

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik - Großhadern

der Ludwig-Maximilians-Universität München

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

Einfluss der Leberperfusion auf die postoperative Organfunktion und das Organüberleben
nach orthotoper Lebertransplantation

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. Stefan Mayr

aus

Augsburg

Jahr

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. Martin K. Angele

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Alexander L. Gerbes

Prof. Dr. Klaus Hallfeldt

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2010

für Dich

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Epidemiologische Daten zur Lebertransplantation	5
1.2 Definition der Organfunktion nach Lebertransplantation	5
1.3 Risikofaktoren für die Lebertransplantation	6
1.4 Bedeutung der Organperfusion bei der Lebertransplantation	6
1.5 Möglichkeiten zur Angebotsverbesserung an Spenderorganen	7
2. Hypothesen und Zielsetzungen	9
3. Patienten und Methoden	10
3.1 Portaler und hepatischer Blutfluß.....	10
3.2 Erhobene Parameter der Organempfänger	11
3.3 Erhobene Parameter der Organspender	12
3.4 Organfunktion und Komplikationsrate.....	13
3.5 Datenerhebung und –erfassung	13
3.6 Statistische Methoden	13
4. Ergebnisse	15
4.1 Einfluss potentieller Risikofaktoren auf das Organüberleben.....	15
4.2 Auswirkung des Leberblutfluss auf das postoperative Ergebnis	19
4.2.1 Primäre Nichtfunktion	19
4.2.2 Organlangzeitüberleben	19
4.3 Retransplantationsrate	24
4.4 Gallenkomplikationen	24
4.5 Ergebnisse für die Parameter der Leberfunktion.....	25
4.5.1 Bilirubin.....	25
4.5.2 Glutamat-Pyruvat-Transaminase	27
4.5.3 Glutamat-Oxalat-Transaminase.....	29
4.5.4 Ouickwert	31
5 Diskussion	33
5.1 Die Pathophysiologie der Lebertransplantation	33
5.2 Der hepatische Blutfluss und die Lebertransplantation.....	35

5.3	Grenzen der Studie	41
5.4	Klinische Relevanz.....	41
6.	Zusammenfassung	43
7.	Literaturverzeichnis.....	45
8.	Danksagung	58
9.	Tabellarischer Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

a	<i>annus/-i</i>
A.	<i>Arteria</i>
ANOVA	<i>analysis of varianz</i>
BMI	<i>body mass index</i>
bzw.	<i>beziehungsweise</i>
ca.	<i>circa</i>
CHAID	<i>Chi-square Automatic Interaction Detectors</i>
cm	<i>Zentimeter</i>
d	<i>dies</i>
<i>et al.</i>	<i>et altera</i>
ET-Länder	<i>European-Transplant-Länder</i>
etc.	<i>et cetera</i>
ERCP	<i>endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie</i>
GOT	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase</i>
GPT	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HU	<i>high urgency</i>
<i>i.e.</i>	<i>it est</i>
ITBL	<i>ischemic type biliary lesions</i>
i.v.	<i>intravenös</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LTX	<i>Lebertransplantation</i>
m	<i>männlich</i>
mal.	<i>maligne</i>
min.	<i>Minute</i>
ml	<i>Milliliter</i>
Mo	<i>Monate</i>
MODS	<i>multiple organ dysfunction syndrome</i>
MOF	<i>multiple organ failure</i>
NO	<i>Stickstoffmonoxid</i>
PDF	<i>Primäre Dysfunktion</i>

PNFPrimäre Nichtfunktion
poppostoperativ
RFRisikofaktor/-en
SD*standard deviation*
SIRS*Systemic Inflammatory Response Syndrome*
Tab.Tabelle
u. a.unter anderem
UNOS*united network for organ sharing*
V.*Vena*
vs.*versus*
wweiblich
z.B.zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Epidemiologische Daten zur Lebertransplantation

Der medizinisch-wissenschaftliche Fortschritt ermöglichte die Lebertransplantation (LTX) als Standardtherapie bei progredienter terminaler Leberinsuffizienz^{1,91,92}. Verbessertes perioperatives Management, z.B. das der Immunsuppression, ferner der chirurgischen Technik, des anästhesiologischen Managements, postoperativen Komplikationsmanagements, etc. haben zu einer deutlichen Reduktion der peri- und postoperativen Morbidität beigetragen^{62,81,91}. Dieser erfolgreichen Entwicklung steht das Problem eines chronischen Organmangels gegenüber. Zwar erhöhte sich die Zahl der Lebertransplantationen in Deutschland in den vergangenen Jahren sukzessive (von im Jahre 2000 780 auf 976 2005 und 1156 im Jahre 2007¹⁰); allerdings besteht eine große Differenz zwischen der Anzahl der zur Transplantation angemeldeten Patienten und der Häufigkeit der durchgeführten Verpflanzungen¹⁰, da es zu einer deutlichen Zunahme der Patienten auf der Warteliste kam². So warteten 2439 Patienten 2007 auf eine Spenderleber (incl. Wiederholungsanmeldungen)², dies impliziert eine verlängerte Wartezeit für ein Spenderorgan und erhöht die Sterblichkeit der wartenden Personen⁸⁹. Diese Sterblichkeit beträgt zwischen 10 und 30%⁹⁹.

1.2 Definition der Organfunktion nach Lebertransplantation

Nach Transplantation entwickeln sich im Spenderorgan die Schäden der Ischämie und Reperfusion³⁵. Auf Grund der Konservierung von Lebern bis zur Implantation und einer konsekutiven Reperfusion erleiden alle Spenderorgane bei Organtransplantationen bis zu einem gewissen Grad einen Schaden. Die Pathophysiologie des Leberreperfusionsschadens umfasst sowohl direkten Zellschaden, als Folge der Ischämie, als auch Organdysfunktionen und Schäden, die auf der Aktivierung inflammatorischer Kaskaden fußen^{24,68,88,96}. Zur Beurteilung werden Blutserumparameter zur quantitativen Abschätzung eines Leberzellschadens bzw. der initialen Organfunktion herangezogen, die mit dem Ausmaß der Hepatozytennekrose und der Syntheseleistung korrelieren.

1.3 Risikofaktoren für die Lebertransplantation

Viele Studien legten Risikofaktoren (RF) für das Auftreten Primärer Dysfunktion (PDF) oder Primärer Nichtfunktion (PNF) nach LTX dar: erhöhtes Spenderalter^{73,102}, erhöhtes Empfängeralter⁸, Grunderkrankungen, verlängerte Ischämiezeit^{73,102}, die Länge des Krankenhausaufenthalts⁸, verlängerte Operationszeit¹⁰², intraoperative Flüssigkeitssubstitution⁸, Hypernatriämie⁹⁷, Länge des Intensivstationsaufenthaltes der Spender^{27,102}, weibliches Geschlecht der Spender^{57,102}, BMI der Spender²⁸, Organsteatosis^{4,77}, der klinische Zustand des Empfängers⁹⁴ oder eine Retransplantation^{102,113}.

Vergrößerte Relevanz scheint allerdings die hazard ratio der *European-Transplant* (ET)-Datenbank zu besitzen^{4,5}. Angesichts einer hazard ratio von 1,3 unter Berücksichtigung des Organmangels spielt solch ein Faktor keine Rolle. So konnten nur Retransplantation und Transplantation bei bestimmten onkologischen Erkrankungen als klinisch relevante signifikante Risikofaktoren für ein verringertes Überleben nach Lebertransplantation, neben allgemein akzeptierten und anerkannten Risikofaktoren wie Spenderalter, Kaltischämiezeit, Spenderhypernatriämie oder Organsteatosis eruiert werden^{4,5}. Auf Seite der Empfänger sind ferner das Empfängeralter und die Allgemeinkonstitution entscheidend.

1.4 Bedeutung der Organperfusion bei der Lebertransplantation

Oft trifft allerdings die Kombination von ungünstigen Spender- und Empfängerkriterien bei Lebertransplantationen aufeinander. Dabei ist die Durchblutung nach Reperfusion unabhängig von diesen Kriterien. Voraussetzung für die stabile Leberfunktion ist die adäquate Leberperfusion^{44,67}. Eine gestörte Mikrozirkulation der Leber spielt eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung eines Reperfusionsschadens und ist entscheidend für die Organqualität nach Lebertransplantation^{44,67,104}. Die Ischämie der Leber prädisponiert Patienten für einen Reperfusionsschaden und bringt eine Vielzahl von zellulären, humoralen und biochemischen Problemen mit sich, die in Abhängigkeit ihrer Schwere zu unterschiedlich starken postoperativen Organdysfunktionen führen^{37,103}. Die Schwere der nachfolgenden Leberdysfunktion ist vom Ausmaß des Leberschadens abhängig, der als Folge der lokalen und systemischen Minderperfusion auftritt und reicht in seinem Umfang von PDF bis zur Entwicklung einer deletären Nichtfunktion nach LTX²⁴. Der Hypoxieschaden der Lebersinusoidendothelzellen, der durch Endothelzellschwellung/ -dysfunktion, Sludgebildung mit Mikrothrombosenbildung und Leukozytenanergie unterhalten wird, ist das erste

pathophysiologische Korrelat des Ischämie-Reperfusionsschadens und des Transplantatversagens⁵³. Die Pathophysiologie des Leberreperfusionsschadens umfasst sowohl direkten Zellschaden (Apoptose der Hepatozyten und der Endothelzellen der Lebersinusoiden), als auch Schäden, die durch die Aktivierung inflammatorischer Kaskaden durch immunologische Aspekte des Transplantatempfängers gesetzt werden^{24,68,88,96}. Verbesserte Durchblutung der Lebersinusoiden, durch Perfusion von A. hepatica und V. portae (die Gesamtleberperfusion wird zu 80 % durch die V. portae und zu 20 % arteriell gewährleistet^{33,34}) stellt damit die entscheidende Rolle für die postoperative Transplantatfunktion dar¹⁰⁴ und wirft die Frage einer Quantifizierung auf, um eine prädiktive Aussage bezüglich Organ-, respektive Patientenüberleben zu erreichen.

1.5 Möglichkeiten zur Angebotsverbesserung an Spenderorganen

Gegenwärtig wird auf verstärkte Aufklärung der Bevölkerung Wert gelegt, ferner wurden die gesetzlichen Rahmenbedingungen in der Form modifiziert, dass z.B. die erweiterte Zustimmungslösung, *i.e.* die der Angehörigen, nach dem Transplantationsgesetz geltend gemacht werden können, um so das Missverhältnis von Angebot und Nachfrage nach Spenderorganen abzufedern. Um den Spenderpool zu erhöhen und die Wartezeit zu verkürzen, wurden weiter die chirurgischen Techniken verbessert¹¹⁰ und Lebendspenden, Splitlebern^{9,69} und Dominotransplantationen eingeführt⁹³. Eine moderate Steigerung der Spenderorganen an Lebern die einer Lebertransplantation zugeführt werden können, ist, dass auf Grund der zunehmenden Erfahrungswerte zur Beurteilung der Funktionsqualität, heute Organe von Spendern mit erweiterten Spenderkriterien erfolgreich übertragen werden können¹⁰. Die Transplantation marginaler Organe oder so genannte *extended donor criteria* ist heute eine bedeutende Option zur Verminderung des Organmangels und zur Steigerung der Transplantationsrate, was mit einer Reduktion der Sterblichkeit auf der Warteliste einhergeht. Die Vergrößerung des Spenderpools ist jedoch mit der Gefahr einer erhöhten Rate an Organdysfunktionen und Empfängersterblichkeit verbunden. Dieser Sachverhalt stellt ein ethisches Problem dar, da die zu erwartende Sterblichkeit für einen individuellen Empfänger nicht ermittelt werden kann. Obwohl eine Vielzahl von Spender- und Empfängerabhängigen Faktoren sich auf den Erfolg nach LTX auswirken^{25,58}, sind die Identifizierung weiterer zuverlässiger Prädiktoren des Erfolges einer LTX ein Hauptfeld der Erforschung²⁵, da eine

Vergrößerung des Spenderpooles diesen deletären Umständen des mangelnden Angebots und der gesteigerten Nachfrage entgegenwirken könnte.

2. Hypothesen und Zielsetzungen

Bisherige Analysen beobachten Spender- und Empfängerrisikofaktoren bei der orthotopen Lebertransplantation. Entscheidend könnte allerdings die Kombination beider sein. Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, zusätzlich perioperative Parameter zu berücksichtigen. Dazu wurde der Einfluss des intraoperativen, lokalen Blutflusses auf die postoperative Organfunktion und die Langzeitprognose des Organüberlebens bei Lebertransplantation untersucht. Es sollten der intraoperative Blutfluss von A. hepatica und V. portae ermittelt und ein eventuell vorhandener Zusammenhang mit dem Organschaden und der Organfunktion eruiert werden. Ferner wurde untersucht, ob der Blutfluss mit dem Organüberleben korreliert. Dadurch könnten Risikokonstellationen identifiziert und gegebenenfalls Anwendungen neuer Therapieansätze etabliert werden (verstärktes Monitoring, frühzeitige Indikation zur Retransplantation, medikamentöse Therapie).

3. Patienten und Methoden

Die vorliegende klinisch-retrospektive Studie wurde in der chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Großhaderns der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Der Studienzeitraum umfasste dabei die Jahrgänge 1997-2007. Es ergab sich eine Anzahl von 290 Lebertransplantationen ($48 \text{ a} \pm 11,5$; m:w =2,8 : 1) am Universitätsklinikum Großhadern, wobei 252 Patienten transplantiert wurden und die Anzahl der Retransplantationen 38 betrug. Der mittlere Beobachtungszeitraum war 43 Monate. Es wurden retrospektiv alle Patienten untersucht, die einer Lebertransplantation mit nachfolgender intraoperativer portalvenöser und arterieller (A. hepatica) Blutflussbestimmung zugeführt wurden.

Die Immunsuppression war bei allen Patienten Prograf basiert mit Steroiden niedrigdosiert und Mycophenolatmofetil bei Niereninsuffizienz.

Pädiatrische Patienten, Patienten mit Split-LTX oder Dominotransplantation wurden nicht berücksichtigt.

3.1 Portaler und hepatischer Blutfluß

Nach der Reperfusion wurde intraoperativ (2 Std. nach Reperfusion) der Blutfluss von Arteria hepatica und Vena portae mit einer Doppler-Prüfspitze (Medi-Stim AS®, Oslo, Norwegen) erhoben.

Gruppeneinteilung:

Die Gruppenverteilung erfolgte bzgl. des arteriellen Blutflusses (A. hepatica) in folgenden Einteilungen:

Tab. 1: Patienten kategorisiert nach arteriellem Blutfluss (A. hepatica)

Gruppe	Arterieller Blutfluss	N (%)
Art. I	< 100 ml/min	47 (16,2)
Art. II	≥ 100 und < 240 ml/min	153 (52,8)
Art. III	≥ 240 ml/min	90 (31,0)

Für die Perfusion der V. portae ergaben sich folgende Grenzen der Gruppenzugehörigkeit:

Tab. 2: Patienten kategorisiert nach portal venösem Blutfluss

Gruppe	Portaler Blutfluss	N (%)
PV. I	<1300 ml/min	98 (33,8)
PV. II	≥ 1300 ml/min	192 (66,2)

Die Festlegung der Grenzwerte für die Gruppeneinteilung des Blutflusses (arteriell und venös) wurde mit CART-Analyse festgelegt. Klassifikations- und Regressionsbäume, die auch unter der Bezeichnung CART bekannt sind, eignen sich zur Analyse gemischter Datensätze (, die sowohl diskrete, *i.e.* nominal- und ordinalskalierte, als auch kontinuierliche, *i.e.* intervall- und verhältnisskalierte Variablen beinhalten). In diesem Fall stellt das Patientenkollektiv den Datensatz dar.

Das Verfahren, das zum Aufbau eines Baumdiagramms führt, wird als rekursive Partitionierung bezeichnet. Um zu einem Baumdiagramm zu gelangen, ist es zunächst entscheidend, eine Variable als Zielvariable zu deklarieren. Die CART-Analyse erkennt Interaktionen und findet Subgruppen von Patienten im Patientenkollektiv. Dabei werden Subgruppen gebildet, die bezüglich des Zielkriteriums möglichst homogen sind, aber die gebildeten Subgruppen untereinander möglichst große Unterschiede aufweisen. Der Algorithmus beginnt mit dem gesamten Patientenkollektiv und wählt eine Unterteilung in Gruppen durch optimale Auftrennung des Parameters mit der höchsten prognostischen Bedeutung, gemessen durch den kleinsten p-Wert. Dabei hat die Gruppierung zum Ziel, die Summe der quadratischen Abweichungen vom Mittelwert auf ein Minimum zu reduzieren. In den folgenden Schritten werden die Subgruppen entsprechend der Vorgehensweise des vorherigen Schrittes weiter unterteilt. Die Berechnung ist beendet, wenn eine weitere, statistisch relevante Unterteilung nicht mehr durchgeführt werden kann¹².

Die Ergebnisse der CART-Analyse tätigen eine Aussage über einen gegebenen Patienten hinsichtlich seiner Zuordenbarkeit in eine definierte Risikogruppe.

3.2 Erhobene Parameter der Organempfänger

Dazu wurden folgende Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, Blutgruppe, BMI, Retransplantation(en) und Komplikation(en) der Organempfänger, Anamnese,

Transplantationsindikation/zugrundeliegende Lebererkrankung (Malignität), relevante Vorerkrankungen, Kaltischämiezeit, Konservierungslösung (University of Wisconsin/UW oder Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate/HTK), Dringlichkeit nach dem UNOS-Score (*united network for organ sharing*) und Dringlichkeitsstufe HU (*high urgency*).

Der UNOS-Score stellt einen Vermittlungsstatus mit vier Dringlichkeitsstufen dar:

UNOS 1 Patient/-in in intensivmedizinischer Betreuung

UNOS 2 Patient/-in in stationärer Betreuung

UNOS 3 Patient/-in in medizinischer Betreuung

UNOS 4 Patient/-in mit Organfunktion in der Norm, bzw. befindet sich zu Hause.

Die Dringlichkeitsstufe HU beinhaltet deletäre Prognosen ohne Intervention, wie akutes Leberversagen, akutes Transplantatversagen 14 d pop oder lebensbedrohliche Lebertraumen.

3.3 Erhobene Parameter der Organspender

Diese umfassten sowohl Spenderanamnese, Alter, Geschlecht, Blutgruppe, *body mass index* (BMI) und Todesursache, als auch zum Todeszeitpunkt das Blutlabor (u.a. Gesamtbilirubin, GPT, GOT), die kalte Ischämiezeit des Organs, Gabe von Adrenalin, Schock, Reanimation, die verwendete Konservierungslösung, oder Transfusionsbedarf und ferner den histologischen Grad der Transplantatverfettung.

Als potentielle Risikofaktoren für eine schlechtere Organfunktion wurde ein Spenderalter > 55 Jahre und basierend auf den Daten unserer Arbeitsgruppe wurde eine Grenze der Verfettung bei 30 % festgelegt.

Die histologische Aufarbeitung der Spenderorgane wurde nach Reperfusion mit einer Feinnadelbiopsie begonnen (Menghini Nadel/ Hepatix, Braun Melsungen AG, Deutschland), oder mittels Keilbiopsie, das Lebergewebe nach Standardfixierung und -färbung lichtmikroskopisch untersucht. Makrovesikuläre Verfettung wurde als Einzellvakuole, die grösser als der Nukleus ist und diesen an die Zellmembran verdrängt, definiert. Es wurde der Prozentsatz an verfetteten Hepatozyten im Gesamtpräparate bestimmt. Nur makrovesikuläre Verfettung fand Eingang in die Studie. Dabei erfolgte die Einteilung des Steatosisgrades in zwei Kategorien statt: mild (< 30 %) und schwer (> 30 %) in einer vorangegangenen Arbeit unserer Arbeitsgruppe. Es zeigte sich, dass eine Verfettungsgrad von größer als 30 % mit einer verschlechterten postoperativen Organfunktion nach Lebertransplantation assoziiert ist⁶.

3.4 Organfunktion und Komplikationsrate

Frühfunktion:

Zur Bestimmung der postoperativen Organfunktion wurden am 1., 2. und 7. postoperativen Tag folgende Blutserumparameter erfasst: Quickwert (Prothrombinzeit), GOT, GPT und Bilirubin. Ferner wurde das Auftreten von Primärer Nichtfunktion bei akuter Retransplantationsnotwendigkeit innerhalb der ersten 14 d nach Lebertransplantation erhoben.

Langzeitverlauf:

Das Transplantatüberleben wurde bis zum 1. März 2009 bestimmt. Zusätzlich wurden Gallenkomplikationen (Gallengangstenosen, Leckage, ischemic type biliary lesions (ITBL), ebenso Reoperation oder ERCP) prospektiv beim Auftreten erhoben.

3.5 Datenerhebung und –erfassung

Die Datenerhebung und Datenerfassung erfolgte während des stationären Aufenthalts durch die betreuenden Stationsärzte/-ärztinnen, die Nachsorge engmaschig durch die Transplantatambulanz. Ferner stellte sich der/die Patient/-in in regelmäßigen Abständen in der Transplantationsambulanz vor. Die archivierten Patientenakten wurden retrospektiv untersucht. Zur Verwaltung der Datenbank fungierte Microsoft® Excel 97®.

3.6 Statistische Methoden

Die postoperativen Laborparameter und der Blutfluss (*flow*) sind in Kastendiagrammen (Mittelwert und SD (*standard deviation*)) dargestellt.

Varianzanalyse:

Erfolgte mit ANOVA® (*analysis of varianz*) als Post Hoc Tests: Turkey-Test und Student-Newman-Keul-Test. Die Retransplantationsrate und die Komplikationsrate wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen, das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgesetzt. Die mittlere Überlebensrate der Organe erbrachte die Kaplan-Meier Methode. Der Log-Rank-Test wurde für die Differenz der Überlebensraten herangezogen, um das Hauptziel der Arbeit, den

Einfluss des pop Blutflusses auf das Langzeitüberleben nach LTX zu zeigen. Neben dem Blutfluss wurden weitere Variablen, welche das Überleben nach LTX beeinflussen könnten, mit der Univariatanalyse bewertet. Zur Signifikanzprüfung der Variablen mit Einfluss auf das Überleben der Transplantate und der Patienten/-innen fungierte das multivariable Cox'sche Regressionsmodell. Hierbei fanden die Höhe des Blutflusses, sowie alle Variablen mit $p < 0,10$ aus der Univariatanalyse Beachtung in der Berechnung. Auch hierbei wurde das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgesetzt. Alle Berechnungen wurden mit dem statistischen Auswertungsprogramm SPSS® für Windows, Version 5.0 vorgenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Einfluss potentieller Risikofaktoren auf das Organüberleben:

Der Zusammenhang von gesammelten Variablen mit dem Langzeitorganüberleben (Cox Model) der Univariatanalyse sind in Tab. 3,4 und 5 dargestellt. Nach dem multivariablen Cox'schen Regressionsmodell zeigten die in der Univariatanalyse untersuchten Risikofaktoren wie das Spenderalter, das Empfängeralter, Empfänger- und Spenderalter >60 a, Lebersteatosis >30%, die Indikation zur Transplantation (mal. vs. non-mal.), die Ischämiezeit, Transplantation bei Leberversagen, die Blutgruppenzugehörigkeit, Kaltischämiezeit >12 h oder die Geschlechtsübereinstimmung keinen Einfluss auf das Organ-, bzw. das Patientenüberleben nach Lebertransplantation und waren gleich verteilt ($p > 0,10$)(Tab. 3,4 und 5).

Tab. 3: Univariate Analyse der Spenderdaten

Spenderdaten	n (%)	mean Überleben [Monate] [KI]	p (log rank) Univariat Analyse
Steatosis			0,504
< 30 %	215 (79,9)	87,9 [79,8-95,9]	
≥ 30 %	54 (20,1)	79,2 [63,8-94,6]	
Spenderalter			0,499
< 60 a	211 (77,6)	85,4 [77,7-93,2]	
≥ 60 a	61 (22,4)	85,1 [68,7-101,5]	
Reanimation Spender			0,997
nein	246 (86,3)	86,8 [79,1-94,4]	
ja	39 (13,7)	74,3 [58,0-90,7]	
Schock Spender			0,798
nein	206 (72,8)	86,1 [77,7-94,5]	
ja	77 (27,2)	77,0 [65,6-88,5]	
Adrenalin Spender			0,047
nein	246 (87,2)	89,7 [82,1-97,2]	
ja	36 (12,8)	67,1 [47,6-86,7]	

Tab. 4: Univariate Analyse der Empfängerdaten

Empfängerdaten	n (%)	mean Überleben [Monate] [KI]	p (log rank) Univariat Analyse
Gesamt	290 (100,0)	86,7 [79,7-93,8]	
Geschlecht			0,890
weiblich	95 (32,8)	83,2 [71,7-94,8]	
männlich	195 (67,2)	86,2 [77,6-94,7]	
Sex Matching			0,485
ja	113 (39,1)	83,0 [71,8-94,2]	
nein	176 (60,9)	87,5 [78,7-96,3]	
Empfängeralter			0,836
< 60 a	246 (84,8)	86,5 [78,8-94,1]	
≥ 60 a	44 (15,2)	84,4 [67,9-101,0]	
HU			0,883
nein	286 (98,6)	86,8 [79,8-93,9]	
ja	4 (1,4)	12,1 [4,8-19,4]	
LTX-Diagnose maligner Tumor			0,883
nein	195 (67,2)	86,8 [78,1-95,4]	
ja	95 (32,8)	77,0 [66,6-87,3]	
Retransplantation			0,030
erste LTX	252 (86,9)	87,2 [80,0-94,4]	
Retransplantation	38 (13,1)	73,7 [52,8-94,6]	
Empfängerblutgruppe			0,950
0	109 (38,1)	85,5 [74,5-96,4]	
A	115 (40,2)	81,2 [70,2-92,1]	
B	35 (12,2)	83,4 [64,4-102,5]	
AB	27 (9,4)	95,7 [73,9-117,5]	

Tab. 5: Univariate Analyse der perioperativen Daten

perioperative Daten	n (%)	mean Überleben [Monate] [KI]	p (log rank) Univariat Analyse
Konservierungslösung			0,072
HTK	69 (23,8)	69,6 [53,2-86,0]	
UW	221 (76,2)	89,4 [81,1-97,0]	
Gesamtischämiezeit			0,903
<12 Std.	248 (85,8)	86,5 [78,9-94,1]	
≥ 12 Std.	41 (14,2)	78,4 [62,6-94,2]	
Postoperativer Bilirubinanstieg			<0,001
< 20 %	218 (75,2)	93,1 [85,5-100,6]	
≥ 20 %	72 (24,8)	65,4 [51,6-79,2]	
Blutfluss A. hepatica			<0,001
< 100 ml/min	47 (16,2)	56,6 [41,2-72,0]	
≥ 100 < 240 ml/min	153 (52,8)	82,7 [73,4-92,1]	
≥ 240 ml/min	90 (31,0)	100,7 [89,3-112,1]	
Blutfluss V. portae			0,007
< 1300 ml/min	98 (33,8)	71,7 [59,6-83,7]	
≥ 1300 ml/min	192 (66,2)	92,7 [84,4-100,9]	
Gesamtblutfluss			0,002
< 1400 ml/min	211 (77,6)	69,1 [56,2-82,1]	
≥ 1400 ml/min	61 (22,4)	92,8 [84,8-100,8]	

Potentielle Risikofaktoren mit $p < 0,1$ der Univariateanalyse wurden der Multivariateanalyse zugeführt (Retransplantation, Bilirubinanstieg $> 20\%$, Art der Konservierungslösung, Adrenalingabe an den Spender, Blutfluss der A. hepatica < 100 ml/min, Gesamtblutfluss der Leber). Zusätzlich zum arteriell hepatischen Blutfluss wurden die Retransplantation (hazard rate ratio 1,8; Konfidenzintervall 1,0-3,1; $p = 0,051$), die Art der Konservierungslösung (HTK vs. UW, hazard rate ratio 0,6; Konfidenzintervall 0,3-1,0; $p = 0,035$), der Anstieg des Serumbilirubinspiegels $> 20\%$ (hazard rate ratio 2,5; Konfidenzintervall 1,7-4,0; $p < 0,001$), die Adrenalinapplikation (hazard rate ratio 2,0; Konfidenzintervall 1,2-3,4; $p = 0,011$) und ein

Gesamtblutfluss von kleiner als 1400 ml/min (hazard rate ratio 2,0; Konfidenzintervall 1,3-3,1; p=0,002) als unabhängige Risikofaktoren für ein verringertes Langzeitüberleben mit dem covariated-adjusted model identifiziert (Tab. 6).

Tab. 6: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren

Prognosefaktoren	hazard rate ratio [KI]	p
Retransplantation	1,8 [1,0-3,1]	0,051
Konservierungslösung (Risiko=HTK)	0,6 [0,3-1,0]	0,035
Postoperativer Bilirubinanstieg≥20%	2,5 [1,7-4,0]	<0,001
Adrenalin Spender	2,0 [1,2-3,4]	0,011
Blutfluss A. hepatica< 100 ml/min	2,6 [1,6-4,2]	<0,001
Gesamtblutfluss < 1400 ml/min	2,0 [1,3-3,1]	0,002

Da der arterielle Blutfluss mit der höchststen hazard ratio aller bestimmten prä- und intraoperativ gemessenen Risikofaktoren im Bezug auf das Organüberleben verbunden ist, wurde dieser Parameter in weiterführenden Analysen speziell aufgearbeitet.

4.2 Auswirkung des Leberblutfluss auf das postoperative Ergebnis

4.2.1 Primäre Nichtfunktion:

Verringerter portal-venöser Blutfluss (PV.I) ist mit einem erhöhten Risiko für Primäre Nichtfunktion der Leber nach Transplantation verbunden. Dieser Anstieg war nicht signifikant (hazard rate ratio 3,6 [1,0-12,7], $p > 0,05$). Im Gegensatz dazu ist ein arterieller Blutfluss von kleiner als 100 ml/min (Art.I: 7/47, 14,9%) mit einem signifikant erhöhten Auftreten von Primärer (Organ-)Nichtfunktion verbunden im Vergleich zu der Gruppe mit mehr als 100 ml/min perfundierten Lebern nach Transplantation (Art.II: 3/153, 1,96% und Art.III: 2/90, 2,22%; $p < 0,05$)(Tab. 7).

Tab. 7: arterieller hepatischer Blutfluss und Primäre Nichtfunktion

Arterieller Blutfluss (ml/min), * $p < 0,05$	Art. I < 100	Art. II ≥ 100 und < 240	Art. III ≥ 240
PNF Rate N (%)	7/47 (14,9) *	3/153 (1,96)	2/90 (2,22)

4.2.2 Organlangzeitüberleben:

Einfluss des arteriellen Blutflusses:

Der arterielle hepatische Blutfluss, kategorisiert in drei Gruppen (Art.I < 100 ml/min; Art.II > 100 ml/min und < 240 ml/min, Art.III >240 ml/min), beeinflusst das Langzeitorganüberleben nach Lebertransplantation. Das durchschnittliche Organüberleben betrug für Art.III 100,7 Monate, für Art.II 82,7 Monate und für Art.I 56,6 Monate ($p < 0,05$)(Fig. 1). Das 1-, 2-, 3- und 5-Jahresorganüberleben ist in Tab. 8 dargestellt.

Schließt man die Subgruppe der Patienten aus, die eine Primäre Nichtfunktion entwickeln, beeinflusst die Höhe des arteriellen hepatischen Blutflusses weiterhin das Langzeitorganüberleben nach Lebertransplantation signifikant ($n=279$, durchschnittliches

Organüberleben [Monate]: Art.I: 65,3 vs. Art.II: 85,0 bei 101,8 Monaten in Spenderorganen mit einem initialen arteriellen Blutflusses von größer als 240 ml/min (Art.III; $p < 0,05$) (Fig. 2). Ferner ergab die Multivariatanalyse für den arteriellen hepatischen Blutfluss der Leber nach Transplantation einen signifikant nachteiligen Effekt auf das Organüberleben für einen arteriellen Blutfluss von kleiner als 100 ml/min (Art.I; hazard rate ratio 2,6, Konfidenzintervall 1,6-4,2, $p < 0,001$) (Tab. 6). Weiterhin zeigte sich, dass ein Gesamtorganblutfluss von < 1400 ml/min signifikant die Überlebensrate verringert (hazardrate ratio 2,0 [1,3-3,1], $p < 0,05$) (Tab. 6).

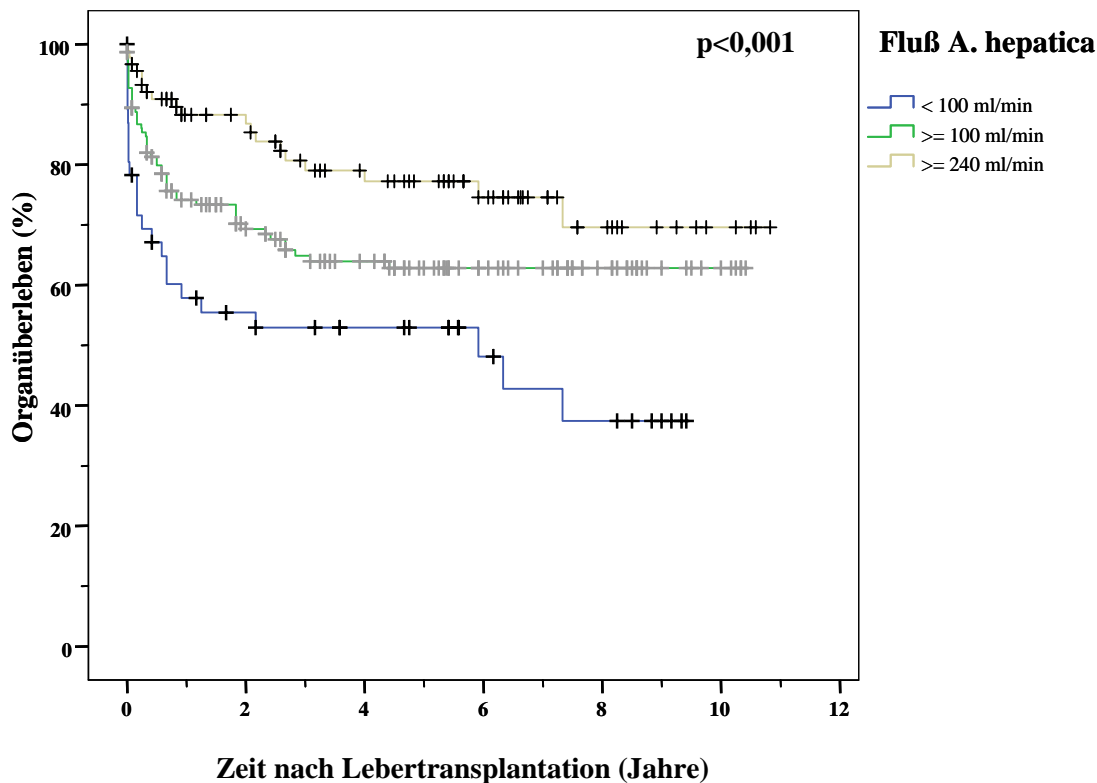


Fig. 1: Das Organüberleben nach Lebertransplantation für den arteriellen hepatischen Blutfluss kategorisiert in < 100 ml/min, $100-240$ ml/min und > 240 ml/min. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

Tab. 8: Mittleres, 1-, 2-, 3- und 5- Jahresorganüberleben für den arteriellen hepatischen Blutfluss kategorisiert in <100 ml/min, 100-240 ml/min und >240 ml/min. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

Flow A. hepatica in 3 Gruppen	Patienten n(%)	mittleres Überleben Monate [Konfidenzintervall]	1-Jahres- Überleben (%)	2-Jahres- Überleben (%)	3-Jahres- Überleben (%)	5-Jahres Überleben (%)
< 100 ml/min	47 (16,2)	56,6 [41,2-72,0]	57,8	55,4	52,9	52,9
100 -240 ml/min	153 (52,8)	82,7 [73,4-92,1]	74,1	69,3	64,9	62,8
≥ 240 ml/min	90 (31,0)	100,7 [89,3-112,1]	88,3	86,8	79,0	77,2
Gesamt	290 (100,0)	86,7 [79,7-93,8]	75,9	72,5	67,4	65,8

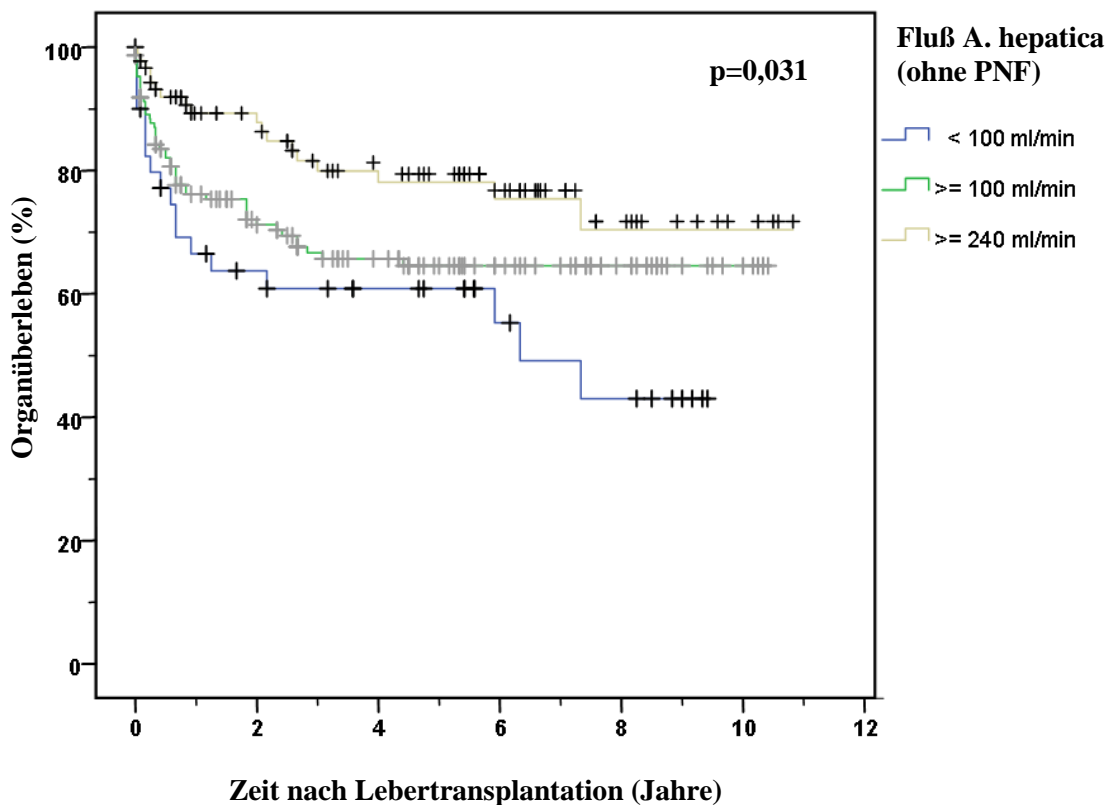


Fig. 2: Das Organüberleben nach Lebertransplantation für den arteriellen hepatischen Blutfluss kategorisiert in <100 ml/min, 100-240 ml/min und >240 ml/min ohne Primäre Nichtfunktion. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

Einfluss des portalvenösen Blutflusses:

Der portal venöse Blutfluss kategorisiert in zwei Gruppen (PV.I: < 1300 ml/min vs. PV.II: >1300 ml/min) ist mit einem signifikant verringerten Langzeitorganüberleben nach Lebertransplantation in der Univariateanalyse (log rank) assoziiert (durchschnittliches Überleben [Monate]: PV.I: 71,7 vs. PV.II: 92,7 Monate, $p < 0,05$) (Fig. 3). Das 1-, 2-, 3- und 5-Jahresorganüberleben ist in Tab. 9 dargestellt.

Schließt man die Subgruppe von Patienten aus, die eine Primäre Nichtfunktion nach Lebertransplantation entwickelten, beeinflusst der portal venöse Blutfluss weiterhin signifikant das Organüberleben ($n=279$, Durchschnittsüberleben: PV.I: 77,2 Monate vs. PV.II: 94,7 Monate, $p < 0,05$) (Fig. 4). Im Gegensatz dazu erbrachte die Multivariateanalyse, dass der portal venöse Blutfluss nach Lebertransplantation nicht das Kurzzeit- und/oder das Langzeitorganüberleben beeinflusst ($p > 0,05$) (Tab. 6).

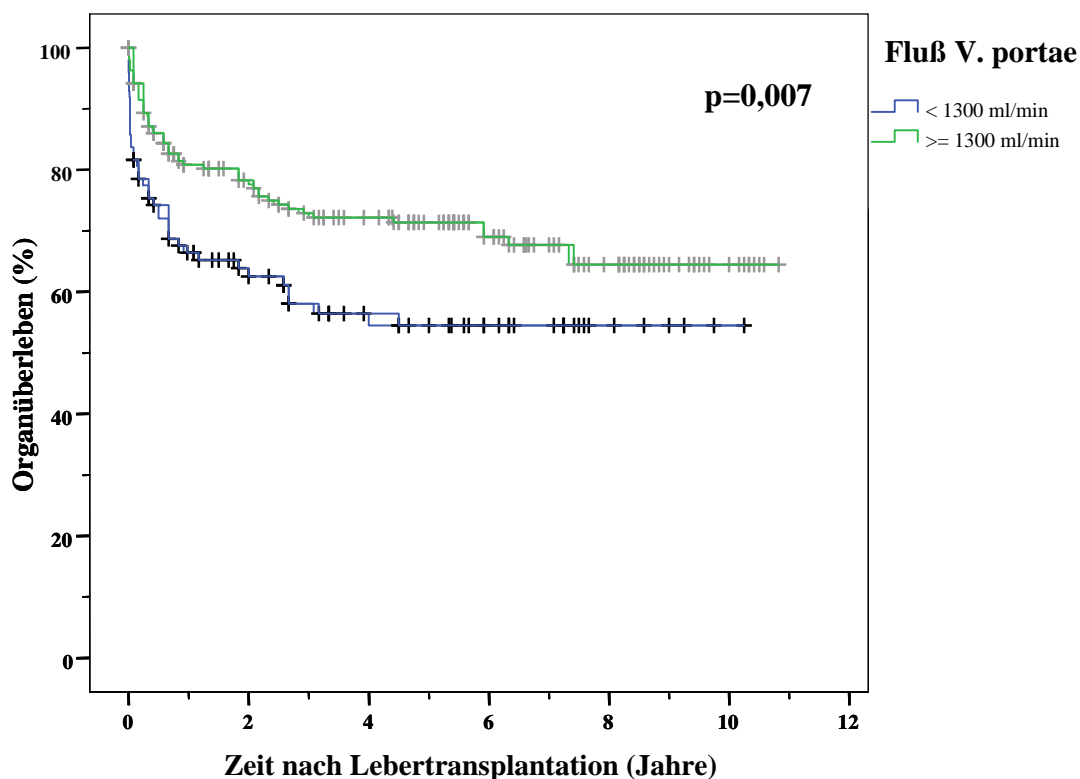


Fig. 3: Das Organüberleben nach Lebertransplantation für den Blutfluss der V. portae kategorisiert in <1300 ml/min und >1300 ml/min. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

Tab.9: Mittleres, 1-, 2-, 3- und 5- Jahresorganüberleben für den Blutfluss der V. portae kategorisiert in <1300 ml/min und >1300 ml/min. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

Flow V. portae in 2 Gruppen	Patienten n(%)	mittleres Überleben Monate [Konfidenzintervall]	1-Jahres- Überleben (%)	2-Jahres- Überleben (%)	3-Jahres- Überleben (%)	5-Jahres- Überleben (%)
< 1300 ml/min	98 (33,8)	71,7 [62,2-81,2]	66,4	62,5	58,0	54,5
≥ 1300 ml/min	192 (66,2)	92,7 [84,2-101,2]	80,8	77,6	72,2	71,4
Gesamt	290 (100,0)	86,7 [79,7-93,8]	75,9	72,5	67,4	65,8

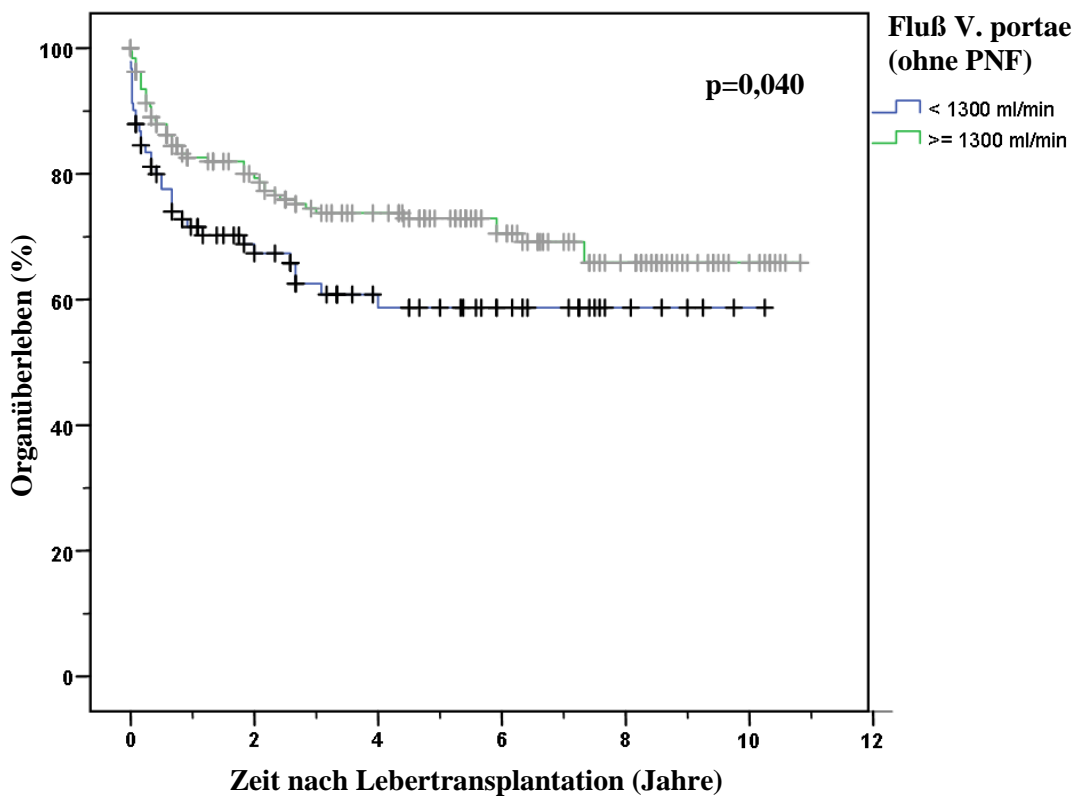


Fig. 4: Das Organüberleben nach Lebertransplantation für den Blutfluss der V. portae kategorisiert in <1300 ml/min und >1300 ml/min ohne Primäre Nichtfunktion. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

4.3 Retransplantationsrate

Eine Verringerung des arteriellen Blutflusses von kleiner als 100 ml/min war mit einer erhöhten Retransplantationsrate nach Lebertransplantation verbunden (Tab. 10). Eine signifikante Korrelation für den portal venösen- oder Organgesamtblutfluss konnte nicht identifiziert werden.

Tab. 10: arterieller hepatischer Blutfluss und Retransplantationsrate

Arterieller Blutfluss (ml/min), * p<0.05	Art. I < 100	Art. II ≥ 100 und < 240	Art. III ≥ 240
Retransplantationsrate %	21,3*	8,5	5,6

4.4 Gallenkomplikationen

33,9 % aller Transplantate entwickelten Gallenkomplikationen, welche Interventionen erforderten, *i.e.* Reoperation, ERCP innerhalb des Beobachtungszeitraumes (43 Monate). Dabei beeinflusste die Höhe des arteriellen hepatischen Blutflusses nicht die Gallenkomplikationsrate nach Lebertransplantation (Tab. 11).

Tab. 11: arterieller hepatischer Blutfluss und Gallenkomplikationen

Arterieller Blutfluss (ml/min)	Art. I < 100	Art. II ≥ 100 und < 240	Art. III ≥ 240
Gallen- komplikationen %	31,9	26,4	48

4.5 Ergebnisse für die Parameter der Leberfunktion

4.5.1 Bilirubin:

Bilirubinserumspiegel sind am ersten, zweiten und siebten Tag nach Lebertransplantation in allen Studiengruppen im Vergleich zu physiologischen Spiegeln erhöht. Der intraoperative arterielle und venöse Blutfluss hat keinen signifikanten Einfluss auf die Bilirubinspiegel nach Lebertransplantation innerhalb des Beobachtungszeitraumes von sieben postoperativen Tagen (Fig. 5 und Fig. 6).

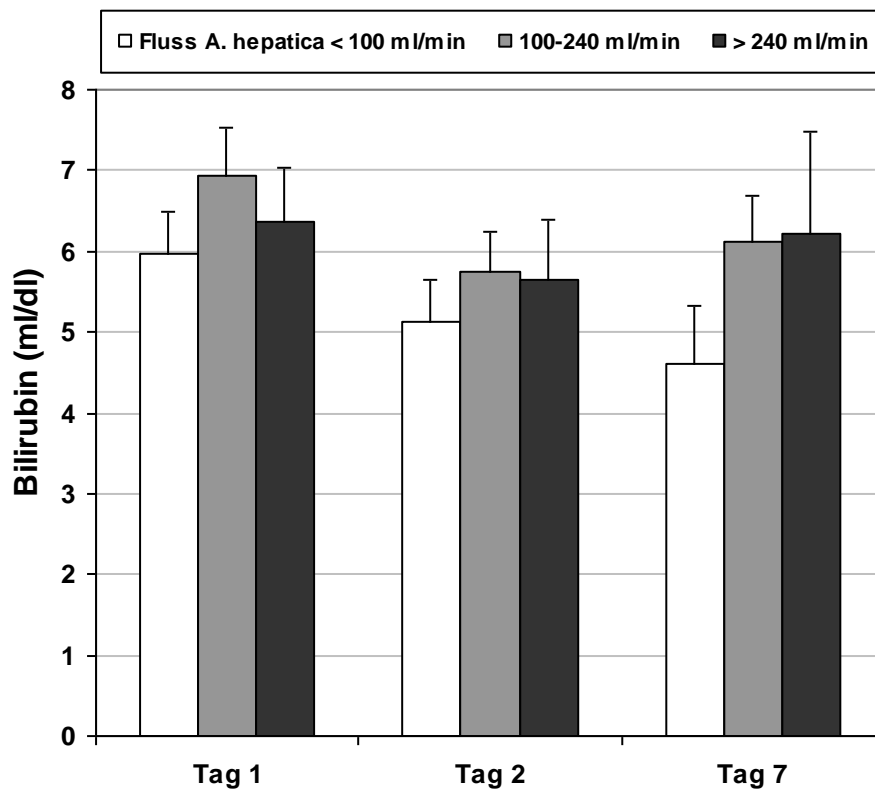


Fig. 5: Serumbilirubinspiegel (ml/dl) am 1., 2. und 7. postoperativen Tag nach Lebertransplantation für den arteriellen hepatischen Blutfluss kategorisiert in <100 ml/min, 100-240 ml/min und >240 ml/min. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

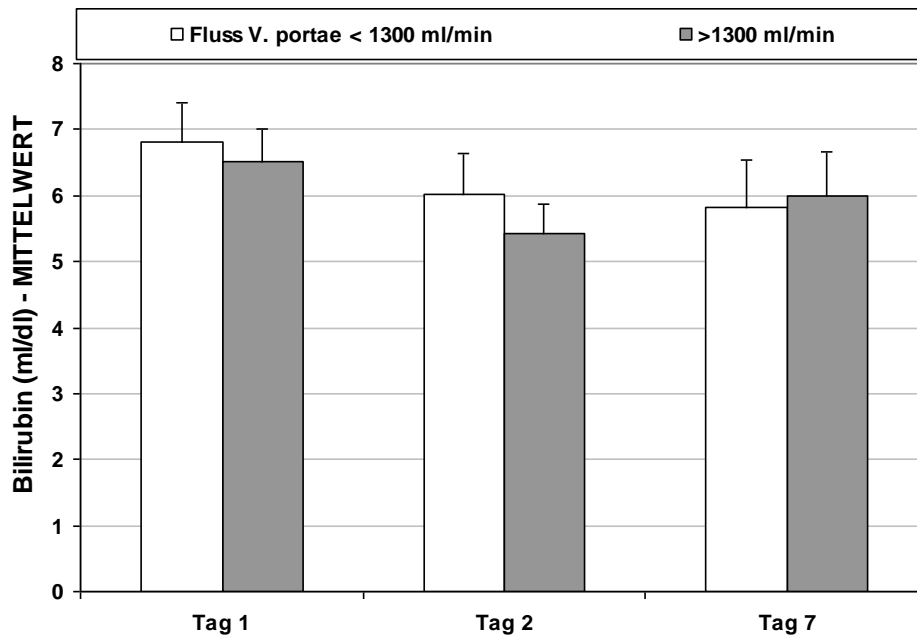


Fig. 6: Serumbilirubinspiegel (ml/dl) am 1., 2. und 7. postoperativen Tag nach Lebertransplantation für den Blutfluss der V. portae kategorisiert in <1300 ml/min und >1300 ml/min. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

4.5.2 Glutamat-Pyruvat-Transaminase:

Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Spiegel am ersten und zweiten postoperativem Tag sind mit steigendem arteriellem Blutfluss geringer (Fig. 7). Diese Erniedrigung ist signifikant in allen Studiengruppen am ersten und zweitem postoperativem Tag nach Lebertransplantation ($p < 0,05$ Art.I vs. Art.III und Art.II vs. Art.III) (Fig. 7). Am siebten postoperativen Tag beobachtete Unterschiede zeigen hingegen keine Signifikanz (Fig. 7). Der portalvenöse Blutfluss hat keinen signifikanten Einfluss auf die postoperativen GPT-Serumspiegel (Fig. 8).

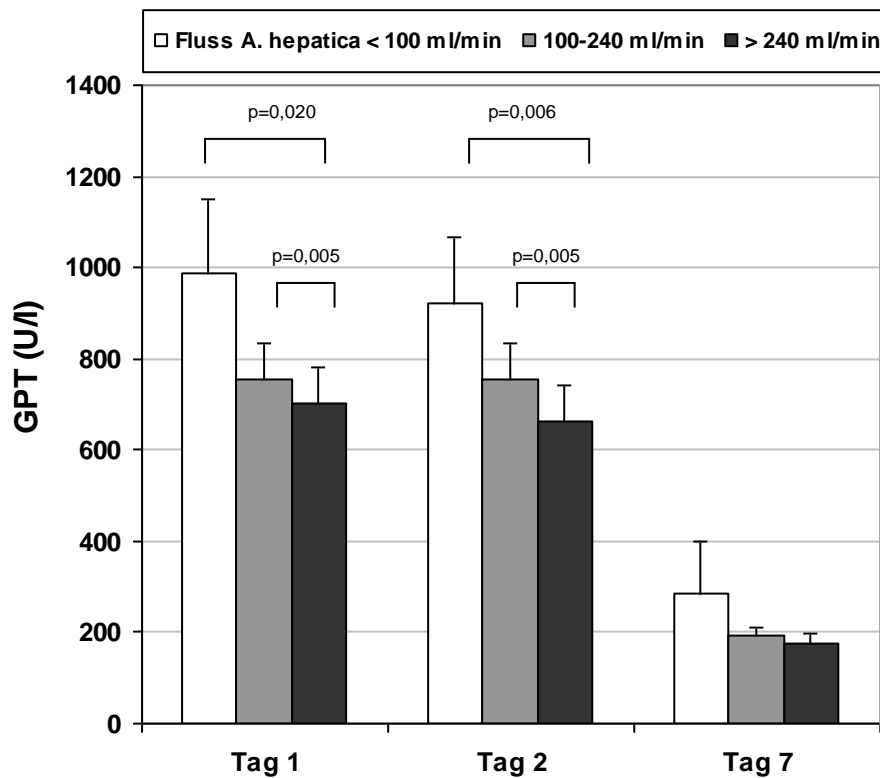


Fig. 7: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Spiegel (U/l) am 1., 2. und 7. postoperativen Tag nach Lebertransplantation für den arteriellen hepatischen Blutfluss kategorisiert in <100 ml/min, 100-240 ml/min und >240 ml/min. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

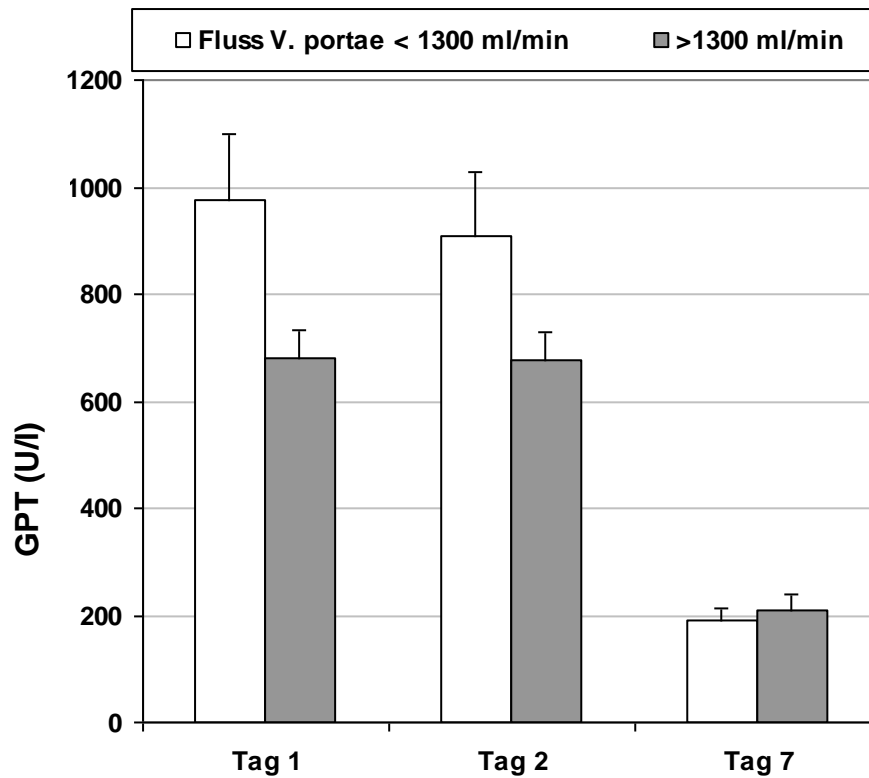


Fig. 8: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Spiegel (U/l) am 1., 2. und 7. postoperativen Tag nach Lebertransplantation für den Blutfluss der V. portae kategorisiert in <1300 ml/min und >1300 ml/min. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

4.5.3 Glutamat-Oxalat-Transaminase:

Glutamat-Oxalat-Transaminase-Spiegel sind am ersten und zweiten postoperativen Tag nach Lebertransplantation signifikant erniedrigt bei Patienten mit einem arteriellen, hepatischen Blutfluss größer als 240 ml/min im Vergleich zu den Patienten, deren kleiner als 100 ml/min ist (Fig. 9). Am siebten postoperativen Tag korreliert der arteriell-hepatische Blutfluss invers mit den GOT-Spiegeln (Fig. 9). Dieser Unterschied zeigt keine Signifikanz. Im Gegensatz dazu ist ein verringerter portal-venöser Blutfluss nicht mit Veränderungen der GOT-Spiegel zwischen den verschiedenen Gruppen innerhalb des Beobachtungszeitraumes assoziiert (Fig. 10).

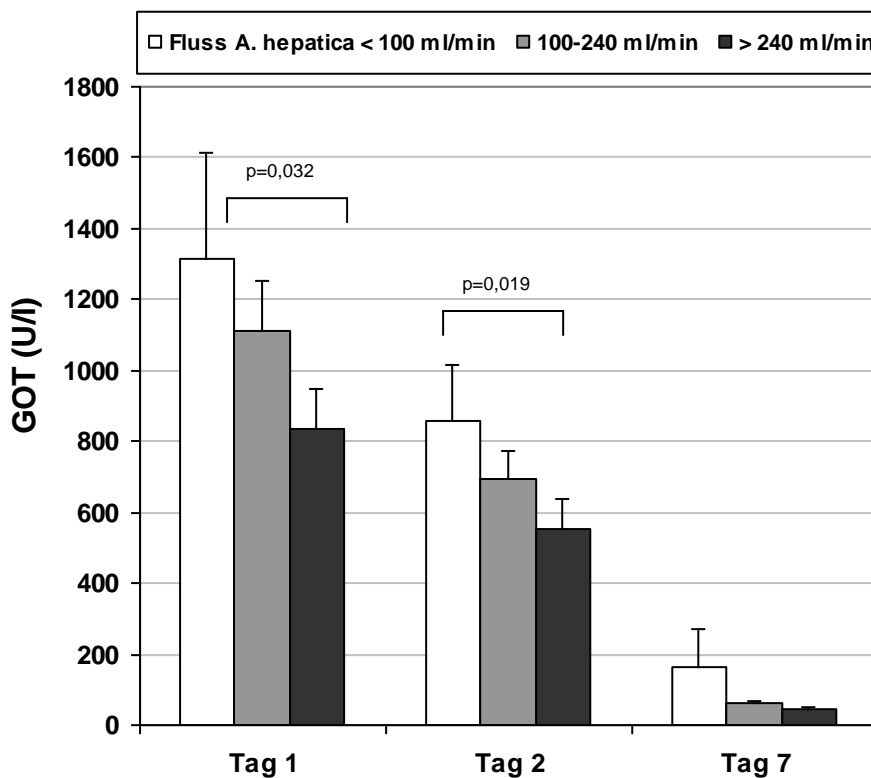


Fig. 9: Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase-Spiegel (U/l) am 1., 2. und 7. postoperativen Tag nach Lebertransplantation für den arteriellen hepatischen Blutfluss kategorisiert in <100 ml/min, 100-240 ml/min und >240 ml/min. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

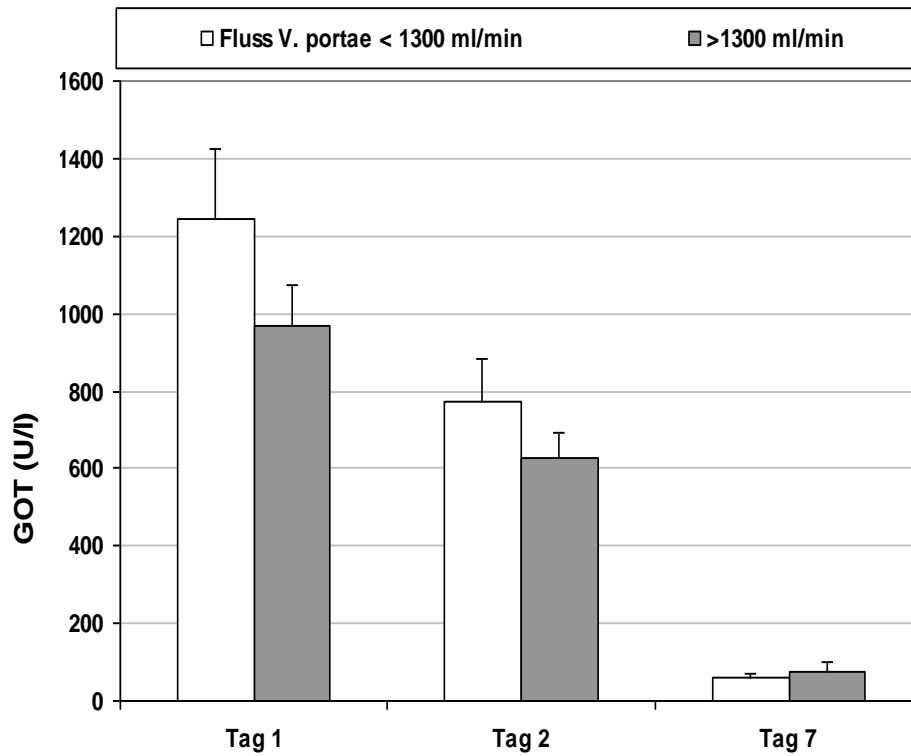


Fig. 10: Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase-Spiegel (U/l) am 1., 2. und 7. postoperativen Tag nach Lebertransplantation für den Blutfluss der V. portae kategorisiert in <1300 ml/min und >1300 ml/min. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

4.5.4 Quickwert:

Der Quickwert ist am ersten und zweiten postoperativen Tag nach Lebertransplantation in allen Studiengruppen im Vergleich zu physiologischen Serumspiegeln erniedrigt. Bis zum siebten postoperativen Tag steigt der Quickwert ohne statistische Signifikanz in Abhängigkeit von der Höhe des Blutflusses in allen Studiengruppen an (Fig. 11 und Fig. 12). Ein erhöhter Quickwert ergab sich bei steigendem arteriellem hepatischem Blutfluss nach Reperfusion bei Lebertransplantation mit statistischer Signifikanz (einzige Ausnahme Art. II Tag 7) (Fig. 11). Der portal-venöse Blutfluss war nicht mit solchen Differenzen assoziiert (Fig. 12).

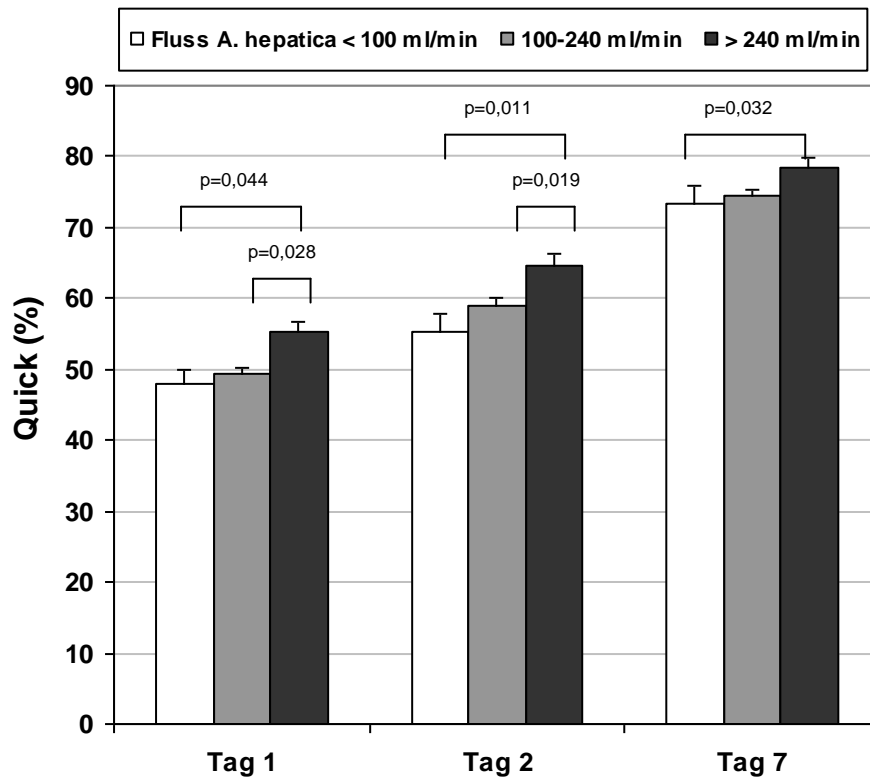


Fig. 11: Quickwerte (%) am 1., 2. und 7. postoperativen Tag nach Lebertransplantation für den arteriellen hepatischen Blutfluss kategorisiert in <100 ml/min, 100-240 ml/min und >240 ml/min. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

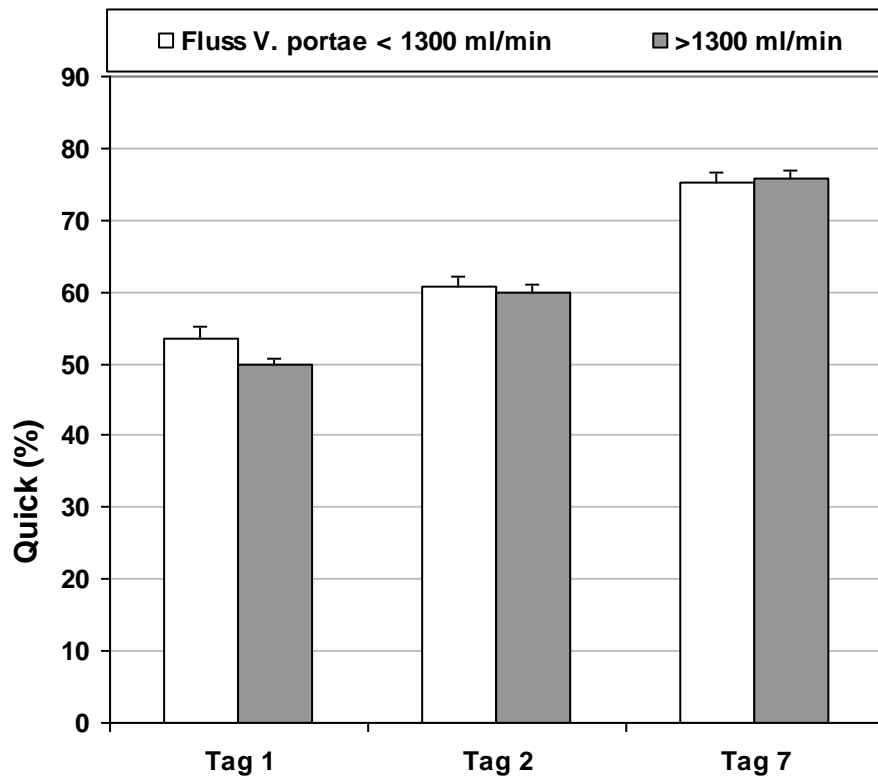


Fig. 12: Quickwerte (%) am 1., 2. und 7. postoperativen Tag nach Lebertransplantation für den Blutfluss der V. portae kategorisiert in <1300 ml/min und >1300 ml/min. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD dargestellt. Die Daten wurden mit one-way ANOVA ermittelt.

5 Diskussion

5.1 Die Pathophysiologie der Lebertransplantation

Die Lebertransplantation ist als Therapie der terminalen akuten und chronischen Leberinsuffizienz etabliert^{1,91,92}. Die steigende Zahl der Patienten auf der Warteliste und das bestehende Problem des geringeren Angebots der zur Transplantation freistehender Lebern führen zur Akzeptanz marginaler Organe. Trotz aller technischen und chirurgischen Fortschritte (die zeitliche Unterbrechung der Durchblutung bei chirurgischen Eingriffen an der Leber ist unvermeidlich^{19,35,70}), bleiben Konservierungs- und Ischämie/Reperfusionsschäden weiterhin als wichtige klinische Probleme nach LTX bestehen¹⁵. Die Ischämie prädisponiert Patienten für einen Reperfusionsschaden und führt zu einer Vielzahl von zellulären, humoralen und biochemischen Problemen, die in Abhängigkeit ihrer Schwere zu unterschiedlich starken postoperativen Organdysfunktionen und letztendlich zum Verlust des Organs führen können^{37,103}. Die Schwere der nachfolgenden Leberdysfunktion ist vom Ausmaß des Leberschadens abhängig, der als Folge der lokalen und systemischen Minderperfusion in Abhängigkeit von Spender- und Empfängerrisikofaktoren auftritt. Dieser reicht in seinem Umfang von Initialer Dys- bis zur Entwicklung einer deletären Nichtfunktion nach LTX²⁴. Die Organperfusion und venöse Drainage spielen dabei eine Schlüsselrolle für die Organfunktion nach Lebertransplantation^{44,67,104}. Experimentelle Studien zeigten, dass ein suffizienter arterieller Blutfluss für die Leberregeneration und Wiederherstellung der Organfunktion erforderlich ist^{51,82}. Viele Risikofaktoren werden in Zusammenhang mit dem Auftreten von PNF und verringertem Überleben diskutiert^{28,31,74}, aber die exakten zugrundeliegenden Mechanismen sind immer noch unverstanden⁷⁴. Der Hypoxieschaden der Lebersinusoidendothelzellen, der durch Endothelzellschwellung/ –dysfunktion, Sludgebildung mit Mikrothrombosenbildung und Leukozytenanergie unterhalten wird, ist das erste pathophysiologische Korrelat des Ischämie-Reperfusionsschadens und des Transplantatversagens⁵³. Die postischämische Reperfusion führt zu ungenügender Energiebereitstellung²⁶, verringerter Leberoxygenierung²⁶ und einem Defizit der exkretorischen Leistungsfähigkeit der Leber^{40,41}. Die Pathophysiologie des Leberreperfusionsschadens umfasst sowohl direkten Zellschaden (Apoptose der Hepatozyten und der Endothelzellen der Lebersinusoiden), als auch Schäden, die durch die Aktivierung inflammatorischer Kaskaden durch immunologische Aspekte des Transplantatempfängers als auch im Organ ausgelöst werden^{24,68,88,96}. Die Relevanz sowohl des arteriell hepatischen vs.

portal venösen Blutflusses, als auch der Gesamtperfusion auf die Transplantatfunktion nach orthotoper Lebertransplantation bei Patienten sind noch unbekannt. Perfusionsmessungen ermitteln den portalen und arteriellen hepatischen Blutfluss nach Reperfusion des Lebertransplantats. Verschiedene Studien zeigen die behandlerunabhängige Reproduzierbarkeit und Validität der ermittelten Daten für den Blutfluss^{3,17,48,107}. Früher wurde die Messung des portal venösen und arteriell hepatischen Blutflusses für die Erkennung von vaskulären Frühkomplikationen herangezogen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war, den Effekt des portalen, arteriellen und den des Gesamtblutflusses auf die postoperative Organfunktion, die Komplikationsrate und das Langzeittransplantatüberleben zu bestimmen. Mit der Anwendung des covariat-adjusted Models wurden andere potentielle Risikofaktoren für eine verschlechterte Organfunktion, wie z.B. Lebersteatosis, Spenderalter, verlängerte Kaltischämiezeit *etc.* als confounders des Effektes des Blutflusses berücksichtigt.

Von 1997 bis 2007 wurde die Organperfusion zwei Stunden nach orthotoper Lebertransplantation und Reperfusion bei 290 Spenderorganen *in vivo* erhoben. Der Blutfluss wird im Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität Großhadern München routinemäßig zur schnelleren Diagnose von z.B. Gefäßthrombosen noch intraoperativ am Situs vor Bauchdeckenverschluss mittels Dopplersonographie als Methode der Wahl zur Bestimmung der hepatischen Durchblutung der A. hepatica und V. portae nach LTX angewendet^{32,98}. Diese Methode erbringt sowohl valide, als auch untersucherunabhängige Daten, welche nicht vom Angulationswinkel des Schallkopfes, der Bluttemperatur, oder dem Hämatokrit beeinflusst werden^{17,48,107}. Dabei wird der Blutfluss durch den Gefäßwiderstand und der Pulsamplitude als Surrogatmarker für den Fluss abgeschätzt³⁰.

Im Falle von reduziertem makrovaskulärem portalen und/oder arteriellen Blutflusses, wurde versucht, diesen durch Verbesserung der makrovesikulären Zirkulation zu erhöhen. Dies beinhaltet die Neuanlage der Anastomose, Thrombektomien oder die Anlage eines Gefäßinterponats zwischen Aorta und A. hepatica. Die Blutflusswerte nach vaskulärer Rekonstruktion wurden dann weiter kontrolliert.

5.2 Der hepatische Blutfluss und die Lebertransplantation

Zur Beurteilung des Leberzellschadens wurden die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (mitochondrialer, schwerer Hepatozytenschaden) und die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (zytoplasmatischer, Membranschaden) im Blutserum als Indikator für einen quantitativen Leberzellschaden^{29,54} erhoben. Studien zeigen, dass die Höhe der Transaminasen mit dem Ausmaß der Hepatozytennekrosen korreliert^{7,80}. Als Leberfunktionsparameter fungieren der Quickwert/Prothrombinzeit und der Serumbilirubinwert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass GPT- und GOT-Serumspiegel als Indikatoren für Ischämie-Reperfusionsschaden durch den arteriell hepatischen Blutfluss beeinflusst werden. Ferner zeigte sich, dass verringerte arterielle Perfusion mit einem Anstieg der Primären Nichtfunktion und geringerem Langzeittransplantatüberleben assoziiert war. Dies steht im Einklang mit den Erkenntnissen von Zheng *et al.*, die ebenfalls bei reduzierter arterieller hepatischer Durchblutung nach LTX einen signifikanten Anstieg der 1- und 3-Jahres Mortalität bestätigen konnten¹¹⁵. Experimentelle Studien konnten zeigen, dass der GOT-Spiegel im Serum mit der Anzahl der nichtperfundierten Sinusoide und dem reduziertem Erythrozytenfluss korreliert und die hepatozelluläre Integrität und deren exkretorisches Potential von der Qualität der mikrovaskulären Durchblutung und der Gewebesauerstoffsättigung nach Ischämie abhängt¹⁰⁶. Der GOT-Spiegel alleine betrachtet ist allerdings nicht aussagekräftig bezüglich der Inzidenz von PNF und PNF nach LTX⁸³. Klar und Kollegen konnten nachweisen, dass die verringerte arterielle Leberdurchblutung nach LTX mit erhöhten Transaminasenspiegeln verbunden ist⁴⁵. Auch Puhl *et al.* konnten zeigen, dass die Leberdurchblutung innerhalb der ersten 30 min. nach Reperfusion mit der GOT Freisetzung invers korreliert⁷⁸.

Die Grenzwerte der Gruppeneinteilung von 100 ml/min und 240 ml/min für den arteriell hepatischen Blutfluss wurden statistisch mittels CRT Analyse ermittelt. Dieser Parameter war unabhängig von anderen confounders und mit einem klinisch relevanten gesteigerten Risiko (hazard rate ratio 2,6) für verringertes Überleben assoziiert. Ebenso beeinflusste die portal venöse Perfusion signifikant das Organüberleben nach Lebertransplantation in der Univariateanalyse. Im Gegensatz zum arteriellen Blutfluss war jedoch der portal venöse Blutfluss in der Multivariateanalyse nicht signifikant. Die Leber ist in der Form einzigartig, dass sie durch zwei getrennte Blutzuflussysteme verfügt, die A. hepatica und die V. portae. Die Pufferkapazität der A. hepatica stellt einen Regulationsmechanismus dar, der eine

Reduktion des Pfortaderflusses kompensieren kann⁵⁰. Dadurch besteht die Fähigkeit, den hepatischen Blutfluss auf relativ konstantem Niveau zu halten⁴⁹. Verringerung des portalen Druckes nach LTX des Blutflusses führt zum Anstieg des arteriellen hepatischen Blutflusses, wohingegen Veränderungen des Flusses, oder des Druckes der A. hepatica zu inkonsistenten Beeinflussungen der portalen Zirkulation führen³⁹. Ferner stellte sich heraus, dass eine temporäre Okklusion der V. portae zu einem signifikant gesteigerten Blutfluss durch die A. hepatica führt, wohingegen dies umgekehrt nicht der Fall ist³⁸. Dies könnte erklären, warum die quantitative Perfusion über den arteriellen Schenkel einen Einfluss auf das Organüberleben nach LTX besaß, das der V. portae hingegen nicht. Diese Ergebnisse stellten die Schlüsselrolle des arteriellen Flusses auf die Organfunktion nach Lebertransplantation heraus. Der verringerte Blutfluss nach LTX kann durch eine Flüssigkeitsansammlung im Leberparenchym und dem Angewachsenen sinusoidalen und portalen Einströmungswiderstand erklärt werden³⁹.

Damit zeigte die vorliegende Studie die erweiterte Relevanz der intraoperativen Perfuserhebung von der vaskulären Kontrolle hin zur Bestimmung der Vorhersagbarkeit von Transplantatüberleben. In dieser Hinsicht bestätigte Abbasoglu *et al.*, dass verringerter arterieller Blutfluss nach Reperfusion bei lebertransplantierten Patienten vermehrt zu arteriell-vaskulären Komplikationen führte³. Dabei stellte sich für den portal venösen Fluss keine solche Korrelation dar. Ein arteriell hepatischer Blutfluss von kleiner als 400 ml/min erbrachte ein gesteigertes Risiko für das Transplantat³. Die Autoren legten das Augenmerk für die Ermittlung der Höhe des relevanten arteriellen Blutflusses auf das Auftreten von arteriellen Thrombosen unabhängig von der postoperativen Organfunktion oder das Organüberleben. Dies könnte die Differenz bezüglich der ermittelten arteriellen Blutflussgrenzwerte im Vergleich zu der vorliegenden Studie erklären. Ferner wurden potentielle confounders innerhalb der Gruppen in der Studie von Abbasoglu *et al.* nicht berücksichtigt³. Im Gegensatz zu oben genannter Studie zeigte Lisik *et al.* eine Korrelation zwischen portalem Fluss und postoperativer Organfunktion nach Lebertransplantation auf⁵⁶. Allerdings subsumierte diese Arbeit nur 15 Patienten, was die klinische Relevanz limitiert. Klar und Kollegen konnten nachweisen, dass die verringerte arterielle Leberdurchblutung nach LTX mit erhöhten Transaminasenspiegeln und erhöhter PNF (Retransplantation oder Exitus) verbunden war⁴⁵. Nanashima *et al.* hingegen konnten beim Vergleich einer Patientengruppe mit PDF nach LTX im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Organdysfunktionen, keinen Unterschied bezüglich des Blutflusses in der A. hepatica und V. portae feststellen⁶⁵. Interessanterweise konnte eine Subgruppe von Patienten mit

Hyperperfusion durch exzessiven arteriellen oder portalen Blutfluss bei den Patienten mit verschlechterter Organfunktion nach Lebertransplantation nicht eruiert werden. Im Gegensatz dazu stellte sich bei Splitlebertransplantationen heraus, dass Hyperperfusion mit verringertem Transplantatüberleben assoziiert war^{20,63}. In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde nur die Transplantation von ganzen Organen untersucht. Dies könnte mit für diesen Unterschied verantwortlich sein. Im Tiermodell zeigte sich bei diesen small-for-size-Lebern, dass eine Entlastung bei portaler Hypertension die Mikrozirkulation und das Organüberleben verbesserte⁴⁷. Hypertension in der V. portae führte nach Leberteileresektion im Tiermodell zur Expression und Aufregulation vieler Gene, die zur Regeneration beitragen, sowie deren vermehrte DNA-Synthese und Mitose¹⁰⁸. Allerdings führte exzessive portale Hyperperfusion dazu, dass das Transplantat verletzt wurde und es zur Ausbildung von Transplantatdysfunktionen und geringerem Überleben nach LDLTX kam^{100,101}. Im Tiermodell zeigte sich bei portaler Hyperperfusion nach LTX, dass diese zu einer Störung der Mikrozirkulation, gesteigerter Apoptose der Hepatozyten und massiver hepatozellulärer Nekrosen führt, die bei moderater Perfusion nach LTX nicht in diesem Ausmaß zu beobachten sind⁸⁷. Diese Einflüsse konnten in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Einerseits handelte es sich um Leberlebendspenden und damit potentiell small-for-size-Lebern während in der vorliegenden Arbeit Lebern *in toto* transplantiert wurden. Ferner muss auch an dieser Stelle erneut darauf hingewiesen werden, dass am Klinikum Grosshadern vermehrt marginale Spenderorgane transplantiert werden (im Jahr 2007 betrug dieser Anteil über 40%).

In dieser Arbeit bezog sich die Erhebung des Leberblutflusses auf die makrovaskuläre Komponente. Aussagen über die mikrovaskuläre Perfusion, oder der Interaktionen zwischen dem gemessenen Blutfluss und der mikrovaskulären Perfusion sind in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Intrahepatische mikrozirkulatorische Störungen treten nach Reperfusion auf und spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des Ischämie-Reperfusionsschadens^{36,95}. Bei Lebertransplantationen bei Ratten zeigte sich die entscheidende Rolle der ersten Minuten nach Revaskularisation bei der Entwicklung eines Reperfusionsschadens⁷⁶, was den Schluss nahe legt, dass die initiale Mikrozirkulationsdysfunktion als Prädiktor für die Transplantatfunktion nach LTX schließen lässt. Verbesserte Durchblutung der Lebersinusoide durch Perfusion von A. hepatica und V. portae könnte die entscheidende Rolle für die postoperativen Transplantatfunktion spielen, da Studien zeigten, dass die Transplantatreperfusion für die Mikrozirkulation entscheidend ist⁷⁶. Puhl *et al.* konnte zeigen, dass ein statistischer Zusammenhang zwischen initialer Mikrozirkulation und der

postoperativen Transplantatfunktion nach LTX besteht⁷⁸. Mehrere Studien demonstrierten, dass die mikrozirkulatorische Perfusion an der Lebertransplantatoberfläche, ermittelt durch Laser Doppler Flussmessung, vom makrovaskulären Fluss abhängt¹¹⁴. Im Gegensatz zu mikrozirkulatorische Störungen, die nach Ischämie-Reperfusionsschaden auftreten, kann die makrovaskuläre Perfusion durch die systemische Hämodynamik, *i.e.* arterieller Blutfluss, den venösen Abfluss, oder Rechtsherzversagen, sowie die Gefäßanatomie von Spender und nicht zuletzt des Empfängers erhöht werden¹¹. Allerdings wirft diese Beobachtung der Studie die Frage auf, ob dabei der systemische Blutdruck Einfluss auf die lokale Blutperfusion der Leber besitzt? Entscheidend könnte die verabreichte Menge an Katecholaminen an die Empfänger sein, die in dieser retrospektiven Arbeit nicht eruiert werden konnte und damit eine Limitation darstellt. Falls jedoch der systemische Blutdruck oder die Gabe von z.B. Katecholaminen einen Einfluss besäßen, würde dies eher die direkten, zeitnahen postoperativen Komplikationen beeinflussen, wohingegen eine Limitation bzgl. der Langzeitprognose der transplantierten Leber eher unwahrscheinlich erscheint. Anzumerken wäre diesbezüglich jedoch noch, dass Henderson *et al.* eine signifikante Korrelation zwischen der Herzauswurfsleistung und der portalen Durchblutung und eine Tendenz zur negativen Korrelation bezüglich des arteriellen Leberdurchblutung nach LTX ermittelten³³.

Mögliche Zusammenhänge zwischen mikro- und makrovaskulärer Organperfusion nach LTX wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Trotz dieser Limitation bzgl. mikrovaskulärer Fragestellung, zeigten die Ergebnisse die klinische Bedeutung der makrovaskulären Lebertransplantatperfusion für das Organlangzeitorganüberleben.

Uemara *et al.* und Kemmer *et al.* taxierten 2007 die Inzidenz einer Primären Nichtfunktion auf 2-3,5%, dabei wurden 58 576 Lebertransplantationen subsummiert^{43,102} und steht im Einklang mit den Werten der vorliegenden Dissertationsarbeit. PNF manifestiert sich durch Leberzytolyse, rasch ansteigende Transaminasen, Suppression der Gallenproduktion, schwere Blutgerinnungsstörungen, Hypoglykämie, hohe Lactatspiegel und Instabilität der hepatischen Hämodynamik. Frühe Retransplantation ist die einzige Therapieoption bei PNF. Die Primäre Dysfunktion hingegen, die meist in eine ungestörte Leberfunktion rekurren kann, da das klonale Potential der Hepatozyten annähernd unbegrenzt ist⁵⁹ und ohne Organverlust einhergeht, beträgt bis zu 23 %^{13,74,75}. Trotz aller Fortschritte, ist die initiale Organfunktion der entscheidende Prädiktor bezüglich der postoperativen Morbidität und des Überlebens nach LTX⁷⁴. Die häufigste Ursache für die Retransplantation der Leber stellt das primäre Organversagen dar^{16,18,21,42,85}.

Es könnte argumentiert werden, dass der verringerte arteriell hepatische Blutfluss in der vorliegenden Studie auf makrovaskuläre Stenose respektive technische Problematik hindeuten könnte. Molmenti *et al.* zeigten bei über 1000 Patienten, dass der intraoperative Blutfluss der A. hepatica und der V. portae signifikant mit dem Auftreten von Arteriosklerose der Arterien der Leber nach orthotoper LTX assoziiert ist⁶¹. Niedrige arterielle Durchschnittsblutflusswerte zeigten sich bei Patienten, die Langzeitgefäßkomplikationen wie Stenosen und Strikturen entwickelten⁶¹. Bei dieser Patientensubgruppe betrug der gemessene Blutfluss mehr als 400 ml/min, was gegen initiale Gefäßstenosen spricht. Lin *et al.* konnten feststellen, dass ein Blutfluss der A. hepatica geringer als 200 ml/min nach Revaskularisation bei LTX mit nachfolgender Thrombose der A. hepatica assoziiert ist⁵⁵. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsarbeit zeigen den deletären Effekt niedriger initialer arterieller Transplantatperfusion auf das Langzeitorganüberleben, wobei Patienten mit Primärer Nichtfunktion des Lebertransplantats aus diesem Grund explizit herausgerechnet wurden. Dies untermauert die Bedeutung des arteriellen Blutflusses als signifikanten unabhängigen Risikofaktor für das Organüberleben nach LTX unbeeinflusst von primären vaskulären Problemstellungen. Dies führt zum Transplantatverlust, als auch zum Tode des Patienten^{22,55,112}.

Die Erhebung des Blutflusses erfolgte zu einem festgesetzten Zeitpunkt nach Reperfusion. Transkutane Dopplersonographie wurde routinemäßig am ersten postoperativen Tag und im Falle von klinischen Symptomen angewendet. Dies demaskiert vaskuläre Komplikationen, welche nicht vom portal venösen oder arteriellen Blutfluss beeinflusst wurden.

Gallenkomplikationen einschließlich ITBL, Strikturen, Leckagen, welche Interventionen bedurften, traten zu 33,9% auf. In der Literatur rangieren Gallenkomplikationen nach LTX zwischen 1-19%^{14,71,84}. In diesen Studien waren Gallenkomplikationen auf Patienten beschränkt, die ITBL entwickelten, ohne derer, die Strikturen, oder Leckagen des Gallensystems entwickelten. Ergebnisse von Welling *et al.* (256 konsekutive LTX systematisch untersucht) bezifferten die Gallenleckagen auf 18% und die Prozentsatz derer, die Strikturen entwickelten auf 23 %¹⁰⁹. Interessanterweise konnte keine Korrelation zwischen reduzierter arterieller Perfusion und dem Auftreten von Gallenkomplikationen in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Zheng *et al.*¹¹⁵. So konnte diese Forschergruppe herausarbeiten, dass die Gruppe der Lebertransplantierten mit geringerer Perfusion der A. hepatica keine erhöhten Gallengangskomplikationen, *i.e.* Gallengangsstrikturen, oder z.B. Leckage aufwiesen¹¹⁵.

Allerdings konnten Studien zeigen, dass das Auftreten von ITBL eine Folge von verringertem arteriellen Blutfluss sei^{14,72}. Moench *et al.* postulieren, dass eine insuffiziente Perfusion und eine Viskosität der Konservierungslösung potentielle Pathomechanismen für die Entwicklung von Gallenkomplikationen nach Lebertransplantationen durch Obstruktion der arteriellen Mikrozirkulation darstellen⁶⁰.

Die PNF-Rate von 14,9% bei Patienten mit einem arteriell hepatischen Fluss <100ml/min könnten einen Bias darstellen, da Patienten mit schlechteren Organen retransplantiert werden, oder versterben, bevor sie Gallenkomplikationen entwickeln.

In der Multivariatanalyse wurden neben der Organperfusion, die Art der Konservierungslösung, ein postoperativer Anstieg des Serumbilirubinspiegels von >20% und die Applikation von Epinephrin an Spender als Risikofaktoren für schlechteres Transplantatorganüberleben identifiziert. Auch andere Studien konnten den protektiven Effekt von UW vs. HTK für die Organfunktion herausarbeiten⁴. Da allerdings weitere Studien dies nicht bestätigen konnten, erscheint es unwahrscheinlich, dass die allgemeine Anwendung von HTK als Konservierungslösung in näherer Zukunft rückgängig ist^{23,64}. Nachdem ein Anstieg des Bilirubins auf größer als 20 % nach LTX sich als Risikofaktor für schlechtes Transplantatüberleben darstellte, ist dies ein ansprechender zusätzlicher Prognosefaktor während der postoperativen Nachbeobachtungsphase.

Allgemein akzeptierte und anerkannte Risikofaktoren wie Spenderalter, Kaltischämiezeit oder Organsteatosis^{4,77} stellen in der vorliegenden Studie keine signifikanten Parameter, die mit einem verschlechterten Organüberleben assoziiert sind dar. Die Analyse von 22089 Patienten mit LTX der ET Datenbank zeigten statistische Signifikanz für diese Parameter⁴. Die risk ratio für die meisten Parameter in der Untersuchung von Adam *et al.* war kleiner als 1,4, was für eine geringe klinische Relevanz in der Hinsicht der bestehenden Organknappheit darstellt. Nur für die Retransplantationsrate und die Transplantation aufgrund einer malignen Grundproblematik betrug diese mehr als 2,0.⁴ In der vorliegenden Dissertationsarbeit betrug die hazard risk ratio für die Retransplantation ähnliche Werte mit annähernd signifikanter Statistik (p=0,051). Die große Anzahl der eingeschlossenen Patienten bei Adam *et al.* könnte die statistische Differenz erklären. Im Gegensatz zu einzelnen Risikofaktoren besitzen ein hohes Spenderalter und die Kombination mit bestimmten Empfängerkriterien eine höhere klinische Relevanz⁶⁴. In dieser Hinsicht stellt der intraoperative arteriell hepatische Organblutfluss einen aussagekräftigen Parameter dar, der sowohl Spender-, als auch Empfängercharakteristika nach LTX miteinander kombiniert.

5.3 Grenzen der Studie

Nachdem auf archivierte und dokumentierte, prospektiv erhobene Daten zurückgegriffen wird, ist die Analyse retrospektiv. Die Auswahl der untersuchten Parameter und der Zeitpunkt der Arbeit sind begrenzt. Ob der systemische Blutdruck, oder die verabreichte Menge von Katecholamine an die Organempfänger Einfluss auf die lokale Perfusion der Leber besitzt konnte in dieser retrospektiven Arbeit nicht eruiert werden. Unter Berücksichtigung der Kriterien der Bundesärztekammer betrug der Anteil an Spenderorganen mit einem oder mehr erweiterten Spenderkriterien im Klinikum Grosshadern im Zeitraum 2007-2008 mehr als 45%.

5.4 Klinische Relevanz

Reperfusion der Leber nach langen Episoden einer Ischämie, wie sie während der Konservierung und Operation bei Lebertransplantation auftritt, resultiert in Endothelzelluntergang und Mikrozirkulationsstörungen, die zu hepatozelluläre Nekrose nach LTX führen^{52,105,111}. Da ein reduzierter arterieller Blutfluss nach Lebertransplantation zu verringertem Langzeitorganüberleben führt, könnte der intraoperativ gemessene Blutfluss als einfacher Prädiktor zur Identifizierung von Risikoorganen genutzt werden.

Durch möglicherweise verbesserbare chirurgische Techniken, könnte sich die lokale Durchblutungssituation nach Lebertransplantation steigern. Ferner sind einige viel versprechende therapeutische Ansätze verfügbar, die zu einer Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens führen könnten. So führt eine Konditionierung des Organspenders mit Methylprednisolon-i.v. zu einer Verringerung der Inflammation beim Spender und damit zu einem geringeren Ischämie-Reperfusionsschadens beiträgt⁴⁶. Auch die i.v. Applikation von Glutathion reduzierte den Ischämie-Reperfusionsschaden nach LTX⁸⁶. Ferner scheint Prostacyclin die Oxygenierung zu steigern und damit den Ischämie-Reperfusionsschaden nach LTX zu reduzieren⁶⁶. Das Immunsuppressivum Tacrolimus als Flushlösung vor Implantation der Transplantatleber reduziert die postoperativen Transaminasen⁹⁰. Vasoaktive Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO), die auf die sinusoidale Perfusion Einfluss nehmen, spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Leberphysiologie und Leberdurchblutung und scheinen das Leberparenchym vor einem Ischämie-Reperfusionsschaden zu schützen⁷⁹. Ob diese Substanzen, oder die Gabe von Katecholaminen (zum Heben des systemischen Blutdrucks)

bei Risikoorganen vertrauenswürdige Ansätze zur Verbesserung des Überlebens nach LTX darstellen, wird in zukünftigen Studien untersucht werden müssen.

Nachdem ein Anstieg des Bilirubins auf größer als 20 % nach LTX sich als Risikofaktor für schlechtes Transplantatüberleben darstellte, ist dies ein ansprechender zusätzlicher Prognosefaktor während der postoperativen Nachbeobachtungsphase.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Promotionsarbeit verfolgte das Ziel, den Einfluss der Leberdurchblutung (A. hepatica, V. portae) auf die initiale Organfunktion sowie den primären Leberzellschaden nach Lebertransplantation zu untersuchen. Des Weiteren sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen Organdurchblutung und Langzeitüberleben aufgedeckt werden.

Die Datengrundlage hierfür stellten die im Zeitraum von 1997 bis 2007 durchgeführten Lebertransplantationen am Klinikum Großhadern der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München dar. Die initiale Organfunktion wurde durch die Serum Billirubinspiegel und die Prothrombinzeit ermittelt. Der primäre Leberzellschaden wurde durch die Transaminasen GOT und GPT bestimmt. Ein mittlerer Nachbeobachtungszeitraum von 43 Monaten diente zur Eruiierung des Langzeitorganüberlebens.

Die in der univariaten Analyse untersuchten Risikofaktoren wie das Spenderalter, das Empfängeralter, Empfänger- und Spenderalter >60 a, Lebersteatosis >30%, die Indikation zur Transplantation (mal. vs. non-mal.), die Ischämiezeit, Transplantation bei Leberversagen, die Blutgruppenzugehörigkeit, Kaltischämiezeit >12 h oder die Geschlechterübereinstimmung besaßen keinen Einfluss auf das Organ, bzw. das Patientenüberleben nach Lebertransplantation.

Potentielle Risikofaktoren mit $p < 0,1$ der Univariateanalyse wurden der Multivariateanalyse zugeführt (Retransplantation, Bilirubinanstieg >20%, Art der Konservierungslösung, Adrenalingabe an den Spender, Blutfluss der A. hepatica <100 ml/min, Gesamtblutfluss der Leber). Zusätzlich zum arteriell hepatischen Blutfluss wurden die Retransplantation, die Art der Konservierungslösung, der Anstieg des Serumbilirubinspiegels >20 %, die Adrenalinapplikation und ein Gesamtblutfluss von kleiner als 1400 ml/min als unabhängige Risikofaktoren für ein verringertes Langzeitüberleben identifiziert. Da der arterielle Blutfluss mit der höchsten hazard ratio aller bestimmten prä- und intraoperativ gemessenen Risikofaktoren im Bezug auf das Organüberleben verbunden ist, wurde dieser Parameter in weiterführenden Analysen speziell aufgearbeitet.

Der portal-venöse Blutfluss hatte keinen Einfluss auf die Organfunktion und das Organüberleben. Der arterielle Blutfluss hingegen führt zu einem signifikanten Unterschied bei den Serumparametern der Transaminasen GOT und GPT. Ferner zeigten Transplantate mit reduziertem arteriellem Blutfluss (< 100 ml/min) ein signifikant schlechteres Organüberleben nach Lebertransplantation mit einem signifikant höheren Anteil einer Primären Nicht-Funktion. Ungeachtet dessen konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen

in Bezug auf unmittelbar postoperative und langfristige biliäre und vaskuläre Komplikationen nachgewiesen werden.

Der portal-venöse Blutfluss scheint für die Identifikation von Risikofaktoren von ungeordneter Bedeutung zu sein, da sich kein Einfluss dieses auf oben aufgeführten Parameter nachweisen ließ. Im Gegensatz dazu ist ein reduzierter arterieller Blutfluss ein signifikanter Prädiktor für die Identifikation primärer Nicht-Funktionsorganen. Dies geht mit einem signifikant reduzierten Gesamtorganüberleben einher. Zusammenfassend könnte im klinischen Alltag der intraoperativ gemessene arterielle Blutfluss als unabhängiger, einfach zu validierender Parameter zur Identifizierung von Risikoorganen herangezogen werden. Nachdem ein Anstieg des Bilirubins auf größer als 20 % nach LTX sich ebenso als Risikofaktor für schlechtes Transplantatüberleben darstellte, ist dies ein ansprechender zusätzlicher Prognosefaktor während der postoperativen Nachbeobachtungsphase.

Ob chirurgische Techniken, oder pharmakologische Maßnahmen zur Verbesserung der Organdurchblutung (z.B. Stickstoffmonoxid, Prostacyclin), oder Reduzierung des Ischämie-Reperfusionsschadens (*i.e.* Glutathion, Methylprednisolon, Tacrolimus) zu etablierten Therapieoptionen bei marginalen Spenderorganen nach Lebertransplantation und damit verbessertem Überleben führen, bleibt in zukünftigen Studien weiter zu validieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Consensus Conference on indications of liver transplantation. *Hepatology* 1984; 20:63-68.
2. www.eurotransplant.nl/files/statistics/yearly-statistics-2007.pdf 2008.
3. Abbasoglu O, Levy MF, Testa G, Obiekwe S, Brkic BS, Jennings LW, Goldstein RM, Husberg BS, Gonwa TA, Klintmalm GB. Does intraoperative hepatic artery flow predict arterial complications after liver transplantation? *Transplantation* 1998; 66:598-601.
4. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, O'Grady J, Pichlmayr R, Neuhaus P, Otte JB, Hoeckerstedt K, Bismuth H. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000; 356:621-627.
5. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno GE. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9:1231-1243.
6. Angele MK, Rentsch M, Hartl WH. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. *Am J Surg* 2008; 195:214-220.
7. Bao YM, Adam R, Samuel D, Castaing D, Bismuth H. Influence of high aminotransferase levels on rejection in liver transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26:259-260.
8. Bennett-Guerrero E, Feierman DE, Barclay GR, Parides MK, Sheiner PA, Mythen MG, Levine DM, Parker TS, Carroll SF, White ML, Winfree WJ. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative morbidity, poor graft function, and early rejection in 190 patients undergoing liver transplantation. *Arch Surg* 2001; 136:1177-1183.

9. Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps DA, Saliba F, Samuel D. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg* 1989; 76:722-724.
10. Blome B, Körner N, Venhaus S. Organspende und Transplantation in Deutschland. Jahresbericht DSO 2007 2008.
11. Brander L, Jakob SM, Knuesel R. Effects of low abdominal blood flow and dobutamine on blood flow distribution and on the hepatic buffer response in anaesthetized pigs. *Shock* 2006; 25:402-413.
12. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. Classification and regression trees. Chapman and Hall 1998.
13. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplant Proc* 1999; 31:2087-2090.
14. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ, . Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:517-524.
15. Carini R, Albano E. Recent insights on the mechanisms of liver preconditioning. *Gastroenterology* 2003; 125:1480-1491.
16. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, Pirsch JD, Stegall MD, Hoffmann R, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Retransplantation of the liver--a seven-year experience. *Transplantation* 1993; 55:1083-1087.
17. D'Ancona G, Parrinello M, Santise G. Intraoperative validation of a new system for invasive continuous cardiac output measurement. *Intensive Care Med* 2009; 35:943-947.

18. De Carlis L, Slim AO, Giacomoni A, DiBenedetto F, Pirotta V, Lauterio A, Sammartino C, Rondinara GF, Forti D. Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience. *Transplant Proc* 2001; 33:1411-1413.
19. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, Hannoun L, Parc R, Deriaz H, Lienhart A, Huguet C. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209:211-218.
20. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:986-993.
21. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Starzl TE, Marino IR. Hepatic Retransplantation--an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation* 1996; 61:1499-1505.
22. Drazan K, Shaked A, Olthoff KM, Imagawa D, Jurim O, Kiai K, Shackelton C, Busuttil R. Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT). *Am Surg* 1996; 62:237-240.
23. Feng L, Zhao N, Yao X, . Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systemic review. *Liver Transpl* 2007;1125-1136.
24. Fondevila C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury--a fresh look. *Exp Mol Pathol* 2003; 74:86-93.
25. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J, Rodes J. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:565-573.
26. Goto M, Kawano S, Yoshihara H, Takei Y, Hijioka T, Fukui H, Matsunaga T, Oshita M, Kashiwagi T, Fusamoto H, . Hepatic tissue oxygenation as a predictive indicator of ischemia-reperfusion liver injury. *Hepatology* 1992; 15:432-437.

27. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor BR, Blendis LM, Superina RA, Glynn MF, Langer B, . Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation* 1989; 48:447-453.
28. Gruenberger T, Steininger R, Sautner T, Mittlbock M, Muhlbacher F. Influence of donor criteria on postoperative graft function after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1994; 7 Suppl 1:S672-S674.
29. Gubernatis G, Pichlmayr R, Lamesch P, Grosse H, Bornscheuer A, Meyer HJ, Ringe B, Farle M, Bretschneider HJ. HTK-solution (Bretschneider) for human liver transplantation. First clinical experiences. *Langenbecks Arch Chir* 1990; 375:66-70.
30. Gulberg V, Haag K, Rossle M, Gerbes AL. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35:630-634.
31. Haller GW, Langrehr JM, Blumhardt G, Platz KP, Muller A, Bechstein WO, Bisson S, Jonas S, Lobeck H, Knoop M, . Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts. *Transplant Proc* 1995; 27:1192.
32. Henderson JM. Liver transplantation for portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:197-213.
33. Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ, Galloway JR, Dodson TF, Kutner MH. Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology* 1992; 16:715-718.
34. Henderson JM, Mackay GJ, Kutner MH, Noe B. Volumetric and functional liver blood flow are both increased in the human transplanted liver. *J Hepatol* 1993; 17:204-207.
35. Huguet C, Gavelli A, Chieco PA, Bona S, Harb J, Joseph JM, Jobard J, Gramaglia M, Lasserre M. Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? *Surgery* 1992; 111:251-259.

36. Jaeschke H. Mechanisms of Liver Injury.II.Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions. *Am j Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:G1083-G1088.
37. Jaeschke H, Smith CV, Mitchell JR. Reactive oxygen species during ischemia-reflow injury in isolated perfused rat liver. *J Clin Invest* 1988; 81:1240-1246.
38. Jakab F, Rath Z, Schmal F, Nagy P, Faller J. The interaction between hepatic arterial and portal venous blood flows; simultaneous measurement by transit time ultrasonic volume flowmetry. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:18-21.
39. Jakab F, Sugar I, Rath Z, Nagy P, Faller J. The afferent circulation of the transplanted liver during the recirculatory phase in dogs. *Acta Chir Hung* 1994; 34:69-78.
40. Kamiike W, Nakahara M, Nakao K, Koseki M, Nishida T, Kawashima Y, Watanabe F, Tagawa K. Correlation between cellular ATP level and bile excretion in the rat liver. *Transplantation* 1985; 39:50-55.
41. Karwinski W, Husoy AM, Farstad M, Soreide O. Sixty minutes of normothermic ischemia in the rat liver: correlation between adenine nucleotides and bile excretion. *J Surg Res* 1989; 46:99-103.
42. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, Marsh W, Madariaga V, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc* 2001; 33:1486-1487.
43. Kemmer N, Secic M, Zacharias V, Kaiser T, Neff GW. Long-term analysis of primary nonfunction in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39:1477-1480.
44. Kim YI, Kai T, Kawano K, Goto S, Kodama Y, Yasunaga F, Takeyama M, Akizuki S, Kamada N, Kobayashi M. Predictive value of liver tissue flow in assessment of the viability of liver grafts after extended preservation in pigs. *Transpl Int* 1992; 5 Suppl 1:S382-S387.

45. Klar E, Angelescu M, Zapletal C, Weiss G, Kraus T, Herfarth C. Prediction of primary graft failure by intraoperative quantification of liver perfusion. *Transplant Proc* 2001; 33:1370-1371.
46. Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008; 248:1042-1050.
47. Ku Y, Fukumoto T, Nishida T, Tominaga M, Maeda I, Kitagawa T, Takao S, Shiotani M, Tseng A, Kuroda Y, . Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59:1388-1392.
48. Laustsen J, Pedersen EM, Terp K. Validation of a new transit time ultrasound flowmeter in man. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:91-96.
49. Lautt WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Fed Proc* 1983; 42:1662-1666.
50. Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249:G549-G556.
51. Lehmann TG, Bunzendahl H, Langrehr JM, Neuhaus P. Arterial reconstruction in rat liver transplantation_development of a new tubing technique of the common hepatic artery. *Transpl Int* 2005; 18:56-64.
52. Lemasters JJ. V. Necroptosis and the mitochondrial permeability transition: shared pathways to necrosis and apoptosis. *Am J Physiol* 1999; 276:G1-G6.
53. Lemasters JJ, Bunzendahl H, Thurman RG. Reperfusion injury to donor livers stored for transplantation. *Liver Transpl Surg* 1995; 1:124-138.

54. Lerut J, Gertsch P, Luder P, Muller P, Haller B, Zimmermann A, Blumgart LH. [The University of Wisconsin-solution and elective human liver transplantation]. *Helv Chir Acta* 1990; 57:87-91.
55. Lin M, Crawford M, Fisher J, Hitos K, Verran D. Hepatic artery thrombosis and intraoperative hepatic artery flow rates in adult orthotopic liver transplantation. *ANZ J Surg* 2002; 72:798-800.
56. Lisik W, Gontarczyk G, Kosieradzki M, Lagiewska B, Pacholczyk M, Adadynski L, Kobryn A, Kwiatkowski A, Chmura A, Kahan B, Rowinski W. Intraoperative blood flow measurements in organ allografts can predict postoperative function. *Transplant Proc* 2007; 39:371-372.
57. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T, Fung JJ, Tzakis AG, Starzl TE. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1995; 22:1754-1762.
58. Markmann JF, Markmann JW, Desai NM, Baquerizo A, Singer J, Yersiz H, Holt C, Ghobrial RM, Farmer DG, Busuttil RW. Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 2003; 196:566-572.
59. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997; 276:60-66.
60. Moench C, Heimann A, Foltys D. Flow and pressure during liver preservation under ex situ and in situ perfusion with University of Wisconsin solution and histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. *Eur Surg Res* 2007; 39:175-181.
61. Molmenti EP, Levy MF, Molmenti H, Casey D, Fasola CG, Hamilton WM, Jung G, Marubashi S, Gogel BM, Goldstein RM, Gonwa TA, Klintmalm GB. Correlation between intraoperative blood flows and hepatic artery strictures in liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:160-163.
62. Mora NP, Husberg BS, Gonwa TA, Goldstein R, Klintmalm GB. The impact of the different severe infections on the outcome of liver transplantation. A study of 150 patients. *Transpl Int* 1992; 5 Suppl 1:S209-S210.

63. Mulligan D. Living donor liver transplantation and donor graft size: how small can we go to reduce risk to the donor and what is the cost to the recipient? *Liver Transpl* 2009; 15:1392-1394.
64. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, . Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006; 81:7-14.
65. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, Shi L, Ross AG. Analysis of Initial Poor Graft Function After Orthotopic Liver Transplantation: Experience of an Australian Single Liver Transplantation Center. *Transpl Proc* 2002; 34:1231-1235.
66. Neumann U, Kaisers U, Langrehr J. Administration of prostacyclin after liver transplantation: a placebo controlled randomized trial. *Clin Transplant* 2000; 14:70-74.
67. Oldhafer KJ, Schuttler W, Lang H, Spiegel HU, Hauss J, Pichlmayr R. [Analysis of liver hemodynamics in severe ischemia and reperfusion injury after liver transplantation]. *Zentralbl Chir* 1994; 119:317-321.
68. Olthoff KM. Molecular pathways of regeneration and repair after liver transplantation. *World J Surg* 2002; 26:831-837.
69. Oosterlee A. Annual Report 2005. Eurotransplant International Foundation 2006.
70. Pachter HL, Spencer FC, Hofstetter SR, Coppa GF. Experience with the finger fracture technique to achieve intra-hepatic hemostasis in 75 patients with severe injuries of the liver. *Ann Surg* 1983; 197:771-778.
71. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:487-496.
72. Pirenne J, Van GF, Coosemans W, . Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;-540.

73. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, Sasaki T, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-813.
74. 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.
75. Porte RJ, Ploeg RJ, Hansen B, van Bockel JH, Thorogood J, Persijn GG, Hermans J, Terpstra OT. 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.
76. Post S, Menger MD, Rentsch M, Gonzalez AP, Herfarth C, Messmer K. The impact of arterialization on hepatic microcirculation and leukocyte accumulation after liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1992; 54:789-794.
77. Pratschke S, Loehe F, Graeb C, Jauch KW, Angele MK. Usage of marginal organs for liver transplantation: a way around the critical organ shortage? *Zentralbl Chir* 2009; 134:107-112.
78. Puhl G, Schaser KD, Pust D, Kohler K, Vollmar B, Menger MD, Neuhaus P, Settmacher U. Initial hepatic microcirculation correlates with early graft function in human orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:555-563.
79. Ramalho FS, Fernandez-Monteiro I, Rosello-Catafau J, Peralta C. Hepatic microcirculatory failure. *Acta Cir Bras* 2006; 21 Suppl 1:48-53.
80. Rauen U, Erhard J, Kuhnhenrich P, Lange R, Moissidis M, Eigler FW, de Groot H. Nonparenchymal cell and hepatocellular injury to human liver grafts assessed by enzyme-release into the perfusate. *Langenbecks Arch Chir* 1994; 379:241-247.

81. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, Bengmark S, Neuhaus P. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5:125-130.
82. Reck T, Steinbauer F, Steinbauer M. Impact of arterialization on hepatic oxygen supply, tissue energy phosphates, and outcome after liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1996; 62:582-587.
83. Rosen HR, Martin P, Goss J, Donovan J, Melinek J, Rudich S, Imagawa DK, Kinkhabwala M, Seu P, Busuttil RW, Shackleton CR. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65:68-72.
84. Rull R, Garcia Valdecasas JC, Grande L. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2001; 14:134.
85. Sanchez-Bueno F, Acosta F, Ramirez P, Robles R, Rodriguez JM, Munitiz V, Rios A, Parrilla P. Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc* 2000; 32:2671-2672.
86. Schauer RJ, Kalmuk S, Gerbes A. Intravenous administration of glutathione protects parenchymal and non-parenchymal liver cells against reperfusion injury following rat liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004; 10:864-870.
87. Schleimer K, Stippel DL, Kasper HU, Tawadros S, Allwissner R, Gaudig C, Greiner T, Holscher AH, Beckurts KT. Portal hyperperfusion causes disturbance of microcirculation and increased rate of hepatocellular apoptosis: investigations in heterotopic rat liver transplantation with portal vein arterialization. *Transplant Proc* 2006; 38:725-729.
88. Selzner N, Rudiger H, Graf R, Clavien PA. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology* 2003; 125:917-936.
89. Shiffman ML, Brown RS, Jr., Olthoff KM, Everson G, Miller C, Siegler M, Hoofnagle JH. Living donor liver transplantation: summary of a conference at The National Institutes of Health. *Liver Transpl* 2002; 8:174-188.

90. St.Peter S, Post D, Rodriguez-Davalos M. Tacrolimus as a liver flush solution to ameliorate the effects of ischemia/reperfusion injury following liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:144-149.
91. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (1). *N Engl J Med* 1989; 321:1014-1022.
92. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver transplantation (2). *N Engl J Med* 1989; 321:1092-1099.
93. Stracke I. Organspende und Transplantation in Deutschland. *Jahresbericht DSO* 2005 2006.
94. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829-838.
95. Teramoto K, Bowers JL, Kruskal JB, Clouse ME. Hepatic microcirculatory changes after reperfusion in fatty and normal liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1993; 56:1076-1082.
96. Tian Y, Jochum W, Georgiev P, Moritz W, Graf R, Clavien PA. Kupffer cell-dependent TNF-alpha signaling mediates injury in the arterialized small-for-size liver transplantation in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:4598-4603.
97. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, Gutierrez J, Gerardo M, Molmenti E, Fung JJ. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:421-428.
98. 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; 9:131-147.

99. Trevisani FCACPvTDH. The use of donor fatty liver for liver transplantation: a challenge or a quagmire? *J of Hepatol* 1996; 24:114-121.
100. Troisi R, Cammu G, Militerno G, De Baerdemaeker L, Decruyenaere J, Hoste E, Smeets P, Colle I, Van Vlierberghe H, Petrovic M, Voet D, Mortier E, Hesse UJ, de Hemptinne B. Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Ann Surg* 2003; 237:429-436.
101. Troisi R, de Hemptinne B. Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver Transpl* 2003; 9:S36-S41.
102. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, Chinnakotla S, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl* 2007; 13:227-233.
103. Urakami H, Grisham MB. Divergent roles of superoxide and nitric oxide in reduced-size liver ischemia and reperfusion injury: Implications for partial liver transplantation. *Pathophysiology* 2006; 13:183-193.
104. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol* 1994; 145:1421-1431.
105. Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol* 1994; 145:1421-1431.
106. Vollmar B, Glasz J, Post S, Menger MD. Role of microcirculatory derangements in manifestation of portal triad cross-clamping-induced hepatic reperfusion injury. *J Surg Res* 1996; 60:49-54.
107. Walpoth BH, Mohadjer A, Gersbach P, Rogulenko R, Walpoth BN, Althaus U. Intraoperative internal mammary artery transit-time flow measurements: comparative

- evaluation of two surgical pedicle preparation techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:1064-1068.
108. Webber EM, Godowski PJ, Fausto N. In vivo response of hepatocytes to growth factors requires an initial priming stimulus. *Hepatology* 1994; 19:489-497.
 109. Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl* 2008; 14:73-80.
 110. Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, Mulligan DC, Spivey JR, Steers JL, Krom RA. Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:197-210.
 111. Yagnik GP, Takahashi Y, Tsoulfas G, Reid K, Murase N, Geller DA. Blockade of the L-arginine/NO synthase pathway worsens hepatic apoptosis and liver transplant preservation injury. *Hepatology* 2002; 36:573-581.
 112. Yanaga K, Lebeau G, Marsh JW, Gordon RD, Makowka L, Tzakis AG, Todo S, Stieber AC, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic artery reconstruction for hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Arch Surg* 1990; 125:628-631.
 113. Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl* 2003; 9:897-904.
 114. Zapletal C, Jahnke C, Mehrabi A. Quantification of liver perfusion by dynamic magnetic resonance imaging: experimental evaluation and clinical pilot study. *Liver Transpl* 2009; 15:700.
 115. Zheng S, Xu X, Liang T, Chen H, Wang W, Wu J. Biliary complications following early hepatic arterial insufficiency in liver transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2005; 85:1665-1669.

8. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater der Dissertationsarbeit PD Dr. Martin Angele (Chirurgische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern) für die geistigen und wissenschaftlichen Vorarbeiten und den damit verbundenen bildenden Konzepten, die ich im Rahmen meiner Dissertation verfolgen durfte. Er wies mir in selbstloser Weise die Richtung wissenschaftlichen Arbeitens und vor allem Denkens, deren Wert sich mir bis *dato*, in voller Tragweite abschließend noch gar nicht ermessen lässt. Dies ist bereits die zweite Dissertationsarbeit, die er mir ermöglichte. Danke, Martin!

Ich danke Dipl. Ing., Dipl. Wirtsch. Ing. Florian Scharf für seine Unterstützung und gemeinsamen Gänge in Sachen Illex, Esox und Word. Abschließend danke ich selbstverständlich und gerne meinen Eltern, die mir die Studiengänge und letztendlich auch diese Promotion überhaupt erst in selbstloser Manier ermöglichten und ermöglichen.

9. Tabellarischer Lebenslauf

Dr. med. **Stefan Mayr**, Westheimer Str. 34a, 86356 Neusäß, Deutschland.

Geburtstag: 11.05.1977, Augsburg, Deutschland
Eltern: Dr. med. dent. R. Mayr, und U.A. Mayr †
Geschwister: Dipl. Ing. Andreas Mayr
Familienstand: ledig, kinderlos
Konfession: keine

Ausbildung:

1983 – 1987: Grundschule Westheim, Neusäß, Deutschland
1987 – 1996: Justus-von-Liebig-Gymnasium, Neusäß, Deutschland
1996: Allgemeine Hochschulreife
1996 – 1997: Grundwehrdienst bei der Gebirgssanitätsstaffel (Kempten, Murnau, Würzburg; Tätigkeit: Arztschreiber)
2000: Ärztliche Vorprüfung an der Ludwig-Maximilian-Universität, München, Deutschland
2001: 1. Staatsexamen an der Ludwig-Maximilian-Universität, München, Deutschland
2003: 2. Staatsexamen an der Ludwig-Maximilian-Universität, München, Deutschland
2004: 3. Staatsexamen an der Ludwig-Maximilian-Universität, München, Deutschland
Approbation zum Arzt
2005: Student der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität, München, Deutschland
2006: Zahnärztliche Vorprüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
Promotion zum Dr. med. an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern. Thema: Einfluss von Testosteron auf pathophysiologische Veränderungen der Immunantwort nach Trauma und Blutverlust im Mausmodell

2009:

Staatsexamen an der Ludwig-Maximilian-Universität, München,
Deutschland.

Approbation zum Zahnarzt

Beginn der Facharztausbildung zum Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgen bei Dr. Dr. J. Czwink, Dr. Dr. B. Fleiner,
Dr. Dr. B. Scheibe und Dr. Dr. E. Stocker Augsburg

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

- Depressed T cell-derived IFN-gamma following trauma-hemorrhage: a potential mechanism for diminished APC responses.
Walz CR, Zedler S, Schneider CP, Mayr S, Loehe F, Bruns CJ, Faist E, Jauch KW, Angele MK.
Langenbecks Arch Surg. 2007 Mai;392(3):339-43
- Titanium-coated silicone is not effective for preventing graft infection.
Hernandez-Richter T, Wittmann B, Wittmann F, Loehe F, Rensch M, Mayr S, Jauch KW, Angele MK.
Zentralbl Cir. 2007 Feb;132(1):32-7
- Castration prevents suppression of MHC class II (Ia) expression on macrophages after trauma-hemorrhage.
Mayr S, Walz CR, Angele P, Hernandez-Richter T, Chaudry IH, Loehe F, Jauch KW, Angele MK.
J Appl Physiol. 2006 Aug;101(2):448-53
- L-arginine improves wound healing after trauma-hemorrhage by increasing collagen synthesis.
Wittmann F, Prix N, Mayr S, Angele P, Wichmann MW, van den Engel NK, Hernandez-Richter T, Chaudry IH, Jauch KW, Angele MK.
J Trauma. 2005 Jul;59(1):162-8
- Rifampicin and Triclosan but not silver is effective in preventing bacterial infection of vascular dacron graft material.
Hernandez-Richter T, Schardey HM, Wittmann F, Mayr S, Schmitt-Sody M, Blasenbren S, Heiss MM, Gabka C, Angele MK.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003 Nov;26(5):550-7

- Experimental examination concerning the efficacy of silver-coated Dacron prostheses in vascular graft infections following subcutaneous implantation in a standardized infection model.

Hernandez-Richter T, Wittmann F, Mayr S, Schmitt-Sody M, Blasenbreu S, Wichmann M, Heiss MM, Schardey HM, Angele MK.

Zentralbl Cir. 2003 Mar;128(3):244-9