

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

---

**Wirkung eines kontrollierten oder spontanen Verschlusses  
der Arteria hepatica auf die  
Leberfunktion**

---

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

vorgelegt von

Lisa Jäkel

aus Erfurt

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Diepolder
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. R. Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	01.03.2018



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1</b>	<b>Aufbau und Funktion der Leber .....</b>	<b>6</b>
1.1.1	Aufbau .....	6
1.1.1.1	Zentralvenenläppchen .....	7
1.1.1.2	Leberazinus .....	9
1.1.1.3	Portalvenenläppchen .....	10
1.1.2	Funktion und Folgen einer Funktionseinschränkung der Leber .....	10
<b>1.2</b>	<b>Arterielle Versorgung der Leber .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3</b>	<b>Leberfunktionsparameter und ihre Aussagekraft .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4</b>	<b>Pathologien der Leber .....</b>	<b>14</b>
1.4.1	Leberzirrhose .....	14
1.4.2	Autoimmunerkrankungen: Primär biliäre Zirrhose .....	17
1.4.3	Lebermalignome .....	18
1.4.3.1	Primäre Neoplasien .....	18
1.4.3.1.1	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) .....	18
1.4.3.1.2	Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) .....	19
1.4.3.2	Sekundäre Neoplasien .....	21
1.4.3.2.1	Lebermetastasen .....	21
1.4.4	Gefäßmalformationen und Blutungen der Lebergefäße .....	23
1.4.4.1	Pseudoaneurysma .....	23
1.4.4.2	Aneurysma verum .....	24
1.4.5	Verschluss der Arteria Hepatica .....	24
1.4.5.1	Leberarterienthrombose .....	24
1.4.5.2	Leberarterienstenose .....	24
1.4.5.3	Spontanverschluss .....	25
1.4.6	Ischämische Cholangitis .....	25
1.4.7	Leberabszess .....	26

<b>1.5</b>	<b>Therapieformen</b>	<b>26</b>
1.5.1	TACE	26
1.5.1.1	Definition	26
1.5.1.2	Verfahren	26
1.5.1.3	Indikationen	27
1.5.1.4	Kontraindikationen	27
1.5.1.5	Folgen	27
1.5.2	Coilverschluss	28
1.5.2.1	Definition	28
1.5.2.2	Verfahren	28
1.5.2.3	Indikationen	28
1.5.2.4	Folgen	29
1.5.3	Lebertransplantation	30
1.5.3.1	Entwicklung	30
1.5.3.2	Probleme/ Herausforderungen	30
1.5.3.3	Verfahren	32
1.5.3.3.1	Postmortale Spende	32
1.5.3.3.2	Lebendspende	32
1.5.3.3.3	Split-Lebertransplantation	32
1.5.3.4	Postoperative Komplikationen	33
<b>1.6</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>34</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>35</b>
<b>2.1</b>	<b>Material</b>	<b>35</b>
<b>2.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>35</b>
<b>2.3</b>	<b>Statistische Auswertung der Daten</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten, Geschlecht, Alter</b>	<b>38</b>
<b>3.2</b>	<b>Überlebenszeit der verstorbenen Patienten</b>	<b>39</b>

<b>3.3</b>	<b>Labor</b> .....	<b>40</b>
3.3.1	GOT und GPT .....	40
3.3.2	GOT und GPT im zeitlichen Verlauf um den Verschlusszeitpunkt.....	42
3.3.3	CRP .....	50
3.3.4	CRP und Überlebenszeit.....	51
<b>3.4</b>	<b>Leberabszesse</b> .....	<b>52</b>
3.4.1	CRP und Leberabszesse.....	53
3.4.2	Ausheilung der Leberabszesse.....	55
<b>3.5</b>	<b>Aszites</b> .....	<b>55</b>
3.5.1	Verhältnis vorher – nachher.....	56
<b>3.6</b>	<b>Zusammenhang zwischen Transaminasenanstieg und Zeit bis zur Normalisierung der Leberwerte</b> .....	<b>57</b>
<b>3.7</b>	<b>Transaminasenanstieg und Anzahl der Todesfälle</b> .....	<b>58</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>60</b>
4.1	Methodenkritik .....	60
4.2	Vergleich zur Literatur .....	62
4.3	Ausblick.....	72
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>90</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>93</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>95</b>

# 1 Einleitung

Die menschliche Leber übernimmt in unserem Körper essentielle Aufgaben wie Entgiftung, Produktion von Bluteiweißen, Abwehrstoffen und Galle (1). Sie wiegt zwischen 1-1,5 kg und macht 1,5-2,5% der fettfreien Masse des Körpers aus. Ihre duale Blutversorgung bezieht sie zum einen aus der Leberarterie, zum anderen aus der Pfortader. Hierbei übernimmt die Pfortader, die nährstoffreiches Blut aus Magen, Milz, Pankreas und Darm transportiert, etwa 80% der Blutversorgung. Die restlichen 20% sind sauerstoffreiches Blut aus der Leberarterie (2). Störungen der arteriellen Blutversorgung und ihre Folgen für den Patienten sind abhängig von verschiedenen Faktoren. Im Folgenden sollen daher zunächst der Aufbau der Leber, die Aussagekraft verschiedener Laborparameter, Leberpathologien und die wichtigsten arteriellen Verschlussgründe dargestellt werden.

## 1.1 Aufbau und Funktion der Leber

### 1.1.1 Aufbau

Um die Komplexität der größten Verdauungsdrüse des Körpers (3) nachvollziehen zu können, muss man sich zunächst Ihre Struktur vor Augen führen. Es existieren verschiedene Konzepte zur Gliederung des Leberparenchyms, welche jeweils unterschiedliche Strukturen in den Mittelpunkt der Funktionseinheit stellen: Zentralvenenläppchen, Leberazinus, und Portalvenenläppchen (4). Die zentralen und begrenzenden Strukturen der jeweiligen Funktionseinheiten sind in der folgenden Abbildung veranschaulicht.

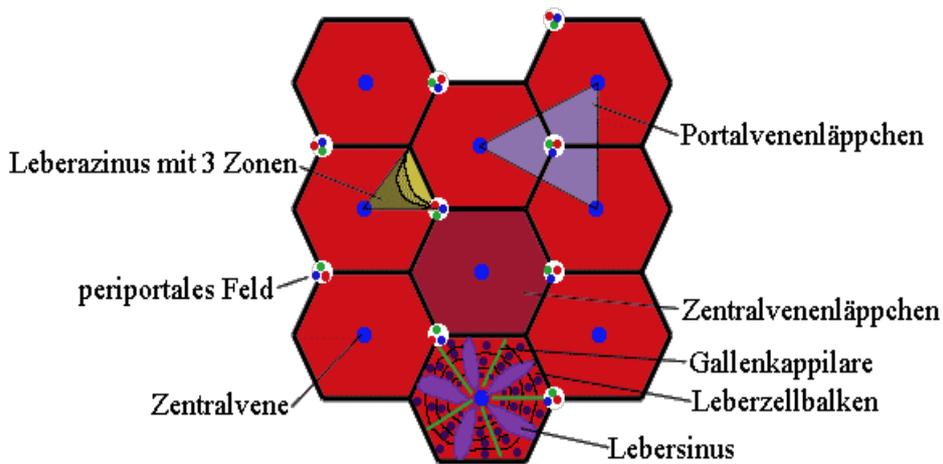


Abbildung 1: Feinstruktur der Leber (5)

### 1.1.1.1 Zentralvenenläppchen

Histologisch teilt sich die Leber in Lobuli (Zentralvenenläppchen), die im direkten Kontakt zueinander angeordnet sind. Innerhalb der Lobuli sind die Hepatozyten radiär zur Zentralvene epithelartig in Platten angeordnet (6). Zwischen den Leberläppchen finden sich die Periportalfelder, mit je einem Ast der Leberarterie (Ast der Arteria interlobularis), der Pfortader (Ast der Vena interlobularis) und einem Gallengang (Ductus biliferi interlobularis). Diese Anordnung nennt man auch Glisson-Trias (4). In der folgenden Abbildung ist die Struktur der Zentralvenenläppchen und der Glisson Trias veranschaulicht:

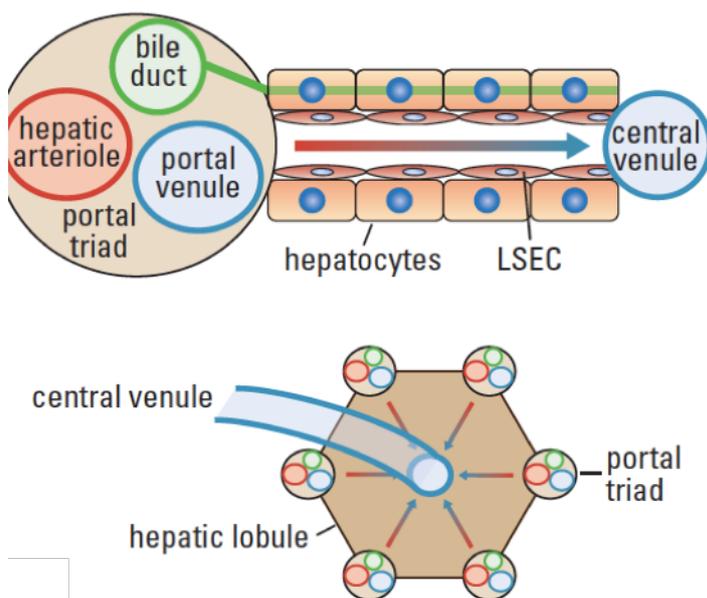


Abbildung 2: Zentralvenenläppchen und Glisson Trias (7)

Zwischen den Leberzellbalken verlaufen die Lebersinusioide. Sie sind erweiterte Kapillargefäße der Leber und verlaufen von der Peripherie zur Zentralvene (6). Die Sinusoide bestehen aus fenestrierten Endothelzellen, wodurch lediglich Plasma passieren kann. Dadurch gelangt das Plasma in direkten Kontakt mit den Hepatozyten im Bereich des sogenannten Disse-Raums. Hier kommt es zum Stoffaustausch zwischen Hepatozyten und Blut (4). Auch von den Hepatozyten synthetisierte Stoffe wie zum Beispiel Gerinnungsfaktoren können hier abgegeben werden. Im Disse-Raum kommen außerdem hepatische Sternzellen (HSC) vor. Sie enthalten Lipidtropfen und speichern Vitamin A. Zudem produzieren sie die intralobulären Bindegewebsfasern, zu deren verstärkter Bildung es zum Beispiel bei Leberzirrhose kommt (6). Abbildung Nummer 3 zeigt noch einmal die Feinstruktur der Sinusoide mit den fenestrierten Endothelzellen (SEC).

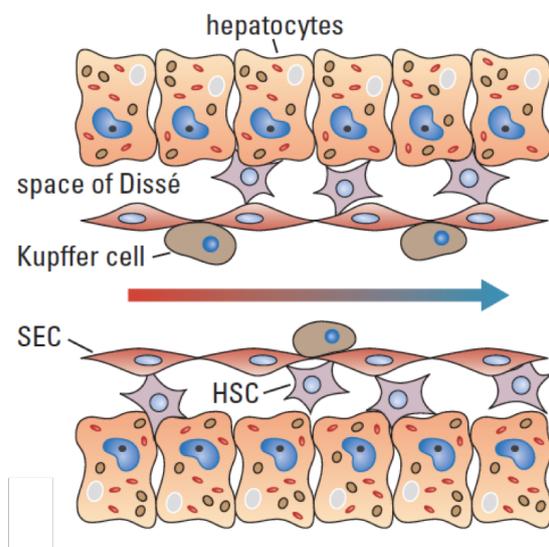


Abbildung 3: Struktur der Sinusoide (7)

Am apikalen Pol der Hepatozyten werden Gallebestandteile sezerniert. Über hepatozytäre Kanalikuli (Canaliculi biliferi) werden diese in das Gallengangssystem der Portalfelder abgeleitet. Die Gallekanälchen laufen also entgegengesetzt zum Blutfluss vom Zentrum des Zentralvenenlappchens zur Peripherie (8). Abbildung 4 zeigt eine schematische Darstellung der Gallekanälchen.

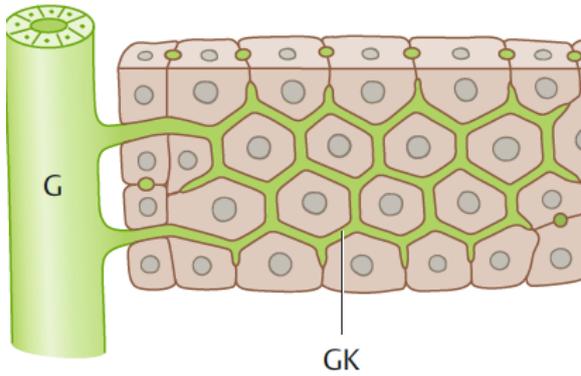


Abbildung 4: Gallekanälchen (4)

### 1.1.1.2 Leberazinus

Eine weitere funktionelle Einheit des Lebergewebes, der Leberazinus, trägt dem Aspekt der Durchblutung Rechnung. Seine Scheitelpunkte werden durch je zwei benachbarte Periportalfelder und die Vena centralis bestimmt. Die Leberazini können in drei Zonen mit kontinuierlich abnehmender Sauerstoffversorgung eingeteilt werden, wie in der folgenden Abbildung zu sehen ist:

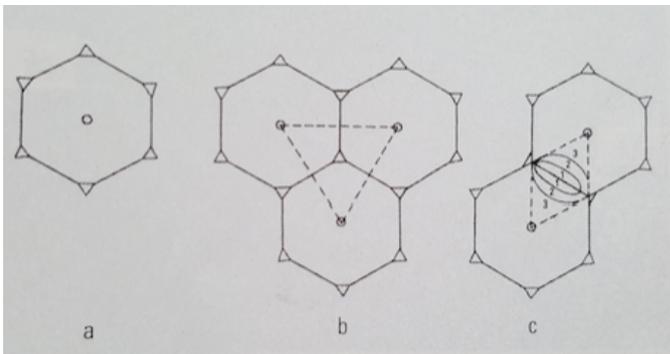


Abbildung 5: a: Zentralvenenläppchen b: portales Läppchen c: Leberazinus (9)

Jedes „klassische“ Leberläppchen wird von der Peripherie ausgehend mit sich verzweigenden Blutgefäßen versorgt. Daher werden die Zellen an der Peripherie der Leberläppchen (Zone 1 des Leberazinus) zuerst mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Dieser Blutstrom fließt zum Zentrum des Leberläppchens (Zone 3 des Leberazinus), der Zentralvene hin. Auf dem Weg dorthin ändert sich der chemische Gehalt der Blutgefäße durch Verbrauch und die Tätigkeit der Leberzellen (9).

### 1.1.1.3 Portalvenenläppchen

Das Portalläppchen ist die Zusammenfassung der Parenchymabschnitte, die von einem Ast der Glisson-Trias versorgt werden. Das Periportalfeld liegt hier also zentral und die 3 angrenzenden Zentralvenen bilden die Eckpunkte (3). Das Konzept des Portalvenenläppchens hat jedoch eher historische Bedeutung und findet in der Praxis kaum noch Anwendung (4).

## 1.1.2 Funktion und Folgen einer Funktionseinschränkung der Leber

Zunächst ist die zentrale Rolle der Leber im Energiestoffwechsel zu beachten. Leberzellen speichern Glykogen, bauen dies bei Bedarf (Hypoglykämie) ab, und setzen es in Form von Glukose ins Blut frei. Zudem synthetisieren Hepatozyten aus Aminosäuren und Laktat Glukose (Glukoneogenese). Die Leber bildet außerdem aus Fettsäuren Azetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat, welche bei länger andauernden Hungerperioden als Substrat für das Gehirn zur Energiegewinnung genutzt werden können (10).

Des Weiteren gewährleistet die Leber Abbau und Synthese von Aminosäuren, weshalb Störungen der Leberfunktion in erhöhten Aminosäure-Plasmakonzentrationen resultieren. Beim Abbau von Aminosäuren in Niere und Muskel, sowie bei der Degradation stickstoffhaltiger Substanzen und beim Glutaminabbau im Darm entsteht Ammoniak. Die hepatische Entgiftung des Ammoniaks erfolgt über Harnstoffsynthese. Eine reduzierte Harnstoffsynthese und portalvenöse Umgehungskreisläufe können also in einer Hyperammonämie und hepatischen Enzephalopathie resultieren (11).

Eine weitere Konsequenz von Leberfunktionsstörungen sind reduzierte Plasma-eiweißspiegel. Akut sind hierbei vor allem die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, IX, und X betroffen, Folge ist eine herabgesetzte Blutgerinnungsfähigkeit (12). Bei chronischen Störungen sind auch Proteine wie Albumin betroffen, aufgrund der langen Halbwertszeit von 18-20 Tagen kommt es allerdings erst zu einem Abfall der Serumkonzentration, wenn die Syntheseleistung über einen längeren

Zeitraum eingeschränkt ist (13). Albumin erzeugt 80 Prozent des kolloidosmotischen Drucks des Plasmas (12). Kommt es durch Albuminmangel zum Abfall des kolloidosmotischen Drucks führt dies schließlich zu Exsudationen ins Gewebe in Form von Ödemen, oder zu Exsudationen in die Körperhöhlen, in Form von Aszites (14). Zusätzlich entsteht ein Vitamin K Mangel durch reduzierte Fettresorption, was wiederum die Synthese von Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt. Proteinmangelzustände können zumeist über den Quickwert erfasst werden (11).

Zudem hat die Leber eine zentrale Rolle im Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. Daraus ergeben sich bei Lebererkrankungen qualitative und quantitative Veränderungen der Plasmalipide (11).

Bei Cholestase erreicht eine reduzierte Menge an Galle das Duodenum. Morphologisch resultiert eine hepatozytäre Akkumulation von Galle, klinisch eine Retention gallepflichtiger Substanzen im Serum, und funktionell ein reduzierter duktilärer Gallefluss. Bei der intrahepatischen Cholestase liegt die Läsion in der Leberzelle oder den intrahepatischen Gallengängen, während bei der extrahepatischen eine mechanische Obstruktion der größeren Gallengänge zugrunde liegt (11).

Bei Leberschädigung kann zudem die Aktivität der Biotransformationsenzyme eingeschränkt sein. Im Rahmen der Biotransformation wandelt die Leber körpereigene und körperfremde Stoffe, zum Beispiel durch Konjugation, in lösliche Substanzen um, welche dann mit der Galle und dem Urin ausgeschieden werden. Dies ist vor allem in Zusammenhang mit dem Abbau von bestimmten Pharmaka über die Leber relevant (10).

Alle diese vielfältigen sowie komplexen Funktionen der Leber und die schwerwiegenden Folgen eines Funktionsverlustes für den menschlichen Organismus machen deutlich, dass ein totales Leberversagen nicht mit dem Leben vereinbar ist (2).

## 1.2 Arterielle Versorgung der Leber

Die arterielle Blutversorgung der Leber stammt aus der Arteria hepatica propria, einer Fortsetzung der Arteria hepatica communis aus dem Truncus coeliacus. Sie zieht zusammen mit der Vena portae hepatis und dem Ductus choledochus im Ligamentum hepatoduodenale zur Leberpforte, wo sie einen Ramus dexter und sinister an die Leberlappen abgibt. Aus dem Ramus dexter entspringt ebenfalls die Arteria cystica, welche zuständig für die Blutversorgung der Gallenblase ist (15). Blut aus der Arteria hepatica und der Pfortader gelangt in das Periportalfeld, und wird von dort in die Lebersinusoiden geleitet. Dieses Mischblut fließt dann in Richtung Zentralvene, gibt auf dem Weg Sauerstoff ab und tauscht Nährstoffe mit den Hepatozyten aus. Über die Zentralvene wird das Blut der Vena cava inferior zugeleitet (3). Die folgende Abbildung zeigt die Arteria hepatica propria im Rahmen einer angiografischen Intervention.



Abbildung 6: Blutversorgung der Leber über die Arteria hepatica propria (aus dem Institut für klinische Radiologie der LMU München)

## 1.3 Leberfunktionsparameter und ihre Aussagekraft

Um die Leberfunktion zu überprüfen, kann man sich verschiedener Methoden bedienen. Die Konzentrationsbestimmung von Leberenzymen im Serum ist eine

davon. Es wird angenommen, dass diese Enzyme aus geschädigten Leberzellen ins Serum freigesetzt werden, und so aus der Konzentrationsbestimmung Rückschlüsse auf einen Leberzellschaden gezogen werden können. Dabei sind die Transaminasen (GOT und GPT) die aussagekräftigsten Laborparameter für die Diagnostik einer akuten hepatozellulären Erkrankung (2). GOT und GPT sind beide im Zytosol der Leber vorhanden. GOT findet sich außerdem in den Mitochondrien der Leber sowie in Herz, Skelettmuskel und Erythrozyten. Aus diesem Grund wird die GPT auch als das spezifischere Enzym für Leberzellschaden angesehen (16,17). Hierbei ist jedoch zu beachten ist, dass auch die GPT in niedrigen Konzentrationen in anderen Geweben als der Leber zu finden ist, zum Beispiel in der Niere und zu sehr geringen Anteilen auch in Herz und Skelettmuskel (18), und so ein GPT Anstieg nicht nur bei Leberschäden zu beobachten ist (16). GOT und GPT sind für gewöhnlich korreliert, ein Anstieg des einen Enzyms würde also mit dem Anstieg des anderen einhergehen (17).

Bei einem akuten Leberschaden wird zunächst die GOT schnell ansteigen, und höhere Werte als die GPT erreichen. Grund hierfür ist die höhere Aktivität der GOT in den Hepatozyten. Innerhalb von 24-48 Stunden, bei persistierendem Leberschaden, wird die GPT höhere Werte als die GOT erreichen, aufgrund ihrer längeren Plasmahalbwertszeit (18). Isolierte Erhöhungen der GOT haben ihren Ursprung meist außerhalb der Leber, speziell in nicht-Leberzellen die Mitochondrien enthalten, und sind daher eher ein Indikator für Rhabdomyolyse (19). Die Korrelation zwischen der Höhe der Serumtransaminasen und dem Ausmaß des Leberschadens ist jedoch gering. Die Transaminasenerhöhung hat also keine prognostische Bedeutung für eine akute hepatozelluläre Erkrankung (2).

In der untenstehenden Tabelle Nummer 1 sind die Normalwerte für die Transaminasen aufgelistet.

Parameter	Normalwert nach IFCC mit Pyp
GOT	Männer: <59 U/l Frauen: <35 U/l
GPT	Männer: <50 U/l

	Frauen: <35 U/l
--	-----------------

**Tabelle 1: Normalwerte GOT/GPT (20)**

Neben den Enzymen, die auf einen Leberzellschaden hinweisen, können andere, wie die  $\gamma$ -GT und die Alkalische Phosphatase eine vorliegende Cholestase anzeigen. Dabei ist jedoch die  $\gamma$ -GT weniger spezifisch als die Alkalische Phosphatase (2).

Ein weiterer wichtiger Parameter der ebenfalls in unsere Analyse eingeschlossen wurde ist das CRP. Das C-reaktive-Protein ist ein Akute-Phase-Protein, welches an der Elimination nekrotischer Zellen und körpereigener toxischer Substanzen aus geschädigten Geweben beteiligt ist. Es kann bei akuten Entzündungen bis zu 1000-fach ansteigen, während es bei chronischen Prozessen eher einen moderaten Anstieg zeigt oder auch im Normbereich liegen kann (21). So ist zum Beispiel bei einer Cholangitis ein Anstieg des CRP zu erwarten (22).

## **1.4 Pathologien der Leber**

Es gibt eine Vielzahl von pathologischen Veränderungen der Leber die an dieser Stelle beschrieben werden könnten, im Folgenden soll aber nur auf einige Beispiele die insbesondere im Hinblick auf die Grunderkrankungen unseres Patientenkollektivs relevant sind eingegangen werden.

### **1.4.1 Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose ist der Endzustand eines chronisch progredienten Entzündungsprozesses (23). Abgestorbenes Lebergewebe wird durch Bindegewebe ersetzt, das verbleibende Leberparenchym vernarbt und wird knotig umgebaut (24). Das Ergebnis des knotigen Umbaus sind sogenannte Regeneratknoten, anhand deren Größe man klein- und großknotige Zirrhosen unterscheidet. Großknotige Zirrhosen findet man vor allem bei Stoffwechselstörungen und toxischen Leberschädigungen während kleinknotige Zirrhosen häufig biliär bedingt sind. Eine Mischung aus großen und kleinen Regeneratknoten findet man bei den posthepatitischen Zirrhosen (25).

Vorherrschende Ätiologie der Zirrhose in der westlichen Welt ist Alkoholkonsum (24), gefolgt von der Virushepatitis als zweitwichtigste Ursache (25). Eine Reihe weiterer Auslöser für die Entstehung einer Leberzirrhose und ihre Häufigkeit sind in der untenstehenden Tabelle Nummer 2 aufgeführt.

Tab. 15.2

Ätiopathogenese der Leberzirrhose	
Ursache	Häufigkeit
<b>toxisch bedingte Leberzirrhose</b>	
Alkohol	60–70 %
Medikamente (Methotrexat, Isoniazid u. a.), Toxine (Tetrachlormethan, evtl. Gift des Knollenblätterpilzes)	
<b>autoimmunologisch bedingte Leberzirrhose</b>	
Autoimmunhepatitis (3 Typen)	
primäre biliäre Zirrhose (PBC) AMA	5 %
primär sklerosierende Cholangitis (PSC) pANCA	5 %
<b>metabolisch bedingte und kongenitale Leberzirrhose</b>	
Fruktoseintoleranz	
NASH	
Hämochromatose	5 %
Morbus Wilson	
Galaktosämie	
Mukoviszidose	
kongenitale Leberfibrose	
α-Antitrypsinmangel	
Glykogenspeicherkrankheit progressive familiäre Cholestase	
<b>infektiös bedingte Leberzirrhose</b>	
chronische Virushepatitis (HBV, HBC u. a.)	10 %
Tropenkrankheiten	
<b>zirkulatorisch bedingte Leberzirrhose</b>	
Stauungzirrhose	
Budd-Chiari-Syndrom	
<b>Leberzirrhose infolge einer Gallenwegs-obstruktion</b>	
Atresie der Gallengänge	
Obstruktion durch einen Gallenstein	
<b>kryptogene Leberzirrhose</b>	10-15 %
eine auslösende Ursache wird vermutet, kann aber nicht nachgewiesen werden	

Tabelle 2: Ätiopathogenese der Leberzirrhose (25)

Die Funktionsstörung der Leber kann sich durch eine Reihe von Ausfällen bemerkbar machen. Klinisch wichtig ist vor allem die Unterscheidung zwischen kompensierter und dekomensierter Zirrhose. Ein wichtiges Zeichen für eine dekomensierte Zirrhose ist die portale Hypertension, welche die Entstehung von Aszites und Ösophagusvarizen nach sich zieht (26). Weitere Folgen der Zirrhose sind zum Beispiel die Entstehung eines Ikterus, endokrine Störungen, eine hepatische Enzephalopathie und ein hepatorenales Syndrom, welches sogar in einer Dialysepflicht enden kann (25). Die Einteilung der Leberzirrhose erfolgt anhand der Child-Pugh-Klassifikation. Hierbei wird die Leberzirrhose anhand des Schweregrades unterschiedlicher Symptome in 3 Stadien (Child A, B,

C) eingeteilt (27,28,29). Die Symptome, welche in die Klassifikation einfließen und ihre Punktwerte sind in der folgenden Tabelle Nummer 3 zu sehen.

	1 Pkt.	2 Pkt.	3 Pkt.
Bilirubin [ $\mu\text{M}$ ]	< 35	35 - 50	> 50
Albumin [mg/dl]	> 35	28 - 35	< 28
Quick [%]	> 75	50 - 75	< 50
Ascites	keiner	wenig	stark
hepat. Enzephal.	keine	I° / II°	III° / IV°

**Tabelle 3: Child Pugh Score (30)**

Child A entspricht einem Punktwert zwischen 5-6, Child B 7-9, Child C 10-15 (27).

Die Therapie der Leberzirrhose ist aufgrund der Vielfalt ihrer Entstehungsmöglichkeiten abhängig von der Ätiologie und den Komplikationen. Die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit stellt die Lebertransplantation in bestimmten Fällen dar. Die Fibrose und Zirrhose der Leber ist aktuell die häufigste ICD-10 Hauptdiagnose bei potentiellen Transplantatpatienten, wie die folgende Tabelle Nummer 4 aus dem Jahr 2015 veranschaulicht.

## Indikationen für eine Lebertransplantation

DIE HÄUFIGSTEN ICD-10 HAUPTDIAGNOSEN (BEI NEUANMELDUNG) n=1.308

K74	<b>Fibrose und Zirrhose der Leber</b>	349
K70	<b>Alkoholische Leberkrankheit</b>	302
C22	<b>Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge</b>	220
K72	<b>Leberversagen, anderenorts nicht klassifiziert</b>	130
K83	<b>Sonstige Krankheiten der Gallenwege</b>	114
Q44	<b>Angeborene Fehlbildungen der Gallenblase, der Gallengänge u. der Leber</b>	74
K76	<b>Sonstige Krankheiten der Leber</b>	39
E88	<b>Sonstige Stoffwechselstörungen</b>	22
E83	<b>Störungen des Mineralstoffwechsels</b>	17
I82	<b>Sonstige venöse Embolie und Thrombose</b>	15
		<b>1.282</b>
Bei einem Patienten sind mehrere Diagnosen möglich. Insgesamt: 19 Hauptdiagnosen bei 1.308 Fällen		
Quelle: Eurotransplant		DSO 98

**Tabelle 4: Indikationen für eine Lebertransplantation (31)**

### 1.4.2 Autoimmunerkrankungen: Primär biliäre Zirrhose

Die primär biliäre Zirrhose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der kleinen und mittleren Gallenwege und tritt besonders im mittleren Lebensalter auf. Mit einer Prävalenz von ca. 50- 150 Fällen pro 1 Million Einwohner ist sie eine seltene Erkrankung (23). Frauen sind mit einem Verhältnis von 10:1 weit häufiger betroffen als Männer (24). Die Ursache der primär biliären Zirrhose ist unbekannt, vermutlich spielen Autoimmunprozesse eine wichtige Rolle (32). In späten Stadien der PBC zeigen sich Zeichen einer Leberzirrhose und portalen Hypertension, initial wird sie zunächst durch einen ausgeprägten Pruritus, Müdigkeit und Oberbauchschmerz klinisch apparent. Auch Xanthelasmen, Hyperpigmentationen und Hepatosplenomegalie gehören zum klinischen Bild (23). Die Therapie der Wahl ist Urodesoxycholsäure, in fortgeschrittenen Stadien sollte die Indikation zur Lebertransplantation gestellt werden (32).

## 1.4.3 Lebermalignome

### 1.4.3.1 Primäre Neoplasien

#### 1.4.3.1.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Für das hepatozelluläre Karzinom sind eine Reihe von Risikofaktoren bekannt. Dabei spielt eine bestehende Leberzirrhose wohl die tragende Rolle (33), insbesondere wenn zudem eine chronisch aktive Hepatitis B oder C vorliegt (34). Chronischer Alkoholismus (24), eine bestehende Hämochromatose, Aflatoxine und eine Fettleber sind weitere Faktoren (32). Unklar ist, ob die Zirrhose an sich den Prädispositionsfaktor darstellt oder die zugrundeliegende Ursache der Zirrhose der karzinogene Faktor ist (35). Die folgende Tabelle Nummer 5 zeigt die Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC.

Tab. 17.32 Risikofaktor für ein HCC	
Pathologie	Chronische Lebererkrankung, Leberzirrhose, neonatale Hepatitis
Infektiöse Ursachen	Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-D-Virus
Ernährungsgewohnheiten	Chronischer Alkoholmissbrauch, Aflatoxin B <sub>1</sub> , Eisenüberladung, Diabetes mellitus, nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)
Genetische Faktoren	Hereditäre Hämochromatose, $\alpha_1$ -Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, Porphyria cutanea tarda (chronische hepatische Porphyrie), hereditäre Tyrosinämie
Hormonelle Faktoren	Orale Kontrazeptiva, anabole Steroide
Sonstige	Nikotinkonsum, Vinylchlorid, anorganische Arsenverbindungen, Thorotrastexposition, Alter > 50 Jahre, männliches Geschlecht

Tabelle 5: Risikofaktoren für ein HCC (36)

In der Diagnostik kann als Tumormarker AFP herangezogen werden, in der Ultraschalluntersuchung findet sich zudem eine typische Hypervaskularisierung der Raumforderung sowie eine Thrombosierung von portalvenösen Gefäßen.

Der Therapieansatz beim hepatozellulären Karzinom richtet sich nach der lokalen Resektabilität des Tumors, funktionellen Kriterien, Behandlungsmöglichkeiten eines eventuellen extrahepatischen Tumorwachstums und der allgemeinen Operabilität (37). Die operativen Möglichkeiten reichen von einer Leberteilresek-

tion bis hin zur Lebertransplantation (32). Hierbei profitieren Patienten mit normaler Leberfunktion und mit einem potentiell resektablem HCC von einer Resektion, während HCC- Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und damit verbundenen Leberfunktionsstörungen keinen Vorteil von einer alleinigen Resektion haben und die Lebertransplantation eine bessere Heilungsaussicht für sie bietet, insbesondere in Bezug auf mögliche Rezidive (38). Bei diesen Patienten dienen die Milan-Kriterien einer Prognoseeinschätzung, beziehungsweise beantworten die Frage nach dem Nutzen einer Transplantation im Hinblick auf die Erfolgsaussichten (39, 40). Die einzelnen Bestandteile der Milan Kriterien sind in der folgenden Tabelle beschrieben.

Milan Kriterien:

Ein Herd kleiner als 5 cm
Maximal 3 Herde bis zu 3 cm
Keine extrahepatische Manifestation
Keine vaskuläre Invasion

**Tabelle 6: Milan Kriterien (41)**

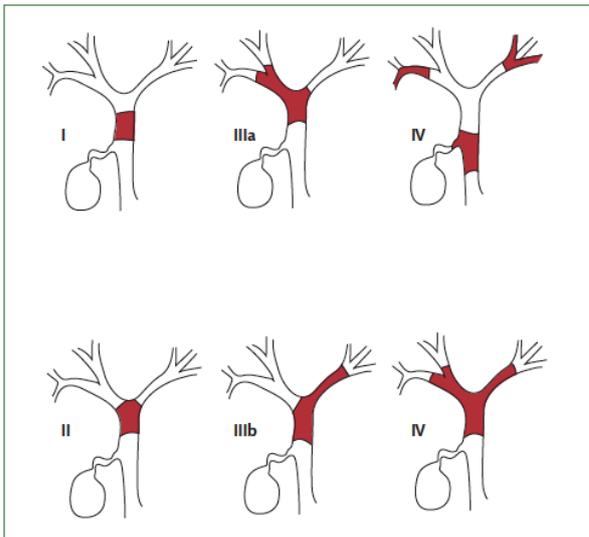
Vor Lebertransplantation können lokalablativ Verfahren als sogenanntes „Bridging to LTX“ oder zum „Down-staging“ zur Erfüllung der Milan Kriterien angewandt werden (37). Durch eine veränderte Vaskularisierung des Tumorgebietes kann so zum Beispiel bei der TACE durch den Einsatz von Lipiodol Ischämie und Nekrose im gewünschten Areal erreicht werden. Auf den genauen Mechanismus des Verfahrens wird im Weiteren noch eingegangen.

**1.4.3.1.2 Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)**

Cholangiozelluläre Karzinome sind zu über 90 Prozent Adenokarzinome (42) und können auf dem Boden bestimmter Risikoerkrankungen wie zum Beispiel Choledochuszysten, Choledochussteinen, einer primär sklerosierenden Cholan-

gitis oder parasitären Erkrankungen der Gallenwege entstehen (43). Die chronischen Entzündungsprozesse und Irritationen die mit diesen Erkrankungen einhergehen tragen zur Karzinogenese bei (44).

Wie sich ein CCC klinisch darstellt, hängt stark von der Lokalisation des Tumors ab. Der Klatskintumor ist mit 60-70 Prozent besonders häufig (45) und findet sich an der Hepatikusgabel. Klatskintumore können je nach Ausmaß der Gallengangsbeteiligung nach Bismuth in 4 Typen eingeteilt werden (46), dies ist auch in der folgenden Abbildung Nummer 7 dargestellt.



**Abbildung 7: Bismuth Klassifikation der Klatskintumore (44)**

Wie hier veranschaulicht ist, werden Tumoren im Bereich der Hepatikusgabel oder im Bereich des distalen Ductus hepaticus communis klinisch vor allem durch Symptome der biliären Obstruktion auffällig werden, und sich zum Beispiel mit Ikterus, entfärbtem Stuhl, dunklem Urin und Juckreiz präsentieren (47). Die einzige kurative Therapieoption für Patienten mit CCC ist eine ausgedehnte Operation mit der Entfernung der betroffenen Lebersegmente beim intrahepatischen CCC, oder der Entfernung der extrahepatischen Gallengänge, der Gallenblase, einer Lymphadenektomie sowie Hepaticojejunostomie beim Klatskintumor. Je nach Ausdehnung kann dabei auch die Entfernung des rechten oder linken Leberlappens nötig werden (48). Palliative Therapiemöglichkeiten sind zum Beispiel die endoskopische Stent-Therapie (um der obstruktiven Symptomatik entgegenzuwirken), Radiofrequenzablation oder systemische Therapie

mit Gemcitabin und Cisplatin (43). Für Patienten mit nicht operablem intrahepatischen CCC bietet die TACE eine gute palliative Therapiemöglichkeit, durch die bei bestimmten Patienten auch eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden kann (49).

### 1.4.3.2 Sekundäre Neoplasien

#### 1.4.3.2.1 Lebermetastasen

Metastasen sind die häufigsten malignen Raumforderungen der Leber. Aufgrund ihrer Filterfunktion im menschlichen Körper und dem damit einhergehenden portalvenösen Abfluss aus dem Gastrointestinaltrakt über die Leber stellt sie das häufigste Ziel für Karzinometastasen dar (50). Bedeutend ist in diesem Zusammenhang aufgrund seiner besonders häufigen Metastasierung in die Leber vor allem das kolorektale Karzinom. In Deutschland ist es die zweithäufigste Krebserkrankung bei Mann und Frau (36). Weitere Ursprungsorte für Metastasen sind Pankreas, Magen, Mamma oder auch die Lunge. Die folgende Tabelle Nummer 7 zeigt die Häufigkeit der Lebermetastasierung verschiedener Primärtumoren.

**Lebermetastasen im ausgewählten Biopsiematerial des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg in den Jahren 1998 und 1999. Angaben zum Primärtumor**

Primärtumor	Fallzahl
Kolorektal	85
Pankreas	31
Magen	18
Mamma	18
Bronchopulmonal	11
Gallenblase/Gallenwege	9
Prostata	7
Ösophagus	5
Niere/Urothel	5
Dünndarm	4
Oropharyngeal	1
Haut	1
Sarkome/Melanome	12
Unbekannter Primärtumor	32

Tabelle 7: Lokalisation des Primärtumors bei Lebermetastasen (51)

Therapeutisches Mittel der Wahl, falls möglich, stellt die Resektion der Metastasen dar. Ziel ist hierbei eine R0- Resektion. Außerdem sollte nach der Resektion genügend Restgewebe erhalten sein um die Leberfunktion aufrecht erhalten zu können. Je nach Resektabilität können daher die folgenden Stadien unterschieden werden (52):

Stadium 4a	Einfach resezierbare Metastasen
Stadium 4b	resektable Metastasen
Stadium 4c	Metastasen die durch Downstaging resektabel werden
Stadium 4d	Metastasen die wahrscheinlich nicht resektabel werden
Stadium 5 a/b	Extrahepatische Tumormanifestationen

**Tabelle 8: Stadieneinteilung der Lebermetastasen nach Resektabilität**

Als Kontraindikation für eine Operation gelten extrahepatische Manifestationen, ein Metastasenbefall von mehr als 70 Prozent der Leber, allgemeine Inoperabilität, sowie ein Tumorbefall aller 3 Lebervenen (52).

Irresektable Lebermetastasen können durch transarterielle- oder thermoablationsverfahren therapiert werden. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die verschiedenen Verfahren, auf die später noch genauer eingegangen werden soll:

Thermoablationsverfahren	Transarterielle Therapieverfahren
Radiofrequenzablation (RFA)	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)
Mikrowellenablation (MWA)	Hepatische arterielle Infusion (HAI)
Laserablation (LITT)	Chemoembolisation mit Mikrosphären (DEBs)
	Transarterielle Embolisation (TAE)
	Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Tabelle 9: Therapieverfahren bei irresektablen Lebermetastasen (52)

## 1.4.4 Gefäßmalformationen und Blutungen der Lebergefäße

### 1.4.4.1 Pseudoaneurysma

Das Pseudoaneurysma der Arteria hepatica entsteht nach Gefäßwandverletzung, wobei es zu einer Leckage von Blut aus dem Gefäß kommt. Es bildet sich im Verlauf ein Hämatom aus, durch welches der Blutfluss zurückgehalten wird (53). Ursache für die Gefäßwandverletzung sind unter anderem iatrogene Komplikationen nach diagnostischen oder therapeutischen Interventionen (54, 55). So kann es zum Beispiel nach Leberbiopsie oder PTCD, aber auch nach Unfalltrauma zur Ausbildung von arterioportalen Pseudoaneurysmen kommen (56). Ebenfalls nach laparoskopischer Cholezystektomie ist das Pseudoaneurysma der Arteria hepatica zwar eine seltene, aber ernst zu nehmende Komplikation (57). In bis zu 45 Prozent der Fälle ist mit Ruptur und starker Blutung zu rechnen, die Mortalität beträgt in diesem Fall rund 80 Prozent (56, 58). Therapie der Wahl für Pseudoaneurysmen der Leberarterie ist die Coilembolisation (59,60), aber auch das Einbringen von intravaskulären Stents ist eine Option (61, 62, 63).

#### **1.4.4.2 Aneurysma verum**

Eine weitere Ursache für Leberblutungen stellen wahre Aneurysmata der A. hepatica dar. Wahre Aneurysmata sind Aussackungen aller 3 Schichten der Gefäßwand. Ihre Entstehung wird durch Arteriosklerose, zystische Medianekrose und Vaskulitis begünstigt (64). Auch hereditäre Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Osler können zur Entstehung eines solchen Aneurysmas führen (56). Die Symptome eines Leberarterienaneurysmas sind in Form der Quincke Trias zu beschreiben. Diese umfasst den Symptomenkomplex aus epigastrischem Schmerz, Hämobilie und Ikterus (56). Mögliche Therapieoptionen sind operative Maßnahmen oder endovaskuläre Eingriffe wie Embolisation oder Stenting (65).

### **1.4.5 Verschluss der Arteria Hepatica**

Zu unterscheiden sind hier Leberarterienthrombose, Leberarterienstenose und der Spontanverschluss der Arteria hepatica.

Klinisch kann sich ein Leberarterienverschluss durch erhöhte Leberwerte im Labor und durch hepatische Infarkte, welche im CT sichtbar sind, darstellen (66, 67).

#### **1.4.5.1 Leberarterienthrombose**

Verschlüsse der Arteria hepatica können im Rahmen einer Thrombose zum Beispiel als Komplikation nach einer Lebertransplantation vorkommen (68,69,70). Risikofaktoren für die Entstehung einer solchen Thrombose sind unter anderem anatomische Alterationen der Leberarterie des Transplantatempfängers (71), enge Gefäße in der Spenderleber oder eine lange kalte Ischämiezeit (72).

#### **1.4.5.2 Leberarterienstenose**

Eine weitere Ursache für einen Verschluss der Arteria hepatica ist die Leberarterienstenose. Sie ist ebenfalls eine Komplikation nach Transplantation, jedoch anders als die Thrombose meist an der chirurgischen Anastomose lokalisiert.

Auslöser sind zum Beispiel Klemmschäden, Gefäßkinking, Fibrose oder Ödeme (58).

#### **1.4.5.3 Spontanverschluss**

Spontanverschlüsse der Leberarterie sind sehr selten und in der Literatur wenig beschrieben. Vorwiegend finden sich Spontanverschlüsse bei Patienten die an Krebs leiden, wohl begünstigt durch Hyperkoagulabilität und Chemotherapie (66, 73).

#### **1.4.6 Ischämische Cholangitis**

Die mikrovaskuläre Versorgung der Gallengänge entspringt einem komplexen Gefäßnetzwerk, dem peribiliärem Plexus, welcher aus der Arteria hepatica stammt (74, 75, 76, 77). Im Gegensatz zu den Hepatozyten besitzen die Cholangiozyten jedoch keine doppelte Blutversorgung sondern werden ausschließlich über die Arteria hepatica gespeist (78). Daher sind Cholangiozyten empfindlicher gegenüber arterieller Ischämie als Hepatozyten (78). Ein Verschluss der Leberarterie kann daher unter Umständen zu schweren Gallengangschäden führen, welche unter dem Begriff der ischämischen Cholangitis zusammengefasst werden (79). Mögliche Folgen der Ischämie sind unter anderem biliäre Leckagen und Infarkte (80), Nekrosen und Stenosen der Gallengänge (81, 82), sowie Gallengangsfibrose und Biliomentstehung (83). Nekrosen und Biliome entstehen vorwiegend durch einen abrupten, kompletten Abbruch der arteriellen Blutversorgung, zum Beispiel bei Transplantatpatienten mit Leberarterienverschluss. Fibröse Stenosen hingegen entwickeln sich langsam progressiv zum Beispiel durch eine mehrfache intraarterielle Chemotherapie (83). Typischerweise manifestiert sich die ischämische Cholangitis mit segmentalen Stenosen und Cholangiektasien und dem daraus resultierenden eingeschränkten Gallenfluss (79). Ein ischämischer Gallengangschaden scheint auch bei der Entstehung von Leberabszessen eine Rolle zu spielen, der genaue Mechanismus ist jedoch noch unbekannt (80).

## 1.4.7 Leberabszess

Leberabszesse sind eitrige Einschmelzungen des Lebergewebes (24), sie stellen unter anderem eine Komplikation nach Transplantation dar. Da die Blutversorgung des Gallenwegsepithels einer Spenderleber aus der Arteria hepatica stammt, können Leberabszesse Folge der bereits erwähnten Leberarterien-thrombose/-stenose sein. Ein weiterer Auslöser in diesem Zusammenhang ist die Strikturen der biliären Anastomose (84).

## 1.5 Therapieformen

### 1.5.1 TACE

#### 1.5.1.1 Definition

Die TACE (transarterielle Chemoembolisation) ist ein lokales ablatives Therapieverfahren, welches bei der Behandlung von irresektablen primären und sekundären Lebermalignomen zum Einsatz kommt (85, 52).

#### 1.5.1.2 Verfahren

Das Verfahren beruht auf der Grundlage, dass Lebertumore ihre Blutzufuhr im Gegensatz zum funktionellen Lebergewebe größtenteils aus der Arteria hepatica erhalten (52). Bei der TACE werden daher Chemotherapeutika wie zum Beispiel Doxorubicin oder Epirubicin in die tumorversorgenden Gefäße appliziert. Gleichzeitig wird durch Embolisate wie Lipiodol sichergestellt, dass der Wirkstoff möglichst lange in einer hohen Konzentration das Tumorgewebe erreicht, zum anderen durch die Okklusion Ischämie und Nekrose des Tumorerdes induziert (86). Die Konzentration des Zytostatikums ist dadurch im Vergleich zu einer Infusion um ein Vielfaches höher (87). Klassischerweise wird eine Mischung aus Doxorubicin-Lipiodol verwendet, welche mittels Katheter an die betreffenden Stellen der Lebergefäße eingebracht werden kann (86).

### **1.5.1.3 Indikationen**

Die TACE gilt als Standardtherapie für das multilokuläre hepatozelluläre Karzinom im BCLC-Stadium B (88). Die TACE wird aber auch als Bridgingverfahren oder zum Down-Staging vor Transplantation angewandt, da durch die Induktion der Tumornekrose bei Patienten mit ausgeprägten Befunden sekundär eine Operabilität erreicht werden kann (89, 90). Patienten, welche die Auswahlkriterien zur Transplantation erfüllen werden gelistet und erhalten während der Wartezeit mehrere TACE-Behandlungen. Patienten, welche die Kriterien nicht erfüllen erhalten zunächst eine TACE und werden bei Ansprechen auf die Behandlung gelistet (91). Meist finden mehrere Sitzungen im festgelegten Zeitintervall statt um den gewünschten Therapieerfolg zu erzielen (92).

### **1.5.1.4 Kontraindikationen**

Als Kontraindikationen gelten vor allem Faktoren welche mit der Grunderkrankung in Verbindung stehen. So sind zum Beispiel eine dekompensierte Zirrhose mit entsprechendem klinischen Erscheinungsbild, eine Portalvenenthrombose, oder ein Tumor, welcher beide Leberlappen erfasst, absolute Kontraindikationen zur TACE. Des Weiteren sind auch technische Hindernisse wie AV-Fisteln oder eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einem Kreatininwert von  $\geq 2\text{mg/dl}$  als absolute Kontraindikationen zu werten (93, 51).

### **1.5.1.5 Folgen**

Nebeneffekte der TACE sind unter anderem Gefäßrarefizierungen, wie sie in den folgenden angiografischen Aufnahmen zu sehen sind, die im Abstand von 2 Jahren angefertigt wurden.

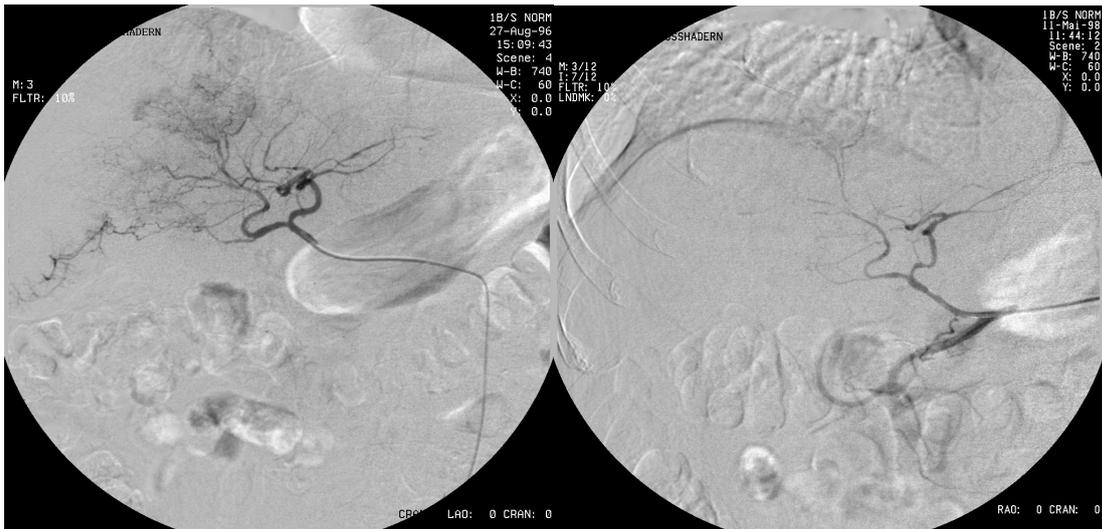


Abbildung 8: Gefäßrarefizierung nach 28-facher Chemoembolisation (aus dem Institut für klinische Radiologie der LMU München)

## 1.5.2 Coilverschluss

### 1.5.2.1 Definition

Der Coilverschluss ist ein endovaskuläres Verfahren welches der Embolisation von Gefäßen dient.

### 1.5.2.2 Verfahren

Zur Embolisation können unterschiedliche Materialien verwendet werden. Unter anderem kommen hierbei Spiralen, Partikel oder Gewebekleber zum Einsatz (94). Spiralen (Coils) sind röntgendicht und führen über die Induktion der Thrombozytenaggregation zu einer Embolisation. Sie nehmen erst im Gefäß ihre Konfiguration an (95).

### 1.5.2.3 Indikationen

Indikationen für einen Coilverschluss sind zum Beispiel akute Blutungen, sowie Aneurysmata oder Pseudoaneurysmata der Arteria hepatica.

#### 1.5.2.4 Folgen

Nach Einbringen der Coils in die Gefäße entfalten sich diese und durch die anschließende Thrombosierung der Spiralmaschen wird so eine Okklusion erreicht. Die folgenden Abbildungen 9 und 10 zeigen eine arterielle Blutung der Arteria hepatica dextra vor und nach Embolisation.

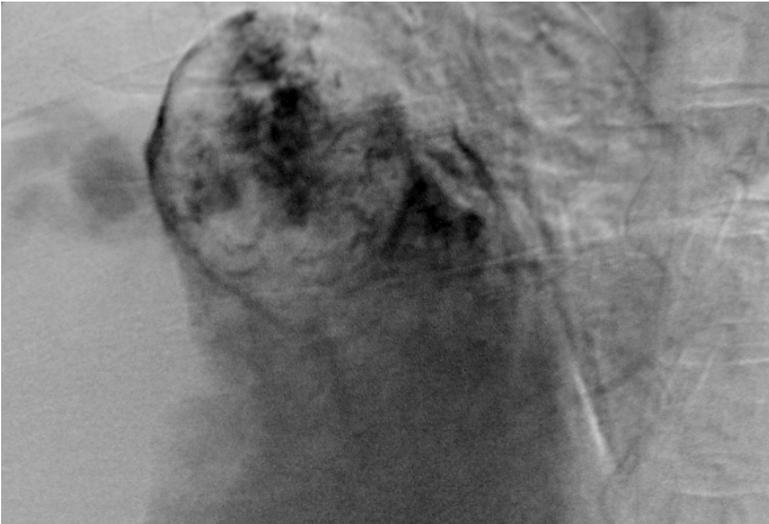


Abbildung 9: Arterielle Leberblutung vor Embolisation (aus dem Institut für klinische Radiologie der LMU München)



Abbildung 10: Arterielle Leberblutung nach Embolisation (aus dem Institut für klinische Radiologie der LMU München)

## 1.5.3 Lebertransplantation

### 1.5.3.1 Entwicklung

Die Lebertransplantation ist eine an vielen Zentren routinemäßig durchgeführte Methode um eine chronisch erkrankte Leber durch ein Spenderorgan zu ersetzen. Ihren Ursprung fand die Lebertransplantation in den 1960er Jahren, an der Universität von Colorado, durch Thomas Starzl (2).

### 1.5.3.2 Probleme/ Herausforderungen

Laut Eurotransplant waren 2015 die häufigsten ICD-10 Diagnosen bei Patienten auf der Warteliste für ein Spenderorgan die Fibrose und Zirrhose der Leber. Für diese Patienten bietet die orthotope Lebertransplantation meist die letzte Chance. Dennoch gibt es nach wie vor eine große Diskrepanz zwischen der Anzahl der Patienten auf der Warteliste und der Zahl der verfügbaren Organe. Im Laufe der Zeit haben sich daher neben der postmortalen Spende auch andere Verfahren wie die Leberlebendspende entwickelt. Durch das Verfahren der Lebendspende kann sicherlich zu einem geringen Maße der weltweit herrschenden Organknappheit entgegengewirkt werden. Trotzdem ist die Zahl der postmortalen Lebertransplantationen auch heute noch um ein vielfaches höher. In Deutschland wurden zum Beispiel im Jahr 2015 insgesamt lediglich 45 Teilleber-Lebendspenden durchgeführt (31). Die folgenden Abbildungen 11 und 12 veranschaulichen sowohl die Diskrepanz zwischen benötigten Organen und tatsächlich durchgeführten Transplantationen, also auch den geringen Anteil der Leberlebendspenden an den Transplantationen.

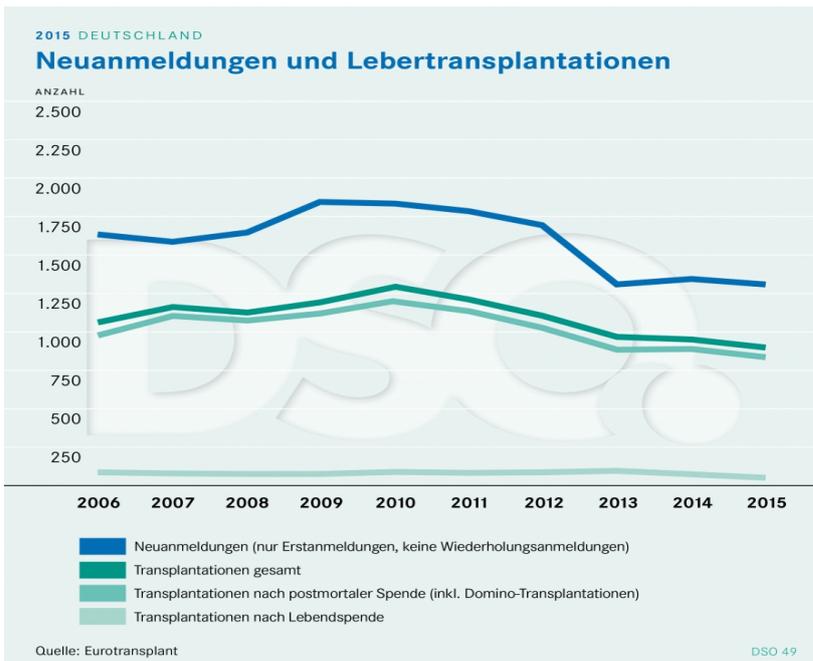


Abbildung 11: Neuanmeldungen und Lebertransplantationen in Deutschland im Jahr 2015 (31)

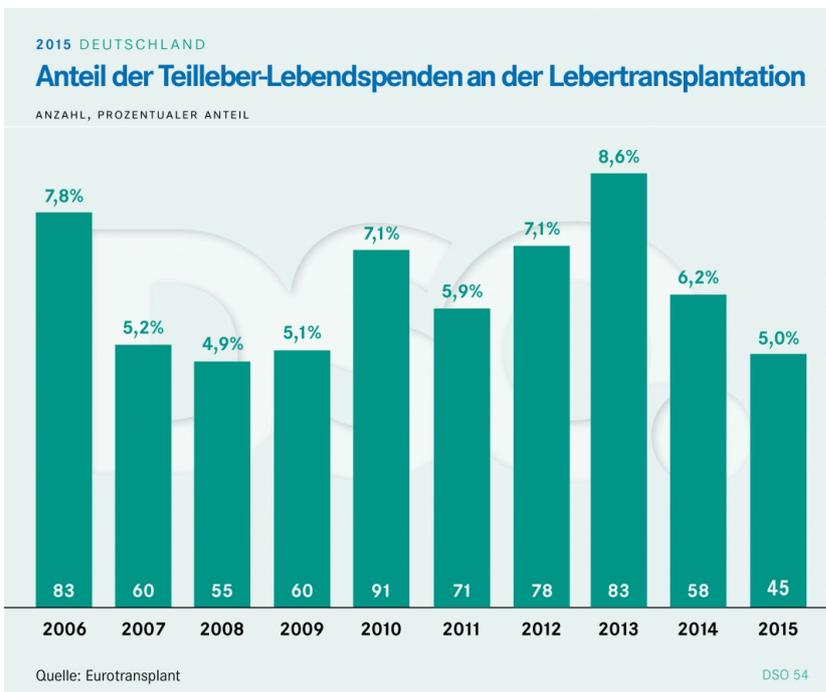


Abbildung 12: Anteil der Teilleber-Lebendspenden an der Lebertransplantation in Deutschland im Jahr 2015 (31)

### 1.5.3.3 Verfahren

#### 1.5.3.3.1 Postmortale Spende

Die häufigste Transplantationstechnik ist nach wie vor die orthotope Lebertransplantation eines postmortal gespendeten Vollorgans. Hier haben sich 2 Techniken etabliert: Die konventionelle Technik und die Piggy-back Technik. Der Unterschied zwischen den beiden Methoden liegt darin, dass bei der konventionellen Methode die retrohepatisch gelegene Vena cava inferior des Empfängers zusammen mit dem Leberpaket entfernt, und durch die Hohlvene des Spenders ersetzt wird, während bei der Piggy-back Technik die Vena cava inferior erhalten bleibt und mit der Hohlvene des Spenders anastomosiert wird (96).

#### 1.5.3.3.2 Lebendspende

Bei der Lebendspende wird dem Spender nur der rechte Leberlappen entnommen. Beim Empfänger wird dann zunächst die rechte Lebervene anastomosiert. Darauf folgen Anastomosen der Pfortader und Leberarterie. Die biliäre Anastomose wird mit Choledocho-Choledochostomie oder als Roux-en-Y-Anastomose durchgeführt. Im Anschluss an die Lebertransplantation ist eine immunsuppressive Therapie obligat. Hierbei hat insbesondere Ciclosporin als Calcineurininhibitor seit seiner Einführung im Jahre 1980 zur Verlängerung der Überlebenszeit nach Transplantation beigetragen (2).

#### 1.5.3.3.3 Split-Lebertransplantation

Die Split-Lebertransplantation ist ein Verfahren, bei dem beide Teile der Spenderleber zur Transplantation verwendet werden sollen. Am vorteilhaftesten ist die Bildung eines kleineren linkslateralen Segmentes und eines erweiterten rechten Leberlappens. Das kleinere Segment kann dann an ein Kind weitergegeben werden, das größere rechte Segment an einen Erwachsenen. Die Split-Lebertransplantation hilft damit vorhandene Spenderorgane maximal zu nutzen und den Spenderorganpool zu vergrößern (97).

#### **1.5.3.4 Postoperative Komplikationen**

In Folge der Transplantation können eine Reihe postoperativer Komplikationen auftreten. Die wichtigsten hepatischen Komplikationen sind das primäre Transplantatversagen durch hypoxische Organschädigung, Perfusionsstörungen durch Thrombosen oder Stenosen und deren Folgen, Insuffizienz oder Obstruktion der biliären Anastomosen sowie eine Abstoßungsreaktion (2). Vor allem bei der Piggy-back Technik können durch die Anastomose postoperativ Obstruktionen im venösen Abflusssystem der Leber auftreten (98). Abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens unterscheidet man frühe (innerhalb der ersten 3 Monate), meist technisch verursachte Komplikationen(99), und späte, welche eher infektionsbedingt durch Abstoßungsreaktion oder durch Rezidiv der Grunderkrankung verursacht werden. Dabei sollte nicht außer acht gelassen werden, dass der postoperative Erfolg der Lebertransplantation zu einem großen Teil durch die Komorbidität des Patienten bestimmt wird (2). Es wurde zudem beobachtet, dass Patienten welche die ersten postoperativen Monate überleben, eine gute Möglichkeit haben eine vollständige Rehabilitation zu erreichen (2). Trotzdem bleiben vor allem biliäre und vaskuläre Komplikationen ein ernstzunehmendes Problem in der Transplantationsmedizin. Die Thrombose der Arteria hepatica ist hierbei die häufigste vaskuläre Komplikation (100, 68, 69, 70). Sie resultiert oft in Transplantatnekrose und ist daher eine häufige Indikation für Retransplantation (101). Wichtige biliäre Komplikationen nach einer Lebertransplantation sind Stenosen der Gallenwege sowie Leckagen im Anastomosenbereich, welche wiederum zur Entstehung von Leberabszessen beitragen können (99). Gallengangstenosen können zum Beispiel durch die bereits erwähnte Thrombose der Leberarterie und folgende Ischämie hervorgerufen werden, oder technisch bedingt im Bereich der Anastomose entstehen (99). Weitere Ursachen für biliäre Komplikationen können immuniologischer (ABO-Inkompatibilität/ CMV-Infektion) oder technischer Natur (iatrogene Verletzung des Gallengangs) sein (99).

## 1.6 Zielsetzung

Diese Doktorarbeit hat zum Ziel aus einem Patientenkollektiv von insgesamt 90 Patienten des Klinikums Großhadern mit der Diagnose Leberarterienverschluss die Ursachen sowie Folgen des Verschlusses zu erörtern. In unserem Kollektiv fanden sich dabei Leberarterienverschlüsse unterschiedlicher Genese, entweder im Rahmen interventioneller Maßnahmen herbeigeführt oder als Folge einer Grunderkrankung entstanden.

Dabei wollen wir vor allem auf die Unterschiede im Transaminasenanstieg eingehen, und herausarbeiten ob mit einer Änderung der Leberfunktionsparameter bei jeglicher Art von Leberarterienverschluss zu rechnen ist.

Die speziellen Fragestellungen dieser Arbeit sind:

1. Ist nach Leberarterienverschluss ein Anstieg der Transaminasen zu beobachten?
2. Ist bei einigen Patientengruppen ein höherer Anstieg der Transaminasen zu beobachten als bei anderen?
3. Gibt es Unterschiede im zeitlichen Verlauf des Transaminasenanstiegs?
4. In wieweit beeinflusst der Arterienverschluss die Überlebenszeit der Patienten?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Transaminasenanstiegs und der Anzahl der Todesfälle in den jeweiligen Gruppen?
6. Kommt es nach Leberarterienverschluss zu Abszessbildung? Wenn ja, in welchen Patientengruppen?
7. Kommt es nach Leberarterienverschluss zu Bildung von Aszites? Wenn ja, in welchen Patientengruppen?
8. Steigt das CRP nach Leberarterienverschluss regelmäßig an?
9. Wie hoch ist der CRP Anstieg nach Leberarterienverschluss?
10. Ist der CRP Anstieg nach Leberarterienverschluss in allen Gruppen ähnlich?
11. Gibt es einen Zusammenhang zwischen CRP Wert und Leberabszessen?
12. Gibt es einen Zusammenhang zwischen CRP Wert und Überlebenszeit?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Material**

Im Mai 2015 wurden aus einer Datenbank des Klinikums der LMU München, Campus Großhadern, Patienten mit einem Leberarterienverschluss unterschiedlicher Genese ausgesucht. Hierbei wurde die Datenbank nach verschiedenen Termini zum Gebiet Leberarterienverschluss durchsucht.

Ursprünglich ergab sich hierbei eine Anzahl von 169 Patienten, von denen 79 wegen mangelnder Dokumentation der Laborparameter ausgeschlossen werden mussten. Daraufhin verblieb ein Patientenkollektiv von insgesamt 90 Patienten mit der Diagnose Leberarterienverschluss. Dabei handelte es sich um 52 Männer (57,78%) und 38 Frauen (42,22%) mit einem mittleren Alter von 57,91 Jahren bei Verschluss.

Diese 90 Patienten wurden im Folgenden, durch Auswertung der Krankenakten und Operationsberichte, in 6 Gruppen aufgeteilt. Die Aufteilung erfolgte nach Verschlussgrund.

35 Patienten (38,89%) erhielten einen Coilverschluss der Leberarterie, weitere 14 Patienten (15,56%) eine Embolisation/TACE. 23 der Patienten (25,56%) hatten im Voraus ein Lebertransplantat erhalten. Bei 11 Patienten (12,22%) ergab sich der Verschluss im Rahmen oder als Folge eines operativen Eingriffs. 5 Patienten (5,56%) erlitten einen Spontanverschluss der Arteria Hepatica. Die letzte der 6 Gruppen bestand lediglich aus 2 Patienten (2,22%), die beide einen langsamen Verschluss der Leberarterie durch Tumordinfiltration entwickelt hatten.

### **2.2 Methoden**

Aus den Krankenakten der Patienten wurden Anamnesebögen, Operationsberichte, CT-Bilder sowie Laborparameter retrospektiv ausgewertet.

Die Laborparameter GOT, GPT, und CRP wurden über einen Zeitraum von mehreren Tagen um den Verschlusszeitpunkt herum erfasst, um eine zeitliche Veränderung insbesondere der Leberwerte beobachten zu können.

Die CT-Bilder wurden zur Beobachtung oder zum Ausschluss von Abszessformationen der Leber und Aszitesbildung genutzt.

Es wurden folgende Parameter aus den Akten erfasst:

- Geburtsdatum der Patienten und Zeitpunkt des Verschlusses

Aus diesen Daten konnte das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Verschlusses berechnet werden.

- Todeszeitpunkt

Aus dieser Angabe konnte die Überlebenszeit der Patienten vom Zeitpunkt des Verschlusses ausgehend bis zum Todeszeitpunkt berechnet werden.

- Bildung von Leberabszessen oder Gallengangsnekrosen/ ischämische Cholangitis, sowie Zeit bis zur Ausheilung

Wir dokumentierten das Vorliegen von Leberabszessen/ Gallengangsnekrosen/ ischämischer Cholangitis sowie die CRP- Werte der Patienten.

- Aszites

Das Vorliegen von Aszites wurde anhand der CT-Bilder vor und nach dem Leberarterienverschluss geprüft.

- $GOT_{basis}$  und  $GPT_{basis}$  vor dem Verschluss, sowie  $GOT_{max}$  und  $GPT_{max}$  nach dem Verschluss

Anhand dieser Daten konnte die GOT und GPT Erhöhung berechnet werden.

- Zeit bis zur Normalisierung der Leberwerte

Diese wurde ab dem Zeitpunkt des Erreichens der Maximalwerte bis zur Rückkehr zu Normalwerten berechnet.

## **2.3 Statistische Auswertung der Daten**

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel tabellarisch notiert, anonymisiert und statistisch ausgewertet. Für die Laborparameter der einzelnen Patientengruppen wurde jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Es folgte die graphische Darstellung der Daten mittels der Diagrammfunktion von Microsoft Excel. Weitergehende statistische Verfahren konnten aufgrund der Datenlage nicht angewendet werden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten, Geschlecht, Alter

Von den 90 in Frage kommenden Patienten der LMU München mit einem Leberarterienverschluss unterschiedlicher Genese waren 52 männlichen (57,78%) und 38 weiblichen (42,22%) Geschlechts.

Es wurde das Alter zum Verschlusszeitpunkt dokumentiert.

Die Altersverteilung verhielt sich wie folgt:

13 Patienten im Alter von 21-40 Jahren (14,44%), 29 Patienten im Alter von 41-60 Jahren (32,22%), 44 Patienten im Alter von 61-80 Jahren (48,89%), und 4 Patienten im Alter über 80 Jahre (4,44%). Hierbei war das Durchschnittsalter der Frauen 58,74 Jahre bei Verschluss, das der Männer 57,31 Jahre. Die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen, eingeteilt nach Verschlussgrund, ist in Abbildung 13 dargestellt.

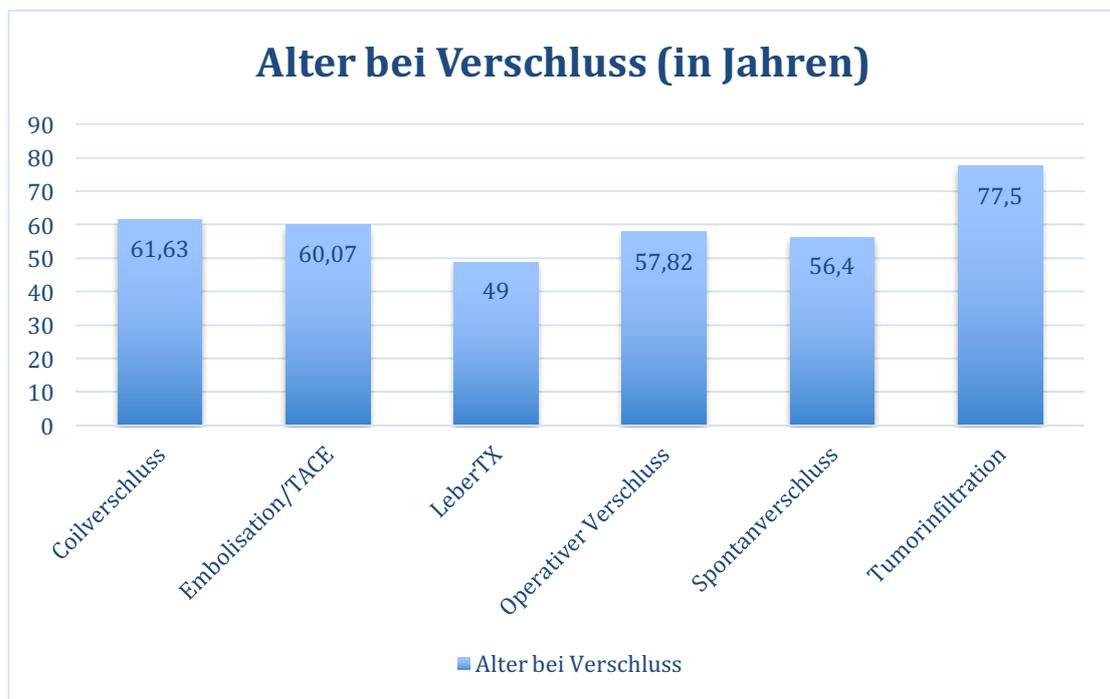


Abbildung 13: Alter bei Verschluss

### 3.2 Überlebenszeit der verstorbenen Patienten

Bei 38 der insgesamt 90 Patienten war der Todeszeitpunkt bekannt. Für die Gruppe Tumorinfiltration lagen von keinem der beiden Patienten in der Gruppe Daten vor.

Von den Patienten, bei denen der Todeszeitpunkt bekannt ist, hat die Gruppe TACE die mit Abstand längste Überlebenszeit (Mittelwert 597,75 Tage, Standardabweichung 844,05). Darauf folgen die Gruppen Lebertransplantation (Mittelwert 149,11 Tage, Standardabweichung 374,65) und operativer Verschluss (Mittelwert 112,6 Tage, Standardabweichung 186,49). Beim Coilverschluss betrug die mittlere Überlebenszeit 55,87 Tage (Standardabweichung 81,17). Die kürzeste Überlebenszeit mit 4,75 Tagen (bei Standardabweichung von 7,09) hatte der Spontanverschluss. Abbildung 14 zeigt die Mittlere Überlebenszeit in Tagen ab Zeitpunkt des Verschlusses bis zum Todeszeitpunkt.

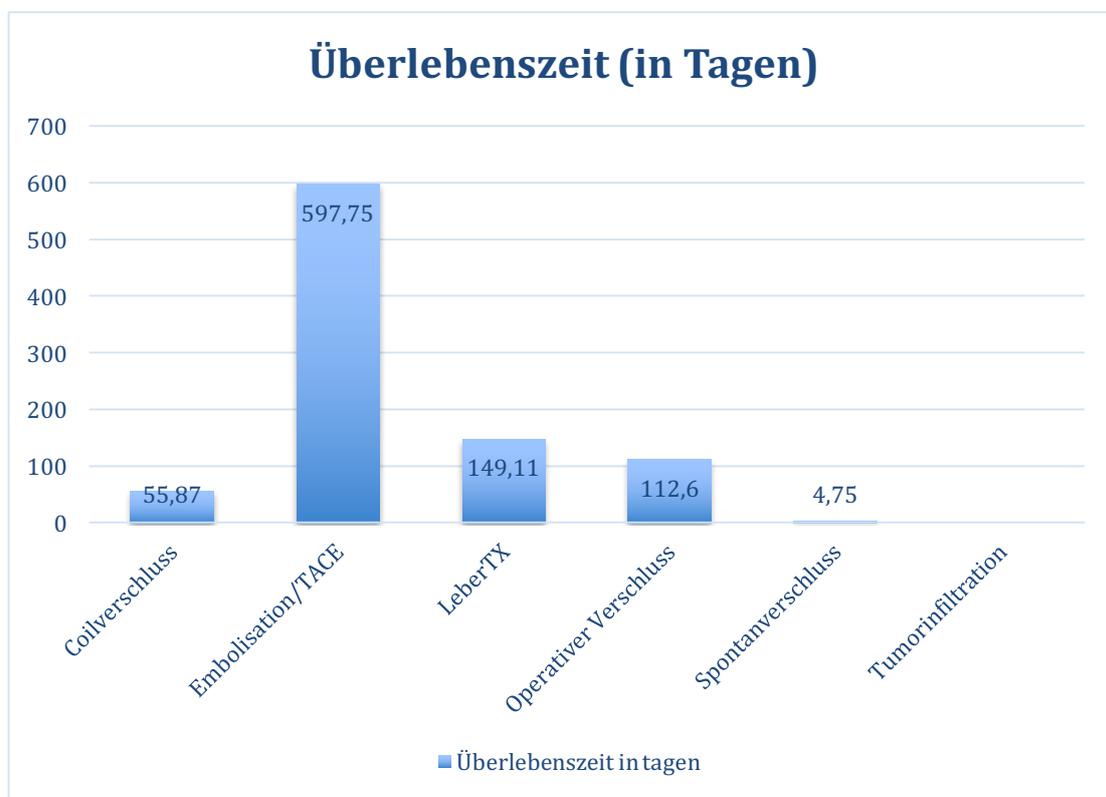


Abbildung 14: Überlebenszeit in Tagen

## 3.3 Labor

### 3.3.1 GOT und GPT

Für die Dokumentation der GOT wurden Messwerte kurz vor und direkt nach dem Verschluss verwendet. Bei 89 der 90 Patienten war es möglich die Messwerte aus den Unterlagen auszulesen (98,89%), lediglich bei einem Patienten (1,11%) fehlten die GOT- und GPT-Maximalwerte.

Für die GOT-Erhöhung verteilten sich die Patienten wie folgt:

Erhöhung um 0-800 U/l: 49 Patienten; davon 12 TACE (24,49%), 19 Coilverschlüsse (38,78%), 2 Tumorinfiltrationen (4,08%), 0 Spontanverschlüsse (0%), 14 LeberTx (28,57%), 2 operative Verschlüsse (4,08%).

Erhöhung um 801-8500 U/l: 33 Patienten; davon 1 TACE (3,03%), 15 Coilverschlüsse (45,45%), 0 Tumorinfiltrationen (0%), 3 Spontanverschlüsse (9,09%), 8 LeberTx (24,24%), 6 operative Verschlüsse (18,18%).

Erhöhung um 10.000-20.000: 7 Patienten; davon 0 TACE (0%), 1 Coilverschluss (14,29%), 0 Tumorinfiltrationen (0%), 2 Spontanverschlüsse (28,57%), 1 LeberTx (14,29%), 3 operative Verschlüsse (42,86%).

Bei einem der Patienten konnte mangels Daten die GOT-Erhöhung nicht dokumentiert werden.

Im Schnitt hatten der Spontanverschluss (GOT-Erhöhung Mittelwert 10420,8 U/l bei einer Standardabweichung von 7946,12), und der operative Verschluss (GOT-Erhöhung Mittelwert 5258,45 U/l bei einer Standardabweichung von 4655,12) den höchsten Anstieg der Leberwerte. Die Gruppen LeberTx und Coilverschluss verzeichneten im Mittel nur einen vergleichsweise moderaten Anstieg der GOT. Hierbei zeigte sich bei den Lebertransplantierten ein GOT-Erhöhung Mittelwert von 1931,14 U/l bei einer Standardabweichung von 2931,04. Die Patienten mit Coilverschluss zeigten einen Mittelwert von 2120,71 U/l bei einer Standardabweichung von 3072,30 U/l. Beim Leberarterienverschluss durch Embolisation wurde nur ein mittlerer GOT-Anstieg von 346,08 U/l bei einer

Standardabweichung von 569,55 U/l verursacht. Des Weiteren hatten die Patienten mit Gefäßverschluss durch Tumorinfiltration der Leber gar keinen Anstieg der GOT.

Für die GPT-Erhöhung verteilten sich die Patienten wie folgt:

Erhöhung um <math>-1-800\text{ U/l}</math>: 58 Patienten; davon 12 TACE (20,69%), 23 Coilverschlüsse (39,66%), 2 Tumorinfiltrationen (3,45%), 1 Spontanverschluss (1,72%), 17 LeberTx (29,31%), 3 operative Verschlüsse (5,17%).

Erhöhung um <math>801-3000\text{ U/l}</math>: 17 Patienten; davon 0 TACE (0%), 9 Coilverschlüsse (52,94%), 0 Tumorinfiltrationen (0%), 2 Spontanverschlüsse (11,76%), 3 LeberTx (17,65%), 3 operative Verschlüsse (17,65%).

Erhöhung um <math>3001-5500\text{ U/l}</math>: 14 Patienten; davon 1 TACE (7,14%), 3 Coilverschlüsse (21,43%), 0 Tumorinfiltration (0%), 2 Spontanverschlüsse (14,29%), 3 LeberTx (21,43%), 5 operative Verschlüsse (35,71%).

Bei einem Patienten konnte mangels Daten die GPT-Erhöhung nicht dokumentiert werden.

Die GPT-Werte verhielten sich ähnlich wie die dokumentierten GOT-Werte. Auch hier war zu sehen, dass der operative und der Spontanverschluss den höchsten Anstieg der Werte verursachten. Dies ist noch einmal in Abbildung 15 veranschaulicht, welche die Erhöhung der GOT und GPT in den einzelnen Gruppen zeigt.

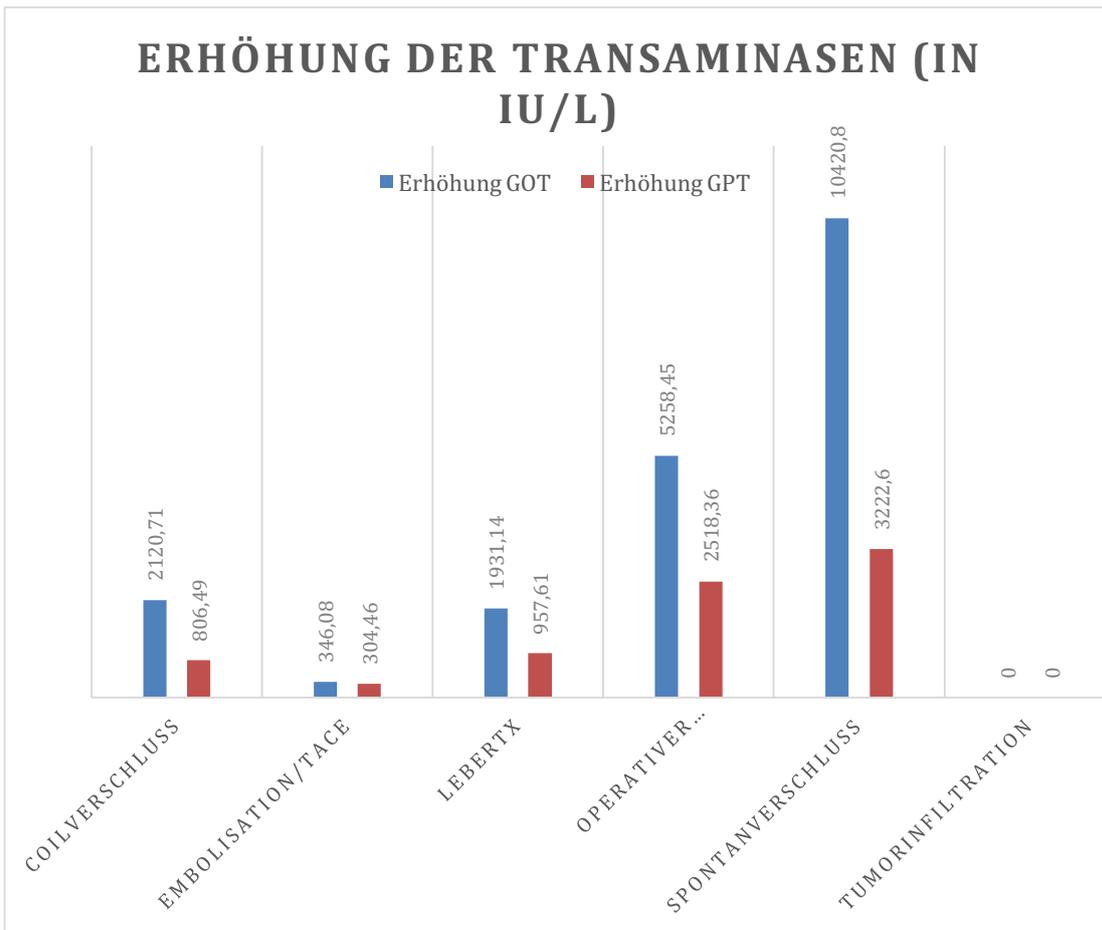


Abbildung 15: Erhöhung der Transaminasen

### 3.3.2 GOT und GPT im zeitlichen Verlauf um den Verschlusszeitpunkt

Zum besseren Verständnis des genauen Einflusses des Leberarterienverschlusses auf die Transaminasen, wurden die GOT- und GPT-Werte um den Zeitpunkt des Verschlusses im Verlauf betrachtet. Die Zeit bis zur Normalisierung der Leberwerte jeder Gruppe ist in Abbildung 16 zu sehen. Die mittlere Zeitdauer bis zur Normalisierung der Leberwerte betrug 7,57 Tage.

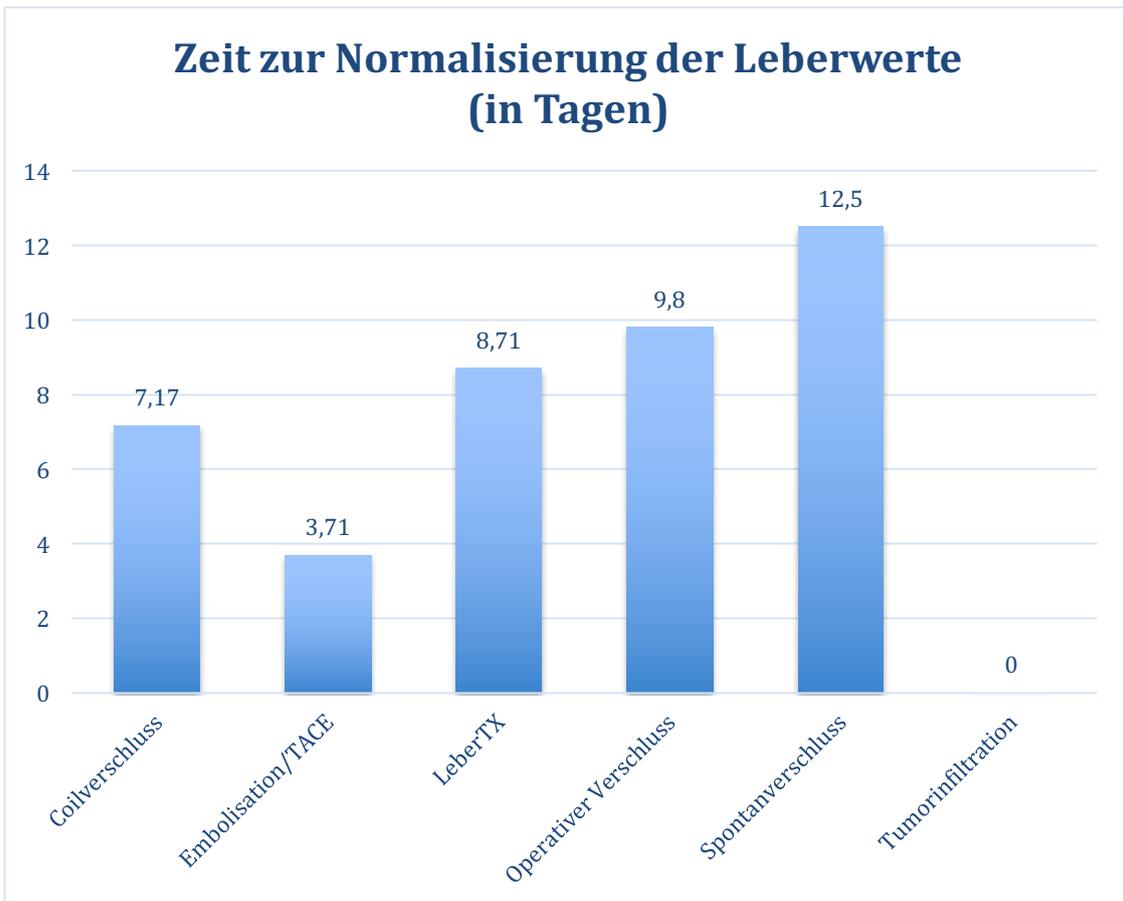
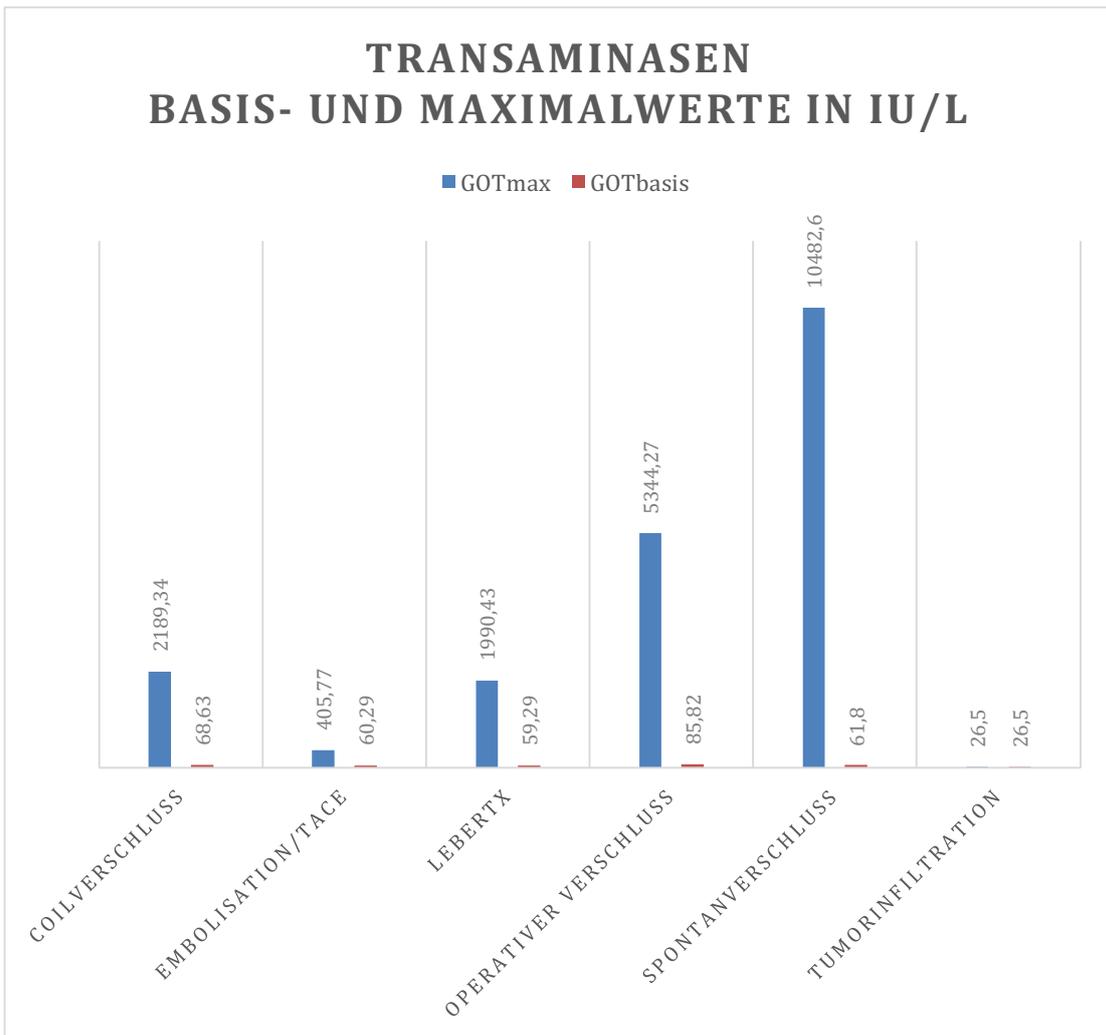


Abbildung 16: Zeit bis zur Normalisierung der Leberwerte



**Abbildung 17: Transaminasen Basis- und Maximalwerte**

Abbildung 17 zeigt die Differenz zwischen Basis- und Maximalwerten der GOT. Dazu in Einklang stehen die Graphen der Transaminasen im Verlauf bei denen sich direkt nach Verschluss ein schneller und hoher Anstieg, und ein ebenso schneller Abfall der Werte zeigte. Hier exemplarisch zwei Graphen (Abbildung 18 und 19) eines Patienten mit operativem Arteria hepatica Verschluss:

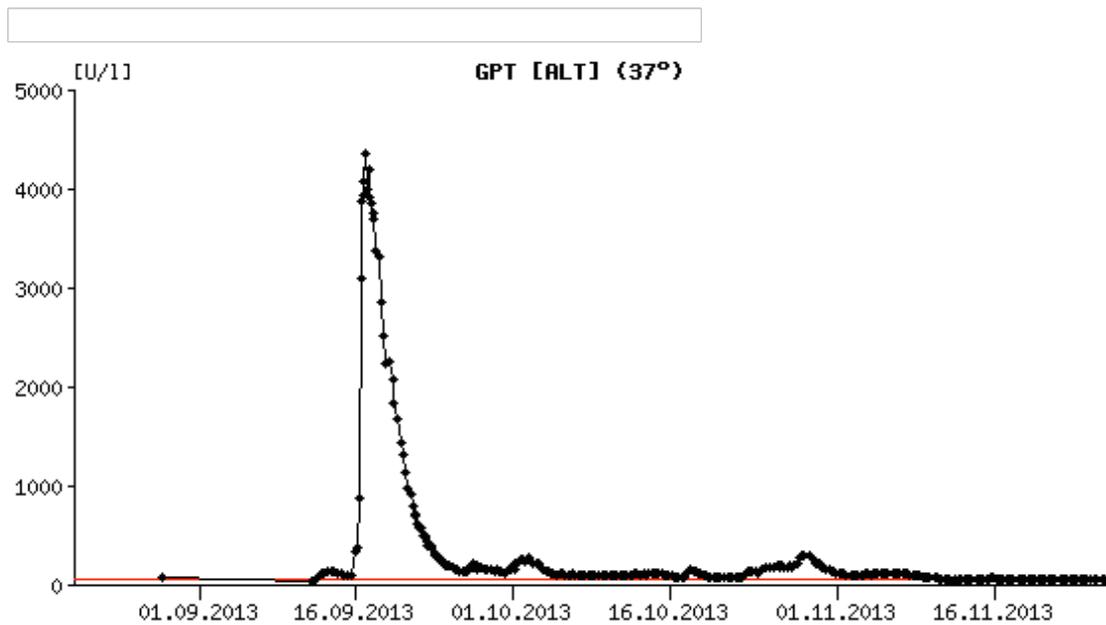


Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf GPT, Operativer Verschluss

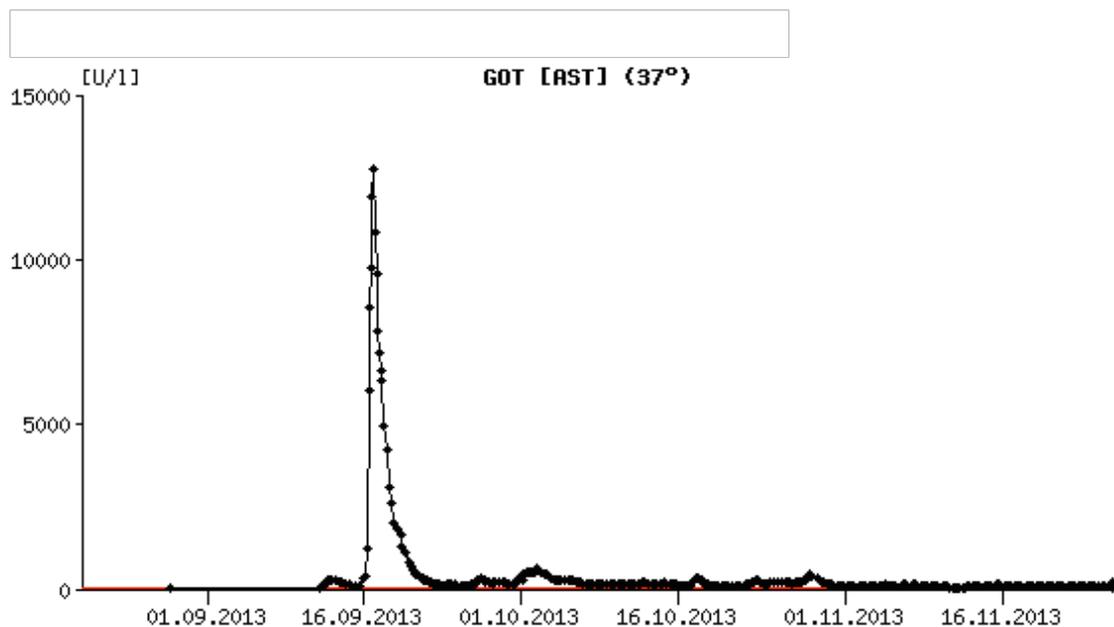


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf GOT, Operativer Verschluss

Der Spontanverschluss zeigte in der obigen Abbildung 17 im Vergleich zum operativen Verschluss eine noch größere Diskrepanz zwischen Basis- und Maximalwerten. Im zeitlichen Verlauf zeigen sich hier große Ähnlichkeiten, wie die Abbildungen 20 und 21 zeigen.

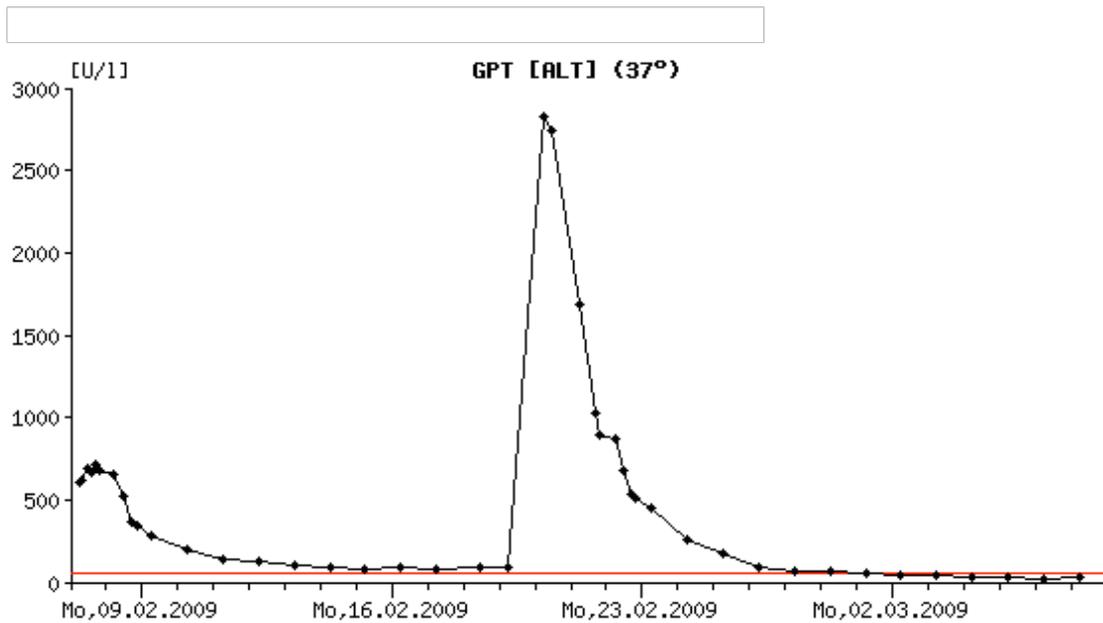


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf GPT, Spontanverschluss

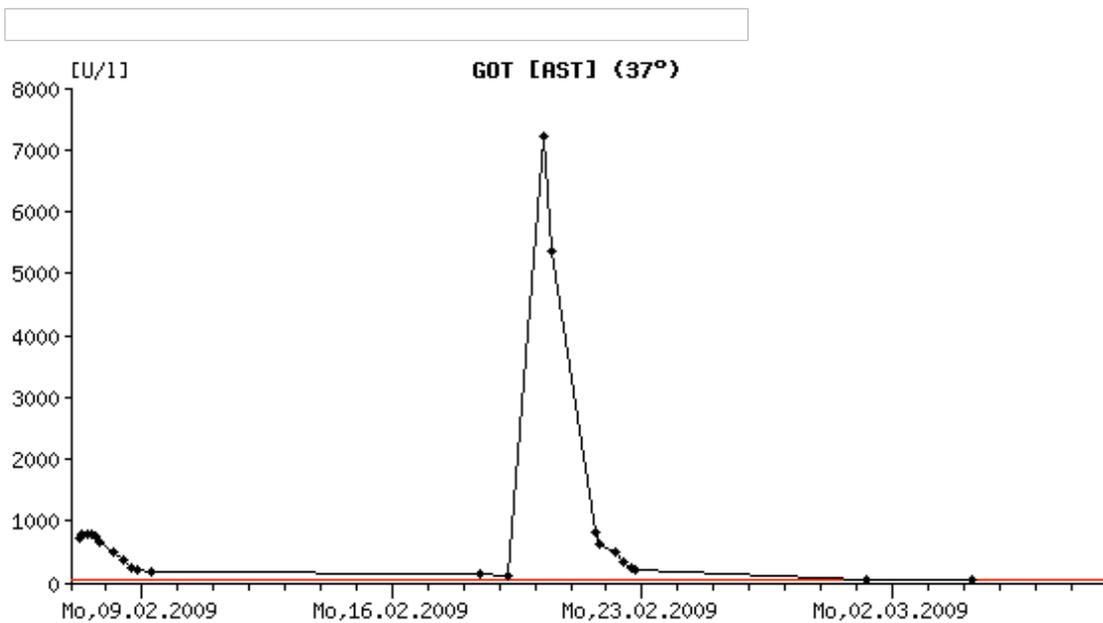


Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf GOT, Spontanverschluss

Einen ähnlichen Trend bezüglich des raschen Anstiegs und schnellem Abfalls der Transaminasen zeigten Patienten der Gruppe Coilverschluss, auch wenn

hier der Anstieg der Leberwerte einen geringeren Peak zeigte als die operativen und die Spontanverschlüsse. Dies ist den Abbildungen 22 und 23 zu entnehmen.

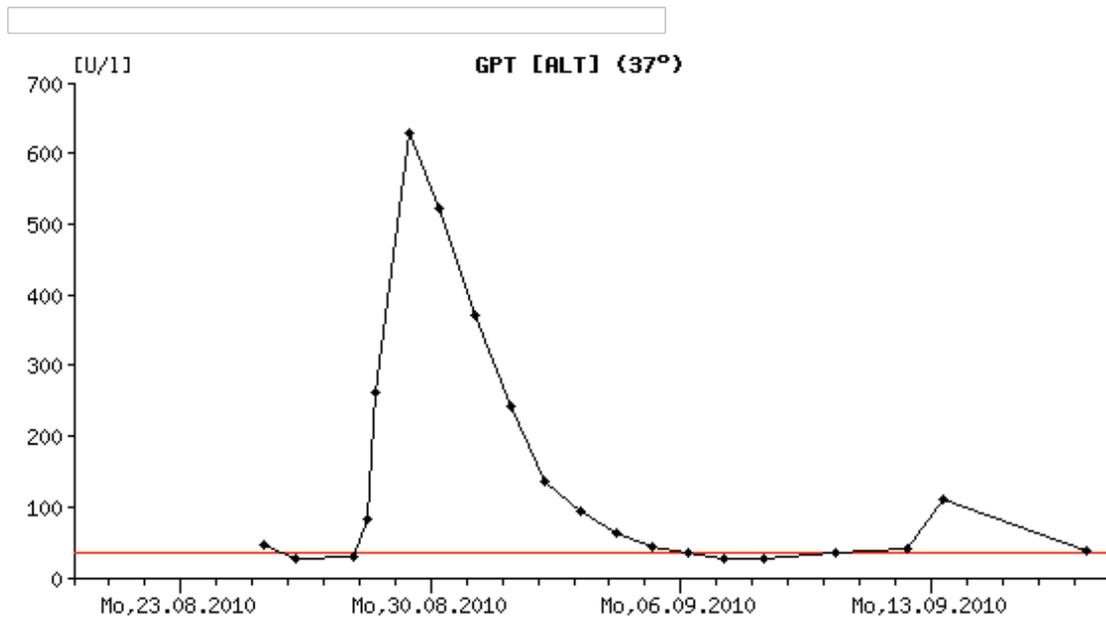


Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf GPT, Coilverschluss

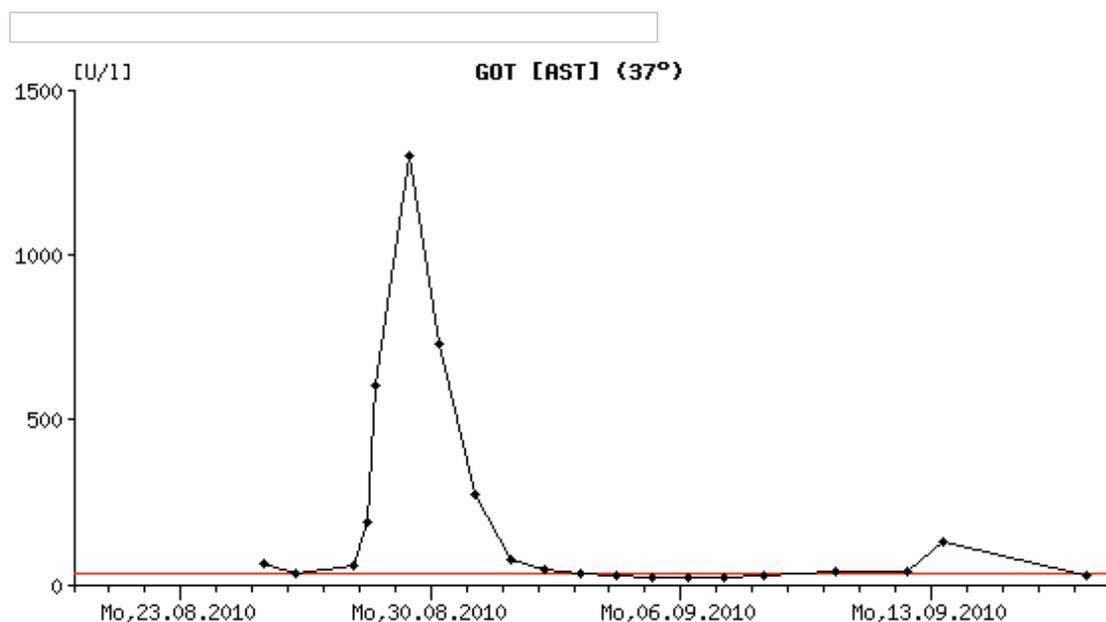


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf GOT, Coilverschluss

Einen vergleichsweise sehr geringen Anstieg der Transaminasen konnte man bei den TACE Patienten beobachten. Ein so eindrucksvoller Peak wie bei den obigen Graphen konnte bei keinem der TACE Patienten gesehen werden. Die Werte stiegen langsamer und moderater, und sanken ebenso. Dies zeigen exemplarisch die Abbildungen 24 und 25.

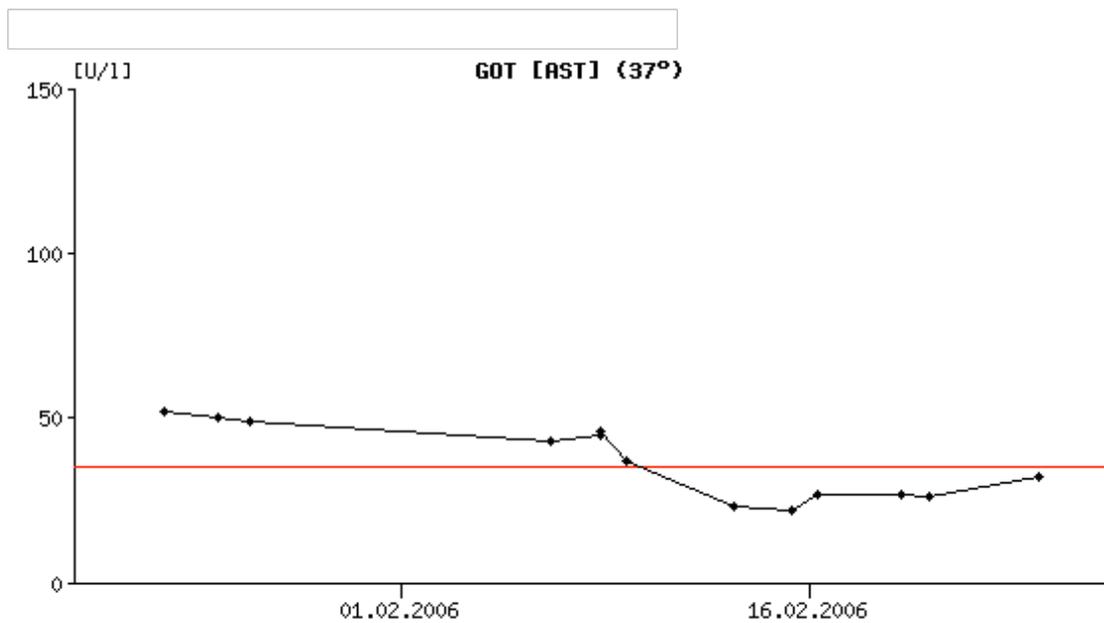


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf GOT, TACE

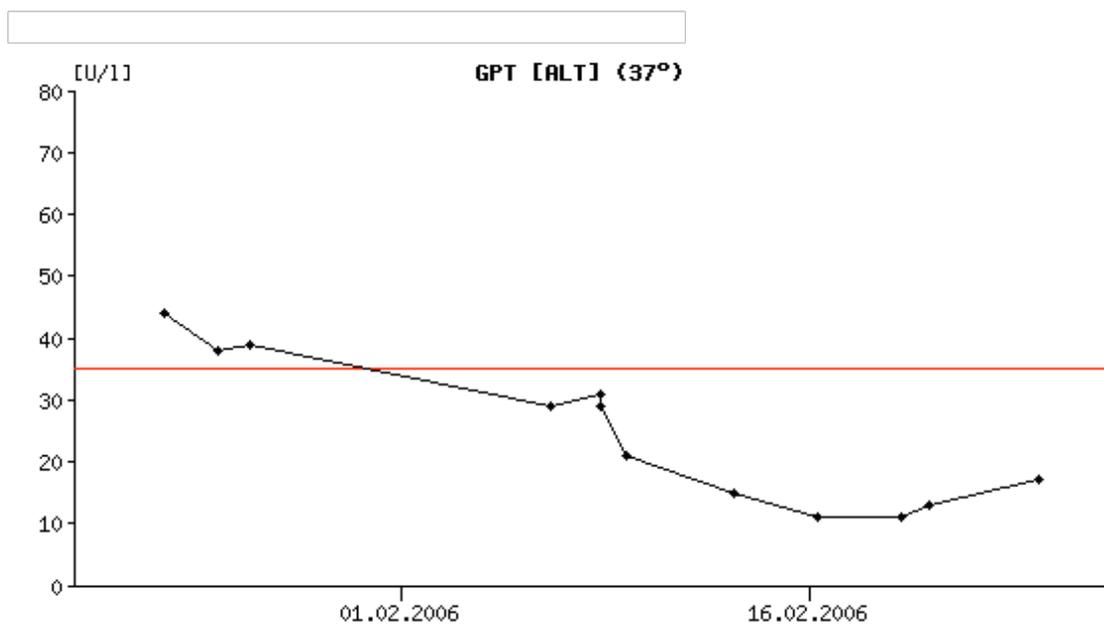


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf GPT, TACE

Transplantationspatienten zeigten wiederum eine eindeutige Reaktion auf den Arterienverschluss., wie unten (in den Abbildungen 26 und 27) sichtbar. Wieder ist ein steiler Anstieg mit einem hohen Peak und einem schnellen Abfall der Transaminasen zu beobachten.

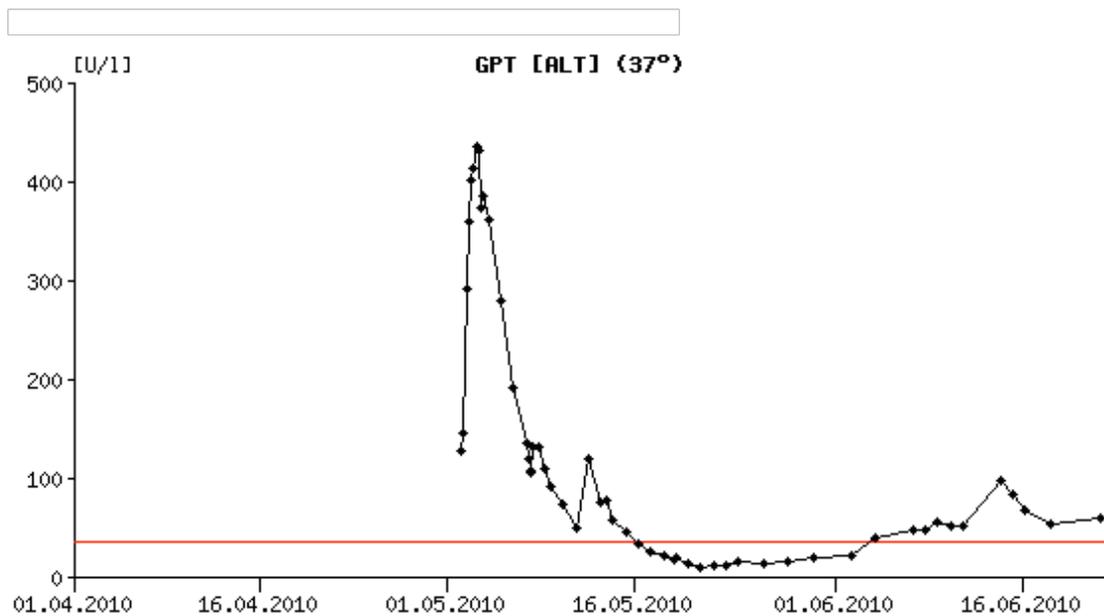


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf GPT, LeberTx

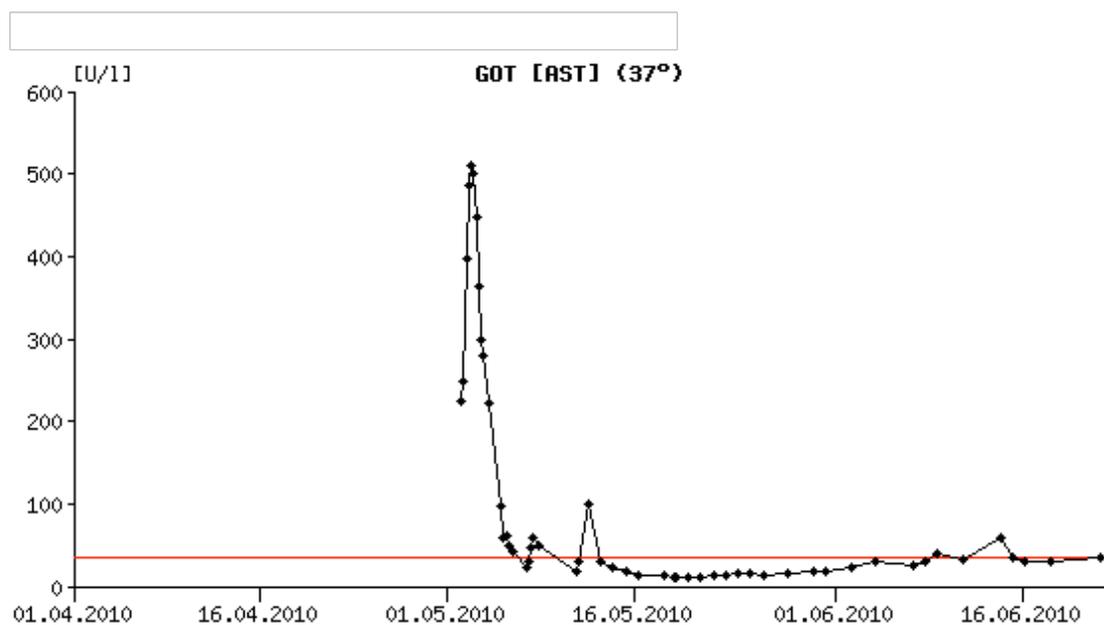


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf GOT, LeberTx

### 3.3.3 CRP

CRP<sub>max</sub>-Werte konnten nur von insgesamt 83 der 90 dokumentierten Patienten erfasst werden. Die Werte verteilten sich wie folgt:

Erhöhung um 0-10 mg/dl: 22 Patienten; davon 6 TACE (27,27%), 2 Tumorinfiltrationen (9,09%), 3 Coilverschlüsse (13,64%), 8 LeberTx (36,36%), 1 Spontanverschluss (4,55%), 2 operative Verschlüsse (9,09%).

CRP<sub>max</sub> 10-20mg/dl: 32 Patienten; davon 4 TACE (12,5%), 0 Tumorinfiltrationen (0%), 15 Coilverschlüsse (46,88%), 7 LeberTx (21,88%), 4 Spontanverschlüsse (12,5%), 2 operative Verschlüsse (6,25%)

CRP<sub>max</sub> 20-30mg/dl: 25 Patienten; davon 1 TACE (4%), 0 Tumorinfiltration (0%), 13 Coilverschlüsse (52%), 6 LeberTx (24%), 1 Spontanverschlüsse (4%), 4 operative Verschlüsse (16%).

CRP<sub>max</sub> über 30: 4 Patienten; davon 1 operativer Verschluss (25%), und 3 Coilverschlüsse (75%).

Den höchsten Anstieg der CRP-Werte fand man in den Gruppen operativer Verschluss (Mittelwert 19,92 mg/dl Standardabweichung 9,39 mg/dl) und Coilverschluss (Mittelwert 20,27mg/dl Standardabweichung 9,21mg/dl). Die Mittelwerte der Gruppen Spontanverschluss (Mittelwert 14,14 mg/dl Standardabweichung 6,23 mg/dl) und LeberTx (Mittelwert 15,26 mg/dl Standardabweichung 7,82mg/dl) lagen sehr dicht beieinander. Den geringsten CRP-Anstieg verbuchen die Gruppen TACE (Mittelwert 10,1 mg/dl Standardabweichung 8,29 mg/dl) und Tumorinfiltration (Mittelwert 0,3mg/dl Standardabweichung 0,28mg/dl). Dies ist in Abbildung 28 veranschaulicht.

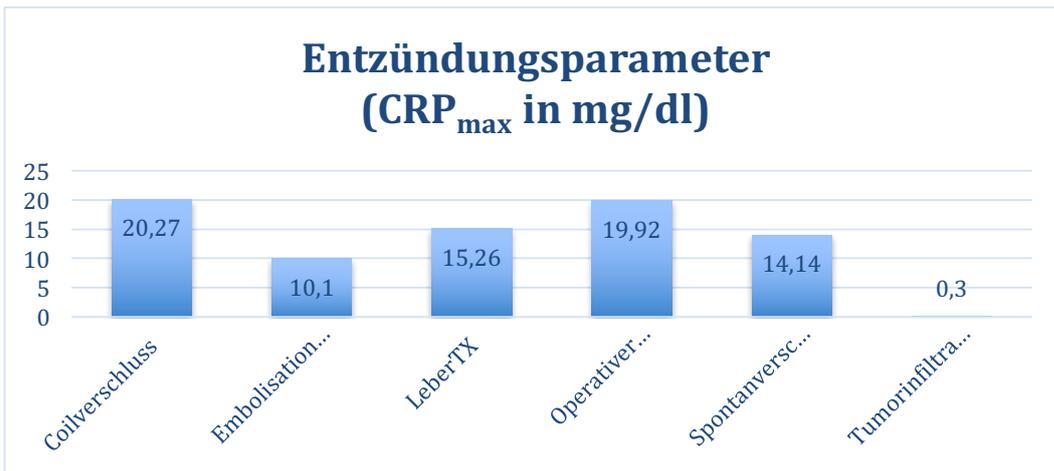


Abbildung 28: Entzündungsparameter

### 3.3.4 CRP und Überlebenszeit

Von den Patienten mit bekannter Überlebenszeit ermittelten wir die zugehörigen CRP<sub>max</sub>-Werte. Der Todeszeitpunkt war bei 38 Patienten bekannt, bei 2 der 38 Patienten waren keine CRP<sub>max</sub>-Werte ermittelbar. Die Auswertung ist auf dem folgenden Punktdiagramm, Abbildung 29, zu sehen.

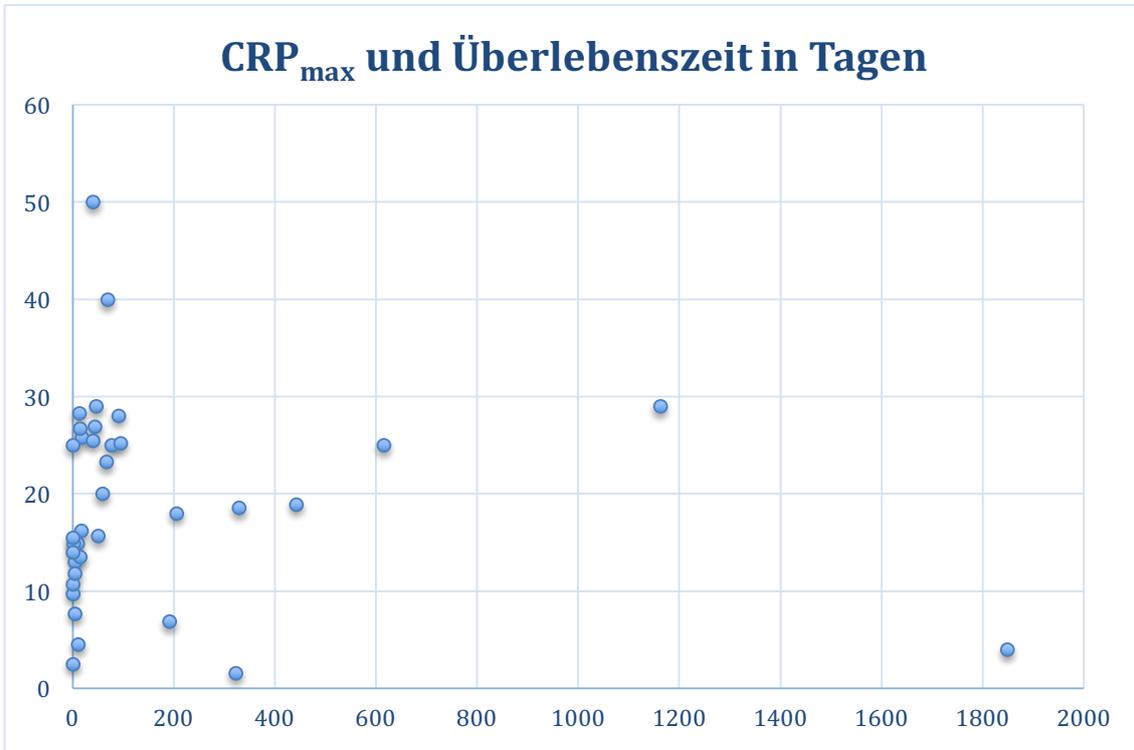


Abbildung 29: CRP<sub>max</sub> und Überlebenszeit in Tagen

### 3.4 Leberabszesse

Es wurde hierbei die Entstehung von typischen Leberabszessen nach Verschluss der A. Hepatica beobachtet. Insgesamt traten bei 25 der 90 Patienten Leberabszesse auf (27,78%).

Betrachtet man die Gruppen einzeln fällt auf, dass in den Gruppen Tumorinfiltration sowie Embolisation keine Leberabszesse auftraten. Lediglich 2 der insgesamt 35 Patienten aus der Gruppe Coilverschluss entwickelten diese im Laufe der Zeit (5,71%). Von den 5 Patienten mit Spontanverschluss entwickelte lediglich 1 Patient Abszesse (20%). Bei 6 Patienten von insgesamt 11 mit einem operativen Leberarterienverschluss zeigten sich ebenfalls Abszessformationen (54,55%). In der Gruppe der lebertransplantierten Patienten fand sich der größte Anteil. Insgesamt 16 der 23 Patienten entwickelten hier Leberabszesse (69,57%).

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv machten die Patienten mit Zustand nach LeberTx den größten Anteil an den Abszessformationen aus, die Gruppen Tumorinfiltration und TACE den geringsten. Dieser Zusammenhang ist ebenfalls in Abbildung 30 zu dargestellt.

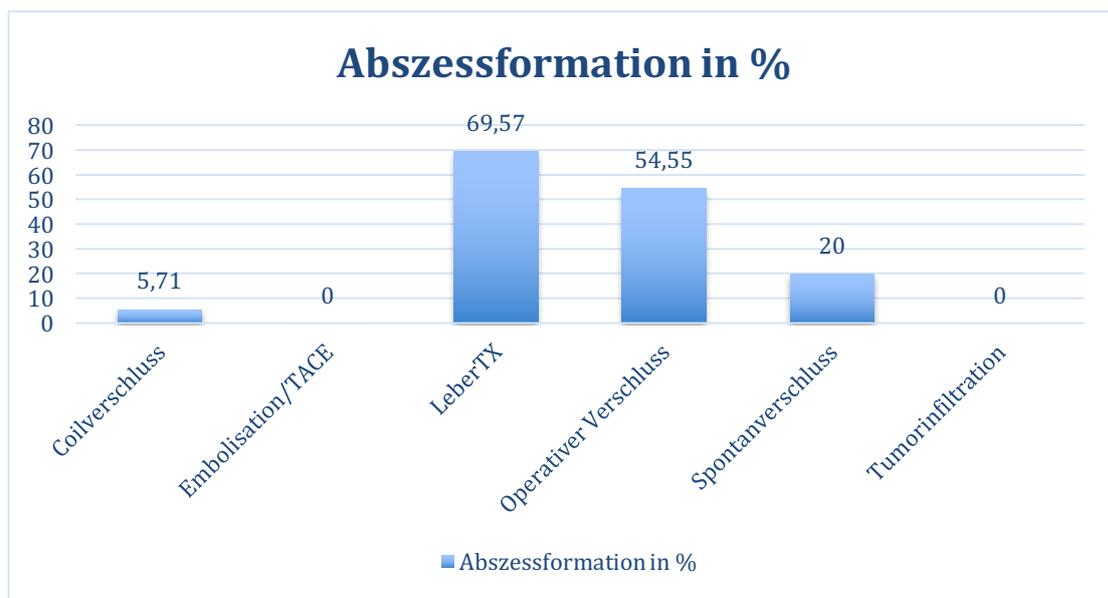


Abbildung 30: Abszessformation in %

### 3.4.1 CRP und Leberabszesse

In den Gruppen Coilverschluss (Mittelwert 20,27 mg/dl) und operativer Verschluss (Mittelwert 19,92 mg/dl) waren die durchschnittlichen CRP-Werte am höchsten, gefolgt von den lebertransplantierten Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 15,26 mg/dl. Der Spontanverschluss hatte einen Mittelwert von 14,14 mg/dl. In der Gruppe Embolisation/ TACE fand sich ein Mittelwert von 10,1 mg/dl, bei der Tumordinfiltration lediglich 0,3 mg/dl. Dies ist in Abbildung 31 veranschaulicht.

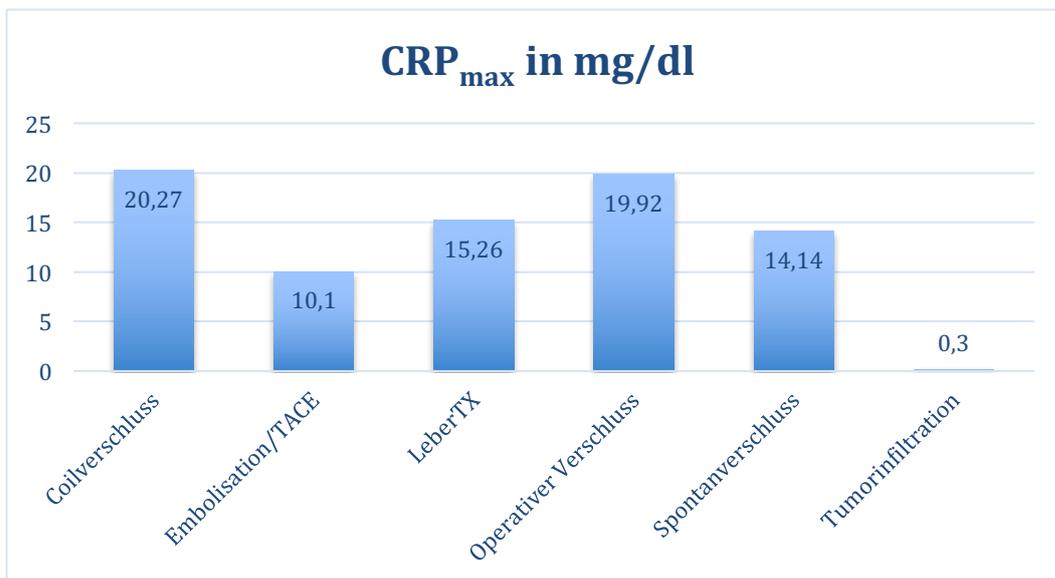


Abbildung 31: CRP<sub>max</sub>

Getrennt von den Gesamt-CRP Werten der einzelnen Gruppen, sind die CRP-Werte ausschließlich der Patienten mit Abszessbildung zu betrachten. Die CRP-Werte der Patienten, die im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte nach Arterienverschluss Abszesse in der Leber entwickelt haben bewegen sich um den Mittelwert 20,03mg/dl bei einer Standardabweichung von 7,87mg/dl. Die Gruppe operativer Verschluss hatte hierbei den höchsten Mittelwert mit 25,03 mg/dl (6 von insgesamt 11 Patienten), gefolgt vom Coilverschluss mit 22,20 mg/dl (2 von insgesamt 35 Patienten). Die Patienten mit Lebertransplantation zeigten im Schnitt einen CRP-Wert von 18,53 mg/dl (16 von 23 Patienten). Den geringsten CRP Anstieg trotz Abszessformation hatte die Gruppe der Spontanverschlüsse mit 9,7 mg/dl, wobei zu beachten ist, dass in dieser Gruppe ledig-

lich ein Patient Abszesse in der Leber ausgebildet hat. In den Gruppen Tumorinfiltration und Embolisation bildeten sich keine Abszesse. Die folgende Abbildung 32 veranschaulicht die CRP-Mittelwerte aller Patienten der einzelnen Gruppen im Vergleich zu den CRP-Mittelwerten der Patienten mit Abszess. Hier zeigte sich in keiner der Gruppen ein gravierend höherer CRP-Mittelwert für die Abszesspatienten im Vergleich zu den Mittelwerten aller Patienten. In der Gruppe Spontanverschluss zeigten die Abszesspatienten sogar niedrigere Mittelwerte.

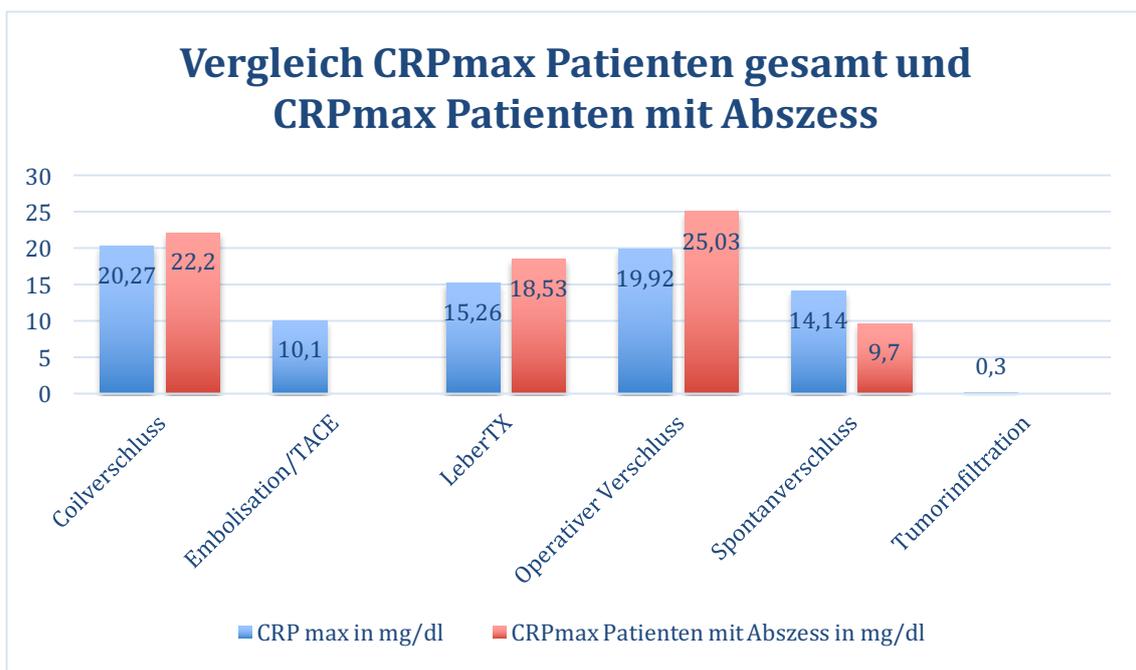


Abbildung 32: Vergleich von CRPmax aller Patienten und CRPmax der Patienten mit Abszess

Die CRP-Mittelwerte verglichen mit dem prozentualen Anteil an Abszessen in den einzelnen Gruppen ist in Abbildung 33 dargestellt. Die Gruppe mit dem höchsten Anteil an Abszesspatienten war die Gruppe der Transplantationspatienten (69,57%). Der durchschnittliche CRP-Wert dieser Gruppe lag jedoch nur an dritter Stelle im Vergleich zu den anderen Gruppen (15,26 mg/dl). Die Gruppe Coilverschluss hat mit 20,27 mg/dl den höchsten CRP-Mittelwert, mit 5,71% jedoch einen eher geringen Anteil an Abszesspatienten. Es kann also an dieser Stelle kein Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP-Mittelwerts der einzelnen Gruppen und dem Anteil an Abszesspatienten festgestellt werden.

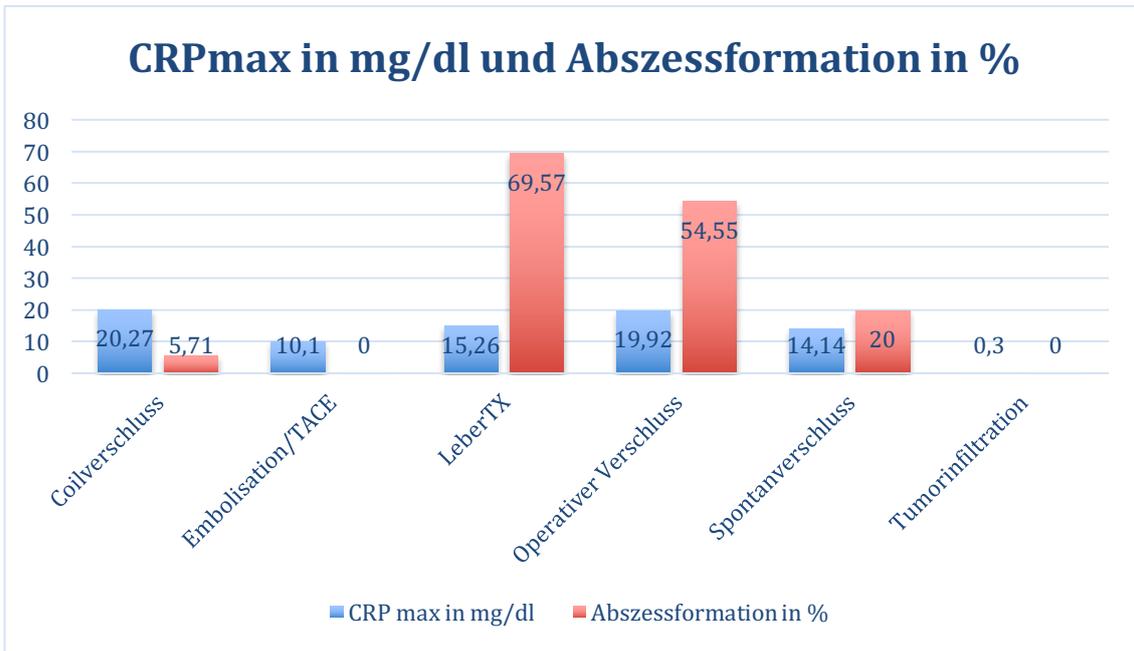


Abbildung 33: Abszessformation und CRP

### 3.4.2 Ausheilung der Leberabszesse

In den meisten Fällen zeigte sich weder eine Ausheilung der Leberabszesse, noch eine Normalisierung der CRP-Werte. Dies war lediglich bei insgesamt 6 der 25 Patienten zu beobachten. Der Rest entwickelte eine chronische Cholangitis mit dauerhaft erhöhten CRP-Werten, die in 2 Fällen durch Retransplantation kuriert werden konnte.

### 3.5 Aszites

Es wurde das Vorhandensein von Aszitesflüssigkeit im Abdomen vor und nach dem Leberarterienverschluss überprüft.

Bei 15 Patienten lagen nicht genügend Daten vor, um beurteilen zu können ob sich schon vor Arterienverschluss intraabdominelle Flüssigkeit zeigte. Bei 13 Patienten konnte die Situation nach Verschluss ebenfalls durch Datenmangel nicht ausreichend beurteilt werden.

Während bei 24 Patienten (26,67%) vorher Aszites zu finden war, hatten 51 (56,67%) vor ihrem Leberarterienverschluss keine Flüssigkeitsansammlungen im Abdomen. 26 Patienten (28,89%) zeigten nach dem Verschluss freie Flüssigkeit im Abdomen, 51 nicht (56,67%).

### 3.5.1 Verhältnis vorher – nachher

Von 51 Patienten die vorher keinen Aszites hatten, entwickelten 9 diesen nach Verschluss (17,65%) und 39 nicht (76,47%). Von 3 Patienten waren die Daten nicht vorhanden.

15 aus 24 Patienten (62,5%), bei denen vorher schon intraabdominelle Flüssigkeitsansammlungen in den CT Bildern sichtbar waren, zeigten diese auch nach Verschluss. 6 Patienten (25%) hatten später keinen Aszites mehr, bei 3 Patienten fehlten die Daten. Abbildung 34 zeigt das Verhältnis von Aszites vor und nach dem Arterienverschluss.

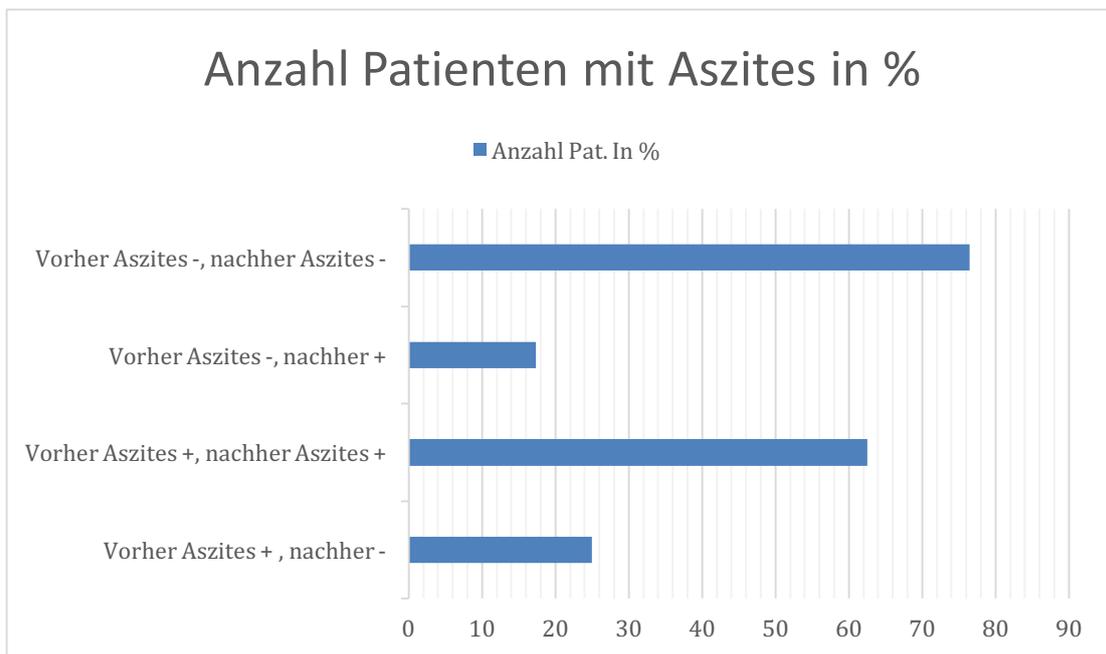


Abbildung 34: Patienten mit Aszites

### 3.6 Zusammenhang zwischen Transaminasenanstieg und Zeit bis zur Normalisierung der Leberwerte

In den einzelnen Gruppen wurde der Anstieg der Transaminasen sowie die Zeitdauer bis zur Normalisierung selbiger dokumentiert. Den höchsten GOT-Anstieg mit 10420,8 IU/l hatte die Gruppe Spontanverschluss, wie oben bereits erwähnt. Hierzu zeigte sich eine mittlere Zeitdauer von 12,5 Tagen bis zur Normalisierung der Werte auf, was die längste Zeitdauer in den 6 beobachteten Gruppen darstellt. Den geringsten Transaminasenanstieg verursachte die TACE mit einer Erhöhung der GOT von lediglich 346,08 IU/l. Hier dauerte es im Schnitt 3,71 Tage bis sich die Leberwerte der Patienten normalisierten. Die einzelnen Gruppen und ihre Werte sind noch einmal in folgender Abbildung 35 dargestellt.

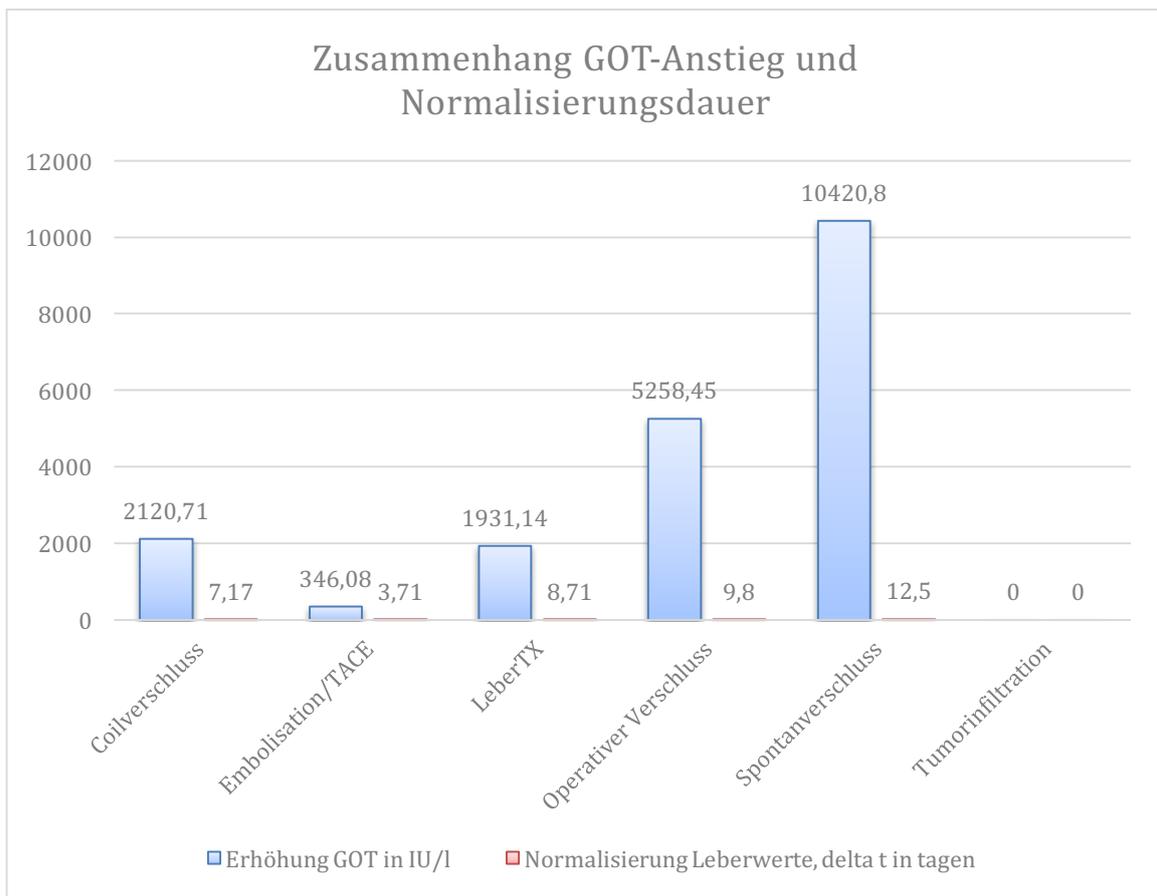


Abbildung 35: GOT-Anstieg und Normalisierungsdauer

Für die GPT-Werte der einzelnen Gruppe wurde derselbe Zusammenhang beobachtet. Wieder hatte die Gruppe mit dem höchsten GPT-Anstieg von 3222,6

IU/l, der Spontanverschluss, die längste Zeitdauer bis zur Normalisierung der Werte. Auch hier hatte die TACE den geringsten GPT-Anstieg und auch die kürzeste Normalisierungsdauer, wie in Abbildung 36 zu sehen ist.

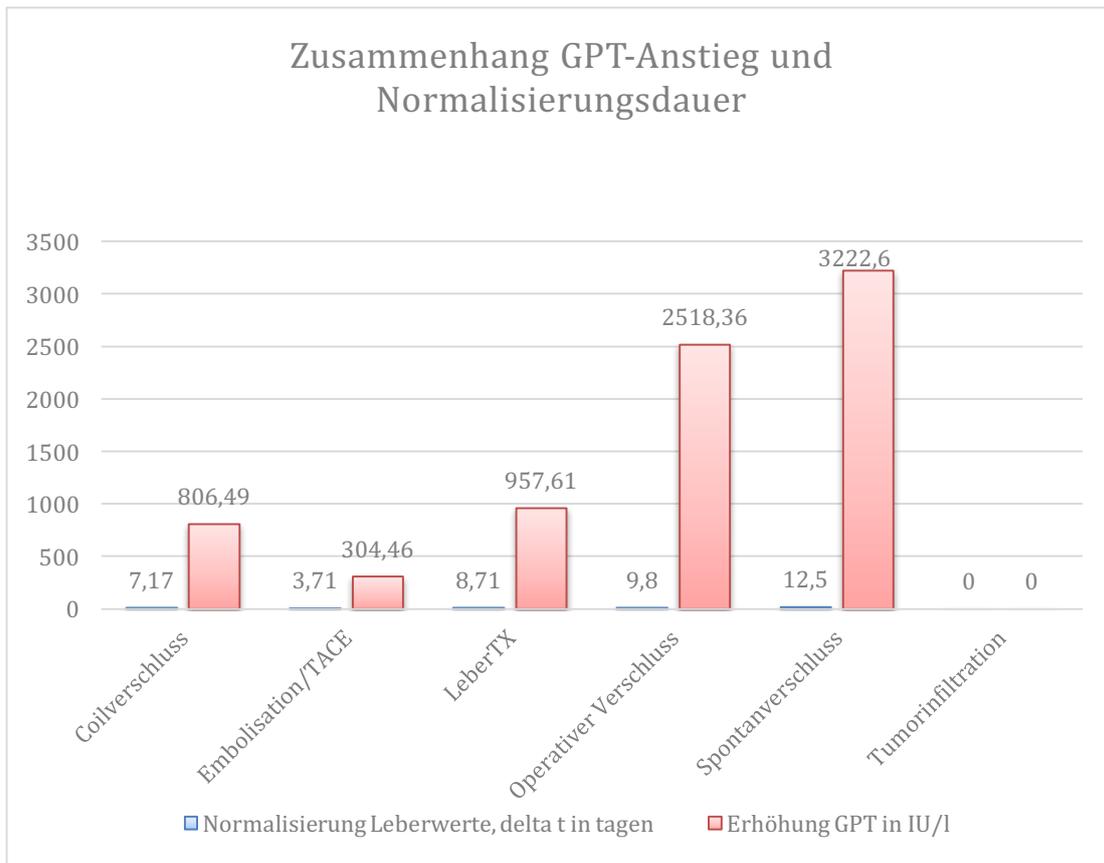


Abbildung 36: GPT Anstieg und Normalisierungsdauer

### 3.7 Transaminasenanstieg und Anzahl der Todesfälle

Es wurde hierbei untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Transaminasenanstiegs und der Anzahl der Todesfälle in den einzelnen Gruppen gab. Wie in der untenstehenden Abbildung 37 veranschaulicht, fanden sich in der Gruppe Spontanverschluss im Schnitt sowohl die höchsten GOT-Werte (10482,6 IU/l), als auch der höchste prozentuale Anteil an Todesfällen, nämlich 80%. Ihm folgte die Gruppe der Lebertransplantierten mit einem durchschnittlichen GOT<sub>max</sub> von lediglich 1990,43 IU/l, und dennoch 47,83% verstorbenen Patienten. 45,45% der Patienten mit operativem Verschluss (GOT<sub>max</sub> von 5344,27 IU/l) verstarben im Verlauf. In der Gruppe Coilverschluss (GOT<sub>max</sub>

2189,34 IU/l) verstarben 42,56% der Patienten. Einen vergleichsweise niedrigen GOT<sub>max</sub> (405,77 IU/l) bei 28,57% verstorbenen Patienten fand man in der Gruppe TACE. Lediglich in der Gruppe Tumorinfiltration überlebten alle Patienten im untersuchten Zeitraum bei einem GOT<sub>max</sub> von 26,5 IU/l.

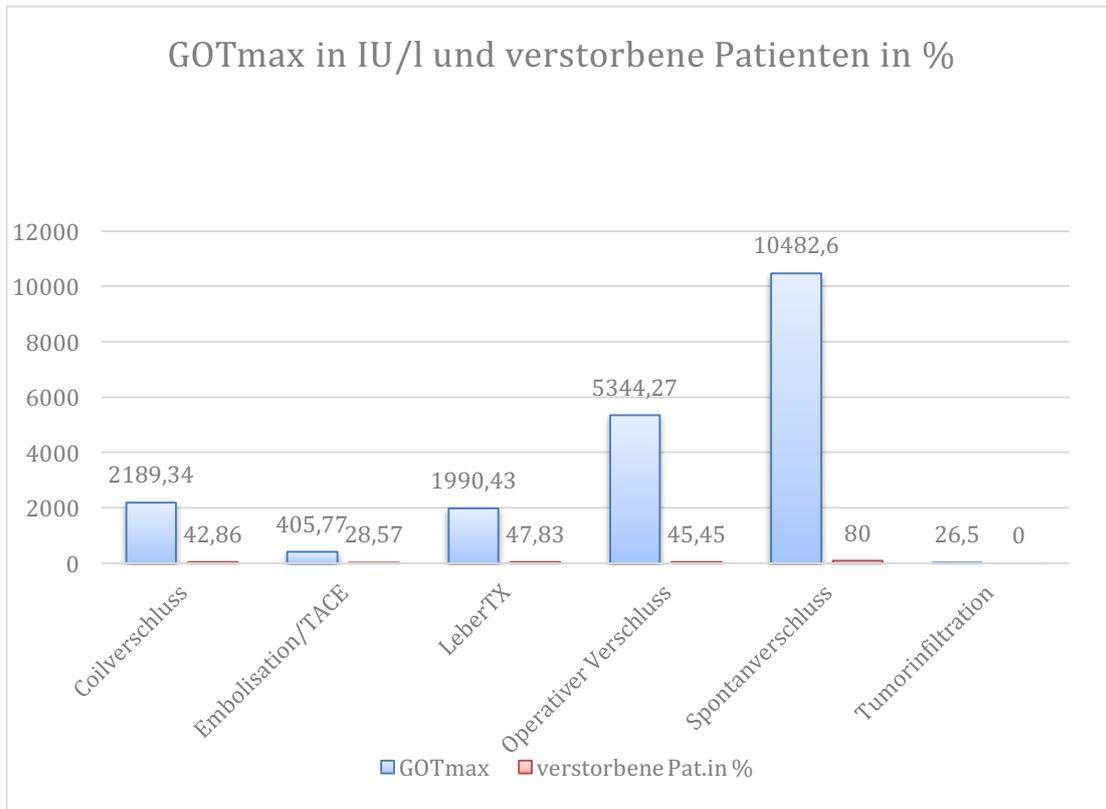


Abbildung 37: GOT<sub>max</sub> und verstorbene Patienten in %

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodenkritik

In retrospektiven Studien sind die jeweiligen Ereignisse bereits eingetreten, als die konkrete Fragestellung der Studie noch nicht vorlag. Dies hat den Vorteil, dass nicht lange auf die betreffenden Endereignisse gewartet wird, sondern nur die bereits dokumentierten Daten erhoben werden. Somit erhält man schnell und kostengünstig Ergebnisse, was einen eindeutigen Vorteil dieses Studiendesigns darstellt. Dem gegenüber stehen allerdings auch Nachteile, insbesondere in Bezug auf die Datenqualität.

Zur Vermeidung von Übertragungsfehlern wurden die Daten nach der Übertragung auf ihre Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. In der hier vorliegenden Arbeit stellte sich allerdings als besondere Herausforderung dar, dass viele der Patientendaten, insbesondere Laborparameter, unvollständig dokumentiert waren. Dies mag daran liegen, dass bei einigen Patienten zum damaligen Zeitpunkt die Erfassung einzelner Befunde unerheblich erschien. Initial wurden 169 Patienten mit einem Leberarterienverschluss aus der Datenbank erfasst, allerdings mussten 79 von ihnen wegen mangelnder Informationen ausgeschlossen werden, was einen Rest von lediglich 90 Patienten ergab. Bei der Einteilung in die 5 Gruppen wurde ersichtlich, dass einzelne Gruppen (wie zum Beispiel Tumordinfiltration) nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten im Vergleich zu anderen (wie zum Beispiel Coilverschluss) aufwies. Dies machte einen direkten Vergleich schwierig. Zudem wurde beobachtet, dass innerhalb der Gruppen die dokumentierten Werte große Schwankungen zeigten, wobei insbesondere in den kleinen Gruppen ein einzelner Ausreißer großen Einfluss auf den Mittelwert hatte. Das spiegelt sich auch in der hohen Standardabweichung der Werte wider. Bei der Untersuchung der Zeit bis zur Normalisierung der Leberwerte wurde ebenfalls klar, dass von vielen Patienten die Werte zwar um den Verschlusszeitpunkt sehr genau, aber nicht bis zur vollständigen Normalisierung dokumentiert wurden. Es war daher nur möglich jene Patienten in diese Analyse einzubeziehen, bei denen der Zeitraum errechnet werden konnte. Zudem

ist zu erwähnen, dass bei vielen Patienten mit Leberarterienverschluss Komorbiditäten vorlagen, die ebenfalls einen Einfluss auf die Leberwerte und das CRP gehabt haben können. Als Marker für cholangitische Beschwerden unserer Patienten verwendeten wir lediglich das CRP, welches ein unspezifischer Marker ist und durch viele Faktoren beeinflusst werden kann. Da wir eine retrospektive Analyse durchführten war dies eine gute Möglichkeit, jedoch wären andere Methoden zum Nachweis einer vorliegenden Cholangitis oder Gallengangsnekrose sicher spezifischer gewesen. Vor allem bei Patienten die eine Operation oder Lebertransplantation erhalten hatten, war das CRP postinterventionell ohnehin erhöht. Wir bezogen in unsere Überlebenszeitanalyse nur verstorbene Patienten ein, deren Todeszeitpunkt bekannt war. Über die Überlebenszeit der restlichen Patienten kann dies jedoch keine Aussage geben. Hohe Überlebenszeiten der verstorbenen Patienten zum Beispiel bei der TACE implizieren zudem, dass die Patienten nicht an den Folgen der Intervention starben, sondern zum Beispiel im Verlauf an einem zugrundeliegenden malignen Tumor.

## 4.2 Vergleich zur Literatur

Im Folgenden möchte ich zunächst auf die in der Literatur beschriebene **Aus-sagekraft von GOT und GPT** bezüglich des Leberarterienverschlusses eingehen. Im Zusammenhang mit einer akuten Ischämie beziehungsweise Leberschädigung ist häufig ein Transaminasenanstieg beschrieben. In einer Studie von Galvin et al wurden 182 Patienten mit einer  $GPT > 1000 \text{ IU/l}$  auf die Ursache dieses Transaminasenanstiegs untersucht. Hierbei zeigte sich mit 61% ein ischämischer Leberschaden als häufigste Ursache (102). Auch Dufour et al erwähnen in ihrem Review aus dem Jahr 2000, dass ein akuter Leberschaden von Transaminasenanstieg begleitet wird. Die Aktivität der Aminotransferasen stehe jedoch eher mit der Ursache als mit der Schwere der Schädigung in Zusammenhang (103). In einer prospektiven Studie von 1991 zeigten Whitehead et al, dass in dem von Ihnen beobachtetem Patientenkollektiv mit einem GOT Anstieg von  $> 400 \text{ IU/l}$  der häufigste Grund für den Anstieg ebenfalls Ischämie war. Die GOT-Level kehrten dann in einem Mittel von 7 Tagen zu Normalwerten zurück (104).

Auch in dieser Auswertung zeigte sich bei allen beobachteten Patienten als Folge der Ischämie nach Leberarterienverschluss unterschiedlicher Genese ein Anstieg der Leberwerte mit einem Mittelwert von  $2590,31 \text{ IU/l}$  für die GOT und  $1090,27 \text{ IU/l}$  für die GPT. Hierbei ist zu erwähnen, dass bei den verschiedenen Gruppen, in Abhängigkeit von der Verschlussursache, große Differenzen in der Höhe des Anstiegs zu beobachten waren. Insbesondere beim operativen Verschluss und beim Spontanverschluss ergaben sich die höchsten Werte, während bei der Tumorinfiltration keine Veränderung zu beobachten war. Dies ist wohl auf die zeitliche Komponente zurückzuführen. Da bei einer Thrombose die Blutzufuhr zur Leber binnen Sekunden gestoppt ist, ergeben sich hier akutere Schädigungen des Gewebes als wenn ein Tumor langsam infiltrativ wachsend die Leberarterie einengt und die Perfusion progredient abnimmt. Die Graphen der Leberwerte meiner Patienten im Verlauf zeigen ebenfalls einen raschen Anstieg sowie Abfall der Leberwerte in einem Mittel von 7,57 Tagen.

Ein kompletter Verschluss der Leberarterie und ein damit verbundener transienter Anstieg der Leberwerte muss nicht unbedingt einen schweren Leberschaden zur Folge haben (105). Die Leber ist zu einem gewissen Maß im Stande eine Abkapselung von der arteriellen Versorgung durch die Arteria Hepatica ohne signifikante Konsequenzen zu kompensieren. Wie ist dies zu erklären? Nicholas Michels beschrieb 1966 seine Beobachtungen der arteriellen Versorgung der Leber aus 200 Sektionen am Daniel Baugh Institut. Lediglich zu 55 Prozent fand sich dabei eine Blutversorgung dem Lehrbuch entsprechend. Er beschrieb jedoch eine Vielzahl anatomischer Varianten und 26 Kollateralversorgungswege (106). Normvarianten sind demnach zum Beispiel eine aus der A. gastrica sinistra entspringende A. hepatica sinistra oder eine aus der A. mesenterica superior entspringende A. hepatica dextra. Zudem sind akzessorische Aa. hepaticae aus der A gastrica sinistra oder A. mesenterica Superior möglich. Bei einem Verschluss der Leberarterie wäre in diesem Fall also eine alternative Blutversorgung gewährleistet. Auch Takeuchi et al beschreiben den extrahepatischen Versorgungsweg über die rechte und linke Arteria phrenica inferior sowie die Arteria mesenterica superior und die Arteria gastrica sinistra (107).

Fujii et al heben ebenfalls die Relevanz der alternativen Blutversorgung der Leber hervor. Sie empfehlen eine Embolisation der Leberarterie proximal der A. Hepatica Propria nur durchzuführen, wenn arterieller Kollateralblutfluss gesichert ist (108).

Kollateralen und anatomische Variationen der Blutversorgung könnten einer der Gründe dafür sein, dass auch unsere Patienten einen Verschluss der Leberarterie insgesamt gut tolerierten, und sich nach Leberarterienverschluss zwar ein deutlicher Anstieg der Transaminasen zeigte, dies jedoch langfristig auf die Regeneration der Leber bei vielen unserer Patienten keinen Einfluss nahm. Außerdem lagen in unserem Patientenkollektiv Verschlüsse an verschiedenen Stellen entlang der Aufzweigung der Arteria Hepatica vor, was wiederum Einfluss auf die Schwere der Folgen hat.

Wenn der Kollateralblutfluss zur Leber nicht ausreichend entwickelt ist, scheint ein intakter Portalvenenfluss von Bedeutung für die Leberfunktion nach Arterienverschluss zu sein (109).

Der nächste Punkt, auf den ich im Folgenden eingehen möchte, sind **Gallengangsnekrosen und cholangitische Beschwerden nach Leberarterienverschluss**. Wir untersuchten unser Patientenkollektiv ebenfalls nach durch Ischämie hervorgerufenen Leberabszessen, und beobachteten parallel hierzu die CRP Werte als Indikator für das Vorliegen einer ischämischen Cholangitis. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der CRP Werte und dem prozentualen Auftreten von Abszessen in den einzelnen Gruppen konnte bei unseren Patienten jedoch nicht festgestellt werden. Bezüglich der Inzidenz war allerdings zu bemerken, dass insbesondere in der Gruppe der Transplantationspatienten biliäre Ereignisse auftraten. 16 von 23 Patienten dieser Gruppe entwickelten im Verlauf Leberabszesse (69,57%). Als Ursache für die Entstehung der Abszesse kommen bei unseren Patienten primär vaskuläre Komplikationen nach Lebertransplantation, in Form einer Stenose oder Thrombose der Arteria hepatica, in Betracht (110). Nicht nur in unserem Patientenkollektiv ist die Entstehung von biliären Komplikationen nach Leberarterienverschluss vor allem in Transplantatlebern zu finden. Da der Leberarterienverschluss eine häufige Komplikation der Lebertransplantation ist, sind auch in der Literatur viele Fälle von biliären Ereignissen in Transplantatlebern nach Leberarterienthrombose beschrieben. Iida et al erwähnen zum Beispiel das sekundäre Auftreten von biliären Komplikationen nach Arterienverschluss in 17 von 43 Fällen (39,5%), davon 7 Leckagen, 6 Abszesse, und 4 Stenosen (110). Settmacher et al untersuchten ebenfalls arterielle Komplikationen nach Lebertransplantation. Hierbei gingen sie insbesondere auf Stenosen, Okklusionen und Aneurysmata der Leberarterie ein. Klinische Symptome der Stenosen traten hier meist innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation auf und beinhalteten Transaminasenanstieg sowie Cholestase und Cholangitis, in einigen Fällen auch ischämische Schädigungen des Gallengangsystems (111). Auch Gad et al beobachteten 167 Patienten nach Lebertransplantation. Die am häufigsten aufgetretenen Komplikationen waren hier primär biliären Ursprungs, im Sinne von Leckagen und Stenosen, allerdings entwickelten lediglich 1,7 % der Patienten Abszesse (112).

Da die Arteria hepatica wie bereits beschrieben unter physiologischen Umständen durch die zusätzliche Blutversorgung der Leber über die Portalvene und die Arteria hepatica propria sowie zahlreiche Kollateralen im gesunden Patienten

entbehrlich zu sein scheint (113), ist anzunehmen, dass ihr Verschluss vor allem in Transplantatlebern deutliche Auswirkungen zeigt.

Trotzdem kann es auch bei nicht transplantierten Patienten durch einen Verschluss der Leberarterie zu Bildung von Abszessen kommen, dies ist jedoch deutlich seltener zu beobachten, und teilweise durch andere Einflussfaktoren als den Leberarterienverschluss an sich getriggert. So beschreiben zum Beispiel Kim et al das Auftreten von Abszessen nach Chemoembolisation bei 7 aus 157 Patienten, also in 4,5 % der Fälle (114). Allerdings hatten sich hier 6 der 7 Patienten vor der Chemoembolisation einer Whipple OP unterzogen, wobei die biliodigestive Anastomose als der Hauptrisikofaktor für die Abszessbildung betrachtet werden konnte und nicht die Chemoembolisation (114).

Ishikawa et al beschreiben die Entstehung von Leberabszessen nach TACE bei 3 ihrer 98 Patienten, also in 3,1% der Fälle. Auch hier wurde als Risikofaktor die biliodigestive Anastomose identifiziert, welche in einer vorausgegangenen Operation geschaffen wurde (115). In unserem Patientenkollektiv wurde durch TACE kein einziger Abszess verursacht.

Immerhin 5,71 Prozent unserer Patienten mit Coilverschluss entwickelten im Verlauf Leberabszesse. Auch in der Literatur sind Fälle von Abszessbildung nach Coilverschluss zu finden. Hier werden oft biliäre Infektionen bzw. eine Cholangitis in Kombination mit der beeinträchtigten Perfusion als Hauptauslöser benannt (116, 117). Den Aspekt der biliären Infektion beziehungsweise Cholangitis versuchten wir ebenfalls in unserer Analyse über die Auswertung von CRP Werten bei den Abszesspatienten zu beleuchten.

In unserem Patientenkollektiv stand jedoch die Höhe der CRP Werte nicht im Zusammenhang mit der Häufigkeit von Abszessbildung. Zudem gab es keinen deutlichen Unterschied zwischen den CRP-Mittelwerten aller Patienten und den CRP-Mittelwerten der Abszesspatienten.

Der **Leberarterienverschluss nach Transplantation** ist in der Literatur sehr umfangreich beschrieben. Klinische Verläufe umfassen ein weites Spektrum.

Tzakis et al beschreiben das Auftreten von 22 Thrombosen der Arteria Hepatica in insgesamt 309 Transplantatlebern. Der weitere Verlauf nach Thrombose konnte hier im Allgemeinen in 3 Muster gegliedert werden: Fulminante hepatische Nekrose, Nekrose der Gallengänge mit biliären Leckagen, und rezidivierende Bakteriämie. Im Falle von Nekrosen des Lebergewebes oder der Gallengänge kam es zum massiven Anstieg der Leberwerte (50 bis 100-mal über den Normalwerten). Die rezidivierende Bakteriämie hatte einen milderen Verlauf mit normaler Leberfunktion, die Septikämie wurde durch Antibiose behandelt (118, 119).

Das hier beobachtete Patientenkollektiv zeigte sich in dieser Hinsicht ebenfalls sehr heterogen. 16 der 23 lebertransplantierten Patienten entwickelten im Verlauf Gallengangnekrosen oder Leberabszesse, 3 Patienten verstarben durch fulminantes Leberversagen maximal 3 Tage nach Verschluss. Jedoch waren auch hier Patienten zu finden, für die der Arterienverschluss bis auf einen transitorischen Anstieg der Leberwerte ohne weitere Konsequenzen blieb. Die Leberwerte nach Verschluss zeigten sich auch bei den hier beobachteten Patienten mit einer Durchschnitts-GOT von 1931,14 IU/l mehr als deutlich erhöht. Bei 5 der 23 Patienten zeigte sich keine Normalisierung der Leberwerte im Verlauf, bei den anderen Patienten besserten sich die Transaminasenwerte jedoch in einem Mittel von 8,71 Tagen.

Das Transplantationszentrum des King Faisal Specialist Hospital and Research Center untersuchte ein Kollektiv von 220 Patienten nach Lebertransplantation. Hier wird die Thrombose der Arteria Hepatica als meist gefürchtete Komplikation nach Lebertransplantation genannt, da sie Nekrose, Infarkte und biliäre Strikturen hervorrufen kann (120). In einer Studie von Wozney et al wurden insgesamt 92 Lebertransplantate und die auftretenden vaskulären Komplikationen über einen Zeitraum von 5 Jahren untersucht. Hierbei stellte sich ebenfalls die Leberarterienthrombose als die häufigste Komplikation dar. Sie resultierte zudem meist in Transplantatversagen und machte eine Retransplantation notwendig (121). Als potentielle Ursachen werden Veränderung des arteriellen Flussprofils an den Anastomosen und Infektion genannt. In Folge der Thrombose

ergaben sich hier entweder eine Ischämie und Nekrose des Lebergewebes oder der Gallengänge (121).

Auch bei unseren Patienten konnten alle diese Komplikationen beobachtet werden. Die durch den Arterienverschluss verursachte Ischämie des Lebergewebes spiegelte sich in den transitorisch erhöhten Leberwerten sowie den Gallengangsnekrosen und Abszessen wider. Es schien im Vergleich zu den anderen Gruppen für Patienten mit Transplantatleber besonders schwierig zu sein, den Arterienverschluss ohne Gewebsschäden zu tolerieren. Mit 69,57% hat die Gruppe LeberTx den höchsten Anteil an Leberabszessformationen aufzuweisen. Die Höhe der CRP Werte dieser Patienten korrelierte aber nicht mit der Anzahl an aufgetretenen Abszessen. Mit 18,53 ist dies nur der dritthöchste Wert nach den Gruppen Operativer Verschluss und Coilverschluss.

Pareja et al führten in einem Zeitraum von 1991 bis 2009 eine Gesamtzahl von 1674 Lebertransplantationen bei Erwachsenen durch, und beobachteten dabei das Auftreten von frühen und späten arteriellen Thrombosen und ihren Einfluss auf den Zustand des Transplantats. Dabei wurde ersichtlich, dass die frühen Thrombosen meist mit fulminantem Leberversagen einhergingen, während die späten eher biliäre Komplikationen hervorriefen (122). In einer Studie von Gad et al wurden Komplikationen nach Lebendspende retrospektiv ausgewertet. Die Komplikationsinzidenz lag hier bei 86,2%, davon 43,7% biliärer und 21,6% vaskulärer Genese. Die Mortalität war in komplizierten Fällen mit vaskulärer Beteiligung, wie Arterienstenose oder Thrombose jedoch höher (112).

Ähnliches konnte auch hier beobachtet werden. 47,83% der Transplantationspatienten mit Arterienverschluss in unserer Gruppe verstarben, womit dies die Gruppe mit den prozentual meisten Todesfällen nach dem Spontanverschluss ist.

In einer Studie von Kim et al wurde zudem festgestellt, dass biliäre Komplikationen keinen Einfluss auf das Transplantatüberleben hätten (123). Auch bei 5 von 16 unserer Patienten mit Gallengangsnekrosen wurde keine Retransplantation notwendig, und die CRP Werte kehrten zu ihrem Ausgangswert zurück.

Dufour et al stellen in ihrem Artikel fest, dass die Aktivität der Transaminasen eher mit der Ursache des Leberschadens als mit seiner Schwere zusammenhängt, und somit kein Verhältnis zur Prognose des Patienten besteht (103). Im Hinblick auf die Leberwerte wurde auch bei unseren Patienten festgestellt, dass die Höhe des Anstiegs weder mit der Prognose des Patienten, noch mit der Zeit bis zur Normalisierung der Transaminasen korreliert. Viele der Transplantatpatienten haben unzählige Komorbiditäten, die ebenfalls in Laborparameterveränderungen einfließen und die Prognose des Patienten zu einem wesentlichen Teil mitbestimmen. Zwar zeigten alle Patienten als Reaktion auf den Arterienverschluss einen transitorischen Anstieg der Transaminasen, die Höhe des Anstiegs und die Zeit bis zur Normalisierung war jedoch abhängig von einer Vielzahl an Faktoren wie zum Beispiel der Intensität des Verschlusses, dem Allgemeinzustand des Patienten und ob eine Retransplantation vorgenommen wurde oder nicht. Insbesondere bei Verschlüssen, die sich direkt nach Transplantation ereigneten, war es schwierig die Transaminasen zu beurteilen, da sie in Folge des operativen Eingriffs schon eine Erhöhung zeigten.

Thrombosen der Arteria hepatica sind in der Literatur häufig als Komplikation nach Lebertransplantation beschrieben, **Spontanverschlüsse** der Leberarterie durch Thrombose hingegen wenig. Almouradi et al beschreiben in einem Fall eine Patientin mit einem direkt nach einer Leberarterienthrombose aufgetretenem Anstieg der Transaminasen, gefolgt von einem ebenso schnellen Abfall der Werte. Obwohl die Patientin keine Portalvenenthrombose, sondern nur einen isolierten Arterienverschluss zeigte, wurden im CT hepatische Infarkte sichtbar. Die Patientin hatte keine vorangehende operative Behandlung, welche die Thrombose hervorgerufen oder gefördert haben könnte. Allerdings erhielt sie eine Brustkrebstherapie. Es wurde daher vermutet, dass der Tumor durch Aktivierung des Koagulationssystems, sowie durch Produktion von Akutphaseproteinen und die induzierte Stase das Risiko der Patientin für thrombembolische Ereignisse erhöht hat. Dieser Effekt wurde außerdem durch die Chemotherapie und Hormontherapie verstärkt. Obwohl die Leberwerte der Patientin einen Abwärtstrend zeigten, verschlechterte sich ihr klinischer Zustand bis zum Herzstillstand (66).

Auch in dem hier analysierten Patientenkollektiv hatte der Spontanverschluss einen drastischen Anstieg der Transaminasen zur Folge. Die GOT Werte erhöhten sich im Schnitt um 10420,8 IU/l, die GPT Werte um 3222,6 IU/l. Bei 2 der 5 Patienten in dieser Gruppe normalisierten sich die Leberwerte in einem Mittel von 12,5 Tagen, die Überlebenszeit der Patienten mit Spontanverschluss war jedoch von allen beobachteten Gruppen mit 4,75 Tagen die kürzeste, 4 der 5 Patienten verstarben.

Wie vorher erläutert, können Leberarterienverschlüsse jeglicher Genese durch ihren Einfluss auf die Blutversorgung des Gewebes einen Transaminasenanstieg verursachen. Ist es daher auch möglich von der Höhe des Transaminasenanstiegs eine Aussage bezüglich der **Prognose des Patienten** zu treffen? Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Gruppen im obigen Diagramm, scheint es als wäre ein hoher Transaminasenanstieg auch mit einer längeren Normalisierungsdauer der Leberwerte verbunden. Hierbei ist allerdings die hohe Standardabweichung meiner Daten zu berücksichtigen. So findet sich zum Beispiel in der Gruppe Coilverschluss ein Patient mit einer GOT Erhöhung um 13273 IU/l und einer Normalisierungsdauer von lediglich 5 Tagen, während ein anderer Patient mit einer moderaten GOT Erhöhung von 332 IU/l keine Normalisierung im beobachteten Zeitraum zeigt.

Diese Fälle sind in jeder der untersuchten Gruppen zu finden. Lediglich bei der Gruppe Tumordinfiltration konnte dies nicht beurteilt werden, da sich hier die Leberwerte der Patienten nicht veränderten. Eine Erklärung für die mangelnde Möglichkeit aus den Transaminasenerhöhungen eine pauschale Aussage über den Verlauf des Patienten zu tätigen mag die Multimorbidität einiger Patienten sein. Insbesondere die Transplantationspatienten zeigten häufig einen vergleichsweise moderaten Transaminasenanstieg, z.B. im Vergleich zu den Gruppen Operativer Verschluss und Spontanverschluss, hatten dann aber entweder eine lange Normalisierungsdauer, die Normalisierung der Werte wurde durch Replantation erreicht, oder es konnte im Verlauf keine Normalisierung der Werte festgestellt werden. Auch beim operativen Verschluss ist es schwierig die Leberwertveränderungen und ihre Normalisierungszeit isoliert auf den Arterien-

verschluss bezogen zu betrachten, da schon durch den operativen Eingriff allein die Transaminasen steigen und während des Heilungsprozesses erhöht bleiben können. Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und den weiteren Begleitumständen sowie internistischen Komorbiditäten, die ebenfalls zu einem weiteren Anstieg der Leberwerte im Verlauf führen können, ist es schwierig die Transaminasen und ihre Normalisierungsdauer in einen eindeutigen Zusammenhang zu stellen. Auch in der Literatur wird die mangelnde prognostische Signifikanz der Transaminasen beschrieben. So schreiben Dufour et al, diese stünden in keinem Verhältnis zur Prognose und könnten trotz klinischer Verschlechterung des Patienten sinken. Außerdem sei ihre Aktivität eher bezogen auf die Ursache als auf die Schwere des Leberschadens (103).

Wir untersuchten das Patientenkollektiv nicht nur im Zusammenhang mit Leberabszessen und ischämischer Cholangitis, wie oben erwähnt, auf ihre **CRP-Werte**, sondern auch in Bezug auf die Überlebenszeit. In der Literatur wird häufig die Relevanz des C-reaktiven Proteins als prognostischer Parameter diskutiert. An et al beschreiben zum Beispiel das CRP als nützlichen Wert um das Outcome einer Lebertransplantation bei hepatozellulärem Karzinom abzuschätzen. Dabei verglichen sie Patienten mit hohen CRP Werten zum Zeitpunkt der Transplantation mit Patienten mit niedrigen Werten. Insbesondere bei den Patienten, welche die Milan Kriterien nicht erfüllten, konnte durch einen hohen CRP Wert ein schlechtes Outcome vorausgesagt werden (124). Dieser Zusammenhang wird auch von Kim et al beschrieben (125). Auch hier gilt die Aussagekraft des erhöhten CRP Wertes für Patienten welche die Milan Kriterien nicht mehr erfüllen. Durch die Assoziation zum proinflammatorischen Status des Organismus ist es ebenfalls von prognostischer Bedeutung. So beschreiben zum Beispiel Hamilton et al das CRP als wichtigen prognostischen Parameter beim kolorektalen Karzinom mit Lebermetastasen. Das CRP wurde hier als starker Prädiktor für das Gesamtüberleben benannt (126). So ist das CRP auch Teil des Glasgow Prognostic Scores, der neben CRP-Werten auch Albumin beinhaltet und einen unabhängigen prognostischen Faktor für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom darstellen könnte. In einer Metaanalyse von Li et al wurde gezeigt, dass Patienten mit einem erhöhten GPS Wert ein geringeres Überleben

hatten (127). Auch Zeng et al zeigten in einer Metaanalyse, dass ein CRP-Anstieg ein signifikanter Prädiktor für ein geringeres Überleben ist (128). Aber auch das Ausmaß eines Leberschadens, zum Beispiel bei chronischen Hepatitiden, lässt sich über das CRP abschätzen (129). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein solcher Zusammenhang nicht. Im oben dargestellten Punktdiagramm ist ersichtlich, dass zwar einzelne Patienten dem Muster entsprachen, also bei einem hohen CRP Wert kurze Überlebenszeiten zeigten oder umgekehrt. Allerdings verteilte sich der Großteil der Patienten bei CRP Werten zwischen 10 und 30 und einer Überlebenszeit variierend von 0 bis 100 Tagen, wobei Patienten mit niedrigeren CRP Werten teilweise eine längere Überlebensdauer zeigten.

### 4.3 Ausblick

Für zukünftige Untersuchungen zu diesem Thema wäre es sicherlich von Vorteil eine longitudinale Studie durchzuführen, bei welcher die Laborparameter der Patienten im Krankheitsverlauf genau dokumentiert werden. So könnten bestimmte Einflussfaktoren und Komorbiditäten besser erfasst und in die Ergebnisse einbezogen werden. Dies wäre vor allem bei Patienten mit Lebertransplantation und operativen Verschlüssen zu bedenken.

Da einige Daten der Patienten unvollständig waren konnten wir nicht alle potentiellen Patienten in unsere Analyse einbeziehen, was unser Kollektiv relativ klein hielt. Interessant wäre hier sicher eine größere Zahl an Patienten vor allem bei den Gruppen Tumordinfiltration und Spontanverschluss gewesen. Zudem waren Werte wie GOT/ GPT und CRP über einen relativ weiten Zeitraum gestreut, und nicht in gleichen Abständen nach der Intervention abgenommen. Eine engmaschigere Untersuchung dieser Werte, nicht nur um den Zeitpunkt der Intervention herum, sondern auch im weiteren Verlauf wäre hier sicher eine Möglichkeit um die Zeit bis zur Normalisierung der Leberwerte noch genauer zu betrachten.

Wir haben bei unseren Patienten Leberarterienverschlüsse unabhängig davon, an welcher Stelle des Gefäßastes sie auftraten in die Untersuchung einbezogen. In einer separaten Untersuchung könnte man Patienten in Gruppen nach dem genauen Ort des Arterienverschlusses (A. hepatica communis/ propria/ dextra/ sinistra) ordnen und den Einfluss auf die Leberwerte erneut betrachten.

Zudem könnten eventuell vorliegende alternative Blutversorgungswege der Leber über Kollateralen, akzessorische Gefäße oder variante Gefäßabgänge vor Verschluss dokumentiert werden, um deren Rolle für die Kompensation des Leberarterienverschlusses genauer zu analysieren.

Es könnte außerdem die Relevanz einer gleichzeitig vorliegenden Portalvenenstenose bei Arterienverschluss näher untersucht werden. Für eine genauere Interpretation der Überlebenszeiten verstorbener Patienten wäre es sicherlich

sinnvoll die Grunderkrankungen und Komorbiditäten der Patienten in den einzelnen Gruppen genauer einzubeziehen, und die genaue Todesursache zu erfassen um zu differenzieren ob sie an den Folgen des Leberarterienverschlusses oder ihrer Grunderkrankung verstorben sind.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Doktorarbeit wurde der Einfluss von Leberarterienverschlüssen unterschiedlicher Genese auf die Transaminasen untersucht. Ebenso wurden Zusammenhänge mit Aszitesbildung, Abszessformation und CRP Erhöhung analysiert. Es wurde ein Kollektiv von insgesamt 90 Patienten in 6 Gruppen gegliedert. Geordnet wurden die Gruppen nach der Ursache des Arterienverschlusses. Im Durchschnitt waren die Patienten 57,91 Jahre alt, das höchste Alter hatten Patienten der Gruppe Tumorinfiltration, das geringste Alter Patienten der Gruppe Lebertransplantation. Die längste mittlere Überlebenszeit hatten die Patienten mit TACE (597,75 Tage), die kürzeste hatten Patienten mit Spontanverschluss (4,75 Tage). Den größten Transaminasenanstieg fand man in den Gruppen Spontanverschluss (GOT 10420,8 IU/l) und operativer Verschluss (GOT 5258,45 IU/l). Im zeitlichen Verlauf zeigte sich, dass die Leberwerte bei den Patienten im Mittel um die 7,56 Tage brauchten um sich zu normalisieren. Zudem zeigte sich bei den Patienten in fast allen Gruppen ein peakförmiger, steiler Anstieg, und ebenso schneller Abfall der Transaminasen. Lediglich bei den TACE Patienten und der Gruppe Tumorinfiltration konnte dies nicht beobachtet werden. Obwohl sich hier auch ein Anstieg der Leberwerte zeigte, war dieser eher langsam und moderat im Vergleich zu den anderen Gruppen. Das CRP war in den Gruppen Coilverschluss und operativer Verschluss mit 20,27 mg/dl und 19,92 mg/dl am höchsten. Abszessformationen zeigten die Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation mit 69,57% am häufigsten. In Bezug auf ischämische Cholangitis und Gallengangsnekrosen beurteilten wir die CRP-Werte der Patienten. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den gemessenen CRP- Werten und der prozentualen Abszessbildung in den einzelnen Patientengruppen. Zudem unterschieden sich die CRP-Werte des gesamten Patientenkollektivs und die CRP-Werte der Abszesspatienten allein nicht gravierend. Die Aszitesbildung konnte in keinen kausalen Zusammenhang zum Leberarterienverschluss gesetzt werden. Die Transaminasen stiegen zwar durch einen Leberarterienverschluss an, es ergaben sich jedoch abhängig von der genauen Ursache verschieden hohe Werte. Außerdem besserten sich die Leberwerte unabhängig von der Höhe des Transaminasenanstiegs unterschiedlich

schnell. Eine prognostische Aussagekraft diesbezüglich kann hier also ebenfalls nicht festgestellt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Riemann, Fischbach, Galle, Mössner, Hrsg. Gastroenterologie- Das Referenzwerk für Klinik und Praxis-Band 2: Leber, Galle, Pankreas. Stuttgart: Thieme; 2008: S.1166-1252
- 2 Dietel, Suttorp, Zeitz, Hrsg. Harrisons Innere Medizin. 18.Auflage. Band 3, Berlin(London): McGraw-Hill; 2012: S.2724-31
- 3 Steinbrück, Baumhoer, Henle. Intensivkurs Anatomie. 1. Auflage. München : Elsevier; 2008: S. 272-284
- 4 Lüllmann-Rauch, Hrsg. Taschenlehrbuch Histologie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015: S. 438-60
- 5 Internetquelle zitiert am 27.10.2016. URL: <http://www.tobias-schwarz.net/medizin/spezielle/leber.gif>
- 6 Leber: Histologie. Thieme Via Medici. Internetquelle. Zitiert am 25.10.2016. URL: [http://images.google.de/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fviamedici.thieme.de%2Fapi%2Fimages%2FI%2Fz%2Fi%2Fn%2Fu%2Fs%2Fhisto\\_009000\\_leberazinus.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fviamedici.thieme.de%2Flernmodule%2Fhistologie%2Fleber%2Bhistologie&h=784&w=910&tbnid=yO4simlSlps-arM%3A&docid=tAwTPmywPFb21M&ei=NwYPWJ3HOtHwgAb-NzbD4Aw&tbm=isch&client=firefox-b&iact=rc&uact=3&dur=219&page=0&start=0&ndsp=27&ved=0ahU-KEwjdv02FtPXPAh-VROMAKHc0mDD8QMwgiKAQwBA&bih=762&biw=1440](http://images.google.de/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fviamedici.thieme.de%2Fapi%2Fimages%2FI%2Fz%2Fi%2Fn%2Fu%2Fs%2Fhisto_009000_leberazinus.png&imgrefurl=https%3A%2F%2Fviamedici.thieme.de%2Flernmodule%2Fhistologie%2Fleber%2Bhistologie&h=784&w=910&tbnid=yO4simlSlps-arM%3A&docid=tAwTPmywPFb21M&ei=NwYPWJ3HOtHwgAb-NzbD4Aw&tbm=isch&client=firefox-b&iact=rc&uact=3&dur=219&page=0&start=0&ndsp=27&ved=0ahU-KEwjdv02FtPXPAh-VROMAKHc0mDD8QMwgiKAQwBA&bih=762&biw=1440)
- 7 Häussinger, Hrsg. Liver Regeneration. Berlin: de Gruyter; 2011: 145-58
- 8 Ulfig, Hrsg. Kurzlehrbuch Histologie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015: S. 149-54

- 9 Fanghänel, Pera, Anderhuber, Nitsch, Hrsg. Waldeyer- Anatomie des Menschen. 18. Auflage. Berlin: De Gruyter; 2009: S. 940-81
- 10 Schmidt, Lang, Hrsg. Physiologie des Menschen- Mit Pathophysiologie. 30. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2007: S. 859-905
- 11 Fölsch, Kochsiek, Schmidt, Hrsg. Pathophysiologie. Berlin: Springer; 2000: S. 325-342
- 12 Schmidt, Lang, Hrsg. Physiologie des Menschen- Mit Pathophysiologie. 30. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2007: S. 523-49
- 13 Stein, Wehrmann, Hrsg. Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2006: S. 180-89
- 14 Herold, Hrsg. Herold-Innere Medizin. Köln: Gerd Herold Verlag; 2014: S. 547-53
- 15 Sobotta, Hrsg. Atlas der Anatomie des Menschen. 23. Auflage Band 2. München: Elsevier; 2010: S.110
- 16 Green, Flamm. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. Gastroenterology. 2002 Oct; 123(4): 1367-84
- 17 Xu, Higgins, Cembrowski. Limiting the Testing of AST. Am J Clin Pathol. 2015 Sept; 144: 423-26
- 18 Kim, Flamm, Di Bisceglie, Bodenheimer. Serum Activity of Alanine Aminotransferase (ALT) as an Indicator of Health and Disease. Hepatology. 2008 Apr; 47(4): 1363-70
- 19 Botros, Sikaris. The De Ritis Ratio: The Test of Time. Clin Biochem Rev. 2013 Nov; 34(3): 177-30
- 20 Dörner, Hrsg. Klinische Chemie und Hämatologie: Taschenlehrbuch. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009: Seite 395-415
- 21 Neumeister, Böhm, Hrsg. Klinikleitfaden Labordiagnostik. 5.Auflage. München: Elsevier; 2015: 100-102

- 22 Guder, Nolte, Hrsg. Das Laborbuch. 2. Auflage. München: Elsevier; 2009: 171-212
- 23 Lehnert, Hendrik, Werdan, Karl, Hrsg. Innere Medizin- essentials. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2006: 228-65
- 24 Classen, Diehl, Kochsiek, Hrsg. Innere Medizin. München: Urban und Schwarzenberg; 1991: 564-620
- 25 Krams, Hrsg. Kurzlehrbuch Pathologie. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013: 285- 305
- 26 Dietel, Suttorp, Zeitz, Hrsg. Harrisons Innere Medizin. 18.Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012: 2805-2817
- 27 Pugh, Murray-Lyon, Dawson et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973 Aug; 60(8): 646-9
- 28 Reddy, Civan. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant. Med Clin North Am. 2016 Mai; 100(3): 449-64
- 29 Peng, Qi, Guo. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Medicine (Baltimore). 2016 Feb; 95(8): e2877
- 30 Internetquelle aus einer Präsentation des Katharinenhospitals Stuttgart zum Thema Ernährung bei Lebererkrankungen von A. Mühlhöfer. Zitiert am 21.10.2016. URL: [http://images.slideplayer.org/1/635958/slides/slide\\_13.jpg](http://images.slideplayer.org/1/635958/slides/slide_13.jpg)
- 31 Deutsche Stiftung für Organtransplantation. Internetquelle. Zitiert am 21.10.2016. URL: <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lebertransplantation.html>
- 32 Baenkler, Goldschmidt, Hahn et al, Hrsg. Kurzlehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015: 291-337

- 33 Jain, Nayak, Saigal. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver cirrhosis and alcoholic cirrhosis: risk factor analysis in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul; 24(7): 840-8
- 34 Zhang, Dai, Wang et al. A case-control study of hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. *Int J Epidemiol*. 1998 Aug; 27(4): 574-8
- 35 Dietel, Suttrop, Zeitz, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012: 832-841
- 36 Possinger, Regierer, Hrsg. *Facharzt Hämatologie Onkologie*. 3. Auflage. München: Elsevier; 2015: 579-693
- 37 Herold, Hrsg. *Herold-Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag; 2014: 557-561
- 38 Lise, Bacchetti, Da Pian et al. Prognostic Factors Affecting Long Term Outcome after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: Results in a Series of 100 Italian Patients. *Cancer*. 1998 Mar 15; 82(6): 1028-36
- 39 Mazzaferro, Bhoori, Sposito et al. Milan Criteria in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Evidence Based Analysis of 15 Years of Experience. *Liver Transplantation*. 2011 Oct; 17(10): S44-S57
- 40 Yoshizumi, Harimoto, Itho et al. Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma within Milan Criteria in the Present Era. *Anticancer Research*. 2016 Jan; 36(1): 439-46
- 41 Gulden. Transplantation bei hepatozellulärem Karzinom: Alpha-Fetoprotein kann die Mailand-Kriterien ergänzen. *Dtsch Arztebl*. 2013 Jan; Jg110(4): A-135
- 42 Ishak, Anthony, Sobin. *Histological typing of tumours of the liver*. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer Verlag, 1994

- 43 Herold, Hrsg. Herold-Innere Medizin. Köln: Gerd Herold Verlag; 2014: S. 567-568
- 44 Khan, Thomas, Davidson, Taylor-Robinson. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005; 366: 1303-14
- 45 Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Ann Surg 1996; 224: 463–73
- 46 Bismuth, Castaing. Hepatobiliary malignancy. London: Edward Arnold, 1994
- 47 De Groen, Gores, LaRusso, Gunderson, Nagorney. Biliary tract cancers. N Engl JMed 1999; 341: 1368–79
- 48 Khan, Davidson, Goldin, Pereira, Rosenberg, Taylor-Robinson, Thillainayagam, Thomas, Thursz, Wasan. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut 2002; 51(Suppl VI): vi1-vi9
- 49 Herber, Otto, Schneider, Manzl, Kummer, Kanzler, Schuchmann, Thies, Düber, Pitton. Transarterial Chemoembolization (TACE) for Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30: 1156-1165
- 50 Nizze, Hebecker, Strohpaahl, Putzke, Barten, Kachenmeister (1995). Primäre und sekundäre maligne Lebertumoren in Autopsie, Biopsie, und Zytologie: Häufigkeit und differentialdiagnostische Probleme. Verh Dtsch Ges Path 79: 137-143
- 51 Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon Cancer : a randomized trial. JAMA 2012;307:1383–1393
- 52 Aigner, Stephens, Vogl, Padberg, Hrsg. Regionale Therapie maligner Tumoren. Berlin: Springer Verlag; 2013: 237-247

- 53 Ülnap, Karaca, Sezer, Yeniay, Sözbilen, Coker. Hepatic artery pseudoaneurysm as a cause of gastrointestinal system bleeding: A case report with a brief review of the literature. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23(6): 784-7
- 54 Green, Duell, Johnson, Jamieson. Haemobilia. *Br J Surg.* 2001; 88: 773-786
- 55 Ryan, Murphy, Benjaminov. Haemobilia due to idiopathic hepatic artery aneurysm: case report. *Can Assoc Radiol J.* 2002 Jun; 53(3): 149-152
- 56 Wermke, Hrsg. *Sonographische Differentialdiagnose Leberkrankheiten: Lehrbuch und systematischer Atlas.* Berlin: Deutscher-Ärzte-Verlag; 2005: 59-160
- 57 Caminiti, Rossitto, Ciccolo. Pseudoaneurysm of the hepatic artery and hemobilia: a rare complication of laparoscopic cholecystectomy: clinical case and literature review. *Acta Chir Belg.* 2011 Nov-Dec; 111(6): 400-3
- 58 Rentsch, Khandoga, Angele, Werner, Hrsg. *Komplikationsmanagement in der Chirurgie.* Berlin: Springer Verlag; 2015: 75-92
- 59 Reber, Baer, Patel, Wildi, Triller, Büchler. Superselective microcoil embolization: treatment of choice in high-risk patients with extrahepatic pseudoaneurysms of the hepatic arteries. *J Am Coll Surg.* 1998 Mar; 186(3): 325-30
- 60 Tsai, Chiu, Mo, Jao, Lin, Yang, Chang. Transcatheter arterial coil embolization of iatrogenic pseudoaneurysms after hepatobiliary and pancreatic interventions. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jan- Feb; 54(73): 41-6
- 61 Asai, Watanabe, Kusachi, Matsukiyo, Saito, Kodama, Enomoto, Nakamura, Okamoto, Saida, Iijima, Nagao. Successful treatment of a common hepatic artery pseudoaneurysm using a coronary covered stent following pancreatoduodenectomy: report of a case. *Surg Today.* 2014 Jan; 44(1): 160-5

- 62 Sasaki, Ueda, Nishiyama, Yoshida, Sako, Sato, Okomura. Successful utilization of coronary covered stents to treat a common hepatic artery pseudoaneurysm secondary to pancreatic fistula after Whipple's procedure: report of a case. *Surg Today*. 2009; 39(1): 68-71
- 63 Narumi, Hakamda, Toyoki, Noda, Sato, Morohashi, Mitsui, Yoshihara, Sasaki. Endovascular treatment of the life-threatening pseudoaneurysm of the hepatic artery after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. 2007 Oct- Nov; 54(79): 2152-4
- 64 O'Driscoll, Olliff. Hepatic artery aneurysm. *Br J Radiol*. 1999; 72(862): 1018-25
- 65 Luebke, Heckenkamp, Gawenda, Beckurts, Lackner, Brunkwall. Combined endovascular-open surgical procedure in a great hepatic artery aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2007 Nov; 21(6): 807-12
- 66 Almouradi, Co, Riles, Attar. Isolated Hepatic Artery Thrombosis Leading to Multiple Liver Infarcts in a Non-Transplant Patient. *Am J Case Rep*. 2014;15: 382-387
- 67 O'Connor, Buhac, Balint. Spontaneous hepatic artery thrombosis with infarction of the liver. *Gastroenterology*. 1976 Apr; 70(4): 599-601
- 68 Abou Ella, Al Sebayel, Ramirez, Reabea. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Saudi Med J*. 2001 Mar; 22(3): 211-4
- 69 Bhattacharjya, Gunson, Mirza, Mayer, Buckels, McMaster, Neuberger. Delayed hepatic artery thrombosis in adult orthotopic liver transplantation- a 12 year experience. *Transplantation*. 2001 Jun 15; 71(11): 1592-6
- 70 Silva, Jambulingam, Gunson, Mayer, Buckels, Mirza, Bramhall. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10 year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl*. 2006 Jan; 12(1): 146-51

- 71 Ishigami, Zhang, Rayhill, Katz, Stolpen. Does variant hepatic artery anatomy in a liver transplant recipient increase the risk of hepatic artery complications after transplantation? *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Dec; 183(6): 1577-84
- 72 Blumhardt, Ringe, Lauchart, Burdelski, Bechstein, Pichlmayr. Vascular problems in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987 Feb; 19(1 Pt 3): 2412
- 73 Lee, Joung, Heo, Woo SK, Woo IS, Jung. Spontaneous Hepatic Infarction in a Patient with Gallbladder Cancer. *Case Rep Oncol.* 2016 Jun 14; 9(2): 321-7
- 74 Gaudio E, Franchitto A, Pannarale L, Carpinio G, Alpini G, Francis H, Glaser S, Alvaro D, Onori P. Cholangiocytes and blood supply. *World J Gastroenterol.* 2006 June 14; 12 (22): 3546-3552
- 75 Gaudio E, Onori P, Pannarale L, Alvaro D. Hepatic microcirculation and peribiliary plexus in experimental biliary cirrhosis: a morphological study. *Gastroenterology* 1996 Oct; 111: 1118-1124
- 76 Ohtani O, Murakami T. Peribiliary portal system in the rat liver as studied by the injection replica scanning electron microscopic method. *Scanning electron microscopy.* Chicago: SEM, 1978: 241–244
- 77 Gaudio E, Pannarale L, Carpino F, Marinozzi G. Micro-corrosion casting in normal and pathological biliary tree morphology. *Scanning Microsc.* 1988; 2: 471-475
- 78 P. Deltenre, D.-C. Valla. Ischemic cholangiopathy. *Semin Liver Dis.* 2008 Aug; 28(3): 235-46
- 79 Batts KP. Ischemic cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 1998 Apr; 73(4): 380-5
- 80 Jun Jiang, Jishu Wei, Junli Wu, Wentao Gao, Qiang Li, Kuirong Jiang, Yi Miao. Partial Portal Vein Arterialization Attenuates Acute Bile Duct Injury

- Induced by Hepatic Dearterialization in a Rat Model. *BioMed Research International*. 2016; 2016: 7427246
- 81 Ludwig J, Batts KP, MacCarty RL. Ischemic cholangitis in hepatic allografts. *Mayo Clin Proc*. 1992 Jun; 67(6): 519-26
- 82 Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic- Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *Journal of Transplantation*. 2012; 2012: 164329
- 83 Nakanuma Y. Tutorial Review for Understanding of Cholangiopathy. *International Journal of Hepatology*. 2012; 2012: 547840
- 84 Nikeghbalian, Salahi R, Salahi H, Bahador, Kakaie, Kazemi, Malek-Hosseini, Janghorban. Hepatic abscesses after liver transplant: 1997-2008. *Exp Clin Transplant*. 2009 Dec; 7(4): 256-60
- 85 Herold, Hrsg. Herold- Innere Medizin. Köln: Gerd Herold Verlag; 2014: S. 557-61
- 86 Wang, De-Baere, Idée, Ballet. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences. *Chin J Cancer Res* April 2015; 27(2): S.96-121
- 87 Goldyn. *Praxishandbuch Angiographie*. 2. Auflage. Darmstadt: Steinkopf; 2008: S.213
- 88 Schultheiß, Maruschke. Transarterielle Chemoembolisation (TACE). *Dtsch med Wochenschr* 2015; 140(06): 418-421
- 89 Herber, Schneider, Brecher, Höhler, Thelen, Otto, Pitton. TACE: therapy of the HCC before liver transplantation—experiences. *Rofo*. 2005 May; 177(5): 681-90
- 90 Green, Rochon, Chang, Ray, Winston, Ruef, Kreidler, Glueck, Shulman, Brown, Durham. Downstaging diseases in patients with hepatocellular carcinoma outside of Milan criteria: strategies using drug-eluting bead chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Nov; 24(11): 1613-22

- 91 Lubienski. Hepatocellular carcinoma: interventional bridging to liver transplantation. *Transplantation*. 2005 Sept 27; 80(1Suppl): 113-9
- 92 Camma, Schepis, Orlando, Albanese, Shahied, Trevisani, Andreone, Craxi, Cottone. Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology*. 2002 Jul; 224: 47-54
- 93 Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012;32:348–359
- 94 Reiser, Kuhn. *Duale Reihe Radiologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011: S. 93
- 95 Vogl, Reith, Rummeny, Hrsg. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Berlin: Springer; 2011: S. 817
- 96 Song, Avelino-Silva, Pecora, Pugliese, D'Albuquerque, Abdala. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J Gastroenterol*. 2014 May; 20(18): 5363-74
- 97 Emre, Umman. Split Liver Transplantation: An Overview. *Transpl Proc*. 2011 Apr; 43(3): 884-7
- 98 Brostoff, Bhati, Syn. Late venous outflow obstruction after liver transplant: the „piggy-back“ syndrome. *Eur J Intern Med*. 2008; 19: 374-6
- 99 J: D. Maguire, M. Rela, N.D. Heaton. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Reviews*. 2002 Oct; 16(4): 220-240
- 100 Langas, Marujo, Stratta, Wood et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation. *American Journal of Surgery*. 1991; 161: 76-83

- 101 Pawlak, Grodzicki, Leowska, Malkowski et al. Vascular complications after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. Sept 2003; 35(6): 2313-2315
- 102 Galvin, McDonough, Ryan, Stewart. Blood alanine aminotransferase levels >1000 IU/l-causes and outcomes. *Clinical Medicine*. 2015; Vol15 No 3: 244
- 103 Dufour, Lott, Nolte, Gretch, Koff, Seeff. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. *Clinical Chemistry*. Dez 2000; 46(12): 2050-68
- 104 Whitehead, Hawkes, Hainsworth, Kingham. A prospective study of the cause of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999; 45:129-133
- 105 Zhang, Qian, Leng, Qiu, Wu, Liu, Li, Wie, Liu, Lv, Hao. Ischemic Liver Injury After Complete Occlusion of Hepatic Artery in the Treatment of Delayed Postoperative Arterial Bleeding. *J Gastrointest Surg*. 2015 Dec; 19(12): 2235-42
- 106 Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg*. 1966; 112:337-47
- 107 Takeuchi, Arai, Inaba, Ohno, Maeda, Itai. Extrahepatic arterial supply to the liver: observation with a unified CT and angiography system during temporary balloon occlusion of the proper hepatic artery. *Radiology*. 1998 Oct; 209(1): 121-8
- 108 Fujii, Shimada, Endo, Yoshida, Matsuo, Takeda, Ueda, Morioka, Tanaka, Togo. Management of Massive Arterial Hemorrhage After Pancreatobiliary Surgery: Does Embolotherapy Contribute to Successful Outcome?
- 109 Miura, Asano, Amano, Yoshida, Toyota, Wada, Kato, Yamazaki, Kadowaki, Shibuya, Maeno, Furui, Takeshita, Kotake, Takada. Management

- of postoperative arterial hemorrhage after pancreato-biliary surgery according to the site of bleeding: re-laparotomy or interventional radiology. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009; 16(1): 56-63
- 110 Iida, Kaido, Yagi, Hori et al. Hepatic arterial complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clinical Transplantation.* Sept 2014; 28(9): 1025-1030
- 111 Settmacher, Stange, Haase, Heise et al. Arterial complications after liver transplantation. *Transpl Int.* Sept 2000; Vol 13(5): S. 372-378
- 112 Gad, Alsebaey, Lotfy, Eltabbakh, Sherif. Complications and Mortality after Adult to Adult Living Donor Liver Transplantation - A Retrospective Cohort Study. *Ann Med Surg(Lond.).* Juni 2015; 4(2): 162-171
- 113 R.E. Koehler, M. Korobkin, F. Lewis. Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. *Radio-logy.* 1975; 117(1): 49-54
- 114 Kim, Clark, Baum, Soulen. Risk factors for liver abscess formation after hepatic embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12: 965-8
- 115 Ishikawa, Kanai, Ono, Shimoyama, Aizawa, Ishida, Saitoh, Hata, Aoki, Okuda et al. Analysis of cases with liver abscess following transcatheter arterial chemoembolization (TAE) for malignant hepatic tumors. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1994 Sep; 21(13): 2233-6
- 116 Satoh, Takeda, Takashima, Sumiyoshi, Imaizumi. Gas-forming liver abscess following transcatheter hepatic arterial embolization for an iatrogenic intrahepatic pseudoaneurysm: report of a case. *Surg Today.* 1995; 25(4): 361-4
- 117 Hanazaki, Kajikawa, Horigome, Shiohara, Haba, Kuroda, Iida. Gas-forming liver abscess after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma: report of a case. *Surg Today.* 1993; 23(8): 747-9

- 118 Tzakis, Gordon, Shaw et al. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation*. 1985; 40(6): 667-671
- 119 Tsakis AG. The dearterialized liver allograft. *Semin Liver Dis*. 1985; 5(4): 375
- 120 Khuroo, Ashgar, Khuroo, Khan et al. Biliary disease after liver transplantation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Feb 2005; Vol 20(2): S. 217-228
- 121 Wozney, Zajko, Bron, Point, Starzl. Vascular Complications after Liver Transplantation - A 5-Year Experience. *Am J Roentgenol*. 1986 Oct; 147(4):657-63
- 122 Pareja, Cortes, Navarro et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation - hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc*. 2010; 42(8): 2971
- 123 Kim, Marquez, Jung, Cavallucci et al. Long-term follow-up of biliary complications after right-lobe living donor liver transplantation. *Clin Transplantation*. Mai 2015; Vol 29(5): S. 465-474
- 124 An, Jang, Bae et al. Serum C-reactive protein is a useful biomarker for predicting outcomes after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2012 Dec; 18(12): 1406-14
- 125 Kim, Kim, Lee et al. Pretransplant serum levels of C-reactive protein predict prognoses in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*. 2015 Apr; 47(3): 686-93
- 126 Hamilton, Leugner, Kopciuk, Dixon, Sutherland, Bathe. Identification of prognostic inflammatory factors in colorectal liver metastases. *BMC Cancer*. 2014 Jul 28; 14: 542

- 127 Li, Bi, Li, Huang, Han, Zhou, Zhao, Zhang, Zhao, Chai. Prognostic Role of Glasgow Prognostic Score in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec 11; 94(49): e2133
- 128 Zheng Z, Zhou L, Gao S, Yang, Yao, Zheng. Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Med Sci* 2013 Apr 1; 10(6) :653–664
- 129 Ma, Liu, Luo et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein are associated with HBV replication, liver damage and fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*. 2015 Mar-Apr; 62(138): 368-72

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Feinstruktur der Leber (5).....	7
Abbildung 2: Zentralvenenläppchen und Glisson Trias (7) .....	7
Abbildung 3: Struktur der Sinusoide (7) .....	8
Abbildung 4: Gallekanälchen (4) .....	9
Abbildung 5: a: Zentralvenenläppchen b: portales Läppchen c: Leberazinus (9) .....	9
Abbildung 6: Blutversorgung der Leber über die Arteria hepatica propria (aus dem Institut für klinische Radiologie der LMU München).....	12
Abbildung 7: Bismuth Klassifikation der Klatskintumore (44).....	20
Abbildung 8: Gefäßrarefizierung nach 28-facher Chemoembolisation (aus dem Institut für klinische Radiologie der LMU München).....	28
Abbildung 9: Arterielle Leberblutung vor Embolisation (aus dem Institut für klinische Radiologie der LMU München) .....	29
Abbildung 10: Arterielle Leberblutung nach Embolisation (aus dem Institut für klinische Radiologie der LMU München).....	29
Abbildung 11: Neuanmeldungen und Lebertransplantationen in Deutschland im Jahr 2015 (31).....	31
Abbildung 12: Anteil der Teilleber-Lebendspenden an der Lebertransplantation in Deutschland im Jahr 2015 (31) .....	31
Abbildung 13: Alter bei Verschluss.....	38
Abbildung 14: Überlebenszeit in Tagen .....	39
Abbildung 15: Erhöhung der Transaminasen.....	42

Abbildung 16: Zeit bis zur Normalisierung der Leberwerte .....	43
Abbildung 17: Transaminasen Basis- und Maximalwerte .....	44
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf GPT, Operativer Verschluss.....	45
Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf GOT, Operativer Verschluss .....	45
Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf GPT, Spontanverschluss.....	46
Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf GOT, Spontanverschluss .....	46
Abbildung 22: Zeitlicher Verlauf GPT, Coilverschluss.....	47
Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf GOT, Coilverschluss .....	47
Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf GOT, TACE .....	48
Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf GPT, TACE .....	48
Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf GPT, LeberTx.....	49
Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf GOT, LeberTx .....	49
Abbildung 28: Entzündungsparameter.....	51
Abbildung 29: CRP <sub>max</sub> und Überlebenszeit in Tagen .....	51
Abbildung 30: Abszessformation in %.....	52
Abbildung 31: CRP <sub>max</sub> .....	53
Abbildung 32: Vergleich von CRPmax aller Patienten und CRPmax der Patienten mit Abszess.....	54
Abbildung 33: Abszessformation und CRP .....	55
Abbildung 34: Patienten mit Aszites.....	56
Abbildung 35: GOT-Anstieg und Normalisierungsdauer .....	57
Abbildung 36: GPT Anstieg und Normalisierungsdauer.....	58

Abbildung 37: GOT<sub>max</sub> und verstorbene Patienten in % ..... 59

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normalwerte GOT/GPT (20).....	14
Tabelle 2: Ätiopathogenese der Leberzirrhose (25).....	15
Tabelle 3: Child Pugh Score (30).....	16
Tabelle 4: Indikationen für eine Lebertransplantation (31).....	17
Tabelle 5: Risikofaktoren für ein HCC (36).....	18
Tabelle 6: Milan Kriterien (41).....	19
Tabelle 7: Lokalisation des Primärtumors bei Lebermetastasen (51).....	21
Tabelle 8: Stadieneinteilung der Lebermetastasen nach Resektabilität.....	22
Tabelle 9: Therapieverfahren bei irresektablen Lebermetastasen (52).....	23

## 9 Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CRP	C-reaktives Protein
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
$\gamma$ -GT	Gamma- Glutamyltransferase
LeberTx	Lebertransplantation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
PBC	Primär biliäre Zirrhose
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiodrainage
CMV	Zytomegalievirus

## 10 Danksagung

Zuerst gilt mein Dank Herrn Dr. Wagershauser für die sehr freundliche Betreuung, konstruktive Kritik und die hilfreichen Anregungen.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Reiser für die Überlassung des Themas.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre immerwährende Geduld und Unterstützung bedanken.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Jäkel, Lisa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Wirkung eines kontrollierten oder spontanen Verschlusses der Arteria hepatica auf die Leberfunktion“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Stuttgart, den 08.03.2018

Unterschrift Doktorandin/Doktorand