

Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie Tübingen

**Computergestützte dreidimensionale Computertomographie  
(CT) und Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie  
(MRCP) Bilddatenfusion. Eine neue Methode zur Optimierung  
der Operationsplanung bei  
Leberlebendspendetransplantation am Universitätsklinikum  
Tübingen**

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

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

**vorgelegt von**

**Link, Sebastian**

**2022**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Königsrainer  
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Fuchs

Tag der Disputation: 27.04.2022

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	8
1.1	Leberlebendtransplantation .....	8
1.1.1	Operationsplanung und Spender-/Empfängerselektion .....	9
1.1.2	Lebervolumina der Transplantat- und Restleber .....	9
1.1.2.1	Small-for-Size-Syndrome (Leber-Dysfunktion vs. -Versagen) .....	11
1.1.3	Duale vaskuläre Leberanatomie .....	17
1.1.3.1	Lebervenenöse (HV) Drainage der Leber.....	18
1.1.3.2	Randzonendrainage der Hemilebern.....	19
1.1.3.3	Mittlere Lebervene (MHV)-Management .....	20
1.1.4	Hiläre Gallengangsanatomie.....	21
1.1.4.1	Anatomische Variabilität und trans-hiläre Passage bei Spendern ..	21
1.2	Zweischrittige OP-Navigation bei der Spenderoperation .....	22
1.2.1	Goldstandard präoperativ/intraoperativ .....	23
1.2.2	Tübinger Modus präoperativ/intraoperativ .....	23
1.3	Zielsetzung der Arbeit.....	24
2	Patienten und Methoden .....	24
2.1	Spender- und Empfängerkollektiv.....	24
2.2	Fünfstufige Spenderevaluation am UKT Tübingen .....	26
2.3	Zweischrittiges Navigationskonzept bei der Spender-Operation .....	27
2.3.1	Computertomographie-Protokoll .....	29
2.3.2	Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP)-Protokoll .....	29
2.3.3	3D-Rekonstruktion, Volumenanalyse, OP-Simulation.....	31
2.4	Verwendete Klassifikationen .....	33
2.4.1	Klassifikationen der hepato-vaskulären und -biliären Systeme .....	33
2.4.2	Klassifikation postoperativer Komplikationen .....	38
2.4.3	Klassifikation biliärer Komplikationen .....	38
2.5	Definitionen .....	39
2.5.1	Small-for-Size (SFS)-Transplantat und -Restleber.....	39
2.5.2	Small-for-Size-Syndrom (SFSS) .....	40
2.6	Statistik.....	44
3	Ergebnisse .....	44
3.1	Spender.....	44

3.1.1	Restlebertvolumen .....	45
3.1.2	Restleberfunktion .....	46
3.1.3	Small-for-Size-Syndrom (SFSS) .....	49
3.1.4	Postoperative Komplikationen.....	49
3.2	Empfänger .....	51
3.2.1	Transplantat Volumen.....	51
3.2.2	Transplantat Funktion .....	53
3.2.3	Spenderleberanatomie und Rekonstruktionen im Transplantat .....	55
3.2.3.1	Leberarterie (HA) und Pfortader (PV) .....	55
3.2.3.2	Gallengänge (GG) und intraoperative Cholangiographie.....	58
3.2.3.3	Lebervenen (HV) .....	62
3.2.1	Postoperative Komplikationen .....	64
3.2.1.1	Transplantat- und Empfängerüberleben.....	72
3.2.4	Small-for-Size-Syndrom (SFSS) .....	73
4	Diskussion.....	77
4.1	Spender Ergebnisse .....	78
4.2	Empfänger Ergebnisse .....	83
4.3	Ausblick.....	100
5	Zusammenfassung.....	103
6	Literaturverzeichnis .....	106
7	Erklärung zum Eigenanteil .....	116
8	Danksagung.....	117

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologischer Entstehungsprozess eines SFSS beim Transplantat-Empfänger.	12
Abbildung 2: SFFS - Schädigungsmechanismus im SFS-Transplantat nach LDLT.	13
Abbildung 3: Verhältnis der Funktion und Regeneration im SFS-Transplantat nach LDLT.	17
Abbildung 4: Lebendspende 2007-2017 am Universitätsklinikum Tübingen (UKT).	25
Abbildung 5: LDLT, Operationsplanung beim Spender.	28
Abbildung 6: Hiläres Fenster.	32
Abbildung 7: A - B, Spender-Transplantat-Hepatektomie, Parenchymdurchtrennung	33
Abbildung 8: Hiläre HA-Klassifikation nach Michels.	34
Abbildung 9: Hiläre PV Klassifikation nach Nakamura-Cheng modifiziert nach Kimura	35
Abbildung 10: Zentral-hiläre Gallengangsklassifikation nach Couinaud	36
Abbildung 11: Links-hiläre Gallengangsklassifikation nach Ohkubo	37
Abbildung 12: Postoperative Gallenleckagen klassifiziert nach Nagano	39
Abbildung 13: Algorithmus zu Prädiktion und Prävention eines SFFS im Transplantat	43
Abbildung 14: Bilirubin-gesamt-Leberfunktionswerte postoperativ bei Spendern.	47
Abbildung 15: GOT-Leberfunktionswerte postoperativ bei Spendern.	47
Abbildung 16: GGT-Leberfunktionswerte postoperativ bei Spendern.	48
Abbildung 17: INR-Wert postoperativ bei Spendern.	48
Abbildung 18: Bilirubin-gesamt-Leberfunktionswerte postoperativ bei Empfängern.	53
Abbildung 19: GOT-Leberfunktionswerte postoperativ bei Empfängern.	53
Abbildung 20: GGT-Leberfunktionswerte postoperativ bei Empfängern.	54
Abbildung 21: INR-Wert postoperativ bei Empfängern.	54
Abbildung 22: Überblick der postoperativen Komplikationen bei Empfängern.	64
Abbildung 23: Entwicklung der segmentalen Lebertransplantation.	103

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfängerkollektiv der LDLT am UKT im Zeitraum 2007-2017.	26
Tabelle 2: Fünfstufige Spenderevaluation des Universitätsklinikums Tübingen.	27
Tabelle 3: Anatomisch-funktionelle Klassifikation der Lebervenen dominanz nach Radtke	37
Tabelle 4: Klassifikation für postoperative Komplikationen bei Spender und Empfänger.	38
Tabelle 5: Präoperative Leberfunktionswerte bei Spendern.	45
Tabelle 6: Restlebergröße bei Spendern.	46
Tabelle 7: Postoperative Leberfunktionswerte bei der KH- Entlassung von Spendern.	49
Tabelle 8: Postoperative Komplikationen bei Spendern.	50
Tabelle 9: Transplantatgröße bei Empfängern.	52
Tabelle 10: Leberfunktionswerte bei der KH-Entlassung von Empfängern.	55

Tabelle 11: Vaskuläre Leberanatomie der Spender und vaskuläre Rekonstruktionen/Komplikationen bei Empfängern. ....	57
Tabelle 12: Biliäre Anatomie der Spender und biliäre Rekonstruktionen/Komplikationen bei Empfängern. ....	60
Tabelle 13: Territoriale HV-Anatomie der Spender und HV-Rekonstruktion bei Empfängern. ....	63
Tabelle 14: Postoperative Komplikationen bei Empfängern. ....	67
Tabelle 15: Transplantat -und Empfängerüberleben früh- und spätpostoperativ bis zum Ende des Follow-up (01.06.2018).....	72
Tabelle 16: Small-for-Size-Syndrom (SFSS) in Korrelation mit Transplantatgröße und Hämodynamik bei Empfängern. ....	75

## Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional	GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
AK	Antikörper	GIM	Graft-Inflow-Modulation
AL	Arteria lienalis	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ALPPS	Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy	gr	Gramm
ANA	Anastomose	Graft	Transplantat
AP	Alkalische Phosphatase	GV	Graft Volume
APOLT	Auxiliary partial orthotopic transplantation	GVBWR	Graft-Volume-Body-Weight-Ratio
AR	Akute Rejektion	GWBWR	Graft-Weight-Body-Weight-Ratio
B-D	Biliodigestive Rekonstruktion	HA	Leberarterie (hepatic artery)
Bif	Bifurkation	HAF	Leberarterienfluss
Bili	Bilirubin	HAT	Leberarterienthrombose
CASP	Computer Assisted Surgery Planning	HCC	Hepatozelluläres Karzinom
CCC	Cholangiokarzinom	HF	Hiläres Fenster
CHA	Arteria hepatica communis	HHD	High hilar dissection
CMV	Cytomegalie Virus	HL	Hemileber
CT	Computertomographie	HLV	Hemilebervolumen
CV	Congestive volume (venöse Abflussstauung)	HP	Hiläre Platte
DAS	Donor-spezifische Antikörper	HPCS	Hemi-portocavaler Shunt
D-D	Duct to duct Rekonstruktion	HU	High urgency
DHC	Ductus hepatocholeodochus	HV	Lebervene (hepatic vein)
dl	Deziliter	HVPG	Hepatic venous pressure gradient
E	Empfänger	ICU	Intensivstation
E/E	End zu end	IHV	Inferiore (akzessorische) Lebervene
E/S	End zu side	In situ	Intrakorporal
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankratikographie	INR	International normalized ratio
et al.	Et alii, et aliae,, und Andere	ITBL	Ischemic type biliary lesion
Ex situ	Extrakorporal	IVC	Vena cava inferior
F	Weiblich	KH	Krankenhaus
Filiae	Metastasen	Kompl	Komplikation
FLV	Funktionelles Lebervolumen	L	Liter
GDA	Gastroduodenale Arterie	lab	Labor
GG	Gallengang	LDLT	Leberlebendspendetransplantation
		letal	Tödlich
		LGA	Linke Magenerterie

LHA	Linke Leberhauptarterie	RAPID	Resection and partial liver segment 2/3 transplantation with delayed total hepatectomy.
LHG	Linker Hauptgallengang	re	Rechts
LHV	Linke Lebervene	Reko	Rekonstruktion
li	Links	ReLTx	Retransplantation
LTx	Orthotope Lebertransplantation	RHA	Rechte Leberhauptarterie
M	Männlich	RHG	Rechter Hauptgallengang
MELD	Model of End-Stage Liver Disease	RHV	Rechte Lebervene
MeVis	Medical Solutions AG	RPS	Rechter posteriorer Sektor
mg	Milligramm	RV	Restlebervolumen
MHD	Minimal hilar dissection	RVBWR	Remnant-Volume-Body-Weight-Ratio
MHV	Mittlere Lebervene	RWBWR	Remnant-Weight-Body-Weight-Ratio
ml	Milliliter	S	Spender
Mortalität	Sterblichkeit	SD	Standardabweichung
MOV	Multiorganversagen	Seg	Segment
MRCP	Magnetresonanztomographie	SFFS	Small-for-Flow-Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie	SFS	Small-for-Size
n	Anzahl	SFSF	Small-for-Size-for-Flow-Syndrom
OLT	Orthotope Lebertransplantation	SFSS	Small-for-Size-Syndrom
OP	Operation	SLTx	Split-Lebertransplantation
Op-Chol	Intraoperative Cholangiographie	SLV	Standardlebervolumen
PC	Porto-Caval	SMA	Arteria mesenterica superior
PFIC	Progressive familiäre intrahepatische cholestase	SMV	Vena mesenterica superior
PHT	Portale Hypertension	T	Transplantat
PNF	Primäre Non-Funktion	TC	Truncus coeliacus
POD	Postoperativer Tag	TLV	Gesamtlebervolumen (total liver volume)
postop	Postoperativ	TLW	Gesamtlebergewicht (total liver weight)
PPF	Primary poor function	TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
präop	Präoperativ	U	Unit
PSC	Primäre Sklerosierende Cholangitis	Vol	Volumen
PTCD	Perkutane transhepatische Cholangiographie	vs	Versus
PV	Portalvene, Pfortader	ZVD	Zentralvenöser Druck
PVF	Pfortaderfluss		
PVP	Pfortaderdruck		
PVT	Pfortaderthrombose		
R	Restleber		
RAS	Rechter anteriorer Sektor		

# 1 Einleitung

## 1.1 Leberlebendtransplantation

Die Leberlebendtransplantation (LDLT) ist eine klinisch etablierte Methode bei definierten Indikationen und stellt eine Erweiterung des postmortalen Spenderpools dar (Berg et al. 2011, Park et al. 2016). Einen besonders hohen Stellenwert nimmt diese Art der Transplantation im asiatischen Raum und in den arabischen Ländern ein, in denen zumeist aus religiösen Gründen postmortale Organspenden abgelehnt werden (Liu et al. 2003, Yoshimura et al. 2010, Al et al. 2014). Die LDLT stellt dabei eine in vivo (in situ) Form und Weiterentwicklung der Split-Lebertransplantation (SLTx) dar, bei der eine Leber eines hirntoten Spenders ex vivo (ex situ) entweder größenreduziert oder in zwei separate Teillebertransplantate aufgeteilt wird (Busutil und Goss 1999).

Bei der Lebendspendeoperation verbleibt ein Teil der Leber beim Spender, während bei der postmortalen SLTx beide Hemilebern zwei verschiedenen Empfängern zugeteilt werden können (Broering et al. 2004a). Eine Hemileber (HL) umfasst dabei entweder das rechte Transplantat (Lebersegmente 5-8) oder das linke Transplantat (Lebersegmente (1)2-4) (Settmacher et al. 2011).

Die weltweit erste orthotope Lebertransplantation (OLT) einer kompletten Leber aus postmortalen Spende wurde von Starzl im Jahre 1963 durchgeführt (Starzl et al. 1963). Nach vorrausgegangenen Erfahrungen mit einer sog. Reduced-Size-Graft-Lebertransplantation wurde die weltweit erste ex situ SLTx in Hannover und in Paris durchgeführt (Pichlmayr et al. 1988, Bismuth et al. 1989). Bei einer Reduced-Size-Graft-Lebertransplantation wird eine komplette Spenderleber ex situ verkleinert (größenreduziert), wobei eine Hälfte verwendet und die andere verworfen wird (Bismuth und Houssin 1984).

Nach vorausgegangenen Einzelerfahrungen mit einer in situ (in vivo) SLTx, bei der die Leber eines hirntoten Spenders in ein links-laterales Transplantat (Segmente 2+3) für einen pädiatrischen Empfänger und ein erweitertes rechtes Transplantat (Segmente 4-8+1) für einen erwachsenen Empfänger intrakorporal bei der Spenderoperation durchgeführt worden war, wurden die weltweit ersten in situ LDLT mit Spende eines links-lateralen Transplantates in Brasilien (Sao Paulo), Australien



(Brisbane) und USA (Chicago) durchgeführt (Raia et al. 1989, Strong et al. 1990, Broelsch et al. 1991).

LDLT unter Einbezug des linken Transplantats wurde in Tokyo durch Makuuchi im Jahre 1993 (Hashikura et al. 1994) und des rechten Transplantats in Kyoto durch Tanaka im Jahre 1994 (Yamaoka et al. 1994) durchgeführt. Im Jahr 2001 wurde in Seoul die weltweit erste sog. Dual-Graft-LDLT durchgeführt. Diese zeichnet sich durch eine simultane Verwendung zweier Links-Transplantate gefolgt von patientenindividuell orientierten Transplantat-Kombinationen bei einem Empfänger aus (Lee et al. 2001, Lee 2015).

### **1.1.1 Operationsplanung und Spender-/Empfängerselektion**

Bei der LDLT wird einem gesunden Menschen unter Berücksichtigung seiner individuellen, hochvariablen, vaskulären und biliären Anatomie ein Leberteil entnommen. Dementsprechend ist eine präzise Spender- und Empfängerselektion sowie eine genaue Operationsplanung erforderlich, um schwerwiegende Komplikationen bei Spender sowie Empfänger, vor allem ein Leberversagen aufgrund eines zu kleinen funktionellen Lebervolumens bei beiden, zu vermeiden (Tulla und Jeon 2018, Soin et al. 2019). Im Folgenden werden die Selektionskriterien im Detail erläutert.

### **1.1.2 Lebervolumina der Transplantat- und Restleber**

Das erste und wichtigste Selektionskriterium bei der Operationsplanung einer LDLT ist ein ausgewogenes Größenverhältnis zwischen der Spender- und Empfängerleber mit einem suffizienten funktionellen Mindestvolumen bei Spender und Empfänger. Hierdurch soll das Risiko eines Leberversagens, d.h. eines sog. Small-for-Size-Syndrom (SFSS) verhindert werden (Emond et al. 1996, Lee 2015, Miller et al. 2017). Gegenstand der Spenderevaluation ist die möglichst präzise Vermessung des Gesamtlebervolumens der Spenderleber und anschließend - unter Berücksichtigung ihrer individuellen portal-venösen segmentalen und hepatisch-venösen territorialen Anatomieverhältnisse - die Bemessung der intakt blutperfundierten Volumina des Transplantats sowie der Restleber. Dadurch wird postoperativ eine sichere Leberfunktion bei dem Spender und dem Empfänger gewährleistet (Radtke et al. 2012a). Zum Zwecke der Volumetrie wird das Leber-CT (Computertomographie) und

alternativ das Leber-MRT (Magnetresonanztomographie) angewendet (Schroeder et al. 2005, Zakareya et al. 2017).

In der klinischen Praxis werden sowohl die ermittelten Lebervolumenwerte des Transplantats als auch der Restleber auf die individuellen Spender- und Empfängerkörpermasse übertragen. Hierzu wird das sogenannte Graft-Volumen-Body-Weight-Ratio (GVBWR) als Umrechnungsfaktor verwendet, welches das Verhältnis von Hemilebertransplantatvolumen zur Empfängerkörpermasse darstellt (Heinemann et al. 1999). Für eine hinreichende Funktion der Transplantatleber sollte der Wert optimalerweise 0,9-1,0 betragen und nicht unter 0,9 fallen. Ein GVBWR <0,8 stellt ein sog. Small-for-Size (SFS) -Risiko dar. Solche extrem kleine, marginale Transplantate können bei selektionierten Empfängern, bei denen keine außergewöhnlich hohe portale Hypertension (PHT) nachgewiesen wird, mit einem kalkulierten postoperativen Risiko eines Transplantatversagens verwendet werden (Radtke et al. 2008a, Asencio et al. 2013). Laut klinischer Erfahrungen stellt ein GVBWR von 0,6 einen unteren Grenzwert mit einem extrem hohen Risiko für ein postoperatives SFSS und somit grundsätzlich eine Kontraindikation zur Leberspende dar (Lee 2015). Das Remnant-Volume-Body-Weight-Ratio (RVBWR) ist ein Äquivalent für die Restleberhälfte beim Spender und soll den Grenzwert von 0,6 nicht unterschreiten (Ikegami et al. 2008a, Radtke et al. 2015).

Ergänzend dazu sollte bei der Durchführung einer Transplantat-Hemihepatektomie das Restlebervolumen beim Spender den Wert von 30-35% des Gesamtlebervolumens (TLV) nicht unterschreiten, um ein Leberversagen beim Spender zu vermeiden (Fan et al. 2000, Cho et al. 2006, Radtke et al. 2015). Neben den o.g. prozentualen TLV-Grenzwerten wird im asiatischen Raum als dritter Maßstab der Volumenkalkulation für Transplantat und Restleber das sog. Standardlebervolumen (SLV) bei Empfänger und Spender anhand empirischer Lebervolumina/Körpermassen Bemessungen berechnet (Ikegami et al. 2008a).

Hierbei wird das dem Empfänger transplantierte Hemilebervolumen (graft volume = GV) mit einem Wert von mindestens 40-50% GV/SLV beim Vorliegen einer Zirrhose sowie einer PHT und  $\geq 30\%$  GV/SLV bei Empfängern ohne Nachweis einer Leberzirrhose als sichere Transplantatleber angesehen (Soejima et al. 2006, Taketomi et al. 2009). Ein high-risk SFS-Transplantat beim Empfänger liegt im Bereich eines  $<40\%$  GV/SLV (entspricht GVBWR  $<0,8$ ), welcher einen unteren

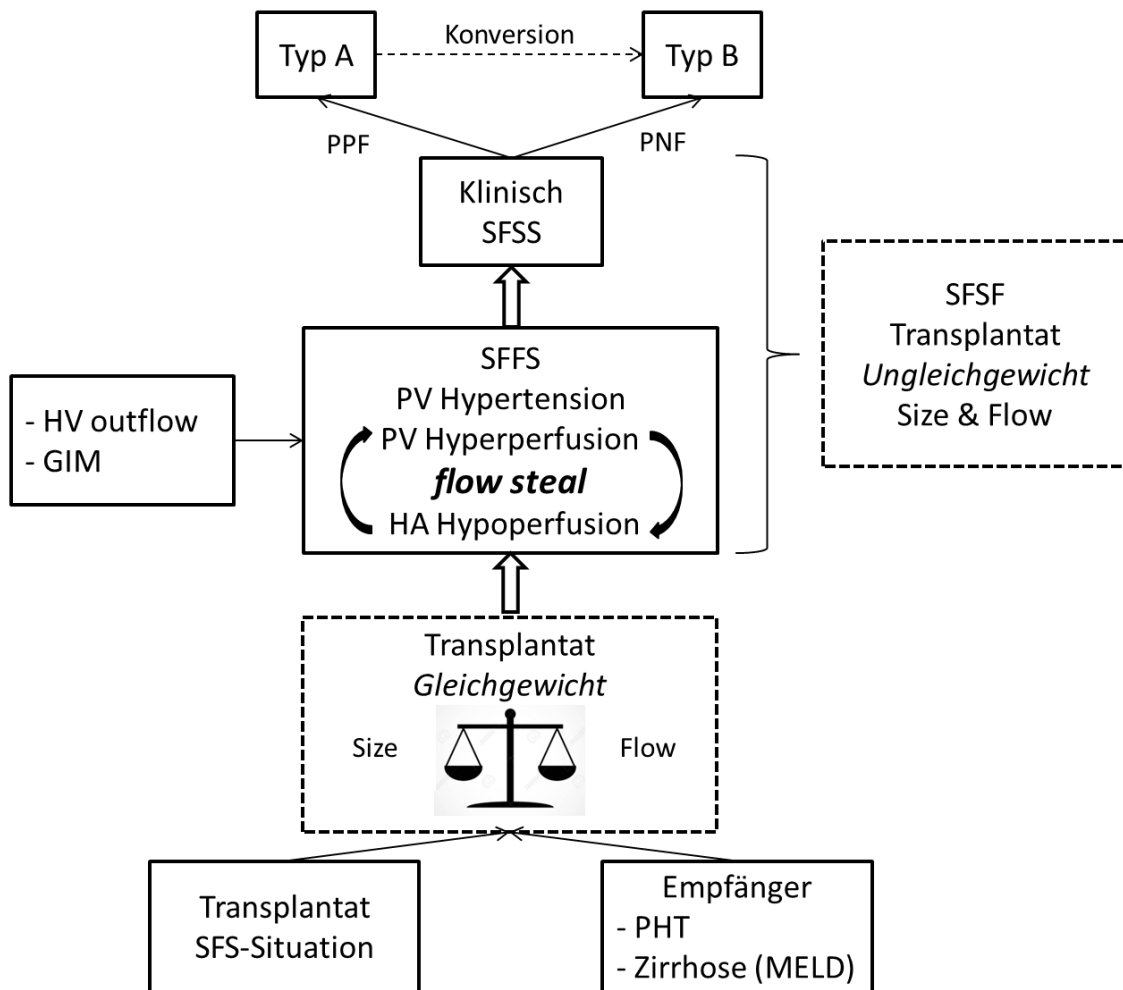
Grenzwert und somit eine Kontraindikation zu LDLT aufgrund eines erheblichen Risikos eines postoperativ letalen Leberversagens beim Empfänger darstellt (Shimada et al. 2002, Taketomi et al. 2009). Für die Restleber beim Spender soll ein Hemilebervolumen von min. 35-40% RV/SLV gewährleistet sein (remnant volume = RV) (Taketomi et al. 2009, Park et al. 2016).

#### **1.1.2.1 Small-for-Size-Syndrome (Leber-Dysfunktion vs. -Versagen)**

Von einer SFS-Situation spricht man, wenn nach Transplantation einer Hemileber bei dem Spender oder Empfänger ein nicht ausreichendes funktionelles Lebervolumen vorliegt (Emond et al. 1996, Hibi und Kitagawa 2017). Ein hohes Risiko für ein postoperatives Leberversagen stellt eine Hemileber mit einem knapp bemessenen, sehr kleinen funktionellen Volumen dar (SFS-Transplantat/Restleber) (Kiuchi et al. 1999, Taketomi et al. 2009). Aufgrund der Tatsache, dass nur ein Teil der ganzen Leber für den Spender und Empfänger ausreichen muss, stellt die LDLT postoperativ für beide grundsätzlich eine SFS-Situation dar. Allerdings ist hier bis zum Eintritt einer suffizienten Lebervolumenregeneration lediglich eine temporäre SFS-Situation zu erkennen (Marcos et al. 2000a).

Der pathophysiologische Entstehungsprozess eines klinisch manifesten SFSS setzt sich aus zwei Komponenten zusammen. Einerseits aus der SFS-Situation (unzureichende Transplantatgröße) und andererseits aus dem Vorliegen einer PHT infolge einer Zirrhose beim Empfänger, welche aus ihrem individuellen Verhältnis zueinander nach erfolgter Transplantation mit einem SFS-Transplantat ein Small-for-Flow-Syndrom (SFFS) zur Folge hat, wenn sie durch eine sog. Graft-Inflow-Modulation (GIM) nicht abgewendet wird (Abbildung 1). Der von Golriz et al. (2016) vorgeschlagene Überbegriff Small-for-Size and Flow-Syndrom (SFSS) verbindet das SFSS und SFFS trefflich, indem er das pathogene Ungleichgewicht zwischen size & flow im Transplant widerspiegelt.

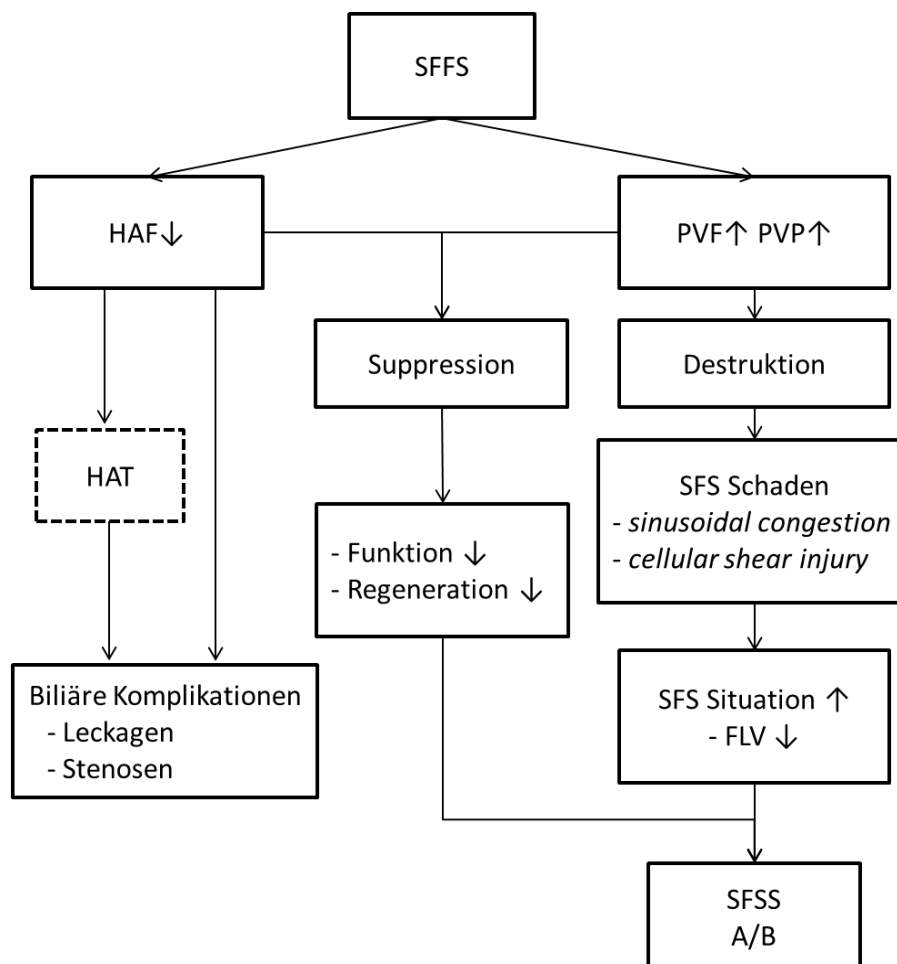
Das SFFS stellt hämodynamisch ein Hyperperfusion- & Hypertension-Syndrom dar, welches durch eine portale Hyperperfusion und arterielle Hypoperfusion (flow steal) des Lebertransplantates gekennzeichnet ist und zusätzlich kombiniert mit einer portalen Hypertension im Transplantat schließlich zu einem Leberversagen führen würde, was schwere Leberparenchymschädigung zu Grunde hätte (Abbildung 2) (Yagi et al. 2005, Soejima et al. 2012, Asencio et al. 2013).



**Abbildung 1:** Pathophysiologischer Entstehungsprozess eines SFSS beim Transplantat-Empfänger. PHT = portale Hypertension, SFSS = Small-for-Size-Syndrom, SFFS = Small-for-Flow-Syndrom, SFSF = Small-for-Size and Flow-Syndrom, HV = Lebervene, SFS = Small-for-Size, GIM = Graft-Inflow-Modulation, PNF = primäre Non-Funktion, PV = Portalvene, Pfortader, PPF = primary poor function, HA = Leberarterie

Ein SFS-Schaden entsteht aufgrund einer ausgeprägten Parenchymschädigung verursacht durch das SFFS mit seiner destruktiv und suppressiv wirkenden Hämodynamik als Zusammenspiel einer SFS-Situationsbedingten schweren Perfusionsstörung in der Leber, welche zusätzlich durch ungünstige Faktoren, vor allem von einer intrahepatischen portalen Hypertension, verstärkt wird (Abbildung 2). Das porto-arterielle Blutflussmissverhältnis (flow steal), welches durch eine portale Hyper- und eine arterielle Hypoperfusion gekennzeichnet ist, führt durch ausgeprägte Scherkräftschäden (cellular shear injury) letztendlich zur Zellnekrose und somit zu einer signifikanten Reduktion des bereits eingeschränkten funktionellen Lebervolumens (FLV) mit einem konsekutivem Leberversagen (Ku et al. 1995, Man

et al. 2001, Wang et al. 2005, Taketomi et al. 2009). Zudem verursacht die SFFS-bedingte portale Hypertension im Transplantat eine schwere sinusoidale Kongestion (sinusoidal congestion), welche folglich die hepatozytäre Regeneration erheblich supprimiert (Chen et al. 2010, Li et al. 2010). Neben der unvermeidlichen Vorbelastung der Transplantatleber durch eine kalte und eine warme Ischämie kann eine ausgeprägte PHT, verursacht durch eine Leberzirrhose beim Empfänger, die schädliche portale Hyperperfusion & Hypertension in der Transplantatleber beträchtlich verstärken (Soejima et al. 2006). Gegenstand der Spender- und Empfängerselektion ist daher die Vermeidung einer Leberparenchymvorschädigung, wie zum Beispiel einer hochgradigen Leberparenchymverfettung beim Spender einerseits, und andererseits die Verwendung von SFS-Transplantaten für Patienten mit einer nachweislich ausgeprägten PHT (Man et al. 2001, Taketomi et al. 2009).



**Abbildung 2:** SFFS - Schädigungsmechanismus im SFS-Transplantat nach LDLT.

PVP = portale Hypertension, SFSS = Small-for-Size-Syndrom, SFFS = Small-for-Flow-Syndrom, SFS = Small-for-Size, FLV = Funktionelles Lebervolumen, PVF = portale Hyperperfusion, HAT = Leberarterienthrombose, HAF = Leberarterie Hypoperfusion

Ein SFS-Syndrom (SFSS) auch post-hepatectomy liver failure/-dysfunction genannt, stellt das klinische Erscheinungsbild des SFS-Schadens in Form einer entweder schweren reversiblen Leberdysfunktion (Typ A) oder eines letalen Leberversagens (Typ B) dar (Dahm et al. 2005). Typ B zeigt sich in der klinischen Situation entweder als eine primäre Non-Funktion (PNF) oder entsteht aus der Eskalation einer initialen PPF (primary poor function) (Typ A) und resultiert in ein irreversibles Leberfunktionsversagen (Abbildung 1). Das Krankheitsbild umfasst folgende Hauptsymptome, die zusammen oder einzeln auftreten können: Enzephalopathie, Koagulopathie, ausgeprägte und refraktäre Aszitesbildung sowie progressive intrazelluläre Cholestase (Asencio et al. 2013). Als einzige Überlebenschance für den Patienten kommt eine Retransplantation in Frage. Das Auftreten eines SFSS beim Lebendspender stellt eine besondere ethische Herausforderung dar, weshalb hier die Vermeidung einer für ihn lebensgefährlichen SFS-Situation bei der Operationsplanung absolut im Fokus steht (Heaton 2003).

Das auftretende SFSS, welches sich aus dem Ungleichgewicht zwischen der SFS-Situation im Transplantat und der PHT im Empfänger ergibt, endet letal (Typ B) oder ist reversibel (Typ A). In der klinischen Praxis ist eine symptomatische Substitutionstherapie des Typ A nur zeitlich begrenzt möglich, da der Patient zumeist vier bis sechs Wochen nach einer Transplantation aufgrund des Lebereigensyntheseversagens mit konsekutivem Mangel an speziell für die Immunabwehr erforderlichen Immunproteinen an einem septischen Multiorganversagen (MOV) verstirbt (Heaton 2003, Sudhindran et al. 2012).

Um eine Konversion des Typ A in Typ B zu vermeiden, ist eine GIM als essentielle Präventivmaßnahme notwendig. Diese verhindert das SFSS und folglich den SFS-Schaden im Transplantat, welcher zu einem zusätzlichen Verlust des funktionellen Lebervermögens im SFS-Transplantat führen würde (Abbildung 2) (Kiuchi et al. 2003, Troisi et al. 2005, Shoreem et al. 2017).

Eine offene pathophysiologische Kernfrage bei einem SFSS stellt das Verhältnis zwischen der Funktion und Regeneration im Transplantat dar. Unmittelbar postoperativ steht ein hoher Leberfunktionsbedarf des Empfängers im Missverhältnis zu einem intensiven Regenerationsanstoß im Transplantat und je nach Ausprägung kann ein solches Funktion-Regenerations-Ungleichgewicht unter anderem durch den Einfluss ungünstiger Faktoren eine potentiell reversible Minderfunktion (primary poor

function = PPF) schließlich in ein irreversibles Transplantatversagen (primary nonfunction = PNF) überführen (Ikegami et al. 2008a). Klinische Beobachtungen von Belghiti et al. (2012) wiesen auf einen hochgefährlichen fulminanten zellproliferativen Regenerationsanstoß bei extrem kleinen SFS-Restlebern nach Spende eines erweiterten Rechtstransplantates hin, welcher mit der bereits marginalen Funktionskapazität ihrer Spender in einem irreversiblen Leberversagen hätte enden können. Dieser pathophysiologische Mechanismus wurde tierexperimentell mit einer 70-90%igen Hepatektomie am Rattenmodell durch den Nachweis eines massiv induzierten Leberversagens durch eine abrupte hepatozytäre Regenerationsreaktion in der SFS-Restleber belegt. Darüber hinaus hatte eine entsprechende Drosselung der hepatozytären Proliferation (suppressed hepatocyte replicative state) mit konsekutiver Verzögerung der rapiden Regeneration frühpostoperativ (deceleration of the regenerative response) eine signifikante Verbesserung des Überlebens dieser Tiere zur Folge (Ninomiya et al. 2010).

Aus der klinischen und experimentellen Erfahrung heraus umfasst die Transplantatregeneration insgesamt drei nacheinander folgende Phasen, indem auf die initial durch eine reine Transplantatschwellung bedingte, in der ersten postoperativen Woche stattfindenden Volumenregeneration, eine durch Zellproliferation (Parenchymwachstum) bedingte nahezu 90%ige Regeneration im Zeitraum von 8-12 Wochen folgt, welche schließlich in den weiterfolgenden sechs Monaten postoperativ das definitive funktionelle Transplantatvolumen (Hepatozyt-Volumen) entstehen lässt (Marcos et al. 2000a).

Eine Schlüsselfrage bleibt offen, ob bei der ungünstigen Konversion des Typ A in Typ B im postoperativen Verlauf eines SFSS, welches schließlich durch die destruktiv-suppressive Hämodynamik eines unkontrollierten SFSS im Transplantat bedingt ist, ein globales Leberfunktion- und Leberregenerationsversagen vorliegt, welches schließlich zum Tod des Patienten führt oder - wie das von der Pariser Arbeitsgruppe suggeriert wird- ein Missverhältnis zwischen einer Leber-Non-Funktion und einer Leberhyperregeneration der klinischen Eskalation in ein irreversibles Leberversagen zugrunde liegt. Demnach würde die durch autonome zellproliferative Triggermechanismen forcierte Transplantatregeneration ein energy-steal Phänomen verursachen, bei dem sie die bereits marginale Zellenergiekapazität zu Ungunsten der Leberfunktion verbraucht (Abbildung 3) (Belghiti et al. 2012).

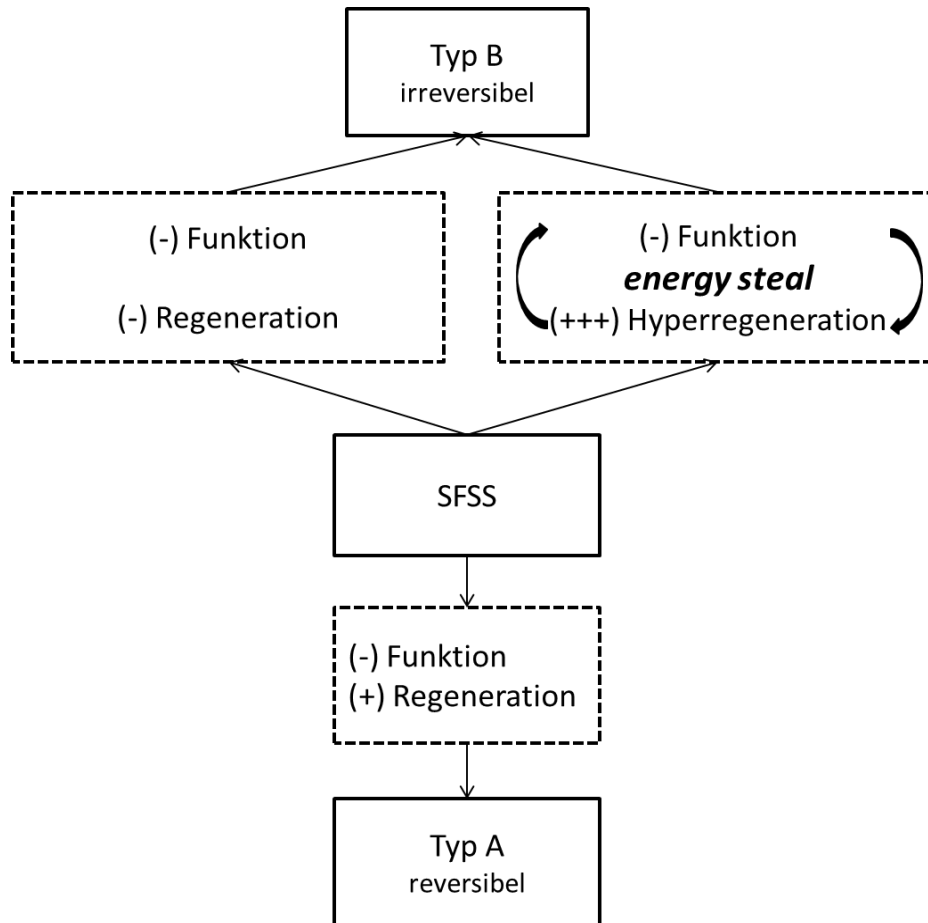
Einen Durchbruch und dadurch eine mögliche definitive Lösung des Kerndilemmas eines letalen SFSS zur Vermeidung eines Funktions- und Regenerationsmissverhältnisses im Transplantat könnte die Kombination aus zwei operativen Vorgehen, der ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) und der APOLT (auxiliary partial orthotopic transplantation), erhoffen lassen (Königsrainer et al. 2019). ALPPS stellt eine zweizeitig durchgeführte extensive Leberresektion dar. Dabei folgt dem OP-Schritt 1, welcher ein in situ Split und Ligatur der rechten PV umfasst, im Kurzintervall (7-14 Tage) komplettierend eine erweiterte Hemihepatektomie im OP-Schritt 2 nach (Huang et al. 2017).

Tierexperimentelle Studien mit ALPPS am Rattenmodell ohne PHT/Zirrhose zeigten, dass eine Präkonditionierung von extrem kleinen SFS-Restlebern durch eine portale Flussumleitung von der rechten (ligierten) PV in die linke PV mit konsekutivem PV-Inflow-Upstreaming in der Restleber resultierte. Darüber hinaus führte die intrahepatische Durchtrennung portaler Brückenvenen (interconnections) im Rahmen eines in situ Split, zu einem rapiden Anstieg des funktionellen Restlebervolumens (LRV), welches durch eine beschleunigte Zellproliferation (rapid hepatocyte proliferation = regeneration enhancement) gepaart mit einer erheblichen Stimulation der Hepatozytenreplikation (accelerated hepatocyte replicative state = funktion enhancement) gekennzeichnet war (Nagano et al. 2002).

APOLT zielt auf die Anwendung für den Leberlebendspender ungefährlicher, vornehmlich Links-Lateraler-Transplantate (Semente 2+3, 20%TLV) alternativ auch marginal kleiner SFS-Links-Transplantate (Semente 2+4, 30-35%TLV) ab (Azoulay et al. 2001, Ikegami et al. 2002). Die Kombination aus ALPPS-APOLT, genannt RAPID (resection and partial liver segment 2/3 transplantation with delayed total hepatectomy), umfasst ein zweizeitiges Verfahren in Form einer auxiliären Transplantation mit rechtseitiger PV Ligatur während einer partiellen Eigenhepatektomie (OP-Schritt 1), gefolgt von einer komplettierenden Eigenhepatektomie (OP-Schritt 2) beim Empfänger, nachdem kurzzeitig (7-30 Tage) eine suffiziente Präkonditionierung des high-risk SFS-Transplantates erzielt worden ist (Nadalin et al. 2020). Allerdings bleibt die Frage offen, ob die bisweilen vielversprechenden Ergebnisse des LD-RAPID-Protokolls (Line et al. 2015) auch bei Patienten mit einer PHT schwer belastenden Zirrhose reproduziert werden können,



wofür bis dato jegliche zuverlässige klinische und experimentelle Erfahrungen fehlen (Balci et al. 2020).



**Abbildung 3:** Verhältnis der Funktion und Regeneration im SFS-Transplantat nach LDLT.

SFSS = Small-for-Size-Syndrom, Typ A = reversible Leberdysfunktion, Typ B = letales Leberversagen

### 1.1.3 Duale vaskuläre Leberanatomie

Das vaskuläre Skelett der humanen Leber, bestehend aus den separaten arteriell-portalen und hepatisch-venösen Systemen, weist einen baumartigen Aufbau auf und wurde hinlänglich von Molmenti et al. (2013) beschrieben. Jüngste Anatomiestudien mit Verwendung dreidimensionaler Computerbildrekonstruktionen haben einen genauen Einblick in die intrahepatischen Landkarten (liver maps) ermöglicht (Radtke et al. 2010c). Die hierarchische Aufteilung des portalvenösen und arteriellen Aufbaus bestimmt eine Zweiteilung der Leber in eine rechte und linke Leberhälfte, welche jeweils in zwei Sektoren (medial vs. lateral) unterteilt sind. Diese Sektoren sind wiederum zweisegmental aufgeteilt. Die Trennungslinie (Demarkationsgrenze) zwischen den separaten Hemilebern wird durch die einseitige Ausklemmung der

rechten oder der linken Hauptfortader und der gleichseitigen Leberarterie in der Leberpforte intraoperativ dargestellt. Das sog. Pringle Manöver kann präoperativ mithilfe dreidimensionaler Computerbildsimulation virtuell durchgeführt werden (Radtke et al. 2012a).

Im Rahmen der computerassistierten Operationsplanung (computer assisted surgery planning = CASP) einer LDLT werden die individuellen hemihepatischen/sektoriellen und segmentalen Leberlandkarten mit den dazugehörigen intrahepatischen Volumenmessungen beim Spender ermittelt (Kishi et al. 2004, Radtke et al. 2012a). Das Phänomen der humanen Leber besteht darin, dass drei Lebervenen (HV), welche die Leber in drei separate Blutabflussgebiete (HV-Territorien) unterteilen, mit den binär verteilten Versorgungsgebieten der Pfortader (PV) und der Leberarterie (HA) überlappen. Funktionell folgen also auf zwei separate porto-arterielle Blutzufuhr-Hemilebern drei separate lebervenöse Blutabfluss-Territorien (Radtke et al. 2010a).

#### **1.1.3.1 Lebervenöse (HV) Drainage der Leber**

Die hepatisch-venöse Drainage der Leber weist einen dreiteiligen Lebervenenaufbau bestehend aus der rechten, mittleren und linken Leberhauptvene auf, welche am sog. Lebervenenstern in die Vena cava inferior (IVC) münden (Benkö et al. 2017). Der Lobus caudatus, welcher den linken Anteil des dreiteiligen Segment-1 repräsentiert, weist einen separaten venösen Abfluss über die sog. Spiegel-Venen direkt in die retrohepatische IVC, teils indirekt über die drei Hauptlebervenen-systeme wie von Benkö et al. (2017) beschrieben, auf.

Die von Radtke et al. (2012a) vorgeschlagene funktionelle Lebervenenklassifikation, welche auf einzelnen Drainageterritorien-Ausmaßen basiert, identifiziert die individuell dominante Lebervene in der Gesamtleber. Für das gesamte Lebervolumen (total liver volume = TLV) stellt gemäß der intrahepatischen Volumenberechnungen zumeist die rechte Lebervene (RHV) das dominante Drainageterritorium dar, während eine dominante MHV in TLV lediglich bei ca. 15% der gesunden Lebern vorkommt (Radtke et al. 2012a).

Hingegen ist das Drainageterritorium der linken Lebervene (LHV) in der Gesamtleber niemals dominant. Wenn eine akzessorische Lebervene (IHV) vorhanden ist, dann beeinflusst ihr Drainageterritorium individuell die funktionellen HV

Dominanzverhältnisse in TLV in unterschiedlichem Maße (Nakamura und Tsuzuki 1981, Radtke et al. 2006).

Die Zugehörigkeit der MHV zur rechten oder linken HL ist einerseits durch die anatomische MHV-Form bedingt (Couinaud und Nogueira 1958) andererseits hängt sie aber direkt mit dem funktionellen HV-Dominanzmuster in TLV zusammen (Radtke et al. 2010c). Die rechts- oder linksseitige Hemileber-Zugehörigkeit der MHV haben Couinaud und Nogueira (1958) anhand von ihren anatomischen Merkmalen hinlänglich untersucht. Die von ihnen beschriebenen drei unterschiedlichen anatomischen MHV-Typen umfassen einen rechtsdominanten, einen beidseitig ausgewogenen und einen beidseits rudimentären HL-Zugehörigkeitstyp.

Anhand der intrahepatischen Volumenkalkulationen dominieren die RHV und LHV entsprechend der rechten und linken HL prädominant. Hingegen stellt die MHV äußerst selten eine dominante Drainage in der jeweiligen HL dar (Radtke et al. 2010c). Bei einer dominanten RHV in TLV wird die MHV funktionell in die linke HL verdrängt, wobei ein größerer prozentueller MHV-Drainagevolumenanteil in der linken HL im Vergleich zur rechten HL vorliegt. Falls eine dominante MHV in TLV existiert, dann ist ein vergleichbar großer, prozentueller Drainagevolumenanteil in beiden HL vorhanden (Neumann et al. 2006, Uchida et al. 2010). Radtke et al. (2011) fassten in ihren Studien die HL-Zugehörigkeit der MHV überlappend anhand der funktionellen und anatomischen Charakteristika zusammen.

### **1.1.3.2 Randzonendrainage der Hemilebern**

Die individuelle Pringle'sche Trenngrenze zwischen den beiden Hemilebern verläuft gemäß der von Couinaud (1954) beschriebenen dualen vaskulären Leberanatomie durch das MHV-Drainageterminium (Kishi et al. 2004, Radtke et al. 2010c).

Bei einer Lebendspende stellt sich die Randzone durch die medialen Sektoren (Seg. 4a+4b bzw. 5+8) dar, welche insbesondere durch die MHV drainiert werden (Neumann et al. 2006, Asakuma et al. 2007). Der durchschnittlich sehr hohe MHV-Drainagevolumenanteil in der rechten sowie linken HL-Randzone weist eine ausgeprägte individuelle Streuung in Abhängigkeit vom HV-Dominanzmuster auf (Yonemura et al. 2005, Radtke et al. 2010c). Eine Leberabflussstauung im Transplantat sowie in der Restleber kann temporär in einem zusätzlichen funktionellen Volumenverlust in den ersten kritischen postoperativen Tagen bei

Spender und Empfänger resultieren und dadurch zu einem letalen SFSS führen (Asakuma et al. 2007, Radtke et al. 2012a).

Bei der LDLT müssen also postoperativ alle Parenchymanteile im Transplantat sowie in der Restleber intakt perfundiert und funktionell vital sein. Daher kommt ein umfassendes Verständnis der individuellen intrahepatischen Gefäßanatomie und einer präzisen territorialen Volumetrie entscheidende Bedeutung zu. Zudem ist bei der Festlegung einer optimalen Parenchymdurchtrennung in der Spenderleber die Kenntnis des individuell sehr unterschiedlichen Verlaufs der Lebervenen und deren Drainagedominanzverhältnissen erforderlich (Fan 2007, Radtke et al. 2013).

### **1.1.3.3 Mittlere Lebervene (MHV)-Management**

Die Vermeidung einer Randzonenkongestion (Blutabflussstauung) im Transplantat und in der Restleber stellt eine notwendige Voraussetzung dar, um ein SFSS sowie schwere chirurgische Komplikationen zu verhindern (Sano et al. 2002, Yonemura et al. 2005). Daher kommt dem MHV-Management unter Berücksichtigung der Wahl des Transplantats sowie der Festlegung einer optimalen Leberresektionslinie bei der Spenderoperationsplanung eine der entscheidendsten Rollen zu. Bei Verwendung einer Leberhälfte zur Transplantation muss das vollständige MHV-Drainagevolumen in der Spenderleber berechnet werden, um folgende Aspekte vorzusehen:

1. Eine potentielle Randzonenkongestion ( $CV = \text{congestive volume}$ ) im Transplantat sowie der Restleber bedingt durch die Durchtrennung der MHV-Zuflussäste
2. Einen funktionellen kongestionsbedingten Volumenverlust im Transplantat sowie der Restleber ( $CV \text{ Index} = \%CV/HLV$  (Hemilebervolumen))

Hieraus resultiert die Entscheidung des Chirurgen, ob die MHV im Transplantat oder in der Restleber verbleibt. Außerdem muss entschieden werden, ob die MHV rekonstruiert werden soll, falls sie in einer der beiden Leberhälften fehlt (Kishi et al. 2004, Yonemura et al. 2005, Asakuma et al. 2007, Radtke et al. 2012a).

Bei Verwendung von linken Transplantaten liegt das Risiko im knapp bemessenen Transplantatvolumen, während das Restlebervolumen beim Spender trotz einer temporären Randzonenkongestion zumeist ausreichend ist. Daher gilt als Goldstandard hier der MHV-Einschluss in die Transplantatleber, um möglichst günstige physiologische Blutabflussbedingungen zu gewährleisten (Yonemura et al. 20

2005, Taketomi et al. 2009). Hingegen bleibt die MHV bei der Spende eines rechten Transplantats zumeist in der Restleber. Hierdurch sollen physiologische Blutabflussbedingungen beim Spender hergestellt und somit eine hochriskante Randzonenkongestion mit gefährlichem sekundären, funktionellem Volumenverlust unmittelbar postoperativ vermieden werden (Soejima et al. 2006).

Im rechten Transplantat wird eine chirurgische Rekonstruktion der MHV-5 und MHV-8 Zuflussäste, welche in den Segmenten 5 und 8 eine Randzonendrainage gewährleisten, individuell anhand der präoperativen Volumenkalkulationen des MHV-Drainageterritoriums sowie der klinischen Empfängerdaten entschieden (Akamatsu et al. 2003). Ein MHV-Einschluss in das rechte Transplant wurde anhand strenger Kriterien bei auserwählten Spender-/Empfängerkonstellationen durch einige Arbeitsgruppen definiert (Asakuma et al. 2007, Radtke et al. 2010a).

#### **1.1.4 Hiläre Gallengangs-anatomie**

Die hiläre Gallengangs-anatomie weist gehäuft anatomische Variationen auf. Im Normalfall zweigt sich der Ductus hepatocholeodochus (DHC) in zwei Hauptgallengänge in der Leberpforte auf, die anschließend gemäß dem von Couinaud (1999) beschriebenen binären Verzweigungsmuster in sektorielle und segmentale Gallengangsetagen übergehen (Molmenti et al. 2013).

Die von Smadja (1988) vorgeschlagene Klassifikation der zentralen Gallengangs-anatomie beschreibt umfassend die verschiedenen intrahilären Variationen und wird bei der Planung von Leberresektion sowie Leberlebendspendetransplantation am häufigsten verwendet. Im Seitenvergleich findet sich eine deutlich höhere physiologische Variabilität des Gallengangsystems in der rechten Leberhälfte, welche von Radtke et al. (2008b) umfangreich klassifiziert wurde. Analoge, für den Chirurgen potentiell gefährliche Variationen des links-hilären Gallengangsystems wurden hinlänglich klassifiziert (Kraus et al. 2001, Ohkubo et al. 2004, Chaib et al. 2014).

##### **1.1.4.1 Anatomische Variabilität und trans-hiläre Passage bei Spendern**

Die trans-hiläre Passage beinhaltet die Durchtrennung der in der Leberpforte befindlichen hilären Platte (HP) (Couinaud 1989) bei der Spenderoperation. Diese stellt vor dem Hintergrund einer individuell sehr variablen biliären Anatomie neben der Parenchymdurchtrennung einschließlich des MHV- Managements den zweiten

essentiellen Operationsschritt dar. Auch setzt dieser Vorgang ein detailliertes Verständnis der intrahilären vaskulären und biliären Anatomie voraus (Radtke et al. 2010b). Besonders komplexe Verzweigungsvarianten der Pfortader und der Leberarterien kombiniert mit anatomischen Gallengangsanomalien können ein Ausschlusskriterium für die Leberlebendspende sein, um gefährliche biliäre und vaskuläre Komplikationen bei Spender und Empfänger zu vermeiden (Ikegami et al. 2008a, Chaib et al. 2014). Das höchste Prinzip gilt hier dem Schutz des gesunden Spendervolunteers (Lee 2015, Bauschke et al. 2018).

Die häufigste Ursache postoperativer Morbidität bei Empfängern stellen biliäre Komplikationen, prädominant bei rechten Transplantaten aufgrund der sehr komplexen rechts-hilären Gallengangsanatomie dar (Radtke et al. 2009, Lee 2015). Die Planung einer sicheren Durchtrennung der HP umfasst einerseits die Vermeidung gefährlicher plastischer Gallengangsrekonstruktionen beim Spender, als auch das Verhindern komplexer und hochriskanter vaskulären und biliären Rekonstruktionen beim Transplantatempfänger andererseits (Abu-Gazala et al. 2016, Baker et al. 2017, Ahmed A Abdelshafy et al. 2020).

## **1.2 Zweischrüttige OP-Navigation bei der Spenderoperation**

Bei der Leberlebendspendeplanung spielt eine präzise Vorausschau des Operationsablaufes eine entscheidende Rolle, um schwere postoperative Komplikationen beim Spender zu vermeiden. Gegenstand der Navigation sind die zwei Hauptschritte der Spender-Transplantat-Hepatektomie. Erstens die optimale trans-hiläre Passage mit der Durchtrennung des dem Transplantat zugehörigen Hauptgallenganges und zweitens die Parenchymdurchtrennung unter Berücksichtigung der individuellen Zuteilung der MHV-Zuflussäste zu den marginalen Transplantatsegmenten (Seg. 5+8 vs. 4a+4b).

Eine optimale Durchführung einer Spenderoperation setzt sich aus einer zweischrüttigen OP-Navigation zusammen: dem präoperativen und intraoperativen Navigationsschritt. Der präoperative Navigationsschritt soll dem Chirurgen einen präzisen dreidimensionalen Einblick in die patientenindividuelle vaskuläre und biliäre Anatomie in der Leberpforte (hiläre Platte = HP) sowie einen intrahepatischen Überblick geben und zudem eine funktionelle portal-hepatisch venöse Landkarte (liver map) einschließlich segmentale/territoriale Volumetrie liefern. Schließlich soll

auf der Basis der gewonnenen Informationen eine virtuelle Operationssimulation ermöglicht werden.

Der intraoperative Navigationsschritt dient der Umsetzung der präoperativ festgelegten Resektionsroute. Bei der Übertragung der virtuellen Operationssimulation in situ während der realen Spenderoperation bedient sich der Chirurg der präoperativen dreidimensionalen Visualisierung in Kombination mit den intraoperativ erhobenen Anatomiebefunden.

### **1.2.1 Goldstandard präoperativ/intraoperativ**

An den meisten Transplantationszentren hat sich weltweit der präoperative Navigationsschritt als Kombination eines dünnenschichtigen, dreiphasigen Leber-CT und einem Leber-Cholangio-MRT (MRCP) bewährt. Das Leber-CT liefert die Information über A) die intrahiläre vaskuläre Anatomie, B) die intrahepatische Lebervenenanatomie unter Berücksichtigung der unterschiedlichen anatomischen MHV-Typen sowie der Präsenz einer akzessorischen, sog. inferioren Lebervene (IHV) und C) die Lebervolumetrie einschließlich des TLV und der Transplantat-/Restlebervolumina. Das MRCP gewährleistet die präzise intrahiläre Gallengangs anatomiedarstellung unter Berücksichtigung der individuellen Variationen. An einigen wenigen Transplantationszentren wird präoperativ ausschließlich eine Leber-Cholangio-MRT durchgeführt, aus dem alle oben genannten anatomisch-volumetrischen Informationen hergeleitet werden (Goldman et al. 2003, Song et al. 2007, Jhaveri et al. 2017).

Der intraoperative Navigationsschritt wird weltweit mittels A) einer Leberduplexsonographie zu intrahepatischer Darstellung der MHV und ihrer Zuflussäste als Landmarken für die Leberparenchymdurchtrennungslinie und B) einer intraoperativen Cholangiographie zur Darstellung der intrahilären Gallengangs anatomie und entsprechender Markierung der Durchtrennungshöhe der hilären Platte (HP) durchgeführt (Ikegami et al. 2008a, McSweeney et al. 2012, Abu-Gazala et al. 2016, Ahmed A Abdelshafy et al. 2020).

### **1.2.2 Tübinger Modus präoperativ/intraoperativ**

Schwerpunkt der in Tübingen etablierten Spenderoperationsplanung ist die computerassistierte Operationssimulation, basierend auf der dreidimensionalen Bilddatenfusion eines präoperativen Leber-CT und Leber-Cholangio-MRT (MRCP),

mithilfe einer speziell dafür entwickelten Software. Ziel des computer-assistierten präoperativen Navigationsschrittes bei der Planung der Lebertransplantation in Tübingen ist die Beschränkung der intraoperativen Navigation lediglich auf die Leberduplexsonographie zur Übertragung der sowohl intrahilären- als auch intrahepatischen Resektionsroute.

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

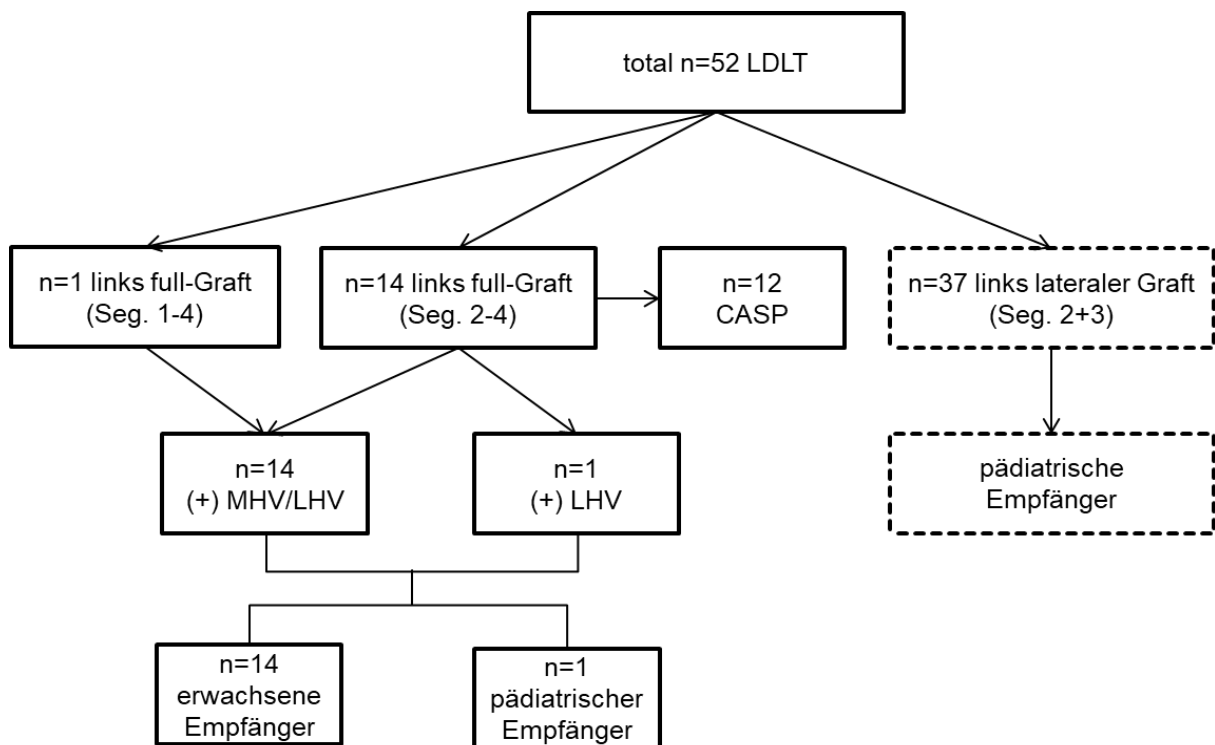
Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit den am Universitätsklinikum Tübingen retrospektiv erhobenen Patientendaten herauszufinden, inwiefern mithilfe der präoperativen computerassistierten 3D CT-MRCP Bilddatenfusion (Frauenhofer MeVis) chirurgische Major-Komplikationen und im Einzelfall ein eventuell auftretendes SFSS der Spender-Empfängerkonstellation positiv beeinflusst werden konnte. Des Weiteren soll untersucht werden, ob unter Anwendung der oben genannten Bilddatenfusion bei der Festlegung der Leberresektionslinie auf eine intraoperative Cholangiographie beim Spender verzichtet werden konnte.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Spender- und Empfängerkollektiv**

Im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2017 wurde am Universitätsklinikum Tübingen in der Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie bei 52 Lebendspendern eine Operation durchgeführt. Es waren 27 Frauen und 25 Männer im Alter zwischen 20 und 62 Jahren. Das mittlere Alter lag bei  $36 \pm 9,3$  Jahren. Unter den 52 Leberlebendspenden (LDLT) waren 15 Transplantationen (Full-Graft  $\geq 3$  Segmente), davon 14 Links-Hemilebern (Seg. 2-4 einschließlich MHV/LHV) und eine Links-Hemileber (Seg. 2-4 ohne MHV). In einem Fall (LG/LM) wurde eine Links-Hemileber mit Einschluss des Lobus caudatus (Seg. 1-4 mit MHV/LHV) verwendet. Die übrigen 37 LDLTs verwendeten links-laterale Transplantate (Seg. 2-3 einschließlich LHV). Unter den 15 Spendern der Transplantationen waren sechs Frauen und neun Männer im Alter von 28 bis 62 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei  $44,9 \pm 10,9$  Jahren. In zwölf von den 15 Transplantationen wurde eine computer-assistierte OP Planung (CASP) durchgeführt. In Abbildung 4 findet sich eine Zusammenstellung der im Zeitraum 2007-2017 am UKT Tübingen durchgeführten LDLTs.





**Abbildung 4:** Lebendspende 2007-2017 am Universitätsklinikum Tübingen (UKT).

n = Anzahl der Patienten, CASP = computer assisted surgery planning, LDLT = Leberlebendspendetransplantation, MHV = mittlere Lebervene, LHV = linke Lebervene, Seg. = Segment, Graft = Transplantat.

Unter den 15 Empfängern der Transplantationen waren zehn Frauen und vier Männer. Das Durchschnittsalter der adulten Empfänger lag bei  $38,6 \pm 14,4$  Jahren (16-60). Zudem erhielt ein pädiatrischer Empfänger im Alter von sieben Jahren ein linkes Transplantat. Die Indikationen zur LDLT bei allen Transplantat-Empfängern sind in Tabelle 1 ersichtlich. Unter der Projektnummer 209/2019BO2 wird diese Studie bei der Ethik-Kommission geführt.

**Tabelle 1:** Empfängerkollektiv der LDLT am UKT im Zeitraum 2007-2017.

M = männlich, F = weiblich, Child-Pugh Score = Stadieneinteilung der Leberzirrhose, MELD-Score = Model of End-Stage Liver Disease, SE = Standard Exceptions , lab = Labor, PSC = primäre sklerosierende Cholangitis, PFIC = progressive familiäre intrahepatische Cholestase, HCC = hepatozelluläres Karzinom

Name	Geschlecht M/F	Diagnose	Child-Pugh	lab MELD/ SE MELD
FP	F	PSC Zirrhose	A	8/22
KS	F	PSC Zirrhose	B	13/22
SM	M	PSC Zirrhose	A	18/25
LK	M	PSC Zirrhose	B	9/22
KB	M	PSC Zirrhose	A	6/28
LR	R	PSC Zirrhose	A	10/29
N-EH	F	PSC Zirrhose	A	8/-
FS	F	Kryptogene Zirrhose	A	12/-
SL	M	Kryptogene Zirrhose	B	17/-
ZS	F	Kolorektale Leberfiliae	-	-
KC	F	Perihiläres Cholangiokarzinom-Rezidiv (Klatskin Typ IVA)	-	-
MJ	F	CAROLI-Syndrom	A	14/-
DA	F	PFIC Typ 3 MPR3 Mangel	C	25/31
BB	F	HCC/HCV Zirrhose	C	10/28
LM	F	Alkohol Zirrhose	C	10/-

## 2.2 Fünfstufige Spenderevaluation am UKT Tübingen

Die Operationsplanung stellt den letzten Schritt einer fünfstufigen Spenderevaluation dar (Tabelle 2). Zu Beginn der Spenderevaluation (Schritt 2) wird beim Spender neben dem Leber-CT ein Primovist® Leber-Cholangio-MRT durchgeführt. Diese bestimmen das Lebervolumen und stellen die individuelle vaskuläre und biliäre Anatomie dar, welche präliminär als Hauptvoraussetzungen für eine Leberlebenstransplantation stehen. Die eigentliche Operationsplanung fällt hingegen im letzten Teilschritt der sehr umfangreichen klinischen Spenderevaluation an. Sie bedient sich der am UKT etablierten 3D computergestützten CT-MRCP-Bilddatenfusion, welche mit Einsatz der Computersoftware MeVis ermöglicht wird.

**Tabelle 2:** Fünfstufige Spenderevaluation des Universitätsklinikums Tübingen.

<b>STEP 1</b>
Informationsgespräch und Anamnese
Klinische Untersuchung
Abdomensonographie
Blutgruppe
Routinelabor, BB, CRP, Große Gerinnung, CHE, LDL, HDL, Cholesterin, APCR, Prot. S, Prot. C, Schwangerschaftstest, Urinsediment
Virologie: Hepatitis A,B,C ; CMV; EBV; HIV; HSV
<b>STEP 2</b>
Primovist Leber-MRT mit Volumetrie
Angio-MRT (Multihence- oder Gadovist-MRT) und Leber-Angio-CT
Psychosomatische Evaluation
ggf. Leber-PE
<b>STEP 3</b>
Speziallabor: TSH, T3,T4, Eisen, Transferrin, Ferritin, $\alpha$ -1-Antitrypsin, Coeruloplasmin, Protein Elektrophorese (Klonorkien in Stuhl und Serum bei Asiaten)
TU-Marker: CEA, AFP, CA19-9, ggf. PSA
Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, Fakt. V Mutation
Rö-Thorax
Lungenfunktion
EKG
Belastungs-EKG
Herzecho
<b>STEP 4</b>
Zusätzliche Untersuchungen /Konsile (z.B. Gyn./Uro/Derma...)
ggf. Leber-PE
<b>STEP 5</b>
Internistisch /Gastroenterol. Konsil
Anästhesiologische Aufklärung
Chirurgische Aufklärung
Lebendspende-Kommission
Crossmatch auf Station am Aufnahmetag zur Spende

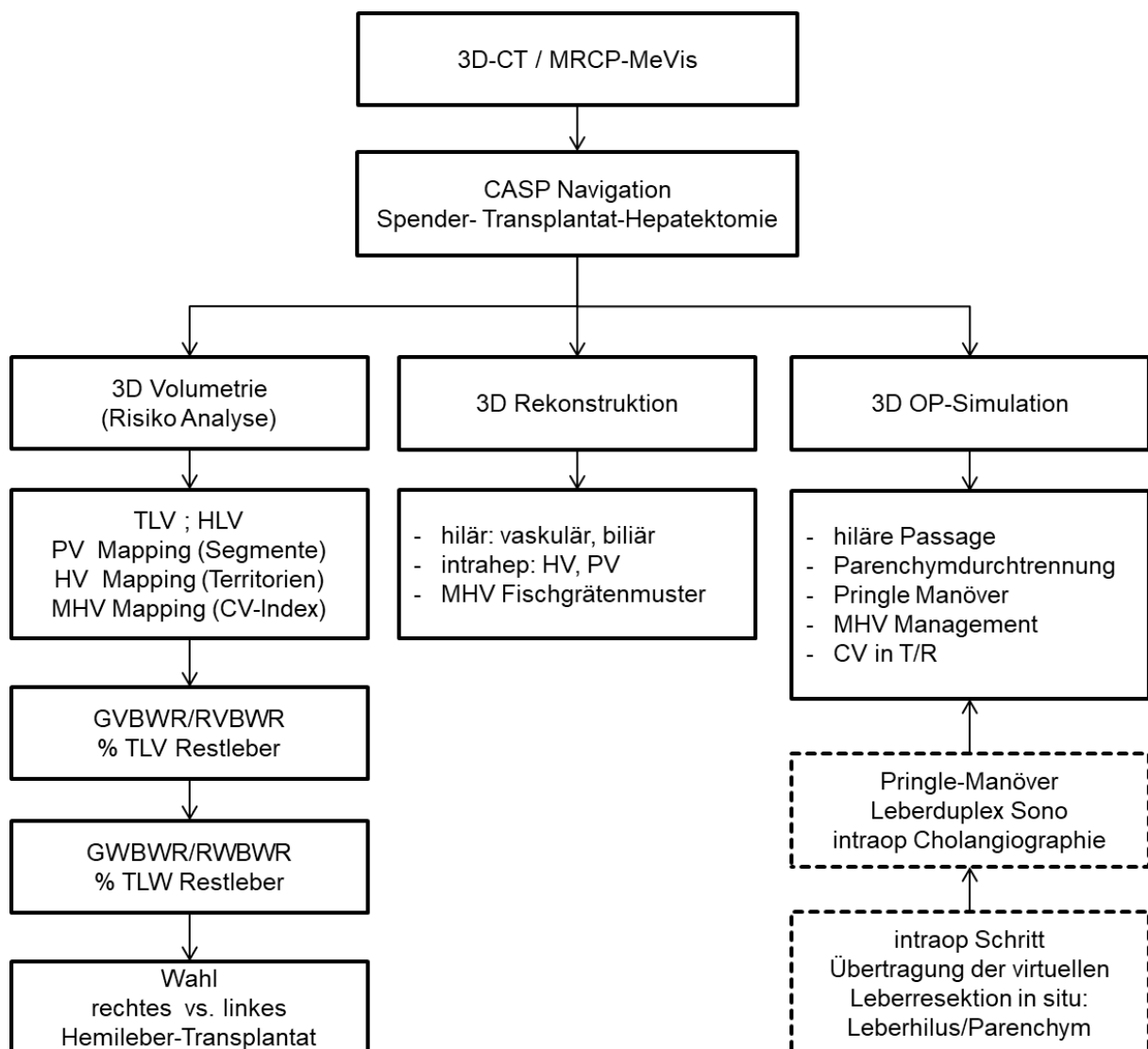
### 2.3 Zweischnittiges Navigationskonzept bei der Spender-Operation

Für die geplante Transplantat-Hepatektomie beim Spender benötigt das chirurgische Team eine zweischnittige OP-Navigation bestehend aus einem präoperativen und intraoperativen Navigationsschritt (Abbildung 5).

Der präoperative Navigationsschritt stellt die virtuelle Operation am 3D-Modell generiert aus der Bilddatenfusion den patientenindividuellen Leber-CT und -MRCP Daten dar. Hierbei werden alle essentiellen Schritte der Transplantat-Hepatektomie durchsimuliert und den individuellen anatomischen Bedingungen der Spenderleber optimal angepasst. Die ideale aus der Computer 3D Simulation hervorgehende virtuelle Resektionslinie betrifft sowohl die operativ kritische Durchtrennung der

hilären Platte (trans-hiläre Passage) als auch die Parenchymdurchtrennung unter Berücksichtigung eines intakten hepatisch-venösen Abflusses im Transplantat und in der Restleber (virtuelles Pringle Manöver, MHV-Management).

Der intraoperative Navigationsschritt wird mit Hilfe eines Pringle'schen Manövers realisiert. Hierbei wird die probatorische Ausklemmung der rechten oder linken Hauptfortader und Leberarterie zur Darstellung einer Demarkationsgrenze an der Leberparenchymoberfläche, welche als Landmarke der Parenchymdurchtrennungslinie dienen soll, vorgenommen. Zudem soll eine intraoperative Leberduplexsonographie, gegebenenfalls auch eine intraoperative Cholangiographie, dabei helfen, die virtuell festgelegte Leberresektionslinie möglichst genau zu übertragen (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** LDLT, Operationsplanung beim Spender.

3D = dreidimensional, CT = Computertomographie, MRCP = Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie, MeVis = Softwareassistent, MHV = mittlere Lebervene, Graft = Transplantat, TLV = Gesamtlebervolumen, TLW = Gesamtlebergewicht, HLV = Hemilebervolumen, PV = Portalvene (Pfortader), GVBWR = Graft-Volume-Body-Weight-Ratio, RVBWR = Remnant-Volume-Body-Weight-Ratio, LDLT = living donor liver transplantation, HV = Lebervene, CV-Index = %CV/HLV, CV = congestive volume (venöse Abflusstauung), R = Restleber, T = Transplantat, CASP = computer assisted surgery planning

### **2.3.1 Computertomographie-Protokoll**

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden mittels einer kontrastangereicherter MultiSlice-CT (Somatom Force® oder Flush mit 2x64 Zeilen®, Siemens, Erlangen) untersucht. Besonderes Augenmerk galt hierbei auf einer optimalen Kontrastierung des Lebergefäßsystems.

Der erste Scan wurde mit einer Verzögerung von 30 ( $\pm 5$ ) Sekunden nach Applikation von 75-100ml Imeron® 400 (Bracco Imaging) mit einer Flussrate von 0,1ml/s und maschineller Injektion von 50ml NaCl 0,9% mit einer Flussrate von 3-5ml/s zur Erstellung einer CT-Angiographie durchgeführt. Durch eine automatische Detektion des Kontrastmittelbolus in der Aorta abdominalis konnte ein optimaler Zeitpunkt für die arteriell-venösen CT-Phasen erzielt werden. Die Scanparameter (Kollimation, Rekonstruktionsintervall) waren für die arterielle und venöse Phase 0,75/1mm, so dass für jede Phase eine identische Anzahl von 140-170 Schichten resultierte. Die akquirierten CT-Bilddaten wurden anschließend auf die syngo.via®-Siemens- sowie HepaVision®-Rechner übertragen und dort unter den genannten Gesichtspunkten nachbearbeitet und ausgewertet.

### **2.3.2 Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie (MRCP)-Protokoll**

Die eingeschlossenen Patienten wurden mittels einem 1,5 Tesla MR Scanner (AVANTO®, Siemens Medical Solutions, Erlangen) untersucht. Mit Anwendung einer Oberflächenspulenttechnologie galt ein besonderes Augenmerk auf der Nativen und Gadolinium-EOB-DTPA (Magnevist®, Bayer) verstärkten Magnetresonanztomographie einer optimalen Kontrastierung des intra- und extrahepatischen Gallengangsystems.

Eine intragastrale- und intrainestinale Störsignalausblendung bei T2-gewichteten Sequenzen erfolgte durch eine präliminäre Verabreichung von 300ml hydratisierten Eisenoxid per os sowie intravenöse Gabe von 40mg N-Butylscopolaminbromid (Buscopan®, Boehringer, Ingelheim).

Als referenzstandarddienende T2-gewichtete MRC Sequenzen [TR: 2,500ms, TE: 682ms, Schichtdicke: 1,0mm, Schichtfeld (FOV): 380x380mm<sup>2</sup>, Matrix: 357x384, Flipwinkel: 140°, Bandbreite: 372 Hz/Pixel, Voxelgröße: 1,1x1,0x1,1mm<sup>3</sup>] wurden verglichen mit spoiled 3D-Gradientenechosequenzen (GRE) [TR: 3,25 ms, TE: 1,14ms, Schichtdicke: 1,2mm, Schichtfeld (FOV): 350x241mm<sup>2</sup>, Matrix: 194x512, Flipwinkel: 70°, Bandbreite: 420Hz/Pixel, Voxelgröße: 1,2x0,7x1,2mm<sup>3</sup>], welche mit einer Verzögerung von ca. 1,5h nach Kontrastmittelinjektion (0,025mmol/Kg Körpergewicht Gd-EOB-DTPA) akquiriert wurden.

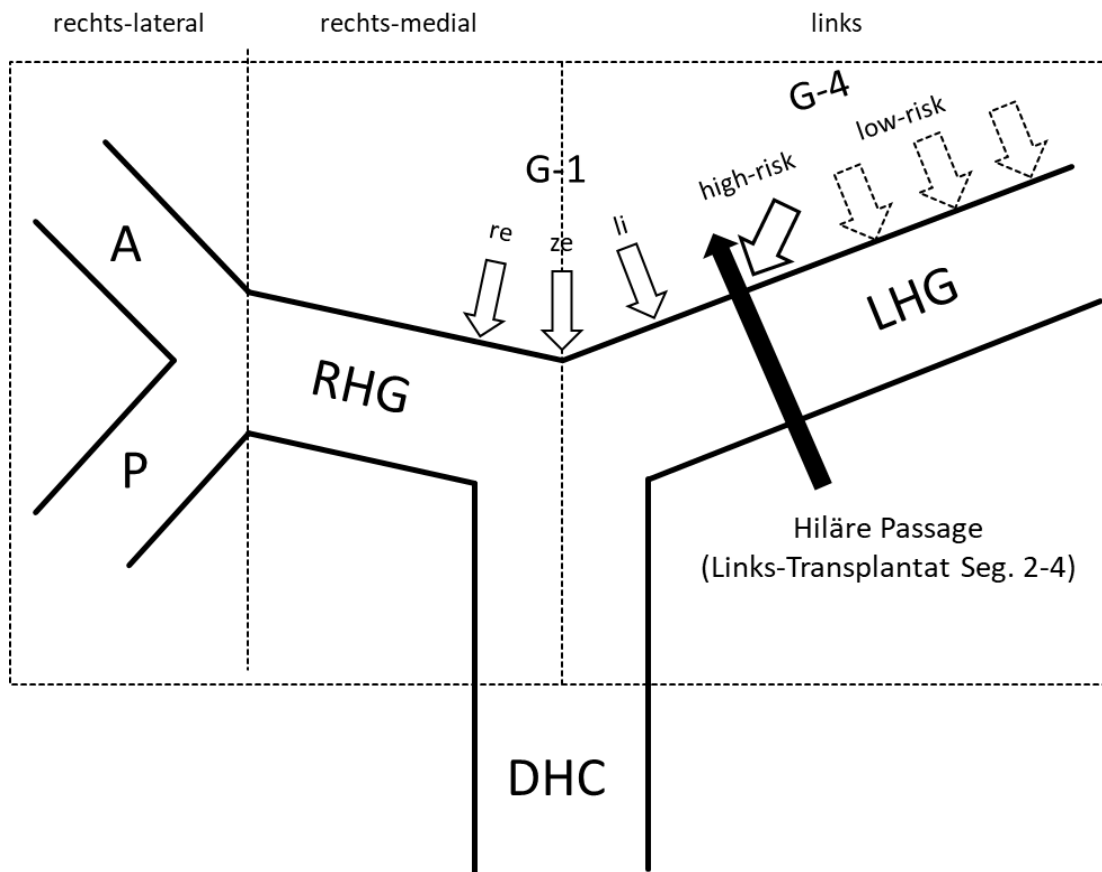
Das Untersuchungsprotokoll umfasste eine koronare T2-gewichtete Halb-Fourier Akquisition single-shot turbo spin-echo (Haste) Sequenz, eine axiale T1-gewichtete turbo spin-echo (TSE) Sequenz mit in-phase sequence und entgegengesetzter Phasenfolge (opposed-phase sequence), eine axiale T2-gewichtete TSE mit Atemnavigator-Gating und Fettsättigung Gadolinium-EOB-enhanced MR-Angiographie (MRA) [koronare 3D Flush GRE Sequenz, TR: 2,52ms, TE: 0,93ms, Schichtdicke: 1,0mm, Schichtfeld (FOV): 390x390mm<sup>2</sup>, Matrix: 246x384, Flipwinkel: 20°, Bandbreite: 690Hz/Pixel, Voxelgröße: 1,6x1,0x1,0mm<sup>3</sup>] sowie koronare und axiale T1-gewichtete 2D-GRE-Sequenzen mit Fettsättigung nach KM-Verabreichung. Für die Messung der Zirkulationszeit und die Bestimmung des nachfolgenden Zeitpunkts für die MR-Angiographie (MRA) wurde nach intravenöser Injektion eines 1ml Test-Bolus eine koronare T1-gewichtete 2D-GRE-Sequenz akquiriert. Die nachfolgende MRA-Sequenz wurde entsprechend mit einer sieben und 21 Sekunden Verzögerung wiederholt. Für die Auswertung der Gallengangsanatomie wurde eine konventionelle T2-gewichtete MRC-Sequenz mit einer nach der Gadolinium-EOB-DTPA Applikation akquirierten 3D Flash GRE [Flipwinkel: 70°] Sequenz verglichen. Die akquirierten MRCP-Bilddaten wurden anschließend auf den HepaVision®-Rechner übertragen und dort unter den genannten Gesichtspunkten nachbearbeitet und ausgewertet.

### 2.3.3 3D-Rekonstruktion, Volumenanalyse, OP-Simulation

Der präoperative Navigationsschritt einer Spender-Transplantat-Hepatektomie wird in der Fachliteratur als CASP bezeichnet (Radtke et al. 2013) und besteht aus der mit dem Softwareassistenten Hepa-Vision® (Frauenhofer MeVis) durchgeführten 3D-Bilddatenfusion von Leber-CT und -MRCP des Spenders. Die hieraus gewonnenen Informationen umfassen:

1. Bemessung eines Gesamtlebervolumens (TLV) beim Spender sowie der Hemilebervolumina (HLV), definiert durch die virtuelle portalvenöse Pringle'sche Demarkationsgrenze
2. Bemessung einzelner von Couinaud (1954) beschriebenen Segmentvolumina (1-8) sowie die Drainagevolumina der drei Leberhauptvenensysteme in ihrem gegenseitigem Dominanzverhältnis
3. Bemessung einzelner rechts- und links hemihepatischen Drainagezuflüsse der mittleren Lebervene (CV-Index)

Zudem bietet eine intrahiläre 3D-Rekonstruktion den exakten anatomischen Einblick in das hiläre Fenster (HF) (Abbildung 6) unter Berücksichtigung einer individuell hochvariablen vaskulären und biliären Anatomie (virtuelle Cholangiographie), um eine optimale Passage der hilären Platte (HP) ohne Verletzung des in der Restleber beim Spender zu verbleibenden Gallengangsystems zu ermöglichen. Insbesondere bei den Links-Transplantaten, bestehend aus den Segmenten 2-4, bei denen der Lobus caudatus (Seg. 1) beim Spender verbleibt, wird der linke Hauptgallengang zentral unter Berücksichtigung der anatomisch-individuellen Einmündung des G-1 Gallengangs an die HP, ohne diesen zu verletzen, durchtrennt. Die Konsequenz einer Verletzung des aus dem Lobus caudatus entstammenden G-1 Gallengangs ist eine Gallenleckage beim Spender (Jassem et al. 2008). Im Umkehrschluss fällt die hiläre Passage bei Einschluss des Lobus caudatus in das linke Transplantat rechtszentraler im Vergleich zu der in der Abbildung 6 gezeigten Linie, um den Seg. 1 Gallengang im Transplantat möglichst unzertrennt, d.h. gemeinsam (en bloc) mit dem linken Hauptgallengang (LHG) zu entnehmen und dadurch sicher rekonstruieren zu können.



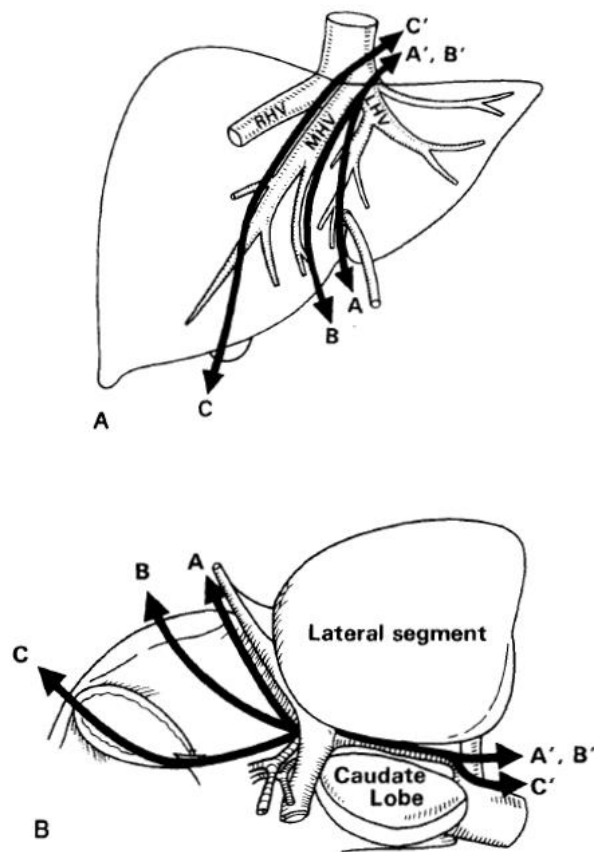
**Abbildung 6:** Hiläres Fenster.

GG = Gallengang, DHC = Ductus hepatocholedochus, LHG = linker Hauptgallengang, RHG = rechter Hauptgallengang, A = anteriorer Sektor GG, P = posteriorer Sektor GG, G-1 = Segment 1-GG, G-4 = Segment 4-GG, re = rechts-zentral, ze = zentral, li = links-zentral, Seg. = Segment

Auf der Basis der Volumenverhältnisse der Spenderleber, bezogen auf die Körpermasse von Spender und Empfänger mit entsprechender Errechnung der GVBWR/RVBWR und Kalkulation des %TLV der Restleber, wird entschieden, ob ein linkes oder rechtes Transplantat in Frage kommt. Anschließend simuliert der Chirurg mittels 3D-Modell die entsprechende Spender-Transplantat-Hepatektomie mit ihren zwei kritischen und wichtigen Operationsschritten:

Die trans-hiläre Passage (Abbildung 6) und die Parenchymdurchtrennung (Abbildung 7 A-B). Bei der Parenchymdurchtrennung muss der Chirurg ein für den Spender und Empfänger optimales MHV-Management, d.h. den Verbleib der MHV im Transplantat oder in der Restleber des Spenders mit optionaler, kontralateraler MHV-Rekonstruktion berücksichtigen. In Abbildung 7 A-B wird der Verlauf der Parenchymdurchtrennung dargestellt, welche mit Einschluss (Linie C) bzw. Ausschluss (Linie B) der MHV abgebildet ist.





**Abbildung 7:** A - B , Spender-Transplantat-Hepatektomie, Parenchymdurchtrennung (Kawasaki et al. 1993).

4A = Diaphragmale Leberoberfläche

4B = Hiläre Leberoberfläche

Optionale Resektionslinien:

A-Resektionslinie: links-laterales Transplantat (Segmente 2-3 einschließlich LHV)

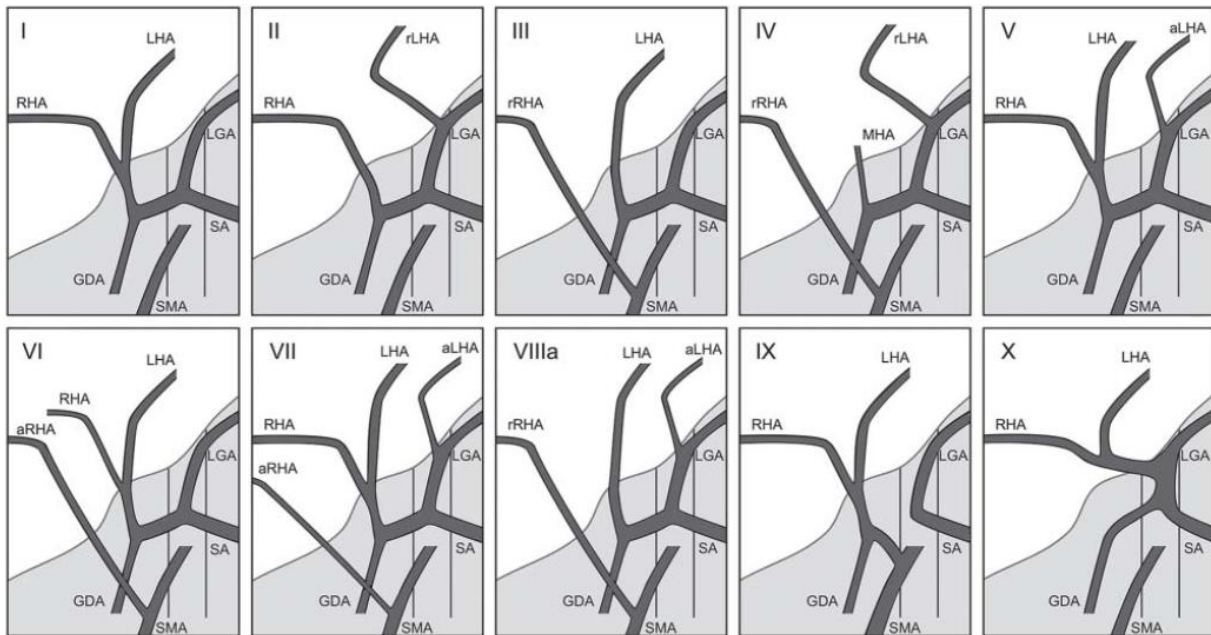
B-Resektionslinie: linkes Transplantat (Segmente 2-4 einschl. LHV)

C-Resektionslinie: linkes Transplantat (Segmente 2-4 einschl. MHV/LHV)

## 2.4 Verwendete Klassifikationen

### 2.4.1 Klassifikationen der hepato-vaskulären und -biliären Systeme

Als Grundlage für die hilären Leberarterienanatomie dient die Klassifikation nach Michels, welche in Abbildung 8 dargestellt ist (Löschner et al. 2015).



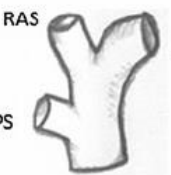
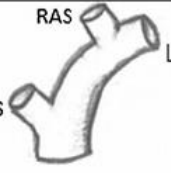
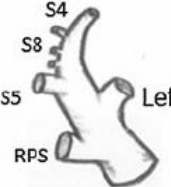
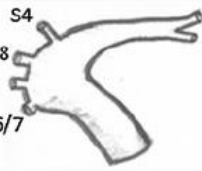


**Abbildung 8:** Hiläre HA-Klassifikation nach Michels (Löschner et al. 2015).

Typ I normale HA Anatomie: LHA + RHA von CHA/CT, Typ II rLHA von LGA + RHA von CHA, Typ III LHA von CHA + rRHA von SMA, Typ IV rLHA von LGA + rRHA von SMA, Typ V LHA + RHA von CHA + aLHA von LGA, Typ VI LHA + RHA von CHA + aRHA von SMA, Typ VII LHA + RHA von CHA + aLHA von LGA + aRHA von SMA, Typ VIIIa LHA von CHA + aLHA von LGA + rRHA von SMA, VIIIb (Spiegelbild des Typ VIIIa) rLHA von LGA + RHA von CHA + aRHA von SMA, Typ IX LHA + RHA von CHA/SMA, Typ X LHA + RHA von CHA/LGA

LHA = linke Leberhauptarterie, RHA = rechte Leberhauptarterie, GDA = gastroduodenale Arterie, LGA = linke Magenarterie, SA = Milzarterie, aLHA = links- akzessorische Leberarterie, rLHA = aberrante (replaced) linke Leberarterie, aRHA = rechts- akzessorische Leberarterie, rRHA = aberrante (replaced) rechte Leberarterie, MHA = mittlere (Segment 4) Leberarterie, SMA = Arteria mesenterica superior, CHA = Arteria hepatica communis, TC = Truncus coeliacus, HA = Leberarterie

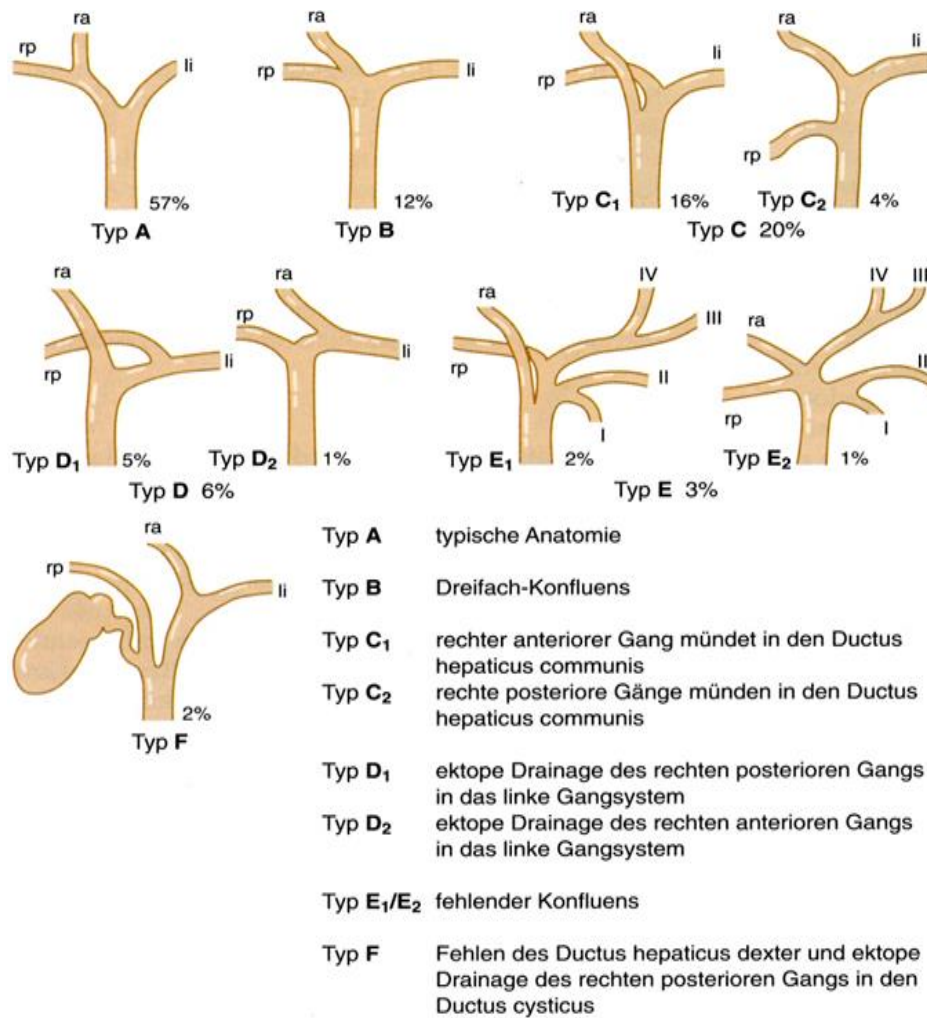
Als Grundlage für die hiläre Pfortader-Anatomie dient die Klassifikation nach Nakamura-Cheng modifiziert nach Kimura et al. (2015), welche in Abbildung 9 dargestellt ist.

Classifications		Anatomical variants
Nakamura Type A Normal classical	Cheng Type I	Right PV  Left PV
Nakamura Type B Trifurcation	Cheng Type II	RAS  Left PV RPS
Nakamura Type C	Cheng Type III	RAS  Left PV RPS
Nakamura Type D	Cheng Type IV	RAS  Left PV RPS
Nakamura Type E	Cheng Type IV (others)	S4  Left PV S8 S5 RPS
Our patient's variant Single non-bifurcating PV		S4  Left PV S8 S5 S6/7

**Abbildung 9:** Hiläre PV Klassifikation nach Nakamura-Cheng modifiziert nach Kimura (Kimura et al. 2015).

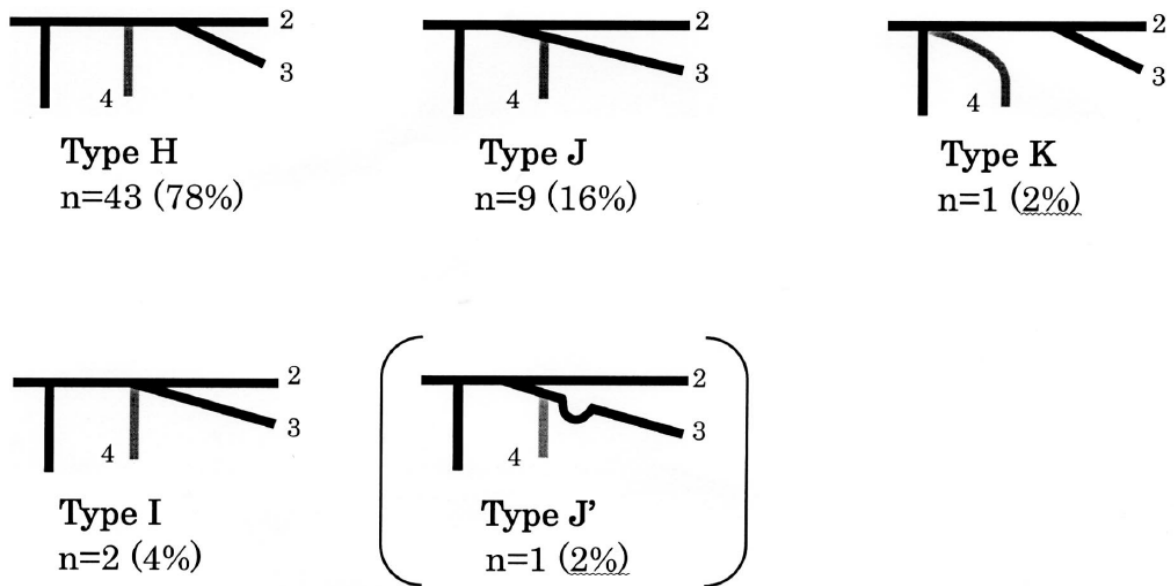
PV = Portalvene, RAS = rechter anteriorer Sektor, RPS = rechter posteriorer Sektor, S = Segment

Als Grundlage für die zentral-hiläre Gallengangsanatomie dient die Klassifikation nach Couinaud modifiziert nach Smadja (1988), welche in Abbildung 10 dargestellt ist.



**Abbildung 10:** Zentral-hiläre Gallengangsklassifikation nach Couinaud (Smadja 1988).

Als Grundlage der links-hilären Gallengangsanatomie dient die Klassifikation nach Ohkubo et al. (2004), welche in Abbildung 11 dargestellt ist.



**Abbildung 11:** Links-hiläre Gallengangsklassifikation nach Ohkubo et al. (2004).

Typ H = Segment 4- Gallengang mündet in den linken Hauptgallengang, Typ I = Segment 4- Gallengang mündet in die Konfluenz des links-lateralen Gallenganges, Typ J = Segment 4- Gallengang mündet in den Segment 3-Gallengang, bei dessen normal-posteriorer Lage zur Umbilikalvene, Typ J' = Segment 4- Gallengang mündet in Segment 3-Gallengang bei dessen atypischer posterior-caudaler Lage zur Umbilikalvene, Typ K = Segment 4- Gallengang mündet zentral in die hiläre Platte (high-risk Variante)

Als Grundlage für die territoriale Lebervenenanatomie dient die Klassifikation nach Radtke et al. (2012a) wie in Tabelle 3 dargestellt.

**Tabelle 3:** Anatomisch-funktionelle Klassifikation der LebervenenDominanz nach Radtke et al. (2012a).

RHV = rechte Lebervene, MHV = mittlere Lebervene, LHV = linke Lebervene, IHV = inferiore (akzessorische) Lebervene, TLV = Gesamtlebervolumen, die RHV und IHV (wenn vorhanden) wird als ein gemeinsames Territorium betrachtet.

1	RHV dominant in TLV	
	A	IHV nicht vorhanden
	B	IHV vorhanden
2	MHV dominant in TLV	
	A	IHV nicht vorhanden
	B	IHV vorhanden
3	LHV dominant in TLV	
	A	IHV nicht vorhanden
	B	IHV vorhanden
4	IHV dominant in TLV	
	A	RHV nicht vorhanden
	B	RHV vorhanden

## 2.4.2 Klassifikation postoperativer Komplikationen

Jegliche Abweichung vom geplanten postoperativen Verlauf wird als Komplikation bezeichnet. Für die Spender und Empfänger wird jede Komplikation einzeln durch die modifizierte Dindo-Clavien Klassifikation erfasst, falls diese mehr als eine Komplikation entwickelt haben. Dabei werden fünf Schweregrade postoperativer Komplikationen unterschieden, wobei ein Grad  $\geq$ III als Major-Komplikation angesehen wird (Dindo et al. 2004).

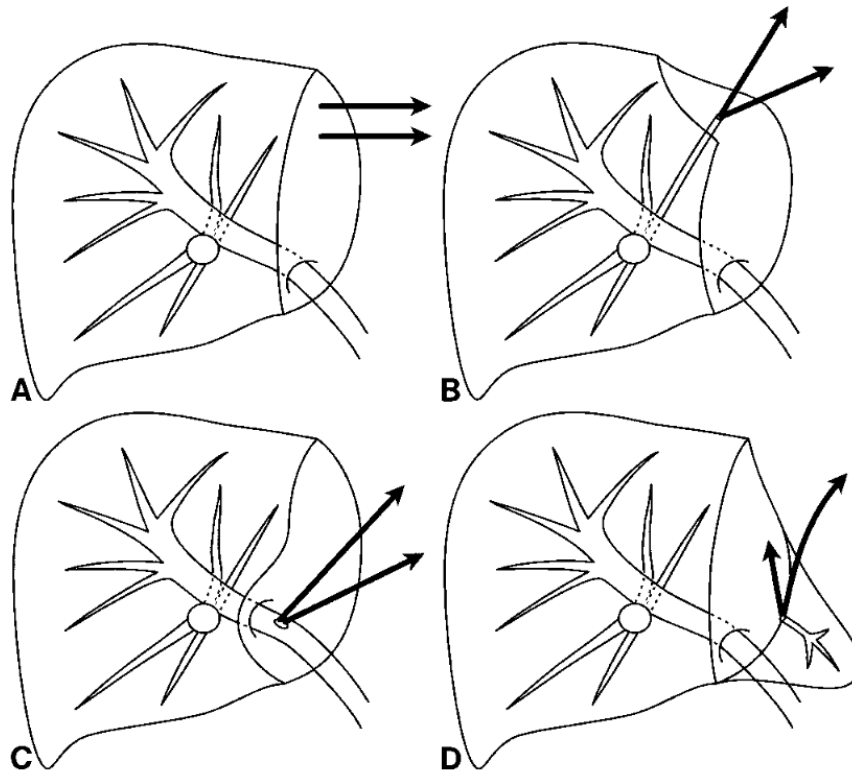
**Tabelle 4:** Klassifikation für postoperative Komplikationen bei Spender und Empfänger (Dindo et al. 2004).

Grad	Komplikation
I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch)
II	Leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
III	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
IIIa	wie zuvor jedoch ohne Vollnarkose
IIIb	wie zuvor jedoch mit Vollnarkose
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
IVa	Versagen eines Organs einschließlich Dialyse
IVb	Versagen mehrerer Organe
V	Tod durch Komplikationen hervorgerufen

## 2.4.3 Klassifikation biliärer Komplikationen

Eine nach Nagano et al. (2003) klassifizierte postoperative Gallenleckage, wie in Abbildung 12 aufgezeigt, liegt vor, wenn mindestens eins der aufgeführten Symptome nachgewiesen wird:

1. Nachweis galliger Sekretion durch die operative Wunde bzw. abdominelle Drainage mit einem Bilirubinwert  $>5\text{mg/ml}$  oder dreifach höher als der Serumbilirubinwert
2. Nachweis eines intraabdominellen Gallenverhalts durch perkutane Punktion
3. Nachweis eines Galleextravasates bei endoskopischer, retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP)



**Abbildung 12:** Postoperative Gallenleckagen klassifiziert nach Nagano et al. (2003).

Typ A = kleine (minor), periphere Gallenleckage (low volume leakage) aus peripheren Gallengangsästen an der Leberresektionsfläche zumeist spontanheilend. Typ B = große (major), periphere Gallenleckage (high volume leakage) aus großen Gallengangsästen an der Leberresektionsfläche u.a. durch insuffizienten Stumpfverschluss. Typ C = große (major), zentrale Gallenleckage (high volume leakage) durch Verletzung (bzw. insuffiziente Stumpfversorgung) eines zentralen Gallenganges parahilär (extrahepatisch) einschließlich biliärer Anastomoseinsuffizienz (anastomotic leakage). Typ D = große (major), zentrale bzw. periphere Leckage (high volume leakage) infolge einer Unterbrechung des Hauptgallenganges segmental bzw. intrahilär (abgehängter, isolierter Gallengang).

## 2.5 Definitionen

### 2.5.1 Small-for-Size (SFS)-Transplantat und -Restleber

Ein Transplantat bzw. analog eine Restleber, welche aufgrund eines grenzwertig kleinen funktionellen Lebervolumens ein hohes Risiko für ein postoperatives Small-for-Size-Syndrom (SFSS) darstellen, werden als Small-for-Size (SFS) - Transplantat/Restleber bezeichnet. Für das Transplantat wird eine SFS-Situation durch einen Graft-Volumen-Body-Weight-Ratio (GVBWR)  $<0,8$  charakterisiert, wobei ein GVBWR  $<0,6$  als ein sog. high-risk SFS-Transplantat bezeichnet wird, welches

ein besonders hohes Risiko für ein postoperatives Leberversagen darstellt (Dahm et al. 2005, Soejima et al. 2006, Asencio et al. 2013).

Vor dem Hintergrund einer individuellen physikalischen Dichte der Leber ergibt sich eine Diskrepanz zwischen dem kalkulierten Lebervolumenwert und dem estimierten Lebergewicht, sodass eine Annahme von  $1\text{gr} = 1\text{ml}$  nicht möglich ist (Lemke et al. 2003). Bei der präoperativen Abschätzung der Transplantatvolumina bzw. der Transplantatgewichte wurde bei den vorliegenden Empfängern die von Zakareya empfohlene Umrechnungsformel  $[0,53 \times \text{CT-GV (ml)} + 120]$  angewendet (Zakareya et al. 2017). Entsprechend dieser Verrechnungsstrategie wurde für das Transplantat eine SFS-Situation durch einen intraoperativ erhobenen Graft-Weight-Body-Weight-Ratio (OP-GWBWR)  $<0,8$  charakterisiert, wobei ein OP-GWBWR  $<0,6$  als ein sog. high-risk SFS-Transplantat definiert wurde (Lee 2015, Kitajima et al. 2018).

Das auf der von Heinemann et al. (1999) vorgegebenen Formel basierte Remnant-Volumen-Body-Weight-Ratio (RVBWR) definierte bei den vorliegenden Spendern eine SFS-Situation der Restleberhälfte bei einem RVBWR  $<0,65$  oder einem  $<35\% \text{TLV}$  Grenzwert. Bei einem RVBWR-Grenzwert  $<0,6$  und bei einem Wert von  $<30\% \text{TLV}$  wurde eine high-risk SFS-Restleber definiert (Heinemann et al. 1999, Tucker und Heaton 2005, Yaprak et al. 2012, Radtke et al. 2015). Zu diesen beiden oben genannten etablierten Parametern wurde im vorliegenden Spenderkollektiv als Grenzwert für eine SFS-Situation das intraoperativ errechnete OP-RWBWR gemäß der von Zakareya et al. (2017) empfohlenen Umrechnungsformel  $[0,92 \times \text{CT-RV(ml)} + 51,48]$  angewendet.

## **2.5.2 Small-for-Size-Syndrom (SFSS)**

Das Small-for-Size-Syndrom (SFSS) stellt ein klinisches Syndrom dar und wird je nach Ausprägung der postoperativen Leberinsuffizienz unterteilt in:

Typ A: reversible Leberdysfunktion (PPF)

Typ B: irreversibles Leberversagen mit letalem Ausgang (PNF)

Ein SFSS liegt vor, wenn mindestens zwei der vier unten aufgeführten Krankheitssymptome auftreten: Enzephalopathie, Koagulopathie, ausgeprägte Aszitesbildung, progressive intrazelluläre Cholestase.



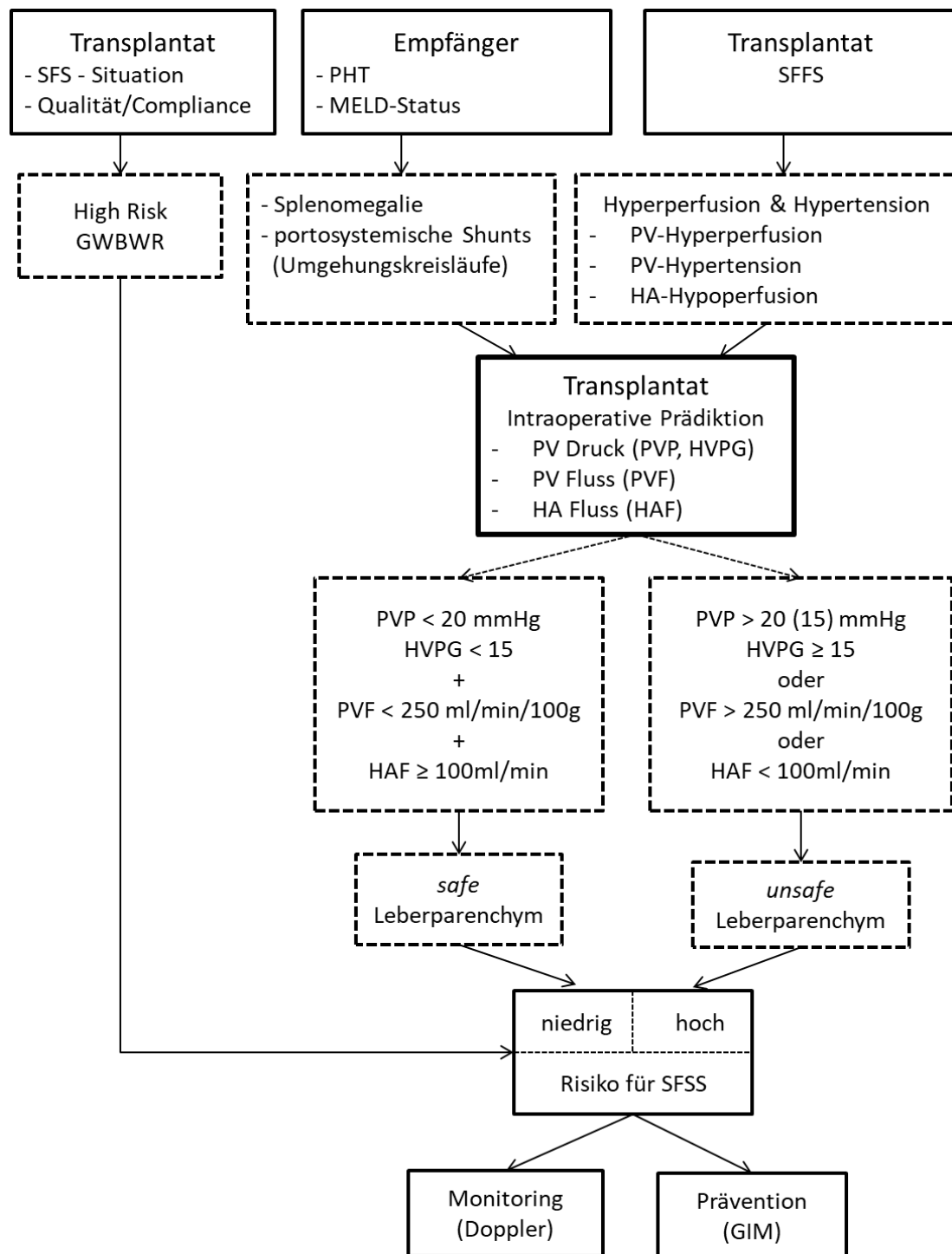
Bei den vorliegenden Transplantat-Spendern und -Empfängern wurde eine abgewendete Modifikation der SFSS-Definitionen des Universitätsklinikum Zürich und der University of Minnesota herangezogen (Dahm et al. 2005, Humar et al. 2009). Nach dieser modifizierten Definition liegt ein Typ A als primary poor (delayed) function (PPF) vor, wenn es in einem high-risk SFS-Transplantat (GVBWR/GWBWR  $<0,8$ ) oder analog in einer high-risk SFS-Restleber (RVBWR/RWBWR  $<0,6$  bzw.  $<30\%$  TLV/TLW) innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage einen Nachweis von zwei der folgenden vier Krankheitssymptome gibt: Gesamtbilirubin  $>5,8$  mg/dL ( $100\mu\text{mol/L}$ ), INR von  $>1,5$ , Enzephalopathie Grad III-IV, Aszites  $>2\text{L}$ , wobei andere Ursachen einschließlich septischer oder chirurgisch-technischer Ursachen [Leberarterienthrombose (HAT), Pfortaderthrombose (PVT), Lebervenen (HV)-Kongestion, Gallenleckage, mechanische Cholestase/Anastomosenstenose] dieser Symptome ausgeschlossen sind.

Typ B wird als primary nonfunction (PNF) in einem high-risk SFS-Transplantat (GVBWR/GWBWR  $<0,8\%$ ) oder analog in einer high-risk SFS-Restleber (RVBWR/RWBWR  $<0,6$  bzw.  $<30\%$  TLV/TLW) innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage definiert, bei einem Nachweis von zwei der folgenden vier Krankheitssymptome: Gesamtbilirubin  $>10$  mg/dL ( $170\mu\text{mol/L}$ ) mit einem gegebenenfalls kontinuierlichen Anstieg auch nach dem 7. POD (postoperativer Tag), INR von  $>2,0$ , Enzephalopathie Grad III-IV, Aszites  $>2\text{L}$ , wenn andere (wie oben aufgezeigt) septische und chirurgisch-technische Ursachen ausgeschlossen werden.

In Anbetracht der pathophysiologischen Hauptmechanismen für eine hepatozytäre Dysfunktion/Insuffizienz im Transplantat frühpostoperativ (0-7 POD), welche eine Dreifachkombination aus hepatozyterer Hyper(hypo-)regeneration, portaler Hyperperfusion und -Hypertension mit der Folge eines zell-schädlichen sinusoidalen Druckanstiegs umfasst (Ikegami et al. 2008a, Li et al. 2010), wurden Vorbeugungsmaßnahmen zur Vermeidung eines SFSS beim Empfänger bei folgenden Einzelnachweisen indiziert (Abbildung 13):

1. High-risk SFS-Situation (Transplantatvolumen)
2. Ausgeprägter portaler Hypertension (PHT) (Empfänger)
3. Small-for-Flow-Syndrom (SFFS) (Transplantat)

Neben den optimalen venösen Abflussbedingungen im Transplantat (HV outflow) standen zur Vermeidung einer portalen Hyperperfusion und Hypertension im Empfängertransplantat medikamentöse [Betablocker, Somatostatin, Flolan (E-Progesteron)] oder chirurgische Graft-Inflow-Modulationen (GIM) zur Verfügung, wobei die GIM auf eine maßgebliche Abschwächung des lienalen Blutkreislaufs (Arteria lienalis Ligatur/-embolisation, Splenektomie) oder auf eine partielle Umleitung des portalen Blutzufusses von der Pfortader in die Vena cava (temporärer portokavaler Shunt) abzielt (Troisi et al. 2005, Yagi et al. 2005, Sainz-Barriga et al. 2011).



**Abbildung 13:** Algorithmus zu Prädiktion und Prävention eines SFFS im Transplantat (Troisi et al. 2005, Sainz-Barriga et al. 2011).

SFS = Small-for-Size, SFFS = Small-for-Flow-Syndrom, SFSS = Small-for-Size-Syndrom, PV = Portalvene, GIM = Graft-Inflow-Modulation, Doppler = Sonographie, PVP = Pfortaderdruck, HVPG (PVP-CVP) = hepatic venous pressure gradient, CVP = central venous pressure, PVF = Pfortaderfluss, HAF = Leberarterienfluss, GWBWR = Graft-Weight-Body-Weight-Ratio, PHT = portale Hypertension, HA = Leberarterie

## **2.6 Statistik**

Mithilfe des Programms Statistica (Statsoft, Version 7) wurde die statistische Datenanalyse durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden analysiert, indem der Mittelwert (Mittel), die Standardabweichung (SD) und der Ausdehnungsbereich als Minimal- (Min) und Maximalwert (Max) berechnet und angegeben wurden. Der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test wurde als statistisches Auswertungsverfahren für die KH-/ICU-Verweildauer bei den Transplantat Spendern durchgeführt, um zu überprüfen, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben unterschiedlich waren. Des Weiteren wurde bei den Transplantatempfängern ein Kruskal-Wallis ANOVA sowie ein Median Test herangezogen, welche testeten, ob sich mehrere unabhängige Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenzen unterschieden. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um zu analysieren, ob sich zwei qualitative Merkmale hinsichtlich der beobachteten Häufigkeit ihrer Merkmalsausprägung unterschieden. Alle drei Verfahren stellen ebenfalls nicht parametrische Tests dar. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf  $p < 0,05$  festgesetzt.

## **3 Ergebnisse**

Im Zeitraum von 2007-2017 wurden am UKT  $n=52$  Leberlebendspenden, davon  $n=15$  mit Verwendung der linken Leberhälfte durchgeführt. Der in dieser Arbeit herangezogene Beobachtungszeitraum nach den Spender- und Empfängeroperationen endete am 01.06.2018 und betrug im Gesamtdurchschnitt bei den Spendern  $5,29 \pm 3,1$  Jahre (0,46-9,69). Bei den Empfängern lag der durchschnittliche Beobachtungszeitraum unter Berücksichtigung der postoperativen Mortalität bei  $4,59 \pm 3,4$  Jahren (0,09-9,69). Die postoperative Morbidität und Mortalität bei den Spendern und den Empfängern erfasst alle früh- und spätpostoperativen Komplikationen - aufgetreten im Zeitraum  $\leq 90$  vs.  $>90$  Tagen nach stattgefunder Leberlebendspendetransplantation.

### **3.1 Spender**

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt bei den  $n=15$  Spendern lag bei  $8,46 \pm 2,27$  Tagen (5-14). Der durchschnittliche Aufenthalt in der Intensivstation betrug  $1,2 \pm 0,4$  Tage (1-2).

Im Vergleich der Subgruppen mit versus ohne postoperative Komplikationen ergab sich ein signifikanter Unterschied bei der Intensivstation (ICU)- Verweildauer ( $p=0.029$ , Mann-Whitney U Test:  $U=7.50$ ,  $Z=2.182$ ). Hingegen ergab sich im Vergleich der Krankenhaus (KH)-Verweildauer keine Signifikanz ( $p=0.114$ , Mann-Whitney U Test:  $U=7.50$ ,  $Z= -1.580$ ).

Alle Spender erhielten unmittelbar präoperativ (Evaluationsschritt 4, Tabelle 2) eine Leberbiopsie mit dem Nachweis eines gesunden Leberparenchyms. Es lag bei  $n=6$  Spendern histopathologisch keine Parenchymverfettung und bei  $n=9$  Spendern ein nicht nennenswerter Verfettungsnachweis (weniger als 5-15%) vor. Alle Spender wiesen präoperativ normwertige Laborwerte auf. Tabelle 5 gibt den Überblick der durchschnittlichen präoperativen Leberparameter an.

**Tabelle 5:** Präoperative Leberfunktionswerte bei Spendern.

Bili = Gesamtbilirubin, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, INR = International Normalized Ratio

Spender Präoperativ	Mittel $\bar{x}$	Min	Max	SD
<b>Bili gesamt</b> (ml/dl $\leq 1,1$ )	0,6	0,3	1	0,2
<b>GOT/AST</b> (U/l $\leq 35-50$ )	22,7	7	39	7,5
<b>GGT</b> (U/l $\leq 40-60$ )	24,4	7	87	19,9
<b>INR</b> ( $\leq 1$ )	0,9	0,8	1	0,06

### 3.1.1 Restlebervolumen

Bei dem präoperativ errechneten (estimierten) RVBWR im Durchschnitt  $1,41 \pm 0,16$  (1,16-1,86) und RWBWR im Durchschnitt  $1,37 \pm 0,15$  (1,14-1,80) sowie intraoperativ durch eine Rückkalkulation (Zakareya-Formel) estimierten OP-RWBWR im Durchschnitt  $1,32 \pm 0,17$  (1,11-1,81), wies die Restleber bei keinem der Spender eine SFS-Situation auf (Tabelle 6).

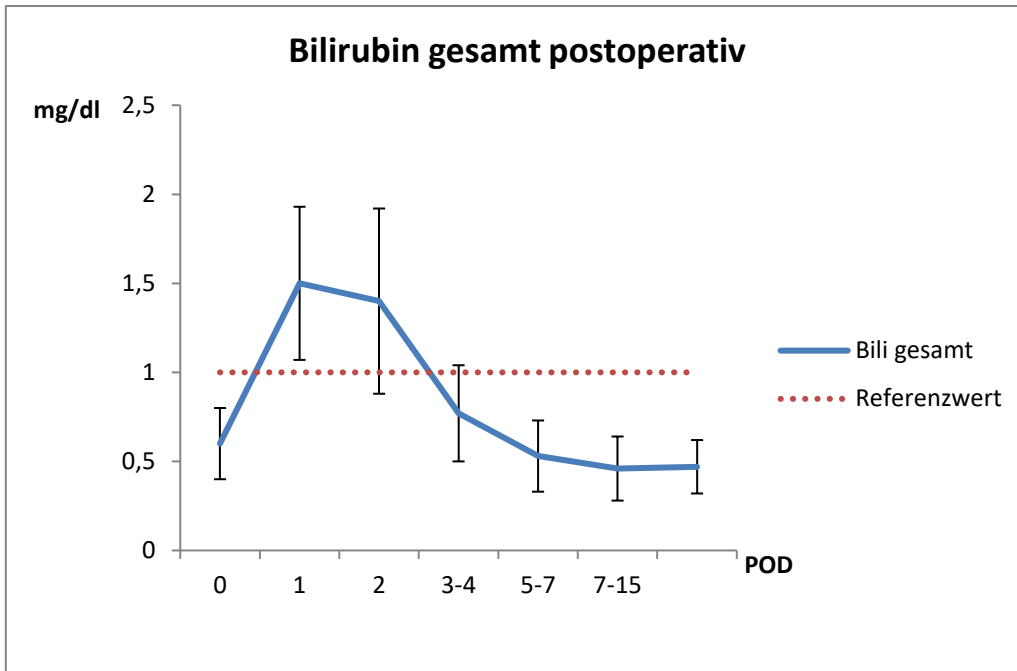
**Tabelle 6:** Restlebergröße bei Spendern.

Die OP-R-Gewicht und OP-RWBWR Estimationen gemäß der Formel von Zakareya basiert (rückberechnet) auf dem jeweils ermittelten OP-Transplantat-Gewicht. OP = Operation, R = Restleber, RWBWR = Remnant-Weight-Body-Weight-Ratio, RVBWR = Remnant-Volumen-Body-Weight-Ratio, Estimation = Kalkulation, TLV = Gesamtlebervolumen, TLW = Gesamtlebergewicht, - = keine Daten, Vol = Volumen, präop = präoperativ, S = Spender, E = Empfänger

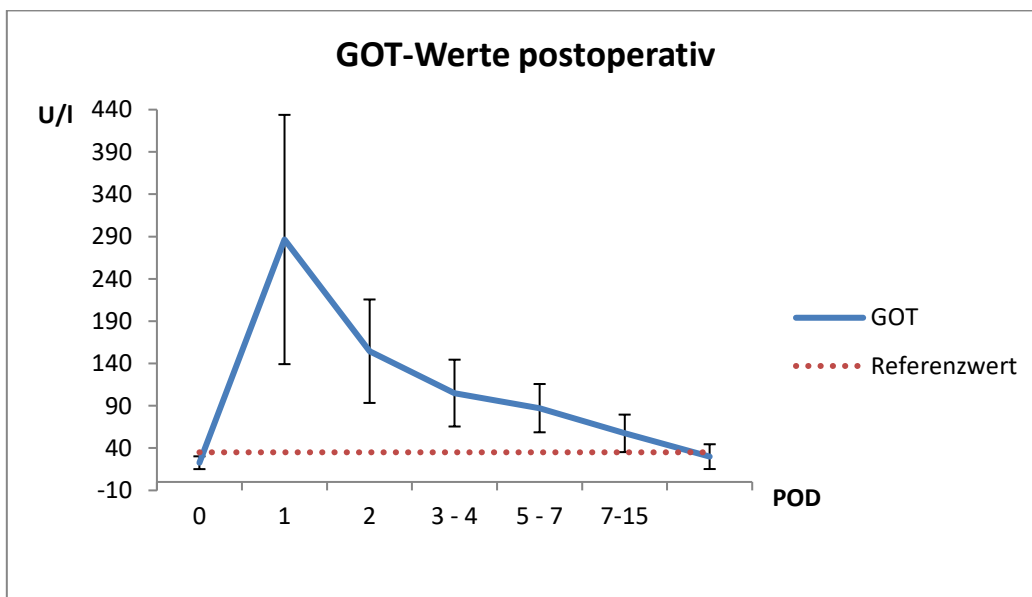
S/E	Präop R-Vol. ml [%TLV]	Präop RVBWR	Präop RWBWR	OP R-Gew. gr [%TLW]	OP RWBWR
BT/ZS	832 [69]	1,26	1,26	827 [73]	1,25
GT/KC	1119 [66]	1,32	1,27	1062 [70]	1,25
FR/FP	847 [63]	1,16	1,14	808 [67]	1,11
MW/KS	778 [68]	1,36	1,35	701 [65]	1,23
SM/SM	1075 [68]	1,51	1,46	1010 [71]	1,42
LK/LK	840 [64]	1,31	1,29	878 [73]	1,37
KG/KB	1233 [60]	1,37	1,32	1024 [65]	1,14
BD/BB	1133 [73]	1,33	1,29	1149 [80]	1,35
LG/LM	1236 [77]	1,45	1,4	1140 [76]	1,34
MD/FS	1095 [66]	1,46	1,41	1047 [71]	1,4
LR/LR	1088 [72]	1,36	1,32	1073 [77]	1,34
FJ/SL	1014 [69]	1,56	1,51	894 [67]	1,38
EB/N-EH	956 [71]	1,45	1,41	760 [60]	1,15
MD/MJ	1080 [71]	1,86	1,8	1051 [75]	1,81
DZ/DA	-	-	-	-	-
Mittel ± SD (Min-Max)	1023,23±144,34 (778-1236) [68,4±4,3 (60-77)]	1,41±0,16 (1,16-1,86)	1,37±0,15 (1,14-1,80)	958,86±139,56 (701-1149) [70,7±5,3 (60-80)]	1,32±0,17 (1,11-1,81)

### 3.1.2 Restleberfunktion

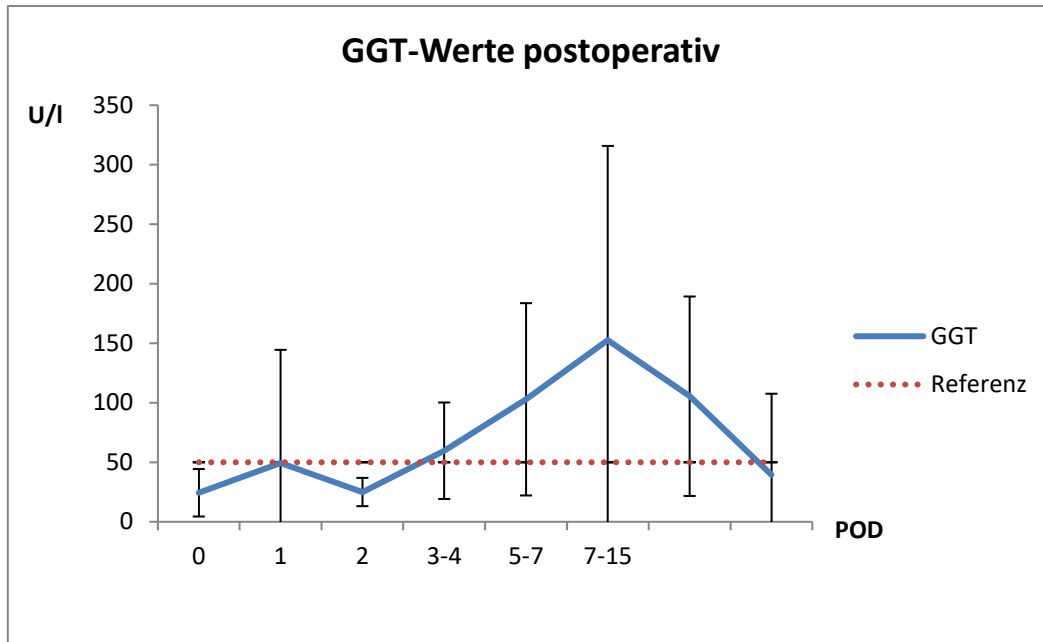
Die postoperativ erhobenen Leberfunktionswerte Gesamtbilirubin, GOT, GGT und INR werden in der Abbildung 14-17 dargestellt. Während Gesamtbilirubin, GOT und INR einen kontinuierlichen Wertabfall nach dem zweiten postoperativen Tag aufwiesen, verzeichnete GGT nach einem initialen Wertabfall einen kontinuierlichen Wiederanstieg nach dem dritten bis vierten POD und einen Peak zwischen dem siebten und 15. POD bis zur Normalisierung nach stationärer Entlassung.



**Abbildung 14:** Bilirubin-gesamt-Leberfunktionswerte postoperativ bei Spendern.  
 Bili = Bilirubin gesamt, POD = postoperativer Tag, mg = Milligramm, dl = Deziliter

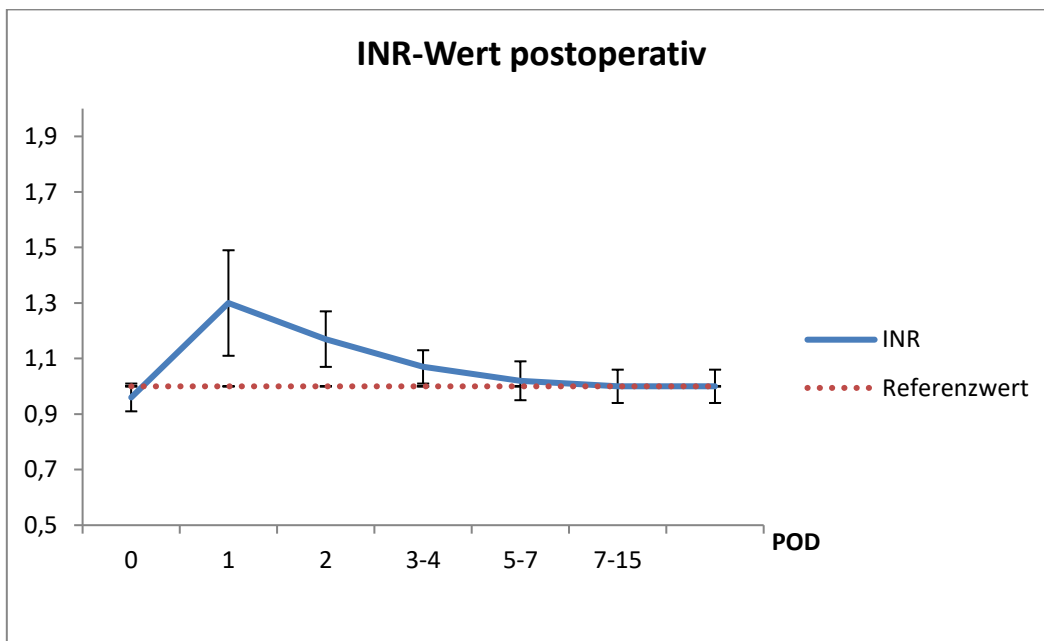


**Abbildung 15:** GOT-Leberfunktionswerte postoperativ bei Spendern.  
 GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase , POD = postoperativer Tag, U = Unit , l= Liter



**Abbildung 16:** GGT-Leberfunktionswerte postoperativ bei Spendern.

GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, POD = postoperativer Tag, U = Unit , l= Liter



**Abbildung 17:** INR-Wert postoperativ bei Spendern.

INR = International Normalized Ratio, POD = postoperativer Tag

Die nahezu normalisierten durchschnittlichen Leberfunktionswerte zum Zeitpunkt der Entlassung finden sich in der Tabelle 7.



**Tabelle 7:** Postoperative Leberfunktionswerte bei der KH- Entlassung von Spendern.

Bili = Gesamtbilirubin, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase , GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase , INR = International Normalized Ratio

<b>Leberfunktionswerte Entlassungszeitpunkt</b>	<b>Mittel <math>\bar{x}</math></b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>SD</b>
<b>Bili gesamt</b> ( $\leq 1,1$ ml/dl)	0,47	0,2	1,0	0,18
<b>GOT/AST</b> ( $\leq 35-50$ U/l)	57,4	28	93	22,2
<b>GGT</b> ( $\leq 40-60$ U/l)	152,6	20	659	160,7
<b>INR</b> ( $\leq 1$ )	1,0	0,9	1,1	0,07

### **3.1.3 Small-for-Size-Syndrom (SFSS)**

Keiner der n=15 Spender verzeichnete unmittelbar postoperativ ein SFSS.

### **3.1.4 Postoperative Komplikationen**

Keiner der n=15 Spender verzeichnete spät-postoperativ (>90. POD) Komplikationen. Die früh-postoperative Komplikationsrate bei den insgesamt n=3 betroffenen Spendern lag bei 20%. In allen Fällen handelte es sich um Minor-(Dindo-Clavien I-II) Komplikationen (chirurgische Komplikationen n=2, nicht chirurgische Komplikationen n=1). Es gab in keinem Fall der n=15 Spender eine gravierende Spätkompli- kation bis zum Abschluss des Follow-ups am 01.06.2018. Des Weiteren gab es keine Spendermortalität (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Postoperative Komplikationen bei Spendern.

Dindo-Clavien = Klassifikation für postoperative Komplikationen. SFSS = Small-for-Size-Syndrom, Typ A = schwere reversible Leberdysfunktion, Typ B= letales Leberversagen, KH = Krankenhausaufenthalt in Tagen, ICU = Intensivstationsverweildauer in Tagen, POD = postoperativer Tag, Y = yes, N = no

Name	Komplikationen	Welche Komplikationen	Dindo-Clavien	Therapie	SFSS	KH/ICU Tage	Follow Up Jahre
BT	N	-	-	-	-	10/1	0,05
GT	N	-	-	-	-	7/2	0,04
FR	N	-	-	-	-	7/1	0,81
MW	Y	Wundserom	I	Offene Wundbehandlung	-	14/1	1
SM	Y	Harnverhalt <b>Spätfolgen:</b> Cholestase im Seg 5, isolierte GGT↑ asymptomatisch	II	temporär Blasenkatheter  Beobachtung	-	11/2	3,14
LK	N	-	-	-	-	5/1	1,03
KG	N	-	-	-	-	7/1	3,08
BD	N	<b>Spätfolgen:</b> Narbenschmerzen reversibel	-	Beobachtung	-	7/1	0,52
LG	N	-	-	-	-	9/1	6,19
MD	N	-	-	-	-	10/1	6,52
LR	N	-	-	-	-	7/1	0,87
FJ	N	-	-	-	-	10/1	3,03
EB	N	-	-	-	-	6/1	3,05
MD	N	-	-	-	-	10/1	2,96
DZ	Y	subkutaner Wundabszess	I	Offene Wundbehandlung, Antibiose	-	7/2	3,01

## 3.2 Empfänger

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt (KH) bei den n=15 Empfängern lag im Mittel bei 35±12,6 Tagen (17-54). Die durchschnittliche ICU-Verweildauer betrug im Mittel 15±13,6 Tage (2-43). In zwei Fällen kam es aufgrund von Reoperationen zu wiederholten ICU-Aufenthalten, sodass hierbei eine kumulative ICU-Verweildauer angegeben wurde. Im Subgruppenvergleich fiel die KH-Verweildauer bei Patienten kumulativ mit versus keine postoperative Komplikationen statistisch signifikant unterschiedlich aus ( $p=0.04$ , Chi-Square-Test:  $\chi^2=6.67$  df=2).

Im Dreigruppenvergleich der KH-Verweildauer major vs. minor vs. keine postoperative Komplikationen lag ausschließlich eine hohe statistische Signifikanz zwischen major im Vergleich zu keine vor ( $p=0.02$ , nonparametrischer Kruskal-Wallis-und-Median-Test). Hingegen waren im Vergleich keine versus minor ( $p=0.881$ , nonparametrischer Kruskal-Wallis-und-Median-Test) sowie minor versus major ( $p=0.438$ , nonparametrischer Kruskal-Wallis-und-Median-Test) jeweils nicht statistisch signifikant.

Im Subgruppenvergleich kumulativ mit vs. keine postoperative Komplikationen ergaben sich bei der ICU-Verweildauer statistisch keine Signifikanz ( $p=0.12$ , Chi-Square-Test:  $\chi^2=4.29$ , df=2).

### 3.2.1 Transplantat Volumen

Die Transplantatgröße umfasst Volumen und Gewicht mit den entsprechenden Umrechnungsparametern gemäß der Formel von Zakareya wie in Tabelle 9 dargestellt.

Die präoperativ errechneten (estimierten) Transplantat-Volumina  $\bar{x}=450\pm66,4\text{ml}$  (366-583) und Transplantat-Gewichte  $\bar{x}=362,28\pm36,1\text{gr}$  (314-429) im Vergleich zu intraoperativ ermittelten (gewogenen) Transplantat-Gewicht  $\bar{x}=396,28\pm74,4\text{gr}$  (291-558) sowie ihre entsprechenden Umrechnungsparameter (Ratios): GVBWR  $\bar{x}=0,76\pm1,13$  (0,62-1,08), GWBWR  $\bar{x}=0,60\pm0,08$  (0,5-0,79) und OP-GWBWR  $\bar{x}=0,65\pm0,12$  (0,48-0,85) werden in der Tabelle 9 im Detail dargestellt.

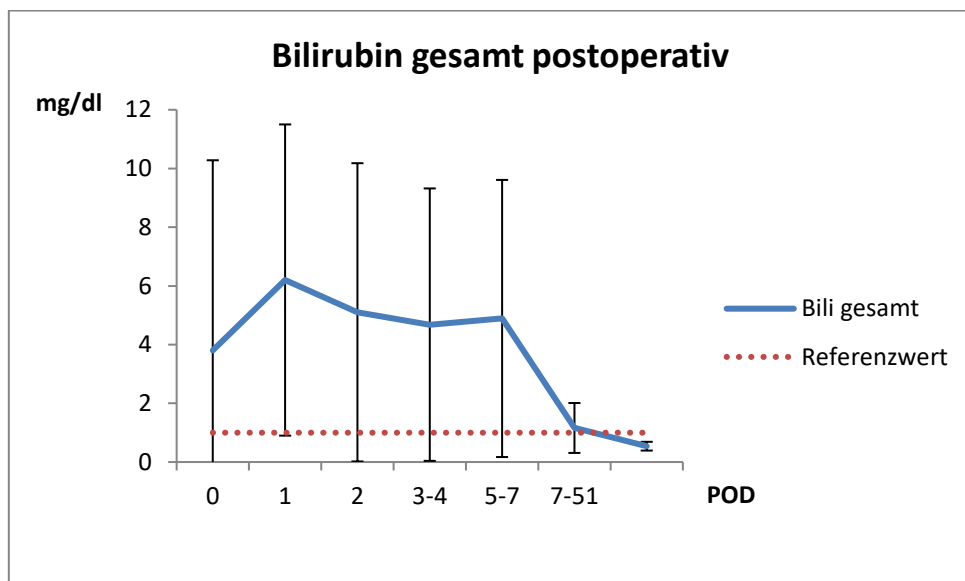
**Tabelle 9:** Transplantatgröße bei Empfängern.

OP = Operation, T = Transplantat, Vol = Volumen, TLV = Gesamtlebervolumen, TLW = Gesamtlebergewicht, GVBWR = Graft-Volumen-Body-Weight-Ratio, GWBWR = Graft-Weight-Body-Weight-Ratio, Estimation = Kalkulation, Ermittelt = gewogen, präop = präoperativ, S = Spender, E = Empfänger

S/E	Präop T-Vol ml [%TLV]	Präop GVBWR	Präop T-Gewicht gr [%TLW]	Präop GWBWR	OP T-Gewicht gr [%TLW]	OP GWBWR
BT/ZS	381 [31]	0,66	322 [28]	0,56	312 [27]	0,54
GT/KC	583 [34]	0,79	429 [28]	0,58	448 [30]	0,61
FR/FP	493 [37]	0,79	381 [31]	0,61	404 [33]	0,65
MW/KS	366 [32]	0,71	314 [29]	0,61	380 [35]	0,74
SM/SM	500 [32]	0,71	385 [27]	0,55	415 [29]	0,59
LK/LK	479 [36]	0,95	374 [31]	0,74	320 [27]	0,64
KG/KB	421 [30]	0,77	396 [25]	0,59	558 [35]	0,83
BD/BB	426 [27]	0,83	346 [24]	0,67	291 [20]	0,57
LG/LM	369 [23]	0,70	316 [21]	0,60	365 [24]	0,70
MD/FS	572 [34]	1,07	423 [24]	0,79	435 [29]	0,82
LR/LR	417 [28]	0,62	341 [24]	0,50	320 [23]	0,47
FJ/SL	453 [31]	0,65	360 [27]	0,5	450 [33]	0,63
EB/N-EH	394 [29]	0,66	329 [26]	0,55	500 [40]	0,84
MD/MJ	446 [29]	0,62	356 [27]	0,50	350 [25]	0,49
DZ/DA	-	-	-	-	-	-
Mittel ± SD (Min-Max)	450±66,4 (366-583) [30,9±3,6 (23-37)]	0,76±1,13 (0,62-1,08)	362,28±36,1 (314-429) [26,6±2,7 (21-31)]	0,602±0,08 (0,5-0,79)	396,28±74,4 (291-558) [29,3±5,3 (20-40)]	0,65±0,12 (0,48-0,85)

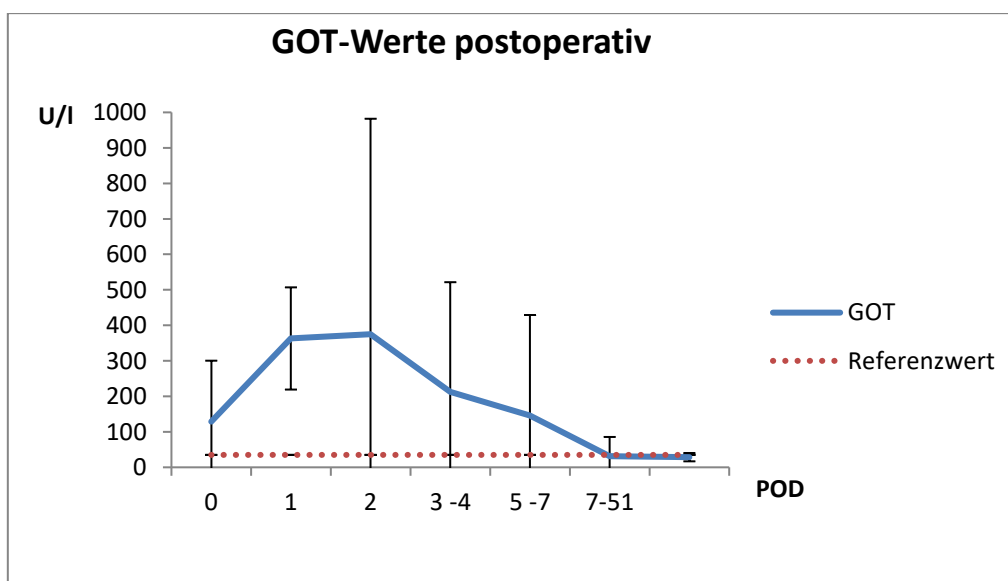
### 3.2.2 Transplantat Funktion

Unter Berücksichtigung der durch die Grunderkrankung bedingt pathologisch entgleisten Leberfunktionswerte beim Empfänger, wurden die postoperativ erhobenen Leber-Transplantatfunktionswerte Gesamtbilirubin, GOT, GGT und INR in der Tabelle 10 dargestellt. Die Trendentwicklung der oben aufgeführten Leberfunktionswerte im Einzelnen ist zusätzlich in den Abbildungen 18-21 ersichtlich. Es zeichnete sich ein zweiter GGT-Peak nach dem dritten bis vierten POD ab, welcher sich im weiteren postoperativen Verlauf allmählich zurückbildete.



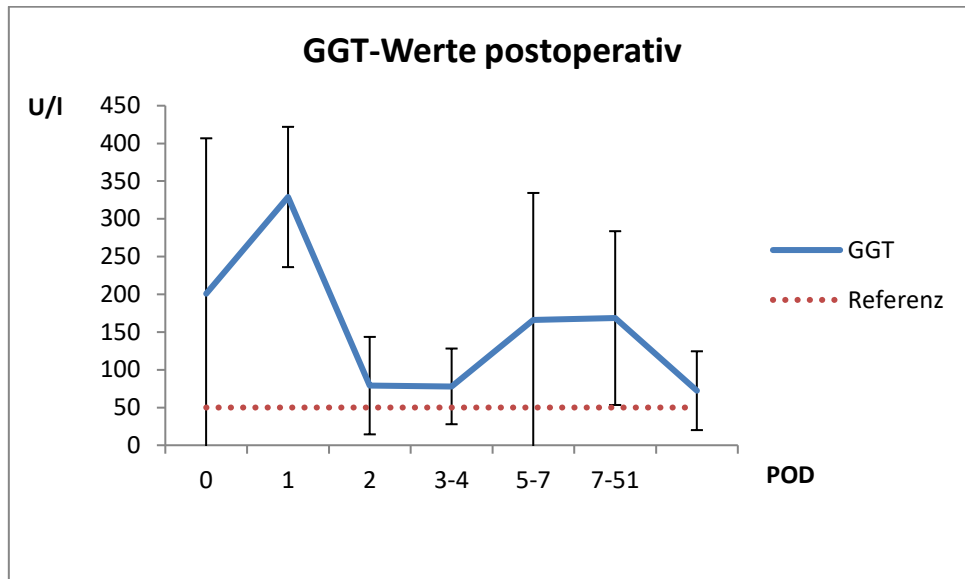
**Abbildung 18:** Bilirubin-gesamt-Leberfunktionswerte postoperativ bei Empfängern.

Bili = Bilirubin gesamt, POD = postoperativer Tag, mg = Milligramm, dl = Deziliter



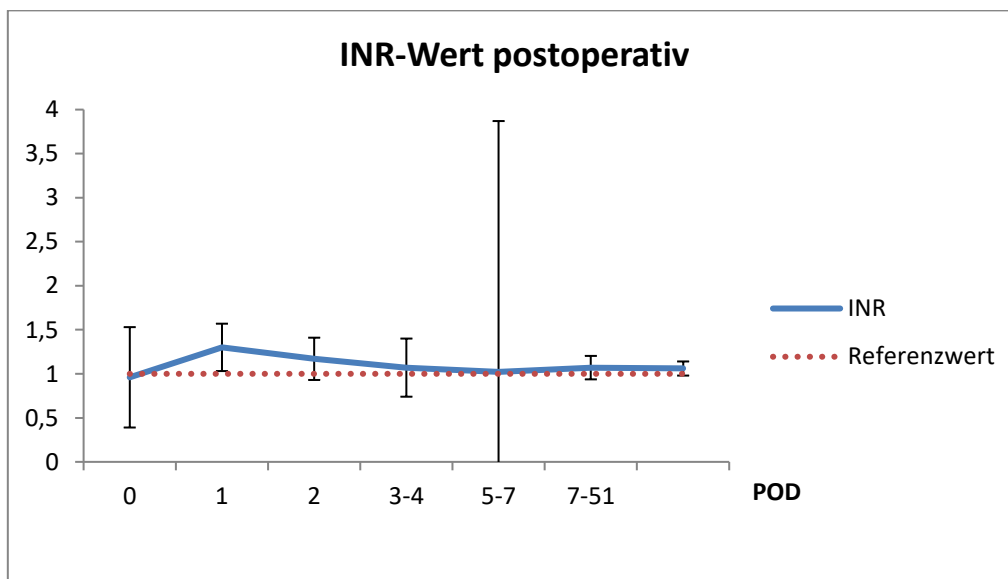
**Abbildung 19:** GOT-Leberfunktionswerte postoperativ bei Empfängern.

GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, POD = postoperativer Tag, U = Unit , l= Liter



**Abbildung 20:** GGT-Leberfunktionswerte postoperativ bei Empfängern.

GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, POD = postoperativer Tag, U = Unit, l= Liter



**Abbildung 21:** INR-Wert postoperativ bei Empfängern.

INR = International Normalized Ratio, POD = postoperativer Tag

Die durchschnittlichen Leberfunktionswerte der Transplantate zum Zeitpunkt der Entlassung finden sich in der Tabelle 10.

**Tabelle 10:** Leberfunktionswerte bei der KH-Entlassung von Empfängern.

Bili = Gesamtbilirubin, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase, INR = International Normalized Ratio, S = Spender, E = Empfänger

S/E n=12/15	Bili gesamt ≤1,1mg/dl	GOT/AST ≤35-50u/l	GGT ≤40-60 u/l	INR ≤1
BT/ZS	1,9	30	247	1,0
GT/KC	1,6	67	295	1,0
FR/FP	0,5	46	55	1,1
MW/KS	0,4	16	438	1,0
LK/LK	0,6	31	105	1,4
KG/KB	0,9	17	59	1,0
LG/LM	3,2	34	145	1,0
MD/FS	0,3	14	167	0,8
FJ/SL	0,5	32	166	1,1
EB/N-EH	1,0	26	22	1,2
MD/MJ	0,7	21	109	1,2
DZ/DA	1,3	44	337	1,1
Mittel ± SD (Min-Max)	1,0±0,79 (0,3-3,2)	31,5±14,5 (14-67)	178,7±121,2 (22-438)	1,0±0,1 (0,8-1,4)

### 3.2.3 Spenderleberanatomie und Rekonstruktionen im Transplantat

#### 3.2.3.1 Leberarterie (HA) und Pfortader (PV)

Es lagen n=9 (60%) anatomische Normvarianten und n=6 (40%) Anomalien der Leberarterie (HA) der insgesamt 15 Transplantate vor.

Es waren n=2 Anomalien der linken (li) HA in Form einer jeweils der li Magenarterie entstammenden aberranten li HA (Michels II) bzw. akzessorischen li HA (Michels V) sowie n=2 high-risk HA-4 Varianten mit ihrem zentralen Abgang von der li HA, welche in einem Fall eine komplexe Rekonstruktion in Form eines sog. common ostium (li HA+HA-4) beim Empfänger erforderte, während im anderen Fall eine multiarterielle Rekonstruktion mit einer separaten Rekonstruktion der li HA und der HA-4 Arterie notwendig war. In keiner Spenderleber entsprang die HA-4 aus der rechten (re) HA. Bei den n=15 Empfängern gab es keine nachweisliche Komplikation der arteriellen Anastomose. Bei n=2 Vorfällen einer Leberarterienthrombose (HAT)

betrug die arterielle Komplikationsrate 13,3%. Es lagen n=11 (73%) anatomische Normvarianten und n=4 (27%) Anomalien in Form einer zentral-rechtseitigen Trifurkation der Portalvene (PV) vor. In keinem Fall war eine multi-portale Rekonstruktion erforderlich. Bei allen 15 Empfängern wurde keine portale Komplikation verzeichnet.



**Tabelle 11:** Vaskuläre Leberanatomie der Spender und vaskuläre Rekonstruktionen/Komplikationen bei Empfängern.

S = Spender, E = Empfänger, HA = Leberarterie, Reko = Rekonstruktion, PV = Portalvene, Kompl = Komplikationen, li = linke , re = rechte, N = no, E = , T = Transplantat

S/E	HA Anatomie (Michels)	HA-4 Ursprung	HA Reko E -> T	HA Kompl.	PV Anatomie (Nakamura)	PV Reko E -> T	PV Kompl.
BT/ZS	Normal (I)	Li HA	Re HA/Li HA	N	Normal (A)	PV Stamm/Li PV	N
GT/KC	Normal (I)	Li HA	HA Prop/Li HA	N	Normal (A)	PV Stamm/Li PV	N
FR/FP	Anomalie (V)	Li HA + HA-4 comm. ostium	HA Prop/Li HA+HA-4	N	Normal (A)	PV Stamm/Li PV	N
MW/KS	Normal (I)	Li HA	Re HA/Li HA	N	Normal (A)	PV Stamm/Li PV	N
SM/SM	Normal (I)	Li HA	Re HA/Li HA	HAT	Normal (A)	PV Stamm/Li PV	N
LK/LK	Anomalie (III)	Li HA	Re HA/HA Propria	N	Normal (A)	PV Stamm/Li PV	N
KG/KB	Normal (I)	Li HA	Li HA/Li HA	N	Normal (A)	Li PV/Li PV	N
BD/BB	Anomalie (II)	Li HA	HA Prop/Li aberrante HA	N	Anomalie (C)	PV Stamm/Li PV	N
LG/LM	Normal (I)	Li HA	Li HA/Li HA	N	Normal (A)	PV Stamm/Li PV	N
MD/FS	Anomalie (III)	Li HA	Li HA/Li HA	N	Normal (A)	Li PV/Li PV	N
LR/LR	Normal (I)	Li HA (zentral)	Li HA/Li HA Re HA/HA-4	HAT	Anomalie (B)	PV Stamm/Li PV	N
FJ/SL	Normal (I)	Li HA	Li HA/Li HA	N	Anomalie (B)	Li PV/Li PV	N
EB/N-EH	Anomalie (III)	Li HA	Li HA/Li HA	N	Anomalie (B)	PV Stamm/Li PV	N
MD/MJ	Anomalie (III)	Li HA	Li HA/Li HA	N	Normal (A)	Li PV/Li PV	N
DZ/DA	Normal (I)	Li HA	HA Prop/Li HA	N	Normal (A)	PV Stamm/Li PV	N

### 3.2.3.2 Gallengänge (GG) und intraoperative Cholangiographie

Es lagen n=12 (80%) anatomische Normvarianten und n=3 (20%) Anomalien des zentral-hilären Gallengangsystems in Form rechtseitiger Trifurkation vor. Es wurden n=9 (60%) anatomische Normvarianten (Ohkubo H) und n=6 (40%) Anomalien des links-hilären Gallengangsystems festgestellt. Bei n=2 Spenderlebern kam eine high-risk Variante mit einem zentral-hilären Ursprung des GG-4 Astes vom linken Hauptgallengang (Ohkubo K) vor (Abbildung 6). In diesen beiden Fällen erfolgte eine mono-ostiale duct-duct-(D-D) Rekonstruktion im Transplantat. Bei einem dieser Spender (FP) wurde zur Umsetzung der virtuell festgelegten Resektionslinie im zentral-hilären Fenster intraoperativ eine Cholangiographie durchgeführt (Tabelle 12).

Die intraoperative Cholangiographie bestätigte die in der MeVis 3D-Rekonstruktion visualisierten biliären Anatomieverhältnisse und ermöglichte eine exakte Markierung der trans-hilären Resektionslinie, um eine Verletzung des GG-1 in der Restleber zu vermeiden bei gleichzeitig für den Spender ungefährlicher Absetzung des linken Hauptgallenganges rechts-zentral der GG-4 Einmündung, sodass eine mono-ostiale D-D-Rekonstruktion im Transplantat durchführbar war.

Bei n=12/15 (80%) der Spender-Transplantat-Hepatektomien erfolgte die Gallengangsdurchtrennung im linken hilären Fenster (HF) nach der Parenchymassage. Bei allen n=3 Spendern ohne 3D-CASP lag eine sog. frühe parahiläre Verzweigung des DHC in der Leberpforte vor. Sie stellte eine anatomisch begünstigende Variante für die vorangezogene trans-hiläre Passage dar, die ohne Notwendigkeit einer intraoperativen Cholangiographie eine sichere Isolierung und Durchtrennung des linken Hauptgallenganges vor der Parenchymassage zuließ (Tabelle 12).

In n=11 Spenderlebern zeigte sich eine günstige links-zentrale Einmündung des GG-1 Astes im hilären Fenster, während bei n=4 Spenderlebern eine high-risk Variante (rechts-hilär n=2, mittig-hilär n=1, links-hilär n=1, Abbildung 6) der GG-1-Asteinmündung vorlag (Tabelle 12). Bei einem dieser Fälle wurde daher beim Vorliegen einer links-posterioren GG-1 Astmündungsvariante ein Links-Transplantat mit Einschluss des Lobus caudatus verwendet (Tabelle 12).

Die biliäre Rekonstruktion im Transplantat umfasste n=9 D-D-Anastomosen, während alle n=6 biliodigestive (B-D) Anastomosen nicht ausschließlich GG-anatomisch sondern in n=5 Fällen grunderkrankungsbedingt waren. Bei einem Transplantatempfänger wurde aufgrund eines sehr kurzen DHC-Stumpfes von einer D-D-Anastomose abgesehen.

In keinem der Transplantate war eine multi-ostiale GG-Rekonstruktion erforderlich.

**Tabelle 12:** Biliäre Anatomie der Spender und biliäre Rekonstruktionen/Komplikationen bei Empfängern.

GG = Gallengang, N = no, Y = yes, R = Rekonstruktion, Kompl = Komplikationen, GG-1 = Segment 1-Gallengang, seine zentrale Einmündung im hilärem Fenster, FU = Fissura umbilicalis, \* = Einschluss des Lobus caudatus im Transplantat, DHC = Ductus hepatocholedochus, D-D = duct to duct, B-D = biliodigestive, ANA = Anastomose, RSF = Resektionsfläche, Bif = Bifurkation, \*\*= no 3D-CASP, ZGG = Gallengang zentral, S-B = Smadja-Blumgart Klassifikation, Op-CH = Intraoperative Cholangiographie, LGG = linker Hauptgallengang, OHK = Ohkubo Klassifikation, GG-4 = Segment 4-Gallengang, seine Einmündung in den LGG, NAG = Nagino Leakage Typ, NOR = normal, ANO = Anomalie, High = DHC Verzeigung intrahilär (innerhalb der HP), Early = frühe DHC Verzeigung parahilär (außerhalb der HP), O = Zahl der Gallengangsostien im Transplant, R = biliäre Rekonstruktion im Transplantat, Passage = Reihenfolge: trans-hilär versus Parenchym, P = Parenchym, H = Hilus \*\*\* = LGG isoliert in der hilären Platte vor der Parenchym Passage

S/E	Op-CH	Spenderleber					Transplantat					
		ZGG (S-B)	LGG (OHK)	GG-1	GG-4	GG-Bif	Passage	O	R	ANA	Kompl. ANA	Kompl. RSF
BT/ZS	N	NOR (A)	H	rechts	LGG	high	P->H	1	D-D	DHC/LGG	N	N
GT/KC	N	NOR (A)	H	links	LGG	high	P->H	1	B-D	LGG	N	N
FR/FP	Y	NOR (A)	K	rechts	LGG/GG-4	high	P->H	1	D-D	DHC/LGG+GG-4 common ostium	N	N
MW/KS	N	NOR (A)	H	links	LGG	high	P->H	1	B-D	LGG	N	N
SM/SM	N	NOR (A)	H	links	LGG	high	P->H	1	B-D	LGG	N	NAG-A
LK/LK	N	NOR (A)	H	links	LGG	early	P->H	1	B-D	LGG	N	N
KG/KB	N	ANO (C1)	I	links	FU	high	P->H	1	D-D	DHC/LGG	N	N
BD/BB	N	NOR (A)	I	links	FU	high	P->H	1	D-D	DHC/LGG	N	N
LG/LM*	N	NOR (A)	I	Links high- risk	FU	early	P->H***	1	D-D	DHC/LGG	NAG-C	NAG-A
MD/FS	N	NOR (A)	H	mitte	LGG	high	P->H	1	D-D	DHC/LGG	N	N

LR/LR	N	ANO (C2)	I	links	FU	high	P->H	1	D-D	DHC/LGG	NAG-C	NAG-A
FJ/SL	N	ANO (B)	H	links	LGG	high	P->H	1	B-D	LGG	NAG-C	NAG-A
EB/N-EH	N	NOR (A)	H	links	LGG	early	H->P	1	B-D	LGG	N	N
MD/MJ	N	NOR (A)	K	links	LGG/GG-4	early	H->P	1	D-D	DHC/LGG+GG-4 common ostium	N	N
DZ/DA	N	NOR (A)	H	links	LGG	early	H->P	1	D-D	DHC/LGG	N	N

### 3.2.3.3 Lebervenen (HV)

\* = Berechnungen bezogen auf die faktisch präsenten Zahlen (Tabelle 13).

In 30% (n=5/15) der Spenderlebern lag eine akzessorische inferiore Lebervene (IHV) vor, welche bei der Volumenkalkulation als RHV/IHV-Komplex ein gemeinsames Drainage-Territorium aufwies.

Bezogen auf das totale Lebervolumen (TLV) ist die RHV in 100% (n=15/15) der Spenderlebern dominant. Im linken Transplantat war die LHV in 58% (n=7/12\*) dominant, während in 42% (n=5/12\*) der Fälle eine dominante MHV vorkam. Die rechte Restleber wies in 100% (n=15/15) der Fälle eine dominante RHV einschließlich eines dominanten RHV/IHV-Komplexes bei 30% (n=5/15) der Fälle auf. Eine detaillierte Darstellung der anatomisch-territorialen HV-Anatomie des vorliegenden Spenderguts ist in der Tabelle 13 dargestellt.

Das von der MHV drainierte Randzonengebiet (CV-Index) machte im Mittel  $47,08 \pm 10,1\%$  (33-65) des linken Transplantatvolumens aus. Das von der MHV drainierte Randzonengebiet (CV-Index) in der rechten Restleber machte im vorliegenden Spendergut im Mittel  $27,25 \pm 5,9\%$  (17-36) des Restlebervolumens aus.

Zu 93,3% (n=14/15) waren die Transplantate LHV+MHV haltig, während in einem Fall ein Transplantat ohne MHV verwendet wurde. Der Verzicht auf die MHV im Transplantat wurde in diesem Ausnahmefall durch eine 66%ige Dominanz der LHV und eine prognostizierte non-SFS-Situation (36%TLV, 0,958 GVBWR) beim Empfänger begründet. Der HV-Abfluss wurde hier durch eine E/S LHV/ICV Rekonstruktion erreicht.

In allen Fällen erfolgte der venöse Transplantat-Anschluss beim Empfänger in der sog. piggy-back Technik entweder in Form einer E/E- oder E/S-Rekonstruktion an die HV-Konfluenz des Empfängers entsprechend ohne/mit zusätzlicher Cavotomie (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Territoriale HV-Anatomie der Spender und HV-Rekonstruktion bei Empfängern.

HV = Lebervene, TLV = Gesamtlebervolumen, T = Transplantat, R = Restleber, LHV = linke Lebervene, RHV = rechte Lebervene, IHV = inferiore Lebervene, MHV = mittlere Lebervene, - = keine Daten, E/S = end zu side, E/E = end zu end, S = Spender, E = Empfänger, Reko = Rekonstruktion, CV = congestion volume; non-CV = non-congestive volume, HLV= Hemilebervolumen, CV-Index= %CV/HLV in T-oder R-Leber, Non-CV-Index = %Non-CV/HLV in T-oder R-Leber

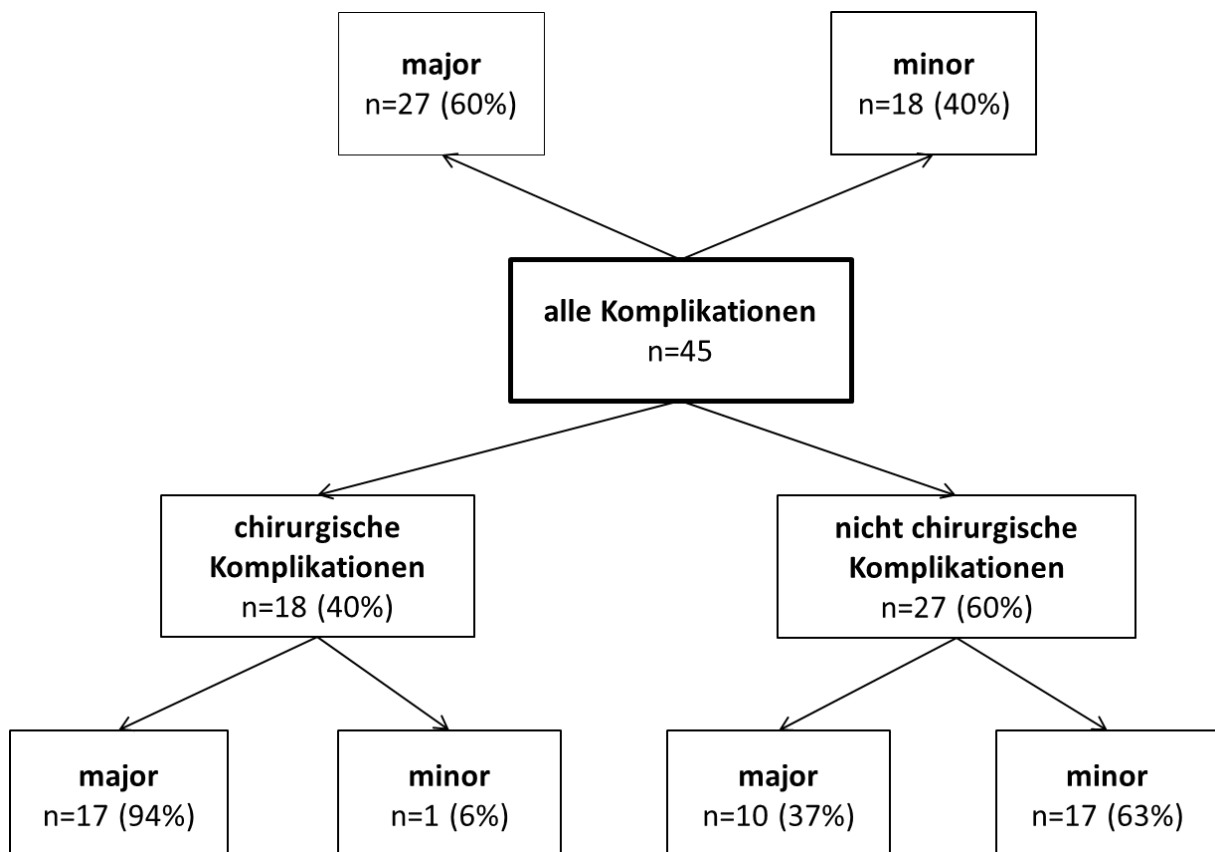
S/E	HV Dominanz in TLV/Typ (Radtke)		HV Dominanz in T/R [Non-CV-Index %]		MHV Drainage ml [CV-Index %]		Transplantat	
			T	R	T	R	Venen	Reko
BT/ZS	RHV/IHV	I B	LHV [53]	RHV/IHV [74]	179 [47]	212 [26]	MHV/LHV	E/E
GT/KC	RHV/IHV	I B	LHV [51]	RHV/IHV [73]	288 [49]	294 [27]	MHV/LHV	E/S
FR/FP	RHN	I A	LHV [58]	RHV [64]	209 [42]	310 [36]	MHV/LHV	E/E
MW/KS	RHV	I A	LHV [61]	RHV [64]	243 [38]	267 [36]	MHV/LHV	E/E
SM/SM	RHV	I A	-	-	-	-	MHV/LHV	E/S
LK/LK	RHV	I A	LHV [66]	RHV [69]	164 [34]	253 [31]	LHV	E/S
KG/KB	RHV	I A	MHV [48]	RHV [70]	272 [52]	362 [30]	MHV/LHV	E/E
BD/BB	RHV	I A	MHV [35]	RHV [83]	275 [65]	183 [17]	MHV/LHV	E/S
LG/LM	RHV/IHV	I B	LHV [67]	RHV [80]	123 [33]	248 [20]	MHV/LHV	E/S
MD/FS	RHV	I A	MHV [45]	RHV [68]	317 [55]	350 [32]	MHV/LHV	E/E
LR/LR	RHV/IHV	I B	MHV [46]	RHV/IHV [72]	224 [54]	284 [28]	MHV/LHV	E/S
FJ/SL	RHV	I A	LHV [64]	RHV [80]	162 [36]	195 [20]	MHV/LHV	E/S
EB/N-EH	RHV/IHV	I B	MHV [40]	RHV [76]	236 [60]	216 [24]	MHV/LHV	E/S
MD/MJ	RHV	I A	-	-	-	-	MHV/LHV	E/E
DZ/DA	RHV	I A	-	-	-	-	MHV/LHV	E/E
Mittel ± SD (Min-Max)			[52,8±10,04 (35-67)]	[72,7±5,9 (64-83)]	224,3±56,3 (123-317) [47,08±10,1 (33-65)]	264,5±55,6 (183-362) [27,25±5,9 (17-36)]		

### 3.2.1 Postoperative Komplikationen

Die kumulative frühpostoperative ( $\leq 90$ . POD) Komplikationsrate lag bei 87% ( $n=13/15$ ) (Tabelle 14). Es handelte sich um insgesamt 45 diverse Komplikationen, was im Durchschnitt drei Komplikationen pro Empfänger ergab.

Die Inzidenz von Minor-Komplikationen (Dindo-Clavien  $< III$ ) lag bei 40% ( $n=18/45$ ) während Major-Komplikationen (Dindo-Clavien  $\geq III$ ) 60% ( $n=27/45$ ) aller Komplikationen ausmachten (Abbildung 22). Bei 59,3% ( $n=16/27$ ) der Major-Komplikationen war eine operative Intervention erforderlich.

Chirurgische Komplikationen machten insgesamt 40% ( $n=18/45$ ) aller Komplikationen mit 94%igem Anteil an Major-Komplikationen ( $n=17/18$ ) aus, was einer kumulativ 53,3%igen Inzidenz der chirurgischen Major-Komplikationen entspricht. 60% aller Komplikationen bei den Empfängern waren nicht chirurgisch mit einer 63%igen ( $n=17/27$ ) Prädominanz von Minor-Komplikationen (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Überblick der postoperativen Komplikationen bei Empfängern.

major = große Komplikationen (Dindo-Clavien  $\geq III$ ), minor = kleine Komplikationen (Dindo-Clavien  $< III$ ), n = Anzahl



Die Inzidenz vaskulärer Komplikationen betrug 13,3% (n=2/15) (Tabelle 14). Es handelt sich in diesen beiden Fällen um eine Kombination aus einer Leberarterienthrombose (HAT) und einer biliären Komplikation. Bei einem dieser betroffenen Empfänger mit einer Minor-Gallenleckage (Nagino Typ A), therapiert mit einer CT-gesteuerten-Drainage, erfolgte am 21. POD eine misslungene operative Leberarterienthrombektomie mit HA-Anastomosenneuanlage, sodass schließlich bei ausgedehnter Transplantatnekrose und -versagen am 26. POD eine konsekutive ReLTx mit Fullsize-Organ aus postmortalen Spende erfolgreich war. Beim anderen betroffenen Empfänger wurde sequentiell eine Minor-Gallenleckage (Nagino Typ A) am 18. POD operativ durch eine Parenchymübernähung im Transplantat chirurgisch versorgt und anschließend eine Major-Gallenleckage (Nagino Typ C) infolge einer Insuffizienz der B-D-Anastomose gepaart mit einem HAT-bedingten Transplantatversagen am 30. POD mit einem Fullsize-Organ aus postmortalen Spende retransplantiert, welches mit einem letalen Ausgang des Empfängers einherging (36. POD). Eine HAT (mit begleitender Gallenleckage) hatte im vorliegenden Empfängerkollektiv eine 100%ige ReLTx-Rate mit einer 50%igen Letalität zur Folge.

Bei keinem der Empfänger traten spätpostoperativ (>90 Tag) vaskuläre einschließlich arterieller-, portaler-, venöser-Komplikationen auf. Die Inzidenz biliärer Komplikationen lag kumulativ bei 33,4% (n=5/15) umfassend 26,7% (n=4/15) frühpostoperative Leckagen einschließlich 20% (n=3/15) Anastomoseninsuffizienzen und 6,7% (n=1/15) spätpostoperative Anastomosenstenosen. In allen n=4/15 (26,7%) Fällen handelte es sich um eine Gallenleckage an der Leberresektionsfläche, wobei bei einem dieser Empfänger eine mit einer CT-gesteuerten-Drainage therapierte Minor-Gallenleckage (Nagino Typ A) vorlag. Dieser betroffene Patient wurde aufgrund einer begleitenden HAT schließlich am 21. POD erfolgreich retransplantiert. In den drei übrigen Fällen lag eine kombinierte Gallenleckage an der Resektionsfläche (Nagino Typ A) und eine Anastomoseninsuffizienz (Nagino Typ C) vor, welche in zwei dieser Empfänger zeitgleich operativ am 24. POD durch eine kombinierte chirurgische Übernähung der Resektionsfläche und der biliären Anastomose (jeweils eine D-D- und B-D-Rekonstruktion) therapiert wurde. Der dritte betroffene Empfänger hatte initial am 18. POD eine operative Parenchymübernähung im Transplantat zur Sanierung seiner Minor-Gallenleckage (Nagino Typ A), während eine Insuffizienz seiner B-D-

Anastomose schließlich mit einer aufgrund der begleitenden HAT erforderlichen ReLTx am 30. POD therapeutisch angegangen wurde (letaler Ausgang).

Bei den vorliegenden Empfängern gab es keine frühpostoperativen Stenosen der biliären Anastomosen.

Mit einer Gallengangs-D-D-Anastomosenstenose vier Monate nach LDLT, ohne vorausgegangene frühpostoperative Anastomosen-Komplikation, verzeichnete ein Empfänger (6,7%) eine chirurgische, spätpostoperative Komplikation (>90. POD), welche mit einer passagären endoskopischen Ballondilatation und Stenttherapie bis zum Abschluss des Follow-ups erfolgreich behoben wurde (Tabelle 14). Zudem verzeichneten zwei Empfänger (13,3%) spätpostoperativ im Verlauf ein progressives und therapieresistentes ITBL-Syndrom im Transplantat ohne Nachweis einer vaskulären Ursache, welches jeweils mit einem Rezidiv der Grunderkrankung einherging (PSC und primäre kryptogene Zirrhoseursache) und in solch einer Kombination zu einer Transplantatzirrhose mit Transplantatversagen führte. Diese beiden Patienten wurden schließlich retransplantiert. In einem Fall erfolgreich (21 Monate post LDLT), im anderen Fall mit einem letalen Ausgang nach frustriertem ReLTx-Versuch (7 Jahre post LDLT) (Tabelle 14). Unter Berücksichtigung aller drei betroffenen Fälle betrug die spätpostoperative Empfänger-Morbidität kumulativ 20%.

**Tabelle 14:** Postoperative Komplikationen bei Empfängern.

Dindo-Clavien = Klassifikation für postoperative Komplikationen, SFSS = Small-for-Size-Syndrom, Typ A = schwere reversible Leberdysfunktion, Typ B = letales Leberversagen, KH = Krankenhausaufenthalt in Tagen, ICU = Intensivstationsverweildauer in Tagen, HAT = Leberarterienthrombose, POD = postoperativer Tag, LDLT = Leberlebenspende, CCC = Cholangiokarzinom, CT = Computertomographie, ReLTx = Retransplantation, MOV = Multiorganversagen, PSC = primär sklerosierende Cholangitis, PV = Pfortader, AR = akute Rejektion, DAS = donor-spezifische Antikörper, Ak = Antikörper, HLA = human leukocyte antigen, ITBL = ischemic type biliary lesion, CAST = Abguss der Gallenwege durch Wandnekrosenmaterial, ERCP = endoskopisch retrograde Cholangiopankratikographie, HA = Leberarterie, PNF = primäre Non-Funktion, PVT = Pfortaderthrombose, TVT = tiefe Beinvenenthrombose, GG = Gallengang, HCC = hepatozelluläres Karzinom, Graft = Transplantat, lap = Laparotomie, DHC = ductus hepatocholeodochus, CMV = Cytomegali Virus, MHV = mittlere Lebervene, HU = high urgency, B-D = biliodigestive Rekonstruktion, PNF = primäre Non-Funktion, PTCd = perkutane transhepatische Cholangiographie, \* = summarischer ICU Aufenthaltstage bei mehrfachem postoperativen ICU- Aufenthalt, TC = Truncus coeliacus, SMA = Arteria mesenterica superior, SMV = Vena mesenterica superior

Name	Kompl. (0-90. POD)	Welche Komplikationen	Dindo-Clavien I-V°	Therapie	KH/ICU Tage	Follow up Jahre
ZS	Y	Lungenödem, Pneumonie	IV a	Beatmung, Antibiose	27/10	0,24
KC	Y	Wundinfekt	I	offene Wundbehandlung	21/2	0,83
		<b>Spätfolgen:</b> <u>9 Mo post LDLT</u> CCC stable disease (asymptomatisch) lymphogene Metastasierung retroperitoneal <u>30 Mo post LDLT</u> CCC progressive disease, refraktärer Aszites, progressive retroperitoneale Lymphadenopathie, Infiltration: TC,SMA,SMV, Cava-Ummauerung, (keine Graft- & Fernorganmetastasen)		Everolimus, Chemotherapie  Abdominozentesen <u>06.08.2020</u> Cava-Stent Implantation <u>Seit 12/2020</u> Wait and watch Strategie		
FP	N	-	0	-	17/2	0,75
KS	Y	Pneumothorax	I	Thoraxdrainage	36/13	1,32
		Niereninsuffizienz	I	Medikamentös		
SM	Y	Gallenleckage (Nagino A)	III b	CT- Drainage	45/4	3,22

		HAT	IV a	<u>21. POD ReLap</u> Thrombektomie (2 Tage ICU)	(8*)	
		Transplantatnekrose/-versagen, MOV	IV b	<u>26. POD</u> ReLTx (2T ICU)		
		<b>Spätfolgen:</b> PSC Rezidiv, Transplantatversagen	-	<u>Seit 12.2020</u> Re-ReLTx Listung		
LK	Y	Niereninsuffizienz	I	Medikamentös	32/6	1,36
		<b>Spätfolgen:</b> <u>14 Mo post LDLT</u> persistierende mixed AR Abstoßung bei DAS-HLAII-Ak (hoher Titer)	IV a	ICU, Medikamentös		
		<u>16 Mo PostLDLT (11.12.2015)</u> septisches MOV, Exitus	V	ICU, Dialyse, Medikamentös		
KB	N	-	0	-	18/4	5,22
		<b>Spätfolgen:</b> <u>4 Mo post LDLT</u> PSC Rezidiv (± ITBL) (Cholestase, septische Cholangitis, intrahep. Abszesse, CAST-Syndrom)	III b	Kontinuierlich ERCP, endoskopische Ballondilatation und Stent		
		<u>21 Mo post LDLT</u> Transplantatzirrhose/Versagen	IV a	<u>21 Mo post LDLT</u> ReLTx (postmortal)		
		Post ReLTx HAT	IV a	<u>9. POD ReLap</u> Thrombektomie, HA Reanastomose		
		post ReLTx Refraktärer Aszites, Splenomegalie, Hyperperfusionssyndrom	IV a	<u>7 Wo post ReLTx</u> Operative Splenektomie		
		<u>18 Mo post ReLTx</u> PSC Rezidiv (± ITBL) (Cholestase, septische Cholangitis, Abszesse, CAST-Syndrom)	III b	<u>Seit 18 Mo postReLTx</u> ERCP, endoskopische Ballondilatation und Stent		
		Post ReLTx Leberabszesse, rezidivierende Cholangiosepsis	IV a	<u>21 Mo post ReLTx</u> Leberresektion Seg 2-3 mit Abszessräumung, Hepatojejunostomie (GG 4)		
		<u>38 Mo post ReLTx</u> Mykotisches HA Aneurysma/Blutung Hämorrhagisches	IV b	<u>38 Mo post ReLTx</u> Angiographie HA Stent		

		MOV				
		<u>41 Mo post ReLTx</u> Transplantatzirrrose/-versagen, seit 2019 Hautmelanom stable disease	IV b -	<u>41 Mo post ReLTx</u> Re-ReLTx (postmortal) Seit 2019 Chemo-/Immuntherapie		
BB	Y	Pneumonie, Erguss	II	Antibiose	50/43	5,29
		Ventrikuläre Arrhythmie	III a	Defibrillation, Kardioversion		
		Zerebrale Einblutung	II	Gerinnungssubstitution		
		Hämatom parahepatisch	III b	6. POD ReLap (+ReLTx) Operative Hämatomausräumung (bei ReLTx)		
		PNF (SFSS)	VI b	6. POD ReLTx (postmortal)		
		PVT post ReLTx	IV a	1. POD post ReLTx ReLap Thrombektomie, PV Reanastomose		
		Harnwegsinfekt	I	Medikamentös		
		Pleuraerguss	I	Thoraxdrainage		
		Prolongiertes Entzugssyndrom/Enzephalopathie	III a	Tracheotomie Beatmungweaning		
		Niereninsuffizienz	IV a	Dialyse		
		GG- Anastomosenknick-Stenose post ReLTx	III b	9. POD post ReLTx ERCP, Ballondilatation und Stent		
		<b>Spätfolgen:</b> <u>33 Mo post ReLTx</u> ITBL (Cholestase, septische Cholangitis, intrahep. Abszesse, CAST-Syndrom)	III b	<u>33 Mo post ReLTx</u> ERCP, Ballondilatation und Stent		
<u>63 Mo post ReLTx</u> Pleurakrazinose (unklarer Primarius) Refraktärer Pleuraerguss Stabile Transplantatfunktion kein HCC Rezidiv	-	<u>63 Mo post ReLTx</u> Pleuradrainage				
LM	Y	Koagulopathie	II	Gerinnungssubstitution	54/41	6,55
		Nachblutung Hämatom perihepatisch	III b	7. POD ReLap Blutstillung, Hämatomausräumung		
		Refraktärer Aszites	III b	24. POD Re-Relap Milzarterienligatur		

		Kombinierte Gallenleckage (Resektionsfläche-Nagino A), GG Anastomose (Nagino C)	III b	<u>24. POD Re-Relap</u> Parenchymübernähung, GG-Anastomosen-Übernähung, DHC T- Drainage		
		Harninfekt	I	Antibiose		
		CMV Reinfekt	II	Antivirostatika		
		Pleuraerguss	III a	Thoraxdrainage		
		Ischämische Collitis, Uklus-Blutung	III a	endoskopisches Clipping		
		Akute Abstoßung	II	Medikamentöse Therapie		
FS	N	N	0	-	23/6	6,52
LR	Y	Koagulopathie	II	Substitution	36/36	0,10
		Refraktärer Aszites	II	Drainage		
		Pleuraerguss	III a	Drainage		
		Sepsis/MOV	IV b	ICU Antibiose, Dialyse, Langzeitbeatmung, <u>10. POD</u> Tracheotomie		
		Nachblutung (MHV-Ast)	III b	<u>2. POD ReLap</u> Blutstillung, Hämatomausräumung		
		Adhäsionsileus (prä-LDLT Adhäsionssitus)	III b	<u>18. POD ReLap</u> Operative Darmadhäsiolyse		
		Gallenleckage & Nekrose Rese- ktionsfläche (Nagino A)	III b	<u>18. POD ReLap</u> Nekrosendebiredemant, Leackageübernähung		
		Dünndarmperforation, Peritonitis, subphrenischer Abszess	IV a	<u>21. POD Re-ReLap</u> Jejunumübernähung, Abszessausräumung, Lavage/Drainage		
		Dünndarmperforation (Fußpunktanastomose)	IV a	<u>25. POD Re-Re-ReLap</u> Operative Fußpunktübernähung, Lavage/Drainage		
		<u>29 POD LDLT</u> HAT, Transplantatnekrose/-versagen, Gallenleckage/B-D- Insuffizienz (Nagino C) <u>36 POD LDLT</u> Exitus nach ReLTx	V	<u>30. POD ReLTx</u> HU postmortal		

		infolge septischem MOV				
SL	Y	Pleuraerguss	I	Medikamentös	51/27	7,81
		TVT(Oberschenkel beidseits)	II	Antikoagulation		
		kombinierte Gallenleckage (Resektionsfläche-Nagino A) + B-D Insuffizienz (Nagino C)	III b	14. POD ReLap Übernähung der Resektionsfläche und der B-D		
		<b>Spätfolgen:</b> <u>28 Mo post LDLT</u> Rezidiv + ITBL (Cholestase, septische Cholangitis, Abszesse, CAST-Syndrom, B-D Spätstenose mit rezidivierender Leckage)	III b	PTCD-Balldilatation und Stent, Antibiose		
<u>7 Jahre post LDLT</u> sek. Biliäre Transplantat Zirrhose (kryptogen) <u>94 Mo postLDLT (03.05.2018)</u> Exitus letalis infolge MOV nach ReLTx-Versuch	-	<u>29.04.2018</u> ReLTx postmortal inoperabel LTx Abbruch				
N-EH	Y	Pneumonie, Pleuraerguss	III a	Antibiose, Drainage	49/11 (*13)	6,98
		Cholangiosepsis (post PSC/Stent)	II	Antibiose		
		Subphrenisches Hämatom (Koagulopathie)	III b	28. POD Re Lap Hämatomausräumung(2 Tage ICU)		
		<b>Spätfolgen:</b> <u>3,5 Jahre post LDLT</u> PSC Rezidiv asymptomatisch (intrahep. Cholestase) 12/2020	-	Leberbiopsie (03.2017) histologische PSC Fibrose, Beobachtung, Ursofalk		
MJ	Y	Diffuse Nachblutung (Heparinanti-koagulation)	III b	7. POD ReLap Operative Blutstillung, Hämatomausräumung,	28/11	7,85
		<b>Spätfolgen:</b> Juvenile generalisierte Epilepsie bis 2014 reversibel	II	Heparinantagonisierung Antiepileptika		
DA	Y	posttoxische Niereninsuffizienz (reversibel)	I	Umstellung der Immunsuppression	39/8	9
		Diffuse Nachblutung (Heparinantikoagulation, Thrombozytopenie)	III b	5. POD ReLap Blutstillung, Hämatomausräumung		
		<b>Spätfolgen:</b> <u>4 Mo post LDLT</u> Gallengangs-Anastomosenstenose reversibel	III b	<u>4 Mo post LDLT</u> wiederholte ERCP endoskopische Ballondilatationen + Stent temporär		

### 3.2.1.1 Transplantat- und Empfängerüberleben

Die kumulative Transplantatverlustrate bis zum Abschluss des durchschnittlich 4,59±3,4 jährigen Follow-ups am 01.06.2018 lag bei 33,3% (n=5/15) mit einer Empfängermortalität von 20% (n=3/15). Das frühpostoperative (≤90. POD) Transplantatüberleben sowie das 1-Jahr-Transplantatüberleben lagen bei 87% (n=13/15), während das Überleben der Empfänger 93% (n = 14/15) ausmachte.

Bei zwei verlorenen Transplantaten und einem Empfängertodesfall handelte es sich ursächlich um jeweils ein SFSS (Typ B) in Form einer PNF sowie um eine letale HAT in Kombination mit schwerer biliärer Komplikation (Tabelle 15). Die spätpostoperative (> 90. POD) Transplantatverlustrate lag bei 20% (n=3/15) mit einer Empfängermortalität von 13,3% (n=2/15). Die kausale Ursache bei Transplantatsspätverlust lag in der Kombination eines progressiven ITBL und eines Krankheitsrezidivs mit der Folge eines terminalen Transplantatversagens mit letalem Ausgang für den Empfänger in zwei von insgesamt drei Fällen. Ein Patient wurde mit einer ReLTx aus postmortaler Spende 21 Monate post LDLT erfolgreich therapiert.

**Tabelle 15:** Transplantat -und Empfängerüberleben früh- und spätpostoperativ bis zum Ende des Follow-up (01.06.2018).

LDLT = Leberlebenspende, POD = postoperativer Tag, SFSS = Small-for-Size-Syndrom, PNF = primäre Non-Funktion, ReLTx = Retransplantation, HAT = Leberarterienthrombose, MOV = Multiorganversagen, CR = chronische Rejektion (therapieresistent), ITBL = ischemic type biliary lesion, PSC = primär sklerosierende Cholangitis

	Transplantatverlust	Empfänger Mortalität
Frühpost-LDLT (≤90. POD)	PNF (SFSS-Typ B) 6. POD ReLTx	lebt
	Nachblutung Gallenleckage Darmperforation HAT 30. POD ReLTx	36. POD Exitus (septisches MOV postReLTx)
Spätpost-LDLT (>90. POD)	CR + PSC-Rezidiv terminales Transplantatversagen keine ReLTx	16 Mo postLDLT Exitus (MOV bei Transplantatversagen)
	ITBL + PSC Rezidiv 21 Mo postLDLT -> ReLTx	lebt
	ITBL + Rezidiv (kryptogene Zirrhose) terminales Transplantatversagen keine ReLTx (inoperabel)	7 Jahre (94 Mo) postLDLT Exitus (MOV bei Transplantatversagen) nach frustriertem ReLTx Versuch



### 3.2.4 Small-for-Size-Syndrom (SFSS)

\* = Berechnung bezogen auf die faktisch präsenten Zahlen (Tabelle 16).

Die kalte Ischämiezeit (KIZ) lag im Mittel bei  $43,2 \pm 11,2$  Min (28-60), während die warme Ischämiezeit (WIZ) im Mittel  $28,93 \pm 7,14$  Min (16-41) betrug.

Die SFSS-Rate lag bei 20% ( $n=3/15$ ) davon zwei Fälle eines reversiblen Typ A (PPF) und in einem Fall eines irreversiblen Typ B (PNF). Es gab keine Empfängermortalität infolge eines SFSS bei einem Transplantatverlust von 6,7% ( $n=1/15$ ) (Tabelle 15).

Hintergrund für ein SFSS war bei allen drei betroffenen Empfängern das Vorliegen einer ausgeprägten portalen Hypertension (PHT), wobei in allen drei Fällen zusätzlich die Kombination aus SFS-Transplantat und/oder SFFS-Hämodynamik bestand (Tabelle 16).

Bei  $n=11/14^*$  (78,6%) Empfängern wurde ein SFS-Transplantat ( $OP-GWBWR < 0,8$ ) und bei  $n=5/14^*$  (35,7%) Empfänger wurde ein extrem kleines high-risk SFS-Transplantat ( $OP-GWBWR < 0,6$ ) verwendet.

Im Vergleich zwischen der präoperativ errechneten präop-GWBWR und intraoperativ ermittelten OP-GWBWR ergab sich eine durchschnittliche Differenz von  $0,09 \pm 0,08$  (0,01-0,29) was einen durchschnittlichen Kalkulationsfehler von  $12,59 \pm 9,8$  % (1,8-34,2%) ergab. In 35,7% ( $n=5/14^*$ ) handelte sich um eine präoperative Überkalkulation des GWBWR mit einer mittleren Differenz von  $0,06 \pm 0,04$  (0,01-0,11) und einem mittleren Kalkulationsfehler von  $8,27 \pm 5,8$  % (1,79-15,93), während 64,3% ( $n=9/14^*$ ) der Empfänger eine präoperative Unterkalkulation erfuhren mit einer mittleren Differenz von  $0,11 \pm 0,09$  (0,02-0,3) und einem mittleren Kalkulationsfehler von  $15 \pm 10,6$  % (2,7-34,2).

Bei den  $n = 5/14$  (35,7%) high-risk SFS-Transplantaten zeigte sich eine durchschnittliche Differenz zwischen der präoperativ errechneten präop-GWBWR und intraoperativ ermittelten OP-GWBWR von  $0,04 \pm 0,04$  (0,009-0,1), was einen durchschnittlichen Kalkulationsfehler von  $6,8 \pm 4,95$  % (1,79-15,93%) ergab. Weiterhin zeigte sich bei 80% ( $n = 4/5$ ) der high-risk SFS-Transplantate eine Überkalkulation des GWBWR  $0,04 \pm 0,04$  (0,009-0,1) mit einem durchschnittlichen Kalkulationsfehler von  $6,73 \pm 5,53$  % (1,79-15,93%), während in einem Einzelfall eine 7,1%ige Unterkalkulation des GWBWR vorkam. (Tabelle 16).

Bei zwei Empfängern ohne Vorliegen einer Zirrhose und ohne Nachweis einer portalen Hypertension (PHT) wurde eine Leberlebendspende aus onkologischer Indikation durchgeführt (Tabelle 1). In diesen beiden Fällen wurde jeweils ein high-risk SFS-Transplantat verwendet. Postoperativ blieb bei diesen beiden Transplantatempfängern ohne Notwendigkeit einer Präventivmaßnahme (GIM) ein SFSS und konsekutiv auch ein SFSS aus (Tabelle 16).

SFSS Prävention-Maßnahmen wurden bei insgesamt 80% (n=12/15) der Transplantatempfänger durchgeführt. Bei allen dieser Fälle wurde zur Erzielung eines suffizienten PV-Flow-Downstream & HA-Flow-Upstream das Prostazyklin-Analog Flolan® (Epoprostenol) wegen seiner thrombolytischen und selektiv-vasodilatatorischen Wirkung verwendet. Bei 40% (n=6/15) der Empfänger wurde zusätzlich eine erfolgreiche Graft-Inflow-Modulation (GIM) durchgeführt, mit Ausnahme eines Falles (SFSS Typ B) (Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Small-for-Size-Syndrom (SFSS) in Korrelation mit Transplantatgröße und Hämodynamik bei Empfängern.

GIM= Graft-Inflow-Modulation, PHT = portale Hypertension, SFSS = Small-for-Size-Syndrom, präop = präoperativ, SFS = Small-for-Size, GVBWR = Graft-Volume-Body-Weight-Ratio, GWBWR = Graft-Weight-Body-Weight-Ratio, TLW = Gesamtlebergewicht, TLV = Gesamtlebervolumen, Y = yes, N = no, PHT = portale Hypertension, PNF = primary Non-Funktion, AL-Ligatur = Arteria lienalis, HPC-Shunt = Hemi-Porto-Caval , PPF = primary poor function, PV Tailerung = Trompete Plastik, \* = Intraoperative (in situ) Modifikation der Unterkalkulation eines high-risk SFS GWBWR

Name	OP SFS – Transplantat	Präop GVBWR [%TLV]	Präop GWBWR [%TLW]	OP GWBWR [%TLW]	OP Hämodynamik	SFSS Typ A/B	SFSS Prävention
ZS	Y (high-risk)	0,66 [31]	0,56 [28]	0,54 [27]	Zirrhose (-) PHT (-) SFSS (-)	N	N
KC	Y	0,79 [34]	*0,58 [28]	0,61 [30]	Zirrhose (-) PHT (-) SFSS (-)	N	N
FP	Y	0,79 [37]	0,61 [31]	0,65 [33]	Zirrhose (+) PHT (+) SFSS (+)	N	Flolan
KS	Y	0,71 [32]	0,61 [29]	0,74 [35]	Zirrhose (+) PHT (+) SFSS (+)	A (PPF) (SFS + PHT + SFSS)	Flolan® Somatostatin GIM (AL-Ligatur)
SM	Y (high-risk)	0,71 [32]	0,55 [27]	0,59 [29]	Zirrhose (+) PHT (+) SFSS (-)	N	Flolan®
LK	Y	0,95 [36]	0,74 [31]	0,64 [27]	Zirrhose (+) PHT (+) SFSS (-)	N	Flolan® Somatostatin
KB	N	0,77 [30]	*0,59 [30]	0,83 [35]	Zirrhose (+) PHT (+) SFSS (+)	N	Flolan® GIM (AL-Ligatur HPC- Shunt)
BB	Y (high-risk)	0,83 [27]	0,67 [24]	0,57 [20]	Zirrhose (+) PHT (+) SFSS (+)	B (PNF) (SFS + PHT + SFSS)	Flolan® GIM (AL-Ligatur)

LM	Y	0,70 [23]	0,60 [21]	0,70 [24]	Zirrhose (+) PHT (+) SFFS (+)	N	Flolan®
FS	N	1,07 [34]	0,79 [24]	0,82 [29]	Zirrhose (+) PHT (+) SFFS (+)	N	Flolan®
LR	Y (high-risk)	0,62 [28]	0,50 [24]	0,47 [23]	Zirrhose (+) PHT (-) SFFS (+)	N	Flolan® GIM (PV Taillierung)
SL	Y	0,65 [31]	*0,51 [27]	0,63 [33]	Zirrhose (+) PHT (+) SFFS (-)	N	Flolan® GIM (PV Taillierung)
N-EH	N	0,66 [29]	*0,55 [26]	0,84 [40]	Zirrhose (+) PHT (+) SFFS (-)	A (PPF) (SFS+PHT)	Flolan® GIM (PV Taillierung)
MJ	Y (high-risk)	0,62 [29]	0,50 [27]	0,49 [25]	Zirrhose (+) PHT (+) SFFS (+)	N	Flolan®
DA	-	-	-	-	Zirrhose (+) PHT (+) SFFS (-)	N	N

## 4 Diskussion

Die Leberlebendspende stellt eine Weiterentwicklung der segmentalen Lebertransplantation zur Erweiterung des postmortalen Spenderpools vor dem Hintergrund einer erheblichen Organknappheit dar und ist heutzutage bei definierten Indikationen und kalkulierte Risiko in die klinischen Routine integriert (Berg et al. 2011, Lee 2015). Die Komplexität der LDLT erfordert den Einsatz dreidimensionaler Bildgebungsverfahren, um den Anforderungen einer optimalen Spender-/Empfängerselektion und einer präzisen Operationsnavigation zu genügen (Hiroshige et al. 2001, Radtke et al. 2010c, Kitajima et al. 2018). Der Einzug moderner Computertechnologie in die präoperativ zu treffende Auswahl der Spender-/Empfängerkonstellation sowie für die präzise Operationsplanung, stellt einen entscheidenden Fortschritt für den Operationserfolg und die Patientensicherheit dar (Asakuma et al. 2007, Radtke et al. 2010a). Im Vordergrund steht hier die Vermeidung schwerer Komplikationen einschließlich eines potentiell letalen Leberversagens (SFSS), insbesondere bei den Spendern (Radtke et al. 2008a, Park et al. 2016). In ihrer historischen Entwicklung hat sich die computerbasierte Operationsplanung (CASP) bei der LDLT einer dünn-schichtigen mehrphasigen Computertomographie der Leber bedient, wobei in einem All-in-One-CT eine Kontrastmitteldarstellung des intrahepatischen Gallengangs- sowie des Gefäßsystems dreidimensional abgebildet werden kann. Diese Darstellung bildet die Ausgangsbasis für eine umfangreiche Volumenkalkulation und Anatomieabbildung (liver mapping) für jeden individuellen Fall (Schroeder et al. 2007, Radtke et al. 2012a, Zakareya et al. 2017).

Die am UKT erstmalig angewendete CASP stellte einen weiteren Entwicklungsschritt der Computertechnologie dar, indem hochwertige dreidimensionale Bildrekonstruktionen einer individuellen Spenderleber aus einer Fusion des Leber-Angio-CTs und Cholangio-MRTs generiert werden und neben einer umfangreichen Risikoanalyse, basierend auf segmental-territorialer Lebervolumetrie durch hochwertige Interaktionsmöglichkeiten, eine optimale virtuelle OP-Navigation ermöglichen (Mangold et al. 2012).

Hauptziel dieser Arbeit ist eine Analyse der Wertigkeit einer neustens entwickelten CASP-Software (Hepavision<sup>®</sup>, Fraunhofer MeVis) in Bezug auf die Planung einer

LDLT anhand einer retrospektiven Datenaufarbeitung der am UKT im Zeitraum von 2007 bis 2017 durchgeführten Leberlebendspendetransplantationen.

Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht aus den folgenden zwei Endpunkten:

1. Die Vermeidung eines SFSS sowie chirurgischer (einschl. vaskulär-biliärer) Major-Komplikationen bei Spendern und Empfängern
2. Die Verzichtbarkeit einer intraoperativen Cholangiographie bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie

und dient der klinischen Software-Validierung, deren Maßstab folgende Aspekte einer Spender-/Empfängerselektion umfasst:

1. Die optimale Transplantat-/Restlebervolumetrie-Konstellation
2. Die essentiellen OP-Navigationsstützen: intrahepatische & intrahiläre Anatomie, MHV-Drainagevolumetrie

#### **4.1 Spender Ergebnisse**

Das oberste Prinzip bei der Leberlebendspende ist die Sicherheit des Spenders, um schwerwiegende postoperative Komplikationen sowie Langzeitschäden und vor allem ein letales Leberversagen aufgrund eines zu kleinen funktionellen Restlebervolumens beim Spender zu vermeiden (Soejima et al. 2012, Lee 2015). Keiner unserer Spender entwickelte postoperativ ein Leberversagen (SFSS), was einem optimalen Selektionsergebnis entspricht. Dieses wurde maßgeblich durch das Vermeiden einer SFS-Restleber-Situation bedingt.

Ungeachtet universalgeltender Richtlinien für die Erwachsenen-LDLT, lässt sich eine weltweit variable Selektionsstrategie beobachten, welche bei der Spenderevaluation zentrameigene Selektionskriterien für das Spenderalter und den Leberverfettungsgrad verwendet sowie bei der präoperativen Risikoanalyse patientenindividuelle Restlebervolumen- und CV-Index-Grenzwerte festlegt (Yonemura et al. 2005, Lee 2015, Park et al. 2016). So wurde am Essener Transplantationszentrum nach den Erfahrungen mit einer schweren postoperativen Leberinsuffizienz (SFSS Typ A) bei zwei von 71 Rechts-Transplantat-Spendern, die jeweils ein präoperativ kalkuliertes RVBWR  $<0,6$  hatten, ein cut off von RVBWR  $>0,6$  und  $>30\%$  TLV für eine Leberlebendspende festgelegt (Radtke et al. 2015).

Das komfortable Restlebervolumen mit einem prognostizierten RV/TLV von  $68,4 \pm 4,3\%$  und einem OP-RWBWR von  $1,32 \pm 0,2$  bei unseren Spendern spiegelte sich postoperativ mit einer guten Restleberfunktion wider. Im Literaturvergleich drückt sich diese frühpostoperativ durch niedrige Bilirubin- und INR-Höchstwerte (Peaks) sowie nahezu normalisierte Entlassungswerte aus (Iida et al. 2010, Taketomi et al. 2010, Shin et al. 2012, Ikegami et al. 2016). Ein bekanntermaßen später postoperativ zu erwartender Peakwert von GGT bzw. von AP (alkalische Phosphatase) wurde auch bei untersuchten Spendern beobachtet (Iida et al. 2010, Shin et al. 2012). Im indirekten Vergleich stellten Soejima et al. (2012) postoperativ bei insgesamt 200 Links-Transplantat-Spendern deutlich höhere Bilirubin- ( $1,5 \pm 0,4$  vs.  $2,4 \pm 1,4$ ) sowie GOT- ( $286,5 \pm 147$  vs.  $482 \pm 254$ ) Peaks fest. Shimada et al. (2002) berichteten signifikant niedrigere mittlere Bilirubin- ( $1,6$  vs.  $4,5$  mg/dl) und GOT- ( $238$  vs.  $470$  U/l) Höchstwerte unmittelbar postoperativ bei Links-Transplantat- vs. Rechts-Transplantat-Spendern. Hiermit im Einklang stehend zeichnete sich bei einer multizentrischen Datenanalyse von insgesamt  $n=5002$  Leberlebenspendern im Rechts- vs. Links-Transplantat Vergleich der Leberfunktionsparameter-Peaks für Bilirubin ( $2,9 \pm 1,7$  vs.  $1,8 \pm 1,0$ ) und GOT ( $207 \pm 149$  vs.  $204 \pm 156$ ) eine deutliche statistische Signifikanz ab (Rössler et al. 2016). Auch bei Radtke et al. (2013) spiegelte sich das komfortabel große Restlebervolumen bei Links-Transplantat-Spendern unmittelbar postoperativ mit signifikant niedrigeren Bilirubin- ( $2,6 \pm 2,1$  vs.  $4,2 \pm 3,4$  mg/dl) und INR- ( $1,4 \pm 0,3$  vs.  $1,7 \pm 0,7$  U/l) Peaks im Vergleich mit dem zumeist grenzwertig kleinen Restlebervolumen der Rechts-Transplantat-Spender wider.

Insbesondere war im Tübinger Kollektiv bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie das Ausbleiben einer durch den Einschluss der MHV in das Transplantat bedingten venösen Kongestion in der marginalen Zone der Restleber Ausdruck eines adäquaten MHV-Managements. Dies wurde an einem im Durchschnitt klein ausgefallenen CV-Index ( $27 \pm 6\%RV$ ) sowie an erfreulich niedrigen Transaminasen-Höchstwerten (GOT-Peak) unmittelbar postoperativ ermessend (Iida et al. 2010, Shin et al. 2012, Ikegami et al. 2016). Yonemura et al. (2005) zeigten bei  $n=17$  MHV-haltigen Links-Transplantat-Spendern eine direkte Korrelation zwischen dem präoperativ mittels einer 3D-CT kalkulierten CV-Index (MHV-5+8 Drainage) und der frühpostoperativen Restleberfunktion, indem ein signifikant höherer Bilirubin- und

GOT-Peak am 1-3. POD bei einem CV-Index  $>20\%$  RV vs.  $\leq 20\%$  RV festgestellt werden konnte.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen fanden Fukuhara et al. (2009) bei  $n=52$  MHV-haltigen Links-Transplantat-Spendern eine umgekehrte Korrelation zwischen dem präoperativ mittels einer 3D-CT kalkulierten CV-Index (MHV-5+8 Drainage) und der Restleberregeneration am 7. POD, was durch eine signifikant höhere Regenerationsrate von entsprechend  $130,9 \pm 14,1\%$  bei CV-Index  $<10\%$  RV vs.  $119 \pm 13,1\%$  bei CV-Index  $\geq 10\%$  RV gemessen wurde.

Mit Ausnahme eines Spenders (6,7%) im untersuchten Kollektiv, blieb eine lokal begrenzte Cholestase in der Leberrandzone im früh- und spätpostoperativen Follow-up als Ausdruck einer optimalen trans-hilären Passagenavigation mit einer für den Spender ungefährlichen Durchtrennung der links-hilären Platte bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie aus. Eine 20%ige Gesamtmorbidität unserer Spender deckte sich mit den Erfahrungen anderer Zentren (Iida et al. 2010, Park et al. 2016), wobei die bei 13% ( $n=2/15$ ) unserer Spender vorgekommene Wundheilungsstörung weltweit zu den häufigsten Spenderkomplikationen zählt (Shin et al. 2012). Vor dem Hintergrund der berichteten 2-10%igen Inzidenz schwerer Komplikationen nach Spender-Links-Hemihepatektomie wurden postoperativ bei unseren Spendern explizit keine Major-Komplikationen verzeichnet (Rössler et al. 2016, Nydam et al. 2018). Bei  $n=827$  zumeist Rechts-Transplantat-Spendern in der Seouler Serie machten Minor-Komplikationen (Dindo-Clavien I-II) 70% der postoperativen Gesamtmorbidität aus, während die restlichen 30% durch Major-Komplikationen (Dindo-Clavien IIIa/b) bedingt waren (Shin et al. 2012). Soejima et al. (2012) verzeichneten bei ihren Links-Transplantat-Spendern eine 36%ige Gesamtmorbidität entsprechend mit einer 28,5%igen Inzidenz von Minor- und 7,5% der Major-Komplikationen (Dindo-Clavien IIIa/b). Links-Transplantat-Spender haben im Durchschnitt eine in der Literatur berichtete signifikant niedrigere (2,6% vs. 17%) Inzidenz an Major-Komplikationen (Dindo-Clavien  $\geq$  III) im Vergleich zu den Rechts-Transplantat-Spendern, was hauptsächlich eher auf einen sehr unterschiedlich ausgeprägten operativen Stress anstatt einer direkten Korrelation zwischen der Restlebergröße und Komplikationslastigkeit zurückzuführen ist (Soejima et al. 2012, Sudhindran et al. 2012). Obwohl der Transplantat-Typ keine statistische Auswirkung auf extra-hepatische Komplikationen hatte, so zeigten retrospektive Daten aus Japan



und anderen großen asiatischen Zentren, dass Links-Transplant-Spender kumulativ signifikant weniger chirurgische, insbesondere hepatische Komplikationen (28% vs. 7,5%) im Vergleich zu den Rechts-Transplantat-Spendern verzeichneten (Lo 2003, Umeshita et al. 2003).

Vaskuläre und biliäre Komplikationen bei den Leberlebendspendern machten in großen Patientenserien weniger als 20% der Spendergesamtmorbidität mit einer deutlichen 60%igen Prädominanz von Gallenleckagen aus (Radtke et al. 2013, Ikegami et al. 2016, Park et al. 2016). Biliäre Komplikationen kommen nach der Spende eines linken Transplantates mit einer Inzidenz von 0,9-4,9% vergleichsweise zu der 1,7-19%igen Häufigkeit nach einer Spender-Rechts-Hemihepatektomie deutlich seltener vor (Taketomi et al. 2010, Iida et al. 2010, Shin et al. 2012, Radtke et al. 2012a). Soejima et al. (2006) hatten im Vergleich eine deutlich höhere 16%ige vs. 2,8%ige biliäre Morbidität der Rechts- vs. Links-Transplantat-Spender.

Das Ausbleiben jeglicher biliärer Komplikationen im vorliegenden Spenderkollektiv, einschließlich von Gallenleckagen aus dem Segment 1-GG sowie zentraler GG-Stenosen in Absetzungshöhe des linken Haupt-GG, verursacht durch einen unkontrollierten Ausbruch aus dem schmalen hilären Korridor zwischen den einmündenden Segment 1- und Segment-4-GG-Ästen, bestätigt indirekt die hohe Verlässlichkeit der CASP-Navigation bei der trans-hilären Passage während der Spenderoperation (Jassem et al. 2008, Iida et al. 2010).

Im Einklang mit der weltweit etablierten Operationsstrategie folgte die Gallengangsdurchtrennung im linken hilären Fenster (hiläre Passage) bei 80% der Spender-Transplantat-Hepatektomien der vorangegangenen Parenchymdurchtrennung (in situ Split) nach. Hingegen gelang bei allen drei Spendern bei denen keine 3D-CASP angewendet worden war dank einer für die vorangeführte trans-hiläre Passage anatomisch begünstigende Variante einer sog. frühen para-hilären Verzweigung des DHC in der Leberpforte die Isolierung und Durchtrennung des linken Hauptgallenganges ohne die Notwendigkeit einer intraoperativen Cholangiographie-Navigation.

Mit einer Ausnahme (5%) war die intraoperative OP-Cholangiographie zur Umsetzung der virtuell festgelegten Resektionslinie im zentral-hilären Fenster bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie verzichtbar. Die intraoperative

Cholangiographie stellt weltweit eine Standardmaßnahme zur Navigation der transhilären Passage dar und ist verhältnismäßig nebenwirkungsarm (Taketomi et al. 2010, McSweeney et al. 2012). Ihr Nachteil liegt allerdings in der Eindimensionalität der Anatomiedarstellung im zentral-hilären Fenster. Bei der Festlegung der optimalen Durchtrennungslinie am linken Hauptgallengang, im Korridor zwischen den einmündenden Segment 1- und Segment 4-GG-Ästen, muss zumeist durch wiederholte Röntgendurchleuchtung begleitet von einer intraduktalen Kontrastmittelgabe via Zystikus-Stumpf eine Clipmarkierung zentral an der linken hilären Platte (HP) vorgenommen werden (Soejima et al. 2012, Ikegami et al. 2016). Dieser operative Schritt entfällt gänzlich bei der CASP-Anwendung (Radtko et al. 2012a).

Durch den anatomisch günstigen Verlauf der linken Leberarterie im Ligamentum hepatoduodenale ist einerseits die Absetzungshöhe für die im Spender zu verbleibende rechte Leberhauptarterie bezogen auf eine früh- oder spätpostoperative HAT unproblematisch. Andererseits ist eine chirurgische Präparation durch ihren weiten Abstand von der hilären Platte sowie vom DHC eher ungefährlich für das zentrale Gallengang-System, bezogen auf eine Gallengangsischämie und daraus resultierende spätpostoperative Stenosenbildung beim Spender. Diese machen bei einer Spender-Rechts-Hemihepatektomie bis zu 7% aller Spenderkomplikationen aus (Liu et al. 2004, Iida et al. 2010, Shin et al. 2012). Nach insgesamt n=157 LDLTs in Fukuoka verzeichneten Links- im Vergleich mit Rechts-Transplantat-Spendern eine deutlich niedrigere Inzidenz an frühpostoperativen Galleleckagen mit entsprechend 0,9% vs. 10% sowie eine niedrige Inzidenz spät-biliärer Stenosen mit entsprechend 1,9% vs. 6% (Soejima et al. 2006). In ihrer retrospektiven Datenanalyse von n=996 Links-Transplantat-Spendern fanden Rössler et al. (2016) 0,4% biliärer Stenosen, welche in 50% der betroffenen Fälle eine operative Intervention in den ersten zwei bis 14 Wochen nach Leberlebendspende erforderten. Beim Vorliegen einer linken akzessorischen Leberarterie muss bei der Spender-Links-Hemihepatektomie darauf geachtet werden, dass die linke Magenarterie beim Spender nicht affiziert wird, was in einer folgenschweren Magendurchblutungsstörung resultieren könnte.

Im Vergleich mit den Erfahrungen anderer Zentren war die KH-/ICU-Verweildauer unserer Spender, als indirektes Abbild guter Selektion und komplikationsarmen Operationen, ähnlich kurz (Taketomi et al. 2010, Shin et al. 2012, Ikegami et al.

2016, Rössler et al. 2016). Gemäß dem Nationalen Japanischen Datenregister hatten Rechts-Transplantat-Spender eine signifikant längere Durchschnitt-KH-Verweildauer ( $19,7 \pm 13$  vs.  $14 \pm 6,5$  Tagen) im Vergleich zu den Links-Transplantat-Spendern als Ausdruck ihrer vergleichsweise deutlich niedrigeren postoperativen Morbidität (Umeshita et al. 2003).

#### 4.2 Empfänger Ergebnisse

Die kumulative Transplantatüberlebensrate von 76,7% und ein Patientenüberleben von 80% bis zum Abschluss des im Durchschnitt  $4,59 \pm 3,4$  jährigen Follow-up ist annähernd vergleichbar mit den Erfahrungen anderer Zentren (Shimada et al. 2002, Kitajima et al. 2018). Mit zwei Retransplantationen und einem verstorbenen Empfänger lag das frühpostoperative- ( $\leq 90$  Tage) identisch wie das 1- und 3- Jahre-Transplantat- und Empfängerüberleben bei entsprechend 87% vs. 73,3% und 93% vs. 86,7%, was im Literaturvergleich verhältnismäßig hoch ist (Shimada et al. 2002, Radtke et al. 2013). Auch die kausalen Ursachen für frühpostoperative Transplantatverluste mit jeweils einer PNF (SFSS Typ B) und einer HAT in Kombination mit einer schweren biliären Komplikation sowie ein hohes Risiko einer Retransplantation, spiegeln ähnliche Erfahrungen anderer Zentren wider (Shimada et al. 2002, Radtke et al. 2013). Passend zu diesen Ergebnissen verzeichneten auch Suehiro et al. (2002) bei  $n=37$  Links-Transplantat-Empfängern eine 13,5%ige 1-Jahr-Patientenmortalität bei einer 5,4%igen ReLTx-Rate. Ebenso berichteten Shimada et al. (2002) eine 20,5%ige frühpostoperative Transplantatverlustrate, die ursächlich jeweils durch eine HAT, eine schwere Nachblutung sowie eine letale Aspergillus Fungämie bedingt war. In der Serie aus Fukuoka lag das 1- und 5-Jahre-Patienten- vs. Transplantatüberleben nach  $n=200$  Links-Transplantat-LDLTs entsprechend bei 85,6% vs. 84% und 77,9 vs. 76,5% (Soejima et al. 2012). In ihrer Serie von  $n=42$  Links-LDLT hatten Ishizaki et al. (2012) ein exzellentes 1-, 3- und 5-Jahre-Patienten- und Transplantatüberleben von jeweils 100%, 97% und 91%.

Die Essener Serie verglich unter anderem die Letalität von Links- und Rechts-Transplantat-Empfängern und berichtete eine frühpostoperative ( $\leq 90$  Tage) Patientenmortalität kumulativ von 19,3% mit einer nahezu doppelt so hohen 33%igen bei Links- im Vergleich zu 17%igen Letalität der Rechts-Transplantat-Empfänger. Ursächlich für den letalen Transplantatverlust war in 50% der betroffenen Links-Transplantat-Empfängern eine PNF (SFSS Typ B), welche ausschließlich high-risk

SFS-Transplantate mit jeweils einem 0,69- und einem 0,73-GVBWR betrafen. Umgekehrt kam ein letales SFSS lediglich bei 17% der frühverstorbenen Rechts-Transplantat-Empfänger vor. Zudem lag kausal eine Kombination aus einer HAT mit einer schweren biliären Komplikation bei 50% der frühpostoperativ verlorenen Links- gegenüber 83% der Rechts-Transplantat-Empfänger vor (Radtko et al. 2013). Eine kausale Analyse der Essener Ergebnisse macht die unterschiedliche Risikoproblematik dieser beiden Transplantat-Typen bei einer Leberlebendspende anschaulich. Im Vordergrund steht hierbei das Links-Transplantat-Risiko, welches ein sehr knapp bemessenes kleines Funktionsvolumen (SFS-Situation) aufweist und somit ein postoperatives SFSS für den Empfänger verursachen kann (Raut et al. 2014). Demgegenüber steht das erhebliche Rechts-Transplantat-Risiko mit schweren biliären Komplikationen, welche hauptsächlich auf eine hohe Anomalielastigkeit mit der Folge komplexer zumeist multiduktaler Gallengangsrekonstruktionen zurückzuführen sind (Ikegami et al. 2008a, Lee 2015, Park et al. 2016).

Spätpostoperativ gingen 20% unserer Transplantate aufgrund der Kombination aus einer progressiven ITBL und eines Krankheitsrezidivs mit der Folge eines terminalen Transplantatversagens verloren, wobei dies, ähnlich wie bei anderen Zentren, mit einer hohen Letalität nach Retransplantation einherging (Shimada et al. 2002). In der Serie aus Fukuoka mit n=39 Links-LDLTs wurde von einem 7,7%igen spätpostoperativen Transplantatverlust in den ersten 18 Monaten, verursacht durch chronische Abstoßung, T-Zell-Leukämie- und ein HCC-Rezidiv beim Empfänger mit konsekutiv terminalem Transplantatversagen, berichtet (Shimada et al. 2002).

Das Auftreten einer ITBL nach einer LDLT ist trotz der vorteilhaft kurzen kalten und warmen Ischämiezeiten keine Seltenheit und ihre genaue kausale Erklärung in jedem betroffenen Fall ist nicht einfach festlegbar, da sie meistens multifaktoriell bedingt ist und dabei auch über ein mutmaßlich inhärentes Risikopotential einer LDLT diskutiert wird (Kohler et al. 2009, Heidenhain et al. 2010). Vor allem kann zwischen einem PSC-Rezidiv und einer ITBL nicht eindeutig differenziert werden, da beide ein sehr ähnliches klinisches Erscheinungsbild aufweisen, wie es auch bei unseren Patienten der Fall war. Zudem spielen bei der Entstehung einer ITBL zumeist auch komplexe immunogene sowie vaskuläre Faktoren, welche ursächlich für die progressive intrahepatische Cholangitis wie bei einer ITBL diskutiert werden, eine wichtige Rolle

(Carbone und Neuberger 2011, Park et al. 2016). Diese waren allerdings bei unseren Patienten nicht eindeutig nachweisbar.

Die 79%ige Inzidenz von SFS-Transplantaten (OP-GWBWR<0,8) mit einer 36%igen Beteiligung von extrem kleinen high-risk SFS-Transplantaten (OP-GWBWR<0,6) spiegelt eine beträchtliche Leberlebendspenderknappheit in unserem Evaluationsprozess einerseits wider und bildet andererseits die Zuverlässigkeit unserer CASP-basierten, offensiven Selektionsstrategie ab. Im Vergleich zum mittleren GVBWR von 0,85 in der Seouler Serie (Lee 2015) fiel der durchschnittliche GVBWR von 0,76 unserer Links-Transplantate deutlich niedriger aus. In der Fukuoker Links-Transplantat-Serie betrug das mittlere GWBWR=0,82 (0,41-1.51) mit einer 59,5%igen Beteiligung an high-risk SFS-Transplantaten (GWBWR<0,8) (Soejima et al. 2012). Dazu passend berichteten Ikegami et al. (2013) einen durchschnittlichen GWBWR=0,71±0,13 ihrer n=129 Links-Transplantat-Empfänger, die einen mittleren MELD (Model of End-Stage Liver Disease) von 16,4±7,3 hatten.

Mit zwei Ausnahmen hatten alle unsere Transplantat-Empfänger eine kompensierte Leberzirrhose, ausgewiesen durch einen niedrigen bis moderaten Lab-MELD von 6-25. Bei keinem unserer Spender kam alternativ eine Rechts-Spende aufgrund der deutlichen Unterschreitung der als absolute Untergrenze geltenden Restlebergröße von 30-35%TLV in Frage (Shimada et al. 2002, Yonemura et al. 2005, Iida et al. 2010). Im weltweiten Konsens wurde die Transplantatgrößenuntergrenze für die Empfänger mit einem niedrigen MELD<20 bei einem GWBWR von 0,7 und für hoch-MELD Empfänger bei einem GWBWR von 0,9-1,0 festgelegt (Lee 2015). Sie wurde an einigen Transplantationszentren im Einzelfall, insbesondere für Links-Transplantate bei den Empfängern ohne PHT/Zirrhose, erfolgreich auf ein GWBWR≤0,6 herabgesetzt (Iida et al. 2010, Kaido et al. 2011, Kitajima et al. 2018). Die Seouler Arbeitsgruppe berichtet über insgesamt n=11 erfolgreiche Transplantationen mit extrem kleinen SFS-Transplantaten von GWBWR< 0,6 und in einem Fall mit einem GWBWR=0,49 bei hoch selektierten, nicht zirrhotischen bzw. niedrig-MELD Patienten (Lee 2015).

Dank exzellenter Selektionspolicy sowie konsequenter Anwendung von SFFS-Präventivmaßnahmen, fand sich in der Links-LDLT Serie aus Kyoto ein nicht signifikant voneinander abweichendes 1- und 3-Jahre-Patientenüberleben von jeweils 84% und 78% versus 81% und 81% zwischen Transplantat-Empfängern mit einem

GWBWR $\geq$ 0,8 gegenüber GWBWR $<$ 0,8 vor (Kaido et al. 2011). Ähnlich stellten Soejima et al. (2012) im Gruppenvergleich high-risk SFS Links-Transplantate (GWBWR $<$ 0,8) gegenüber Transplantaten mit einem GWBWR  $\geq$ 0,8 ein vergleichbares 1- und 5- Jahre-Transplantatüberleben von entsprechend 84,1% vs. 83,7% und 75,6% vs. 76,3% fest. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Ikegami et al. (2013), die das hohe 90,6%ige 1-Jahr-Transplantatüberleben bei ihren SFS Links-Transplantat-Empfängern auf eine präventive Splenektomie als bevorzugte (69%) GIM-Maßnahme zur Vorbeugung eines SFFS im Transplantat zurückführten. Das bekannterweise knapp berechnete, grenzwertig kleine Volumen der Links-Transplantate stellt eine besondere Herausforderung an die präoperative Volumenkalkulation dar. Im Vergleich zu den intraoperativ erhobenen Werten lag der durchschnittliche Kalkulationsfehler in der Berechnung der Transplantatgröße in Bezug auf eine Fehlkalkulation des OP-GWBWR bei 12,6%. Dabei wiesen 36% der zumeist high-risk SFS-Transplantate eine im Durchschnitt 8,3%ige präoperative Überkalkulation des intraoperativ ermittelten OP-GWBWR auf. Bei der Anwendung einer 3D-CT-Volumetrie in der Essener Serie ergab sich bei 42% der Transplantat-Empfänger eine 6%ige Überkalkulation des OP-GWBWR (Radtke et al. 2008c). In ihrer Erfahrung konnte entgegen der von Yonemura et al. (2005) implizierten stark altersabhängigen Lebercompliance aufgrund ihrer signifikant hohen präoperativen Überkalkulation bei  $<$ 30jährigen Spendern, keine eindeutige Korrelation zwischen der Fehlkalkulation und dem Spenderalter bzw. -geschlecht festgestellt werden (Radtke et al. 2008c). Kohler et al. (2009) stellten bei ihren Transplantat-Spendern eine 3,9-12,5%ige Fehlkalkulation des Transplantatvolumens fest. In einer retrospektiven Studie aus Kyoto mit insgesamt n=340 Transplantat-LDLTs zeigte sich durchschnittlich eine 6,6%ige Fehlkalkulation einschließlich einer maximal 19%igen Unter- und bis zu 30%igen Überkalkulation des Transplantatvolumens, wobei die Altersgrenze von 45 Jahren einen statistisch unabhängigen Risikofaktor für eine Fehlkalkulation bei den Spendern darstellte. Konsekutiv zeigten die von der Fehlkalkulation betroffenen Transplantate den älteren Spender postoperativ eine signifikant höhere SFSS-Rate (Typ A) bei nicht abweichendem Transplantatüberleben auf (Kitajima et al. 2018). Die präoperative Überkalkulation in unserer Serie spiegelt neben einer grundsätzlichen Umsetzungslimitation zwischen der virtuellen und der realen Resektionslinie bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie vor allem auch die individuell unterschiedlichen

Lebergewebedichtewerte ( $1\text{ml}\neq 1\text{gr}$ ) sowie die sehr individuell variable Lebergewebecompliance wider. Diese sind in der präoperativen Transplantatgrößenprädiktion, bestehend aus einer Volumenberechnung und daraus abgeleiteter Gewichtermittlung, lediglich sehr begrenzt berücksichtigbar (Lemke et al. 2003, Radtke et al. 2012a, Zakareya et al. 2017). Weltweit als erstes gelang der Essener Arbeitsgruppe mit Hilfe der virtuellen 3D-CT-Volumetrie bei Leberlebendspendern der Nachweis einer individuell sehr variablen Lebercompliance, die den präoperativ perfundierten Leberzustand und das intraoperativ exsanguinierte Lebertransplantat abbildet (Radtke et al. 2007). In ihrer Erfahrung mit high-risk SFS-Transplantaten, die postoperativ ein SFSS entwickelten, zeigte sich eine klare Assoziation zwischen einer sehr geringen Transplantat-Volumen- sowie RVBWR-Compliance und einem letalen SFSS (Typ B). Ein reversibles SFSS (Typ A) hingegen wurde ausschließlich in Transplantaten beobachtet, die eine sehr gute präoperativ kalkulierte Compliance aufwiesen (Radtke et al. 2008a).

Mithilfe einer präzisen Simulation der virtuellen Resektionslinie bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie zeigten Hiroshige et al. (2003) in einer Vergleichsstudie mit  $n=25$  Leberlebendspenden einen Vorteil der virtuellen 3D-CT-Volumetrie mit einem signifikant niedrigeren Kalkulationsfehler von  $12,8\%\pm 8,3$  gegenüber  $19,4\%\pm 9,9$  bei der konventionellen 2D-CT-Volumetrietechnik. Auch Radtke et al. (2012a) gelang es, durch die präoperative Simulation des Pringle-Manövers am individuellen 3D-Lebermodell die anschließend in vivo erzeugte Pringle'sche Demarkationslinie exakt zu visualisieren und folglich einen Übertragungsfehler zwischen der virtuellen und der realen Resektionslinie bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie erfolgreich zu minimieren. Im Vergleich mit einer 7-8%igen Unterkalkulation des OP-GWBWR - festgestellt bei 6% der Rechts-Transplantate in der Essener Serie (Radtke et al. 2008c) - zeigte sich bei 64% unserer Transplantat-Empfänger eine durchschnittlich 15%ige Unterkalkulation. Sie reflektiert vor allem eine in Tübingen intraoperativ angestrebte in situ Modifikation der virtuellen Resektionslinie während der Spender-Transplantat-Hepatektomie, sodass schließlich bei 44% ( $n=4/9$ ) dieser Transplantate eine hochgefährliche high-risk SFS-Situation erfolgreich vermieden werden konnte (Tabelle 16) (Radtke et al. 2008c).

Hwang et al. (2002) empfahlen zum Ausgleich der unterschiedlichen Lebergewebedichte bei der Abgleichung des estimierten Transplantatvolumens und des zu erwartenden Transplantatgewichts einen Verrechnungsfaktor von 1,22.

Einen weiteren Fortschritt zur präzisen Übertragung der virtuellen Resektionslinie während der Spender-Transplant-Hepatektomie stellt die sog. carving technique dar, welche exakt entlang des als Landmarke dienenden und mithilfe einer Ultrasonographie im Leberparenchym dargestellten MHV-Stammes durchgeführt wird (Abbildung 7) (Fan 2007, Radtke et al. 2013). Darüber hinaus wird unter der Berücksichtigung der für eine Fehlkalkulation maßgeblichen Einflussfaktoren an den meisten Transplantationszentren bei der Planung einer Links-Transplantat-LDLT a priori ein ca. 10%iger Abweichungsspielraum berücksichtigt (Baskiran et al. 2018).

Im Einklang mit den Erfahrungen anderer Zentren zeigten bei unseren Transplantat-Empfängern die Leberfunktionsparameter-Peaks bezogen auf INR (Syntheseparameter), Bilirubin und GGT (Cholestaseparameter) sowie GOT (Hepatozytenschaden) ihre Höchstwerte innerhalb der ersten postoperativen Tage mit einem raschen Umkehrtrend bis zur Entlassung (Taketomi et al. 2010, Radtke et al. 2013, Golriz et al. 2016). So beobachteten zum Beispiel Radtke et al. (2013) postoperativ nach Links-Transplantat-LDLT höhere Bilirubin- ( $11,2 \pm 10,5$  vs.  $9,8 \pm 4,3$  mg/dl) und INR ( $1,94 \pm 0,9$  vs.  $2,0 \pm 0,4$  U/l) Peakwerte im direkten Vergleich zwischen SFS-Transplantaten vs. Non-SFS-Transplantaten.

Darüber hinaus war die SFSS-Inzidenz ein wichtiger Faktor in der vorliegenden Studie und lag bei unseren Empfängern bei 20% und ging mit einer 33%igen Retransplantationsrate ohne Patientenmortalität einher. Somit lag ein SFSS bedingter Transplantatverlust in unserer Serie kumulativ bei 6,7%. Dies deckt sich unter anderem mit den Ergebnissen der Serie aus Fukuoka. Diese verzeichnete bei neun von 129 (7%) SFS Links-Transplantat-Empfängern frühpostoperativ ein reversibles SFSS (Typ A) (Ikegami et al. 2013). Auch bei Soejima et al. (2012) lag die SFSS Inzidenz bei 19,5% wobei lediglich drei von 39 (7,7%) betroffener Links-Transplantat-Empfänger an einer PNF (SFSS Typ B) verstarben. Eine kumulativ sehr niedrige 1,5%ige SFSS bedingte Mortalität in ihrer Serie wurde einerseits auf ein durchschnittlich niedriges  $14,4 \pm 8$  MELD und andererseits auf eine sehr offensive GIM Anwendung (61,5%) zurückgeführt, sodass schließlich bei insgesamt 46,5% der Empfänger ein high-risk SFS-Transplantat (GWBWR 0,6-0,8) und in 13% der Fälle



ein marginal kleines GVBWR  $<0,6$  erfolgreich verwendet werden konnte. In unserer Serie wiesen 42,9% Transplantate intraoperativ ein GVBWR 0,6-0,8 und in 35,7% der Fälle ein marginal kleines GVBWR $<0,6$  auf, während bei einem (20%) dieser extrem kleinen Transplantate (GVBWR=0,57; TLW=20%) postoperativ aufgrund einer PNF (SFSS Typ B) schließlich eine ReLTx erforderlich war. Bei einer berichteten kumulativ 6%igen SFSS-Inzidenz hatten 80% aller SFSS betroffener Empfänger in der Essener Serie trotz umfangreicher SFSS-Präventivmaßnahmen und bei einer 20%igen ReLTx-Rate schließlich einen letalen Ausgang (Radtke et al. 2008a). Kitajima et al. (2018) berichteten eine 43%ige Mortalität bei den Transplantat-Empfängern, die postoperativ ein SFSS entwickelten.

Shimada et al. (2002) wiesen unmittelbar postoperativ einen durchschnittlich dreifach erhöhten PV-Fluss (PVF) nach einer Transplantat-LDLT auf, als Abbild einer portalen Hyperperfusion im Transplantat, welche aus einer Kombination der präexistenten PHT bei den Empfängern und dem hämodynamisch äußerst gefährlichen SFSS im Transplantat entsteht und nachgewiesenermaßen in einem Umkehrverhältnis zur Transplantatgröße auftritt. So konnte die Rochester Gruppe einen signifikant höheren PVF von durchschnittlich 115cm/s in SFS-Transplantaten (GVBWR $<0,9$ ) gegenüber 50cm/s in non-SFS-Transplantaten beobachten (Marcos et al. 2000b). Yagi et al. (2005) beobachteten, dass Transplantate mit  $PVP \geq 20$  postoperativ eine sehr hohe Anfälligkeit auf ein SFSS mit einem sehr schlechten klinischen Ausgang hatten und wiesen auf die Notwendigkeit einer präventiven Abwendung der portalen Hypertension im Transplantat durch eine offensive GIM policy hin. In einer Vergleichsstudie stellten Shimamura et al. (2001) bei einem  $PVF > 260 \text{ml/min/100gr}$  einen signifikant höheren Bilirubin Peakwert mit einer schlechten Transplantatfunktion fest. Troisi et al. (2003) postulierten auf Basis ähnlicher Erfahrungen, den PVF cut off  $\leq 250 \text{ml/min/100gr}$  durch GIM insbesondere bei SFS-Transplantaten zu kontrollieren. Die unter Berücksichtigung der prädominant sehr kleinen - zum Teil marginal kleinen - SFS-Transplantaten nicht überdurchschnittlich hohe 18,2%ige SFSS-Inzidenz in unserer Serie ist einerseits auf unsere CASP-basierte HV-Outflow-Strategie und andererseits auf eine offensive intra- und postoperative SFSS-Präventionsstrategie zurückzuführen.

Beim Vorliegen eines MHV-dominanten Drainagevolumens in 30% der Transplantate, abgeleitet vom intrahepatischen HV-Mapping, zeigte sich in unserer

präoperativen 3D-Simulation ein durchschnittlich hoher 47%iger CV-Index als Prädiktor der postoperativ zu erwartenden venösen Kongestion in der marginalen Zone, sodass - entsprechend dem internationalen Maßstab - in 93,3% unserer Fälle LHV+MHV-haltige Transplantate mit einer anatomisch nativ intakt erhaltenen bi-venösen Drainage verwendet wurden (Rössler et al. 2016). Dies stellte eine sehr wichtige präventive Komponente bei unseren prädominant high-risk SFS-Transplantaten dar. Darüber hinaus erfolgte in allen Fällen ein breitleumiger venöser Transplantatanschluss (common outflow tract) bei dem Empfänger in der weltweit etablierten piggy-back Technik (Shimada et al. 2002, Lee 2015). In einem Fall ergab die präoperativ simulierte Operation eine stark dominierte LHV im Transplantat, sodass bei einem komfortablen präoperativ kalkulierten Transplantatvolumen (GVBWR=0,958) und einer intraoperativ exzellenten Parenchymcompliance auf den Einschluss der MHV in das Transplantat verzichtet werden konnte.

Bevor ein Spenderkandidat für eine Lebendspende definitiv abgelehnt werden muss, wird als Kompromiss-Option für eine Spender/Empfänger Ausnahmekonstellation ein von der Tokyo Gruppe praktizierter, partieller MHV-Einschluss in das Transplantat mit dem Erhalt der MHV-8-Drainage in der Restleber erwogen, wenn bei der 3D-CT-Volumetrie neben einem knapp bemessenen CV-Index im Transplantat zusätzlich ein grenzwertig kleines Restlebervolumen beim Spender berechnet wird, um das postoperative Risiko einer hoch gefährlichen venösen Kongestion in den medialen Lebersektoren gleichermaßen bei dem Spender (Seg. 5 und 8) und dem Empfänger (Seg. 4a/b) am effektivsten zu verhindern (Kishi et al. 2004). Aufgrund einer sehr aufwendigen MHV-Rekonstruktion im Transplantat wird diese Operation allenfalls als ultima ratio Option angesehen und dem Einzelfall vorbehalten.

Neben einer adäquaten Transplantatgröße und Lebercompliance sind in einer SFS-Situation perioperativ angewendete Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung eines hoch gefährlichen SFFS im Transplantat von essentieller Bedeutung. Durch ein effektives PV-Flow-Downstreaming und HA-Flow-Upstreaming mithilfe medikamentöser Einflüsse bzw. einer chirurgischen GIM, vorzugsweise in Form einer Milzarterien-(AL)-Ligatur, kann eine Optimierung des PV/HA-Flussverhältnisses im Transplantat bewirkt werden (Kiuchi et al. 2003, Lee 2015). Eine Splenektomie bzw. ein portocavaler Shunt erscheint außerdem am effektivsten, um den PVP unter 15mmHg zu senken und um einen schweren SFS-Schaden im Transplantat durch

eine kombinierte portale Hyperperfusion und -Hypertension zu verhindern (Kaido et al. 2011, Sudhindran et al. 2012).

Troisi et al. (2005) führten erfolgreich einen modifizierten hemi-portocavalen Shunt (HPCS) zur Verhinderung des SFFS im Transplantat mit einem signifikanten 75% (mit HPCS) vs. 20%igen (ohne HPCS) Anstieg des 1-Jahr-Überleben von high-risk SFS-Transplantaten (GVBWR<0,8) ein und lösten somit den von Boillot et al. (2002) propagierten mesocavalen Shunt (MCS) ab. Die exzellenten Ergebnisse der Ghenter Arbeitsgruppe konnten insbesondere bei marginal kleinen SFS-Transplantaten weltweit erfolgreich reproduziert werden (Botha et al. 2010).

Unsere SFFS-Präventionsmaßnahmen wurden in jedem einzelnen Fall auf die Transplantat- und Empfängermerkmale in ihrem gegenseitigen Verhältnis zueinander angepasst. In 80% der Fälle konnte ein suffizienter PV-Flow-Downstream und HA-Flow-Upstream pharmakologisch erzielt werden. Bei 40% der Transplantatempfänger wurde zusätzlich - mit Ausnahme eines Falles (SFSS Typ B) - zur Abwendung eines SFFS im Transplantat eine erfolgreiche GIM, vorzugsweise in Form einer AL-Ligatur (20%), durchgeführt. Bei n=2 Empfängern, bei welchen keine PHT/Zirrhose nachweisbar waren, konnten sehr kleine SFS-Transplantate ohne eine SFFS-Prävention erfolgreich transplantiert werden. Dies bestätigt die Möglichkeit einer sicheren Anwendung eines SFS-Transplantates oder sogar eines high-risk SFS-Transplantates, wenn die Komponenten PHT und Zirrhose beim Empfänger ausbleiben und/oder eine exzellente Transplantatqualität mit einer nachweislich hohen Parenchymcompliance vorliegt (Ishizaki et al. 2012). Daher ist das Risiko einer SFSS-Entwicklung durch ein rein SFS-Situation-verursachtes SFFS verhältnismäßig gering (Lee 2015). Durch die stringente Einhaltung eines PVP<15 mittels einer chirurgischen GIM (vorzugsweise in Form einer Splenektomie mit/ohne HPCS) beim Empfänger, konnte die Arbeitsgruppe aus Kyoto bei selektionierten Patienten erfolgreich extrem kleine SFS Links-Transplantate mit einem GWBWR ≤0,6 verwenden (Kaido et al. 2011). Yamada et al. (2008) verzeichneten ein 100%iges Patientenüberleben bei high-risk SFS Links-Transplantaten (GWBWR 0,6-0,8), welches sie vor allem auf eine offensive GIM policy mit bevorzugter Anwendung eines HPCS zur effizienten Abwendung einer kombinierten portalen Hyperperfusion- und Hochdruck-Situation zurückführen. Als SFFS-Präventivmaßnahme zur Vorbeugung einer hoch gefährlichen Kombination aus portaler Hyperperfusion und

Hypertension in SFS-Transplantaten bevorzugten Soejima et al (2012) ähnlich wie die Arbeitsgruppe aus Kyoto (Kaido et al. 2011) die Splenektomie (36%) als häufigste GIM Maßnahme gefolgt von AL-Ligatur (8%) und kombinierten sie optional mit einem HPCS (17,5%) zumeist in high-risk SFS-Transplantaten sowie vornehmlich dann, wenn intraoperativ im Vordergrund der hämodynamischen Blutflussmessung ein portaler Hochdruck ( $PVP \geq 20$ ) und/oder ein extrem niedriger HAF im Transplantat stand. Ein suffizienter HA-Upstream wirkt sich einerseits unterstützend für die postoperative Regeneration aus und spielt andererseits eine essentielle Rolle bei der Vermeidung einer durch die intrahepatische arterielle Hypoperfusion mitverursachte anastomotische Leckagen- oder Stenosenbildung im Transplantat (Golriz et al. 2016). Allerdings muss in der Nutzen-Risiko-Abwägung auch das nicht unerhebliche Splenektomie-Risiko einschließlich septischer Komplikationen, einer schweren Nachblutung oder einer PVT in jedem Einzelfall individuell berücksichtigt werden. Einige Zentren nehmen wiederum von einer AL-Ligatur Abstand, wenn ein nach Reperfusion gemessener PVP im Transplantat den unmittelbar vor Eigenhepatektomie gemessenen PVP-Wert beim Empfänger um das Drei- bis Vierfache übersteigt (Radtko et al. 2013). Nichtsdestotrotz ist es in der klinischen Situation sehr schwer abschätzbar, ob der globale SFS-Schaden im Transplantat prädominant durch die portale Hyperperfusion oder Hypertension zustande kommt, da er in jedem Einzelfall eher eine individuell unterschiedliche proportionale Partizipation dieser beiden hämodynamischen SFFS-Komponenten aufweist (Golriz et al. 2016).

Neben der hinlänglich bewiesenen Vorteile eines portocavalen Shunts zur Abwendung des SFFS in einer high-risk SFS-Situation wiesen Sato et al. (2006) auf die Gefahr eines PV flow stealing Phänomens mit der Folge einer hochgefährlichen Beeinträchtigung (Suppression) der Transplantatfunktion und -regeneration hin, welche in einem fulminanten Transplantatversagen (accelerated graft atrophy) resultieren kann. Dies wird durch einen konsekutiv übermäßigen Abstrom des portalen Blutzuflusses von der Pfortader in die Vena cava hin mit zusätzlicher Gefahr einer PVT durch einen hieraus resultierenden hepatofugalen Umkehrfluss im Transplantat bedingt.

Der alternativ favorisierte meso-reno-cavale Shunt zwischen der Vena mesenterica inferior und der linken Nierenvene, fällt einigen Berichten zufolge hämodynamisch

deutlich stabiler und hierdurch auch für den Empfänger geringer enzephalopathielastig aus (Kanazawa et al. 2009). Diese klinischen Erfahrungen bestätigen zahlreiche tierexperimentelle Hinweise darauf, dass eine ungestörte Regeneration in Form einer suffizienten hepatozytären Proliferation und Replikation erstens allenfalls rigide physiologische portale und arterielle Flusswerte in einem gegenseitig ausgewogenem (PVF/HAF) Verhältnis voraussetzt und zweitens zugleich von einem physiologischen, sehr gering variablen PVP begleitet werden muss. Jegliche Über- wie Unterschreitung dieser Spielräume behindert schließlich das Leberparenchymwachstum gefährlich und irreversibel (Golriz et al. 2016). Dies wird durch die Studie von Ishizaki et al. (2012) bestätigt, die in ihrer Serie von n=42 Links-LDLT mit einer 40%igen Inzidenz von SFS-Transplantaten (OP-GWBWR<0,8) postoperativ kein SFSS beobachten trotz einer Unterlassung jeglicher GIM-Maßnahmen bei intraoperativ nachweislichem SFSS umfassend eine portale Hypertension (PVP>20) bei 61%- und eine portale Hyperperfusion (PVF>250ml/min/100gr) bei 55% aller ihrer Transplantate. Erwartungsgemäß bewirkt das Lebervolumen im Umkehrverhältnis einen intrahepatischen PVP Anstieg, was in der klinischen Situation bedeutet, dass je kleinere Transplantate einen umso höheren prä vs. post Reperfusion PVP-Gradient zufolge haben (Troisi et al. 2003, Li et al. 2010). Das Ausbleiben eines PVP-Anstiegs bei ihren teilweise marginal kleinen SFS-Transplantaten haben die Autoren vornehmlich auf den positiven (Puffer-) Effekt einer exzellenten Parenchymcompliance mit konsekutiv protektiver Auswirkung auf die frühpostoperative Funktion und Regeneration zurückgeführt. Zudem wurde ein anderes hämodynamisches Phänomen in der Tokyo Serie sichtbar, in dem ein erhöhter HVPG>15 lediglich bei der Hälfte (31% von 61%) ihrer Transplantate, welche eine portale Hypertension aufwiesen, vorkam. Dies konnte plausibel durch einen stabil niedrigen ZVD (zentralvenöser Druck) bei ihren Empfängern vor und nach Reperfusion erklärt werden. Entgegen der Erfahrungen in Nebraska und San Francisco mit einer eher offensiven GIM Anwendung, insbesondere bei marginal kleinen SFS-Transplantaten mit dem Nachweis eines ausgeprägten SFSS, bei denen ein durchschnittlich sehr hoher HVPG>18 durch ein HPCS wirksam auf HVPG<5 herabgesetzt werden konnte (Botha et al. 2010), wurde in der Tokyo Serie ausnahmslos keine chirurgische GIM zur Abwendung eines SFSS im Transplantat durchgeführt. Stattdessen wurde erfolgreich auf die Kombination aus optimaler Patientenselektion (low MELD<20 bei 82% der Empfänger), exzellenter

Transplantatqualität (Parenchymcompliance) sowie einer optimalen hämodynamischen Überwachung des Patienten nach Reperfusion (beständig niedriger ZVD) gebaut.

Es herrscht bis dato kein weltweiter Konsens über absolute Grenzwerte der wichtigsten hämodynamischen SFFS-Parameter zur sicheren Verhinderung eines letalen SFS-Schadens im Transplantat. Folglich wird die GIM Anwendung durch keine universalgeltenden Richtlinien festgelegt (Campos und Botha 2012, Zakareya et al. 2017). Wie die exzellenten Ergebnisse der Tokyo Arbeitsgruppe in diesem Zusammenhang verdeutlichen, sollten SFFS-Präventionsmaßnahmen jedenfalls im Individualfall auf die vielfältigen Transplantat- (Größe, Qualität) und Empfängermerkmale (PHT, MELD, ZVD) jeweils in ihrem gegenseitigen Verhältnis zueinander angepasst sein, um schließlich einen optimalen Ausgleich (balance) zwischen size und flow postoperativ zu erzielen (Ishizaki et al. 2012).

In unserer Studie fielen bei einer kumulativ hohen frühpostoperativen Komplikationsrate von 87% im Durchschnitt drei Komplikationen pro Empfänger an. Major-Komplikationen machten 60% der postoperativen Morbidität unserer Empfänger aus. Chirurgische Komplikationen machten 40% aller Komplikationen aus und waren zu 94% Major-Komplikationen. Dies entspricht einer 53,3%igen Inzidenz der chirurgischen Major-Komplikationen bei unseren Empfängern. Im Einklang mit diesen Ergebnissen verzeichneten Gad et al. (2015) bei 86,2% ihrer n=167 vorwiegend Rechts-Transplantat-Empfängern postoperativ zumeist mehr als eine Komplikation auf. In einer Vergleichsstudie verzeichneten Shimada et al. (2002) eine nahezu gleich hohe 50%ige vs. 46%ige Morbidität zwischen Rechts- und Links-Transplant-Empfängern. Bei Soejima et al. (2012) hatten Major-Komplikationen bei ihren Empfängern eine 15%ige Relaparotomie Rate zufolge. Im Vergleich war bei 59,3% der Major-Komplikationen in unserer Serie eine chirurgische Intervention erforderlich.

Im zeitlichen Verlauf, ähnlich wie bei anderen Transplantationszentren (Shimada et al. 2002, Lee 2015), zeichnete sich in unserem Empfänger-Kollektiv ein positiver Lernkurventrend ab, was durch das Ausbleiben von Major-Komplikationen bei den letzten vier durchgeführten Transplantationen im Zeitraum von 2016 bis 2017 verdeutlicht wurde. Hingegen verzeichneten die ersten vier Transplantationen im Zeitraum von 2008 bis 2010 eine chirurgische Major-Nachblutung, welche eindeutig

durch eine postoperative Überantikoagulation verursacht wurden (Shimada et al. 2002, Lee 2015).

Das Patientenhandicap, bedingt durch eine Major-Komplikation bei unseren Empfängern, bildet sich - im Einklang mit Literaturberichten - in einer signifikanten Verlängerung der KH- und ICU-Verweildauer ab (Abu-Gazala et al. 2016). In einer retrospektiven Analyse der von UNOS im Zeitraum 1998-2010 erfassten n=2844 LDLT zeigte neben einer signifikant höheren Re-Transplantation-Rate (20,3% vs. 10,9%) auch eine längere Durchschnitts-KH-Verweildauer (24,9 vs. 18,2 Tagen) der Links-Transplantat- gegenüber der Rechts-Transplantat-Empfänger (Saidi et al. 2012).

Erfahrungen vieler Zentren zeigen, dass Major-Komplikationen insbesondere bei sehr kleinen SFS-Transplantaten ein sehr hohes Mortalitätsrisiko darstellen. Dies ist Ausdruck einer deutlich limitierten Belastbarkeit, insbesondere solcher Transplantat-Empfänger, welche postoperativ eine schwere Leberdysfunktion (SFSS) entwickeln (Radtke et al. 2013, Lee 2015). Eine HAT stellt die gefährlichste chirurgische Komplikation mit der Folge einer ausgedehnten Transplantatnekrose dar und ist zumeist Grund für eine ReLTx, die allerdings mit einer extrem hohen Mortalität einhergeht (Kishi et al. 2004). In einer multivariablen Analyse stellte HAT ( $p=0,04$ ) neben SFSS ( $p=0,02$ ) den zweit höchsten Risikofaktor für postoperative Mortalität bei Transplantat-Empfängern dar (Gad et al. 2015). Unsere HAT-Inzidenz betrug 13,3%. In beiden Fällen war sie kombiniert mit einer Gallenleckage (Nagino Typ A und C) und hatte eine 100%ige ReLTx-Rate mit einer 50%igen Letalität zur Folge. In beiden HAT-betroffenen Transplantaten war eine mutmaßlich kausalassozierte komplexe Arterienanastomose vorangegangen. Dazu passen die Ergebnisse aus Fukuoka, dort traten nach n=39 Links-Transplantat-LDLTs frühpostoperativ n=2 (5,1%) HAT mit einer 50%igen Letalität auf (Shimada et al. 2002). Ikegami et al. (2008b) verzeichneten bei ihren n=67 Transplantat-Empfängern eine signifikant höhere HAT-Inzidenz nach komplexen multi-ostialen Arterienrekonstruktionen im Vergleich mit einer mono-ostialen Anastomose.

Die im Vergleich zur konventionellen Lebertransplantation (full size graft) verhältnismäßig hohe 10-50%ige Inzidenz biliärer Komplikationen nach LDLT (reduced size graft), stellt nach wie vor eine Achillesferse dieser hoch komplexen Operation dar (Lee et al. 2004, Abu-Gazala et al. 2016, Ahmed A Abdelshafy et al.

2020). Als potentielle Risikofaktoren werden individuell variable Kombinationen von technisch-chirurgischen, anatomischen, ischämiebedingten und immunologischen Aspekten diskutiert, indem sie einige ausschlaggebende intrinsische anatomische und physiologische Limitationen bei der LDLT deutlich erscheinen lassen (Lee et al. 2004, Hwang et al. 2006). Unsere kumulativ 33,4%ige biliäre Komplikationsrate mit insgesamt fünf früh- bzw. spätoperativ angefallenen Transplantaten wich nicht stark von den Erfahrungen anderer Zentren ab (Shimada et al. 2002, Radtke et al. 2012a). So berichteten Shimada et al. (2002) beispielsweise eine 25,7%ige kumulative biliäre Morbidität bei Links-Transplantat-Empfängern. Im Seitenvergleich fällt die biliäre Morbidität zu Ungunsten des rechten Transplantats aus (Hwang et al. 2006). Die Hauptursache von früh- (Anastomosenleckage) sowie spät-postoperativen (Anastomosenstenose) Gallengangskomplikationen bei Transplantat-Empfängern ist einerseits einer Multiduktalität der biliären Rekonstruktion als Folge einer komplexen intrahilären Gallengangsanatomie beim Spender (Selektionsfehler) oder einer misslungenen trans-hilären Passage (chirurgischer Fehler) bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie geschuldet und wird andererseits einer lokalen Wandischämie der anastomosierten Gallengangsstümpfe gleichermaßen transplantat- (arterielle Minderperfusion, intrahilärer Dissektionsschaden) als auch empfängerseitig (intrahilärer Dissektionsschaden) angelastet (Radtke et al. 2009, Lee 2015, Abu-Gazala et al. 2016). Dabei ist die GG-Anatomie bei einem Links-Transplantat bekannterweise weniger anomalielastig als bei einem Rechts-Transplantat (Ikegami et al. 2008b, Jeon et al. 2013, Chaib et al. 2014). Bei ihrer großangelegten Anatomiestudie an n=2032 Patienten fanden Chaib et al. (2014) eine beträchtlich höhere 38,7%ige Anomalierate des rechts-hilären- im Vergleich zu 18% des links-hilären Gallengangssystems und wiesen auf eine übereinstimmende embryonale Anomaliedisposition der portalvenösen- und biliären Systeme hin. Eine in der Literatur berichtete 50-60%ige Inzidenz an Multiduktalität der biliären Anastomosen, bei denen extrem kleinkalibrige und dünnwandige segmentale Gallengänge rekonstruiert werden, fällt als kausale Hauptursache für Komplikationen der biliären Anastomosen bei Rechts-Transplantaten ins Gewicht und geht mit der folgenschweren Gallengangsischämie sowie einer vermutlich erhöhten intrinsischen Gallengangsfragilität in den höheren Etagen der hilären Platte (HP) transplantatseits einher (Soejima et al. 2008, Kohler et al. 2009, Radtke et al. 2009, Rajakannu et al. 2021).



In allen Transplantaten der vorliegenden Serie gelang eine monoostiale D-D- oder B-D-Rekonstruktion, was einerseits eine optimale Spenderselektion mit erfolgreicher Vermeidung gefährlicher Anomalievarianten widerspiegelt und andererseits eine zuverlässige CASP-basierte Navigation der trans-hilären Passage im engen Korridor zwischen den zentral einmündenden GG-1- und GG-4-Ästen bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie abbildet. Bei n=2 (13,3%) Fällen mit einer high-risk GG-Anatomievariante (Ohkubo Typ K) ist eine Fusion zwischen dem linken Haupt-GG und dem zentral einmündenden GG-4-Ast in Form einer common-ostium Septoplastik durchgeführt worden, welche schließlich eine monoostiale D-D-Anastomose möglich machte.

Chaib et al. (2014) identifizierte bei 16% aller vorgefundenen links-hilären Anomalien eine high-risk GG-4-Ast Einmündung kontralateral in den RHG, die eine separate Rekonstruktion im Transplantat erforderlich machte. Zudem lag bei 4% ihrer Patienten eine für den Spender sehr gefährliche Anomalie des in den LHD einmündenden rechts-anterioren (3%) bzw. rechts-posterioren (1%)-Gallengangastes vor, welche potentiell eine Kontraindikation zur Links-Transplantat-Spende darstellt. Bei einer berichteten 12,8%igen Inzidenz von high-risk GG-Anomalien konnten in der Souler Serie in 94,1% der Links-Transplantate monoostiale D-D oder B-D Anastomosen durchgeführt werden (Hwang et al. 2006).

Die Inzidenz frühpostoperativer biliärer Komplikationen bei unseren Empfängern lag bei 26,7% mit einer 50%igen Reoperationsrate. Gallenleckagen entstehen zumeist in den ersten vier Wochen nach LDLT (Hwang et al. 2006). In allen vier unserer betroffenen Fälle handelte es sich um eine Gallenleckage an der Leberresektionsfläche und in drei dieser Transplantat-Empfänger lag zusätzlich eine Anastomoseninsuffizienz von unterschiedlichem Schweregrad vor. Alle drei (20%) anastomotischen Galleleckagen betrafen high-risk SFS-Transplantate und in einem dieser betroffenen Fälle war sie zusätzlich mit einer HAT kombiniert, mit schließlich einem letalen Ausgang. Biliäre Komplikationen insbesondere in Kombination mit marginal kleinen SFS-Transplantaten, welche durch ein SFFS mit der Folge eines für die Gallengangswanddurchblutung äußerst ungünstigen HA low flow Phänomens mit/ohne einer HAT schwer belastet sind, führen meistens zu einem septischen Transplantatversagen und sind für den zugleich durch seine schwere Leberdysfunktion (SFSS) klinisch sehr geschwächten Empfänger zumeist letal

(Radtke et al. 2013). Bei Shimada et al. (2002) lag die anastomotische Gallenleckagerate bei 15,4%. Außerdem stellten die Autoren bei vier von n=39 (10,3%) Links-Transplantaten Anastomosen-Spätstenosen fest. Im Einklang mit diesen Ergebnissen berichteten Soejima et al. (2012) bei n=200 Links-Transplantat-Empfängern frühpostoperativ 6,5% anastomotische Galleleckagen und insgesamt 20% Anastomosen-Spätstenosen.

Eine spätpostoperative Stenose der biliären D-D-Anastomose bei einem unserer Empfänger (6,7%) wurde im Einklang mit den Erfahrungen anderer Zentren durch eine passagäre endoskopische Intervention reversibel (Ikegami et al. 2008b, Taketomi et al. 2010). In der Literatur wird eine hohe 21-33%ige Inzidenz spätpostoperativer Anastomosenstenosen zumeist im Zeitraum von 3 Jahren nach LDLT berichtet (Hwang et al. 2006). Bei einer berichteten 45%igen Inzidenz bi-ostialer D-D-Rekonstruktionen verzeichneten Lee et al. (2004) frühpostoperativ innerhalb der ersten 4,5 Monaten bei 6,25% der Rechts-Transplantate eine Anastomosenstenose, welche in allen Fällen endoskopisch behoben werden konnte.

Abhängig vom Beobachtungszeitraum und der Gallengangsanatomie im Transplantat wird in der Literatur eine bis zu 32%ige Stenoserate der GG-Anastomosen bei Rechts-Transplantaten angegeben, wobei in 5-18% der betroffenen Fälle frühpostoperativ anastomotische Gallenleckagen vorangegangenen sind (Lee et al. 2004, Hwang et al. 2006, Ikegami et al. 2011, Radtke et al. 2012b). Suehiro et al. (2002) verzeichneten spätpostoperativ bei acht von n=37 (21,6%) Links-Transplantat-Empfängern eine Anastomosenstenose mit einer 25%igen Inzidenz frühpostoperativ vorausgegangener anastomotischer Gallenleckagen. Eine komplexe HA-Rekonstruktion wurde bei 62,5% der betroffenen Fälle erforderlich und stellte neben dem Verlust der HA-4 Arterie einen wesentlichen kausalen Risikofaktor dar. Fünf von n=10 (50%) Transplantaten, bei denen eine Ligatur der schließlich nicht rekonstruierbaren HA-4 Arterie erforderlich war, hatten spätpostoperativ eine Striktur der Gallengangsanastomose entwickelt. Ergebnisse der Essener Serie von n=71 Rechts-Transplantat-LDLTs belegten, dass multiduktale high-risk Rekonstruktionen mit Anschluss kleinlumiger segmentaler Gallengängen im Langzeitverlauf eine extrem hohe 42%ige Anfälligkeit für Anastomosenstenosen aufwiesen (Radtke et al. 2012b).

Oberstes Ziel einer akribischen Spenderselektion und einer präzisen intrahilären Navigation bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie zwecks Vermeidung komplexer biliärer Rekonstruktionen im Transplantat stellt einen weltweit verbreiteten Konsens über maximal zwei Gallengangsstien in den zentral-hilären Etagen, den Verzicht auf spannungslastige Septoplastiken sowie die Anwendung mikrochirurgischer Anastomosetechniken - zur Vermeidung einer strikturbildenden Fibrosierung dank einer maximalen Verschonung der mukosalen und adventitiellen Wandschichten - dar (Kim et al. 2010, Lee 2015).

Neben der zwingenden Vermeidung eines durch ein schädliches PV/HA Flussmissverhältnis gekennzeichnetes SFFS (Abbildung 2) kann eine folgenschwere Gallengangsischämie im Transplantat zusätzlich durch eine chirurgische no touch Dissektion an der HP - abgezielt auf die Intakthaltung der zentral-hilären communication arcades, erstreckt zwischen den Versorgungsgebieten der rechts anterioren (Seg. 5+8) und der links medialen (Seg.4a/b) Arterienäste sowie des periduktalen arteriellen Plexus bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie verhindert werden (Liu et al. 2004, Taketomi et al. 2010, Ahmed A Abdelshafy et al. 2020). Insbesondere bei der intrinsisch äußerst fragilen Gallengangshinterwand der dadurch anfälligeren posterioren Segmentäste (4, 6, 7) erscheint die Erhaltung einer intakten arteriellen Mikrodurchblutung ausschlaggebend für eine komplikationsfreie biliäre Rekonstruktion (Radtke et al. 2012b). Außerdem ist die Vermeidung thermischer Mikroverletzungen entlang der posterioren Beschichtung (Glissonsche Kapsel) der HP im hilären Fenster bei der Parenchymtranssektion für die Gallengangswandqualität von essentieller Wichtigkeit (Hwang et al. 2006, Radtke et al. 2012b). Ein HAF<50ml/min im Transplantat wird als signifikanter Risikofaktor für eine biliäre Anastomosenstenose angesehen, sodass einige Zentren ein cut off HAF>100ml/min bei einer Leberlebenspende anstreben (Ikegami et al. 2017). Zudem zählt eine unversehrte DHC-Stumpfdurchblutung beim Empfänger zu den Hauptsicherheitsfaktoren einer Gallengangs-anastomose im Transplantat (Lee et al. 2004, Taketomi et al. 2010). Durch einen sog. intrahepatic Glissonian approach, d.h. eine intrahiläre en bloc Durchtrennung (high hilar dissection = HHD, modifiziert als minimal hilar dissection = MHD) des gesamten Ligamentum Hepatoduodenale bei der Empfänger-Eigenhepatektomie, gelingt die Erhaltung einer intakten vaskulären DHC-Mikroversorgung (Lee et al. 2004). Außerdem bietet der ungekürzte Gallengangsstumpf des Empfängers eine optimale spannungsfreie Anastomose und

durch sein intrahiläres Absetzungslevel auch beliebig multiduktale Gallengangsrekonstruktionen im Transplantat (Taketomi et al. 2010, Ahmed A Abdelshafy et al. 2020). Soejima et al. (2008) konnten im Einklang mit den Erfahrungen anderer Zentren eine kontinuierliche Verringerung von Anastomosenleckagen von 2,6% auf 0,9% sowie eine signifikante Abnahme postoperativer Anastomosenstenosen von 26,4% auf 10,2% nach Einführung der MHD an ihrem Zentrum beobachten (Soejima et al. 2008, Abu-Gazala et al. 2016, Ahmed A Abdelshafy et al. 2020).

Die biliäre Morbidität birgt erhebliche Gefahren für den Empfänger sowohl im Kurz- sowie Langzeitverlauf nach einer LDLT. Während eine schwere frühpostoperative anastomotische Galleleckage insbesondere gepaart mit einer HAT oder einem manifesten SFSS für den Transplantat-Empfänger hoch letal ist, führt eine spätpostoperative Anastomosenstenose durch die Kombination aus persistierender (sub-)segmentaler Cholestase und kurz- oder langfristig arterieller Gallengangsminderperfusion (Ischämie) auf segmentaler Ebene (intra- bzw. suprahilär) konsekutiv zu einer progredienten sekundär sklerosierenden Cholangitis (SSC) DD ischämischer Cholangiopathie im Sinne einer irreversiblen ITBL mit der Folge einer sekundär biliären Zirrhose (SBC) im Transplantat. Diese resultiert schließlich in einem terminalen Transplantatversagen und erfordert eine ReLTx, wenn sie von einer schweren HPT begleitet wird, was auch von unseren Patientendaten belegt wird.

### **4.3 Ausblick**

In der Rückschau zeigt die weltweit bereits 25-jährige Erfahrung mit LDLT trotz technisch-chirurgischer Perfektionierung der Spende von links-lateralen- und rechts-Transplantaten einschließlich einer dualen Transplantat-Kombination (dual graft-LDLT) ein stets nicht unerhebliches Risikopotential für den Spender und Empfänger, welches in Abhängigkeit vom verwendeten Transplantat individuell sehr unterschiedlich spender- oder empfängerlastig ist (Abbildung 24). Zudem offenbart die LDLT einen enormen logistisch-organisatorischen Aufwand, der folgende Punkte umfasst:

1. Eine sehr aufwendige Spender und Empfänger Evaluation
2. Einen hohen Spender-Ressourcenverbrauch (Dual Graft LDLT)
3. Eine sehr komplexe OP-Planung.

Außerdem erscheint sie auf beträchtliche inhärente Limitationen anatomischer und physiologischer Art zu stoßen, welche wie folgt aufzuführen sind:

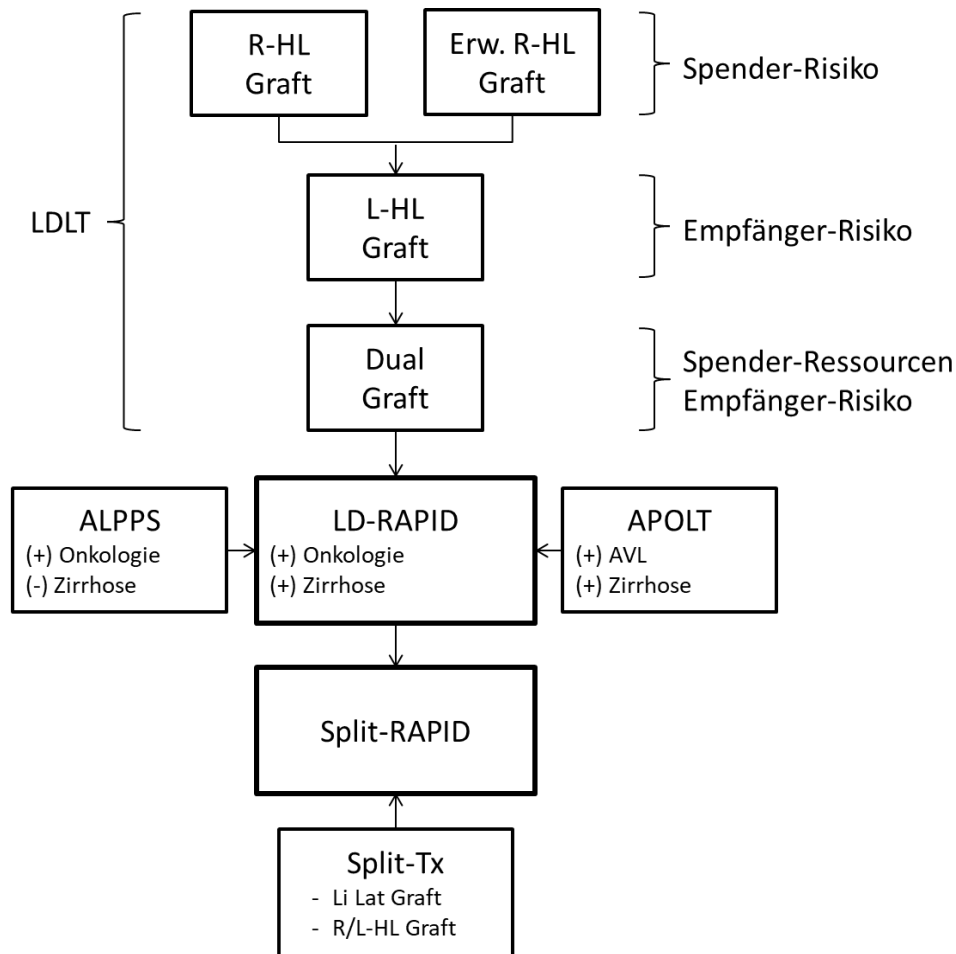
1. Das SFSS, gekennzeichnet durch
  - Ein SFFS mit seiner destruktiven (SFS-Schaden) und suppressiven (Funktion und Regeneration) Hämodynamik
  - Eine SFS-Situation mit ihrer individuell sehr schwer prädiktiven Transplantat-/Körper-Massenverhältnis
  - Ein Funktions- und Regenerations-Missverhältnis (energy steal)
2. Die hohe biliäre Morbidität vornehmlich bei Empfängern in Form anastomotischer Leckagen/Stenosen bedingt durch
  - Eine ausgeprägte biliäre Anatomievariabilität der humanen Leber
  - Ein HA-Handikap (PV-HA flow steal) im Rahmen eines SFFS
  - Eine erhebliche intrinsische Gallengangsfragilität in den höheren HP-Etagen
  - Eine sehr anspruchsvolle OP-Navigation der trans-hilären Passage bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie

In der zeitlichen Entwicklung zeigt sich in der Erwachsenen-LDLT weltweit ein deutlicher Trend weg vom erheblich Spender-belastenden rechten hin zum linken Transplantat, indem SFS-Transplantate von GWBWR bis 0,6 dank akribischer Spender/Empfänger Selektion einerseits und einer ausgetüftelten SFFS Präventionstrategie andererseits für den Empfänger eindeutig SFSS sicherer geworden sind (Campos und Botha 2012).

1. Die Spender-Sicherheit hat bei einer Erwachsenen-LDLT die allerhöchste Priorität. Daher haben sich an den Zentren, welche eine Erwachsenen-LDLT durchführen, unterschiedliche Konzepte etabliert - abgezielt auf die Anwendung kleiner Links-Lateraler-Transplantate (Seg. 2+3) - welche kaum volumenlastig (20%TLV) und verhältnismäßig komplikationsarm für den Spender sind (Broering et al. 2004b). Das Risiko eines potentiell letalen SFSS für ein extrem kleines SFS-Transplantat kann im Rahmen einer auxiliären Transplantation (auxiliary partial orthotopic transplantation = APOLT) bei einem nicht zirrhösen- bzw. low MELD Zirrhose Empfänger mit einem kalkulierten Operationsrisiko effizient minimiert werden (Azoulay et al. 2001, Ikegami et al. 2002). Eine erfolgreiche zweizeitige Eigenhepatektomie kombiniert mit einer auxiliären Leberlebendspendetransplantation (LD-RAPID) wurde bei definierten Indikationen von Line et al. (2015) und Königsrainer et al. (2019) beschrieben. Ihre

Erfahrungen zeigten mit Blick auf die Zukunft das Potential für eine weitreichende Etablierung dieser revolutionären Konzeption in der Erwachsenen-LDLT auf. Darauf aufbauend verspricht das LD-RAPID Protokoll durch die Vorteile einer ALPPS und APOLT Kombination zukünftig auch bei hoch MELD Zirrhotikern, welche durch eine ausgeprägte PHT belastet sind, risikoarm angewendet werden zu können, sodass eines Tages ein Split-RAPID mit der Verwendung ausschließlich aus der postmortalen Spende gewonnener (aquirierter) Split-Transplantate die Leberlebendspende gänzlich ersetzt wird (Balci et al. 2020) (Abbildung 24).

2. Die Entwicklung neuer computerunterstützter Navigations-Techniken zur verbesserten und individualisierten Planung einer Erwachsenen-LDLT ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen. Eine Adaptation der 3-D-Software an das MRT für die Durchführung einer dreidimensionalen intrahepatischen territorial-segmentalen Volumetrie einschließlich einer virtuellen Leberparenchymcompliance mit dem prädiktiven Potential einer effizienten CT-basierten Risikoanalyse für die Randzonenperfusion beider Teilorgane einerseits und andererseits einer für eine optimale virtuelle OP-Navigation hoch qualitativen, dreidimensionalen Visualisierung der intrahepatischen/intrahilären vaskulären und biliären Systeme, würde in Zukunft maßgeblich den Nachteil der Strahlenbelastung einer CT minimieren (Nydham et al. 2018). Der Etablierung einer solchen MRT basierten CASP in der Erwachsenen-LDLT, findet jedoch bislang zahlreiche technische Limitationen für eine verlässlich präzise Operationsplanung.



**Abbildung 23:** Entwicklung der segmentalen Lebertransplantation.

R = rechts, L = links, Graft = Transplantat, Li Lat = links-lateral, LDLT = Leberlebendspendetransplantation, LD = Lebendspende (living donor), Split-Tx = Split-Lebertransplantation, APOLT = auxiliary partial orthotopic transplantation, ALPPS = associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy, RAPID = resection and partial liver segment 2/3 transplantation with delayed total hepatectomy.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Bei einer LDLT spielt neben einer optimalen Spender- und Empfängerselektion die präzise Operationsplanung eine entscheidende Rolle für die Sicherheit des Transplantatspenders und ein optimales Operationsergebnis bei dem Transplantatempfänger.

**Patienten und Methoden:** Eine retrospektive Datenanalyse von n=15 Links-Transplantat-LDLT diente der klinischen Validierung der zur Operationsplanung verwendeten computergestützten 3D-CT-MRCP Bilddatenfusion.

**Ergebnisse:** Es zeigt sich ein gutes Operationsergebnis bei den Spendern, ohne dass ein SFSS bzw. vaskuläre und biliäre Major-Komplikationen auftraten. Die intraoperative Cholangiographie bei der Spender-Transplantat-Hepatektomie war bei 95% der Fälle verzichtbar. Im Langzeitverlauf zeigt sich kumulativ eine 33,3%ige Transplantatverlustrate gepaart mit einer 20%igen Patientenmortalität. Zwei frühpostoperative Transplantatverluste durch jeweils ein SFSS sowie eine Kombination von einer HAT und einer schweren biliären Leckage hatten insgesamt eine 50% Empfängerletalität. Drei spätpostoperative Transplantatverluste infolge eines ITBL, kombiniert mit einem Krankheitsrezidiv, wiesen eine 67%ige Patientenletalität auf. Bei den Empfängern zeigte sich konsekutiv bei einer 79%igen Inzidenz von SFS-Transplantaten einschließlich 36% extrem kleiner SFS-Transplantate eine 20%ige SFSS-Inzidenz, welche mit einer 33%igen ReLTx-Rate ohne Patientenmortalität einherging. Es lag ein durchschnittlicher Kalkulationsfehler bei der Berechnung der Transplantatgröße von 12,6% vor, wobei sich eine durchschnittlich 7%ige Überkalkulation des OP-GWBWR bei insgesamt 36% der high-risk SFS-Transplantate zeigte. Bei einem durchschnittlich 47%igen CV-Index, gepaart mit einer 30%igen Inzidenz an MHV-Drainagedominanz im Transplantat, wurde in 93% aller Empfänger ein bivenöses LHV+MHV-haltiges Transplantat verwendet. In 80% der Transplantate wurde eine pharmakologische SFSS-Präventionsmaßnahme perioperativ angewendet. Bei 40% der Transplantate wurde zusätzlich eine zumeist erfolgreiche GIM durchgeführt. Es zeigte sich eine kumulative 53%ige Inzidenz der chirurgischen Major-Komplikationen bei den Empfängern. Es lag eine 13%ige HAT Inzidenz jeweils gepaart mit einer Minor-Gallenleckage, welche eine 100%ige ReLTx-Rate mit einer 50%igen Patientenmortalität zur Folge hatte, vor. Es zeigte sich außerdem eine 27%ige Inzidenz frühpostoperativer Gallenleckagen und eine 6,7%ige Rate spätpostoperativer GG-Anastomosenstenosen mit einer kumulativ 33,3%iger biliärer Morbidität bei den Empfängern.

**Schlussfolgerung:** Die Anwendung der computergestützten 3D-CT-MRCP Bilddatenfusion bei der Operationsplanung einer Links-Transplantat-LDLT ermöglichte folgendes:

1. Eine für den Spender ungefährliche und für den Empfänger sichere Navigation der trans-hilären Passage resultiert in einer komfortablen, zumeist mono-ostialen biliären und vaskulären Rekonstruktion im Transplantat mit zugleich einem 95%igen Verzicht



auf eine intraoperative Cholangiographie während der Spender-Transplant-Hepatektomie.

2. Eine sichere Anwendung von SFS-Transplantaten einschließlich marginal kleinen SFS-Transplantaten mit geringer Fehlkalkulation der Transplantatgröße.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abu-Gazala S, Olthoff KM, Goldberg DS, Shaked A and Abt PL (2016) En Bloc Hilar Dissection of the Right Hepatic Artery in Continuity with the Bile Duct: a Technique to Reduce Biliary Complications After Adult Living-Donor Liver Transplantation. *J Gastrointest Surg* 20(4):765–771.
- Ahmed A Abdelshafy, Kamal M Elsaid, Abdelrahman M Elghandour and Dalia F Emam (2020) En bloc high hilar dissection versus conventional hilar dissection in living donor liver transplantation donors: a comparative, single-center study. *The Egyptian Journal of Surgery* 39(3):547.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, Sano K, Imamura H, Kokudo N and Makuuchi M (2003) Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration. *Transplantation* 76(5):832–837.
- Al MI, Abaalkhail FA, Bahili HA, Abdo AH, Elsiey HA, Al MS, El Sheikh YM, Hegab BS, Kamel YM, AlGoufi TT, Hasssan HH, Burdelski MM, Al MA, Abdelfattah MR, Attallah KM, Mahmood TZ, Saleh YZ, Eldeen FZ and Broering DC (2014) Liver transplantation at KFSHRC: achievement and challenges. *Annals of Saudi Medicine* 34(2):103–106.
- Asakuma M, Fujimoto Y, Bourquain H, Uryuhara K, Hayashi M, Tanigawa N, Peitgen H-O and Tanaka K (2007) Graft selection algorithm based on congestion volume for adult living donor liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 7(7):1788–1796.
- Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L and García Sabrido JL (2013) "Small-for-flow" syndrome: shifting the "size" paradigm. *Medical Hypotheses* 80(5):573–577.
- Azoulay D, Samuel D, Ichai P, Castaing D, Saliba F, Adam R, Savier E, Danaoui M, Smail A, Delvart V, Karam V and Bismuth H (2001) Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: a reappraisal from a single center by a case-control study. *Annals of Surgery* 234(6):723–731.
- Baker TB, Zimmerman MA, Goodrich NP, Samstein B, Pomfret EA, Pomposelli JJ, Gillespie BW, Berg CL, Emond JC and Merion RM (2017) Biliary reconstructive techniques and associated anatomic variants in adult living donor liver transplantations: The adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study experience. *Liver Transplantation* 23(12):1519–1530.
- Balci D, Kirimker EO, Bingol Kologlu M, Ustuner E, Goktug UU, Karadag Erkoc S, Yilmaz AA, Bayar MK, Azap A, Er RE, Dokmeci A and Karayalcin K (2020) A New Approach for Increasing Availability of Liver Grafts and Donor Safety in Living Donor Liver Transplantation: LD-RAPID Procedure in the Cirrhotic Setting With Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transplantation*.
- Baskiran A, Kahraman AS, Cicek IB, Sahin T, Isik B and Yilmaz S (2018) Preoperative evaluation of liver volume in living donor liver transplantation. *Northern clinics of Istanbul* 5(1):1–5.
- Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Malessa C, Rohland O and Settmacher U (2018) Einfluss der Gallengangsanatomie auf biliäre Komplikationen bei Lebendspenden des rechten Leberlappens (Influence of bile duct anatomy on biliary complications in hepatic right lobe living donors). *Chirurg* 89(3):222–228.
- Belghiti J, Liddo G, Raut V, Zappa M, Dokmak S, Vilgrain V, Durand F and Dondéro F (2012) "Inherent limitations" in donors: control matched study of consequences following a right hepatectomy for living donation and benign liver lesions. *Annals of Surgery* 255(3):528–533.
- Benkö T, Sgourakis G, Molmenti EP, Peitgen HO, Paul A, Nadalin S, Schroeder T and Radtke A (2017) Portal Supply and Venous Drainage of the Caudate Lobe in the Healthy Human Liver: Virtual Three-Dimensional Computed Tomography Volume Study. *World J Surg* 41(3):817–824.
- Berg CL, Merion RM, Shearon TH, Olthoff KM, Brown RS, Baker TB, Everson GT, Hong JC, Terrault N, Hayashi PH, Fisher RA and Everhart JE (2011) Liver transplant recipient survival benefit with living donation in the model for endstage liver disease allocation era. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 54(4):1313–1321.
- Bismuth H and Houssin D (1984) Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 95(3):367–370
- Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps Declere A, Saliba F and Samuel D (1989) Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *The British journal of surgery* 76(7):722–724.

- Boillot O, Delafosse B, Méchet I, Boucaud C and Pouyet M (2002) Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *The Lancet* 359(9304):406–407.
- Botha JF, Langnas AN, Campos BD, Grant WJ, Freise CE, Ascher NL, Mercer DF and Roberts JP (2010) Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: small grafts and hemiportocaval shunts in the prevention of small-for-size syndrome. *Liver Transplantation* 16(5):649–657.
- Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thistlethwaite JR, Stevens L, Piper J, Whittington SH and Lichtor JL (1991) Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Annals of Surgery* 214(4):428-37; discussion 437-9.
- Broering DC, Am Schulte Esch J, Fischer L and Rogiers X (2004a) Split liver transplantation. *HPB* 6(2):76–82.
- Broering DC, Wilms C, Bok P, Fischer L, Mueller L, Hillert C, Lenk C, Kim J-S, Sterneck M, Schulz K-H, Krupski G, Nierhaus A, Ameis D, Burdelski M and Rogiers X (2004b) Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation: a single-center analysis of 165 cases. *Annals of Surgery* 240(6):1013-24; discussions 1024-6.
- Busuttil RW and Goss JA (1999) Split liver transplantation. *Annals of Surgery* 229(3):313–321.
- Campos BD and Botha JF (2012) Strategies to optimize donor safety with smaller grafts for adult-to-adult living donor liver transplantation. *Current opinion in organ transplantation* 17(3):230–234.
- Carbone M and Neuberger J (2011) Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 35(6-7):446–454.
- Chaib E, Kanas AF, Galvão FHF and D'Albuquerque LAC (2014) Bile duct confluence: anatomic variations and its classification. *Surg Radiol Anat* 36(2):105–109.
- Chen H-L, Chen C-L, Huang T-L, Chen T-Y, Tsang LL-C, Ou H-Y, Yu C-Y and Cheng Y-F (2010) Regeneration rate of left liver grafts in adult living donor liver transplant. *Transplantation Proceedings* 42(3):699–700.
- Cho JY, Suh K-S, Kwon CH, Yi N-J, Lee HH, Park JW, Lee K-W, Joh JW, Lee S-K and Lee KU (2006) Outcome of donors with a remnant liver volume of less than 35% after right hepatectomy. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 12(2):201–206.
- Couinaud C (1954) Lobes et segments hépatiques: notes sur l'architecture anatomiques et chirurgicale du foie (Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver). *La Presse medicale* 62(33):709–712
- Couinaud C (1989) Surgical anatomy of the liver revisited. A most unusual and dangerous anomaly:25–28
- Couinaud C (1999) Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *DSU* 16(6):459–467.
- Couinaud C, Nogueira C (1958) Les veines sus-hépatiques chez l'homme. *CTO* 34(1-2):84–110.
- Dahm F, Georgiev P and Clavien P-A (2005) Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5(11):2605–2610.
- Dindo D, Demartines N and Clavien P-A (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery* 240(2):205–213.
- Emond JC, Renz JF, Ferrell LD, Rosenthal P, Lim RC, Roberts JP, Lake JR and Ascher NL (1996) Functional analysis of grafts from living donors. Implications for the treatment of older recipients. *Annals of Surgery* 224(4):544-52; discussion 552-4.
- Fan ST, Lo CM, Liu CL, Yong BH, Chan JK and Ng IO (2000) Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg* 135(3):336–340.
- Fan S-T (2007) Precise hepatectomy guided by the middle hepatic vein. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT* 6(4):430–434
- Fukuhara T, Umeda K, Tushima T, Takeishi K, Morita K, Nagata S, Sugimachi K, Ikegami T, Gion T, Soejima Y, Taketomi A and Maehara Y (2009) Congestion of the donor remnant right liver after extended left lobe donation. *Transplant International* 22(8):837–844.

- Gad EH, Alsebaey A, Loffy M, Eltabbakh M and Sherif AA (2015) Complications and mortality after adult to adult living donor liver transplantation: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery* 4(2):162–171.
- Goldman J, Florman S, Varotti G, Gondolesi GE, Gerning A, Fishbein T, Kim L and Schwartz ME (2003) Noninvasive preoperative evaluation of biliary anatomy in right-lobe living donors with mangafodipir trisodium-enhanced MR cholangiography. *Transplantation Proceedings* 35(4):1421–1422.
- Golriz M, Majlesara A, El Sakka S, Ashrafi M, Arwin J, Fard N, Raisi H, Edalatpour A and Mehrabi A (2016) Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 40(3):267–275.
- Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y, Kiyosawa K and Ichida T (1994) Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *The Lancet* 343(8907):1233–1234.
- Heaton N (2003) Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 9(9):S26-8.
- Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W and Neuhaus P (2010) Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transplant International* 23(1):14–22.
- Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K and Rogiers X (1999) Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver transplantation and surgery : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 5(5):366–368.
- Hibi T and Kitagawa Y (2017) Small-for-size syndrome in LT. *Clinical liver disease* 10(4):93–96.
- Hiroshige S, Nishizaki T, Soejima Y, Hashimoto K, Ohta R, Minagawa R, Shimada M, Honda H, Hashizume M and Sugimachi K (2001) Beneficial effects of 3-dimensional visualization on hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation using right lobe graft1. *Transplantation* 72(12):1993
- Hiroshige S, Shimada M, Harada N, Shiotani S, Ninomiya M, Minagawa R, Soejima Y, Suehiro T, Honda H, Hashizume M and Sugimachi K (2003) Accurate preoperative estimation of liver-graft volumetry using three-dimensional computed tomography. *Transplantation* 75(9):1561–1564.
- Huang F, Xiao J-H, Kong J and Gong JP (2017) ALPPS readdresses the management of advanced liver tumors. *Int Surg J* 4(3):846.
- Humar A, Beissel J, Crotteau S, Cohen M, Lake J and Payne WD (2009) Delayed splenic artery occlusion for treatment of established small-for-size syndrome after partial liver transplantation. *Liver Transplantation* 15(2):163–168.
- Hwang S, Lee S, Kim K, Park K, Ahn C, Moon D, Chu C, Lee Y and Min P (2002) Correlation of blood-free graft weight and volumetric graft volume by an analysis of blood content in living donor liver grafts. *Transplantation Proceedings* 34(8):3293–3294.
- Hwang S, Lee S-G, Sung K-B, Park K-M, Kim K-H, Ahn C-S, Lee Y-J, Lee S-K, Hwang G-S, Moon D-B, Ha T-Y, Kim D-S, Jung J-P and Song G-W (2006) Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 12(5):831–838.
- Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Egawa H, Takada Y and Uemoto S (2010) Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. *Transplantation* 89(10):1276–1282.
- Ikegami T, Harimoto N, Shimokawa M, Yoshizumi T, Uchiyama H, Itoh S, Okabe N, Sakata K, Nagatsu A, Soejima Y and Maehara Y (2016) The learning curves in living donor hemiliver graft procurement using small upper midline incision. *Clinical Transplantation* 30(12):1532–1537.
- Ikegami T, Shimada M, Imura S, Arakawa Y, Nii A, Morine Y and Kanemura H (2008a) Current concept of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Surg Today* 38(11):971–982.
- Ikegami T, Shimagaki T, Kawasaki J, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Harimoto N, Itoh S, Soejima Y and Maehara Y (2017) Eversion Technique to Prevent Biliary Stricture After Living

- Donor Liver Transplantation in the Universal Minimal Hilar Dissection Era. *Transplantation* 101(1):20-25.
- Ikegami T, Shiotani S, Ninomiya M, Minagawa R, Nishizaki T, Shimada M and Sugimachi K (2002) Auxiliary partial orthotopic liver transplantation from living donors. *Surgery* 131(1 Suppl):S205-10.
- Ikegami T, Shirabe K, Morita K, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Kayashima H, Hashimoto N and Maehara Y (2011) Minimal hilar dissection prevents biliary anastomotic stricture after living donor liver transplantation. *Transplantation* 92(10):1147–1151.
- Ikegami T, Shirabe K, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yamashita Y, Harimoto N, Toshima T, Yoshiya S, Ikeda T and Maehara Y (2013) Strategies for successful left-lobe living donor liver transplantation in 250 consecutive adult cases in a single center. *Journal of the American College of Surgeons* 216(3):353–362.
- Ikegami T, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Harada N, Kayashima H, Itoh S, Yamashita Y and Maehara Y (2008b) Hilar anatomical variations in living-donor liver transplantation using right-lobe grafts. *DSU* 25(2):117–123.
- Ishizaki Y, Kawasaki S, Sugo H, Yoshimoto J, Fujiwara N and Imamura H (2012) Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: Should portal inflow modulation be added? *Liver Transplantation* 18(3):305–314.
- Jassem W, Heaton ND and Rela M (2008) Reducing bile leak following segmental liver transplantation: understanding biliary anatomy of the caudate lobe. *American Journal of Transplantation* 8(2):271–274.
- Jeon YM, Lee K-W, Yi N-J, Lee JM, Hong G, Choi Y, Park M-S, Kim H and Suh K-S (2013) The right posterior bile duct anatomy of the donor is important in biliary complications of the recipients after living-donor liver transplantation. *Annals of Surgery* 257(4):702–707.
- Jhaveri KS, Guo L and Guimarães L (2017) Current State-of-the-Art MRI for Comprehensive Evaluation of Potential Living Liver Donors. *AJR. American journal of roentgenology* 209(1):55–66.
- Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, Yagi S and Uemoto S (2011) Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplantation Proceedings* 43(6):2391–2393.
- Kanazawa H, Takada Y, Ogura Y, Oike F, Egawa H and Uemoto S (2009) Mesorenal shunt using inferior mesenteric vein and left renal vein in a case of LDLT. *Transplant International* 22(12):1189–1192.
- Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Chisuwa H, Ikeno T, Noike T, Takayama T and Kawarazaki H (1993) Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation. *Hepatology* 18(5):1115–1120.
- Kim SH, Lee K-W, Kim Y-K, Cho SY, Han S-S and Park S-J (2010) Tailored telescopic reconstruction of the bile duct in living donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 16(9):1069–1074.
- Kimura W, Fukumoto T, Watanabe T and Hirai I (2015) Variations in portal and hepatic vein branching of the liver. *Yamagata Med. J.* 33(2)
- Kishi Y, Sugawara Y, Akamatsu N, Kaneko J, Matsui Y, Kokudo N and Makuuchi M (2004) Sharing the middle hepatic vein between donor and recipient: left liver graft procurement preserving a large segment VIII branch in donor. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 10(9):1208–1212.
- Kitajima T, Kaido T, Tajima T, Uemura T, Fujimoto Y, Schenk A and Uemoto S (2018) Younger Age is an Independent Factor for Graft Weight Overestimation: Analysis of the Clinical Impact on Recipient Outcomes in 340 Japanese Living Liver Donors. *World J Surg* 42(1):218–224.
- Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Hayashi M and Tanaka K (1999) Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 67(2):321
- Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y and Ogawa K (2003) Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver transplantation : official publication*

- of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 9(9):29-35.
- Kohler S, Pascher A, Mittler J, Neumann U, Neuhaus P and Pratschke J (2009) Management of biliary complications following living donor liver transplantation--a single center experience. *Langenbecks Arch Chiv* 394(6):1025–1031.
- Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, Königsrainer I, Bitzer M, Zender L, Sipos B, Kanz L, Wagner S and Nadalin S (2019) Paradigm Shift in the Management of Irresectable Colorectal Liver Metastases: Living Donor Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation in Combination With Two-stage Hepatectomy (LD-RAPID). *Annals of Surgery* 270(2):327–332.
- Kraus TW, Golling M and Klar E (2001) Definition von chirurgischen Freiheitsgraden durch funktionelle Anatomie in der resezierenden Leberchirurgie (Definition of surgical degree of freedom by functional anatomy in liver resection surgery). *Chirurg* 72(7):794–805.
- Ku Y, Fukumoto T, Nishida T, Tominaga M, Maeda I, Kitagawa T, Takao S, Shiotani M, Tseng A and Kuroda Y (1995) Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 59(10):1388–1392.
- Lee K-W, Joh JW, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Lee HH, Park JW and Lee S-K (2004) High hilar dissection: new technique to reduce biliary complication in living donor liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 10(9):1158–1162.
- Lee S, Hwang S, Park K, Lee Y, Choi D, Ahn C, Nah Y, Koh K, Han S, Park S and Min P (2001) An adult-to-adult living donor liver transplant using dual left lobe grafts. *Surgery* 129(5):647–650.
- Lee S-G (2015) A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *American Journal of Transplantation* 15(1):17–38.
- Lemke A-J, Brinkmann MJ, Pascher A, Steinmüller T, Settmacher U, Neuhaus P and Felix R (2003) Voraussagegenauigkeit der präoperativen CT-gestützten Gewichtsbestimmung des rechten Leberlappens bezüglich des intraoperativen Transplantatgewichts bei Leberlappen-Lebendspendern (Accuracy of the CT-estimated weight of the right hepatic lobe prior to living related liver donation (LRLD) for predicting the intraoperatively measured weight of the graft). *Fortschr Röntgenstr* 175(9):1232–1238.
- Li J, Liang L, Ma T, Yu X, Chen W, Xu Gan Liang T (2010) Sinusoidal microcirculatory changes after small-for-size liver transplantation in rats. *Transplant International* 23(9):924–933.
- Line P-D, Hagness M, Berstad AE, Foss A and Dueland S (2015) A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. *Annals of Surgery* 262(1):5-9.
- Liu C-L, Lam B, Lo C-M and Fan S-T (2003) Impact of right-lobe live donor liver transplantation on patients waiting for liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 9(8):863–869.
- Liu C-L, Lo C-M, Chan S-C and Fan S-T (2004) Safety of duct-to-duct biliary reconstruction in right-lobe live-donor liver transplantation without biliary drainage. *Transplantation* 77(5):726–732.
- Lo C-M (2003) Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation* 75(3 Suppl):12-5.
- Löschner C, Nagel SN, Kausche S and Teichgräber U (2015) Hepatic arterial supply in 1297 CT-angiographies. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 187(4):276–282.
- Man K, Lo CM, Ng IO, Wong YC, Qin LF, Fan ST and Wong J (2001) Liver transplantation in rats using small-for-size grafts: a study of hemodynamic and morphological changes. *Arch Surg* 136(3):280–285.
- Mangold S, Bretschneider C, Fenchel M, Seeger A, Kramer U, Klumpp B, Nadalin S, Königsrainer A, Claussen CD and Miller S (2012) MRI for evaluation of potential living liver donors: a new approach including contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography. *Abdom Imaging* 37(2):244–251.

- Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VAC, Sterling RK, Fulcher AS and Posner MP (2000a) Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 69(7):1375
- Marcos A, Olzinski AT, Ham JM, Fisher RA and Posner MP (2000b) The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 70(12):1697
- McSweeney SE, Kim TK, Jang H-J and Khalili K (2012) Biliary anatomy in potential right hepatic lobe living donor liver transplantation (LDLT): the utility of CT cholangiography in the setting of inconclusive MRCP. *European Journal of Radiology* 81(1):6–12.
- Miller CM, Quintini C, Dhawan A, Durand F, Heimbach JK, Kim-Schluger HL, Kyrana E, Lee S-G, Lerut J, Lo C-M and Pomfret EA (2017) The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation* 101(5):938–944.
- Molmenti EP, Sotiropoulos GC, Radtke A, Nicastro JM, Coppa GF, Santibañes E de and Malagó M (2013) Anatomy and Physiology of the Liver. In: Shackelford RT, Yeo CJ (eds) *Shackelford's surgery of the alimentary tract*, 7th ed. Elsevier/Saunders, Philadelphia, pp 1425–1436
- Nadalin S, Genedy L, Königsrainer A, Settmacher U, Rauchfuß F and Testa G (2020) Living donor liver transplantation for colorectal liver metastasis: a narrative review, vol 3
- Nagano Y, Nagahori K, Kamiyama M, Fujii Y, Kubota T, Endo I, Togo S and Shimada H (2002) Improved functional reserve of hypertrophied contra lateral liver after portal vein ligation in rats. *Journal of Hepatology* 37(1):72–77.
- Nagano Y, Togo S, Tanaka K, Masui H, Endo I, Sekido H, Nagahori K and Shimada H (2003) Risk factors and management of bile leakage after hepatic resection. *World J Surg* 27(6):695–698.
- Nakamura S and Tsuzuki T (1981) Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surgery, gynecology & obstetrics* 152(1):43–50
- Neumann JO, Thorn M, Fischer L, Schöbinger M, Heimann T, Radeleff B, Schmidt J, Meinzer HP, Büchler MW and Schemmer P (2006) Branching patterns and drainage territories of the middle hepatic vein in computer-simulated right living-donor hepatectomies. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6(6):1407–1415.
- Ninomiya M, Shirabe K, Terashi T, Ijichi H, Yonemura Y, Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Shimada M and Maehara Y (2010) Deceleration of regenerative response improves the outcome of rat with massive hepatectomy. *American Journal of Transplantation* 10(7):1580–1587.
- Nydam TL, Reddy MS, Pomfret EA and Rela M (2018) Progression of living liver donation worldwide. *Current opinion in organ transplantation* 23(2):162–168.
- Ohkubo M, Nagino M, Kamiya J, Yuasa N, Oda K, Arai T, Nishio H and Nimura Y (2004) Surgical anatomy of the bile ducts at the hepatic hilum as applied to living donor liver transplantation. *Annals of Surgery* 239(1):82–86.
- Park G-C, Song G-W, Moon D-B and Lee S-G (2016) A review of current status of living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 5(2):107–117.
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J and Bunzendahl H (1988) Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) - Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Arch Chiv* 373(2):127–130.
- Radtke A, Nadalin S, Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Schroeder T, Fouzas I, Saner FH, Schenk A, Malagó M and Lang H (2008a) Liver "compliance": a previously unrecognized preoperative predictor of small-for-size syndrome in adult living donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 40(9):3142–3146.
- Radtke A, Sgourakis G, Molmenti EP, Beckebaum S, Cicinnati V, Broelsch CE, Peitgen H-O, Malagó M and Schroeder T (2012a) Computer-assisted surgical planning in adult-to-adult live donor liver transplantation: how much does it help? A single center experience. *Transplantation* 94(11):1138–1144.
- Radtke A, Sgourakis G, Molmenti EP, Beckebaum S, Cicinnati VR, Schmidt H, Peitgen H-O, Broelsch CE, Malagó M and Schroeder T (2015) Risk of venous congestion in live donors of extended right liver graft. *World journal of gastroenterology* 21(19):6008–6017.

- Radtke A, Sgourakis G, Molmenti EP, Schroeder T, Cicinnati VR, Beckebaum S, Peitgen H-O, Broelsch CE and Malagó M (2013) The "carving" liver partitioning technique for graft hepatectomy in live donor liver transplantation: a single-center experience. *Surgery* 153(2):189–199.
- Radtke A, Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Beckebaum S, Molmenti EP, Saner FH, Schroeder T, Nadalin S, Schenk A, Lang H, Malagó M and Broelsch CE (2010a) Donor/recipient algorithm for management of the middle hepatic vein in right graft live donor liver transplantation. *American journal of surgery* 199(5):708–715.
- Radtke A, Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Fouzas I, Schroeder T, Saner FH, Schenk A, Beckebaum S, Malagó M and Lang H (2008b) Anatomical classification of the peripheral right hepatic duct: early identification of a preventable source of morbidity and mortality in adult live donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 40(9):3155–3157.
- Radtke A, Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Nadalin S, Schroeder T, Saner F, Schenk A, Cicinnati VR, Broelsch CE, Lang H and Malagó M (2009) Vascular and biliary anatomy of the right hilar window: its impact on recipient morbidity and mortality for right graft live donor liver transplantation. *World J Surg* 33(9):1941–1951.
- Radtke A, Sotiropoulos GC, Klein C, Beckebaum S, Walz RE, Schroeder T, Cicinnati VR, Broering D, Broelsch C and Malagó M (2010b) Trans-hilar passage in right graft live donor liver transplantation: intra-hilar anatomy and its impact on operative strategy. *Transplantation* 90(2010):794
- Radtke A, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Nadalin S, Schroeder T, Schenk A, Saner F, Valentin-Gamazo C, Dahmen U, Spasov L, Broelsch CE and Malagó M (2006) The influence of accessory right inferior hepatic veins on the venous drainage in right graft living donor liver transplantation. *Hepato-gastroenterology* 53(70):479–483
- Radtke A, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Sgourakis G, Schroeder T, Beckebaum S, Peitgen H-O, Cicinnati VR, Broelsch CE, Broering DC and Malagó M (2012b) Transhilar passage in right graft live donor liver transplantation: intrahilar anatomy and its impact on operative strategy. *American Journal of Transplantation* 12(3):718–727.
- Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S, Molmenti EP, Schroeder T, Lang H, Saner F, Valentin-Gamazo C, Frilling A, Schenk A, Broelsch CE and Malagó M (2007) Preoperative volume prediction in adult living donor liver transplantation: how much can we rely on it? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 7(3):672–679.
- Radtke A, Sotiropoulos GC, Nadalin S, Molmenti EP, Schroeder T, Saner FH, Sgourakis G, Cicinnati VR, Valentin-Gamazo C, Broelsch CE, Malago M and Lang H (2008c) Preoperative volume prediction in adult live donor liver transplantation: 3-D CT volumetry approach to prevent miscalculations. *European Journal of Medical Research* 13(7):319–326.
- Radtke A, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Molmenti EP, Schroeder T, Saner FH, Beckebaum S, Broelsch CE, Broering DC and Malago M (2010c) Hepatic venous drainage: how much can we learn from imaging studies? Anatomic-functional classification derived from three-dimensional computed tomography reconstructions. *Transplantation* 89(12):1518–1525.
- Radtke A, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Molmenti EP, Schroeder T, Saner FH, Beckebaum S, Schenk A, Lang H, Broelsch CE and Malagó M (2011) "Anatomical" versus "territorial" belonging of the middle hepatic vein: virtual imaging and clinical repercussions. *The Journal of surgical research* 166(1):146–155.
- Raia S, Nery J and Mies S (1989) Liver transplantation from live donors. *The Lancet* 334(8661):497.
- Rajakannu M, Cherukuru R, Rammohan A, Shanmugam AK, Reddy MS and Rela M (2021) Dealing with Multiple Bile Ducts in Living Donor Liver Transplantation: A Novel Technique Incorporating End-To-Side Biliary Anastomosis. *Liver Transplantation*.
- Raut V, Alikhanov R, Belghiti J and Uemoto S (2014) Review of the surgical approach to prevent small-for-size syndrome in recipients after left lobe adult LDLT. *Surg Today* 44(7):1189–1196.
- Rössler F, Sapisochin G, Song G, Lin Y-H, Simpson MA, Hasegawa K, Laurenzi A, Sánchez Cabús S, Nunez MI, Gatti A, Beltrame MC, Slankamenac K, Greig PD, Lee S-G, Chen C-L, Grant DR, Pomfret EA, Kokudo N, Cherqui D, Olthoff KM, Shaked A, García-Valdecasas JC, Lerut J, Troisi



- RI, Santibanes M de, Petrowsky H, Puhan MA and Clavien P-A (2016) Defining Benchmarks for Major Liver Surgery: A multicenter Analysis of 5202 Living Liver Donors. *Annals of Surgery* 264(3):492–500.
- Saidi RF, Jabbour N, Li Y, Shah SA and Bozorgzadeh A (2012) Is left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation ready for widespread use? The US experience (1998-2010). *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 14(7):455–460.
- Sainz-Barriga M, Scudeller L, Costa MG, Hemptinne B de and Troisi RI (2011) Lack of a correlation between portal vein flow and pressure: toward a shared interpretation of hemodynamic stress governing inflow modulation in liver transplantation. *Liver Transplantation* 17(7):836–848.
- Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sugawara Y, Imamura H, Matsunami H and Takayama T (2002) Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Annals of Surgery* 236(2):241–247.
- Sato Y, Yamamoto S, Takeishi T, Hirano K, Kobayashi T, Kato T, Hara Y, Watanabe T, Kokai H and Hatakeyama K (2006) Management of major portosystemic shunting in small-for-size adult living-related donor liver transplantation with a left-sided graft liver. *Surg Today* 36(4):354–360.
- Schroeder T, Malagó M, Debatin JF, Goyen M, Nadalin S and Ruehm SG (2005) "All-in-one" imaging protocols for the evaluation of potential living liver donors: comparison of magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 11(7):776–787.
- Schroeder T, Radtke A, Debatin JF, Malaga M, Sotiropoulos GC, Forsting M, Lang H and Ruehm SG (2007) Contrast-enhanced multidetector-CT cholangiography after living donor liver transplantation. *Hepato-gastroenterology* 54(76):1176–1180
- Settmacher U, Götz M, Rahmel A, Bärthel E, Schlitt H, Puhl G, Broering D, Lehner F, Fischer L, Paul A, Schmidt J, Nadalin S, Obed A and Heise M (2011) Living donor liver transplantation in adults in the MELD era in Germany--a multi-center retrospective analysis. *Transplant International* 24(9):904–911.
- Shimada M, Shiotani S, Ninomiya M, Terashi T, Hiroshige S, Minagawa R, Soejima Y, Suehiro T and Sugimachi K (2002) Characteristics of liver grafts in living-donor adult liver transplantation: comparison between right- and left-lobe grafts. *Arch Surg* 137(10):1174–1179.
- Shimamura T, Taniguchi M, Jin M, Suzuki T, Matsushita M, Furukawa H and Todo S (2001) Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 33(1-2):1331.
- Shin M, Song S, Kim JM, Kwon CHD, Kim S-J, Lee S-K and Joh J-W (2012) Donor morbidity including biliary complications in living-donor liver transplantation: single-center analysis of 827 cases. *Transplantation* 93(9):942–948.
- Shoreem H, Gad EH, Soliman H, Hegazy O, Saleh S, Zakaria H, Ayoub E, Kamel Y, Aboueilla K and Ibrahim T (2017) Small for size syndrome difficult dilemma: Lessons from 10 years single centre experience in living donor liver transplantation. *World journal of hepatology* 9(21):930
- Smadja C (1988) The biliary tract and the anatomy of biliary exposure. *Surgery of the Liver and Biliary Tract* 1:11–22
- Soejima Y, Fukuhara T, Morita K, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamashita Y, Sugimachi K, Taketomi A and Maehara Y (2008) A simple hilar dissection technique preserving maximum blood supply to the bile duct in living donor liver transplantation. *Transplantation* 86(10):1468–1469.
- Soejima Y, Shirabe K, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Ninomiya M, Harada N, Ijichi H and Maehara Y (2012) Left lobe living donor liver transplantation in adults. *American Journal of Transplantation* 12(7):1877–1885.
- Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H, Yonemura Y, Shimada M and Maehara Y (2006) Feasibility of left lobe living donor liver transplantation between adults: an 8-year, single-center experience of 107 cases. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6(5 Pt 1):1004–1011.

- Soin AS, Chaudhary RJ, Pahari H and Pomfret EA (2019) A Worldwide Survey of Live Liver Donor Selection Policies at 24 Centers With a Combined Experience of 19 009 Adult Living Donor Liver Transplants. *Transplantation* 103(2):39-47.
- Song G-W, Lee S-G, Hwang S, Sung G-B, Park K-M, Kim K-H, Ahn C-S, Moon D-B, Ha T-Y, Kim B-S, Moon K-M and Jung D-H (2007) Preoperative evaluation of biliary anatomy of donor in living donor liver transplantation by conventional nonenhanced magnetic resonance cholangiography. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 20(2):167–173.
- Starzl TE, Marchioro TL, Kaulla KN von, Hermann G, Brittain RS and Waddell WR (1963) Homotransplantation of the liver in humans. *Surgery, gynecology & obstetrics* 117:659
- Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y and Balderson GA (1990) Successful liver transplantation from a living donor to her son. *The New England journal of medicine* 322(21):1505–1507.
- Sudhindran S, Menon RN and Balakrishnan D (2012) Challenges and Outcome of Left-lobe Liver Transplants in Adult Living Donor Liver Transplants. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2(2):181–187.
- Suehiro T, Ninomiya M, Shiotani S, Hiroshige S, Harada N, Ryosuke M, Soejima Y, Shimada M and Sugimachi K (2002) Hepatic artery reconstruction and biliary stricture formation after living donor adult liver transplantation using the left lobe. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 8(5):495–499.
- Taketomi A, Kayashima H, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Ikegami T, Yamashita Y, Harada N, Shimada M and Maehara Y (2009) Donor risk in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of left lobe graft. *Transplantation* 87(3):445–450.
- Taketomi A, Morita K, Toshima T, Takeishi K, Kayashima H, Ninomiya M, Uchiyama H, Soejima Y, Shirabe K and Maehara Y (2010) Living donor hepatectomies with procedures to prevent biliary complications. *Journal of the American College of Surgeons* 211(4):456–464.
- Troisi R, Cammu G, Militerno G, Baerdemaeker L de, Decruyenaere J, Hoste E, Smeets P, Colle I, van Vlierberghe H, Petrovic M, Voet D, Mortier E, Hesse UJ and Hemptinne B de (2003) Modulation of portal graft inflow: a necessity in adult living-donor liver transplantation? *Annals of Surgery* 237(3):429–436.
- Troisi R, Ricciardi S, Smeets P, Petrovic M, van Maele G, Colle I, van Vlierberghe H and Hemptinne B de (2005) Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5(6):1397–1404.
- Tucker ON and Heaton N (2005) The 'small for size' liver syndrome. *Current Opinion in Critical Care* 11(2):150–155.
- Tulla KA and Jeon H (2018) Living Donor Liver Transplantation: Technical Innovations. *Gastroenterology clinics of North America* 47(2):253–265.
- Uchida K, Taniguchi M, Shimamura T, Suzuki T, Yamashita K, Ota M, Kamiyama T, Matsushita M, Furukawa H and Todo S (2010) Three-dimensional computed tomography scan analysis of hepatic vasculatures in the donor liver for living donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 16(9):1062–1068.
- Umeshita K, Fujiwara K, Kiyosawa K, Makuuchi M, Satomi S, Sugimachi K, Tanaka K, Monden M (2003) Operative morbidity of living liver donors in Japan. *The Lancet* 362(9385):687–690.
- Wang H-S, Ohkohchi N, Enomoto Y, Usuda M, Miyagi S, Asakura T, Masuoka H, Aiso T, Fukushima K, Narita T, Yamaya H, Nakamura A, Sekiguchi S, Kawagishi N, Sato A and Satomi S (2005) Excessive portal flow causes graft failure in extremely small-for-size liver transplantation in pigs. *World journal of gastroenterology* 11(44):6954–6959.
- Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Hori T, Hamada T, Fujii K, Mizuno S and Uemoto S (2005) Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation.

- Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 11(1):68–75.
- Yamada T, Tanaka K, Uryuhara K, Ito K, Takada Y and Uemoto S (2008) Selective hemi-portocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation. *American Journal of Transplantation* 8(4):847–853.
- Yamaoka Y, Washida M, Honda K, Tanaka K, Mori K, Shimahara Y, Okamoto S, Ueda M, Hayashi M, Tanaka A, Morimoto T and Ozawa K (1994) Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 57(7): 1127-1130
- Yaprak O, Guler N, Altaca G, Dayangac M, Demirbas T, Akyildiz M, Ulusoy L, Tokat Y and Yuzer Y (2012) Ratio of remnant to total liver volume or remnant to body weight: which one is more predictive on donor outcomes? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 14(7):476–482.
- Yonemura Y, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Gion T, Harada N, Ijichi H, Yoshimitsu K and Maehara Y (2005) Validity of preoperative volumetric analysis of congestion volume in living donor liver transplantation using three-dimensional computed tomography. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 11(12):1556–1562.
- Yoshimura N, Okajima H, Ushigome H, Sakamoto S, Fujiki M and Okamoto M (2010) Current status of organ transplantation in Japan and worldwide. *Surg Today* 40(6):514–525.
- Zakareya T, Abbasy M, Abdel-Razek W, Abdelkader Salama I and Deif M (2017) A novel formula for graft weight estimation from preoperative computed tomography volumetric measurement in living donor liver transplantation. *Transplant Technol* 5(1):1.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Diese Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Alfred Königsrainer und Herrn Prof. Dr. Arnold Radtke durchgeführt. Die Studie wurde durch Herrn Prof. Dr. Alfred Königsrainer, ärztlicher Direktor der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des UKT und Prof. Dr. Arnold Radtke, Oberarzt der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des UKT entworfen. Die statistische Auswertung der Daten sowie die Literatur- und Quellenrecherche wurde nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Arnold Radtke von mir durchgeführt. Das Auslesen der Patientendaten aus dem SAP-System und Centricity sowie die Analyse und Auswertung der Bilddaten [Hepavision ® Software, Fauenhofer MeVis, Bremen] erfolgte ebenfalls nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Arnold Radtke durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Alfred Königsrainer und Herrn Prof. Dr. Arnold Radtke verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Alfred Königsrainer, ärztlicher Direktor der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des UKT für die Bereitstellung des Themas und für die Korrekturlesung danken.

In besonderer Weise möchte ich mich bei meinem Mentor Prof. Dr. Arnold Radtke, Oberarzt der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des UKT, für die außergewöhnliche Betreuung bedanken und dafür, dass er mir stets bei allen Fragen unermüdlich zur Seite gestanden hat.

Bedanken möchte ich mich ebenso beim Team des UKT's, welches an der Durchführung der Studie beteiligt war.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie, meinen Freunden und meinen Mitbewohnern einen ganz herzlichen Dank aussprechen, welche mich immer ermuntert und unterstützt haben.