

Aus der Abteilung für Hepatobiliäre Chirurgie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Xavier Rogiers

**Lebertransplantation  
mit veno-venösem Bypass *versus* „Piggyback“-Technik**

**Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
vorgelegt von

Nesrin Paulsen  
aus  
Cayeli / Rize, Türkei

Hamburg, 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 29. Januar 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches  
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: PD Dr. M. Gundlach

Korreferent: Prof. Dr. X. Rogiers

Meiner Tochter Ayleen

*„Der Aufschub ist der Dieb der Zeit“*

*Edward Young (1683 - 1765)*

## **INHALTSVERZEICHNIS:**

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung in die Thematik	1
1.2 Ziel der Studie und Fragestellungen	8
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>10</b>
2.1 Technische Aspekte der orthotopen Lebertransplantation	13
2.1.1 Explantation der Spenderleber	13
2.1.2 Klassische Technik mit veno-venösem Bypass	14
2.1.3 „Piggyback“-Technik	19
2.2 Aufbau der Studie	23
2.3 Patientenkollektiv	24
2.4 Postoperative Immunsuppression	26
2.5 Erfassung der Patientendaten	27
2.6 Definition der Datenerhebung und postoperativer Komplikationen	28
2.7 Statistische Auswertung	30
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>31</b>
3.1 Spender-Charakteristika und kalte Ischämiezeit	31
3.2 Operationszeiten	33
3.3 Transfusionsbedarf	35
3.3.1 Intraoperative Transfusionen	35
3.3.2 Postoperative Transfusionen (1.-5. p.o.-Tag)	38

3.4	Laborparameter	42
3.4.1	Leberenzyme (GOT, GPT, GLDH)	42
3.4.2	Serum-Bilirubin gesamt	44
3.4.3	Quick-Wert	45
3.4.4	Thrombozyten	46
3.5	Postoperative Nierenfunktion	48
3.6	Postoperative Komplikationen	50
3.7	Postoperative Aszitesproduktion (1.-28. p.o.-Tag)	53
3.8	Liegezeiten (Intensiv, periphere Station)	55
3.9	Patienten- und Transplantatüberleben	57
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>58</b>
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>68</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>70</b>
<b>7.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>ERKLÄRUNG</b>	<b>80</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

A.	-	Arteria
D.	-	Ductus
EK	-	Erythrozytenkonzentrate
FFP	-	Frischplasmakonzentrate
HCC	-	Hepatozelluläres Karzinom
ICB	-	Intracerebrale Blutung
inf.	-	inferior
LRLT	-	Leberlebendspende ("Living Related Liver Transplantation")
LTX	-	Orthotope Lebertransplantation
PBC	-	Primär biliäre Zirrhose
PB	-	"Piggyback"
PNF	-	Primäre Nichtfunktion ("primary non function")
PPF	-	Primäre Minderfunktion („primary poor function“)
p.o.	-	postoperativ
prä-op	-	präoperativ
RLT	-	Größenreduzierte Lebertransplantation („Reduced Size Liver Transplantation“)
SAB	-	Subarachnoidalblutung
SHT	-	Schädel-Hirn-Trauma
SLT	-	Split-Lebertransplantation
SD	-	Standardabweichung
Std.	-	Stunden
TK	-	Thrombozytenkonzentrate
V.	-	Vena
VLT	-	Vollorgan-Lebertransplantation
VVB	-	Veno-venöser Bypass

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Einführung in die Thematik

Die orthotope Lebertransplantation (LTX) ist ein erfolgreiches und weltweit etabliertes Therapiekonzept zur Behandlung des akuten und chronischen Leberversagens. Mit steigender Frequenz werden weltweit jährlich mehrere 1000 Lebern transplantiert [1,2]. Verbesserungen chirurgischer Techniken und Fortschritte in der peri- und postoperativen Behandlung von Empfängern einer Spenderleber sowie verbesserte präoperative Behandlungsstrategien von potentiellen Organspendern ermöglichten nicht nur eine Erweiterung der Indikationsstellung zur Lebertransplantation, sondern steigerten auch nachhaltig die postoperativen Überlebensraten [3,4]. Vor allem verbesserte Immunsuppressionsprotokolle und adäquate Therapie frühzeitig erkannter Infektionen und Transplantatabstoßungen trugen neben chirurgischen Modifikationen der Spender- (Organentnahme) und Empfängeroperation deutlich zur Verbesserung der postoperativen Resultate bei. Insbesondere die Einführung von Cyclosporin Ende der 70er Jahre erhöhte die postoperative Überlebensrate erheblich [3,5-7].

Die erste orthotope Lebertransplantation wurde 1963 durch **T.E. Starzl** in Denver/Colorado durchgeführt [8]. Diese, vier weitere, sowie die ersten Lebertransplantationen in Boston und Paris verliefen jedoch erfolglos [8-10]. Erst 1967 wurde nach Durchführung einer orthotopen Lebertransplantation bei einem 1½jährigen Mädchen erstmals eine Überlebenszeit von mehr als 13 Monaten erzielt [11].

Die von **T.E. Starzl** entwickelte Technik der konventionellen orthotopen Lebertransplantation erfordert zur Entnahme der erkrankten Empfängerleber die vollständige Unterbrechung des cavalen Blutflusses durch Abklemmen der supra- und infrahepatischen Vena cava inferior. Die Entnahme der Empfängerleber erfolgt nach Herauslösung der retrohepatischen Vena cava aus dem Retroperitoneum und Durchtrennung ober- und unterhalb der Leber [3,4].

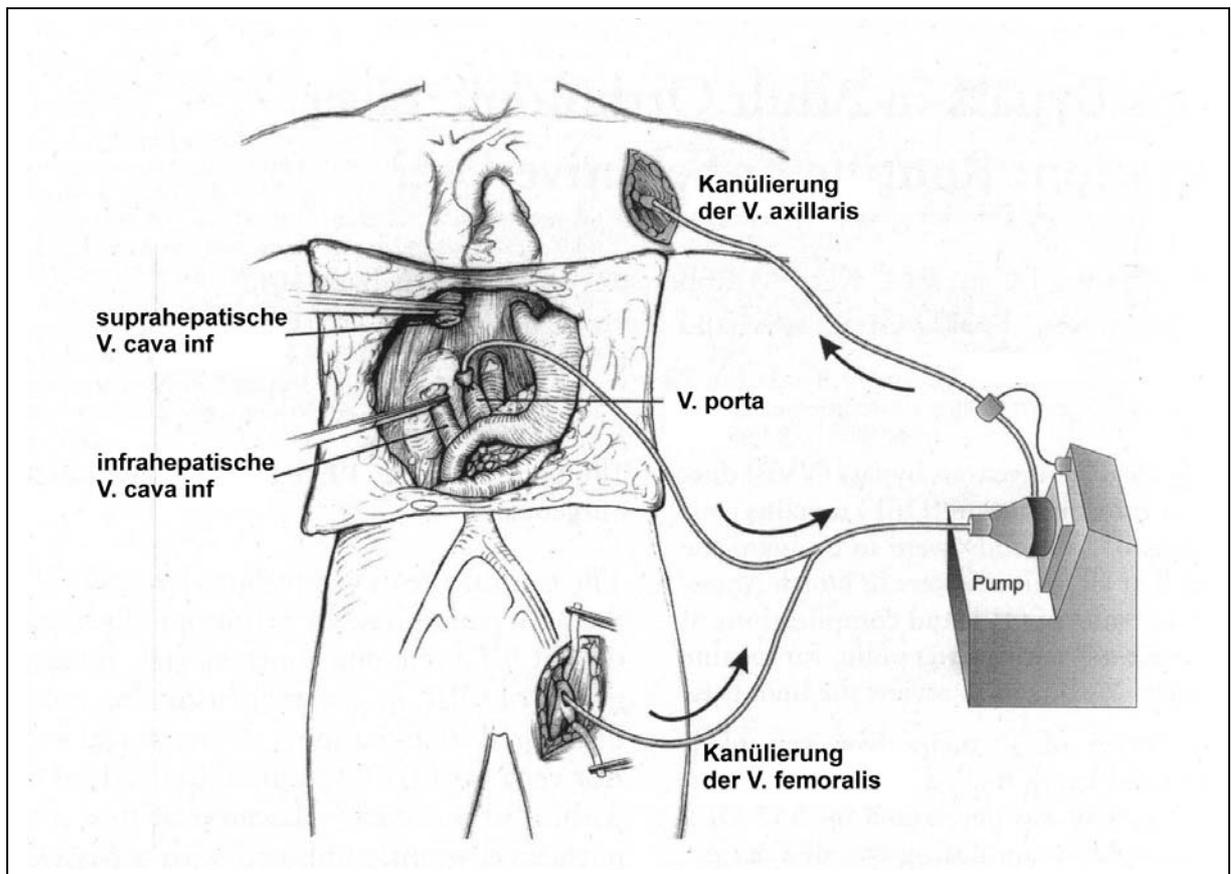
Die vollständige Unterbrechung des venösen Rückflusses zum Herzen sowie der portale Rückstau durch Verschluss der Pfortader während der Hepatektomie führen

zu gravierenden hämodynamischen Veränderungen. So reduziert die Unterbrechung des cavalen Blutflusses beim Menschen das Herzminutenvolumen um etwa 50%, begleitet von einer deutlichen Steigerung des systemischen Widerstandes [12,13]. Die Hypoperfusion empfindlicher Organe (z.B. Niere), die Mehrbelastung des Herzens, die Schädigung des Darmes durch den portalvenösen Rückstau sowie verstärkte intraabdominelle Blutungen, während der anhepatischen Phase, waren mitverantwortlich für die anfänglich hohe intra- und postoperative Letalitätsrate [3].

Zur Verbesserung der ungünstigen hämodynamischen Situation während der anhepatischen Phase schlug **B. Shaw Jr.** die Verwendung eines pumpenbetriebenen venösen Bypass mit systemischer Heparinisierung vor [14]. Alternativ berichtete **R.Y. Calne** über die Anwendung eines partiellen kardio-pulmonalen Bypass [15]. Beide Bypass-Systeme führten zu einer deutlichen Verbesserung hämodynamischer Parameter und einer Stabilisierung des Kreislaufes. Die systemische Heparinisierung bei beiden Systemen verursachte jedoch in Kombination mit der meist bereits vorhandenen Koagulopathie intraoperativ eine ausgeprägte und schwer zu therapierende Blutungsneigung. Aufgrund des eher erhöhten intraoperativen Komplikationsrisikos fanden diese Bypass-Systeme keine routinemäßige Verwendung.

Die Auswertung der in Pittsburgh durchgeführten Lebertransplantationen zeigte, dass die intraoperative Mortalitätsrate von etwa 10% auf hämodynamische Instabilitäten während der anhepatischen Phase zurückzuführen ist und verdeutlichte erneut die Notwendigkeit eines Bypass-Systems, zumindest für einen Teil der Patienten [14].

Letztendlich entwickelte **S.W. Denmark** ein Bypass-System mit heparinbeschichtetem Schlauchsystem, dessen Anwendung keine systemische Heparinisierung erforderte [16]. Dieses von **S.W. Denmark** entwickelte extracorporale Bypass-System wurde später von **B.P. Griffith** in die klinische Lebertransplantation eingeführt und ermöglichte über die V. axillaris die Rückführung des Blutes der unteren Körperhälfte, durch Kanülierung der V. porta und V. femoralis (Abb. 1) [17].



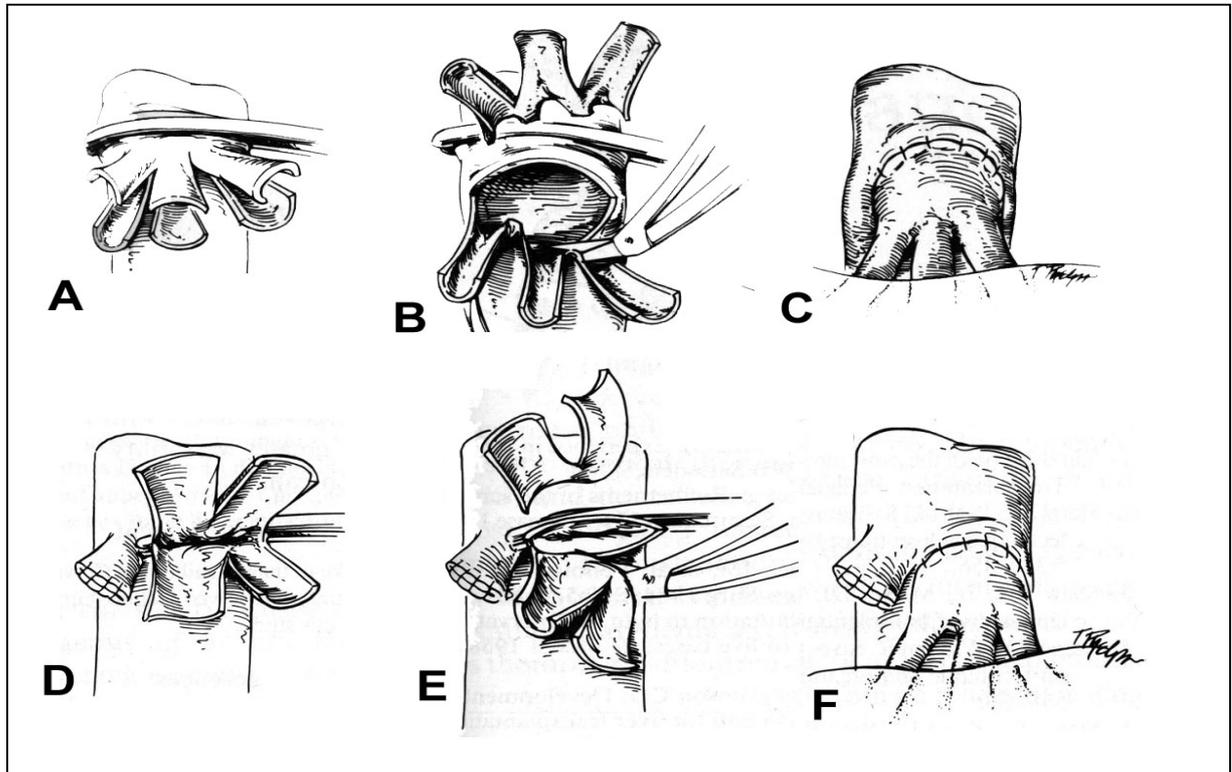
**Abb.1:** Veno-venöses Bypass-System zur Kreislaufstabilisierung und Dekompression des portal-venösen Gefäßsystems während der anhepatischen Phase (modifiziert in [18]).

Die Effektivität eines veno-venösen Bypass-Systems ohne systemische Heparinisierung wurde später durch **B.W. Shaw** bestätigt und zeigte während der anhepatischen Phase deutlich stabilere hämodynamische Verhältnisse, eine

verbesserte Organperfusion kritischer Organe, eine geringere Einschränkung der Nierenfunktion, einen verminderten Transfusionsbedarf sowie eine Steigerung der 30-Tage Überlebenszeiten [14,19].

Abgesehen von den erhöhten Kosten durch Material und zusätzliches Personal fanden sich jedoch auch spezifische, bypassassoziierte Komplikationen, wie thrombembolische Komplikationen, Luftembolien oder axilläre Serome bzw. Wundinfektionen [20-22].

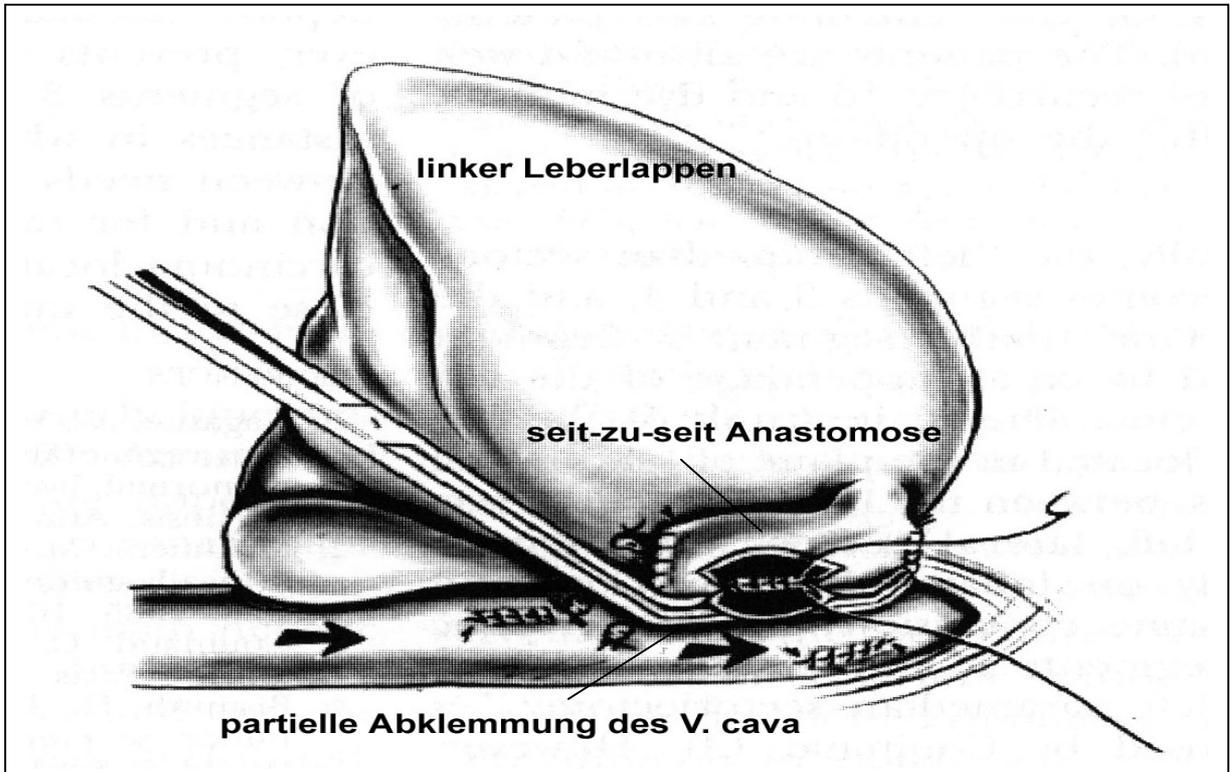
Als Alternative zur klassischen orthotopen Lebertransplantation beschrieb **A. Tzakis** 1989 die sogenannte „Piggyback“-Technik [23]. Diese bereits 1968 von **R.Y. Calne** in ähnlicher Weise durchgeführte Technik ermöglichte den Erhalt der V. cava und des cavalen Blutflusses während der Hepatektomie des Empfängers [23,24]. Die Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses der Spenderleber erfolgte hierbei durch eine end-zu-end Anastomose mit einem gemeinsamen „Cuff“ aus allen drei (Abb. 2, A-C) oder linker und mittlerer Lebervene (Abb. 2, D-E) des Empfängers.



**Abb.2:** Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses nach A. Tzakis unter Verwendung der mittleren und linken oder aller Lebervenen (modifiziert in [23]).

Bei der Einführung dieser Technik verwendete **A. Tzakis** trotz Erhalt der Vena cava zusätzlich einen veno-venösen Bypass, der notfalls eine vollständige Abklemmung der Vena cava ermöglichte.

Seit Einführung der „Piggyback“-Technik sind eine Vielzahl von unterschiedlichen Techniken zur Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses beschrieben worden [23,25-30]. Als Variante zur eigentlichen „Piggyback“-Technik beschrieb **J. Belghiti** 1992 eine latero-laterale Cavo-Cavostomie, mit partieller Abklemmung der Vena cava und Erhalt des cavalen Blutflusses während der anhepatischen Phase, ohne Verwendung eines veno-venösen Bypass [25]. Hierbei wurden alle drei Lebervenen des Empfängers einzeln ligiert und abgesetzt. Danach erfolgte unterhalb der Einmündung der Lebervenen die tangentielle, partielle Abklemmung der Vena cava des Empfängers. Eine Cavotomie wurde anschließend sowohl bei Empfänger- als auch bei der Spender-Vena cava durchgeführt und beide Gefäße seit-zu-seit anastomosiert (Abb. 3).



**Abb.3: Seit-zu-seit Anastomose nach J. Belghiti (modifiziert in [25]).**

Als Weiterentwicklung der ursprünglichen Methode beschrieb ebenfalls **J. Belghiti** die Möglichkeit der partiellen Abklemmung der Vena cava auf Höhe der mittleren und linken Lebervene, nach Absetzen und Verschluss der rechten Lebervene [26]. Die trianguläre Eröffnung der Empfänger-Vena cava ermöglichte im Anschluss eine end-zu-seit Anastomose zwischen Vena cava des Spenderorgans und der mittleren und linken Lebervene des Empfängers.

Zur Dekompression des portalvenösen Systems, bei Durchführung der „Piggyback“-Technik, wird von einigen Autoren zusätzlich die Anlage eines temporären portocavalen Shunts empfohlen [26,31-33].

Die Anwendung eines veno-venösen Bypass im Rahmen einer „Piggyback“-Lebertransplantation ist meist spezifischen Indikationen vorbehalten und variiert zwischen den einzelnen Transplantationszentren [27,29,34].

Die Vorteile der „Piggyback“-Technik sind bereits mehrfach beschrieben [35-38]. So ermöglicht der Erhalt der Vena cava stabile hämodynamische Verhältnisse während der anhepatischen Phase, ohne die Verwendung eines veno-venösen Bypass [39-41]. Komplikationen durch veno-venöse Bypass-Systeme werden somit vermieden [20-22]. Die stabilere Hämodynamik verbessert die intra- und postoperative Nierenfunktion [27,35,38]. Der intraoperative Blutverlust sowie der konsekutive Transfusionsbedarf sind geringer [36-38]. Die warme Ischämiezeit ist aufgrund der geringeren Anastomosenzahl (keine infrahepatische Vena cava-Anastomose notwendig) verringert [35,37]. Des Weiteren konnte postoperativ eine verkürzte intensivmedizinische Behandlungszeit nachgewiesen werden [37,38].

Spezifische Komplikationen nach „Piggyback“-Lebertransplantation sind eher selten und stehen meist in direktem Zusammenhang mit der Art der hepatovenösen Rekonstruktion [42-44]. Stenosen im Bereich der cavalen Anastomose, Budd-Chiari-Syndrom und thrombembolische Komplikationen treten meist frühzeitig auf und erfordern eine sofortige chirurgische Intervention [42,43]. Des Weiteren ist von einigen Autoren postoperativ eine vermehrte Ascites-Produktion beobachtet worden [45,46].

Die „Piggyback“-Technik hat sich in den letzten 5 Jahren in vielen Zentren zur bevorzugten Transplantationstechnik entwickelt. Sie ist bei der Mehrzahl aller Patienten durchführbar und wird mittlerweile in einigen Transplantationszentren routinemäßig bei orthotopen Vollorgan-Lebertransplantationen bei Erwachsenen angewendet [28,37,47]. Bei Leber-Lebendspenden und Split-Lebertransplantationen ist die Anwendung der „Piggyback“-Technik notwendige Voraussetzung [48-50].

## 1.2 Ziel der Studie und Fragestellungen

Vor Einführung der „Piggyback“-Technik zur Vollorgan-Lebertransplantation bei Erwachsenen, erfolgte am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf die Entfernung der erkrankten Empfängerleber mit Resektion der retrohepatischen Vena cava, unter Verwendung eines veno-venösen Bypass. Durch die Etablierung der „Piggyback“-Technik mit Erhalt der Empfänger-Vena cava wurde in den letzten 3 Jahren zunehmend auf einen veno-venösen Bypass verzichtet. Die Anwendung eines extrakorporalen Bypass-Systems ist nur noch bestimmten Indikationsstellungen vorbehalten.

Ziel dieser retrospektiven Analyse ist die Beurteilung der „Piggyback“-Technik im Vergleich zur konventionellen Lebertransplantation beim Erwachsenen und deren Einfluss auf das Hamburger Transplantationsprogramm.

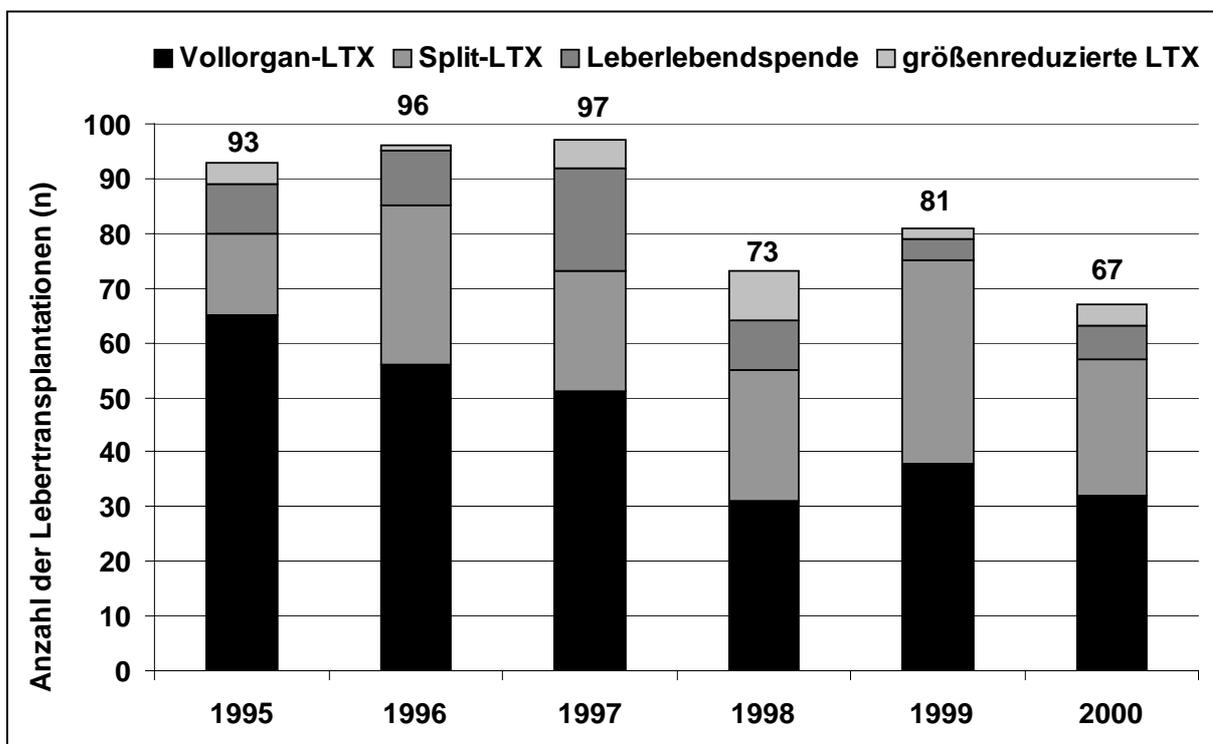
Im Einzelnen sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- a) Unterscheidet sich die Anzahl der intra- und postoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK), Frischplasmen (FFP) und Thrombozytenkonzentrate (TK)?
- b) Lassen sich postoperativ Unterschiede bei spezifischen Laborparametern (Thrombozyten, Leberenzyme, Bilirubin ges., Quick-Wert) darstellen?
- c) Welchen Einfluss hat die „Piggyback“-Technik auf die postoperative Nierenfunktion?
- d) Gibt es Unterschiede in Bezug auf die Art und Inzidenz postoperativer Komplikationen?
- e) Ist die postoperative Ascitesmenge bei Patienten nach „Piggyback“-Lebertransplantation größer?

- f) Differiert postoperativ die Länge der intensivmedizinischen Behandlung und des stationären Krankenhausaufenthaltes?
  
- g) Lassen sich beim Vergleich beider Techniken Unterschiede in Bezug auf das Transplantat- und Patientenüberleben darstellen?
  
- h) Ermöglicht die Anwendung der „Piggyback“-Technik eine Kostensenkung?

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden in der Zeit von Januar 1995 bis Dezember 2000 insgesamt 507 Lebertransplantationen bei 297 (58,6%) Erwachsenen und 210 (41,4%) Kindern durchgeführt (Abb. 4). Davon waren 273 Vollorgan-, 25 größenreduzierte und 152 Split-Lebertransplantationen sowie 57 Leber-Lebendspenden.



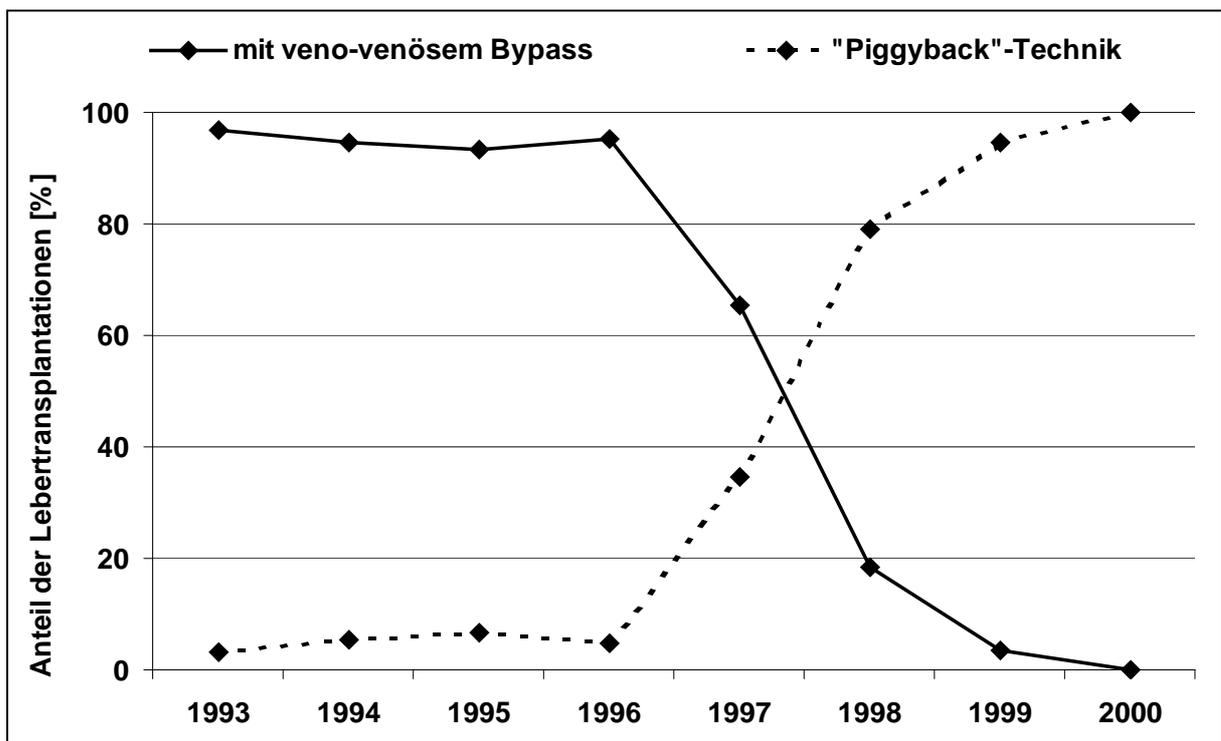
**Abb.4:** Anzahl der Lebertransplantationen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 1995 – 2000.

Die Lebertransplantationen wurden in 81,8% (415/507) elektiv und in 9,7% (49/507) höchst dringlich („high urgent“) durchgeführt. Der Anteil an Retransplantationen betrug 8,5% (43/507).

Orthotope Vollorgan-Lebertransplantationen wurden bei Erwachsenen bis einschließlich 1996, Einzelfälle (2-4 LTX jährlich) ausgenommen, in Standardtechnik

mit veno-venösem Bypass, ohne Erhalt der retrohepatischen Vena Cava des Empfängers durchgeführt.

Die Etablierung der „Piggyback“-Technik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfolgte in den Jahren 1997/1998 (Abb. 5). Im Jahr 2000 konnte durch standardmäßige Anwendung der „Piggyback“-Technik vollständig auf ein veno-venöses Bypass-System verzichtet werden.



**Abb.5:** Etablierung der „Piggyback“-Technik 1997/1998 bei Vollorgan-Lebertransplantationen erwachsener Empfänger.

Von 1995-2000 wurden 164 erwachsene Empfänger eines Vollorganes in konventioneller Technik mit veno-venösem Bypass und 109 Patienten ohne Bypass in „Piggyback“-Technik transplantiert.

Alle konventionellen Lebertransplantationen bei erwachsenen Empfängern wurden entsprechend der unter 2.1.2 beschriebenen Standardtechnik, mit Resektion der retrohepatischen Vena cava und veno-venösem Bypass operiert. Bei diesen

Operationen wurde eine „Bio Medicus“-Vakuumpumpe (Minneapolis/USA) verwendet. Die Pumpleistung betrug in der Regel 3 Liter/min.

Die Technik der „Piggyback“-Lebertransplantationen mit Erhalt der retrohepatischen Vena cava entsprach im wesentlichen der von **J. Belghiti** 1995 beschriebenen Operationstechnik (siehe 2.2.2) [26].

## 2.1 Technische Aspekte der orthotopen Lebertransplantation

### 2.1.1 Explantation der Spenderleber

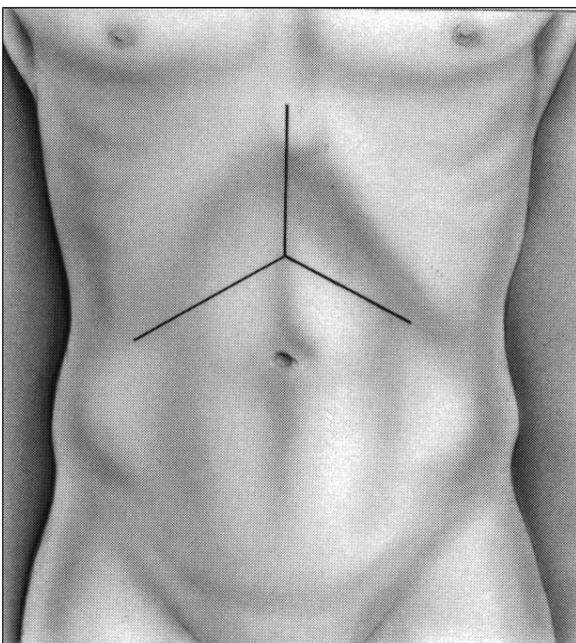
Die Explantation der Spenderleber erfolgt in Rückenlage des intubierten Organspenders mit kreislaufstabilen Verhältnissen bei dissoziiertem Hirntod. Nach medianer Eröffnung des Thorax und Abdomens erfolgt nach sorgfältiger Inspektion zunächst die Mobilisation des gesamten Darmpaketes entlang der lateralen Peritonealumschlagfalte des Colon ascendens bis zum Erreichen der Aorta. Es folgt die Darstellung der infrarenalen Aorta mit Aufzweigung der Iliacalgefäße, der Arteria mesenterica inferior und superior sowie der Vena cava, die jeweils angeschlungen werden. Anschließend wird die Leber vollständig unter Durchtrennung aller anhängenden Ligamente mobilisiert. Die Perfusion mit University-of-Wisconsin-Lösung nach Belzer oder Histidin-Tryptophan- $\alpha$ -Ketoglutarat-Lösung erfolgt über die infrarenale Aorta durch einen zuvor intravasal platzierten Perfusionskatheter nach Ligatur der Arteria mesenterica inferior und der Iliacalgefäße sowie Verschluss der thorakalen Aorta. Die Konservierungslösung fließt oberhalb des Zwerchfells über einen Entlastungsschnitt in der Vena cava inferior ab. Anschließend wird die Leber en bloc mit der Bauchspeicheldrüse dem Spendersitus entnommen. Im Eiswasserbad folgt die Dissektion des Ligamentum hepatoduodenale mit Darstellung der Vena portae, Arteria hepatica bis zum Truncus coeliacus und des Ductus choledochus, der distal in Nähe des Pankreas ligiert und abgesetzt wird.

## 2.1.2 Klassische Technik mit veno-venösem Bypass

Die Eröffnung des Abdomens erfolgt unterhalb des Rippenbogens nach rechts bis in die Flanke, nach links bis zur Mamillarlinie und median bis zum Xyphoid (sog. „Mercedes“-Schnitt) (Abb. 6). Ziel der ersten Operationsschritte ist die Darstellung des Leberhilus. Während der Dissektion des Ligamentum hepatoduodenale erfolgt zunächst die Durchtrennung von Arteria cystica und Ductus cysticus. Es folgt die hilusnahe Darstellung der linken und rechten Arteria hepatica, die jeweils abgesetzt wird. Nach anschließender Präparation und Absetzen des Ductus choledochus erfolgt die Isolation der Pfortader über eine Strecke von etwa 4-5 cm. Dann wird der linke und rechte Leberlappen aus dem Retroperitoneum mobilisiert.

Nach vollständiger Mobilisation der erkrankten Leber und Durchtrennung aller Ligamente und Adhäsionen erfolgt die Kanülierung der Pfortader zur Etablierung des veno-venösen Bypass. Der extrakorporale Venenbypass transportiert, getrieben durch eine Vakuum-Pumpe, das Blut aus der unteren Körperhälfte (Vena femoralis und Vena portae) über die Vena axillaris in die obere Vena cava.

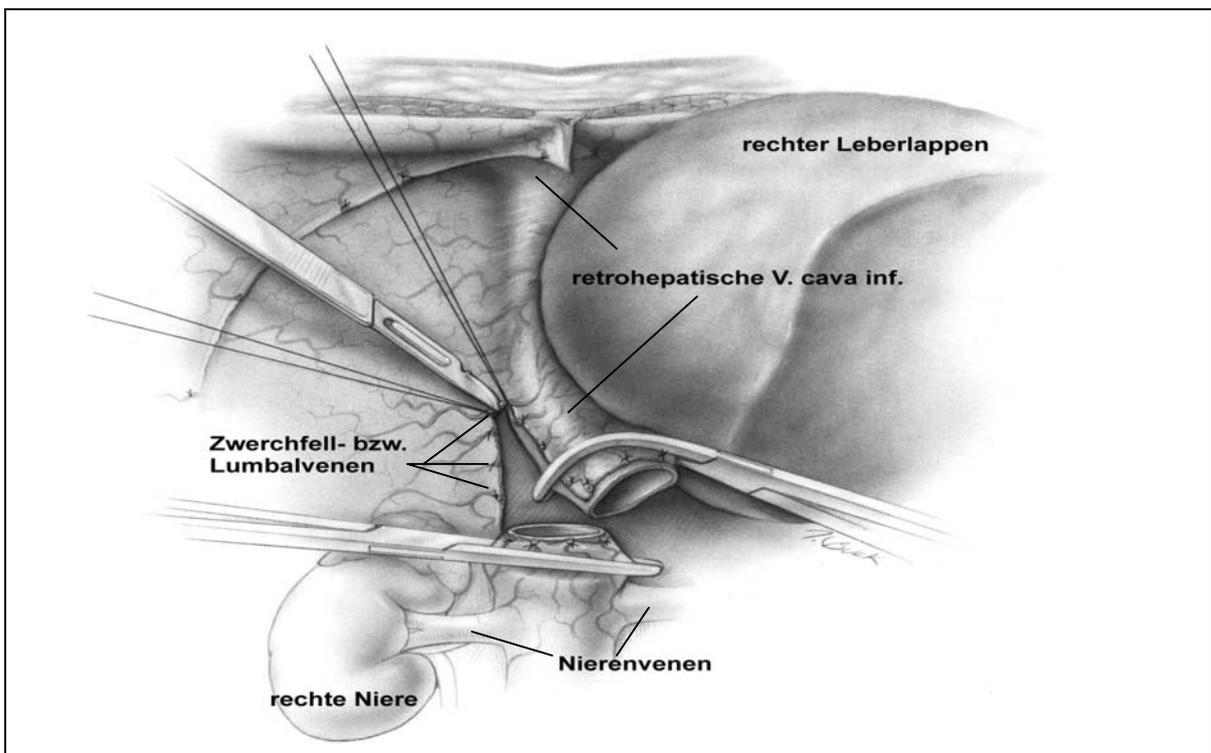
Die Präparation und Kanülierung der Vena femoralis und Vena axillaris sollte bereits vor der Laparotomie erfolgen um bei der Etablierung des veno-venösen Bypass Zeit zu sparen. Die Vakuum-Pumpe transportiert je nach Bedarf 2-4 Liter Blut/ Minute.



**Abb.6:** Die Eröffnung des Abdomens zur orthotopen LTX, erfolgt durch einen sog. „Mercedes“-Schnitt [51].

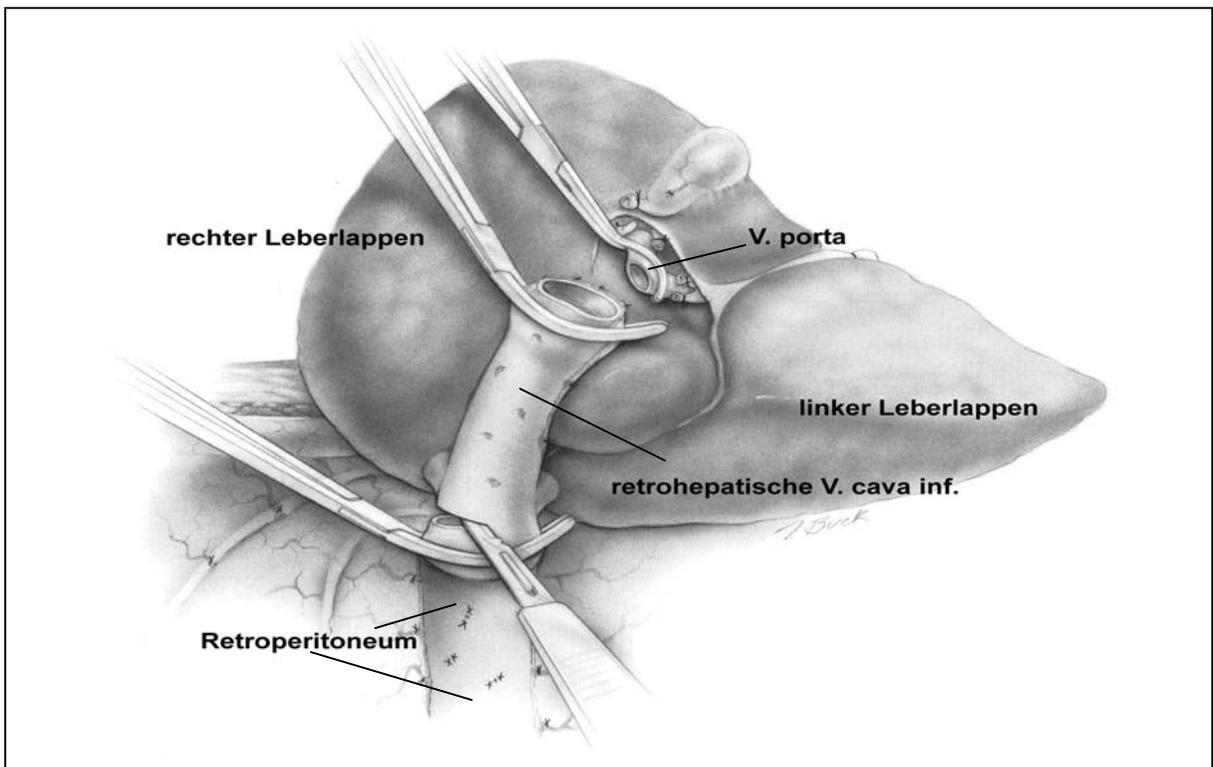
———— Schnittführung

Nach Etablierung des extrakorporalen Venenbypass erfolgt oberhalb der beiden Nierenvenen, die Präparation und Abklemmung der infrahepatischen Vena cava. Die Blutzirkulation der unteren Körperhälfte wird hierdurch vollständig unterbrochen. Nach Durchtrennung der Vena cava erfolgt die schrittweise Dissektion der Vena cava aus dem Retroperitoneum (Abb. 7). Kollateralvenen des Retroperitoneums müssen hierbei sorgfältig ligiert und durchtrennt werden.



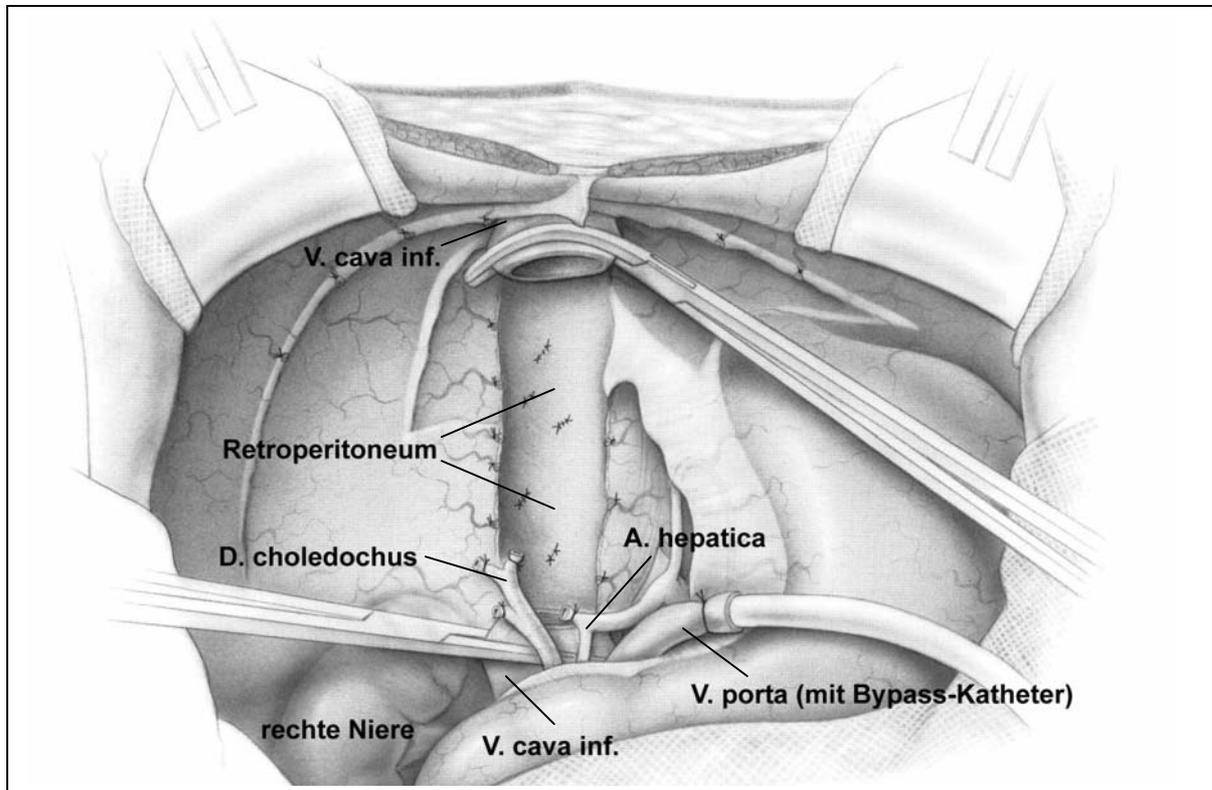
**Abb.7: Präparation der retrohepatischen Vena cava inf. nach Abklemmung oberhalb der Nierenvenen (modifiziert in [51]).**

Nach Herauslösen der Vena cava aus dem Retroperitoneum wird diese auf Höhe der Lebervenen ebenfalls abgeklemmt und abgesetzt. Anschließend erfolgt die Entnahme der Empfängerleber mit retrohepatischer Vena cava (Abb. 8).



**Abb.8:** Explantation der Empfängerleber mit retrohepatischer Vena cava inf. (modifiziert in [51]).

Während der anhepatischen Phase erfolgt die sorgfältige Blutstillung der retroperitonealen Oberfläche (Abb. 9)



**Abb.9:** Anhepatische Phase, nach Entnahme der erkrankten Empfängerleber (modifiziert in [51]).

Die Implantation des Spenderorgans erfolgt nach vollständiger Blutstillung durch end-zu-end Anastomose der supra- und infrahepatischen Vena cava. Vor Vollendung der unteren Cava-Anastomose wird ein intraluminärer Katheter eingebracht, der den Abfluss der Perfusionsflüssigkeit sowie die Entfernung von Luftblasen ermöglicht. Es folgt die end-zu-end Anastomosierung der Arteria hepatica und Vena porta nach Entfernung des portalen Bypasskatheters. Vor Freigabe des portalen Blutflusses wird die Spenderleber mit 5%igem Albumin durchspült. Die Reperfusion erfolgt nach Vervollständigung aller Gefäßanastomosen. Während der Reperfusion wird die Geschwindigkeit des extrakorporalen Venenbypass entsprechend den hämodynamischen Erfordernissen nach Entfernung der Gefäßklemmen verringert.

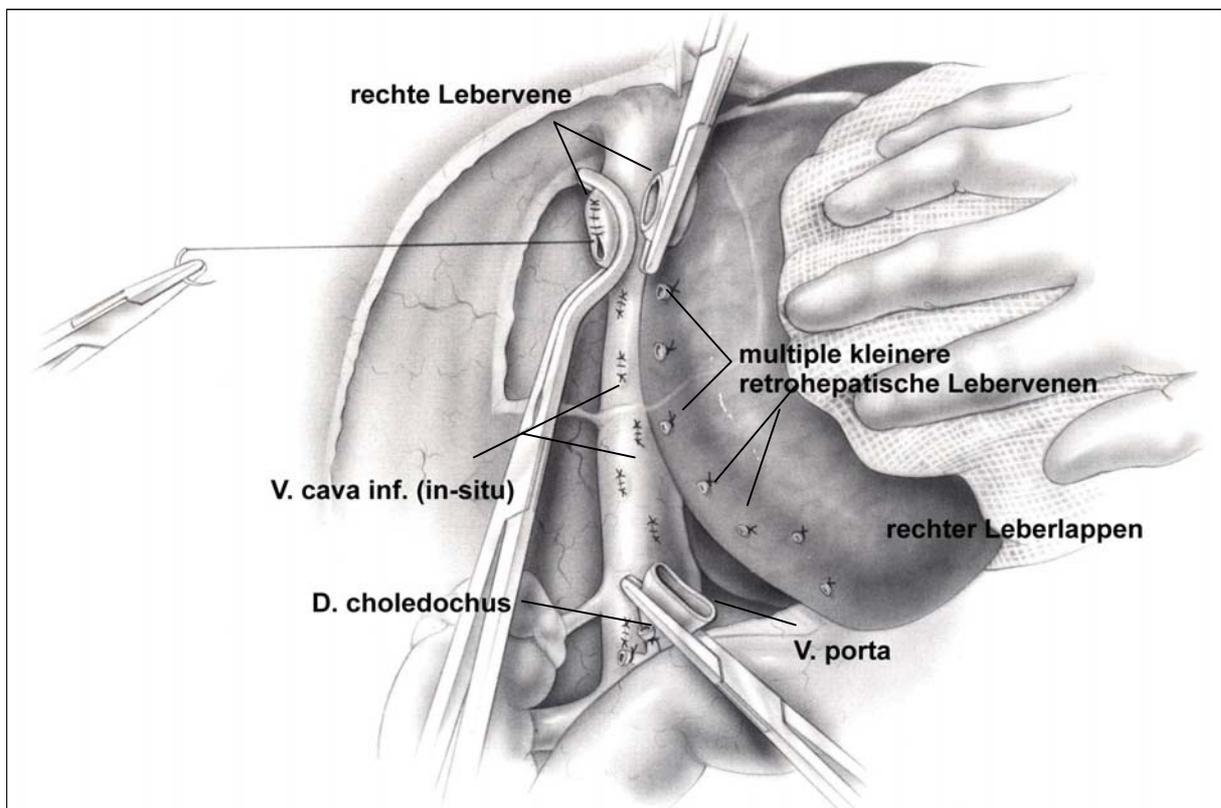
Die Anastomosierung des Gallengangs erfolgt in der Regel end-zu-end bzw. durch eine biliodigestive Anastomose.

### 2.1.3 „Piggyback“-Technik

Die „Piggyback“-Technik ermöglicht den Erhalt der retrohepatischen Vena cava während der Hepatektomie des Empfängers und gewährleistet einen nahezu physiologischen cavalen Rückfluss während der anhepatischen Phase.

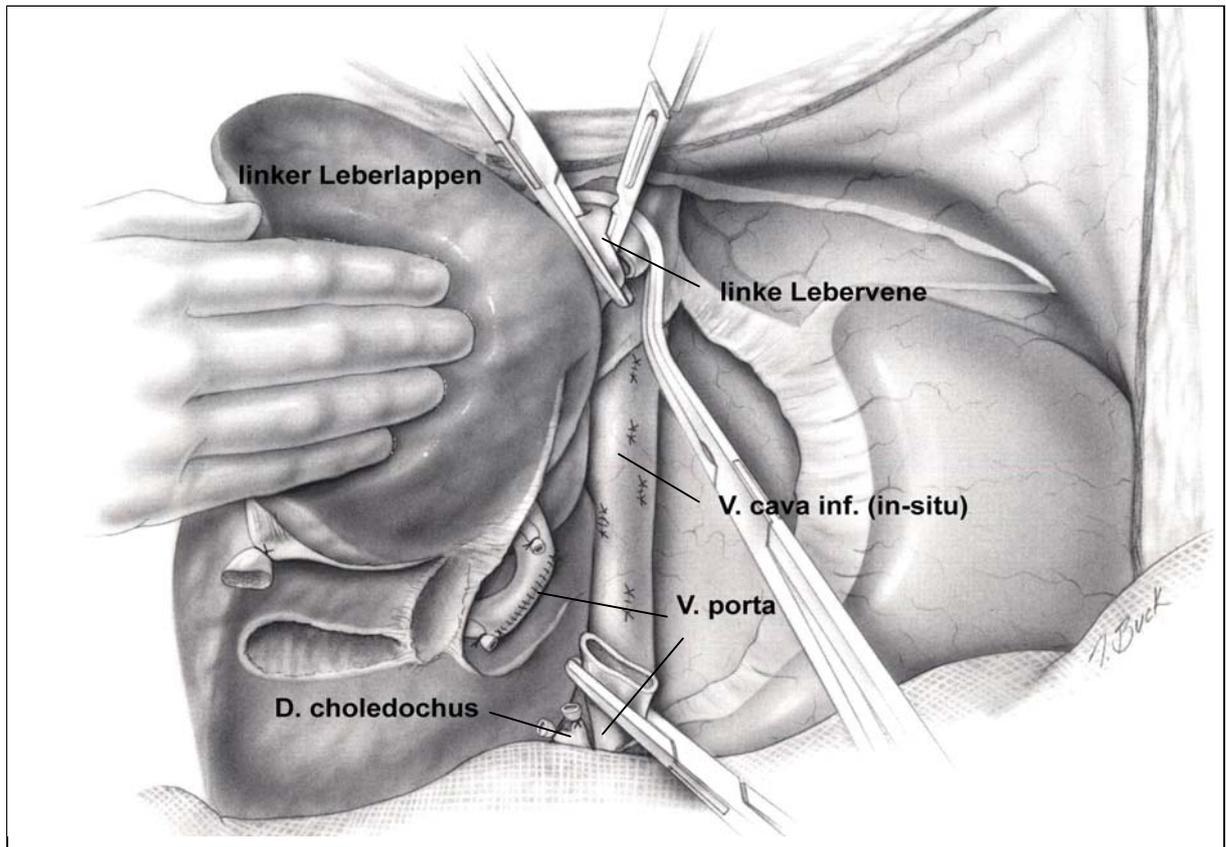
Die ersten Operationsschritte unterscheiden sich zunächst nicht von der klassischen Transplantationstechnik. So erfolgt nach Eröffnung des Abdomens über einen „Mercedes-Schnitt“ zunächst die Dissektion des Leberhilus und Darstellung des Ductus choledochus, der Arteria hepatica und Vena porta. Arteria hepatica und Ductus choledochus werden hierbei ligiert und durchtrennt. Die lebernahe Absetzung der Vena porta erfolgt im Rahmen der „Piggyback“-Lebertransplantation, zur Vermeidung einer verlängerten intestinalen Stauung, erst kurz vor der Hepatektomie.

Nach vollständiger Mobilisation der Leber erfolgt die schrittweise Skelettierung der retrohepatischen Lebervenen des rechten Leberlappens und Lobus caudatus, die sorgfältig ligiert und durchtrennt werden. Dieses Manöver ermöglicht die vollständige Ablösung der Leber von der retrohepatischen Vena cava ohne Eröffnung des Retroperitoneums (Abb. 10). Nach Skelettierung der retrohepatischen Lebervenen und Mobilisation der Leber von der Vena cava wird zunächst die rechte Lebervene abgesetzt und übernäht.

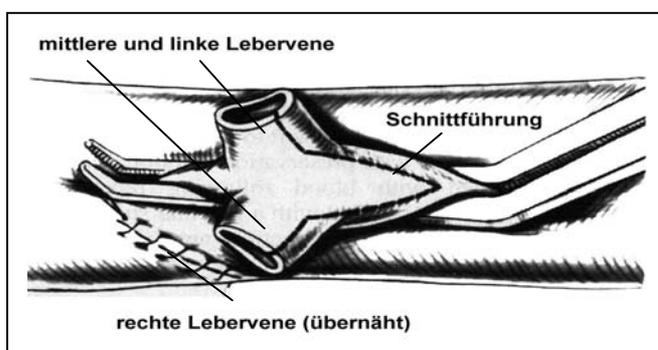


**Abb.10:** Ligatur und Durchtrennung multipler, retrohepatischer Lebervenen sowie der rechten Lebervene (modifiziert in [51]).

Danach erfolgt die partielle Okklusion der Vena cava im Bereich des Konfluens der mittleren und linken Lebervene (Abb. 11 und 12). Die Entnahme der erkrankten Empfängerleber wird nach Absetzen der Vena porta und der beiden Lebervenen durchgeführt.



**Abb.11:** Durchtrennung der linken und mittleren Lebervene (modifiziert in [51]).



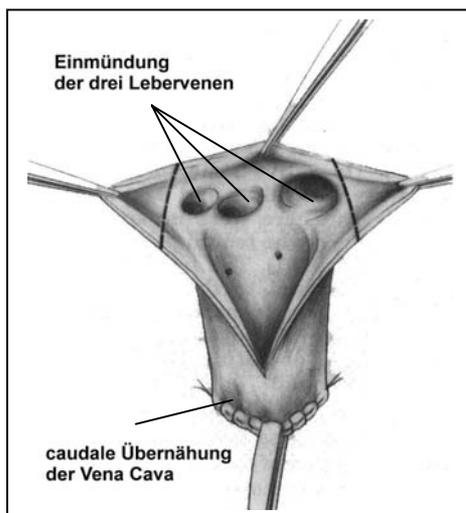
**Abb.12:** Partielle Abklemmung der Empfänger-Vena cava im Bereich der linken und mittleren Lebervene (modifiziert in [26]).

Der wesentliche Unterschied zur klassischen Technik zeigt sich, neben dem Erhalt der Vena cava und der Absetzung der eigentlichen Lebervenen, in der Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses.

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfolgt die Wiederherstellung des hepatovenösen Abflusses durch eine seit-zu-seit bzw. end-zu-seit Anastomose der Empfänger- und Spender-Vena cava, die nach triangulärer Eröffnung beider Gefäße durchgeführt wird (Abb. 13). Das caudale Ende der Spender-Vena cava wird übernäht.

Die Anastomosierung von Arteria hepatica, Vena porta und Ductus choledochus erfolgt in üblicher Technik, wenn möglich end-zu-end.

Im Rahmen der „Piggyback“-Transplantation fanden extrakorporale Bypass-Systeme oder porto-cavale Shunts keine Anwendung.



**Abb.13: Trianguläre Eröffnung der Spender-Vena cava (modifiziert in [33]).**

## 2.2 Aufbau der Studie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie („Matched Pairs“-Analyse).

Um eine postoperative Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten zu garantieren wurde der Zeitraum von 1/1995 – 12/1999 ausgewählt. In dieser Zeit wurde bei 148 erwachsenen (>17 Jahre) Patienten erstmals eine Vollorgan-Lebertransplantation durchgeführt (134 elektiv und 14 höchst dringlich). 100 Lebertransplantationen erfolgten mit veno-venösem Bypass und 48 erfolgten ohne Bypass in „Piggyback“-Technik. Retransplantationen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Paarbildung zur Erzeugung von zwei vergleichbaren Gruppen aus dem oben genannten Patientenkollektiv (n=148) erfolgte entsprechend den folgenden Kriterien:

1. Art der Lebertransplantation (mit veno-venösem Bypass und Resektion der retrohepatischen Vena cava des Empfängers / „Piggyback“-Technik mit Erhalt der Vena cava des Empfängers)
2. Indikation zur Lebertransplantation (Diagnose)
3. Dringlichkeit der Lebertransplantation (elektiv / höchst dringlich)
4. Alter des Empfängers (< / > 50 Jahre)
5. Geschlecht (männlich / weiblich)

Die Auswahl des Patientenkollektives (Paarbildung) erfolgte anhand der genannten Kriterien, ohne Kenntnis des postoperativen Verlaufes.

## 2.3 Patientenkollektiv

Entsprechend den unter 2.2 genannten Kriterien fanden sich jeweils 30 Patienten (mit veno-venösem Bypass / „Piggyback“-Technik) mit vergleichbarem präoperativem Status (Abb. 14).

	Lebertransplantation	
	mit veno-venösem Bypass (n=30)	„Piggyback“-Technik (n=30)
<b>Akutes Leberversagen</b>	4	4
<b>Ethyltoxische Leberzirrhose</b>	10	10
<b>Primär Biliäre Leberzirrhose</b>	1	1
<b>Chron. Hep. B-Infektion</b>	6	6
<b>Chron. Hep. C-Infektion</b>	6	6
<b>Unklare Leberzirrhose</b>	3	3
<b>Höchst dringlich (UNOS I)</b>	4 (4)	4 (4)
<b>Elektiv (UNOS II / III / IV)</b>	26 (1 / 7 / 18)	26 (1 / 5 / 20)
<b>Alter (range)</b>	51,5 (31-65)	52,5 (37-68)
<b>CHILD-Status: A / B / C</b>	5 / 7 / 18	6 / 7 / 17
<b>Geschlecht: m / w</b>	20 / 10	20 / 10
<b>Laparotomie prä-LTX</b>	14	13

**Abb.14:** Gruppenspezifische Charakteristika der beiden Patientenkollektive.

8 (13,3%) Patienten wurden aufgrund eines akuten Leberversagens notfallmäßig (höchst dringlich) transplantiert. Bei 4 Patienten war das akute Leberversagen Folge einer fulminant verlaufenden Hepatitis, bei den anderen 4 Patienten konnte die Ursache (z.B. toxisch, infektiös, etc.) nicht geklärt werden.

52 (86,7%) Patienten wurden elektiv aufgrund eines chronischen Leberversagens infolge einer Leberzirrhose transplantiert. Ursache der Leberzirrhose war in 20 Fällen ein chronischer Alkoholabusus und bei jeweils 12 Patienten eine chronische Hepatitis B- bzw. Hepatitis C-Infektion. 2 Patienten hatten eine Primär Biliäre Leberzirrhose (PBC). In einem Fall konnte nachträglich histologisch eine Hämochromatose mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) nachgewiesen werden. Bei 5 Patienten wurde die Ursache der Leberzirrhose nicht eindeutig geklärt.

In 10 Fällen konnte histologisch ein HCC nachgewiesen werden (5x pT1, 1x pT3, 4x pT4).

Für 11 (18,3%) Patienten wurde präoperativ ein Child A-, für 14 (23,3%) ein Child B- und für 35 (58,4%) ein Child C-Status ermittelt.

Die Dringlichkeit bei elektiven Lebertransplantationen entsprach gemäß der UNOS-Klassifikation [1] bei 2 Patienten (3,3%) UNOS II, bei 12 Patienten (20%) UNOS III und bei 38 Patienten (63,3%) UNOS IV. Die 8 notfallmäßig transplantierten Patienten (13,3%) waren präoperativ auf UNOS I gelistet.

Das mittlere Alter des Studienkollektives beträgt 52 Jahre (31-68).

27 (45%) Patienten wurden bereits prä-LTX laparotomiert. 15 Patienten wurden einmal, 10 Patienten zweimal und 2 Patienten bereits dreimal vor Lebertransplantation laparotomiert. Bei 24,4% wurde eine Appendektomie, bei jeweils 12,2% eine Herniotomie bzw. Cholezystektomie und bei jeweils 7,3% eine Splenektomie bzw. Hysterektomie durchgeführt. In Einzelfällen erfolgte bereits prä-LTX eine Nierentransplantation, eine Dünndarmresektion, eine Leber- bzw. Magenteilresektion, eine Sectio oder eine Whipple'sche Operation.

## 2.4 Postoperative Immunsuppression

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wird die postoperative Immunsuppression bei Lebertransplantationen standardmäßig als Quadrupeltherapie mit Cyclosporin, Corticosteroiden und Azathioprin durchgeführt. Die Induktion erfolgt mit Thymoglobulin innerhalb von 6-12 Stunden nach Transplantation.

Thymoglobulin wird in einer Dosierung von 0,5mg/kgKG/d über 3 bis 5 Tage in Abhängigkeit vom Cyclosporin-Spiegel gegeben. Ein Absetzen der Induktionstherapie erfolgt bei einem Cyclosporinzielspiegel von >175µg/l bzw. einer T-Zellzahl (CD4 und CD8 respektive CD3) von 50/µl. Eine Dosisreduktion auf 0,25mg/kgKG/d erfolgt bei Thrombozyten unter 25000/µl, Leukozyten unter 2500/µl oder einer T-Zellzahl (CD3) unter 20/µl.

Cyclosporin wird innerhalb von 12 Stunden nach Transplantation zweimal täglich in einer Dosierung von 5,0mg/kgKG am ersten Tag und 2,5mg/kgKG am zweiten und dritten Tag verabreicht. Ab dem dritten Tag erfolgt eine Dosisanpassung entsprechend dem Serum-Spiegel. Der Zielspiegel für Cyclosporin liegt in den ersten drei Monaten bei 250µg/l bzw. bei 200µg/l in den folgenden drei Monaten.

Azathioprin wird innerhalb von 24 Stunden nach Transplantation einmal täglich in einer Dosierung von 1,5mg/kgKG/d gegeben. Eine Dosisreduktion auf 0,5mg/kgKG/d erfolgt bei einer Leukopenie unter 4.000/µl oder Thrombopenie unter 60.000/µl.

An Corticosteroiden (üblicherweise Urbason) erhält der Patient einmalig intraoperativ 1000mg. Die Erhaltungsdosis wird bestimmt durch das Körpergewicht und liegt an den ersten zwei Tagen bei 2x24mg (<80kg) bzw. 2x32mg (>80kg) i.v. und wird nach Schema alle zwei Wochen um 2mg reduziert. Angestrebt wird eine möglichst steroidfreie Immunsuppression ab dem sechsten Monat nach Transplantation.

Immunsuppressiva wie Tacrolimus (Prograph, FK506), Mycophenolat Mofetil (MMF) oder Rapamycin werden initial nur im Rahmen kontrollierter Studien verabreicht.

Akute Abstoßungen werden nach histologischem Nachweis (Feinnadelbiopsie) mit einer Cortison-Bolustherapie mit 500mg/d Solu-Decortin für drei Tage therapiert.

## 2.5 Erfassung der Patientendaten

Zur Erfassung und Auswertung der Patientendaten wurde eine Microsoft-Access® 97-Datenbank unter Wahrung des Datenschutzes angelegt.

Studienrelevante Patientendaten wurden aus archivierten Patientenakten, Arztbriefen, EDV-gespeicherten Daten der Abteilung für Klinische Chemie, Abteilung für Anästhesie sowie Unterlagen des Transplantationszentrums (Koordination) entnommen. Die Daten wurden retrospektiv mittels standardisierter Formblätter erfasst. Die Beobachtungszeit zur Erfassung postoperativer oder poststationärer Komplikationen nach Transplantation betrug in allen Fällen mindestens 12 Monate.

## 2.6 Definition der Datenerhebung und postoperativer Komplikationen

Die Beurteilung der postoperativen Transplantatschädigung und Organfunktion erfolgte innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage anhand der Leberenzyme GOT, GPT und GLDH, des Serum-Bilirubin ges. und des Quick-Wertes.

Das Serum-Kreatinin des 1.-14. postoperativen Tages diente zur Beurteilung der Nierenfunktion. Verglichen wurden die präoperativen Werte und die Maximalwerte innerhalb 72 Stunden nach Transplantation.

Die postoperative Ascitesproduktion wurde vom 1.-28. Tag dokumentiert. Eine massive Ascitesproduktion wurde definiert als >500ml/d an mehr als 10 Tagen, gemessen am Flüssigkeitsverlust über Drainagen, chirurgische Wunden und Parazentese. Patienten die nach Lebertransplantation erneut relaparotomiert werden mussten, wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen.

Der Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK), Frischplasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) wurde intra- und postoperativ vom 1.-5. Tag erfasst und in Beziehung zur prä- und postoperativen Thrombozytenzahl bzw. Hämoglobinwert gesetzt.

Ein postoperativ kontinuierlicher Anstieg der Leberenzyme, verbunden mit einer substituionspflichtigen Verschlechterung der Leberfunktion, die eine Retransplantation innerhalb von 10 Tagen notwendig machte, wurde als primäres Transplantatversagen (PNF) definiert.

Eine primäre Transplantatminderfunktion (PPF) lag vor, bei postoperativem Anstieg der Serum-Transaminasen über 2000U/L und/oder Transfusion von FFP länger als 4-5 Tage nach Transplantation.

Die Diagnose einer zellulären Transplantatabstoßung erfolgte durch histologischen Nachweis.

Als chirurgische Komplikation wurden alle biliären (Gallelecks, Gallengangstenosen und Gallengangnekrosen) und vaskulären (Stenosen , Thrombosen und Blutungen) Komplikationen gewertet, die postoperativ zu einer erneuten chirurgischen Intervention führten.

## 2.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung und graphische Darstellung der erfassten Daten erfolgte anhand von Tabellen, Liniendiagrammen und Stabdiagrammen unter Verwendung von Excel 97® (Microsoft) sowie in Form von Überlebenskurven und Boxplots mit dem Statistikprogramm SPSS 9.0 (SPSS Incorporation).

Die Ergebnisse wurden größtenteils in Form von Boxplots dargestellt, da sie den direkten optischen Vergleich mehrerer relevanter Lagemaße ermöglichen und somit den Informationsgehalt erhöhen.

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurde bei der Darstellung und Auswertung in der Regel der Median verwendet, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Ausreißer und Extremwerte zu verhindern.

Die statistische Analyse der Daten wurde im Sinne einer explorativen Datenanalyse durchgeführt. Die Berechnung der p-Werte erfolgte im wesentlichen durch den gepaarten Wilcoxon-Test. Dieser statistische Test vergleicht die Größe der Differenzen innerhalb von Paaren. Um eine statistisch korrekte graphische Darstellung der zugehörigen p-Werte zu ermöglichen, wurde in den jeweiligen Diagrammen die Differenzen der Studienpaare in Form eines zusätzlichen Boxplot (weiß) dargestellt.

Zum statistischen Vergleich der Operationszeiten der einzelnen Jahre wurde auf den ungepaarten T-Test zurückgegriffen, da ein paarweißer Vergleich in diesem Falle nicht möglich war. Der Vergleich der Ascitesproduktion erfolgte durch den Mann-Whitney-U-Test und dem exakten Test nach Fischer, da Patienten, die im postoperativen Verlauf relaparotomiert werden mussten, von der Analyse ausgeschlossen wurden. Ein paarweißer Vergleich konnte daher ebenfalls nicht durchgeführt werden.

Die Schätzung der Überlebensraten aus den beobachteten Überlebenszeiten erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode unter Anwendung des Logrank-Tests.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Spender-Charakteristika und kalte Ischämiezeit

		Lebertransplantation	
		mit veno-venösem Bypass (n=30)	„Piggyback“-Technik (n=30)
<b>Alter (range)</b>		38,1 (17-69)	36,7 (12-65)
<b>Geschlecht: m / w</b>		20 / 10	18 / 12
<b>Todesursachen</b>	<b>SHT</b>	16	13
	<b>SAB</b>	5	7
	<b>ICB</b>	6	3
	<b>Kopfschuß</b>	2	5
	<b>Hirnfarkt</b>	0	2
	<b>Asphyxie</b>	1	0

**Abb.15:** Übersicht der Spender-Charakteristika des Patientenkollektivs (n=60).

Die nachträgliche Auswertung der Organspender des Studienkollektivs (n=60) ergab keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 15).

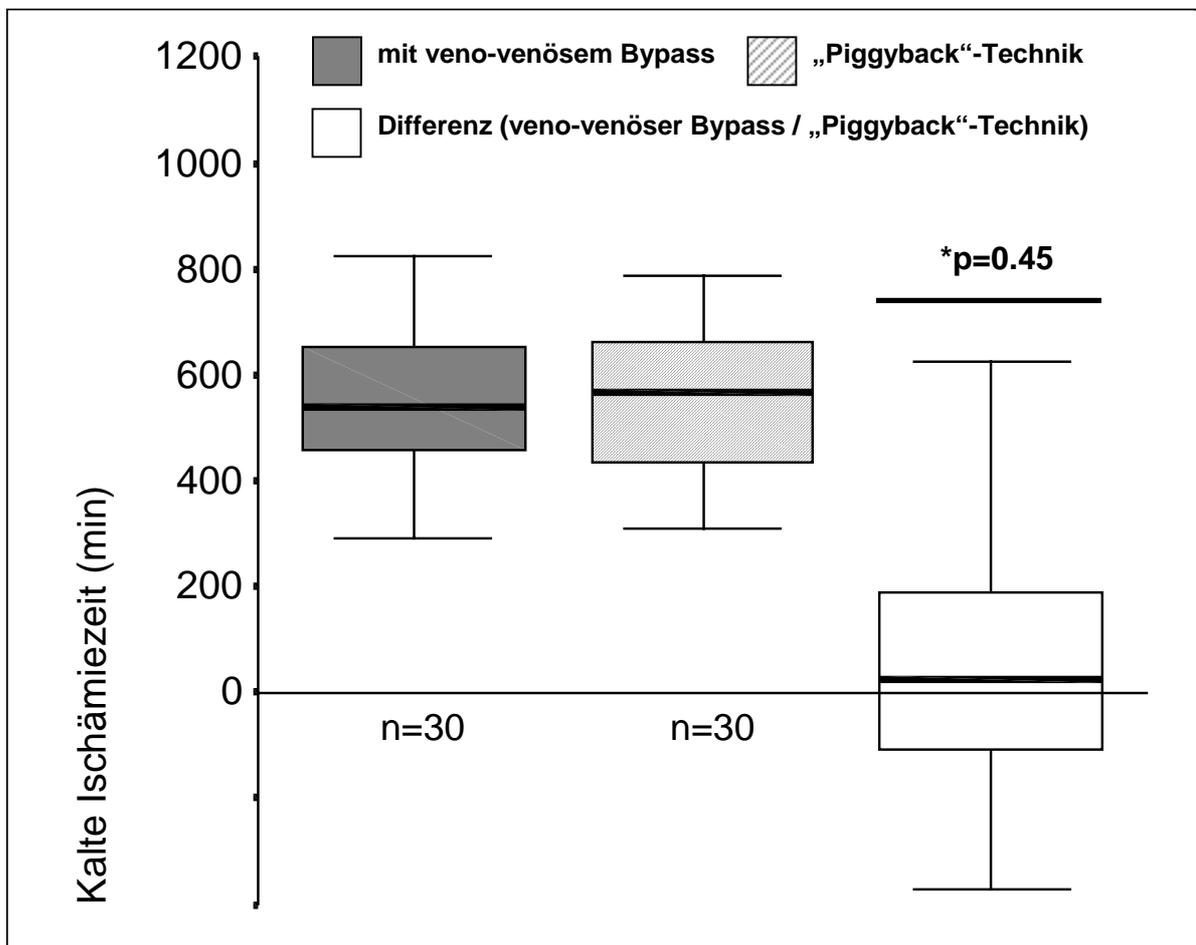
In der Bypass-Gruppe erhielten 18 (60%) Patienten ein gleichgeschlechtliches Spenderorgan und jeweils 6 (20%) weibliche und männliche Patienten ein Spenderorgan des anderen Geschlechts.

In der „Piggyback“-Gruppe erhielten ebenfalls 18 (60%) Patienten das Organ eines gleichgeschlechtlichen Spenders. 5 (16,7%) weibliche Patienten erhielten das Organ

eines männlichen und 7 (23,3%) männliche Patienten das Organ eines weiblichen Spenders.

Die Blutgruppe der Empfänger entsprach in beiden Gruppen in 96,6% der des Organspenders. 1 Patient der Blutgruppe AB erhielt ein Organ der Blutgruppe A und 1 Patient mit Blutgruppe B erhielt ein Organ der Blutgruppe O.

Die mediane kalte Ischämiezeit (KIZ) in beiden Gruppen unterschied sich nur geringfügig und betrug 9,8 (range: 4,8-21,8) Stunden in der Bypass-Gruppe und 9,2 (range: 5,2-13,1) Stunden in der „Piggyback“-Gruppe (Abb. 16).

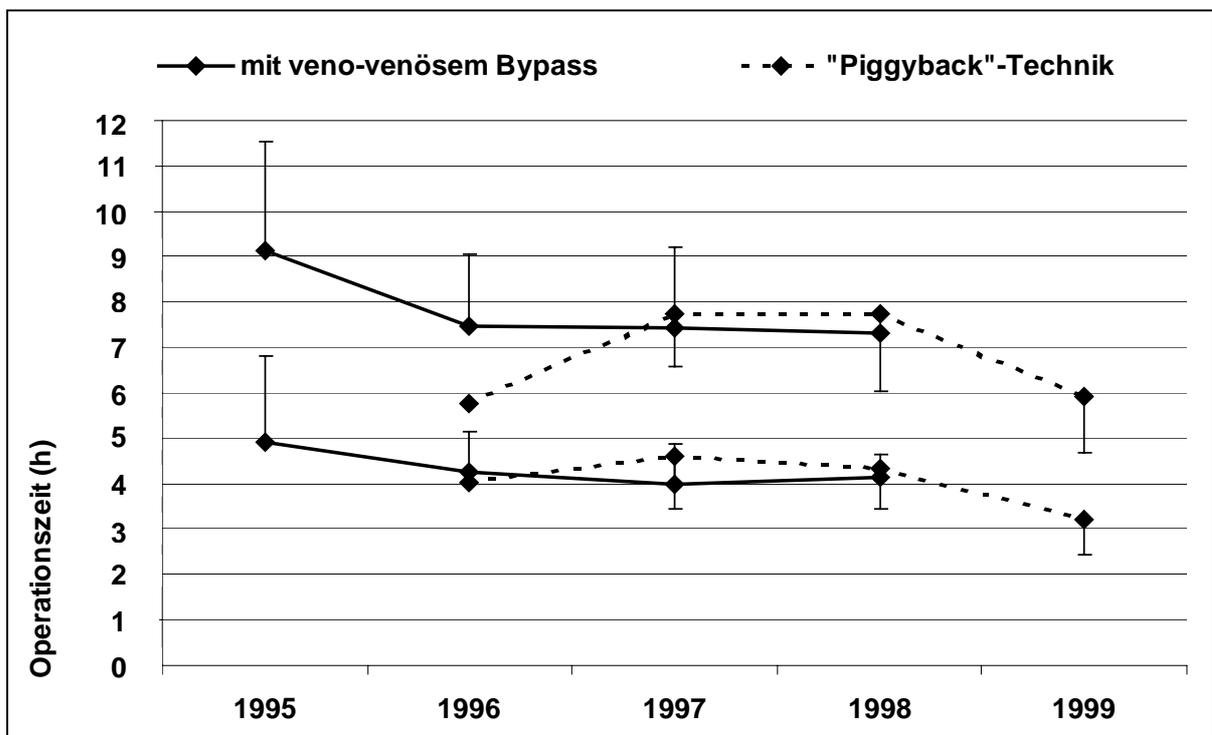


**Abb.16:** Kalte Ischämiezeit bei konventioneller und „Piggyback“-Lebertransplantation; \*gepaarter Wilcoxon-Test.

### 3.2 Operationszeiten

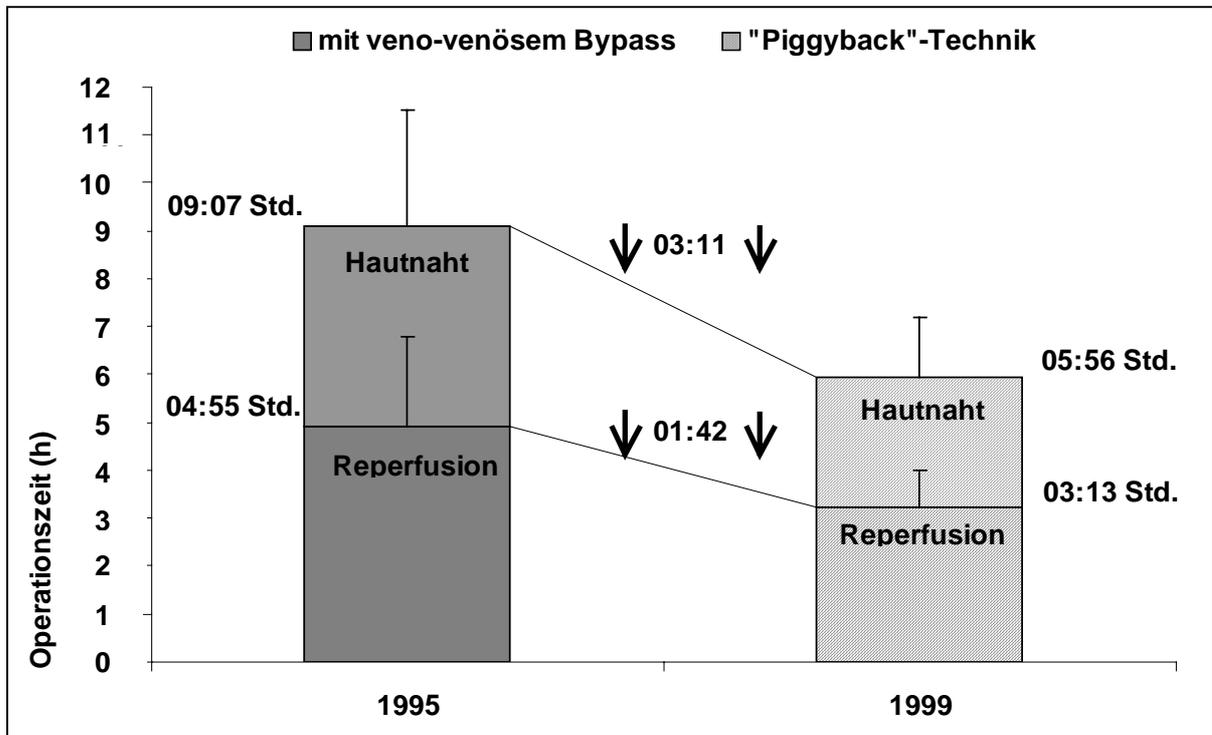
Die mittlere Operationszeit einer konventionellen Lebertransplantation mit venovenösem Bypass betrug  $7:51 \pm 1:55$  Std. und ohne Bypass, mit „Piggyback“-Technik  $7:08 \pm 1:36$  Std. Zwischen Organreperfusion und Hautnaht lagen bei konventionellen Lebertransplantationen im Schnitt  $3:33$  Std. und  $3:03$  Std. bei „Piggyback“-Lebertransplantationen.

Die Analyse der Operationszeiten in den einzelnen Jahren (1995-1999) zeigt 1995/1996 bis zum Erreichen konstanter Zeiten eine deutliche Verkürzung bei konventionellen Lebertransplantationen (Abb. 17). Betrachtet man die Operationszeiten bei „Piggyback“-Lebertransplantationen so zeigt sich, dass die Etablierung dieser Operationstechnik zunächst zu einer Verlängerung der OP-Zeiten gegenüber konventionellen Lebertransplantationen führte.



**Abb.17:** Mittlere Operationszeiten (pos. bzw. neg. SD) bis zur Reperfusion (untere Linien: A, C) bzw. Hautnaht (obere Linien: B, D).

1999 konnten die Operationszeiten bei Lebertransplantationen durch Etablierung der „Piggyback“-Technik gegenüber 1995 um mehr als 3 Stunden (ungepaarter t-Test:  $p=0.01$ ) verkürzt werden (Abb. 18).

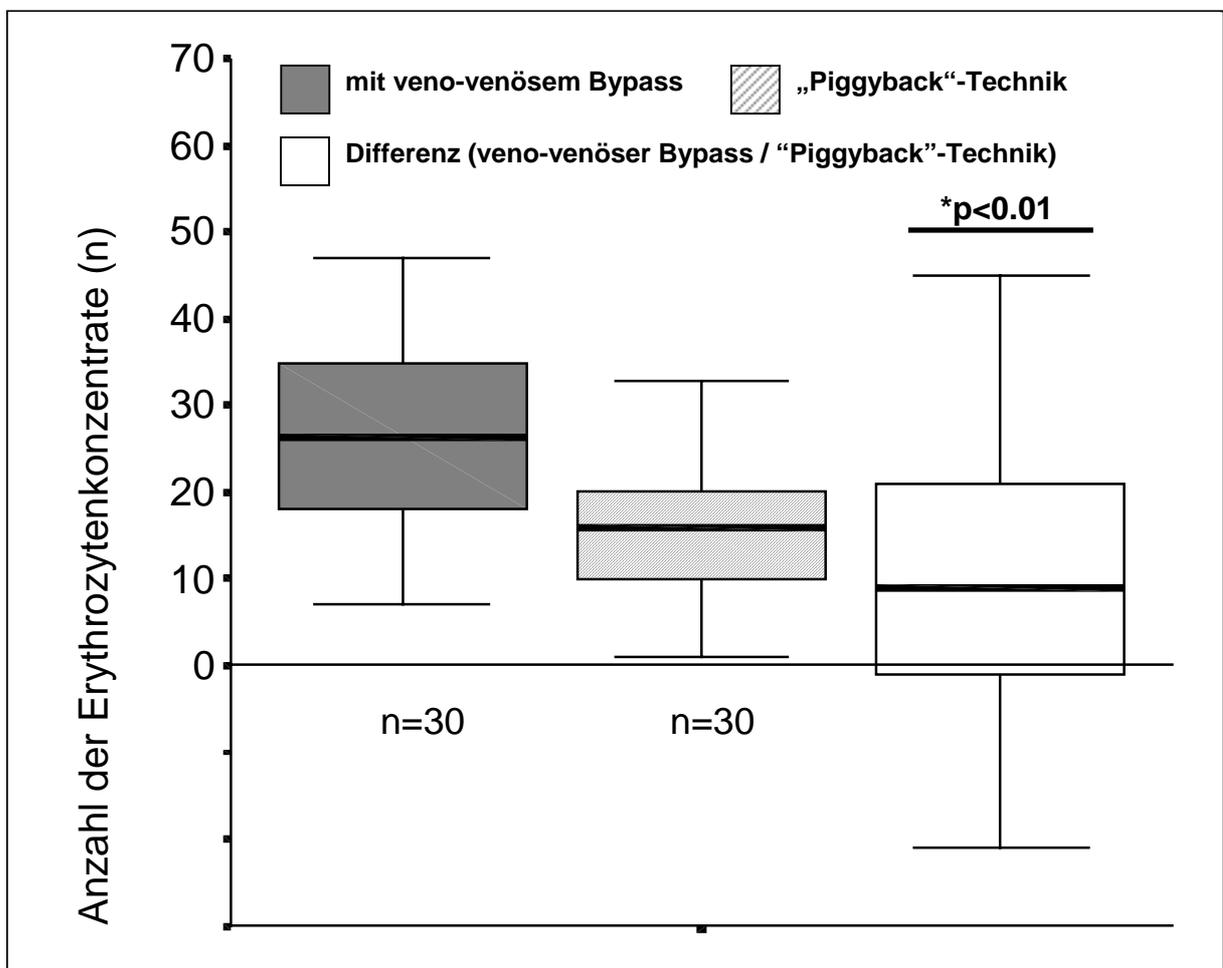


**Abb.18:** Vergleich der mittleren Operationszeiten (pos. SD) von 1995 (ausschließlich konventionelle Lebertransplantationen) und 1999 (ausschließlich „Piggyback“-LTX).

### 3.3 Transfusionsbedarf

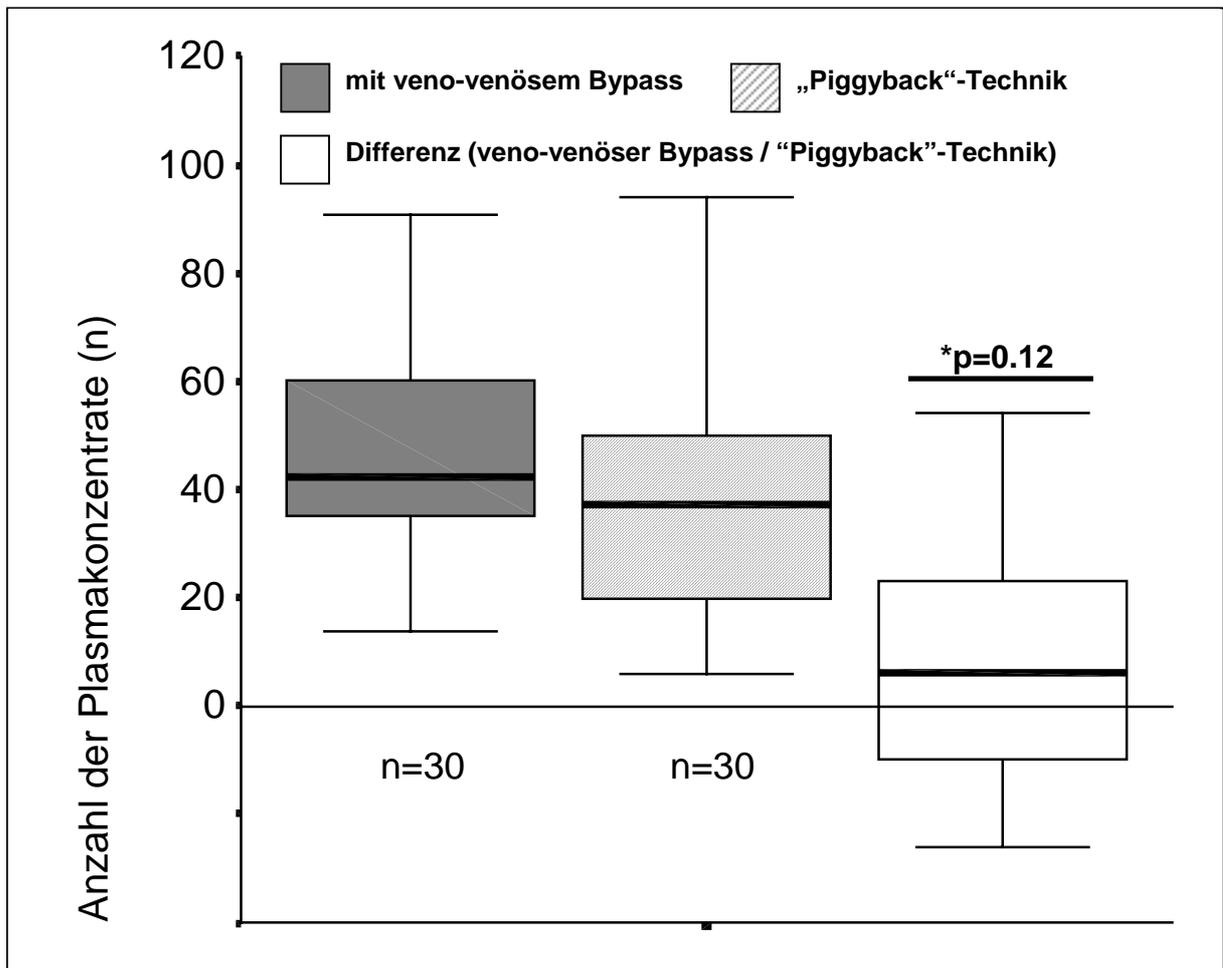
#### 3.3.1 Intraoperative Transfusionen

Die Analyse des intraoperativen Transfusionsbedarfes zeigte im Vergleich zu „Piggyback“-Lebertransplantationen einen erhöhten Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten (EK), Frischplasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten bei Lebertransplantationen mit veno-venösem Bypass. Im Median wurden bei konventionellen Lebertransplantationen 26,5 (range: 7-75) EK und bei „Piggyback“-Lebertransplantationen 16 (range: 1-47) EK transfundiert (Abb. 19).



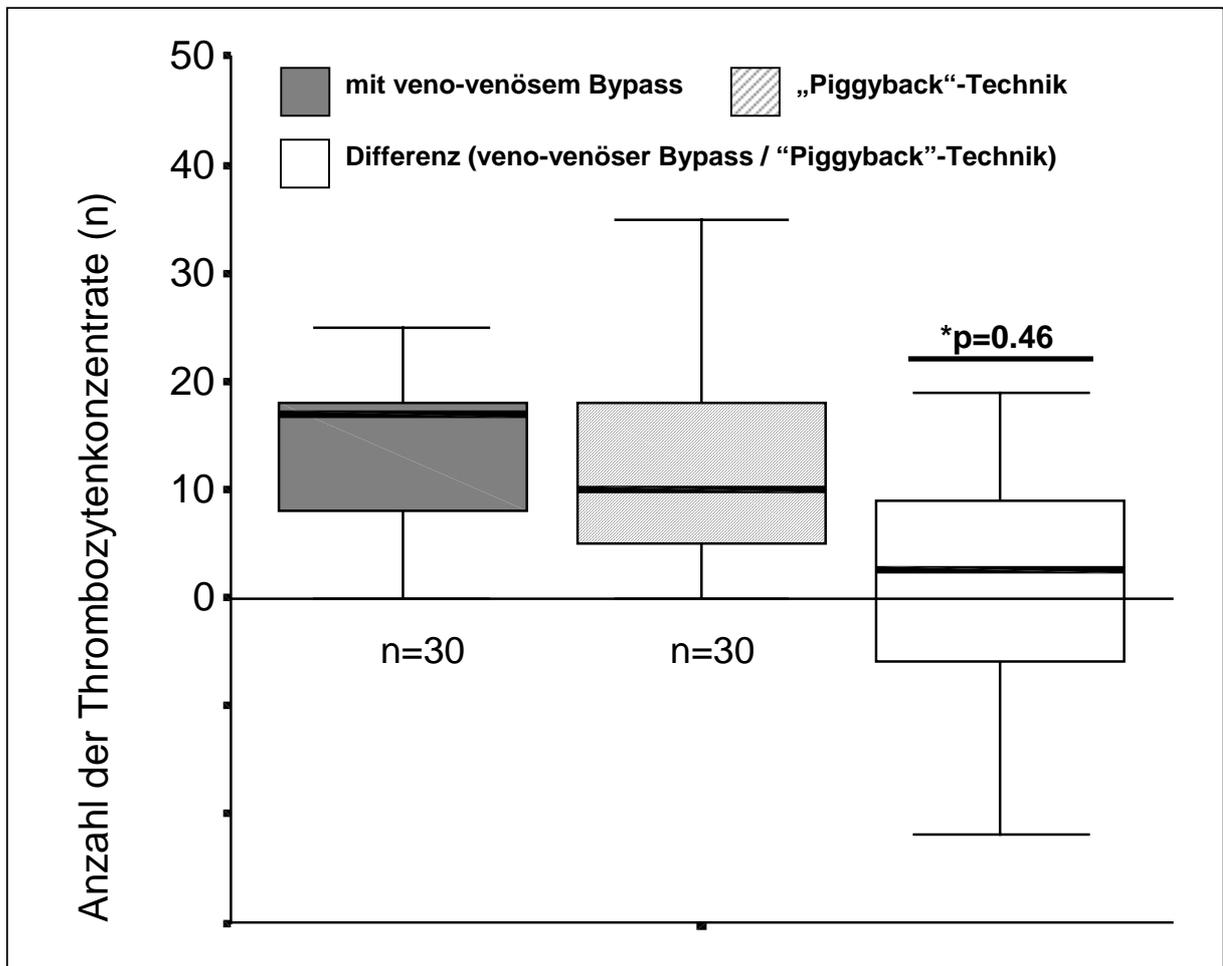
**Abb.19:** Intraoperativer EK-Transfusionsbedarf; \*gepaarter Wilcoxon-Test.

An Frischplasmakonzentraten wurden bei konventionellen Lebertransplantationen im Median 42,5 (range: 14-100) und bei „Piggyback“-Lebertransplantationen 37 (range: 6-98) FFP transfundiert. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Relevanz (Abb. 20).



**Abb.20:** Intraoperativer FFP-Transfusionsbedarf; \*gepaarter Wilcoxon-Test.

Der Vergleich des intraoperativen Bedarfes an Thrombozytenkonzentraten ergab im Median 17 (range: 0-25) TK bei konventionellen und 10 (range: 0-39) TK bei „Piggyback“-Lebertransplantationen (Abb. 21).



**Abb.21: Intraoperativer TK-Transfusionsbedarf; \*gepaarter Wilcoxon-Test.**

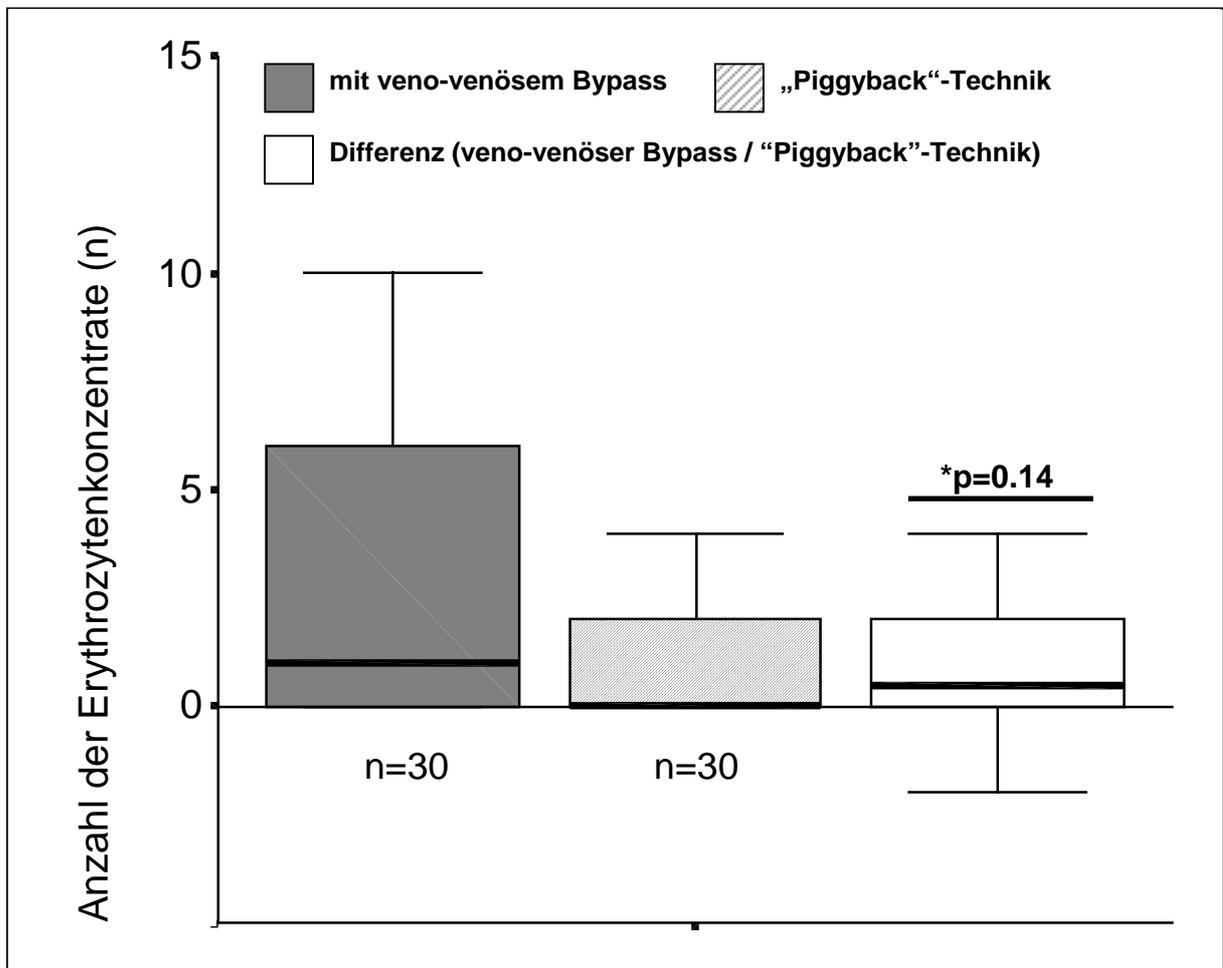
In der multifaktoriellen Varianzanalyse zeigte sich des weiteren, dass nicht nur die Verwendung eines veno-venösen Bypass ( $p < 0.01$ ), sondern auch eine kalte Ischämiezeit (KIZ) von mehr als 10 Stunden den intraoperativen Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten relevant ( $p = 0.03$ ) erhöht.

Weitere unabhängige Einflussgrößen, wie Alter, Geschlecht oder abdominelle Voroperationen fanden sich auch in Bezug auf die intraoperative Transfusion von FFP's und TK's nicht.

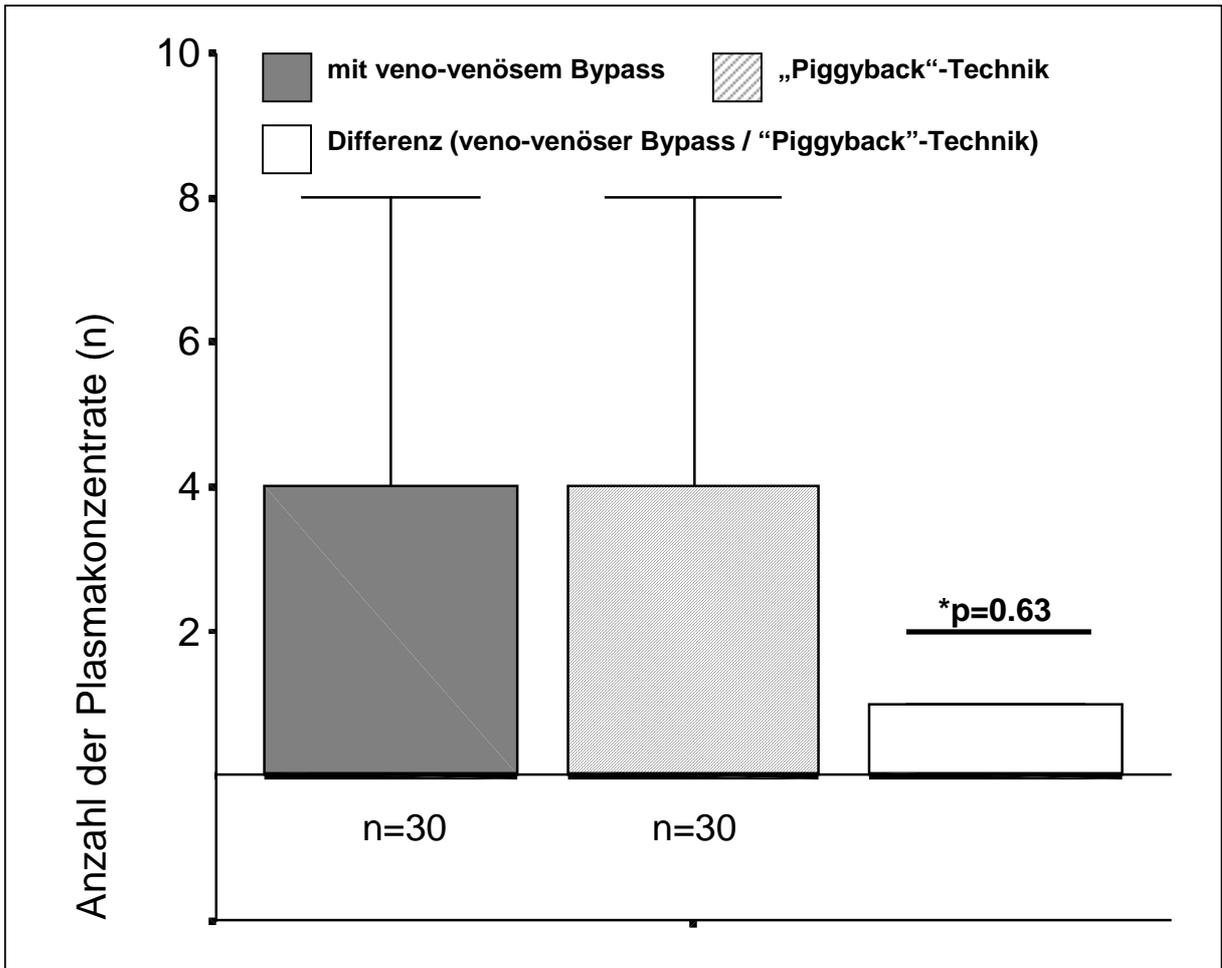
### 3.3.2 Postoperative Transfusionen (1.-5. p.o.-Tag)

Der postoperative Transfusionsbedarf ergab sich aus der Gesamtzahl an Transfusionen des 1.-5. postoperativen Tages.

Nach „Piggyback“-Lebertransplantationen wurden im Median keine EK (range: 0-12) bzw. ein FFP (range: 0-10) transfundiert. Im Vergleich zu konventionellen Lebertransplantationen ergab sich in Bezug auf die Transfusion von EK und FFP kein wesentlicher Unterschied (Abb. 22 und 23).

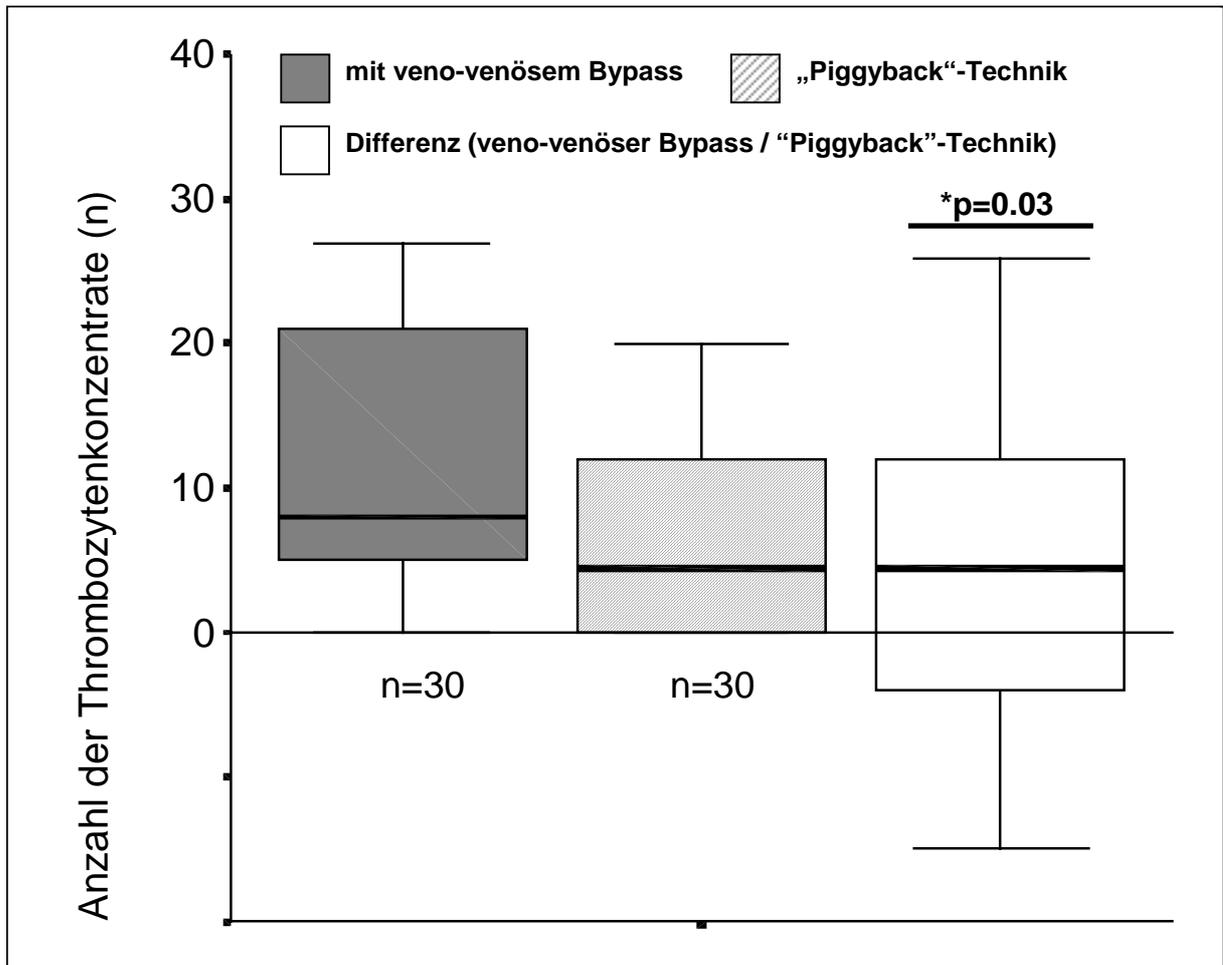


**Abb.22:** Postoperativer EK-Transfusionsbedarf (1.-5. p.o.-Tag); \*gepaarter Wilcoxon-Test.



**Abb.23:** Postoperativer FFP-Transfusionsbedarf (1.-5. p.o.-Tag); \*gepaarter Wilcoxon-Test.

Der postoperative Transfusionsbedarf an Thrombozytenkonzentraten war jedoch nach Lebertransplantationen mit veno-venösem Bypass gegenüber „Piggyback“-Lebertransplantationen statistisch relevant erhöht (gepaarter Wilcoxon-Test:  $p=0.03$ ). So wurden nach konventionellen Lebertransplantationen im Median 8 TK (range: 0-27) und nach „Piggyback“-Lebertransplantationen 4,5 TK (range: 0-20) transfundiert (Abb. 24).



**Abb.24:** Postoperativer TK-Transfusionsbedarf (1.-5. p.o.-Tag); \*gepaarter Wilcoxon-Test.

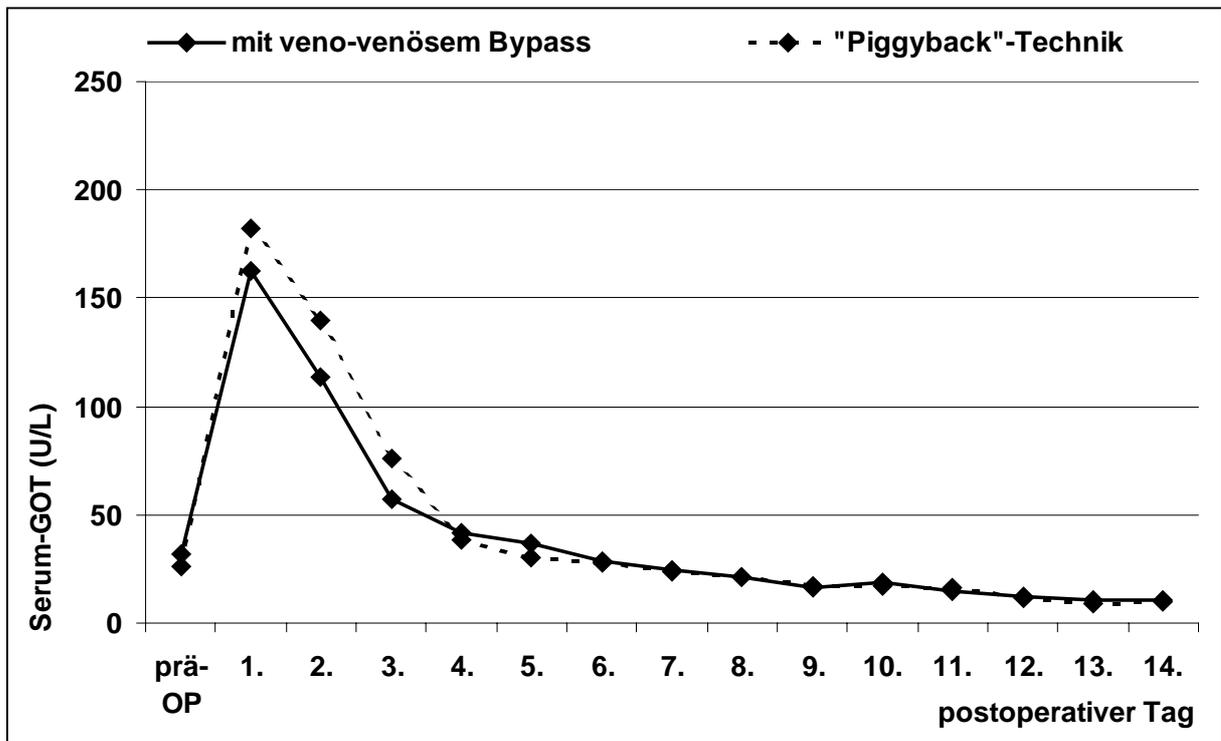
Weiterhin zeigte die multifaktorielle Varianzanalyse, dass eine kalte Ischämiezeit >10 Stunden ( $p<0.01$ ) sowie eine präoperative Thrombozytenzahl von  $<60000/\mu\text{l}$  ( $p=0.02$ ) den postoperativen Bedarf an Thrombozytenkonzentraten, unabhängig von der Verwendung eines Bypass-Systems erhöhen.

Weitere unabhängige Einflussgrößen (Alter, Geschlecht oder abdominelle Voroperationen) auf den postoperativen Transfusionsbedarf (EK, FFP, TK) fanden sich nicht.

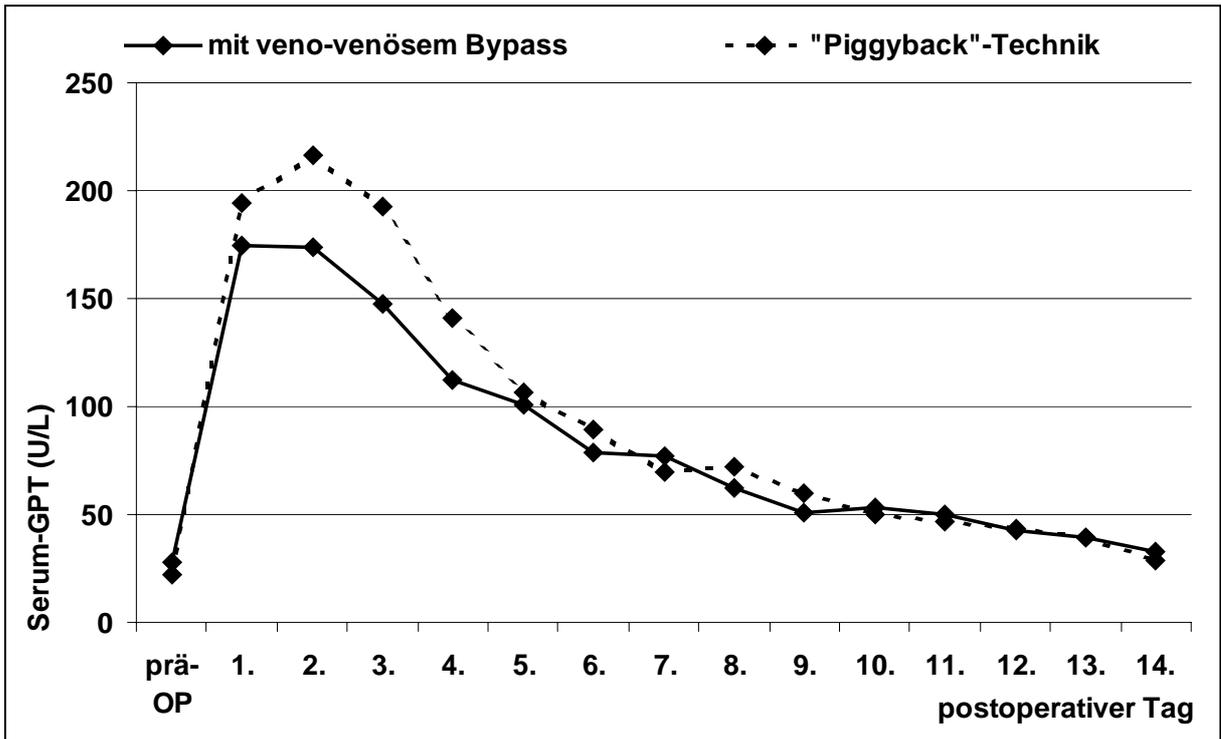
### 3.4 Laborparameter

#### 3.4.1 Leberenzyme (GOT, GPT, GLDH)

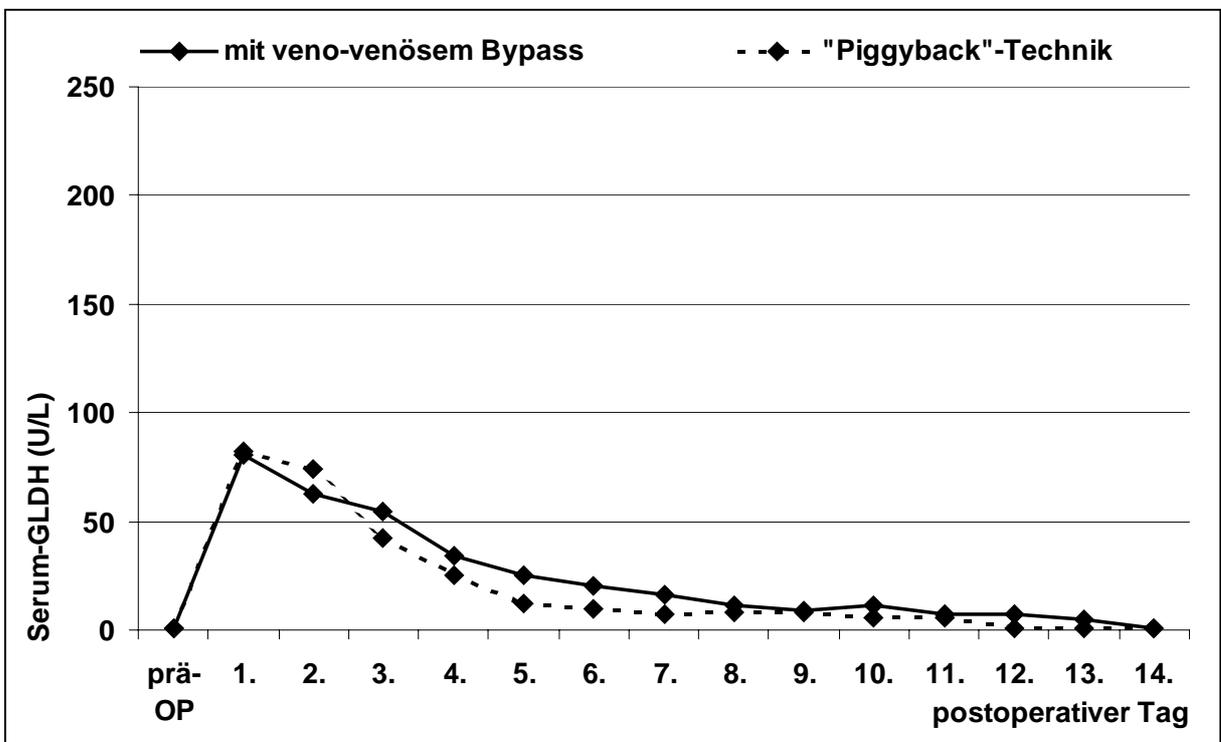
Die Analyse der Leberenzyme GOT, GPT und GLDH zeigt keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 25, 26, 27). Die Spitzenwerte finden sich am 1. bzw. 2. postoperativen Tag und liegen nach konventioneller bzw. „Piggyback“-Lebertransplantation für GOT bei 163 U/L bzw. 182 U/L, für GPT bei 175 U/L bzw. 216 U/L und für GLDH bei 81 U/L bzw. 82 U/L. Normalwerte wurden innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage erreicht.



**Abb.25:** Serum-GOT (Median), prä-op bis 14. p.o.-Tag



**Abb.26:** Serum-GPT (Median), prä-op bis 14. p.o.-Tag



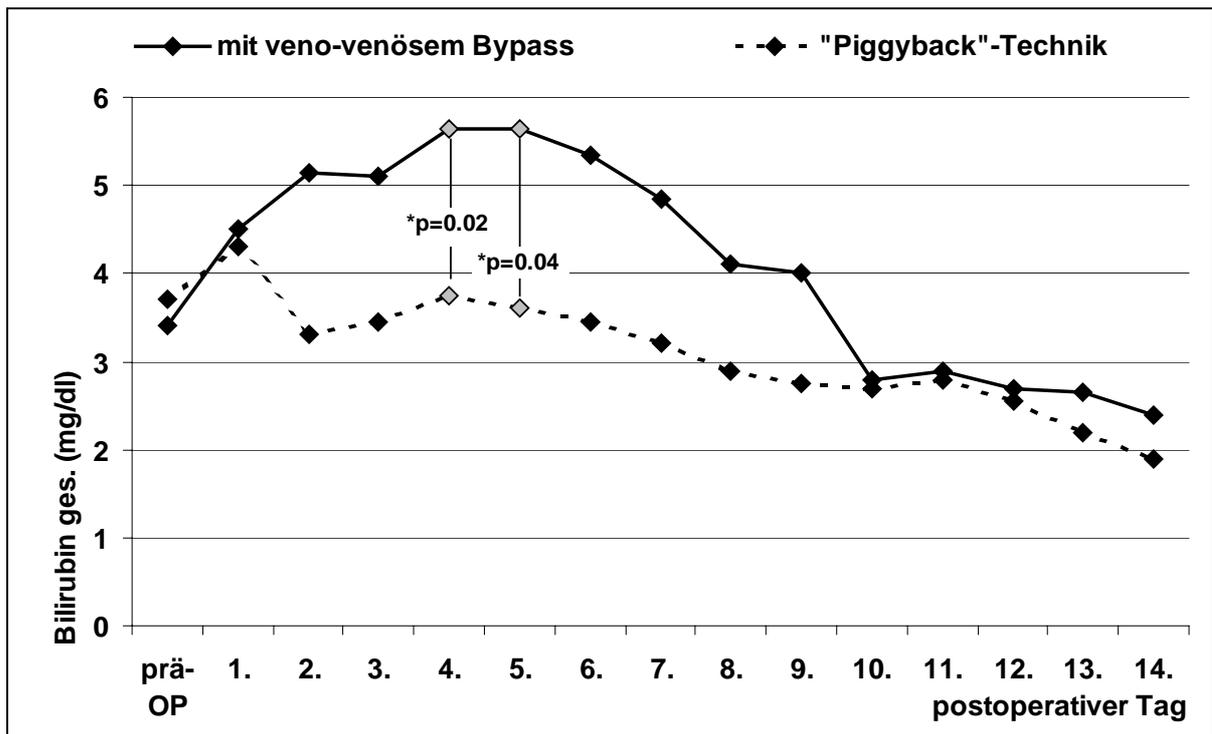
**Abb.27:** Serum-GLDH (Median), prä-op bis 14. p.o.-Tag

### 3.4.2 Serum-Bilirubin gesamt

Die Betrachtung des Serum-Bilirubin ges. ergab im postoperativen Verlauf deutlich höhere Werte nach konventionellen Lebertransplantationen mit signifikantem Unterschied am 4. und 5. postoperativen Tag (gepaarter Wilcoxon-Test:  $p=0.02$  bzw.  $p=0.04$ ). So zeigt sich gegenüber den präoperativen Ausgangswerten zunächst ein kontinuierlicher Anstieg mit Maximalwerten am 4. und 5. postoperativen Tag (Abb.28).

Bei Patienten nach „Piggyback“-Lebertransplantation wurden maximale Serum-Bilirubinwerte bereits am 1. postoperativen Tag erreicht, gefolgt von einem nahezu kontinuierlichen Abfall der Werte bis zum 14. postoperativen Tag.

Normalwerte ( $<1,0\text{mg/dl}$ ) wurden in beiden Gruppen innerhalb der ersten 14 postoperativen Tagen nicht erreicht.

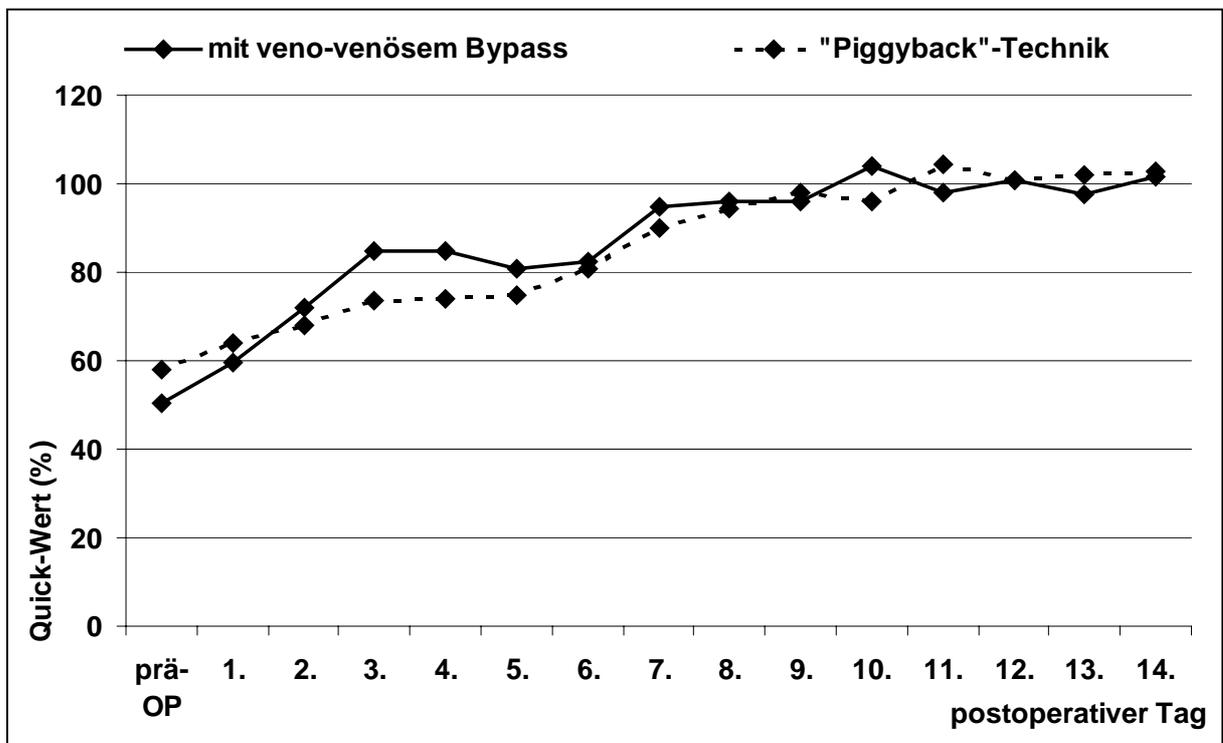


**Abb.28:** Serum-Bilirubin ges. (Median); \*gepaarter Wilcoxon-Test.

### 3.4.3 Quick-Wert

Die Darstellung des Quick-Wertes als Parameter zur Beurteilung der postoperativen Synthese- bzw. Transplantatfunktion zeigt keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen (Abb. 29).

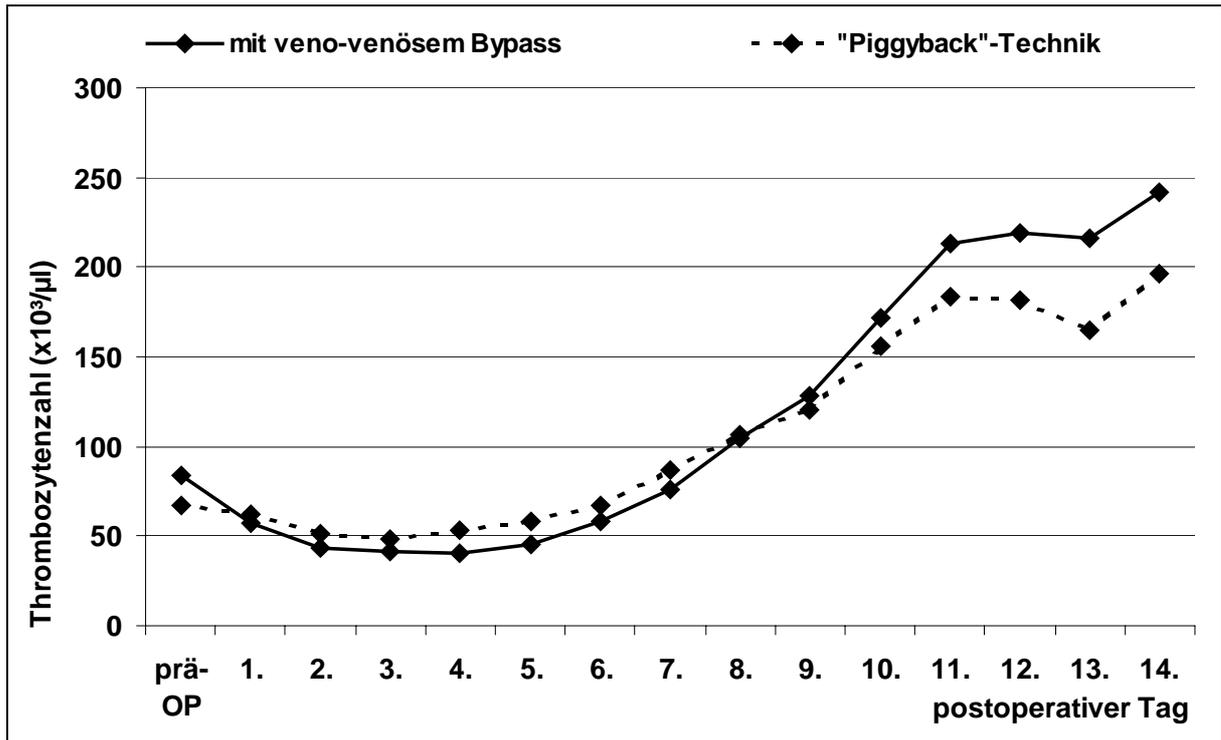
Sowohl nach konventioneller als auch nach „Piggyback“-Lebertransplantation zeigt sich eine gleichmäßige Funktionsaufnahme der Lebertransplantate mit einer Normalisierung des Quick-Wertes (>70%) innerhalb der ersten postoperativen Woche.



**Abb.29:** Postoperative Synthesefunktion gemessen am Quick-Wert (Median).

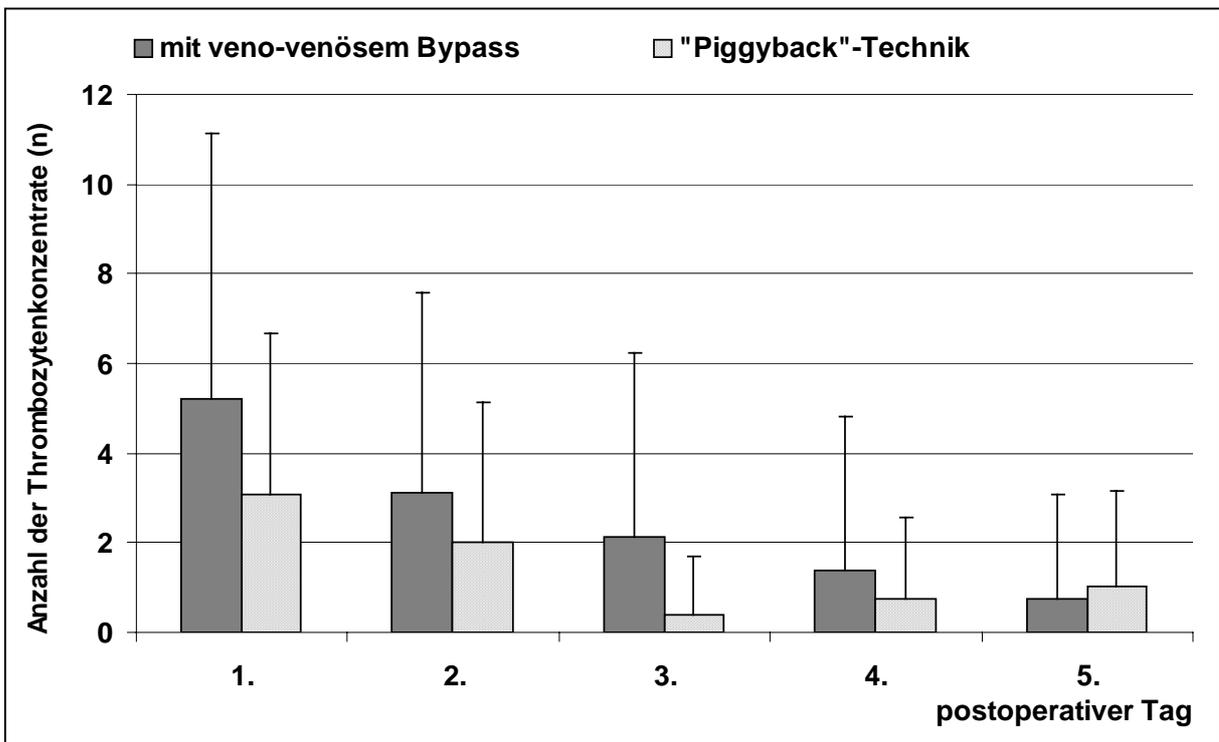
### 3.4.4 Thrombozyten

Die graphische Darstellung der Thrombozytenzahl zeigt postoperativ in beiden Gruppen zunächst eine Verringerung der Thrombozytenzahl bis zum 3. postoperativen Tag (Abb. 30).



**Abb.30:** Thrombozytenzahl (Median)

Im Vergleich zu den transfundierten Thrombozytenkonzentraten fällt auf, dass nach konventioneller Lebertransplantation mit veno-venösem Bypass zum Erreichen ähnlicher Thrombozytenzahlen deutlich mehr TK's im postoperativen Verlauf transfundiert werden mussten. Im Schnitt wurden täglich 1-3 TK's mehr pro Patient transfundiert als bei Patienten nach „Piggyback“-Lebertransplantation. Insgesamt erhielten Patienten nach konventioneller Lebertransplantation postoperativ 44% mehr Thrombozytenkonzentrate (Abb. 31; siehe auch 3.3.2).

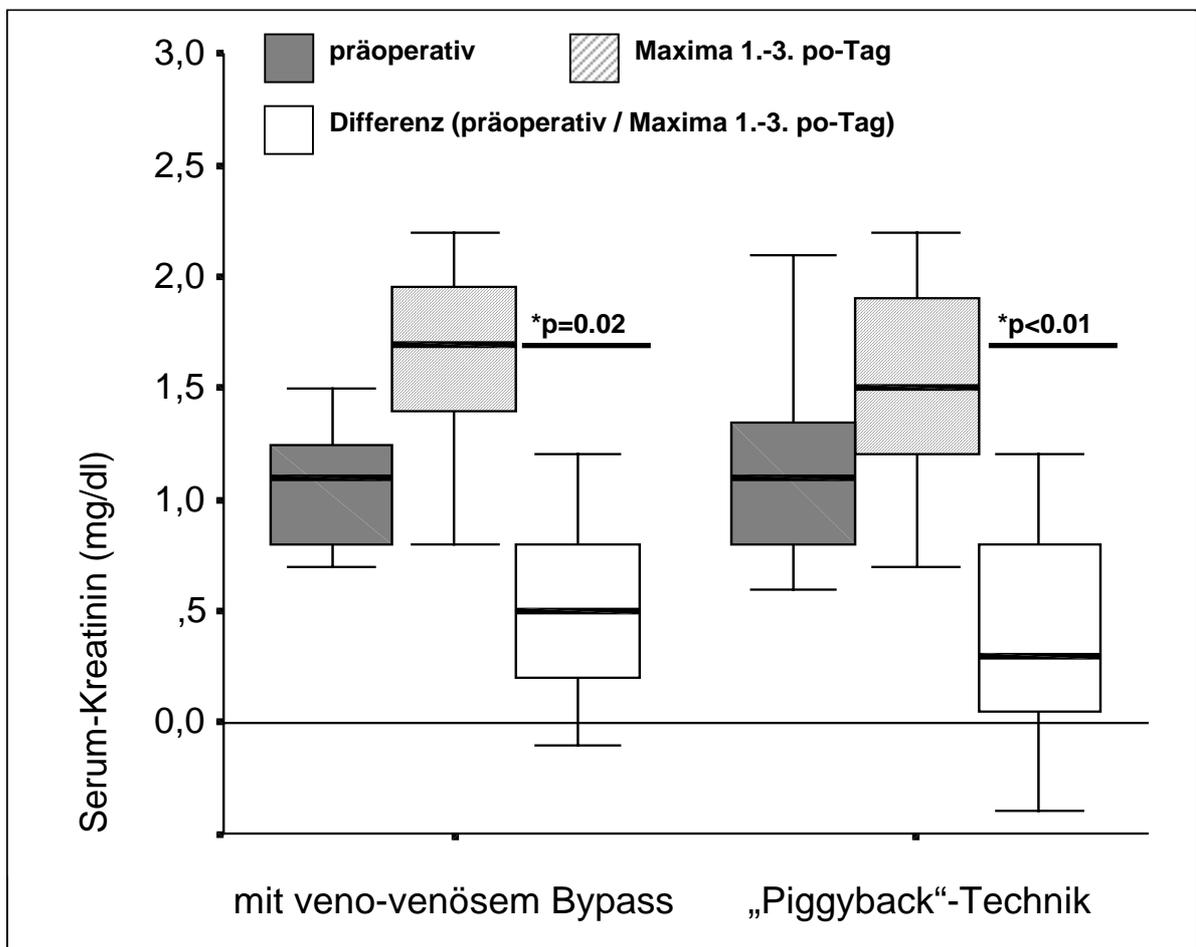


**Abb.31:** Mittlerer postoperativer TK-Transfusionsbedarf pro Tag, pos. SD.

### 3.5 Postoperative Nierenfunktion

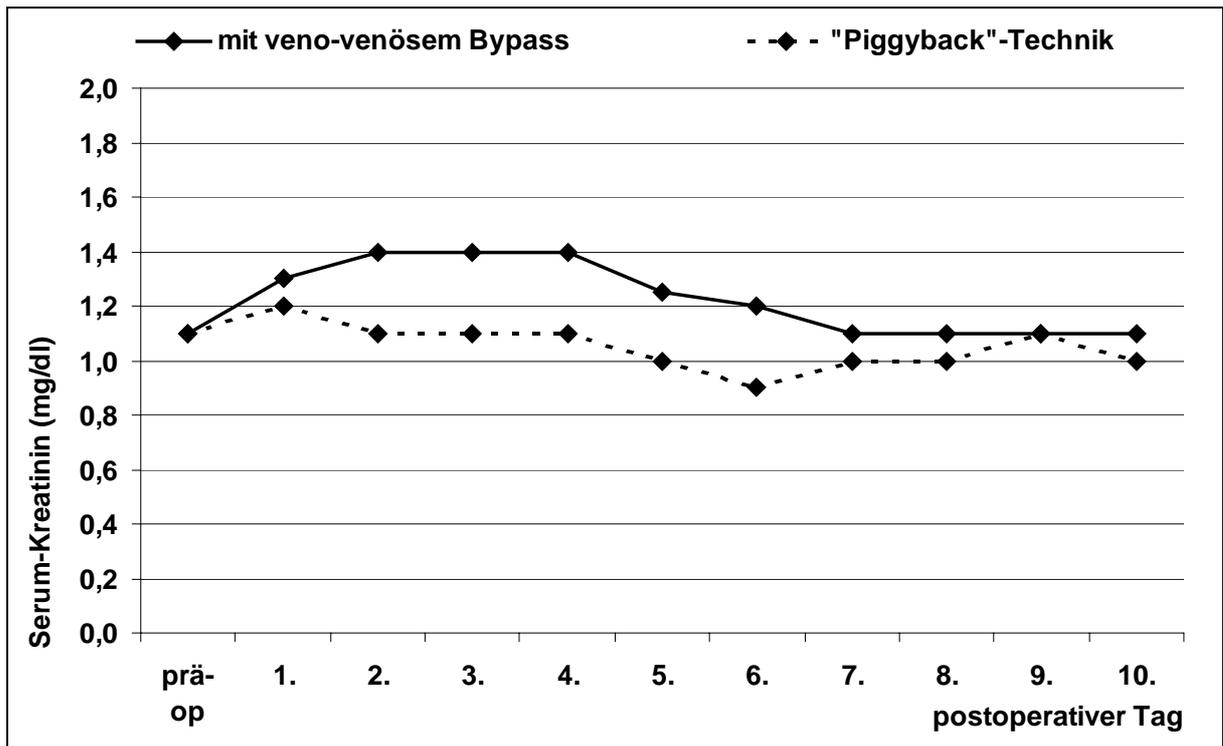
Die Untersuchung des Serum-Kreatinin zeigt postoperativ in beiden Patientengruppen im Vergleich zum präoperativen Kreatinin-Wert eine deutliche (gepaarter Wilcoxon-Test:  $p < 0.01$  bzw.  $p = 0.02$ ) Verschlechterung der Nierenfunktion (Abb. 32).

Der Vergleich der maximalen Kreatinin-Werte des 1.-3. postoperativen Tag, mit den präoperativen Werten ergab einen durchschnittlichen Anstieg um 0,5mg/dl nach konventioneller und 0,3mg/dl nach „Piggyback“-Lebertransplantation.



**Abb.32:** Serum-Kreatinin nach Lebertransplantation. Vergleich der Maximalwerte des 1.-3. p.o. Tages mit dem prä-op Status; \*gepaarter Wilcoxon-Test.

Bei Betrachtung der Kreatinin-Werte im postoperativen Verlauf findet man vom 1.-7. postoperativen Tag im Median etwas schlechtere Werte nach konventioneller Lebertransplantation als bei Lebertransplantationen mit „Piggyback“-Technik (Abb. 33). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen erreicht keine statistische Signifikanz (gepaarter Wilcoxon-Test:  $p=0.87$ ).



**Abb.33: Serum-Kreatinin (Median) nach Lebertransplantation.**

### 3.6 Postoperative Komplikationen

Die deskriptive Analyse der postoperativen Komplikationen, die innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation eine chirurgische Reintervention erforderten, ergab keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Nach konventioneller Lebertransplantation mit veno-venösem Bypass wurden 13 (43,3%) und 9 (30%) nach „Piggyback“-Lebertransplantation relaparotomiert. Bei den 13 Patienten der Bypass-Gruppe mussten insgesamt 22 und bei den 9 Patienten der „Piggyback“-Gruppe 11 Relaparotomien durchgeführt werden (Abb. 34). 4 Patienten der Bypass-Gruppe und 2 Patienten der „Piggyback“-Gruppe mussten aufgrund verschiedener Indikationen mehrfach relaparotomiert werden.

	Lebertransplantation	
	mit veno-venösem Bypass (n=30)	„Piggyback“-Technik (n=30)
<b>Relaparotomierte Patienten</b>	13	9
<b>Anzahl der Relaparotomien</b>	22	11
<b>1 x operiert</b>	9	7
<b>2 x operiert</b>	1	2
<b>3 x operiert</b>	2	0
<b>4 x operiert</b>	0	0
<b>5 x operiert</b>	1	0

**Abb.34:** Anzahl postoperativer Relaparotomien innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX.

Die Hauptindikation zur Relaparotomie ergab sich in beiden Gruppen (Bypass vs „Piggyback“) aufgrund von intraabdominellen Nachblutungen (Hämatoperitoneum, 50% vs 36,4%), gefolgt von Gallengangskomplikationen (22,7% vs 27,3%) (Abb. 35).

	<b>Relaparotomierte Patienten nach Lebertransplantation</b>	
	<b>mit veno-venösem Bypass (n=13)</b>	<b>„Piggyback“-Technik (n=9)</b>
<b>Anzahl der Relaparotomien</b>	22	11
<b>Darmperforation</b>	2	0
<b>Galleleck</b>	1	1
<b>Gallengangsnekrose</b>	4	0
<b>Gallengangstenose</b>	0	2
<b>Hämatoperitoneum</b>	11	4
<b>Leberabszeß</b>	0	1
<b>Lebernekrose</b>	1	0
<b>Pankreatitis</b>	1	0
<b>Patch-Entfernung</b>	1	0
<b>Peritonitis</b>	1	1
<b>Serom</b>	0	1
<b>Unklare Sepsis</b>	0	1

**Abb.35: Indikationen zur Relaparotomie nach LTX.**

Die Auswertung medizinischer Komplikationen nach Lebertransplantation mit veno-venösem Bypass bzw. nach „Piggyback“-Lebertransplantation ergab ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 36)

	Lebertransplantation	
	mit veno-venösem Bypass (n=30)	„Piggyback“-Technik (n=30)
<b>PNF</b>	0	0
<b>PPF</b>	2	0
<b>Akute Abstoßung</b>	10	9
<b>Akute Cholangitis</b>	2	2
<b>Pleuraerguß</b>	12	13
<b>CMV-Infektion</b>	11	13
<b>Sepsis</b>	3	1

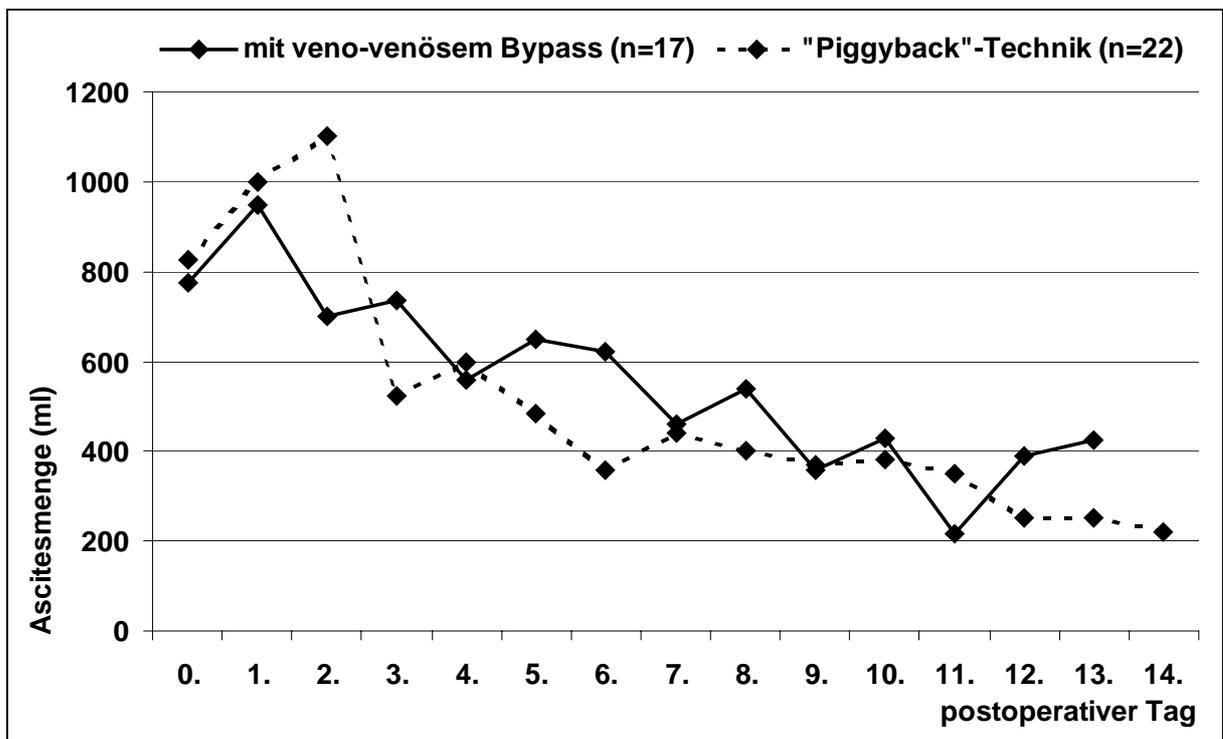
**Abb.36:** Anzahl medizinischer Komplikationen innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX; die Tabelle zeigt einen Ausschnitt der häufigsten Komplikationen und ist nicht vollständig.

Keine der aufgeführten chirurgischen oder medizinischen Komplikationen führte zur Retransplantation eines Patienten.

### 3.7 Postoperative Ascitesproduktion (1.-28. p.o.-Tag)

Die Analyse der postoperativen Ascitesproduktion erfolgte unter Ausschluss aller Patienten, die im postoperativen Verlauf (1.-28. p.o.-Tag) erneut relaparotomiert werden mussten (n=21).

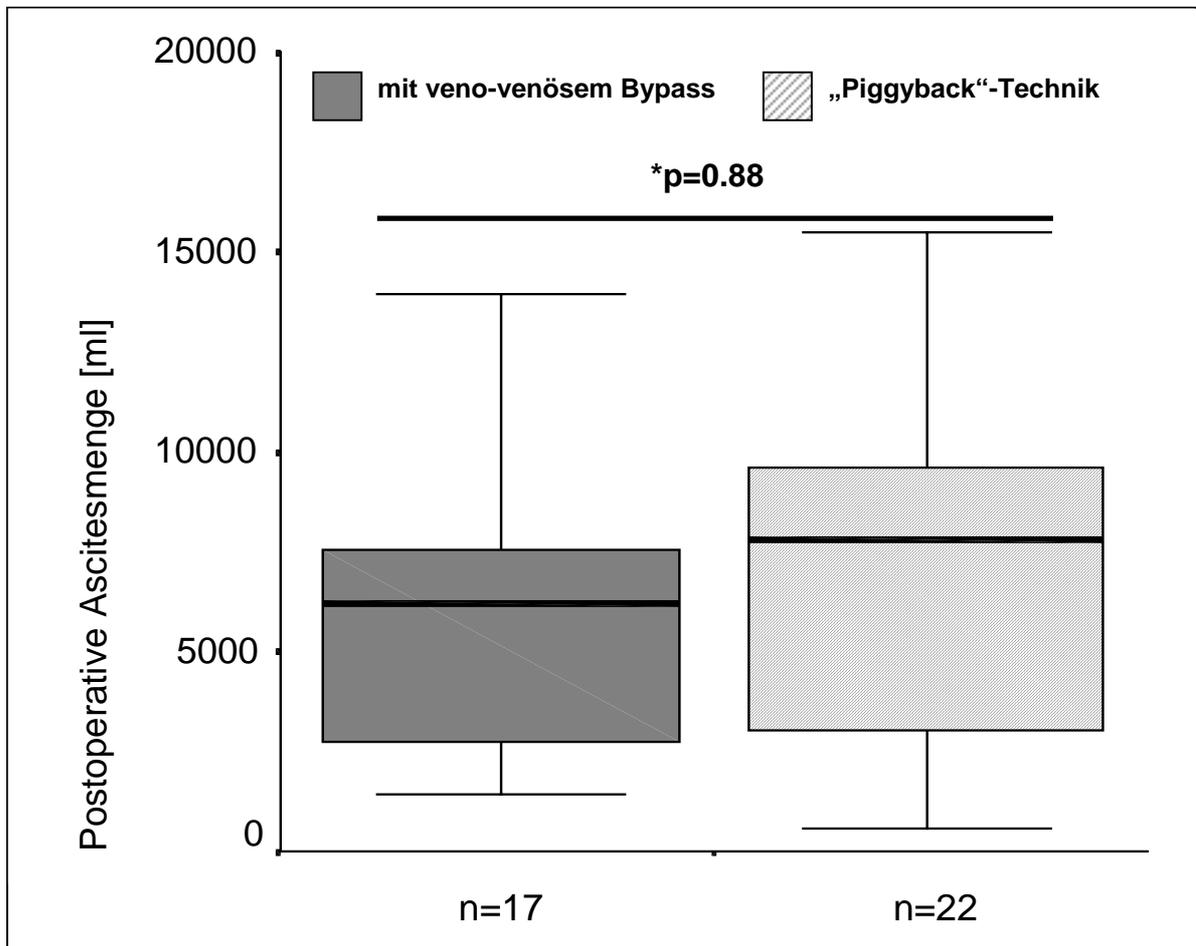
Die graphische Darstellung der postoperativen Ascitesproduktion ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Studiengruppen (Abb. 37). Nach Erreichen der Maximalwerte am 2. bzw. 3. postoperativen Tag kommt es zu einer relativ gleichmäßigen Verringerung der täglichen Ascitesproduktion. Ein statistische relevanter Unterschied fand sich nicht.



**Abb.37:** Postoperative Ascitesproduktion (Median) bei Patienten ohne Relaparotomie im Verlauf (n=39).

Der Vergleich der gesamten Ascitesmenge vom 1.–28. p.o.-Tag ergab, gegenüber Patienten nach konventioneller Lebertransplantation mit Resektion der retrohepatischen Vena cava und end-zu-end Cavo-Cavostomie, eine etwas höhere

Ascitesproduktion bei Patienten nach „Piggyback“-Lebertransplantation (6795ml vs 6200ml). Statistisch erwies sich dieser Unterschied jedoch als nicht relevant (Abb. 38).

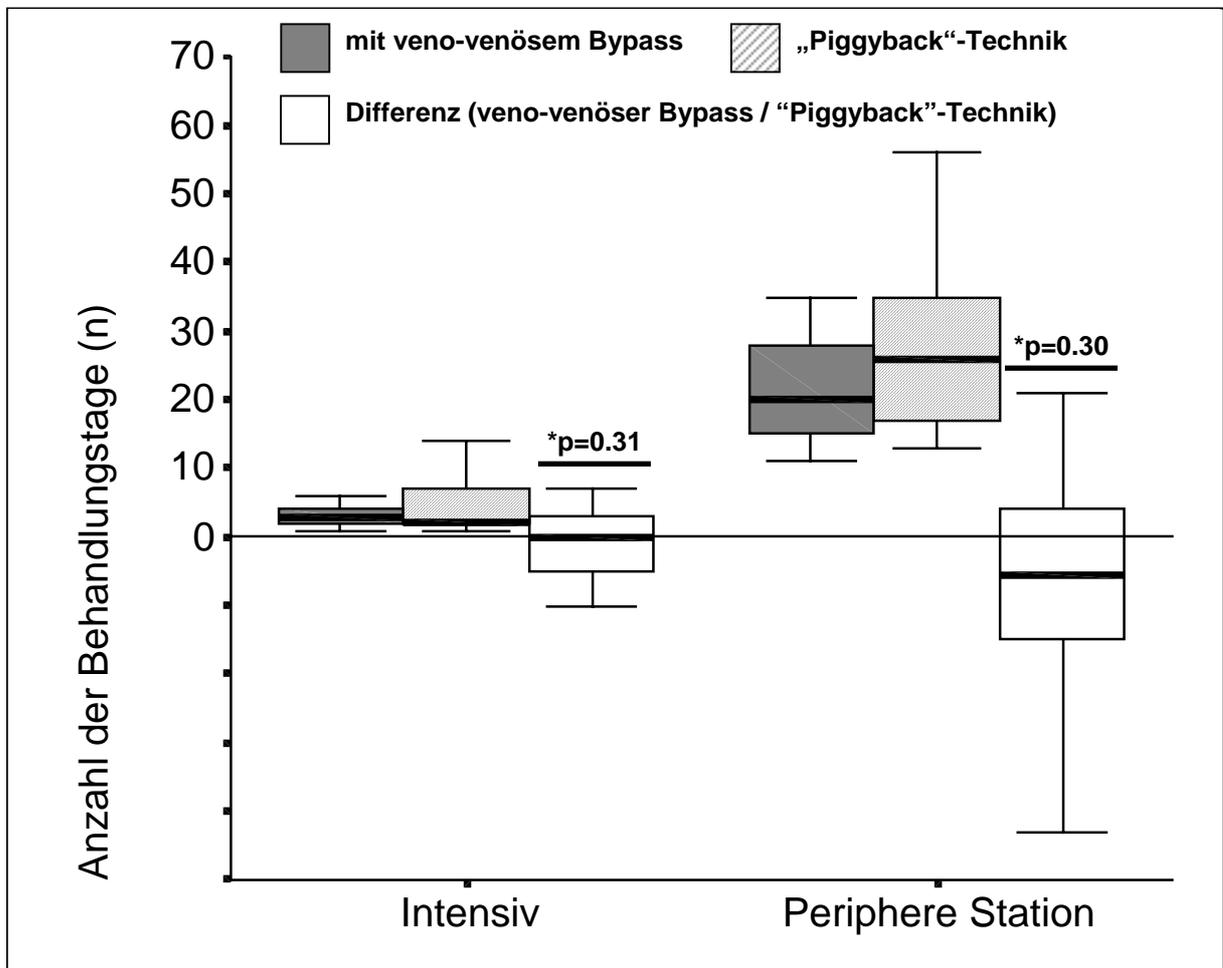


**Abb.38:** Postoperative Ascitesmenge bei Patienten ohne Relaparotomie im postoperativen Verlauf (n=39), 1.-28. p.o.-Tag; \*Mann-Whitney-U-Test.

Bei 27,3% der Patienten nach „Piggyback“-Lebertransplantation fand sich eine Ascitesproduktion von mehr als 500ml/d über 10 Tage, nach konventioneller Lebertransplantation nur bei 17,6%. Die statistische Analyse ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied (Exakter Test nach Fischer: p=0.7).

### 3.8 Liegezeiten (Intensiv, periphere Station)

Die Extubation der Patienten erfolgte in beiden Gruppen im Median am 1. postoperativen Tag. 30% der Patienten nach konventioneller und 40% nach „Piggyback“-Lebertransplantation wurden nach dem 1. postoperativen Tag extubiert. Die Verlegung der Patienten auf die periphere Station erfolgte nach Lebertransplantation mit veno-venösem Bypass im Median am 3. postoperativen Tag (range: 1-23). Im Vergleich zu „Piggyback“-Lebertransplantationen einen Tag später (range: 1-54) (Abb. 39).



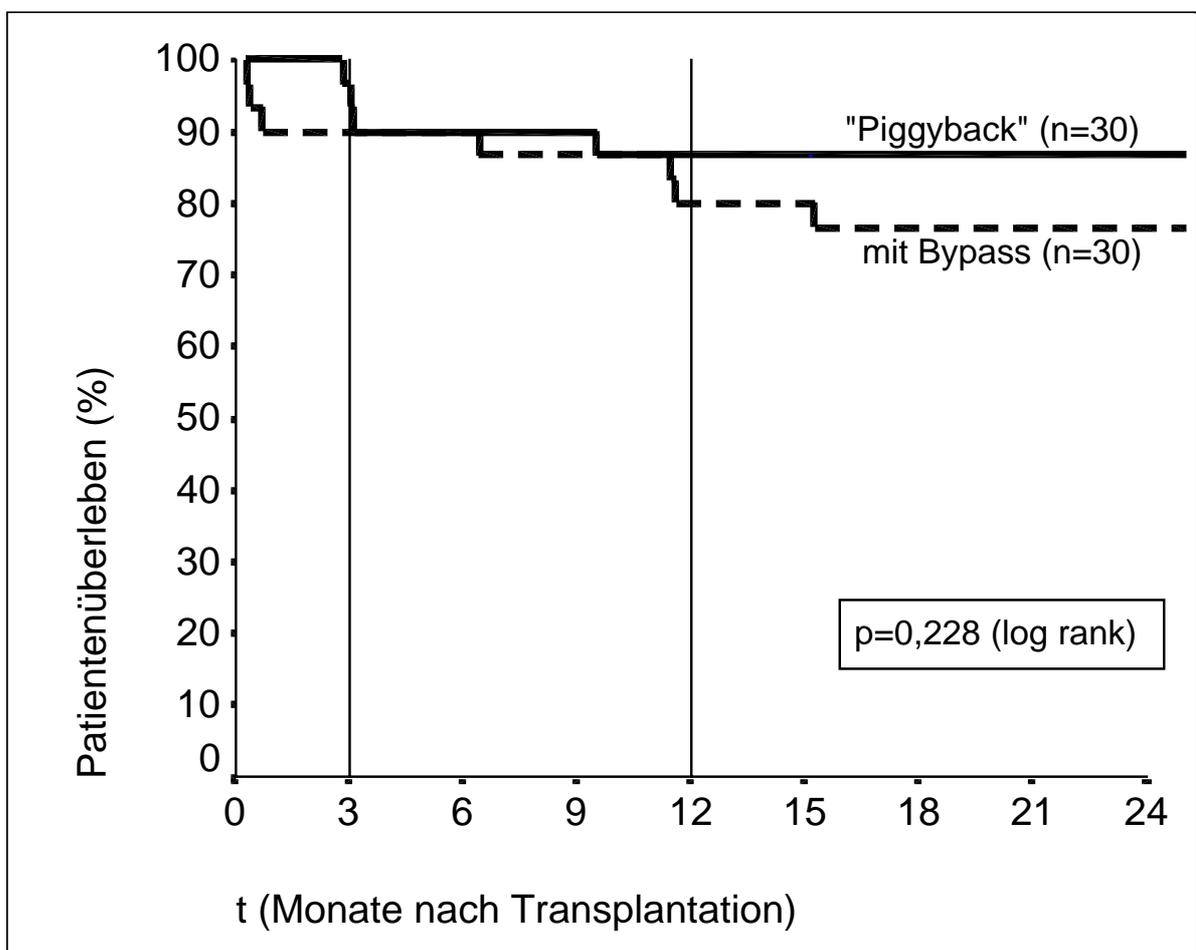
**Abb.39:** Postoperative Liegezeiten auf der Intensiv- und peripheren Station nach konventioneller oder „Piggyback“-Lebertransplantation; \*gepaarter Wilcoxon-Test.

Die Entlassung der Patienten erfolgte nach konventioneller Lebertransplantation im Median am 19. postoperativen Tag (range: 11-65) und nach „Piggyback“-Lebertransplantation am 25. Tag (range: 13-68).

Die statistische Analyse der postoperativen Liegezeiten auf der Intensiv- bzw. peripheren Station erreichte jedoch keine statistische Relevanz (gepaarter Wilcoxon-Test).

### 3.9 Patienten- und Transplantatüberleben

Die Betrachtung des Patientenüberleben ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen (Abb. 40). So lag das Patientenüberleben bei konventionellen Lebertransplantationen nach 3 Monaten bei 90% und nach 1 Jahr bei 80%. Nach „Piggyback“-Lebertransplantation ergaben sich mit einer Überlebenszeit von 93,3% nach 3 Monaten und 86,7% nach 1 Jahr ähnliche Ergebnisse, ohne statistisch relevanten Unterschied (Kaplan-Meier).



**Abb.40:** Patientenüberleben nach konventioneller und „Piggyback“-Lebertransplantation.

Das Transplantatüberleben entspricht in beiden Gruppen dem Patientenüberleben, da kein Patient des Studienkollektivs (n=60) retransplantiert werden musste.

## 4. DISKUSSION

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden bis 1997 Vollorgan-Lebertransplantationen bei erwachsenen Empfängern entsprechend der klassischen Transplantationstechnik nach **T.E. Starzl**, routinemäßig mit einem veno-venösen Bypass, ohne Erhalt der retrohepatischen Vena cava durchgeführt [4]. Durch die Etablierung der „Piggyback“-Technik bei erwachsenen Empfängern konnte 2000 vollständig auf die Verwendung eines veno-venösen Bypass-Systems verzichtet werden.

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Analyse von „Piggyback“- und konventionellen Vollorgan-Lebertransplantationen bei erwachsenen Empfängern zur Beurteilung des Einflusses dieser Technik auf die postoperativen Ergebnisse.

Die Standardtechnik der orthotopen Lebertransplantation erfordert im Rahmen der Empfänger-Hepatektomie die Resektion der retrohepatischen Vena cava oberhalb der Nierenvenen bis zum Zwerchfell. Das vollständige Abklemmen der Vena cava sowie der Pfortader vermindert den venösen Rückfluss zum Herzen sowie das Herzminutenvolumen (~50%), es erhöht den intravasalen Druck im Bereich der infrahepatischen Vena cava und des Pfortaderkreislaufes, die Nierenperfusion und der arterielle Mitteldruck sind vermindert [12,14,52]. Diese drastischen hämodynamischen Veränderungen während der anhepatischen Phase führen bei Anwendung der Standardtechnik nicht selten zu Kreislaufinstabilitäten. Weiterhin zeigten tierexperimentelle Untersuchungen bei gesunden Hunden zeigten, dass die Abklemmung der Pfortader innerhalb von 20-30 Minuten zum Tod dieser Tiere führt [52,53].

Aus diesem Grund etablierte **T.E. Starzl** sowohl tierexperimentell als auch bei den ersten klinischen Lebertransplantationen einen porto-cavalen Shunt zwischen Vena cava und Pfortader in Kombination mit einem passiven femoro-jugularen Venenbypass ohne systemische Heparinisierung [8,54]. Diese Art von Bypass verursachte jedoch tödliche Lungenembolien bei den ersten klinischen Lebertransplantationen, so dass die Anwendung passiver Bypass-Systeme wieder verlassen wurde.

Die Einführung eines pumpenbetriebenen veno-venösen Bypass (ohne systemische Heparinisierung) in die klinische Lebertransplantation durch **B.W. Shaw et al.**, zur Rückführung des Blutes der unteren Extremität sowie des Pfortadersystems zum Herzen, verminderte deutlich die hämodynamischen Veränderungen und ermöglichte die Stabilisierung des Herz-/Kreislaufsystems während der anhepatischen Phase [14]. Die Vor- und Nachteile eines veno-venösen Bypass im Rahmen konventioneller Lebertransplantationen wurden danach vielfach beschrieben und sind in Abb. 41 gegenübergestellt [14,19,20,22,26,52,55-75].

<b>Vorteile:</b>	<b>Verweis:</b>
- verminderter Bedarf an Erythrozytenkonzentraten	[14,55]
- stabilere kardiovaskuläre Verhältnisse während der anhepatischen Phase	[19,56-61]
- verminderte Beeinträchtigung der Nierenfunktion	[14,52,62-65]
- portale und cavale Dekompression reduziert Darmödem	[14,26,57,61,66,67]
- Verringerung von Endotoxämie, sekundär durch Translokation intestinaler Bakterien	[68,69]
- Reduktion des Flüssigkeitsbedarfes und pulmonaler Ödeme	[14,57]
<b>Nachteile:</b>	
- Verlängert die Operationszeit und warme Ischämie	[55]
- möglicher Blutdruckabfall, durch unzureichende Pumpleistung	[60,70]
- passagere Hypothermie und Gefahr von Bradycardie, Hypotension, Koagulopathie	[20,75]
- Bypassassoziierte Komplikationen (Thrombose, Thromb- oder Luftembolie, Hämatom, Lymphozele, Verletzung des Plexus brachialis)	[19,20,22,60,71,72]
- Begünstigt Postreperfusionssyndrom	[57,73,74]
- erhöhte Kosten durch Bypass-System und zusätzliches Personal	[55]

**Abb.41: Übersicht publizierter Vor- und Nachteile eines veno-venösen Bypass-Systems, bei konventionellen Lebertransplantationen mit Resektion der retrohepatischen Vena cava.**

Dennoch ist die Anwendung eines veno-venösen Bypass neben wesentlichen Vorteilen, assoziiert mit spezifischen Komplikationen (Abb. 41). Zudem zeigen klinische Untersuchungen, dass die Mehrzahl an transplantierten Patienten, aufgrund eines ausgeprägten Kollateralsystems, die Unterbrechung des cavalen und portalen Blutflusses während der anhepatischen Phase ohne veno-venösen Bypass relativ gut toleriert [3].

Die routinemäßige Anwendung eines veno-venösen Bypass wird daher, trotz der nahezu physiologischen Hämodynamik während der anhepatischen Phase, nach wie vor kontrovers diskutiert und von einigen Autoren in Frage gestellt [76,77].

Der Vergleich von Patienten nach konventioneller Lebertransplantation mit und ohne Bypass ergab keine signifikanten Unterschiede im kurz- oder langfristigen Verlauf [18]. Des weiteren ließ sich bislang keine bestimmte Patientengruppe ermitteln die von einer selektiven Anwendung eines veno-venösen Bypass eindeutig profitiert [78]. Einige Zentren verzichten daher komplett auf die Anwendung eines veno-venösen Bypass [76].

Eine nordamerikanische Studie von 1997 zeigte, dass die Verwendung eines veno-venösen Bypass bei Lebertransplantationen in den letzten 10 Jahren deutlich abgenommen hat [18]. So verwendeten 1997 42% routinemäßig einen veno-venösen Bypass, gegenüber 91% 1987 [18].

Die „Piggyback-Technik“ ermöglicht den Erhalt der Empfänger-Vena cava und wurde erstmals 1989 durch **A. Tzakis** beschrieben [23]. Unter Verwendung eines veno-venösen Bypass in der Originalbeschreibung, wurden die Lebervenen end-zu-end bzw. end-zu-seit anastomosiert. Seitdem sind verschiedene Variationen der hepatovenösen Rekonstruktion beschrieben worden, inklusive einer cavalen seit-zu-seit Anastomose (**J. Belghiti**), die nach Möglichkeit ohne veno-venösen Bypass durchgeführt wurden [23,25-30]. Zur Dekompression des portalen Kreislaufes schlugen einige Autoren als Alternative zu einem veno-venösen Bypass die Anlage eines temporären portocavalen Shunt vor [26,31-33].

Die wesentlichen Vorteile der „Piggyback“-Technik ergeben sich durch den Erhalt der Empfänger-Vena cava [29,35]:

- Vermeidung der retrocavalen Dissektion
- geringeres Verletzungsrisiko von Nebennierengefäßen
- eine Anastomose weniger (infrahepatische Vena cava-Anastomose)
- hämodynamische Stabilität während der anhepatischen Phase, da die Vena cava nicht oder nur partiell abgeklemmt werden muß
- leichtere Anpassung von Größenunterschieden zwischen Spender- und Empfänger-Vena cava

Die Wahl der Anastomosentechnik, zur Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses obliegt dem jeweiligen Operateur und wird nicht selten durch die anatomischen Gegebenheiten vorgegeben. Einige Autoren verwenden zur Bildung eines gemeinsamen „Cuffs“, wie beschrieben drei [27-29] andere wiederum nur zwei Lebervenen, unter Bevorzugung der mittleren und linken Lebervene [27,35,36,47]. **D.A. Gerber** berichtete 2000 über eine modifizierte „Piggyback“-Technik, bei der nur die rechte Lebervene des Empfängers zur Anastomosierung verwendet wurde [30]. Anders als **A. Tzakis** seinerzeit verzichtet die Mehrzahl aller Autoren auf die Verwendung eines veno-venösen Bypass.

**A. Tzakis** postulierte in seiner Originalbeschreibung, dass die „Piggyback“-Technik bei etwa 20% aller Patienten durchführbar sei. Seitdem zeigten mehrere Zentren, dass die „Piggyback“-Technik bei 75-100% durchführbar ist [29,35,38,47,79]. In zwei 1999 publizierten, multizentrischen Studien aus Frankreich und Spanien wurde die „Piggyback“-Technik in 84% (1361/1681) bzw. 66% (1112/1674) angewandt [42,43]. Die retrospektive Analyse des Hamburger Studienkollektivs (n=60) ergab, dass bei allen Patienten (100%), die primär ohne veno-venösen Bypass operiert wurden, die „Piggyback“-Transplantationstechnik durchgeführt werden konnte. Nur bei einem Patienten wurde aufgrund einer ausgeprägten portalen Hypertension, prophylaktisch ein veno-venöser Bypass angelegt, der jedoch während der „Piggyback“-Lebertransplantation keine Anwendung fand.

Spezifische Komplikationen bei „Piggyback“-Lebertransplantationen ergeben sich im wesentlichen durch die Art der hepatovenösen Rekonstruktion. In der multizentrischen Studie aus Spanien (1999) zeigte sich eine signifikant niedrigere Inzidenz technisch bedingter Komplikationen von 0,9%, wenn 3 Lebervenen zur end-zu-end Anastomose verwendet wurden, gegenüber 7,3% bei Verwendung der mittleren und linken Lebervene [43]. Die Inzidenz einer intraoperativen Leberstauung sowie eines akuten oder chronischen Budd-Chiari-Syndroms war deutlich reduziert bei Verwendung von drei Lebervenen des Empfängers [43]. Die größere Anastomosenöffnung bei Verwendung von drei Lebervenen, sowie die geringere Gefahr einer rotationsbedingten Venenstenose, sind eine mögliche Erklärung für die niedrigere Inzidenz hepatovenöser Stauungskomplikationen [29,44]. Eine Alternative zur Vermeidung rotationsbedingter Stauungskomplikationen ist die seit-zu-seit Anastomose nach **J. Belghiti** [25,26].

Bei allen Patienten dieser Studie erfolgte die Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses durch eine end-zu-end bzw. end-zu-seit Anastomose der Spender-Vena cava mit der Vena cava des Empfängers, nach caudal triangulärer Eröffnung der mittleren und linken Lebervene. Die Vena cava des Empfängers wurde hierbei vor Explantation der erkrankten Empfängerleber auf Höhe der Lebervenen partiell abgeklemmt. Die rechte Lebervene wurde zuvor abgesetzt und übernäht.

Diese in Hamburg bevorzugte Anastomosentechnik zur Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses ermöglicht einen ungestörten venösen Blutfluss. Postoperative Abflussbehinderungen bzw. Stauungskomplikationen durch Stenosen, Thrombose oder Budd-Chiari-Syndrom fanden sich nicht. Die partielle Abklemmung der Vena cava wurde in allen Fällen gut toleriert.

Das Absetzen der Pfortader erfolgte in der Regel kurz vor Entnahme der Empfängerleber. Die Anlage eines temporären portocavalen Shunts war in keinem Fall notwendig.

Die Analyse der Ereignisse im postoperativen Verlauf, in Bezug auf vaskuläre oder biliäre Komplikationen, primäre Dysfunktionen (PPF, PNF) oder Retransplantationen ergab keinen statistisch relevanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die randomisierte Studie von **E. Jovine** 1997 [35].

Die Indikation zur Relaparotomie wurde nach konventioneller Lebertransplantation in 43,3% und nach „Piggyback“-Lebertransplantation in 30% der Fälle gestellt.

Hauptindikation waren in beiden Gruppen chirurgisch relevante Nachblutungen (50% nach konventioneller vs 36,4% nach „Piggyback“-Lebertransplantation).

Das Transplantat- und Patientenüberleben zeigte im Langzeit-Verlauf ebenfalls keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

In dieser Studie ermöglichte die Anwendung der „Piggyback“-Technik gegenüber konventionellen Lebertransplantationen mit veno-venösem Bypass eine deutliche Reduktion des intraoperativen Transfusionsbedarfes an Erythrozytenkonzentraten. So wurden im Median bei „Piggyback“-Lebertransplantationen intraoperativ 10 EK weniger transfundiert. Auch wenn dem Vergleich beider Gruppen, durch den Wechsel der Operationstechnik 1997 unterschiedliche Beobachtungszeiträume zugrunde liegen, so deckt sich diese Beobachtung mit Ergebnissen anderer Autoren, die ebenfalls einen verminderten intraoperativen Erythrozytenbedarf nachweisen konnten [29,35,36,79]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der unterschiedlichen Hepatektomietechnik bei konventionellen und „Piggyback“-Lebertransplantationen liegen. Die z.T. stumpfe, retrocavale Dissektion bei konventionellen Lebertransplantationen erfordert die Eröffnung des Retroperitoneums und führt zur Verletzung kleiner Kollateralvenen. Die präparationsbedingte Zerstörung dieser Kollateralgefäße führt nicht selten, durch Abklemmen der Vena cava, zu schwerwiegenden Blutungen, während der anhepatischen Phase [4]. Die fehlende retrocavale Dissektion sowie der erhaltene cavale Blutfluss bei „Piggyback“-Lebertransplantationen verhindert derartige retroperitoneale Blutungen [80]. Des Weiteren verkürzt sich die anhepatische Phase durch eine Anastomose weniger (keine infrahepatische Vena cava-Anastomose) und der portale Blutfluss durch die Leber bleibt bis zuletzt erhalten [29,38,79,80]. Die primäre Fibrinolyse während der anhepatischen Phase wird dadurch vermindert [81].

In dieser Studie wird der erhöhte intraoperative Erythrozytenbedarf nach konventioneller Lebertransplantation mit veno-venösem Bypass reflektiert durch ein signifikant erhöhtes Serum-Bilirubin in den ersten postoperativen Tagen. Der postoperative Vergleich der Leberenzyme (GOT, GPT, GLDH) sowie der Synthesefunktion des Transplantates ergab keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen, so dass sich das erhöhte Serum-Bilirubin nach konventioneller Lebertransplantation am 2.-9. postoperativen Tag am ehesten durch den erhöhten

Transfusionsbedarf bzw. durch den hämolytischen Effekt des Bypass-Systems erklären lässt [82].

Des weiteren ließ sich in dieser Studie ein verminderter Bedarf an Thrombozytenkonzentraten bei „Piggyback“-Lebertransplantationen nachweisen.

**M.H. Shokouh-Amiri** führte den verminderten Thrombozytenbedarf in seiner Studie auf den geringeren Abfall der Körpertemperatur, bei Lebertransplantationen ohne veno-venösen Bypass zurück [79]. Die geringere Zahl an Blutungskomplikationen sowie das fehlende Bypass-System selbst dürften jedoch beim Verbrauch von Thrombozyten ebenfalls eine Rolle spielen.

Die postoperative Nierenfunktion nach orthotoper Lebertransplantation ist essentiell für den postoperativen Verlauf. Neben der Applikation potentiell nephrotoxischer Substanzen (z.B. Antibiotika, Immunsuppressiva), beeinflussen vor allem der intraoperative Blutverlust (Hypotension), der Transfusionsbedarf sowie hämodynamische Instabilitäten während der anhepatischen Phase wesentlich die postoperative Nierenfunktion [83,84]. Insbesondere die Abklemmung der infrahepatischen Vena cava oberhalb der Nierenvenen bei konventionellen Lebertransplantationen stellt einen wesentlichen Faktor dar [14,76,84]. Durch Einführung des veno-venösen Bypass in die klinische Lebertransplantation konnte in diversen Studien eine Verbesserung der intra- und postoperativen Nierenfunktion durch Dekompression des porto-cavalen Gefäßsystems nachgewiesen werden [14,62,65]. Dennoch, einige Studien zeigten beim Vergleich von Lebertransplantationen mit oder ohne veno-venösen Bypass keinen wesentlichen Unterschied der Nierenfunktion [63,64].

In Bezug auf die „Piggyback“-Technik konnten mehrere Studien eine verbesserte Nierenfunktion gegenüber Lebertransplantationen mit veno-venösem Bypass nachweisen [35,38,85]. Diese Beobachtungen werden jedoch ebenfalls eher kontrovers diskutiert [83].

Auch in dieser Studie ließen sich nach konventionellen Lebertransplantationen in den ersten 6 postoperativen Tagen im Median erhöhte Kreatininwerte gegenüber „Piggyback“-Lebertransplantationen nachweisen. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht relevant. In beiden Gruppen zeigte sich jedoch eine signifikante Verschlechterung der Nierenwerte (Serum-Kreatinin) gegenüber dem präoperativen Nierenstatus, bei Vergleich der Maxima des 1.-3. p.o.-Tages.

Eine verlängerte oder massive Ascitesproduktion ist assoziiert mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einer erhöhten Inzidenz peritonealer Infektionen, einer protrahierten Rekonvaleszenz und möglicherweise einer erhöhten Mortalität [45]. Analysen von „Piggyback“-Lebertransplantationen zeigten, dass eine therapieresistente Ascitesproduktion postoperativ nicht selten im Zusammenhang mit einer venösen Abflussbehinderung steht [45,46]. In diesen Fällen fand sich die vermehrte Ascitesproduktion vor allem nach Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses mit zwei Lebervenen (mittlere und linke) und war Resultat einer venösen Abflussbehinderung durch Stenosierung oder Abknickung der Lebervenenanastomose. In allen Fällen konnte durch Neuanlage einer seit-zu-seit Cavocavostomie das Problem behoben werden [45]. Bei Verwendung von drei Lebervenen zur Anastomosierung der Spenderleber fand sich dieses Problem nicht. In dieser Studie zeigte sich kein relevanter Unterschied in Bezug auf die postoperative Ascitesproduktion bei Vergleich beider Gruppen. Insbesondere fand sich keine relevant erhöhte Ascitesproduktion nach „Piggyback“-Lebertransplantationen bis zum 28. postoperativen Tag. Alle Patienten, die im postoperativen Verlauf (1.-28. p.o.-Tag) relaparotomiert werden mussten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf konnten in den letzten 5 Jahren die Operationszeiten bei orthotopen Lebertransplantationen um mehr als 3 Stunden signifikant verkürzt werden. Durch die Etablierung der „Piggyback“-Technik ließen sich die mittleren Operationszeiten gegenüber konventionellen Lebertransplantationen um etwa eine Stunde verkürzen. Auch andere Studien konnten eine Verkürzung der Operationszeiten und vor allem der anhepatischen Phase bei „Piggyback“-Lebertransplantationen nachweisen [29,35,79].

Der in dieser Studie geführte Nachweis verkürzter Operationszeiten, mit Verminderung der anhepatischen Phase und warmen Ischämie, eines geringeren Transfusionsbedarfes an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sowie einer besseren postoperativen Nierenfunktion durch Erhalt des cavalen Blutflusses bei „Piggyback“-Lebertransplantationen, korrelierte in mehreren anderen Studien mit einer Verkürzung der intensivmedizinischen Behandlung und der stationären Liegezeiten [29,35,38,79,80].

Beim Vergleich des Hamburger Studienkollektives (n=60) ließen sich keine statistisch relevanten Unterschiede nachweisen. Die Extubation erfolgte in beiden Gruppen im Median am 1. p.o.-Tag, wobei nach „Piggyback“-Lebertransplantation mehr Patienten am 1. postoperativen Tag extubiert werden konnten als nach konventioneller Lebertransplantation (40% vs 30%). Die Verlegung der Patienten von Intensiv auf die periphere Station erfolgte nach konventionellen Lebertransplantationen im Median 24 Stunden später (72 Std. vs 48 Std.).

Die kürzere Beatmungszeit sowie die verkürzte intensivmedizinische Behandlung wurde in dieser Studie jedoch nicht reflektiert durch kürzere Gesamtliegezeiten. So wurden die Patienten nach „Piggyback“-Lebertransplantationen im Median 6 Tage später (25 vs 19 Tage) aus dem Krankenhaus entlassen.

Der Unterschied der stationären Behandlungstage ist allerdings kritisch zu betrachten, da dieser Untersuchung unterschiedliche Beobachtungszeiträume zugrunde liegen und es sich hierbei nicht um eine prospektive Studie handelt. So lag die Mehrzahl der konventionellen Lebertransplantationen zwischen 1995-1997 und die der „Piggyback“-Lebertransplantationen zwischen 1997-1999. Des Weiteren ist die Entlassung der Patienten von multiplen Faktoren abhängig und unterliegt nicht zuletzt willkürlichen bzw. subjektiven Entscheidungen. Die Aussage, dass „Piggyback“-Lebertransplantationen zu verlängerten Liegezeiten führen sollte daher nicht getroffen werden.

Die „Piggyback“-Technik ermöglicht Lebertransplantationen ohne veno-venösen Bypass. Der Verzicht auf ein Bypass-System, ein geringerer Transfusionsbedarf sowie verkürzte Liegezeiten auf Intensiv und der peripheren Station führen in vielen Studien zu einer Senkung der Gesamtkosten [29,35,79]. Ob dies auch für das Hamburger Transplantationsprogramm zutrifft lässt sich mit Hilfe dieser Studie nicht eindeutig beantworten, da neben einem verringerten Transfusionsbedarf, die Liegezeiten nach „Piggyback“-Lebertransplantationen verlängert waren. Wie auch immer, der Verzicht auf ein Bypass-System erspart grundsätzlich die Material- (~1200,- DM) und zusätzlichen Personalkosten zur Bedienung der Vakuumpumpe.

Zusammenfassend erscheint die „Piggyback“-Lebertransplantation mit seit-zu-seit bzw. end-zu-seit Anastomosierung der Spender- und Empfänger-Vena cava bei erwachsenen Empfängern als zuverlässige Transplantationstechnik, ohne Erhöhung

des operativen Komplikationsrisikos. Die Etablierung der „Piggyback“-Technik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ermöglichte:

- eine deutliche Reduktion der Operationszeiten
- eine Verringerung des Transfusionsbedarfes
- eine Verbesserung der postoperativen Nierenfunktion
- eine Reduktion postoperativer Blutungskomplikationen

und zeigte einen Trend zu verkürzten intensivmedizinischen Behandlungszeiten. Die „Piggyback“-Lebertransplantation lässt sich als Routineoperation ohne prophylaktische Anlage eines veno-venösen Bypass durchführen und erscheint nach Einschätzung dieser Studie generell bei jedem Patienten möglich.

In Bezug auf andere Transplantationszentren wird sich die „Piggyback“-Lebertransplantation in Zukunft vermutlich mehr und mehr durchsetzen, da im Zuge eines wachsenden Organmangels, Segment-Lebertransplantationen von toten oder lebenden Organspendern vermehrt in den Vordergrund treten. Diese alternativen Transplantationstechniken zur orthotopen Vollorgan-LTX erfordern, zur Rekonstruktion des hepato-venösen Abflusses, den Erhalt der Empfänger-Vena cava. Die Etablierung der „Piggyback“-Technik ist daher notwendige Voraussetzung für die Durchführung von Segment-Lebertransplantationen bei Erwachsenen und Kindern.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Etablierung der „Piggyback“-Lebertransplantation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfolgte in den Jahren 1997/1998. Als Alternative zu konventionellen Lebertransplantationen, mit Resektion der retrohepatischen Vena cava während der Hepatektomie des Empfängers und veno-venösem Bypass, ermöglicht die „Piggyback“-Technik den Erhalt der Empfänger-Vena cava und somit den cavalen Blutfluss während der anhepatischen Phase. Im Jahr 2000 konnte durch standardmäßige Anwendung der „Piggyback“-Technik vollständig auf ein veno-venöses Bypass-System verzichtet werden.

Ziel dieser retrospektiven Analyse war der Vergleich von konventionellen und „Piggyback“-Lebertransplantationen bei erwachsenen Empfängern, zur Beurteilung des Einflusses dieser neuen Technik auf die Ergebnisse, in Hamburg durchgeführter Lebertransplantationen. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. Die Paarbildung erfolgte anhand folgender Kriterien ohne Kenntnis des postoperativen Verlaufes: (1) Transplantationstechnik (VVB/ PB), (2) Indikation zur LTX, (3) Dringlichkeit der LTX (elektiv/ höchst dringlich), (4) Alter des Empfängers (</ > 50 Jahre) und (5) Geschlecht (männlich/ weiblich). Entsprechend den genannten Kriterien fanden sich jeweils 30 vergleichbare Patienten nach konventioneller und „Piggyback“-Lebertransplantation.

Bei allen Patienten (100%), die primär ohne veno-venösen Bypass operiert wurden konnte die „Piggyback“-Technik durchgeführt werden. Die in Hamburg bevorzugte Anastomosentechnik zur Rekonstruktion des hepatovenösen Abflusses erfolgte bei „Piggyback“-Lebertransplantationen im Sinne einer seit-zu-seit bzw. end-zu-seit Cava-cavostomie, unter Einbeziehung der mittleren und linken Lebervene des Empfängers.

Die Untersuchung postoperativer Komplikationen ergab keinen relevanten Unterschied in Bezug auf vaskuläre und biliäre Komplikationen, primäre Transplantatdysfunktionen oder Retransplantationen. Das 1 Jahres-Patienten-überleben betrug nach konventionellen Lebertransplantationen 80% und nach „Piggyback“-Lebertransplantationen 86,7%.

Die Etablierung der „Piggyback“-Technik erbrachte gegenüber konventionellen Lebertransplantationen folgende Vorteile:

- Verzicht auf ein veno-venöses Bypass-System und Reduktion der damit verbundenen Kosten
- Verkürzung der Operationszeiten um etwa 1 Stunde
- Reduktion des intraoperativen Transfusionsbedarfes von EK (26,5 vs 16), FFP (42,5 vs 37) und TK (17 vs 10)
- Verbesserung der postoperativen Nierenfunktion (Median der Maximalwerte des 1.-3. p.o.-Tages: 1,8 mg/dl vs 1,5 mg/dl)
- Reduktion postoperativer Blutungskomplikationen (26,6% vs 16,7%)
- Trend zu verkürzten intensivmedizinischen Behandlungszeiten (3 vs 2 Tage)

Insgesamt erscheint die „Piggyback“-Lebertransplantation als zuverlässige Transplantationstechnik, mit wesentlichen Vorteilen gegenüber konventionellen Lebertransplantationen und ohne Erhöhung des intra- oder postoperativen Komplikationsrisikos. Die „Piggyback“-Lebertransplantation lässt sich als Routineoperation ohne prophylaktische Anlage eines veno-venösen Bypass durchführen und erscheint nach Einschätzung dieser Studie generell bei jedem Patienten möglich.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] [www.unos.org](http://www.unos.org). UNOS-Homepage, 2000.
- [2] [www.transplant.org](http://www.transplant.org). EUROTRANSPLANT-Homepage, 2000.
- [3] Starzl TE, Iwatsuki S, van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli J, et al.: Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982, 2(5):614-636
- [4] Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, et al.: Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1985, 5(4):349-356
- [5] Calne RY, Williams R, Lindop M, et al.: Improved survival after orthotopic liver grafting. *Br Med J* 1981, 283:115-118
- [6] Malatack JJ, Zitelli BJ, Gartner JC, et al.: Pediatric liver transplantation under therapy with cyclosporin-A and steroids. *Transplant Proc* 1983, 15:1292-1296
- [7] Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw Jr. BW, van Thiel DH, Gartner JC, et al.: Analysis of liver transplantation. *Hepatology* 1984, 4(1):47S-49S
- [8] Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, et al.: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963, 117:659-676
- [9] Moore FD, Birtch AG, Dagher F, et al.: Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation. *Ann NY Acad Sci* 1964, 102:729-738
- [10] Demirleau, Nourredine, Vignes, et al.: Tentative d'homogreffe hepaticque (Attempted hepatic homograft). *Mem Acad Chir (Paris)* 1964, 90 :177-179
- [11] Starzl TE, Groth CT, Brettschneider I, et al.: Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968;168:392-415

- [12] Pappas G, Palmer WM, Martineau GL, et al.: Hemodynamic alterations caused during orthotopic liver transplantation in humans. *Surgery* 1971, 70:872-875
- [13] Kang YG: Hemodynamic changes during intra-abdominal organ transplantation. *Transpl Proc* 1993, 25:2583-2587
- [14] Shaw B Jr, Martin DJ, Marquez J, et al. : Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg* 1984, 200 :524-534
- [15] Calne RY, Smith DP, Mc Master P, et al.: Use of partial cardiopulmonary bypass during the anhepatic phase of orthotopic liver grafting. *Lancet* 1979, 2:612-614
- [16] Denmark SW, Shaw BW Jr, Griffith BP, et al. : Veno-venous bypass without systemic anticoagulation in canine and human liver transplantation. *Surg Forum* 1983, 34:380-382
- [17] Griffith BP, Shaw BW Jr, Hardesty RL, et al.: Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 1985, 160:270-272
- [18] Chari RS, Gan TJ, Robertson KM, Bass K, Camargo CA Jr, et al.: Venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation : Routine or selective use? *J Am Coll Surg* 1998, 186:683-690
- [19] Shaw BW Jr: Some further notes on venous bypass for orthotopic transplantation of the liver. *Transplant Proc* 1987, 19:13-16
- [20] Khouri GF, Martin MD, Mann M, et al.: Air embolism associated with veno-venous bypass during orthotopic liver transplantation. *Anaesthesiology* 1987, 67:848-851
- [21] Navalgund A, Kang Y, Sarner J, et al.: Massive pulmonary thrombembolism during liver transplantation. *Anesth Analg* 1988, 67:400

- [22] Ellis J, Lichtor J, Feinstren S, et al.: Right heart dysfunction, pulmonary embolism and paradoxical embolization during liver transplantation. *Anesth Analg* 1989, 68:777
- [23] Tzakis A, Todo S, Starzl TE: Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989, 210:649-652
- [24] Calne RY, William R: Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J* 1968, 4:535-540
- [25] Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, et al.: A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1992, 175(3):271-272
- [26] Belghiti J, Noun R, Sauvanet A: Temporary portocaval anastomosis with preservation of caval flow during orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1995, 169:277-279
- [27] Jones R, Hardy KJ, Fletscher DR et al.: Preservation of the inferior vena cava in orthotopic liver transplantation with selective use of veno-venous bypass: the piggy back operation. *Transplant Proc* 1992, 24:189-191
- [28] Margarit C, Lázaro JL, Hidalgo E, et al.: Cross-clamping of the three hepatic veins in the piggyback technique is a safe and well tolerated procedure. *Transpl Int* 1998, 11(Suppl 1):S248-S250
- [29] Reddy KS, Johnston TD, Putnam L, et al.: Piggyback technique and selective use of veno-venous bypass in adult orthotopic liver transplantation. *Clin Transplantation* 2000, 14:370-374
- [30] Gerber DA, Passannante A, Zacks S: Modified Piggyback technique for adult orthotopic liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2000, 191(5):585-589

- [31] Tzakis AG, Reyes J, Nour B, et al.: Temporary end to side portocaval shunt in orthotopic hepatic transplantation in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1993, 176:181-182
- [32] Belghiti J, Noun R, Sauvanet A, et al.: Transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure with preservation of portal and caval flow. *Br J Surg* 1995, 82:986-989
- [33] Cherqui D, Lauzet JY, Rotman N, et al.: Orthotopic liver transplantation with preservation of the caval portal flows. *Transplantation* 1994, 58(7):793-796
- [34] Hesse UJ, Berrevoet F, Troisi R, et al.: Hepato-venous reconstruction in orthotopic liver transplantation with preservation of the recipients' inferior vena cava and veno-venous bypass. *Langenbeck's Arch Surg* 2000, 385:350-356
- [35] Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, et al.: Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int* 1997,10:109-112
- [36] Stieber AC: One surgeon's experience with the piggyback versus the standard technique in orthotopic liver transplantation: Is one better than the other? *Hepatogastroenterology* 1995, 42:403-405
- [37] Lerut JP, Molle G, Donataccio M, et al.: Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting. *Transpl Int* 1997, 10:171-179
- [38] Busque S, Esquivel C, Concepcion W, et al.: Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998, 65(1):77-82
- [39] Figueras J, Sabate A, Fabregat J: Hemodynamics during the anhepatic phase in orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: A comparative Study. *Transpl Proc* 1993, 25(4):2588-2589

- [40] Lázaro JL, Charco A, Revhaug E, et al.: Hemodynamics in human liver transplantation with inferior vena cava preservation. *Transpl Proc* 1997, 29:2851-2852
- [41] Durcef C, Rode A, Adham M, et al.: Hepatic outflow study after piggyback liver transplantation. *Surgery* 1996, 120:484-487
- [42] Navarro F, Le Moine MC, Fabre JM, et al.: Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava : Review of 1361 cases. *Transplantation* 1999, 68(5):646-650
- [43] Parrilla P, Sánchez-Bueno F, Figueras J, et al.: Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1112 liver transplants. *Transplantation* 1999, 67(9):1214-1217
- [44] Robles R, Parrilla P, Acosta F, et al.: Complications related to hepatic venous outflow in piggy-back liver transplantation: Two- versus three-suprahepatic-vein anastomosis. *Transpl Proc* 1999, 31:2390-2391
- [45] Cirera I, Navasa M, Rimola A, et al.: Ascites after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000, 6(2):157-162
- [46] Bilbao JI, Herrero JI, Martinez-Cuesta A, et al.: Ascites due to anastomotic stenosis after liver transplantation using the piggyback technique: Treatment with endovascular prosthesis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000, 23(2):149-151
- [47] Fleitas GM, Casanova D, Martino E, et al.: Could the piggyback operation in liver transplantation be routinely used? *Arch Surg* 1994, 129:842-845
- [48] Strong RW, Lynch SV, Ong TH et al.: Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990, 322:1505-1507

- [49] Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF et al.: Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg* 1990, 212: 368-377
- [50] Emond JC, Heffron TG, Whittington PF, et al.: Reconstruction of the hepatic vein in reduced size hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1993, 176(1):11-17
- [51] In: Christoph E. Broelsch: Atlas of liver surgery. Churchill Livingstone 1993
- [52] Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, et al.: Advantages of venous bypass during orthotopic transplantation of the liver. *Semin Liver Dis* 1985, 5:344-348
- [53] Moore FD, Smith LL, Burnap TK: One-stage homotransplantations of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transplant Bull* 1959, 6:103-107
- [54] Starzl TE, Kaupp HA, Brock DR, et al.: Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 1960, 111:733-743
- [55] Kuo PC, Alfrey EJ, Garcia G, et al.: Orthotopic liver transplantation with selective use of veno-venous bypass. *Surgery* 1995, 170:671-675
- [56] Ringe B, Bornscheuer A, Blumhardt G: Experience with venovenous bypass in human liver transplantation. *Transplant Proc* 1987, 19:2416
- [57] Estrin JA: Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989, 21:3500-3505
- [58] Avolio AW: Determinants of hemodynamic compensation during veno-venous bypass in liver transplantation. *Transplant Proc* 1990, 22:1535-1536
- [59] Taura P: Hemodynamic prediction of the need for venovenous bypass in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991, 23:1951-1952

- [60] Paulsen AW, Klintmalm GB: Direct measurement of hepatic blood flow in native and transplanted organs, with accompanying systemic hemodynamics. *Hepatology* 1992, 16:100-111
- [61] Kindscher J, Hutchinson M, Levine J: Is the ratio of veno-venous bypass flow to cardiac output important during orthotopic liver transplantation? *Transplant Proc* 1993, 25:1824-1825
- [62] Brown M, Gunning T, Roberts C, et al.: Biochemical markers of renal perfusion are preserved during liver transplantation with venovenous bypass. *Transplant Proc* 1991, 23:1980-1980
- [63] Rimola A, Grande L, Cugat EEA: Effect of venovenous bypass on the perioperative renal function in liver transplantation. Preliminary results of a controlled trial. *Hepatology* 1992, 16:288A
- [64] Veroli P, El Hage C, Ecoffey C: Does adult liver transplantation without venovenous Bypass result in renal failure? *Anesth Analg* 1992, 75:489-494
- [65] Grande L: Effect of veno-venous bypass on perioperative renal function in liver transplantation: results of a randomised controlled trial. *Hepatology* 1996, 23:1418-1428
- [66] Cochrane RH, Belani KG, Scoral C: VVB in liver transplantation –does it help? *Anesthesiology* 1993, 79:A169
- [67] Benedetti E: A percutaneous technique for venous return cannula insertion for veno-venous bypass in hepatic transplantation. *Transplantation* 1995, 59:789-791
- [68] Miyata T, Yokoyama I, Toda S, et al.: Endotoxemia, pulmonary complications and thrombocytopenia in liver transplantation. *Lancet* 1989, 1:189-191

- [69] Yokoyama I, Toda S, Miyata T, et al.: Endotoxemia and human liver transplantation. *Transplant Proc* 1989, 21:3833-3841
- [70] De Wolf AM, Begliomini B, Gasior TA: Right ventricular function during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1993, 76:562-568
- [71] Farman JV, Lines JG, Williams RS: Liver transplant in man. Anesthetic and biochemical management. *Anaesthesia* 1974, 29:17-32
- [72] Katirji MB: Brachial plexus injury following liver transplantation. *Neurology* 1989, 39:736-738
- [73] Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al.: Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care* 1993, 8:154-160
- [74] Zaballos J, Riano D, Davila Pa, et al.: Venovenous bypass in orthotopic liver transplantation: metabolic values during reperfusion. *Transplant Proc* 1993, 25:1865-1866
- [75] Lichtor JL: Ventricular dysfunction does occur during liver transplantation. *Transpl Proc* 1991, 23:1924-1926
- [76] Wall WJ, Grant DR, Duff JH, et al.: Liver transplantation without venous bypass. *Transplantation* 1987, 43:56-61
- [77] Stock PG, Payne WD, Ascher NL, et al.: Rapid infusion technique as a safe alternative to veno-venous bypass in orthotopic liver transplantation (TX). *Transplant Proc* 1989, 21:2322
- [78] Kindscher JD, Hutchinson MC, Chaffee TL, et al.: Selective use of veno-venous bypass during liver transplantation: can we predict who needs it? *Anesth Analg* 1996, 82:S232

- [79] Shokouh-Amiri MH, Gaber AO, Bagous WA, et al.: Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann Surg* 2000, 231(6):814-823
- [80] Salizzoni M, Andorno E, Bossuto E, et al.: Piggyback Techniques versus classical technique in orthotopic liver transplantation: A review of 75 cases. *Transpl Proc* 1994, 26(6):3552-3553
- [81] Legnani C, Palareti G, Rodorigo G, et al.: Protease activities, as well as plasminogen activators, contribute to the "lytic" state during orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993, 56:568-572
- [82] Eleborg L, Sallander S, Tollemar J: Minimal haemolytic effect of veno-venous bypass during liver transplantation. *Transplant Int* 1991, 4:157-160
- [83] Taura P, Beltran J, Garcia-Valdecasas JC, et al.: Renal function during liver transplantation with preservation of the recipient's vena cava. *Transpl Proc* 1994, 26(6):3673-3674
- [84] Distant DA, Gonwa TA: The kidney in liver transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1993, 4:129-136
- [85] Maestre JM, Arias M, Solares G, et al.: Postoperative renal function after orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Transpl Proc* 1994, 26(6):3666

## **7. DANKSAGUNG**

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Priv.-Doz. Dr. M. Gundlach und Prof. Dr. X. Rogiers, Direktor der Abt. für Hepatobiliäre Chirurgie, für die Überlassung dieses interessanten Themas und fachlichen Rat bei der Erstellung dieser Arbeit.

Vor allem geht mein Dank aber an Dr. S. Topp, der mir stets mit fachlichem Rat und konstruktiver Kritik bei der Erstellung meiner Dissertation zur Seite stand. Sein unermüdlicher Arbeitseifer schaffte nicht nur die notwendigen Voraussetzungen zur Durchführung dieser Studie, sondern ermöglichte zudem ein konstruktives Arbeiten in freundschaftlicher Atmosphäre.

Des weiteren bedanke ich mich bei Dipl. stat. V. Schoder vom Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin, für die Hilfe bei der Auswahl und Durchführung der statistischen Analyse.

Zuletzt möchte ich mich recht herzlich bei meiner Tochter Ayleen bedanken, deren verständnisvolles Wesen und ihre liebevolle Art mir die notwendige Motivation gaben diese Arbeit fertigzustellen.

## **8. ERKLÄRUNG**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Nesrin Paulsen