

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen

**Biliäre Komplikationen nach Lebertransplantation
Erfahrungen am UKT bei 160 adult DDLT**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanmedizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Eßmann, Jan Niklas

2019

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. S. Nadalin

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Lang

Tag der Disputation: 27.11.2019

Für Mama

Inhaltsverzeichnis

I.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
II.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
III.	TABELLENVERZEICHNIS	XI
1.	EINLEITUNG	13
1.1.	LEBERTRANSPLANTATION.....	13
1.1.1.	<i>Indikation.....</i>	<i>15</i>
1.1.2.	<i>Der Organspender und die Verteilung (Allokation) von Spenderorganen</i>	<i>17</i>
1.1.3.	<i>Der Ablauf der Organentnahme und Organperfusion.....</i>	<i>21</i>
1.1.4.	<i>Die Lebertransplantation.....</i>	<i>23</i>
1.1.5.	<i>Die Blutversorgung der Gallenwege.....</i>	<i>27</i>
1.2.	BILIÄRE KOMPLIKATIONEN.....	29
1.2.1.	<i>Diagnose von biliären Komplikationen.....</i>	<i>30</i>
1.2.2.	<i>Therapie von biliären Komplikationen</i>	<i>35</i>
1.2.3.	<i>Biliäre Leckagen.....</i>	<i>37</i>
1.2.4.	<i>Biliäre Strikturen.....</i>	<i>41</i>
1.2.5.	<i>Biliäre Konkremete</i>	<i>51</i>
1.3.	ZIELSETZUNG DIESER DOKTORARBEIT	53
2.	MATERIAL UND METHODEN.....	55
2.1.	TRANSPLANTATION AM UKT VON INDIKATIONSSTELLUNG BIS ZUR NACHSORGE	55
2.2.	UKT TECHNIK DER LEBERTRANSPLANTATION.....	55
2.3.	DATENERHEBUNG	57
2.4.	BESTIMMUNG DER ENDPUNKTE ÜBERLEBEN UND AUFTRETEN VON BK	59
2.5.	AUSWERTUNG UND STATISTISCHE ANALYSE.....	59
3.	ERGEBNISSE:.....	61
3.1.	DEMOGRAPHISCHE DATEN EMPFÄNGER	61
3.2.	SPENDERDATEN.....	69
3.3.	OPERATIVE DATEN	77
3.4.	FOLLOW UP DER TRANSPLANTierten PATIENTEN	83
3.5.	GALLENGANGSKOMPLIKATIONEN	89
3.5.1	<i>Biliäre Leckagen</i>	<i>91</i>
3.5.2	<i>Biliäre Strikturen</i>	<i>95</i>
3.5.3	<i>Biliäre Konkremete und Cholangitis.....</i>	<i>101</i>
3.6.	STATISTISCHE ANALYSE.....	107
3.6.1	<i>Ergebnisse aus der Univariateanalyse.....</i>	<i>109</i>
3.6.2	<i>Ergebnisse aus der Multivariateanalyse</i>	<i>111</i>
4.	DISKUSSION.....	113
4.1.	BILIÄRE KOMPLIKATIONEN (ALLGEMEIN).....	115
4.1.1.	<i>Biliäre Leckagen.....</i>	<i>119</i>
4.1.2.	<i>Biliäre Strikturen.....</i>	<i>121</i>
4.1.3.	<i>Biliäre Konkremete und Cholangitis:</i>	<i>135</i>
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	137
6.	LITERATURVERZEICHNIS	141
7.	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	149
8.	DANKSAGUNG.....	151

I. Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
A	Arteria
Aa	Arteriae
AS	Anastomotische Striktur
ALT	Alanin-Aminotransferase, Synonym für GPT
AST	Aspartat-Aminotransferase, Synonym für GOT
BDA	Biliodigestive Anastomose
BK	biliären Komplikationen, Biliäre Komplikationen
BL	biliären Leckagen
BS	biliäre Strikturen
Cast	nekrotisches Material in den Gallenwegen
CMV	Cytomegalovirus
CT	Computer Tomographie
Dct	Ductus
DD	Duct-to-Duct
DDLT	Deceased Donor Liver Transplantation
DSO	Deutschen Stiftung für Organtransplantation
E/E	End-zu-End
ECD	Extended Criteria Donor
ET	Eurotransplant
ET-DRI	Eurotransplant Donor Risk Index
GG	Gallengänge
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GW	Gallenwege
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HTK	Histidin-tryptophan-ketoglutarat
HU	High Urgency
INR	International Normalized Ratio, International Normalized Ratio
KIZ	kalte Ischämiezeit
LT	Lebertransplantation
Max	Maximum
MD	Median
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MIN	Minimum
MRC	Magnetresonanz-Cholangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NAS	nicht anastomotische Strikturen
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
PBG	peribiliary glands
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
PVP	peribiliären vaskuläre Plexus
Re-TX	Retransplantation
S/S	Seit-zu-Seit
SD	Standardabweichung
TIPS	transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt
UKT	Universitäts Klinikum Tübingen

US.....*Ultraschall*
UW..... *University of Wisconsin*
V.*Vena*
WIZ..... *warme Ischämiezeit*

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Blutversorgung der Gallenwege modifiziert nach Northover et al. ⁽³³⁾ und Seehofer et al. ⁽²⁹⁾ von Lennart Nils Eßmann.....	28
Abbildung 2: Einteilung der Lokalisation von nicht anastomotischen Strikturen, modifiziert nach Buis et al. ⁽⁷⁰⁾ von Lennart Nils Eßmann	47
Abbildung 3: Patientenüberleben in Abhängigkeit des Auftretens von biliären Komplikationen.....	87
Abbildung 4: Transplantatüberleben in Abhängigkeit des Auftretens von biliären Komplikationen.....	88
Abbildung 5: Einteilung der Lokalisation von nicht anastomotischen Strikturen, modifiziert nach Buis et al. (70) von Lennart Nils Eßmann	125

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hauptindikationen für Lebertransplantationen	15
Tabelle 2: Allokation einer Leber	18
Tabelle 3: Kriterien und Formeln für die Berechnung des Donor Risk Index sowie des Eurotransplant Donor Risk Index	20
Tabelle 4: Ergebnis einer Umfrage zur verwendeten Reperfusionstechnik bei Lebertransplantation an 28 Transplantzentren in der Eurotransplant Region	25
Tabelle 5: Biliäre Komplikationen mit Inzidenz und Risikofaktoren	29
Tabelle 6: Vor- und Nachteile der einzelnen Diagnose- und Therapieoptionen bei biliären Komplikationen	36
Tabelle 7: Biliäre Leckagen, Steine, Sludge und Cast	39
Tabelle 8: Biliäre Strikturen	42
Tabelle 9: Ablauf einer Transplantation am Universitätsklinikum Tübingen von der Indikationsstellung bis zur Nachsorge	55
Tabelle 10: Zur Datenerhebung verwendete Parameter	58
Tabelle 11: Patientenkollektiv kategoriale Variablen	61
Tabelle 12: Patientenkollektiv metrische Variablen	62
Tabelle 13: Hauptursache der Leberzirrhose bei den Empfängern.....	63
Tabelle 14: Indikationen der Lebertransplantation der Empfänger	64
Tabelle 15: Unterschiede im Lab MELD zum Zeitpunkt der Lebertransplantation bei Allokation nach Exc MELD und nach Lab MELD	68
Tabelle 16: Spenderkollektiv	70
Tabelle 17: Spenderkollektiv	70
Tabelle 18: Nebendiagnosen der Spender.....	71
Tabelle 19: Vorliegen von Extended Criteria Donor-Kriterien bei den Spendern	73
Tabelle 20: Anzahl von Extended Criteria Donor-Kriterien bei den Spendern ..	73
Tabelle 21: Organqualität Spender Indices	73
Tabelle 22: Angaben über die Konservierung und Faktoren mit Einfluss auf die Qualität der Spenderorgane	75
Tabelle 23: Ischämiezeit in situ des Spenderorgans während der Explantation in Minuten	75
Tabelle 24: Kalte und warme Ischämiezeit.....	79
Tabelle 25: Verwendete Operationstechnik an der Gallenganganastomose ..	80
Tabelle 26: Todesursachen.....	83
Tabelle 27: Transplantatverlust Ursache und zeitliches Auftreten nach der Transplantation	85
Tabelle 28: Follow up der Patienten	86
Tabelle 29: Metrische Daten des Follow up der Patienten	86
Tabelle 30: Charakteristika der biliären Leckagen	93
Tabelle 31: Charakteristika des zeitlichen Auftretens der Biliäre Leckagen.....	94
Tabelle 32: Charakteristika der anastomotischen Strikturen	96
Tabelle 33: Charakteristika des zeitlichen Auftretens der anastomotischen Strikturen	96

Tabelle 34: Charakteristika der nicht anastomotischen Strikturen	98
Tabelle 35: Charakteristika des zeitlichen Auftretens der nicht anastomotischen Strikturen	99
Tabelle 36: Signifikante Ergebnisse der Univariatanalyse	110
Tabelle 37: Ergebnisse der Multivariatanalyse.....	111
Tabelle 38: Kriterien und Formel für die Berechnung des Donor Risk Index ..	130
Tabelle 39: Kriterien und Formel zur Berechnung des Eurotransplant-DRI	130

1. Einleitung

Die Lebertransplantation (LT) ist ein Standardverfahren für die Therapie von akutem und chronischem Leberversagen. Jedoch führen biliäre Komplikationen (BK) nach wie vor zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalität nach LT und werden deshalb verschiedentlich als Achillesferse der Lebertransplantation bezeichnet.⁽¹⁻⁵⁾ Biliäre Komplikationen sind das Thema dieser Doktorarbeit.

1.1. Lebertransplantation

Die erste LT beim Menschen wurde 1963 von Thomas Starzl erfolgreich durchgeführt.⁽⁶⁾ Sie ist ein anerkanntes Therapieverfahren für Patienten im terminalen Stadium einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung, mit einem hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder einem akuten Leberversagen.

1.1.1. Indikation

Eine LT soll für jeden Patienten in Betracht gezogen werden, für den so die Lebenserwartung verlängert oder verbessert werden kann. In Betracht kommen Patienten, die ohne LT weniger als ein Jahr überleben würden oder deren Lebensqualität ohne LT nicht hinnehmbar ist.⁽⁷⁾

Einen Überblick über die häufigsten Indikationen für eine LT gibt Tabelle 1:

Tabelle 1: Hauptindikationen für Lebertransplantationen

Indikation für LT
Zirrhose
Virale Infektion
HCV
HBV
Alkoholmissbrauch
Nicht alkoholische Steatohepatitis
Alkoholmissbrauch und virale Infektion
Autoimmun
Primäre Lebertumore
Erkrankungen der Gallenwege
Primär sklerosierende Cholangitis
Primär biliäre Zirrhose
Sekundär biliäre Zirrhose
Andere
Akutes Leberversagen
Metabolische Ursache

Tabelle modifiziert nach: Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) Seite 678⁽⁸⁾ und ⁽⁹⁻¹¹⁾, HCV= Hepatitis C, HBV= Hepatitis B

Zu den wichtigsten **Gründen einer Leberzirrhose** zählen:

- virale Infektionen (Hepatitis B und C)
- Alkoholmissbrauch
- nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)
- Kombination von Alkoholmissbrauch und viraler Infektion
- autoimmune Erkrankungen.

In den letzten Jahren hat der Anteil der durch NASH ausgelösten Leberzirrhose stark zugenommen. Es ist davon auszugehen, dass die NASH als Indikation für eine LT in Zukunft an Bedeutung zunehmen wird und die viralen Infektionen überholen könnte. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Die Indikation für eine LT kann aufgrund von verschiedenen Arten eines Leberversagens vorliegen:

- Akutes Leberversagen:

Das akute Leberversagen ist eine Erkrankung der Leber, die charakterisiert ist als plötzliches Auftreten einer Leberschädigung ohne Vorerkrankung ⁽¹²⁾ der Leber und stellt eine dringende Indikation für eine LT dar. ⁽⁷⁾ Die aktuelle Definition der „Acute Liver Failure Study Group“ bewertet die Koagulopathie (INR >1,5) zusammen mit einer hepatischen Enzephalopathie als Hauptindikator für die Akutizität eines akuten Leberversagens. Sie unterscheidet nach deren zeitlichem Auftreten in hyperakutes (<7 Tage), akutes (7-28 Tage) und subakutes Leberversagen (28 Tage bis 6 Monate). ⁽¹³⁾

- Chronisches Leberversagen:

Das chronische Leberversagen ist definiert als eine langanhaltende (> 6 Monate) Schädigung der Leber auf dem Boden einer chronischen Leberkrankung bzw. einer kompensierten Leberzirrhose. ⁽¹²⁾

- Akut auf chronisches Leberversagen:

Sarin et al. haben das akut auf chronische Leberversagen definiert als eine durch ein akutes Ereignis hervorgerufene, rasche Dekompensation der Leberfunktion auf dem Boden einer chronischen Leberkrankung bzw. einer kompensierten Leberzirrhose. ⁽¹²⁾

1.1.2. Der Organspender und die Verteilung (Allokation) von Spenderorganen

Ein Mangel an Spenderorganen macht es notwendig, die Verteilung der Spenderorgane einheitlich zu regeln. In Deutschland erfolgt dies durch Eurotransplant (ET). ET ist verantwortlich für die Allokation von Spenderorganen in Österreich, Belgien, Kroatien, Deutschland, Ungarn, Luxemburg, den Niederlanden und Slowenien.

Nach dem deutschen Transplantationsgesetz erfolgt die Allokation von Spenderorganen anhand:

- der Dringlichkeit
- der Erfolgsaussicht

Die **Dringlichkeit** einer Transplantation kann anhand des Child-Pugh-Scores und anhand des MELD-Scores ermittelt werden.

- Der **Child-Pugh-Score**: ist ein klinischer Score. Er beinhaltet das Vorliegen von Aszites, hepatischer Enzephalopathie, Bilirubin, Albumin und International Normalized Ratio (INR).⁽¹⁴⁾

- Der **MELD-Score**: ist ein objektiver Score. Er wird anhand von (Formel 1) aus:

Serum Kreatinin, Bilirubin und INR berechnet.⁽¹⁵⁾

Ursprünglich wurde der MELD Score für die Einschätzung des Patientenüberlebens nach transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) Anlage entwickelt. Es stellte sich heraus, dass sich der MELD Score ebenfalls für die Vorhersage des 3-Monats-Überlebens von Patienten im terminalen Stadium einer chronischen Lebererkrankung eignet^(4,15).

Seit 2006 wird das Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in Deutschland zur Bestimmung der Dringlichkeit einer LT verwendet.

Formel 1: Berechnung des MELD Score

$$\begin{aligned} MELD\ Score &= 0.957 \times \text{Log}_e \left(\text{creatinine} \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) \\ &+ 0.378 \times \text{Log}_e \left(\text{bilirubin} \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) + 1.120 \times \text{Log}_e (\text{INR}) \\ &+ 0.643 \end{aligned}$$

Quelle: Eurotransplant Manual© – version 5.0; May 2016- subject to change Chapter 5 –ELAS Seite 11

Die **Erfolgsaussicht** wird in Deutschland unterschiedlich bewertet und im Verteilungsprozess berücksichtigt.

Tabelle 2 zeigt, nach welcher Reihenfolge die Allokation einer Leber in Deutschland stattfindet. Zunächst werden im Allokationsprozess Empfänger berücksichtigt, die mit dem Status High Urgency (HU) versehen sind. Nachfolgend werden Patienten für eine kombinierte Organtransplantation berücksichtigt, anschließend werden die elektiven Patienten nach der Dringlichkeit der LT bei der Allokation berücksichtigt.

Tabelle 2: Allokation einer Leber

-
1. High Urgency
 2. Kombinierte Organtransplantation
 3. Elektiv nach MELD:

Lab MELD: berechnet aus Formel 1

Exc. MELD: Wenn Lab MELD Dringlichkeit nicht korrekt wiedergibt; z.B. bei HCC

Quelle: Modifiziert nach EASL Clinical Practice Guidelines⁽⁷⁾

MELD= Model for End-Stage Liver Disease, Lab MELD= berechneter MELD, Exc. MELD= Exceptional MELD, HCC= Hepatozelluläres Karzinom,

Beurteilung der Organqualität des Spenderorgans

Für die Beurteilung der Organqualität des Spenderorgans kommt der Klassifikation als Extended Criteria Donor (ECD) besondere Bedeutung zu.

Als ECD werden in der ET Region Spender bezeichnet, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Vorliegen einer Tumorerkrankung
- Drogenmissbrauch
- Sepsis
- Meningitis
- Hepatitis B und C

Weitere Kriterien sind: ^(7,16)

- Spenderalter >65 Jahre
- Aufenthalt auf Intensivstation mit invasiver Beatmung für > 7 Tage
- BMI >30 Kg/m²
- Leberverfettung von >40%
- Serum Natrium >165 mmol/L
- Transaminasen: ALT >105 U/L, AST >90 U/L
- Serum Bilirubin >3 mg/dl

ECD Organe sind im Vergleich zu nicht ECD Organen mit einem schlechteren postoperativem LT Verlauf assoziiert. ^(7,16)

Da eine Vielzahl der Spenderorgane diese ECD Kriterien erfüllen und diese bivalente Klassifikation eine geringe Aussagekraft über die Organqualität des Spenderorgans besitzt, wurden der Donor Risk Index (DRI) und der Eurotransplant Donor Risk Index (ET-DRI) entwickelt. Diese versuchen, durch Einbeziehung von Spenderdaten und LT Faktoren das postoperative Ergebnis vorherzusagen. ⁽¹⁶⁾ Die in die Berechnung eingehenden Faktoren sowie die jeweilige Formel dieser Indices sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Kriterien und Formeln für die Berechnung des Donor Risk Index sowie des Eurotransplant Donor Risk Index

DRI:

Kriterien: Alter Spender
Todesursache Spender
Organteilstransplantation (split)
Ort der Allokation
Kalte Ischämiezeit
Rasse des Spenders (Afroamerikaner oder andere)
Körpergröße des Spenders
Organspende nach Herzstillstand (DCD)

Formel: Donor risk index = $\exp[(0.154 \text{ if } 40 \leq \text{age} < 50) + (0.274 \text{ if } 50 \leq \text{age} < 60) + (0.424 \text{ if } 60 \leq \text{age} < 70) + (0.501 \text{ if } 70 \leq \text{age}) + (0.079 \text{ if COD} = \text{anoxia}) + (0.145 \text{ if COD} = \text{CVA}) + (0.184 \text{ if COD} = \text{other}) + (0.176 \text{ if race} = \text{African American}) + (0.126 \text{ if race} = \text{other}) + (0.411 \text{ if DCD}) + (0.422 \text{ if partial/split}) + (0.066 ((170 - \text{height})/10)) + (0.105 \text{ if regional share}) + (0.244 \text{ if national share}) + (0.010 \times \text{cold time})]$.

ET-DRI:

Kriterien: Alter Spender
Todesursache Spender
Organteilstransplantation (split)
Ort der Allokation
Kalte Ischämiezeit
Letzter Gamma GT Wert des Spenders
Art des Organangebots (rescue offer)
Organspende nach Herzstillstand (DCD)

Formel: ET-DRI = $\exp[0.960((0.154 \text{ if } 40 \leq \text{age} < 50) + (0.274 \text{ if } 50 \leq \text{age} < 60) + (0.424 \text{ if } 60 \leq \text{age} < 70) + (0.501 \text{ if } 70 \leq \text{age}) + (0.079 \text{ if COD} = \text{anoxia}) + (0.145 \times \text{ if COD} = \text{cerebrovascular accident}) + (0.184 \text{ if COD} = \text{other}) + (0.411 \text{ if DCD}) + (0.422 \text{ if partial/split}) + (0.105 \text{ if regional share}) + (0.244 \text{ if national share})) + (0.010 \times (\text{cold ischemia time} - 8 \text{ h})) + 0.06((\text{latest lab GGt (U/L)} - 50)/100) + (0.180 \text{ if rescue offer})]$

DRI= Donor Risk Index, ET-DRI= Eurotransplant Donor Risk Index,

Quelle: DRI: Feng et al.: Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index;⁽¹⁷⁾ ET-DRI: Braat et al.: The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI⁽¹⁶⁾

1.1.3. Der Ablauf der Organentnahme und Organperfusion

Die Entnahme und Präparation der Organe von hirntoten Organspendern wird in Deutschland von der Deutschen Stiftung für Organtransplantation (DSO) organisiert und verläuft in verschiedenen Schritten.

Hinsichtlich der Entwicklung von biliären Komplikationen (BK) sind folgende Aspekte der Organentnahme besonders wichtig:

- 1. Erstellung eines Spenderprofils**
- 2. Konditionierung des Spenders**
- 3. Organentnahme:**
 - **Entnahmetechnik und Erfahrung des Chirurgen**
 - **Organperfusion**

Der Gallengang wird bei der Organentnahme möglichst weit distal durchtrennt und anschließend mit Perfusionslösung gespült. So wird toxische Galle aus den Gallenwegen entfernt. Die Gallenblase wird entfernt.

Die Organkonservierung erfolgt durch Kühlung des Transplantats, hierdurch reduziert sich der Sauerstoffbedarf der Zellen.

Für die Organperfusion gibt es mehrere Perfusionslösungen auf dem Markt. Sie finden Verwendung bei der initialen Organperfusion über die Aorta des Spenders, bei Spülung und Lagerung nach der Organentnahme und bei Spülung während der Vorbereitung des Spenderorgans zur Implantation.

Zwei bekannte Vertreter sind:

- **University of Wisconsin (UW)** Lösung, welche einen positiven Effekt auf die Ernährung des Leberparenchyms haben soll, jedoch eine hohe Viskosität aufweist. Hierdurch könnten besonders kleine Gefäße, wie die Gefäßversorgung der Gallenwege, schlechter perfundiert werden.
- **Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat (HTK)** wird in Deutschland standardmäßig zur Organperfusion verwendet. Es hat gegenüber UW eine geringere Viskosität. Daher wird diskutiert, dass die Perfusion der Blutversorgung der Gallenwege mit HTK besser sein könnte. Es wurde jedoch gezeigt, dass HTK nicht besser für die Konservierung der Gallenwege geeignet ist. ⁽¹⁸⁾

Hinsichtlich der Entstehung von biliären Komplikationen konnte zwischen den einzelnen Perfusionslösungen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. ^(19,20)

Weitere wichtige Faktoren für die Entwicklung von BK sind:

- Die **Ischämiezeit in situ** ist die Zeit, die zwischen dem Start der Organperfusion in situ und der Explantation des Organs vergeht. Eine lange Ischämiezeit in situ trägt zu einer Schädigung der Gallenwege bei, da diese während dieser Zeit nicht ausreichend gekühlt werden können. Die Dauer der Ischämiezeit in situ hängt von der Erfahrung des entnehmenden Chirurgen ab.
- Die **kalte Ischämiezeit (KIZ)** ist definitionsgemäß die Zeit, die zwischen der Perfusion der Spenderleber mit hypothermer Lösung nach Trennung von der Blutzufuhr und dem Stopp der Organkühlung bei Implantation vergeht.
- Die **warme Ischämiezeit (WIZ)** ist definitionsgemäß die Zeit, die zwischen dem Stopp der Organkühlung bei Implantation und dem Start der Reperfusion der Spenderleber vergeht.

1.1.4. Die Lebertransplantation

Eine Lebertransplantation kann mit einem ganzen Organ (fullsize LT) oder mit einem Teil eines Organs erfolgen (split LT). In Deutschland, Europa und den USA ist die fullsize LT am häufigsten.⁽⁷⁾

Die Lebertransplantation erfolgt in folgenden Schritten:

- **Vorbereitung** des Spenderorgans am Nebentisch
- **Hepatektomie** des Empfängers
- **Transplantation** des Spenderorgans:

Das Spenderorgan wird orthotop in den Situs eingebracht, suprahepatische und infrahepatische Vena (V.) cava inferior, gefolgt von Pfortader und Art. hepatica anastomosiert. Anschließend erfolgt die Organreperfusion. Zuletzt erfolgt die Anlage der Gallenganganastomose.

Für die Entstehung von BK von Bedeutung sind insbesondere:

- **Die Organreperfusion der Leber**, sie findet auf verschiedene Arten statt:
 - Antegrade Reperfusion:
 - simultan: Öffnung von Pfortader und Art. hepatica gemeinsam
 - sequentiell: Öffnung von Pfortader und Art. hepatica nacheinander
 - Retrograde Reperfusion: Zunächst Öffnung der V. cava.

Einen Überblick über die in ET verwendeten Reperfusionstechniken gibt Tabelle 4. Es wurde gezeigt, dass BK häufiger nach retrograder Perfusion als nach antegrader Reperfusion auftreten⁽²¹⁾.

▪ **Die verwendete Gallengangsanastomose:**

Für die Wahl der Gallengangsanastomose spielen die Grunderkrankung des Empfängers, die Größe der Gallengänge (GG), vorherige Eingriffe an den Gallengängen und die Vorliebe des Chirurgen eine Rolle ⁽²²⁾. Sie kann auf zwei verschiedene Arten angelegt werden:

- **Duct-to-Duct (DD) Anastomose:** GG von Spender und Empfänger werden miteinander anastomosiert. Dies gilt als technisch einfacher, erhält die Funktion des Sphinkter Oddi und ermöglicht später den endoskopischen Zugang zu den Gallenwegen. Deshalb wird diese Technik bevorzugt ⁽²³⁾.

Eine DD kann entweder End-zu-End (E/E) oder Seit-zu-Seit (S/S) erfolgen. Beide Techniken scheinen bezüglich der Entwicklung von BK gleichwertig zu sein ⁽²⁴⁾.

- **Biliodigestive Anastomose (BDA):** GG des Spenders wird auf eine Darmschlinge des Empfängers aufgenäht. Eine BDA wird bevorzugt bei einem Größenunterschied der GG, bekannten Gallenwegserkrankungen (z.B. primär sklerosierende Cholangitis) und vorherigen Gallengangseingriffen.

Ein endoskopischer Zugang zu den Gallenwegen ist bei BDA in der Regel später nicht möglich.

▪ **Chirurgische Technik der Anastomose:**

Die Anastomosen können mit verschiedenen Nahttechniken (Einzelknopfnähten oder fortlaufend; intra- und extraluminär) sowie mit verschiedenen Nahtmaterialien (resorbierbar, nicht resorbierbar) genäht werden. Bezogen auf BK gibt es diesbezüglich keinen nachgewiesenen Unterschied.^(23,25) Eine inadäquate chirurgische Technik ist jedoch verantwortlich für die Entwicklung von BK, insbesondere von anastomotischen Strikturen (AS). Es konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung von BK mit der Erfahrung des Chirurgen zusammenhängt.^(26,27)

Von einer routinemäßigen Verwendung eines T-Drain (sog. Kehr-Drainage) wird mittlerweile abgeraten.^(23,28)

Tabelle 4: Ergebnis einer Umfrage zur verwendeten Reperfusionstechnik bei Lebertransplantation an 28 Transplantzentren in der Eurotransplant Region

Reperfusionstechnik	N	%
antegrade Reperfusion:		
▪ simultane Reperfusion	11	39
▪ sequentielle Reperfusion	14	50
• Zuerst Öffnung der Pfortader	13	46
• Zuerst Öffnung der Art. Hepatica	1	4
retrograde Reperfusion	3	11

Quelle: Reperfusion of liver graft during transplantation: techniques used in transplant centres within Eurotransplant and meta-analysis of the literature⁽²¹⁾

1.1.5. Die Blutversorgung der Gallenwege

Die Blutversorgung ist die **empfindlichste Stelle der Gallenwege**.⁽²⁹⁾ Im Gegensatz zu den Leberzellen erfolgt die Durchblutung der Gallenwege lediglich arteriell, darüber hinaus ist das Gallengangsepithel empfindlich für hypoxische Schäden.⁽³⁰⁾

Schlechte Durchblutung und Hypotension des Organspenders können zu einer ischämischen Cholangiopathie mit Cast Bildung, Stenosierung, Vernarbung und Nekrose der Gallenwege führen.⁽³¹⁾

Northover et al. haben die arterielle **Blutversorgung der extrahepatischen Gallenwege** untersucht und in drei Regionen aufgeteilt (siehe hierzu Abbildung 1):

- 1.) **hiläre Gallenwege** (rechter und linker Ductus (Dct.) hepaticus): durch einen art. Plexus aus Arteriae (Aa.) hepatica dextra und sinistra versorgt.
- 2.) **supraduodenale Gallenwege** (Dct. hepaticus communis und oberer Dct. choledochus):
Die art. Blutversorgung erfolgt über einen Plexus, der durch zwei Arterien (**3 und 9 Uhr Arterie**) versorgt wird. Das art. Blut stammt von kaudal (60%) aus: Aa. retroduodenalis, retroportalis und gastroduodenalis,⁽³²⁾ von kranial (38%) aus: Aa. cystica, hepatica dextra und sinistra, von lateral (2%) aus: Arteria (A.) hepatica communis.
- 3.) **retropankreatische Gallenwege** (unterer Dct. choledochus): durch einen Plexus aus den begleitenden größeren Arterien versorgt⁽³³⁾.

Die art. **Blutversorgung der intrahepatischen Gallenwege** erfolgt durch einen Plexus, welcher sich

- direkt aus: A. hepatica dextra und sinistra und
- indirekt von kaudal aus dem Plexus um die supraduodenalen Gallenwege (aus Aa. retroduodenalis, retroportalis und gastroduodenalis) speist.⁽³⁴⁾

Die art. Versorgung der supraduodenalen Gallenwege nach der LT ist vor allem für den oberen Dct. choledochus des Spenders kritisch. Sie werden durch den Wegfall der arteriellen Versorgung von kaudal peripher schlecht durchblutet und sind auf eine intakte Blutversorgung von kranial über die Aa. cystica, hepatica dextra und sinistra angewiesen.

Daher ist es wichtig, die Aa. hepatica dextra und sinistra sowie die A. cystica besonders schonend zu behandeln, um die Versorgung der hiliären und supraduodenalen Gallenwege zu erhalten.

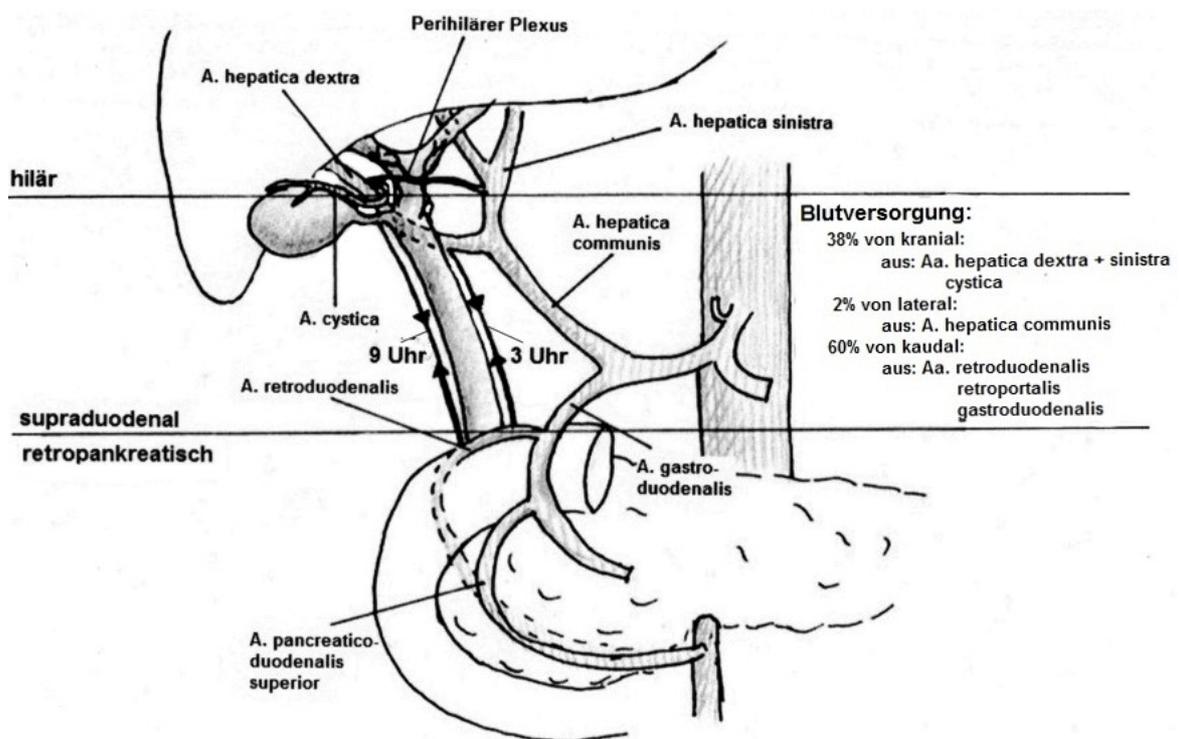


Abbildung 1: Blutversorgung der Gallenwege modifiziert nach Northover et al. ⁽³³⁾ und Seehofer et al. ⁽²⁹⁾ von Lennart Nils Eßmann

1.2. Biliäre Komplikationen

Biliäre Komplikationen (BK) gehören zu den **häufigsten Komplikationen nach LT**. Aufgrund ihrer Mortalität und Morbidität werden BK vielfach als Achillesferse der LT bezeichnet.⁽²⁻⁵⁾ Sie beeinflussen signifikant den Erfolg einer LT.⁽¹⁾

Obwohl große Anstrengungen unternommen wurden, das Auftreten von BK zu verringern, ist dieses Problem auch 55 Jahre nach der ersten LT nicht gelöst^(4,35).

BK können neben häufigen Krankenhausaufenthalten bis zu einem Transplantatverlust führen. Daher ist ihr frühes Erkennen und therapeutisches Angehen wichtig. So kann das Überleben sowie die Lebensqualität des Patienten nach der LT gesichert werden⁽³⁶⁾.

Die **häufigsten BK sind:**

- **biliäre Strikturen**
- **biliären Leckagen (BL)**
- **biliäre Konkremente**

Sie kommen in 10%-25% der Fälle nach LT vor.^(35,37-40)

BK unterscheiden sich in Ätiologie, zeitlichem und örtlichem Auftreten. BL treten in zeitlichem Zusammenhang, anastomotische Strikturen früh und nicht anastomotische Strikturen in zeitlichem Versatz nach LT auf.

Tabelle 5: Biliäre Komplikationen mit Inzidenz und Risikofaktoren

Biliäre Komplikationen	Inzidenz	Risikofaktoren
Strikturen:	5-25%	
Anastomotische Strikturen	10-15%	chirurgische Technik, Größendifferenz der GW, Ischämie
Nicht anastomotische Strikturen	5-25%	ischämische Reperusionsverletzung, immunologische und zytotoxische Vorgänge
Leckagen:	1-25%	
früh (innerhalb 4 Wochen)		Ischämie im Anastomosenbereich, Obstruktion der GW
spät (nach 4 Wochen)		T-Drain Entfernung
Steine, Sludge und Cast:	3-12%	Strikturen, Cholangitis, Galle, Anatomie, Medikamente, Ischämie

Quellen: Strikturen,⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Anastomotische Strikturen,^(36,43) Nicht anastomotische Strikturen,⁽⁴³⁾ Leckagen,⁽²⁷⁾ Steine, Sludge und Cast⁽⁴⁴⁾; GW= Gallenwege

Das Auftreten von BK nach LT kann zu einem Anstieg der Mortalität, Morbidität^(4,5) und häufigen poststationären Aufenthalten führen. Sie können zum Auslöser für sekundär biliare Zirrhose, Transplantatverlust und weiteren Komplikationen nach LT werden.

Eine frühe Diagnosestellung und Therapie der BK ist in der Lage, die Lebensqualität der Patienten sowie deren Überleben zu verbessern.⁽³⁶⁾

1.2.1. Diagnose von biliären Komplikationen

Die Art, auf die sich BK bemerkbar machen, ist sehr unterschiedlich. Die Symptome können von unspezifischen, milden bis hin zu fulminanten, lebensbedrohlichen Verläufen reichen.

- **Klinisch** können sich BK durch abdominelle Schmerzen, Fieber, Ikterus und galliger Flüssigkeit aus einliegenden Drainagen äußern.
- **Laborchemisch** können erhöhte Entzündungsparameter, erhöhte Leberenzyme sowie Transaminasen und Cholestaseparameter einen Hinweis auf BK geben.

Für die Diagnose von BK kommen an **technischen Verfahren** folgende Methoden zum Einsatz:

- **Der Ultraschall (US)** ist meist der erste technische Schritt⁽⁴⁵⁾ in der Diagnose bei dem Verdacht einer BK. Mittels US können der Gallengangsdurchmesser und mittels Doppler die Perfusion der A. hepatica, weiterhin die Gallenwege, das Leberparenchym und eventuelle Flüssigkeitsansammlungen beurteilt werden. Wenn die Perfusion der A. hepatica nicht sicher dargestellt werden kann, sollte eine CT-Angiographische Untersuchung angeschlossen werden⁽²⁷⁾.
- **Die Computer Tomographie (CT)** kann mit Kontrastmittel durchgeführt werden und als CT-Angiographie eine Thrombose der A. hepatica ausschließen oder bestätigen. Für die Beurteilung der GW ist der Stellenwert der CT gering zu betrachten.⁽²⁷⁾

- **Die Magnetresonanztomographie (MRT)** bietet die Möglichkeit, mit hohem Weichteilkontrast die abdominellen Organe radiologisch zu untersuchen. Durch technische Aufarbeitung der gewonnenen Daten stehen verschiedene Spezialuntersuchungen zur Diagnose von BK zur Verfügung.

Zur Verwendung bei der MRT kommen:

- **Standard MRT:** Ermöglicht gute Beurteilung des Leberparenchyms und kann mit verschiedenen Kontrastmitteln (Gadovist, Primovist) ergänzt werden.

- **Magnetresonanz-Cholangiographie (MRC):**

Methode der Wahl für die Darstellung des Gallengangssystems.⁽²⁷⁾

Sie ist aufgrund einer hohen Sensitivität und Spezifität sowie einem hohen positiven und negativen Prädiktionswert (98%, 94%, 95% und 95%) als gleichwertig effektiv wie die direkten cholangiographischen Methoden (ERC und PTC) zu betrachten⁽⁴⁵⁾. Die MRC ist nicht-invasiv, zur Darstellung des gesamten Gallengangssystems geeignet und kommt ohne Kontrastmittel aus. Die Darstellung von biliären Strikturen gelingt sowohl ober- als auch unterhalb der Obstruktionsstelle und selbst bei abgerissenen, dislozierten Gallengängen.⁽³⁷⁾ Komplexe nicht anastomotische Strikturen (NAS) können dargestellt⁽⁴⁶⁾ und die weitere Behandlung geplant werden.⁽²⁷⁾

BL, kleine Konkremente (<5mm) und Sludge lassen sich nicht zuverlässig diagnostizieren, Obstruktionen können nicht therapeutisch angegangen werden. Fallen Stenosen oder erweiterte GW auf, ist der nächste Schritt die direkte Cholangiographie (ERC und PTC).

- **Die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC)** ist eine zuverlässige Möglichkeit, um eine Obstruktion der Gallenwege und den

Ort einer BL zu finden (Erfolg in 95% und 87%) ⁽³⁾. Endoskopie und Röntgenkontrastmitteluntersuchung werden hierfür kombiniert.

Das Endoskop wird in das Duodenum eingeführt, die Papilla duodeni major aufgesucht, sondiert und Zugang zu Ductus choledochus und Ductus pancreaticus hergestellt. Unter Durchleuchtung wird Kontrastmittel in den Ductus choledochus gespritzt und die Gallenwege durch Verschieben einer Sonde eingestellt. Obstruktionen der Gallenwege können bis zu der Obstruktionsstelle zuverlässig dargestellt werden, oberhalb der Obstruktionsstelle ist die Anreicherung des Kontrastmittels behindert.

Die ERC eignet sich bei Choledochocholedochostomie (CC), weniger bei biliodigestiven Anastomose (BDA), da hier der Zugang zu den Gallenwegen über die BDA in vielen Fällen nicht möglich ist.

- **Die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC):**

Durch die Haut und das Lebergewebe wird eine Punktionsnadel in die Gallenwege eingebracht und mit Kontrastmittel die Gallenwege dargestellt.

- **Die Cholangioskopie:**

Mittels eines dünnen Endoskops werden die GW direkt endoskopisch dargestellt und untersucht.

Fazit der einzelnen Diagnoseverfahren:

US sollte immer als erster diagnostischer Schritt eingesetzt werden, jedoch in Kombination mit anderen Diagnoseverfahren, da seine diagnostische Zuverlässigkeit nicht befriedigend ist. Cholangiographische Methoden (ERC und PTC) waren lange Zeit der Goldstandard für die Diagnose von biliären Obstruktionen (BS und Konkrementen) und von BL. Sie bieten den Vorteil der zeitgleichen Interventionsmöglichkeit, sind jedoch invasiver als die MRC. Die MRC stellt heutzutage die diagnostische Methode der Wahl dar. Biliäre Obstruktionen können dargestellt, aber nicht therapiert werden, zudem gelingt die Darstellung von BL nicht.

1.2.2. Therapie von biliären Komplikationen

Ein gutes therapeutisches Management der BK ist wichtig, um Mortalität und Morbidität gering zu halten. Es gibt keine klare therapeutische Empfehlung zur Behandlung von BK; dies hängt stark von der Erfahrung und Verfügbarkeit an den einzelnen Zentren ab.

Früher wurden BK überwiegend chirurgisch therapiert.⁽⁴⁷⁾

Heute wird den nicht chirurgischen Therapieansätzen der Vorzug gegeben. Mit der Endoskopie stehen Verfahren zur Verfügung, mit der BK sowohl diagnostiziert als auch behandelt werden können.⁽⁴⁸⁾ Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Vor- und Nachteile der einzelnen Therapieoptionen.

- **Die ERC** bietet die Möglichkeit einer Sphinkterotomie, der Ballondilatation, der Steinextraktion, der Platzierung von Stents sowie des Einbringens einer naso-biliären Drainage; dies gelingt bei BS und BL (61,5% und 84%)⁽³⁶⁾. Mittlerweile wird ein Großteil der BK mittels ERC behandelt. Sie wird als die beste Therapieoption für Patienten mit einer DD-Anastomose betrachtet, da sie sowohl wenig invasiv als auch sicher, effektiv und schonend für die Patienten ist ^(37,49-54). Bisher wurde kein einheitliches Standardvorgehen für die Therapie von BK mittels ERC etabliert. Ein möglicher Grund könnte sein, dass sehr unterschiedliche Therapieempfehlungen existieren ⁽⁵⁵⁾. Bei dem Vorliegen einer BDA kann ein endoskopischer Therapieversuch mittels Doppel-Ballon-Endoskopie unternommen werden.
- **Die PTC** wird für Patienten bevorzugt, bei denen keine Therapie mittels ERC möglich ist ⁽⁴⁸⁾. Sie bietet die Möglichkeit Stents einzubringen und Stenosen zu bougieren. Auch Drainagen lassen sich platzieren und Gallenflüssigkeit nach außen (perkutane transhepatische Cholangiodrainage (PTCD)) oder innen (Yamakawa-Dainage) ableiten ⁽³⁶⁾.

- Eine **chirurgische Intervention**, inklusive Retransplantation, bleibt als Reserve für Patienten bestehen, bei denen andere therapeutische Möglichkeiten nicht erfolgreich waren ^(46,56). Hier steht die Resektion von Gallenwegen und die Neuanlage der Gallenganganastomose im Vordergrund.

Tabelle 6: Vor- und Nachteile der einzelnen Diagnose- und Therapieoptionen bei biliären Komplikationen

Technik	Vorteile	Nachteile
US:	keine Strahlen Darstellung von: Leber, Gefäßen, GW	untersucherabhängig; keine therapeutische Intervention
MRT:	keine Strahlen	
▪ Standard MRT	hoher Weichteilkontrast, mit KM Zusatzinformationen	relativ teuer, dauert lange
▪ MRC	gute Darstellung der gesamten GW und komplexer NAS	relativ teuer, dauert lange keine zeitgleiche Intervention kleine Konkremente und Sludge schlecht darstellbar
CT:	relativ schnell und gut verfügbar mit KM gute Gefäßdarstellung	Strahlen GW nicht beurteilbar
ERC:	Diagnose und Intervention gute Darstellung der distalen GW	GW nur bis Stenose darstellbar; Post ERC Entzündungen: Pankreatitis u. Cholangitis, bedingt geeignet für BDA
PTC:	Diagnose und Intervention gute Darstellung der proximalen GW	GW nur bis Stenose darstellbar; Invasiv Blutungen und Entzündungen, für BDA geeignet
OP:	Diagnose und Intervention direkte Therapie der BK	Invasiv

US= Ultraschall, GW= Gallenwege, MRT= Magnetresonanztomographie, KM= Kontrastmittel, MRC= Magnetresonanztomographie-Cholangiographie, NAS= Nicht anastomotische Strikturen, CT= Computer Tomographie, ERC= endoskopisch retrograde Cholangiographie, DD= Duct-to-Duct, BDA= biliodigestive Anastomose, PTC= perkutane transhepatische Cholangiographie, OP= operativ

1.2.3. Biliäre Leckagen

Eine **BL** ist definiert als:

- dreifach erhöhte Bilirubin Konzentration (Drainage gegen Serum) nach dem dritten Tag nach LT
- Notwendigkeit einer radiologischen oder operativen Versorgung abdomineller Gallenansammlung
- Peritonitis durch Gallenflüssigkeit ⁽⁵⁷⁾

Epidemiologie und Charakteristika:

BL treten bei **1-25%** nach LT auf ⁽²⁷⁾. Sie werden in **frühe und späte BL** (<30 und >30 Tagen nach LT) unterteilt und kommen an folgenden Lokalisationen vor ⁽²⁹⁾:

- Resektionsfläche der Leber
- Anastomose der Gallengänge (meist frühe BL)
- Einmündung eines verwendeten T-Drains vor (meist späte BL)

Meist treten BL innerhalb eines Monats nach LT auf ⁽²²⁾.

Risikofaktoren und Pathogenese:

- **Frühe BL** werden durch: Ischämie in dem Anastomosenbereich, proximale Obstruktion der GW, Hypertension des Sphinkter Oddi, der Resektionsfläche der Leber oder durch Entfernung des T-Drains ^(22,42,58) verursacht.
- **Späte BL** sind fast ausschließlich mit der Entfernung eines T-Drain assoziiert. ⁽⁴⁰⁾

Diagnose von BL:

Klinische Symptome von BL sind: Schmerzen im Abdomen, Fieber und Peritonismus. Das Ausmaß der klinischen Symptome hängt von der Größe der BL ab, ⁽²²⁾ im Gegensatz zu AS sind BL oft asymptomatisch und werden zufällig entdeckt. ⁽²⁷⁾ Intraoperativ besteht die Möglichkeit, mittels verschiedener Tests das Gallengangssystem auf Dichtigkeit zu prüfen. Beispielsweise wurde gezeigt,

dass durch die Verwendung des White Tests intraoperativ potentielle spätere BL identifiziert werden können.⁽⁵⁹⁾

Das **bevorzugte Verfahren ist die ERC**,^(40,42) hierdurch kann mit hoher Wahrscheinlichkeit (87%)⁽³⁾ eine BL diagnostiziert werden und es können therapeutische Schritte angeschlossen werden.

Therapie von BL:

Die Behandlung von BL sollte früh erfolgen.⁽³⁹⁾ Sie kann konservativ oder interventionell bzw. operativ erfolgen.

Die verwendeten Therapieoptionen sind:

- **ERC: Sie stellt die bevorzugte Therapieoption von BL** dar.⁽⁴²⁾ Es können Stents platziert und so die BL überbrückt und verschlossen werden.⁽⁴⁸⁾ Über 95% der BL können auf diese Weise erfolgreich behandelt werden.^(40,44)
- **PTC:** wird verwendet, wenn eine ERC nicht möglich ist. Es wird hier jedoch häufiger eine chirurgische Intervention nötig.⁽⁴⁴⁾
- **Eine chirurgische Therapie** ist die Methode der Wahl bei einer Unterbrechung im Bereich der Anastomose und bei einer Nekrose der Gallenwege.⁽²⁷⁾ Außerdem kann sie erforderlich werden, wenn konservative Therapieversuche nicht möglich sind.⁽⁴⁰⁾ Im Anastomosenbereich erfolgt eine Neuanlage der Anastomose. Die Neuanlage einer BDA bei BL ist komplizierter und Infektionen mit Darmbakterien stellen ein Problem dar. Erst nach Abheilung einer Entzündung kann eine chirurgische Therapie der BDA erfolgen.⁽⁴⁰⁾

Prognose von BL:

BL stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung von BS dar.⁽³⁹⁾ Aus diesem Grund ist es wichtig, eine BL zu erkennen und ggf. zu therapieren.

Tabelle 7: Biliäre Leckagen, Steine, Sludge und Cast

	Biliäre Leckagen:	Biliäre Steine, Sludge und Cast:
Epidemiologie:	1-25%	3-12%
Charakteristika:	Zumeist frühe biliäre Leckagen Frühe (<4 Wochen): Anastomosenbereich Späte (>4 Wochen): T-Drain Einmündung	Am häufigsten: Steine Cast und Sludge innerhalb 1 Jahr Steine meist später
Risikofaktoren und Pathogenese:	Früh: Ischämie im Anastomosenbereich Spät: Entfernung T-Drain	Steine: Strikturen, Cholangitis, Galle, Anatomie GW, Medikamente Cast und Sludge: Ischämie, Cholangitis
Diagnose:	CC: ERC bevorzugt, CT mit KM BDA: CT mit KM	Steine: CT (mit KM), ERC, PTC Cast und Sludge: ERC, PTC, MRC
Therapie:	CC: ERC, Anlage BDA BDA: PTC, Neuanlage BDA	Steine: ERC, PTC Cast und Sludge: ERC, PTC

GW= Gallenwege, CT= Computertomographie, KM= Kontrastmittel, CC= Choledochocholelethostomie, BDA= biliodigestive Anastomose, ERC= endoskopisch retrograde Cholangiographie, MRC= magnetresonanz Cholangiographie, PTC= perkutane transhepatische Cholangiographie

1.2.4. Biliäre Strikturen

Die BS kommen in 5 - 25% bei Deceased Donor Liver Transplantation (DDLT) (41-43) vor. Sie treten meist zwischen 5 - 8 Monaten nach LT auf (22).

Eingeteilt werden können sie nach dem Ort ihres Auftretens (siehe Tabelle 8).

Biliäre Strikturen (BS) können sich durch erhöhte Cholestaseparameter, Ikterus, Juckreiz, acholische Stühle, rezidivierende Cholangitis, erhöhte Temperatur, Gewichtsabnahme und Schmerzen im rechten oberen Quadranten des Abdomens bemerkbar machen. Laborchemische Veränderungen, wie eine Erhöhung von Serum Bilirubins, Alkalischer Phosphatase, sowie AST und ALT, können ein Hinweis sein.

Zuerst werden bei Verdacht auf eine BS andere nicht-obstruktive Gründe für die Entstehung einer Cholestase, wie eine Abstoßungsreaktion (akut oder chronisch), ein Rezidiv der Grunderkrankung und eine medikamentös assoziierte Cholestase, ausgeschlossen.

Danach stehen verschiedene diagnostische Möglichkeiten zur Abklärung zur Verfügung, es wird zunächst mit nicht invasiven begonnen.

Tabelle 8: Biliäre Strikturen

	AS	NAS
Epidemiologie	4-15% bei DDLT	5-25% bei DDLT
Charakteristika	Im Anastomosenbereich Einzelne, kurze Stenosen	Außerhalb Anastomosenbereich Mehrere, längere Stenosen
Risikofaktoren und Pathogenese:	<u>Frühe AS (<3 Monate nach LT):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chirurgischen Technik ▪ Diskrepanz GG Durchmesser <u>Späte AS (>3 Monate nach LT):</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale Ischämie → Narbe um Anastomose 	<u>Frühe NAS (<1 Jahr nach LT):</u> ischämische Reperfusionverletzungen; <u>Späte NAS (>1 Jahr nach LT):</u> immunologische Vorgänge
Diagnose:	DD: ERC und MRC BDA: MRC	DD: (ERC) und MRC BDA: MRC
Therapie.	DD: ERC, Anlage BDA BDA: PTC, Neuanlage BDA	DD: ERC, Anlage einer BDA BDA: PTC, Neuanlage BDA

Quellen: AS Epidemiologie AS: ^(36,43); NAS Epidemiologie: ⁽⁴³⁾ AS= anastomotische Strikturen, GG= Gallengang, NAS= nicht anastomotische Strikturen, DDLT= Deceased Donor Liver Transplantation, LT= Lebertransplantation, DD= Duct-to-Duct Anastomose, BDA= biliodigestive Anastomose, ERC= endoskopisch retrograde Cholangiographie, MRC= magnetresonanz Cholangiographie, PTC= perkutane Transhepatische Cholangiographie

1.2.4.1. Anastomotische Strikturen

Epidemiologie und Charakteristika:

AS treten in **4 - 15 % bei DDLT** ^(36,43) im Bereich der Anastomose auf. Typischerweise sind sie **einzelne, kurze Stenosen**,⁽⁶⁰⁾ AS können sowohl im Bereich der DD, als auch im Bereich der BDA auftreten. Frühe AS treten definitionsgemäß innerhalb von 3 Monaten, späte AS nach 3 Monaten nach LT, auf.

Risikofaktoren und Pathogenese:

Die Entstehung von AS wird mit verschiedenen Risikofaktoren in Zusammenhang gebracht:

- **Chirurgische Faktoren** sind: Ischämie der Gallenwege (GW), lange WIZ und KIZ, Art (BDA vs. DD) und Anzahl der Anastomosen, die Erfahrung des Chirurgen und vorherige biliäre Leckagen. Weitere Risikofaktoren sind die Verwendung von Elektrokoagulation, das Nahtmaterial, die mikrochirurgische Technik, Größenunterschiede der GW, Winkel und Spannung der GW. ⁽⁴²⁾
- **Organspender Faktoren** sind: DRI, ECD, ET-DRI,^(7,16) Alter, BMI, Blutgruppe und Histologie der Leber ^(26,27,35,44,61).

Frühe AS: entstehen meist aufgrund der **chirurgischen Technik** (zu enge Anastomose) und einer Größendifferenz der GW ⁽²⁷⁾.

Späte AS: entstehen durch **lokale Gewebsischämie**, die zu fibrosierender Narbenbildung im Anastomosenbereich führt ^(27,35).

Diagnose von AS:

Besteht der klinische Verdacht auf eine AS, wird zunächst mittels Ultraschall (US) nach einer Erweiterung der Gallenwege gesucht und im Anschluss weitere Untersuchungen wie die ERC (bei CC), die MRC (bei CC und BDA) angeschlossen. Eine CT wird nicht routinemäßig verwendet. ^(3,46,62,63)

Therapie von AS:

Früher wurden AS der Gallenwege chirurgisch therapiert, indem zumeist eine BDA angelegt wurde.⁽³⁷⁾

Heutzutage werden AS abhängig von der Art der Anastomose therapiert:

- **Stenose an einer DD-Anastomose:**

Die ERC ist Therapie der Wahl. Der Sphinkter Oddi wird hierzu geschlitzt, die Gallenwege über einen Führungsdraht sondiert und mit Kontrastmittel die Stenose dargestellt. Anschließend erfolgt die Aufweitung der Engstelle mittels Ballondilatation. Dieses Vorgehen beseitigt die Stenose zuverlässig, jedoch kommt es in 62% der Fälle zu einer erneuten Stenose. Mithilfe des Einbringens von Stents kann die Restenosierung auf 31% reduziert werden.⁽⁶⁴⁾ Alle 3 Monate erfolgt eine Kontrolle des Gallengangssystems und ein Stentwechsel. Hierbei wird der Durchmesser nach und nach vergrößert, bis die Stenose funktionell nicht mehr relevant ist.⁽³⁶⁾ So kann eine Erfolgsrate von 75% - 91% erreicht werden.⁽⁶⁵⁾

Die vorherige Anwendung von ERC und PTC beeinflusst das Ergebnis einer chirurgischen Revision der Gallengangs Anastomose nicht, wie Davidson et al. gezeigt haben.⁽⁶⁶⁾ Eine chirurgische Therapie wird lediglich bei einem Misserfolg der anderen Therapieoptionen gewählt.⁽²⁹⁾

- **Stenose an einer biliodigestive Anastomose:**

Bei BDA wird eine AS für gewöhnlich **mittels PTC** mit einer Ballondilatation, gefolgt von der Einbringung eines Katheters und wahlweise eines Stents, therapiert. Wird ein Katheter für den Gallenabfluss eingelegt, wird dieser Eingriff als perkutane transhepatische Cholangiodrainage bezeichnet (PTCD). Der Katheter ist in der Lage, die Stenose offenzuhalten, und er ermöglicht den Zugang zu der Stenose für weitere therapeutische Maßnahmen.⁽⁴⁰⁾ In der Zukunft könnte die ERC durch technische Weiterentwicklung an Bedeutung gewinnen. So haben beispielsweise Inamdar et al. erfolgreich eine ERC bei BDA angewendet.⁽⁶⁷⁾

Prognose von AS:

Langfristig benötigen 10 - 20% der Patienten mit AS eine **chirurgische Revision** der Anastomose.^(35,68) Hierfür wird bei DD Anastomose meist eine **BDA** angelegt.⁽⁶⁹⁾

1.2.4.2. Nicht anastomotische Strikturen

Epidemiologie und Charakteristika:

NAS treten in **5 - 25% der DDLT** außerhalb des Anastomosenbereichs auf ⁽⁴³⁾. Sie sind typischerweise **mehrere längere Stenosen**, die im Leberhilum und an verschiedenen intrahepatischen Stellen auftreten können ⁽²²⁾.

Die NAS können nach Buis et al eingeteilt werden (siehe Abb. 2) in:

- Zone A: extrahepatischer Dct. hepaticus communis und hiliären Bifurkation
 - Zone B: GG zwischen erster und zweiter Aufteilung
 - Zone C: GG zwischen zweiter und dritter Aufteilung
 - Zone D: GG der Peripherie der Leber ⁽⁷⁰⁾.
-
- Ort des Auftretens:
 - **frühe NAS (Auftreten <1 Jahr):**
vorwiegend in der Zone A
 - **späte NAS (Auftreten >1 Jahr):**
überwiegend in den peripheren Bereichen (Zone D)⁽⁷⁰⁾

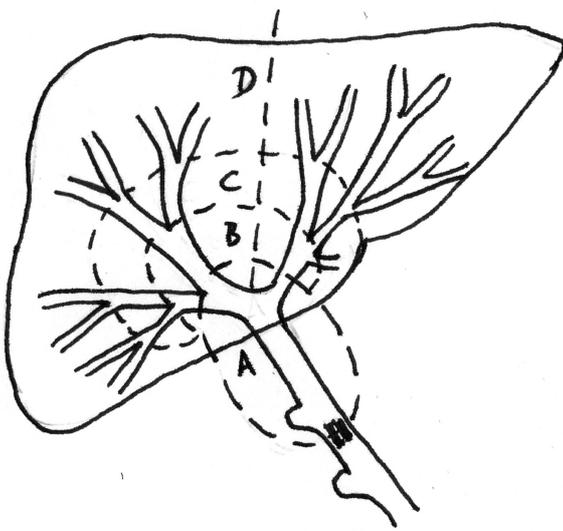


Abbildung 2: Einteilung der Lokalisation von nicht anastomotischen Strikturen, modifiziert nach Buis et al. ⁽⁷⁰⁾ von Lennart Nils Eßmann

Risikofaktoren und Pathogenese:

Als Hauptrisikofaktoren werden **ischämische post Reperfusionsschäden, immunologische und zytotoxische Vorgänge** sowie **Infekte** betrachtet.

Frühe NAS entstehen durch ischämische Reperusionsverletzungen;

Späte NAS eher durch immunologische Vorgänge. ⁽⁷¹⁾

Das Epithel der Gallenwege ist in >90% der LT verletzt. NAS treten jedoch nur bei einem Teil der LT auf. Daher wird vermutet, dass unzureichende Regenerationsprozesse an der Entstehung von NAS beteiligt sind. ⁽⁷²⁾ Die Gallenwege umgebenden Drüsen, sogenannte peribiliary Glands (PBG), beherbergen Stammzellen, die zur Regeneration des Gallengansepithels beitragen. ⁽⁷¹⁾ Eine Verletzung der PBG korreliert signifikant mit der Entwicklung einer NAS. ⁽⁷²⁾ Es wurde gezeigt, dass eine vermehrte lokale Immunzellinfiltration signifikant mit der Erholung verletzter Gallengänge korreliert. ⁽⁷³⁾

Ischämische post Reperfusionsschäden:

- **Primäre Ischämie des Gallenganges:**

Im Bereich des Leberhilus ist die Blutversorgung der Gallenwege von den Gefäßen abhängig, welche von distal an den Hilus herantreten. Diese stammen vor allem aus der A. hepatica und deren Äste, welche sehr empfindlich für einen ischämischen Gewebeschaden sind. ⁽²²⁾ Über einen feinen Gefäßplexus, den peribiliären vaskuläre Plexus (PVP), werden die Gallenwege mit sauerstoffreichem Blut versorgt. ^(71,74,75)

Gründe für eine primäre Ischämie der Gallengänge sind:

- Thrombose der A. hepatica
- Fehler in der Organkonservierung können zu einer Reperusionsverletzung führen ⁽⁷¹⁾
- lange WIZ und KIZ (2%, 35%, 52% NAS bei <11,5 h, 11,5-13h, >13 h KIZ) ⁽⁷⁶⁾
- Retrograde Reperfusion ⁽²¹⁾

- Sekundäre Ischämie der Gallengänge:

- Verletzung des PVP während der Organkonservierung. Ein Unterschied zwischen der Verwendung unterschiedlicher Perfusionslösungen konnte nicht gezeigt werden. ⁽⁷⁷⁾
- Steatose der Leber kann ebenfalls einen Einfluss auf die Blutversorgung der GW haben und ist ein Risikofaktor für BK. ⁽⁷¹⁾

Immunologische Verletzungen:

Betreffen vorwiegend späte NAS und treten eher in der Peripherie der Leber auf. ⁽⁷⁰⁾

Gründe für Immunologische Verletzungen sind:

- ABO Blutgruppenunterschiede von Spender und Empfänger (kompatibel vs. identisch)
- Transplantatabstoßung
- immunvermittelte Erkrankungen, wie primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und Autoimmunhepatitis. Als untergeordnete Faktoren werden Hepatitis C und Cytomegalovirus (CMV) Infektionen betrachtet.

Zytotoxische Verletzungen durch Gallensäuren:

Gallensäuren können die Gallenwege durch Zerstörung der Zellmembrane und durch Induzierung von Apoptose der Zellen schädigen. Dies gilt sowohl für die Galle, die nach Explantation in den Gallenwegen verbleibt, als auch für neu gebildete Galle nach LT. ⁽⁷¹⁾

Diagnose von NAS:

Besteht der klinische Verdacht auf eine NAS, kommen folgende diagnostische Mittel zum Einsatz:

- **Darstellung der Gallenwege:** US, MRT, MRC sowie Cholangiographie mit Kontrastmittel über einliegende Drainagen oder mittels ERC.
- **Darstellung der Durchblutung der Gallenwege:** US Doppler-Untersuchung für die Darstellung der Durchblutung der Leber⁽⁶³⁾ und zum Ausschluss einer Thrombose der A. hepatica, sowie ggf. CT.
- **Histologische Untersuchung**

Therapie von NAS:

Zunächst wird versucht, die NAS kausal durch Entfernung der beeinflussbaren Risikofaktoren zu behandeln. Anschließend werden NAS, bevorzugt durch endoskopische Eingriffe, behoben. **Mittels ERC oder PTC** wird über Ballondilatation und Stenteinbringung versucht, die NAS zu therapieren^(36,48). Aufgrund der Art und Lokalisation von NAS ist eine Ballondilatation aller Strikturen meist nicht möglich^(22,78), insgesamt schwieriger, weniger erfolgreich, und es werden mehr Eingriffe benötigt als bei AS^(37,40,51,79).

Prognose von NAS:

Die Erfolgsrate der endoskopischen Therapie von NAS liegt bei 25% - 75%^(51,53,79). Bis zu 50% der Patienten mit NAS sterben entweder auf der Warteliste für eine neue Leber oder müssen retransplantiert werden⁽⁷⁹⁾. Trotzdem kann so eine Retransplantation hinausgezögert werden^(40,48,78).

NAS können zu der Entwicklung von biliären Steinen und Sludge führen, vor der endoskopischen Stentversorgung muss dieser entfernt werden, da sonst das Risiko der Stentokklusion besteht.⁽²⁷⁾

1.2.5. Biliäre Konkremente

Epidemiologie und Charakteristika:

Biliäre Konkremente können aus: Steine, Sludge und nekrotischem Material in den Gallenwegen (Cast) bestehen und treten in 3 - 12% der Transplantationen auf ⁽⁴⁴⁾. Am häufigsten sind biliäre Steine ⁽⁵⁾, Cast und Sludge treten normalerweise innerhalb eines Jahres nach LT auf, Steine für gewöhnlich später ⁽²²⁾.

Risikofaktoren und Pathogenese:

- Steine entwickeln sich durch Veränderungen der Anatomie der Gallenwege, Strikturen, Cholangitis, erhöhter Viskosität und Stase der Galle, medikamenteninduziert (beispielsweise durch Cyclosporin) sowie bei erhöhtem Verlust von Gallensäure und einer Übersättigung der Gallenflüssigkeit mit Cholesterin ⁽³⁶⁾.
- Sludge beschreibt eine dichte, aus Kalziumbicarbonat und Cholesterinkristallen bestehende Schleimansammlung, aus der sich biliäre Steine bilden können. Zumeist entsteht Sludge innerhalb eines Jahres nach LT ⁽²²⁾.
- Die Entstehung von Cast ist mit Mukosaschädigung, Ischämie und Infektionen der Gallenwege in Zusammenhang assoziiert und besteht aus abgestoßenem Gallengansepithel sowie aus anderen Bestandteilen der Gallenflüssigkeit. ⁽³¹⁾ Meist entsteht Cast innerhalb eines Jahres nach LT ⁽²²⁾.

Diagnose von biliären Konkrementen:

Typische Symptome für eine Obstruktion der Gallenwege durch biliäre Steine, Sludge und Cast sind: Oberbauchschmerzen, erhöhte Leberwerte und Cholestaseparameter. Eine Entzündung der GW kann ebenfalls ein Hinweis sein. Steine können mittels CT nachgewiesen werden, weitere Möglichkeiten sind: ERC, PTC oder MRC ^(46,80-82).

Therapie von biliären Konkrementen:

Die Therapie von biliären Steinen, Sludge und Cast wird bevorzugt endoskopisch mit ERC oder PTC durchgeführt. Mittels Ballondurchzug oder Körbchenextraktion können Steine erfolgreich aus dem GG entfernt werden ^(46,48). Gründe für einen Misserfolg sind: Anzahl, Größe und Form der Steine, anatomische Besonderheiten und eine übermäßige Engstellung der Gallenwege ⁽³⁶⁾.

Sludge und Biliärer Cast können mittels ERC und PTCD entfernt werden, jedoch sind in der Regel mehr Sitzungen nötig ⁽⁸³⁾.

Mit der operativen Entfernung von Steinen und Cast steht eine weitere Therapieoption zur Verfügung.

Prognose von biliären Konkrementen:

Biliäre Steine, Sludge und Cast können zu einer Entzündung und Verschluss der Gallenwege führen.

1.3. Zielsetzung dieser Doktorarbeit

Obwohl biliäre Komplikationen die häufigste Komplikation nach LT darstellen und aus diesem Grund ständiger Gegenstand der Forschung sind, fehlt es nach wie vor an einer langfristigen strukturierten Dokumentation, einer systematischen Aufarbeitung, sowie einer Analyse der Faktoren, die zu biliären Komplikationen führen können.

Ziel dieser Studie war es, eine Datenbank für das UKT zu entwickeln, die eine solche Dokumentation, Aufarbeitung und Analyse ermöglicht.

Die Datenbank umfasste folgende Teile:

- Demographische Daten der Empfänger
- Spender Daten
- Operative Daten
- Follow up Daten
- biliäre Komplikationen

Für den Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2013 ist dies geschehen Die Grundlage für eine weitere strukturierte Dokumentation und für nachfolgende Analysen rund um das Thema LT wurde geschaffen.

Neben der Untersuchung bereits bekannter Risikofaktoren war es unser Ziel, bisher wenig untersuchte mögliche Risikofaktoren auf ihren Einfluss auf BK hin zu untersuchen.

Diese waren:

- Einfluss der Uhrzeit der Operation auf die Entstehung von BK
- Einfluss der warmen Ischämiezeit in situ auf die Entstehung von BK

2. Material und Methoden

2.1. Transplantation am UKT von Indikationsstellung bis zur Nachsorge

In Tabelle 9 folgt eine tabellarische, chronologische Zusammenfassung der verschiedenen Phasen einer LT von der Indikationsstellung bis zur Nachsorge am UKT.

Tabelle 9: Ablauf einer Transplantation am Universitätsklinikum Tübingen von der Indikationsstellung bis zur Nachsorge

1.	Indikationsstellung durch interdisziplinäres Transplantationsboard
2.	Untersuchung und Evaluation der Transplantationsfähigkeit
3.	Listung des Patienten bei ET
4.	Transplantation
5.	Intensivstation, Normalstation, anschließend meist Rehabilitationsmaßnahmen
6.	Nachsorge: Erste drei Monate: alle 2 Wochen; anschließend halbjährlich

ET: Eurotransplant

2.2. UKT Technik der Lebertransplantation

- **Standardmäßige LT eines ganzen Organs bei Erwachsenen:**
 1. Vena Cava Anastomose: fortlaufend E/E im Sinne einer Ersatzanastomose
 2. Pfortader Anastomose: fortlaufend E/E
 3. **Antegrade sequentielle Reperfusion** der Leber mit Öffnung der Pfortader zuerst
 4. Arteria hepatica Anastomose: fortlaufend
 5. **Gallengangsanastomose:**
 - a. **DD-Anastomose:**
Einzelknopfnahnt extraluminal
 - b. **Biliodigestive Anastomose:**
Einzelknopfnahnt extraluminal

2.3. Datenerhebung

In dieser retrospektiven Studie wurden alle erwachsenen Patienten (i.e. ≥ 18 Jahre) untersucht, die im Zeitraum vom 1.1.2009 bis 31.12.2013 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) lebertransplantiert wurden. Eingeschlossen in die Auswertung wurden Patienten, die das erste Mal lebertransplantiert wurden und die eine Organspende nach Hirntod erhielten. Ausgeschlossen wurden zum Zeitpunkt der Transplantation minderjährige Patienten sowie Patienten, die eine Leberteiltranplantation erhielten (DDLTL und LDLTL), Patienten, die eine Retransplantation erhielten, sowie Multiviszeraltransplantationen.

Die verwendeten Daten wurden aus Krankenakten, digitalen Arztbriefen und Operationsberichten, die im klinikinternen SAP System hinterlegt waren, entnommen. Weitere Daten wurden von der der ET Internetseite übernommen.

Die Auswertung der Daten ergab eine Fallzahl von insgesamt 160 Patienten; von diesen hatten 41 Patienten im Verlauf eine BK.

Die Patienten stellten sich nach der Transplantation in regelmäßigen Zeitabständen zur Nachkontrolle in der Transplantationsambulanz vor.

Zur vollständigen Sammlung der Daten wurde eine Excel Maske mit verschiedenen Parametern erstellt, welche unterteilt war in: Empfängerdaten, Spenderdaten, operative Daten, Follow up und biliäre Komplikationen.

Die Ergebnisse der Überprüfung wurden anonymisiert in einer Excel Tabelle (Microsoft Excel 2011) dokumentiert. Erhobene Parameter sind in Tabelle 10 zu sehen. BK wurden in Strikturen, Leckagen, Steine, Sludge und Cast aufgeteilt.

Tabelle 10: Zur Datenerhebung verwendete Parameter

Empfängerdaten:	Datum LT BMI Alter Geschlecht Blutgruppe Datum der Listung Lab MELD an LT ASA-Score Indikation LT Hepatopathie Komorbiditäten
Spenderdaten:	Alter Geschlecht Zeitpunkt der Entnahme, Todesursache (CVA, Anoxie, Trauma, andere), Ort der Allokation Größe und Gewicht des Spenderorgans Hauptdiagnosen Nebendiagnosen Alkoholmissbrauch Infektion Vitalparameter Perfusionslösung Ischämiezeit in situ bei Explantation
Operative Daten:	
Anastomosen der Lebergefäße:	Art der Anastomose Nahtmaterial Fadenstärke Nahttechnik
Anastomose der Gallenwege:	Art der Anastomose: CC, BDA Nahtmaterial Fadenstärke Nahttechnik
Weitere operative Daten:	Kalte (KIZ)/ warme (WIZ) Ischämiezeit Reperfusionart (anterograd, retrograd) Reperfusionssyndrom Uhrzeit der Operation Immunsuppression
Follow Up:	Überleben Zeitpunkt des Todes Transplantatverlust Abstoßung Auftreten von Komplikationen poststationären Aufenthalte CMV-Reaktivierung
Biliäre Komplikationen: (Biliäre Strikturen, biliäre Leckagen, Strikturen, Sludge und Cast)	Zeitpunkt des Auftretens Diagnostetechnik Lokalisation Ursache Therapie

2.4. Bestimmung der Endpunkte Überleben und Auftreten von BK

Als primäre Endpunkte der Studie wurde das Eintreten einer BK festgelegt. Die Überlebenszeit der Patienten wurden definiert als Zeitspanne zwischen der Lebertransplantation und dem Tod bzw. dem Ende des Follow up der Patienten.

Der Zeitraum bis zum Auftreten einer BK wurde als Zeitraum zwischen der LT und dem Auftreten einer BK festgelegt. Sofern kein Tod oder eine BK aufgetreten ist, wurde als Endpunkt das Datum der letzten Kontrolluntersuchung festgelegt. Die Gesamtlaufzeit der Studie betrug 5 Jahre, dabei erstreckte sich der Nachsorgezeitraum von 0 Tagen bis 3110 Tagen bei einer mittleren Nachsorge von 1138,0 Tagen.

Als Transplantatverlust wurde eine erneute LT oder der Tod eines Patienten aufgrund eines Transplantatversagens definiert.

2.5. Auswertung und Statistische Analyse

Die Erkenntnisse und Auswertungen der Daten der folgenden Arbeit wurden zusammengefasst und durch Tabellen und Grafiken dargestellt. Dabei wurde folgende Computersoftware verwendet:

- Microsoft Word (Version 2011) für die Textverarbeitung
- Microsoft Excel (Version 2011) für Tabellen und Grafiken
- SPSS-Statistics 21 (IBM) für die statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Überprüfung des Follow up wurden mit den demographischen Daten der Patienten, den Spenderdaten, des MELD Scores, den operativen Daten und der Immunsuppression korreliert und eine statistische Überprüfung auf einen Zusammenhang mit BK durchgeführt.

Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt:

- 1) Die erste Gruppe repräsentierte hierbei die Patienten mit biliären Komplikationen. Diese waren biliäre Komplikationen insgesamt; biliäre Leckage; biliäre Strikturen, anastomotische Striktur, nicht anastomotische Striktur; Biliäre Steine und Cholangitis.

2) Die zweite Gruppe repräsentierte Patienten ohne biliäre Komplikationen.

Beide Gruppen wurden nun in Abhängigkeit zu den erhobenen demographischen Daten, den Spender Daten, den MELD Score Daten, den operativen Daten, den Daten der Immunsuppression, den Daten des Follow up sowie den biliären Komplikationen miteinander verglichen.

Die Beschreibung des Patientenkollektivs wurde mittels Methoden der deskriptiven Statistik vorgenommen. Für metrische Variablen wurde jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung sowie Median, Minimum und Maximum berechnet. Für kategoriale Variablen wurde jeweils eine Häufigkeitstabelle mit absoluten sowie prozentuellen Häufigkeiten erstellt.

Für den Vergleich verwendeten wir für metrische Variablen den Mann-Whitney Test, um die jeweilige Gruppe mit Gallengangskomplikation mit der ohne zu vergleichen.

Für kategoriale Variablen verwendeten wir den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest Test.

Zur Analyse des Einflusses von BK auf die Überlebenszeiten bzw. die Zeiten bis zu einem Transplantatverlust wurden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Die Signifikanztestung bei dem Vergleich der Zeiten mit dem Auftreten von BK wurde mittels des Log-Rank –Tests vorgenommen.

Faktoren, die innerhalb der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aufwiesen, wurden innerhalb der multivariaten logistischen Regression hinsichtlich ihrer Einflüsse auf die Komplikationen untersucht.

Eine Signifikanz lag vor, wenn der p-Wert kleiner gleich 0,05 war.

3. Ergebnisse:

Im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2013 wurden am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) 160 erstmalige Lebertransplantationen eines ganzen Organs an 160 volljährigen (Alter ≥ 18 Jahre) Patienten durchgeführt.

3.1. Demographische Daten Empfänger

Patientenkollektiv

Die Demographischen Daten der Empfänger sind in Tabelle 11 und 12 gezeigt. Von den 160 Patienten in unserer Studie waren: 110 (68,8%) männlich und 50 (31,3%) weiblich.

Das durchschnittliche Alter der Patienten war zum Zeitpunkt der LT 53,6 Jahre. Die durchschnittliche Größe 172,2 cm, das durchschnittliche Gewicht 75,7 kg und der durchschnittliche BMI 25,4 kg/m². Die Wartezeit auf die LT betrug im Schnitt 11,6 Monate (siehe Tabelle 12).

In 141 der Fälle lag ein chronisches, in 12 ein akutes und in 7 ein akut auf chronisches Leberversagen vor. Abdominell voroperiert waren 26 Patienten.

Tabelle 11: Patientenkollektiv kategoriale Variablen

Merkmal	Ausprägung	N (160)	%
Geschlecht	männlich	110	68,8
	weiblich	50	31,3
Art des Leberversagens	chronisch	141	88,1
	akut	12	7,5
	akut auf chronisch	7	4,4
Abdominelle Voroperationen	vorhanden	26	16,3

Tabelle 12: Patientenkollektiv metrische Variablen

	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
Alter bei LT	55,8	18,3	70,8	53,6	11,5
Wartezeit in Monaten	4,0	0,0	126,0	11,6	20,0
bei chronischem LV	6,0	0,0	126,0	12,8	20,8
bei akutem LV	0,0	0,0	3,0	0,3	0,9
bei akut auf chronischem LV	0,0	0,0	23,0	5,9	10,1
Gewicht in Kg	75,0	18,0	115,0	75,7	14,2
Größe in cm	171,0	150,0	200,0	172,2	8,9
BMI in kg/m ²	24,7	6,7	36,5	25,4	4,0

LT= Lebertransplantation, LV= Leberversagen, Kg= Kilogramm, cm= Zentimeter, BMI= Bodymass Index, kg/m² = Kilogramm pro Meter zum Quadrat, Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung

Leberzirrhose

Eine **Leberzirrhose** lag bei **136 Patienten (85,0%)** vor. Bei 24 Patienten (15,0%) lag keine Leberzirrhose vor.

Am häufigsten wurde eine Leberzirrhose ausgelöst durch (siehe Tabelle 13 und 14):

- Alkoholabusus (N=44, 32,4%)
- Hepatitis C (N=28, 20,6%)
- Hepatitis B (N=13, 9,6%)
- Nicht alkoholische Fettleber (N=6, 4,4%)
- PSC (N=5, 3,7%)

Bei 19 (14,0%) Patienten war der Grund eine kryptogene Leberzirrhose. Weitere Ursachen waren: Alpha-1-Antitrypsinmangel, autoimmune Erkrankungen, Hämochromatose, M. Wilson und posthepatische Ursachen.

Tabelle 13: Hauptursache der Leberzirrhose bei den Empfängern

Ursache	N (136)	%*
Alkoholabusus	44	32,4
HCV	28	20,6
HBV	13	9,6
HBV, HDV	4	2,9
NAFLD	6	4,4
PSC	5	3,7
PBC	4	2,9
SSC	2	1,5
kryptogen	19	14,0
Andere	11	8,1

*der Ursachen für eine Leberzirrhose, HBV= Hepatitis B, HCV= Hepatitis C, HDV= Hepatitis D, NAFLD= Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, PBC= Primär biliäre Zirrhose, PSC= Primär sklerosierende Cholangitis, SSC= sekundär sklerosierende Cholangitis.

In 10 Fällen lag als Ursache der Leberzirrhose eine Kombination mit Alkohol vor. Diese waren: HCV (N=5, 3,7%), NASH (N=3, 2,2%), Alpha-1-Antitrypsinmangel (N=1, 0,7%) und PSC (N=1, 0,7%).

Indikation für Lebertransplantation

Die verschiedenen Indikationen für eine LT, sowie das zeitgleiche Vorliegen einer Leberzirrhose und die Art des Leberversagens zeigt Tabelle 14.

Die häufigsten Indikationen für eine LT in unserer Studie waren:

- primäre Lebertumore (HCC) (N=72, 45,0%)
- Leberzirrhose (N=62, 38,8%)
- Cholangiopathie (N=13, 8,1%)

In nachfolgender Tabelle sind die Indikation der LT, sowie die Häufigkeit des Vorliegens einer Leberzirrhose bei dieser Indikation und die Art des Leberversagens bei dieser Indikation dargestellt.

Tabelle 14: Indikationen der Lebertransplantation der Empfänger

Indikation LT (%)	N (160)	Zirrhose ja (136)	Zirrhose nein (24)	akut (12)	akut auf chronisch (7)	chronisch (141)
Viral:	13 (8,1)	11 (6,9)	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (0,6)	2 (1,3)
HCV	4	4	0	0	0	4
HBV	6	4	2	2	1	3
HBV + HCV	1	1	0	0	0	1
HBV + HDV	2	2	0	0	0	2
Alkoholabusus	22 (13,8)	22 (13,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	21 (13,1)
autoimmun	3 (1,9)	2 (1,3)	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0)	2 (1,3)
metabolisch	6 (3,8)	6 (3,8)	0 (0)	0 (0)	2 (1,3)	4 (2,5)
Alpha-1	3	3	0	0	1	2
M. Wilson	3	3	0	0	1	2
cholangiogen	13 (8,1)	11 (6,9)	2 (1,3)	0 (0)	1 (0,6)	12 (7,5)
PSC	5	4	1	0	0	5
PBC	3	3	0	0	1	2
SSC	5	4	1	0	0	5
medikamentös	3 (1,9)	0 (0)	3 (1,9)	3 (1,9)	0 (0)	0 (0)
kryptogen	16 (10,0)	11 (6,9)	5 (3,1)	5 (3,1)	1 (0,6)	2 (1,3)
Tumor	75 (46,9)	72 (45,0)	3 (1,9)	0 (0)	0 (0)	75 (46,9)
HCC	72	72	0	0	0	72
NET	2	0	2	0	0	2
Hämangioendotheliom	1	0	1	0	0	1
NALD	1 (0,6)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
Andere	8 (5,0)	0 (0)	8 (5,0)	1 (0,6)	1 (0,6)	6 (3,8)
Budd-Chiari	3	0	3	1	1	1
Zyste	2	0	2	0	0	2
Hepatopathie	1	0	1	0	0	1
Morbus Osler Rendu	1	0	1	0	0	1
Oxalose	1	0	1	0	0	1

autoimmun= Autoimmune Erkrankung, Alpha-1= Alpha-1-Antitrypsinmangel, HBV= Hepatitis B, HCV= Hepatitis C, HDV= Hepatitis D, M. Wilson= Morbus Wilson, NAFLD= Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, PBC= Primär biliäre Zirrhose, PSC= Primär sklerosierende Cholangitis, SSC= sekundär sklerosierende Cholangitis, HCC= Hepatozelluläres Karzinom

HCC

Bei 72 (45,0%) Patienten lag ein HCC vor. In all diesen Fällen lag eine Leberzirrhose vor. Die Gründe für die Leberzirrhose der HCC Patienten waren:

- Hepatitis C (N=23, 14,4%)
- Alkoholabusus (N=21, 13,1%)
- Hepatitis B (N=10, 6,3%) in Kombination mit Hepatitis D (N=1, 0,6%)
- Nicht alkoholische Steatohepatitis (N=5, 3,1%)
- Andere (N=3, 1,9%): Hämochromatose (N=1, 0,6%), M. Wilson (N=1, 0,6%) und posthepatische Ursache (N=1, 0,6%)
- kryptogene Leberzirrhose (N=9, 5,6%)

Nebendiagnosen:

Nebendiagnosen waren bei 147 (91,9%) Patienten vorhanden. Diese waren:

- **Leberassoziierte Nebendiagnosen**

Bei 117 (73,1%) Patienten vorhanden:

- portale Hypertension (N=63, 39,4%)
- Ösophagusvarizen größer als Grad 2 (N=76, 47,5%)
- hepatische Enzephalopathie (N=32, 20,0%)
- hepatorenales Syndrom (N=27, 16,9%).

- **Nicht leberassoziierte Nebendiagnosen:**

Nicht leberassoziierte Nebendiagnosen waren:

- Neurologische Nebendiagnosen (N=23, 14,4%):
 - Zentrale Erkrankungen (N= 17, 10,6%):
 - Epilepsie (N= 7, 4,4%)
 - Schlaganfall (N= 5, 3,1%)
 - Periphere Erkrankungen (N= 6, 3,8%)
- Pulmonale Nebendiagnosen (N= 13, 8,1%)
 - COPD (N= 7, 4,4%)
 - Asthma bronchiale (N= 2, 1,3%)
- Kardiovaskulären Nebendiagnosen (N= 56, 35,0%)
 - arterielle Hypertonie (N= 32, 20,0%)
 - Koronare Herzkrankheit (N= 8, 5,0%)
- Diabetes mellitus Typ 2 (N= 36, 22,5%)
 - Insulinpflichtig (N= 17, 10,6%)
- Gastrointestinale Nebendiagnosen (N= 41, 25,6%)
 - Colitis ulcerosa (N= 4, 2,5%), 2 (50%) Patienten mit Colitis ulcerosa wiesen eine PSC auf.
 - Morbus Crohn (N= 1, 0,6%)

Therapie vor LT

Eine Therapie vor der LT erhielten:

- mit einer Tumorerkrankung (N=55, 34,4%):
 - HCC (N=53, 33,1%): TIPSS (N=4, 2,5%), TACE (N=48, 30,0%), RFA (N=18, 11,3%)
 - NET (N=2, 1,3%): TIPSS (N=0, 0%), TACE (N=1, 0,6%), RFA (N=0, 0%)
- Ohne Tumorerkrankung (N=13, 8,1%):
 - TIPSS (N=13, 8,1%)

MELD- Score

Die Höhe des lab MELD Scores zum Zeitpunkt der Allokation in Abhängigkeit zu der Art des Leberversagens und für Tumorpatienten ist in Tabelle 15 zusammengefasst.

Unterschieden wurde in der Allokation nach exceptional MELD und nach Allokation nach Lab MELD.

Der durchschnittliche lab MELD aller Patienten lag bei 20,53 (SD 11,87).

Die Allokation erfolgte:

- Bei 76 (47,5%) Patienten mittels Lab MELD.
Diese Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Allokation einen durchschnittlichen lab MELD von 27,79 (SD 10,16) auf.
- bei 84 (52,5%) Patienten mittels exceptional MELD:
Sie hatten zum Zeitpunkt der Allokation einen durchschnittlichen exc. MELD von 26,76 (SD 4,6) und einen durchschnittlichen lab MELD von 14,07 (SD 26,76).

Tabelle 15: Unterschiede im Lab MELD zum Zeitpunkt der Lebertransplantation bei Allokation nach Exc MELD und nach Lab MELD

	N (160)	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
Art des LV:						
chronisch:	141 (88,1%)					
Exc MELD Allokation:						
Exc MELD	84	25	22	40	26,82	4,64
Lab MELD	84	11	6	40	13,95	9,05
Lab MELD Allokation						
Lab MELD	57	22	9	40	25,56	10,41
akut:	12 (7,5%)					
Lab MELD Allokation						
Lab MELD	12	34	24	40	34,25	5,10
akut auf chronisch:	7 (4,4%)					
Lab MELD Allokation						
Lab MELD	7	35	28	40	35,00	4,83
Tumor:	75					
Exc MELD Allokation:						
Exc MELD	65	25	22	40	26,14	4,41
Lab MELD	65	10	6	40	13,02	8,31
Lab MELD Allokation						
Lab MELD	10	19	10	40	26,11	12,74

LV= Leberversagen, Allokation= Verteilung nach dem jeweiligen MELD Score, Lab MELD = Aus Laborwerten gebildeter Model of End Stage Liver Disease Score; Leistung= zum Zeitpunkt der Leistung, Exc MELD = Exceptional MELD-Score, MD= Median, Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung

3.2. Spenderdaten

Spenderkollektiv:

Das Spenderkollektiv ist in Tabelle 16 und 17 dargestellt.

Die Organspender waren in 95 (59,4%) Fällen männlich und in 65 (40,6%) weiblich.

Das durchschnittliche Alter der Spender war 54,5 Jahre.

Aufgeteilt nach Altersgruppen waren:

- < 60 Jahre: (N= 96, 60,0%)
- 60-70 Jahre: (N= 37, 23,1%)
- > 70 Jahre: (N= 27, 16,9%)

Die durchschnittliche Größe 173,7 cm, das durchschnittliche Gewicht 78,7 kg und der durchschnittliche BMI 26,0 kg/m² (siehe Tabelle 17).

Die Todesursache war in 115 (71,9%) Fällen ein kardiovaskuläres Ereignis, in 21 (13,1%) ein Trauma, in 12 (7,5%) eine Anoxie und in 12 (7,5%) eine cerebrale Ursache (Hirntumore (N=3, 1,9%), Hirnödeme (N=6, 3,8%), Infektionen des Gehirns (N=3, 1,9%)).

Die Organallokation erfolgte in 5 (3,1%) Fällen lokal, in 45 (28,1%) regional, in 89 (55,6%) national und in 21 (13,1%) international. Einen Herzstillstand erlitten 5 Spender, reanimiert bei Herzstillstand wurde im Median über 10 Minuten (Minimum 1, Maximum 20).

Tabelle 16: Spenderkollektiv

Merkmal	Ausprägung	N (160)	%
Geschlecht	männlich	95	59,4
	weiblich	65	40,6
Todesursache	CVA	115	71,9
	Trauma	21	13,1
	Anoxie	12	7,5
	cerebrale Ursachen	12	7,5
Organallokation	lokal	5	3,1
	regional	45	28,1
	national	89	55,6
	international	21	13,1
Herzstillstand	ja	5	3,1
Reanimation	ja	5	3,1

CVA= kardiovaskuläres Ereignis

Tabelle 17: Spenderkollektiv

	N (%)	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
Alter	160	56	16	85	54,50	15,91
<60 Jahre	96 (60,0)	47	16	59	44,51	11,93
60-70 Jahre	37 (23,1)	64	60	70	64,46	3,38
>70 Jahre	27 (16,9)	76	71	85	76,30	3,23
Gewicht	160	80	47	120	78,69	12,71
Größe	160	174	147	195	173,68	26,03
BMI	160	25	18	39	26,03	3,67

Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung

Nebendiagnosen:

Die häufigsten Nebendiagnosen sind in Tabelle 18 dargestellt.

Von den Organspendern wiesen 73 (45,6%) eine arterielle Hypertonie als Nebendiagnose auf, die in 62 (38,8%) Fällen therapiert wurde. Einen Diabetes mellitus Typ 1 wiesen 3 (1,9%) Spender auf, alle diese Spender erhielten hierauf eine Therapie. Einen Diabetes mellitus Typ 2 wiesen 8 (5,0%) Spender auf, dieser war in 6 (3,8%) Fällen therapiert.

Eine Neoplasie war bei 7 (4,4%) Organspendern vorhanden. Diese waren:

- Hirntumore (N=3, 1,9%):
 - Glioblastom (N=2, 1,3%)
 - Astrozytom behandelt (N=1, 0,6%)
- Z. n. Larynxkarzinom (N=1, 0,6%)
- Spinaliom (N=1, 0,6%) nicht behandelt
- Z. n. Lymphom (N=1, 0,6%)
- gutartiges Hamartom (N=1, 0,6%).

Tabelle 18: Nebendiagnosen der Spender

Merkmal	Ausprägung	N (160)	%
Art. Hypertonie	ja	73	45,6
	therapiert	62	38,8
Diabetes Mellitus	Typ 1	3	1,9
	Typ 2	8	5,0
Diabetes Mellitus Typ 2	therapiert	9	5,6
Neoplasie vorhanden	ja	7	4,4

Art.= Arterielle

Organqualität der Spender:

- **Extended Criteria Donor:**

Die ECD Kriterien sind: Vorliegen einer Tumorerkrankung, Drogenmissbrauch, Sepsis, Meningitis, Hepatitis B und C, Weitere Kriterien sind: Spenderalter >65 Jahre, Aufenthalt auf Intensivstation mit invasiver Beatmung für > 7 Tage, BMI >30 Kg/m², Leberverfettung von >40%, Serum Natrium >165 mmol/L, Transaminasen: ALT >105 U/L, AST >90 U/L, Serum Bilirubin >3 mg/dl.

In Tabelle 19 und 20 sind das Vorliegen und die Anzahl von ECD dargestellt.

Bei 106 (66,3%) Patienten lagen ECD Kriterien vor, bei 45 (28,1%) lagen keine ECD Kriterien vor. Bei 9 (5,6%) Spender ließ sich nicht ausschließen, dass bei ihnen ECD Kriterien nicht vorlagen, da die zugrunde gelegten Kriterien nicht vollständig verfügbar waren.

Bei 63 (39,4%) Patienten lag 1 ECD Kriterium, bei 34 (21,3%) 2 Kriterien, bei 8 (5,0%) 3 Kriterien und bei 3 (1,9%) 4 Kriterien vor.

- **Donor Risk Index (siehe Tabelle 21):**

Der DRI betrug im Median 2,21 (Min 1,14, Max 3,31, Mittelwert 2,19, SD 0,0,45)

- Ein DRI $\geq 1,5$ lag bei 144 (91,1%) Patienten vor.
- Ein DRI $\geq 2,0$ lag bei 108 (68,4%) Patienten vor.
- Ein DRI $\geq 2,5$ lag bei 43 (27,2%) Patienten vor.

- **Eurotransplant Donor Risk Index (siehe Tabelle 21):**

Der ET- DRI betrug im Median 2,04 (Min 1,20, Max 3,29, Mittelwert 2,07, SD 0,47)

- Ein ET-DRI $\geq 1,5$ lag bei 142 (89,9%) Patienten vor.
- Ein ET-DRI $\geq 2,0$ lag bei 85 (53,8%) Patienten vor.
- Ein ET-DRI $\geq 2,5$ lag bei 22 (13,9%) Patienten vor.

Tabelle 19: Vorliegen von Extended Criteria Donor-Kriterien bei den Spendern

Merkmal	N (160)	%
ECD		
Ja	106	66,3
Nein	45	28,1
nicht bestimmbar	9	5,6

ECD: Extended Criteria Donor;

Tabelle 20: Anzahl von Extended Criteria Donor-Kriterien bei den Spendern

Anzahl ECD Kriterien	N (160)	%
0	54	33,8
1	63	39,4
2	34	21,3
3	8	5,0
4	3	1,9

ECD: Extended Criteria Donor;

Tabelle 21: Organqualität Spender Indices

Merkmal	N (%)	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
ET-DRI	158	2,04	1,20	3,29	2,07	0,47
≥ 1,5	142 (89,9)	2,09	1,52	3,29	2,14	0,43
≥ 2	85 (53,8)	2,33	2,00	3,29	2,39	0,38
≥ 2,5	22 (13,9)	2,68	2,51	3,29	2,82	0,50
DRI	160	2,21	1,14	3,31	2,19	0,45
≥ 1,5	144 (91,1)	2,27	1,52	3,31	2,28	0,39
≥ 2	108 (68,4)	2,40	2,00	3,31	2,44	0,30
≥ 2,5	43 (27,2)	2,69	2,51	3,31	2,74	0,19

ET-DRI: Eurotransplant Donor Risk Index; DRI: Donor Risk Index, Min= Minimum, Max= Maximum, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Explantationsdaten

Die Daten der Explantation sind in Tabelle 22 dargestellt.

- **Perfusion:**

Die Spenderorgane wurden mittels HTK (N=150, 93,8%) und mittels UW/Bretscheid (N=8, 5,0%) Aortal perfundiert. In 2 (1,3%) Fällen war die verwendete Perfusionslösung nicht nachvollziehbar. In diesen beiden Fällen war das Land der Explantation Slowenien.

Die Qualität der Perfusion des Spenderorgans wurde als gut (N=158, 98,8%) und als akzeptabel (N=2, 1,3%) angegeben.

- **Organqualität:**

Die Organqualität wurde als gut (N=127, 79,4%) und akzeptabel (N=29, 18,1%) angegeben. In 4 (2,5%) Fällen war die Organqualität nicht beschrieben.

Während der Explantation erhielten 31 (19,4%) Spender im Median 4 Blutkonserven (Minimum 1, Maximum 78)

Die Zeit zwischen Start der kalten Perfusion des Spenderorgans und der Hepatektomie (Ischämiezeit in situ bei Explantation) betrug im Durchschnitt 40,4 Minuten (SD 12,46) (siehe Tabelle 23).

Den Organspendern wurde im Durchschnitt 25272,3 IU Heparin (SD 3869,4) verabreicht.

Ein CMV Mismatch zwischen Spender (positiv) und Empfänger (negativ) lag in 24 (15,0%) Fällen vor.

Tabelle 22: Angaben über die Konservierung und Faktoren mit Einfluss auf die Qualität der Spenderorgane

Merkmal	Ausprägung	N (160)	%
Perfusionslösung	HTK	150	93,8
	UW/Bretscheid	8	5,0
	nicht nachvollziehbar	2	1,3
Perfusion	sehr gut	0	0,0
	gut	158	98,8
	akzeptabel	2	1,3
Organqualität	sehr gut	0	0,0
	gut	127	79,4
	akzeptabel	29	18,1
	nicht nachvollziehbar	4	2,5

HTK= Histidine-tryptophan-ketoglutarate, UW= University of Wisconsin

Tabelle 23: Ischämiezeit in situ des Spenderorgans während der Explantation in Minuten

	N (%)	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
Ischämiezeit in situ während der Explantation	160 (100)	38	14	75	40,36	12,46
< 30 Minuten	36 (22,5)	26,5	0	30	25,11	5,72
30-60 Minuten	104 (65,0)	40	30	60	41,04	7,81
> 60 Minuten	20 (12,5)	63,5	60	75	64,20	3,53

Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung

3.3. Operative Daten

Die Lebertransplantation erfolgte in folgenden Schritten:

1. Anastomose der V. cava inferior:

Zunächst erfolgte die Anlage der suprahepatischen Anastomose, anschließend die Anlage der infrahepatischen Anastomose.

Die Anastomose erfolgte in 155 (96,9%) Fällen im Sinne einer Ersatzanastomose und in 5 (3,1%) Fällen im Sinne einer Piggy back Anastomose.

Die Piggy back Anastomosen wurde aus folgenden Gründen verwendet:

- Größenunterschied V. cava Empfänger Spender (N=1)
- Anlage Ersatzanastomose technisch nicht möglich (N=1)
- Z. n. Hepatektomie (N=2)
- Grund nicht nachvollziehbar (N=1)

Die Anastomose wurde fortlaufend mit Prolene (Fadenstärke 3 (N=53, 33,1%); Fadenstärke 4 (N=107, 66,9%)) genäht.

2. Anastomose der Pfortader:

Die Anastomose erfolgte in allen Fällen E/E mit Prolene (Fadenstärke 5 (N=48, 30,0%); Fadenstärke 6 (N=112, 70,0%)) in fortlaufender Nahttechnik.

3. Reperfusion:

Die Reperfusion erfolgte in 132 (82,5%) Fällen antegrad und in 17 (10,6%) retrograd. In 11 (6,9%) Fällen war die Reperfluationssequenz nicht nachvollziehbar.

4. Anastomose A. hepatica:

Die Anastomose der A. hepatica des Spenders erfolgte in 154 (96,3%) Fällen in Standard Anatomie und in 6 (3,7%) Fällen mit einer anatomischen Variante. Diese waren:

- akzessorische Arterie rechts (N=5, 3,1%):
 - vom Empfänger (N=4)
 - bei Empfänger und Spender (N=1)
- akzessorische Arterie des Spenders links (N=1, 0,6%):
 - vom Empfänger (N=1)

Die Anastomose wurde in allen Fällen E/E in fortlaufender Nahttechnik angelegt. Verwendet wurden:

- Prolene (N=143; Fadenstärke 6 (N=133), 7 (N=10))
- PDS (N=5; Fadenstärke 6 (N=2), 7 (N=3))

5. Anastomose der Gallengänge:

Die technischen Aspekte der Gallenganganastomose zeigt Tabelle 25.

- **Duct to Duct Anastomose (N=151, 95,0%):**

E/E mit PDS (Fadenstärke 5 (N=6), 6 (N=132)) extraluminär. In 13 (8,6%) Fällen war es nicht möglich die verwendete Fadenstärke nachzuvollziehen.

 - Hinterwand in fortlaufender Nahttechnik (N=33, 21,9%) und in Einzelknopfnah (N=110, 72,8%). In 8 (5,3%) Fällen war es nicht möglich, die verwendete Nahttechnik nachzuvollziehen.
 - Vorderwand in fortlaufender Nahttechnik (N=10, 6,6%) und in Einzelknopfnah (N=130, 86,1%). In 11 (7,3%) Fällen war es nicht möglich, die verwendete Nahttechnik nachzuvollziehen.

- **biliodigestive Anastomose (N=8, 5,0%):**

Eine BDA wurde verwendet bei: PSC (N=2), SSC (N=3), großer Kaliberdifferenz zwischen den GG (N=1), aus operativen Gründen: Z. n. Whipple-OP (N=2).

Verwendet wurde PDS (Fadenstärke 5 (N=2) und 6 (N=6)) genäht wurde extraluminär.

- Hinterwand in fortlaufender Nahttechnik (N=1, 12,5%) und in Einzelknopfnah (N=7, 87,5%).
- Vorderwand in fortlaufender Nahttechnik (N=2, 25,0%) und in Einzelknopfnah (N=6, 75,0%).

- In einem Fall konnte aufgrund von intraoperativen starken Blutungen die LT nicht abgeschlossen werden. Das Transplantat musste wieder entfernt werden. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Anlage der GG Anastomose noch nicht erfolgt.

Die kalte Ischämiezeit betrug im Durchschnitt 8,84 Stunden, die warme Ischämiezeit 38,65 Minuten (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Kalte und warme Ischämiezeit

	N (%)	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
KIZ (h)	160 (100)	8,1	3,9	15,3	8,81	2,65
< 11,5 Stunden	131 (81,9)	7,7	3,9	11,5	7,84	1,78
11,5-13 Stunden	13 (8,1)	12,5	11,7	13,0	12,42	0,46
> 13 Stunden	16 (10,0)	13,5	13,1	15,3	13,83	0,77
WIZ (Min)	160 (100)	36,5	21,0	90,0	38,28	11,06

KIZ= Kalte Ischämiezeit, WIZ= Warme Ischämiezeit, Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung

Die Operation fand in 75 (47,5%) Fällen zwischen 8:00 Uhr und 16:00 Uhr statt und in 85 (52,5%) Fällen zwischen 16:00 Uhr und 08:00 Uhr.

Tabelle 25: Verwendete Operationstechnik an der Gallengangsanastomose

Merkmals	Ausprägung	N (159)	%*
DD:		151	
Anastomosentechnik	E/E	151	100,0
Hinterwand:			
Nahtmaterial	PDS	151	100,0
Nahtmaterial Größe	5	6	4,0
	6	132	87,4
Nahttechnik	fortlaufend	33	21,9
	Einzelknopf	110	72,8
	extraluminal	151	100,0
Vorderwand:			
Nahtmaterial	PDS	151	100,0
Nahtmaterial Größe	5	6	4,0
	6	132	87,4
Nahttechnik	fortlaufend	10	6,6
	Einzelknopf	130	86,1
	extraluminal	151	100,0
BDA:		8	
Hinterwand:			
Nahtmaterial	PDS	8	100,0
Nahtmaterial Größe	5	2	25,0
	6	6	75,0
Nahttechnik	fortlaufend	1	12,5
	Einzelknopf	7	87,5
	extraluminal	10	125,0
Vorderwand:			
Nahtmaterial	PDS	8	100,0
Nahtmaterial Größe	5	2	25,0
	6	6	75,0
Nahttechnik	fortlaufend	2	25,0
	Einzelknopf	6	75,0
	extraluminal	8	100,0

* der dokumentierten Fälle; in einem Fall erfolgte keine Anlage einer GG Anastomose aufgrund einer starken intraoperativen Blutung, BDA= biliodigestive Anastomose, DD= Gallengang-zu-Gallengang, E/E= End-zu-End.

Immunsuppression:

Die Induktion der Immunsuppression erfolgte bei allen Patienten mittels Basiliximab und Methylprednisolon.

Die Erhaltung der Immunsuppression erfolgte mittels einer:

- **dreifachen Kombination** (N=136, 74,7%) aus: Calcineurininhibitor, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Steroiden.
 - Calcineurininhibitor:
 - Tacrolimus: 97 (71,3%)
 - Cyclosporin A: 39 (28,7%)
 - Mycophenolat-Mofetil
 - Steroide: mittels Prednisolon

- **Doppeltherapie** (N=22, 12,1%) aus:
 - Calcineurininhibitor + Steroide: 15 (68,2%)
 - Calcineurininhibitor + Mycophenolat-Mofetil: 7 (31,8%)

3.4. Follow Up der transplantierten Patienten

Der Zeitraum der Nachsorge der Patienten betrug im Schnitt 1126,3 Tage (Minimum 0, Maximum 3110,0).

Patientenüberleben:

In diesem Zeitraum verstarben 24 (15,6%) Patienten. Die Patienten verstarben im Median nach 352 Tagen nach LT (Minimum 2, Maximum 2261).

Die Gründe für das Versterben waren (siehe Tabelle 26): Infektionen, Tumore, Multiorganversagen, kardiogene Ursachen, Leberversagen und Blutungen. In 4 Fällen war die Todesursache nicht bekannt.

Tabelle 26: Todesursachen

Merkmal	N	%
Todesursache	24	
Infektion	7	29,2
Multiorganversagen	8	33,3
Leberversagen	2	8,3
unbekannt	4	16,7
Tumor	1	4,2
kardiogen	1	4,2
Blutung	1	4,2

Transplantatverlust:

Einen Transplantatverlust erlitten 17 (10,6%) Patienten. Tabelle 27 beschreibt die Ursachen, das zeitliche Auftreten und die Konsequenz des Transplantatverlustes (Re-Listung, Re-LT, Versterben des Patienten).

Das zeitliche Auftreten des Transplantatverlusts (N=17) konnte in 9 (52,9%) Fällen als früh (innerhalb 90 Tagen nach LT) und 8 (47,1%) als spät (später als 90 Tagen nach LT) klassifiziert werden.

Die Konsequenz des Transplantatverlusts war:

- bei 15 (88,2%) Patienten eine Listung für eine erneute LT. Diese erfolgte in 14 (82,4%) Fällen, in einem Fall verstarb der Patient auf der Warteliste.
- 2 (11,8%) Patienten wurden nicht erneut gelistet und verstarben in der Folge.

Die Gründe für den Transplantatverlust waren:

- GG Komplikationen (N=7, 41,2%):
 - Biliäre Strikturen (N=7):
 - AS: (N=1, 5,9%)
 - NAS: (N=6, 35,3%)

Als Gründe für die Entstehung der NAS bei diesen Patienten konnten Ischämische Cholangiopathien identifiziert werden. Diese lagen alleine (N=2, 11,8%) oder in Kombination (N=5, 89,2%): mit chronischer Abstoßungsreaktion (N=2, 11,8%), mit chronischer Cholangitis (N=1, 5,9%), Hepatitis C Re-Infektion und chronischer Cholangitis (N=1, 5,9%) vor.
- Vaskulärer Ursachen (N=5, 29,4%):
 - Arteria hepatica (N=4, 23,5%): Thrombose: (N=3, 17,6%), Dissektion (N=1, 5,9%)
 - Pfortaderthrombose (N=1, 5,9%)
- Primäre Nichtfunktion des Transplantats (N=3, 17,6%)
- Persistierende Blutung aus dem Transplantat (N=1, 5,9%)

- Rezidiv der Grunderkrankung (PSC) (N=1, 5,9%): Bei diesem Patienten erfolgte eine Retransplantation.

Tabelle 27: Transplantatverlust Ursache und zeitliches Auftreten nach der Transplantation

Ursache	N=17 (%)	Früh (<90 d)	Spät (>90 d)	Re-Listung	Re-LT	Tod
Gallengangskomplikationen:	7 (41,2)	5 (71)	2 (29)	5 (71)	4 (57)	3 (43)
NAS	6	5	1	4	4	2
AS	1	0	1	1	0	1
vaskulär:	5 (29,4)	4 (80)	1(20)	5 (100)	5 (100)	0
Art. Hepatica:	4	4	0	4	4	0
Thrombose	3	3	0	3	3	0
Dissektion	1	1	0	1	1	0
Pfortaderthrombose	1	0	1	1	1	0
primäre Nichtfunktion	3 (17,6)	3 (100)	0	3 (100)	3 (100)	0
Blutung	1 (5,9)	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	0
Rezidiv der Grunderkrankung	1 (5,9)	0	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0

d= Tage, Re-Listung= erneute Listung, Re-LT= erneute Lebertransplantation, NAS= Nichtanastomotische Striktur, AS= Anastomotische Striktur, Art. = Arteria

Eine Thrombose der Arteria hepatica lag bei 4 (2,5%) Patienten vor. Sie war bei 3 Patienten ursächlich für einen Transplantatverlust. Bei einem Patienten war sie ein Zufallsbefund.

Eine Abstoßung entwickelten (N=22, 13,8%) Patienten. Diese war: akut (N=15, 9,4%) und chronisch (N=7, 4,4%).

Eine Thrombose der A. hepatica entwickelten (N=4, 2,5%), eine Hernie (N=38, 23,8%), eine CMV Reaktivierung (N=26,16,3%).

Tabelle 28: Follow up der Patienten

Merkmal	N	%	<30 Tage	<90 Tage	>30 und <90 Tage
Tod des Patienten	24	15,0	4	7	3
Transplantatverlust	17	10,6	8	9	1
Rezidiv Grunderkrankung	8	5,0	0	0	0
biliäre Ursache	1	0,6	0	0	0
nicht biliäre Ursache	7	4,4	0	0	0
Abstoßung	22	13,8	6	10	4
akut	15	9,4	6	10	4
chronisch	7	4,4	0	0	0
therapiert	22	13,8			
Therapie: Steroidstoß	20	12,5			
Chirurgische Komplikationen	38	23,8			
Nachblutungen	6	3,8	6	6	0
Hernien	33	20,6	0	1	1
Medizinische Komplikationen					
Kardiovaskulär	15	9,4	0	1	1
Art Hypertonie	5	3,1	0	0	0
KHK	1	0,6	0	0	0
Pulmonal	17	10,6	0	0	0
Neurologisch	16	10,0	0	2	2
Diabetes mellitus	5	3,1	0	0	0
CMV Reaktivierung	26	16,3	1	9	8

<30 Tagen= Auftreten innerhalb von 30 Tagen nach Lebertransplantation, <90 Tagen= Auftreten innerhalb von 90 Tagen nach Lebertransplantation, Art.= Arteria, LT= Lebertransplantation, KHK= Koronare Herzerkrankung CMV= Cytomegalievirus

Tabelle 29: Metrische Daten des Follow up der Patienten

	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
Dauer des Follow up in d	1074	0	3110	1138,04	783,22
Todeszeitpunkt in d nach LT	303	2	2261	589,38	665,80

d= Tage nach Lebertransplantation, LT= Lebertransplantation, Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung

Der Einfluss von biliären Komplikationen auf das Patienten- und Transplantatüberleben:

- **Einfluss von biliären Komplikationen auf das Patientenüberleben:**

Das mittlere Überleben von Patienten mit BK lag bei 943 Tagen (SD 300,3), das von Patienten ohne BK bei 460 Tagen (SD 160,4).

Das Auftreten von BK hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten in unserer Studie ($p=0,8$).

In der Gruppe ohne BK traten zu Beginn der Analyse viele frühe Todesfälle ein, wodurch die Kurve im Bereich von ca. 0 bis 100 Tagen deutlich stärker abfällt als die Kurve der Patienten mit BK.

Im Zeitraum von ca. 100 Tagen bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes zeigen die Kurven einen weitgehend parallelen Verlauf d.h., dass hier die Sterberaten der beiden Gruppen in etwa gleich hoch war. Von den 160 Patienten verstarben 24 (15,0%).

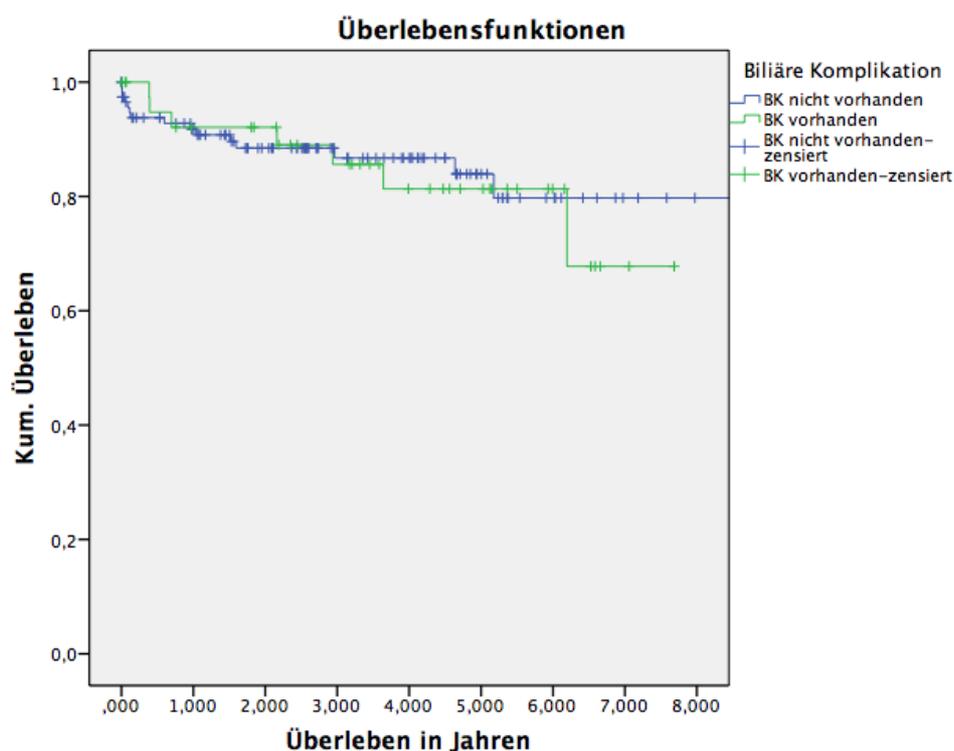


Abbildung 3: Patientenüberleben in Abhängigkeit des Auftretens von biliären Komplikationen

- **Einfluss von biliären Komplikationen auf das Transplantatüberleben:**

Im Mittel verloren Patienten ohne BK das Transplantat nach 8,3 Tagen (SD 4,9), Patienten mit BK nach 533,7 Tagen (SD 188,0).

Das Auftreten von BK hatte einen signifikanten Einfluss auf den Transplantatverlust in unserer Studie ($p=0,008$).

In der Gruppe ohne BK trat der Transplantatverlust bei allen Personen unmittelbar nach der LT auf, während bei den Patienten mit BK der Transplantatverlust erst im Zeitverlauf eintrat. Die Kurve für die Gruppe ohne BK zeigt insbesondere im Zeitraum von 0 bis ca. 100 Tagen eine nahezu konstant negative Steigung, d.h. die Verlustrate in diesem Zeitraum in etwa konstant war. Danach traten keine weiteren Verluste ein. Von den 160 Patienten erlitten 17 (10,6%) einen Transplantatverlust.

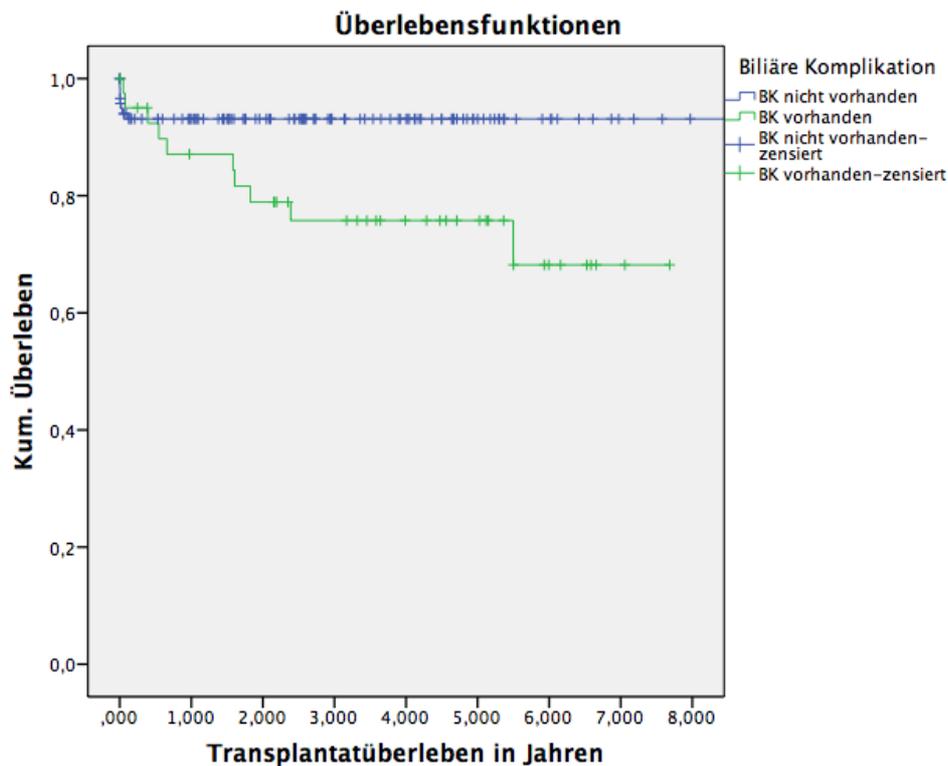


Abbildung 4: Transplantatüberleben in Abhängigkeit des Auftretens von biliären Komplikationen

3.5. Gallengangskomplikationen

Biliäre Komplikationen (BK) traten in unserer Studie bei **42 (26,3%)** Patienten nach LT auf. Bei diesen entwickelten sich insgesamt **88 BK**:

- 17 Patienten entwickelten 1 BK
- 12 Patienten entwickelten 2 BK
- 3 Patienten entwickelten 3 BK
- 7 Patienten entwickelten 4 BK
- 2 Patienten entwickelten 5 BK

Sie wurden aufgeteilt in:

- biliäre Leckagen (BL) (N=7 ,4,4%):
 - früh (N=7)
 - spät (N=0)
- biliäre Strikturen (BS) (N=33, 20,6%):
 - anastomotisch (AS) (N=21)
 - nicht anastomotisch (NAS) (N=19)
- biliäre Konkreme und Cholangitis (N=23, 14,4%)

Folgende Kombinationen von BK traten auf:

- **Biliäre Leckagen:**
 - BL mit BS (N=2)
 - BL mit biliären Konkrementen und Cholangitis (N=2):
 - BL mit biliären Konkrementen (N=1)
 - BL mit Cholangitis (N=1)
- **Biliäre Strikturen:**
 - **Anastomotische Strikturen:**
 - AS mit NAS (N=8)
 - AS mit biliären Konkrementen und Cholangitis (N=12):
 - AS mit biliären Konkrementen (N=10)
 - AS mit Cholangitis (N=5)
 - **Nicht anastomotische Strikturen:**
 - NAS mit AS (N=8)
 - NAS mit biliären Konkrementen und Cholangitis (N=13):
 - NAS mit biliären Konkrementen (N=10)
 - NAS mit Cholangitis (N=8)
- **Biliäre Konkrementen und Cholangitis:**
 - **Biliäre Konkrementen:**
 - Biliäre Konkrementen und BL (N=1)
 - Biliäre Konkrementen und AS (N=10)
 - Biliäre Konkrementen und NAS (N=10)
 - Biliäre Konkrementen und Cholangitis (N=5)
 - **Cholangitis:**
 - Cholangitis und BL (N=1)
 - Cholangitis und AS (N=5)
 - Cholangitis und NAS (N=6)
 - Cholangitis und biliäre Konkrementen (N=5)

3.5.1 Biliäre Leckagen

Therapiebedürftige **biliäre Leckagen (BL)** traten in unserer Studie in **7 (4,2%)** Fällen nach LT auf. Bei diesen entwickelten sich insgesamt **7 biliäre Leckagen**. Die Charakteristika der BL sind in Tabelle 30 und 31 dargestellt.

Sie wurden aufgeteilt in:

- frühe BL: 7 (4,4%)
- späte BL: keine

Die BL wurden unterteilt nach Art der verwendeten Anastomose: Biliodigestive Anastomose (BDA) und Duct-to-Duct Anastomose (DD) (siehe Tabelle 30).

Biliodigestive Anastomose (BDA):

Bei den Patienten mit BDA trat 1 (14,3%) BL auf. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 12,5% für das Auftreten von BL bei BDA (N=8).

Der Zeitpunkt des Auftretens konnte als früh (<30 Tage nach LT) klassifiziert werden und lag bei 9 Tagen nach LT.

Sie war innerhalb des Anastomosensbereichs lokalisiert. Als Grund für die BL konnte eine Ischämische Nekrose der Gallenwege identifiziert werden. Sie wurde intraoperativ diagnostiziert und mittels einer erneuten Anlage der BDA therapiert.

Duct-to-Duct Anastomose (DD)

Bei den Patienten mit DD traten 6 (85,7%) der BL auf. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 4,0% für das Auftreten von BL bei DD (N=151).

Der Zeitpunkt des Auftretens konnte in allen Fällen (N=6) als früh (<30 Tage nach LT) klassifiziert werden.

Die BL bei DD Anastomose traten im Mittel 3 Tage nach LT auf. Sie waren lokalisiert:

- innerhalb des Anastomosenbereichs (N=4, 66,7%)
Der Grund für die BL war in allen Fällen eine Insuffizienz der Gallenwege.
- außerhalb des Anastomosenbereichs (N=2, 33,3%).
In diesen Fällen war eine Insuffizienz des Zystikusstumpfes ursächlich.

Diagnostiziert wurden die BL:

- klinisch (N=4, 66,7%)
- intraoperativ (N=1, 16,7%)
- mittels ERC (N=1, 16,7%)

Therapiert wurden alle BL operativ. In 2 (33,3%) Fällen erfolgte eine erneute Anlage der DD Anastomose, in 2 (33,3%) erfolgte die Anlage einer BDA und in 2 (33,3%) der Verschluss der Ductus Zysticus Insuffizienz.

BL stellten keinen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung von BS dar.

Tabelle 30: Charakteristika der biliären Leckagen

Merkmal	Ausprägung	N (7)	%*
<u>BDA:</u>		1	14,3
Ort der Leckage	Anastomosen Bereich	1	100
	Außerhalb Anastomose	0	0
Diagnostetechnik	klinisch	0	0
	intraoperativ	1	100
	ERCP	0	0
Grund der Leckage	Insuffizienz	0	0
	Nekrose der GW	1	100
Therapie	operativ	1	100
	Re--Do	1	100
	ERCP	0	0
<u>DD:</u>		6	85,7
Ort der Leckage	Anastomosen Bereich	4	66,7
	Außerhalb Anastomose	2	33,3
Diagnostetechnik	klinisch	4	66,7
	intraoperativ	1	16,7
	ERCP	1	16,7
Grund der Leckage	Insuffizienz	6	100
	Nekrose der GW	0	0
Therapie	operativ	6	100
	Re-Do	2	33,3
	Anlage BDA	2	33,3
	Verschluss Dct. Cysticus	2	33,3
	ERCP	0	0

* der Fälle einer biliären Leckage; BDA= Biliodigestive Anastomose, DD= Duct-to-Duct-Anastomose, Re-Do= Erneutes Anlegen der zuvor verwendeten Anastomose, GW= Gallenwege, ERCP= endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie, Dct. = Ductus

Tabelle 31: Charakteristika des zeitlichen Auftretens der Biliäre Leckagen

	N	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
Insgesamt:	7					
Zeitpunkt d nach LT	7	3	0	9	3,86	3,08
Therapie d nach LT	7	3	1	9	4,60	3,29
Therapie d nach Diagnose	7	0	0	1	0,20	0,45
BDA:	1					
Zeitpunkt d nach LT	1	9	9	9	9	.
Therapie d nach LT	1	9	9	9	9	.
Therapie d nach Diagnose	1	0	0	0	0	.
DD:	6					
Zeitpunkt d nach LT	6	3	0	7	3	2,28
Therapie d nach LT	6	3	1	7	3,17	2,04
Therapie d nach Diagnose	6	0	0	1	0,17	0,41

BDA= Biliodigestive Anastomose, DD= Duct-to-Duct Anastomose, d= Tage, LT= Lebertransplantation, MD= Median, Min= Minimum, Max= Maximum, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

3.5.2 Biliäre Strikturen

Biliäre Strikturen traten in unserer Studie bei **33 (20,6%)** Patienten nach LT auf.

Bei diesen entwickelten sich insgesamt 44 biliäre Strikturen.

Sie wurden aufgeteilt in:

- Anastomotische Strikturen
- Nichtanastomotische Strikturen

Anastomotische Strikturen

Bei **21 (13,1%)** Patienten traten 22 AS auf (siehe Tabelle 32 und 33).

Sie wurden unterteilt nach Art der verwendeten Anastomose (siehe Tabelle 32):

- **Biliodigestive Anastomose (BDA)**

Bei den BDA trat keine AS auf.

- **Duct-to-Duct Anastomose (DD)**

Alle 21 AS traten bei DD Anastomose auf.

Zeitliches Auftreten der AS:

- innerhalb von 3 Monaten nach LT: 7 (33,3%)
- später als 3 Monate nach LT: 14 (66,7%)

Im Median 114 (Min 10, Max 1029, Mittelwert 231,4, SD 254,0) Tage nach LT.

Diagnose der AS mittels:

- ERCP: 14 (66,7%)
- MRCP: 7 (33,4%)

Therapie der AS mittels:

- Konservativer Therapie:
 - Da andere Therapie nicht möglich 1 (4,8%)
- Ballondilatation und Stent:
 - ERCP: 19 (90,5%)
- Operativ: 1 (4,8%):

- erneute Anlage einer DD Anastomose

In einem Fall war die Therapie der AS aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten nicht möglich. Dieser Patient erfuhr einen Transplantatverlust und verstarb im Verlauf (32 Tage nach Diagnose der AS).

Die Therapie der AS erfolgte im Median 186 (Min 10, Max 1029, MW 254,3, SD 267,2) Tage nach LT.

In einem Fall entwickelte sich eine zweite AS. Diese trat später als 3 Monate (841 Tage) nach LT auf, wurde mittels ERCP diagnostiziert und operativ versorgt.

Tabelle 32: Charakteristika der anastomotischen Strikturen

Merkmal	Ausprägung	N (21)	%*
<u>BDA</u>		0	0
<u>DD</u>		21	100
Zeitpunkt des Auftretens	early	7	33,3
	late	14	66,7
Diagnostetechnik	ERCP	14	66,7
	MRCP	7	33,3
Grund für Striktur	Kinking	4	19,0
Therapie primär	ERCP	19	90,5
	operativ	1	4,8
	nicht möglich	1	4,8

* der Fälle einer anastomotischen Striktur, BDA= Biliodigestive Anastomose, DD= Duct-to-Duct, ERCP= endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie,

Tabelle 33: Charakteristika des zeitlichen Auftretens der anastomotischen Strikturen

	N	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
<u>BDA</u>	0					
<u>DD:</u>	21					
Zeitpunkt d nach LT	21	114	10	1029	231,4	254,0
Therapie d nach LT	21	186	10	1029	254,3	267,2

d= Tage, LT= Lebertransplantation, Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung

Nicht anastomotische Strikturen:

Bei 19 (11,9%) Patienten traten 22 NAS auf (siehe Tabelle 34 und 35).

Sie wurden unterteilt nach Art der verwendeten Anastomose:

- **Biliodigestive Anastomose (BDA)**

Bei den BDA trat keine NAS auf.

- **Duct-to-Duct Anastomose (DD)**

Alle 19 NAS traten bei DD Anastomosen auf.

- **Zeitliches Auftreten der NAS:**

- Frühe NAS (Auftreten <1 Jahr): 10 (52,6%)

Median 111 Tage nach LT (Min 58, Max 233, Mittelwert 133,4, SD 66,3)

- späte NAS (Auftreten >1 Jahr): 9 (47,4%)

Median 599 Tage nach LT (Min 404, Max 1322, Mittelwert 643,3, SD 272,9)

- **Lokalisation der NAS** (nach Buis et al. siehe Abb. 3):

- Zone A: 14 (73,7%)
- Zone B: 5 (26,3%)
- Zone C: 0 (0%)
- Zone D: 0 (0%)

- **Diagnose der NAS:**

- ERCP: 7 (36,8%)
- MRCP: 12 (63,2%)

- **Therapie der NAS** mittels:

- Ballondilatation und Stent:
 - ERCP: 16 (84,2%)
 - PTCD: 2 (10,5%)
- operativ 1 (5,3%):
 - Retransplantation

Zeitpunkt der Therapie: lag im Median: 233 (Min 58, Max 1322, MW 385,6, SD 329,2) Tage nach LT.

Bei 3 (15,8%) der NAS wurde eine zweite Therapie notwendig, diese erfolgte mittels Ballondilatation und Stentversorgung (N=2, 10,6%) (ERCP (N=1) und PTCD (N=1) und operativ (N=1, 5,3%).

Bei 3 (15,8%) Patienten entwickelte sich eine zweite NAS. Diese konnte als früh (N=2) als spät (N=1) klassifiziert werden und war in Zone A (N=1) und Zone B (N=2) nach Buis et al. lokalisiert.

Tabelle 34: Charakteristika der nicht anastomotischen Striktur

Merkmals	Ausprägung	N	%*
BDA		0	0
DD:		19	100
Lokalisation nach Buis et al.	A	14	73,7
	B	5	26,3
	C	0	0,0
	D	0	0,0
Zeitpunkt des Auftretens	early	10	52,6
	late	9	47,4
Diagnostetechnik	ERCP	7	36,8
	MRCP	12	63,2
Therapie	ERCP	16	84,2
	OP	1	5,3
	PTCD	2	10,5

* der Fälle einer nicht-anastomotischen Striktur, BDA= Biliodigestive Anastomose, DD= Ducto-to-Duct Anastomose, ERCP= endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie, OP= Operation, PTCD= perkutane transhepatische Cholangiodrainage

Tabelle 35: Charakteristika des zeitlichen Auftretens der nicht anastomotischen Strikturen

	N	Median	Min	Max	Mittelwert	SD
<u>BDA</u>	0					
<u>DD:</u>	19					
Zeitpunkt d nach LT	19	319	58	1322	397,9	329,9
Frühe NAS (<1 Jahr)	10	111	58	233	133,4	66,3
späte NAS (>1 Jahr)	9	599	404	1322	643,3	272,9
Therapie d nach LT	19	233	58	1322	385,6	329,2
Frühe NAS (<1 Jahr)	10	111	58	233	134,5	66,3
späte NAS (>1 Jahr)	9	673	404	1322	664,6	269,5

d= Tage, BDA= Biliodigestive Anastomose, DD= Duct-to-Duct Anastomose, LT= Lebertransplantation, Min= Minimum, Max= Maximum, SD= Standardabweichung

3.5.3 Biliäre Konkreme und Cholangitis

Bei **23 (14,4%)** Patienten traten insgesamt 32 biliäre Konkreme oder Entzündungen der Gallenwege auf.

Die biliären Konkreme und Cholangitis wurden unterteilt nach:

- **BDA:**
2 (9,1%) der biliären Konkreme oder Entzündungen der Gallenwege traten bei Patienten mit BDA auf. Dies entspricht einem relativen Auftreten von 25,0% bei BDA (N=8).
- **DD:**
20 (90,9%) der biliären Konkreme oder Entzündungen der Gallenwege traten bei Patienten mit DD auf. Dies entspricht einem relativen Auftreten von 13,2% bei DD (N=151).
- **Biliäre Strikturen:**
19 (86,4%) der biliären Konkreme oder Entzündungen der Gallenwege traten bei Patienten mit biliären Strikturen auf. Dies entspricht einem relativen Auftreten von 57,6% bei BS (N=33).

- **Biliäre Konkremente**

Biliäre Konkremente traten bei **17 (10,6%)** der Patienten 21-mal auf.

Sie wurden unterteilt nach Art der verwendeten Anastomose:

- **BDA:**

1 (5,9%) biliäres Konkrement trat bei einem Patienten mit BDA auf. Dies entspricht einem relativen Auftreten von 12,5% bei BDA (N=8).

Der Zeitpunkt des Auftretens war 1803 Tage nach LT. Es handelte sich hierbei um Sludge. Dieser wurde mittels PTCD therapiert.

- **DD:**

16 (94,1%) der biliäre Konkremente traten bei Patienten mit DD auf. Dies entspricht einem relativen Auftreten von 10,6% bei DD (N=151).

Im Median entwickelten die Patienten mit DD Anastomose ein biliäres Konkrement (Min 1, Max 2, MW 1,3, SD 0,45). Der Zeitpunkt des Auftretens lag im Median bei 337 (Min 89, Max 1342, MW 429, SD 348,9) Tagen nach LT.

- **Art des Konkrements:**

- Steine (N=2, 12,5%)
- Sludge (N=8, 50,0%)
- Cast (N=6, 37,5%)

- **Zeitliches Auftreten:**

- Innerhalb eines Jahres: 50,0% (n=8)
- Außerhalb eines Jahres: 50,0% (n=9)

- **Therapie:**

- ERC: 100% (n=16)

Ein zweites biliäres Konkrement entwickelte sich in 4 (23,4%) Fällen. Alle zweiten biliären Konkreme nte waren Steine, traten nach einem Jahr nach LT auf und wurden mittels ERCP therapiert. Der Zeitpunkt des Auftretens der zweiten biliären Konkreme nte lag im Median bei 1166 (Min 476, Max 1305, MW 1028, SD 387,8) Tagen nach LT.

- **Biliäre Strikturen:**

15 (88,2%) der biliären Konkreme nte traten bei Patienten mit BS auf.

Diese waren alle bei Patienten mit DD Anastomose. 13 (86,7%) Patienten wiesen eine BS vor dem Auftreten eines biliären Konkreme nts auf. Bei 2 (13,3%) Patienten trat die BS nach einem biliären Konkrement auf.

Dies entspricht einem relativen Auftreten von 45,5% bei BS (N=33).

Im Median entwickelten die Patienten mit BS ein biliäres Konkrement (Min 1, Max 2, MW 1,2, SD 0,41). Der Zeitpunkt des Auftretens lag im Median bei 284 (Min 89, Max 1342, MW 420,8, SD 359,61) Tage nach LT.

- **Art des Konkreme nts:**

- Steine (N=2, 13,3%)
- Sludge (N=8, 53,3%)
- Cast (N=5, 33,3%)

- **Zeitliches Auftreten:**

- Innerhalb eines Jahres: 53,3% (n=8)
- Außerhalb eines Jahres: 46,7% (n=7)

- **Therapie:**

- ERC: 100% (n=15)

- **Cholangitis**

Zu einer Entzündung der Gallenwege kam es bei 9 (5,6%) Patienten.

Sie wurde unterteilt nach Art der verwendeten Anastomose in:

- **BDA:**

2 (22,2%) der Cholangitiden traten bei Patienten mit BDA auf. Dies entspricht einem relativen Auftreten von 25,0% bei BDA (N=8).

Der Zeitpunkt konnte als früh (<30 Tage nach LT) (N=1, 50,0%) und als spät (>30 Tage nach LT) (N=1, 50,0%) klassifiziert werden.

- **DD:**

7 (77,8%) der Cholangitiden bei Patienten mit DD auf. Dies entspricht einem relativen Auftreten von 4,6% bei DD (N=151).

Der Zeitpunkt konnte als früh (<30 Tage nach LT) (N=4, 57,1%) und als spät (>30 Tage nach LT) (N=3, 42,9%) klassifiziert werden. Bei allen Patienten mit einer Cholangitis und einer DD Anastomose lag eine biliäre Striktur vor.

- **Biliäre Strikturen:**

7 (77,8%) der Cholangitiden traten bei Patienten mit BS auf.

Diese waren alle bei Patienten mit DD Anastomose. 6 (85,7%) Patienten wiesen eine BS vor dem Auftreten einer Cholangitis auf. Bei 1 (14,3%) Patienten trat die BS nach einer Cholangitis auf.

Dies entspricht einem relativen Auftreten von 45,5% bei BS (N=33).

Der Zeitpunkt konnte als früh (<30 Tage nach LT) (N=4, 57,1%) und als spät (>30 Tage nach LT) (N=3, 42,9%) klassifiziert werden.

3.6. Statistische Analyse

Die Art der GG Anastomose war in 151 Fällen eine DD Anastomose, in 8 Fällen eine BDA und in einem Fall wurde die GG Anastomose aufgrund von operativen Komplikationen nicht angelegt.

Untersucht wurden mittels Univariatanalyse die angelegten DD Anastomosen. Die BDA wurden aus der statistischen Analyse aufgrund der zu geringen Fallzahlen herausgelassen.

Der Einfluss der erhobenen Variablen auf die Entwicklung von biliären Komplikationen wurde folgendermaßen überprüft:

- 1) Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen (siehe unten)
- 2) Statistische Überprüfung der Variablen auf ihren Einfluss auf die beiden Gruppen (erste Gruppe gegen zweite Gruppe)

Aufteilung in folgende Gruppen:

- **erste Gruppe: Patienten mit biliären Komplikationen (N=42, 35,6%):**
 - a) biliäre Komplikationen insgesamt
 - b) biliäre Leckage:
 - frühe Leckagen
 - späte Leckagen
 - c) biliäre Strikturen:
 - anastomotische Strikturen
 - nicht anastomotische Strikturen
- **zweite Gruppe: Patienten ohne biliäre Komplikationen (N=118, 64,4%)**

Für den Vergleich verwendeten wir:

- **für kontinuierliche Variablen:**
Student's-t-Test oder den Mann-Whitney-Test
- **für kategoriale Variablen:**
Chi-Quadrat-Test.
- des Weiteren:
univariate logistische Regression
multivariaten logistischen Regression

Faktoren, die in der univariaten logistischen Regression ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ aufwiesen und einen Risikofaktor für die Entwicklung von BK darstellten, wurden mithilfe der multivariaten logistischen Regression untersucht, um die unabhängig verbundenen Faktoren herauszufinden. Die statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ festgelegt.

3.6.1 Ergebnisse aus der Univariatanalyse

In die Univariatanalyse einbezogene Variablen waren:

- Empfänger Daten:
 - Demographische Daten: Alter, Geschlecht, BMI, Art des Leberversagens, Vorliegen einer Leberzirrhose, Ursache der Leberzirrhose, Indikation der LT
 - Therapie vor LT: TIPSS, TACE, RFA
 - Nebendiagnosen: Pulmonale ND (COPD), Kardiovaskuläre ND, arterielle Hypertonie, DM, DM therapiert, gastrointestinale ND: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Voroperationen
 - MELD Score: Allokation nach exc. MELD, Allokation nach Lab MELD, Lab MELD bei LT, exc. MELD bei LT.
- Spender Daten:
 - Demographische Daten: Alter (<60; 60 - 70, >70), Geschlecht, BMI, ECD Kriterien, Anzahl der ECD Kriterien, DRI (>1,5; >2), ET-DRI (>1,5; >2), Todesursache, Hypoxie als Todesursache, Blutgruppe (identisch vs. Kompatibel vs. nicht kompatibel), CMV Mismatch, Herzstillstand, Dauer Herzstillstand, Reanimation, Dauer Reanimation, Hypotension, Behandelter Hypertonus, behandelter DM Typ 2.
 - Organqualität Spender: Bluttransfusionen erhalten, Anzahl erhaltener Bluttransfusionen, Ischämiezeit in situ bei Explantation (<30, 30 - 60, >60 Minuten), Perfusionslösung, Perfusionsqualität, Organqualität
- Operative Daten:
 - Tageszeit OP (Tag/Nacht), Arterielle Anatomie normal j/n, GW: BDA, DD, fortlaufend vs. Einzelknopf, WIZ, KIZ (<11,5h, 11,5 - 13, >13), Reperfusionsequenz

- Weitere Daten:
 - HAT und CMV Reaktivierung, Transplantatabstoßung, PSC, Autoimmunhepatitis

Die Univariate Analyse ergab, dass die in Tabelle 36 dargestellten Variablen einen Einfluss auf die Entstehung von biliären Komplikationen hatten. Der festgestellte p-Wert sowie die Anzahl der vollständigen Fälle sind angegeben. Als signifikant wurden Werte mit einem p-Wert von <0,05 angesehen.

Tabelle 36: Signifikante Ergebnisse der Univariate Analyse

Komplikation	Signifikanter Faktor	N	N in %	N pro Variable	Odds-Ratio (95% CI)	P-Wert
Biliäre Komplikationen: (N=41)	E: Nicht-Tumor als Indikation für LT	151	100,0	72	2,315 (1,06-5,05)	0,033
	E: CMV Reaktivierung	151	100,0	23	3,596 (1,43-9,07)	0,005
Biliäre Leckagen: (N=6)	E: Abdominelle Voroperationen	148	98,0	22	6,474 (1,22-34,5)	0,014
	Operativ: WIZ	148	98,0	148	x	0,05
	Arterielle Anatomie nicht normal	136	90,1	4	10,66 (0,9-126,4)	0,021
	S: Geschlecht männlich	148	98,0	90	1,071 (1,01-1,13)	0,045
Biliäre Strikturen:						
Anastomotische Striktur (N=21)	E: Lab MELD LT > 30	151	100,0	34	2,540 (0,99-6,51)	0,047
	E: chronische Transplantatabstoßung	151	100,0	7	9,882 (2,04-48,0)	0,001
Nicht-anastomotische Striktur (N=19)	DRI ≥ 2,5	151	100,0	40	2,932 (1,09-7,86)	0,027
	Spenderalter > 70	151	100,0	24	3,946 (1,36-11,4)	0,008

N= Anzahl vollständiger Fälle, CI= Konfidenzintervall, E.= Empfänger, S.=Organspender, RFA= Radiofrequenzablation, Child= Child Score, LT= Lebertransplantation, DRI= Donor Risk Index, ET-DRI= Eurotransplant-DRI, Lab-MELD Listung = Aus Laborwerten gebildeter Model of End Stage Liver Disease Score; Listung= zum Zeitpunkt der Listung, LT= zum Zeitpunkt der Lebertransplantation, WIZ= Warme Ischämiezeit, x= Odds-Ration nicht berechenbar, da metrische Variable.

3.6.2 Ergebnisse aus der Multivariatanalyse

Zur multivariaten Analyse der Einflussfaktoren auf die Komplikationen wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse angewandt. Diese Analyseverfahren ist geeignet, da die Zielvariablen der Analyse jeweils ein binäres Messniveau aufweisen.

In Tabelle 37 ist für jede Komplikation das Ergebnis in Form von p-Werten und Odds-Ratio dargestellt. Der p-Wert gibt hierbei Auskunft darüber, ob der entsprechende Risikofaktor einen signifikanten Effekt auf das Auftreten der Komplikation hat, wobei ein Faktor als signifikant beurteilt wird, wenn der p-Wert unter 0.05 liegt.

Tabelle 37: Ergebnisse der Multivariatanalyse

Komplikation	Signifikanter Faktor	N	N in %	N pro Variable	Odds-Ratio	P-Wert
Biliäre Komplikationen: (N=41)	E: Nicht-Tumor als Indikation für LT	151	100,0	72	2,14	0,061
	E: CMV Reaktivierung	151	100,0	23	3,33	0,012
Biliäre Leckagen: (N=6)	E: Abdominelle Voroperationen	148	98,0	22	5,00	0,115
	Operativ: WIZ	148	98,0	148	1,06	0,071
	Arterielle Anatomie nicht normal	136	90,1	4	0,18	0,213
Biliäre Strikturen:						
Anastomotische Striktur (N=21)	E: Lab MELD LT > 30	151	100,0	34	2,45	0,073
	E: chronische Transplantatabstoßung	151	100,0	7	9,45	0,006
Nicht-anastomotische Striktur (N=19)	DRI ≥ 2,5	151	100,0	151	2,15	0,158
	Spenderalter > 70	151	100,0	151	2,99	0,059

N= Anzahl vollständiger Fälle, CI= Konfidenzintervall, E.= Empfänger, S.=Organspender, RFA= Radiofrequenzablation, Child= Child Score, LT= Lebertransplantation, DRI= Donor Risk Index, ET-DRI= Eurotransplant-DRI, Lab-MELD Listung = Aus Laborwerten gebildeter Model of End Stage Liver Disease Score; Listung= zum Zeitpunkt der Listung, LT= zum Zeitpunkt der Lebertransplantation, WIZ= Warme Ischämiezeit, x= Odds-Ration nicht berechenbar, da metrische Variable.

4. Diskussion

Eine Lebertransplantation (LT) wird als Methode der Wahl zur Behandlung von Patienten mit akutem, chronischem und akut auf chronischem Leberversagen eingesetzt.

Jedoch stellen biliäre Komplikationen (BK) nach wie vor eines der Hauptprobleme nach LT dar. ⁽¹⁻⁵⁾

In dieser Einzelzentrums Studie wurden retrospektiv alle verfügbaren Daten bekannter sowie potentieller Einflussfaktoren gesammelt. Diese wurden mittels statistischer Methoden auf einen Zusammenhang mit BK hin überprüft.

Insgesamt wurden 160 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Im Vergleich zur Literatur zeigten sich bei diesen Patienten ähnliche Charakteristika bezüglich Geschlecht, Alter bei LT, Gewicht, Größe, BMI. ⁽⁸⁴⁾

Wir diskutieren im Folgenden die Ergebnisse dieser Studie:

1. Biliäre Komplikationen insgesamt
 - 1.1. Biliäre Leckagen
 - 1.2. Biliäre Strikturen
 - 1.2.1. Anastomotische Strikturen
 - 1.2.2. Nichtanastomotische Strikturen
 - 1.3. Biliäre Konkremente und Cholangitis

4.1. Biliäre Komplikationen (Allgemein)

Biliäre Komplikationen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach LT und beeinflussen signifikant deren Erfolg.⁽²⁾

Sie werden in der Literatur als Achillesferse der LT bezeichnet.⁽¹⁻⁵⁾ Dies unterstreicht die Bedeutung, die der Vorbeugung, der rechtzeitigen Diagnose und der adäquaten Therapie von BK zukommt.

Sie traten in unserer Studie bei 42 (**25,5%**) LT auf und wurden aufgeteilt in:

- biliäre Leckagen (N=7, 4,2%)
- biliäre Strikturen (anastomotisch und nicht anastomotisch) (N=33, 20,6%)
- biliäre Konkreme und Cholangitis (N=23, 14,4%)

Diese Aufteilung und Häufigkeit entspricht der Erfahrung anderer Autoren.
(29,36,37,70)

BK waren in unserer Studie der häufigste Grund für einen Transplantatverlust und waren signifikant mit diesem korreliert. Dies deckt sich mit den Erfahrungen anderer Autoren.⁽³⁶⁾ Insbesondere im Verlauf nach der LT (>100 Tage nach LT) stellten BK das Hauptrisiko für einen Transplantatverlust dar. (siehe Abb. 4) Ein Einfluss von BK auf das Patientenüberleben wurde beschrieben,⁽³⁶⁾ konnte in unserer Studie jedoch nicht festgestellt werden (siehe Abb. 3)

Für die statistische Analyse wurden die erhobenen Faktoren zunächst mittels Univariatanalyse (UV) auf ihren Zusammenhang mit BK überprüft. Einbezogen wurden alle Patienten mit DD Anastomose (N=151). Um ein einheitliches Studienkollektiv zu erhalten, wurden die übrigen Patienten (N=9) nicht in die Analyse einbezogen.

Statistisch signifikante Variablen wurden mittels Multivariatanalyse (MV) genauer betrachtet.

Signifikante Faktoren für die Entstehung von BK waren:

- **Indikation für die LT:**

Eine nicht tumoröse Indikation für die LT zeigte sich in der UV signifikant, in der MV war sie nicht signifikant.

Tumore als Indikation für die LT waren in unserem Studienkollektiv häufiger vorhanden als in der Literatur beschrieben. Insbesondere das HCC kam überproportional häufig vor (45,0% vs. 14,0%)⁽⁸⁴⁾. Die Verteilung der Art des Leberversagens und die Häufigkeit der übrigen Indikationen für LT ist weitgehend vergleichbar mit der Literatur.⁽⁸⁾

Im Vergleich der Gruppe von Patienten mit Tumor als Indikation mit der Gruppe von Patienten ohne Tumor, zeigte sich der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf den Lab MELD bei LT. Ähnliche Werte ergaben sich in Hinblick auf DRI, Spenderalter und KIZ.

Tumorpatienten wurden häufig mittels exc. MELD alloziert und nicht mittels Lab MELD, da die Dringlichkeit einer LT bei diesen Patienten durch den Lab MELD nicht adäquat wiedergegeben wurde. Nach exc. MELD allozierte Patienten wiesen einen niedrigeren Lab MELD auf als nach Lab MELD allozierte Patienten (14,1 vs. 27,8). Sie waren im Vergleich zu Patienten mit chronischem Leberversagen weniger krank und entwickelten deshalb auch weniger (biliäre) Komplikationen.^(4,15,85)

- **CMV-Reaktivierung:**

Eine CMV Reaktivierung war in unserer Studie in UV und MV ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von BK. Es wird davon ausgegangen, dass BK (insbesondere NAS) mit einer CMV Infektion assoziiert sind, da hierdurch eine CMV-assoziierte Vaskulitis hervorgerufen wird^(31,86) und diese die empfindliche Durchblutung der Gallenwege beeinträchtigen kann. Im Tierversuch konnte dieser Zusammenhang nachgewiesen werden.^(87,88) Unsere Studie untermauert diese Vermutung, der Zusammenhang sollte weiter untersucht werden.

Nicht signifikante Faktoren für die Entstehung von BK waren:

- 1. Als Todesursachen der Spender** kamen in unserer Studie häufiger Schlaganfälle und seltener Traumata und Anoxien vor.
Ein Einfluss der Anoxie auf die Entstehung von BK ist denkbar, da das Gallengangsepithel sehr empfindlich auf hypoxische Schäden reagiert. ⁽³⁰⁾
Am UKT erfolgt eine genaue Prüfung jedes Organangebotes mit Anoxie als Todesursache. In unserer Studie waren die Todesursachen nicht mit der Entwicklung von BK assoziiert.
- 2. Die verwendete Perfusionslösung** hatte keinen Einfluss auf die Entstehung der verschiedenen BK. Größtenteils wurde HTK, seltener UW/Bretscheid, verwendet. In der Literatur wird kein Unterschied zwischen den verschiedenen Perfusionslösungen beschrieben. ^(19,20,77)
- 3. Die Organreperfusion** erfolgte meist antegrad. Dies ist die am häufigsten verwendete Reperfusionstechnik in der ET Region. ⁽²¹⁾ Es wurde gezeigt, dass BK häufiger nach retrograder als nach antegrader Reperfusion auftreten. ⁽²¹⁾ In unserer Studie konnte kein Unterschied zwischen den verwendeten Reperfusionstechniken festgestellt werden.

4. Chirurgische Technik der Gallenganganastomose:

Für die Wahl der Gallenganganastomose spielten die Grunderkrankung des Empfängers, die Größe der Gallengänge, vorherige Eingriffe an den Gallengängen und die Vorliebe des Chirurgen eine Rolle. Bei keiner der verschiedenen BK konnte ein Einfluss der chirurgischen Technik nachgewiesen werden. Allerdings erfolgte ein Großteil der LT in der beschriebenen Standardtechnik.

- 4.1. Nahttechnik und Nahtmaterial: Es konnte kein signifikanter Einfluss der verschiedenen Nahttechniken und des Nahtmaterials auf die Entwicklung der verschiedenen BK gefunden werden. Dies entspricht der Erfahrung anderer Autoren. ^(23,25)

Aufgrund des standardisierten operativen Vorgehens bei der Operation am UKT ließ sich ein potentieller Einfluss nur eingeschränkt untersuchen.

- 4.2. Die Erfahrung des Chirurgen: Eine geringe chirurgische Erfahrung stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung von BK dar. ^(26,27) Eine Untersuchung in zukünftigen Studien wäre interessant.

- 4.3. Tageszeit der LT: Da verschiedene BK (insbesondere AS) mit chirurgischen Faktoren assoziiert sind, ⁽⁴²⁾ ist ein Einfluss der Tageszeit der Operation durchaus denkbar, konnte in unserer Studie jedoch nicht festgestellt werden.

5. Ischämiezeiten:

Die Länge der KIZ und WIZ war in unserer Studie nicht mit der Entwicklung der verschiedenen BK assoziiert. In der Literatur wird für eine KIZ von >12 h ein Anstieg der NAS von 2% auf 35% beschrieben ⁽⁷¹⁾. In unserer Studie betrug die KIZ im Mittel 8,81 h (SD 2,65) und somit unter den angegebenen 12 h.

4.1.1. Biliäre Leckagen

In dieser Studie kam es bei **7 (4,2%)** LT zu **biliären Leckagen**. Alle BL konnten als früh (<30 Tage nach LT) klassifiziert werden.

Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen Inzidenz von 1-25%.⁽²⁷⁾ Da ein T-Tube am UKT nicht routinemäßig verwendet wird, späte BL jedoch maßgeblich mit der Entfernung des T-Tubes assoziiert sind, erklärt sich das Fehlen von späten BL in unserem Patientenkollektiv.

Diagnose der BL:

Zumeist erfolgte die Diagnose der BL klinisch durch Feststellung von galligem Sekret in den einliegenden Drainagen. Weiterhin wurden BL intraoperativ und mittels ERC diagnostiziert.^{(22) (27) (40,42) (59)}

Therapie der BL:

Alle BL wurden operativ therapiert. Dies ist die Methode der Wahl bei einer Unterbrechung im Anastomosenbereich sowie bei einer Nekrose der Gallenwege.⁽²⁷⁾ Ansonsten ist die ERC gut für die Therapie von BL geeignet.⁽⁴²⁾ In unserer Studie war der Ort der BL entweder im Anastomosenbereich oder im Bereich des Zystikusstumpfes zu finden und daher die operative Versorgung der BL das Mittel der Wahl.

Erfreulicherweise traten in unserer Studie wenige BL im Anastomosenbereich auf. In zwei Fällen war der Grund für die BL ein technischer Grund (Insuffizienz des Ductus Zystikus). Dieser kann nicht mit den erhobenen Variablen in Zusammenhang gebracht werden. Die verbliebenen Fälle (N=4) lassen lediglich statistische Spekulationen über den Einfluss verschiedener Faktoren auf unsere BL zu. Aufgrund der geringen Anzahl von BL sind die Ergebnisse der statistischen Analyse skeptisch zu betrachten. In der Literatur werden BL als Risikofaktor für die Entwicklung von BS genannt;⁽³⁹⁾ dies lässt sich in unserer Studie nicht überprüfen.

4.1.2. Biliäre Strikturen

4.1.2.1. Anastomotische Strikturen

Anastomotische Strikturen traten in unserer Studie bei **21 (12,7%)** Patienten auf. Dies entspricht der in der Literatur angegebenen Inzidenz von 4-15% für AS ^(36,43).

Alle AS traten bei DD Anastomose, überwiegend spät (>3 Monate nach LT) auf.

Diagnose der AS:

Bei Verdacht auf eine AS erfolgte routinemäßig eine Untersuchung mittels Ultraschall. Anschließend wurden weitere technische Untersuchungen eingeleitet.

Letztendlich erfolgte die Diagnose der AS zumeist mittels ERC: 14 (66,7%) und MRC: 7 (33,4%).

Dies entspricht dem diagnostischen Vorgehen, welches auch von anderen Autoren verwendet wird. ^(3,46,62,63)

Therapie der AS:

Die Therapie erfolgte in den meisten Fällen (N=19, 90,5%) mittels Ballondilatation und Stenteinlage über eine ERC. Eine operative Versorgung wurde bei einem Patienten (4,8%) aufgrund einer hochgradigen, nicht mit ERC passierbaren Stenose notwendig. Hier erfolgte eine erneute Anlage der DD Anastomose. In einem Fall war eine Therapie aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten nicht möglich.

Früher wurden AS zumeist mittels operativer Revision und Anlage einer BDA therapiert. Heutzutage ist die Therapie mittels ERC das Mittel der Wahl bei DD Anastomosen. ⁽³⁷⁾ Die Erfolgsraten einer Therapie mittels ERC werden mit 75%-91% angegeben. ⁽⁶⁵⁾ Die vorherige Verwendung von ERC beeinflusst das Ergebnis einer chirurgischen Therapie nicht, ⁽⁶⁶⁾ daher sollten endoskopische Verfahren vorrangig verwendet werden. ⁽²⁹⁾ Das Vorhandensein einer BS scheint in unserer Studie mit der Entwicklung einer Cholangitis assoziiert zu sein. Ein Grund hierfür könnte die Therapie der BS darstellen. So stellt die ERC ein Risiko

für eine Verschleppung von Darmbakterien in die Gallenwege dar, was zu einer Cholangitis führen kann. ⁽⁸⁹⁾ Aufgrund der Fallzahl in dieser Studie lässt sich dieser scheinbare Zusammenhang statistisch jedoch nicht beweisen.

Einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von AS hatten:

- **Berechneter Model for End-stage Liver Disease (Lab MELD) Score bei**

- **LT:**

Ein Lab MELD >30 war in der UV ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von AS. In der MV wies er ein Signifikanzniveau von $p=0,061$ auf.

Je höher der Lab MELD, desto kränker der Patient und desto dringender eine LT. ^(4,15) **Patienten mit hohem Lab MELD entwickeln häufiger BK als Patienten mit einem niedrigen MELD Score.** ⁽⁸⁵⁾ Ein Lab MELD von ≥ 35 ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von BK. ^(37,48)

Dieser Effekt könnte dadurch verzerrt worden sein, dass viele Patienten in unserer Studie mittels exc. MELD alloziert wurden und im Mittel einen niedrigen Lab MELD bei LT (14,1 vs. 27,8) aufwiesen. Tumorpatienten (HCC) wurden meist mittels exc. MELD alloziert und wiesen insgesamt weniger BK Komplikationen auf.

- **Chronische Transplantatabstoßung:**

Die chronische Transplantatabstoßung war in UV und MV ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von AS. In unserer Studie traten vor allem späte AS auf. Diese entstehen durch lokale Gewebsischämie, welche zu einer fibrosierenden Narbenbildung im Anastomosenbereich führt ^(27,35).

Eine chronische Transplantatabstoßung ist ein Faktor, der einen Einfluss auf die Blutversorgung der GW hat ^(90,91) und auf diesem Weg zu einer lokalen Gewebsischämie führen kann.

Folgende aus der Literatur bekannte Einflussfaktoren von AS hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von AS:

- **Organspender Faktoren**

In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen den Organspender betreffenden Faktoren und der Entwicklung von BK gefunden werden. Die Blutversorgung stellt die Empfindlichste Stelle der Gallenwege dar. ⁽²⁹⁾ Verschiedene Organspender Faktoren nehmen Einfluss auf diese Durchblutung und können so die Entstehung von AS beeinflussen. ^(26,27,35,44,61)

Folgende Faktoren wurden statistisch untersucht, ohne dass ein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung von AS gefunden wurde:

- DRI und ET-DRI: Der DRI und der ET-DRI sind bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von AS. ^(7,16) In unserer Studie konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Ein DRI von $\geq 2,5$ hatte jedoch einen Einfluss auf die Entwicklung von NAS.
- ECD: Das Vorliegen von ECD Kriterien ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von AS. ^(7,16) Dies hatte in unserer Studie keinen Einfluss auf die Entstehung von AS. Jedoch wurde die Mehrzahl der Organspender in unserer Studie als ECD klassifiziert.
- Weitere Faktoren:
Das Spenderalter ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von BS. ⁽⁹²⁻⁹⁶⁾ Dies konnten wir in Bezug auf AS nicht feststellen, es konnte jedoch ein Zusammenhang mit der Entwicklung von NAS nachgewiesen werden.

Weiterhin konnte in unserer Studie kein Zusammenhand zwischen dem BMI eines Organspenders und einem Blutgruppenunterschied zwischen Spender und Empfänger festgestellt werden.

- **Chirurgische Faktoren**

In unserer Studie traten mehr späte AS als frühe AS auf. Frühe AS entstehen zumeist aufgrund der chirurgischen Technik oder einer Größendifferenz der GW. ⁽²⁷⁾ Da in unserer Studie vor allem späte AS auftraten, erklärt sich, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den chirurgischen Faktoren und der Entstehung von AS gefunden werden konnte.

4.1.2.2. Nicht anastomotische Strikturen

Nicht anastomotische Strikturen (NAS) traten in unserer Studie bei **19 (11,5%)** LT auf. Dies entspricht den Erfahrungen anderer Autoren.⁽⁴³⁾

Alle NAS traten bei Duct-to-Duct Anastomose (DD) sowohl früh (Auftreten <1 Jahr, 52,6%), als auch spät (Auftreten >1 Jahr, 47,4%) auf.

Lokalisation der NAS:

NAS waren überwiegend zentral (Zone A und B nach Buis et al.)⁽⁷⁰⁾ lokalisiert (siehe Abb. 5).

In der Literatur wird beschrieben, dass frühe NAS vorwiegend in Zone A, späte NAS überwiegend peripher vorkommen⁽⁷⁰⁾. Dies konnten wir nicht feststellen. Sowohl frühe als auch späte NAS traten in den hilusnah gelegenen Abschnitten der Leber (Zone A und B) auf, peripher (Zone C und D) wurde keine NAS festgestellt.

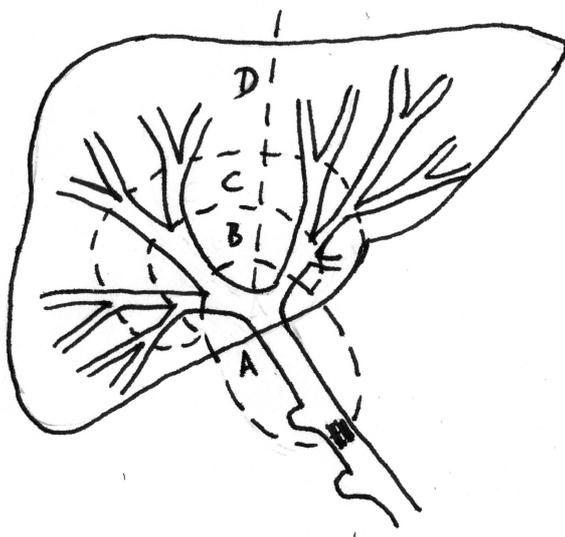


Abbildung 5: Einteilung der Lokalisation von nicht anastomotischen Strikturen, modifiziert nach Buis et al. (70) von Lennart Nils Eßmann

Diagnose der NAS:

Bei dem Verdacht auf eine NAS erfolgte zunächst routinemäßig eine Untersuchung mittels Ultraschall. Anschließend wurden weitere technische Untersuchungen eingeleitet. Letztendlich wurden die NAS meistens mittels MRC oder mittels ERC diagnostiziert.

Therapie der NAS:

In unserer Studie waren die NAS überwiegend zentral (Zone A und B) lokalisiert. Die Therapie der NAS erfolgte in den meisten Fällen endoskopisch mittels Ballondilatation und Stenteinlage über ERC (N=16, 84,2%) oder PTCD (N=2, 10,5%). Die Verwendung einer PTCD wurde notwendig, wenn eine ERC nicht erfolgreich war. Eine erneute LT war bei einem Patienten (5,3%) notwendig.

In der Literatur werden endoskopische Verfahren wie die ERC und die PTC in Kombination mit Ballondilatation und Stenteinbringung gegenüber operativen Verfahren bevorzugt. ^(36,48) Eine Therapie kann jedoch auch ein Risiko darstellen. So ist eine ERC beispielsweise ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Cholangitis. ⁽⁸⁹⁾ In unserer Studie scheint das Vorhandensein einer BS mit der Entwicklung einer Cholangitis assoziiert zu sein. Möglicherweise ist der Grund hierfür die Therapie der BS, dies lässt sich statistisch jedoch nicht beweisen.

Die Therapie von NAS gilt aufgrund der Art und Lokalisation der NAS als schwieriger und weniger erfolgreich als bei AS. ^(40,51,79,85) Unsere Studie lässt keine Aussage über Schwierigkeit der Therapie einer NAS zu. Es traten mehr Rezidive bei NAS als bei AS auf.

Statistische Analyse der NAS:

Der empfindlichste Punkt ist die Blutversorgung der Gallenwege. ⁽³⁰⁾ Eine Ischämie kann zu der Entstehung von NAS führen. ⁽³¹⁾ Insbesondere Faktoren die die Durchblutung des Transplantats beeinflussen sind daher für die Entwicklung von NAS von Bedeutung. Hierfür kommt verschiedenen Faktoren des Organspenders, die einen Einfluss auf die Durchblutung der Gallenwege haben können große Bedeutung zu.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Regenerationsfähigkeit der Spenderleber. Nach der LT ist ein Schaden in dem Großteil der Gallenwege nachweisbar, die Entwicklung von NAS hängt also maßgeblich von der Regenerationsfähigkeit der Leber ab. ^(71,72)

Nur Organspenderfaktoren hatten in unserer Studie einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von NAS. Keine anderen Faktoren wiesen einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung von NAS auf.

Der akkuraten Spenderselektion kommt deshalb eine besondere Wichtigkeit bei der Vermeidung von NAS zu.

Vergleich des Spenderkollektiv in unserer Studie mit der Literatur:

Im Vergleich zeigten sich ähnliche Ergebnisse bei Geschlecht, Gewicht, Größe und BMI der Spender. ⁽⁸⁴⁾

Unterschiedliche Charakteristika des Spenderkollektivs zeigten sich bei:

- Den Todesursachen der Spender: Mehr Anoxien, mehr zerebrovaskuläre Ereignisse, mehr andere zerebralen Ereignisse. ⁽⁸⁴⁾ Die Anoxie als Todesursache kann einen Einfluss auf die Entstehung von BK haben. Da das Gallengangsepithel empfindlich für hypoxische Schäden ist, ⁽³⁰⁾ erfolgt am UKT eine genaue Prüfung eines Organangebotes mit Anoxie als Todesursache. In unserer Studie war die Todesursache nicht mit der Entwicklung von BK assoziiert

- Altersgruppen der Spender: weniger $40 \leq \text{Alter} < 50$, mehr $50 \leq \text{Alter} < 60$, mehr $60 \leq \text{Alter} < 70$ und mehr $70 \leq \text{Alter}$.⁽⁸⁴⁾ Das Spenderalter in unserem Studienkollektiv war höher als in der Literatur. Ein hohes Alter ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von NAS.⁽⁹²⁻⁹⁶⁾
- Die Organallokation erfolgte in unserer Studie seltener regional und häufiger national.⁽⁸⁴⁾

Folgende Faktoren waren signifikant mit der Entstehung von NAS assoziiert:

- **Donor Risk Index:**

Der DRI wurde von Feng et al.⁽¹⁷⁾ entwickelt, um eine quantitative Aussage über das Risiko eines Transplantatversagens nach LT aus verschiedenen Variablen zu berechnen.

Der DRI in unserer Studie war im Mittel höher als in der Literatur beschrieben⁽¹⁶⁾ (2,19 (SD 0,45) vs. 1,71 (SD 0,42)).

Gründe hierfür sind:

- Die Rasse (Afroamerikaner vs. „andere“) ist in der ET Datenbank nicht dokumentiert, daher wurden alle Organspender als „andere“ klassifiziert
- ein unterschiedliches Spenderkollektiv⁽¹⁶⁾

Diese Parameter haben direkten Einfluss auf die Höhe des DRI (siehe Tabelle 38).

Ein hoher DRI ist ebenso wie verschiedene Faktoren die zur Berechnung des DRI herangezogen werden ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von BK.^{(7,16) (26,27,35,44,61)}

In unserer Studie zeigten sich für die Berechnungsvariablen des DRI lediglich beim Alter des Spenders ein signifikanter Zusammenhang. Die übrigen verwendeten Variablen wiesen keinen signifikanten Zusammenhang auf.

Ein $\text{DRI} \geq 2,5$ war in der UV ein signifikanter ($p=0,027$) Risikofaktor für die Entwicklung von NAS. In der MV war ein $\text{DRI} \geq 2,5$ nicht signifikant.

Im Gegensatz zum DRI spielte ein hoher ET-DRI in unserer Studie bei der Entwicklung von NAS keine Rolle.

Der ET-DRI wurde von Braat et al. ⁽¹⁶⁾ entwickelt, um eine an die ET Region angepasste quantitative Aussage über das Risiko eines Transplantatversagens nach LT zu berechnen.

In unserer Studie war der ET-DRI im Median höher als in der Literatur beschrieben (1,89 vs. 1,44). ⁽⁸⁴⁾

Gründe hierfür sind:

- Unterschiede im Spenderkollektiv
- ein höherer Anteil an Organtransplantationen im Sinne eines rescue offer Angebots.

Bezüglich des letzten Gamma GT-Wertes kann aufgrund fehlender Angaben in der Literatur kein Vergleich zu unserer Studie gezogen werden. ⁽¹⁶⁾

Diese Parameter haben direkten Einfluss auf die Höhe des ET-DRI (siehe Tabelle 39). Bei fehlenden Werten wurden diese bei Blok et al nicht wie in durch den Median (letzter GGT) bzw. durch näherungsweise ermittelte Werte (KIZ) ersetzt. ⁽⁸⁴⁾ In unserer Studie verzichteten wir auf eine Berechnung und bezogen die unvollständigen Fälle nicht in unsere Analyse mit ein.

In der Univariateanalyse ergab sich für die Berechnungsvariablen des ET-DRI lediglich für das Alter des Spenders ein signifikanter Zusammenhang. Die übrigen verwendeten Variablen wiesen keinen signifikanten Zusammenhang auf.

Der ET-DRI wies in der Univariateanalyse keinen statistischen Zusammenhang zu der Entwicklung von NAS auf und wurde nicht in die MV einbezogen.

Tabelle 38: Kriterien und Formel für die Berechnung des Donor Risk Index

DRI:

Kriterien: Alter des Spenders
Todesursache des Spenders
Organteilstransplantation (split)
Ort der Organallokation
Kalte Ischämiezeit
Rasse des Spenders (Afroamerikaner oder andere)
Körpergröße des Spenders
Organspende nach Herzstillstand (Donation after Cardiac Death)

Formel: Donor risk index = exp[(0.154 if 40 ≤ age < 50) + (0.274 if 50 ≤ age < 60) + (0.424 if 60 ≤ age < 70) + (0.501 if 70 ≤ age) + (0.079 if COD = anoxia) + (0.145 if COD = CVA) + (0.184 if COD = other) + (0.176 if race = African American) + (0.126 if race = other) + (0.411 if DCD) + (0.422 if partial/split) + (0.066 ((170 – height)/10)) + (0.105 if regional share) + (0.244 if national share) + (0.010 × cold time)].

DRI= Donor Risk Index, Quelle: DRI: Feng et al.: Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index;

Tabelle 39: Kriterien und Formel zur Berechnung des Eurotransplant-DRI

ET-DRI:

Kriterien: Alter des Spenders
Todesursache des Spenders
Organteilstransplantation (split)
Ort der Allokation
Kalte Ischämiezeit
Letzter Gamma GT Wert des Spenders
Art des Organangebots (rescue offer)
Organspende nach Herzstillstand (Donation after Cardiac Death)

Formel: ET-DRI = exp[0.960((0.154 if 40 ≤ age < 50) + (0.274 if 50 ≤ age < 60) + (0.424 if 60 ≤ age < 70) + (0.501 if 70 ≤ age) + (0.079 if COD = anoxia) + (0.145 × if COD = cerebrovascular accident) + (0.184 if COD = other) + (0.411 if DCD) + (0.422 if partial/split) + (0.105 if regional share) + (0.244 if national share)) + (0.010 × (cold ischemia time – 8 h)) + 0.06((latest lab GGt (U/L) - 50)/100) + (0.180 if rescue offer)]

ET-DRI= Eurotransplant Donor Risk Index, Quelle: ET-DRI: Braat et al.: The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI

- **Alter des Spenders:**

Das Alter des Spenders ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von BS, insbesondere von NAS.⁽⁹²⁻⁹⁶⁾

Es ist Bestandteil verschiedener Modelle zur Berechnung des quantitativen Risikos eines Spenderorgans.⁽⁹³⁾ So auch des DRI⁽¹⁷⁾ und des ET-DRI⁽¹⁶⁾ (siehe Tabelle 38 und 39).

Mit steigendem Alter nimmt die Durchblutung der Leber physiologischerweise ab,⁽⁹⁷⁾ zudem erscheinen ältere Spenderorgane empfindlicher für ischämische post Reperfusionsschäden zu sein.⁽⁹⁵⁾ Die Gallenwege sind aufgrund ihrer geringeren Expression von Glutathion empfindlicher gegenüber einem solchen Reperfusionsschaden als die Hepatozyten.⁽⁹⁸⁾ Zudem verringert sich mit steigendem Alter unter anderem das glatte Endoplasmatische Retikulum sowie die Anzahl der Mitochondrien.⁽⁹⁹⁾

Die Regenerationsfähigkeit der Leber und der Gallenwege nimmt mit dem Alter ab, sodass Schäden schlechter repariert werden können.^(93,100)

Es wird davon ausgegangen, dass die reduzierte Regenerationsfähigkeit, sowie eine höhere Empfindlichkeit für Reperfusionsschäden zur Entstehung von NAS beitragen.⁽⁷²⁾

Ein Spenderalter >70 Jahre konnte in der UV als signifikanter Risikofaktor ($p=0,008$) identifiziert werden. In der MV wies ein Spenderalter >70 Jahre ein Signifikanzniveau von $p=0,059$ auf. Ferner konnte in der UV festgestellt werden, dass ein Spenderalter <60 Jahren ein protektiver Faktor, ein Spenderalter 60-70 Jahre kein Einflussfaktor und ein Spenderalter >70 Jahre ein signifikanter ($p=0,008$) Risikofaktor für die Entwicklung von NAS war.

Eine durchgeführte Korrelation zwischen den Faktoren DRI und Alter des Spenders ergab eine starke Korrelation. Das Alter erwies sich hierbei als ein größerer Risikofaktor für die Entwicklung von NAS als der DRI.

Folgende aus der Literatur bekannte Einflussfaktoren von NAS hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von NAS:

• **Ischämische post Reperfusionsschäden:**

- Thrombose der A. hepatica war nicht mit der Entwicklung von NAS assoziiert.
Jedoch kamen in unserer Studie lediglich 4 Fälle von HAT vor.
- Die retrograde Reperfusion war nicht mit der Entwicklung von NAS assoziiert und erfolgte nicht standardmäßig.

• **Immunologische Verletzungen:**

Betreffen vorwiegend späte NAS und treten eher in der Peripherie der Leber auf ⁽⁷⁰⁾. In unserer Studie traten keine NAS in der Peripherie der Leber auf.

Für folgende Gründe immunologischer Verletzungen war kein statistischer Zusammenhang mit NAS feststellbar:

- ABO Blutgruppenunterschiede
- Transplantatabstoßung
- immunvermittelte Erkrankungen

• **Ischämiezeit in situ während der Explantation:**

Die Ischämiezeit in situ während der Explantation des Spenderorgans stellt einen bisher wenig berücksichtigten potentiellen Risikofaktor für die Entwicklung von verschiedenen BK dar. Obwohl dieser Faktor in unserer Studie nicht mit der Entstehung von BK und NAS assoziiert war, erscheint eine erneute Überprüfung sinnvoll.

• **Extended Criteria Donors:**

Die Mehrzahl der Spenderorgane innerhalb der ET Region wird derzeit als ECD klassifiziert; ⁽¹⁶⁾ dies deckt sich mit den Erfahrungen in unserer Studie. Das Vorliegen von ECD Kriterien ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung von NAS, ^(7,16) war in unserer Studie jedoch nicht mit der Entwicklung von NAS assoziiert.

Neben den erhobenen Parametern wäre die Dokumentation und Überprüfung von folgenden Parametern für künftige Studien interessant:

- Histologie der Leber (Grad der Verfettung)
- Ernährung des Organspenders (parenteral oder enteral)

4.1.3. Biliäre Konkremete und Cholangitis:

4.1.3.1. Biliäre Konkremete

Biliäre Konkremete traten bei **17 (10,3%)** Patienten auf.

Sie wurden unterteilt nach Art der verwendeten Anastomose:

- **BDA:**

Alle biliären Konkremete bei BDA wurden mittels PTC therapiert. Diese wird häufig verwendet, da ERC auf dem herkömmlichen Weg oft nicht möglich ist.⁽⁴⁸⁾

- **DD:**

Biliäre Konkremete bei DD-Anastomose waren am häufigsten Sludge und Cast, gefolgt von Steinen. Sie wurden mittels ERC therapiert. Diese wird als Mittel der Wahl bei DD-Anastomose betrachtet.^(37,49-54)

- **Biliäre Strikturen:**

Alle biliären Konkremete bei BS waren bei Patienten mit DD Anastomose. Meist lag die BS vor dem Auftreten eines biliären Konkrements vor (N=13, 86,7%).

Biliäre Konkremete treten laut Literatur in 3-12% der LT auf.⁽⁴⁴⁾ Dies entspricht den Ergebnissen unserer Studie. Als am häufigsten vorkommende biliäre Konkremete werden biliäre Steine genannt⁽⁵⁾. In unserer Studie kamen mehr Sludge und Cast als Steine vor. Cast und Sludge traten sowohl innerhalb eines Jahres als auch nach einem Jahr nach LT auf. Angaben aus der Literatur, wonach Cast und Sludge für gewöhnlich innerhalb eines Jahres nach LT auftreten, konnten wir nicht beobachten.⁽²²⁾

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein statistisch signifikanter ($p=0,049$) Zusammenhang zwischen einer vorherigen BS und dem Auftreten von biliären Konkrementen besteht. Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Gallenganganastomose und Entstehung von BK kann aufgrund der geringen Fallzahlen keine Aussage getroffen werden.

4.1.3.2. Cholangitis

Zu einer Entzündung der Gallenwege kam es bei 9 (5,6%) Patienten.

Die Entzündung der Gallenwege wurde unterteilt nach Art der verwendeten Anastomose:

- **BDA:**
Bei 2 (25,0%) der BDA kam es zu einer Cholangitis.
- **DD:**
Bei 7 (4,6%) der DD Anastomose kam es zu einer Cholangitis.
- **Billäre Strikturen:**
Bei 7 (45,5%) der BS kam es zu einer Cholangitis. Diese waren alle bei Patienten mit DD Anastomose. Bei den meisten Patienten lag die BS vor dem Auftreten einer Cholangitis vor (N=6, 85,7%).

Eine BDA ist in besonderem Maße ein Risiko für die Entwicklung von Entzündungen der Gallenwege. Da durch den kürzeren Gallengang, der zudem noch direkt auf einer Darmschlinge aufgenäht ist, können Darmkeime wesentlich leichter ascendieren und eine Entzündung hervorrufen. Im Gegensatz zu der DD Anastomose fehlt bei der BDA zusätzlich der Sphinkter Oddi, welcher einen relativen Verschluss der Gallenwege gegen Darmkeime bildet. ⁽²³⁾

Daher erscheint der Unterschied in der relativen Häufigkeit einer Cholangitis bei BDA und DD (25,0% vs. 4,6%) plausibel.

In unserer Studie scheint eine BS mit der Entwicklung einer Cholangitis assoziiert zu sein. Ein Grund hierfür könnte die Therapie der BS darstellen. So stellt die ERC ein Risiko für eine Verschleppung von Darmbakterien in die Gallenwege dar, was zu einer Cholangitis führen kann. ⁽⁸⁹⁾ Für eine aussagekräftige statistische Überprüfung dieser Zusammenhänge ist jedoch eine größere Patientenzahl notwendig.

5. Zusammenfassung

Da biliäre Komplikationen (BK) nach wie vor als die Achillesferse der Lebertransplantation (LT) bezeichnet werden können, ⁽¹⁻⁵⁾ kommt ihrer Vermeidung und Therapie eine eminente Rolle zu. Ihr Auftreten beeinflusst signifikant das Patienten- und Transplantatüberleben nach LT.⁽³⁶⁾

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Entwicklung BK nach erstmaliger LT bei postmortaler Organspende eines ganzen Organes bei volljährigen Patienten zu untersuchen. Hierfür wurde eine Datenbank aufgebaut und somit die Grundlage für weitere Studien rund um das Thema LT geschaffen.

Insgesamt wurden 160 Patienten untersucht, die in dem Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2013 am Universitätsklinikum Tübingen lebertransplantiert wurden. Die BK wurden aufgeteilt in: biliäre Leckagen, biliäre Strikturen (anastomotische und nicht anastomotische Strikturen), biliäre Konkremente und Cholangitis.

Zur Identifikation verschiedener Einflussfaktoren auf die Entstehung von BK führten wir zunächst eine Univariate Analyse durch. Statistisch signifikante Einflussfaktoren wurden genauer betrachtet und mittels Multivariate Analyse verifiziert. Hierzu wurden, um Konfusoren auszuschließen nur Patienten mit Duct-to-Duct-Anastomose in die Analyse einbezogen.

Das Alter der Empfänger bei LT lag im Median bei 56 Jahren, 110 (68,8%) waren männlich, 50 (31,2%) weiblich. Die LT wurde aufgrund eines chronischen (N=141, 88,1%), akuten (N=12, 7,5%) und akut auf chronischen Leberversagen (N=7, 4,4%) notwendig. Eine Leberzirrhose lag bei 136 (85,0%) Patienten vor. Als Ursache der Zirrhose konnte am häufigsten eine äthyltoxische Grunderkrankung (N=44), gefolgt von einer HCV Erkrankung (N=28) und einer HBV Erkrankung (N=13) identifiziert werden. Die mittlere Wartezeit auf ein Spenderorgan betrug 11,6 Monate.

Das mittlere Follow Up lag bei 103 Monate. In dieser Zeit verstarben 24 (15,0%) Patienten, 17 (10,6%) erlitten einen Transplantatverlust. Dieser wurde zumeist

durch eine Gallengangskomplikation ausgelöst (N=7, 41,2%). Eine Re-Transplantation erhielten 14 (82,4%) Patienten. 4 (57,0%) Patienten mit Transplantatverlust aufgrund einer BK wurden retransplantiert, 3 (43,0%) verstarben.

Biliäre Komplikationen traten bei 42 (26,3%) Patienten auf. Diese waren: Biliäre Leckagen (N=7, 4,2%), anastomotische Strikturen (N=21,13,1%), nicht-anastomotische Strikturen (N=19, 11,9%) und biliäre Konkreme und Cholangitis (N=23, 14,4%).

Das Auftreten von BK stellte die häufigste Ursache für einen Transplantatverlust dar und beeinflusste diesen signifikant. Dieser Einfluss ist in der Literatur beschrieben.⁽³⁶⁾ Einen Einfluss von BK auf das Patientenüberleben konnten wir im Gegensatz zu der Literatur⁽³⁶⁾ nicht nachweisen.

Biliäre Komplikationen traten in unserer Studie ähnlich häufig wie bei anderen Autoren^(29,36,37,70) auf. Ihre Entwicklung hing von dem Zustand des Patienten vor LT (nicht tumoröse Indikation für die LT) sowie von dem Verlauf nach LT (CMV Reaktivierung) ab. Patienten die aufgrund einer nicht tumorösen Indikation transplantiert wurden, hatten im Vergleich zu Patienten mit einem Tumor als Indikation einen höheren Lab MELD. Sie waren somit kränker^(4,15) und entwickelten deshalb mehr BK. Dies deckt sich mit der Erfahrung anderer Autoren.^(4,15,85) Eine CMV Reaktivierung steht auch bei anderen Autoren im Verdacht über eine CMV-assoziierte Vaskulitis BK hervorzurufen.^(31,86)^(87,88) Die Todesursache des Spenders, die Perfusionslösung, die Sequenz der Organreperfusion, chirurgische Technik der Gallenganganastomose sowie die Länge der KIZ und WIZ hatten keinen Einfluss auf die Entstehung von BK.

Anastomotische Strikturen (AS) traten ähnlich häufig wie in der Literatur auf^(36,43) und waren von dem Zustand des Patienten vor LT (Lab MELD >30) und von dem Verlauf nach LT (chronische Transplantatabstoßung) abhängig. Je höher der Lab MELD desto kränker der Patient.^(4,15) Patienten mit hohem Lab MELD (insbesondere ≥ 35) entwickeln häufiger BK.^(37,48,85) Wir konnten in unserer Studie nachweisen, dass schon ein Lab MELD >30 einen Risikofaktor für die Entwicklung von AS darstellt.

Die chronische Transplantatabstoßung hat Einfluss auf die Durchblutung der GW^(90,91) und kann zu fibrosierender Narbenbildung und somit zu AS führen.^(27,35)

Keinen Einfluss auf die Entstehung von AS hatten den Organspender betreffende sowie chirurgische Faktoren.

Nicht-anastomotische Strikturen (NAS) traten ähnlich häufig wie in der Literatur auf⁽⁴³⁾ und waren ausschließlich von Faktoren des Organspenders (DRI $\geq 2,5$ und Spenderalter >70) abhängig. Der Einfluss eines hohen DRI auf die Entstehung von NAS ist bekannt.^(7,16) Ebenso ist ein hohes Spenderalter ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung von NAS.⁽⁹²⁻⁹⁶⁾ Das Spenderalter war zur Vorhersage von NAS besser geeignet als der DRI. Keinen Einfluss auf die Entstehung von NAS hatten die Reperfusionsequenz, eine Transplantatabstoßung, immunvermittelte Erkrankungen, die Ischämiezeit in situ während der Explantation, das Vorliegen von Extended Criteria Donor Kriterien sowie der ET-DRI.

Biliäre Strikturen (AS und NAS) hatten einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung biliärer Konkremente, ein Einfluss auf die Entstehung einer Cholangitis ließ sich statistisch nicht nachweisen.

Biliären Leckagen traten in unserem Patientenkollektiv nicht hinreichend häufig auf, um die Ergebnisse aussagekräftig zu interpretieren.

Aus dieser Studie konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

- **Anastomotische Strikturen** sind vor allem von dem Zustand des Patienten vor LT abhängig (Lab MELD bei LT >30) sowie von einer chronischen Abstoßungsreaktion nach LT.
- **Nicht anastomotische Strikturen sind von dem Spenderorgan abhängig.** Zur Vermeidung sollte besonderes Augenmerk auf das Spenderalter gelegt werden. Organangebote von Spendern >70 Jahre, und mit hohem DRI sollten sorgfältig geprüft werden.
- Chirurgische Faktoren wie Nahtmaterial und Nahttechnik sowie Zeitpunkt der OP (Tag/Nacht) hatten keinen Einfluss auf die Entwicklung von BK.
- Die Zeit zwischen Start der kalten Perfusion des Spenderorgans und der Hepatektomie hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung von BK.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Kaltenborn A, Gutcke A, Gwiasda J, Klempnauer J, Schrem H. **Biliary complications following liver transplantation: Single-center experience over three decades and recent risk factors.** *World journal of hepatology* 2017;9:147-54.
- (2) Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, et al. **The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation.** *Annals of surgery* 1994;219:40-5.
- (3) Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, et al. **Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation.** *Gastrointestinal endoscopy* 2000;52:55-63.
- (4) Sundaram V, Jones DT, Shah NH, et al. **Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era.** *Liver Transpl* 2011;17:428-35.
- (5) Thuluvath PJ, Atassi T, Lee J. **An endoscopic approach to biliary complications following orthotopic liver transplantation.** *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2003;23:156-62.
- (6) Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. **Homotransplantation of the Liver in Humans.** *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-76.
- (7) European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. **EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.** *J Hepatol* 2016;64:433-85.
- (8) Adam R, Karam V, Delvart V, et al. **Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR).** *J Hepatol* 2012;57:675-88.
- (9) Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, et al. **Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic.** *Annals of surgery* 2012;256:624-33.
- (10) Singal AK, Hasanin M, Kaif M, Wiesner R, Kuo YF. **Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Growing Indication for Simultaneous Liver Kidney Transplantation in the United States.** *Transplantation* 2016;100:607-12.
- (11) Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. **Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S.** *Hepatology* 2014;59:2188-95.
- (12) Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. **Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014.** *Hepatology international* 2014;8:453-71.
- (13) Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. **Acute liver failure: Summary of a workshop.** *Hepatology* 2008;47:1401-15.
- (14) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. **Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices.** *The British journal of surgery* 1973;60:646-9.

- (15) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. **Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers.** *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
- (16) Blok JJ, Braat AE, Adam R, et al. **Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region.** *Liver Transpl* 2012;18:112-9.
- (17) Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. **Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index.** *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2006;6:783-90.
- (18) Hessheimer AJ, Cardenas A, Garcia-Valdecasas JC, Fondevila C. **Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation?** *Liver Transpl* 2016;22:1025-33.
- (19) Langrehr JM, Schneller A, Neuhaus R, Vogl T, Hintze R, Neuhaus P. **[Etiologic factors and incidence of ischemic type biliary lesions (ITBL) after liver transplantation].** *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115:1560-2.
- (20) Spiegel HU, Schleimer K, Freise H, Diller R, Drews G, Kranz D. **Organ preservation with EC, HTK, and UW, solution in orthotopic rat liver transplantation. Part II. Morphological study.** *J Invest Surg* 1999;12:195-203.
- (21) Manzini G, Kremer M, Houben P, et al. **Reperfusion of liver graft during transplantation: techniques used in transplant centres within Eurotransplant and meta-analysis of the literature.** *Transpl Int* 2013;26:508-16.
- (22) Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. **Biliary complications following liver transplantation.** *World J Gastroenterol* 2013;19:2841-6.
- (23) Memeo R, Piardi T, Sangiuolo F, Sommacale D, Pessaux P. **Management of biliary complications after liver transplantation.** *World journal of hepatology* 2015;7:2890-5.
- (24) Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, et al. **Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation.** *The British journal of surgery* 1999;86:447-52.
- (25) Castaldo ET, Pinson CW, Feurer ID, et al. **Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results.** *Liver Transpl* 2007;13:234-8.
- (26) Rammohan A, Govil S, Vargese J, Kota V, Reddy MS, Rela M. **Changing pattern of biliary complications in an evolving liver transplant unit.** *Liver Transpl* 2017;23:478-86.
- (27) Roos FJM, Poley JW, Polak WG, Metselaar HJ. **Biliary complications after liver transplantation; recent developments in etiology, diagnosis and endoscopic treatment.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:227-35.
- (28) Sun N, Zhang J, Li X, Zhang C, Zhou X, Zhang C. **Biliary tract reconstruction with or without T-tube in orthotopic liver transplantation: a systematic review and meta-analysis.** *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2015;9:529-38.
- (29) Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. **Biliary complications after liver transplantation: old problems and new**

challenges. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013;13:253-65.

(30) McKeown CM, Edwards V, Phillips MJ, Harvey PR, Petrunka CN, Strasberg SM. **Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat.** *Transplantation* 1988;46:178-91.

(31) Deltenre P, Valla DC. **Ischemic cholangiopathy.** *Semin Liver Dis* 2008;28:235-46.

(32) Northover J, Terblanche J. **Bile duct blood supply. Its importance in human liver transplantation.** *Transplantation* 1978;26:67-9.

(33) Northover JM, Terblanche J. **A new look at the arterial supply of the bile duct in man and its surgical implications.** *The British journal of surgery* 1979;66:379-84.

(34) Stapleton GN, Hickman R, Terblanche J. **Blood supply of the right and left hepatic ducts.** *The British journal of surgery* 1998;85:202-7.

(35) Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. **Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences.** *Liver Transpl* 2006;12:726-35.

(36) Lisotti A, Fusaroli P, Caletti G. **Role of endoscopy in the conservative management of biliary complications after deceased donor liver transplantation.** *World journal of hepatology* 2015;7:2927-32.

(37) Chang JH, Lee I, Choi MG, Han SW. **Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation.** *World J Gastroenterol* 2016;22:1593-606.

(38) Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. **Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel.** *Liver Transpl* 2006;12:702-4.

(39) Krok KL, Cardenas A, Thuluvath PJ. **Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation.** *Clin Liver Dis* 2010;14:359-71.

(40) Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. **Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy.** *Endoscopy* 2005;37:857-63.

(41) Koksas AS, Eminler AT, Parlak E, Gurakar A. **Management of biliary anastomotic strictures after liver transplantation.** *Transplant Rev (Orlando)* 2017;31:207-17.

(42) Lee HW, Shah NH, Lee SK. **An Update on Endoscopic Management of Post-Liver Transplant Biliary Complications.** *Clinical endoscopy* 2017;50:451-63.

(43) Pascher A, Gerlach U, Neuhaus P. **Bile duct strictures after liver transplantation.** *Current opinion in gastroenterology* 2014;30:320-5.

(44) Londono MC, Balderramo D, Cardenas A. **Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy.** *World J Gastroenterol* 2008;14:493-7.

(45) Boraschi P, Donati F, Gigoni R, Filipponi F. **Biliary complications following orthotopic liver transplantation: May contrast-enhanced MR Cholangiography provide additional information?** *European journal of radiology open* 2016;3:108-16.

- (46) Arain MA, Attam R, Freeman ML. **Advances in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation.** *Liver Transpl* 2013;19:482-98.
- (47) Park JS, Kim MH, Lee SK, et al. **Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation.** *Gastrointestinal endoscopy* 2003;57:78-85.
- (48) Shin M, Joh JW. **Advances in endoscopic management of biliary complications after living donor liver transplantation: Comprehensive review of the literature.** *World J Gastroenterol* 2016;22:6173-91.
- (49) Shah JN, Ahmad NA, Shetty K, et al. **Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation.** *Am J Gastroenterol* 2004;99:1291-5.
- (50) Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, et al. **Endoscopic therapy of posttransplant biliary stenoses after right-sided adult living donor liver transplantation.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1144-9.
- (51) Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, et al. **Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation.** *Liver Transpl* 2006;12:718-25.
- (52) Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, et al. **Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation.** *Am J Gastroenterol* 2006;101:2230-6.
- (53) Yazumi S, Yoshimoto T, Hisatsune H, et al. **Endoscopic treatment of biliary complications after right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct biliary anastomosis.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:502-10.
- (54) Lee YY, Gwak GY, Lee KH, et al. **Predictors of the feasibility of primary endoscopic management of biliary strictures after adult living donor liver transplantation.** *Liver Transpl* 2011;17:1467-73.
- (55) Rao HB, Ahamed H, Panicker S, Sudhindran S, Venu RP. **Endoscopic therapy for biliary strictures complicating living donor liver transplantation: Factors predicting better outcome.** *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2017;8:77-86.
- (56) Wang SF, Huang ZY, Chen XP. **Biliary complications after living donor liver transplantation.** *Liver Transpl* 2011;17:1127-36.
- (57) Koch M, Garden OJ, Padbury R, et al. **Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery.** *Surgery* 2011;149:680-8.
- (58) Scanga AE, Kowdley KV. **Management of biliary complications following orthotopic liver transplantation.** *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:31-8.
- (59) Nadalin S, Li J, Lang H, et al. **The White test: a new dye test for intraoperative detection of bile leakage during major liver resection.** *Arch Surg* 2008;143:402-4; discussion 4.
- (60) Simoes P, Kesar V, Ahmad J. **Spectrum of biliary complications following live donor liver transplantation.** *World journal of hepatology* 2015;7:1856-65.

- (61) Thethy S, Thomson B, Pleass H, et al. **Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation.** *Clinical transplantation* 2004;18:647-53.
- (62) Lee DW, Jo HH, Abdullah J, Kahaleh M. **Endoscopic Management of Anastomotic Strictures after Liver Transplantation.** *Clinical endoscopy* 2016;49:457-61.
- (63) Sharma S, Gurakar A, Camci C, Jabbour N. **Avoiding pitfalls: what an endoscopist should know in liver transplantation--part II.** *Digestive diseases and sciences* 2009;54:1386-402.
- (64) Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, et al. **Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprosthesis for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation.** *Liver Transpl* 2006;12:88-94.
- (65) Girotra M, Soota K, Klair JS, Dang SM, Aduli F. **Endoscopic management of post-liver transplant biliary complications.** *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:446-59.
- (66) Davidson BR, Rai R, Nandy A, Doctor N, Burroughs A, Rolles K. **Results of choledochojejunostomy in the treatment of biliary complications after liver transplantation in the era of nonsurgical therapies.** *Liver Transpl* 2000;6:201-6.
- (67) Inamdar S, Slattery E, Sejpal DV, et al. **Systematic review and meta-analysis of single-balloon enteroscopy-assisted ERCP in patients with surgically altered GI anatomy.** *Gastrointestinal endoscopy* 2015;82:9-19.
- (68) Holt AP, Thorburn D, Mirza D, Gunson B, Wong T, Haydon G. **A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation.** *Transplantation* 2007;84:857-63.
- (69) Testa G, Malago M, Broelseh CE. **Complications of biliary tract in liver transplantation.** *World J Surg* 2001;25:1296-9.
- (70) Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, et al. **Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation.** *Liver Transpl* 2007;13:708-18.
- (71) de Vries Y, von Meijenfildt FA, Porte RJ. **Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies.** *Biochim Biophys Acta* 2017.
- (72) op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, et al. **Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures.** *J Hepatol* 2014;60:1172-9.
- (73) Junger HH, Schlitt HJ, Geissler EK, Fichtner-Feigl S, Brunner SM. **Bile duct regeneration and immune response by passenger lymphocytes signals biliary recovery versus complications after liver transplantation.** *Liver Transpl* 2017;23:1422-32.
- (74) Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. **Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:517-24.
- (75) Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. **Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation.** *Am J Transplant* 2003;3:885-90.

- (76) Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. **Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation.** *Hepatology* 1992;16:49-53.
- (77) O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. **The effect of preservation solutions for storage of liver allografts on transplant outcomes: a systematic review and meta-analysis.** *Annals of surgery* 2014;260:46-55.
- (78) Williams ED, Draganov PV. **Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation.** *World J Gastroenterol* 2009;15:3725-33.
- (79) Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. **Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies.** *Liver Transpl* 2008;14:759-69.
- (80) Zhou CG, Wei BJ, Gao K, Dai DK, Zhai RY. **Successful treatment of complex cholangiolithiasis following orthotopic liver transplantation with interventional radiology.** *World J Gastroenterol* 2015;21:2000-4.
- (81) Balderramo D, Navasa M, Cardenas A. **Current management of biliary complications after liver transplantation: emphasis on endoscopic therapy.** *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:107-15.
- (82) Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. **Biliary complications after liver transplantation: a review.** *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006:89-101.
- (83) Shah JN, Haigh WG, Lee SP, et al. **Biliary casts after orthotopic liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis.** *Am J Gastroenterol* 2003;98:1861-7.
- (84) Blok JJ, de Boer JD, Putter H, et al. **The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis.** *Transpl Int* 2018;31:610-9.
- (85) Chang JH, Lee IS, Chun HJ, et al. **Comparative study of rendezvous techniques in post-liver transplant biliary stricture.** *World J Gastroenterol* 2012;18:5957-64.
- (86) Deltenre P, Valla DC. **Ischemic cholangiopathy.** *J Hepatol* 2006;44:806-17.
- (87) Martelius T, Krogerus L, Hockerstedt K, Bruggeman C, Lautenschlager I. **Cytomegalovirus infection is associated with increased inflammation and severe bile duct damage in rat liver allografts.** *Hepatology* 1998;27:996-1002.
- (88) Martelius T, Krogerus L, Hockerstedt K, Makisalo H, Bruggeman C, Lautenschlager I. **CMV causes bile duct destruction and arterial lesions in rat liver allografts.** *Transplantation proceedings* 1997;29:796-7.
- (89) Mangiavillano B, Montale A, Frazzoni L, et al. **Endoscopic biliary self-expandable metallic stent in malignant biliary obstruction with or without sphincterotomy: systematic review and meta-analysis.** *Endoscopy international open* 2019;7:E26-e35.
- (90) Lautenschlager I, Hockerstedt K, Jalanko H, et al. **Persistent cytomegalovirus in liver allografts with chronic rejection.** *Hepatology* 1997;25:190-4.

- (91) Freese DK, Snover DC, Sharp HL, Gross CR, Savick SK, Payne WD. **Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features.** *Hepatology* 1991;13:882-91.
- (92) Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, et al. **Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation.** *Transpl Int* 2010;23:14-22.
- (93) Lue A, Solanas E, Baptista P, et al. **How important is donor age in liver transplantation?** *World J Gastroenterol* 2016;22:4966-76.
- (94) Luthold SC, Kaseje N, Jannot AS, et al. **Risk factors for early and late biliary complications in pediatric liver transplantation.** *Pediatric transplantation* 2014;18:822-30.
- (95) Serrano MT, Garcia-Gil A, Arenas J, et al. **Outcome of liver transplantation using donors older than 60 years of age.** *Clinical transplantation* 2010;24:543-9.
- (96) Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, et al. **Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors.** *Liver Transpl* 2016;22:588-98.
- (97) Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. **The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man.** *Hepatology* 1989;9:297-301.
- (98) Noack K, Bronk SF, Kato A, Gores GJ. **The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation.** *Transplantation* 1993;56:495-500.
- (99) Schmucker DL. **Hepatocyte fine structure during maturation and senescence.** *Journal of electron microscopy technique* 1990;14:106-25.
- (100) Schmucker DL, Sanchez H. **Liver regeneration and aging: a current perspective.** *Current gerontology and geriatrics research* 2011;2011:526379.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Dissertation wurde in der Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie am UKT unter der Betreuung von Prof. Silvio Nadalin geschrieben.

Die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls durch Prof. Silvio Nadalin.

Die verwendeten Daten wurden nach Einarbeitung durch meinen Betreuer, Herrn Dr. Ivan Capobianco, durch mich sowie in Teilen von den zwei Doktoranden, Sabrina Buob und Jörg Stehle, erhoben.

Die Datenanalyse erfolgte durch mich persönlich nach Besuch des Kurses „Einführung in die Arbeit mit SPSS für Einsteiger“ am Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung von Herrn Jakob Smigierski.

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig verfasst habe. Es wurden von mir keine unerlaubte fremde Hilfe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt. Entlehnungen aus anderen Werken sind als solche kenntlich gemacht.

Rohrau, den 09.01.2019



Jan Niklas Eßmann

8. Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meiner Familie sowie meiner Freundin Elena Charlotte Hipper bedanken, die mir sowohl während meines Studiums, wie auch bei dieser Dissertation immer unterstützend und motivierend zur Seite standen. Insbesondere möchte ich hiermit meinem tiefen Dank gegenüber meinem Bruder Lennart Nils Eßmann Ausdruck verleihen, der zum einen die tollen Abbildungen in dieser Doktorarbeit erstellt, aber mich auch sonst die letzten Jahre hinweg unterstützt hat.

Mein besonderer Dank gilt ebenfalls meiner Schwester Svenja Katharina Eßmann, sowie meiner Oma Christine Neuhoff, die diese Doktorarbeit korrekturgelesen haben.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Silvio Nadalin, sowie bei meinem Betreuer Herrn Dr. Ivan Capobianco für die tatkräftige Unterstützung.

Zu besonderem Dank bin ich dem Transplantationsbüro des UKTs gegenüber verpflichtet. Insbesondere hervorheben möchte ich die Unterstützung durch Frau Eiben, die stets ein offenes Ohr für Probleme hatte und für diese stets eine Lösung wusste.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Jakob Smigierski für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.