

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. WIBKE ULLER
DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE

Stenosierungen der Pfortader nach pädiatrischer
Lebertransplantation -
endovaskuläre Versorgung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Anna Dorn

2026

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. WIBKE ULLER
DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE

Stenosierungen der Pfortader nach pädiatrischer
Lebertransplantation -
endovaskuläre Versorgung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Anna Dorn

2026

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatterin:

Prof. Dr. Wibke Uller

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Stefan Brunner

Tag der mündlichen Prüfung:

18.05.2026

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	8
1.1. Pädiatrische Lebertransplantationen.....	8
1.1.1. Entwicklung und Transplantationstechniken	8
1.1.2. Transplantationsindikationen	9
1.1.3. Inzidenz und Erfolgsraten	10
1.1.4. Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation.....	10
1.2. Stenosierende Pfortaderkomplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation	12
1.2.1. Inzidenzen	12
1.2.2. Risikofaktoren	13
1.2.3. Diagnostische Kriterien	14
1.2.4. Klinische Manifestation	14
1.2.5. Therapieansätze	15
1.3. Perkutane transluminale Angioplastie mittels Ballondilatation oder Stentinsertion nach pädiatrischer Lebertransplantation	15
1.3.1. Perkutane transluminale Angioplastie als anerkanntes Therapieverfahren.....	15
1.3.2. Indikation und Ziele.....	16
1.3.3. Technik der transhepatischen oder translienalen Pfortaderintervention	16
1.3.4. Peri- und postinterventionelle Komplikationen	17
1.3.5. Technische Erfolgsraten	18
1.3.6. Klinischer Erfolg und langfristiger Erfolg	18
1.4. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	19
2. Patientengruppen, Material und Methoden	20
2.1. Datenerhebung und Patientendaten	20
2.1.1. Studiendesign und Patientengruppen	20
2.1.1.1. Interventionsgruppe	20
2.1.1.2. Kontrollgruppen.....	20
2.1.2. Datenerhebung und Beobachtungszeitraum.....	22
2.1.3. Allgemeine Patienten- und Transplantationsdaten.....	23

2.1.3.1. Transplantationsindikation	23
2.1.3.2. Spenderorgane	24
2.2. Technik der perkutanen transluminalen Angioplastie zur endovaskulären Versorgung der Pfortaderstenose am UKR	25
2.2.1. Definition und Unterteilung der Pfortaderstenose	25
2.2.2. Indikationsstellung zur perkutanen transluminalen Angioplastie	26
2.2.3. Technische Vorgehensweise und Material	27
2.2.4. Komplikationen	30
2.2.4.1. Postinterventionelle Komplikationen	30
2.2.4.2. Biliäre Komplikationen	31
2.3. Definitionen und Kriterien einer erfolgreichen endovaskulären Therapie der Pfortaderstenose.....	33
2.3.1. Interventionstechnischer Erfolg und Offenheitsrate	33
2.3.2. Klinischer Erfolg	34
2.3.2.1. Ösophagogastrale Varizen	34
2.3.2.2. Milzgröße	34
2.3.2.3. Laborparameter	35
2.4. Auswertungen und statistischen Analysen.....	36
3. Ergebnisse	37
3.1. Patientencharakteristika im Gruppenvergleich.....	37
3.1.1. Geschlecht.....	37
3.1.2. Patientenalter.....	38
3.1.3. Patientengewicht.....	39
3.1.4. Patientenkörpergröße	40
3.2. Fakten zur Lebertransplantation im Gruppenvergleich	41
3.2.1. Indikation zu Lebertransplantation	41
3.2.2. Spendertyp	42
3.2.3. Lebersegmente	43
3.2.4. AB0-Inkompatibilität	44
3.2.5. Spenderorgan	45
3.3. Follow-up und Patientenoutcome.....	47
3.3.1. Follow-up Time im Vergleich.....	47
3.3.2. Transplantatüberleben	48
3.3.3. Patientenüberleben.....	50

3.3.4.	Komplikationen	51
3.3.4.1.	Postinterventionelle Komplikationen	51
3.3.4.2.	Biliäre Komplikationen	51
3.3.5.	Ösophagogastrale Varizen und gastrointestinale Blutung	52
3.3.6.	Milzgröße	53
3.3.7.	Laborergebnisse im Vergleich Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe .	54
3.3.7.1	Leukozyten	54
3.3.7.2	Hämoglobin.....	55
3.3.7.3	Thrombozyten.....	56
3.3.7.4	GOT und GPT.....	57
3.3.7.5	γ -GT und Bilirubin.....	58
4.	Diskussion	60
5.	Zusammenfassung	66
6.	Anhänge	67
6.1.	Übersicht über Transplantationsstatistik der DSO 2012-2019	67
6.2.	Follow-up Daten zum Gruppenvergleich: Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe.....	68
6.3.	Literatur.....	74
6.4.	Erklärung	78
6.5.	Danksagung.....	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Transplantationsindikationen innerhalb der Patientengruppen	23
Tabelle 2: Übersicht der Spenderorgane	24
Tabelle 3: Übersicht über die Kategorisierung der interventionsbezogenen Komplikationen	30
Tabelle 4: Übersicht Interventionsgruppe: Zeitpunkt nach LTX, Follow-up Time, Befund, Angioplastieverfahren, Zugangsweg, Stent-Material, Reststenose und Langzeitfolgen der endovaskulären Versorgung.....	32
Tabelle 5: Übersicht Follow-up Time in Monaten.....	47
Tabelle 6: Übersicht ösophagogastraler Varizen und GI-Blutung	52
Tabelle 7: Übersicht der von 2012 bis 2019 deutschlandweit durchgeführten Lebertransplantationen	67
Tabelle 8a+b: Milzgröße: Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	68
Tabelle 9a+b: Leukozyten: Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ...	68f
Tabelle 10a+b: Hämoglobin: Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe...	69
Tabelle 11a+b: Thrombozyten: Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	70
Tabelle 12a+b: GOT: Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	70f
Tabelle 13a+b: GPT: Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	71
Tabelle 14a+b: γ -GT: Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	72
Tabelle 15a+b: Bilirubin: Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe	72f

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 a-d: Stent-PTA eines 4 Monate alten männlichen Säuglings mit hochgradiger Pfortaderstenose.....	29
Abbildung 2: Prozentuale Geschlechtsverteilung	37
Abbildung 3: Boxplot: Patientenalter zum Zeitpunkt der LTX	38
Abbildung 4: Boxplot: Patientengewicht zum Zeitpunkt der LTX	39
Abbildung 5: Boxplot: Patientengröße zum Zeitpunkt der LTX	40
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Transplantationsindikation	41
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung des Spendertyps.....	42
Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der gespendeten Lebersegmente bzw. Vollorgan	43
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung AB0-Inkompatibilität.....	44
Abbildung 10: Boxplot: Transplantatgewicht in g	45
Abbildung 11: Prozentualer Anteil Transplantatgewicht/Patientengewicht	46
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: Nachbeobachtungszeit	47
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: Transplantatüberleben über Follow-up Time....	49
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: Patientenüberleben nach LTX über Follow-up Time.....	50
Abbildung 15: Prozentualer Anteil der PTCD-Versorgung.....	51
Abbildung 16: Verlaufsdiagramm Milzgröße im Vergleich IG und KG	53
Abbildung 17: Verlaufsdiagramm Leukozyten im Vergleich IG und KG	54
Abbildung 18: Verlaufsdiagramm Hämoglobin im Vergleich IG und KG	55
Abbildung 19: Verlaufsdiagramm Thrombozyten im Vergleich IG und KG	56
Abbildung 20: Verlaufsdiagramm GOT im Vergleich IG und KG	57
Abbildung 21: Verlaufsdiagramm GPT im Vergleich IG und KG.....	58
Abbildung 22: Verlaufsdiagramm γ -GT im Vergleich IG und KG	59
Abbildung 23: Verlaufsdiagramm Bilirubin im Vergleich IG und KG	59
Abbildung 24: Gesamtanzahl der zwischen 2012-2019 in Deutschland durchgeführten LTX	67

Abkürzungsverzeichnis

A./Aa.	Arterie/Arterien
Abb.	Abbildung
Astron	Astron Pulsar (Stent-Katheter des Herstellers BIOTRONIK)
bzw.	beziehungsweise
CEUS	<i>contrast enhanced ultrasound</i> (Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall)
CIRSE	<i>Cardiovascular and interventional Radiological Society of Europe</i> (Europäische Gesellschaft für kardiovaskuläre und interventionelle Radiologie)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DLDT	<i>deceased donor liver transplantation</i> (postmortale Leberspende)
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
Epic	Epic Stent (Stent-Katheter des Herstellers Boston Scientific)
et al.	et alii, et aliae
f	<i>female</i> (weiblich)
F	French
g	Gramm
γ -GT = GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
IG	Interventionsgruppe
IQR	Interquartilsbereich
kg	Kilogramm
KG	Kontrollgruppe
LDLT	<i>living donor liver transplantation</i> (Lebendleberspende)
LM	Lebensmonat
LJ	Lebensjahr
LTX	Lebertansplantation

m	<i>male</i> (männlich)
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mm	Millimeter
max	maximal
min	minimal
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M	Monat
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NASCET	<i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>
NKG	Negativ-Kontrollgruppe
nl	Nanoliter
pLTX	pädiatrische Lebertransplantation
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PTLD	<i>post-transplant lymphoproliferative disorder</i> (Transplantationsassoziierte lymphoproliferative Erkrankung)
PVS	Portalvenenstenose = Pfortaderstenose
PVT	Portalvenenthrombose = Pfortaderthrombose
RIS	<i>radiological information system</i> (Radiologieinformationssystem)
Sinus	Sinus SuperFlex (Stent-Katheter des Herstellers optimed)
SIR	<i>Society of interventional radiology</i> (US-amerikanische Gesellschaft für interventionelle Radiologie)
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i> (systemisches inflammatorisches Reaktionssyndrom)
SSC	sekundär sklerosierende Cholangitis
Tab.	Tabelle
U/l	Units pro Liter
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
V./Vv.	Vene/Venen
vgl.	vergleiche
#	Fallnummer

1. Einleitung

1.1. Pädiatrische Lebertransplantationen

1.1.1. Entwicklung und Transplantationstechniken

Nach Angaben des Jahresberichts 2019 der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) wurden in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2019 durchschnittlich 915 Lebertransplantationen (LTX) durchgeführt. Transplantationen bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 0 bis 15 Jahren sind dabei inbegriffen (1, 2). In dem betrachteten Zeitraum lag die durchschnittliche jährliche Zahl pädiatrischer Lebertransplantationen (pLTX) bei 114, was einem Anteil von 10-14 % an allen Lebertransplantationen entsprach (siehe auch Abschnitt 6.1.) (2).

Denn auch bei pädiatrischen Patient:innen mit terminalem Leberversagen ist die Lebertransplantation eine anerkannte und bedeutsame Therapieoption, um das Patientenüberleben zu sichern (3).

Die weltweit erste Lebertransplantation wurde 1963 von T.E. Starzl in Pittsburgh an einem dreijährigen Jungen durchgeführt (4). Nach anfänglichen Misserfolgen dauerte es noch einige Jahre, bis sich die Transplantation als etablierte Therapiemöglichkeit für Lebererkrankungen im Endstadium durchsetzte (5).

In Deutschland prägte Rudolf Pichlmayr als Pionier der deutschen Transplantationschirurgie die Entwicklung des Fachgebiets maßgeblich, indem er Ende der 1960er Jahre das erste deutsche Zentrum für Transplantationsmedizin in Hannover gründete und ihm dort 1988 die erste Split-Leber-Transplantation gelang (6, 7). Dort werden seither auch Lebertransplantationen an pädiatrischen Patient:innen durchgeführt. Neben diesem Zentrum sind nur wenige weitere hochspezialisierte Kinder-Lebertransplantationszentren etabliert, darunter auch der Standort am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) (2, 4, 8).

Seit Einführung der Lebertransplantation als anerkannte Therapiemethode besteht weltweit das Problem des begrenzten Organangebots. So führte die niedrige Anzahl an Organspenden sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern zu langen Wartezeiten auf ein passendes Organ und demzufolge auch zu einem vorzeitigen Versterben während der Listung der Patient:innen (4).

Erst mit der Etablierung neuerer Verfahren konnten zunehmend mehr Patient:innen eine Organspende erhalten. Während bisher das Spenderorgan eines Erwachsenen für pädiatrische Empfänger:innen Größenreduziert werden musste, ermöglicht das Verfahren der Split-Transplantation die Versorgung zweier Patient:innen mit unterschiedlich großem Leberanteil. Damit konnte die Verfügbarkeit von Spenderorganen für Kinder erhöht werden (4).

Als weiterer Meilenstein der Transplantationschirurgie erwies sich die Entwicklung der Lebendspende, die in Deutschland meist durch Verwandte ersten Grades geschieht (8). Mit einer Lebendspende können lange Wartezeiten auf das Spenderorgan verkürzt und damit eine kritische Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patient:innen verhindert werden. Zudem ermöglicht sie eine optimale Vorbereitung des leberkranken Kindes unter Berücksichtigung seiner individuellen Situation sowie jener der Spender:innen. Ein weiterer wesentlicher Vorteil liegt in der höheren Qualität des gespendeten Organs, da durch eine möglichst kurze Ischämiezeit das Risiko von Zellschäden reduziert wird. Darüber hinaus bestehen im Gegensatz zur postmortalen Spende vor der Organentnahme stabile hämodynamische Verhältnisse, was eine adäquate Mikrozirkulation gewährleistet. (4, 8).

1.1.2. Transplantationsindikationen

Die Ursachen für ein terminales Leberversagen unterscheiden sich zwischen Erwachsenen und Kindern deutlich. In Deutschland wird bei Erwachsenen die Indikation zur Lebertransplantation häufig aufgrund von Leberzirrhose infolge einer Fibrose oder einer alkoholischen Leberkrankheit gestellt. Auch bösartige Neubildungen der Leber oder Gallengänge können mit einer Lebertransplantation erfolgreich behandelt werden (1).

Die häufigste Ursache, die eine Lebertransplantation bei Kindern notwendig macht, liegt in Cholestase verursachenden Grunderkrankungen. Allen voran steht hier die extrahepatische Gallengangsatresie, eine angeborene Fehlbildung. Nicht selten sind außerdem angeborene Stoffwechselerkrankungen. Als weitere Gründe für eine Leberfunktionsverschlechterung seien autoimmune, vaskuläre, neoplastische, medikamentös-toxische und infektiöse Prozesse genannt.

Die Entwicklung zum terminalen Leberversagen verläuft häufig chronisch, kann sich aber auch in Form eines höchst akuten Krankheitsbilds manifestieren. In seltenen Fällen bleibt die genaue Ursache unklar (1, 3, 9).

1.1.3. Inzidenz und Erfolgsraten

Im Jahr 2019 wurden in Deutschland 116 pädiatrische Lebertransplantationen durchgeführt. Hierbei transplantierte man in 32 % der Fälle ein Splitorgan von postmortalen Spendern, bei 36 % ein Vollorgan und der Anteil an Transplantationen aus Lebendspenden betrug 32 % (1).

Die Erfolgsraten für Patienten- und Transplantatüberleben sind gerade durch die Etablierung hochspezialisierter Kinder-Lebertransplantationszentren, an denen der Schwerpunkt neben der Transplantation auch in der Nachsorge liegt, hoch.

So lag die 5-Jahres-Überlebensrate für die pädiatrischen Patient:innen nach Lebertransplantation bei über 90 %. Bezogen auf die 5-Jahres-Überlebensrate des Transplantats wurden Zahlen zwischen 75 % und 80 % genannt (8, 10, 11).

1.1.4. Komplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation

Die Gründe für Transplantatversagen oder Patientenversterben nach Lebertransplantation stellen sich sehr unterschiedlich dar. Zum einen werden Komplikationen im perioperativen Verlauf beschrieben. Hierzu zählen unter anderem postoperative Blutungen, Gefäßkomplikationen oder eine primäre Funktionsunfähigkeit des gespendeten Organs. Zum anderen können auch in der langfristigen Nachbeobachtungszeit schwerwiegende Komplikationen auftreten (12). Als transplantatunabhängige Komplikationen gelten Sepsis mit Multiorganversagen, Volumenregulationsstörung oder Nierenversagen. Speziell auf das Transplantat bezogen können akute oder chronische Abstoßungsreaktionen durch immunologische Prozesse auftreten. Ebenso können diese Prozesse auch eine de-novo-Autoimmunhepatitis oder strukturverändernde Reaktionen mit Fibrosierung zur Folge haben. (11, 12). Auch die Ausbildung von transplantationsassoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen (PTLD) erhöht das Morbiditätsrisiko für das immunsupprimierte Kind (11, 13).

Es sind aber auch operationstechnische Faktoren für das Organüberleben relevant, die wiederum biliäre und vaskuläre Komplikationen zur Folge haben können (12). Gallengangskomplikationen zeigen sich bei 5-25 % aller Patient:innen in Form von Gallengangsstrikturen oder -leckagen. Diese Komplikationen können bei 30-50 % der betroffenen Erwachsenen zur Retransplantation führen.

Diese biliären Komplikationen können in den meisten Fällen auch bei Kindern endoskopisch oder interventionell-radiologisch therapiert werden, um ein biliär begründetes Transplantatversagen zu verhindern. (11, 14).

Zudem hat sich gezeigt, dass biliäre Komplikationen auch im Zusammenhang mit Gefäßkomplikationen stehen können und durch eine rechtzeitige Detektion und Behandlung dieser positiv beeinflusst werden können (11, 15).

Vaskuläre Komplikationen treten bei Erwachsenen mit einer Inzidenz von 8-10 % auf. Sie sind bei Kindern mit einer Inzidenz von 16 % deutlich häufiger zu beobachten, was insbesondere mit dem wesentlich kleineren Durchmesser der zu- und abführenden Gefäße begründet wird (16).

Die Untergliederung der vaskulären Komplikationen erfolgt entsprechend der zu- und abführenden Gefäßversorgung.

1) Komplikationen der A. hepatica treten mit einer Inzidenz von 1-26 % am häufigsten auf und können aufgrund ischämischer Prozesse am Transplantat oder an den Gallenwegen oftmals schon wenige Wochen nach der Transplantation zu einer hohen Morbidität und Mortalität (30-70 %) führen. Neben Stenosierungen oder Thrombosierungen der Leberarterie mit konsekutiv Perfusionsstörungen und Organschädigungen sind auch Pseudoaneurysmen zu erwähnen (10, 11).

2) Mit einer Inzidenz von 8-16 % treten Komplikationen an der V. portae am zweithäufigsten auf und sind ebenfalls mit Transplantatversagen und erhöhter Mortalität assoziiert, meist als Folge der dadurch verursachten portalen Hypertension. Zu den Gefäßkomplikationen zählen Stenosierung der Portalvene. Als akute und schwerwiegende Komplikation gilt die Pfortaderthrombose, welche sich zum Teil auch auf dem Boden einer Stenose entwickeln kann (11, 17–19).

3) Die Entstehung von Komplikationen der Vv. hepaticae werden mit unter 2 % eher selten beobachtet. Hierunter zählen thrombotische Verschlüsse einzelner Lebervenen bis hin zur inferioren Vena Cava sowie Lebervenenstenosen (16, 17, 19).

1.2. Stenosierende Pfortaderkomplikationen nach pädiatrischer Lebertransplantation

1.2.1. Inzidenzen

Die Inzidenz für Pfortaderkomplikationen ist mit 1-3 % bei Erwachsenen zwar niedrig, birgt aber bei unzureichender Detektion und Nichtbehandlung ein hohes Risiko für Transplantatversagen und Patientenversterben (20). Dagegen werden bei Kindern portalvenöse Komplikationen häufiger beschrieben. Hierzu zählen Pfortaderthrombosen (PVT) sowie Pfortaderstenosen (PVS). Sie haben zusammengefasst eine Inzidenz von 8-16 % aller pädiatrischen Lebertransplantationen und damit große Relevanz für den langfristigen Erfolg der Transplantation (18, 19). Diese Häufung wird insbesondere bei den inzwischen weit verbreiteten Verfahren der Splitleber und Lebendspende beobachtet. So berichten Ueda et al., Khalaf et al. und Shehata et al. beispielsweise allgemeine Pfortaderkomplikationen mit einer Inzidenz von 7,3-16,3 % bei lebendgespendeten und größenreduzierten Organen, während die Inzidenz bei postmortal gespendeten Organen nur bei 1-2,6 % liegt (16–19, 21).

Die Inzidenz für Stenosierungen der Pfortader nach pädiatrischer Lebertransplantation wird je nach Transplantationsart und -technik zwischen 2,7 % und 23,3 % unterschiedlich hoch beschrieben, liegt jedoch meist unter 8 % (19, 22–24).

Die zweite relevante Pfortaderkomplikation ist die Pfortaderthrombose, welche sich unter anderem auf dem Boden einer unerkannten oder unzureichend behandelten Pfortaderstenose entwickeln kann (20). Die Inzidenz für die akute PVT liegt laut Nacoti et al. zwischen 2-33 % (25). Allgemein betrachtet kann eine PVT bei bis zu 75 % der Betroffenen im Transplantatversagen enden und bedeutet unbehandelt somit auch ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko (26, 27).

Kommt es zu einem chronischen Verschluss der Pfortader, entwickelt sich im weiteren Verlauf ein Umgehungskreislauf von kollateralen Venen, welche an Anzahl, Größe und Lokalisation variieren können. Zum einen kann sich ein Kollateralen-Netzwerk bilden, welches die okkludierte Engstelle umgeht und den davor befindlichen Venenfluss mit einem dahinter liegenden portalvenösen Abschnitt in hepatopetaler Richtung verbindet. Dieses im Zusammenhang mit der chronischen PVT entstandene Netzwerk bezeichnet man als kavernöse Transformation oder portales Kavernom (28).

Aufgrund der genannten Risiken einer Pfortaderstenose beziehungsweise einer akuten oder chronischen Pfortaderthrombose, ist es besonders wichtig, portalvenöse Veränderungen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu therapieren (29).

1.2.2. Risikofaktoren

Für das Auftreten von stenosierenden Pfortaderkomplikationen werden allgemeine und technische Risikofaktoren genannt. Zu den Allgemeinen zählen ein zum Zeitpunkt der Transplantation erhöhter Hämatokritwert, Pfortaderhypoplasie und erniedrigtes Körpergewicht (< 6 kg) (16, 23). Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für erneute Anastomosen nach Retransplantationen oder bei bereits zuvor bestehenden portosystemischen Shunts (30).

Technische Risikofaktoren hinsichtlich des operativen Verfahrens sind zum Beispiel eine übermäßige Venenlänge oder ein Gefäßknick (30). Besonders relevant ist die Größendiskrepanz zwischen Spender- und Empfängergefäßen, da vor allem die kleinkalibrigen Gefäße der pädiatrischen Empfänger:innen eine geringere Perfusion des Transplantats zur Folge haben können (23). Auch zu erwähnen ist die Rekonstruktion der Pfortaderanastomose, die eine operationstechnische Herausforderung darstellt. Bei einer End-zu-End-Anastomose von gekürzten Spender- und Empfängervenen und der daraus resultierenden erhöhten Zugkraft kann es im späteren Verlauf zu Komplikationen kommen. Allerdings ist auch der Einsatz einer Venenplastik in Form von Patch, Interponat oder einem Venenconduit zur Vermeidung erhöhter Spannungsverhältnisse umstritten (19, 23, 26).

Diese Faktoren betreffen häufiger Lebendspenden von adulten Spender:innen auf pädiatrische Empfänger:innen als Transplantationen unter Erwachsenen nach postmortalen Spende. Hierbei wird unter anderem auf die Größendiskrepanz Bezug genommen (31). Häufungen unter pädiatrischen Spender-Empfänger-Kombinationen wurden bisher nicht berichtet.

1.2.3. Diagnostische Kriterien

Im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen können sonographisch Veränderungen des Pfortaderflusses festgestellt werden. So zeigt sich eine Pfortaderstenose meist anastomosennah mit reduziertem Lumendurchmesser und Flussveränderung in der Duplexsonografie. Ist das eigentliche Gefäßlumen auf unter 50 % verschmälert oder eine Flussbeschleunigung auf das dreifache oder mehr messbar, so spricht man von einer Pfortaderstenose. Zudem zeigen chronische Stenosen sowohl eine poststenotische Dilatation als auch einen Hochgeschwindigkeits-Jetflow unmittelbar distal der Stenose (17, 32). Ein thrombotischer Verschluss der Pfortader präsentiert sich mit echoreichem Material im Gefäßlumen und nachfolgend fehlendem Fluss der Pfortader (28).

Zur weiteren Diagnostik eignen sich Kontrastmittel-verstärkter Ultraschall (contrast enhanced ultrasound, CEUS) sowie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), jeweils mit Kontrastmittelgabe. Invasiv lassen sich die Gefäße mittels Angiographie darstellen und portalvenöse Druckverhältnisse messen. Wird eine prä- zu poststenotische Druckschwankung von über 5 mmHg gemessen, so bezeichnet man die Stenose als hämodynamisch relevant (20, 32, 33).

1.2.4. Klinische Manifestation

Eine Pfortaderstenosierung manifestiert sich klinisch auch bei zunehmendem Fortschreiten bis hin zur endgültigen Okklusion oft sehr spät. Als typische Symptome gelten - unter anderem als Zeichen der portalen Hypertension - Aszites, Splenomegalie, Ödeme der unteren Extremitäten sowie ösophagogastrale Varizenblutungen (10, 26, 28). Laborchemisch zeigt sich Hypersplenismus in Form einer Panzytopenie, insbesondere durch eine gesunkene Thrombozytenzahl (34). Erhöhte Transaminasen können auf eine Leberzellschädigung und somit auf eine Verschlechterung der Transplantatfunktion hinweisen, sind aber für die Diagnosestellung oder als Verlaufsparemeter eher unzuverlässig. Denn nach Ausbildung von Kollateralen können vermeintlich unauffällige Leberwerte das Problem einer Pfortaderokklusion verschleiern (20, 28).

1.2.5. Therapieansätze

Generell gilt, dass eine früh eingeleitete Diagnosestellung und ein entsprechend angepasstes Therapiekonzept längeres Transplantat- und Patientenüberleben ermöglichen (16).

Ursprünglich gab es zur Behandlung von Pfortaderstenosen beziehungsweise -thrombosen neben der konservativen Option der Lysetherapie einen chirurgischen Ansatz (35). So bestanden die Möglichkeiten der chirurgischen Revaskularisierung mittels Thrombektomie, operatives Stenting oder eine Anastomosenrekonstruktion. Im äußersten Fall musste das Organ durch ein neues Transplantat ersetzt werden (23, 34). Alternativ bot sich in bestimmten Fällen die Entlastung der portalen Hypertension mittels Meso-Rex-Shunt, einem extrahilären Bypass zwischen Vena mesenterica superior und einem offenen intrahepatischen Pfortaderast im Recessus Rex (23, 36). Mit der Weiterentwicklung der interventionellen Radiologie als eigenständige Disziplin haben sich endovaskuläre Therapieansätze etabliert.

Diese haben chirurgische Maßnahmen vor allem bei spät auftretenden Pfortaderkomplikationen oder in technisch komplexen Situationen weitestgehend abgelöst (31). Angiographisch geführte Interventionen überzeugen durch vergleichsweise geringe Invasivität und niedriger prozedurbezogener Morbidität (37).

1.3. Perkutane transluminale Angioplastie mittels

Ballondilatation oder Stentinsertion nach pädiatrischer Lebertransplantation

1.3.1. Perkutane transluminale Angioplastie als anerkanntes Therapieverfahren

Zur Behandlung von okklusiven Pfortaderkomplikationen bietet die interventionelle Radiologie mit der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) ein anerkanntes Verfahren (38). Zu den angioplastischen Therapieoptionen zählen die Ballondilatation sowie die Stentinsertion, welche auch kombiniert durchgeführt werden. Sollte direkt nach Ballondilatation der erwartete Erfolg ausbleiben, kann noch in der gleichen Sitzung ein Stent platziert werden, um gute Offenheitsraten zu erreichen (19).

Bei dem Befund einer Pfortaderthrombose ist eine endovaskuläre Thrombektomie oder lokale Thrombolysen möglich. Entwickelte sich die Thrombose aufgrund einer vorbestehenden Stenose, so ist ein angioplastisches Verfahren zur Behebung der Stenose im Anschluss sinnvoll (24, 39).

1.3.2. Indikation und Ziele

Nach Diagnosesicherung einer Pfortaderstenose stellt sich die Frage, anhand welcher Kriterien die Indikation zur Intervention gestellt werden sollte. So entscheidet man sich für die Intervention, wenn laborchemisch eine kontinuierliche Leberfunktionsverschlechterung zu verzeichnen ist (24). Auch bildgebend diagnostizierte Kollateralgefäße werden als behandlungswürdig erachtet (34). Besteht eine portale Hypertension oder zeigte sich ein Fortschreiten, gilt eine PTA sowohl zur Symptomkontrolle als auch in präventiver Absicht als indiziert. Klinisch korrelieren damit eine Zunahme der Aszitesmenge oder Milzgröße, sowie eine Blutbildverschlechterung als Anzeichen eines Hypersplenismus (24, 30).

Ziel der Intervention ist die Wiederherstellung eines adäquaten hepatopetalen Pfortaderflusses im Rahmen eines möglichst sicheren und komplikationsarmen Verfahrens. Dabei sollen die portale Hypertension einschließlich deren Symptome entsprechend reduziert werden und ein Fortschreiten der Stenosierung bis hin zu einem vollständigen Verschluss verhindert werden (40).

1.3.3. Technik der transhepatischen oder translienalen Pfortaderintervention

Ob die Wahl auf eine Ballondilatation oder eine Stentinsertion fällt, variiert je nach Zentrum und hängt von unterschiedlichen Kriterien ab. Am häufigsten verbreitet ist die Dilatation mithilfe eines Ballons, besonders bei mittelgradigen Stenosen. Meist wird erst bei hochgradigen oder rezidivierenden Stenosen ein Stent eingesetzt (24, 35, 39).

Der Zugang zur Pfortader erfolgt perkutan. Je nach anatomischen Verhältnissen hat man die Möglichkeit einen transhepatischen oder translienalen Zugangsweg zu nutzen (23).

Bei komplizierten Fällen wurde auch ein bilateraler Zugang beschrieben, bei dem die Engstelle in Durchzugtechnik überwunden wurde. Neben weiteren perkutanen Alternativen von transjugulären, transmesenterischen oder transileocolischen Zugangswegen besteht auch die Option der Gefäßpunktion im Rahmen einer Minilaparotomie (33–35).

Zeigt sich in der angiographischen Darstellung der Pfortader (Portographie) eine Thrombose auf Basis einer Stenose, so kann zuvor eine Thrombektomie oder lokale Thrombolysen indiziert sein (29, 41). Im Rahmen der Portographie kann auch die intravasale Druckdifferenz zwischen dem prä- und poststenotischen Abschnitt bestimmt werden (31). Entsprechend der erhobenen Befunde wird schließlich die Angioplastie mit Ballon oder Stent durchgeführt und das Ergebnis mittels angiographischer Kontrolle dokumentiert.

Abschließend zur postinterventionellen Überwachungsphase wird der Interventionserfolg noch einmal mittels (Doppler-)Sonographie überprüft (35, 39).

1.3.4. Peri- und postinterventionelle Komplikationen

Zur Klassifizierung von peri- beziehungsweise postinterventionellen Komplikationen haben die Europäische Gesellschaft für interventionelle Radiologie (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE) und die US-amerikanische Gesellschaft (Society of Interventional Radiology, SIR) eine Richtlinie erstellt. Anhand derer können allgemeine Risiken sowie entsprechende Maßnahmen abgeleitet werden (42). Verfahrenstechnische Komplikationen an der Pfortader sind einerseits Paravasate oder lokale Hämatome, aber auch schwerwiegende Nachblutungen in Form von Hämatothorax oder Hämoperitoneum. Ebenso besteht das Risiko der Entstehung eines intrahepatischen Pseudoaneurysmas oder einer arteriovenösen Fistel. Des Weiteren kann im Rahmen der Intervention eine Thrombose der intra- oder extrahepatischen Pfortader oder eine Ruptur der Anastomose auftreten (29, 31, 43). Derartige Komplikationen werden insbesondere bei Interventionen, die erst kurz nach der Lebertransplantation stattgefunden haben, beschrieben. Auch werden akute in-Stent-Thrombosen erwähnt. Diese ließen sich allerdings nur in einer einzelnen Studie bei 15 % der Patient:innen mit transmesenterischem, nicht transhepatischem, Zugangsweg beobachten. (33) Im Allgemeinen treten interventionsbezogene Komplikationen aber sehr selten auf.

Hämatome oder Paravasate sind tendenziell als Einzelfälle (2,4-5,6 %) zu verzeichnen (31, 35, 43). Dennoch sind nach jeder PTA Laborkontrollen sowie eine Kontrollsonographie unverzichtbar, um schwerwiegende Komplikationen zu erkennen und frühzeitig zu intervenieren (34).

1.3.5. Technische Erfolgsraten

Die Erfolgsraten für endovaskuläre Behandlungen von Pfortaderstenosen liegen im Allgemeinen hoch. Nachfolgend werden technische und klinische Erfolge unterschieden.

Eine Intervention kann unter folgenden Aspekten als technisch erfolgreich definiert werden: Der Druckgradient liegt unter 4 mmHg oder hat sich um 50 % der vorbestehenden Differenz verringert. Alternativ gilt, dass die verbleibende Stenose nach der Intervention unter 30 % zum Normdurchmesser liegt (35). Technische Erfolge werden bei 76-100 % aller PTAs beschrieben. Insbesondere nach Stent-PTA werden in einigen Studien über Erfolgsraten von 100 % berichtet (23, 24, 33–35, 39). Erstmalig durchgeführte Ballondilatationen werden dagegen nur bei 28,2 %-37 % der Fälle als erfolgreich beschrieben. Zudem gibt es Fälle, in denen die Dilatationen aufgrund rezidivierender Stenosen mehrfach wiederholt oder letztendlich doch eine dauerhafte Stentversorgung gewählt wurden (31, 33).

1.3.6. Klinischer Erfolg und langfristiger Erfolg

Für klinischen Erfolg existieren unterschiedliche Indikatoren. Primär wird die Reduktion der durch portale Hypertonie bedingten Symptome angestrebt. Somit sollte das Auftreten von Aszites oder ösophagogastralen Varizenblutungen ausbleiben und sich die Ausdehnung der Splenomegalie regredient zeigen. Konsekutiv stiege dann wiederum die Thrombozytenzahl. Sofern aufgetreten, sollten auch klinische Aspekte eines hepatorenalen oder hepatopulmonalen Syndroms rückläufig sein (35). Diese Effekte präsentieren sich allerdings nicht unmittelbar, sondern benötigen teilweise bis zu neun Monate an Nachbeobachtungszeit (30).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Verbesserung der Transplantatfunktion, die anhand laborchemischer Parameter kontrolliert wird. Shim et al. präsentieren hierzu klinische Erfolge von 89 % nach Ballondilatation und 100 % nach Stenteinlage (33).

Studien mit einem Beobachtungszeitraum von 5 bis 10 Jahren berichten über langfristige Erfolge mit anhaltender Durchgängigkeit der Portalvene von 70-100 % nach Ballondilatation und 85-100 % nach Stentinsertion (24, 33, 35, 38, 44).

1.4. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Nach aktueller Studienlage gilt die endovaskuläre Therapie der Pfortaderstenose nach pädiatrischer Lebertransplantation in spezialisierten Zentren als bevorzugte Behandlungsmethode. Insbesondere die beschriebenen hohen Erfolgsraten sowie das geringe Auftreten von Komplikationen sprechen für die minimal-invasive PTA mit Ballondilatation oder Stentinsertion.

Inwiefern der technische Erfolg der Intervention auch eine längerfristige klinische Verbesserung für die Patient:innen bedeutet, konnte den veröffentlichten Studienergebnissen bisher nicht ausreichend entnommen werden.

In dieser Arbeit soll der technische und klinische Erfolg der (Stent-) PTA von Pfortaderstenosen bei lebertransplantierten Kindern untersucht werden. Es wird insbesondere der Frage nachgegangen, ob bei Patient:innen nach (Stent-) PTA der Pfortader im Langzeitverlauf eine anhaltende klinische und laborchemische Verbesserung feststellbar ist.

Ein weiterer Untersuchungsaspekt liegt darauf, zu evaluieren, ob

- 1) lebertransplantierte Kinder nach (Stent-) PTA der Pfortader ein gleiches Patienten- und Transplantatüberleben aufweisen wie lebertransplantierte Kinder ohne stenosierende Veränderung der Pfortader.
- 2) lebertransplantierte Kinder nach (Stent-) PTA der Pfortader ein besseres Outcome haben im Vergleich zu Kindern, die eine Pfortaderthrombose entwickelt haben.

2. Patientengruppen, Material und Methoden

2.1. Datenerhebung und Patientendaten

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 102 pädiatrischen Patient:innen, die im Beobachtungszeitraum von Januar 2010 bis Juni 2020 am interdisziplinären Lebertransplantationszentrum des UKR in Behandlung waren.

2.1.1. Studiendesign und Patientengruppen

2.1.1.1. Interventionsgruppe

Mithilfe des hausinternen Radiological Information System (RIS) wurden zunächst diejenigen Patient:innen identifiziert, die seit 2010 am UKR eine pädiatrische Lebertransplantation erhalten haben und sich im Verlauf einer (Stent-) PTA bei einer Pfortaderstenose oder stenosebedingter Thrombose unterziehen mussten. Vorausgesetzt war, dass die Patient:innen das 16. Lebensjahr (LJ) zum Zeitpunkt der Lebertransplantation und zum Zeitpunkt der PTA noch nicht überschritten hatten. Patient:innen mit einer frühen Pfortaderkomplikation, beispielsweise einer Pfortaderthrombose in den ersten 7 postoperativen Tagen nach Transplantation, wurden in diesem Kollektiv nicht miterfasst, da diese Thrombosen unmittelbar chirurgisch versorgt wurden.

So wurden 31 Patient:innen (Anzahl (n) = 31) identifiziert, bei denen am interdisziplinären Zentrum für pädiatrisch-interventionelle Radiologie des UKR eine PTA an der Pfortader durchgeführt wurde. Diese Patient:innen bilden das primäre Patientenkollektiv, die sogenannte Interventionsgruppe.

Die Transplantationen der 31 (Fallnummern #1 - #31) erfassten Patient:innen fanden am UKR zwischen 2010 und 2018 statt. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Lebertransplantation reichte von 23 Lebenstagen bis zu 75 Lebensmonaten (LM).

2.1.1.2. Kontrollgruppen

Anschließend wurde eine Kontrollgruppe erstellt. Diese umfasst Kinder, welche ebenfalls eine Lebertransplantation am UKR erhalten haben, bei denen in der Nachsorge allerdings keine Stenose der Pfortader auffällig wurde.

Für eine möglichst hohe Aussagekraft entschieden wir uns für ein 2 : 1 - Matching (62 Patient:innen, Fallnummern #32 - #93), also für die zweifache Anzahl an Kontrollpatient:innen.

Um auch eine angemessene Vergleichbarkeit sicherzustellen, sollten potenzielle operationstechnische Abweichungen vermieden werden, beispielsweise während eines Personalwechsels im Bereich der Transplantationschirurgie. Aus diesem Grund wurde bei der Auswahl der Zeitraum der Transplantation auf 2010 bis 2018 beschränkt, sowie das Alter zum Transplantationszeitpunkt auf höchstens 75 LM entsprechend begrenzt.

Während der Erfassung der Kontrollgruppe fielen Patient:innen auf, die im Verlauf einen chronischen Pfortaderverschluss, am ehesten als Komplikation einer unentdeckten beziehungsweise unbehandelten Pfortaderstenose, entwickelt hatten. Daraufhin entschieden wir uns die Studie mit diesen Patient:innen um eine zusätzliche Kontrollgruppe zu erweitern. Das Follow-up dieser zweiten Kontrollgruppe und der Vergleich mit dem behandelten Patientenkollektiv dienen der Evaluation, inwiefern eine unbehandelte Pfortaderstenose die Patientenmorbidity und -mortality negativ beeinflussen kann. Aus diesem Grund wird diese Gruppe im Nachfolgenden als Negativ-Kontrollgruppe bezeichnet.

In dieser Negativ-Kontrollgruppe wurden auch Patient:innen eingeschlossen, deren LTX außerhalb des UKR oder außerhalb des definierten Transplantationszeitraums durchgeführt wurde. Das Kriterium der Altersspanne bis 75 LM zum Transplantationszeitpunkt blieb erfüllt. Diese Patient:innen wurden allerdings wegen der okklusiven Pfortaderkomplikation am UKR behandelt. Darunter befand sich auch ein Patient (#94), bei dem eine PTA mit Ballondilatation am UKR durchgeführt wurde, jedoch ohne langfristigen Erfolg. Dessen Transplantation fand vor dem Einschlusszeitraum der Interventionsgruppe statt, weshalb dieser nun in der Negativ-Kontrollgruppe aufgeführt ist. Bei einem weiteren Patienten wurde aus externen Arztbriefen ersichtlich, dass zuvor eine endovaskuläre Versorgung der Pfortaderokklusion mittels PTA angestrebt wurde. Der Eingriff verblieb allerdings erfolglos, weshalb dann ebenfalls extern eine chirurgische Pfortaderrekonstruktion durchgeführt worden war.

Die Negativ-Kontrollgruppe umfasst schließlich neun Patient:innen (#94 - #102) mit der Diagnose Pfortaderthrombose oder kavernöse Transformation.

Insgesamt also wurden in dieser Studie eine **Interventionsgruppe** (IG) mit 31 Patient:innen erfasst, bei denen eine oder mehrere PTA durchgeführt wurden. Gegenüber stehen zwei Vergleichsgruppen: Eine **Kontrollgruppe** (KG) mit 62 Patient:innen und die **Negativ-Kontrollgruppe** (NKG) mit 9 Patient:innen.

2.1.2. Datenerhebung und Beobachtungszeitraum

Nach erfolgreicher Lebertransplantation am UKR werden die Patient:innen zu vierteljährlichen und später jährlichen Kontrollen eingeladen und die gesundheitliche Verfassung des:der Patient:in sowie des Transplantats nach entsprechendem Nachsorgeprotokoll untersucht.

Dieses umfasst Laborkontrollen, erweiterte körperliche und sonographische Untersuchung und konsiliarische Mitbetreuung durch die Disziplinen der Augenheilkunde, Dermatologie, Pädaudiologie und Psychologie. In größeren Abständen, nach 1, 5, 10 und 15 Jahren, erfolgt standardmäßig eine Leberbiopsie zur Beurteilung des Transplantats und Kontrolle der immunsuppressiven Therapie in Bezug auf Abstoßungsreaktionen.

Die Daten für diese Studie wurden den Befunden aus den Nachsorgekontrollen entnommen. Neben Durchsicht interner Arztbriefe wurden auch Befunde aus externen Arztbriefen sowie digital archivierte Patientenakten gesichtet. Zur Erfassung der Laborergebnisse diente die mit den Patientenakten verknüpfte Labordatenbank Lauris Client.

Der Beobachtungszeitraum beginnt mit dem Zeitpunkt der Lebertransplantation, nachfolgend in Tabellen mit Monat 0 abgebildet, und endet mit dem Termin der letzten Konsultation in der Transplantationssprechstunde oder mit dem Zeitpunkt einer Retransplantation beziehungsweise mit dem Tod des:der Patient:in.

Die Datenerhebung für diese Studie endete im Juni 2020. Dementsprechend lag der Beobachtungszeitraum für alle Patient:innen ab LTX bei mindestens 0 und höchstens 160 Monaten (M) (Mittelwert: 56,2 M; Median: 50,5 M (IQR: 28 – 82,8 M)). Für die 31 Patient:innen innerhalb der Interventionsgruppe ergab sich nach (Stent-) PTA eine Follow-up Time von 5 bis 108 M (Mittelwert: 57,8 M; Median: 65 M (IQR: 34,5 – 77 M)).

2.1.3. Allgemeine Patienten- und Transplantationsdaten

Insgesamt wurden 102 pädiatrische Patient:innen erfasst, deren Alter zum Zeitpunkt der Lebertransplantation höchstens 75 Monate (Mittelwert: 15,6 M; Median: 7,3 M (IQR 5,1 – 17,2 M)) betrug.

Darunter befanden sich 57 männliche (m) (56 %) und 45 weibliche (f) (44 %) Patient:innen. Die Lebertransplantationen fanden zwischen 2003 und 2018 statt. Innerhalb der Negativ-Gruppe fanden sich drei Patient:innen, die außerhalb des UKR transplantiert wurden (je eine Transplantation in München, Hamburg und Riad (Saudi-Arabien)).

2.1.3.1. Transplantationsindikation

Die Indikationen für die erfassten Lebertransplantationen lassen sich in sieben verschiedene Indikationsarten unterteilen. Darunter präsentierten sich cholestatische Erkrankungen mit 73,5 % (n = 75) am häufigsten, die insbesondere durch die extrahepatische Gallengangsatresie stark vertreten ist (n = 65). Daneben waren Stoffwechselerkrankungen (n = 10), Tumorerkrankungen (n = 4), chronische Infektionen (n = 3) oder vaskuläre Störungen (n = 2) Ursachen für ein terminales Leberversagen. Bei sieben Patient:innen wurde die Lebertransplantation durch ein akutes Leberversagen notwendig, während bei einer Patientin eine kryptogene Hepatopathie vorlag.

Indikation für pLTX	Interventions- gruppe Anzahl (%)	Kontroll- gruppe Anzahl (%)	Negativ- Kontrollgruppe Anzahl (%)	Gesamt Anzahl (%)
Cholestatische Erkrankung	26 (84%)	46 (74%)	3 (33%)	75 (74%)
Akutes Leberversagen	2 (6%)	4 (6%)	1 (11%)	7 (7%)
Stoffwechselerkrankung	3 (10%)	3 (5%)	4 (44%)	10 (10%)
Vaskuläre Ursache		2 (3%)		2 (2%)
Neoplastische Ursache		4 (6%)		4 (4%)
Infektiöse Ursache		2 (3%)	1 (11%)	3 (3%)
Kryptogene Hepatopathie		1 (2%)		1 (1%)
Gesamt	31	62	9	102

pLTX: pädiatrische Lebertransplantation

Tabelle 1: Verteilung der Transplantationsindikationen innerhalb der Patientengruppen

2.1.3.2. Spenderorgane

Die transplantierten Organe setzten sich aus 61 Lebendspenden (living donor liver transplant, LDLT), bei denen stets der links-laterale Lappen und somit Segmente II und III verwendet wurden und 41 postmortalen Spenderorganen (deceased donor liver transplant, DDLT) zusammen. Unter den postmortalen Spenden wurden vier Vollorgane transplantiert, vier rechte Leberlappenanteile und 33 links-laterale Split-Organe. Bis auf eine auxiliär durchgeführte Transplantation, handelte es sich um orthotope Lebertransplantationen.

Spenderorgane	Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	Negativ- Kontrollgruppe	Gesamt
auxiliäre pLTX				
postmortale Spende (DDLT)				
links-lateraler Split	1	-	-	1
orthotope pLTX				
postmortale Spende (DDLT)				
links-lateraler Split	7	21	4	32
rechts Split	3	1		4
Vollorgan	-	3	1	4
Lebendspende (LDLT)				
links-lateraler Split	20	37	4	61
Gesamt	31	62	9	102

pLTX: pädiatrische Lebertransplantation, DDLT: deceased donor liver transplant, LDLT living donor liver transplant

Tabelle 2: Übersicht der Spenderorgane

2.2. Technik der perkutanen transluminalen Angioplastie zur endovaskulären Versorgung der Pfortaderstenose am UKR

2.2.1. Definition und Unterteilung der Pfortaderstenose

Bisher existiert in der angiographischen oder (duplex-)sonographischen Diagnostik der Pfortaderstenose noch keine eindeutig definierte und anerkannte Unterscheidung des Stenosegrads (45).

In der weiteren Literaturrecherche zeigte sich auch, dass die Pfortaderstenosierung für die Indikationsstellung der (Stent-) PTA nicht in Schweregrade unterschieden wurde.

In dieser Arbeit erfolgte angiographisch während der radiologischen Intervention die nominelle Unterscheidung in mittelgradig und hochgradig. Diese Begrifflichkeiten erfolgten angelehnt an die Einteilung der Carotisstenosierung nach NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), bei der das Verhältnis des Lumendurchmessers auf Höhe der Stenose prozentual zu dem Durchmesser im normalen Gefäßabschnitt ermittelt wurde (46). Dabei wird eine Lumenverengung von 0 % bis 29 % als geringgradige oder milde Stenose bezeichnet, für die im Fall der Pfortader noch keine Interventionsindikation erachtet wird. Eine mittelgradige oder moderate Stenose beschreibt die Einengung von 30 % bis 69 %, während man die Stenose von 70 % bis 99 % als hochgradig oder schwerwiegend definiert (46).

Desweiteren erfolgte die Deskription der Stenose als filiform, wenn sich die Stenose über einen im Verhältnis zum Gefäßdurchmesser längeren Abschnitt erstreckte.

Für die Planung der Vorgehensweise in der PTA wurde zudem überprüft, ob ein subtotaler oder totaler Verschluss vorliegt, welches durch thrombotisches Material im stenotischen Abschnitt verursacht sein könnte. Dieses sollte dann im Rahmen der PTA vor dem dilatativen Manöver endovaskulär thrombektomiert oder lysiert werden.

2.2.2. Indikationsstellung zur perkutanen transluminalen Angioplastie

Im Rahmen der regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen fanden Sonographien des Lebertransplantats, der Milz und der entsprechenden versorgenden Gefäße statt, um dabei unter anderem frühzeitige Anzeichen einer Pfortaderstenosierung festzustellen. Bestätigte sich der Verdacht einer Pfortaderstenose mithilfe eines Ultraschalls, CT oder MRT, wurde die Indikation zur endovaskulären Versorgung mittels PTA interdisziplinär in Absprache mit den Abteilungen für Chirurgie, Pädiatrie und Radiologie gestellt.

In diesem Patientenkollektiv fiel bei Patient:innen mit mittelgradiger Stenose die Entscheidung tendenziell auf das Angioplastieverfahren mittels Ballondilatation. Bei hochgradigen Stenosen wählte man in den meisten Fällen die Angioplastie mit Stentinsertion. Patient:innen mit dem Befund einer Re-Stenose nach stattgehabter Ballondilatation erhielten im sekundären Verfahren eine Stenteinlage. Zeigte sich zudem thrombotisches Material im verengten Gefäßlumen, erfolgte die zeitgleiche Thrombaspiration oder lokale Thrombolyse.

So wurden zwischen Juni 2010 und August 2019 am interdisziplinären Zentrum für pädiatrisch-interventionelle Radiologie an 32 Patient:innen kumulativ 34 PTAs durchgeführt, davon 31 Patient:innen aus der Interventionsgruppe und ein Patient aus der Negativ-Kontrollgruppe. Acht Patient:innen erhielten eine Ballonangioplastie, in zwei weiteren Fällen erfolgte nach Ballonangioplastie (nach 10 M (#1) und nach 7 M (#24)) eine sekundäre Stentversorgung. Bei 22 Patient:innen entschied man sich aufgrund der portographischen Befunde direkt für eine Stentinsertion. In einem Fall (Patient #19) gelang der transhepatische Zugangsweg nicht, sodass keine Sondierung bis hin zur Stenose möglich wurde. Hier wurde 18 Tage darauf eine erneute PTA geplant und letztlich via eines translienalen Zugangswegs erfolgreich durchgeführt.

Nachfolgend wird das allgemeine Vorgehen einer (Stent-) PTAs beschrieben. Zudem werden die verwendeten Materialien und die gewählten Größen aufgeführt. Bei Patient:innen, die aufgrund einer Re-Stenosierung mehrfachen Interventionen unterzogen wurden, wird ausschließlich das Verfahren der Stent-PTA als permanent verbleibende Angioplastie eingeschlossen.

2.2.3. Technische Vorgehensweise und Material

Wurde die Indikation für die radiologische Intervention im interdisziplinären Konsens gestellt, so wurde die PTA nach Aufklärung und Zustimmung der Erziehungsberechtigten geplant. Die Interventionen fanden in Allgemeinanästhesie statt. In der schrittweisen Vorgehensweise ergaben sich zwischen PTA mit Stentinsertion oder Ballondilatation kaum Unterschiede.

Unter sonographischer oder CT-gestützter Kontrolle wurde die Pfortader perkutan und transhepatisch (n = 28) punktiert. In vereinzelten Fällen wurde der Zugang translienial (n = 2) oder bidirektional mittels Durchzugtechnik gewählt (n = 1). Entlang der daraufhin eingelegten Schleuse wurde mithilfe eines Führungsdrahtes ein Katheter eingeführt und über die Stenose hinweg in den nachgeschalteten Anteil der Pfortader sondiert. Dabei wurden Schleusen Katheter (Größenangabe in French (F)) verwendet, die eine Größe von 4 F (n = 25), 5 F (n = 2) und 6 F (n = 3) maßen. Bei zwei Patientinnen konnten die Schleußengrößen nicht mehr nachvollzogen werden.

Über einen diagnostischen Katheter wurde eine Portographie angefertigt, um den Lumendurchmesser und die Länge der Stenose zu ermitteln und damit die Größe des für die Angioplastie benötigten Materials zu bestimmen.

Zeigte sich ein okklusiver Thrombus, so wurde dieser mit einem endovaskulär eingeführten Thrombektomie-Katheter aus der Pfortader aspiriert. Dies erfolgte bei einer Patientin (#27) zusätzlich zu einer lokalisiert durchgeführten Katheterlyse. Für die Stent-PTA wurde dann der Stent mithilfe des Führungsdrahts über die Stenose hinweg eingeführt. Die Wahl des Stentmaterials fiel auf Astron Pulsar (Astron) von BIOTRONIK (n = 20), Epic Stent (Epic) von Boston Scientific (n = 3) und Sinus Superflex (Sinus) von optimed (n = 1). Alle drei Stenttypen waren selbstexpandierend. Der Stentdurchmesser lag bei 7 mm (n = 23) oder 6 mm (n = 1) und die Stentlänge je nach Stenttyp bei 19 mm (Epic, n = 3) beziehungsweise 20 mm (Astron, n = 17) oder 30 mm (Sinus (n = 1), Astron (n = 3)). Bei einem Patienten wurde die Stentlänge durch zwei nacheinander gesetzte Stents (Astron) mit je 20 mm auf nahezu 40 mm verlängert.

Im Anschluss erfolgte das Vorschieben des Ballonkatheters an die gleiche Stelle, um eine zusätzliche Ballondilatation durchzuführen. Bei Verzicht auf einen Stent und somit einer rein dilatativen PTA wurde nur der Ballonkatheter bis über die stenotische Passage vorgeschoben.

Die vom Hersteller Boston Scientific verwendeten PTA-Katheter zur Ballondilatation umfassten eine Länge von 20 mm (n = 29) und 40 mm (n = 2) und einen Durchmesser zwischen 4 mm (n = 2), 5 mm (n = 24), 7 mm (n = 2) und je einmal 3,5 mm, 6 mm und 9 mm. Bei der Patientin mit dem gewählten Katheter Sinus SuperFlex wurde auch der PTA-Katheter vom Hersteller optimed mit der Länge 40mm und mit einem Durchmesser von 5mm gewählt.

Nach erfolgter Dilatation wurde der technische Erfolg der Intervention geprüft, indem mittels Kontrastmittelinjektion erneut der Lumendurchmesser bestimmt wurde. Erst im Anschluss wurden Katheter, Führungsdraht und Schleuse zurückgezogen und der Einstichkanal mittels Gelfoam-Plug verschlossen. Abschließend erfolgte die Überwachung durch anästhesiologisches Personal.

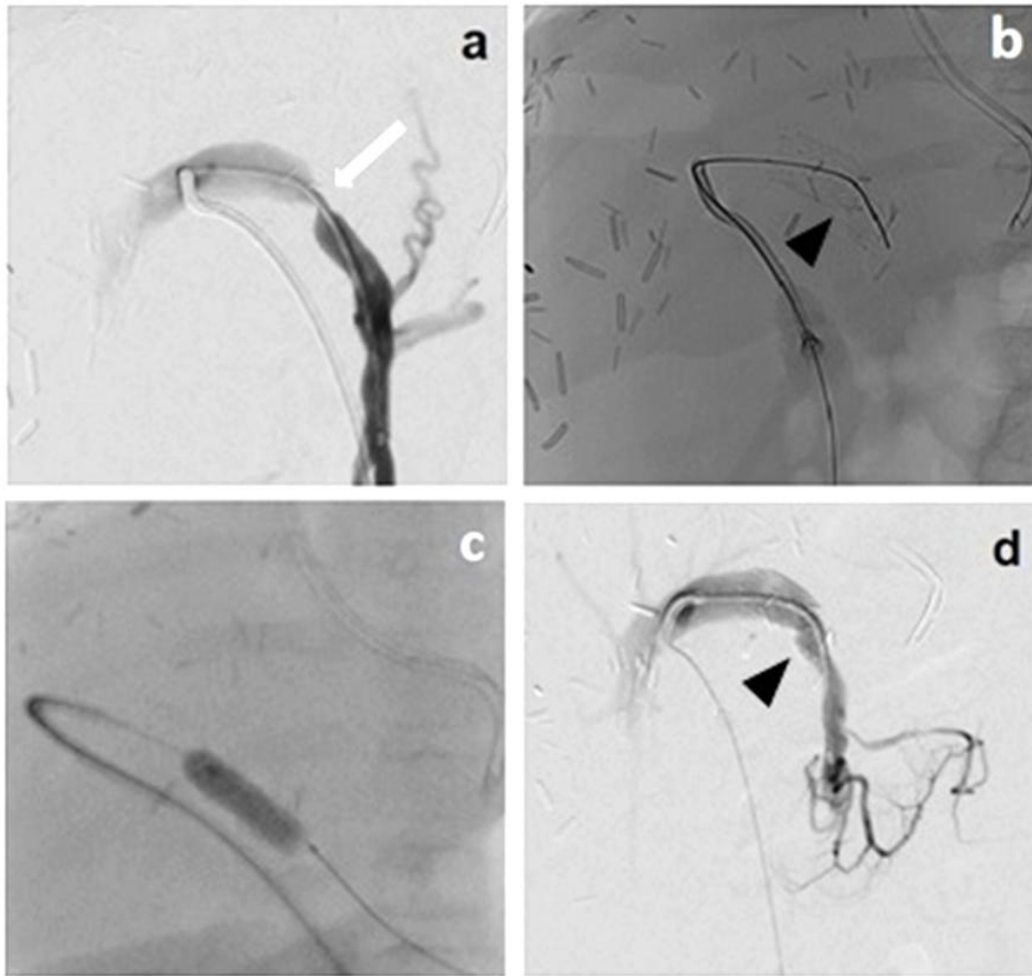


Abbildung 1 a-d: Stent-PTA eines 4 Monate alten männlichen Säuglings mit hochgradiger Pfortaderstenose

Abb. a: Darstellung der hochgradigen Pfortaderstenose mit Kontrastmittel nach Punktion und translienaler Sondierung (Pfeil weiß),

Abb. b: Darstellung der korrekten Lage des Stents (◄ Pfeil schwarz),

Abb. c: Ballondilatation auf Höhe des zuvor gesetzten Stents,

Abb. d: Kontrolle mit Kontrastmittel des regelrecht wiederhergestellten Pfortaderflusses (◄ Pfeil schwarz: Stent)

2.2.4. Komplikationen

2.2.4.1. Postinterventionelle Komplikationen

Expert:innen der US-Amerikanischen Gesellschaft für interventionelle Radiologie (SIR) haben Richtlinien für die klinische Praxis erstellt, welche nach enger Zusammenarbeit ebenfalls für Mitglieder der Europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläre und interventionelle Radiologie (CIRSE) Gültigkeit erlangt haben. In diesen Richtlinien wurde unter anderem eine Kategorisierung von interventionsbezogenen Komplikationen nach Schweregrad und therapeutischen Konsequenzen erarbeitet (42).

Primär unterscheidet man Minor- und Major-Komplikationen, wie anhand der folgenden Tabelle 3 ersichtlich ist.

Minor-Komplikationen:	Major-Komplikationen:
A. Kein Therapiebedarf, keine Konsequenzen	C. Therapiebedarf, kurzzeitige Hospitalisation (<48 Stunden)
B. Geringfügige, symptomatische Therapie, keine Konsequenzen; beinhaltet lediglich eine stationäre Überwachung über Nacht.	D. umfangreicherer Therapiebedarf, ungeplante Ausweitung des Versorgungslevels, verlängerte Hospitalisation (>48 Stunden)
	E. Dauerhafte Schäden
	F. Tod

Tabelle 3: Übersicht über die Kategorisierung der interventionsbezogenen Komplikationen nach SIR Classification System for complications by outcome (2003)

Minor- beziehungsweise geringfügige Komplikationen der Kategorie A oder B benötigen lediglich klinische Überwachung, während Major-Komplikationen, also schwerwiegende Komplikationen, Therapiemaßnahmen erfordern und sich von C - F eingruppierten lassen. Diese Komplikationen resultieren in Hospitalisierung unterschiedlicher Ausprägung oder können im äußersten Fall zu dauerhaften Schäden bis hin zum Tod führen.

2.2.4.2. Biliäre Komplikationen

Wie bereits erwähnt, treten im posttransplantativen Verlauf neben Pfortaderkomplikationen auch biliäre Komplikationen auf und können schwere Schäden am Transplantat verursachen. Hierbei werden Gallengangsokklusionen oder -leckagen, auch in Form eines Bilioms, beschrieben. Die Versorgung der Galleabflussbehinderungen erfolgte mittels perkutaner transhepatischer Cholangiodrainage (PTCD). Um mögliche Einflussfaktoren, die den postinterventionellen Verlauf und das Patienten-Outcome negativ beeinflussen könnten, zu berücksichtigen, wurde die posttransplantative Versorgung mit einer PTCD bei allen Patientenkollektiven erfasst. Die Intention bestand darin, eine Korrelation biliärer Faktoren innerhalb der drei verschiedenen Patientengruppen auszuschließen.

Nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die 32 Patient:innen, die am UKR endovaskulär therapiert wurden. Mit aufgeführt ist Patient #94 aus der NKG. In diesem Fall lag der Zeitpunkt der PTA außerhalb des zeitlichen Einschlusskriteriums der IG.

Fall-Nr. (#)	Abstand LTX-PTA (in M)	Follow-up Time (in M)	Befund	Verfahren	Zugangsweg	Stent-Material	Rest-stenose	Langzeit-folge
1	13	89	Re-Stenose nach Ballondilatation	Stent	bidirektional	Astron	0%	-
2	8	66	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
3	2	82	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Epic	0%	-
4	2	69	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
5	7	43	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
6	4	72	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
7	4	70	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
8	6	73	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
9	4	69	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
10	2	65	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Sinus	0%	-
11	3	21	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
12	1	65	hochgradige PVS mit Thrombose	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
13	0	64	hochgradige PVS mit Thrombose	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
14	5	34	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
15	1	63	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
16	2	12	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
17	2	54	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
18	1	35	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
19	4	23	hochgradige PVS	Stent	translienal	Astron	0%	-
20	18	91	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Epic	0%	-
21	3	81	hochgradige PVS	Ballon, Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
22	17	91	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Epic	0%	-
23	28	5	hochgradige PVS	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
24	9	19	Re-Stenose nach Ballondilatation	Stent	transhepatisch	Astron	0%	-
25	11	86	mittelgradige PVS	Ballon	translienal	-	20%	-
26	2	104	hochgradige PVS	Ballon	transhepatisch	-	25%	60% Re-Stenose
27	0	108	hochgradige PVS mit Thrombose	Ballon, Thromb-aspilation und -Lyse	transhepatisch	-	50%	-
28	15	12	hochgradige PVS	Ballon	transhepatisch	-	0%	-
29	0	36	mittelgradige PVS	Ballon	transhepatisch	-	0%	-
30	8	25	mittelgradige PVS	Ballon	transhepatisch	-	0%	-
31	4	66	mittelgradige PVS	Ballon	transhepatisch	-	0%	-
94	21	116	hochgradige PVS mit Thrombose	Ballon	transhepatisch	-	0%	cavernöse Transformation

LTX: Lebertansplantation, PTA: perkutane transluminale Angioplastie, M: Monat, PVS: Pfortaderstenose, Astron: Astron Pulsar (BIOTRONIK), Epic: Epic Stent (Boston Scientific), Sinus: Sinus Super Flex (optimed))

Tabelle 4: Übersicht Interventionsgruppe und Fall-Nr. #94 (NKG): Zeitpunkt nach LTX, Follow-up Time, Befund, Angioplastieverfahren, Zugangsweg, Stent-Material, Reststenose und Langzeitfolgen der endovaskulären Versorgung

2.3. Definitionen und Kriterien einer erfolgreichen endovaskulären Therapie der Pfortaderstenose

2.3.1. Interventionstechnischer Erfolg und Offenheitsrate

Technischer Erfolg einer Intervention lag dann vor, wenn die Stenose nach PTA unter 30 % betrug und ein adäquater portalvenöser Blutfluss ohne relevante Druckdifferenz (Gradient < 4 mmHg) bestand.

Sieben von acht Ballondilatationen (87,5 %) waren technisch erfolgreich, einschließlich der Fälle mit Reststenosen von 20 % (#25) und 25 % (#26). Die Ballondilatation bei Patientin #27 blieb definitionsgemäß erfolglos, da in diesem Fall eine Reststenose von 50 % dokumentiert wurde. Eine weitere Patientin (#21) ist zu erwähnen, bei der es während der Sitzung zu einer unmittelbaren Reokklusion nach Ballondilatation kam, weshalb eine sekundäre Stenteinlage folgte.

Bei den 24 durchgeführten Stentinsertionen (einschließlich #21) wurden postinterventionell keine Reststenose oder Reokklusion festgestellt, weswegen für diese eine Erfolgsrate von 100 % nach primärem Versuch gilt. Hinsichtlich der langfristigen Offenheitsrate zeigte sich bei Patientin #26 (Ballondilatation) sonographisch nach drei Monaten eine Zunahme der Pfortaderstenose von 25 % postinterventionell auf 60 %. Nach klinischen Aspekten bestand während des Follow-up keine erneute Interventionsindikation. Zusammen mit Patientin #94 aus der Negativ-Kontrollgruppe (cavernöse Transformation), fiel die langfristige Gefäßdurchgängigkeit somit bei zwei Patientinnen negativ aus, was einer Offenheitsrate von 93,8 % bis zum Ende des Follow-up entspricht. Betrachtet man nur die Interventionsgruppe, so liegt die Rate sogar bei 96,8%.

2.3.2. Klinischer Erfolg

Um eine klinische Verbesserung nach (Stent-) PTA zu beurteilen, wurden folgende Parameter als entsprechende Messgrößen definiert:

- 1) Rückgang der ösophagogastralen Varizen sowie des damit verbundenen Blutungsrisikos.
- 2) Reduktion der Milzgröße infolge der rückläufigen portalen Hypertension als sinnvoller klinischer Erfolgsparameter.
- 3) Laborparameter (bestehend aus Hämoglobin (Hb) sowie Thrombozyten- und Leukozytenzahl, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin und γ -Glutamyltransferase (γ -GT bzw. GGT)).

2.3.2.1. Ösophagogastrale Varizen

Eine späte, potenziell schwerwiegende Komplikation ist die Entstehung von ösophagogastralen Varizen durch anhaltende portale Hypertension. Diese Varizen können zu ernsthaften Blutungen führen und werden in der Regel endoskopisch diagnostiziert. Alternativ lassen sie sich angiographisch mit Kontrastmittel darstellen und können in der gleichen Sitzung mittels Coiling behandelt werden.

Bilden sich die Varizen nach der Intervention zurück oder treten nach Coiling im Rahmen der angioplastischen Intervention keine weiteren mehr auf, so spricht das für erfolgreich gesenkten Pfortaderdruck.

In dieser Arbeit wurden ösophagogastrale Varizen durch Auswertung angiographischer oder endoskopischer Befunde erfasst. Diese Untersuchungen wurden bei fehlender Klinik aber nicht routinemäßig an allen Patient:innen durchgeführt. Der Therapieerfolg wurde einerseits durch Nachuntersuchungen überprüft oder - bei ausbleibender Symptomatik – als solcher bewertet.

2.3.2.2. Milzgröße

Ist das Ausmaß der Splenomegalie rückläufig oder sistiert die Größe während des gesamten Beobachtungszeitraums, so ist dies ein Indiz für einen erfolgreich gesenkten Pfortaderdruck.

Die Milzausdehnung wurde im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchungen sonographisch gemessen und für diese Studie den internen Befunden entnommen. Die dabei bestimmte Milzlänge ist nach Einstellung der Hilusgefäße im Coronarschnitt zwischen kranialen und kaudalen Pol der Milz gemessen und wird in cm angegeben.

2.3.2.3. Laborparameter

Erfasste Blutbildveränderungen beziehen sich unter anderem auf Splenomegalie und Hypersplenismus. Kommt es zu einer Stabilisierung oder einer Wiederanstieg der Zellzahlen, vor allem der Thrombozyten, so deutet dies auf eine Reduktion der portalen Hypertension hin und spricht somit für eine erfolgreiche Intervention.

Inwiefern der Zustand des Spenderorgans intakt ist, lässt sich mithilfe der Transaminasen, abschätzen. Sind die GOT (U/l) oder die GPT (U/l) im Serum erhöht, so kann dies ein unspezifischer Hinweis auf Zerstörung und Zelluntergang der Hepatozyten sein. Hiermit soll die Funktion des gespendeten Organs und das Auftreten entzündlicher Prozesse nach Behandlung der Pfortaderstenose überwacht werden. Ebenso weisen die Cholestaseparameter Bilirubin (mg/dl) und γ -GT (U/l) auf entzündliche Prozesse im Lebertransplantat oder Störungen des Galleabflusses hin.

2.4. Auswertungen und statistischen Analysen

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte mit Microsoft Excel 2010. Aus dem erhobenen Datensatz wurde die deskriptive Statistik erstellt und mit Microsoft Excel 2010 tabellarisch und grafisch aufgearbeitet. Dabei wurden für die Eigenschaften der Patientengruppen unter anderem folgende Parameter errechnet: Mittelwert, Median mit Minimum (min) und Maximum (max) sowie 25-%- und 75-%-Quantile, welche im Nachfolgenden als Interquartilsbereich (IQR) beschrieben werden.

Eine explorative Statistik zur Analyse der Gruppendaten im Vergleich erfolgte durch statistische Tests mit IBM® SPSS® Statistics (Software-Version 26.0), R (Version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) und SAS (Version 9.4, SAS Institute, Cary, NC).

Zunächst wurde überprüft, inwiefern es signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf Patientencharakteristika und Lebertransplantationsdaten gibt, um eine adäquate Gruppenzusammensetzung zu gewährleisten. Im Anschluss erfolgte die Überprüfung des Patientenoutcomes hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben im statistischen Vergleich. Hierbei wurde die Interventionsgruppe sowohl mit der Kontrollgruppe als auch mit der Negativ-Kontrollgruppe mithilfe Kaplan-Meier-Diagrammen und Log-Rank-Test in Vergleich gesetzt.

Hinsichtlich des 2:1-Matchings erfolgte die Betrachtung der Milzgröße und der erhobenen Laborwerte im statistischen Vergleich ausschließlich zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.

Bei den verwendeten Tests handelte es sich um Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest und Zweistichproben-t-Test.

Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Zu Beginn werden die Kollektive anhand ausgewählter Patientencharakteristika und Fakten zur Lebertransplantation betrachtet. Anschließend wird das Outcome untersucht und, ob sich im Zuge des Matchings Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppen ergeben haben.

3.1. Patientencharakteristika im Gruppenvergleich

3.1.1. Geschlecht

Mit einem Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich zeigte die Interventionsgruppe mit 39 % (n = 12) zu 61 % (n = 19) einen signifikanten Unterschied ($p = 0,039$) zu der Kontrollgruppe (männlich: 61 % (n = 38), weiblich: 39 % (n = 24)). Ebenso besteht ein Unterschied zu der Negativ-Kontrollgruppe mit 78 % (n = 7) männlichen Patienten und 22 % (n = 2) weiblichen Patientinnen mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,040$.

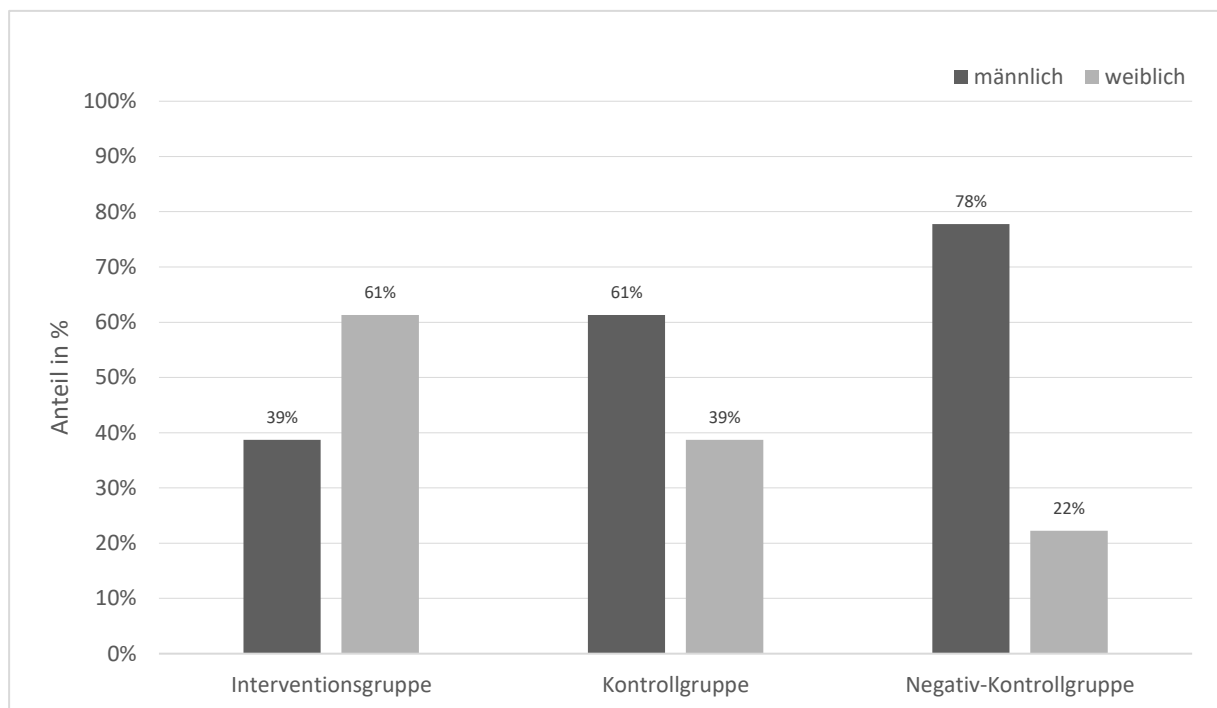


Abbildung 2: Prozentuale Geschlechtsverteilung

3.1.2. Patientenalter

Im Gesamtkollektiv betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der LTX 15,6 M, während das jüngste Kind unter einem Monat (23 Lebenstage) und das älteste Kind 75 Monate alt war (Median: 7,3 M (IQR 5,1 - 17,2 M)).

Das mediane Alter betrug bei der Interventionsgruppe 5,8 M (IQR 4,9 - 10,7 M). Es besteht somit weder zur Kontrollgruppe mit einem medianen Alter von 7,6 M (IQR 5,6 - 25,4 M) ein signifikanter Unterschied ($p = 0,059$) noch zur Negativ-Kontrollgruppe mit 17,4 M (IQR 3,5 - 25,7 M) ($p = 0,319$).

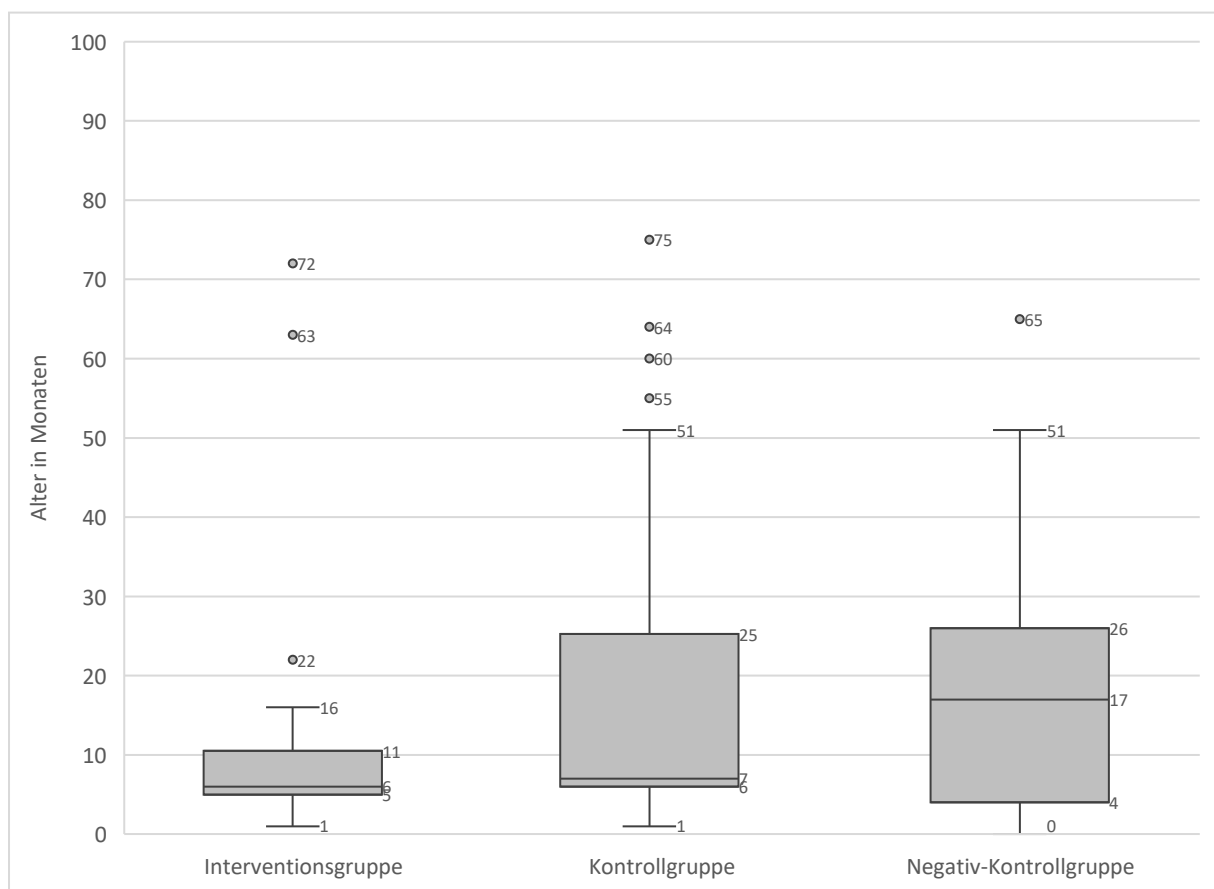
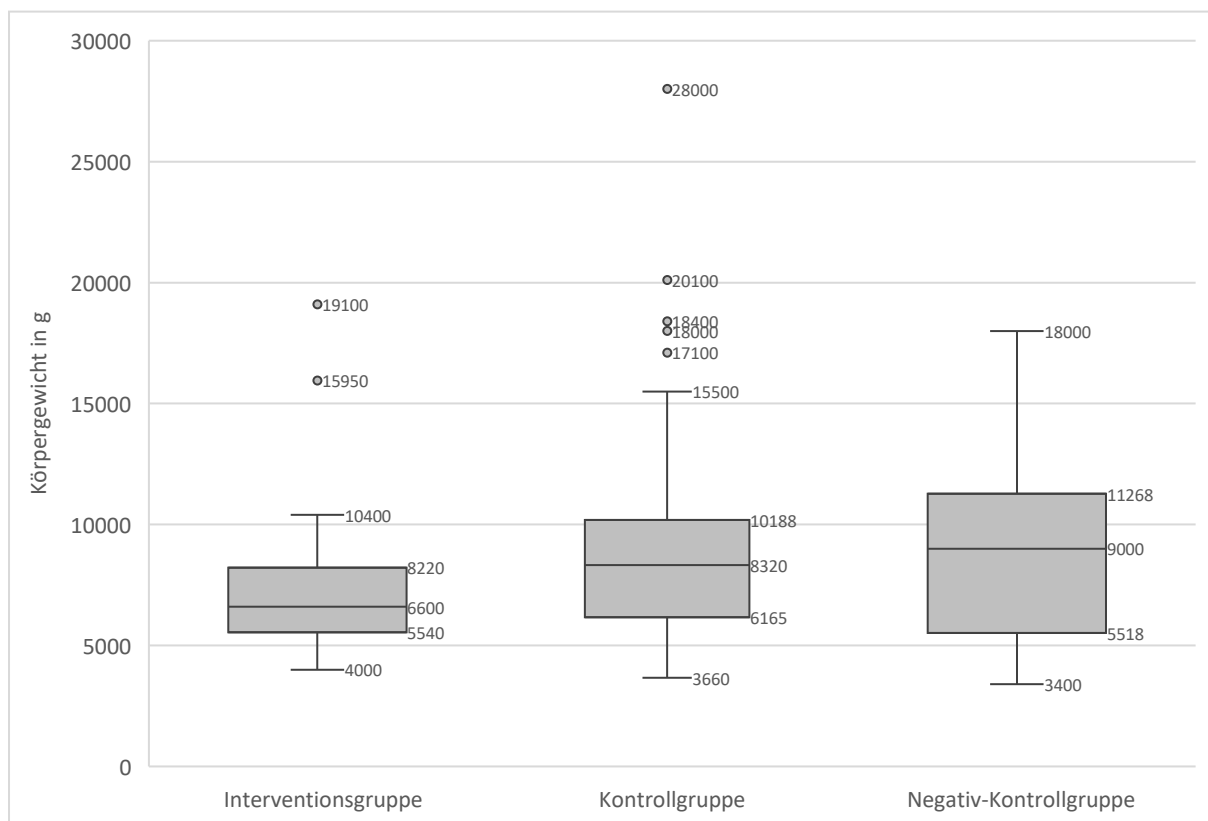


Abbildung 3: Boxplot: Patientenalter zum Zeitpunkt der LTX

3.1.3. Patientengewicht

Das durchschnittliche Patientengewicht zum Zeitpunkt der Lebertransplantation betrug insgesamt 8727 g von minimal 3400 g bis maximal 28000 g (Median: 7400 g (IQR 5700 - 9650 g)).

Mit einem medianen Gewicht von 6600 g (IQR 5540 - 8220 g) in der Interventionsgruppe ergibt sich mit einem p-Wert von 0,027 ein signifikanter Unterschied zum Patientengewicht der Kontrollgruppe (Median: 8320 g (IQR 6165 - 10188 g)). Die Negativ-Kontrollgruppe dagegen weist mit 9000 g Mediengewicht (IQR 5518 - 11268 g) keinen signifikanten Unterschied zur Interventionsgruppe auf ($p = 0,302$).

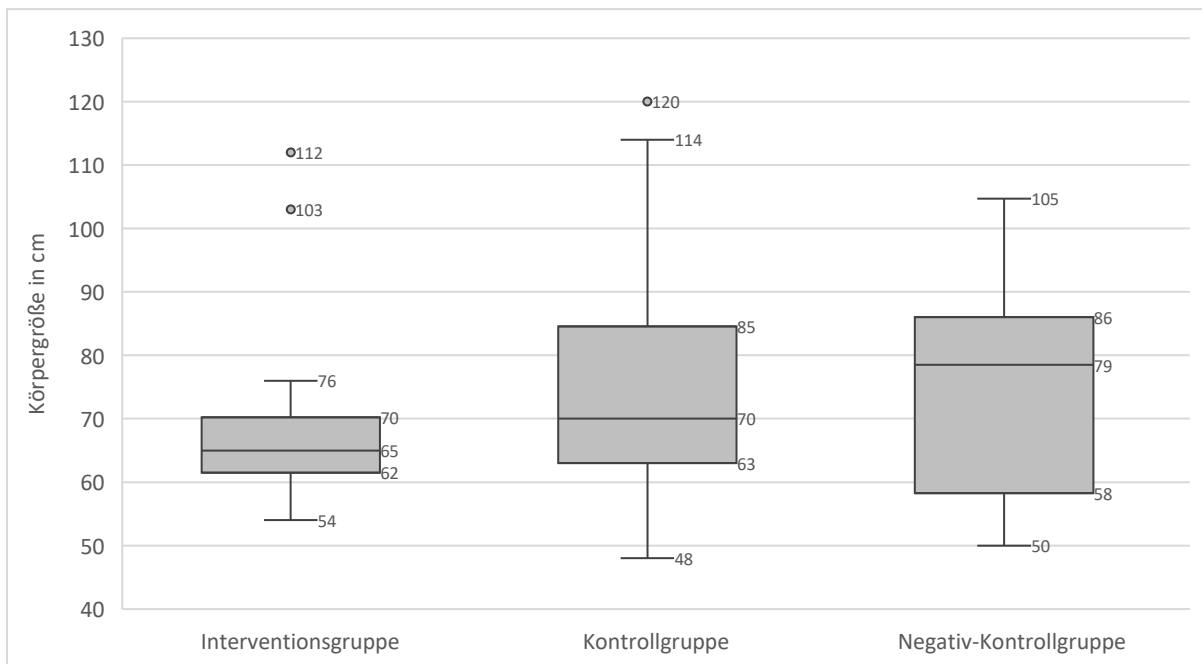


g: Gramm

Abbildung 4: Boxplot: Patientengewicht zum Zeitpunkt der LTX

3.1.4. Patientenkörpergröße

Betrachtet man die Körpergröße der Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Lebertransplantation, so zeigt sich ein Mittelwert von 72 cm (min: 48 cm; max: 120 cm) und ein Median von 68 cm (IQR 63 - 76 cm). Hier ist mit einem Signifikanzwert von $p = 0,046$ ein Unterschied zwischen Interventionsgruppe (Median: 65 cm (IQR 62 - 73 cm)) und Kontrollgruppe (Median: 70 cm (IQR 63 - 85 cm)) festzustellen. Zwischen Interventionsgruppe und der Negativ-Kontrollgruppe (Median: 79 cm (IQR 58 - 86 cm)) besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,281$).



cm: Zentimeter

Abbildung 5: Boxplot: Patientengröße zum Zeitpunkt der LTX

3.2. Fakten zur Lebertransplantation im Gruppenvergleich

Hinsichtlich der Lebertransplantation werden nachfolgend die Gegebenheiten der Indikation, des Spendertyps und des gespendeten Lebersegments im Detail dargestellt. Auch die Tatsache einer AB0-Inkompatibilität zwischen Organspender und -empfänger wird berücksichtigt.

3.2.1. Indikation zu Lebertransplantation

Wie in Abbildung 6 ersichtlich ist, besteht in der Verteilung der Transplantationsindikationen ein Unterschied zwischen den Patientengruppen. Dieser ist zwischen der Interventionsgruppe und der Negativ-Kontrollgruppe mit $p = 0,012$ statistisch signifikant. Beispielsweise sind cholestatische Grunderkrankungen mit 33 % bei der Negativ-Kontrollgruppe deutlich seltener vertreten als bei den anderen beiden Patientenkollektiven (Interventionsgruppe 84 % ($p = 0,012$), Kontrollgruppe 75 % ($p = 0,010$)). Zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zeichnet sich kein relevanter Unterschied ($p = 0,481$) ab. Siehe auch Tabelle 1 (Kapitel 2.1.3).

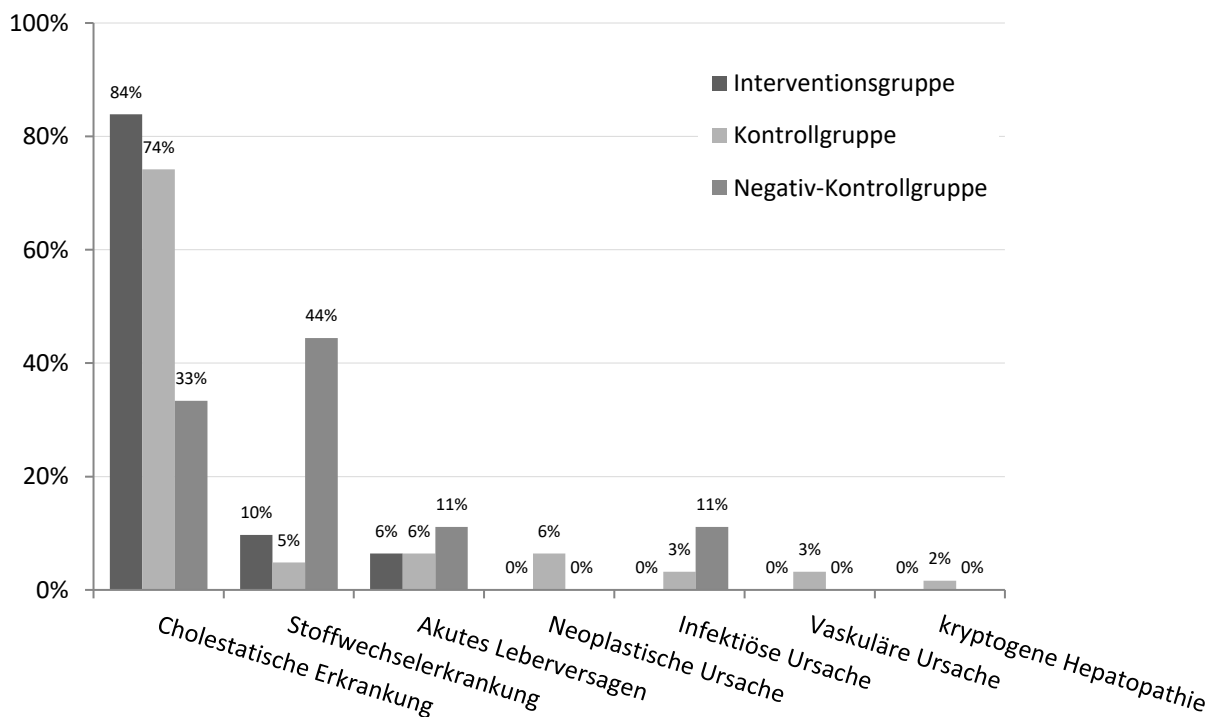


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der Transplantationsindikation

3.2.2. Spendertyp

Insgesamt erfolgten 59,8 % (n=61) der Transplantationen als Lebendspenden, 40,2 % (n=41) der Organe entstammten postmortalen Spenden.

Anhand Abbildung 7 ist die prozentuale Verteilung zwischen postmortaler Spende und Lebendspende ersichtlich. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventionsgruppe (LDLT 64,5 % (n=20), DDLT 35,5 % (n=11)) zur Kontrollgruppe (LDLT 59,7 % (n=37), DDLT 40,3 % (n=25)) ergab sich nicht ($p = 0,652$). Ebenso gilt dies verglichen mit der Negativ-Kontrollgruppe (LDLT 44,4 % (n=4), DDLT 55,6 % (n=5)) ($p = 0,279$).

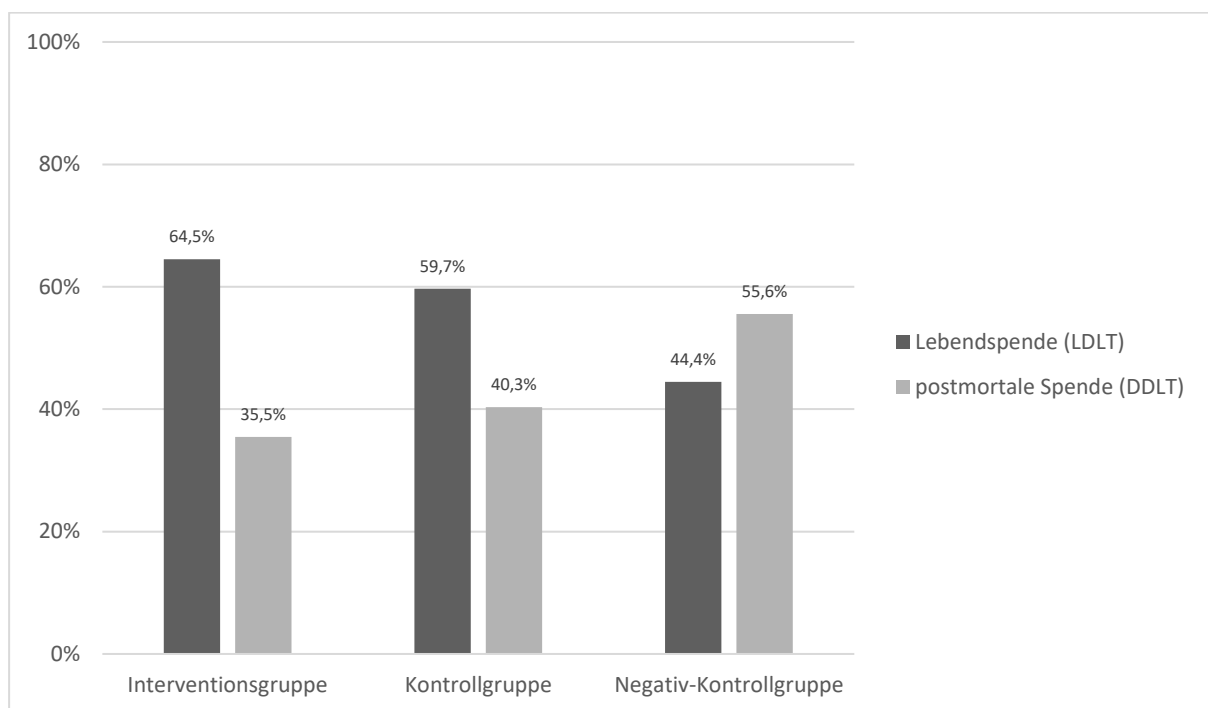


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung des Spendertyps

3.2.3. Lebersegmente

In der Gesamtbetrachtung der gespendeten Transplantatanteile (Vollorgan, rechts-, linksseitige Split-Leber) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Die prozentuale Verteilung kann entsprechend der unten aufgeführten Abbildung entnommen werden.

Die durchgeführte Vergleichstestung ergab für die Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ein $p = 0,081$ und gegenüber der Negativ-Kontrollgruppe ein $p = 0,203$. Somit ist der Unterschied in beiden Fällen ohne statistische Signifikanz.

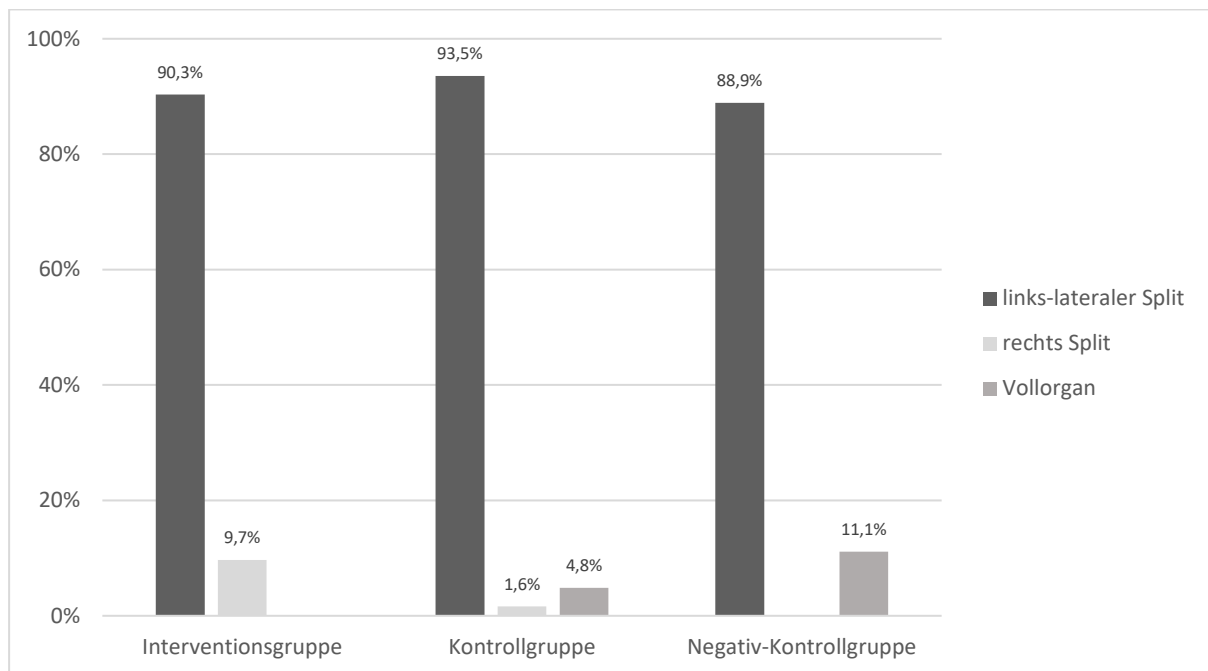


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der gespendeten Lebersegmente bzw. Vollorgan

3.2.4. AB0-Inkompatibilität

Die Blutgruppen der Organspender:innen und organempfangenden Kinder waren in 93 % der ausgewählten Patient:innen kompatibel. An sieben Patient:innen (7 %) erfolgte die Transplantation trotz Inkompatibilität. Hiervon erhielten vier Patient:innen (57 %) eine Vorbehandlung mit Plasmapherese.

In gesonderter Betrachtung befanden sich in der Interventionsgruppe drei Patient:innen (9,7 %) mit einer AB0-Inkompatibilität, wovon bei einer Patientin (3,2 %) präoperativ eine Plasmapherese durchgeführt wurde. Vier Patient:innen der Kontrollgruppe hatten eine Blutgruppeninkompatibilität mit dem Spender, wovon drei Patienten (4,8 %) vorab eine Plasmapherese erhielten.

Zwischen diesen Gruppen konnte man keinen statistisch signifikanten Unterschied feststellen ($p = 0,439$). Auch der Vergleich zur Negativ-Kontrollgruppe, bei denen keine Fälle von AB0-Inkompatibilität beschrieben waren, ergab keinen Hinweis auf eine statistische Signifikanz ($p = 0,625$).

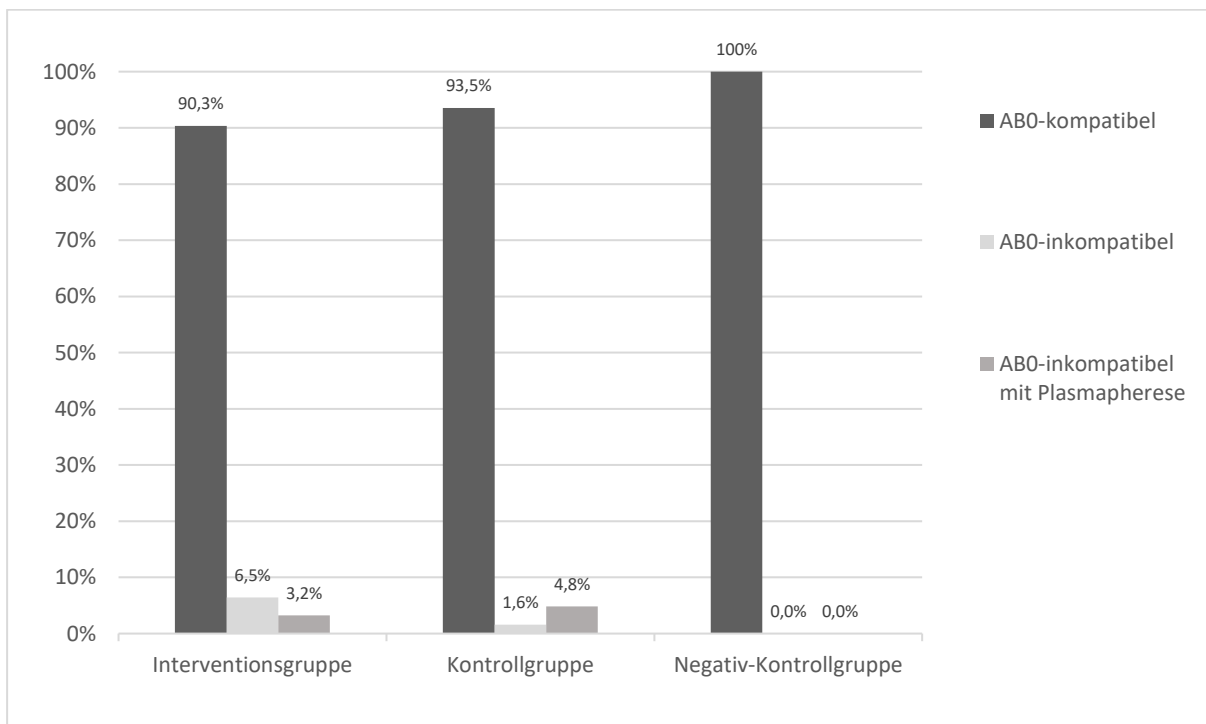


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung AB0-Inkompatibilität

3.2.5. Spenderorgan

Je nach Spendertyp und gewählten Organsegmenten ergaben sich unterschiedliche Größen des Spenderorgans, welche noch während der Transplantation bestimmt und als Gewicht in Gramm angegeben wurden. Das mediane Transplantatgewicht betrug insgesamt 275 g (IQR 238 - 350 g).

Der Mittelwert aller Transplantate ergab 290 g mit minimal 90 g und maximal 1047 g Organgewicht. Diese Angaben konnten bei 97 Patient:innen des Gesamtkollektivs nachvollzogen werden.

So betrug das mediane Transplantatgewicht bei Patient:innen der Interventionsgruppe 283 g (IQR 249 - 339 g) und das der Kontrollgruppe 275 g (IQR 236 - 355 g). Im Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,700$). Ebenso ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,076$) zwischen der Interventionsgruppe und der Negativ-Kontrollgruppe, mit einem medianen Transplantatgewicht von 242 g (IQR 185 - 271 g).

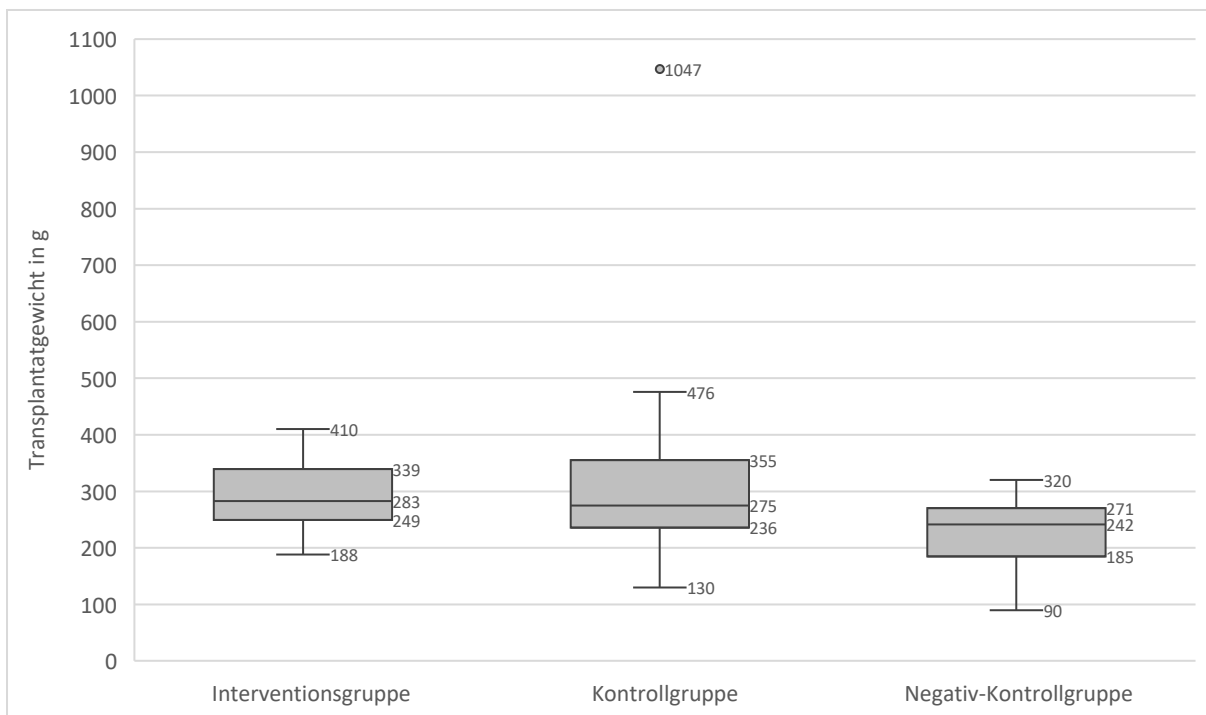


Abbildung 10: Boxplot: Transplantatgewicht in g (Gramm)

Aus dem Verhältnis von Transplantatgewicht zu Körpergewicht des transplantatempfangenden Kindes lässt sich der Anteil des Lebertransplantats in Prozent bestimmen.

Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe zur Kontrollgruppe ($p = 0,008$) sowie zur Negativ-Kontrollgruppe ($p = 0,010$).

In der Interventionsgruppe betrug das Verhältnis Transplantatgewicht zu Körpergewicht im Median 4,5 % (IQR 3,5 - 5,2 %).

Dagegen beträgt der Wert in der Kontrollgruppe 3,4 % (IQR 2,7 - 4,2 %) und in der Negativ-Kontrollgruppe 2,4 % (IQR 2,0 - 2,9 %). Der höhere Anteil innerhalb der Interventionsgruppe ist auf das niedrigere mittlere Patientengewicht zurückzuführen (vgl. Punkt 3.1.3).

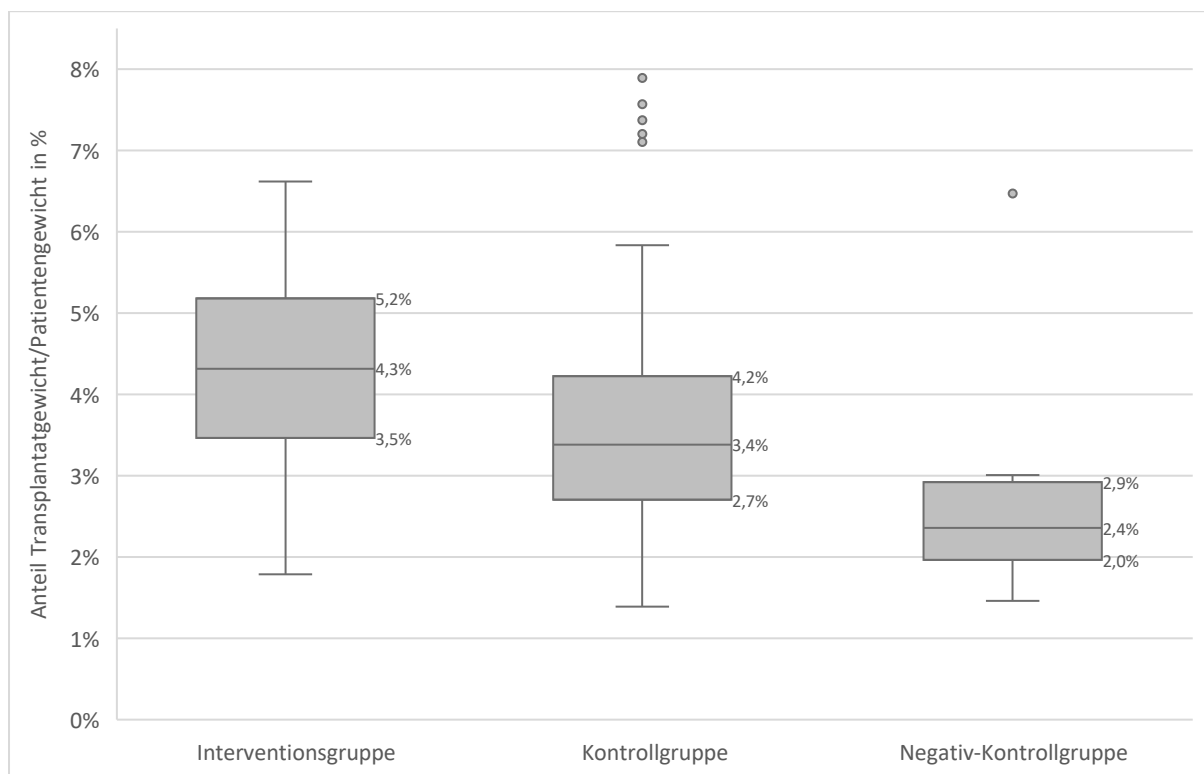


Abbildung 11: Prozentualer Anteil Transplantatgewicht/Patientengewicht

3.3. Follow-up und Patientenoutcome

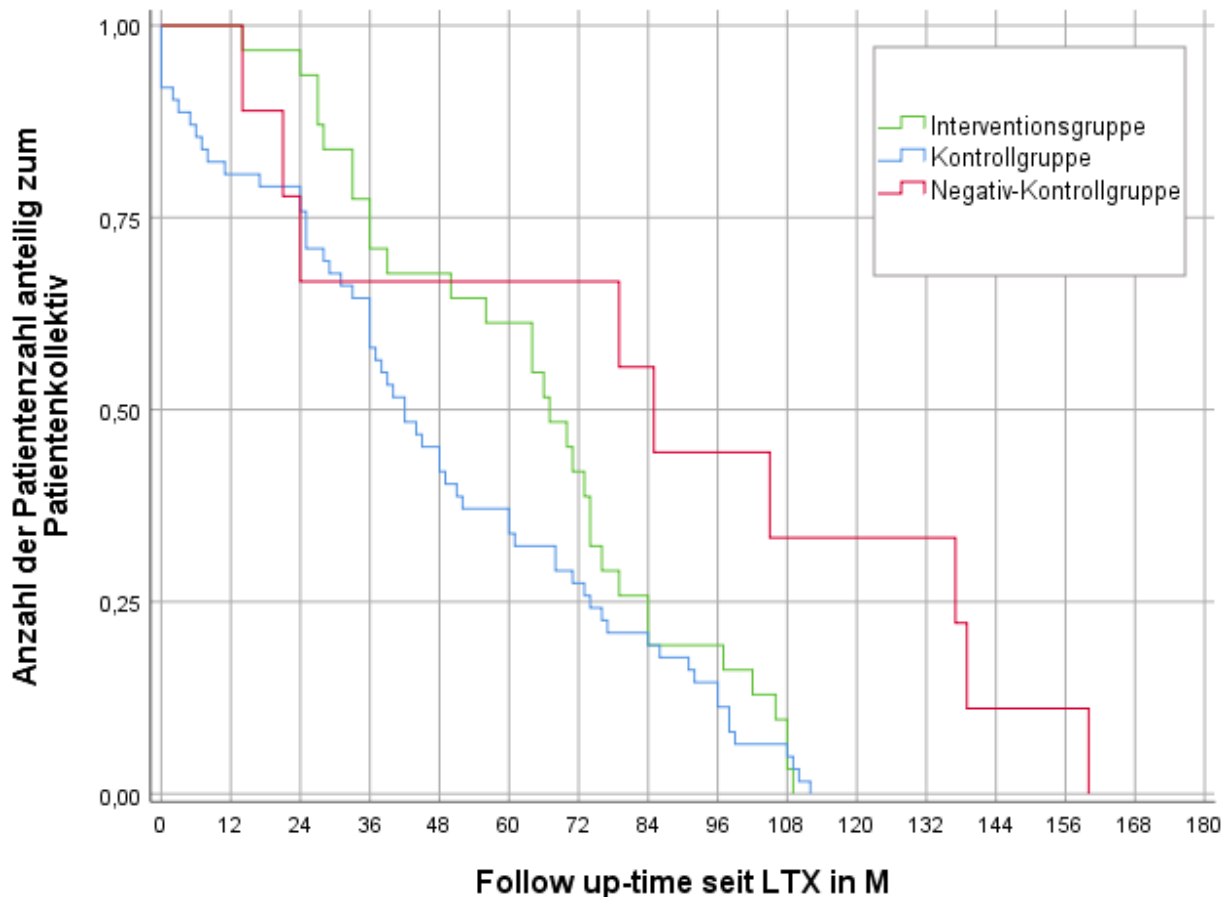
3.3.1. Follow-up Time im Vergleich

Die zeitliche Spanne des Follow-up nach der Lebertransplantation reichte innerhalb der Interventionsgruppe von minimal 14 M zu maximal 109 M (Median: 67 M; IQR: 36 – 82 M), in der Kontrollgruppe 0 – 112 M (Median: 42 M; IQR: 25 – 74 M) und in der Negativ-Kontrollgruppe 14 – 160 M (Median: 85 M; IQR: 24 – 137 M).

	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median	IQR
Interventionsgruppe	31	63,8	28,4	14	109	67	36 - 82
Kontrollgruppe	62	48,2	33,6	0	112	42	25 - 74
Negativ-Kontrollgruppe	9	84,9	55,4	14	160	85	24 - 137

Tabelle 5: Übersicht Follow-up Time in Monaten

In der nachfolgenden Abbildung wird dies noch einmal anschaulich.



LTX: Lebertransplantation, M: Monat

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve: Nachbeobachtungszeit

Für ein optimales Matching mit möglichst hoher Aussagekraft werden somit nachfolgend die Patienten- und Transplantatüberlebensraten für die Zeitpunkte 3, 5 und 7 Jahre nach LTX betrachtet.

Die Vergleichsanalysen der erhobenen Milzgröße und Laborparametern zwischen Interventions- und Kontrollgruppe erstrecken sich nachfolgend über ein Follow-up von bis zu vier Jahre.

3.3.2. Transplantatüberleben

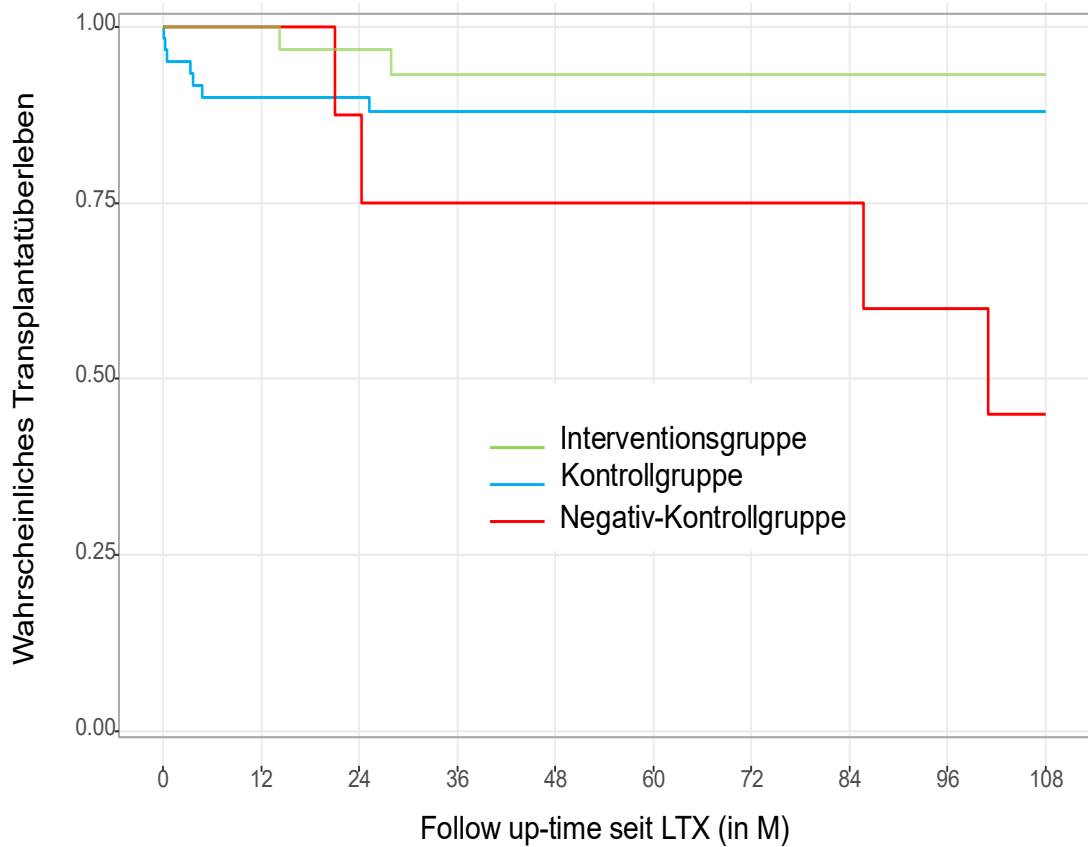
Das Transplantatüberleben nach sieben Jahren betrug innerhalb der Interventionsgruppe mit 29/31 Patient:innen 93 % (95 %-CI: 84 %, 100 %) und damit ähnlich gegenüber der Kontrollgruppe mit 55/62 Patient:innen, was 88 % (95 %-CI: 80 %, 97 %) entspricht ($p = 0,380$).

Für die Negativ-Kontrollgruppe dagegen wurde ein signifikant erniedrigtes Transplantatüberleben ermittelt ($p = 0,032$). Hier lag die Rate nach sieben Jahren bei 75 % (95 %-CI: 50 %, 100 %).

Detailliert betrachtet war in der Interventionsgruppe für zwei Patientinnen (6,5 %) eine Retransplantation notwendig (SSC, chronische Abstoßung des Auxiliärtransplantats). In der Kontrollgruppe mussten an fünf Patient:innen (8,1 %, 5/62) Retransplantationen vorgenommen werden, wovon die Ursachen bei chronischer Abstoßung, rezidivierende Cholangitiden und arteriellem Verschluss lagen. Zwei weitere Patienten verstarben noch vor der Möglichkeit einer Retransplantation an akutem Leberversagen.

Insgesamt vier Patienten (44,4 %) der Negativ-Kontrollgruppe erlitten ein Transplantatversagen, wovon ein Patient verstarb und die drei weiteren Patienten ein neues Transplantat erhielten.

Anhand der nachfolgende Kaplan-Meier-Kurve wird das Transplantatüberleben in Bezug auf entsprechende Follow-up Time deutlich.



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Kontrollgruppe	62(0)	50(6)	49(6)	39(7)	27(7)	22(7)	17(7)	12(7)	7(7)	4(7)
Negativ-Kontrollgruppe	9(0)	9(0)	7(1)	6(2)	6(2)	6(2)	6(2)	5(2)	4(3)	3(4)
Interventionsgruppe	31(0)	31(0)	29(1)	22(2)	21(2)	19(2)	13(2)	7(2)	6(2)	2(2)

Patientenanzahl zum monatlichen Zeitpunkt (kumulative Ereignisse)

LTX: Lebertransplantation, M: Monat

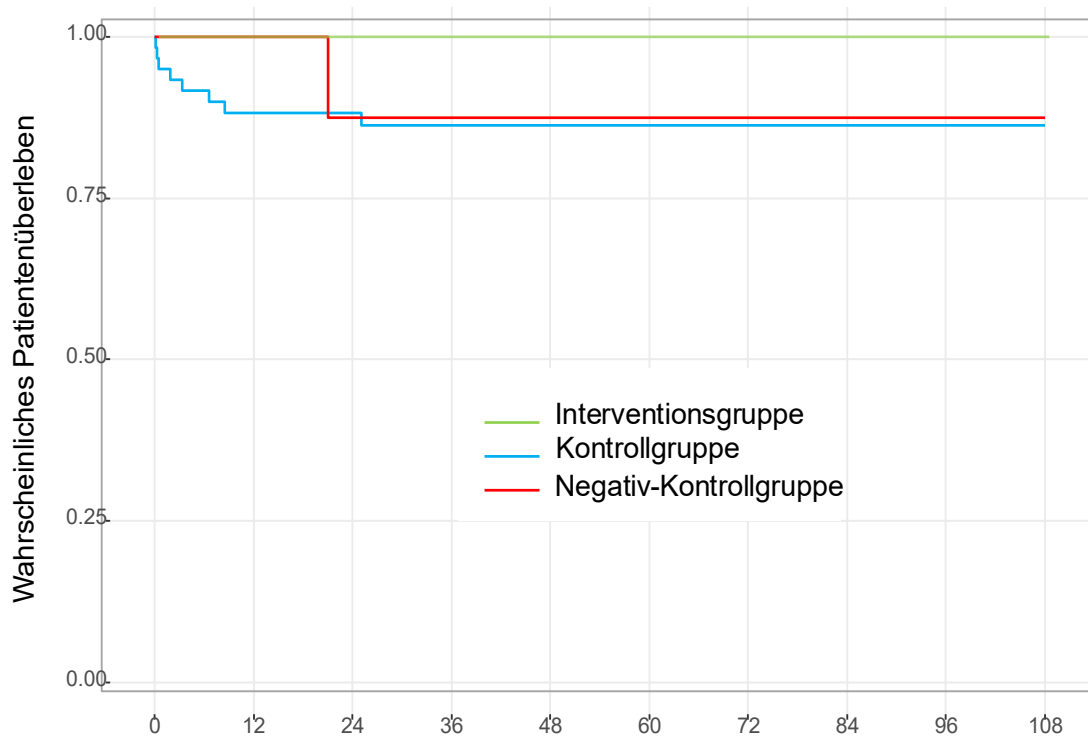
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve: Transplantatüberleben über Follow-up Time

3.3.3. Patientenüberleben

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von sieben Jahren überlebten alle Patient:innen aus der Interventionsgruppe (100 %, 95 %-CI: 100 %, 100 %). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich mit 86 % (95 %-CI: 78 %, 96 %) ein signifikanter Unterschied ($p = 0,034$). Das Patientenüberleben in der Negativ-Kontrollgruppe war mit 88 % (95 %-CI: 67 %, 100 %) geringer und verfehlte die statistische Signifikanz nur knapp ($p = 0,053$).

In der Kontrollgruppe verstarben acht Patient:innen, was einer Mortalität von 12,9 % entspricht. Zwei der erfassten Todesfälle wurden auf oben genanntes Transplantatversagen zurückgeführt. Weitere Ursachen waren PTLD (1/8), SIRS nach CMV-Infektion (2/8), kardiovaskuläre Komplikationen (3/8). Innerhalb der Negativ-Kontrollgruppe verstarb ein Patient (11,1 %) an chronischem Transplantatversagen infolge von Pfortaderthrombose und begleitender SSC.

Grafisch aufgearbeitet wurde dies in folgender Kaplan-Meier-Kurve.



	Follow up-time seit LTX (in M)									
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Kontrollgruppe	62(0)	50(7)	49(7)	39(8)	27(8)	22(8)	17(8)	12(8)	7(8)	4(8)
Negativ-Kontrollgruppe	9(0)	9(0)	7(1)	6(1)	6(1)	6(1)	6(1)	5(1)	4(1)	3(1)
Interventionsgruppe	31(0)	31(0)	29(0)	22(0)	21(0)	19(0)	13(0)	7(0)	6(0)	2(0)

Patientenanzahl zum monatlichen Zeitpunkt (kumulative Ereignisse)

LTX: Lebertransplantation, M: Monat

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: Patientenüberleben nach LTX über Follow-up Time

3.3.4. Komplikationen

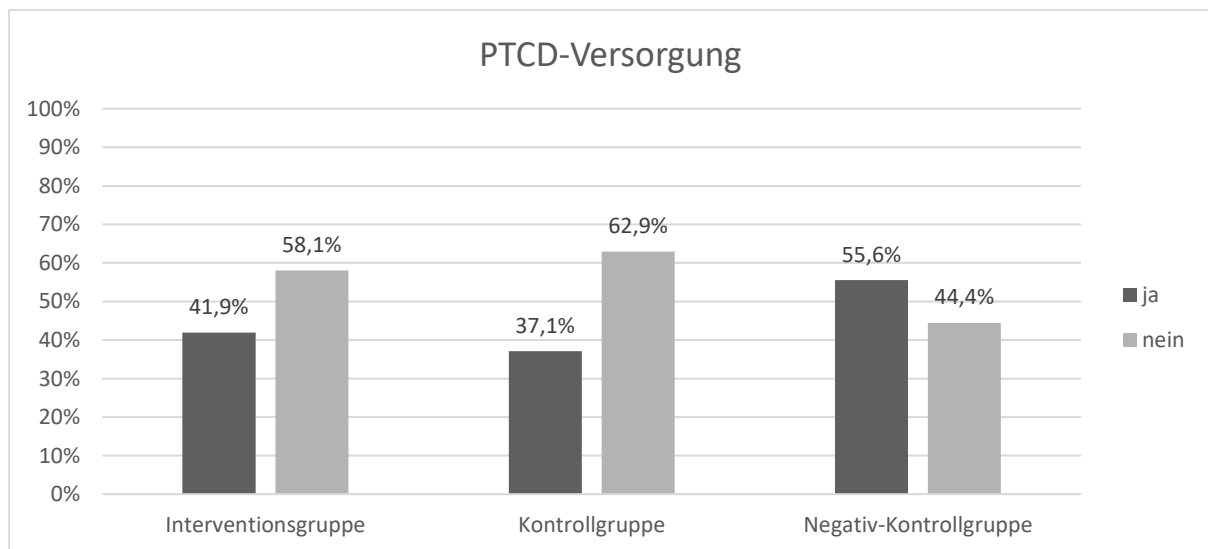
3.3.4.1. Postinterventionelle Komplikationen

In unserer Patientengruppe wurde bei nur einer Patientin (#6) eine Komplikation nach Stent-PTA beobachtet. Sonographisch zeigte sich eine Nachblutung, welche jedoch ohne Einsatz medikamentöser oder interventioneller Maßnahmen sistierte. Diese lässt sich so der Komplikationskategorie B zuordnen. Der Anteil an interventionsbezogenen Komplikationen betrug somit 3,1 % (n = 1).

3.3.4.2. Biliäre Komplikationen

Die als Koinzidenzfaktor betrachteten biliären Komplikationen traten im allgemeinen Gesamtkollektiv gehäuft auf. So musste bei 40,2 % (n = 41) der Patient:innen eine PTCD-Versorgung eingeleitet werden.

Bei der Interventionsgruppe betraf dies 41,9 % (n = 13) der Patient:innen. Mit einem Anteil von 37,1 % (n = 23) in der Kontrollgruppe lässt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachten (p = 0,652). Dies gilt ebenso für den Vergleich mit der Negativ-Kontrollgruppe (p = 0,470), bei denen 55,6 % (n = 5) der Patient:innen mit einer PTCD versorgt werden mussten.



PTCD: perkutane transhepatische Cholangiodrainage

Abbildung 15: Prozentualer Anteil der PTCD-Versorgung

3.3.5. Ösophagogastrale Varizen und gastrointestinale Blutung

Anhaltende portale Hypertension führten sowohl bei der Interventionsgruppe (n = 4) als auch bei der Negativ-Kontrollgruppe (n = 7) zu teils symptomatischen ösophagogastral Varizen. Innerhalb der Interventionsgruppe waren die Varizen nach der Stent-PTA spontan rückläufig (n = 1) oder traten nach endovaskulärem Coiling (n = 3), welches im Rahmen der Stent-PTA erfolgt war, nicht erneut auf.

Bei der Negativ-Kontrollgruppe dagegen konnte man diese bis zum Ende des Follow-up beobachten. Hier kam es bei einem Patienten trotz Varizensklerosierung zu einem Rezidiv und bei einem anderen Patienten bestanden die Varizen nach chirurgischer Pfortaderrekonstruktion fort. Außerdem entwickelten zwei Patient:innen im Verlauf eine gastrointestinale Blutung (GI-Blutung).

Bei einem Patienten blieb die Aktenlage diesbezüglich uneindeutig, weshalb dieser in der nachfolgenden Übersicht nicht aufgeführt wird.

In der Kontrollgruppe wurden weder Varizen noch gastrointestinale Blutung beschrieben.

	Anzahl	Ösophago- gastrale Varizen	GI- Blutung	Intervention	fortbestehende ösophago- gastrale Varizen zum Ende des Follow-up
Interventions- gruppe	31	4 (12,9 %)	0	3 (9,7 %) (endovaskuläres Coiling)	0
Kontrollgruppe	62	0	0	0	0
Negativ- Kontrollgruppe	8	7 (87,5 %)	2 (25%)	1 (12,5 %) (endoskopische Varizen- sklerosierung)	7 (87,5 %)

Tabelle 6: Übersicht ösophagogastraler Varizen und GI-Blutung

Die statistische Testung ergab damit einen signifikanten Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Negativ-Kontrollgruppe bezüglich des Auftretens von ösophagogastral Varizen zum Ende der Nachbeobachtungszeit (p = 0,000).

3.3.6. Milzgröße

Der Verlauf der Milzgröße wird im Folgenden ausschließlich im gruppenbezogenen Mittelwert der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe dargestellt. Sonographisch wurden im coronaren Längsschnitt Milzgrößen von durchschnittlich 8,5 - 10,0 cm ermittelt. Inwiefern ein Rückgang der Splenomegalie zu verzeichnen war, lässt sich nur in der Betrachtung der Einzelfälle feststellen, da das altersindividuelle Wachstum hier nicht berücksichtigt wurde.

Die nachfolgende Abbildung über die auf die Gruppenszahl erhobenen Mittelwerte der beiden betrachteten Kollektive lässt allerdings einen in etwa gleichen Verlauf beobachten. Dies bestätigt sich auch im Paarvergleich, bei denen zu entsprechenden Zeitpunkten in der Nachbeobachtung stets p-Werte $> 0,05$ ermittelt wurden und somit kein Unterschied von statistischer Signifikanz besteht. Die Ergebnisse der Einzelberechnungen und Testung sind der Tabelle 8a und b im Anhang zu entnehmen.

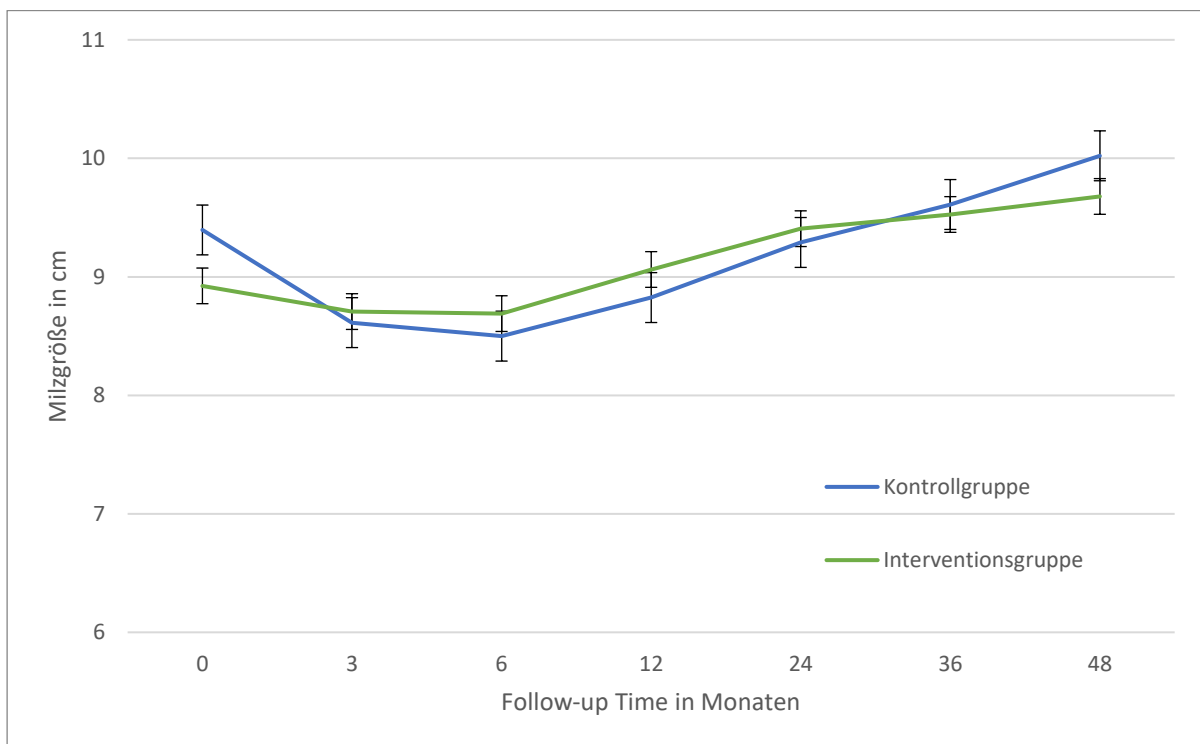


Abbildung 16: Verlaufsdiagramm Milzgröße während Follow-up Time im Vergleich IG und KG

3.3.7. Laborergebnisse im Vergleich Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe

3.3.7.1 Leukozyten

Anhand der Grafik lässt sich ein annähernd gleicher Kurvenverlauf der gemessenen Leukozytenzahl von 8,1 – 9,0 pro Nanoliter (nl) im posttransplantativen Verlauf beobachten. Die anhand der gruppenspezifischen Mittelwerte ermittelte Differenz zu den einzelnen Zeitpunkten lassen mit einem p-Wert > 0,05 keine Rückschlüsse auf einen statistisch signifikanten Unterschied zu.

Die genauen Zahlenwerte können den Tabellen 9a und 9b im Anhang entnommen werden. Die zweite Tabelle (9b) hierzu zeigt die Differenz der ermittelten Werte aus der Gegenüberstellung von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe.

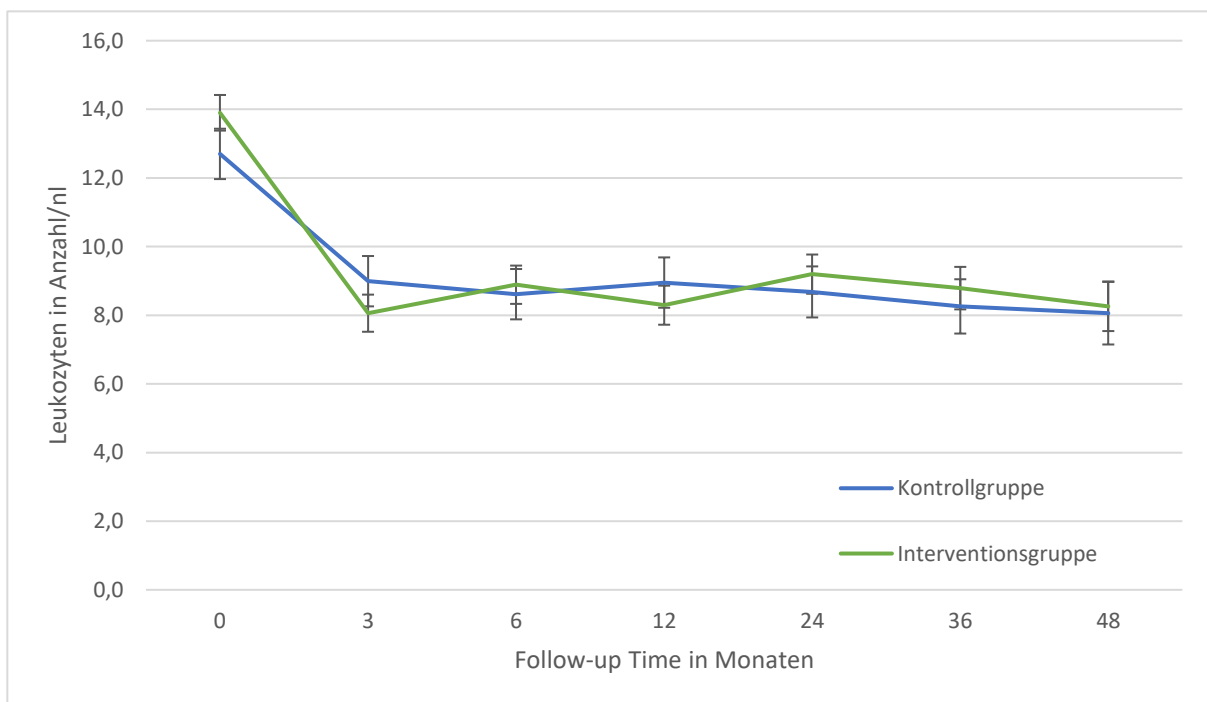


Abbildung 17: Verlaufsdigramm Leukozyten während Follow-up Time im Vergleich IG und KG

3.3.7.2 Hämoglobin

Für den Hämoglobinwert wurden die Mittelwerte zu den regelmäßigen Kontrollterminen auf nachfolgender Grafik aufgetragen.

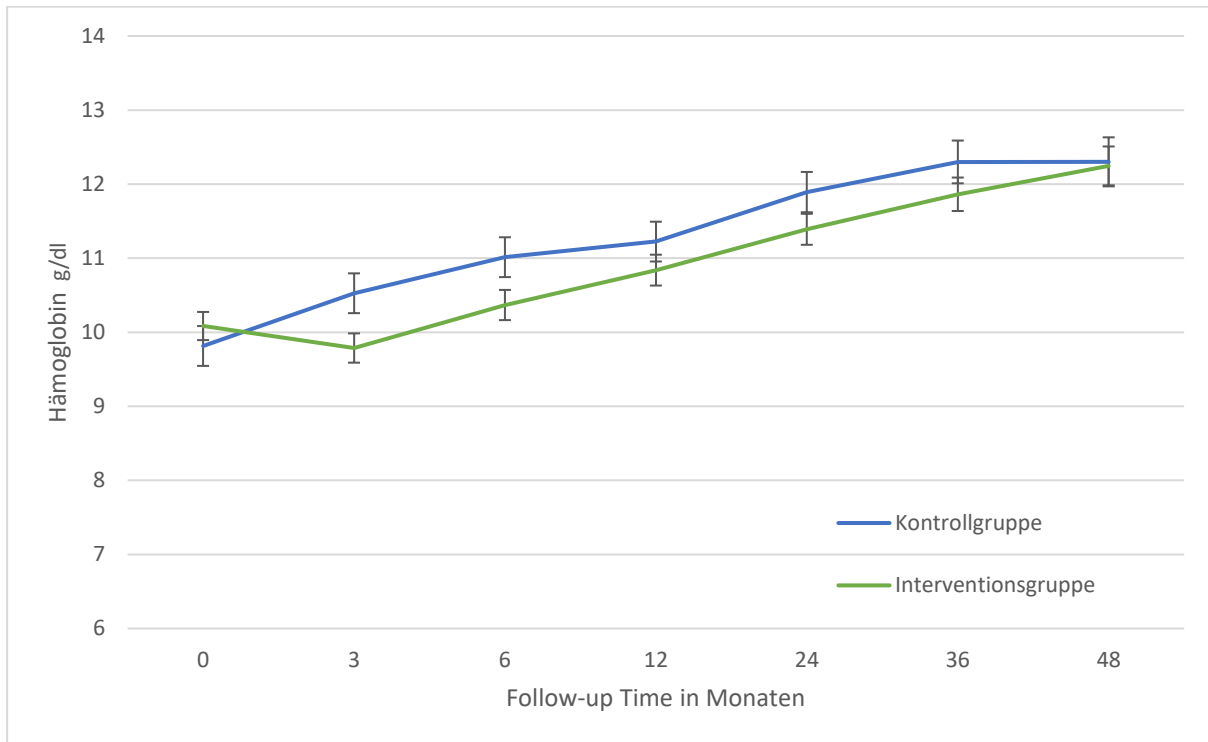


Abbildung 18: Verlaufsdiagramm Hämoglobin während Follow-up Time im Vergleich IG und KG

Die errechneten Mittelwerte weichen 3 Monate nach der Transplantation mit einer Differenz von 0,74 g/dl zwar signifikant auseinander ($p = 0,027$). Zu den danach folgenden Kontrollterminen näherten sich die Werte einander an und es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. Der ermittelte Differenzbetrag reicht von minimal 0,06 g/dl bis höchstens 0,65 g/dl. Damit erreicht keine der weiteren Testungen ein Signifikanzniveau $< 0,05$. Die einzelnen Werte können dem Anhang in Tabelle 10a und 10b entnommen werden.

3.3.7.3 Thrombozyten

Nach durchgeführter Lebertransplantation sank die Zahl der Thrombozyten im Mittel nicht unter 255 /nl und verhielt sich somit in beiden Gruppen im hausinternen Referenzbereich. Im nachfolgenden Kurvenverlauf sind Differenzbeträge von 2 - 57 /nl zu verzeichnen. Diese ergeben keinen signifikanten Unterschied mit p-Werten zwischen 0,109 - 0,923. (vgl. auch Tabelle 11a und 11b).

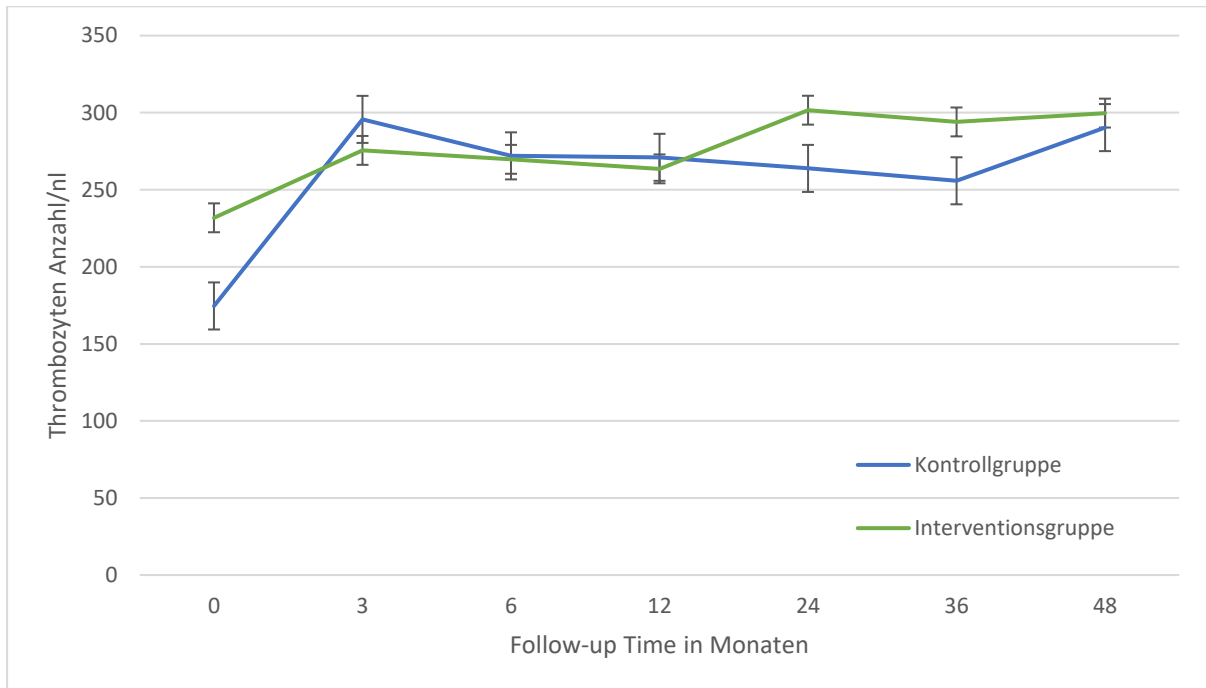
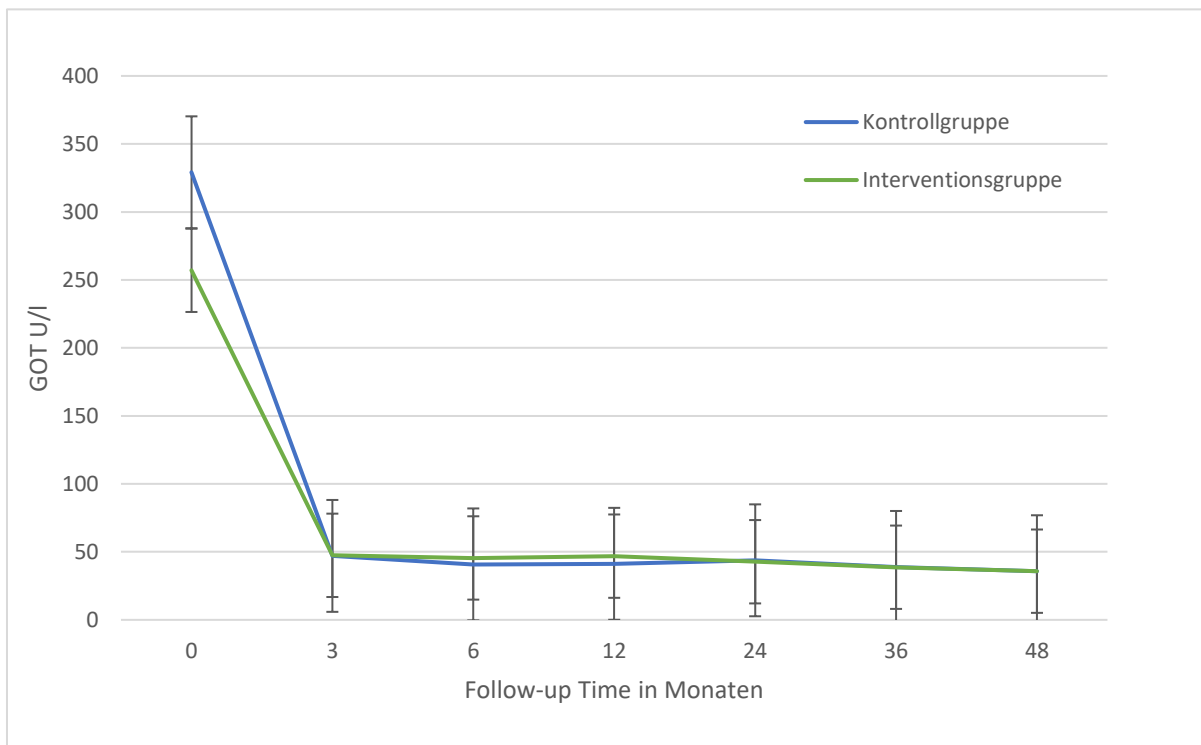


Abbildung 19: Verlaufsdiagramm Thrombozyten während Follow-up Time im Vergleich IG und KG

3.3.7.4 GOT und GPT

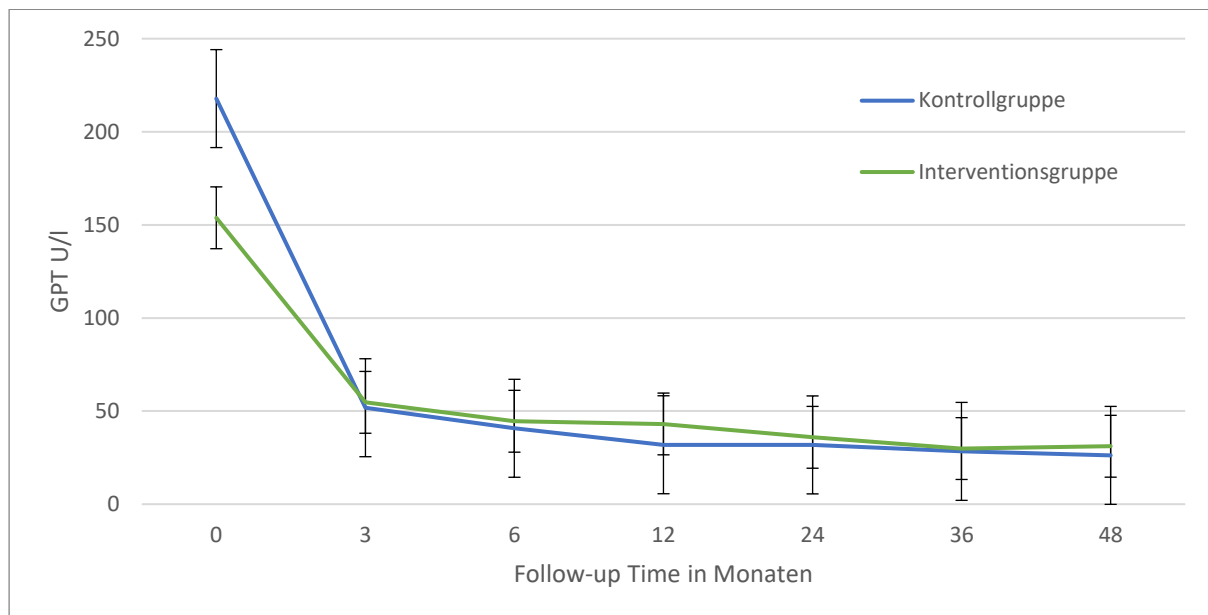
Sowohl für die GOT als auch für die GPT lässt sich ein annähernd gleicher Kurvenverlauf beobachten. Die jeweilige pathologische Transaminasenerhöhung zum Zeitpunkt der Lebertransplantation fällt bei beiden Gruppen unmittelbar bis zur 3-Monats-Kontrolle und hält sich über die weiteren Follow-up Zeitpunkte stabil niedrig. So reichen die Mittelwerte für die GOT in der Nachbeobachtung der beiden Gruppen von 35,8 U/l - 47,5 U/l. Vergleicht man die beiden Gruppen zueinander, ergibt sich zu allen Zeitpunkten ein $p > 0,05$ und damit kein statistisch signifikanter Unterschied.



GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Abbildung 20: Verlaufsdiagramm GOT während Follow-up Time im Vergleich IG und KG

Nachfolgend die Betrachtung der GPT mit nahezu gleichförmigem Kurvenverlauf. Die ermittelten p-Werte sind stets über dem Signifikanzniveau von $p > 0,05$, bei allgemeinen Mittelwerten zwischen 26,2 - 54,7 U/l.



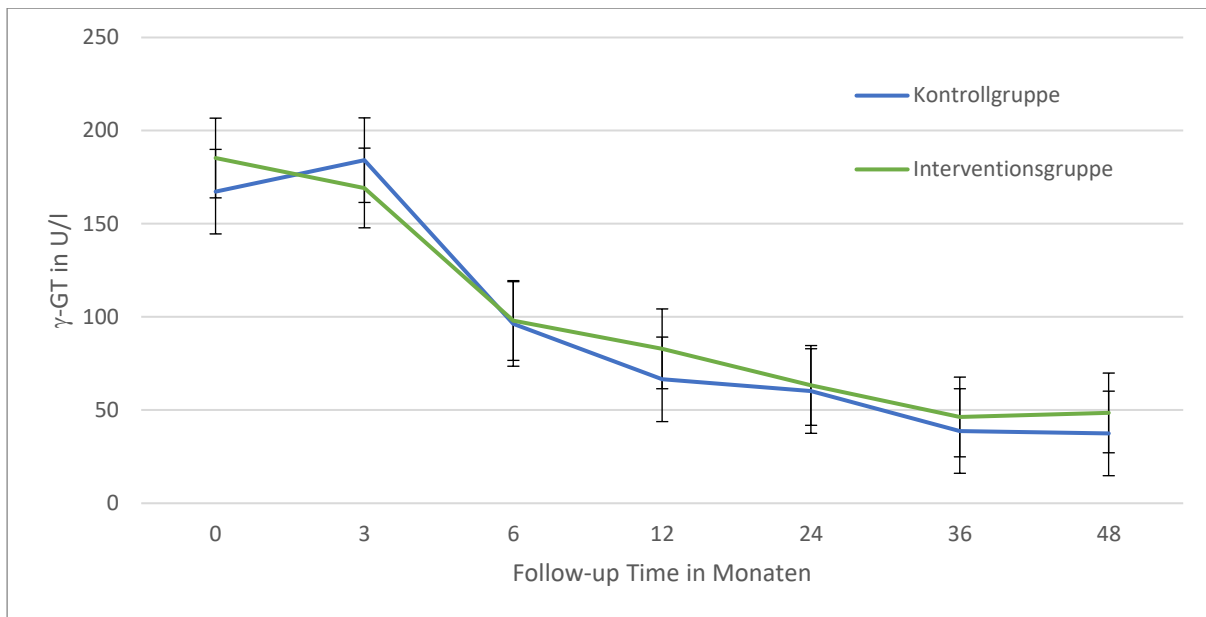
GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Abbildung 21: Verlaufsdiagramm GPT während Follow-up Time im Vergleich IG und KG

3.3.7.5 γ -GT und Bilirubin

Der Verlauf der beiden Cholestaseparameter γ -GT und Bilirubin wird in den nächsten beiden Grafiken dargestellt. Auch hier ist erkennbar, dass die Werte sich im zeitlichen Verlauf nach der Lebertransplantation im unteren Niveau annähern.

Die beiden Vergleichsgruppen unterscheiden sich in der γ -GT mit einer minimalen Differenz von 1,9 U/l und maximalen Differenz von 16,4 U/l. Eine statistische Signifikanz ergab sich hierbei mit entsprechenden p-Werten $> 0,05$ nicht.



γ -GT: Gamma-Glutamyltransferase

Abbildung 22: Verlaufsdiagramm γ -GT während Follow-up Time im Vergleich IG und KG

In der Betrachtung des Bilirubins gleichen sich die Verläufe zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf des Follow-up. Die Differenz zwischen den Mittelwerten reicht von 0,03 bis 0,32 mg/dl. Die Testung der beiden Gruppen ergab zu den entsprechenden Zeitpunkten keinen statistisch signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,692 - 0,975.

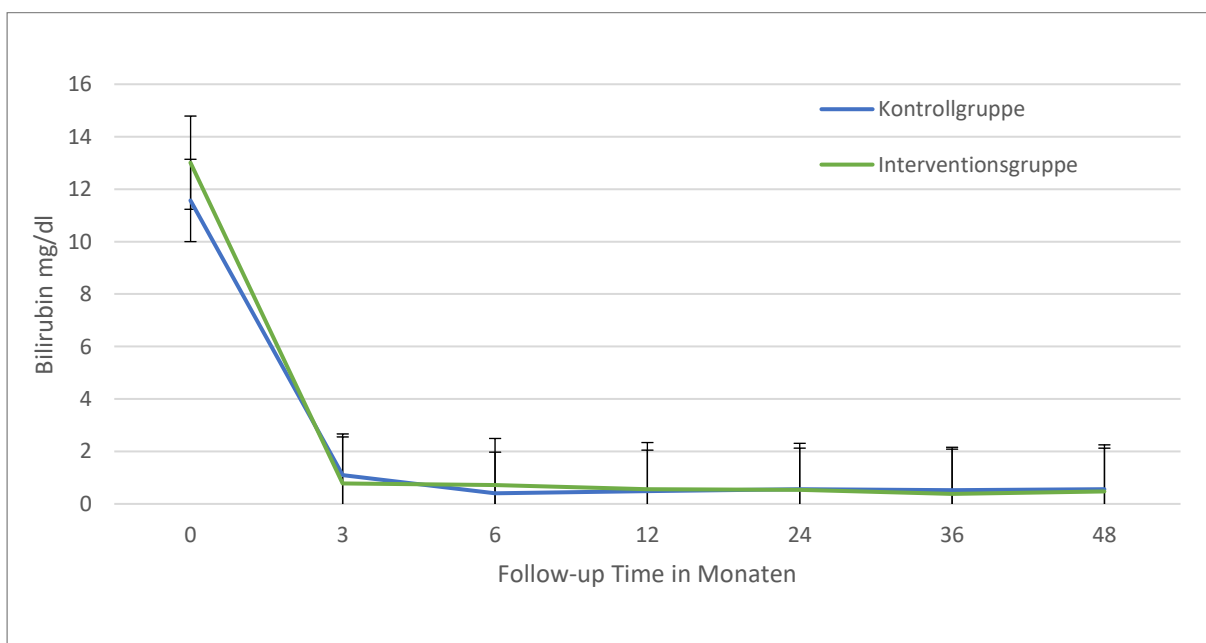


Abbildung 23: Verlaufsdiagramm Bilirubin während Follow-up Time im Vergleich IG und KG

4. Diskussion

Die endovaskuläre Therapie von Pfortaderstenosen mittels (Stent-) PTA nach pLTX ist ein anerkanntes Verfahren. In der vorliegenden Studie konnten sowohl der Therapieerfolg als auch die Sicherheit bestätigt und der Stellenwert der Methode durch den Vergleich mit Kontrollgruppen aufgezeigt werden.

Ein wichtiges Argument ist dabei die hohe technische Erfolgsrate, die in dieser Studie 87,5 % (n = 7/8) nach Ballonangioplastie und 100 % (n = 24/24) nach Stentinsertion betrug. Neben dieser hohen Erfolgsquote konnte zudem mit einer langfristigen Gefäßdurchgängigkeit bei 93,8 % (n = 30/32) der behandelten Patient:innen eine anhaltende Wirksamkeit verzeichnet werden.

Speziell für die Stent-PTA wird auch in der Literatur über technische Erfolgsraten von 100 % berichtet, während die Durchführung einer alleinigen Ballonangioplastie mit 69,5 % bedeutsam weniger Erfolge vorweist (37). Betrachtet man in dem Review von Sare et al. die langfristige Offenheitsrate innerhalb der Nachbeobachtungszeit, so ergibt sich beispielsweise für ein Follow-up von fünf Jahren eine Rate von 100 % nach Stent-PTA und nach primärer Ballondilatation von lediglich 69,7 % (37).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das geringe Komplikationsrisiko der radiologischen Intervention. In dieser Arbeit wurde bei nur einer Patientin eine spontan sistierende Nachblutung und somit einer Minor-Komplikation der Kategorie B nach SIR – Klassifikation beobachtet. Die Rate liegt damit bei 3,1 %. Dieses Ergebnis entspricht dem im Allgemeinen bekannt niedrigen Risiko, wie es auch in dem Review von Sare et al. berichtet wird. Dabei wurde für pädiatrische Patient:innen eine Rate von 0,8 % für Minor- und 3,1 % für Major-Komplikationen erfasst. Interessanterweise ergab sich für erwachsene Patient:innen ein geringfügig höheres Risiko mit 3,7 % für Minor- und 6,5 % Major-Komplikationen (37).

All diese Ergebnisse unterstreichen die Vorteile des endovaskulären Verfahrens, insbesondere hinsichtlich der geringeren Invasivität verglichen zu operativen Methoden und damit auch einer höheren Chance eines Transplantaterhalts (36, 47).

Mit Blick auf mögliche Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe wurde während des Follow-up eine nahezu identischer Verlauf beobachtet: in Bezug auf Morbidität, Transplantatfunktion und Patientenmortalität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Das Transplantatüberleben innerhalb der Interventionsgruppe betrug sowohl nach 60 Monaten als auch nach 84 Monaten 93 %, während das Patientenüberleben zum Ende des Follow-up bei 100 % lag. In der Kontrollgruppe blieb die Rate des Transplantatüberlebens nach 60 und nach 84 Monaten stabil bei 88% und die des Patientenüberlebens bei 86 %. Diese Ergebnisse sind mit den 5-Jahres-Überlebensraten, wie sie in anderen Outcome Studien ohne Unterscheidung auf Pfortaderkomplikationen ermittelt wurden, konsistent (48, 49, 50).

Auch die regelmäßig kontrollierten Laborparameter und Milzgrößen ergaben im Beobachtungszeitraum stabile Werte, ohne signifikante Abweichungen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In ihren Studien gehen Ng et al. mit 5 und 10 Jahren Follow-up nach pLTX ebenfalls auf den Verlauf der Leber- und Cholestaseparameter ein. Die Mittelwerte der Laborparameter GOT, GPT, γ GT und Bilirubin in der Interventionsgruppe sowie in der Kontrollgruppe weichen dabei im Vergleich zu den Patientenkollektiven von Ng et al. nicht wesentlich ab (48, 50).

Für die Interventionsgruppe lässt sich daher ableiten, dass das Auftreten einer Pfortaderstenose keinen negativen Effekt auf das gesamte Patientenoutcome hat, sofern eine frühzeitige und angemessene Behandlung mittels (Stent-) PTA erfolgt und ein Fortschreiten (bspw. in eine akute oder chronische Pfortaderthrombose) abgewendet werden kann.

Bleibt eine hochgradige Pfortaderstenose unbehandelt oder gelingt die Wiederherstellung des portalvenösen Flusses nicht, so kann dies die Entwicklung einer Pfortaderthrombose begünstigen und somit das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der lebertransplantierten Patient:innen erhöhen (21, 40).

Um dies zu verdeutlichen, erfolgte in dieser Arbeit die vergleichende Betrachtung der Interventionsgruppe mit der Negativ-Kontrollgruppe.

Innerhalb der Negativ-Kontrollgruppe (Patientengruppe mit nachgewiesener chronischer Pfortaderthrombose) entwickelten vier Patienten (44,4 %) ein Transplantatversagen, von denen drei einer erneuten Transplantation unterzogen wurden. Ein Patient verstarb, womit die Mortalitätsrate in dieser Gruppe bei 11,1 % lag. Innerhalb der Interventionsgruppe hingegen überlebten alle Patient:innen. Die zwei in der Interventionsgruppe durchgeführten Retransplantationen waren nicht im Zusammenhang mit der Pfortaderstenose indiziert.

Damit zeigte sich hinsichtlich des Transplantatüberlebens ein signifikanter Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Negativ-Kontrollgruppe. Bezogen auf das Patientenüberlebens ergab sich keine signifikante Abweichung.

Desweiteren wurde das Auftreten von ösophagogastralen Varizen als Zeichen der portalen Hypertension mitbeurteilt. Diese bestanden in der Negativ-Kontrollgruppe bei sieben Patient:innen (78,5 %) bis zum Ende des Follow-up fort. Innerhalb der Interventionsgruppe zeigten sich diese hingegen regredient, was als ein Aspekt des klinischen Erfolgs zu werten ist.

Bei Erstellung der Patientenkollektive und in der Vergleichsanalyse ergaben sich vereinzelte signifikante Unterschiede, welche nachfolgend noch in Bezug auf das Patientenoutcome einzuordnen sind.

Denn innerhalb der drei Vergleichsgruppen unterscheidet sich beispielsweise die Geschlechterverteilung signifikant. Zu diesem Thema erfolgten durch Pillay et al. bereits 1990 Untersuchungen, inwiefern das Patienten- und Spendergeschlecht bei pädiatrischer Lebertransplantation relevant ist. Dabei konnte, anders als bei adulten Patient:innen, ein Einfluss auf das Patientenoutcome ausgeschlossen werden (51).

Weitere Unterschiede ergaben sich bei der Gruppenzusammensetzung bezüglich des Patientengewichts sowie des Gewichts im Transplantat-Patienten-Verhältnis zum Zeitpunkt der Transplantation. Dabei besteht innerhalb der Interventionsgruppe ein signifikant geringeres Patientengewicht zu den Vergleichsgruppen und somit eine erhöhte Ratio zwischen Transplantat- und Empfängergewicht. Inwiefern dies einen Einfluss auf das Patientenoutcome hat, lässt sich anhand der erhobenen Daten nicht ableiten. Wie bereits einleitend erwähnt, gilt ein erniedrigtes Patientengewicht zum Transplantationszeitpunkt allerdings als Risikofaktor für die Entstehung einer Pfortaderstenose. Dieser Risikofaktor ist somit in der Interventionsgruppe, vor allem im Vergleich mit der Kontrollgruppe, erfüllt (21, 23, 52). Damit unterstreicht diese Beobachtung wiederum, dass für Patient:innen, bei denen ein erhöhtes Gewichtsverhältnis zwischen Transplantat und Körpergewicht vorliegt, eine engmaschigere Nachsorge in Bezug auf Pfortaderkomplikationen indiziert ist.

Ein weiterer Unterschied besteht in der Verteilung der Transplantationsindikationen innerhalb der Negativ-Kontrollgruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

Mögliche chronische Erkrankungen wie beispielsweise Stoffwechsel- oder Infektionserkrankungen sind dabei anteilig häufiger vertreten, sodass ein negativer Effekt auf das Patientenoutcome durch die Grunderkrankung nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Damit ist nun auch auf die Limitationen dieser Studie einzugehen, deren Ergebnisse möglicherweise durch Selektionsbias beeinflusst wurden. Dieser könnte bei der Zusammenstellung der Patientenkollektive durch Merkmale wie der Transplantationsindikation auftreten. In Kenntnis dieses potenziellen Bias wurden weitere mögliche Einflussfaktoren wie beispielsweise der Spendertyp, das Spendersegment und die Transplantatgröße bei der Zusammenstellung der Kollektive und in den Vergleichen entsprechend berücksichtigt.

Ein weiterer zu diskutierender Punkt ist, dass für den Grad der Pfortaderstenosierung bisher keine standardisierte Einteilung existiert, weder bei pädiatrischen noch bei adulten Patient:innen. In dieser Untersuchung wurde eine nominale Unterscheidung von mittel- und hochgradigen Stenosen verwendet, denen entsprechende Prozentgrade zugeordnet wurden. Dies erfolgte in Anlehnung an das Klassifikationssystem bei Carotisstenosen nach NASCET (46). Das Fehlen einer anerkannten Definition des Stenosierungsgrades erschwert die Vergleichbarkeit von Ballondilatation oder Stentinsertion als endovaskuläre Versorgungsmöglichkeiten. Eine derartige Unterscheidung wurde allerdings in anderen Studien zum Thema Pfortaderstenosierung bisher nicht berücksichtigt, was die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ebenfalls limitiert.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Eine prospektiv angelegte Studie wäre geeignet, die Auswahl der Kontrollgruppen und entsprechende Fragestellungen zu präzisieren und dadurch die Aussagekraft der Ergebnisse zu verbessern. Auch in Bezug auf die Pfortaderstenose nach pLTX und deren Graduierung wäre für die Indikationsstellung sowie der Wahl der endovaskulären Versorgung eine prospektive Studie sinnvoll.

Mit insgesamt 102 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen, wovon 31 Patient:innen die Interventionsgruppe bildeten, handelt es sich auf den ersten Blick um ein eher kleines Patientenkollektiv.

Jedoch belief sich die Größe der Patientenkollektive in anderen Publikationen, wie sie zum Beispiel im Review von Sare et al. analysiert wurden, auch nur auf vier bis 43 Patient:innen, wobei Erwachsene zum Teil mit erfasst waren (37). Demnach repräsentiert die Interventionsgruppe mit 31 Patient:innen (24 mit Stent, 7 mit Ballondilatation) wiederum eine hohe Fallzahl. Man berücksichtige auch, dass allein die Anzahl der in Deutschland jährlich durchgeführten Lebertransplantationen bei den 0- 15-Jährigen niedrig ist. So wurden in den Jahren 2012-2019 durchschnittlich 114 Leberspenden pro Jahr transplantiert (2). Auch wenn die Inzidenz zur Ausbildung einer Pfortaderstenose bei bis zu 23,3 % liegt, bleibt die jährliche Fallzahl sehr niedrig (23).

Als weitere Studienlimitation gilt der Nachbeobachtungszeitraum nach (Stent) - PTA von im Median 65 Monaten (5-108 M, Mittelwert: 57,8 M). Damit befinden sich alle Patient:innen nach endovaskulärer Intervention noch deutlich im Kindesalter. Hinsichtlich eines langfristigen Therapieerfolgs der (Stent-) PTA in Bezug auf Organfunktion, Morbidität und Mortalität existieren noch keine Daten zur Nachbeobachtung der Patient:innen bis ins Erwachsenenalter, so dass keine endgültigen Aussagen getroffen werden können. In anderen Langzeit-Studien, die bisher veröffentlichten wurden, wurden für die Follow-up Zeiträume überwiegend von einem Median von fünf bis zehn Jahren berichtet. Aber auch hier hatten die untersuchten pädiatrischen Patient:innen noch nicht das Erwachsenenalter erreicht (24, 33, 37, 44).

Denn hierzu sei abschließend noch folgender Aspekt erwähnt. Es gibt auch Bedenken gegenüber der portalvenösen Stentversorgung bei pädiatrischen Patient:innen, da es unsicher sei, ob der portalvenöse Fluss mit der physiologischen Organgrößenzunahme im Wachstum bis ins Erwachsenenalter durch den gesetzten Stentdurchmesser in der Pfortader ausreichen kann (33). Bereits seit den ersten erfolgreichen endovaskulären Behandlungen mittels Stent-PTA, wird in diversen Veröffentlichungen das als „fixierte Stenose“ bezeichnete Problem diskutiert (21, 24, 40). Zusätzlich wurde von Carnevale et al. angemerkt, dass ein Metallstent zu einer neointimalen Hyperplasie und darauffolgenden Ausbildung einer Stenose führen könnte (24). Weitere Einwände beziehen sich auf das bisher verwendete metallische Material, welches für erneute endovaskuläre Interventionen oder chirurgische Maßnahmen an entsprechender Lokalisation eine Einschränkung darstellt (24, 33, 40). Bisher finden sich allerdings noch keine Berichte über Komplikationen aufgrund der

durch Stentmaterial gesetzten, relativen Stenose der Pfortader. Darüber, inwiefern die in dieser Studiengruppe gesetzten Lumendurchmesser von 6 bis 7 mm einen ausreichenden Pfortaderfluss im Erwachsenenalter ermöglichen, ließen sich Aussagen erst nach weiteren Studien mit einer deutlich längeren Nachbeobachtungszeit treffen. Allerdings wurden in den Interventionen in dieser Arbeit ausschließlich selbstexpandierbare, überdimensionierte Stents platziert, um eine Nachdilatation und somit ein „Wachsen“ des Stentdurchmessers zu ermöglichen.

Für geeignete Aussagen über Sicherheit und anhaltende Wirksamkeit der Stent-PTA sind gerade deshalb noch größere Langzeitstudien notwendig. Dabei sollte außerdem ein nahtloser Übergang der Weiterbehandlung und Nachsorge im Erwachsenenalter gewährleistet werden.

5. Zusammenfassung

Die endovaskuläre Versorgung mittels (Stent-) PTA ist ein anerkanntes Verfahren zur Behandlung von Stenosen der Pfortader nach pLTX. Im Zeitraum von 2010 bis 2018 wurden am Zentrum für pädiatrisch-interventionelle Radiologie des UKR 31 Patient:innen unter 75 LM aufgrund Pfortaderstenosen nach Lebertransplantation mittels (Stent-) PTA behandelt.

Die vorliegende Arbeit untersucht mittels Gegenüberstellung zweier weiterer Patientenkollektive, ob und inwiefern sich das Patientenoutcome im Nachbeobachtungszeitraum von 50,5 Monaten im Median und höchstens 160 Monaten nach pLTX unterscheidet.

Verglichen mit den Patient:innen der ersten Kontrollgruppe (n = 62), die nach Lebertransplantation keine Pfortaderstenosen ausbildeten, zeigte die mittels (Stent-) PTA behandelte Interventionsgruppe ein vergleichbar gutes Patientenoutcome. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Patienten- und Transplantatüberleben sowie Morbidität nachgewiesen werden.

Ergänzend wurde der posttransplantative Verlauf einer weiteren Patientengruppe mit Pfortaderthrombose (Negativ-Kontrollgruppe: n = 9) untersucht. In diesem Kollektiv lag die Morbidität einschließlich Transplantatversagen bei 44,4 % (n = 4/9) und die Letalität bei 11,1 % (n = 1/9). Somit ergab sich ein signifikanter Unterschied zur Interventionsgruppe (Retransplantationen n = 2/31, 6,5 %; Letalität n = 0/31, 0 %).

Das Verfahren der an insgesamt 32 Patient:innen (n (IG) = 31, n (NKG) = 1) durchgeführten (Stent-) PTAs zeigte sich mit nur einer Minor-Komplikation (3,1 %) als sicher. Die technische Erfolgsrate bei Angioplastie mit Ballondilatation betrug 87,5 % (n = 7/8), mit Stenteinlage 100 % (n = 24/24). Die über den Beobachtungszeitraum persistierende Offenheitsrate lag bei 93,8 % (n = 30/32).

Zusammenfassend lässt sich über den Beobachtungszeitraum eine hohe technische Erfolgsquote mit niedriger Komplikationsrate feststellen. Auch das Risiko eines Transplantatversagens und der Patientenmortalität ließ sich nach erfolgreicher Behandlung entsprechend senken und ist gleichzusetzen mit dem von lebertransplantierten Kindern ohne Auftreten einer Pfortaderstenose.

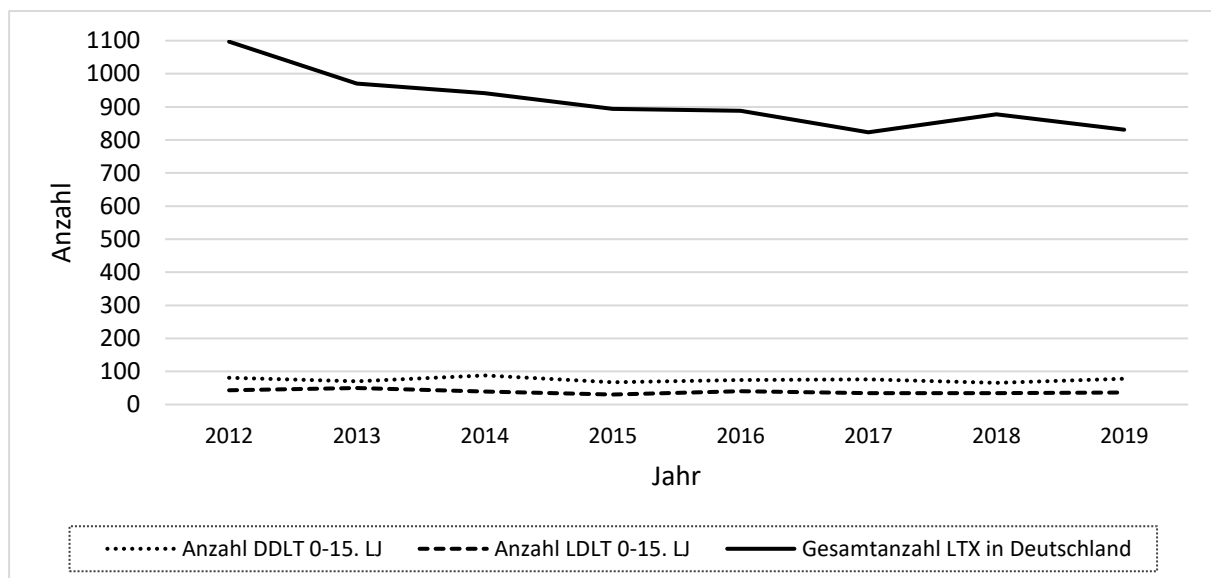
6. Anhänge

6.1. Übersicht über Transplantationsstatistik der DSO 2012-2019

Jahr	Gesamtanzahl aller LTX	Gesamtanzahl DDLT	Anteil DDLT pLTX	Anzahl DDLT pLTX	Gesamtanzahl LDLT	Anteil LDLT pLTX	Anzahl LDLT pLTX	Gesamt pLTX	Anteil pLTX
2012	1097	1017	8 %	81	80	54 %	43	125	11 %
2013	970	884	8 %	71	86	58 %	50	121	12 %
2014	941	879	10 %	88	62	63 %	39	127	13 %
2015	894	846	8 %	68	48	63 %	30	98	11 %
2016	888	826	9 %	74	62	65 %	40	115	13 %
2017	823	760	10 %	76	63	54 %	34	110	13 %
2018	877	820	8 %	66	57	60 %	34	100	11 %
2019	831	776	10 %	78	55	67 %	37	114	14 %

LTX: Lebertransplantation, pLTX: pädiatrische Lebertransplantation (0-15-Jährige), DDLT: deceased donor liver transplantation, LDLT: living donor liver transplantation

Tabelle 7: Übersicht der von 2012 bis 2019 deutschlandweit durchgeführten Lebertransplantationen (Gesamtzahl, DDLT, LDLT): Gesamt, Anzahl und prozentualer Anteil der pädiatrischen Lebertransplantationen (0 - 15 - Jährige) an Gesamtanzahl; Daten entnommen des Tätigkeitsberichts 2019 der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (2)



DDLT: deceased donor liver transplantation, LDLT: living donor liver transplantation, LJ: Lebensjahr, LTX: Lebertransplantation

Abbildung 24: Übersichtsgrafik zu Tabelle 7: Gesamtanzahl der zwischen 2012-2019 deutschlandweit durchgeführten LTX, Anzahl pLTX (0 - 15 - Jährige) (DDLT, LDLT)

6.2. Follow-up Daten zum Gruppenvergleich: Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

Milzgröße								
Follow-up nach LTX in M	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI		Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI	
0	8,9	0,4	8,3	9,6	9,4	0,2	8,9	9,9
3	8,7	0,4	8,0	9,4	8,6	0,3	8,1	9,1
6	8,7	0,4	8,0	9,4	8,5	0,3	7,8	9,0
12	9,1	0,4	8,4	9,8	8,8	0,3	8,3	9,3
24	9,4	0,4	8,7	10,1	9,3	0,3	8,8	9,8
36	9,5	0,4	8,8	10,2	9,6	0,3	9,0	10,2
48	9,8	0,4	8,9	10,4	10,0	0,3	9,4	10,6

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 8a: Milzgröße (cm): Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Milzgröße				
Follow-up nach LTX in M	Geschätzte Differenz	95 %-CI		p-value
0	0,5	-0,4	1,3	0,276
3	-0,1	-0,9	0,8	0,830
6	-0,2	-1,0	0,7	0,665
12	-0,2	-1,1	0,6	0,591
24	-0,1	-1,0	0,8	0,795
36	0,1	-0,8	1,0	0,856
48	0,3	-0,6	1,3	0,495

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 8b: Milzgröße (cm): Gruppenvergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

Leukozyten								
Follow-up nach LTX in M	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI		Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI	
0	13,9	0,7	12,5	15,3	12,7	0,5	11,7	13,7
3	8,1	0,7	6,6	9,5	9,0	0,5	7,9	10,1
6	8,9	0,7	7,5	10,3	8,6	0,6	7,5	9,7
12	8,3	0,7	6,9	9,7	8,9	0,6	7,8	10,1
24	9,2	0,7	7,7	10,7	8,7	0,6	7,6	9,8
36	8,8	0,8	7,2	10,3	8,3	0,6	7,0	9,5
48	8,3	0,9	6,5	10,0	8,1	0,7	6,6	9,5

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 9a: Leukozyten (Anzahl/nl): Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Leukozyten				
Follow-up nach LTX in M	Geschätzte Differenz	95 %-CI		p-value
0	-1,2	-3,0	0,6	0,183
3	0,9	-0,9	2,7	0,307
6	-0,3	-2,1	1,5	0,766
12	0,7	-1,2	2,9	0,478
24	-0,5	-2,4	1,3	0,581
36	-0,5	-2,5	1,4	0,596
48	-0,2	-2,5	2,1	0,862

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 9b: Leukozyten (Anzahl/nl): Gruppenvergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

Hämoglobin								
Follow-up nach LTX in M	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI		Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI	
0	10,1	0,3	9,6	10,6	9,8	0,2	9,4	10,9
3	9,8	0,3	9,3	10,3	10,5	0,2	10,1	10,9
6	10,4	0,3	9,8	10,9	11,0	0,2	10,6	11,4
12	10,8	0,3	10,3	11,4	11,2	0,2	10,8	11,6
24	11,4	0,3	10,8	11,9	11,9	0,2	11,5	12,3
36	11,9	0,3	11,3	12,4	12,3	0,2	11,9	12,7
48	12,2	0,3	11,6	12,9	12,3	0,3	11,8	12,8

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 10a: Hämoglobin (g/dl): Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Hämoglobin				
Follow-up nach LTX in M	Geschätzte Differenz	95 %-CI		p-value
0	-0,3	-0,9	0,4	0,414
3	0,7	0,09	1,4	0,027
6	0,6	-0,02	1,3	0,056
12	0,4	-0,3	1,1	0,258
24	0,5	-0,2	1,2	0,144
36	0,4	-0,3	1,2	0,234
48	0,1	-0,8	0,9	0,897

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 10b: Hämoglobin (g/dl): Gruppenvergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

Thrombozyten								
	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
Follow-up nach LTX in M	Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI		Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI	
0	232	18,5	196	268	175	13,1	149	200
3	276	18,5	239	312	296	13,5	269	322
6	279	18,6	233	306	272	13,9	245	299
12	264	18,5	227	300	271	14,2	243	299
24	302	18,7	265	338	264	14,3	236	292
36	294	19,7	255	333	256	15,3	226	286
48	300	22,2	256	343	290	17,6	256	325

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 11a: Thrombozyten (Anzahl/nl): Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Thrombozyten				
Follow-up nach LTX in M	Geschätzte Differenz	95 %-CI		p-value
0	-57	-102	-13	0,012
3	20	-25	65	0,379
6	2	-43	48	0,923
12	7	-38	53	0,748
24	-38	-84	8	0,109
36	-38	-87	11	0,126
48	-9	-65	46	0,740

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 11b: Thrombozyten (Anzahl/nl): Gruppenvergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

GOT								
	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
Follow-up nach LTX in M	Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI		Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI	
0	257,1	29,8	198,5	315,6	329,1	21,8	286,3	372,0
3	47,5	29,3	-10,2	105,1	47,0	21,8	4,1	89,9
6	45,5	29,3	-12,1	103,1	40,8	22,4	-3,3	84,9
12	46,9	29,8	-11,7	105,4	41,2	22,9	-3,7	86,1
24	42,7	30,9	-17,9	103,4	43,8	22,9	-1,1	88,7
36	38,7	32,0	-24,2	101,6	38,9	25,8	-11,8	89,6
48	35,8	37,5	-37,8	109,4	35,8	29,8	-22,8	94,3

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 12a: GOT (U/l): Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

GOT				
Follow-up nach LTX in M	Geschätzte Differenz	95 %-CI		p-value
0	72,1	-0,5	144,7	0,052
3	-0,4	-72,2	71,4	0,991
6	-4,7	-77,3	67,8	0,898
12	-5,6	-79,5	68,2	0,881
24	1,1	-74,4	76,5	0,978
36	0,2	-80,6	81,4	0,996
48	-0,04	-94,1	94,0	0,999

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 12b: GOT (U/I): Gruppenvergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

GPT								
Follow-up nach LTX in M	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
	Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI		Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI	
0	153,8	19,5	115,4	192,2	217,8	14,0	190,2	245,4
3	54,7	19,5	16,3	93,1	51,8	14,7	23,0	80,6
6	44,5	19,5	6,2	83,0	40,8	15,8	11,2	70,4
12	43,1	19,5	4,7	81,5	31,9	15,4	1,7	62,1
24	35,9	19,9	-3,1	74,9	31,8	15,4	1,6	62,5
36	29,9	21,3	-12,0	71,7	28,4	16,8	-4,5	61,9
48	31,1	24,9	-17,8	80,0	26,2	19,8	-12,7	65,1

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 13a: GPT (U/I): Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

GPT				
Follow-up nach LTX in M	Geschätzte Differenz	95 %-CI		p-value
0	64,0	16,8	111,3	0,008
3	-2,9	-50,9	45,1	0,905
6	-3,8	-52,2	44,7	0,879
12	-11,2	-60,0	37,7	0,653
24	-4,1	-53,4	45,2	0,870
36	-1,5	-54,8	51,7	0,956
48	-4,9	-67,4	57,6	0,878

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 13b: GPT (U/I): Gruppenvergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

γ-GT								
	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
Follow-up nach LTX in M	Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI		Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI	
0	185,3	35,1	116,4	254,2	167,2	25,6	117,0	217,4
3	169,2	35,1	100,3	238,1	184,1	26,0	133,1	235,2
6	98,7	35,5	28,3	168,0	96,2	26,9	43,3	149,2
12	82,9	35,5	13,0	152,7	66,5	27,3	12,9	120,1
24	63,2	35,6	-6,7	133,2	60,2	27,3	6,5	113,9
36	46,3	38,0	-28,4	121,0	38,8	29,8	-19,8	97,4
48	48,5	44,1	-38,1	135,1	37,5	35,0	-31,3	106,2

γ-GT: Gamma-Glutamyltransferase, LTX: Lebertransplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 14a: γ-GT (U/l): Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

γ-GT				
Follow-up nach LTX in M	Geschätzte Differenz	95 %-CI		p-value
0	-18,1	-103,3	67,2	0,677
3	14,9	-70,8	100,7	0,733
6	-1,9	-89,5	85,8	0,967
12	-16,4	-104,4	71,7	0,715
24	-3,0	-91,2	85,2	0,947
36	-7,5	-102,4	87,4	0,876
48	-11,0	-121,6	99,6	0,845

γ-GT: Gamma-Glutamyltransferase, LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 14b: γ-GT(U/l): Gruppenvergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

Bilirubin								
	Interventionsgruppe				Kontrollgruppe			
Follow-up nach LTX in M	Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI		Geschätzter Mittelwert	Standardfehler	95 %-CI	
0	13,0	0,7	11,7	14,3	11,6	0,5	10,7	12,5
3	0,8	0,7	-0,5	2,1	1,1	0,5	0,1	2,0
6	0,7	0,7	-0,6	2,0	0,4	0,5	-0,6	1,6
12	0,6	0,7	-0,7	1,9	0,5	0,5	-0,5	1,5
24	0,5	0,7	-0,8	1,8	0,6	0,5	-0,4	1,6
36	0,4	0,7	-1,0	1,8	0,5	0,6	-0,6	1,6
48	0,5	0,8	-1,2	2,1	0,6	0,7	-0,7	1,9

LTX: Lebertansplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 15a: Bilirubin (mg/dl): Mittelwerte Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Bilirubin				
Follow-up nach LTX in M	Geschätzte Differenz	95 %-CI		p-value
0	-1,4	-3,0	0,1	0,072
3	0,3	-1,3	1,9	0,692
6	-0,3	-1,9	1,3	0,703
12	-0,1	-1,7	1,6	0,924
24	0,03	-1,6	1,7	0,975
36	0,1	-1,7	1,9	0,880
48	0,1	-2,0	2,2	0,938

LTX: Lebertransplantation, M: Monat, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 15b: Bilirubin (mg/dl): Gruppenvergleich Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe

6.3. Literatur

1. Waage P, Blume B. Deutsche Stiftung Organtransplantation -Jahresbericht 2019: Organspende und Transplantation in Deutschland 2019. Frankfurt/Main; 2020.
2. Wadewitz J, Rahmel A. Lebertransplantation 2019 - Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2019. Frankfurt/Main; 2020 [zuletzt überprüft: 24.01.2026]. Verfügbar unter: <https://www.dso.de/BerichteTransplantationszentren/Grafiken%20D%202019%20Leber.pdf>.
3. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014; 60(1):362–98. doi: 10.1002/hep.27191.
4. Walter J, Burdelski M, Bröring DC. Chances and risks in living donor liver transplantation. *Dtsch Arztebl Int.* 2008 Feb;105(6):101-7. doi: 10.3238/arztebl.2008.0101. Epub 2008 Feb 8. PMID: 19633759; PMCID: PMC2696717.
5. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of liver transplantation. *Hepatology.* 1982 Sep-Oct;2(5):614-36. doi: 10.1002/hep.1840020516. PMID: 6749635; PMCID: PMC2972731.
6. Messmer K. Prof. Dr. Rudolf Pichlmayr: 1932-1997 . *European Surgical Research* 1998; (30):77–8.
7. R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis, et al. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) - Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Arch Surg* 1988; 1988(373):127–30.
8. Melter M, Vermehren J, Grothues D, Knoppke B. Pädiatrische Lebertransplantation. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2012; 160(4):343–57. doi: 10.1007/s00112-011-2561-9.
9. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant* 2013; 13(7):1830–9. doi: 10.1111/ajt.12276.
10. Horvat N, Marcelino ASZ. Pediatric Liver Transplant: Techniques and Complications. *Radiographics* 2017; 37(6):1612–31. doi: 10.1148/rg.2017170022.
11. Yazigi NA. Long term outcomes after pediatric liver transplantation. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013; 16(4):207–18. doi: 10.5223/pghn.2013.16.4.207.
12. Kelly DA, Bucuvalas JC, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19(8):798–825. doi: 10.1002/lt.23697.
13. Ovchinsky N, Moreira RK. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol* 2012; 19(4):250–62. doi: 10.1097/PAP.0b013e31825c6a20.
14. Heffron TG, Pillen T. Biliary complications after pediatric liver transplantation revisited. *Transplant Proc* 2003; 35(4):1461–2. doi: 10.1016/S0041-1345(03)00463-9.

15. Rodriguez-Davalos MI, Arvelakis A, et al. Segmental grafts in adult and pediatric liver transplantation: improving outcomes by minimizing vascular complications. *JAMA Surgery* 2014; 149(1):63–70. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3384.
16. Khalaf H. Vascular complications after deceased and living donor liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2010; 42(3):865–70. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.02.037.
17. Shehata MR, Yagi S, et al. Pediatric liver transplantation using reduced and hyper-reduced left lateral segment grafts: a 10-year single-center experience. *Am J Transplant* 2012; 12(12):3406–13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04268.x.
18. Huang TL, Chen TY, Tsang LL, Ou HY, Yu CY, Wang CC et al. Hemodynamics of portal venous stenosis before and after treatment in pediatric liver transplantation: evaluation with Doppler ultrasound. *Transplant Proc* 2012; 44(2):481–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.047.
19. Buell JF, Funaki B, et al. Long-term venous complications after full-size and segmental pediatric liver transplantation. *Ann Surg* 2002; 236(5):658–66. doi: 10.1097/00000658-200211000-00017.
20. Piardi T, Lhuire M, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol* 2016; 8(1):36–57. doi: 10.4254/wjh.v8.i1.36.
21. Ueda M, Oike F, Kasahara M, et al. Portal vein complications in pediatric living donor liver transplantation using left-side grafts. *Am J Transplant* 2008; 8(10):2097–105. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02360.x.
22. Heffron TG, Pillen T. Incidence, impact, and treatment of portal and hepatic venous complications following pediatric liver transplantation: a single-center 12 year experience. *Pediatr Transplant* 2010; 14(6):722–9. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01259.x.
23. Yamamoto H, Khorsandi SE. Outcomes of Liver Transplantation in Small Infants. *Liver Transpl* 2019; 25(10):1561–70. doi: 10.1002/lt.25619.
24. Carnevale FC, Machado AdT, et al. Long-term results of the percutaneous transhepatic venoplasty of portal vein stenoses after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2011; 15(5):476–81. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01481.x.
25. Nacoti M, Ruggeri GM, et al. Thrombosis prophylaxis in pediatric liver transplantation: A systematic review. *World J Hepatol* 2018; 10(10):752–60. doi: 10.4254/wjh.v10.i10.752.
26. Duffy JP, Hong JC, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208(5):896-903; discussion 903-5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032.
27. Waits SA, Wojcik BM, et al. Portal vein thrombosis and outcomes for pediatric liver transplant candidates and recipients in the United States. *Liver Transpl* 2011; 17(9):1066–72. doi: 10.1002/lt.22371.
28. DeLeve LD, Valla D-C, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49(5):1729–64. doi: 10.1002/hep.22772.
29. Saad WEA. Portal interventions in liver transplant recipients. *Semin Intervent Radiol* 2012; 29(2):99–104. doi: 10.1055/s-0032-1312570.

30. Alvarez F, et al. Portal vein complications after pediatric liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14(3):270–4. doi: 10.1007/s11894-012-0257-5.
31. Wei B-J, Zhai R-Y, et al. Percutaneous portal venoplasty and stenting for anastomotic stenosis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15(15):1880–5. doi: 10.3748/wjg.15.1880.
32. Tamsel S, Demirpolat G, et al. Vascular complications after liver transplantation: evaluation with Doppler US. *Abdom Imaging* 2007; 32(3):339–47. doi: 10.1007/s00261-006-9041-z.
33. Shim DJ, Ko G-Y, et al. Long-Term Outcome of Portal Vein Stent Placement in Pediatric Liver Transplant Recipients: A Comparison with Balloon Angioplasty. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29(6):800–8. doi: 10.1016/j.jvir.2017.11.019.
34. Chen C-L, Cheng Y-F, et al. Living donor liver transplantation: the Asian perspective [Section 8: Management of portal venous complications in pediatric living donor transplantation]. *Transplantation* 2014; 97 Suppl 8:S3. doi: 10.1097/TP.000000000000060.
35. Patel R, Mahaveer J, et al. Outcomes of Percutaneous Portal Vein Intervention in a Single UK Paediatric Liver Transplantation Programme. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(1):96–103. doi: 10.1007/s00270-017-1792-0.
36. Dalzell C, Vargas PA, Soltys K, Di Paola F, Mazariegos G, Goldaracena N. Technical Aspects and Considerations of Meso-Rex Bypass Following Liver Transplantation With Left Lateral Segment Grafts: Case Report and Review of the Literature. *Front Pediatr* 2022; 10:868582. doi: 10.3389/fped.2022.868582.
37. Sare A, Chandra V, et al. Safety and Efficacy of Endovascular Treatment of Portal Vein Stenosis in Liver Transplant Recipients: A Systematic Review. *Vasc Endovascular Surg* 2021; 55(5):452–60. doi: 10.1177/1538574421994417.
38. Funaki B, Rosenblum JD, et al. Percutaneous treatment of portal venous stenosis in children and adolescents with segmental hepatic transplants: long-term results. *Radiology* 2000; 215(1):147–51. doi: 10.1148/radiology.215.1.r00ap38147.
39. Cho Y-P, Kim K-M, Ha T-Y, et al. Management of late-onset portal vein complications in pediatric living-donor liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2014; 18(1):64–71. doi: 10.1111/petr.12204.
40. Funaki B, J D Rosenblum, et al. Angioplasty treatment of portal vein stenosis in children with segmental liver transplants: mid-term results. 1997.
41. Cheng Y-F, Ou H-Y, et al. Vascular stents in the management of portal venous complications in living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(5):1276–83. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03076.x.
42. Sacks D, McClenny TE, et al. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14(9 Pt 2):S199-202. doi: 10.1097/01.rvi.0000094584.83406.3e.
43. Kim KS, Kim JM, et al. Stent insertion and balloon angioplasty for portal vein stenosis after liver transplantation: long-term follow-up results. *Diagn Interv Radiol* 2019; 25(3):231–7. doi: 10.5152/dir.2019.18155.

44. Yabuta M, Shibata T, et al. Long-term outcome of percutaneous transhepatic balloon angioplasty for portal vein stenosis after pediatric living donor liver transplantation: a single institute's experience. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25(9):1406–12. doi: 10.1016/j.jvir.2014.03.034.
45. Yang L, Luo Y, Ma L, Wang H, Ling W, Li J et al. Establishment of a novel rat model of different degrees of portal vein stenosis following 70% partial hepatectomy. *Exp Anim* 2016; 65(2):165–73. doi: 10.1538/expanim.15-0108.
46. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *N Engl J Med* August 1991; 325, Vol. 7 :445-453. doi: 10.1056/NEJM199108153250701
47. Cai J, Mu W, Li Q, Li Y. Interventional treatment of lumen-reconstruction-related complications after pediatric living-donor liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 2013; 29(6):607–12. doi: 10.1007/s00383-013-3309-5.
48. Ng VL, Fecteau A, Shepherd R, Magee J, Bucuvalas J, Alonso E et al. Outcomes of 5-Year Survivors of Pediatric Liver Transplantation: Report on 461 Children From a North American Multicenter Registry. *Pediatrics* 2008; 122(6):e1128-e1135. doi: 10.1542/peds.2008-1363.
49. Neto JS, Pugliese R, et al. Four hundred thirty consecutive pediatric living donor liver transplants: variables associated with posttransplant patient and graft survival. *Liver Transpl* 2012; 18(5):577–84. doi: 10.1002/lt.23393.
50. Ng VL, Alonso EM, et al. Health status of children alive 10 years after pediatric liver transplantation performed in the US and Canada: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *J Pediatr* 2012; 160(5):820-6.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.038.
51. Pillay P, van Thiel DH, Gavaler JS, Starzl TE. Donor gender does not affect liver transplantation outcome in children. *Dig Dis Sci* 1990; 35(6):686–9. doi: 10.1007/BF01540167.
52. Chardot C, Herrera JM, Debray D, Branchereau S, Dreuzy O de, Devictor D et al. Portal vein complications after liver transplantation for biliary atresia. *Liver Transpl Surg* 1997; 3(4):351–8. doi: 10.1002/lt.500030401.

6.4. 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, 26.01.2026



6.5. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich auf dem Weg dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Wibke Uller, die mir dieses spannende Thema anvertraut hat und mir durch ihre strukturierte Begleitung stets Orientierung und Klarheit im Arbeitsprozess vermittelte.

Herzlich danke ich auch Frau PD Dr. Simone Hammer für ihre wertvolle Unterstützung in der Abschlussphase der Arbeit. Durch ihre Anregungen, ihren wissenschaftlichen Blick und neue Denkanstöße hat sie diese Dissertation wesentlich bereichert.

Herrn Dr. Florian Zeman danke ich für seine fachkundige Unterstützung und dafür, dass er Wege aufgezeigt hat, scheinbar nicht Vergleichbares miteinander in Beziehung zu setzen.

Meiner Mutter danke ich für ihre schier unermüdliche Neugier, ihre Tatkraft und ihre Zielstrebigkeit, die mich seit jeher beeindruckten, inspirieren und sie so zu meinem Vorbild machen.

Meinem Vater danke ich für seine ausdauernde Begleitung und anhaltendes Interesse während des gesamten Promotionsprozesses.

Ebenso danke ich meinen Geschwistern Susanne, Eva, Johannes und Martin für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen sowie meinen langjährigen Freund:innen, die mich durch zahlreiche schöne, aber auch herausfordernde Zeiten begleiteten. Besonders erwähnen möchte ich Johanna und Lukas, die mir gerade in stockenden Phasen mit großem Verständnis und Zuspruch begegnet sind.

Mein tiefster Dank gilt schließlich meinem Partner. Ihm widme ich diese Arbeit.

Er hat mich mit viel Geduld, Rückhalt und Zuversicht während des Studiums und der Promotion auf unvergleichliche Weise getragen und unterstützt. Ohne ihn wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.