

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

**ZUSAMMENHANG ZWISCHEN
POSTOPERATIVER GLUKOSEUTILISATION, LEBERFUNKTION
UND KOMPLIKATIONEN
NACH PÄDIATRISCHER LEBERTRANSPLANTATION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Daniel Beck

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: 22.06.2018

„dañ die leber ist ein ursprung viler kranckheiten
und ein edels glid das vilen glideren dienet
uñ fast allen: so sie ist es nit ein kleine leiden,
sondern ein gros uñ mancherley“

Theophrastus Bombastus von Hohenheim,
genannt PARACELSUS (1493-1541)
Liber tertius paramiri, de morbis es Tartaro, St. Gallen, 1531

Inhaltsverzeichnis	S. 1
1. Einleitung	
1.1 Geschichtliche Entwicklung der pädiatrischen Lebertransplantation.....	S. 2-3
1.2 Indikationen und Kontraindikationen der pädiatrischen Lebertransplantation.....	S. 3-4
1.3 Weitere Entwicklung operativer Techniken.....	S. 4-7
1.4 Komplikationen nach erfolgter Transplantation.....	S. 7-10
2. Fragestellung	S. 10
3. Patienten, Datenmaterial und Methoden	
3.1 Studienaufbau.....	S. 11
3.2 Glukose-Reglement.....	S. 11
3.3 Faktoren der Transplantatfunktion.....	S. 12
3.4 Definition der untersuchten Komplikationen.....	S. 12-13
3.5 Definition Hyperglykämie / Hypoglykämie.....	S. 13
3.6 Statistische Methoden.....	S. 13
4. Ergebnisse	
4.1 Indikationen der Transplantationen.....	S. 14-15
4.2 Zusammenhang der Glukoseverstoffwechselung und Transplantatfunktion.....	S. 15
4.3 Postoperative Komplikationen.....	S. 16
4.4. Assoziation postoperativer Glukosezufuhr und Serumglukosespiegel.....	S. 16-17
4.5 Komplikationen bei schwerer postoperativer Hyperglykämie.....	S. 17-19
5. Diskussion	S. 20-24
6. Zusammenfassung	S. 25-26
7. Literaturverzeichnis	S. 27-33
8. Selbstständigkeitserklärung	S. 34
9. Danksagung	
10. Lebenslauf	

1.1 Geschichtliche Entwicklung der pädiatrischen Lebertransplantation:

Pionierarbeit auf dem Feld der Lebertransplantation (LTx) leistete der amerikanische Chirurg Thomas Starzl in den 50ziger Jahren des 20. Jahrhunderts. Seine frühen Operationen fanden an Hunden statt, bei denen er schon die Technik der venovenösen Bypassversorgung während der anhepatischen Phase anwandte. In Denver führte er knapp 10 Jahre später, am 1. März 1963, die weltweit erste Lebertransplantation von Mensch zu Mensch durch. Dabei transplantierte er einem drei-jährigem Jungen mit Gallengangatresie die Leber eines Kindes, das während eines Eingriffes am offenen Herzen verstarb. Die Transplantation verlief intraoperativ letal [1]. Im Mai 1963 erfolgte der zweite Versuch, diesmal an einem erwachsenen Patienten. Der Patient verstarb drei Wochen nach der Operation. Weitere frustrane Versuche verzeichneten Chirurgen in Boston, was zum vorläufigen Stillstand des Lebertransplantationsprogrammes führte. Der Durchbruch gelang Starzl im Jahre 1967 mit der ersten erfolgreichen Transplantation bei einem Kind mit hepatozellulären Karzinom. Dieses überlebte 12 Monate postoperativ, bis es an einem Tumorrezidiv verstarb [2].

Die erste Lebertransplantation in Europa führte 1968 Professor Sir Roy Calne in Cambridge durch. Fast ein Jahr später gelang durch Lie und Gütgemann in Bonn die erste Lebertransplantation auf deutschem Boden. Der Patient überlebte 205 postoperative Tage [3,4]. Es folgten entscheidende Verbesserung der Prognose durch technische Neuerungen und Operationstechniken. Insbesondere mikroskopische Gefäßanastomosen und Rekonstruktionen von Gallenwegen („Achillesferse der Lebertransplantation“) [5], wie z.B. die 1984 eingeführte Seit-zu-Seit-Choledocho-Choledochostomie, führten zur Senkung der Gallengangkomplikationen auf unter 2 % [6,7]. Auch die Implementierung eines extrakorporalen veno-venösen (femoro-porto-axillären) Pumpenbypasses, unter Zuhilfenahme von heparinbeschichteten Schlauchsystemen, verbesserte die Kreislaufstabilisierung in der kritischen anhepatischen Operationsphase [8,9].

Überdies trug die Entwicklung neuer Immunsuppressiva zu einer deutlichen Prognoseverbesserung bei (Tabelle 1).

Vor 1979	Azathioprin und Kortikosteroide [10]
Ab 1979	Cyclosporin A + Azathioprin und Kortikosteroide; führte zur Verdoppelung der Patienten- und Transplantatüberlebensraten [11]
Ab 1984	monoklonaler Antikörper OKT3: Behandlung akut steroidresistenter Abstoßungen [12,13]
Ab 1994	Tacrolimus (FK506) als neu entwickelter Calcineurininhibitor, Senkung von Abstoßungsreaktionen u.a. bei Steroidresistenz/Cyclosporin A Anwendung [14]
Ab 1995	Mycophenolatmofetil: additiver Einsatz u.a. bei HCV- induzierten Zirrhose [15]
Ab 1998	Basiliximab: Reduzierung akuter Abstoßungsreaktion im Vergleich zur Dualtherapie Tacrolimus + Kortikosteroide Standardinduktionstherapie [16,17]
Ab 2001	Rapamycin/Everolimus: Einsatz u.a. zur Senkung des Tumorrezidivrisikos bei malignen Prozessen wie dem HCC wegen der antiproliferativen Wirkung [18]; positiven Einfluss auf den Verlauf chronischer Abstoßungsprozesse durch Hemmung der Intimaproliferation an den Transplantatgefäßen [19,20,21]

Tabelle 1: histologische Entwicklung der medikamentösen Therapie bei LTx.

Trotz aller pharmakologischer und technischer Neuerung bleibt die Knappheit der Spenderorgane für Erwachsene und Kinder weiterhin ein wesentliches Problem. Allerdings ermöglichte die technisch-operative Entwicklung der segmentalen Kadaverspende und der Leberlebendspende die Anzahl durchführbarer Transplantationen zu vergrößern [22,23].

1.2 Indikationen und Kontraindikationen der pädiatrischen LTx:

In die Entscheidung zur Indikationsstellung einer pLTx fließen mehrere Parameter ein. Neben der Grunddiagnose spielen Durchführbarkeit, Risikoabschätzung und das zu erwartende „Outcome“ eine wesentliche Rolle. Absolute Kontraindikationen wie schwere systemische Erkrankungen, z.B. Formen der Mitochondriopathie oder syndromale Erkrankungen mit schlechter Gesamtprognose, sind selten [24]. Bei einigen Formen des Leberversagens (z.B. bei Morbus Wilson, Autoimmunhepatitis oder akute Intoxikationen) ist insbesondere der richtige Zeitpunkt der Indikationsstellung erschwert, da keine verlässlichen prädiktiven Parameter für den Erfolg einer konservativen Therapie zur Verfügung stehen [25]. Aufgrund einer wirksamen Behandlungsmöglichkeit mit hochaktiver antiretroviraler Therapie bei HIV

infizierten Kindern und Jugendlichen, stellt das chronische Leberversagen bei diesen Patienten heutzutage keine Kontraindikation mehr dar [26].

Die häufigste Indikation zur pLTx ist mit ca. 60 % die Gallengangatresie. Es folgt die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC) mit 8 %. Eine notwendige Re-pLTx aufgrund eines akuten bzw. chronischen Transplantatversagens kommt in ca. 2-5 % der Fälle vor [27].

1.3 Weitere Entwicklung operativer Techniken:

Von Anfang an bestand neben der Knappheit von Spenderorganen im pädiatrischen Bereich das Problem einen äquivalenten Spender zu finden, dessen Körpergröße und -gewicht dem des Empfängers möglichst ähnlich sein sollte. Somit war lange Zeit die einzige Option die Kadaverspende eines verstorbenen Patienten vergleichbaren Alters. Um weitere Transplantationen zu ermöglichen machte man sich die Aufteilung der Leber in acht strukturell gleich gebaute Segmente (nach Couinaud) zu Nutze. Jedes Segment stellt eine eigenständige Einheit mit autonomer Gefäß- und Gallenwegversorgung dar und kann somit von der restlichen Leber getrennt werden, ohne seine Funktionalität zu verlieren [28,29]. Auf dieser Basis konnten Operationstechniken entwickelt werden, die es ermöglichten einzelne oder mehrere aneinanderhängende Segmente der Spenderleber zu entnehmen, um somit dem Empfänger ein größenadaptiertes Organ transplantieren zu können. Die erste Anwendung dieser neuen Technik fand Anfang der 80er Jahre in Form einer Teillebertransplantation statt [30]. Ende jenes Jahrzehntes konnte Pichlmayer erstmalig eine Splitleber-Transplantation erfolgreich durchführen, bei der eine Spenderleber so getrennt wurde, dass sie auf zwei Empfänger verteilt werden konnte. Dabei wurden einem pädiatrischen Patienten die beiden linkslateralen Segmente der Leber (II+III) transplantiert, die rechten Anteile des Transplantats (Segment V-VIII) erhielt ein erwachsener Patient [31] (Abb. Nr. 1).

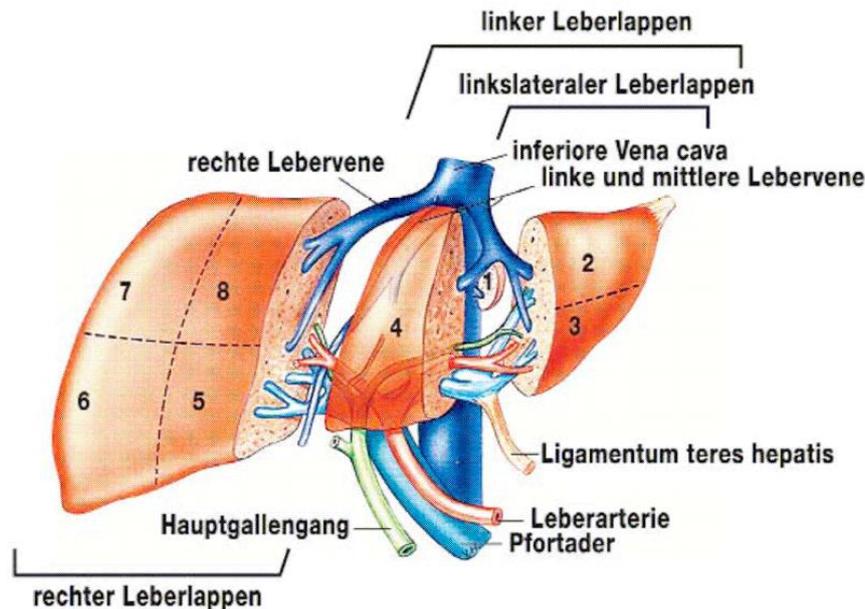


Abbildung 1: Anatomie der Lebersegmente [32]

Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde diese Methode in Form der temporär auxiliär partiell orthotopen LTx (=APOLT) weiterentwickelt. Bei dieser Technik wird nur ein Teil der Eigenleber entfernt und eine Spenderteilleber transplantiert [33]. Indiziert ist diese Form der pLTx beim ätiologisch unklarem Leberversagen, da bei einer Restitutio der geschädigten Leber die nicht mehr benötigte Transplantatleber durch Beendigung der immunsuppressiven Therapie elektiv abgestoßen werden kann [34]. Mit der Lebendleberspende, bei der dem Donator ein Teil der Leber entnommen wird, um es nach nur kurzer Konservierungszeit einem Empfänger zu transplantieren, konnte die Anzahl der Transplantationen weiter signifikant angehoben werden [35]. So stand nun auch für Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Crigglar-Naggar Typ I eine Therapieoption zur Verfügung.

Insgesamt können die Transplantationsmediziner durch die aufgezählten Entwicklungen der letzten 60 Jahre auf drei wesentliche Formen von Leberspenden zurückgreifen: erstens die post mortem Spende des kompletten Organs, zweitens die post-mortem Spende einer Größenreduzierten/gesplitteten Leber und drittens die Lebend-Teil-Leberspende.

Bei der Lebend-Teil-Leberspende werden je nach Körpergröße und -gewicht des Empfängers verschiedene Segmente verwendet. In der Regel bekommt ein Kind

unter 25 kg/KG die Segmente II-III (linkslateraler Lappen; ca. 20 % der Gesamtspenderleber) transplantiert. Ältere Patienten zwischen 25-65 kg/KG erhalten die Segmente I-IV (ca. 60 % der Spenderleber [36,37]), sowie ggf. die des rechten Leberlappens. Bei jedem Eingriff kann die Segmentauswahl variieren, so dass auch von monosegmentalen Transplantationen berichtet wurde [38,39]. Um eine funktionell ausreichende Syntheseleistung der Leber zu gewährleisten, sollte ein Transplantatvolumen von 0,8 bis 1 % des Körpergewichtes (ca. 40-50 % des Standardlebertvolumens) erreicht werden [37]. Die Vorteile von Lebendspenden liegen in der zumeist besseren Qualität des Transplantats im Vergleich zu dem eines hirntoten Spenders [40,41]. Des Weiteren konnten in der Leber hirntoter Spender Ansiedelungen von entzündlichen Infiltraten nachgewiesen werden [42].

Aufgrund guter Planbarkeit ist bei der Lebendspende von einer kürzeren Kälteischämiezeit, und somit von einem geringeren zellulären Schaden auszugehen. Ein wesentlicher Nachteil dieser Technik ist der Eingriff in einen gesunden Organismus, nämlich dem des Spenders.

Der Vergleich von Lebend- zu Kadaverspenden und von Ganz- zu Splitlebertransplantaten zeigte jedoch, dass sich die genannten Techniken nicht in der langfristigen Prognose des Patienten unterscheiden [43].

Die Vergabe der Spenderlebern erfolgt nach Richtlinien der Bundesärztekammer, die im Transplantationsgesetz § 16, Abs.1, S.1, Nrn.2+5 verankert sind. Dabei werden unterschiedliche Kriterien zugrunde gelegt:

1. Blutgruppenkompatibilität (A-B-0-System):

Diese Kompatibilität zwischen Empfänger und Spender ist eine entscheidende Grundvoraussetzung.

2. Dringlichkeitsstufen:

„High Urgency (HU)“ ist per definitionem ein Patient, der sich in einer akut lebensbedrohlichen Situation befindet, so dass ohne Transplantation ein Versterben innerhalb weniger Tage droht. Die Organverteilung erfolgt hier nach dem Zeitpunkt der Meldung. Die Kriterien nach denen ein Patient als „high urgent“ eingestuft wird unterliegen den Regeln der Bundesärztekammer. Bei allen anderen Patienten, die nicht dieser HU-Gruppe angehören, erfolgt die Vermittlung nach der Dringlichkeit der Transplantation. Diese ist durch den

MELD-Score (MELD, Model for Endstage Liver Disease) definiert. Er spiegelt die Dringlichkeit für eine Lebertransplantation wieder und wird aus den Laborwerten von Serumbilirubin, Serumkreatinin und Prothrombinzeit (International Normalized Ratio, INR) unter Anwendung folgender Formel berechnet:

$$6,3 + [0,957 \times \text{Log e (Kreatinin)} + 0,378 \times \text{Log e (Bilirubin)} + 1,12 \times \text{Log e (INR)} + 0,643] \times 10$$

Er wird daher auch als „labMELD“ bezeichnet. Je höher der MELD-Score, desto dringlicher ist die Transplantation anzusehen. Bei Kindern unter 12 Jahren wird ein modifizierte sogenannter „MatchMELD“ angewendet. Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit ohne LTx in den kommenden drei Monaten zu versterben in den Score mit einbezogen.

3. Konservierungs- und Ischämiezeit:

Die Dauer der Konservierungs- bzw. Ischämiezeit der explantierten Leber ist ein wichtiger Faktor für deren spätere Funktion. Da große Organe für Kinder ungeeignet sein können, sollen alle Organe von Spendern unter 46 kg Körpergewicht primär für die Lebertransplantation von Kindern und Jugendlichen unter dem 16. Lebensjahr vermittelt werden [44].

1.4 Komplikationen nach erfolgter Transplantation:

1. Chirurgisch:

Frühzeitige Komplikationen sind zumeist chirurgisch bedingt. Blutungen und Galleleckagen kommen in der postoperativen Phase am häufigsten vor. Ebenfalls schwerwiegend ist der thrombotische Verschluss der Vena portae oder der Arteria hepatica, welche den Verlust des Transplantates zur Folge haben kann. Ein primäres Transplantatversagen ist selten und bedarf der frühen Re-LTx.

2. Abstoßungsreaktionen:

Eine weitere Komplikation ist die Abstoßungsreaktion, deren klinischer und laborchemischer Verdacht idealerweise histologisch gesichert wird. Eine mögliche Einteilung der Schweregrade ist in Tabelle 2 dargestellt.

Grad I	mäßiges periportales Infiltrat, keine oder minimale Endothelitis und Gallengangschädigung, keine Hepatozytennekrosen
Grad II	deutliches periportales mononukleares Infiltrat, ausgeprägte Endothelitis und Gallengangschädigung, Einzelzellnekrosen der Hepatozyten
Grad III	wie Grad II, zusätzlich schwere Schädigung und massive konfluierende Nekrosen der Hepatozyten

Tabelle 2: Histologische Einteilung akuter Abstoßungen nach Lebertransplantation in der Frühphase [45]

Die akute Abstoßung tritt bei pädiatrischen Lebertransplantationen mit einer Inzidenz von ca. 40 % auf und ist mit insuffizienter Immunsuppression assoziiert, z.B. im Rahmen von Resorptionsstörungen bei gastrointestinalen Infekten [46,47]. Chronische Transplantatversagen gewinnen im späteren postoperativen Verlauf an Bedeutung. Die auslösenden Faktoren sind unzureichend bekannt, prädiktive immunologische und klinische Marker fehlen derzeit. Als mögliche Ursache wird mitunter die fehlende Therapieadhärenz, v.a. bei Jugendlichen und deren Einnahme der Immunsuppressiva gesehen [48,49,50]. Die chronische Abstoßung ist im Vergleich zur akuten Abstoßung seltener und trägt nur zu 30 % der Transplantatverluste im Langzeitverlauf bei [51].

3. Infektionen:

Auch Infektionen stellen beim transplantierten Patienten ein häufiges, die Prognose verschlechterndes, Problem dar. Transplantatvermittelte CMV-Infektionen seronegativer Empfänger führen ohne Therapie zur Prognoseverschlechterung. Durch die Gabe eines Standard-Immunglobulinpräparates (IVIg) sind intra- oder postoperativ erworbene CMV-Infektionen heutzutage ein seltenes Ereignis [52]. Bei Ausbruch besteht die Möglichkeit einer antiviralen Therapie [53].

4. Hypoglykämie:

Die Studienlage hinsichtlich des Benefits eines Blutzuckermanagements ist dagegen uneinheitlich. Zu einem positiven Ergebnis bezüglich engmaschiger Blutzuckerkontrolle kam die Gruppe um van Berghe, die 2001 insgesamt 1548 Patienten in ihre Studie einschlossen. Sie fanden heraus, dass eine intensive Insulintherapie mit dem Ziel den BZ zwischen 80-110 mg/dl zu halten, eine

Reduktion der Letalität von 8,0 % (bei Patienten mit Insulin erst ab 215 mg/dl) auf 4,6 % binnen 12 Monaten bewirkte. Weiterhin sank die Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen um 41 %, die Notwendigkeit von EK-Transfusionen um 50 %, sowie die Dauer einer mechanischen Ventilation und des Aufenthaltes auf der Intensivstation [54].

Die RCT (NICE SUGAR Studie) von Finfer und Co-Autoren 2009 belegte hingegen schlechtere Outcome-Ergebnisse bei Gabe von Insulin. 6104 Patienten wurden dabei in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 mit intensiv überwachtem BZ (81-108 mg/dl), und Gruppe 2, deren Blutzucker man unter 180 mg/dl hielt. Die Rate der Hypoglykämien (BZ<40mg/dl) in Gruppe 1 war mit 6,8 % deutlich höher, als die der Gruppe 2 (0,5 %). Die Letalitätsrate in Gruppe 1 lag mit 27,5 % höher als in Gruppe 2, welche 24,9 % aufwies [55].

Für pädiatrische Intensivpatienten gibt es derzeit wenig systematisch generierte Daten. Vlassaers D. und seine Mitarbeiter konnten 2009 eine signifikante Reduktion der Morbidität und Letalität bei intensivmedizinisch behandelten Kindern feststellen, deren Blutzuckern in engen Grenzen reguliert wurde. So reduzierte ein streng eingestellter Glukosespiegel die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und die Entzündungsreaktion, welche über die Verringerung des C-reaktiven Proteins (= CRP) gegenüber dem Basiswert ermittelt wurde [56].

Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen Branco RG und Co-Autoren im Jahre 2011. Sie untersuchten Protokoll gesteuerte Blutzuckereinstellungen auf einer pädiatrischen Intensivstation in Brasilien. Bei einem strikten Glukosereglement mittels Insulin war dabei die Gefahr einer Hypoglykämie deutlich erhöht. Das Outcome hinsichtlich eingetretener Komplikationen durch die Anwendung eines Glukoseprotokolls verbesserte sich nicht signifikant. Die geringe Anzahl an untersuchten Fällen beschränkt die Aussagekraft dieser Studie jedoch maßgeblich [57].

5. Hyperglykämie:

Bezüglich Hyperglykämie und damit assoziierte Komplikationen nach Organtransplantation gibt es in Zusammenschau der aktuellen Publikationen deutliche Widersprüche [58]. Aufgrund unterschiedlicher Bewertungskriterien sind die Studien zudem schwer vergleichbar. Beispielhaft seien folgende Publikationen angeführt:

Thomas und seine Mitarbeiter zeigten bei ihrer Studie an Nierentransplantierten eine um 29 % erhöhte Abstoßungsrate der Niere, wenn postoperativ ein durchschnittlicher BZ von 168 mg/dl überschritten wurde. Weiterhin wiesen sie einen Zusammenhang zwischen der Höhe des direkt nach OP gemessenen Blutzuckerwertes und der Häufigkeit einer akuten Abstoßungsreaktion nach [59].

Van den Berg und sein Team konnte wiederum keine Signifikanz zwischen einer vermehrten Abstoßungsrate und einer Hyperglykämie 48 Stunden postoperativ nach Nieren-Transplantationen beobachten [60]. Sie benutzten jedoch ein zu Thomas und Co-Autoren deutlich unterschiedliches Protokoll bezüglich Immunsuppression mittels Prednisolon. Auch die angegebenen Cutoffs, deren Überschreitung einen signifikanten Anstieg von Komplikationen nach sich zieht, sind in den meisten publizierten Arbeiten unterschiedlich berechnet. Die durchschnittlichen Blutzuckergrenzen variieren von 150 mg/dl wie bei Ammori und Co-Autoren [61], über 168 mg/dl bei Thomas und Co-Autoren [59], 200 mg/dl in der Arbeit von Park und Co-Autoren [62], bis hin zu 250 mg/dl bei Ganji und Co-Autoren [63].

2. Fragestellung

Die Behandlung von Kindern auf Intensivstation nach einer Lebertransplantation lehnt sich zu einem wesentlichen Anteil an Algorithmen und Erfahrungswerten aus der Erwachsenenmedizin an. Dabei werden Körpergewicht oder Körperoberfläche und die Verstoffwechslung von Medikamenten berücksichtigt. Im Bereich des supportiven Glukosemanagements werden angepasste Behandlungsschemata angewendet. Diese sehen einen grundsätzlich höheren Blutzuckerspiegel vor, um Hypoglykämien und deren Folgen zu vermeiden.

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es zu klären, ob bei pädiatrischen Patienten hohe postoperative Blutzuckerwerte nach einer Gesamtorgan- oder Teiltransplantation der Leber mit einem schlechteren Outcome und /oder einer höheren Komplikationsrate assoziiert sind.

3. Patienten, Datenmaterial und Methoden

3.1 Studienaufbau:

Grundlage dieser Studie sind die Daten aller pädiatrischen Patienten in einem Zeitraum von 2008 bis 2011, die am Universitätsklinikum Regensburg lebertransplantiert wurden. Patientenkriterien zum Studieneinschluss waren ein Lebensalter von unter 18 Jahren und ein vollständiger Datensatz. Erhoben wurden neben dem täglichen Serumblutzuckerdurchschnitt und Leberfunktionsparametern die Ausfuhr und Einfuhr von glukosehaltigen Flüssigkeiten. Zur Prognosebeurteilung wurden Komplikationen, Tage auf der pädiatrischen Intensivstation und die Dauer der maschinellen Beatmung herangezogen.

3.2 Glukose-Reglement:

Die postoperative Basiszufuhr an Glukose war mit 5 Gramm Glukose pro Kilogramm Körpergewicht (kgKG) pro Tag standardisiert, wobei ein Blutzuckerziel von 120-200 mg/dl angestrebt wurde. Die Messfrequenz des Blutzuckers erfolgte spätestens alle 2 Stunden. Für die Messungen wurde der ABL800flex Analyser [Radiometer Medical A/S, Kopenhagen, Dänemark] oder das ACCU-Check InForm II [Roche, Mannheim, Deutschland] verwendet. Bei einem Blutzucker größer als 200 mg/dl wurde zunächst die Glukosezufuhr auf 3 g/kg/d reduziert, bei Persistenz wurde eine kontinuierliche Insulinzufuhr mit einer Startdosis von 0,02 bis 0,05 U/kgKG/Stunde mit Modifikation der Infusionsrate nach Vorgabe des diensthabenden pädiatrischen Intensivmediziners begonnen.

Die Glukosebilanz ergibt sich aus der Glukoseeinfuhr durch Infusionslösungen (G5, G40, G70), Sondennahrung (z.B. Peptisorb®, Nutriini®, Glucoma®, Paed I/II® etc.), Blutprodukten (FFP [1ml = 0,01g Glukose], Thrombozytenkonzentraten [1 ml = 0,0245 Gramm Glukose] und Erythrozytenkonzentraten [1ml = 0,00085 g Glukose]). Abgezogen wurde der Glukoseverluste via Drainageflüssigkeit.

3.3 Faktoren der Transplantatfunktion:

Zur Abschätzung der Leberfunktion wurden Bilirubin, Quick-Wert sowie der Gerinnungsfaktor 5 herangezogen. Bei diesen Parametern erfolgte die Berechnung des Tagesdurchschnitts in Form des Mittelwertes.

3.4 Definition der untersuchten Komplikationen:

a) Postoperativ erworbene Infektion

Per definitionem ein dringend klinischer oder laborchemischer Infektionsverdacht in den ersten 30 Tagen nach Transplantation, der eine Veränderung der bereits bestehenden antibiotischen Therapie, oder eine erstmalige Verabreichung eines Antibiotikums bedingte.

b) Akute Abstoßung

Eine Abstoßung oder/und der dringende Verdacht darauf bei entsprechenden laborchemischen und klinischen Veränderungen innerhalb der ersten 6 Monate post-operationem. Der Verdacht wurde mittels Biopsie histologisch bestätigt. Bei Kontraindikation für eine Biopsie musste die Hochdosis-Steroidtherapie mit einer deutlichen Befundbesserung assoziiert sein.

c) Re-Transplantationen

Erfassung der erneut durchgeführten Transplantationen, die durch ein Transplantatversagen notwendig wurden.

d) Tod

Erhebung der Anzahl von postoperativ verstorbenen Patienten.

e) Beatmungsdauer auf der Intensivstation

Zeitraum in Tagen, ab Aufnahme des beatmeten Patienten auf die Intensivstation bis zu dessen Extubation.

f) Gesamtaufenthaltsdauer auf Intensivstation

Zeitraum gemessen in Tagen, von der Aufnahme auf Intensivstation bis zu dessen Entlassung auf Normalstation.

Als Endpunkte zur Prognosebeurteilung wurden die oben aufgeführten Komplikationen in folgenden Zeitintervallen definiert:

1. Infektion innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage.
2. Akute Abstoßung innerhalb der ersten 182 postoperativen Tage.
3. Notwendigkeit zur Re-Transplantation innerhalb der ersten 182 postoperativen Tage.
4. Tod innerhalb der ersten 182 postoperativen Tage.

3.5 Definition Hyperglykämie / Hypoglykämie:

Eine schwere postoperative Hyperglykämie lag laut festgelegter Studiendefinition dann vor, wenn im oben genannten Zeitraum der durchschnittliche Blutzuckerwert an einem Tag (postoperativer Tag 1-7) die Grenze von 200 mg/dl überschritt.

Als Hypoglykämie wurde in dieser Studie eine Unterschreitung des Blutzuckerwertes von unter 50 mg/dl definiert.

3.6 Statistische Methoden:

Zur Bewertung der Leberfunktion, des Outcomes oder der Parameter zum Vergleich von Patientengruppen wurde die lineare Regression, für intervallskalierte Variablen der Chi-Square-Test und für nominal skalierte Variablen der Mann-Whitney-Test verwendet. Ein P-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Ergebnisdarstellung erfolgt als Mittelwert mit dazugehöriger Standardabweichung. Sämtliche genannte Berechnungen erfolgten mit der PAWS Statistics 22.0 Software (IBM, SPSS, Armonk, NY, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Indikationen der Transplantation:

In der Studie wurden 55 Transplantationen bei 46 pädiatrischen Patienten ausgewertet, welche im Zeitraum von 2008 bis 2011 am Universitätsklinikum Regensburg lebertransplantiert wurden. Neun Patienten wurden wegen unzureichenden Daten ausgeschlossen. Die Indikationen zur Transplantation zeigen Abbildung 2 und Tabelle 3.

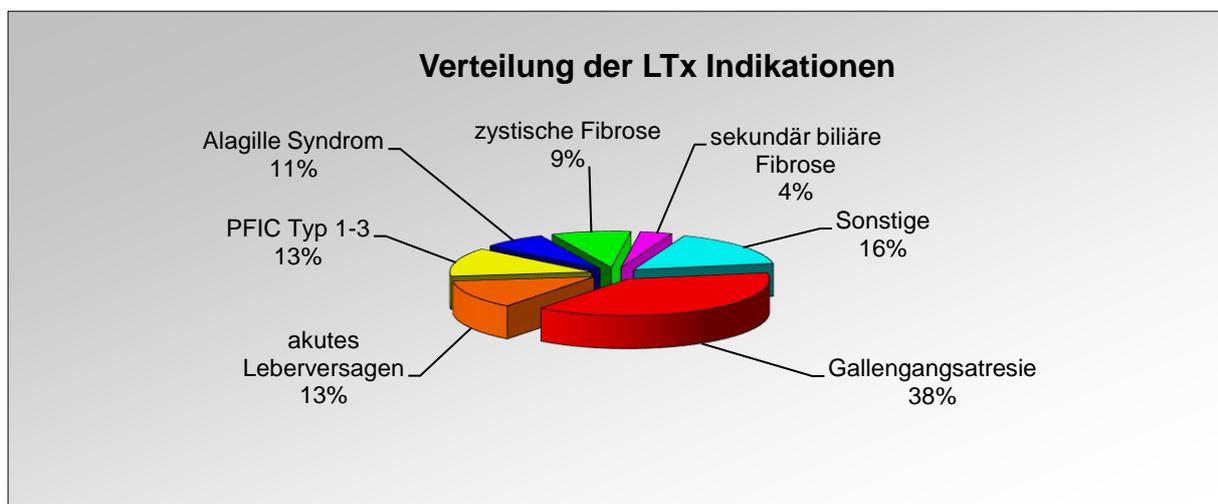


Abbildung 2: Verteilung der pLTx Indikationen des untersuchten Patientenkollektives

Grunderkrankung	Transplantationen (n)
Gallengangsatresie	21
akutes Leberversagen	7
PFIC Typ 1-3	7
Alagille Syndrom	4
zystische Fibrose	5
sekundär biliäre Fibrose	2
Mitochondriopathie	2
Criggler-Najjar-Syndrom 1	1
Hepatitis C	1
alpha-1-Antitrypsinmangel	1
sekundär sklerosierende Cholangitis nach Knochenmarkstransplantation bei schwerem kombinierten Immundefekt (SCID)	1
Glykogenose (Typ 4)	1
kongenitale Leberfibrose	1

Tabelle 3: Initiale Grunderkrankung der eingeschlossenen Patienten

Die für die Transplantation verwendeten Organe waren mehrheitlich Teillebern. Von den transplantierten 43 Split-Organen (= 78%) stammten 28 Splits von Todspendern und 15 von Lebendspendern. Hierbei wurde 13-mal ein links-lateraler Split und 2-mal ein rechts-lateraler Split gespendet. In 12 Fällen (= 22%) wurde ein komplettes Organ transplantiert.

4.2 Zusammenhang der Glukoseverstoffwechselung und Transplantatfunktion:

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass die postoperative Verstoffwechslung von Glukose ab Tag 1 (erster Tag nach Transplantation) bis zum Tag 7 kontinuierlich anstieg. Bereits am ersten postoperativen Tag wurden durchschnittlich prä-operative Utilisationswerte überschritten (siehe Abb. 3).

Des Weiteren korrelierte die notwendige Glukoseeinfuhr zum Erreichen des angestrebten Blutzuckerziels von 120-200 mg/dl signifikant mit einem Anstieg des Quickwertes ($p < 0,001$), des Gerinnungsfaktors 5 ($p < 0,001$) und dem Abfall des Bilirubins ($p < 0,001$).

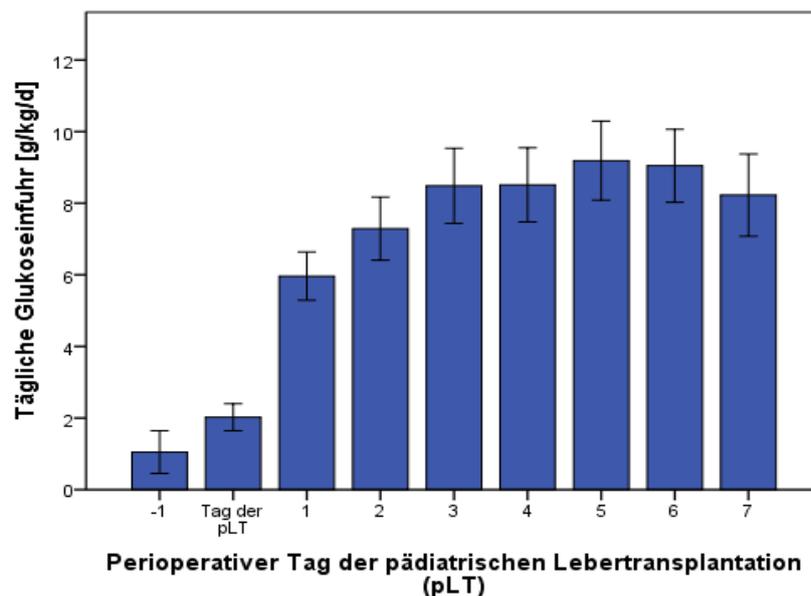


Abbildung 3: Verlauf der täglichen perioperativen Glukoseeinfuhr [g/kg/d] um die Serumglukose zwischen 120-200 mg/dl zu halten. Die Daten sind als Mittelwert mit entsprechenden 95 % Konfidenzintervall dargestellt.

4.3 Postoperative Komplikationen:

Um mögliche Assoziationen zwischen postoperativer Hyperglykämie und den Komplikationen zu vergleichen, wurden folgende Aspekte untersucht:

- Infektionen binnen 30 Tagen postoperativ
- akute Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten 6 Monate nach OP
- eingetretener Tod
- (prolongierte) Aufenthaltsdauer auf Intensivstation
- Beatmungszeit auf Intensivstation bis zur Extubation
- Insulinpflichtigkeit nach Entlassung

Bei 24 von 55 Transplantationen trat mindestens eine der definierten postoperativen Komplikationen auf. Infektionen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage ereigneten sich bei 5 Transplantierten. Akute Abstoßungsreaktionen wurden nach 20 Transplantationen verzeichnet. Diese wurden in 19 von 20 Fällen histologisch gesichert. Bei einem Patienten konnte wegen hoher Blutungsgefahr keine Biopsie durchgeführt werden. Eine Re-Transplantation wurde 8-mal notwendig, 3 Patienten verstarben innerhalb der 6-monatigen Auswertungsepisode, 5 wiesen mehr als nur eine Komplikation gleichzeitig auf. Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug 10 Tage, die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf Intensivstation 23 Tage.

4.4 Assoziation postoperativer Glukosezufuhr und Serumglukosespiegel:

In unserem Studienkollektiv zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen durchschnittlichen Blutzuckerwerten in den postoperativen Tagen 1-7 und dem Versterben binnen 6 Monaten nach pLTx ($p < 0,01$). Des Weiteren mussten Patienten mit einem hohen durchschnittlichen 7-Tage-Blutzuckerspiegel länger beatmet werden ($p < 0,01$) und benötigten mehr Zeit auf der Kinderintensivstation ($p < 0,01$). In diesem Zusammenhang zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem 7-Tage-Mittelwert der Serumglukose und dem 7-Tage-Mittelwert der Glukosezufuhr ($p < 0,02$) (Abb. 4). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen hohen durchschnittlichen 7-Tage-Blutzuckerspiegeln und postoperativer Infektion, akuten Abstoßungsreaktion oder Re-Transplantation fand sich nicht.

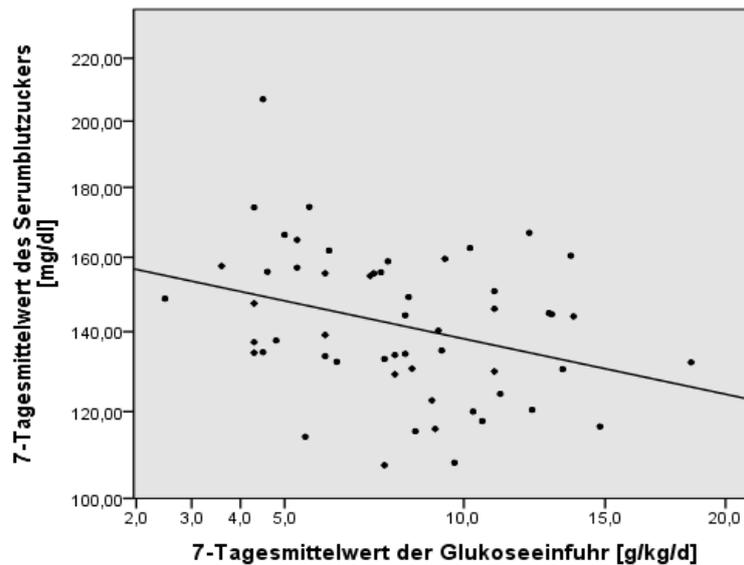


Abbildung 4: Assoziation zwischen dem 7-Tage-Mittelwert der Glukosezufuhr und dem 7-Tage-Mittelwert des Serumglukosewertes, einschließlich der berechneten Regressionslinie ($p < 0,02$).

4.5 Komplikationen bei schwerer postoperativer Hyperglykämie:

Zur prognostischen Beurteilung einer „schweren postoperativen Hyperglykämie“, definiert als ein einmaliges oder mehrfaches Überschreiten des Mittelwertes der täglichen Blutzuckermessung auf einen Wert von über 200 mg/dl innerhalb der ersten 8 postoperativen Tage (Tag 0-7), wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: Patienten bei denen der durchschnittliche tägliche Blutzuckerwert (= Mittelwert) einen Wert von über 200 mg/dl aufwies.

Gruppe 2: Patienten bei denen der tägliche Blutzuckerdurchschnittswert unter 200 mg/dl lag. Zeitraum der Beobachtung war Tag 0 (= Tag der Operation) bis einschließlich Behandlungstag 7.

Gruppe 1 umfasst 15 (=27 %) Transplantationen, 12 davon wurden mit intravenös verabreichtem Insulin therapiert. Bei nur 3 der mit Insulin behandelten Patienten wurde der Blutglukosewert noch am selben Tag unter 200 mg/dl gesenkt. In der Patientengruppe, die eine Insulintherapie erhielten, trat bei 105 Behandlungstagen keine Episode von Hypoglykämie auf.

Gruppe 2 inkludiert 40 (= 73 %) Transplantationen, bei denen der tägliche durchschnittliche Blutzuckerwert kontinuierlich unter 200 mg/dl lag. Eine Insulintherapie erfolgte in dieser Gruppe bei 10 Transplantationen. Wie auch in Gruppe 1 kam es in dieser Patientengruppe zu keiner Hypoglykämie. Tabelle 4 beschreibt die Charakteristika beider Gruppen.

	Täglicher BZ Durchschnittswert < 200mg/dl	Täglicher BZ Durchschnittswert ≥ 200 mg/dl	Total
Anzahl an Transplantationen	40	15	55
Geschlecht (weiblich/männlich)	20/20	8/7	28/27
Alter	4.1 (±4.6) †	5.6 (±5.7) †	4.5 (±4.9)
Körpergewicht [kg]	18.1(±3.6) †	21.2(±18.2) †	18.9 (±14.8)
BMI [kg/m ²]	16.6 (±3.4) †	16.5 (±4.0) †	16.5 (±3.6)
Verabreichung von Prednisolon intraoperativ	21 (53 %) ††	13 (87 %) ††	34
Prednisolon Hochdosis Therapie	12 (30 %) †	7 (47 %) †	19

†# nicht significant, †† p <0.05

Tabelle 4: Charakteristika der gesamten Studiengruppe und den miteinander verglichenen Gruppen in Bezug auf: täglicher Blutzuckerwert über versus unter 200 mg/dl. Die Ergebnisse sind als absolute Anzahl oder als Mittelwert (+/- SD) angegeben

Eine „schwere Hyperglykämie“, definiert als ein einmaliges oder mehrfaches Überschreiten eines durchschnittlichen täglichen Glukosewertes auf einen Wert von über 200 mg/dl innerhalb der ersten 8 postoperativen Tage (Tag 0-7), war weder mit Infektionen, akuten Abstoßungsreaktionen, notwendig gewordenen Re-Transplantationen oder Tod innerhalb der ersten 6 postoperative Monate assoziiert (Abb. 5). Überdies mussten Patienten bei denen eine schwere Hyperglykämie aufgetreten war, nicht signifikant länger beatmet werden (p=0,18). Auch war die Behandlungsdauer auf der Kinderintensivstation im Vergleich zu den Patienten, die durchgehend tägliche Blutzuckermittelwerte unter 200 mg/dl aufwiesen (p=0,25), nicht signifikant länger.

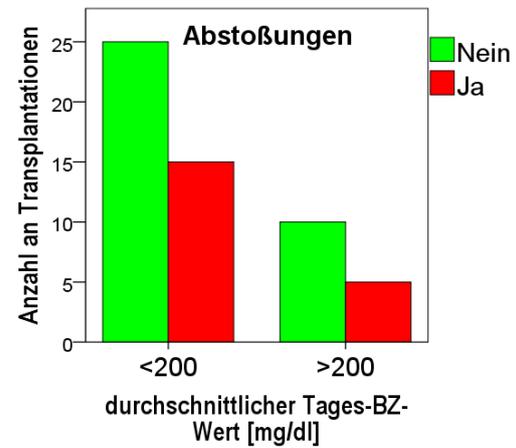
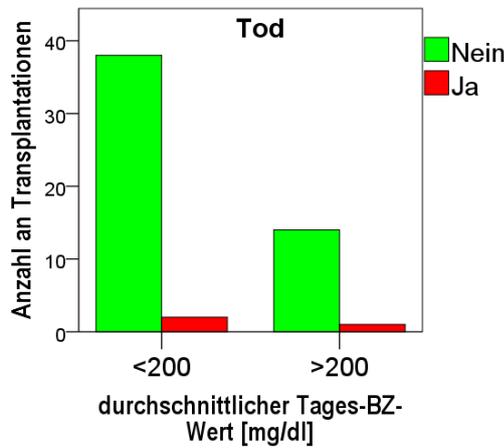
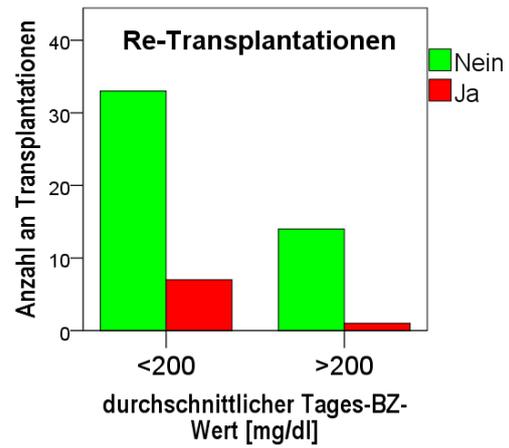
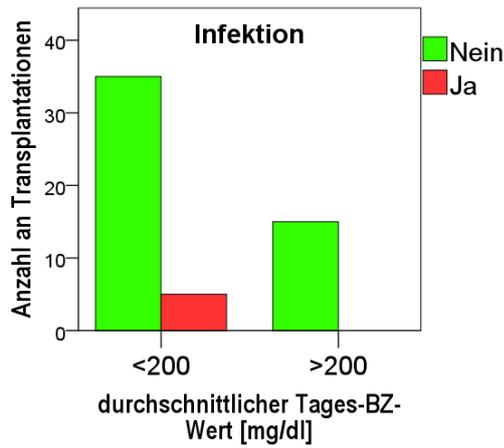


Abbildung 5: Postoperative Komplikationen bei Patienten nach einer pädiatrischen Lebertransplantation in Zusammenhang mit dem Auftreten von einem täglichen Blutzuckerwert über und unter 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

5. Diskussion

Hypoglykämie bei Kindern ist ein relevanter Risikofaktor für erhöhte Letalität und Morbidität. In diesem Zusammenhang konnten Wintergerst und seine Co-Autoren zeigen, dass kritisch kranke Kinder eine erhöhte Komplikationsrate aufwiesen, wenn ihr Blutglukosewert die Grenze von 65 mg/dl unterschritt. So lag die Letalitätsrate bei diesen Patienten mit 16,5 % wesentlich höher als bei der Vergleichsgruppe mit einem BZ über 65 mg/dl, deren Rate 2,5 % betrug. Auch die mittlere Behandlungsdauer auf Intensivstation (9,5 vs. 2 Tage) und die mittlere Gesamtbehandlungsdauer im Krankenhaus (20 vs. 7 Tage) war bei den Kindern mit einer relevanten hypoglykämischen Episode signifikant erhöht [64]. Ebenfalls zu einer signifikanten Korrelation zwischen Hypoglykämie und einer erhöhten Letalität kamen Mendoza und seine Mitarbeiter. Nach einer einzigen hypoglykämischen Episode verstarben 3,9 % aller Patienten, mehrere Hypoglykämien waren mit einer Sterblichkeitsrate von 32 % assoziiert [65]. Desweiteren sind bei Kindern hypoglykämische Episoden mit Langzeitschäden der neurokognitiven Entwicklung assoziiert. Diejenigen, die häufig einen BZ-Wert von 54 mg/dl unterschritten, entwickelten bedeutend mehr Lernschwierigkeiten und benötigten vermehrt Bildungsförderung. Signifikante Unterschiede zu normoglykämischen Kindern gibt es neben dem schlechteren verbalen Kurzzeitgedächtnis auch in der verminderten Fähigkeit der Laut- und Stimmbildung [66]. Einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten verbalen Intelligenz und hypoglykämischen Episoden wiesen sowohl Rovet und Ehrlich [67], als auch Northam und Mitarbeiter in prospektiven Studien nach [68]. Überdies hat man in mehreren Studien herausgefunden, dass auch die Ausbildung des Kurzzeitgedächtnisses bei länger währendem Blutzuckermangel negativ betroffen ist [69, 70, 71].

In der frühen Phase nach Lebertransplantation ist also das Risiko für eine klinisch relevante Hypoglykämie, mit den oben aufgeführten Begleitrisiken, erhöht. Gründe hierfür sind eine verminderte Glykogenolyse, reduzierte Glykogenspeicher der Transplantatleber und ein postoperativ gesteigerter Glukoseverbrauch des Gesamtorganismus. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass nach Transplantation die Menge an notwendiger Glukosezufuhr zur Erhaltung des Blutzuckerspiegels zwischen 120-200 mg/dl ab dem 1-7 postoperativen Tag

kontinuierlich anstieg. Dabei lag die Höhe der Glukosezufuhr am ersten Tag nach der Operation bereits über der benötigten Menge am Tag vor der Transplantation. Im Zuge dessen benötigten Patienten mit guter Transplantatfunktion eine höhere Glukosezufuhr, um den BZ-Wert innerhalb des geforderten Intervalls zu halten. Mit dem Ziel das Hypoglykämierisiko zu minimieren, streben Behandlungsprotokolle zur optimalen Blutzuckereinstellung nach Lebertransplantation üblicherweise höhere Blutzuckerwerte an. Jedoch gibt es auch Hinweise, dass hohe Blutzuckerwerte bei kritisch kranken Kindern mit einer Verschlechterung des „Outcomes“ assoziiert sind. So untersuchten Wintergerst und seine Kollegen den Zusammenhang von Hyperglykämie bei intensivmedizinisch betreuten Kindern, und den im Zuge dessen aufgetretenen Komplikationen. Sie zeigten auf, dass bei Patienten mit einem maximalen Glukoselevel über 200 mg/dl deutlich häufiger Komplikationen auftraten. Im Vergleich zu der Gruppe mit Blutzuckerwerten unter 110 mg/dl stieg die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf Intensivstation von 4 auf 6 Tage an, der Gesamtaufenthalt in der Klinik sogar von 9 auf 14 Tage. Desweiteren war die Letalitätsrate in der Gruppe mit hohen Blutzuckern im Vergleich deutlich erhöht [66]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Faustino und Co-Autoren. Auch in ihrer Studie wiesen sie nach, dass die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit überhöhten Blutzuckerwerten im Gegensatz zu normoglykämien Kindern erhöht war [72].

Vergleichbar dazu zeigte sich auch in unserer Studie eine gestiegene Komplikationsrate bei Patienten mit einem erhöhten 7-Tage-Blutzuckerdurchschnittwert. So war ein erhöhter 7-Tage-Blutzuckerdurchschnittwert signifikant mit der Beatmungsdauer, dem Aufenthalt auf der pädiatrischen Intensivstation und einer erhöhten Letalitätsrate in den ersten 6 Monaten nach Transplantation assoziiert.

Kein statistisch relevanter Zusammenhang bestand jedoch bezüglich einer akuten Abstoßungsreaktion, einer stattgefundenen Infektion oder der Notwendigkeit einer Retransplantation. Auch war das Überschreiten des BZ-Durchschnittwertes über 200 mg/dl an einem oder mehreren Tagen innerhalb der ersten postoperativen Woche nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate behaftet. Es ließ sich hierbei keine Assoziation zu Infektionen, Retransplantationen oder Abstoßungsreaktionen nachweisen. Weiterhin war kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer der

mechanischen Beatmung, der Behandlungszeit auf der pädiatrischen Intensivstation und der Letalität gegeben.

Konträr zu unserem Ergebnis beschreiben jedoch verschiedene Studien bei erwachsenen Patienten, dass in ihrem Patientenkollektiv eine Episode postoperativer Hyperglykämie mit einem erhöhten Risiko für Abstoßungsreaktionen, Infektionen und Tod assoziiert war [61,63,73]. Die Autoren erklären diesen Zusammenhang mit mehreren Faktoren:

Hyperglykämie begünstigt Infektionen, indem die Funktion von Makrophagen und neutrophilen Zellen gestört, und somit die granuläre Adhäsion, die Phagozytose und die bakterizide Wirkung beeinträchtigt wird [61,74-79].

Zusätzlich führt ein überhöhter Blutzuckerspiegel zu einer Glykosilierung von Proteinen. Hierunter fallen auch Immunglobuline, die in Folge dessen inaktiviert werden, was eine inferiore Funktion bedeuten kann [80].

Weiterhin bewirkt die Glykosilierung von Kollagen einen verstärkten Abbau derer durch erhöhte Kollagenaseaktivität. Dadurch sinkt der Anteil an Kollagen an den Wundflächen der Haut und der Transplantate, wodurch eine Schließung der Schnittwunden und Heilung verzögert wird. Dieser verlängerte Wundschluss führt zu erhöhten Infektionen [81].

Intrazelluläre Schäden entstehen, indem eine Hyperglykämie die Produktion von Superoxiden via mitochondrialer Elektronenkette steigert. Die toxische Wirkung der Superoxide setzt endotheliale Schäden und zerstört in Folge dessen die (Leber-) Zellen [82,83].

Hepatozyten werden überdies durch toxische Mengen intrazellulären Zuckers geschädigt. Die insulinunabhängigen Glukosetransporter-2-Rezeptoren (=GLUT-2) der Leberzellen nehmen Zucker proportional zur Konzentration im Blut auf. Bei einer Hyperglykämie sind das folglich permanent überhöhte Dosen, die eine Zerstörung der Zelle bewirken können [84].

Zusätzlich verschlechtert eine Hyperglykämie die Durchblutung des Transplantates. Bedingt durch die Unterdrückung der Genexpression der Stickoxid (NO) –Synthase fällt der prozentuale Anteil von zirkulierendem Stickoxid. Damit unterbleibt eine Aktivierung der Proteinkinase G in den Gefäßwänden, und somit die Gefäßdilatation [85,86]. Überdies bewirkt ein überhöhter Blutzuckerwert eine Blockade von ischämie vorbeugenden Reaktionen. Ein überhöhter Niedergang von Hepatozyten im Sinne eines Reperfusionsschadens, der ohnehin ischämischen Transplantatleber, wird

dadurch verstärkt. Dieser Schaden könnte zur Abstoßung des Transplantates und zur Beeinträchtigung des Patientenüberlebens führen [87,88].

Inwieweit diese theoretischen pathophysiologischen Zusammenhänge von klinischer Relevanz sind, ist aktuell noch nicht ausreichend belegt. So ist die derzeitige Datenlage bezüglich des Anstieges der Komplikationen bei Hyperglykämie nicht eindeutig, die Studien zeigen bei Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren (Abstoßungsreaktion, Infektion und Tod) zum Teil konträre Ergebnisse. Darüber hinaus konnte der kausale Zusammenhang zwischen postoperativer Hyperglykämie und den oben beschriebenen Komplikationen bis dato noch nicht in Gänze bewiesen werden [58]. In diesem Kontext zeigt eine Studie von Klein und Mitarbeitern, dass hohe Blutzuckerspiegel bei Aufnahme auf die pädiatrische Intensivstation zwar mit erhöhter Letalität und Morbidität, aber darüber hinaus auch mit erhöhten Werten des Pediatric Risk of Mortality III Scores (PRISM III Score) assoziiert sind [89]. Bei der zusätzlichen Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung durch den PRISM III Score zeigte sich, dass Hyperglykämie als alleinstehender Faktor jedoch nicht mit erhöhter Morbidität und Letalität einherging. Die Autoren schlussfolgerten, dass Hyperglykämie bei kritisch kranken Kindern eher ein Ausdruck der Schwere der Erkrankung, als ein kausaler Risikofaktor für schlechteres Outcome ist. So ist die Antwort des Organismus auf jede schwere Erkrankung, unabhängig ob nun eine systemische Erkrankung oder ein Trauma vorliegt, unter anderem die Entwicklung eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), welches konsekutiv zur Hyperglykämie führt. Diese „Stress-Hyperglykämie“ tritt vermehrt bei kritisch kranken Patienten auf [90]. Eine katabole Stoffwechsellage zur Bereitstellung von Energie wird über Tage aufrechterhalten. Dabei sind alle drei Nährstoffgruppen (Fett/Eiweiß/Zucker) betroffen. Es kommt zur Steigerung der Lipolyse, Proteolyse, Glykolyse und Gluconeogenese. Eine Vielzahl von Hormonen bewerkstelligt diese Prozesse. Der Blutzuckerwert wird dabei auf verschiedenen Wegen hoch gehalten. Katecholamine fördern die Lipolyse, steigern die Glucagonsynthese und hemmen die Insulinsynthese. Die vermehrte Ausschüttung von Glucagon bewirkt eine gesteigerte Glykogenolyse, wodurch Zuckerspeicher abgebaut werden und der Glukosegehalt im Blut steigt. Somit können Organsysteme, die stark auf Glukose angewiesen sind, wie z.B. das Gehirn, versorgt werden. Bei Organen, die weitestgehend unabhängig von Glukose sind, bewirkt die Insulinresistenz eine weitere Erhöhung des

Glukoseangebotes, das den abhängigen Organsystemen hilft ihren Energiebedarf zu decken [91,92].

In der Summe ist unser Studiendesign diesbezüglich nicht kausalbegründend, somit können wir letztendlich nur den Zusammenhang zwischen durchschnittliche hohen postoperativen Blutglukosewerten und erhöhter Letalität und Morbidität beschreiben. Da in unserem Kollektiv jedoch eine schlechte Transplantatfunktion auch mit einer minderen Glukoseutilisation assoziiert war, ist es als wahrscheinlich anzunehmen, dass hohe postoperative Blutzuckerspiegel eher Ausdruck einer schweren Erkrankung sind, denn die hohen Blutzuckerspiegel die schwere Erkrankung bedingen.

Im Vergleich zu anderen Studien, die im pädiatrischen Bereich das Hypoglykämierisiko einer protokollgesteuerten engmaschigen Blutzuckereinstellung untersuchten, konnten wir bei unseren Patienten keine Episode einer Hypoglykämie unter Insulinbehandlung feststellen. Dies ist am ehesten durch unser spezifisches Protokoll nach Lebertransplantationen zu erklären, welches höhere Blutzuckerwerte mit einer Untergrenze von 120 mg/dl vorsieht. Unser Protokoll gibt vor, bei einem Blutzucker von größer als 200 mg/dl zunächst die Glukosezufuhr auf 3 g/kg/d zu reduzieren und erst im weiteren Verlauf eine Insulingabe mit einer initialen Rate von 0,02 – 0,05 U/kg//h zu starten. Die Anpassung der Infusionsrate erfolgte durch den diensthabenden Intensivmediziner. Im Vergleich dazu setzten andere Studien engere Cutoffs. So begannen Branco und Mitarbeiter schon bei zwei hintereinander gemessenen Blutzuckerwerten von größer als 140 mg/dl mit Insulingaben. Der BZ sollte dabei einen Zielkorridor von 60-140 mg/dl erreichen. Bei diesem Management fielen 20 % der mit Insulin behandelten Patienten in einen hypoglykämischen Bereich [57]. Noch engere Blutzuckergrenzen setzten Vlasselaers und seine Mitarbeiter. Nach ihrem Protokoll wurden Patienten der Intensiv-Insulin-Gruppe nach einem zweimalig erhöhtem BZ-Wert von über 80 mg/dl (Patienten im ersten Lebensjahr) oder über 100 mg/dl (1-16 Lebensjahr) mit Insulin behandelt. Eine Hypoglykämie, definiert als ein BZ kleiner als 50 mg/dl, zeigte sich in diesem Patientenkollektiv bei 25 % der Patienten [56].

6. Zusammenfassung

Die Hauptindikation zur Lebertransplantation bei Kindern und Jugendlichen (0-17 Jahre) ist am Universitätsklinikum Regensburg mit 60 % aller Grunderkrankungen die Gallengangsatresie.

Im Rahmen der postoperativen Versorgung auf der pädiatrischen Intensivstation erfolgt eine engmaschige Überwachung und Regulierung des Blutzuckers. Hierbei ist anzumerken, dass sowohl der Blutzuckerzielbereich als auch das Management der Blutzuckerregulierung zentrumspezifisch ist und keinem international definierten zentrumübergreifenden Standard folgt. In Regensburg wird ein Behandlungskorridor von 120-200 mg/dl angestrebt.

Die vorliegende Arbeit untersucht zum einen den Verlauf der postoperativen Verstoffwechslung von Glukose. Diese stieg vom ersten Tag nach Transplantation bis zum Tag 7 kontinuierlich an. Bereits am ersten Tag nach Transplantation wurden Utilisationswerte erreicht, die über den Präoperativen lagen. Des Weiteren bestand eine signifikante Assoziation zwischen Glukoseverstoffwechslung und Transplantatfunktion, welche durch Anstieg des Quickwertes, des Gerinnungsfaktors 5 und der Senkung des Bilirubins abgeschätzt wurde.

Das zweite Hauptaugenmerk unserer Studie richtete sich auf die Frage, ob hohe postoperative Blutzuckerwerte mit einem schlechteren Transplantatergebnis und/oder erhöhten Komplikationsraten assoziiert sind. Dabei zeigte sich in unserem Studienkollektiv, dass ein einmaliger Blutzuckertagesdurchschnittswert über 200 mg/dl in den ersten 8 postoperativen Tagen weder mit einer erhöhten Abstoßungsrate, noch mit einer erhöhten Infektions- oder Re-Transplantationsrate oder Tod assoziiert war. Auch ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem einmaligen Blutzuckertagesdurchschnittswert über 200 mg/dl in den ersten 8 postoperativen Tagen und Markern erhöhter postoperativer Morbidität (Beatmungsdauer, Liegedauer auf der pädiatrischen Intensivstation) nachweisen. Wir fanden jedoch eine Assoziation zwischen Letalität, Beatmungs- und Liegedauer auf der Intensivstation und hohen durchschnittlichen 7-Tages Blutzuckerspiegeln (postoperativer Tag 1-7). Unser retrospektives Studiendesign erlaubt diesbezüglich keine kausalbegründende Aussage. Da aber in unserem Kollektiv hohe Blutzuckerspiegel mit einer schlechten Glukoseverstoffwechslung assoziiert waren,

erscheint es als wahrscheinlicher, dass hohe Blutzuckerspiegel die Schwere der Erkrankung und die verminderte Transplantatfunktion widerspiegeln, als dass hohe Blutzuckerwerte ursächlich für den Anstieg von Letalität und Morbidität sind.

Hypoglykämische Episoden traten unter Insulingabe bei Patienten nach pädiatrischer Lebertransplantation im Rahmen unseres Protokolls zur Blutzuckerkontrolle nicht auf.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Starzl TE. In the puzzle people. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press 1993
- [2] Thiel DH (1995). A History of the Past and Present With a Vision of the Future. In: Maddrey WC, Sorrell MF (ed) Transplantation of the Liver. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, S. 1-11
- [3] Hakim NS, Danovitch GM. Transplantation Surgery. 16:48-62
- [4] Gütgemann A, Schriefers KH, Eßer G, Lie TS, Paquet KJ, Käufer C (1969). Erfahrungsbericht über eine homologe Lebertransplantation. Dtsch Med Wochenschr; 94: 1713-1717
- [5] Starzl TE, Koep LJ, Schröter GPJ, Hood J, Halgrimson CG, Porter KA, Weil R. The quality of life after liver transplantation. Transplant Proc 1979; 11: 252-256
- [6] Neuhaus P, Neuhaus R, Pichlmayr R, Vonnahme F (1982). An alternative technique of biliary reconstruction after liver transplantation. Res Exp Med Berl; 180: 239-245
- [7] Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz K-P, Keck H (1994). Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. Ann Surg; 219: 426-434
- [8] Griffith BP, Shaw BW jr., Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HAT, Starzl TE (1985). Venovenous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. Surg Gynecol Obstet; 160: 270-272
- [9] Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC, Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HAT, Starzl TE (1984). Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann Surg; 200: 524-534
- [10] Starzl TE, Demetris AJ, van Thiel D (1989). Liver transplantation (first and second part). N Engl J Med; 312: 1014-1022 and 1092-1099
- [11] Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GPJ (1981). Liver transplantation with use of cyclosporine A and prednisolone. New Engl J Med; 303: 266-269
- [12] Cosimi AB, Cho SI, Delmonico FL, Kaplan MM, Rohrer RJ, Jenkins RL (1987). A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection. Transplantation; 43(1): 91-95
- [13] Goldstein G (1987). Overview of the development of Orthoclone OKT3: monoclonal antibody for therapeutic use in transplantation. Transplant Proc; 19 (Suppl): 1-6
- [14] Eckhoff DE, McGuire BM, Frenette LR, Contreras JL, Hudson SL, Bynon JS (1998). Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. Transplantation; 65(2): 180-187
- [15] Allison AC, Eugui EM (2000). Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Review. Immunopharmacology; 47: 85-118

- [16] Gangschow R, Melter M, Wallot M et alii (2007). Maintained efficiency with steroid minimization in pediatric liver transplant recipients with basiliximab (simulect) induction therapy. A German multicenter randomized 1-month trial. *Pediatric Transplant; (Suppl 1) 11: 36*
- [17] Strassburg A, Pfister E, Arning A et alii (2002). Basiliximab reduces acute liver allograft rejection in pediatric patients. *Transplant Proc; 34: 2374-2375*
- [18] Mita MM, Mita A, Rowinsky EK (2003). The molecular target of Rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer. *Cancer Biol Ther; 2(4 Suppl 1): 169-177*
- [19] Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, Morris RE (1995). Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation; 59(5): 655-661*
- [20] Raisanen-Sokolowski A, Myllarniemi M, Hayry P, Yilmaz S, Kallio E, Hayry P (1994). Effect of mycophenolate mofetil on allograft arteriosclerosis (chronic rejection). *Transplant Proc; 26(3): 3225*
- [21] Raisanen-Sokolowski A, Aho P, Myllarniemi M, Kallio E, Hayry P (1995). Inhibition of early chronic rejection in rat aortic allografts by mycophenolate mofetil (RS61443). *Transplant Proc; 27(1): 435*
- [22] Petermann F, Wiedebusch S (1995). Interventionsverfahren bei chronisch kranken Kindern. In: Petermann F (Hrsg.) *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie*. Hogrefe, Göttingen, S. 555-586
- [23] Strong RW, Lynch SV, Ong TH (1990). Successful liver transplantation from a living donor to her son. *New English Journal of Medicine; 322: 1505-1507*
- [24] Kamath BM, Olthoff KM (2010). Liver transplantation in children: Update 2010. *Pediatr Clin N Am; 57: 401-414*
- [25] El Moghazy WM, Ogura Y, Mutsuko M et al. (2010). Pediatric living-donor liver transplantation for acute liver failure: analysis of 57 cases. *Transplant Int; 23: 823-830*
- [26] Norris S, Houlihan D (2008). Liver transplantation in HIV-positive patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol; 2: 39-46*
- [27] R.Gangschow, Pädiatrische Lebertransplantation 2011, Journal „Transplantationsmedizin 2011“, 23.Jahrgang; S. 5
- [28] Couinaud C (1952). Hepatectomies gauches lobaires et segmentaires (etudes des conditions d'anatomiques). *J Chir (Paris); 68: 712*
- [29] Couinaud C (1954). Anatomic principles of left and right regulated hepatectomy:technics. *J Chir (Paris); 70: 933-966*
- [30] Bismuth H, Houssin D (1984). Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery; 95: 367-370*
- [31] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G et alii (1988). Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation). Eine neue Methode in

- der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. Langenbecks Arch Chir; 373: 127-130
- [32] Rogiers X, Bismuth H, Busuttil RW, Broering DC, Azoulay D. Split liver transplantation. Theoretical and practical aspects. Springer Verlag. Steinkopff; Darmstadt 2002. 67: 389-1
- [33] Gubernatis G, Pichlmayr R, Kemnitz J, Gratz K (1991). Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report. World J Surg; 15: 660-666
- [34] Shanmugam NP, Dhawan A (2011). Selection criteria for liver transplantation in paediatric acute liver failure: the saga continues. Pediatr. Transplant; 15: 5-6
- [35] Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF et alii (1990). Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts and living related segmental transplants. Ann Surg; 212: 368-377
- [36] Lo CM, Fan ST, Liu CL et al. Minimum graft size for successful living donor liver transplantation. Transplantation 1999; 68: 1112
- [37] Walter J., Burdelski M, Bröring DC. Chancen und Risiken der Leber- Lebendspende-Transplantation. Dtsch Arztebl 2008; 105(6): 101–107
- [38] Enne M, Pacheco-Moreira L, Balbi E, Cerqueira A, Santalucia G, Martinho JM: Liver transplantation with monosegments. Technical aspects and outcome: a meta-analysis. Liver Transplantation 2005; 11: 564
- [39] Kasahara M, Kaihara S, Oike F et al. Living-donor liver transplantation with monosegments. Transplantation 2003; 76: 694
- [40] Pratschke J, Neuhaus P, Tullius SG: What can be learned from brain-death models Transplant International 2005; 18: 15
- [41] Onumata O, Takahashi T, Ogawa K, Sato K, Kakita A. Effects of hypotension on hepatic circulation and function: comparison of brain death and exsanguination models. Transplantation Proceedings 2000; 32: 2293
- [42] Jassem W, Koo DD, Cerundolo L, Rela M, Heaton ND, Fuggle SV. Leukocyte infiltration and inflammatory antigen expression in cadaveric and living-donor livers before transplantation. Transplantation 2003; 75: 2001
- [43] Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) (2006) Report 2006. SRTR, Minneapolis, <http://www.srtr.org>
- [44] Bundesärztekammer. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx2016042122.pdf
- [45] Pfitzmann R. Die Lebertransplantation als Therapie des akuten und chronischen Leberversagens. Klinische Erfahrungen und Ergebnisse von 1365 Lebertransplantationen am Virchow-Klinikum. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Chirurgie an der Charité, Campus Virchow-Klinikum

Universitätsmedizin Berlin. Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag vom 20. Juni 2005.
S. 46

- [46] McDiarmid SV (2000). Liver Transplantation. The pediatric challenge. Clin Liver Dis; 4: 879-927
- [47] Melter M, Nashan B, Strassburg A et alii (2002). Die pädiatrische Lebertransplantation – Indikation und Ergebnisse. TransplantLinc; 4: 54-62
- [48] Brinkert F, Kemper MJ, Briem-Richter A et alii (2010). High prevalence of renal dysfunction in children after liver transplantation: non-invasive diagnosis using a cystatin C-based equation. Nephrol Dial Transplant; 8
- [49] Varo E, Lopez A, Rivero C (2002). Initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. Transplant Proc; 37: 3909-3912
- [50] Harambat J, Ranchin B, Dubourg L et al. (2008). Long-term renal function in children after liver transplantation. Transplantation 86: 1028-1034
- [51] Soltys KA, Mazariegos GV, Squires RH et alii (2007). Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. Am J Transplant; 7: 2165-2171
- [52] Krampe K, Briem-Richter A, Fischer L, Nashan B, Ganschow R (2010). The value of immunoprophylaxis for cytomegalovirus infection with intravenous immunoglobulin in pediatric liver transplant recipients receiving a low-dose immunosuppressive regime. Pediatr Transplantation; 14: 67-71
- [53] Lapidus-Krol E, Shapiro R, Amir J et al. (2010). The efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir in the prevention of symptomatic CMV infection in children after solid organ transplantation. Pediatr Transplantation; 14: 753-760
- [54] van de Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinade P, Lauwers P, Bouillon R. Intensiv insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345(19): 1359-1367
- [55] Finfer S, Chittock DR et al. Intensiv versus conventional glucose control in critically ill patients. NICE SUGAR Study Investigators, N Engl J Med 2009; 360: 1283-1297
- [56] Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al: Intensiv insulin therapy for patients in pediatric intensive care: A prospective randomized controlled study. Lancet 2009; 14: 373: 547-556
- [57] Branco RG, Xavier L, Garcia PCR, et al. Prospective operationalization and feasibility of glycemic control protocol in critically ill children. Pediatr. Crit Care Med 2011 Vol.12 No.3
- [58] Marvin MR, Morton V. Glycemic control and organ transplantation. J Diabetes Sci Technol. 2009 Nov 1; 3(6): 1365-1372
- [59] Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, Rao MM. Perioperative hyperglycemia and increased allograft rejection in patients with diabetes. Kid Int 2000

- [60] Van den Berg TJ, Bogers H, Vriesendorp TM, Surachno JS, DeVries JH, ten Berge IJ, Hoekstra JB. No apparent impact of increased postoperative blood glucose level on clinical outcome in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2009; 23(2): 256-63
- [61] Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res.* 2007; 140(2): 227-233
- [62] Park C, Hsu C, Neelakanta G, Nourmand H, Braunfeld M, Wray C, Steadman RH, Hu KQ, Cheng RT, Xia VW. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation.* 2009; 87(7): 1031–1036
- [63] Ganji MR, Charkhchian M, Hakemi M, Naderi GH, Solymanian T, Saddadi F, Amini M, Najafi I. Association of hyperglycemia on allograft function in the early period after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39(4): 852–854
- [64] Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics.* 2006 Jul; 118(1): 173-179
- [65] Mendoza A, Kim YN, Chernoff A. Hypoglycemia in hospitalized adult patients without diabetes. *Endocr Pract.* 2005; 11: 91-96
- [66] Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riihonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycemia. *Dev Med Child Neurol.* 2003 Apr; 45(4): 262-268
- [67] Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr;* 134: 503–506
- [68] Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care;* 24: 1541–1546
- [69] Kaufman FR, Eppert K, Engelman R, Halvorson M. Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabetes Complications;* 13: 31–38
- [70] Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Andrewes D. Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 2 years after disease onset. *Diabetes Care;* 22: 1438–1444
- [71] Rovet JF, Ehrlich RM (1999). The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr;* 134: 503–506
- [72] Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr.* (2005 Jan); 146(1): 30-34
- [73] Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Hunag JJ, Levitsky J. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation.* (2010 Jan) 27; 89(2): 222-226

- [74] Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. 1974; 23: 9
- [75] Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Medical Microbiol*. 1999; 26: 259
- [76] Kwoun MO, Ling PR, Lydon E et al. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *JPEN*. 1997; 21: 91
- [77] Losser MR, Bernard C, Beaudeau JL et al. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol*. 1997; 83: 1566
- [78] Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT et al. Infection and diabetes: The case for glucose control. *Am J Med*. 1982; 72: 439
- [79] Sima AA, O'Neill SJ, Naimark D et al. Bacterial phagocytosis and intracellular killing by alveolar macrophages in BB rats. *Diabetes*. 1988; 37: 544
- [80] Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ. Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma (Discussion)*. 1990; 30: 830
- [81] Hennessey PJ, Black CT, Andrassy RJ. Nonenzymatic glycosylation of immunoglobulin G impairs complement fixation. *JPEN*. 1991; 15: 60
- [82] Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end-products in bovine endothelial cells. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1422
- [83] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature*. 2000; 404: 787
- [84] Tirone TA, Brunicardi FC. Overview of glucose regulation. *World J Surg*. 2001; 25: 461
- [85] Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 1991; 87: 432
- [86] Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2277
- [87] Kersten JR, Toller WG, Gross ER et al. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: Role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol*. 2000; 278: 1218
- [88] Verma S, Maitland A, Weisel RD et al. Hyperglycemia exaggerates ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte injury: Reversal with endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 123: 1120
- [89] Klein GW, Hojsak JM, Schmeidler J, Rapaport R. Hyperglycemia and outcome in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr*. 2008 Sep;153(3):379-384

- [90] Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC . Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-1807
- [91] Elliger B. Blutzuckermanagement auf der Intensivstation. *Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und Intensivmedizin* Teil IV, 2. Auflage 2007 Springer-Verlag: 215-226
- [92] Görlitz N, Hummel M. Insulintherapie bei Intensivpatienten. *Diabetologie* 2009; 3: 219-229

8. Selbstständigkeitserklärung

Ich, Beck Daniel, erkläre hiermit, dass ich die vorgelegte Dissertation an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Regensburg mit dem Thema:

„Zusammenhang zwischen postoperativer Glukoseutilisation, Leberfunktion und Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Arbeit ist ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter entstanden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Regensburg, den 11.11.2017

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bedanken bei

- Herrn Prof. Dr. Michael Melter für die Überlassung des Themas und Unterstützung, die ich durch ihn auf vielfältige Weise an der Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO) Regensburg erhalten habe.
- meinem sehr geschätzten Betreuer der Arbeit, Dr. Robert Zant. Er entwickelte die Thematik, gewann mein Interesse und betreute mich weit über das gewöhnliche Maß. Mit Charakter und Charisma motivierte er mich und fand immer wieder lobende und aufmunternde Worte. Ich bin dankbar und froh einen so guten Mediziner und Freund gefunden zu haben.

10. Lebenslauf

ärztliche Ausbildung

ab 01/2018	Weiterbildungsassistent der Allgemeinmedizin
04/2017 – 12/2017	Assistenzarzt der Anästhesie am Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinikum Murnau
01/2015 – 03/2017	Assistenzarzt der Inneren Medizin am Klinikum Garmisch-Partenkirchen
02/2014 – 07/2014	Assistenzarzt auf der allgemein-chirurgischen Abteilung am Klinikum Forchheim
03/2014	Ausbildung zum Feuerwehrarzt an der staatlichen Feuerweherschule Regensburg
2013/2014	Ausbildung zum Sanitätsoffizier der Reserve an der Sanitätsakademie der Bundeswehr in München

Studium

04/2010 – 12/2013	Studium der Humanmedizin am Klinikum Regensburg
10/2006 – 03/2010	Studium der Humanmedizin an der LMU/TU München
10/2003 – 03/2004	Studium der Gesundheitsökonomie an der Uni Bayreuth

Berufsausbildung Rettungsassistent

05/2006 – 09/2006	Rettungsassistenten im BRK Kreisverband Erlangen Höchstadt und Kreisverband München
04/2004 – 03/2006	Ausbildung zum Rettungsassistenten an der Berufsfachschule für Rettungsassistenten in Lauf a.d. Pegnitz und im BRK Kreisverband Erlangen-Höchstadt

Wehrdienst

07/2002 – 06/2003	Dienst in Mittenwald + Murnau bei 8/Gebst./FmlehrBtl8
-------------------	---

Schulbildung

1992 – 2002	Abitur am Gymnasium Höchstadt a.d.Aisch.
-------------	--