

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN
PROF. DR. MICHAEL MELTER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Erhebung und Bewertung häufig genutzter
hämostaseologischer und hämatologischer Parameter nach
pädiatrischer Lebertransplantation**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
David Tillack, geb. Schmidt

Regensburg, 2017

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN
PROF. DR. MICHAEL MELTER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Erhebung und Bewertung häufig genutzter
hämostaseologischer und hämatologischer Parameter nach
pädiatrischer Lebertransplantation**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
David Tillack, geb. Schmidt

Regensburg, 2017

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Melter
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans J. Schlitt
Tag der mündlichen Prüfung:	26.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis:	6
Abbildungsverzeichnis:	7
Abkürzungen:	8
1. Einleitung	9
1.1 Lebertransplantationen bei Kindern	9
1.2 Überblick über die untersuchten Parameter	10
1.2.1 Globalgerinnungstests	10
1.2.2 Antithrombin	12
1.2.3 Gerinnungsfaktoren II und V	12
1.2.4 Thrombozyten	13
1.2.5 Hämoglobin	14
1.3 Substituierte Blutprodukte und hämostaseologisch relevante Medikamente	14
1.4 Fragestellung	15
2. Material und Methoden	16
3. Ergebnisse	18
3.1 Globalgerinnungstests	18
3.2 Antithrombin	20
3.3 Gerinnungsfaktoren II und V	21
3.4 Thrombozyten	23
3.5 Hämoglobin	24
3.6 Substituierte Blutprodukte und hämostaseologisch relevante Medikamente	25
4. Diskussion	26
4.1 plasmatische Gerinnungsparameter	26
4.2 Thrombozyten und Hämoglobin	30
5. Limitation und Ausblick	34
6. Zusammenfassung	36
7. Literaturverzeichnis	37
8. Anhang	42
Eidesstattliche Erklärung	49
Danksagung	51

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Charakteristika der Studienpopulation	16
Tab. 2 Ränge und Statistik des Friedman-Tests für die PT	19
Tab. 3: Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verschiedene Paare der PT	19
Tab. 4: Thrombozytenzahl bezogen auf Alter und Zeitpunkt vor / nach OP.....	24
Tab. 5: Postoperativ appliziertes Heparin und Blutprodukte.....	25
Tab. 6: Rohdaten: Geschlecht, Alter, Gewicht, Grunderkrankung und Prothrombinzeit .	42
Tab. 7: Rohdaten: aktivierte partielle Thromboplastinzeit	43
Tab. 8: Rohdaten: Antithrombin	44
Tab. 9: Rohdaten: Faktor II	45
Tab. 10: Rohdaten: Faktor V.....	46
Tab. 11: Rohdaten: Thrombozytenzahl	47
Tab. 12: Rohdaten: Hämoglobin	48

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Herkömmliches Modell der Gerinnungskaskade	11
Abb. 2: Prothrombinzeit	18
Abb. 3: aktivierte partielle Thromboplastinzeit	20
Abb. 4: Antithrombin	21
Abb. 5: Faktor II.....	22
Abb. 6: Faktor V.....	22
Abb. 7: Thrombozytenzahl.....	23
Abb. 8: Hämoglobin	24

Abkürzungen:

aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit

AT = Antithrombin

ATK= Antithrombinkonzentrat

EK = Erythrozytenkonzentrat

FFP = Fresh Frozen Plasma

FII = Gerinnungsfaktor II

FV = Gerinnungsfaktor V

FX = Gerinnungsfaktor X

Hb = Hämoglobin

HIT = Heparin induzierte Thrombozytopenie

INR = International Normalized Ratio

LT = Lebertransplantation

pLT = pädiatrische Lebertransplantation

PODX = postoperativer Tag X

PT = Prothrombinzeit = Thromboplastinzeit (=Quickwert [%])

TK = Thrombozytenkonzentrat

1. Einleitung

1.1 Lebertransplantationen bei Kindern

Die erste Lebertransplantation bei einem Kind war zugleich die erste Lebertransplantation überhaupt und erfolgte 1963 in Denver. Nachdem es 1967 erstmals gelang, das Überleben über ein Jahr hinaus zu verlängern, stieg in den Jahren 1967-1979 die Anzahl der Eingriffe, das Zweijahresüberleben lag damals bei 30%. Nach Etablierung des Immunsuppressivums Cyclosporin in den 1980er Jahren wurden immer mehr Lebertransplantationen durchgeführt. Als erstes deutsches Zentrum etablierte Hannover diesen Eingriff (Otte 2002).

Seit 2008 werden am Universitätsklinikum Regensburg Lebertransplantationen bei pädiatrischen Patienten durchgeführt. Die Indikationen für diesen Eingriff unterscheiden sich im Kindesalter von denen bei Erwachsenen. Stehen bei letzteren toxische Leberzirrhosen im Vordergrund, sind es bei Kindern v.a. Erkrankungen der Gallenwege, die sekundär zu einer Leberzirrhose führen. Häufig werden diese kleinen Patienten frühzeitig transplantiert, bevor das Leberversagen eintritt. Grundsätzlich stellt „jede progressive Lebererkrankung ohne andere (kurative) Therapieoption [...] eine Indikation zur pädiatrischen Lebertransplantation dar“ (Melter et al. 2012). Im Gegensatz zum sogenannten MELD-Score (Model for End-stage Liver Disease), welcher für Erwachsene angewendet wird, erfolgt die Klassifizierung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation bei Kindern in den USA nach dem PELD-Score (Pediatric model for End-stage Liver Disease) (McDiarmid et al. 2002; Kamath et al. 2001; Wiesner et al. 2001). Hierin finden Alter, Albumin, Bilirubin, INR und eine Wachstumsverzögerung (<2SD) Anwendung. Zusätzliche Parameter, die an unserem Zentrum in die Indikationsstellung zur Aufnahme auf die Warteliste eingehen, sind weitere Faktoren einer verminderten Lebersynthesefunktion, portale Hypertension, rezidivierende Cholangitiden, hepatorenales/-pulmonales Syndrom, hepatische Enzephalopathie, stark verminderte Lebensqualität und die zu berücksichtigende therapeutische Zeitspanne bei Stoffwechselerkrankungen mit potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen (z.B. Kernikterus) (Melter et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der ersten 35 in Regensburg transplantierten pädiatrischen Patienten retrospektiv bezüglich der Veränderungen der Hämostase untersucht. Hintergrund dafür ist die Tatsache, dass die meisten Faktoren, sowie antikoagulatorischen Proteine unseres Gerinnungssystems von der Leber synthetisiert werden. Davon ausgenommen sind der von-Willebrand-Faktor und der aktive Teil des FXIII. Darüber hinaus

wird der Faktor VIII auch in anderen Organen, wie Milz und Nieren, allerdings in geringen Mengen, synthetisiert (Hollestelle et al. 2001; Rall et al. 1985).

Eine Lebertransplantation bedeutet daher einen nahezu vollständigen „Neustart“ des empfängereigenen Gerinnungssystems. Daten und Evidenz basierte Leitlinien bezüglich des Gerinnungssystems und der Behandlung seiner spezifischen Veränderungen sind – vor allem für pädiatrische Patienten – kaum vorhanden. In unserem Zentrum wurden lebertransplantierte Kinder deshalb bisher gemäß der Standards für pädiatrische Patienten nach Herztransplantation behandelt. Die hämostaseologischen Herausforderungen zwischen diesen beiden Gruppen sind zwar in vielen Punkten ähnlich, weisen aber auch fundamentale Unterschiede auf. Auch bei Herztransplantation muss die Balance zwischen Antikoagulation und Prokoagulation bewahrt werden, gerade während der Transplantation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Nach der Herztransplantation müssen dann Thrombosen im Bereich der Gefäßanastomosen bis zur Neoendothelialisierung verhindert werden. Dabei ist aber die endogene Synthese von Gerinnungsfaktoren nicht so grundlegend gestört, wie nach einer Lebertransplantation aufgrund des schon erwähnten „Neustarts“ des Systems.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Beschreibung der Veränderungen derzeit häufig genutzter hämostaseologischer und hämatologischer Parameter nach pädiatrischer Lebertransplantation und der Versuch diese bezüglich Aussagekraft und Verwendung für hämostaseologische Fragestellungen nach einem solchen Eingriff zu bewerten.

1.2 Überblick über die untersuchten Parameter

1.2.1 Globalgerinnungstests

Die **Prothrombinzeit** (PT), besser bekannt als Quick-Test, ist einer der am häufigsten angewandten Globaltests zur Beurteilung der plasmatischen Gerinnung. Er wird verwendet als „Suchtest zur Erkennung von Störungen des exogenen Aktivierungsweges der Gerinnung (s. Abbildung 1) z.B. präoperativ“, zur „Überwachung der Antikoagulantientherapie mit Vitamin K-Antagonisten“, „Überwachung der Substitutionstherapie mit Plasma (Fresh frozen plasma, Prothrombinkomplex)“ sowie zur „Beurteilung der Syntheseleistung der Leber“ (Thomas 2012, S. 1004). Der Normbereich liegt zwischen 80-130%, bei den erfassten Gerinnungsfaktoren handelt es sich um FII, FV, FVII und FX. In Bezug auf Lebererkrankungen gilt die PT als besonders geeignet, um bei akutem Parenchymzellschaden die Syntheseleistung der Leber zu beurteilen. Faktor VII hat eine - verglichen mit anderen

Gerinnungsfaktoren - sehr kurze Halbwertszeit von nur zwei bis sieben Stunden. Ein Mangel aufgrund einer gestörten Synthese ist daher sehr früh bedeutsam und die PT bei FVII-Mangel somit früher beeinträchtigt, als die aPTT. Bei cholestatischen Erkrankungen liegt häufig, durch Verminderung der Resorption fettlöslicher Vitamine, ein Vitamin K-Mangel vor, so dass auch hier eine pathologisch verlängerte PT resultiert (Melter 2006).

Die **aPTT** ist der Globaltest des sogenannten intrinsischen Wegs (s. Abbildung1), sowie der gemeinsamen Endstrecke unseres Gerinnungssystems. Der Normbereich ist vom eingesetzten Reagenz abhängig (s.u.). Im Gegensatz zur PT werden hier unter anderem die Faktoren VIII, IX, XI und XII getestet (gemeinsam: FII, FV, FX, Fibrinogen). Zudem dient die aPTT als Kontrollparameter der Heparintherapie. Dies wird jedoch zunehmend kritisch betrachtet, da unterschiedliche Testreagenzien, zu lange Transportdauern und die Akute-Phase-Reaktion (v.a. durch Erhöhung des FVIII und konsekutiv niedrigerer aPTT) keine sichere, einheitliche Interpretation der Testergebnisse zulassen (Thomas 2012, S. 982 und S. 1007-1010, Uprichard et al. 2010). Die Anti Xa-Messung wäre möglicherweise eine sicherere Methode, da hier der FVIII nicht berücksichtigt wird.

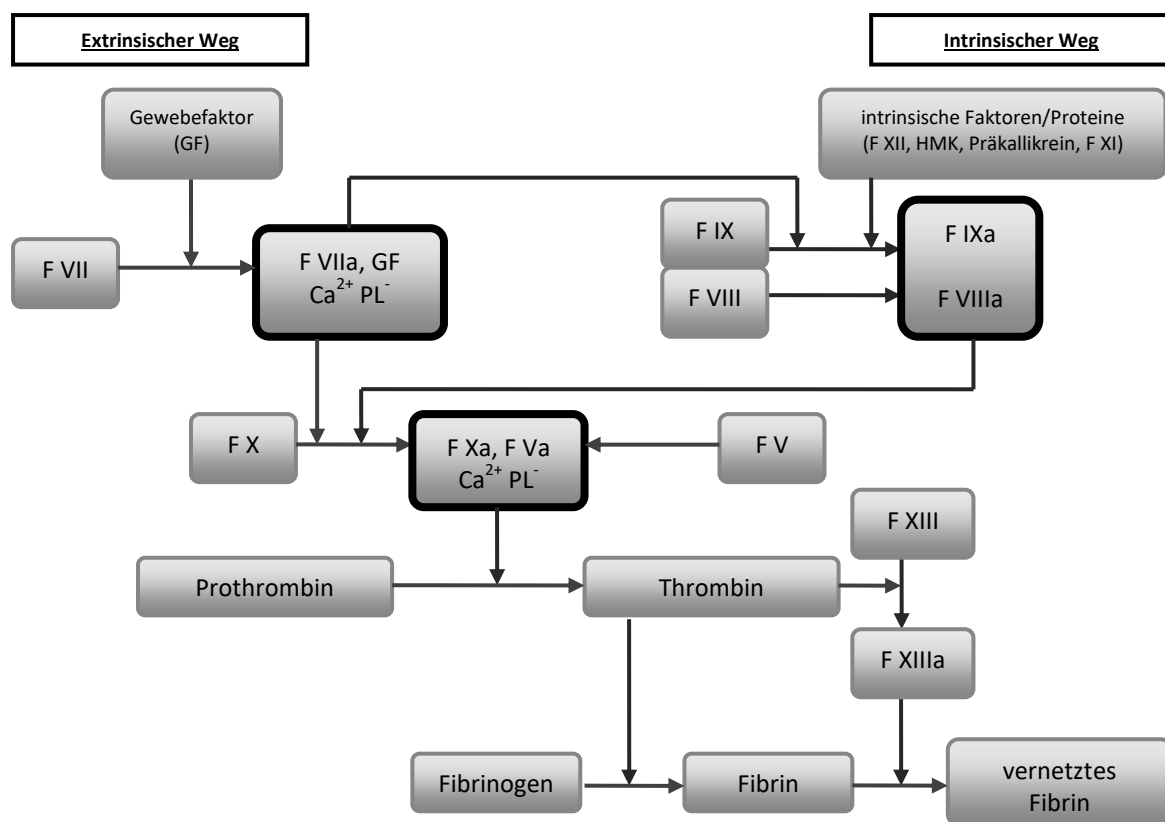


Abb. 1: Herkömmliches Modell der Gerinnungskaskade (modifiziert nach Horn 2009, S. 531)

1.2.2 Antithrombin

Antithrombin (AT) ist ein Serinprotease-Inhibitor, dessen wichtigste Funktion innerhalb des Gerinnungssystems die Hemmung von Thrombin (= aktivierter Faktor II) und Faktor Xa ist, mit weniger ausgeprägtem Effekt jedoch auch die Hemmung des FVIIa-Tissue factor Komplexes, sowie von FIXa, XIa und FXIIa. (Thomas 2012, S. 1040–1042). In der European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT)-Studie zeigten unter den asymptomatischen Patienten mit hereditären Thrombophilien diejenigen Patienten mit AT-Mangel das höchste Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (1,7% jährliche Inzidenz) (Vossen et al. 2005). Im Falle des hier untersuchten Patientengutes ist vor allem die extreme Beschleunigung der Reaktion von Antithrombin mit Thrombin und FXa durch Heparin um das ca. 1000-2000-fache wichtig, da die Patienten im Falle einer PTT < 45s sechs Stunden nach Anastomose mit 200E/kgKG/d Heparin behandelt wurden, um die Gefahr durch thrombotische Ereignisse zu minimieren.

Der Referenzbereich ist altersabhängig und liegt für Neugeborene bei 40-100%, im ersten Lebenshalbjahr bei 55-130% und für Kinder über 6 Monaten bei 80-130% (Male et al. 1999; Thomas 2012, S. 1041). Als Zielbereich der in dieser Untersuchung betrachteten Patienten wurde eine AT-Aktivität von 60% zugrunde gelegt.

Die Halbwertszeit von AT beträgt 65 Stunden, im Fall von substituiertem AT ist sie mit 36-60 Stunden weniger lang. Bei gleichzeitiger Heparintherapie oder inflammatorischer Reaktion liegt die Halbwertszeit von substituiertem AT bei weniger als 24 Stunden (Thomas 2012, S. 1044 f.). Dies ist bei der Betrachtung der Entwicklung der Antithrombinaktivität nach Lebertransplantation und AT-Substitution essenziell.

1.2.3 Gerinnungsfaktoren II und V

Des Weiteren wurden die Einzelfaktoren II und V untersucht. Faktor II, eine Serinprotease, ist ein Vitamin K abhängiger Gerinnungsfaktor und wird auch Prothrombin genannt. Er wird durch die Prothrombinase, einem Komplex aus Faktor X und seinem Kofaktor, Faktor V, zu Thrombin aktiviert und ist Teil der gemeinsamen Endstrecke des extrinsischen und intrinsischen Gerinnungssystems (Horn 2009, S. 530 f.). Faktor V wird Vitamin K-unabhängig synthetisiert und fungiert innerhalb des Hämostasesystems als Kofaktor des

zentralen Faktor X. Der Referenzbereich für Faktor II und V (Einheit: % der Norm) beträgt 70-120% (Thomas 2012, S. 1016).

Die Aufteilung in ex- und intrinsisches plasmatisches Gerinnungssystem, sowie die übergeordnete Unterteilung in primäre (Thrombozyten) und plasmatische (Gerinnungsfaktoren) Hämostase muss jedoch immer als Modell verstanden werden, da es sich um hoch komplexe und ineinandergreifende Vorgänge handelt, die in vivo nicht separat betrachtet werden können: So exprimieren aktivierte Thrombozyten als Hauptakteure der primären Hämostase zum Beispiel Phosphatidylserin an ihrer Membranoberfläche, was wiederum für die Anlagerung verschiedener Substrate der plasmatischen Gerinnung unerlässlich ist. Gleichzeitig bewirkt das in der plasmatischen Gerinnung gebildete Thrombin, neben einer positiven Rückkopplung mit Aktivierung der Kofaktoren V und VIII, auch eine verstärkte Thrombozytenaggregation und konsekutiv die Ausschüttung weiterer gerinnungsfördernder Faktoren. Parallel hierzu läuft immer auch die Fibrinolyse ab, da gesunde Endothelzellen tissue Plasminogen activator (t-PA) freisetzen, um Thrombenbildung im Bereich intakter Gefäßwände zu verhindern, während zerstörte Endothelzellen dies nicht mehr können und somit das Anhaften eines Thrombus ermöglicht wird (Thomas 2012, S. 952).

1.2.4 Thrombozyten

Thrombozyten sind Abschnürungen von Megakaryozyten des Knochenmarks. Ihre Lebensdauer beträgt etwa sieben bis zehn Tage, der Normbereich liegt zwischen $150-450 \times 10^9/l$ (= 150-450/nl). Sie besitzen keine Zellkerne und enthalten Granula, aus denen bei Aktivierung verschiedene, für den Ablauf der Gerinnung verantwortliche Mediatoren freigesetzt werden. Wie oben bereits erwähnt, exprimieren sie Phosphatidylserin als Katalysator für weitere Gerinnungsschritte. Somit sind sie maßgeblich an der Hämostase und der Initiierung von Reparationsprozessen verletzter Gewebe beteiligt (Silbernagl S, Despopoulos A. 2003, S. 102 f.; Thomas 2012, S. 1088 f.). Von besonderer Relevanz für die vorliegende Arbeit ist dabei neben der Thrombozytenkonzentration der Patienten vor allem die Synthese der Thrombozyten: Das Thrombopoietin (TPO), ein Zytokin, das als Stimulator der Bildung der Plättchen fungiert, wird zum größten Teil in der Leber, jedoch auch in Niere, Milz und Knochenmark synthetisiert. Dabei scheinen sich die prozentualen Anteile der Organe an der Synthese des Thrombopoietins zwischen Kindern und Erwachsenen möglicherweise zu unterscheiden: Während bei Erwachsenen die Gen-Expression der TPO-

mRNS in der Milz im Vergleich zur Niere kaum nachweisbar war, wurde bei Feten eine etwa vergleichbar hohe Gen-Expression in Milz und Niere festgestellt (Sungaran et al. 1997; Wolber et al. 1999).

1.2.5 Hämoglobin

Der Hb-Wert in [g/dl] gibt Auskunft über die Hämoglobinmasse [g] pro Blutvolumen [dl] und ist einerseits von der Anzahl der Erythrozyten, sowie ihrem Hämoglobingehalt, andererseits vom Plasmavolumen des Blutes abhängig. Der Normbereich liegt bei Kindern je nach Alter zwischen minimal 9,0g/dl (40.-50. Lebensjahr) und max. 24,0 g/dl (2.-6. Lebensjahr). Im Alter von fünf Monaten bis 15 Jahren, in welchem sich die Mehrzahl unserer Patienten befindet, verkleinert sich diese Spanne auf minimal 10,1-12,9g/dl (5-7 Monate) bis 12,8-16,8g/dl (15 Jahre) (Thomas 2012, S. 826 f.). In Zusammenhang mit Organtransplantationen ist der Hb vorwiegend aus zwei Gründen interessant: Einerseits zur laborchemischen Abschätzung einer Anämie z.B. nach Blutungskomplikationen, andererseits bezüglich des Thromboserisikos bei erhöhter Blutviskosität.

1.3 Substituierte Blutprodukte und hämostaseologisch relevante

Medikamente

Bei den verabreichten Blutprodukten handelt es sich um medizinische Standardprodukte zur Substitution von Erythrozyten (EK), Thrombozyten (TK), Blutplasma (FFP) und in der Hämostase bzw. Fibrinolyse aktiven Blutbestandteilen wie dem Prothrombinkomplex (PPSB) und Antithrombinkonzentrat (ATK). FFP enthält nach dem Auftauen alle Gerinnungsfaktoren mit einer Restaktivität von über 70%. Ein Milliliter Plasma/kgKG führt durchschnittlich zu einer Aktivitätsanhebung von 1% (Thomas 2012, S. 1017). Zur medikamentösen Steuerung der Gerinnung wurde zudem unfraktioniertes Heparin verwendet, um thrombotischen Ereignissen vorzubeugen. Im Zusammenspiel von Heparin und AT ist hervorzuheben, dass substituiertes AT eine kürzere Halbwertszeit hat als körpereigenes AT und sich diese unter Heparintherapie noch einmal drastisch auf weniger als 24 Stunden verkürzt (Thomas 2012, S. 1044 f.).

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit widmet sich folgenden Fragen:

- Retrospektive Erhebung routinemäßig genutzter Parameter der Gerinnung zur Beleuchtung der mit diesen Parametern darstellbaren Gerinnungssituation nach pädiatrischer Lebertransplantation
- Einordnung der Ergebnisse in den Kontext der aktuellen Diskussion bezüglich Gerinnungsmanagement nach pädiatrischer Lebertransplantation
- Kritische Bewertung des am Zentrum Regensburg bisher gewählten diagnostischen und therapeutischen Vorgehens

2. Material und Methoden

Die vorliegende Analyse stützt sich auf die Daten von 35 pädiatrischen Patienten, die zwischen Januar 2008 und Mai 2010 an unserem Zentrum lebertransplantiert wurden.

Zugrunde liegende Erkrankungen die zur pLT führten, waren extrahepatische Gallengangatresie (BA=14), progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC=3), zystische Fibrose (CF=3), akutes Leberversagen (ALF=3), Alagille-Syndrom (AS=2) oder andere, wie beispielsweise kongenitale Leberfibrose (O=5). Fünf Patienten wurden re-transplantiert. Die analysierte Patientengruppe enthielt 18 weibliche und 17 männliche Patienten. Der Altersmedian betrug 3,87 Jahre (untere Quartile: 0,73, obere Quartile: 11,42, Spannweite 17,91). 30 Lebern wurden als Verstorbene- und fünf als Lebendspenden transplantiert. Die zugrunde liegenden demographischen Daten und klinischen Charakteristika sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Charakteristika der Studienpopulation	
Alter bei pLT in Jahren (Median/Spannweite)	3.87/17.91
Geschlecht (Häufigkeit/Prozent)	
Weiblich	18/51.4
Männlich	17/48.6
Grunderkrankung (Häufigkeit/Prozent)	
Gallengangatresie	14/40.0
Progressive familiäre intrahepatische Cholestase	3/8.6
Zystische Fibrose	3/8.6
Akutes Leberversagen	3/8.6
Alagille Syndrom	2/5.7
Re-Transplantation	5/14.3
Andere	5/14.3

Tab. 1: Charakteristika der Studienpopulation

Die Blutentnahmen wurden nach folgendem Schema durchgeführt: Einer präoperativen Blutentnahme folgten postoperative Blutentnahmen zu den Zeitpunkten t= 4, 8, 12, 24, 36, 48 Stunden, sowie nach vier (POD4, t=96h) und sieben Tagen (POD7, t=168h). Die

labormedizinisch durchgeführten Tests beinhalteten die Bestimmung der PT, aPTT, Thrombozytenzahl und Hb-Konzentration, sowie der Aktivitäten von Antithrombin, Faktor II und Faktor V. Die PT, aPTT und die Aktivitäten von AT sowie der Gerinnungsfaktoren II und V wurden mittels BCS®-System der Firma Siemens AG Healthcare Diagnostics, Erlangen (Deutschland) ermittelt. Das bei uns verwendete Reagenz zur Bestimmung der aPTT war Pathrombin SL der Firma Siemens.

Standard-Blutprodukte wurden gewichtsadaptiert verabreicht (Erythrozytenkonzentrat (EK): 15ml/kgKG; Fresh Frozen Plasma (FFP): 10ml/kgKG; Thrombozytenkonzentrat (TK): 15ml/kgKG, Antithrombin (AT): 1E/kgKG erhöht die AT-Aktivität um 1%, danach richtet sich das Substitutionsvolumen).

PPSB wurde innerhalb der untersuchten Studienpopulation nur ein einziges Mal appliziert, weshalb es keine weitere Relevanz für unsere Beobachtungen hat.

Unfraktioniertes Heparin wurde unter Kontrolle der aPTT nach folgendem Schema verabreicht: Ab sechs Stunden nach Pfortaderanastomose wurden 200 E/kgKG/d verabreicht; die Maximaldosis betrug 400 E/kgKG/d, der Zielbereich der aPTT war auf 40-50s festgelegt.

Die statistische Analyse wurde mit PASW 17.0 und 18.0 sowie SPSS 21.0 (SPSS Inc., IBM Deutschland GmbH) durchgeführt. Die Datenverarbeitung erfolgte anonymisiert anhand von Patientennummern. Um das Vorliegen signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Variablen jeweils eines beobachteten Parameters festzustellen, wurde der Friedman-Test verwendet. Der Wilcoxon-Test wurde angewandt, um im Folgenden Mediane zu verschiedenen Zeitpunkten zu vergleichen. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurden die Paarbildungen für den Wilcoxon-Test nicht Alpha-adjustiert. Der Mann-Whitney-Test wurde zur Erhebung von Unterschieden zwischen zwei Kollektiven herangezogen. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Globalgerinnungstests

Die Mediane der globalen Gerinnungstests (PT (als Quick-Wert in % angegeben) und aPTT) zu verschiedenen Zeitpunkten sind in Abb.2 und Abb.3 dargestellt. Der Friedman-Test war in beiden Fällen signifikant ($p < 0,001$). Der Quick-Wert fiel postoperativ um 10% ab, erholte sich nach 12 Stunden und stieg innerhalb von sieben Tagen auf normale Werte (70-100%). Verglichen mit dem Wert vor OP war der Quick-Wert zu den Zeitpunkten $t=4h$, $t=8h$, $t=12h$ und $t=24h$ signifikant niedriger ($p=0,021$, $p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,009$). Zwischen den Zeitpunkten $t=8h$ und $t=12h$ fand sich kein signifikanter Abfall mehr, der Anstieg von $t=36h$ zu $t=48h$ ($p=0,041$) wurde hoch signifikant zwischen $t=48h$ und $t=96h$ ($p < 0,001$). Bei $t=168h$ war der Quick-Wert im Vergleich zum Ausgangswert signifikant angestiegen ($p=0,002$). Verglichen mit dem niedrigsten Wert bei $t=12h$ waren alle Folgewerte signifikant angestiegen ($p \leq 0,001$).

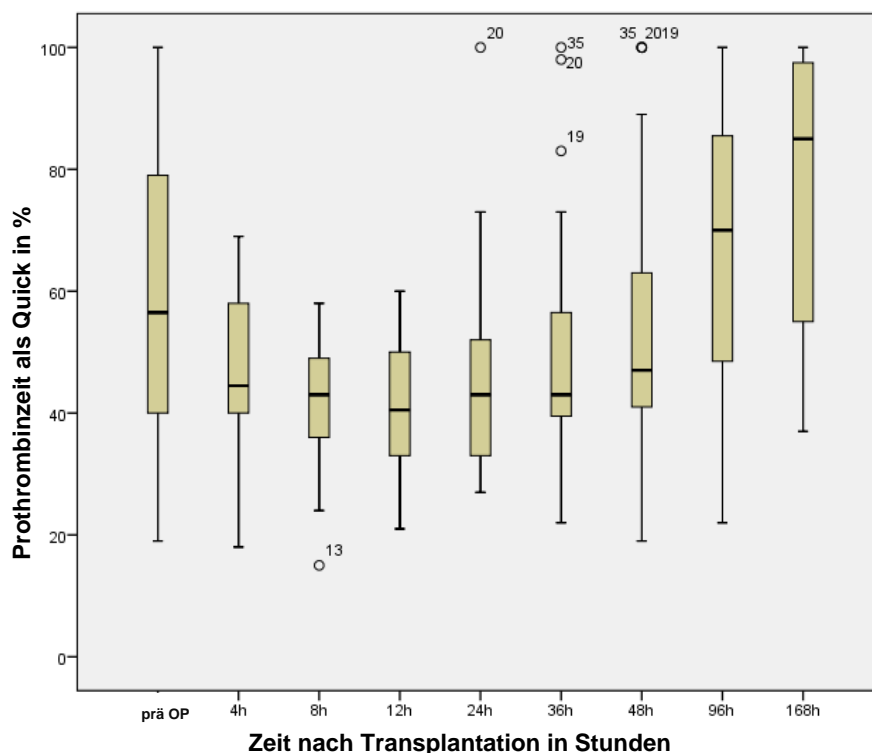


Abb. 2: Prothrombinzeit (als Quick-Wert): Verlauf der Quick-Werte in % vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach OP. Boxplots geben Median, Interquartilbereich und Whisker (max. 1,5 Interquartilweiten) an, Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

Das Ergebnis des Friedman-Tests ist exemplarisch in Tabelle 2 abgebildet. Als ein nichtparametrisches Verfahren, welches drei oder mehr gepaarte Stichproben bezüglich einer

möglichen Gleichheit ihres Lageparameters vergleicht, wird im Friedman-Test ermittelt, wie wahrscheinlich es ist, dass sich die einzelnen Variablen nur zufällig voneinander unterscheiden. Aufgrund der Signifikanz von $p < 0,001$ ist also anzunehmen, dass sich die Variablen nicht zufällig voneinander unterscheiden. Welche der Messzeitpunkte sich signifikant unterscheiden, lässt sich daraus jedoch noch nicht ablesen.

Ränge		Statistik für Test ^a	
	Mittlerer Rang		
Q präOP	5,42	N	26
Q 4h	5,48	Chi-Quadrat	73,839
Q 8h	3,81	Df	8
Q 12h	3,15	Asymptotische Signifikanz	,000
Q 24h	3,15		
Q 36h	4,17		
Q 48h	5,06		
Q 96h	6,90		
Q 168h	7,85		

a. Friedman-Test

Tab. 2 Ränge und Statistik des Friedman-Tests für die PT. „Q xh“ ist der Quick-Wert zu den Zeitpunkten x Stunden.

Der Wilcoxon-Test ist ein Rang-Test verbundener Stichproben-Paare. Tabelle 3 spiegelt die Testergebnisse für Paarbildungen verschiedener Zeitpunkte wider. Es wird beispielsweise die Nullhypothese „Der Medianwert der Unterschiede zwischen Q12h und QpräOP ist gleich 0“ (dritte Spalte) geprüft. Diese ist aufgrund des hohen Signifikanzniveaus ($p=0,001$) zu verwerfen, die beiden Medianwerte sind daher sehr wahrscheinlich, statistisch betrachtet, unterschiedlich zu einander.

	Statistik für Test ^a									
	Q4h - QpräOP	Q8h - QpräOP	Q12h - QpräOP	Q24h - QpräOP	Q36h - QpräOP	Q48h - QpräOP	Q12h - Q8h	Q48h - Q36h	Q96h - Q48h	Q168h - QpräOP
Z	-2,308 ^b	-3,127 ^b	-3,236 ^b	-2,616 ^b	-1,787 ^b	-,975 ^b	-1,030 ^b	-2,049 ^c	-4,109 ^c	-2,960 ^c
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,021	,002	,001	,009	,074	,330	,303	,041	,000	,003

a. Wilcoxon-Test. .

b. Basiert auf positiven Rängen

c. Basiert auf negativen Rängen.

Tab. 3: Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für verschiedene Paare der PT

Ein vergleichbarer Verlauf wurde für die aPTT gefunden, welche postoperativ über 12 Stunden anstieg und ihren Zielbereich von 40-50s nach vier Tagen erreichte. Der Maximalwert bei t=12h und der Wert bei t=24h waren signifikant angestiegen gegenüber dem präoperativen Wert ($p=0,037$, $p=0,048$). Für t=4h und t=8h zeigte sich (noch) kein signifikanter Unterschied zum präoperativen Wert, der Sprung zwischen t=8h und t=12h jedoch ergab Signifikanz ($p=0,006$). Die Werte zu t=48h, t=96h und t=168h waren gegenüber dem Maximalwert bei t=12h signifikant niedriger ($p=0,017$, $p<0,001$, $p=0,001$).

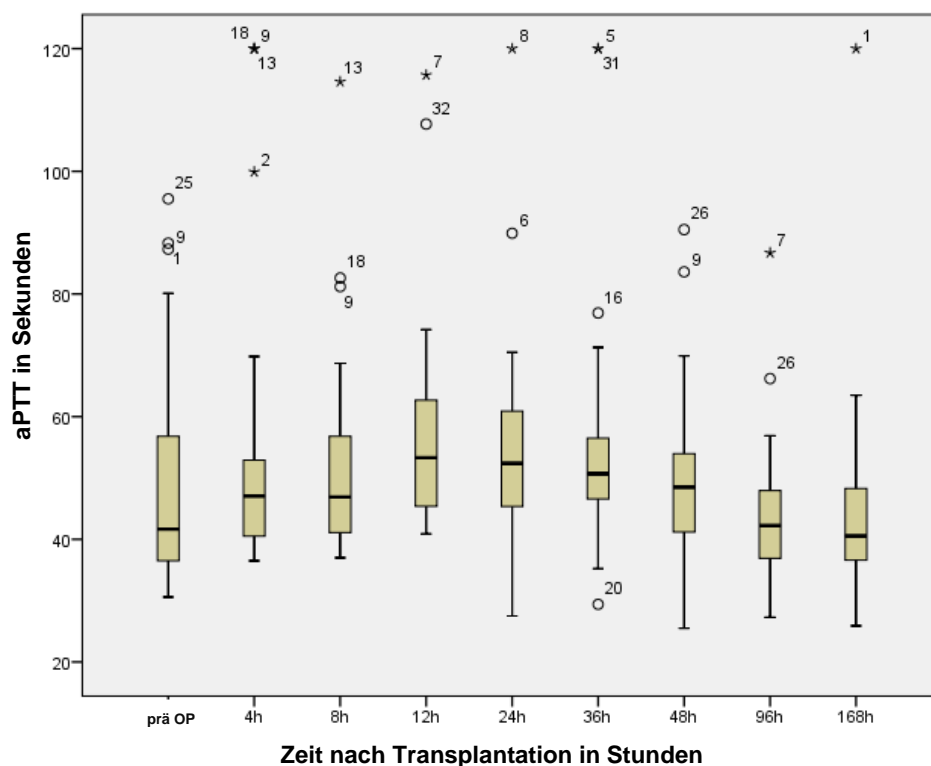


Abb. 3: aktivierte partielle Thromboplastinzeit: Verlauf der aPTT-Werte in Sekunden vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach OP. Boxplots geben Median, Interquartilbereich und Whisker (max. 1,5 Interquartilweiten) an, Ausreißer sind als Kreise, extreme Ausreißer als Sterne dargestellt.

3.2 Antithrombin

Auch bezüglich der Antithrombinaktivität (Abb.4) fand sich ein signifikanter Friedman-Test ($p<0,001$). Im Vergleich mit dem präoperativen Wert zeigten sich nur zwei signifikante Veränderungen: der Aktivitätsabfall zu t=4h ($p=0,003$) und der Höchstwert zu t=168h ($p=0,047$). In Bezug auf den niedrigsten Wert bei t=4h zeigten die Werte bei t=8h, t=12h, t=24h und t=36h keine Signifikanz, die Werte bei t=48h, t=96h und t=168h waren signifikant

höher ($p=0,008$, $p=0,002$, $p<0,001$). Der Median erreichte bis $t=168h$ seinen minimalen Normbereich von 80%.

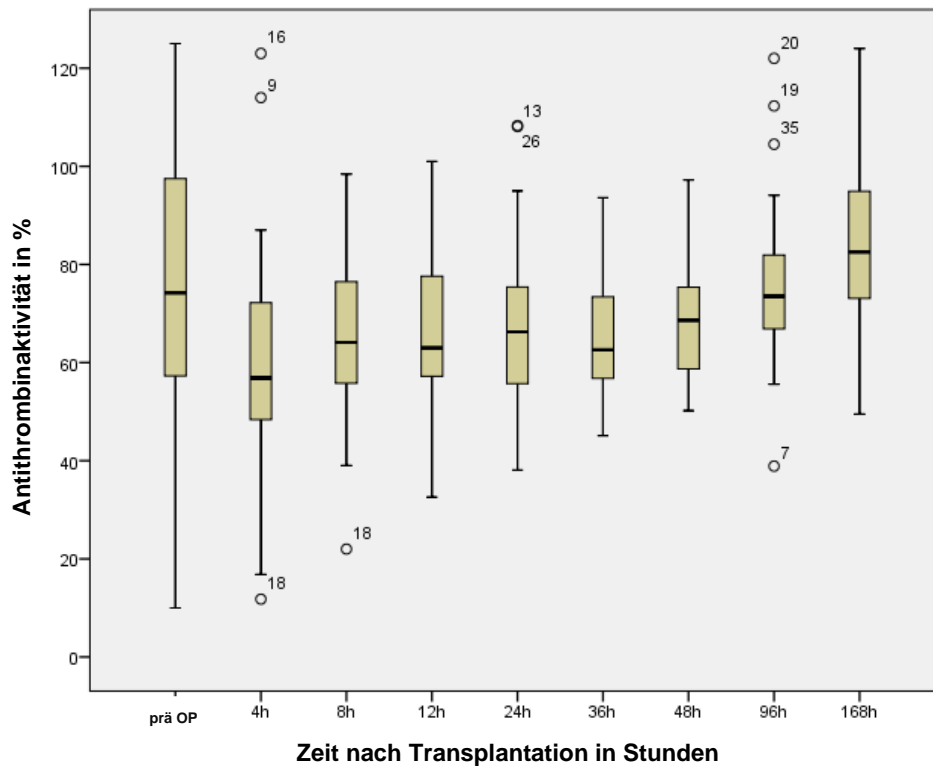


Abb. 4: Antithrombin: Verlauf der AT-Aktivitäten in % vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach OP. Boxplots geben Median, Interquartilbereich und Whisker (max. 1,5 Interquartilweiten) an, Ausreißer sind als Kreise dargestellt.

3.3 Gerinnungsfaktoren II und V

Die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren II und V fielen postoperativ ebenfalls ab und blieben bis einschließlich $t=48h$ erniedrigt (Abb.5 und Abb.6). Ab $t=96h$ verzeichneten beide im Median einen erkennbaren Anstieg. Da diese Aktivitäten nur stichprobenartig erhoben wurden und unsere Daten somit nicht konsistent sind (s. Anhang Tab.9 und Tab.10), können die entsprechenden Grafiken lediglich eine grobe Einschätzung geben.

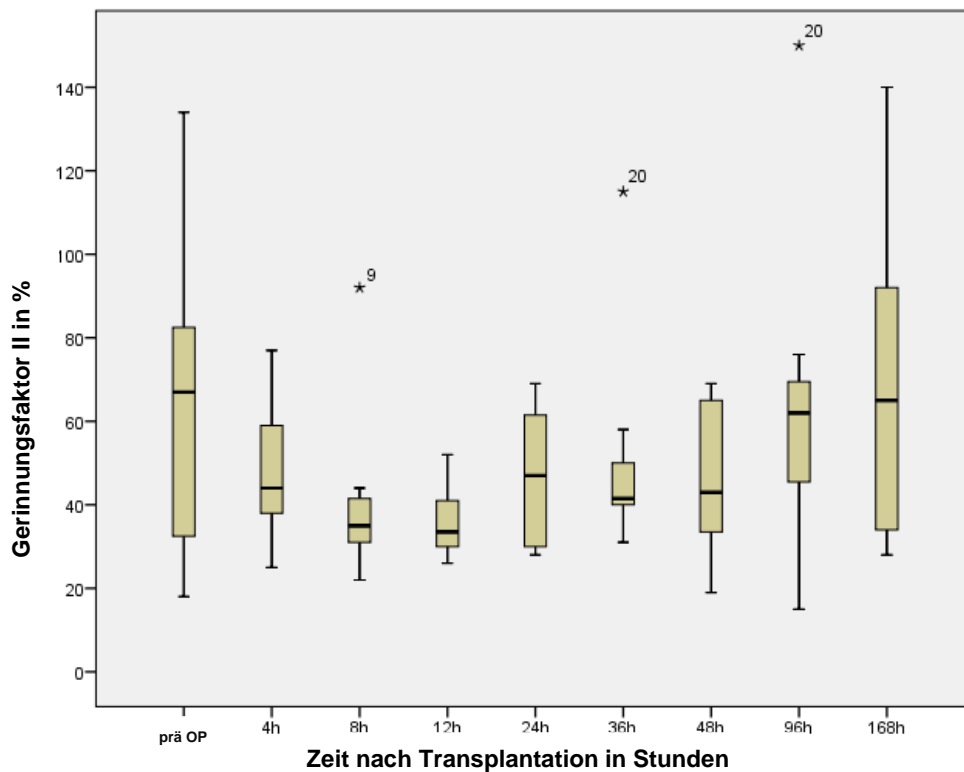


Abb. 5: Gerinnungsfaktor II: Verlauf der FII-Aktivitäten in % vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach OP. Boxplots geben Median, Interquartilbereich und Whisker (max. 1,5 Interquartilweiten) an, extreme Ausreißer sind als Sterne dargestellt.

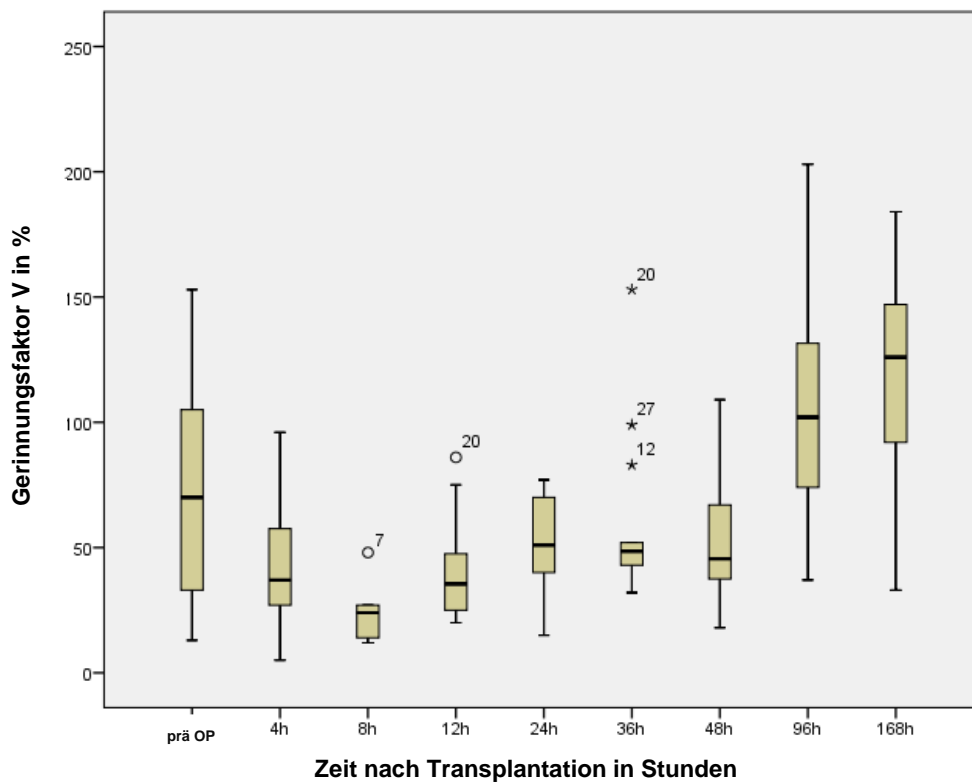


Abb. 6: Gerinnungsfaktor V: Verlauf der FV-Aktivitäten in % vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach OP. Boxplots geben Median, Interquartilbereich und Whisker (max. 1,5 Interquartilweiten) an, Ausreißer sind als Kreise, extreme Ausreißer als Sterne dargestellt.

3.4 Thrombozyten

Für die Thrombozytenzahl zu den verschiedenen Zeitpunkten konnte im Friedman-Test eine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,012$). Im Vergleich zum präoperativen Wert stieg die Thrombozytenzahl zu $t=4h$ an, fiel im Median auf ein Minimum von $90/nl$ zu $t=96h$ und stieg dann auf $133/nl$ zu $t=168h$ (Abb.7). Mit Ausnahme des Minimalwertes bei $t=96h$ ($p=0,038$) fanden sich keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum präoperativen Wert. Der Anstieg von $t=96h$ zu $t=168h$ war signifikant ($p<0,001$).

Es ergaben sich signifikante Unterschiede der medianen Thrombozytenzahl zwischen zwei Kollektiven: Patientenkollektiv <10 Jahre unterschied sich signifikant präoperativ ($p=0,001$) und zu den Zeitpunkten $t=4h$, $t=96h$ und $t=168h$ postoperativ ($p=0,017$, $p=0,033$ bzw. $p=0,006$) vom Median der Patienten ≥ 10 Jahre (Tab.4).

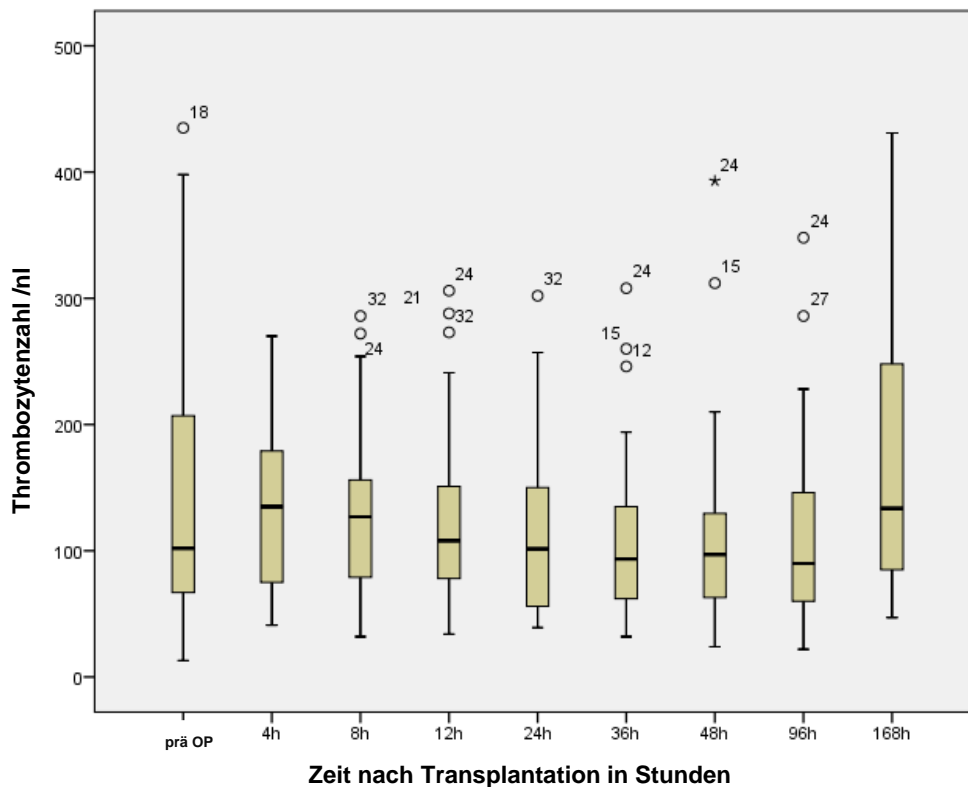


Abb. 7: Thrombozytenzahl: Verlauf der Thrombozytenzahl /nl vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach OP. Boxplots geben Median, Interquartilbereich und Whisker (max. 1,5 Interquartilweiten) an, Ausreißer sind als Kreise, extreme Ausreißer als Sterne dargestellt.

Thrombozytenzahl bezogen auf Alter und Zeitpunkt vor / nach OP			
	≥10 Jahre	<10 Jahre	p
präOP	67,0/nL (52,0-94,0)	194,0/nL (91,0-268,0)	0,001
t=4h	70,0/nL (57,0-157,0)	145,0/nL (115,0-198,0)	0,017
t=96h	64,0/nL (44,0-84,0)	101,5/nL (83,8-156,0)	0,033
t=168h	94,0/nL (94,0-112,5)	162,0/nL (105,0-268,0)	0,006

Tab. 4: Thrombozytenzahl bezogen auf Alter und Zeitpunkt vor / nach OP: Angaben entsprechen Medianen (Interquartilbereich).

3.5 Hämoglobin

Der Median des Hb-Wertes fiel von 9,7g/dl präoperativ auf 9,4g/dl bei t=4h und stieg wieder auf 10,1g/dl bei t=8h. Ab diesem Zeitpunkt blieb er oberhalb von 9,5g/dl und stieg auf 10,15g/dl zu t=168h (Abb.8). Im Friedman-Test wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt (p=0,108).

Massentransfusionen waren bei keinem Patienten in dem beobachteten Zeitraum notwendig.

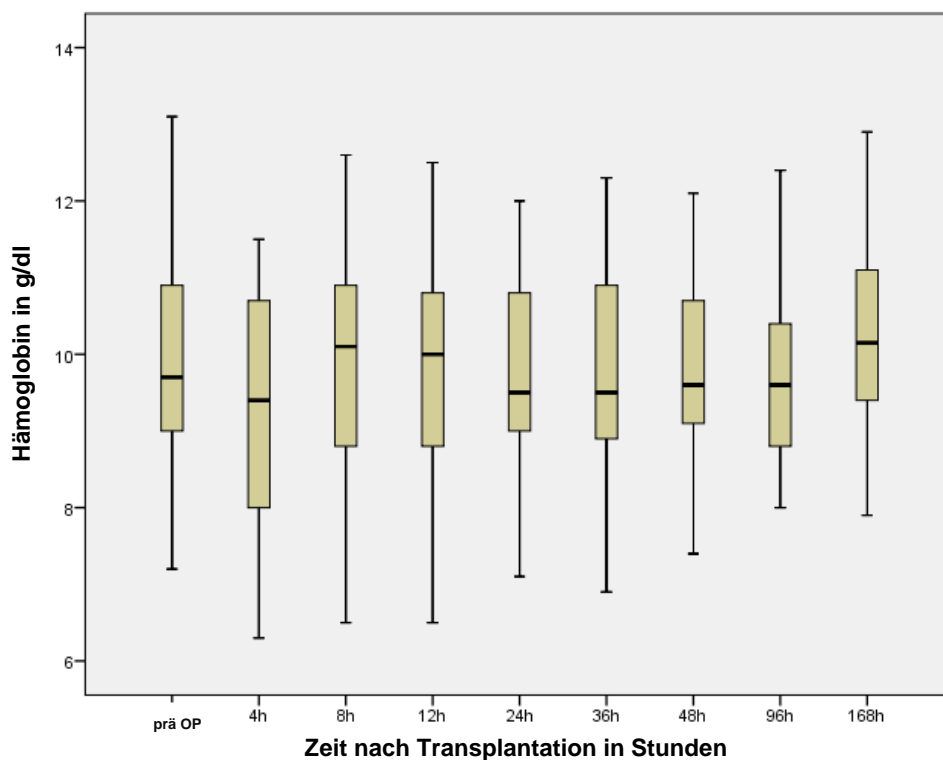


Abb. 8: Hämoglobin: Verlauf der Hämoglobinwerte in g/dl vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach OP. Boxplots geben Median, Interquartilbereich und Whisker (max. 1,5 Interquartilweiten) an.

3.6 Substituierte Blutprodukte und hämostaseologisch relevante Medikamente

Die Substitution von Heparin und Blutprodukten ist in Tab.5 in Median und Interquartilbereich wiedergegeben. Insgesamt erhielten 22 Patienten FFP, 34 Patienten AT, sieben Patienten TKs und 28 Patienten EKs. Bei 32 Patienten wurde die Standardheparinisierung durchgeführt. Nur ein Patient erhielt einmalig PPSB. Ein Patient entwickelte postoperativ eine Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT). EKs wurden ab Werten <8g/dl gegeben.

Heparin / Blut- produkte:	t=0h bis t=12h	t=12h bis t=24h	t=24h bis t=48h	t=48h bis t=96h	t=96h bis t=168h
Heparin in E/kgKG/h	4,226 (0,0-7,053)	2,793 (0,0-5,882)	4,0 (0,0-7,692)	4,693 (0,0-14,193)	5,409 (0,0-15,531)
FFP in ml/kgKG/h	0,0 (0,0-0,877)	0,0 (0,0-0,765)	0,0 (0,0-0,744)	0,0 (0,0-0,347)	0,0 (0,0-0,179)
ATK in E/kgKG/h	2,563 (1,342-4,296)	2,049 (0,0-2,976)	1,097 (0,401-2,148)	0,548 (0,0-1,345)	0,0 (0,0-0,912)
TK in ml/kgKG/h	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)
EK in ml/kgKG/h	0,0 (0,0-0,859)	0,0 (0,0-0,437)	0,0 (0,0-0,501)	0,0 (0,0-0,218)	0,143 (0,0-0,194)

Tab. 5: Postoperativ appliziertes Heparin und Blutprodukte. Errechnet wurden E/kgKG/h bzw. ml/kgKG/h für die entsprechenden Zeitintervalle. Angaben entsprechen Medianen (Interquartilbereiche).

FFP = Fresh Frozen Plasma, ATK = Antithrombinkonzentrat, TK = Thrombozytenkonzentrat, EK = Erythrozytenkonzentrat

4. Diskussion

Unsere Daten spiegeln den zeitlichen Verlauf der Wiederherstellung des Gerinnungssystems nach pLT wider. Zu diskutieren ist, ob durch diese Daten ein sich neu eingestellter Post-Transplantations-Status im Sinne einer „Neophysiologie“ beschrieben wird und welche therapeutischen Konsequenzen sich daraus ergeben. Bisher erhobene Daten bei Erwachsenen könnten dabei irreführend sein: In einer Studie von Lisman und Koautoren zeigten diverse Gerinnungs-Bausteine, deren Werte bei kleinen Kindern bzw. Erwachsenen nach Lebertransplantation erhoben wurden, signifikante Unterschiede bezüglich ihrer Plasmaaktivität oder -konzentration zwischen beiden Kollektiven. Dabei erfolgten Blutentnahmen nach mehr als einem Monat post LT und ausreichender Stabilisierung der Leberfunktion. Bei den Transplantaten handelte es sich in beiden Gruppen um Erwachsenenlebern. Deshalb gehen die Autoren davon aus, dass die Höhe der Plasmalevel für Gerinnungsfaktoren und beteiligte Proteine trotz ihrer Synthese in der Leber durch Kontrollmechanismen außerhalb der Leber (z.B. Hormone) gesteuert wird und somit ein Lebertransplantat eines Erwachsenen bei einem Kind zu Plasmaleveln der Gerinnungsfaktoren entsprechend denen eines Kindes führt (Lisman et al. 2011). Dies unterstreicht für Aussagen und Fragestellungen bezüglich pädiatrischer Patienten die Wichtigkeit von Untersuchungen des Gerinnungssystems bei lebertransplantierten Kindern.

4.1 plasmatische Gerinnungsparameter

Die Globalgerinnungstests zeigten postoperativ einen signifikanten Rückgang der mit ihnen gemessenen Gerinnungsfunktion. Dieser Verlust gerinnungsfördernder Faktoren führte jedoch nicht zu schwer wiegenden Blutungskomplikationen: Bei keinem unserer Patienten wurde eine Massentransfusion notwendig. In der Literatur wird das Blutungsrisiko nach Lebertransplantation kontrovers diskutiert (Tripodi und Mannucci 2007; Lisman und Leebeek, Frank W G 2007; Mimuro et al. 2010; Kurnik und Bidlingmaier; Wang et al. 2008; Lisman und Porte 2009; Lisman et al. 2010). Wie von Lisman und Koautoren und Tripodi und Koautoren beschrieben, ist das Gerinnungssystem bei weit fortgeschrittenen Lebererkrankungen sowohl im gerinnungsfördernden, als auch –hemmenden Bereich supprimiert, was zu einer fragilen hämostaseologischen Gleichgewichtssituation führt (Tripodi et al. 2007; Lisman et al. 2006; Warnaar et al. 2008). Die Sorge vor Blutungskomplikationen rückt bei Kindern dabei sogar eher in den Hintergrund: Bei pädiatrischen Patienten liegt nämlich eine deutlich höhere Rate an thrombembolischen

Komplikationen, wie Leberarterien- oder Pfortaderthrombosen vor, als bei erwachsenen Patienten nach Lebertransplantation (Duffy et al. 2009). Sieders und Koautoren berichten über eine Häufigkeit vasoocclusiver Ereignisse von 21% nach pLT, wobei 15% thrombembolische Ereignisse darstellten (10% Leberarterienthrombose, 4% Portalvenenthrombose und 1% beides) und 6% venöse Ausflusstrakt-Obstruktion bedeuteten (Sieders et al. 2000).

Unsere Daten bestätigen Ergebnisse von Mimuro und Koautoren, die für pädiatrische Patienten zeigten, dass sowohl das gerinnungsfördernde, als auch fibrinolytische System am ersten Tag nach Lebertransplantation deutlich vermindert ist. Dabei rekonstituieren sich laut ihrer Studie gerinnungsfördernde Elemente jedoch schneller wieder (innerhalb der ersten beiden Tage nach pLT) als die fibrinolytischen Komponenten (erst nach ca. 14 Tagen) (Mimuro et al. 2010). Diese frühzeitige Wiederherstellung des gerinnungsfördernden Systems lässt sich auch in unseren Daten anhand von PT und aPTT nachvollziehen: Nach 48h wiesen diese Parameter bereits eine messbare Normalisierungstendenz auf. Im Gegensatz dazu ließ sich bei Messung der einzelnen Gerinnungsfaktoren II und V ein Anstieg der Aktivität erst ab dem vierten postoperativen Tag feststellen (s.u.). In diesem Fall handelt es sich um eine eher geringe Diskrepanz zwischen dem Verhalten der Global- und Einzelfaktortests. Dennoch gilt es zu bedenken, dass die Vorhersagekraft der Globalgerinnungstests bezüglich der in vivo-Effektivität der Gerinnung geringer sein könnte, als bisher angenommen: So können zum Beispiel Quick-Wert und aPTT bei lebertransplantierten Patienten vermindert bzw. verlängert sein und somit eine insuffiziente Gerinnung vermuten lassen, obwohl dies in vivo gar nicht der Fall ist: In Studien bei erwachsenen Patienten mit Leberzirrhose, bzw. Patienten die eine Lebertransplantation erhielten, zeigten sich die typischen Veränderungen der Globalgerinnungstests mit vermindertem Quick-Wert bzw. verlängerter aPTT. Nach Zuführen von Thrombomodulin als Aktivator des gerinnungshemmenden Systems wurde in der Patientengruppe jedoch eine vergleichbar hohe Menge an Thrombin gebildet wie in der gesunden Kontrollgruppe. Die Autoren führen dies auf die in der Patientengruppe ebenfalls verminderten antikoagulatorischen Faktoren, wie Protein C zurück. Deren Effekt wird in den Globaltests jedoch nicht erfasst (Tripodi et al. 2005; Tripodi und Mannucci 2007; Lisman et al. 2010). In unserer Analyse zeigten sich die mittels besagter Globaltests gemessenen Faktoren am ersten postoperativen Tag deutlich reduziert, stiegen jedoch schnell wieder an. Dabei ist aber die Gabe von FFP zu berücksichtigen (s.Tab.5). Allerdings streuten die Quick-Werte in den ersten 48 Stunden weniger stark um den Median, als in den darauf folgenden Tagen (Abb.2). Daraus schließen wir, dass die Syntheseleistung der Leber zwischen dem

dritten und vierten Tag nach pLT bereits in vielen Fällen wieder deutlich zugenommen hatte. Die vermehrte Streuung könnte also Ausdruck der interindividuellen Variabilität bei der neu beginnenden Syntheseleistung sein, während direkt nach pLT offensichtlich – und logisch nachvollziehbar – bei allen Patienten zunächst eine mangelnde Funktion und somit eine Beeinträchtigung des Quick-Wertes nachweisbar ist.

Unterstützt wird die Annahme einer Rekonstitution der Leberfunktion nach ca. 48 Stunden durch den Anstieg der AT-Aktivität. Unter der Voraussetzung, dass AT eine Halbwertszeit von zwei Tagen hat (German Medical Association – Scientific Advisory Board: Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivates 2009), bedeutet eine dauerhafte Erniedrigung trotz Substitutionstherapie entweder einen massiven Verbrauch von AT, eine mangelnde AT-Synthese oder eine Kombination von beidem. Der starke Anstieg der AT-Aktivität nach 48 Stunden (Abb.4) muss also entweder einen Rückgang des AT-Verbrauchs bedeuten oder eine erhöhte Lebersyntheseleistung bzw. abermals eine Kombination beider Möglichkeiten. Bei einem Rückgang des Verbrauchs wäre jedoch ein eher langsamer Anstieg zu erwarten. Zudem sank der mediane Substitutionsbedarf von AT bereits im Intervall von 24 bis 48 Stunden um etwa 50%, in der Folge sogar noch weiter (s. Tab.5). Somit wird als Ursache des gemessenen Anstiegs eine zunehmende Synthese wahrscheinlicher. Als ein von der Leber synthetisierter Faktor des gerinnungshemmenden Systems könnte AT daher als zentraler Indikator der Lebersyntheseleistung fungieren. Von einer starken Verzerrung aufgrund der substituierten AT-Konzentration ist bezüglich dieser Schlussfolgerungen nicht auszugehen: Einerseits wurde der größte Anteil an AT in den ersten 24 Stunden substituiert und andererseits fällt die Halbwertszeit von AT, wie eingangs beschrieben, unter Substitution, noch verstärkt aber unter Heparintherapie oder Inflammationsprozessen, deutlich ab. Somit kann durch die Substitution zwar ein kurzfristiger weiterer Abfall verhindert werden, jedoch ergibt sich ohne suffiziente Synthese der Transplantatleber kein dauerhafter Anstieg der AT-Aktivität.

Vergleicht man die AT-Aktivität, als Komponente des gerinnungshemmenden Systems, mit den Globaltests PT und aPTT, als Messgrößen des gerinnungsfördernden Systems, so zeigen sich auf beiden Seiten signifikante Verbesserungen der Werte ab 48 Stunden postoperativ. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass PT und aPTT aufgrund ihres Charakters als Globaltests weniger labil sind, als ein Einzelfaktor-Test. So muss ein Aktivitätsverlust von 50% eines Einzelfaktors nicht notwendigerweise eine aPTT-Verlängerung bewirken, würde im Falle einer Einzeltestung jedoch sofort auffallen. Auf der anderen Seite müssen pathologische Werte nicht immer mit einer Blutungsneigung einhergehen, wie sich anhand des bereits oben

erwähnten Beispiels mit Verlängerung der aPTT trotz normaler Thrombinsynthese zeigt. Zudem wurden PT und aPTT engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls mittels FFP und Heparin iatrogen beeinflusst. Es lässt sich also nicht abschließend klären, ob AT, als Teil des gerinnungshemmenden Systems und die prokoagulatorischen Komponenten tatsächlich zeitgleich wieder verstärkt synthetisiert wurden. Die von uns erhobenen Daten legen dies aufgrund der beschriebenen Verläufe der Mediane jedoch nahe.

Auch Faktor II und V kämen als getestete Einzelfaktoren zur Beurteilung des Syntheseverhaltens der Leber in Frage. Hier konnte nach 48 Stunden ebenfalls eine vermehrte Streuung um den Median festgestellt, ein deutlicher Anstieg jedoch erst ab dem vierten Tag nach pLT verzeichnet werden (s.o.). Daher stellt sich die Frage, ob tatsächlich eine spätere Synthese dieser Faktoren erfolgt oder ob es sich um einen statistischen Zufall handelt. Des Weiteren wäre es auch hier möglich, dass sich aufgrund der Einzelfaktormessung der Verbrauch stärker offenbart, als es bei einem Globaltest der Fall ist. In Zusammenschau mit der inkonsistenten Datenlage, aufgrund der nicht lückenlos durchgeführten Bestimmung der Faktoren II und V, ist eine konklusive Schlussfolgerung hier nicht möglich.

Bei aller Kritik an den unsicheren Testverfahren gibt es derzeit jedoch keinen alternativen Test, der eine allumfassende Aussage über die gesamte synthetische Leberfunktion trifft (Thapa und Walia 2007). Insbesondere ist es schwierig, das in vivo-Gleichgewicht der Pro- und Antikoagulation und Fibrinolyse in vitro abzubilden. Bezüglich unserer Patienten deuten die nachweisbaren Normalisierungstendenzen der Globaltests bzw. der AT-Aktivität und die zeitgleich breitere Streuung der PT-Werte um den Median ab 48 Stunden nach pLT auf eine verbesserte Lebersyntheseleistung ab diesem Zeitpunkt hin.

Patienten mit einer aPTT < 45s erhielten sechs Stunden nach Anastomose 200E/kgKG/d Heparin. Heparin wird zur Vermeidung von Thrombosen im Bereich der Anastomose in den ersten Tagen nach Lebertransplantation eingesetzt, sowie als generelle Thromboseprophylaxe (Hashikura et al. 1995). Dieses Vorgehen muss jedoch kritisch betrachtet werden, um eine bestmögliche Steuerung der fragilen Balance des Gerinnungssystems zu gewährleisten. Es konnte beispielsweise bereits gezeigt werden, dass Patienten mit Lebererkrankung und aPTT-Verlängerung (>4s über dem Normwert) wenig von einer FFP-Substitution profitieren (Lisman et al. 2006). Ein gleichzeitiger Einsatz von Heparin und FFP innerhalb kurzer Zeit scheint somit auf den ersten Blick kontraproduktiv. Andererseits kann eine relevante Thrombose der Pfortader den Transplantatverlust zur Folge haben. Kleinere Blutungen müssen daher eher toleriert werden. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob somit die Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin nicht sicherer wäre. Diese wirken

vor allem über die Hemmung des aktivierten Faktor X und weniger über die direkte Thrombinhemmung (Antithrombin-vermittelte Wirkung). Außerdem ist das Monitoring der Heparinwirkung über die aPTT oft unbefriedigend. Diesen Nachteilen gegenüber steht die fehlende Zulassung der niedermolekularen Heparine bei Kindern, die fehlende Antagonisierbarkeit und längere Halbwertszeit.

Insgesamt erscheint eine Revision der diagnostischen und therapeutischen Strategien anhand studienbasierter Ergebnisse notwendig: Ein effizienteres Monitoring des Gerinnungssystems wäre wünschenswert, um nur kosmetische, am Ende ineffektive und unnötige Manipulationen der Globalgerinnungstests zu vermeiden (Tripodi und Mannucci 2007; Lisman et al. 2010; Thapa und Walia 2007). Bisläng werden Globaltests der Gerinnung trotz fraglicher Evidenz ihrer Aussagekraft bezüglich fortgeschrittener Lebererkrankungen und pädiatrischer Fragestellungen verwendet.

4.2 Thrombozyten und Hämoglobin

Die Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle in der primären Hämostase, da ihre Adhäsion, Aktivierung und Aggregation zur Bildung eines fibrinreichen Thrombus führen (Broos et al. 2011). Wie bereits oben erwähnt, könnte das Risiko der Hyperkoagulabilität mit der Folge einer Transplantatgefäßthrombose nach pLT das Blutungsrisiko übersteigen (Hashikura et al. 1995; Harper et al. 1988). Daher ist die Frage zu diskutieren, welche Thrombozytenkonzentration nach pLT erstrebenswert ist, um auch im Bereich dieser Stellschraube eine Balance zwischen Blutungs- und Thromboserisiko zu erreichen.

Tripodi und Koautoren zeigten, dass auch die Thrombozytenzahl die Bildung von Thrombin (s. Abb. 1) beeinflusst. In ihrer Studie stieg die Thrombinkonzentration mit der Thrombozytenkonzentration, was TK-Transfusionen zur Minimierung des Blutungsrisikos innerhalb bestimmter Grenzen rechtfertigt: Die minimale Thrombozytenzahl, die zu normalen Thrombinwerten führte (entspricht der zehnten Perzentile der Kontrollgruppe) wurde bei circa $56 \times 10^9/L$ bestimmt (Tripodi et al. 2006). Daraus lässt sich folgern, dass eine konstante Thrombozytenzahl oberhalb dieses Grenzwertes zu einer stabilen primären Hämostase beitragen könnte. Ob eine deutlich darüber liegende Thrombozytenkonzentration die Thrombosewahrscheinlichkeit erhöht, ist nicht klar, erscheint jedoch unwahrscheinlich, wenn man die Bandbreite der Normwerte ($150-450 \times 10^9/L$ s.o.) bedenkt.

In unserem Zentrum wurde ab einer Thrombozytenzahl $<20 \times 10^9/L$ eine TK-Transfusion vorgenommen, wobei vor operativen Interventionen eine Mindestkonzentration von

$\geq 50 \times 10^9/L$ angestrebt wurde, was der oben beschriebenen Grenze nahe kommt. Der Median der Plasma-Thrombozytenkonzentration unserer Patienten betrug zu keinem untersuchten Zeitpunkt weniger als $90 \times 10^9/L$, insgesamt wurden nur bei sieben Patienten Thrombozytenkonzentrate transfundiert. Vor pLT bestand nur in einem Fall eine schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 15 \times 10^9/L$), postoperativ in keinem Fall. Diese Daten weisen darauf hin, dass Thrombozytopenie im Rahmen einer pLT grundsätzlich seltener ein Problem darstellt, als bei Erwachsenen. Insgesamt zeigte in unserem Patientenkollektiv die Thrombozytenzahl einen signifikanten Abfall bis zum vierten Tag nach pLT ($p=0,038$) und einen ebenfalls signifikanten Anstieg bis zum siebten Tag nach pLT ($p<0,001$), was verglichen mit ähnlichen Analysen bei Erwachsenen einen anderen Verlauf darstellt: Laut einer Studie von Nascimbene und Koautoren bestand bei 4% der Erwachsenen vor Lebertransplantation und 37% am 3. postoperativen Tag eine schwere Thrombozytopenie (Nascimbene et al. 2007). Neben einem anderen Spektrum an Grunderkrankungen, könnte also auch das Alter eine Rolle bezüglich dieser Komplikation spielen, da auch in anderen Studien gezeigt werden konnte, dass höheres Alter positiv mit persistierender Thrombozytopenie nach Lebertransplantation assoziiert ist (Matsuura et al. 2010). Vergleichbares zeigte die Analyse unserer Patienten, bei der sich die mediane Thrombozytenzahl von jüngeren Individuen (< 10 Jahre), signifikant von der älterer Individuen (> 10 Jahre), zu verschiedenen Zeitpunkten unterschied (Tab.4). Dies lässt ebenfalls eine generell höhere Thrombozytenzahl bei jüngeren Kindern nach pLT vermuten, ebenso wie die Tatsache, dass trotz nur geringfügiger TK-Transfusionen (bei insgesamt nur 7 Patienten) postoperativ keine schwere Thrombozytopenie bestand. Wir vermuten, dass dies durch eine zwar reduzierte, jedoch ausreichende, Leberfunktions-unabhängige Thrombopoese durch Thrombopoietin aus Nieren oder Knochenmark gewährleistet wird. Es ist jedoch nicht klar, ob die hepatische Thrombopoietinsynthese, als zentrale Thrombopoietinquelle, bei jüngeren Kindern besser von anderen Organen kompensiert wird. Darüber hinaus ist die Bedeutung von Thrombopoietin nach Lebertransplantation weitgehend unklar (Tanikawa 2000; Chang et al. 2000; Peck-Radosavljevic et al. 2000).

Abgesehen von ihrer Rolle bei der Gerinnung, haben Thrombozyten zudem weitere Eigenschaften, die nach Lebertransplantation von Bedeutung sind: Thrombozyten tragen sowohl zum Ischämie-Reperfusionsschaden, als auch zur Geweberegeneration der Leber bei, wobei sie einerseits die Apoptose von Sinusendothelzellen induzieren, andererseits Serotonin ausschütten, welches das Remodelling von Geweben moduliert (Sindram et al. 2000; Lesurtel et al. 2006). In der Studie von Lesurtel und Koautoren führte die Gabe von Serotonin-

Agonisten im Mausmodell zu einer signifikanten Regeneration der Leber nach 70%-Hepatektomie (Lesurtel et al. 2006). Andererseits stellte sich in einer Studie heraus, dass intraoperative Thrombozytentransfusionen ein unabhängiger Risikofaktor für ein ungünstiges „Outcome“ nach Transplantation sind (de Boer, Marieke T et al. 2008; Pereboom, Ilona T A et al. 2008). TK-Transfusionen sollten daher so weit wie möglich reduziert werden, was bei Kindern, gemessen an den anscheinend weniger stark beeinträchtigten Thrombozytenzahlen im Vergleich zu lebertransplantierten Erwachsenen, auch umsetzbar erscheint.

Die Hb-Konzentration unserer Patienten wurde streng zwischen 8 und 12g/dl gehalten, da niedrigere Konzentrationen bei Blutungen schnell zu einem kritischen Hb-Abfall führen, während höhere Konzentrationen das Risiko einer Thrombose steigern könnten. Ein direkter Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen (Lippi et al. 2010). Es wird postuliert, dass bei einem höheren Hämatokrit die Thrombozyten durch die rheologischen Eigenschaften stärker und dichter an die Gefäßwand gedrängt werden. Sie können dann im Bereich von Gefäßverletzungen leichter mit der subendothelialen Matrix interagieren. Das Thromboserisiko steigt somit an. Gerade auch unter diesem Aspekt wäre die routinemäßige Messung des von Willebrand Faktors wünschenswert. Der von Willebrand Faktor als wichtiger Bestandteil der primären Hämostase vermittelt die Adhäsion der Thrombozyten an die Gefäßwand. In Akute-Phase-Situationen, wie nach einer Lebertransplantation, wird er hochreguliert, sein Gegenspieler, die ADAMTS 13-Protease (VWF-cleaving Protease) dagegen sinkt ab (Arshad et al. 2013; Pereboom et al. 2009). Die Bedeutung dieser Mechanismen ist noch unzureichend geklärt, Arshad und Koautoren kommen jedoch zu dem Schluss, dass die oben genannte Konstellation möglicherweise nicht nur eine normale Funktionslage, sondern verstärkte Aktivierung der primären Gerinnung bewirkt (Arshad et al. 2013). In Zusammenschau mit den bereits diskutierten Unterschieden in der Thrombozytenzahl pädiatrischer und adulter Patienten nach Lebertransplantation, könnte dieser Effekt bei Kindern noch stärker ausgeprägt auftreten.

Zudem konnte gezeigt werden, dass Erythrozytentransfusionen zu einer Aktivierung von Thrombozyten führen (Silvain et al. 2010; Silvain et al. 2014). EK-Transfusionen sollten daher bei potentieller Hyperkoagulabilität vorsichtig eingesetzt werden.

Die mediane Hb-Konzentration bei unseren Patienten lag zu jeder untersuchten Zeit postoperativ über 9g/dl (Abb.8). Transfusionen wurden ab einem Hb<8g/dl durchgeführt. Dies zeigt, dass bei engmaschigen Kontrollen (alle vier Stunden während der ersten beiden Tage nach pLT) mittels oben genanntem Transfusionsschema stabile Hb-Werte erreicht werden können. Trotz der anscheinend guten Kontrolle der Hb-Konzentration, gibt es in der

Literatur jedoch keine klaren Indikatoren für EK-Transfusionen (Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies 2006). Aktuelle deutsche Leitlinien empfehlen obligatorisch EK-Transfusionen ab Hb-Werten unter 6-7g/dl bei akutem Blutverlust (z.B. intraoperativ) im Falle kardiopulmonal stabiler Kinder mit einem Alter von über vier Monaten. Für Patienten der gleichen Altersgruppe mit chronischer Anämie dagegen sollte der Grenzwert bei 7-8g/dl liegen. Bei jüngeren Kindern wiederum sollten Transfusionsentscheidungen auf Basis des Hämatokrits getroffen werden (German Medical Association – Scientific Advisory Board: Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivates 2009). Da unsere Patienten einem hohen Risiko verschiedener Komplikationen ausgesetzt sind, erscheint der Grenzwert von 8g/dl gerechtfertigt.

5. Limitation und Ausblick

Diese Analyse retrospektiv erhobener Daten weist bezüglich mancher Aussagen und Schlussfolgerungen Einschränkungen auf. Dies rührt von der Tatsache, dass in vielen Fällen erhobene Werte zu therapeutischen Reaktionen führten, was die weitere Entwicklung dieser Werte beeinflusst. So wurde der Zielbereich der aPTT auf 40-50s festgelegt und entsprechend die Heparinzufuhr gesteuert. Dennoch kann die Entwicklung der aPTT unter diesen Umständen einen Hinweis zum Regenerationsprozess der Leber geben, wenn man beispielsweise bedenkt, dass ein Absinken in Richtung normaler Werte trotz Heparinzufuhr nur aufgrund einer verbesserten Syntheseleistung des Transplantates möglich ist.

Eine weitere generelle Limitation ergibt sich aus der technischen Durchführung der Globalgerinnungstests: Durch ihren in vitro-Charakter ist die Aussagekraft bezüglich der Effektivität des Gerinnungssystems in vivo, mit seinen vielfältigen Aktivierungspunkten und Abläufen, begrenzt (Tripodi und Mannucci 2007; Lisman und Leebeek 2007). Die aPTT als Instrument zum Monitoring der Therapie mit unfraktioniertem Heparin ist fragwürdig, besonders bei Lebererkrankungen oder Patienten mit Faktor VIII- Erhöhung (Eikelboom und Hirsh 2006). Dennoch ist dieses Vorgehen mangels adäquater Alternativen allgemein geübte Routine. Eine Verbesserung könnte hier durch die Messung der Anti-Xa-Aktivität erzielt werden, die auch für unfraktioniertes Heparin routinemäßig möglich ist.

Des Weiteren wurden weder vWF und Faktor VIII, noch Protein C und S als Einzelfaktor-Tests erhoben. Der vWF ist ein Leber-unabhängiges Protein des Gerinnungssystems, der in Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert wird und vor allem in Endothelzellen lokalisiert ist, von wo aus er bei Verletzungen der Gefäßwand in multimerer Form in das Plasma abgegeben wird (Thomas 2012, S. 1030). Faktor VIII kann auch in extrahepatischen Geweben wie Niere und Milz synthetisiert werden (Hollestelle et al. 2001; Rall et al 1985). Eine Erhöhung des vWF scheint positiv mit der Schwere einer portalen Hypertension und Dekompensation bei Patienten mit Leberzirrhose korreliert zu sein, wodurch der gerinnungsfördernde Anteil der Hämostase bei diesen Patienten möglicherweise verstärkt eine Rolle spielt (Ferlitsch et al. 2012). Protein C und S hingegen sind gerinnungshemmend, weshalb ihre Aktivität für die Balance des Gerinnungssystems entscheidend ist (Lisman und Leebeek 2007). Aufgrund all dieser Stellschrauben bleibt das von den Globaltests gezeichnete Bild des Gerinnungssystems unvollständig. Moderne Gerinnungstests, die Vollblut analysieren, wie beispielsweise die Rotation Thromboelastometry (ROTEM), könnten sich in Zukunft als nützlicher erweisen, eine realistische Globalaussage über das Gerinnungssystem

zu erlangen. Sie benötigen bislang jedoch eine bessere Evidenzgrundlage (Herbstreit et al. 2010; Ganter und Hofer 2008).

6. Zusammenfassung

Die von uns genutzten Testverfahren legen eine messbare Verbesserung der Gerinnungssituation durch eine verbesserte hepatische Synthese – und somit Transplantatfunktion – ab ca. 48 Stunden nach pLT nahe. Ein wichtiger Punkt, der derzeit nicht ausreichend geklärt ist, besteht in der Frage, ob eher gerinnungsfördernde oder – hemmende Anteile nach pLT überwiegen. In dieser Situation geben die Standardtests des Gerinnungslabors jedoch keine umfassende Information bezüglich dieser fragilen Balance. Das Verhältnis der bei uns gemessenen pro- und antikoagulatorischen Parameter weist eine Verteilung auf, die am ehesten einem Gleichgewicht entspricht: Beide Seiten sind kompromittiert und rekonstituieren sich ähnlich schnell.

Die durchgehende Heparinisierung unserer Patienten ohne größere Blutungskomplikationen untermauert die These, dass das beschriebene Gleichgewicht bei Kindern möglicherweise stärker in Richtung einer Thromboseneigung verschoben ist, als bei Erwachsenen. Ein weiterer Unterschied zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten nach Lebertransplantation besteht in der offenbar höheren Thrombozytenzahl bei Kindern.

7. Literaturverzeichnis

Arshad, Freeha; Lisman, Ton; Porte, Robert J. (2013): Hypercoagulability as a contributor to thrombotic complications in the liver transplant recipient. In: *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 33 (6), S. 820–827. DOI: 10.1111/liv.12140.

Broos, Katleen; Feys, Hendrik B.; De Meyer, Simon F; Vanhoorelbeke, Karen; Deckmyn, Hans (2011): Platelets at work in primary hemostasis. In: *Blood reviews* 25 (4), S. 155–167. DOI: 10.1016/j.blre.2011.03.002.

Chang, F. Y.; Singh, N.; Gayowski, T.; Wagener, M. M.; Mietzner, S. M.; Stout, J. E.; Marino, I. R. (2000): Thrombocytopenia in liver transplant recipients: predictors, impact on fungal infections, and role of endogenous thrombopoietin. In: *Transplantation* 69 (1), S. 70–75.

de Boer, Marieke T; Christensen, Michael C.; Asmussen, Mikael; van der Hilst, Christian S; Hendriks, Herman G D; Slooff, Maarten J H; Porte, Robert J. (2008): The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. In: *Anesthesia and analgesia* 106 (1), S. 32-44, table of contents. DOI: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed.

Duffy, John P.; Hong, Johnny C.; Farmer, Douglas G.; Ghobrial, Rafik M.; Yersiz, Hasan; Hiatt, Jonathan R.; Busuttill, Ronald W. (2009): Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. In: *Journal of the American College of Surgeons* 208 (5), S. 896-903; discussion 903-5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032.

Eikelboom, John W.; Hirsh, Jack (2006): Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. In: *Thrombosis and haemostasis* 96 (5), S. 547–552.

Ferlitsch, Monika; Reiberger, Thomas; Hoke, Matthias; Salzl, Petra; Schwengerer, Bernadette; Ulbrich, Gregor et al. (2012): Von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. In: *Hepatology* 56 (4), S. 1439–1447. DOI: 10.1002/hep.25806.

Ganter, Michael T.; Hofer, Christoph K. (2008): Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. In: *Anesthesia and analgesia* 106 (5), S. 1366–1375. DOI: 10.1213/ane.0b013e318168b367.

German Medical Association – Scientific Advisory Board: Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivates (4th revised edition, 2008). *Transfus Med Hemother.* 2009; 36: 345-492. (2008).

Harper, P. L.; Edgar, P. F.; Luddington, R. J.; Seaman, M. J.; Carrell, R. W.; Salt, A. T. et al. (1988): Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children. In: *Lancet* 2 (8617), S. 924–927.

Hashikura, Y.; Kawasaki, S.; Okumura, N.; Ishikawa, S.; Matsunami, H.; Ikegami, T. et al. (1995): Prevention of hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation. In: *Transplantation* 60 (10), S. 1109–1112.

- Herbstreit, F.; Winter, E. M.; Peters, J.; Hartmann, M. (2010): Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. In: *Anaesthesia* 65 (1), S. 44–49. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06159.x.
- Hollestelle, M. J.; Thinnis, T.; Crain, K.; Stiko, A.; Kruijt, J. K.; van Berkel, T J et al. (2001): Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look. In: *Thrombosis and haemostasis* 86 (3), S. 855–861.
- Horn, Florian (2009): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme.
- Kamath, P. S.; Wiesner, R. H.; Malinchoc, M.; Kremers, W.; Therneau, T. M.; Kosberg, C. L. et al. (2001): A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 33 (2), S. 464–470. DOI: 10.1053/jhep.2001.22172.
- Kurnik, K.; Bidlingmaier, C.: Perioperatives Management von Gerinnungsstörungen, S. 53–57.
- Lesurtel, Mickael; Graf, Rolf; Aleil, Boris; Walther, Diego J.; Tian, Yinghua; Jochum, Wolfram et al. (2006): Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. In: *Science (New York, N.Y.)* 312 (5770), S. 104–107. DOI: 10.1126/science.1123842.
- Lippi, Giuseppe; Franchini, Massimo; Favaloro, Emmanuel J. (2010): Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 36 (5), S. 537–549. DOI: 10.1055/s-0030-1255448.
- Lisman, T.; Caldwell, S. H.; Porte, R. J.; Leebeek, F W G (2006): Consequences of abnormal hemostasis tests for clinical practice. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 4 (9), S. 2062–2063. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02077.x.
- Lisman, Ton; Bakhtiari, Kamran; Pereboom, Ilona T A; Hendriks, Herman G D; Meijers, Joost C M; Porte, Robert J. (2010): Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. In: *Journal of hepatology* 52 (3), S. 355–361. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.12.001.
- Lisman, Ton; Leebeek, Frank W G (2007): Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. In: *Digestive surgery* 24 (4), S. 250–258. DOI: 10.1159/000103655.
- Lisman, Ton; Platto, Marco; Meijers, Joost C M; Haagsma, Elizabeth B.; Colledan, Michele; Porte, Robert J. (2011): The hemostatic status of pediatric recipients of adult liver grafts suggests that plasma levels of hemostatic proteins are not regulated by the liver. In: *Blood* 117 (6), S. 2070–2072. DOI: 10.1182/blood-2010-08-300913.
- Lisman, Ton; Porte, Robert J. (2009): Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: more than just a surgical complication? In: *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 22 (2), S. 162–164. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00762.x.
- Male, C.; Johnston, M.; Sparling, C.; Brooker, L.; Andrew, M.; Massicotte, P. (1999): The influence of developmental haemostasis on the laboratory diagnosis and management of haemostatic disorders during infancy and childhood. In: *Clinics in laboratory medicine* 19 (1), S. 39–69.

Matsuura, Toshiharu; Hayashida, Makoto; Saeki, Isamu; Taguchi, Tomoaki (2010): The risk factors of persistent thrombocytopenia and splenomegaly after liver transplantation. In: *Pediatric surgery international* 26 (10), S. 1007–1010. DOI: 10.1007/s00383-010-2660-z.

McDiarmid, Sue V.; Anand, Ravinder; Lindblad, Anne S. (2002): Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. In: *Transplantation* 74 (2), S. 173–181.

Melter, M.: Neonatale Cholestase - Verbesserung bei Früherkennung nötig und möglich. In: *Kinderärztliche Praxis* 2006 (77 (6)), S. 331–337.

Melter, M.; Vermehren, J.; Grothues, D.; Knoppke, B. (2012): Pädiatrische Lebertransplantation. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 160 (4), S. 343–357. DOI: 10.1007/s00112-011-2561-9.

Mimuro, Jun; Mizuta, Koichi; Kawano, Yoichi; Hishikawa, Shuji; Hamano, Akiei; Kashiwakura, Yuji et al. (2010): Impact of acute cellular rejection on coagulation and fibrinolysis biomarkers within the immediate post-operative period in pediatric liver transplantation. In: *Pediatric transplantation* 14 (3), S. 369–376. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01248.x.

Nascimbene, Angelo; Iannacone, Matteo; Brando, Bruno; Gasperi, Andrea de (2007): Acute thrombocytopenia after liver transplant: role of platelet activation, thrombopoietin deficiency and response to high dose intravenous IgG treatment. In: *Journal of hepatology* 47 (5), S. 651–657. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.06.012.

Otte, J. B. (2002): History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? In: *Pediatric transplantation* 6 (5), S. 378–387. DOI: 10.1034/j.1399-3046.2002.01082.x.

Peck-Radosavljevic, M.; Wichlas, M.; Zacherl, J.; Stiegler, G.; Stohlawetz, P.; Fuchsjäger, M. et al. (2000): Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. In: *Blood* 95 (3), S. 795–801.

Pereboom, I T A; Adelmeijer, J.; van Leeuwen, Y.; Hendriks, H G D; Porte, R. J.; Lisman, T. (2009): Development of a severe von Willebrand factor/ADAMTS13 dysbalance during orthotopic liver transplantation. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 9 (5), S. 1189–1196. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02621.x.

Pereboom, Ilona T A; Lisman, Ton; Porte, Robert J. (2008): Platelets in liver transplantation: friend or foe? In: *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 14 (7), S. 923–931. DOI: 10.1002/lt.21510.

Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies (2006). In: *Anesthesiology* 105 (1), S. 198–208.

Rall LB, Bell GI, Caput D, Truett MA, Masiarz FR, Najarian RC, Valenzuela P, Anderson HD, Din N, Hansen B. Factor VIII:C synthesis in the kidney [abstract]. *Lancet*. 1985; 1(8419): 44. (1985).

Sieders, E.; Peeters, P. M.; TenVergert, E. M.; de Jong, K P; Porte, R. J.; Zwaveling, J. H. et al. (2000): Early vascular complications after pediatric liver transplantation. In: *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 6 (3), S. 326–332. DOI: 10.1053/ly.2000.6146.

Silbernagl S, Despopoulos A. (2003): Taschenatlas der Physiologie. 6., korrigierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Silvain, Johanne; Abtan, Jérémie; Kerneis, Mathieu; Martin, Réjane; Finzi, Jonathan; Vignalou, Jean-Baptiste et al. (2014): Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (13), S. 1289–1296. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.029.

Silvain, Johanne; Pena, Ana; Cayla, Guillaume; Brieger, David; Bellemain-Appaix, Anne; Chastre, Thomas et al. (2010): Impact of red blood cell transfusion on platelet activation and aggregation in healthy volunteers: results of the TRANSFUSION study. In: *European heart journal* 31 (22), S. 2816–2821. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq209.

Sindram, D.; Porte, R. J.; Hoffman, M. R.; Bentley, R. C.; Clavien, P. A. (2000): Platelets induce sinusoidal endothelial cell apoptosis upon reperfusion of the cold ischemic rat liver. In: *Gastroenterology* 118 (1), S. 183–191.

Sungaran, R.; Markovic, B.; Chong, B. H. (1997): Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. In: *Blood* 89 (1), S. 101–107.

Tanikawa, K. (2000): Thrombopoietin and liver diseases. In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 15 (6), S. 579–580.

Thapa, B. R.; Walia, Anuj (2007): Liver function tests and their interpretation. In: *Indian journal of pediatrics* 74 (7), S. 663–671.

Thomas, Lothar (Hg.) (2008): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 7. Aufl., Jub.-Ausg. Frankfurt, M.: TH-Books-Verl.-Ges.

Thomas, Lothar (2012): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8., Aufl. Frankfurt am Main: TH-Books Verlagsgesellschaft.

Tripodi, A.; Caldwell, S. H.; Hoffman, M.; Trotter, J. F.; Sanyal, A. J. (2007): Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 26 (2), S. 141–148. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03369.x.

Tripodi, Armando; Mannucci, Pier Mannuccio (2007): Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. In: *Journal of hepatology* 46 (4), S. 727–733. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.015.

Tripodi, Armando; Primignani, Massimo; Chantarangkul, Veena; Clerici, Marigrazia; Dell'Era, Alessandra; Fabris, Federica et al. (2006): Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 44 (2), S. 440–445. DOI: 10.1002/hep.21266.

Tripodi, Armando; Salerno, Francesco; Chantarangkul, Veena; Clerici, Marigrazia; Cazzaniga, Massimo; Primignani, Massimo; Mannuccio Mannucci, Pier (2005): Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 41 (3), S. 553–558. DOI: 10.1002/hep.20569.

Uprichard, James; Manning, Richard A.; Laffan, Michael A. (2010): Monitoring heparin anticoagulation in the acute phase response. In: *British journal of haematology* 149 (4), S. 613–619. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08129.x.

Vossen, C. Y.; Conard, J.; Fontcuberta, J.; Makris, M.; VAN DER Meer, F J M; Pabinger, I. et al. (2005): Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 3 (3), S. 459–464. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01197.x.

Wang, Hao-Yuan; Zhao, Qing-Yu; Yuan, Yun-Fei (2008): [Perioperative changes of coagulation functions in the local advanced liver cancer patients receiving liver transplantation]. In: *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer* 27 (7), S. 743–747.

Warnaar, Nienke; Lisman, Ton; Porte, Robert J. (2008): The two tales of coagulation in liver transplantation. In: *Current opinion in organ transplantation* 13 (3), S. 298–303. DOI: 10.1097/MOT.0b013e3282f9d.

Wiesner, R. H.; McDiarmid, S. V.; Kamath, P. S.; Edwards, E. B.; Malinchoc, M.; Kremers, W. K. et al. (2001): MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. In: *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 7 (7), S. 567–580. DOI: 10.1053/jlts.2001.25879.

Wolber, E. M.; Dame, C.; Fahnenstich, H.; Hofmann, D.; Bartmann, P.; Jelkmann, W.; Fandrey, J. (1999): Expression of the thrombopoietin gene in human fetal and neonatal tissues. In: *Blood* 94 (1), S. 97–105.

8. Anhang

Die im Anhang aufgeführten Tabellen beinhalten die Rohdaten wichtiger Parameter der vorliegenden Arbeit. Die Patienten sind in allen folgenden Tabellen nach Alter sortiert.

Pat.-Nr	G*	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	GE**	PT präOP [%]	PT4h	PT8h	PT12h	PT24h	PT36h	PT48h	PT96h	PT168h
1	1	,06	4,52	8	22	63	49	36	28	38	29	40	37
2	1	,44	5,80	1	59	28	31	37	34	42	36	39	53
3	2	,45	6,03	1	69	44	33	26	36	43	50	69	86
4	1	,47	6,30	1	67	45	36	36	58	40	42	67	83
5	1	,52	6,40	1	41	58	45	43	35	40	44	70	87
6	1	,61	6,24	1	74	47	47	52	46	54	42	77	
7	1	,67	8,00	1	88	49	41	21	44	42	43	22	42
8	1	,70	7,65	9	91	57	49	54	33	54	42	73	81
9	2	,73	8,13	1	25	40	46	41	40	34	35	49	65
10	2	1,14	8,50	1	76	58	58	55	54	57	52		
11	1	1,18	8,95	1	49	41	44	40	41	37	43	38	40
12	2	1,23	8,13	1	79	68	57	53	50	63	62	59	58
13	2	2,04	9,70	6	19	22	15	30	28	29	25	36	45
14	2	2,35	14,00	6	27	69	51	51	56	56	71	93	95
15	2	2,47	15,00	1	100	62	54	51	51	52	69	82	100
16	1	3,02	17,10	2	72	67	44	39	37	34	39	68	100
17	1	3,03	10,90	8	57	43	40	45	56	71	84		
18	2	3,87	10,60	3	94	18	31	50	48	67	59	77	84
19	2	4,18	18,50	8	84	39	43	47	64	83	100	100	100
20	1	4,32	15,00	1	62	39	50	60	100	100	100	100	
21	1	6,08	17,00	5	53	42	35	31	43	44	47	73	
22	2	7,30	19,00	8						62	64	100	100
23	2	8,34	26,50	1	81	62	40	33	32	40	40	54	97
24	1	9,46	30,00	6	20	47	40	34	33	39	39	48	70
25	1	10,46	20,00	3	28	48	37	28	29	41	45	39	42
26	1	10,49	20,00	9	32	41	24	26	29	22	19	50	57
27	2	11,43	38,00	5	54	43	39	40	52	73	89		
28	2	11,60	19,00	2	83	40	31	32	27	39	31	40	39
29	2	11,62	19,00	9	43	53	48	45	44	43	46	83	89
30	2	12,92	56,00	1	56	59	49	43	41	41	51	91	95
31	2	12,99	51,50	9	82	57	49	43	58	28	58	70	
32	1	13,22	30,50	2	42	36	36	29	30	40	53	88	98
33	2	13,67	52,00	5	50	38		45	48	52	68	70	87
34	1	13,68	49,00	8	40	43	41	40	43	47	56	88	100
35	2	17,97	62,10	9	21	25	47	57	73	98	100	100	100

Tab. 6: Rohdaten: Geschlecht, Alter, Gewicht, Grunderkrankung und Prothrombinzeit (Quick [%])

*Geschlecht: 1=männlich, 2=weiblich

**Grunderkrankung: 1=extrahepatische Gallengangatresie, 2=familiäre Cholestasesyndrome, 3=Alagille-Syndrom, 4=Autoimmunerkrankungen, 5=cystische Fibrose, 6=akutes Leberversagen, 7=metabolische Erkrankungen, 8=sonstige, 9=Retransplantation

Pat.- Nr	aPTT präOP [sec]	aPTT4h	aPTT8h	aPTT12h	aPTT24h	aPTT36h	aPTT48h	aPTT96h	aPTT168h
1	88,3	52,9	47,9	70,2	70,5	71,3	69,9	51,5	120,0
2	58,8	99,9	57,3	51,8	57,9	46,7	52,3	47,9	54,3
3	41,7	60,0	56,8	68,1	52,9	53,8	47,5	36,6	38,6
4	35,4	41,7	49,5	62,7	41,9	51,0	53,4	43,8	36,5
5	50,9	37,4	44,8	55,8	67,3	120,0	57,7	44,7	39,7
6	35,9	48,8	39,1	49,2	89,9	39,7	41,7	31,2	
7	30,6	47,2	61,8	115,7	64,3	61,0	51,9	86,7	51,3
8	39,1	65,7	41,1	43,2	120,0	54,5	57,4	41,4	38,1
9	87,3	120,0	81,2	59,7	62,7	58,2	83,6	53,5	45,3
10	38,5	41,1	41,1	47,7	45,9	46,5	48,5		
11	43,7	42,8	37,9	46,7	44,8	56,5	45,3	56,9	48,0
12	41,4	45,4	44,8	57,3	51,2	48,6	38,7	50,3	63,5
13	56,8	120,0	114,6	54,1	55,4	50,2	49,4	56,7	56,9
14	75,0	40,1	45,2	50,3	43,2	52,3	48,6	42,4	38,9
15	37,3	46,9	44,0	65,4	50,9	46,9	39,6	37,3	35,8
16	43,3	37,9	40,2	43,2	50,0	76,9	54,5	45,1	28,6
17	40,3	40,8	52,7	57,9	42,3	37,3	34,5		
18	33,8	120,0	82,6	45,4	52,4	44,9	44,3	37,2	38,7
19	35,8	52,5	52,0	52,5	49,1	52,9	38,8	37,2	36,7
20	36,1	47,8	40,3	40,9	27,5	29,4	25,5	27,3	
21	36,2	38,3	41,9	49,2	43,4	43,1	42,0	37,4	
22					52,3	36,4	38,0	28,6	25,9
23	38,7	36,5	46,1	59,3	56,1	56,5	57,6	41,5	43,0
24	69,6	40,5	46,9	49,9	55,0	70,2	40,7	33,0	41,2
25	95,5	49,6	57,4	68,9	67,8	50,7	43,5	48,0	42,0
26	65,6	50,0	68,7	74,2	70,5	70,4	90,5	66,2	48,6
27	39,4	37,0	38,9	45,0	40,9	35,2	38,6		
28	36,5	44,6	51,6	58,9	57,3	47,3	63,9	42,7	57,8
29	41,6	43,6	39,5	43,5	46,6	52,4	44,0	32,3	44,4
30	45,8	38,1	40,3	42,9	51,5	50,7	49,3	39,3	33,7
31	35,2	38,7	37,0	43,0	41,0	120,0	55,8	44,6	
32	42,6	48,8	50,1	107,7	67,7	50,1	48,6	36,3	42,8
33	44,4	60,9		71,0	59,1	53,7	49,2	43,6	39,9
34	53,5	49,8	47,5	62,2	54,6	50,6	43,5	42,1	27,9
35	80,1	69,8	61,1	44,7	37,9	41,3	38,8	28,8	33,0

Tab. 7: Rohdaten: aktivierte partielle Thromboplastinzeit [sec]

Pat. -Nr	ATpräOP [%]	AT4h	AT8h	AT12h	AT24h	AT36h	AT48h	AT96h	AT168h
1	10,0	66,1	48,4	79,6	66,8	59,4	64,9	80,6	49,5
2	26,5	16,8	65,9	59,1	66,1	61,3	68,6	66,1	80,9
3	66,2	48,4	61,4	77,6	54,8	87,2	60,9	66,9	69,0
4	57,5	54,7	68,2	46,7	51,8	66,0	53,1	79,8	78,9
5	42,8	53,2	85,0	75,2	73,4	53,0	73,6	67,2	96,0
6	73,6	76,9	93,6	78,1	61,2	93,6	68,8	94,1	
7	86,7	38,8	39,0	32,6	59,3	47,6	57,8	38,9	
8	90,3	56,5	56,8	95,2	38,1	51,2	62,6	72,1	89,3
9	10,8	114,0	77,7	59,1	75,4	49,6	58,7	58,6	84,2
10	86,9	57,2	73,8	61,9	50,1	55,7	81,8		
11	60,0	50,5	80,2	68,4	51,3	50,3	74,8	83,2	63,8
12	43,7	55,3	77,5	58,3	68,5	62,6	57,9	69,8	73,6
13	74,8	36,4	70,2	54,0	108,1	91,2	50,2	70,0	77,1
14	61,4	60,5	47,2	63,0	52,3	62,7	60,7	73,4	79,8
15	124,0	80,7	70,5	57,2	73,9	58,1	89,0	75,4	124,0
16	125,0	123,0	98,4	92,2	80,5	81,9	75,9	59,1	93,2
17	102,3	72,2	58,7	55,5	77,6	61,2	78,8		
18	125,0	11,8	22,0	78,7	95,0	74,9	53,6	74,2	94,9
19	125,0	53,9	83,7	101,0	91,1	86,9	97,2	112,3	122,9
20	97,5	62,9	59,7	83,6	84,0	81,6	94,3	122,0	
21	101,5	87,0	68,2	56,5	71,2	57,9	58,3	78,4	
22						59,3	72,7	88,1	91,8
23	113,8	80,6	57,0	59,3	55,7	68,4	84,2	63,0	101,9
24	80,2	58,5	62,9	60,6	47,3	54,7	70,1	73,6	73,1
25	31,6	52,2	51,0	66,5	61,3	54,3	66,6	55,6	55,8
26	67,3	67,4	47,6	39,8	108,3	70,3	73,5	66,9	91,0
27	81,6	82,5	73,2	63,0	62,5	62,6	70,5		
28	116,3	60,5	46,3	67,9	66,2	58,1	57,7	63,5	63,1
29	68,8	51,4	56,0	55,4	67,4	74,1	64,1	74,2	64,5
30	85,0	74,1	64,1	58,6	66,3	67,7	61,1	83,8	104,7
31	77,3	61,2	53,7	97,3	78,3	45,1	76,9	68,2	
32	57,3	44,6	76,5	47,9	62,4	70,3	58,3	72,1	76,2
33	71,1	44,5		67,4	60,2	59,8	58,7	74,3	87,0
34	41,0	43,6	55,8	77,6	51,7	72,7	70,6	85,7	
35	47,7	43,1	83,6	72,2	71,0	75,7	86,3	104,5	95,9

Tab. 8: Rohdaten: Antithrombin [%]

Pat.-Nr	FIIpräOP [%]	FII4h	FII8h	FII12h	FII24h	FII36h	FII48h	FII96h	FII168h
1		63							28
2	41	25		32		40			
3	67		33	29		40			75
4	77			26		36			
5	30			30		41			
6	113								
7	93	44	39		32		31	15	34
8	99						63		69
9	18		92			43	67	60	
10	73			51				68	
11	67	40				32			
12	84	71				57			
13	48	29			28		33		
14	30	59							
15	127	77			69		69	76	
16	73	70			42		39	49	
17	62	46			52				
18	134	35	35					69	92
19	72	38			63		69		138
20	81	44		52		115		150	
21	79			40		40			
22									140
23	87			33		42			54
24	27	72					59		
25	34			30			43	35	33
26	18		22		28		19	42	
27	50	40		39		58			
28	103	42				45	34		32
29	31	54							56
30	41	56		42		50		70	
31	78	59			60				
32		38	44	34				62	
33	47								65
34	25	25	29			31			96
35	28	29							

Tab. 9: Rohdaten: Faktor II [%]

Pat.-Nr	FVpräOP [%]	FV4h	FV8h	FV12h	FV24h	FV36h	FV48h	FV96h	FV168h
1		59							33
2	87	18		33		49			
3	116		27	26		48			147
4	106			39		51			
5	39			48		47			
6	92								
7	104	96	48		42		61	37	92
8	127						43		114
9	32		24			48	47	83	
10	91			75				157	
11	62	46				32			
12	146	82				83			
13	18	21			22		45		
14	55	74							
15	119	55			70		107	168	
16	109	78			40		45	102	
17	78	37			55				
18	153	5	12					103	155
19	73	30			77		109		184
20	70	26		86		153		203	
21	31			20		43			
22									150
23	73			26		41			134
24	36	48					46		
25	13			22			32	39	66
26	34		14		15		18	65	
27	36	37		47		99			
28	70	25				38	27		46
29	27	47							126
30	32	56		38		52		92	
31	114	67			76				
32		28	24	24				106	
33	42	34			51		73		116
34	31	32				50			138
35	21	13							

Tab. 10: Rohdaten: Faktor V [%]

Pat.-Nr	Thrombozytenzahl (T) präOP [nl]	T4h	T8h	T12h	T24h	T36h	T48h	T96h	T168h
1	57	148	127	131	105	101	101	92	67
2	197	155	93	80	45	33	25	51	54
3	381	240	230	189	126	128	128	129	266
4	245	75	68	82	52	66	63	90	150
5	62	76	82	83	98	103	106	149	162
6	290	139		105	44	65	81	146	270
7	303	237	254	148	201	172	174	177	255
8	268	145	140	107	61	74	96	133	141
9	98	131	102	109	108	92	100	88	91
10	194	161	155	132	108	116	102		
11	76	95	56	54	66	62	63	115	239
12	398	139	145	189	221	246	210	212	248
13	46	80	37	81	58	194	167	22	53
14	76	41	32	34	42	40	131	57	85
15	268	200	154	128	151	260	312	184	409
16	199	150	147	151	147	147	144	97	119
17	116	198	157	56	51	42	41		
18	435	115	192	180	159	155	177	228	300
19	102	120	241	241	131	85	88	83	168
20	133	120	132	158	69	51	55	84	329
21	91	214	230	288	215	174	71	106	
22						92	82	59	136
23	102	197	108	120	109	135	125	90	131
24	207	270	272	306	257	308	393	348	431
25	94	59	58	60	47	32	37	84	47
26	52	157	130	81	140	98	104	51	53
27	36	49	68	76	98	129	159	286	
28	84	57	106	148	150	127	128	74	108
29	52	42	76	61	77	71	97	65	103
30	60	69	92	78	39	32	24	39	72
31	116	179		115	152		87	184	
32	112	228	286	273	302	95	55	64	178
33	67	94		98	91	71	81	44	117
34	73	70	59	78	53	61	44	37	94
35	13	75	101	72	56	58	42	60	51

Tab. 11: Rohdaten: Thrombozytenzahl [nl]

Pat. -Nr	Hämoglobin (Hb) präOP [g/dl]	Hb4h	Hb8h	Hb12h	Hb24h	Hb36h	Hb48h	Hb96h	Hb168h
1	9,7	11,4	11,0	10,7	10,8	9,6	9,6	9,3	9,4
2	7,3	8,0	8,1	8,8	9,2	6,9	10,3	11,3	9,9
3	9,7	7,5	10,9	9,7	7,9	11,0	10,9	9,2	9,3
4	9,0	7,4	10,1	10,2	7,4	11,4	11,4	10,3	8,6
5	9,2	8,5	9,6	9,7	9,2	8,9	8,6	10,6	9,8
6	11,5	10,4		10,4	8,6	10,5	9,8	9,6	7,9
7	7,6	10,5	10,1	8,4	9,6	9,1	9,1	8,1	10,2
8	10,2	8,2	7,4	8,6	9,5	9,6	9,7	8,8	10,9
9	7,5	10,5	10,5	9,4	9,1	9,7	10,8	8,4	10,1
10	10,0	11,0	10,8	10,6	9,4	8,4	9,1		
11	9,6	9,8	10,3	9,6	9,7	8,6	10,6	9,0	11,1
12	8,1	9,9	9,7	11,0	10,1	9,0	10,3	12,4	12,9
13	8,5	7,4	8,9	9,9	9,5	8,9	9,5	11,1	8,2
14	9,1	8,9	6,5	7,7	8,5	8,9	8,6	8,3	10,8
15	12,4	8,1	11,3	10,7	10,0	11,1	12,0	9,1	9,7
16	10,9	7,8	9,7	11,6	12,0	11,8	11,6	10,2	11,6
17	10,4	8,8	7,7	6,5	8,4	8,3	8,9		
18	11,6	10,9	12,6	11,7	9,8	9,0	8,9	8,7	11,6
19	10,8	10,4	11,6	11,7	11,0	9,3	10,5	9,1	9,5
20	9,2	8,2	8,8	8,8	7,1	8,8	9,5	9,5	10,5
21	13,1	11,5	12,2	11,8	10,9	10,7	9,4	10,4	
22						12,3	12,1	11,0	11,1
23	10,9	8,0	10,2	10,8	10,8	9,9	9,5	9,6	11,1
24	9,1	7,7	8,5	8,4	7,8	10,3	11,3	10,2	9,5
25	8,5	6,3	7,3	8,1	9,0	9,2	10,5	12,2	10,8
26	9,4	11,1	9,7	8,2	11,5	11,0	7,4	8,3	11,2
27	10,7	10,7	11,1	10,6	10,6	11,3	10,8	11,9	
28				12,1	11,6	9,8	9,2	8,0	9,8
29	10,1	9,3	10,4	9,4	9,1	8,3	9,3	8,8	10,2
30	11,0	9,4	10,5	10,1	9,4	8,8	9,4	8,5	8,8
31	9,0	11,4		9,0	9,3		7,8	9,6	
32	8,6	11,3	11,9	10,3	10,8	9,4	7,8	9,9	8,8
33	11,9	11,3		12,5	11,8	10,9	11,4	9,8	11,0
34	11,5	8,0	9,8	11,3	10,8	10,9	10,4	9,3	11,2
35	7,2	9,4	8,6	7,6	8,4	8,1	8,0	11,1	9,0

Tab. 12: Rohdaten: Hämoglobin [g/dl]

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 10.11.2016

Danksagung

Ich danke meinen Eltern, die mit ihrem moralischen Beistand, ihrer Geduld und ihrer finanziellen Unterstützung meine Ausbildung erst ermöglicht haben. Ihr Rückhalt und Zuspruch haben mir bei der Anfertigung dieser Arbeit sehr geholfen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Melter. Er hat mich mit konstruktiver Kritik, sowie durch seine Korrekturen unterstützt und mir als mein Doktorvater die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Johannes Schelling für seine unerschöpfliche Geduld und Diskussionsbereitschaft. Er hat den grundlegenden Impuls für diese Arbeit gegeben und sie von Beginn an mit immer währendem Rat betreut.

Ich danke außerdem Herrn Florian Zeman und Herrn PD Dr. Jörg Marienhagen für die Beratung bei statistischen Fragestellungen und den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs der Universitätsklinik Regensburg, die mir einen Arbeitsplatz und gut sortierte Patientenakten zur Verfügung gestellt haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau Anna bedanken, die mein Antrieb und meine Abwechslung ist. Ihre Motivation und Lebensfreude begleiteten mich auch während dieser Arbeit.