population--examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand.J.Gastroenterol.* 1977; 12: 593-7.
40. Houssin D, Fratacci M, Dupuy P *et al.* One week of monitoring of portal and hepatic arterial blood flow after liver transplantation using implantable pulsed Doppler microprobes. *Transplant.Proc.* 1989; 21: 2277-8.
41. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. *Microcirculation.* 2003; 10: 447-56.
42. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis. *Microvasc.Res.* 2005; 70: 129-36.
43. Ilja Stracke, Dr. Susanne Venhaus. *Organspende und Transplantation in Deutschland - Jahresbericht DSO 2005.* 2006.
44. Imber CJ, St Peter SD, Lopez I, Guiver L, Friend PJ. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey. *Liver Transpl.* 2002; 8: 545-9.
45. Karayalcin K, Mirza DF, Harrison RF *et al.* The role of dynamic and morphological studies in the assessment of potential liver donors. *Transplantation* 1994; 57: 1323-7.

46. Kashyap R, Jain A, Reyes J *et al.* Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant.Proc.* 2001; 33: 1486-7.
47. Koneru B, Dikdan G. Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives. *Transplantation* 2002; 73: 325-30.
48. Lemmens HP, Tsiblakis N, Langrehr JM *et al.* Comparison of perioperative morbidity following primary liver transplantation and liver retransplantation. *Transplant.Proc.* 1993; 25: 1923-4.
49. Lerut J, Gertsch P, Luder P *et al.* [The University of Wisconsin-solution and elective human liver transplantation]. *Helv.Chir Acta* 1990; 57: 87-91.
50. Maring JK, Klomp maker IJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM, Slooff MJ. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin.Transplant.* 1997; 11: 373-9.
51. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ *et al.* Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 1403-9.
52. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H *et al.* Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann.Surg.* 1997; 226: 408-18.
53. Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L *et al.* Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation* 1996; 62: 1246-51.
54. Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. [Overweight and obesity in Germany 1984-2003]. *Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz.* 2005; 48: 1348-56.
55. Nagareda T, Kinoshita Y, Tanaka A *et al.* Clinicopathological study of livers from brain-dead patients treated with a combination of vasopressin and epinephrine. *Transplantation* 1989; 47: 792-7.
56. Nardo B, Caraceni P, Pasini P *et al.* Increased generation of reactive oxygen species in isolated rat fatty liver during postischemic reoxygenation. *Transplantation* 2001; 71: 1816-20.

57. Opelz G. Collaborative Transplant Study--10-year report. *Transplant.Proc.* 1992; 24: 2342-55.
58. Park SH, Kim PN, Kim KW *et al.* Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006; 239: 105-12.
59. Payen DM, Fratacci MD, Dupuy P *et al.* Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrition. *Surgery* 1990; 107: 417-27.
60. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ *et al.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-13.
61. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Langle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl.Int.* 2000; 13 Suppl 1: S154-S157.
62. Porte RJ, Ploeg RJ, Hansen B *et al.* Long-term graft survival after liver transplantation in the UW era: late effects of cold ischemia and primary dysfunction. European Multicentre Study Group. *Transpl.Int.* 1998; 11 Suppl 1: S164-S167.
63. Portmann B W. Pathology of liver transplantation (excluding rejection). In: Grune & Stratton, ed. *Liver Transplantation. London: Calne RY (ed), 1987; 437-70.*
64. Rauen U, Erhard J, Kuhnhenrich P *et al.* Nonparenchymal cell and hepatocellular injury to human liver grafts assessed by enzyme-release into the perfusate. *Langenbecks Arch.Chir* 1994; 379: 241-7.
65. Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F *et al.* Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transpl.Int.* 2003; 16: 486-93.
66. Sanchez-Bueno F, Acosta F, Ramirez P *et al.* Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant.Proc.* 2000; 32: 2671-2.
67. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-9.

68. Sarfeh IJ, Balint JA. Hepatic dysfunction following trauma: experimental studies. *J.Surg.Res.* 1977; 22: 370-5.
69. Schauer RJ, Bilzer M, Kalmuk S *et al.* Microcirculatory failure after rat liver transplantation is related to Kupffer cell-derived oxidant stress but not involved in early graft dysfunction. *Transplantation* 2001; 72: 1692-9.
70. Seifalian AM, Chidambaram V, Rolles K, Davidson BR. In vivo demonstration of impaired microcirculation in steatotic human liver grafts. *Liver Transpl.Surg.* 1998; 4: 71-7.
71. Seifalian AM, Piasecki C, Agarwal A, Davidson BR. The effect of graded steatosis on flow in the hepatic parenchymal microcirculation. *Transplantation* 1999; 68: 780-4.
72. Selzner M, Clavien PA. Failure of regeneration of the steatotic rat liver: disruption at two different levels in the regeneration pathway. *Hepatology* 2000; 31: 35-42.
73. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin.Liver Dis.* 2001; 21: 105-13.
74. Selzner N, Selzner M, Jochum W, Amann-Vesti B, Graf R, Clavien PA. Mouse livers with macrosteatosis are more susceptible to normothermic ischemic injury than those with microsteatosis. *J.Hepatol.* 2006; 44: 694-701.
75. Serafin A, Rosello-Catafau J, Prats N, Xaus C, Gelpi E, Peralta C. Ischemic preconditioning increases the tolerance of Fatty liver to hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Am.J.Pathol.* 2002; 161: 587-601.
76. Shaw BW, Jr., Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Retransplantation of the liver. *Semin.Liver Dis.* 1985; 5: 394-401.
77. Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE *et al.* Estimating the number of potential organ donors in the United States. *N.Engl.J.Med.* 2003; 349: 667-74.
78. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T *et al.* Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 344-8.
79. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T *et al.* Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 344-8.

80. Spannbauer MM, Oleszczuk A, Tannapfel A *et al.* Micro- and macrovesicular steatotic liver model for transplantation induced by ethanol and protein-deficient diet. *Transplant.Proc.* 2005; 37: 210-1.
81. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 829-38.
82. Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K. Correlation of hepatic steatosis with body mass index, serum ferritin level and hepatic fibrosis in Japanese patients with chronic hepatitis C. *HepatoL.Res.* 2007; 37: 263-9.
83. Tekin K, Imber CJ, Atli M *et al.* A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. *Transplantation* 2004; 77: 411-6.
84. Tisone G, Manzia TM, Zazza S *et al.* Marginal donors in liver transplantation. *Transplant.Proc.* 2004; 36: 525-6.
85. Todo S, Demetris AJ, Makowka L *et al.* Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47: 903-5.
86. Todo S, Demetris AJ, Makowka L *et al.* Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47: 903-5.
87. Tokunaga Y, Wicomb WN, Concepcion W *et al.* Improved rat liver preservation using chlorpromazine in a new sodium lactobionate sucrose solution. *Transplant.Proc.* 1991; 23: 660-1.
88. Travis DL, Paulsen AW, Genyk Y. Development of an in situ isolated porcine liver perfusion model for tightly controlled physiologic and pharmacologic studies. *J.Invest Surg.* 1996; 9: 131-47.
89. Trevisani F, Colantoni A, Caraceni P, van Thiel DH. The use of donor fatty liver for liver transplantation: a challenge or a quagmire? *J.HepatoL.* 1996; 24: 114-21.
90. Tuppin P PFLE. Value of epidemiology for evaluating organ donor potential in France. *Organs andTissues* 2005; 1: 11-6.

91. Urena MAG, Ruiz-Delgado FC Gonzalez EM Romero CJ Garcia IG Seguro CL Gonzalez-Pinto I Gomez Sanz R. Hepatic steatosis in liver transplant donors: Common feature of donor population? 22, 837-844. 1998. *World J Surg*.
92. Urena MA, Moreno GE, Romero CJ, Ruiz-Delgado FC, Moreno SC. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1164-73.
93. Verran D, Kusyk T, Painter D *et al*. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9: 500-5.
94. Wesslau C, Grosse K, Kruger R *et al*. How large is the organ donor potential in Germany? Results of an analysis of data collected on deceased with primary and secondary brain damage in intensive care unit from 2002 to 2005. *Transpl.Int*. 2007; 20: 147-55.
95. Yamagami K, Hutter J, Yamamoto Y *et al*. Synergistic effects of brain death and liver steatosis on the hepatic microcirculation. *Transplantation* 2005; 80: 500-5.
96. Yoo HY, Molmenti E, Thuluvath PJ. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9: 72-8.
97. Yoo HY, Molmenti E, Thuluvath PJ. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9: 72-8.
98. Zamboni F, Franchello A, David E *et al*. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin.Transplant*. 2001; 15: 53-7.

8 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ANOVA	analysis of varianz
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
et al.	et altera
ET-Länder	European-Transplant-Länder
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HU	high urgency
IDF	initiale Dysfunktion
INF	initiale Nichtfunktion
ITBL	ischemic type biliary lesions
LTX	Lebertransplantation
m	männlich
MELD	model for end-stage liver disease
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
Tab.	Tabelle
SEM	standard error of the mean (Standardfehler)
U	unit
u.a.	unter anderem
UNOS	united network for organ sharing
V.	Vena
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Florian Löhe für die Überlassung des Themas sowie die umsorgende Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Ein besonders herzlicher Dank geht an meinen Betreuer Herrn Privatdozent Dr. med. Martin K. Angele. Seine Einführungen in die wissenschaftlichen Tätigkeiten, die stetige Bereitschaft mich bei der Anfertigung der Arbeit zu unterstützen und zu motivieren und nicht zuletzt seine umgänglich angenehme Art haben mich durch die Arbeit geführt und zum Gelingen beigetragen.

Des Weiteren danke ich Frau Haberkamp für Ihre Einführung ins Archiv zur Datenbeschaffung, sowie Frau Natasja van den Engel für Ihre ständige Hilfsbereitschaft und kompetente Unterstützung.

Nicht zuletzt danke ich meinem Bruder und Mitdoktorand Florian sowie in besonderem Maße meinen Eltern, die mich nicht nur im gesamten Studium immer unterstützt haben. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Eltern:	Dr. Helmut Wittmann Eva Wittmann, geb. Widman
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Geburtsdatum:	22.07.1980
Geburtsort:	München
Konfession:	römisch - katholisch

Schulausbildung:

1987 - 1992	Grundschule, Seeon
1991 - 1993	Gymnasium, Ising
1993 - 2000	Annette - Kolb - Gymnasium, Traunstein
2000	Abitur

Studium:

1998 - 2003	Ordentlicher Student an der Hochschule für Musik „Mozarteum“, Salzburg (Konzertfach Tuba)
2000 - 2006	Studium der Zahnmedizin an der Ludwig - Maximilians - Universität, München
2006	Approbation als Zahnarzt

Aktuelle Tätigkeit:

Seit 03/06	Weiterbildungsassistentenzahnarzt in der Gemeinschaftspraxis Dr. J. u. A. Simon, Wasserburg am Inn
------------	--