

YVONNE SCHWEIGER

---

Radiologisch-interventionelle Therapie vaskulärer  
Komplikationen nach Lebertransplantation



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines

**Dr. med. vet.**

beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2019

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2019

© 2019 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus der Klinik für Kleintiere  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer  
und  
dem Universitätsklinikum Heidelberg,  
Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Betreuer: Prof. Dr. Götz Martin Richter

# **Radiologisch-interventionelle Therapie vaskulärer Komplikationen nach Lebertransplantation**

## **INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines  
Dr. med. vet.  
beim Fachbereich Veterinärmedizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

**Yvonne Schweiger** geb. Praetor  
Tierärztin aus Heilbronn

Giessen 2018

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer  
Prof. Dr. Götz Martin Richter

Tag der Disputation: 05. Februar 2019

**Meinen Eltern in Liebe gewidmet**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Geschichte der Lebertransplantation.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Indikationen für eine Lebertransplantation .....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Technik der Lebertransplantation .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4 Komplikationen nach orthotoper Lebertransplantation .....</b>	<b>8</b>
<b>1.5 Lebertransplantation im Tiermodell .....</b>	<b>10</b>
<b>1.6 Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Patienten und Methoden .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Patienten und Datenerhebung .....</b>	<b>13</b>
2.1.1 Ethikantrag .....	13
2.1.2 Patienten und Datenerhebung.....	13
<b>2.2 Definitionen .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Allgemeine Definitionen .....	16
2.2.2 Technischer Erfolg.....	17
2.2.3 Klinischer Erfolg.....	19
<b>2.3 Statistik .....</b>	<b>19</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Patientencharakteristika.....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 Arterielle diagnostische Angiographie .....</b>	<b>23</b>
<b>3.3 Arterielle Befunde und Interventionen .....</b>	<b>24</b>
3.3.1 Thrombose der Leberarterie .....	24
3.3.2.a Hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie.....	31
3.3.2.b Hämodynamisch relevante Stenose des Truncus coeliacus.....	34
3.3.3 Hämodynamisch relevanter Spasmus der Leberarterie.....	36
3.3.4 Aneurysma der Leberarterie .....	37

3.3.5 Steal-Effekt durch lienale Hyperperfusion .....	39
<b>3.4 Klinischer Verlauf der Patienten nach arterieller Intervention.....</b>	<b>41</b>
3.4.1 Thrombose der Leberarterie .....	41
3.4.2.a Hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie.....	44
3.4.2.b Hämodynamisch relevante Stenose des Truncus coeliacus.....	45
3.4.3 Hämodynamisch relevanter Spasmus der Leberarterie.....	46
3.4.4 Aneurysma der Leberarterie .....	47
3.4.5 Steal-Effekt durch lienale Hyperperfusion .....	47
<b>3.5. Venöse und portalvenöse diagnostische Angiographie und Interventionen .....</b>	<b>48</b>
3.5.1 Cavastent .....	50
3.5.2 Indirekte Portographie .....	53
3.5.3 Pfortaderlyse .....	53
3.5.4 Pfortaderstent .....	54
3.5.5 Transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage .....	56
<b>3.6 Klinischer Verlauf der Patienten nach venöser/ portalvenöser Intervention.....</b>	<b>57</b>
3.6.1 Cavastent .....	57
3.6.2 Pfortaderlyse .....	57
3.6.3 Pfortaderstent.....	58
3.6.4 Transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage .....	58
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>59</b>
<b>4.1 Arterielle Komplikationen.....</b>	<b>59</b>
4.1.1 Thrombose der Leberarterie .....	59
4.1.2.a Hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie.....	61
4.1.2.b Hämodynamisch relevante Stenose des Truncus coeliacus.....	63
4.1.3 Hämodynamisch relevanter Spasmus der Leberarterie.....	65
4.1.4 Aneurysma der Leberarterie .....	65
4.1.5 Steal-Effekt durch lienale Hyperperfusion .....	66
<b>4.2 Venöse Komplikationen .....</b>	<b>67</b>
4.2.1 Cavastents .....	67
<b>4.3 Portalvenöse Komplikationen.....</b>	<b>69</b>
4.3.1 Pfortaderlyse .....	69
4.3.2 Pfortaderstent.....	70

4.3.3 Transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage .....	71
<b>5. Zusammenfassung/ Summary .....</b>	<b>72</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>84</b>
<b>8. Selbstständigkeitserklärung.....</b>	<b>85</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Jährliche Anzahl der lebertransplantierten Patienten an der Universität in Heidelberg .....	2
Tabelle 2: Indikationen für eine Lebertransplantation .....	4
Tabelle 3: Alter der Patienten bei Lebertransplantation .....	20
Tabelle 4: Durchschnittliche Zeit von Lebertransplantation bis zur jeweiligen Intervention .....	21
Tabelle 5: Lysetherapie bei Patienten mit einer Thrombose der Leberarterie .....	26
Tabelle 6: Dauer der Lysetherapie .....	28
Tabelle 7: Patienten mit PTA und Stenteinlage .....	33
Tabelle 8: Detaillierte Verlaufsbeschreibung der Patienten nach Lysetherapie .....	42
Tabelle 9: Druckverhältnisse vor und nach Stentimplantation über der Stenose .....	50
Tabelle 10: Patienten mit venöser Stentimplantation .....	51

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Piggyback Technik.....	7
Abbildung 2: Arterielle Anastomose in Branch-Patch-Technik.....	7
Abbildung 3: Vergleichende Darstellung des arteriellen Gefäßsystems der Leber bei Hund, Schwein und Mensch.....	11
Abbildung 4: Übersicht über die angiographischen Befunde.....	23
Abbildung 5: Vollständiger thrombotischer Verschuß der Leberarterie.....	29
Abbildung 6: Verwendete Ballonkatheter bei PTA der Leberarterie/ des Truncus coeliacus.....	32
Abbildung 7: In die Leberarterie implantierte Herculink Stents.....	33
Abbildung 8: In den Truncus coelicus implantierte Stents.....	35
Abbildung 9: Aneurysma der Leberarterie.....	38
Abbildung 10: Milzarterienembolisation bei Steal-Effekt.....	40
Abbildung 11: Cavographie und Druckmessung.....	49
Abbildung 12: Stenteinlage in die supraanastomosale Vena cava inferior.....	52
Abbildung 13: Stentimplantation in eine Pfortaderstenose.....	55

## **Abkürzungsverzeichnis**

A.: Arteria

CMV: Cytomegalievirus

CT: Computertomographie

HAP: Hepatic Artery Pseudoaneurysm

HAS: Hepatic Artery Stenosis

HAT: Hepatic Artery Thrombosis

HCC: Hepatozelluläres Karzinom

HU: High Urgency

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IDC: Interlocking Detachable Coil

I.E.: Internationale Einheit

MELD: Model for End-Stage Liver Disease

mg: Milligramm

mm: Millimeter

mmHg: Millimeter- Quecksilbersäule

MRT: Magnetresonanztomographie

OLT: Orthotope Lebertransplantation

PACS: Picture Archiving and Communication System

PTA: Perkutane Transluminale Angioplastie

PTT: Partielle Thromboplastinzeit

rtPA: Recombinant Tissue Plasminogen Activator

TIPSS: Transjugulärer Intrahepatischer Portosystemischer Stent-Shunt

VCI: Vena Cava Inferior

µg: Mikrogramm



# 1. Einleitung

## 1.1 Geschichte der Lebertransplantation

Die erste orthotope Lebertransplantation (OLT) am Menschen wurde 1963 an der Universität von Colorado (Denver, USA) durch Thomas E. Starzl durchgeführt, wobei die ersten Transplantationen erfolglos blieben [1]. Auch in anderen Kliniken, wie in Boston und Paris, gelang zunächst keine erfolgreiche Transplantation einer menschlichen Leber. Erst 1967 startete in Cambridge das erste erfolgreiche Transplantationsprogramm unter der Leitung von Roy Calne [2].

Anfangs traten oftmals postoperative Komplikationen verschiedenster Art auf. Eine häufige Komplikation war die Transplantatabstoßung. Durch die Einführung des Immunsuppressivums Cyclosporin im Jahr 1979 wurde ein Meilenstein in der Geschichte der Transplantationsmedizin gesetzt [3]. Die Ein-Jahresüberlebensrate konnte dadurch von 30% auf 60-70% mehr als verdoppelt werden, und die Durchführung von Transplantationen wurde routinemäßig möglich [2, 4]. Seit 1989 gibt es ein weiteres Immunsuppressivum, FK 506-Tacrolimus. Gerade bei Kindern kommt es durch die langjährige Gabe von Steroiden zu vielen Nebenwirkungen, wie beispielsweise Wachstumsstörungen. FK 506 hat aber den Vorteil, nach einem Jahr abgesetzt werden zu können, wodurch diese Probleme vermieden werden [5].

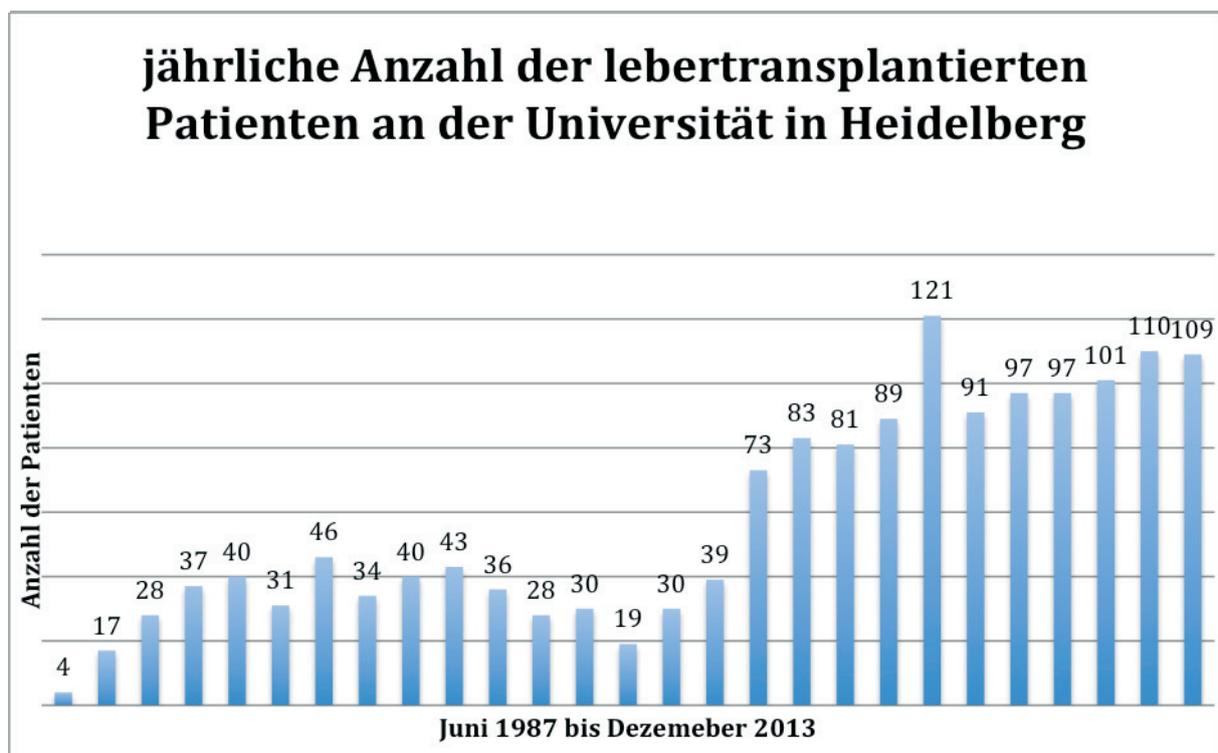
Die Entwicklung besserer Konservierungsmethoden, wie der Wisconsin-Lösung im Jahr 1988 brachte einen weiteren entscheidenden Fortschritt für die Transplantationsmedizin. Nun war es möglich, das Transplantat bis zu 12 Stunden zu konservieren und auch über längere Distanzen zu transportieren, ohne dass dies zu Organschädigungen führte [6], [7]

Eine weitere Herausforderung stellte die chirurgische Technik dar. Oft kam es während der Transplantation durch die vollständige Unterbrechung des venösen Rückflusses zum Herz ebenso wie durch einen portalen Rückstau während der Hepatektomie zu Komplikationen in Form von massiven Blutungen, Darm- und Nierenschädigungen [8].

Durch die stetige Weiterentwicklung in diesen Bereichen, besonders durch die Entwicklung der Piggyback-Technik, konnte die Ein-Jahres-Überlebensrate mittlerweile auf 85-90% gesteigert werden [9, 10].

In Heidelberg wurde die erste erfolgreiche Lebertransplantation im Juni 1987 durchgeführt. Seit 2001 verzeichnet das Transplantationszentrum einen beachtlichen Anstieg an Lebertransplantationen. Bis Dezember 2013 sind in Heidelberg über 1554 Lebertransplantationen durchgeführt worden [11]. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Jährliche Anzahl der lebertransplantierten Patienten an der Universität in Heidelberg



Quelle: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Leistungsuebersicht.109009.0.html>

## 1.2 Indikationen für eine Lebertransplantation

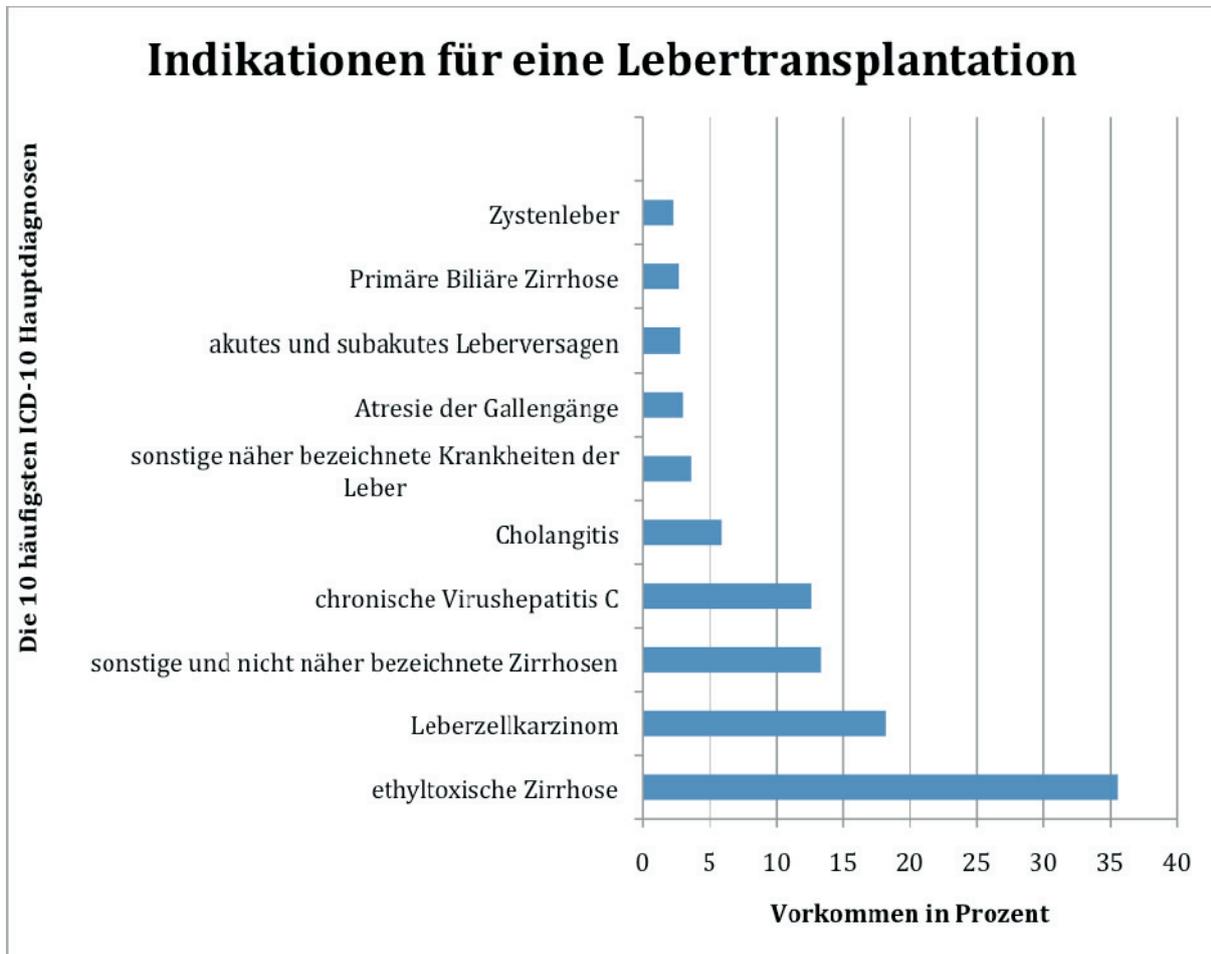
Die Indikationen für eine Lebertransplantation sind vielfältig. Grundsätzlich stellt die Lebertransplantation eine kurative Therapiemöglichkeit bei einer Vielzahl irreversibler akuter und chronischer Lebererkrankungen dar, für die es keine zufriedenstellende medikamentöse Behandlung gibt [12]. Eine Hauptindikation mit etwa 58% ist hierbei die fortgeschrittene Leberzirrhose, die am häufigsten durch langjährigen Alkoholabusus (35,6%) oder Hepatitis B und C-Virusinfektionen (12,6%) verursacht wird und die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) begünstigt [13]. Die Kriterien für eine Lebertransplantation sind durch die Milanokriterien und die Richtlinien der Bundesärztekammer geregelt [14, 15].

Seit Ende 2006 wird in Deutschland das „model for end-stage liver disease“ (MELD) verwendet, um Patienten auf eine Warteliste zur Lebertransplantation zu setzen. Davor wurden Patienten anhand der Child-Turcotte-Pugh-Kriterien eingeteilt [13, 16]. In einigen Fällen ist eine Lebertransplantation hochdringend und die einzige Möglichkeit, das Leben des Patienten zu retten. Für solche Fälle ist die High Urgency (HU) Listung entwickelt worden. Um in die HU Liste aufgenommen zu werden, müssen bestimmte Kriterien erfüllt werden. Entweder liegt ein akutes Leberversagen (Koagulopathie und Encephalopathie) ohne vorexistierende Lebererkrankung vor, oder der Patient erfüllt die sogenannten „Kings College criteria“. Dabei wird zwischen einem Leberversagen, ausgelöst durch eine Paracetamolintoxikation, und dem anderer Ätiologie unterschieden [13, 17]. (Tabelle 2)

Patienten mit HU Listung erhalten Vorrang vor allen anderen Wartelistenpatienten, so dass eine Transplantation in der Regel innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen durchgeführt werden kann [13].

Weitere Indikationen zur Lebertransplantation stellen mit etwa 11% cholestatische Leberfunktionsstörungen wie die Primäre Biliäre Zirrhose (2,7%), die Primäre Sklerosierende Cholangitis und die Biliäre Atresie (3%) dar [13]. Ebenso gibt es eine Reihe von metabolischen Erkrankungen (6%), die zu einer Leberzirrhose führen können und eine Lebertransplantation notwendig machen [13]. Dazu gehören beispielsweise ein alpha-1-Antitrypsin-Mangel, eine Hämochromatose oder die Wilson-Krankheit [18, 19]. Seltener (2,8%) werden Patienten wegen eines akuten Leberversagens, beispielsweise ausgelöst durch Medikamente, transplantiert [18].

Tabelle 2: Indikationen für eine Lebertransplantation



Quelle: Eurotransplant/ Deutsche Stiftung Organtransplantation

ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

### 1.3 Technik der Lebertransplantation

Verschiedene Techniken der Lebertransplantation sind beschrieben. Bei der typischerweise durchgeführten orthotopen Lebertransplantation (OLT) wird die erkrankte Leber vollständig entnommen, und an der gleichen Stelle wird das Transplantat eingesetzt [11]. Bei der Splitlebertransplantation wird die Spenderleber in zwei Transplantate geteilt, wobei die Segmente 4-8 (rechter Leberlappen) für erwachsene Empfänger verwendet werden. Kinder erhalten, je nach Größe, entweder die Segmente 2-3 (links laterales Segment) oder die Segmente 2-4 (linker Leberlappen) [20].

Im Gegensatz dazu wird bei der Leberlebendspende ein Teil der Leber eines lebenden Angehörigen transplantiert. Je nachdem, ob es sich beim Empfänger um ein Kind oder einen Erwachsenen handelt, werden dem Spender die oben genannten Segmente entnommen [21, 22].

Die Hepatektomie beginnt mit der Dissektion der Porta hepatis mit Durchtrennung der A. hepatica und des Ductus hepatocholedochus, dann wird die Pfortader durch Mobilisierung der Leber, inklusive Durchtrennung der Ligamente und Adhäsionen, vorbereitet und an der Bifurkation durchtrennt. Die Lebervenen werden nacheinander durchtrennt, und die erkrankte Leber wird explantiert. Die Spenderleber, die ex situ („back table“) vorbereitet wurde, wird an orthotoper Position eingesetzt. Anschließend muss zuerst die Vena cava inferior des Spenders mit der Vena cava inferior des Empfängers anastomosiert werden. Starzl et al. entwickeln 1963 eine Methode der Lebertransplantation mit totaler Hepatektomie, Resektion der retrohepatischen Vena cava inferior des Empfängers und Interposition der Vena cava inferior des Spenders. Durch diese Technik wird jedoch der venöse Rückfluss zum Herzen vermindert, wodurch es zur hämodynamischen Instabilität kommt [10].

1989 folgt eine Weiterentwicklung der Technik durch Tzakis in Gestalt der Piggyback-Technik [8]. Diese bereits 1968 von Calne in ähnlicher Weise durchgeführte Technik hat den Vorteil, dass der venöse Rückfluss zum Herzen erhalten bleibt, weil bei der Operation die retrohepatische Vena cava inferior des Empfängers weiter besteht [10]. Dank der stabileren hämodynamischen Verhältnisse

erreicht man sowohl intra- als auch postoperativ eine deutlich bessere Nierenfunktion und weniger metabolische Alterationen.

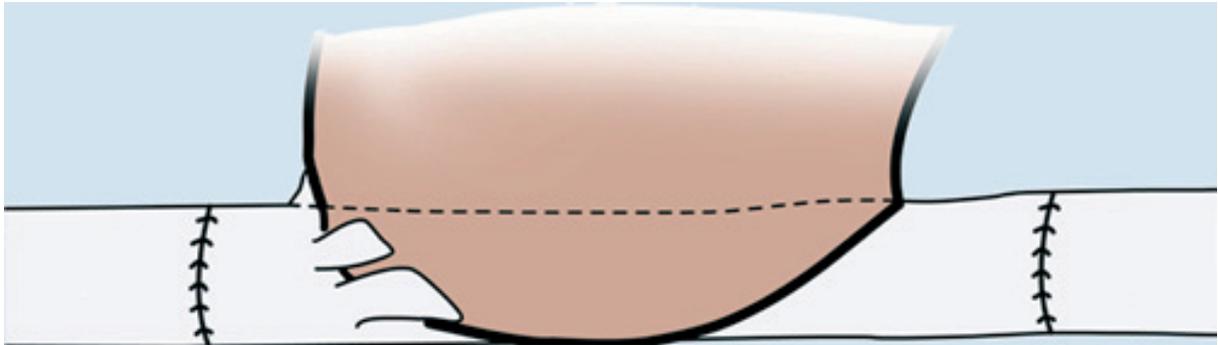
Belghiti et al. entwickeln 1992 die modifizierte Piggyback-Technik [8]. (Abbildung 1) Hier wird zum einen durch partielles Clamping der Vena cava inferior der venöse Rückfluss erhalten, zum anderen wird aber auch eine Obstruktion des venösen Ausstroms aus der Leber vermindert. Dies wird durch eine cavocavale Seit-zu-Seit Anastomose am anterioren Teil der Empfänger-Vena Cava erreicht [23]. Im Laufe der Zeit wird diese Technik weiter durch die Anlage eines temporären portocavalen Shunts modifiziert, um den portalvenösen Ausfluss zu erhalten [1].

Heute stellt die Piggybacktechnik in vielen Transplantationszentren die Methode der Wahl dar. Bei Splitlebertransplantationen, wie sie oft bei Kindern durchgeführt werden, und Leberlebenspenden ist sie eine notwendige Voraussetzung.

Es folgt die Rekonstruktion der Pfortader, in Heidelberg in der Regel als End-zu-End-Anastomose in fortlaufender Nahttechnik [8]. Die arterielle Anastomose wird meist in Branch-Patch-Technik wiederhergestellt. (Abbildung 2) Dabei wird sowohl spender- als auch empfängerseits der jeweilige Steg zwischen A. hepatica propria und A. gastroduodenalis durchtrennt. Die dabei entstehenden Strukturen „wie Schirme von Pilzen“ werden fortlaufend anastomosiert [8].

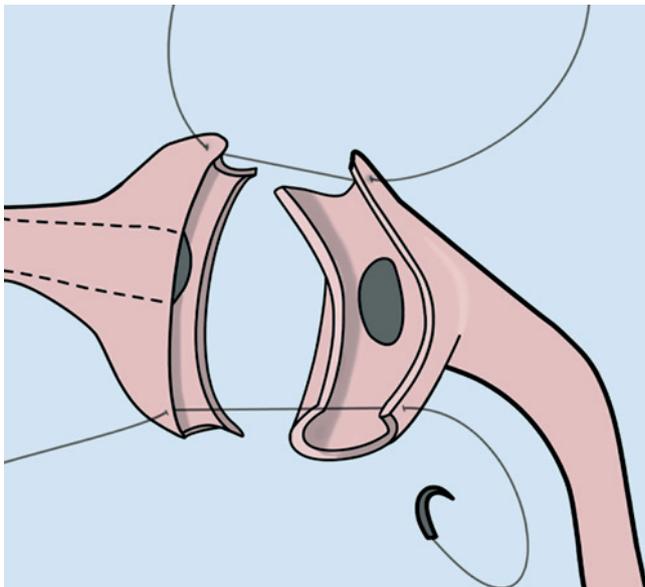
Zum Schluss wird der Gallengang durch eine End-zu-End Choledochocholedochostomie anastomosiert. In einigen Fällen, beispielsweise bei sklerosierender Cholangitis, erfolgt stattdessen eine Roux-Y-Hepaticojejunostomie. [8, 10].

Abbildung 1: Piggyback Technik mit End-zu-End-Anastomose mit einem rekonstruierten „Cuff“ aus 3 oder 2 Lebervenen des Empfängers



Quelle: Schmidt, 2008 orthotope Lebertransplantation

Abbildung 2: Arterielle Anastomose in Branch-Patch-Technik



Quelle: Schmidt, 2008 orthotope Lebertransplantation

## 1.4 Komplikationen nach orthotoper Lebertransplantation

Die orthotope Lebertransplantation ist zu einer gängigen Therapiemethode bei akuten und chronischen Lebererkrankungen geworden. Dank der beschriebenen Fortschritte in allen Bereichen konnte die Überlebensrate deutlich gesteigert werden. Dennoch können im postoperativen Verlauf verschiedene Komplikationen auftreten, die in Störungen der Leber-, Gallenwegs- und Gefäßfunktion, sowie Komplikationen, ausgelöst durch die immunsuppressive Therapie, gegliedert werden können.

Am häufigsten kommt es zur akuten Rejektion des Transplantats. In einer Studie von Wiesner und Mitarbeiter kommt es bei 65% der Patienten innerhalb eines Jahres zu mindestens einer akuten Abstoßungsphase [24]. Eine chronische Rejektion tritt dagegen bei 4% der erwachsenen und 8-12% der juvenilen Empfänger auf [25]. Eine schwere und mit etwa 26,5% häufige Komplikation ist das sogenannte Primary Non-Function, welches in der Regel eine schnelle Re-Transplantation nötig macht [26, 27].

Bei 6-34% der Lebertransplantationen treten Gallenwegskomplikationen auf. Dabei kann es zu Gallelecks oder Strikturen der Gallengänge kommen, ebenso werden Obstruktionen der Gallengänge und Steinbildung beobachtet. Ursächlich kommen, neben der Anastomosentechnik, ein Konservierungsschaden, eine chronische Abstoßung oder eine arterielle Minderperfusion in Frage. [8, 18] Intrahepatisch lokalisierte Strikturen haben, aufgrund von diffusen Gallengangsnekrosen und weil sie häufig durch eine verminderte arterielle Perfusion verursacht sind, eine deutlich schlechtere Prognose als Anastomosenstenosen [28].

Das postoperative Auftreten vaskulärer Komplikationen ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Am häufigsten kommen in diesem Zusammenhang arterielle Komplikationen vor, seltener auch portalvenöse und venöse Komplikationen [18]. Zu den arteriellen Komplikationen gehören Gefäßstenosen, die oftmals zu Thrombosen führen können, sowie Spasmen, Aneurysmen und Steal-Phänomene der beteiligten arteriellen Gefäße [29, 30]. Thrombosen und Stenosen der Leberarterie treten bei 2,5 - 9% aller lebertransplantierten Patienten auf und stellen mit 60% die häufigsten vaskulären Komplikationen nach einer Lebertransplantation dar [31, 32]. Portalvenöse und venöse Komplikationen treten in

jeweils etwa 1-2% der Patienten nach OLT auf [33]. Es handelt sich hierbei entweder um eine Stenose oder eine Thrombose der Pfortader bzw. der Vena cava inferior [34]. Mit der Entwicklung interventionell radiologischer Verfahren, wie der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA), lokaler Thrombolyse oder Stentimplantation können diese Komplikationen minimalinvasiv angegangen werden.

Blutungen kommen postoperativ bei 7-15% der Patienten vor und machen in der Hälfte der Fälle eine Re-Exploration nötig [26]. Ursächlich hierfür sind beispielsweise Parenchymverletzungen während der Multiorganentnahme und Blutungen aus den Gefäßanastomosen. Aber auch durch eine verminderte Transplantatfunktion kann es zur Gerinnungsentgleisung mit Blutungsfolge kommen [8].

Durch die immunsuppressive Therapie ist der lebertransplantierte Patient, besonders bei schlechtem Allgemeinzustand und verminderter Transplantatfunktion, anfälliger für Infektionen, wobei in erster Linie Viren und Pilze eine Rolle spielen [8, 18]. Eine Studie von Shepherd und Mitarbeiter zeigt, dass besonders Kinder anfällig für Infektionen sind [35]. Im Langzeitverlauf treten durch die Gabe von Immunsuppressiva gehäuft Tumoren wie Non-Hodgkin-Lymphome und Plattenepithelkarzinome auf. Werden Patienten aufgrund von malignen Tumoren wie beispielsweise dem Hepatozellulären Karzinom einer orthotopen Lebertransplantation unterzogen, kann der primäre Tumor im Transplantat oder an anderer Stelle wieder auftreten. Beim Hepatozellulären Karzinom sind hiervon vor allem die Lunge und die Transplantatleber betroffen [18].

## 1.5 Lebertransplantation im Tiermodell

Der grundsätzliche Aufbau des Gefäßsystems der Leber von Mensch und Tier ist gleich. Die Pfortader transportiert das nährstoffreiche, die Leberarterie das sauerstoffreiche Blut zur Leber. Der Abfluss des Blutes erfolgt über die Lebervenen. Unterschiede zwischen Mensch und Tier, beziehungsweise auch zwischen den einzelnen Tierarten, gibt es in der Reihenfolge der Abgänge der verschiedenen Gefäße und auch in ihren Größenverhältnissen [38, 39]. (Abbildung 3)

Im Juni 1958 führen Moore et al. im Peter Bent Brigham Hospital in Boston die erste orthotope Lebertransplantation beim Hund durch [36]. Im August desselben Jahres beginnen auch Starzl und Mitarbeiter in Chicago erste Experimente an Hunden [6]. Dabei werden vor allem die technischen Schwierigkeiten und das Problem der Transplantatabstoßung bei nicht immunsupprimierten Hunden skizziert. Durch die Anwendung von Immunsuppressiva wie Azathioprin und Antilymphocytenserum wird eine deutlich längere Überlebenszeit bis zu 12 Jahren erreicht [6].

1965 berichten Garnier und Mitarbeiter in Paris, dass Schweine im Gegensatz zu Hunden eine schwächer ausgeprägte Abstoßungsreaktion zeigen. Hier werden selbst ohne den Einsatz von Immunsuppressiva bei einigen Schweinen lange Überlebenszeiten erreicht [6, 37].

Abbildung 3: Vergleichende Darstellung des arteriellen Gefäßsystems der Leber bei Hund, Schwein und Mensch

Mensch	Hund	Schwein
A.coeliaca/Truncus coeliacus	A. coeliaca	A. coeliaca
-A. gastrica sinistra	-A. lienalis	-A. phrenica caudalis
-A. lienalis	-A. gastrica sinistra	-A. lienalis
-A. hepatica communis	-A. hepatica	-A. gastrica sinistra
-A. hepatica propria	-R. dexter lateralis	-A. hepatica
-A. gastrica dextra	-A. lobi caudati	-Rr. pancreatici
-Aa. hepaticae dextra et sinistra	-R. dexter medialis	-R. dexter lateralis
-A. cystica	-R. sinister	-A. lobi caudati
-A. gastroduodenalis	-Rr. sinistri mediales	-A. gastroduodenalis
	-A. cystica	-R. dexter medialis
	-Rr. sinistri laterales	-A. cystica
	-A. gastrica dextra	-A. gastrica dextra
	-A. gastroduodenalis	-R. sinister
		-Rr. sinistri laterales
		-Rr. sinistri mediales

Quelle: 1. Atlas der Anatomie des Menschen. Zweite, erweiterte Auflage/Frank H. Netter, Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz

2. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band 3, Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane. 3. Überarbeitete Auflage/Richard Nickel, August Schummer, Eugen Seiferle, Parey Verlag

## **1.6 Zielsetzung der Arbeit**

In den letzten Jahren haben Fortschritte in der Interventionellen Radiologie zur Weiter- und Neuentwicklung von Materialien wie Mikrokathetern, dünnlumigen Zugangsschleusen und Ballonkathetern bzw. Trägerkathetern für Stents geführt und dadurch generell die Möglichkeiten endovaskulärer Therapien erweitert. Dadurch werden vaskuläre Komplikationen nach Lebertransplantation nun häufig minimal-invasiv angegangen.

Die Universität Heidelberg zählt zu den größten Transplantationszentren in Deutschland. Im September 2008 wurde in Heidelberg die 1000. Lebertransplantation durchgeführt. In der vorliegenden Doktorarbeit sollte am Heidelberger Patientengut evaluiert werden, wie oft und in welchem postoperativem Intervall eine vaskuläre Komplikation auftrat, wie und mit welchem klinischen Ergebnis sie behandelt wurde. Es liegt eine lückenlose Dokumentation aller Patientendaten im klinikinternen Computersystem vor und kann eingesehen werden. Hierdurch wird an einem großen Patientenkollektiv auch eine Erfassung des Langzeiterfolges der wegen vaskulärer Komplikationen interventionell behandelten Patienten möglich. Wir versprechen uns hiervon Erkenntnisse, die zu einer weiteren Optimierung der interventionellen Therapie vaskulärer Komplikationen führen.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten und Datenerhebung**

#### 2.1.1 Ethikantrag

Für die Durchführung der Studie liegt ein genehmigter Antrag (S-212/2014) der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg vor.

#### 2.1.2 Patienten und Datenerhebung

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen zwischen Januar 2002 und Juni 2009 im Transplantationszentrum der Chirurgischen Klinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus einer klinischen Datenbank. Aus den elektronisch archivierten Krankenakten wurden die relevanten Daten der in die Studie einbezogenen Patienten entnommen und tabellarisch aufgelistet. Wichtige Dokumente waren OP-Berichte, Aufzeichnungen der durchgeführten Angiographien und Interventionen einschließlich der im PACS (Picture Archiving and Communication System, General Electrics, Fairfield/Connecticut/USA) der Klinik archivierten Bilddokumente, histologischen Befunde und Arztbriefe.

Erfasst wurden alle diagnostischen Angiographien und vaskulären Interventionen, die bis September 2015 bei diesen Patienten aufgrund eines vermuteten Gefäßproblems durchgeführt wurden. Die vaskulären Komplikationen wurden primär eingeteilt in arterielle, venöse und portalvenöse Komplikationen. Eine weitere Einteilung erfolgte hinsichtlich der zugrundeliegenden Gefäßproblematik im arteriellen Gefäßsystem in thrombotische Gefäßverschlüsse, Stenosen von Leberarterie oder Truncus coeliacus, Spasmus, Aneurysma und Steal-Effekt. Die venösen Komplikationen wurden weiter unterteilt in Stenose der Vena cava inferior supraanastomosal und anastomosal und die portalvenösen Komplikationen in Pfortaderstenose und Pfortaderthrombose.

Neben den epidemiologischen Daten, wie z. B. Alter und Geschlecht, wurden bei allen Patienten im Einzelnen folgende Daten erhoben und tabellarisch aufgelistet:

Tabelle 1: Patientendaten

Geschlecht

Alter

Indikation zur OLT

Leberlebendspende oder Kadaverspende

Datum Retransplantation, falls durchgeführt

Indikation Retransplantation, falls durchgeführt

Tabelle 2: Diagnostische arterielle Angiographie und arterielle Interventionen

Tag post OLT/Retransplantation

Art der Angiographie /Intervention, Befund

Intervention: Material (z. B. Ballonkatheter/ Stent)

Lyse: Verwendetes Fibrinolytikum, Dosierung, Dauer der Lysetherapie

Angiographiebedingte Komplikationen

Ergebnis (technischer Erfolg, klinischer Erfolg (Komplikationen, auch bei den weiteren Interventionen), Klinischer Verlauf: Re-Listung, Retransplantation, Überleben, gegebenenfalls Todesursache)

Tabelle 3: Diagnostische venöse Angiographie und venöse Interventionen

Tag post OLT/Retransplantation

Art der Angiographie / Intervention, Befund

Druckgradienten

Intervention: Material (z. B. Ballonkatheter/Stent)

Lyse: Verwendetes Fibrinolytikum, Dosierung, Dauer der Lysetherapie

Angiographiebedingte Komplikationen

Ergebnis (technischer Erfolg, klinischer Erfolg (Komplikationen, auch bei den weiteren Interventionen), Klinischer Verlauf: Re-Listung, Retransplantation, Überleben, gegebenenfalls Todesursache)

Tabelle 4: Diagnostische portalvenöse Angiographie und portalvenöse Interventionen  
Tag post OLT/Retransplantation  
Art der Angiographie / Intervention, Befund  
Druckgradienten  
Intervention: Material (z. B. Ballonkatheter/Stent)  
Lyse: Verwendetes Fibrinolytikum, Dosierung, Dauer der Lysetherapie  
Angiographiebedingte Komplikationen  
Ergebnis (technischer Erfolg, klinischer Erfolg (Komplikationen, auch bei den weiteren Interventionen), Klinischer Verlauf: Re-Listung, Retransplantation, Überleben, gegebenenfalls Todesursache)

## **2.2 Definitionen**

### 2.2.1 Allgemeine Definitionen

#### 2.2.1.1 Thrombose der Leberarterie

Eine Thrombose der Leberarterie ist definiert als kompletter oder teilweiser Verschuß der Leberarterie durch thromboembolisches Material mit konsekutiver kompletter oder teilweiser Unterbrechung des arteriellen Blutflusses [40, 41]. Eine Unterscheidung erfolgt auf der Basis des zeitlichen Auftretens. Bis zu einem Monat post transplantationem wird eine Thrombose als frühe Form, danach als späte Form definiert [29, 41].

#### 2.2.1.2 Hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie/ des Truncus coeliacus

Eine hämodynamisch relevante Stenose wird definiert als mindestens 50%-ige Reduktion des Gefäßdurchmessers mit Abnahme der Stromstärke im stenosierten Gefäß [42]. Eine arterielle Stenose kann dabei auf Höhe des Truncus coeliacus, im Anastomosenbereich oder außerhalb des Anastomosenbereiches in der Leberarterie vorkommen [43, 44].

#### 2.2.1.3 Hämodynamisch relevanter Spasmus der Leberarterie

Reduktion des Blutflusses der Leberarterie aufgrund einer fokalen oder generalisierten Kontraktion der Gefäßwand mit daraus resultierender Stenosierung des Gefäßes und Minderversorgung des Transplantats [45].

## 2.2.2 Technischer Erfolg

### 2.2.2.1 Lyse der Thrombose der Leberarterie

Eine Thrombolyse der Leberarterie wird als technisch erfolgreich definiert bei kompletter Auflösung des Thrombus ohne Residualthrombus oder entstandenen arteriellen anatomischen Defekt, der das Lumen der Leberarterie um mehr als 50% reduziert, mit Wiederherstellung des arteriellen Blutflusses zum Transplantat [46].

### 2.2.2.2 Häodynamisch relevante Stenose der Leberarterie/ des Truncus coeliacus

#### a. PTA der Leberarterie/ des Truncus coeliacus

Eine PTA wird als technisch erfolgreich bezeichnet, wenn sich der Katheter an die stenosierte Stelle platzieren lässt und sich durch die Ballondilatation eine Wiederherstellung des ursprünglichen Gefäßdurchmessers, mit Wiederherstellung des arteriellen Blutflusses zum Transplantat ohne relevante Reststenose, erreichen lässt.

#### b. Stentapplikation in die Leberarterie/ den Truncus coeliacus

Eine Stentapplikation wird als technisch erfolgreich bezeichnet, wenn sich der Stent über die Stenose implantieren und dadurch der arterielle Blutfluss zum Transplantat ohne relevante Reststenose wiederherstellen lässt.

### 2.2.2.3 Hämodynamisch relevanter Spasmus der Leberarterie

Technischer Erfolg ist definiert als erfolgreich durchgeführte Applikation eines Spasmolytikums, wie Nitroglycerin oder Prostavasin, über einen in der Leberarterie einliegenden Mikrokatheter, mit Rückbildung der Gefäßkontraktion und Wiederherstellung der Perfusion des Transplantats.

### 2.2.2.4 Aneurysma der Leberarterie

Technischer Erfolg ist definiert als erfolgreich durchgeführte Applikation eines Stentgraftes zur Ausschaltung des Aneurysmas bei gleichzeitig erhaltener arterieller Perfusion des Transplantats.

### 2.2.2.5 Steal-Effekt

Ein technischer Erfolg bei der Behandlung eines Steal-Effekts wird definiert als Verbesserung der arteriellen Leberperfusion nach interventionellem Verschluss der Milzarterie.

### 2.2.2.6 Stentapplikation in die Lebervene oder Pfortader

Eine Stentapplikation wird als technisch erfolgreich bezeichnet, wenn sich der Stent über die Stenose implantieren und dadurch der venöse/portalvenöse Blutfluss zum Transplantat ohne relevante Reststenose wiederherstellen lässt.

### 2.2.2.7 Lyse der Thrombose der Pfortader

Eine Thrombolyse der Pfortader wird als technisch erfolgreich definiert bei kompletter Auflösung des Thrombus ohne Residualthrombus oder entstandenen portalvenösen

anatomischen Defekt, der das Lumen der Pfortader um mehr als 50% reduziert, mit Wiederherstellung des portalvenösen Blutflusses zum Transplantat.

#### 2.2.2.8 Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt- Anlage

Erfolgreiche Etablierung eines portosystemischen Shunts zwischen Lebervene und Pfortader.

#### 2.2.3 Klinischer Erfolg

Als klinisch erfolgreich wird eine Intervention definiert, wenn der Patient nach erfolgter Intervention einen Rückgang der jeweiligen Symptome zeigt.

##### 2.2.3.1 Arterielle Interventionen

Ein klinischer Erfolg bei arteriellen Interventionen ist definiert als Wiederaufnahme der Transplantatfunktion mit Normalisierung der Leberenzyme und Wiederaufnahme der Syntheseleistung.

##### 2.2.3.2 Venöse und portalvenöse Interventionen

Bei portalvenösen und venösen Interventionen wird der klinische Erfolg mit Rückgang der portalen Hypertension und des daraus resultieren Aszites definiert.

### **2.3 Statistik**

Die Datenerfassung und statistische Analyse erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2008.

Demographische Daten und Ergebnisse wurden entsprechend ihrer parametrischen beziehungsweise metrischen Verteilung mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung deskriptiv dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

An der Universität Heidelberg wurden vom 1. Januar 2002 bis zum 30. April 2009 insgesamt 610 orthotope Lebertransplantationen durchgeführt. Bei 96 dieser Patienten (15,7% aller transplantierten Patienten) wurde aufgrund erhöhter Transaminasen und /oder auffälliger Befunde in der postoperativen bildgebenden Diagnostik – insbesondere im Ultraschall - eine diagnostische arterielle Angiographie durchgeführt. 89 (92,7%) dieser Patienten waren erstmals transplantiert worden, sechs (6,3%) waren einmal retransplantiert, und ein Patient zweimal retransplantiert worden.

Bei 34 Patienten (5,6% aller transplantierten Patienten) wurde aufgrund des Auftretens bzw. der Persistenz von Aszites eine Stenose der Pfortader, der Lebervenen, der Piggy-Back-Anastomose oder der supraanastomosalen Vena cava inferior vermutet und mittels Cavographie und invasiver Druckmessung weiter abgeklärt. 29 (85,3%) dieser Patienten waren erstmals transplantiert worden, 5 Patienten (14,7%) waren einmal retransplantiert worden. (Tabelle 4)

Tabelle 3: Alter der Patienten bei Lebertransplantation

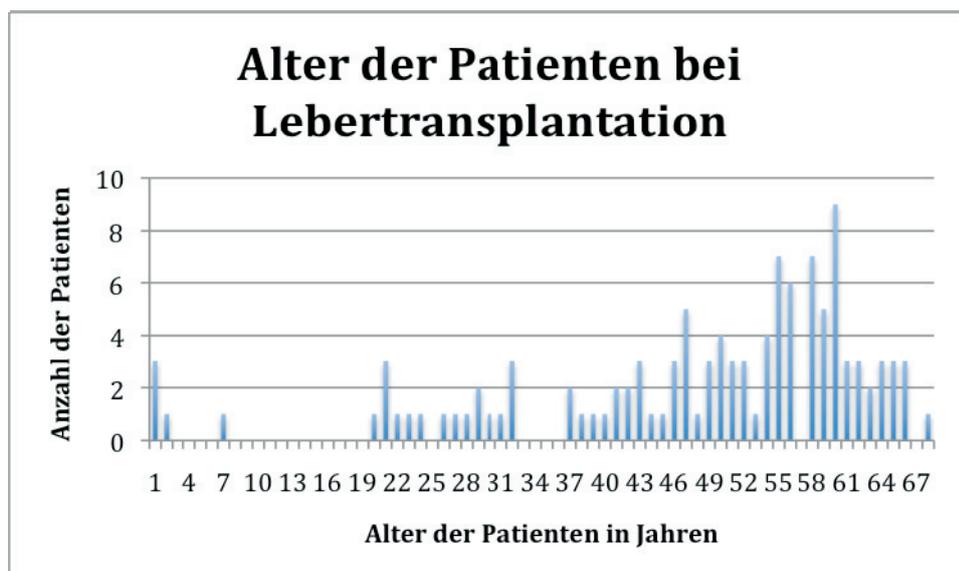


Tabelle 4: Durchschnittliche Zeit von der Lebertransplantation bis zur jeweiligen Intervention

Interventionen und Eingriffe	Anzahl der Interventionen	Durchschnittliche Zeit von Lebertransplantation bis Intervention in Tagen	Extremwerte in Tagen
<b>Arterielle Komplikationen</b>			
<b>Thrombose der Leberarterie</b>			
Lysetherapie	8	39,7±26,9	5-77
Angiographie zu operativ behobener Thrombose der Leberarterie	2	12±4,2	9;15
Angiographie zu keine Intervention, wie nur linke/rechte Leberarterie betroffen	3	102,3±134,9	9-257
Angiographie zu keine Intervention, da Kollateralenbildung	7	639,4±849,2	60-2340
<b>Stenose der Leberarterie/ des Truncus coeliacus</b>			
PTA nach OLT	16	55,1±55,4	2-200
PTA nach Retransplantation	2	126±154,1	17;235
Stenteinlage nach OLT	9	62±99,3	1-305
Stenteinlage nach Retransplantation	1	77	77
Stenteinlage nach ReRetransplantation	1	6	6
Angiographie zu keine Intervention im Anschluss	2	42±59,4	0;84
<b>Spasmus der Leberarterie</b>	4	3±2,4	1-6

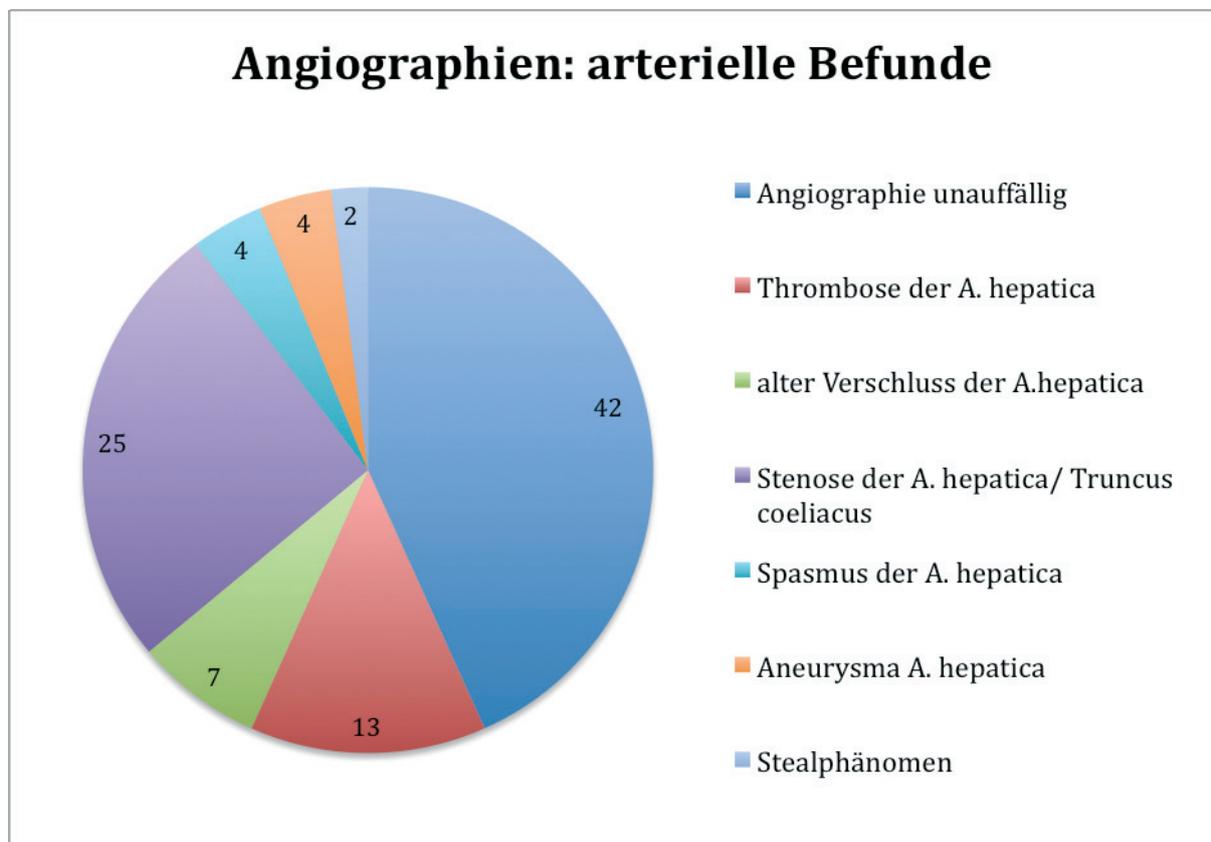
Interventionen und Eingriffe	Anzahl der Interventionen	Durchschnittliche Zeit von Lebertransplantation bis Intervention in Tagen	Extremwerte in Tagen
<b>Aneurysma der Leberarterie</b>			
Angiographie zu operativ behandeltem Aneurysma der Leberarterie	2	154,5±2,1	153; 156
Coileinlage	1	310	310
Stenteinlage	1	97	97
<b>Stealeffekt der Leberarterie</b>			
	2	62,5±75,7	9-116
<b>Venöse/portalvenöse Komplikationen</b>			
<b>Cavastenteinlage</b>			
	8	402,6±415,0	41-1110
<b>Indirekte Portographie</b>			
	14	194,5±271,8	7-890
<b>Pfortaderlyse</b>			
	1	540	540
<b>Pfortaderstenteinlage</b>			
	1	233	233
<b>TIPSS-Anlage</b>			
	2	474±126	348; 600

### 3.2 Arterielle diagnostische Angiographie

Die Befunde der arteriellen diagnostischen Angiographie sind in Abbildung 4 dargestellt. Bei 42 Patienten (43,8% aller angiographierten Patienten) erbrachte die diagnostische Angiographie einen regelrechten postoperativen Befund. Bei 20 Patienten zeigte die diagnostische Angiographie zwar einen pathologischen Befund, eine Intervention erfolgte aber beispielsweise aufgrund einer Entscheidung zur operativen Therapie oder einer fehlenden Interventionsmöglichkeit nicht.

Bei 34 (35,4%) der angiographierten Patienten (entspricht 5,6% aller transplantierten Patienten) erfolgte nach interdisziplinärer Indikationsstellung zwischen Chirurgie und Interventioneller Radiologie aufgrund des angiographischen Befundes eine endovaskuläre Therapie unmittelbar im Anschluß an die diagnostische Angiographie.

Abbildung 4: Übersicht über die angiographischen Befunde (insgesamt 96 Patienten, ein Patient mit zwei pathologischen Befunden, insgesamt 97 pathologische Befunde)



### 3.3 Arterielle Befunde und Interventionen

Bei den 34 Patienten mit interventionsbedürftigen Befunden wurden insgesamt 47 Interventionen durchgeführt

Mehrere Patienten befinden sich aufgrund ihres Krankheitsverlaufs in je zwei Kategorien. Der erste Patient ist sowohl in der Kategorie „Thrombose der Leberarterie“ (3.3.1, 3.4.1), als auch in der Kategorie „Aneurysma der Leberarterie“ (3.3.4, 3.4.4) aufgeführt. Drei Patienten sind sowohl in der Kategorie „Thrombose der Leberarterie“ (3.3.1, 3.4.1), als auch in der Kategorie „Hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie“ (3.3.2.a, 3.4.2.a) aufgeführt.

#### 3.3.1 Thrombose der Leberarterie

Insgesamt wurde bei 13 Patienten (13,5% aller angiographierten Patienten, 2,1% aller transplantierten Patienten) eine akute Thrombose der A. hepatica diagnostiziert. Bei 7 Patienten (7,3% aller angiographierten Patienten, 1,1% aller transplantierten Patienten) lag ein älterer thrombotischer Verschluss der A. hepatica vor mit bereits bestehender Ausbildung einer Kollateralversorgung. (Tabelle 5)

Die Patienten mit akuter Thrombose der Leberarterie lassen sich hinsichtlich der weiteren Therapie in 3 Gruppen aufteilen:

Die erste Gruppe mit insgesamt 8 Patienten erhielt eine Lysetherapie. Davon waren fünf Patienten männlich, drei Patienten weiblich. Das Durchschnittsalter liegt bei 34,7 Jahren. Die Lyse wurde im Mittel  $39,7 \pm 26,9$  Tage nach der Lebertransplantation begonnen, wobei die Zeitspanne vom 5. bis zum 77. postoperativen Tag reicht. In drei Fällen wurde zusätzlich noch eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) einer zugrundeliegenden Stenose der Leberarterie vorgenommen. Bei allen Patienten, bei denen eine Lysetherapie durchgeführt wurde, wurde während der initialen Intervention eine Boluslyse mit Urokinase (Medac, Hamburg) und /oder rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) (Actilyse, Boehringer Ingelheim) in je nach Ausprägung der Thrombose und des Therapieansprechens unterschiedlicher Dosierung von 2mg bis 20mg vorgenommen. Anschließend erfolgte eine meist mehrtägige Lyse mit einer Dosierung zwischen 30.000 und 250.000 I.E. Urokinase

pro Stunde, abhängig von den Blutwerten, der Gerinnungssituation und der klinischen Situation des Patienten, über einen in der Leberarterie platzierten Mikrokatheter (Terumo, Tokio Japan). Alle Patienten erhielten zudem eine Vollheparinisierung mit einer Ziel-PTT (partielle Thromboplastinzeit) von 50-70 Sekunden. (Tabelle 6 und Abbildung 5)

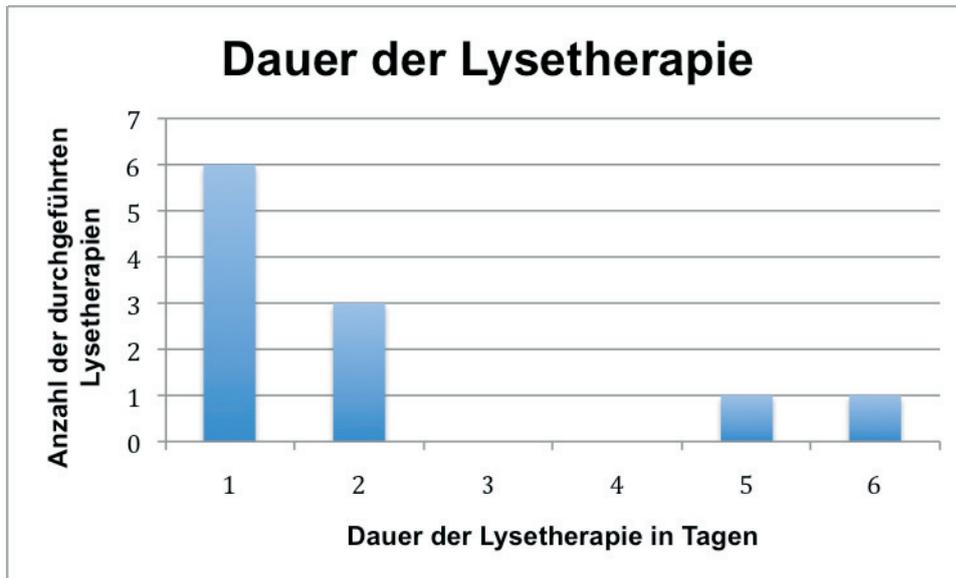
Tabelle 5: Lysetherapie bei Patienten mit einer Thrombose der Leberarterie

Patient	1	2	3	4
Alter und Geschlecht	42 Jahre männlich	58 Jahre männlich	1 Jahr männlich	51 Jahre männlich
Initiale Boluslyse	500.000 Internationale Einheiten (I.E.) Urokinase	7milligramm (mg) recombinant tissue plasminogen activator (rtPA)	150.000 I.E Urokinase	1. 250.000 I.E Urokinase 2./3. 20mg rtPA 4. 100.000 I.E. Urokinase
Lysebeginn in Tagen nach orthotoper Lebertransplantation (OLT)/ Retransplantation	7	9	5	1. 60 2.+8 3.+180 4.+3
Dauer der Lyse in Tagen	2	1	1	1.1 2.2 3.1 4.2
Dosierung der Urokinase in I.E./ Stunde	120.000	60.000	0	1. 0 2. 120.000 3. 250.000 4. 50.000
Zusätzlich perkutane transluminale Angioplastie (PTA)		4millimeter (mm) Maverick-Ballonkatheter	3x Dilatation mit 2mm Maverick-Ballonkatheter	

Patient	5	6	7	8
Alter und Geschlecht	7 Monate weiblich	38 Jahre weiblich	37 Jahre männlich	50 Jahre weiblich
initiale Boluslyse	25.000 I.E Urokinase	10mg rtPA	10mg rtPA	250.000 I.E Urokinase
Lysebeginn in Tagen nach OLT/ Retransplantation	5	20	77	38
Dauer der Lyse in Tagen	1	6	5	1
Dosierung der Urokinase in I.E/ Stunde	0	40.000-100.000	30.000-120.000	60.000
zusätzlich PTA	2mm und 2,5mm Maverick-Ballonkatheter			

Anmerkung: Bei Patient 4 wurde zusätzlich ein Pseudoaneurysma der Leberarterie diagnostiziert und mittels Stentgraftimplantation behandelt. Dieser Patient ist aufgrund seines Krankheitsverlaufs sowohl in der Kategorie „Thrombose der Leberarterie“ (3.3.1, 3.4.1), als auch in der Kategorie „Aneurysma der Leberarterie“ (3.3.5, 3.4.5) aufgeführt.

Tabelle 6: Dauer der Lysetherapie bei Patienten mit einer Thrombose der Leberarterie

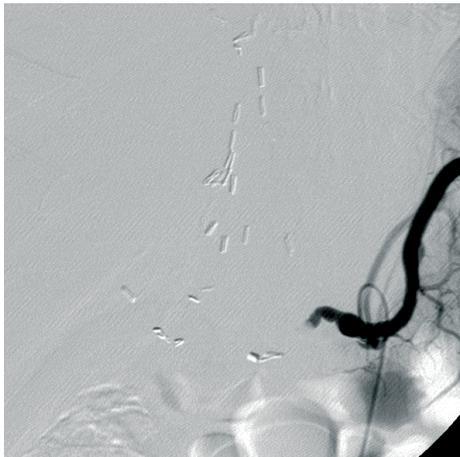


Die zweite Gruppe der Patienten mit akuter Thrombose der Leberarterie wurde operativ revaskularisiert. Sie umfasst zwei männliche Patienten im Alter von 43 bzw. 56 Jahren. Die Angiographie, die zur Diagnosesicherung führte, fand 9 bzw. 15 Tage nach der Lebertransplantation statt.

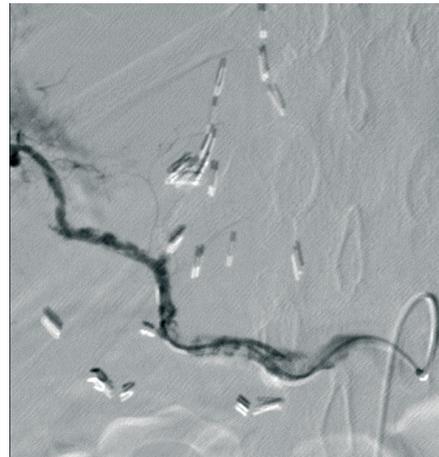
Bei der dritten Gruppe fand keine Intervention im Anschluss an die diagnostische Angiographie statt, da entweder nur die rechte oder nur die linke Leberarterie betroffen war. Diese Gruppe umfasst drei Patienten (2 männlich, 1 weiblich). Zum Zeitpunkt der Lebertransplantation waren sie im Durchschnitt 46,8 Jahre alt. Die Angiographie wurde im Mittel  $102.3 \pm 134.9$  Tage (9-257 Tage) nach der Transplantation durchgeführt.

Bei 7 Patienten (12,3%) lag ein älterer thrombotischer Verschluss der A. hepatica vor mit bereits bestehender Ausbildung einer Kollateralversorgung, beispielsweise über die mesenteriale Strombahn. Davon waren vier Patienten männlich und drei weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren. Die Angiographie wurde im Mittel  $639,4 \pm 849,2$  Tage (60-2430 Tage) nach der Transplantation durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde aufgrund des bereits chronischen Verschlusses der Leberarterie kein Versuch einer Revaskularisation unternommen.

Abbildung 5: Angiographie bei Patient 6, Verlauf gegliedert in a.-e.



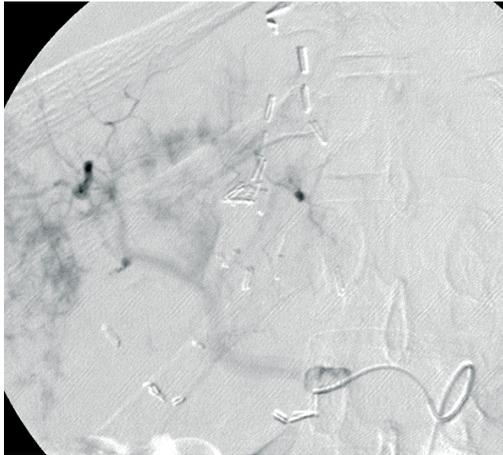
a. Vollständiger thrombotischer Verschluss der Leberarterie



b. Nach Boluslyse mit 10mg rtPA nun durchgängige Darstellung der rechten Leberarterie bei allerdings ausgeprägten Restthromben; die linke Leberarterie kontrastiert sich nicht



c. Kontrollangiographie nach 24stündiger Lyse über den Mikrokatheter (100 000 I.E. Urokinase pro Stunde) und zusätzlicher Vollheparinisierung: Weiterhin fehlende Darstellung der linken Leberarterie



d. Spätaufnahmen nach 24stündiger Lyse: Fehlende Parenchymkontrastierung des linken Leberlappens, reduzierte Parenchymkontrastierung des rechten Leberlappens



e. Kontrollangiographie nach insgesamt sechstägiger Lyse: Offene linke Leberarterie mit allerdings weiterhin nur geringer Parenchymkontrastierung, verbesserte Parenchymkontrastierung des rechten Leberlappens

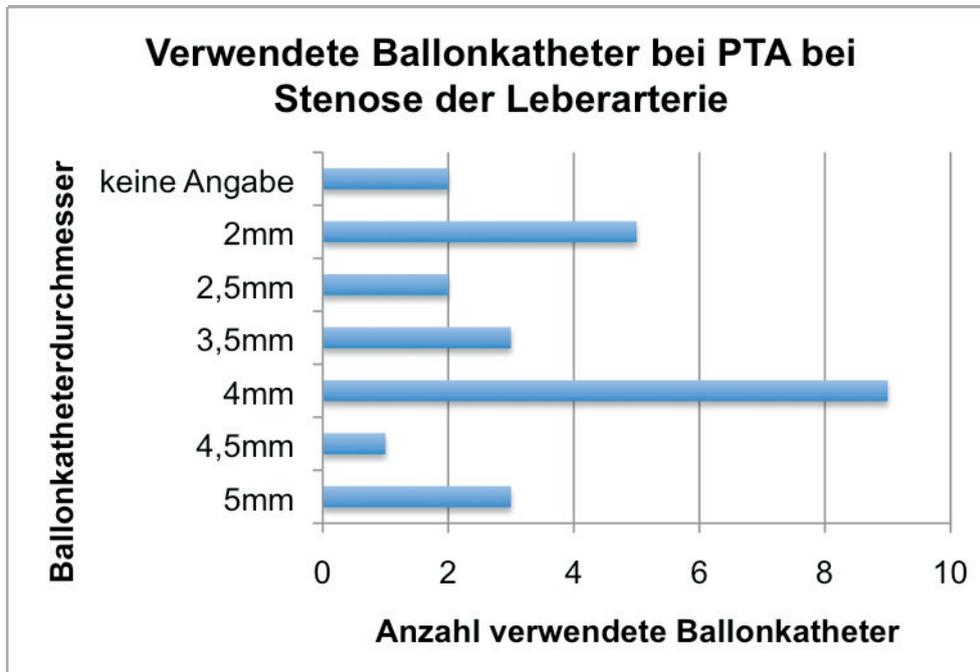
### 3.3.2.a Hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie

Bei 21 Patienten (22% aller angiographierten Patienten, 3,4% aller transplantierten Patienten, 19 männlich, 2 weiblich) wurden eine oder mehrere hämodynamisch relevante Stenosen der Leberarterie festgestellt.

Bei neun Patienten lag eine Anastomosenstenose der Leberarterie vor und bei 14 Patienten eine Stenose der Leberarterie außerhalb des Anastomosenbereichs.

Die Patienten können hinsichtlich der durchgeführten Interventionen in zwei Gruppen eingeteilt werden: Die erste Gruppe umfasst 17 Patienten, die eine PTA der Stenose erhielten. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 52 Jahre (0,5-66 Jahre). (Abbildung 6) Bei 15 Patienten der Gruppe 1 bestand ein Zustand nach einmaliger Lebertransplantation, bei 2 Patienten nach Retransplantation. Die Durchführung der PTA fand bei den 15 erstmals transplantierten Patienten im Mittel  $51,3 \pm 53,4$  Tage (2-200 Tage) nach der Lebertransplantation statt bzw. bei den zwei retransplantierten Patienten  $126 \pm 154,1$  Tage nach Retransplantation (17 bzw. 235 Tage). Verwendet wurden zur Dilatation der Stenose jeweils Maverick Ballonkatheter (Monorailsysteme, Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) verschiedener Größen (siehe Abbildung 6). Bei sieben Patienten kamen während einer Intervention verschiedene Ballonkathetergrößen zum Einsatz. Zusätzlich wurde den Patienten routinemäßig 200-250  $\mu\text{g}$  Nitroglycerin während des Eingriffes zur Spasmusprophylaxe verabreicht.

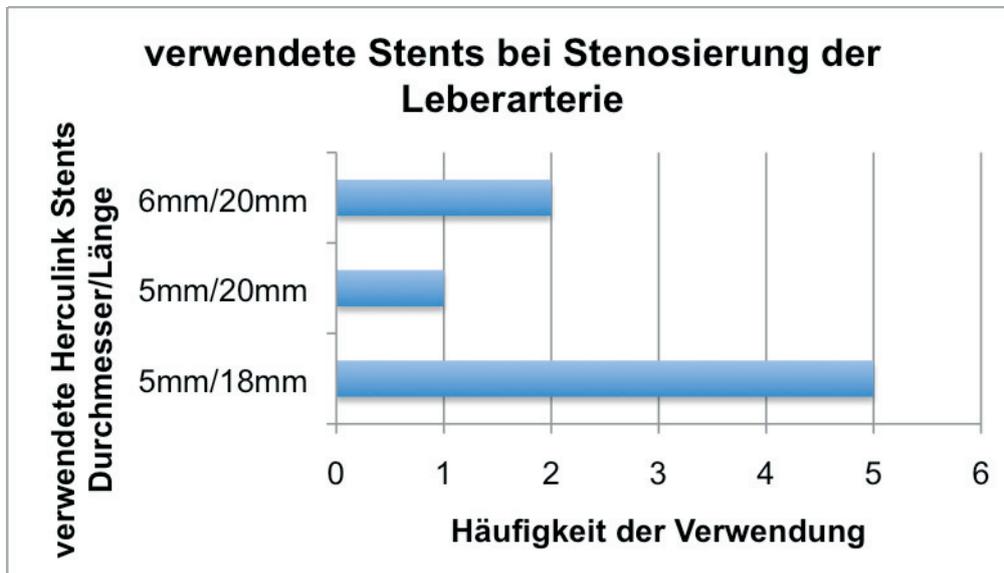
Abbildung 6: Verwendete Ballonkatheter bei den 17 Patienten mit percutaner transluminaler Angioplastie (PTA) der Leberarterie



Bei drei dieser Patienten lag zusätzlich eine Thrombose der Leberarterie vor, weshalb sowohl eine Lysetherapie, als auch eine PTA durchgeführt wurde. Diese drei Patienten sind deshalb auch in der Kategorie „Thrombose der Leberarterie“ (3.3.1) aufgeführt. Bei drei Patienten wurde zusätzlich eine Stentimplantation notwendig.

Die zweite Gruppe umfasst sieben Patienten, bei denen eine Stentimplantation in die Leberarterie erfolgte. Sechs dieser Patienten waren männlich, eine Patientin weiblich. Ihr Durchschnittsalter betrug 52,9 Jahre. Die Stentimplantation wurde im Mittel  $71,7 \pm 99,2$  Tage (2-305 Tage) nach der Transplantation durchgeführt. Die Patienten erhielten routinemäßig 200-250  $\mu\text{g}$  Nitroglycerin während des Eingriffes zur Spasmusprophylaxe. (Abbildung 7)

Abbildung 7: In die Leberarterie implantierte Herculink Stents (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) bei der Gruppe 2 mit sieben Patienten



Bei insgesamt drei Patienten der Gruppe 2 wurde die Stentimplantation nach vorheriger einmaliger oder wiederholter PTA der Stenose durchgeführt (Tabelle 7):

Tabelle 7: Patienten mit percutaner transluminaler Angioplastie (PTA) und Stenteinlage

Patient	Zeit zwischen PTA und Stentimplantation	PTA Anzahl, Ballonkatheter (Durchmesser)	Stent (Durchmesser/Länge in mm)
1	3x über einen Zeitraum von 5 Monaten	3x Maverick-Ballonkatheter (2mm bis 4,5mm )	Herculink Stent (5/18)
2	5 Tage	1x Maverick-Ballonkatheter (4mm)	Herculink Stent (5/20)
3	0 Tage	1x Maverick-Ballonkatheter (4 und 5mm)	Herculink Stent (6/20)

### 3.3.2.b Hämodynamisch relevante Stenose des Truncus coeliacus

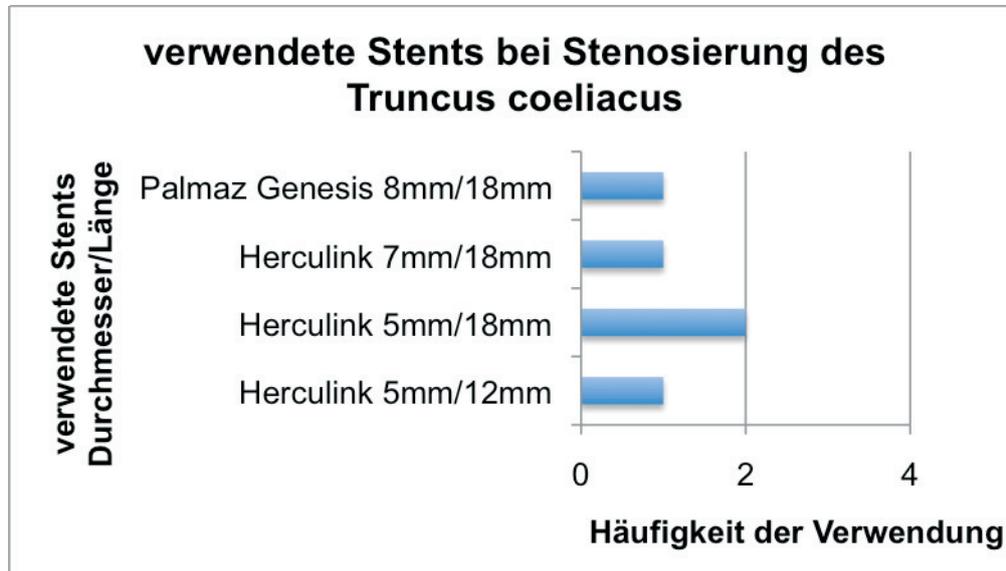
Bei 5 Patienten (5,2% aller angiographierten Patienten, 0,82% aller transplantierten Patienten, 3 männlich, 2 weiblich) wurden je eine hämodynamisch relevante Stenose des Truncus coeliacus festgestellt.

Die Patienten können hinsichtlich der durchgeführten Interventionen in zwei Gruppen eingeteilt werden: Die erste Gruppe besteht aus einer 58 Jahre alte Patientin, die eine PTA der Stenose 120 Tage nach Lebertransplantation erhielt. Verwendet wurde zur Dilatation der Stenose 2x über einen Zeitraum von 9 Tagen ein Maverick Ballonkatheter (Monorailsystem, Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) mit einem Ballonkatheterdurchmesser von 3,5mm. Zusätzlich wurde der Patientin routinemäßig 200-250 µg Nitroglycerin während des Eingriffes zur Spasmusprophylaxe verabreicht.

Die zweite Gruppe umfasst fünf Patienten, bei denen eine Stentimplantation in den Truncus coeliacus erfolgte. Unter ihnen auch die Patientin aus Gruppe 1. Drei dieser Patienten waren männlich, zwei Patienten weiblich. Ihr Durchschnittsalter betrug 58,2 Jahre. Die Stentimplantation wurde im Mittel  $29,4 \pm 45,5$  Tage (1-120 Tage) nach der Transplantation durchgeführt. Die Patienten erhielten routinemäßig 200-250 µg Nitroglycerin während des Eingriffes zur Spasmusprophylaxe.

Abbildung 8: In den Truncus coeliacus implantierte Stents

1. Herculink Stents (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA)
2. Palmaz Genesis Stent (Cordis Corporation, Fremont, CA, USA)



Bei einem 62jährigen, bereits zweimal retransplantierten Patienten wurden sowohl Stents in die Leberarterie als auch in den Truncus coeliacus implantiert: Sechs Tage nach der Re-Transplantation erfolgte zunächst die Implantation zweier Herculink Stents mit einem Durchmesser von 5 mm und einer Länge von 18 mm in die A. hepatica. Am darauffolgenden Tag wurde zudem ein Palmaz Genesis Stent (Cordis Corporation, Fremont, CA, USA) mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Länge von 18 mm in den Truncus coeliacus implantiert. (Abbildung 8)

Bei zwei weiteren Patienten wurde eine PTA bzw. Stentimplantation erwogen, erfolgte dann aber nicht:

Bei einer 62-jährigen Patientin fand die Angiographie am Tag der Lebertransplantation statt. Die Intervention musste jedoch abgebrochen werden, da der Zustand der Patientin aufgrund einer schweren pulmonalen Hypertonie zu instabil war.

Bei einer 22-jährigen Patientin fand die Angiographie 84 Tage nach der Lebertransplantation statt. Die Stenose konnte interventionell jedoch aufgrund der anatomischen Situation (angiographiebedingte Dissektion des Truncus coeliacus) nicht angegangen werden und musste operativ behoben werden.

### 3.3.3 Hämodynamisch relevanter Spasmus der Leberarterie

Eine durch starke Spasmusneigung der Leberarterie bedingte reduzierte Leberperfusion wurde bei vier Patienten (4,2% aller angiographierten Patienten, 0,7% aller transplantierten Patienten) festgestellt.

Davon waren zwei Patienten männlich und zwei weiblich. Ihr Durchschnittsalter betrug 49 Jahre. Die Angiographie fand im Mittel  $3 \pm 2,4$  Tage (1-6 Tage) nach der Transplantation statt.

Eine Patientin erhielt zur antispastischen Therapie über einen in die Leberarterie eingelegten Mikrokatheter Nifedipin über 24 h. Ein zweiter Patient erhielt Nitroglycerin über einen in der Leberarterie platzierten Mikrokatheter, die initiale Dosis betrug  $500 \mu\text{g}$ . Bei weiterer Engstellung erfolgte die Fortsetzung der Nitroglyceringabe mittels Perfusor (1mg pro Stunde). Am nächsten Tag erneute Bolusgabe von  $500 \mu\text{g}$  Nitroglycerin mit abschließender Gabe eines  $40 \mu\text{g}$  Prostavasinbolus.

Zwei Patienten bekamen  $80 \mu\text{g}$  Prostavasin pro Tag über einen in der Leberarterie einliegenden Mikrokatheter.

### 3.3.4 Aneurysma der Leberarterie

Bei vier Patienten (4,2% aller angiographierten Patienten, 0,7% aller transplantierten Patienten) wurde ein Aneurysma der Arteria hepatica diagnostiziert.

Zwei dieser Patienten, beide männlich, 47 und 51 Jahre, wurden operativ behandelt. Die Angiographie fand bei diesen beiden Patienten 153 bzw. 156 Tage nach Lebertransplantation statt.

Bei einem Patienten (65 Jahre alt, männlich) wurde eine Embolisation des Leberarterienaneurysmas mit insgesamt 6 IDCs (interlocking detachable coils) (9mm Durchmesser und 20mm Länge, Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) bis zu einem nahezu kompletten Verschluss durchgeführt. Die Intervention wurde 306 Tage nach der Transplantation durchgeführt. (Abbildung 9)

Bei einem weiteren Patienten (51 Jahre alt, männlich) wurde zur Ausschaltung des Aneurysmas 97 Tage nach Retransplantation ein Stentgraft mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Länge von 38 mm (Advanta V12, Atrium Medical Corporation, Hudson, New Hampshire, USA) in die Leberarterie implantiert. Bei diesem Patienten war es zuvor zu rezidivierenden Thrombosen der Leberarterie mit jeweils anschließender Lysetherapie gekommen. Dieser Patient ist aufgrund seines Krankheitsverlaufs sowohl in der Kategorie „Thrombose der Leberarterie“ (3.3.1, 3.4.1), als auch in der Kategorie „Aneurysma der Leberarterie“ (3.3.5, 3.4.5) aufgeführt.

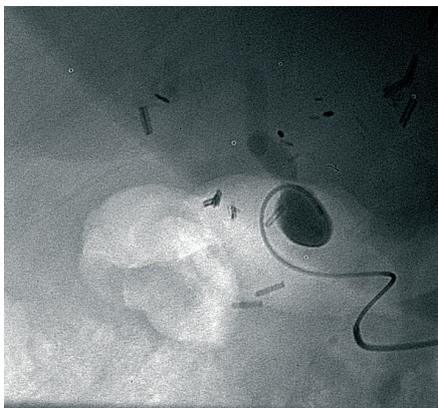
Abbildung 9 : Diagnostische Mesentericographie eines Aneurysma der Leberarterie bei einem 65-jährigen Patienten



a. Diagnostische Mesentericographie bei Abgang der Leberarterie aus der Arteria mesenterica superior



b. Superselektive Sondierung der Leberarterie mittels Mikrokatheter



c. Superselektive Platzierung des Mikrokatheters im Aneurysma



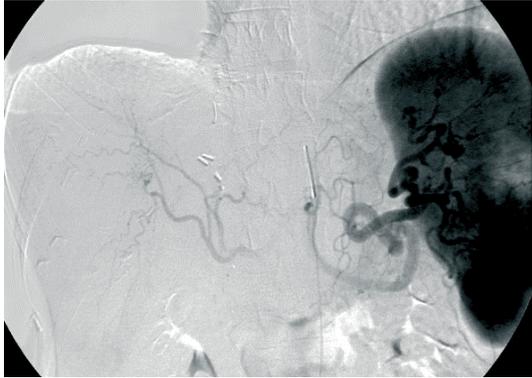
d. Komplette Embolisation des Aneurysmas mittels Interlocking detachable coils

### 3.3.5 Steal-Effekt durch lienale Hyperperfusion

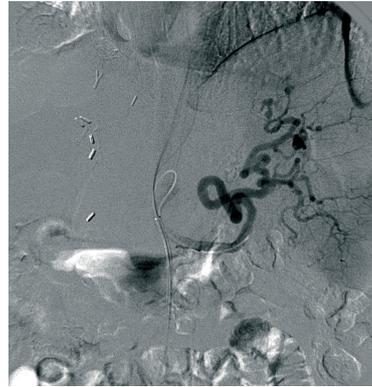
Ein Steal-Effekt mit Reduktion der Leberperfusion durch eine dilatierte A. lienalis mit kräftigem Fluss in die Milzarterie und Splenomegalie wurde bei zwei Patienten (2,1% aller angiographierten Patienten, 0,3% aller transplantierten Patienten) diagnostiziert. Daraufhin wurde bei einer 50jährigen Patientin 116 Tage nach der Transplantation eine Teilembolisation der Arteria lienalis mittels 2 IDCs (10mm Durchmesser und 20mm Länge) durchgeführt. Nach sieben Wochen wurde bei weiterhin nur geringer Perfusion der Leber und erhöhten Leberwerten zusätzlich eine Embolisation der Arteria lienalis mittels weiterer IDCs und Histoacryl bis zu einem subtotalen Verschluss durchgeführt. (Abbildung 10)

Bei einem 55 Jahre alten männlichen Patienten blieb der Steal-Effekt nach interdisziplinärer Diskussion ohne interventionelle Konsequenzen. Dieser Patient wurde zweimal angiographiert, die Angiographien fanden 9 und 94 Tage nach der Transplantation statt.

Abbildung 10: Coeliacographie mit Milzarterienembolisation bei Steal-Effekt bei einer 50-jährigen Patientin



a. Initiale Coeliacographie 116 Tage nach Transplantation: reduzierte Perfusion der Transplantatleber bei kräftiger Milzperfusion



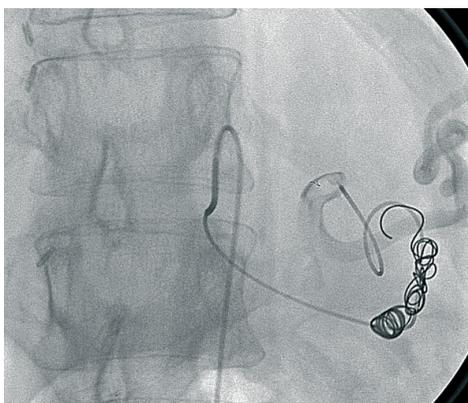
b. Superselektive Sondierung der Milzarterie mittels Mikrokatheter



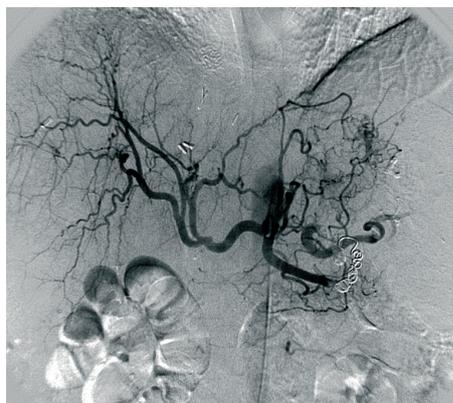
c. Platzierung der Interlocking detachable coils



d. In der Coeliacographie anschließend reduzierte Milzperfusion



e. Erneute superselektive Sondierung der Milzarterie mit Applikation weiterer Interlocking detachable coils



f. Abschließende Coeliacographie mit vollständigem Verschluß der Milzarterie und deutlich verbesserter Perfusion der Leberarterie

### **3.4 Klinischer Verlauf der Patienten nach arterieller Intervention**

#### **3.4.1 Thrombose der Leberarterie**

Von den insgesamt acht Patienten, bei denen eine Lysetherapie durchgeführt wurde, wurden sechs im weiteren Verlauf retransplantiert, dies geschah im Mittel 98 Tage (2-464 Tage) nach Beendigung der Lysetherapie. (Tabelle 8)

Drei Patienten wurden nach HU-Listung bei akutem Transplantatversagen retransplantiert, drei Patienten aufgrund einer ischämischen Cholangiopathie im Langzeitverlauf. Durchschnittlich betrug das Follow-up nach der Intervention  $126,3 \pm 177,1$  Tage (2-465 Tage).

Bei zwei Patienten wurde keine Retransplantation, aufgrund guter Leberfunktion, durchgeführt. Durchschnittlich betrug das Follow-up dieser Patienten  $2174,5 \pm 767,5$  Tage (1407-2942 Tage).

Ein technischer Erfolg (Reperfusion der Leberarterie) wurde in 6 von 8 Fällen erreicht. In 2 Fällen musste die Lysetherapie aufgrund von Endothelschäden abgebrochen werden. Ein klinischer Erfolg konnte durch alleinige Lysetherapie nur in einem Fall erreicht werden.

Bei 3 Patienten kam es trotz erfolgreicher Revaskularisation innerhalb weniger Tage zum Transplantatversagen mit anschließender Retransplantation. Bei einem weiteren Patienten lag nach erfolgreicher Revaskularisation eine ischämische Gallengangsschädigung vor, weshalb der Patient nach 13 Monaten retransplantiert wurde. Bei einem weiteren Patienten kam es im Verlauf wiederholt zu Rethrombosierungen, bis ein ursächlich zugrundeliegendes, thrombogen wirkendes Pseudoaneurysma behoben wurde.

Tabelle 8: Detaillierte Verlaufsbeschreibung der Patienten nach Lysetherapie

Dabei werden folgende Parameter überprüft:

Patient	Komplikationen nach Lysetherapie	Zeit von Beendigung der Lysetherapie bis Auftreten der Komplikationen	Re-Listung	Re-transplantation	Verlauf nach Retransplantation
1	Akutes Transplantatversagen mit septischem Schock	1 Tag	+ High Urgency	+	Intraoperativ verstorben
2	Rethrombosierung der Leberarterie, Transplantatinsuffizienz, Gallengangsnekrosen	4 Tage	+ High Urgency	+	-
3	Transplantatversagen	2 Tage	+ High Urgency	+	-
4	Thrombosierung der Leberarterie, Cholangiopathie	3 Monate	+	+	Nach 3 Monaten erneuter Verschluss durch ein Aneurysma der Leberarterie, deshalb Stentgraft, verstorben

5	-	-	-	-	-
6	Re-Verschluss der Leberarterie, ischämische Gallengangs- veränderungen mit Abszess- und Nekrosearealen	2 Monate	+	+	-
7	Progrediente Organinfarzierung linke Leberarterie konnte nicht revaskularisiert werden	-	+	+	-
8	Abbruch der Lysetherapie aufgrund starker Endothelschäden	-	-	-	-

Anmerkung: Patient 6: Retransplantation 13 Monate nach Re-Listung

Patient 7: Retransplantation 71 Tage nach Beendigung der Lysetherapie

### 3.4.2.a Hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie

In der hier vorliegenden Studie konnte bei allen 17 Patienten mit perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) der Leberarterie ein technischer Erfolg erzielt werden. Lediglich in einem Fall trat nach der perkutaner transluminaler Angioplastie ein leichtes Wandhämatom an der dilatierten Stelle auf.

Ein klinischer Erfolg konnte bei acht von 11 Patienten mit alleiniger perkutaner transluminaler Angioplastie erreicht werden. (Die Patienten mit einer zusätzlichen Lysetherapie sind in Kapitel 3.4.1 aufgeführt). Fünf der 11 Patienten mit alleiniger perkutaner transluminaler Angioplastie der Stenose überlebten bis zum Ende der Beobachtungszeit ohne Retransplantation oder Re-Listung. Einer dieser Patienten entwickelte jedoch im weiteren Verlauf eine ischämische Cholangiopathie, war bis zum Ende der Studie aber nicht erneut zur Transplantation gelistet. Bei den vier anderen Patienten konnte sonographisch eine regelrechte Leberperfusion dargestellt werden. Das Follow-up beträgt  $1846,6 \pm 1141,1$  Tage (515-3400 Tage). Zwei Patienten entwickelten trotz erfolgreicher perkutaner transluminaler Angioplastie im Verlauf ein Transplantatversagen aufgrund erneuter vaskulärer Probleme an anderen Stellen. Zwei weitere Patienten verstarben im Verlauf an anderen, nicht leber-assoziierten Erkrankungen (Pneumonie, Sepsis). Das Follow-up betrug 58,3 Tage (2-116 Tage). Ein Patient wurde 92 Tage nach erfolgreicher perkutaner transluminaler Angioplastie aufgrund eines Transplantatversagens retransplantiert. Ein Patient wurde aufgrund einer erneuten Zirrhose re-gelistet, zeigte bis zum Ende der Studie aber in mehreren Kontroll-Sonographien eine gute Leberperfusion.

Ein technischer Erfolg konnte bei 6 von 7 Patienten bei Stenteinlage erreicht werden. Lediglich in einem Fall kam es während der Stenteinlage zu Komplikationen (Dissektion der Arterie). Ein klinischer Erfolg nach Stenteinlage konnte bei fünf Patienten erreicht werden.

Von den insgesamt sieben Patienten mit Stentimplantation in die Arteria hepatica überlebt ein Patient ohne weitere Retransplantation oder Re-Listung bei guter Leberfunktion und ohne ischämische Cholangiopathie. Das Follow-up beträgt 484 Tage.

Fünf Patienten verstarben im weiteren Verlauf aufgrund einer ischämischen Cholangiopathie (ein Patient), intracerebralen Blutungen (ein Patient) und Herz-Kreislaufversagen (drei Patienten). Das Follow-up betrug  $10 \pm 7$  Tage (2-27 Tage).

Bei einem Patienten kam es im weiteren Verlauf zu einer Hepatitis-C-Virus-Reinfektion, weshalb er 1122 Tage nach Stentimplantation retransplantiert wurde.

Bei einer Patientin konnte die Stenose der Arteria hepatica aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und akuter Verschlechterung der Leberperfusion während des Eingriffs interventionell nicht behoben werden. Sie wurde operativ revaskularisiert. Das Follow-up betrug 86 Tage.

Der für weitere Interventionen zu instabile Patient verstarb einen Tag nach der Angiographie aufgrund einer schweren pulmonalen Hypertonie.

#### 3.4.2.b Hämodynamisch relevante Stenose des Truncus coeliacus

In der hier vorliegenden Studie konnte bei dem Patienten mit perkutaner transluminaler Angioplastie des Truncus coeliacus ein technischer Erfolg erzielt werden. Es kam aber sofort zur Restenosierung, weshalb ein Stent in den Truncus coeliacus implantiert wurde. Ein technischer und klinischer Erfolg konnte bei allen fünf Patienten bei Stenteinlage erreicht werden.

Von den insgesamt 5 Patienten mit Stentimplantation in den Truncus coeliacus überlebte ein Patient ohne weitere Retransplantation oder Re-Listung bei guter Leberfunktion und ohne ischämische Cholangiopathie. Das Follow-up beträgt 390 Tage.

Drei Patienten verstarben im weiteren Verlauf wegen Transplantatversagens, Pneumonie und Herz-Kreislaufversagen. Das Follow-up betrug  $108 \pm 64$  Tage (2-295 Tage). Eine Patientin entwickelte im weiteren Verlauf ein Leberzellkarzinom der Spenderleber und wurde 490 Tage nach Stentimplantation retransplantiert.

### 3.4.3 Hämodynamisch relevanter Spasmus der Leberarterie

Ein technischer Erfolg konnte bei drei, ein klinischer Erfolg bei einem Patienten erreicht werden.

Die Behandlung mittels Nifedipinperfusor über einen in der Leberarterie platzierten Mikrokatheter (1 Patientin) musste abgebrochen werden, weil die Patientin kardiozirkulatorisch einbrach. Aufgrund einer ischämiebedingten Colonperforation verstarb die Patientin nach 7 Tagen.

Bei der Behandlung mittels Nitroperfusor über einen in der Leberarterie platzierten Mikrokatheter mit abschließender Gabe eines Prostavasinbolus (1 Patient) konnte eine geringgradige Verbesserung der Leberperfusion erzielt werden. Der Patient verstarb nach 7 Tagen an einer Pneumonie.

Behandlung mittels Prostavasinperfusor über einen in der Leberarterie platzierten Mikrokatheter (2 Patienten). Einer dieser Patienten musste aufgrund einer ischämischen Transplantatschädigung nach 14 Tagen retransplantiert werden. Beim zweiten Patienten nahm die Syntheseleistung des Transplantats rasch zu und war wenige Tage danach wieder voll wiederhergestellt. Auch im weiteren Verlauf entwickelte dieser Patient keine ischämische Cholangiopathie. Er verstarb 14 Monate später an einer Pneumonie.

#### 3.4.4 Aneurysma der Leberarterie

Der Verlauf der beiden interventionell behandelten Patienten zeigt, dass ein technischer und klinischer Erfolg bei beiden Patienten erzielt werden konnte.

Der erste Patient verstarb 73 Tage nach Stentimplantation an einer Sepsis. Nach der Stentimplantation war es zu keiner Rethrombosierung der Leberarterie mehr gekommen (Siehe auch 3.3.1 und 3.4.1.).

Nach Verschuß des Aneurysmas mittels Interlocking detachable coils betrug das Follow-up des zweiten Patienten 156 Tage, der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

#### 3.4.5 Steal-Effekt durch lienale Hyperperfusion

Im Fall der interventionell behandelten einen Patientin konnte ein technischer, aber kein klinischer Erfolg erzielt werden.

Bei ihr zeigte die Arteria lienalis nach Teilembolisation und anschließender vollständiger Embolisation mittels Interlocking detachable coils und Histoacryl noch geringe Perfusion über Kollateralen bei kräftiger Perfusion der Arteria hepatica. Dennoch entwickelte die Patientin ein progredientes Transplantatversagen und mußte dreieinhalb Monate später retransplantiert werden.

Beim zweiten Patienten wurde keine Intervention durchgeführt. Das Follow-up betrug 402 Tage, der Patient entwickelte im Verlauf jedoch eine ischämische Cholangiopathie.

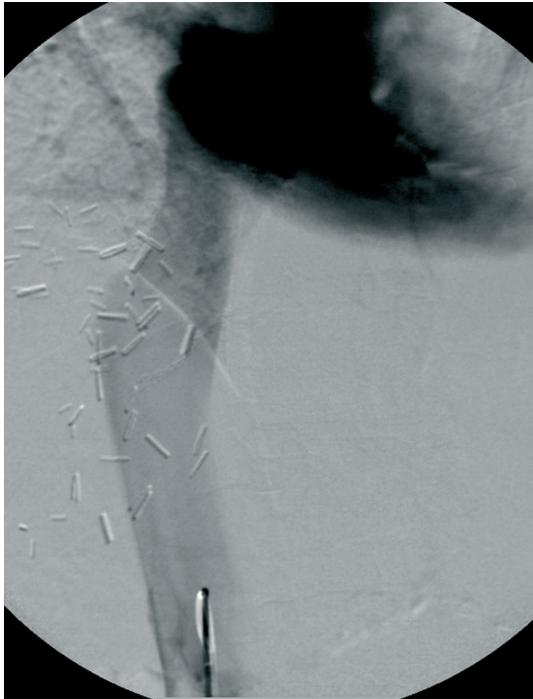
### **3.5. Venöse und portalvenöse diagnostische Angiographie und Interventionen**

Bei 15 Patienten (44%) erbrachte die diagnostische Angiographie einen regelrechten postoperativen Befund. Bei 21 der angiographierten Patienten (61,8% aller Patienten mit venösen Problemen, 3,3% aller transplantierten Patienten) erfolgte nach interdisziplinärer Indikationsstellung zwischen Chirurgen und interventionellen Radiologen aufgrund des angiographischen Befundes eine endovaskuläre Therapie im Anschluß an die diagnostische Angiographie. (Abbildung 11)

Ein Patient ist in beiden Kategorien aufgeführt, da die Angiographie der ersten Transplantatleber einen regelrechten postoperativen Befund erbrachte. Der Patient musste im weiteren Verlauf jedoch retransplantiert werden. Aufgrund des angiographischen Befundes der retransplantierten Leber wurde eine endovaskuläre Therapie durchgeführt.

Eine Cavographie und Druckmessung wurde bei insgesamt 25 Patienten durchgeführt. Bei zehn Patienten wurden dabei morphologisch Stenosen festgestellt bzw. pathologische Druckgradienten erhoben, auf die in den folgenden Kapiteln näher eingegangen wird.

Abbildung 11: Cavographie und Druckmessung der Vena cava inferior und rechten Lebervene



a. Cavographie ohne Stenosierung der Vena cava inferior



b. Angiographie der rechten Lebervene mit regelrechtem Abstrom über die Piggyback Anastomose, keine Stenosierung



c. Verschlussdruckmessung in der rechten Lebervene nach Einbringen eines Okklusionsballons

### 3.5.1 Cavastent

Ein Stent in die suprahepatische Vena cava inferior oder die venöse Anastomose wurde bei insgesamt sieben Patienten implantiert, bei allen Patienten nach mindestens einmaliger vorheriger Cavographie und Druckmessung. Drei der Patienten waren männlich und vier weiblich, das mittlere Alter betrug 47,9 Jahre. Die Intervention fand durchschnittlich  $402,6 \pm 388,2$  Tage (41-1110 Tage) nach der Transplantation statt, wobei es sich bei einem Patienten um einen retransplantierten Patienten handelte (Tabelle 10).

Die pathologischen Druckverhältnisse vor und physiologischen Druckverhältnisse nach der Stentimplantation über der Stenose werden in Tabelle 9 dargestellt.

Die Abbildungen 12 zeigen die Einlage eines Stents in die Vena cava inferior bei Patient 1.

Tabelle 9: Druckverhältnisse vor und nach Stentimplantation über der Stenose

Patient	Druckverhältnisse vor Stentimplantation über Stenose in mmHg	Druckverhältnisse nach Stentimplantation über Stenose in mmHg	Lokalisation Stenose
1	9	3	suprahepatische Vena cava inferior (VCI)
2	15	5	suprahepatische VCI
3	6	3	Anastomose
4	10	2	suprahepatische VCI
5	30	4	Anastomose
6	8	1	suprahepatische VCI
7	38	kein pathologischer Gradient	Lebervene

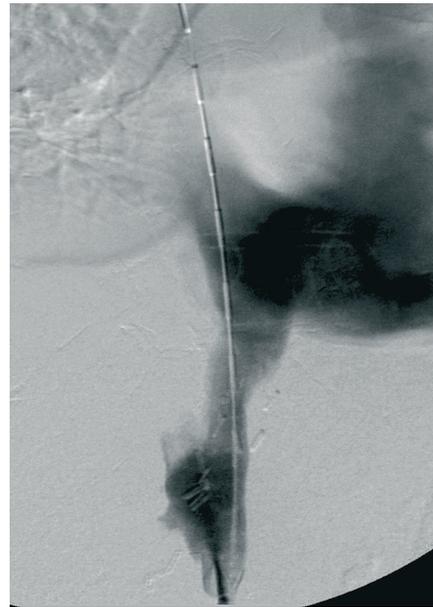
Tabelle 10: Patienten mit venöser Stentimplantation aufgeschlüsselt nach Lokalisation der Stenose und mit Angabe der verwendeten Stents inklusive Durchmesser und Länge dieser Stents

Patient	Lokalisation der Stenose	Stent
1	suprahepatische VCI (Vena cava inferior)	Palmaz XXL Stent (Cordis GmbH, Fremont, CA, USA) (16mm Durchmesser, 40mm Länge)
2	suprahepatische VCI	Palmaz Stent 308 (Cordis GmbH, Fremont, CA, USA) (30mm Länge, aufdilätierbar bis 12mm) mit anschließender Nachdilätation mittels eines 12mm aufdilätierbaren Ballonkatheters mit 40mm Länge (Powerflex, Cordis, Fremont, CA, USA)
3	Anastomosenstenose	Wallstent (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) (12mm Durchmesser und 60mm Länge)
4	suprahepatische VCI	Palmaz-XXL-Stents (Cordis GmbH, Fremont, CA, USA) (20mm Durchmesser, 40mm Länge)
5	Anastomosenstenose	Sinus XL (Optimed, Ettlingen) (20mm Durchmesser, 40mm Länge)
6	VCI	Luminexx Stent (Bard, Karlsruhe) (6mm Durchmesser und 60mm Länge)
7	VCI	XXL Dilätationskatheter mit 14mm Durchmesser und 40mm Länge, Schaffung eines Stenttraktes aus 2 Wallstents (10mm Durchmesser, 60mm Länge und 14mm Durchmesser, 40mm Länge)

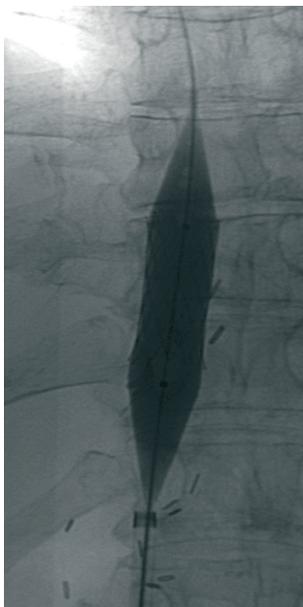
Abbildung 12: Stenteinlage in die suprahepatische Vena cava inferior bei Patient 1



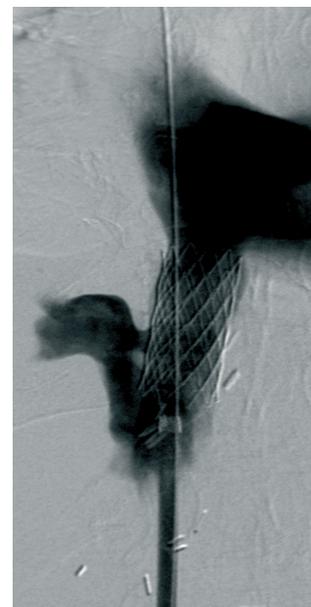
a. Initiale Cavographie mit Darstellung einer hochgradigen Stenose der suprahepatische Vena cava inferior, pathologischer Druckgradient



b. Einlage eines gradierten Messkatheters zur Interventionsplanung



d. Stentimplantation (Palmaz XXL Stent, Durchmesser 16mm, Länge 40mm, Cordis GmbH, Fremont, CA, USA)



e. Abschlußangiographie mit vollständiger Aufhebung der Stenose und Normalisierung des Gradienten

### 3.5.2 Indirekte Portographie

Bei insgesamt 11 Patienten wurde eine indirekte Portographie, bei drei Patienten zweimalig, durchgeführt. Davon waren 7 Patienten männlich und vier weiblich. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug zum Zeitpunkt der Lebertransplantation 44,6 Jahre (7-66 Jahre). Die Intervention fand durchschnittlich  $194,5 \pm 261,9$  Tage (7-890 Tage) nach der Lebertransplantation statt, wobei drei Patienten retransplantiert waren.

### 3.5.3 Pfortaderlyse

Bei einer 59-jährigen Patientin wurde 540 Tage nach Lebertransplantation eine vollständige Thrombose der intra- und extrahepatischen Pfortader diagnostiziert und eine Pfortaderlyse durchgeführt. Hierzu erfolgte nach transjugulärer Punktion die Sondierung der rechten Lebervene und anschließend in Tipss-Technik die ultraschall- und durchleuchtungsgesteuerte Pfortaderpunktion (60° Tipss-Set, Optimed, Esslingen).

Im Rahmen der Lysetherapie wurden initial 120.000 I.E Urokinase pro Stunde über einen in der Pfortader platzierten 5F Pulse Spray Katheter (Uni Fuse Katheter, Angiodynamics, Latham, NY, USA) appliziert, in den folgenden Tagen wurde die Dosis mehrfach angepasst (250.000 I.E., 120.000 I.E., 60.000 I.E pro Stunde). Während täglicher Lysekontrollen wurden jeweils 10mg rtPA superselektiv in Pfortaderäste injiziert, und es erfolgte eine mechanische Thrombolyse mittels Angiojetsystem (Medrad, Warrendale, PA, USA). Insgesamt dauerte die Lysetherapie sechs Tage.

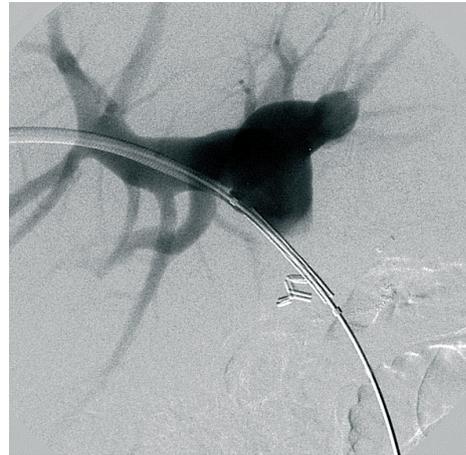
#### 3.5.4 Pfortaderstent

Bei einem 66-jährigen, männlichen Patienten wurde 233 Tage nach Re-Transplantation ein Pfortaderstent implantiert (Abbildung 13). Zuvor war eine Übersichtsangiographie durchgeführt worden, bei der eine Stenose des Pfortaderhauptstammes festgestellt worden war. Nach perkutaner Punktion der Pfortader erfolgte die Implantation eines Palmaz 308 Stents (Cordis GmbH, Fremont, CA, USA), manuell montiert auf einen Powerflex Ballonkatheter (Cordis GmbH, Fremont, CA, USA) und aufdilatable bis 12mm Durchmesser und 40mm Länge. Der transhepatische Zugangsweg wurde mit Coils verschlossen.

Abbildung 13: Übersichtsangiographie mit Stentimplantation in eine Pfortaderstenose bei einem 66-jährigen Patienten



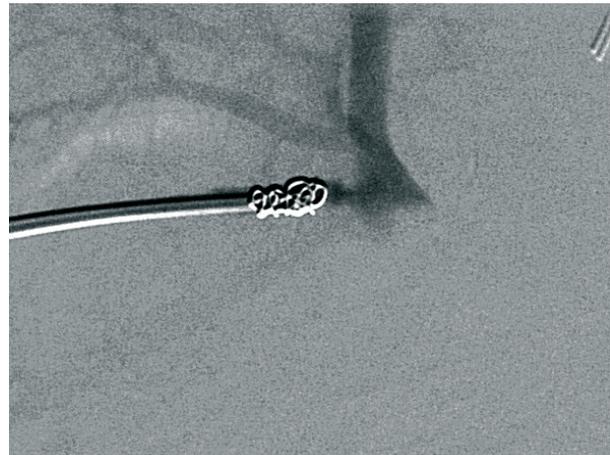
a. Übersichtsangiographie nach perkutaner Punktion



b. Schleuseneinlage bis jenseits der Stenose, Bestimmung der Druckgradienten



c. Kontrolle nach Stentimplantation (Palmaz 308), vollständige Aufhebung der Stenose



d. Embolisation des transhepatischen Zugangswegs mittels Coils

### 3.5.5 Transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage (TIPSS-Anlage)

Bei zwei männlichen Patienten (21 bzw. 48 Jahre) wurde, nach initialer Cavographie und Druckmessung, eine transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage durchgeführt. Die Interventionen fanden 348 bzw. 600 Tage nach der Transplantation statt.

Die ultraschall- und durchleuchtungsgesteuerte Punktion der Pfortader erfolgte über einen transjugulären Zugang jeweils von der rechten Lebervene aus. Verwendet wurde dabei beim ersten Patienten ein 60° TIPSS-Set (Optimed, Ettlingen) mit Genesis-Stent (Cordis GmbH, Fremont, CA; USA) mit 8mm Durchmesser und 59mm Länge und Genesis Stent (Cordis GmbH, Fremont, CA; USA) mit 8mm Durchmesser und 29mm Länge zur Verlängerung des TIPSS-Ausflußtraktes.

Beim zweiten Patienten wurden ein 30° TIPSS-Set und ein Corinthian-Stent mit 8mm Durchmesser und 59mm Länge (Cordis GmbH, Fremont, CA; USA) verwendet.

### **3.6 klinischer Verlauf der Patienten nach venöser/ portalvenöser Intervention**

#### **3.6.1 Cavastent**

Ein technischer Erfolg konnte bei allen Patienten mit Stentimplantation in die Vena cava erreicht werden. Bei sechs der sieben Patienten erfolgte keine erneute Transplantation oder Re-Listung nach Cavastentimplantation. Das Follow-up beträgt im Mittel 2239 Tage (194-3930 Tage). Eine Patientin musste aufgrund eines Transplantatversagens 46 Tage nach der Intervention retransplantiert werden. Sie verstarb 80 Tage später wegen eines Transplantatversagens.

Ein klinischer Erfolg konnte in fünf von sieben Fällen erzielt werden.

Bei fünf Patienten zeigte sich nach der Stentimplantation eine mittels Ultraschall und CT eine Besserung beziehungsweise das vollständige Fehlen des Aszites. Bei zwei Patientinnen (darunter die Patientin, welche retransplantiert wurde) konnte keine Verbesserung erzielt werden.

Bei einer Patientin wurden in den folgenden fünf Tagen noch zwei weitere Cavographien durchgeführt. Es wurde eine Stenose kaudal des einliegenden Stents mit einem Druckgradienten von 5mmHg festgestellt.

Bei der Patientin mit Stenttrakt wurde 21 Monate später die Dislokation des implantierten Stents ins Leberparenchym diagnostiziert, woraufhin ein Zwischenmaschenstent (Genesis Stent mit 8mm Durchmesser und 60mm Länge) technisch erfolgreich implantiert und nachdilatiert wurde. Sie gehört zu den Patienten, bei denen keine Besserung des Ascites eintrat, obwohl kein pathologischer Druckgradient bestand.

#### **3.6.2 Pfortaderlyse**

Bei der Patientin konnte sowohl ein technischer, als auch ein klinischer Erfolg erzielt werden; es war keine Re-Transplantation nötig. Als postinterventionelle Komplikation entwickelte diese Patientin acht Monate nach der Pfortaderlyse eine arterio-portalvenöse Fistel, welche embolisiert wurde. In einem Kontroll-CT zwei Monate später stellte sich die Pfortader regelrecht perfundiert dar. Das Follow-up beträgt 330 Tage.

### 3.6.3 Pfortaderstent

Bei dem 66 Jahre alten Patienten konnte sowohl ein technischer, als auch ein klinischer Erfolg erzielt werden. In den Verlaufskontrollen (klinische Kontrollen, Ultraschall, CT) konnte kein Aszites mehr nachgewiesen werden. Der Stent blieb offen und regelrecht perfundiert. Das Follow-up beträgt ab der letzten Intervention 1090 Tage.

### 3.6.4 Transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage (TIPSS-Anlage)

Technisch war bei unseren beiden Patienten die transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage erfolgreich. Nach transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt-Anlage sank der portosystemische Druckgradient von initial durchschnittlich 18,5 mm Hg auf 7,5 mm Hg. Ein 48 Jahre alter Patient entwickelte einen TIPSS-Verschluss, der, 20 Tage nach transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt-Anlage, erfolgreich rekanalisiert wurde, dieser Patient verstarb 50 Tage später jedoch an einer Sepsis. Aufgrund des TIPSS-Verschlusses kam es zu Aszitesproduktion, nach Rekanalisierung deutliche Besserung.

Der 21 Jahre alte Patient musste trotz erfolgreicher transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage vier Tage darauf wegen Transplantatversagens retransplantiert werden. Das Follow-up beträgt 3857 Tage.

## 4. Diskussion

### 4.1 Arterielle Komplikationen

#### 4.1.1 Thrombose der Leberarterie

Zwar stellt die Thrombose der Leberarterie eine seltene Komplikation nach orthotoper Lebertransplantation dar, gleichzeitig ist sie aber eine der Hauptursachen für eine Retransplantation und reduziert dadurch den sowieso schon begrenzten Spenderpool. Die Inzidenz liegt bei Erwachsenen zwischen 4%-11% und bei Kindern mit 11%-26% sogar noch höher [46]. In Bezug auf alle Transplantationen lag die Inzidenz in unserer Studie für eine Thrombose der Leberarterie bei 3,3%; in Bezug auf alle arteriellen Komplikationen bei 21%.

Grundsätzlich wird in der Literatur zwischen einer frühen und späten Form von HAT (hepatic artery thrombosis) unterschieden. Der Zeitpunkt für den Übergang von der frühen in die späte Phase liegt üblicherweise bei einem Monat post transplantationem [47].

Frühe thrombotische Komplikationen der Leberarterie werden normalerweise durch technische Probleme ausgelöst. Sie haben in der Regel einen schwereren Verlauf, wenn die Leberarterie nicht sofort revaskularisiert werden kann und können letztlich zu einer Retransplantation führen [48-50]. Der schwere Verlauf einer frühen HAT kann durch drei Mechanismen erklärt werden. Durch die Lebertransplantation wird die Anzahl der Kollateralgefäße reduziert. Die Bildung neuer Kollateralgefäße, welche die Leber im Falle einer HAT weiter versorgen können, dauert mindestens zwei Wochen [40,51]. Weiterhin geht man davon aus, dass die Gallengänge komplett arteriell und nicht portal perfundiert werden. Das heisst sie werden bei einer HAT nicht mehr perfundiert und es kommt in der Folge zu ischämischen Schädigungen des Gallengangsendothels [40]. Drittens kommt es durch die Lebertransplantation zu einem Leberparenchymödem, wodurch der Perfusionswiderstand erhöht wird. Bei einer HAT ist die Pfortader nicht mehr alleine in der Lage den Perfusionswiderstand zu überwinden und die Leber ausreichend zu versorgen. In der Folge kommt es zu ischämischen Schäden der Hepatozyten [41,51].

Die Risikofaktoren für späte thrombotische Komplikationen sind hingegen unklar. In der Literatur werden verschiedene Ursachen kontrovers diskutiert. Zum einen kommen immunologische Faktoren und Infektionen, besonders eine Infektion mit CMV (Cytomegalievirus), in Frage; der thrombogene Effekt kommt hier durch die Produktion von löslichen Faktoren und die Expression veränderter Oberflächenproteine zustande [47, 51]. Zum anderen werden eine veränderte Koagulation und schwere Transplantatabstoßungsreaktionen als Ursachen diskutiert [52]. Tritt eine HAT einen Monat post transplantationem oder später auf, kann dies besser toleriert werden und der portale Fluss kann die Leber versorgen, bis sich Kollateralgefäße ausgebildet haben [51].

In unserer Studie kommt es zu 8 (8,3% aller arteriellen Komplikationen) frühen Fällen und 12 (12,5% aller arteriellen Komplikationen) späten Fällen von HAT. Auch bei Hidalgo und Mitarbeiter tritt die späte Form häufiger auf (insgesamt 15 Fälle von HAT, davon 12 mit später HAT). Die Inzidenz für eine Thrombose der Leberarterie liegt bei Hidalgo und Mitarbeiter bei 5,4% bezogen auf alle Lebertransplantationen [52]. In unserer Studie werden 7 der 8 frühen Fälle entweder operativ (2 Patienten) oder interventionell (5 Patienten) behandelt. Im Gegensatz dazu ist nur bei 3 Patienten mit später HAT eine Intervention notwendig – bzw. war überhaupt noch möglich. Dies unterstützt die Vermutung von Leonardi und Mitarbeiter, dass die späte Form der HAT im Gegensatz zur frühen Form einen benignen Verlauf hat. In der Studie von Leonardi und Mitarbeiter kommt es bei 9 Fällen von später HAT nur zu einem Transplantatverlust [53].

In unserer Studie werden 8 Patienten einer Lysetherapie unterzogen. Ein technischer Erfolg (Reperfusion der Leberarterie) wird in 6 von 8 Fällen erreicht. In 2 Fällen wird die Lysetherapie aufgrund von Endothelschäden abgebrochen. Ein klinischer Erfolg kann durch alleinige Lysetherapie nur in einem Fall erreicht werden.

Der limitierte klinische Erfolg der Lysetherapie kann durch zwei Mechanismen erklärt werden. Zum einen kommt es in den meisten Fällen durch schwerwiegende Funktionsstörungen der Leber schnell zu weiteren schweren Folgeschäden z.B. Gallengangsnekrosen, die auch durch Revaskularisation nicht mehr behoben werden können. Die einzige Möglichkeit bleibt in diesem Fall die Retransplantation [40].

Zum anderen haben Thrombosen der Leberarterie in der Regel eine auslösende Ursache. Diese können beispielsweise eine Stenose oder ein Pseudoaneurysma

sein. Wird die zugrundeliegende Ursache nicht behoben, treten in der Folge häufig Rethrombosen auf [46].

#### 4.1.2.a Hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie

Die Inzidenz einer Stenose der Leberarterie nach Lebertransplantation liegt beim Erwachsenen zwischen 1,6% und 8% [54-57]. In unserer Studie liegt die Inzidenz bei 3,4% aller transplantierten Patienten. Laut Kodama und Mitarbeiter tritt bei 70% der Patienten mit dieser Problematik eine Stenose im Bereich der Anastomose auf [58]. In unserer Studie wird eine hämodynamisch relevante Stenose der Leberarterie im Bereich der Anastomose bei neun Patienten (42,9% aller Patienten mit Stenose der Leberarterie) festgestellt. In 14 Fällen ( 66,7% aller Patienten mit Stenose der Leberarterie) kommt es zu einer Stenose der Leberarterie in nicht – anastomosennahen Abschnitten. Als Ursache für eine Stenose der Leberarterie nach Transplantation ist zunächst die operative Technik (vaskuläre Klemmschäden, unterschiedliche Gefäßdurchmesser, Gefäßkinking) zu nennen. Zum anderen können mikrovaskuläre Verletzungen durch die Transplantataufbewahrung oder Abstoßungsreaktionen dafür verantwortlich sein [59-61]. Bei drei unserer Patienten liegt ein Mismatch der Gefäßkaliber an der Anastomose vor, bei weiteren drei Patienten sind variante Anastomosenverhältnisse vorhanden, beispielsweise Anastomose der linken und rechten Leberarterie direkt mit der Arteria hepatica communis oder Versorgung der Transplantatleber über einen Ramus der Arteria mesenterica superior anstatt über den Truncus coeliacus. Bei einem Patienten wird die Stenose aufgrund einer Dissektion mit Torquierung ausgelöst. Bei zwei weiteren Patienten liegt ein Zustand nach Leberlebendspende mit dadurch komplexer vaskulärer Rekonstruktion vor. Klinisch kommt es zu reversiblen Gallengangsischämien, die sich im weiteren Verlauf zu irreversiblen Gallengangsnekrosen entwickeln können und zu Transplantatdysfunktionen führen [62]. Im Zuge einer Stenose kann sich zusätzlich eine Thrombose, wie bei unserem Patientengut in drei Fällen, ausbilden [43]. Endovaskuläre Verfahren werden zunehmend als Alternative zur operativen Therapie bei HAS (hepatic artery stenosis) eingesetzt, da operative Revaskularisation oder Retransplantation mit einer hohen Morbidität einhergehen [43, 63]. Endovaskuläre Verfahren haben im Vergleich zu operativen Verfahren eine geringere Komplikationsrate und erlauben kürzere

Krankenhausaufenthalte [43]. Sie eignen sich besonders gut bei kurzen Stenosen oder intrahepatischen Stenosen, die operativ nicht angegangen werden können und bei Patienten nach bereits erfolgten operativen Revaskularisationsversuchen oder multiplen Voroperationen [43]. Laut Abbasoglu und Mitarbeiter erreichen sowohl endovaskuläre als auch operative Therapieverfahren eine normale Leberfunktion in 67% der Fälle [64]. In der hier vorliegenden Studie wird bei allen 17 Patienten mit perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) der Leberarterie ein technischer Erfolg erzielt. Ein klinischer Erfolg wird bei acht von 11 Patienten mit alleiniger PTA erreicht. (Die Patienten mit einer zusätzlichen Lyse der Thrombose sind in Kapitel 4.1.1 aufgeführt). Ein technischer Erfolg wird bei 6 von 7 Patienten mit Stenteinlage dokumentiert. Lediglich in einem Fall kommt es während der Stenteinlage zu Komplikationen (Dissektion der Arterie). Auch in anderen Studien wie Ueno und Mitarbeiter oder Huang und Mitarbeiter wird bei allen Patienten erfolgreich Stents in die Leberarterie implantiert [43, 44]. In unserer Studie wird ein klinischer Erfolg nach Stenteinlage bei fünf Patienten (71,4%) dokumentiert. In einer vergleichbaren Studie von Ueno und Mitarbeiter liegt der klinische Erfolg nach zwei Monaten mit 84,6% ähnlich hoch [43].

In unserer Studie zeigt einer dieser Patienten bis zum Ende der Studie eine gute Transplantatfunktion. Ein Patient entwickelt eine HepatitisC-Virus-Reinfektion, drei Patienten versterben aufgrund anderer nicht-leber-bedingten Erkrankungen. Während und nach einer perkutanen transluminalen Angioplastie oder Stenteinlage kann es zu verschiedenen Komplikationen kommen. Der Vasospasmus stellt mit 14,3% eine dieser möglichen Komplikation dar, die sich aber durch die intraarterielle Gabe von z.B. Verapamil erfolgreich behandeln lässt [44]. In der vorliegenden Arbeit kommt es bei keinem Patienten zu einem Spasmus der Leberarterie während einer PTA oder Stenteinlage. Die Ursache hierfür kann daran liegen, dass in Heidelberg regelmäßig nach solchen Eingriffen 200-250 µg Nitroglycerin verabreicht wird [45]. Während der Intervention kann es durch die auf die Gefäßwand ausgeübten mechanischen Kräfte zur Dissektion der Arterie kommen. In vielen Fällen handelt es sich nur um eine umschriebene Dissektion, die entweder von selbst ausheilt oder durch die Einlage eines Stents behandelt wird.

In unserem Fall wird über die Stenose und die Dissektion ein Stent gelegt, am nächsten Tag dann aber operativ mittels Veneninterponat behoben.

In vielen Fällen liegt als Ursache für eine Stenose ein anatomisches beziehungsweise chirurgisch-technisches Grundproblem vor [28]. Eine alleinige perkutane transluminale Angioplastie ist zwar in der Lage die Stenose zu beheben, kann aber das, falls vorhanden, ursächliche Problem nicht beseitigen. Aus diesem Grund kommt es nach erfolgreicher PTA im weiteren Verlauf in 30%-60% zu Restenosen an der gleichen Stelle [65]. In diesem Fall muss entschieden werden, ob das anatomische Grundproblem mit anderen Therapien angegangen werden muss, oder ob eine erneute PTA ausreichend erscheint. Als Therapieoptionen kommen hier auf der einen Seite die operative Revision oder Re transplantation, auf der anderen Seite interventionelle Therapiemöglichkeiten, wie die Einlage eines Stents, in Betracht [44, 65]. Bei den hier in der Arbeit ausgewerteten Patienten kommt es in zwei Fällen zur Restenosierung an der bereits dilatierten Stelle. Wir haben uns bei zwei Patienten dafür entschieden eine erneute PTA durchzuführen. Ein Patient hat seitdem keine Restenose mehr, obwohl weiterhin ein Mismatch im Bereich der Anastomose besteht. Beim zweiten Patienten werden über einen Zeitraum von 5 Monaten insgesamt drei PTAs durchgeführt und abschliessend ein Stent eingelegt. Bei zwei weiteren Patienten wird aufgrund der jeweiligen anatomischen Situation (Dissektion und Torquierung/ variante Anastomosenverhältnisse) im Anschluss an die PTA, ein Stent implantiert.

#### 4.1.2.b Hämodynamisch relevante Stenose des Truncus coeliacus

Im Zuge der Lebertransplantation wird nach eventuell vorexistierenden Stenosen des Truncus coeliacus, ausgelöst durch das Ligamentum arcuatum, gesucht. Diese werden behoben, indem der ligamentäre Teil des Zwerchfellschenkels durchtrennt wird [8]. Kommt es nach Lebertransplantation zu einer Stenose des Truncus coeliacus kann diese entweder schon bestehend oder chirurgisch-technisch bedingt sein [8]. In der hier vorliegenden Studie wird in fünf Fällen (18% aller Patienten mit arterieller Stenose) eine Stenose des Truncus coeliacus diagnostiziert. In einem Fall wird das Ligamentum arcuatum als Ursache für die Stenose identifiziert. Die anderen vier Fälle sind vermutlich technisch bedingt, in einem Fall handelt es sich um einen Patienten nach Re-Re-Transplantation.

Bei allen fünf Patienten kann sowohl ein technischer als auch ein klinischer Erfolg bei Stenteinlage erreicht werden. In einem Fall wird vorher eine perkutane transluminale Angioplastie durchgeführt, bei sofortiger Restenosierung, erfolgt dann die Einlage eines Stents. Auch der Patient mit ligamentös-bedingter Stenose kann interventionell behandelt werden, ohne dass das Ligamentum arcuatum durchtrennt werden muss. In unserer Studie zeigt ein Patient bis zum Ende der Studie eine gute Transplantatfunktion; ein Patient entwickelt ein Leberzellkarzinom, drei Patienten versterben aufgrund anderer nicht-leber-bedingten Erkrankungen.

#### 4.1.3 Hämodynamisch relevanter Spasmus der Leberarterie

In unserer Studie tritt ein Spasmus der Leberarterie in vier Fällen (4,2% aller angiographierten Patienten, 0,7% aller transplantierten Patienten) auf. Spasmen der Leberarterie können fokal oder generalisiert auftreten und sind bei Patienten mit einer Teillebertransplantation (in unserer Studie allerdings nicht), im Rahmen einer Kadaver- oder Leberlebendspende zu finden und gehören zum Small-for-size-Syndrom [66].

Ein technischer Erfolg kann bei drei Patienten; ein klinischer Erfolg nur bei einem Patienten erreicht werden. Der niedrige Erfolg kann eventuell damit erklärt werden, dass bei allen Patienten das Problem innerhalb einer Woche post transplantationem aufgetreten ist und dass es durch die reduzierte Leberperfusion rasch zu einer ischämischen Schädigung des Transplantats gekommen ist.

#### 4.1.4 Aneurysma der Leberarterie

Aneurysmen der Leberarterie (Hepatic Artery Pseudoaneurysm - HAP) stellen mit einer Inzidenz von 0,3%-1,3% eine seltene Komplikation nach einer orthotopen Lebertransplantation dar [67]. In unserer Studie tritt ein Aneurysma der Leberarterie in vier Fällen auf. Damit liegt die Inzidenz mit 0,7% aller transplantierten Organe im Rahmen der anderen Vergleichsstudien.

Trotz der niedrigen Inzidenz ist eine frühe Erkennung und anschließende Therapie aufgrund der Möglichkeit einer Ruptur sowie der Thrombogenität essentiell.

Rupturiert das Aneurysma, kommt es durch die massiven Blutungen zu hohen Mortalitätsraten [68]. Ein sofortiges Stoppen der Blutung ist notwendig, um das Leben des Patienten zu retten [69].

In unserer Arbeit wird bei allen vier Patienten das Aneurysma vor der Ruptur diagnostiziert und therapiert, in zwei Fällen endovaskulär. In beiden endovaskulären Fällen wird sowohl ein technischer als auch klinischer Erfolg erzielt.

#### 4.1.5 Steal-Effekt durch lienale Hyperperfusion

Neben Stenose und Thrombose der Leberarterie ist ein möglicher Grund für eine Ischämie des Transplantats der Steal-Effekt, welcher 1990 erstmals beschrieben wird. Dieser entsteht durch eine Verschiebung des Blutflusses zugunsten der Arteria lienalis oder der Gastroduodenalararterien. [70].

Die Inzidenz in der Studie von Uflacker und Mitarbeiter liegt bei 3-4 % aller transplantierten Patienten [71]. In unserer Arbeit liegt die Inzidenz mit 2 Patienten bei 0,3% aller transplantierten Patienten und bei 2,1% aller vaskulären Komplikationen.

Liegt ein Steal-Effekt vor, zeigt sich in der Angiographie eine verminderte arterielle hepatische Perfusion, zusammen mit einer dilatierten A. lienalis bei Splenomegalie durch erhöhten Blutfluss in die Milzarterie [30, 72]. Eventuell kann das Steal-Effekt auch als Vorstufe einer Thrombose der Leberarterie gesehen werden. Aus diesem Grund ist eine konsequente Therapie erforderlich [72].

Früher wurde die Indikation zur Splenektomie gestellt; heute sieht man die Embolisation als vorteilhaft an, da dieses Verfahren minimalinvasiv durchgeführt wird und so die Relaparotomierate gesenkt werden kann [72].

Laut Vogl und Mitarbeiter normalisieren sich nach erfolgreicher transarterieller Embolisation innerhalb weniger Tage die zuvor pathologisch veränderten Leberwerte [72]. Als Komplikation nach einer Embolisation der A. lienalis kann es im weiteren Verlauf zu einem Milzinfarkt kommen, welcher zu einer Splenektomie führt. In der Literatur wird die Häufigkeit dieser Komplikation mit 18% beschrieben [72]. Nüssler und Mitarbeiter empfehlen daher den Coil in den zentralen Teil der A. lienalis zu platzieren, um den Blutfluss zur Milz über Kollateralen zu erlauben [30, 72].

In unserer Studie wurden zwei Fälle von Steal-Effekt festgestellt. In einem Fall findet daraufhin eine Embolisation der Milzarterie statt. Dieser Patient entwickelt im weiteren Verlauf aber dennoch ein progredientes Transplantatversagen und muss retransplantiert werden.

## 4.2 Venöse Komplikationen

### 4.2.1 Cavastents

Obstruktionen des venösen Ausflusstraktes stellen eine seltene Komplikation nach Lebertransplantation dar. Retrospektive Studien haben jedoch eine höhere Inzidenz (1,5%-2,5%) hepatovenöser Ausflussostruktionen bei Verwendung der Piggyback-Technik aufgezeigt [73, 74]. In der vorliegenden Arbeit liegt die Inzidenz bei 1,1% (7 von 610 Fällen).

Grundsätzlich wird in der Literatur zwischen einer frühen und späten postoperativen Phase unterschieden. Der Zeitpunkt für den Übergang von der frühen in die späte Phase ist nicht allgemeingültig fixiert, sondern wird von den Autoren individuell zwischen einer Woche und 3 Monaten nach der Transplantation gesetzt [73, 75].

In der Literatur werden verschiedene Ursachen diskutiert. In der frühen postoperativen Phase kommen vor allem operationstechnische Probleme, beispielsweise eine direkte Kompression der Vene durch ein zu großes Transplantat, Verdrehen der venösen Anastomose durch ein verrutschtes, zu kleines Transplantat, zu enge Nähte und eine venöse Kongestion des Transplantats mit resultierender extrinsischer Kompression der venösen Anastomose in Frage [73, 74, 76, 77].

In der späten postoperativen Phase können hepatovenöse Ausflussostruktionen aufgrund von intimaler Hyperplasie und perianastomotischer Fibrose entstehen [77].

Zahlreiche Autoren beschreiben das Auftreten von venösen Ausflussostruktionen direkt postoperativ oder in der frühen postoperativen Phase [73-75].

Bei Wang und Mitarbeiter treten die meisten Fälle venöser Ausflusstraktobstruktionen in der späten postoperativen Phase auf, wobei „spät“ als zeitliches Intervall nicht eindeutig definiert wird. In unserer Studie werden direkt postoperativ angiographisch keine Komplikationen dieser Art diagnostiziert. Venöse Ausflussostruktionen finden sich frühestens 17 Tage postoperativ bis hin zu einem Zeitraum von über 2 Jahren.

Eine Stenose tritt vor allem an der Anastomose der Lebervenen mit der suprahepatischen Vena cava inferior auf [78]. Allerdings kann sie auch im Verlauf der Lebervenen auftreten. In unserer Studie finden sich 5 Stenosen der suprahepatischen Vena cava inferior und 2 Anastomosenstenosen.

Mittels endovaskulärer Behandlung wird ein technischer Erfolg bezüglich der Durchgängigkeit der Anastomose in 100% der Fälle erreicht [77]. Es kommt jedoch

häufig zu einer Restenosierung, sodass wiederholt Angioplastien notwendig werden können [77]. Darcy und Mitarbeiter geben daher bei Erwachsenen der Stentimplantation den Vorzug [77]. Bei Kindern wird hingegen eine Stentimplantation kontrovers diskutiert. Da der Stent nicht mitwachsen kann, besteht auf lange Zeit gesehen das Risiko der erneuten venösen Stenosierung, die dann durch den unterdimensionierten Stent bedingt ist [77,78]. Aufgrund der guten Offenheitsrate von Stents in großen Venen wird in unserer Studie in allen Fällen ein Stent in die Stenose implantiert. Dabei kommen sowohl selbstexpandierbare Stents als auch ballonexpandierbare Stents zur Anwendung [77].

Ballonexpandierbare Stents, wie der Palmaz Stent, besitzen, im Gegensatz zu selbstexpandierbaren Stents, wie Wallstents oder Luminexx, eine bessere Aufstellkraft und können präziser platziert werden [77, 79]. Weiterhin bieten sie eine stärkere Resistenz gegen Kompressionskräfte [78].

In unserem Patientengut wird ein technischer Erfolg bei allen 7 Patienten (100%) erreicht. Durch die Stentimplantation kann der mittlere Druckgradient über der Stenose von ursprünglich 16,6 mmHg auf 2,7 mmHg reduziert werden.

Ein klinischer Erfolg kann in fünf von sieben Fällen (71%) erzielt werden; hier führt die Stentimplantation zu einer Besserung des Aszites.

Komplikationen während oder nach einer venösen Stentimplantation sind eher selten [77], und in mehreren Studien sind keine Majorkomplikationen beschrieben [80-82]. In 10% kann es zu Minorkomplikationen wie Arrhythmien und transienter Hypotension kommen [80]. Arrhythmien können durch Manipulation der Führungsdrähte oder große PTA-Ballons im rechten Atrium ausgelöst werden. Eine Hypotension kann entstehen, wenn große PTA-Ballons die Vena cava inferior verschließen und so den venösen Rückfluss zum Herzen verringern [77]. Selten, bei uns in einem Fall, kommt es zur Dislokation/Migration des Stents. Dann muss versucht werden, den dislozierten Stent mittels eines zweiten Stents, zu stabilisieren. Eine Stabilisierung ist jedoch nur bei partieller Stentdislokation möglich [83].

### 4.3 Portalvenöse Komplikationen

Portalvenöse Komplikationen treten bei weniger als 3% der Patienten nach OLT auf. Es handelt sich hierbei entweder um eine Stenose oder eine Thrombose der Pfortader [33, 34, 55]. Bei Kindern mit einem Größenreduzierten Transplantat oder bei Patienten mit Leberlebendspende liegt die Inzidenz höher als bei erwachsenen Patienten mit Kadaverspenden [75]. Ueda et al. berichten in einer Studie mit 527 Kindern mit Leberlebendspenden von einer portalvenösen Langzeitkomplikationsrate von 8% [84]. Die Gründe dafür sind in technischen Schwierigkeiten zu sehen, beispielsweise in einem kurzen portalen Spendergefäß, welches ein Interponat notwendig macht [85]. Auch unterschiedliche Durchmesser der Spender- und Empfängergefäßen spielen eine Rolle [86]. Weitere Risikofaktoren stellen vorexistierende Venenthrombosen und Hypoplasie der Pfortader mit großen portocavalen Kollateralen dar [87]. Auch in unserer Studie lagen bei den Patienten solche Risikofaktoren vor. Die Patientin mit Pfortaderlyse hatte eine Leberlebendspende erhalten. Auch ein Patient mit TIPSS-Anlage hat eine Leberlebendspende mit 1-Venen-Versorgung des Transplantats erhalten.

#### 4.3.1 Pfortaderlyse

Pfortaderthrombosen bei Patienten nach orthotoper Lebertransplantation werden mit einer Häufigkeit von 2,1% bis 13% angegeben [87-89]. In unserer Studie kommt es nur in einem Fall zu einer Pfortaderthrombose. Im Gegensatz zur Therapie einer Pfortaderstenose ist zur Behandlung einer Pfortaderthrombose eine mechanische und pharmakologische Thrombolyse notwendig, um die Perfusion der Pfortader wieder herzustellen [85]. Dazu werden in der Literatur verschiedene Verfahren beschrieben. Durham und Mitarbeiter wenden 1994 die perkutane transhepatische Pfortaderlyse bei drei Patienten 19, 22 und 39 Tage post transplantationem an. In zwei Fällen wird damit die Pfortader erfolgreich lysiert; während des zweijährigen Follow-up bleibt die Durchgängigkeit der Pfortader erhalten. Der dritte Patient verstirbt drei Monate nach der Intervention aufgrund anderweitiger Komplikationen [90]. Ueda und Mitarbeiter können erfolgreich acht von 17 Patienten mit vollständigem Pfortaderverschluss nach Leberlebendspende therapieren [84]. In

anderen Studien, wie bei Carnevale und Mitarbeiter sowie Baccarani und Mitarbeiter, müssen nach der Thrombolyse zusätzlich eine Stenosierung der Pfortader mittels Ballondilatation und / oder Stentimplantation, therapiert werden [91, 92]. In unserem Fall kann mittels mehrtägiger Thrombolyse die Durchgängigkeit der Pfortader wiederhergestellt werden. Eine zusätzliche Ballondilatation oder Stentapplikation ist nicht notwendig. Während des Follow-ups von 330 Tagen bleibt die Pfortader durchgängig, allerdings entwickelt der Patient acht Monate später eine arterio-portalvenöse Fistel.

#### 4.3.2 Pfortaderstent

Pfortaderstenosen können mittels nicht-invasiver Methoden, wie Ultraschall, CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) diagnostiziert werden. Eine Messung des Druckgradienten über der Stenose ist jedoch nur invasiv möglich [86]. Die Frage, ab welchem Wert ein Druckgradient als signifikant einzustufen ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Funaki und Mitarbeiter geben einen Gradienten von mehr als 5 mm Hg als pathologisch an, während Shibata und Mitarbeiter von 3 mm Hg ausgehen [93, 94]. Andere Autoren sehen zwischen dem transstenotischen Druckgradienten und den klinischen und therapeutischen Ergebnissen keinen direkten Zusammenhang. In diesen Arbeiten sinkt der transstenotische Gradient nach der Intervention auf normale Werte, jedoch wird klinisch keine Verbesserung erzielt [95, 96]. Allerdings diskutieren die Autoren auch, ob die Symptome nicht auch durch eine zusätzlich vorliegende Transplantatdysfunktion ausgelöst werden. Beim Patienten in unserer Studie liegt bei der abschließenden Druckmessung nach Applikation des Stents kein transstenotischer Restgradient vor. 1991 beschreiben Rabi und Mitarbeiter die perkutane transluminale Angioplastie von Pfortaderstenosen als Alternative zur operativen Korrektur [97]. Funaki und Mitarbeiter berichten jedoch von Rezidivstenosen im Mittel nach 6,3 Monaten [93]. Der Stent unseres Patienten bleibt über ein Follow-up von 517 Tagen durchgängig ohne Nachweis einer Restenose.

#### 4.3.3 Transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt-Anlage

Die TIPSS-Anlage stellt ein etabliertes Behandlungsverfahren bei Komplikationen der portalen Hypertension wie therapierefraktärer Aszites und Ösophagusvarizenblutung dar [98, 99]. Nur selten kommt es nach einer Lebertransplantation zu portaler Hypertension. Portale Hypertension nach Lebertransplantation kann durch einen beeinträchtigten venösen Ausfluss oder durch das Wiederauftreten der zugrundeliegenden Lebererkrankung ausgelöst werden. Ebenso kann ein Größenunterschied zwischen Spender- und Empfängerorgan beziehungsweise Spender- und Empfängergefäßen für eine portale Hypertension verantwortlich sein. Die sich daraus ergebenden Komplikationen wie therapie-refraktärer Aszites, aber auch Varizenblutungen, sind mit denen nicht-transplantierte Patienten vergleichbar [100]. Zu beachten sind die veränderten anatomischen Bedingungen, die sich aus der Lebertransplantation ergeben [85]. Technisch ist bei unseren beiden Patienten die TIPSS-Anlage erfolgreich. Allerdings verstirbt einer der beiden Patienten 50 Tage später an einer Sepsis. Auch in anderen Studien, wie von Finkenstedt und Mitarbeiter, stellt eine Sepsis die häufigste Todesursache nach TIPSS-Anlage bei lebertransplantierten Patienten dar [100]. Hierfür können zwei Faktoren verantwortlich gemacht werden: Zum einen entwickeln Patienten mit verminderter Leberfunktion oder Rezidiv-Zirrhose häufig bakterielle Infektionen, welche in 30-50% zum Tode führen [101, 102]. Zum anderen ist die Infektionsgefahr durch die Immunsuppression deutlich erhöht [100].

Der zweite Patient wird vier Tage nach TIPSS-Anlage aufgrund eines Transplantatversagens einer Retransplantation unterzogen. Auch bei Amesur und Mitarbeiter liegt die Retransplantationsrate bei 50% [103]. Die hohe Retransplantationsrate kann eventuell dadurch erklärt werden, dass die Patienten schon vor TIPSS-Anlage signifikante Leberfunktionsstörungen aufweisen [100], .

## 5. Zusammenfassung

In Heidelberg wurde die erste erfolgreiche Lebertransplantation im Juni 1987 durchgeführt. Seit 2001 verzeichnet das Transplantationszentrum einen beachtlichen Anstieg an Lebertransplantationen, von vorher rund 31 auf rund 86 Patienten jährlich. Bis Dezember 2013 sind in Heidelberg über 1554 Lebertransplantationen durchgeführt worden. Die orthotope Lebertransplantation ist eine gängige, kurative Therapiemethode bei verschiedenen akuten und chronischen Lebererkrankungen. Allerdings können im postoperativen Verlauf Komplikationen auftreten, wobei vor allem vaskuläre Komplikationen mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden sind. Diese werden eingeteilt in arterielle, venöse und portalvenöse Komplikationen. Am häufigsten kommen in diesem Zusammenhang arterielle Komplikationen vor. Zu diesen gehören Gefäßstenosen, die zu Thrombosen führen können, sowie Spasmen, Aneurysmen und Steal-Effekte der beteiligten arteriellen Gefäße. Seltener kommt es zu portalvenösen und venösen Komplikationen, beispielsweise zu Stenosen oder Thrombosen der Pfortader oder zu Stenosen der venösen (Piggy-Back-) Anastomose. Mit der fortschreitenden Entwicklung interventionell-radiologischer Verfahren können diese Komplikationen minimalinvasiv angegangen werden. Über 7% der lebertransplantierten Patienten der Universität Heidelberg wurden im Verlauf mit vaskulären postoperativen Komplikationen vorgestellt und interventionell-radiologisch therapiert. Der Langzeitverlauf wurde dokumentiert. Insgesamt wurden 56 Interventionen, davon 44 arterielle, 8 venöse und vier portalvenöse Interventionen vorgenommen, wobei 52 Interventionen technisch erfolgreich durchgeführt werden konnten. In drei Fällen kam es periinterventionell zu interventionsassoziierten Komplikationen. Zusätzlich traten bei einigen Patienten im weiteren Verlauf interventionsassoziierte Komplikationen, wie Restenosierungen nach PTA in 3 Fällen, sowie Stentdislokation oder Entwicklung einer arterioportalvenösen Fistel in je einem Fall, auf. Alle interventionsassoziierten Komplikationen (insgesamt 14,3%) konnten interventionell therapiert werden. Die Mehrzahl der vaskulären Komplikationen nach Lebertransplantation, die interventionell angegangen wurden, konnten erfolgreich interventionell behandelt werden. Der klinische Erfolg lag bei insgesamt 63,3%. Eine Ausnahme stellt die Lysetherapie der Leberarterie dar, bei der ein klinischer Erfolg nur in einem von acht

Fällen erreicht werden konnte.

Technische Weiterentwicklungen der zur Verfügung stehenden Materialien, beispielsweise der zunehmende Einsatz von Stentgrafts zur Behandlung von Aneurysmen, dürften in Zukunft weitere Möglichkeiten zur interventionellen Therapie eröffnen und somit die minimalinvasive Versorgung von Patienten nach Lebertransplantation weiter verbessern.

## **5. Summary**

The first successful liver transplantation was performed in Heidelberg in June 1987. Since 2001 the transplantation centre has recorded an immense increase in liver transplantations, increasing from about 31 to about 86 patients annually. In Heidelberg over 1554 liver transplantations were performed until December 2013. The orthotopic liver transplantation is a common and curative therapy method for variant acute and chronic liver diseases. But after the surgery complications can occur, in which mainly vascular complications are connected with a high morbidity and mortality. These vascular complications are categorized in arterial, venous or portal venous outflow complications.

In this relation mainly arterial complications occur. They consist of vascular stenosis, which can lead to hepatic artery thrombosis, hepatic artery aneurysm, spasm and steal-effect of the involved arteries. Venous and portal venous outflow complications, like stenosis oder thrombosis of the portal artery or stenosis of the venous piggy-back-anastomosis, are less common. With the onward development of interventional radiologic procedures these complications can be approached minimally invasive.

Over 7% of the liver transplanted patients at the University of Heidelberg have been introduced with vascular complications after surgery and been treated with interventional radiology. The longterm development has been documented. 56 procedures were performed, thereof 44 were to be arterial, 8 venous and 4 portal venous procedures. Of these 56 procedures 52 could be performed technically successful. In three cases interventional associated complications occurred during the procedure. Additionally a few patients witnessed interventional associated complications like restenosis after PTA in three cases or stent dislocation or

development of an arteriportalvenous fistula in one case respectively. All interventional associated complications (a total of 14,3%) could be treated interventional.

The majority of vascular complications after liver transplantation could be treated successfully with interventional radiology with a clinical success rate of 63,3%. An exception poses thrombolysis of hepatic artery thrombosis, where a clinical success could only be achieved in one out of eight patients. Technical enhancements of the available materials, for example the increasing use of stentgrafts for the therapy of hepatic artery aneurysm, will establish the potential for interventional therapy and thus improve the minimally invasive provision of patients after liver transplantation.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Starzl, T.E., Marchioro, T.L., Vonkaulla, K.N., Hermann, G., Brittain, R.S., Waddell, W.R., *Homotransplantation of the Liver in Humans*. Surg Gynecol Obstet, 1963. **117**: p. 659-76.
2. Smith, C.M., Davies, D.B., and McBride, M.A., *Liver transplantation in the United States: a report from the UNOS Liver Transplant Registry*. Clin Transpl, 1999: p. 23-34.
3. Starzl, T.E., Murase, N., Thomson, A., Demetris, A.J., *Liver transplants contribute to their own success*. Nat Med, 1996. **2**(2): p. 163-5.
4. Starzl, T.E., Klintmalm, G.B., Porter, K.A., Iwatsuki, S., Schröter, G.P., *Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone*. N Engl J Med, 1981. **305**(5): p. 266-9.
5. Otte, J.B., *History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand?* Pediatr Transplant, 2002. **6**(5): p. 378-87.
6. Starzl, T.E., Iwatsuki, S., Van Thiel, D.H., Gartner, J.C., Zitelli, B.J., Malatack, J.J., Schade, R.R., Shaw, B.W. Jr, Hakala, T.R., Rosenthal, J.T., Porter, K.A., *Evolution of liver transplantation*. Hepatology, 1982. **2**(5): p. 614-36.
7. Belzer, F.O. and J.H. Southard, *Principles of solid-organ preservation by cold storage*. Transplantation, 1988. **45**(4): p. 673-6.
8. Schmidt, J., Müller, SA., Mehrabi, A., Schemmer, P., Büchler, MW., *[Orthotopic liver transplantation. Techniques and results]*. Chirurg, 2008. **79**(2): p. 112-20.
9. Vogt, D.P., Henderson, JM., Carey, WD., Barnes, D., *The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation*. Surgery, 2002. **132**(4): p. 775-80; discussion 780.
10. Mehrabi, A., Mood, ZA., Fonouni, H. , Kashfi, A., Hillebrand, N., Müller, SA., Encke, J., Büchler, MW., Schmidt, J., *A single-center experience of 500 liver transplants using the modified piggyback technique by Belghiti*. Liver Transpl, 2009. **15**(5): p. 466-74.
11. Schmied, B.M., Mehrabi, A., Schallert, C., Schemmer, P., Sauer, P., Encke, J., Uhl, W., Friess, H., Kraus, T.W., Büchler, M.W., Schmidt, J., *Evolution of liver transplantation at the University of Heidelberg: interventions influencing patient referral*. Transplantation, 2005. **80**(1 Suppl): p. S147-50.
12. Maddrey, W.C. and D.H. Van Thiel, *Liver transplantation: an overview*. Hepatology, 1988. **8**(4): p. 948-59.
13. Strassburg, C.P. and M.P. Manns, *[Liver transplantation: indications and results]*. Internist (Berl), 2009. **50**(5): p. 550-60.

14. Rossi, M., Merli, M., Lai, Q., Gentili, F., Mennini, G., Bussotti, A., Pugliese, F., Della Pietra, F., Poli, L., Novelli, G., Giusto, M., Ginanni Corradini, S., Iappelli, M., Onetti Muda, A., Di Tondo, U., Gossetti, F., Attili, A.F., Berloco, P.B., *Outcome after liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma*. *Transplant Proc*, 2007. **39**(6): p. 1895-7.
15. <http://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/>
16. Ferraz-Neto, B.H., Hidalgo, R., Thomé, T., Melo, V.A., Jr., Lobue, A., Zurstrassen, M.P.V.C., Moraes, J.M., Meira-Filho, S.P., Rezende, M.B., Fonseca, L.E.P., Pandullo, F.L., Soeiro, F.S., Afonso, R.C., *Analysis of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score in a liver transplantation waiting list*. *Transplant Proc*, 2007. **39**(8): p. 2511-3.
17. Gotthardt, D., Riediger, C., Weiss, K.H., Encke, J., Schemmer, P., Schmidt, J., Sauer, P., *Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. **22 Suppl 8**: p. viii5-viii8.
18. Quiroga, S., Sebastià, M.C., Margarit, C., Castells, L., Boyé, R., Alvarez-Castells, A., *Complications of orthotopic liver transplantation: spectrum of findings with helical CT*. *Radiographics*, 2001. **21**(5): p. 1085-102.
19. Weiss, K.H., Gotthardt, D., Schmidt, J., Schemmer, P., Encke, J., Riediger, C., Stremmel, W., Sauer, P., Merle, U., *Liver transplantation for metabolic liver diseases in adults: indications and outcome*. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. **22 Suppl 8**: p. viii9-viii12.
20. Muller, S.A., Mehrabi, A., Schmied, B.M., Welsch, T., Fonouni, H., Engelmann, G., Schemmer, P., Weitz, J., Schmidt, J., *Partial liver transplantation-living donor liver transplantation and split liver transplantation*. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. **22 Suppl 8**: p. viii13-viii22.
21. Rogiers, X., Burdelski, M., Broelsch, C.E., *Liver transplantation from living donors*. *Br J Surg*, 1994. **81**(9): p. 1251-3.
22. Testa, G., Malagó, M., Nadalin, S., Hertl, M., Lang, H., Frilling, A., Broelsch CE., *Right-liver living donor transplantation for decompensated end-stage liver disease*. *Liver Transpl*, 2002. **8**(4): p. 340-6.
23. Belghiti, J., Panis, Y., Sauvanet, A., Gayet, B., Fékété, F., *A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion*. *Surg Gynecol Obstet*, 1992. **175**(3): p. 270-2.
24. Wiesner, R.H., Demetris A.J., Belle S.H., Seaberg E.C., Lake J.R., Zetterman R.K., Everhart J., Detre K.M., *Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome*. *Hepatology*, 1998. **28**(3): p. 638-45.

25. Wiesner, R.H., Batts, K.P., and Krom, R.A., *Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection*. Liver Transpl Surg, 1999. **5**(5): p. 388-400.
26. Eghtesad, B., Kadry, Z., Fung, J., *Technical considerations in liver transplantation: what a hepatologist needs to know (and every surgeon should practice)*. Liver Transpl, 2005. **11**(8): p. 861-71.
27. Pfitzmann, R., Benschmidt, B., Langrehr, J.M., Schumacher, G., Neuhaus, R., Neuhaus, P., *Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years*. Liver Transpl, 2007. **13**(2): p. 248-57.
28. Berger, H., Stäbler, A., Kunzfeld, A., Zülke, C., Anthuber, M., Krämling, H.J., *[Interventional radiologic procedures in postoperative complications after liver transplantation]*. Radiologe, 1997. **37**(3): p. 205-10.
29. Stange, B.J., Glanemann, M., Nuessler, N.C., Settmacher, U., Steinmüller, T., Neuhaus, P., *Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 612-20.
30. Nüssler, N.C., Settmacher, U., Haase, R., Stange, B., Heise, M., Neuhaus, P., *Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplant recipients*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 596-602.
31. Almusa, O. and M.P. Federle, *Abdominal imaging and intervention in liver transplantation*. Liver Transpl, 2006. **12**(2): p. 184-93.
32. Nghiem, H.V., *Imaging of hepatic transplantation*. Radiol Clin North Am, 1998. **36**(2): p. 429-43.
33. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bozzetti, F., Montalto, F., Ammatuna, M., Morabito, A., Gennari, L., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
34. Settmacher, U., Nüssler, N.C., Glanemann, M., Haase, R., Heise, M., Bechstein, W.O., Neuhaus, P., *Venous complications after orthotopic liver transplantation*. Clin Transplant, 2000. **14**(3): p. 235-41.
35. Shepherd, R.W., Turmelle, Y., Nadler, M., Lowell, J.A., Narkewicz, M.R., McDiarmid, S.V., Anand, R., Song C.; SPLIT Research Group., *Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation*. Am J Transplant, 2008. **8**(2): p. 396-403.
36. Moore, F.D., WHEELER, H.B., Demissianos, H.V., Smith, L.L., Balankura, O., Abel, K., Greenberg, J.B., Dammin, G.J., *One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs*. Transplant Bull, 1959. **6**(1): p. 103-7.

37. Garnier, H., Clot, J.P., Bertrand, M., Camplez, P., Kunlin, A., Gorin, J.P., Le Goaziou, F., Lévy, R., Cordier, G., [*Liver transplantation in the pig: surgical approach*]. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D, 1965. **260**(21): p. 5621-3.
38. Netter, F.H., *Atlas der Anatomie des Menschen*. Atlas der Anatomie des Menschen. Zweite, erweiterte Ausgabe, ed. B. Novartis Pharma AG, Schweiz. 1999, Stuttgart, New York: Thieme.
39. Nickel, R., Schummer, A., Seiferle, E., *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere / Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane 3. überarbeitete Auflage*. 1996: MVS Medizinverlage Stuttgart.
40. Bekker, J., Ploem, S., and de Jong, K.P., *Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors*. Am J Transplant, 2009. **9**(4): p. 746-57.
41. Oh, C.K., Pelletier, S.J., Sawyer, R.G., Dacus, A.R., McCullough, C.S., Pruett, T.L., Sanfey, H.A., *Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation*. Transplantation, 2001. **71**(6): p. 767-72.
42. Arning, C., *farbkodierte Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. 2002: Thieme Verlag.
43. Ueno, T., Jones, G., Martin, A., Ikegami, T., Sanchez, E.Q., Chinnakotla, S., Randall, H.B., Levy, M.F., Goldstein, R.M., Klintmalm, G.B., *Clinical outcomes from hepatic artery stenting in liver transplantation*. Liver Transpl, 2006. **12**(3): p. 422-7.
44. Huang, M., Shan, H., Jiang, Z., Li, Z., Zhu, K., Guan, S., Qian, J., Chen, G., Lu, M., Yang, Y., *The use of coronary stent in hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation*. Eur J Radiol, 2006. **60**(3): p. 425-30.
45. Radeleff, B.A., *Angiofibel: Diagnostik und Interventionen an Lebergefäßen und Pfortader nach Lebertransplantation*. 2013: Springer Verlag.
46. Saad, W.E., Davies, M.G., Saad, N.E., Westesson, K.E., Patel, N.C., Sahler, L.G., Lee, D.E., Kitanosono, T., Sasson, T., Waldman, D.L., *Catheter thrombolysis of thrombosed hepatic arteries in liver transplant recipients: predictors of success and role of thrombolysis*. Vasc Endovascular Surg, 2007. **41**(1): p. 19-26.
47. Gunsar, F., Rolando, N., Pastacaldi, S., Patch, D., Raimondo, M.L., Davidson, B., Rolles, K., Burroughs, A.K., *Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 605-11.
48. Turrion, V.S., Alvira, L.G., Jiménez, M., Lucena, J.L., Ardaiz, J., *Incidence and results of arterial complications in liver transplantation: experience in a series of 400 transplants*. Transplant Proc, 2002. **34**(1): p. 292-3.

49. Settmacher, U., Stange B., Haase, R., Heise, M., Steinmüller, T., Bechstein, W.O., Neuhaus, P., *Arterial complications after liver transplantation*. *Transpl Int*, 2000. **13**(5): p. 372-8.
50. Sanchez-Bueno, F., Robles, R., Acosta, F., Ramirez, P., Lujan, J., Munitiz, V., Rios, A., Parrilla, P., *Hepatic artery complications in a series of 300 orthotopic liver transplants*. *Transplant Proc*, 2000. **32**(8): p. 2669-70.
51. Pastacaldi, S., Teixeira, R., Montalto, P., Rolles, K., Burroughs, A.K., *Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes*. *Liver Transpl*, 2001. **7**(2): p. 75-81.
52. Hidalgo, E., Cantarell, C., Murio, E., Lázaro, J.L., Bilbao, I., Margarit, C., *Risk factors for late hepatic artery thrombosis in adult liver transplantation*. *Transplant Proc*, 1999. **31**(6): p. 2416-7.
53. Leonardi, M.I., Boin, I., and Leonardi, L.S., *Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: clinical setting and risk factors*. *Transplant Proc*, 2004. **36**(4): p. 967-9.
54. Yanaga, K., Lebeau, G., Marsh, J.W., Gordon, R.D., Makowka, L., Tzakis, A.G., Todo, S., Stieber, A.C., Iwatsuki, S., Starzl, T.E., *Hepatic artery reconstruction for hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation*. *Arch Surg*, 1990. **125**(5): p. 628-31.
55. Langnas, A.N., Marujo, W., Stratta, R.J., Wood, R.P., Shaw, B.W. Jr., *Vascular complications after orthotopic liver transplantation*. *Am J Surg*, 1991. **161**(1): p. 76-82; discussion 82-3.
56. D'Alessandro, A.M., Ploeg, R.J., Knechtle, S.J., Pirsch, J.D., Stegall, M.D., Hoffmann, R., Sollinger, H.W., Belzer, F.O., Kalayoglu, M., *Retransplantation of the liver--a seven-year experience*. *Transplantation*, 1993. **55**(5): p. 1083-7.
57. Drazan, K., Shaked, A., Olthoff, K.M., Imagawa, D., Jurim, O., Kiai, K., Shackelton, C., Busuttil, R., *Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation (OLT)*. *Am Surg*, 1996. **62**(3): p. 237-40.
58. Kodama, Y., Sakuhara, Y., Abo, D., Shimamura, T., Furukawa, H., Todo, S., Miyasaka, K., *Percutaneous transluminal angioplasty for hepatic artery stenosis after living donor liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2006. **12**(3): p. 465-9.
59. Samuel, D., Gillet, D., Castaing, D., Reynes, M., Bismuth, H., *Portal and arterial thrombosis in liver transplantation: a frequent event in severe rejection*. *Transplant Proc*, 1989. **21**(1 Pt 2): p. 2225-7.
60. Payen, D.M., Fratacci, M.D., Dupuy, P., Gatecel, C., Vigouroux, C., Ozier, Y., Houssin, D., Chapuis, Y., *Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrition*. *Surgery*, 1990. **107**(4): p. 417-27.

61. Mor, E., Schwartz, M.E., Sheiner, P.A., Menesses, P., Hytioglou, P., Emre, S., Kishikawa, K., Chiodini, S., Miller, CM., *Prolonged preservation in University of Wisconsin solution associated with hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation*. *Transplantation*, 1993. **56**(6): p. 1399-402.
62. Orons, P.D., Sheng, R., and Zajko, A.B., *Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications*. *AJR Am J Roentgenol*, 1995. **165**(5): p. 1145-9.
63. Shaikh, F., Solis, J., and Bajwa, T., *Hepatic artery stenosis after liver transplant, managed with percutaneous angioplasty and stent placement*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. **69**(3): p. 369-71.
64. Abbasoglu, O., Levy, M.F., Vodapally, M.S., Goldstein, R.M., Husberg, B.S., Gonwa, T.A., Klintmalm, G.B., *Hepatic artery stenosis after liver transplantation--incidence, presentation, treatment, and long term outcome*. *Transplantation*, 1997. **63**(2): p. 250-5.
65. Vignali, C., Cioni, R., Petruzzi, P., Cicorelli, A., Bargellini, I., Perri, M., Urbani, L., Filipponi, F., Bartolozzi, C., *Role of interventional radiology in the management of vascular complications after liver transplantation*. *Transplant Proc*, 2004. **36**(3): p. 552-4.
66. Kotecha, R. and L.H. Toledo-Pereyra, *The effect of catecholamines on hepatic artery vasospasm in small-for-size syndrome liver grafts*. *J Surg Res*, 2012. **172**(1): p. 77-9.
67. Marshall, M.M., Muiesan, P., Srinivasan, P., Kane, P.A., Rela, M., Heaton, N.D., Karani, J.B., Sidhu, P.S., *Hepatic artery pseudoaneurysms following liver transplantation: incidence, presenting features and management*. *Clin Radiol*, 2001. **56**(7): p. 579-87.
68. Stange, B., Glanemann, M., Nuessler, N.C., Settmacher, U., Steinmüller, T., Neuhaus, P., *Aneurysms of the hepatic artery after liver transplantation*. *Transplant Proc*, 2000. **32**(3): p. 533-4.
69. Dudek, K., Nyckowski, P., Zieniewicz, K., Michalowicz, B., Pawlak, J., Malkowski, P., Krawczyk, M., *Liver retransplantation: indications and results*. *Transplant Proc*, 2002. **34**(2): p. 638-9.
70. Langer, R., Langer, M., Neuhaus, P., Scholz, A., Felix, R., *[Angiographic diagnosis in liver transplantation. II: Angiography after transplantation]*. *Digitale Bilddiag*, 1990. 10(3-4): p. 92-6.
71. Uflacker, R., Selby, J.B., Chavin, K., Rogers, J., Baliga, P., *Transcatheter splenic artery occlusion for treatment of splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2002. **25**(4): p. 300-6.

72. Vogl, T.J., Pegios, W., Balzer, J.O., Lobo, M., Neuhaus, P., *[Arterial steal syndrome in patients after liver transplantation: transarterial embolization of the splenic and gastroduodenal arteries]*. *Rofo*, 2001. **173**(10): p. 908-13.
73. Parrilla, P., Sánchez-Bueno, F., Figueras, J., Jaurrieta, E., Mir, J., Margarit, C., Lázaro, J., Herrera, L., Gómez-Fleitas, M., Varo, E., Vicente, E., Robles, R., Ramirez, P., *Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants*. *Transplantation*, 1999. **67**(9): p. 1214-7.
74. Navarro, F., Le Moine, M.C., Fabre, J.M., Belghiti, J., Cherqui, D., Adam, R., Pruvot, F.R., Letoublon, C., Domergue, J., *Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases*. *Transplantation*, 1999. **68**(5): p. 646-50.
75. Buell, J.F., Funaki, B., Cronin, D.C., Yoshida, A., Perlman, M.K., Lorenz, J., Kelly, S., Brady, L., Leef, J.A., Millis, J.M., *Long-term venous complications after full-size and segmental pediatric liver transplantation*. *Ann Surg*, 2002. **236**(5): p. 658-66.
76. Chen, Y.S., Chen, C.L., Liu, P.P., Wang, C.C., Chiang, Y.C., Huang, T.L., *Successful treatment of hepatic vein thrombosis following reduced-size liver transplantation*. *Transplant Proc*, 1998. **30**(7): p. 3203-4.
77. Darcy, M.D., *Management of venous outflow complications after liver transplantation*. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2007. **10**(3): p. 240-5.
78. Wang, S.L., Sze, D.Y., Busque, S., Razavi, M.K., Kee, S., Frisoli, J.K., Dake, M.D., *Treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation*. *Radiology*, 2005. **236**(1): p. 352-9.
79. Grenacher, L., Rohde, S., Gänger, E., Deutsch, J., Kauffmann, G.W., Richter, G.M., *In vitro comparison of self-expanding versus balloon-expandable stents in a human ex vivo model*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006. **29**(2): p. 249-54.
80. Kubo, T., Shibata, T., Itoh, K., Maetani, Y., Isoda, H., Hiraoka, M., Egawa, H., Tanaka, K., Togashi, K., *Outcome of percutaneous transhepatic venoplasty for hepatic venous outflow obstruction after living donor liver transplantation*. *Radiology*, 2006. **239**(1): p. 285-90.
81. Cheng, Y.F., Chen, C.L., Huang, T.L., Chen, T.Y., Chen, Y.S., Wang, C.C., Tsang, L.L., Sun, P.L., Chiu, K.W., Eng, H.L., Jawan, B., *Angioplasty treatment of hepatic vein stenosis in pediatric liver transplants: long-term results*. *Transpl Int*, 2005. **18**(5): p. 556-61.
82. Zajko, A.B., Sheng, R., Bron, K., *Percutaneous transluminal angioplasty of venous anastomotic stenoses complicating liver transplantation: intermediate-term results*. *J Vasc Interv Radiol*, 1994. **5**(1): p. 121-6.

83. Weeks, S.M., Gerber, D.A., Jaques, P.F., Sandhu, J., Johnson, M.W., Fair, J.H., Mauro, M.A., *Primary Gianturco stent placement for inferior vena cava abnormalities following liver transplantation*. J Vasc Interv Radiol, 2000. **11**(2 Pt 1): p. 177-87.
84. Ueda, M., Egawa, H., Ogawa, K., Uryuhara, K., Fujimoto, Y., Kasahara, M., Ogura, Y., Kozaki, K., Takada, Y., Tanaka, K., *Portal vein complications in the long-term course after pediatric living donor liver transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**(2): p. 1138-40.
85. Woo, D.H., Laberge, J.M., Gordon, R.L., Wilson, M.W., Kerlan, R.K. Jr., *Management of portal venous complications after liver transplantation*. Tech Vasc Interv Radiol, 2007. **10**(3): p. 233-9.
86. Wang, J.F., Zhai, R.Y., Wei, B.J., Li, J.J., Jin, W.H., Dai, D.K., Yu, P., *Percutaneous intravascular stents for treatment of portal venous stenosis after liver transplantation: midterm results*. Transplant Proc, 2006. **38**(5): p. 1461-2.
87. Lerut, J., Tzakis, A.G. , Bron, K., Gordon, R.D., Iwatsuki, S., Esquivel, C.O., Makowka, L., Todo, S., Starzl, T.E., *Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation*. Ann Surg, 1987. **205**(4): p. 404-14.
88. Wozney, P., Zajko, A.B., Bron, K.M., Point, S., Starzl, T.E., *Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience*. AJR Am J Roentgenol, 1986. **147**(4): p. 657-63.
89. Stieber, A.C., Zetti, G., Todo, S., Tzakis, A.G., Fung, J.J., Marino, I., Casavilla, A., Selby, R.R., Starzl, T.E., *The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation*. Ann Surg, 1991. **213**(3): p. 199-206.
90. Durham, J.D., LaBerge, J.M., Altmann, S., *Portal vein thrombolysis and closure of competitive shunts following liver transplantation*. J Vasc Interv Radiol, 1994. **5**(4): p. 611-5; discussion 616-8.
91. Carnevale, F.C., Borges, M.V., Moreira, A.M., Cerri, G.G., Maksoud, J.G., *Endovascular treatment of acute portal vein thrombosis after liver transplantation in a child*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2006. **29**(3): p. 457-61.
92. Baccarani, U., Gasparini, D., Risaliti, A., Vianello, V., Adani, G.L., Sainz, M., Sponza, M., Bresadola, F., *Percutaneous mechanical fragmentation and stent placement for the treatment of early posttransplantation portal vein thrombosis*. Transplantation, 2001. **72**(9): p. 1572-82.
93. Funaki, B., Rosenblum, J.D., Leef, J.A., Zaleski, G.X., Farrell, T., Lorenz, J., Brady, L., *Percutaneous treatment of portal venous stenosis in children and adolescents with segmental hepatic transplants: long-term results*. Radiology, 2000. **215**(1): p. 147-51.

94. Shibata, T., Itoh, K., Kubo, T., Maetani, Y., Shibata, T., Togashi, K., Tanaka, K., *Percutaneous transhepatic balloon dilation of portal venous stenosis in patients with living donor liver transplantation*. Radiology, 2005. **235**(3): p. 1078-83.
95. Park, K.B., Choo, S.W., Do, Y.S., Shin, S.W., Cho, S.G., Choo, I.W., *Percutaneous angioplasty of portal vein stenosis that complicates liver transplantation: the mid-term therapeutic results*. Korean J Radiol, 2005. **6**(3): p. 161-6.
96. Godoy, M.A., Camúñez, F, Echenagusia, A, Simó, G, Urbano, J, Calleja, J, Clemente, G., *Percutaneous treatment of benign portal vein stenosis after liver transplantation*. J Vasc Interv Radiol, 1996. **7**(2): p. 273-6.
97. Raby, N., Karani, J., Thomas, S., O'Grady, J., Williams, R., *Stenoses of vascular anastomoses after hepatic transplantation: treatment with balloon angioplasty*. AJR Am J Roentgenol, 1991. **157**(1): p. 167-71.
98. Rosch, J., W.N. Hanafee, and H. Snow, *Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study*. Radiology, 1969. **92**(5): p. 1112-4.
99. Richter, G.M., Nöldge, G., Brado, M., Scharf, J., Simon, C., Hansmann, J., Radeleff, B., Kauffmann, G.W., *[TIPSS: 10 years of clinical experience]*. Rofo, 1998. **168**(4): p. 307-15.
100. Finkenstedt, A., Graziadei, I.W., Nachbaur, K., Jaschke, W., Mark, W, Margreiter, R., Vogel, W., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in liver transplant recipients*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(16): p. 1999-2004.
101. Fernandez, J., Navasa, M., Gómez, J., Colmenero, J., Vila, J., Arroyo, V., Rodés, J., *Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis*. Hepatology, 2002. **35**(1): p. 140-8.
102. Borzio, M., Salerni, F., Piantoni, L., Cazzaniga, M., Angeli, P., Bissoli, F., Boccia, S., Colloredo-Mels, G., Corigliano, P., Fornaciari, G., Mernco, G., Pistarà, R., Salvagnini, M., Sangiovanni, A., *Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study*. Dig Liver Dis, 2001. **33**(1): p. 41-8.
103. Amesur, N.B., Zajko, A.B., Orons, P.D., Sammon, J.K., Casavilla, F.A., *Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients who have undergone liver transplantation*. J Vasc Interv Radiol, 1999. **10**(5): p. 569-73.

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein großer Dank gilt meinen beiden Doktorvätern: Herrn Prof. Dr. Götz Martin Richter für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit, seiner Geduld und Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer danke ich herzlich für die Möglichkeit diese Doktorarbeit durchzuführen, für seine Geduld und Unterstützung.

Mein größter Dank gilt aber meiner Betreuerin Dr. med. Ulrike Stampfl. Sie beantwortete geduldig alle Fragen, gab immer neue Denkanstöße und begleitete die Doktorarbeit von der Idee bis weit über die letzte Seite hinaus.

## **8. Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Yvonne Schweiger geb. Praetor  
Heilbronn, den 23. März 2018



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6763-2



9 783835 196763 2