

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Radiologie
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor: Prof. Dr. Thomas.J. Vogl

**Retrospektive Analyse und Bewertung der arteriellen
Leberversorgung mittels MR-Angiographie vor
Lebertransplantation hinsichtlich Gefäßvarianten,
Operationsdauer und Komplikationen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Kamilla Joanna Sztwiernia

aus Hanau

Frankfurt am Main, 2021

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Dr. Boris Bodelle
Korreferent/in:	Prof. Dr. Jonel Trebicka
Tag der mündlichen Prüfung:	25.02.2022

Für meine Eltern

1. Einleitung	8
1.1. Einführung	8
1.2. Fragestellung/Ziel	11
2. Theoretische Grundlagen	12
2.1. Anatomie und Physiologie der Leber	12
2.1.1. Form, Abschnitte und Lage der Leber	12
2.1.1.1. Segmentgliederung der Leber	15
2.1.2. Histologischer Feinaufbau der Leber	16
2.1.2.1. Leberläppchen	16
2.1.2.2. Portalvenenläppchen	17
2.1.2.3. Leberazinus	17
2.1.2.4. Lebersinusoide	18
2.1.3. Gefäße der Leber	18
2.1.3.1. Arterielle Versorgung der Leber	19
2.1.3.2. Venöser Abfluss der Leber	20
2.1.3.3. Pfortader (V. portae)	21
2.1.4. Gallenwege	22
2.1.5. Gallenblase	23
2.2. Häufige und relevante Lebererkrankungen	24
2.2.1. Virale Hepatitiden	24
2.2.1.1. Akute virale Hepatitis	24
2.2.1.2. Chronische virale Hepatitis	25
2.2.2. Cholestatische Leberkrankheiten	26
2.2.2.1. Primär biliäre Cholangitis (PBC)	26
2.2.2.2. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	27
2.2.3. Alkoholische Leberschäden	28
2.2.4. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen	31
2.2.5. Zirrhose	32
2.2.5.1. Hepatische Enzephalopathie und Leberversagen	35
2.2.6. Lebertumoren	36
2.2.6.1. Hepatozelluläres Karzinom	36
2.2.6.2. Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)	37
2.2.7. Endstadien von Lebererkrankungen	38

2.3.	Radiologische Diagnostik von Lebererkrankungen.....	39
2.3.1.	Sonographie.....	39
2.3.2.	Computertomographie (CT)	40
2.3.3.	Magnetresonanztomographie (MRT)	40
2.4.	Lebertransplantation	41
2.4.1.	Indikationen.....	42
2.4.2.	Evaluation und Listung.....	43
2.4.3.	MELD-Score	44
2.4.4.	Einschränkungen der Aufnahme in die Warteliste	45
2.4.4.1.	Alkoholinduzierte Zirrhose.....	45
2.4.4.2.	Maligne Neoplasien.....	45
2.4.4.3.	Leberversagen	46
2.4.5.	Organvermittlung.....	46
2.4.6.	Verlauf.....	47
2.5.	Warme Ischämiezeit	48
2.6.	Varianten der arteriellen Gefäßversorgung.....	49
2.6.1.	Lig arcuatum	50
3.	Material und Methoden.....	52
3.1.	Patientenkollektiv.....	52
3.2.	MRT der abdominalen Gefäße	53
3.2.1.	Ablauf der Untersuchung	53
3.2.2.	Technische Spezifikation	54
3.3.	Auswertung der Daten	54
3.4.	Einteilung der Normvarianten	55
3.5.	Statistische Analyse.....	59
4.	Ergebnisse	60
4.1.	Normvarianten	60
4.1.1.	Evaluationskollektiv.....	60
4.1.2.	Transplantiertes Patientenkollektiv.....	68
4.2.	Operationsdauer.....	72

4.3.	Warme Ischämiezeit	73
4.4.	Komplikationen	74
4.4.1.	Primäres Transplantatversagen	74
4.4.2.	Perfusionsstörungen	75
4.4.3.	Re-LTX.....	77
4.4.4.	Endpunkt (Tod)	79
4.4.5.	Geschlechterverteilung der Todesfälle.....	81
4.5.	MELD-Score	82
4.6.	Übersicht der Ergebnisse	83
5.	Diskussion	84
5.1.	Normvarianten	85
5.2.	Operationsdauer.....	90
5.3.	Warme Ischämiezeit (WIT).....	92
5.4.	Komplikationen	94
5.4.1.	Primäres Transplantatversagen (PNF).....	94
5.4.2.	Perfusionsstörungen	96
5.4.3.	Re-LTX.....	99
5.4.4.	Endpunkt.....	101
5.5.	MELD-Score	105
5.6.	Limitationen	107
5.7.	Abschließende Beurteilung.....	108
6.	Zusammenfassung	110
6.1.	Zusammenfassung auf Deutsch	110
6.2.	Abstract in English	112
7.	Abkürzungsverzeichnis	114
8.	Literaturverzeichnis.....	116
9.	Abbildungsverzeichnis	124
10.	Anhang	127

10.1. Danksagung	127
10.2. Lebenslauf	128
10.3. Schriftliche Erklärung.....	130

1. Einleitung

1.1. Einführung

Die Stoffwechsellistung der Leber nimmt eine zentrale und überlebensnotwendige Position in der Funktion des menschlichen Körpers ein.

Der Funktionsausfall der Leber stellt daher einen lebensbedrohlichen Zustand für den Patienten dar. Auch heute noch ist trotz des großen Fortschritts in der Medizin weiterhin sowohl keine adäquate maschinelle als auch medikamentöse Therapie vorhanden, die als Dauerlösung bei Patienten im Endzustand einer Lebererkrankung eingesetzt werden kann.

Dementsprechend waren die ersten Erfolge einer Lebertransplantation von Thomas E. Starzl im Jahre 1967 essentiell für die Zukunft der Lebertherapie (1). Mittlerweile stellt bei hochgradigem Funktionsausfall die Lebertransplantation die Therapie der Wahl dar.

Transplantationen stehen jedoch regelmäßig in gesellschaftlicher Diskussion, da insbesondere die Organverteilung viele ethische Fragestellungen aufwirft und die Organspende mit, durch vergangene Skandale genährten, teils großen Ängsten verbunden ist. Dadurch ist der Zugang zur Lebertransplantation als adäquate Therapie für viele Patienten weiterhin durch die Organknappheit limitiert.

Bundesweite Transplantationsgesetze sowie die zentrale Koordination und strenge Regelung durch Eurotransplant bemühen sich, die Regelungen der Organverteilung möglichst solidarisch und fair zu gestalten. Dennoch müssen diese stets hinterfragt, überprüft und weiterentwickelt werden. So haben sich auch im Zuge dessen die Verteilungskriterien geändert, um nicht mehr die Wartezeit, sondern möglichst objektivierbar den Gesundheitszustand und die Dringlichkeit einer Transplantation als Basis der Organverteilung zu verwenden.

Unter Beachtung der Organknappheit und des moralischen Konfliktpotenzials müssen Transplantationen konstant Gegenstand der Forschung sein, um sie fortlaufend weiterzuentwickeln und effizienter zu machen. Insbesondere ist auch die kontinuierliche Untersuchung und Ermittlung von prädiktiven Faktoren für

einen Misserfolg der Therapie wesentlich, denn dies könnte durch gezielte Vorbereitung eine Verbesserung des Outcomes ermöglichen.

Seit jeher ist die Ermittlung der Gefäßanatomie ein wichtiger Aspekt in der Vorbereitung von Operationen und interventionellen Eingriffen. Diese ermöglichen die Anpassung des Operationsvorgehens oder eventuell eine Änderung des Verfahrens.

Erstmals wurde eine Arbeit über abweichende Arterien von Albrecht van Haller im Jahre 1756 veröffentlicht (2). Michels et al. thematisierte dann 1966 ausführlich das ubiquitäre Vorhandensein von Normvarianten der arteriellen Leberversorgung und entwickelt erstmals eine Klassifikation (3). Dadurch und durch viele folgende Untersuchungen wurde das Bewusstsein einer physiologischen Variabilität des Körpers gestärkt.

Im Rahmen der Vorbereitung zur Lebertransplantation am Universitätsklinikum Frankfurt am Main hat sich zur Ermittlung der arteriellen Gefäßversorgung als diagnostisches Mittel die MR-Angiographie etabliert.

In der Literatur findet man einige Studien, die sich mit den Normvarianten arterieller Leberversorgungen der Spenderorgane bei Lebertransplantationen beschäftigen. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass Normvarianten des Transplantats die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen erhöhen (4, 5) und bei Rekonstruktion von arteriellen Gefäßen sogar eine erhöhte Mortalität festzustellen ist (6-8).

Die Anatomie der arteriellen Leberversorgung empfängerseits wurde in wissenschaftlichen Untersuchungen zwar häufiger festgestellt, jedoch findet man nur wenige Analysen, die sich mit den Konsequenzen nach Lebertransplantationen beschäftigen. Diese wenigen Studien liefern außerdem uneinheitliche Ergebnissen: Perez-Saborido (9) und Teegen et al. (6) konnten zwar beide keinen Zusammenhang zwischen dem Überleben nach Lebertransplantation und Normvarianten feststellen, jedoch wurde in der Studie von Perez-Saborido eine Beziehung der Normvarianten mit vermehrten vaskulären Komplikationen beobachtet. Dagegen berichtet die Studie von Teegen et al. (6), widersprüchlich zu dem Ergebnis, von einem vermehrten

Auftreten vaskulärer Komplikationen bei Patienten mit Normtypanatomie im Vergleich zu Patienten mit Normvarianten.

Die uneinheitlichen Ergebnisse in der Literatur machen neue Untersuchungen der Komplikationen nach Lebertransplantationen bei Normvarianten oder Normtypanatomie erforderlich und lassen zudem neue Fragen aufkommen: Es wird in diesen Studien davon ausgegangen, dass der Operationsablauf bei arteriellen Normvarianten komplizierter sein könnte, jedoch wurden nicht die Auswirkung auf messbare Aspekte wie OP- oder Implantationszeit ermittelt. Zudem wurden Mortalitäten im Langzeitverlauf gemessen, obwohl feststellbar war, dass operative Komplikationen hauptsächlich für die frühe postoperative Mortalität verantwortlich sind (10, 11).

1.2. Fragestellung/Ziel

Bislang wurden Risikofaktoren vor Lebertransplantationen untersucht und technische Schwierigkeiten als Gefahr bestätigt, jedoch wurden in diesem Zusammenhang Normvarianten von Organempfängern selten gesondert betrachtet. Im Zuge der technischen Weiterentwicklung können mittels MR-Angiographie sehr genaue Aufnahmen der Lebergefäße durchgeführt werden, weshalb diese üblicherweise bei der Evaluation der Lebertransplantationslistung angefertigt werden.

Die Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer Normvariante mit operativen Aspekten (Operationsdauer, Implantationszeit des Organs) und den postoperativen Konsequenzen (Komplikationen, Re-Transplantation, Versterben) ist somit nicht vollständig klar. Im Falle des Nachweises eines Zusammenhangs können Operations- und Versorgungsprozedere aktiv darauf abgestimmt werden und zur Verbesserung von Lebertransplantationen beitragen.

Es ist daher Ziel dieser Arbeit zu beurteilen, ob das Vorliegen einer Normvariante mit einer verlängerten Operations- oder Implantationszeit zusammenhängt und ob postoperativ ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und Versterben besteht.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Anatomie und Physiologie der Leber

Die Leber ist die größte Drüse des menschlichen Körpers. Sie entsteht während der Embryonalphase aus dem Zwölffingerdarm (Duodenum) (12-16). In der Leber wird die Gallenflüssigkeit gebildet, die den metabolischen Aufschluss der Nahrungsbestandteile ermöglicht. Die Galle wird über einen Ausführungsgang in das Duodenum abgeleitet, wodurch eine Verbindung zum Ursprungsort der Leber bestehen bleibt (12, 13, 15, 16).

2.1.1. Form, Abschnitte und Lage der Leber

Die Leber wiegt zwischen 1,4 und 1,8 kg, ist durchschnittlich circa 20 cm lang, 15 cm hoch, 10 cm breit und liegt im rechten Oberbauch unter der Zwerchfellkuppel (12, 13, 16). Das Organ passt sich durch seine weiche Konsistenz gut an seine Nachbarorgane (Colon, Duodenum, rechte Niere, Magen) an. Durch diese enge Lagebeziehung zu den umliegenden Organen entstehen die makroskopisch sichtbaren Eindellungen der Leber (12, 13, 16).

Das flexible Leberparenchym wird von einer bindegewebigen Kapsel (Tunica fibrosa/Glisson Kapsel) und den durchziehenden Blutgefäßen und Gallengängen stabilisiert. Das Gewebe ist trotz dessen weich und brüchig, sodass es bei äußeren Krafteinwirkungen einreißen kann (12, 13, 16). Ausgenommen eines kleinen Bereichs (Area nuda) liegt die Leber intraperitoneal. Die Tunica fibrosa ist hierbei über eine bindegewebsartige Verschiebeschicht, die Tela subserosa, mit dem Peritoneum verbunden. Das Organ weist außerdem ligamentäre Verbindungen mit dem Diaphragma, Magen, Duodenum, Nabel und der ventralen Bauchwand auf (12, 13, 15).

Die Leber lässt sich in zwei Flächen einteilen, die Facies diaphragmatica und die Facies visceralis. Die beiden Bereiche werden durch die Margo inferior voneinander abgegrenzt, die bei Inspiration unter dem rechten Rippenbogen tastbar ist (12, 13, 16). Bei der Facies diaphragmatica handelt es sich um die konvexe, dem Zwerchfell anliegende Seite. Die Facies visceralis ist die komplex gestaltete Unterfläche, die den Baueingeweiden zugewandt ist (13, 15).

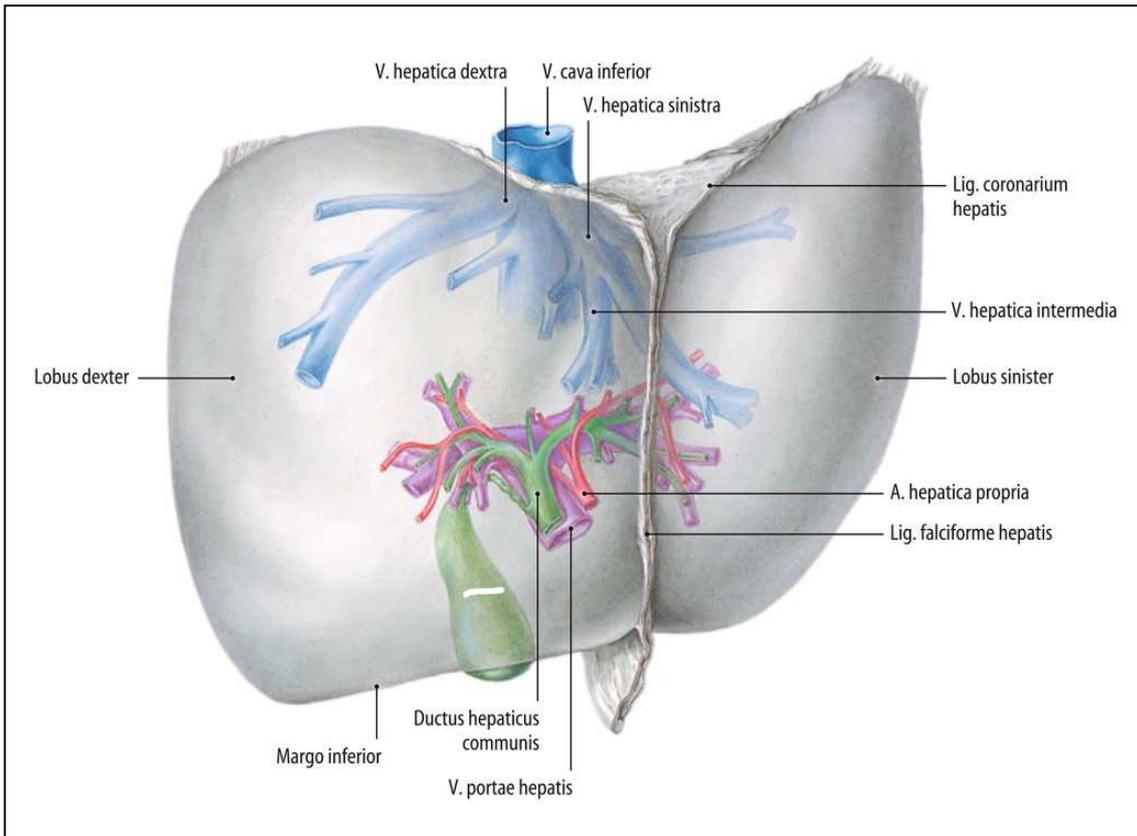


Abbildung 1: **Facies diaphragmatica der Leber.** Ansicht von kranioventral. Schematische Darstellung der Leber mit Projektion ihrer Leitungsbahnen auf die Facies diaphragmatica. Blau dargestellt sind die Lebervenen, rot die Leberarterien, lila die Pfortader mit ihren Aufzweigungen und grün die Gallengänge. Entnommen und modifiziert nach (16).

Im dorsokranialen Bereich der Facies diaphragmatica befindet sich die Area nuda. Dieser dreieckige Bereich der Leber ist mit dem Zwerchfell verwachsen und bedingt dadurch die Atemverschieblichkeit der Leber. Sie bewegt sich analog zu der Atembewegung der Lunge bei Inspiration nach kaudal und bei Expiration nach kranial (13, 15).

Makroskopisch gliedert sich die Leber auf Seiten der Facies diaphragmatica in einen Lobus dexter und sinister. Die beiden Lappen werden von dem Lig. falciforme, das aus dem ehemaligen vorderen Mesogastrium (Bauchfellduplikatur während der Embryonalzeit) hervorgeht, unterteilt (12, 13, 15). Das Lig. falciforme zieht zur Margo inferior und endet dort in einer tiefen Kerbe, der Incisura lig. teretis. Von dieser Kerbe aus gelangt das Lig. teres hepatis entlang des freien Randes des Lig. falciforme auf die Unterseite der Leber (Facies visceralis). Das Lig. teres hepatis zieht auf der Rückseite bis zur Leberpforte, wo es in die Fissura lig. venosi übergeht (12, 13, 15, 16). Diese sagittal liegende

Furche wird auf der Facies visceralis durch eine weitere lateral liegende Furche und eine zusätzliche quer verlaufende Nische ergänzt. Dadurch bildet sich eine H-förmige Figur. Die zweite sagittale Furche wird zum einen durch die Fossa vesicae biliaris, in der die Gallenblase liegt, und zum anderen durch eine Rinne, in der die untere Hohlvene eingebettet ist (Sulcus venae cavae), gebildet. Die quer verlaufende Nische kommt durch die Leberpforte zustande, in der die V. portae, A. hepatica, der Ductus hepaticus, Nerven und Lymphgefäße verlaufen (12, 13). Durch die H-förmig angeordneten Strukturen lassen sich auf der Facies visceralis neben dem Lobus dexter und sinister ein in der Mitte ventral gelegener Lobus quadratus und dorsal gelegener Lobus caudatus abgrenzen (12, 13). Diese Leberunterteilung durch Septen ist jedoch eine rein makroskopische Gliederung, der keine funktionelle Bedeutung zugrunde liegt (12, 13, 15, 16).

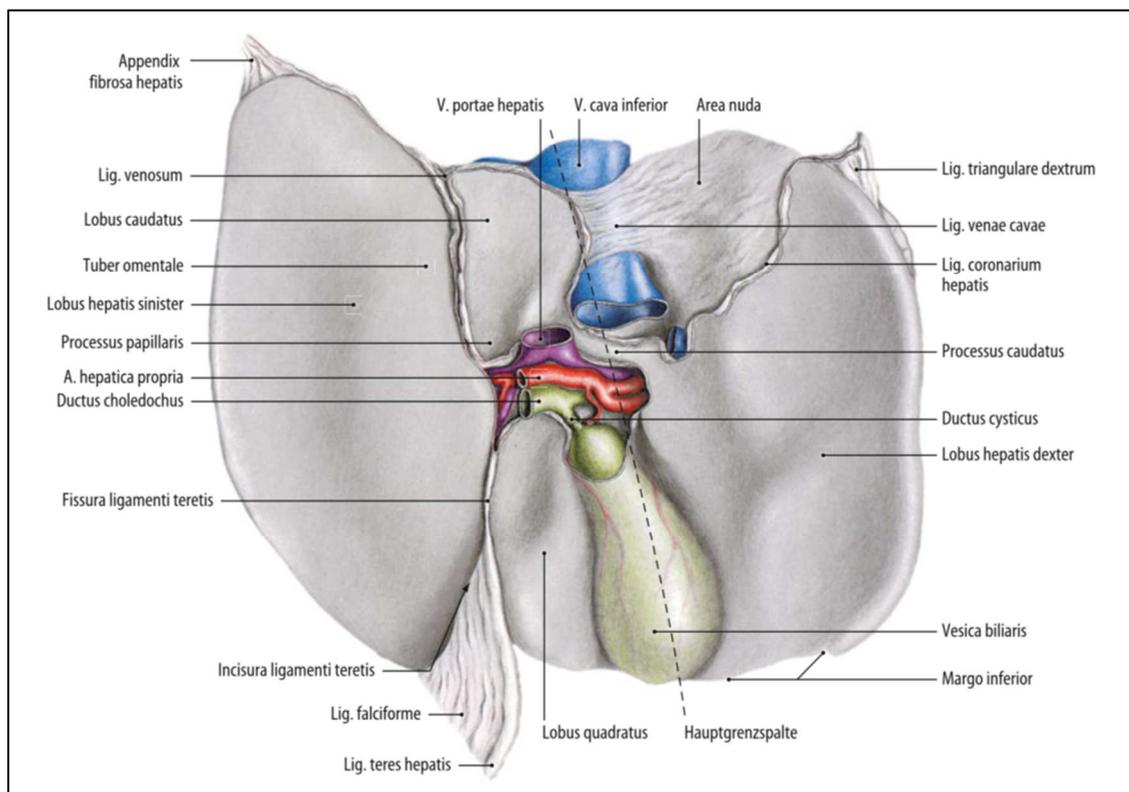


Abbildung 2: **Facies visceralis der Leber.** Schematische Darstellung der Leber mit Projektion ihrer Leitungsbahnen auf die Facies visceralis. Blau dargestellt sind die Lebervenen, rot die Leberarterien, lila die Pfortader mit ihren Aufzweigungen und grün die Gallengänge. Ansicht von kaudodorsal. Entnommen und modifiziert nach (16).

2.1.1.1. Segmentgliederung der Leber

Durch die gemeinsame Verzweigung der Blutgefäße (Äste der V. portae hepatis und A. hepatica propria) und der Gallenwege (Ductus hepaticus) in der Leber kommt eine segmentale Gliederung zustande (12-16). Diese Unterteilung ist an der Organoberfläche nicht sichtbar, besitzt jedoch einen hohen Stellenwert, da die Segmente durch ihre separate Blutzufuhr funktionell unabhängig sind und einzelne Resektionen dieser Teile möglich sind. (12, 13).

An der Leberpforte treten der Ductus hepaticus communis, die A. hepatica propria und die V. portae zusammen in die Leber ein und bilden die sogenannte portale Trias. Diese Leitungsbahn-Trias verzweigt sich zunächst in eine rechte und linke Hauptgruppe, welche die Leber, entsprechend ihres Versorgungsgebietes, funktionell in einen rechten und linken Lappen teilen (12, 13, 16).

Dadurch bildet sich zwischen den zwei funktionellen Lappen eine Achse, die einer sagittalen Ebene durch das Gallenblasenbett und die V. cava entspricht. Durch das Verzweigungsmuster der portalen Trias bilden sich schließlich acht funktionell unabhängige Segmente (12, 13, 15, 16).

Die großen Äste der Vv. hepaticae verlaufen zwischen den Segmenten, halten sich somit nicht an den Verlauf der portalen Trias und führen das Blut der Leber letztlich in die V. cava inferior (13).

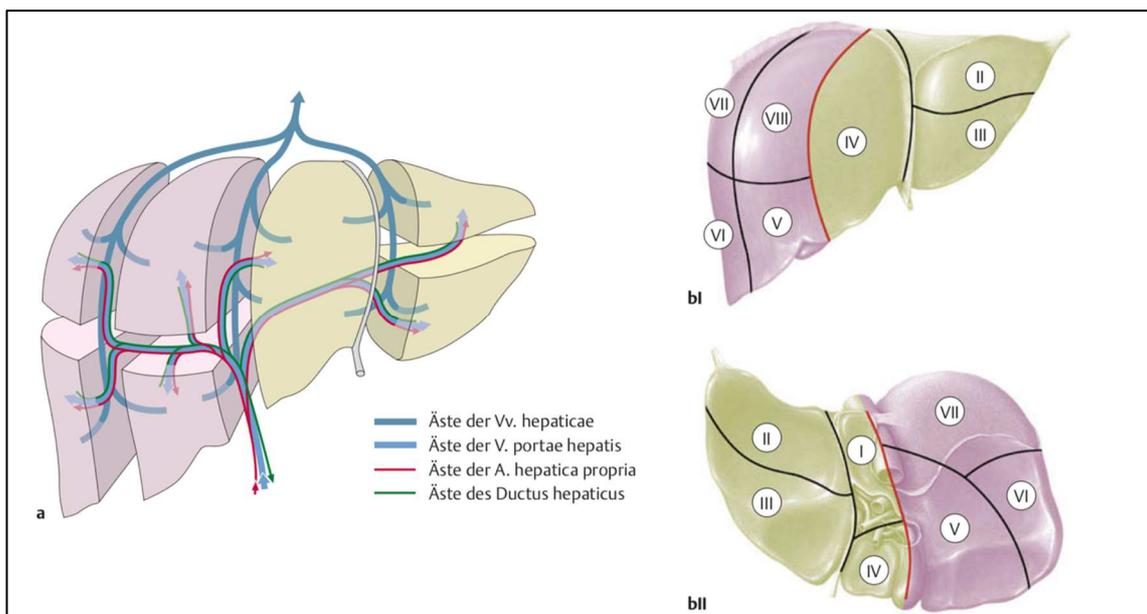


Abbildung 3: **Segmente der Leber.** Lila: Pars dextera, gelb: Pars sinistra. a: Segmentgliederung der Leber in der Ansicht von ventral. b: Lebersegmentgrenzen auf die ventrale (bI) und kaudale (bII) Leberoberfläche projiziert. Entnommen aus (13).

2.1.2. Histologischer Feinaufbau der Leber

2.1.2.1. Leberläppchen

Die Leber besteht aus circa 1-1,5 Millionen Läppchen, auch Lobuli hepatici genannt, die als das Bauelement der Leber gelten. Sie haben einen Durchmesser von 1-2 mm und eine annähernd sechseckige Form. Voneinander getrennt werden die Läppchen durch Züge aus Bindegewebe (12, 13, 15, 17). An den aneinandergrenzenden Ecken der Läppchen entstehen durch Verdichtung Bindegewebszwickel, die als periportale Felder bezeichnet werden. In einem periportalen Feld verlaufen, analog zum Aufbau der portalen Trias, die Vv. interlobulares aus der Pfortader, die Aa. interlobulares der Leberarterie und die Ductuli biliferi interlobulares der intrahepatischen Gallengänge (13, 15, 17). Diese drei Gefäßtypen bilden zusammen die Glisson-Trias. Jedes Leberläppchen ist aus einschichtigen Hepatozyten-Zellsträngen aufgebaut, die radiär in Form von Balken und Platten verlaufen.

In einem Kapillarnetz (auch Sinusoid), das zwischen den Bälkchen verläuft, fließt das Mischblut der Vv. interlobulares und der Aa. interlobulares in Richtung Läppchenzentrum und dort in die V. centralis. Die Zentralvenen münden in sogenannte Sammelvenen und letztlich in die Äste der Lebervene (12, 13, 15, 17).

Aneinandergrenzende Hepatozyten bilden mit ihren Wänden interzelluläre Gallenkanälchen (Canaliculi biliaris). Diese Canaliculi biliaris bilden ebenfalls ein dreidimensionales System, wodurch ein Anschluss an die Gallengänge in der Läppchenperipherie geschaffen wird. Somit fließt die von den Hepatozyten produzierte Gallenflüssigkeit in eine dem Blut entgegengesetzte Richtung, nämlich vom Zentrum in Richtung Peripherie des Läppchens. (12)

Dieses „klassische“ Leberläppchen, bei dem sich die Zentralvene im Zentrum befindet, wird auch als Zentralvenenläppchen bezeichnet. Man kann das Gewebe jedoch in zwei weitere funktionell begründete Gliederungsformen einteilen, in die Portalvenenläppchen und die Leberazini (12, 13, 15, 17).

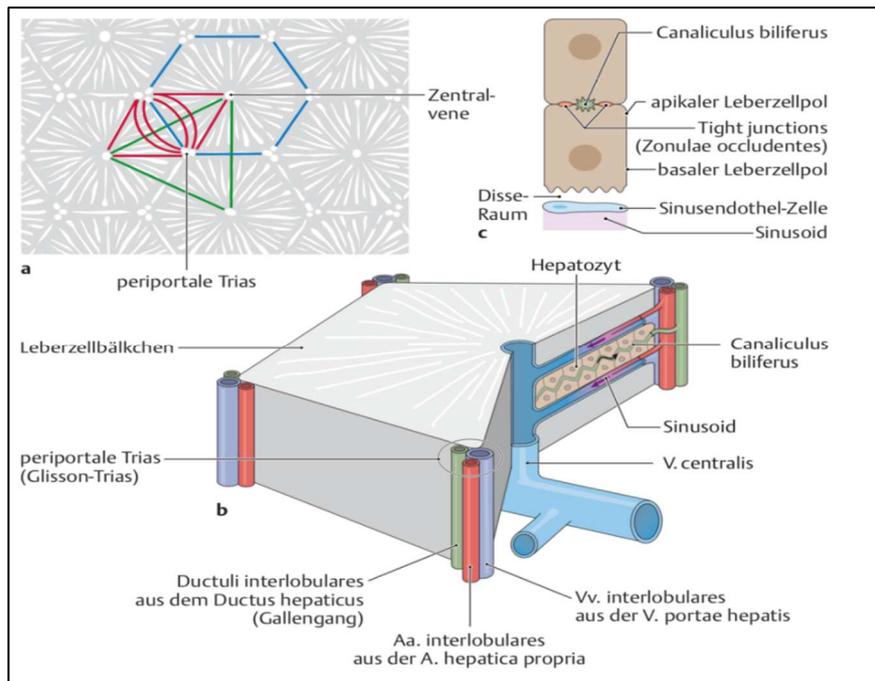


Abbildung 4: **Histologische Gliederung des Leberparenchyms.** Schematische Darstellung der mikroskopischen Lebereinheiten: a: Zentralvenenläppchen (blau), Portalvenenläppchen (grün) und Leberazinus (rot). b: Aufbau eines Zentralvenenläppchens (Lobulus hepatis), c: Aufbau eines Leberzellbälkchens. Entnommen aus (13)

2.1.2.2. Portalvenenläppchen

Beim Portalvenenläppchen steht die Gallenproduktion im Mittelpunkt der Betrachtung. Das periportale Feld liegt im Zentrum des Läppchens, die Ecken werden durch die Zentralvenen gebildet. Ein Portalvenenläppchen besteht aus mindestens drei Zentralvenenläppchen. Die Galle fließt aus der Peripherie des Portalvenenläppchens über die Canaliculi biliferii in Richtung Zentrum und wird dort vom Ductus interlobularis aufgenommen (12, 13, 15, 17).

2.1.2.3. Leberazinus

Als letzte funktionelle Baueinheit wird der Azinus betrachtet. Er ist rhombisch und wird durch die Eckpunkte von zwei gegenüberliegenden Portalvenen und zwei gegenüberliegenden periportalen Feldern gebildet. Bei diesem Aufbau werden die verschiedenen Stoffwechselzonen innerhalb des Läppchens berücksichtigt. Die Mittelachse wird durch die Endstränge der zwei Versorgungsbündel (Aa. und Vv. interlobulares) gebildet (13, 15, 17). In unmittelbarer Nähe der Achse ist die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Hepatozyten am größten (sog. Zone 1).

Übertragen auf das „klassische“ Leberläppchen, entspricht diese Zone der Peripherie. Je weiter die Hepatozyten von der Achse entfernt liegen, desto geringer ist der Gehalt an Sauerstoff und Nährstoffen im Blut und desto schlechter ist die Versorgung der Zellen (sog. Zone 3). Dazwischen befindet sich eine Intermediärzone, welche als Zone 2 bezeichnet wird. Durch die Azinus-Sichtweise lassen sich Schädigungsmuster der Leber bei unzureichender Durchblutung und somit entstehendem Sauerstoffmangel am besten erklären (12).

2.1.2.4. Lebersinusoide

Die zwischen den Hepatozytenbälkchen liegenden Kapillaren mit fenestriertem Endothel werden als Lebersinusoide bezeichnet. Diese haben einen relativ weiten Durchmesser mit 9-12µm und sind durch einen flüssigkeitsgefüllten Raum (Spatium persinusoideum) von den Hepatozyten getrennt (12, 13, 15, 17).

In ihnen fließt Mischblut aus den Endästen der Portalvene (Vv. Interlobulares) und der A. hepatica propria (Aa. interlobulares). Somit wird nährstoffreiches Blut der Portalvene und sauerstoffreiches Blut aus der Leberarterie vereint. Die Sinusoide messen 0,5 mm Länge und ziehen Richtung zentral gelegener V. centralis. Diese kurze Strecke ist für den kompletten Stoffaustausch ausreichend (13, 15, 17).

2.1.3. Gefäße der Leber

Die Leber besitzt zwei zuführende Gefäße, die Pfortader (V. portae) und die A. hepatica. Bei der A. hepatica handelt es sich um das Vas privatum, also ein Gefäß zur eigenen Blutversorgung, das die Gallenblase, die Gallengänge und das Leberparenchym mit sauerstoffreichem Blut nährt. Ihre Endaufzweigungen umgeben die Leberläppchen und münden in die terminale Strombahn der Leber, die Sinusoide (12, 13).

Die Pfortader (V. portae) wird als Vas publicum bezeichnet. Sie sammelt nährstoffreiches Blut aus Magen, Pankreas, Darm und Milz und führt es zur Leber. Die Endaufzweigungen münden ebenfalls in die Sinusoide und vermischen sich dort mit dem Blut aus der A. hepatica. Letztlich wird dieses Blut, nach Durchlaufen der Endstrecke in sublobulären Venen gesammelt und über die Vv. hepaticae der V. cava inferior zugeführt (12).

2.1.3.1. Arterielle Versorgung der Leber

Die arterielle Versorgung der Leber wird klassischerweise über die A. hepatica communis sichergestellt, welche aus dem Truncus coeliacus entspringt und sich zunächst in die A. gastroduodenalis und die A. hepatica propria teilt. Die A. hepatica propria gibt wiederum die A. gastrica dextra ab (3, 12, 18-20). Anschließend gibt sie den Ramus sinister (A. hepatica sinistra) ab und verläuft weiter als Ramus dexter (A. hepatica dextra). Der Ramus dexter teilt sich wiederum in einen anterioren und posterioren Ast, der jeweils den vorderen und hinteren Anteil der rechten Leber versorgt. Die Äste der A. hepatica sinistra versorgen die Lebersegmente II, III und IV. Der Lobus caudatus wird von Ästen der A. hepatica dextra und sinistra versorgt. (3, 12, 18-20)

Die A. cystica entspringt aus der A. hepatica dextra, bevor diese in das Leberparenchym eintritt. Außerdem gibt sie weitere kleine Äste ab, die für die Blutversorgung der Gallengänge zuständig sind (3, 12, 18-20).

Die arterielle Versorgung des Lebersegments IV (Lobus quadratus) ist variabel und kann von einer oder mehreren Arterien aus der A. hepatica dextra und/oder der A. hepatica sinistra erfolgen. Die das vierte Lebersegment versorgende Arterie wird als A. hepatica media bezeichnet (20, 21).

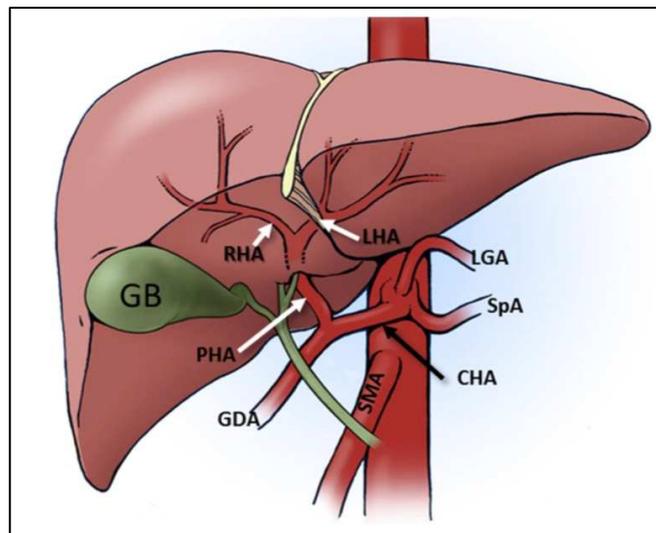


Abbildung 5: **Anatomie der arteriellen Leberversorgung.** Schematische Darstellung der arteriellen Gefäßversorgung der Leber. GB=Gallenblase, CHA= Common hepatic artery/A. hepatica communis, LGA= left gastric artery/A. gastrica sinistra, GDA= gastroduodenal artery/A. gastroduodenalis, PHA= proper hepatic artery/A. hepatica propria, RHA=right hepatic artery/A. hepatica dextra, LHA=left hepatic artery/A. hepatica sinistra. Entnommen und modifiziert nach (20)

2.1.3.2. Venöser Abfluss der Leber

Nach Passage der Sinusoide wird das venöse Blut von den Vv. centrales aufgenommen und kleinen sublobulären Venen zugeführt. Deren größere Äste verlaufen zwischen den Segmenten und nehmen dort das venöse Blut benachbarter Segmente auf (12, 21). Die sublobulären Venen bilden durch Zusammenschluss die Vv. hepaticae, welche wiederum zu drei großen Hauptästen in der Nähe des unteren Leberrandes zusammenfließen: Die V. hepatica dextra, sinistra und intermedia. In den meisten Fällen (ca. 2/3) verbinden sich die V. hepatica intermedia und V. hepatica sinistra zu einer Struktur, die Truncus hepaticus sinister genannt wird. Die V. hepatica dextra sammelt Blut aus dem rechten, die V. hepatica sinistra aus dem linken Leberlappen. Das venöse Blut des Lobus quadratus, des Gallenblasenbetts und des Lobus caudatus wird über die V. hepatica intermedia abgeleitet. Unmittelbar unter dem Zwerchfell mündet schließlich das Blut der Vv. hepaticae in die V. cava inferior (12, 21).

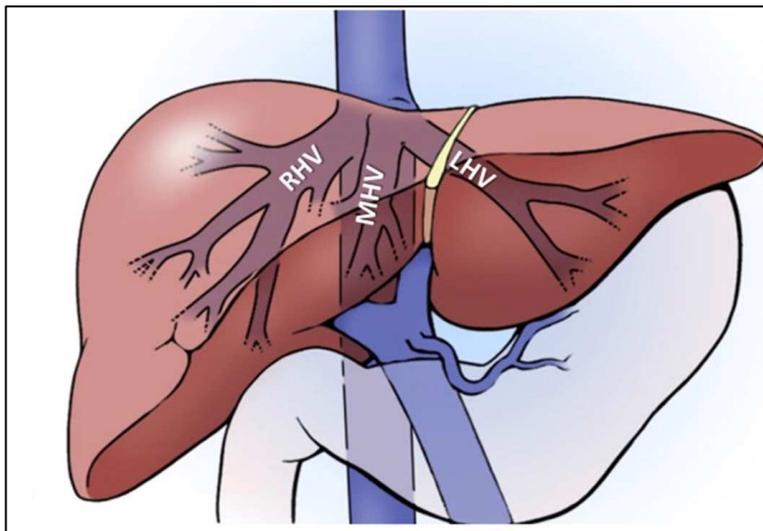


Abbildung 6: **Anatomie des venösen Abflusses der Leber.** Die V. hepatica sinistra (LHV, left hepatic vein) und die V. hepatica intermedia (MHV, middle hepatic vein) bilden vor Einmündung in die V. cava inferior einen gemeinsamen Ast. Die V. hepatica dextra (RHV, right hepatic vein) mündet ohne vorherigen Zusammenschluss direkt in die V. cava inferior. Entnommen aus (20).

2.1.3.3. Pfortader (V. portae)

Die Pfortader führt das Blut aus den unpaaren Bauchorganen, das mit Hormonen, Nährstoffen, Stoffwechselzwischenprodukten und Abbaustoffen angereichert ist, zur Leber (12, 13, 17). Sie entsteht aus dem Zusammenfluss dreier großer Venen hinter dem Pankreaskopf. Dort verbinden sich die V. mesenterica superior und die V. splenica. Die V. mesenterica inferior, die dritte Wurzel, mündet in 60% der Fälle vorher in die V. splenica oder alternativ in die V. mesenterica superior (12, 13, 20, 21). Um den Leberkreislauf überwinden zu können, steht das Blut der Pfortader unter einem höheren Druck als das Blut der V. cava auf der gleichen Höhe. Daher wird der Leberkreislauf auch als nachgeschaltetes Kapillarsystem der Darmwand angesehen (12). Am Hilum der Leber teilt sich die Pfortader in einen größeren Ramus dexter und einen kleineren Ramus sinister. Über den Ramus dexter werden die Lebersegmente V, VI, VII und VIII versorgt. Der Ramus sinister gibt Äste an die Segmente II, III und IV ab. Der Lobus caudatus (Segment I) wird gleichermaßen von beiden Rami versorgt (20).

Die V. mesenterica inferior nimmt das Blut des oberen Mastdarms, des Sigmoids und des Colon descendens auf und zieht in den meisten Fällen zur V. splenica. Sie verläuft dabei in der Plica paraduodenalis, welche sich unter dem Mesocolon transversum und dem Pankreas befindet (12, 20, 21).

Die V. mesenterica superior sammelt das Blut von Colon transversum, Colon ascendens, Caecum, Appendix vermiformis, Ileum, Jejunum, Duodenum, von der rechten Hälfte der großen Magenkurvatur und des Pankreas. Sie überkreuzt in ihrem Verlauf die A. mesenterica superior (12, 20, 21).

Die V. splenica nimmt zum einen die V. mesenterica inferior auf, zum anderen leitet sie das Blut aus der Milz, aus Teilen des Pankreas und der linken Hälfte der großen Magenkurvatur ab. Neben den drei Hauptästen gibt es außerdem direkt einmündende Venen in die V. portae, wie die V. cystica, die Vv. paraumbilicales und die V. gastrica dextra und sinistra (12, 20, 21).

Die Vv. paraumbilicales stellen eine Verbindung der Pfortader zu den Venen der Bauchwand dar und weisen beim Gesunden ein enges Lumen auf (12, 21).

Eine Druckerhöhung im Kapillarbett der Leber führt jedoch durch Erweiterung der Vv. paraumbilicales zu einem Kurzschluss zwischen dem Stromgebiet der V. portae und der V. cava. Die oberflächliche Sichtbarkeit der rekanalisierten Venen wird als Caput medusae bezeichnet (12, 13, 20, 21).

2.1.4. Gallenwege

Das intrahepatische Gallensystem beginnt an der Läppchenperipherie mit kurzen Schaltstücken (Hering-Kanäle), über welche die Gallenkanälchen mit interlobulären Gallengängen verbunden sind. Die Hering Kanäle haben einen Durchmesser von 10-15 µm und werden von sogenannten Oval-Zellen, flachen wenig differenzierten Epithelzellen, gebildet. Die Hering-Kanälchen münden in die Ductuli biliferi interlobulares, welche mit einem einschichtigen isoprismatischen Epithel ausgekleidet sind. Dieses Epithel sezerniert Bicarbonat in die Galle und bedingt durch den Nachstrom von Wasser und Natriumionen (Na⁺), die Erhöhung des Gallenvolumen um 30% (12, 13, 21). Die interlobulären Gallengänge verlaufen parallel zu den kleinen Ästen der Vv. hepaticae und der Aa. hepaticae und bilden schließlich in jedem der beiden funktionellen Leberhälften einen Hauptstamm, den Ductus hepaticus sinister und Ductus hepaticus dexter (12-14, 21). Der Ductus hepaticus dexter und sinister vereinigen sich auf Höhe der Leberpforte zum Ductus hepaticus communis, der als Anfang des extrahepatischen Gallensystems gilt. Die Gallenflüssigkeit wird vom Ductus hepaticus communis über den Ductus cysticus in die Gallenblase geleitet und dort konzentriert sowie gespeichert. Der Ductus hepaticus zieht als Ductus choledochus weiter und vereinigt sich anschließend mit dem Ductus pancreaticus. Die beiden Strukturen bilden einen gemeinsamen Ausführungsgang (Ductus choledochopancreaticus), der sich zu einer Ampulle erweitert und über die Papilla duodeni major in das Duodenum mündet.

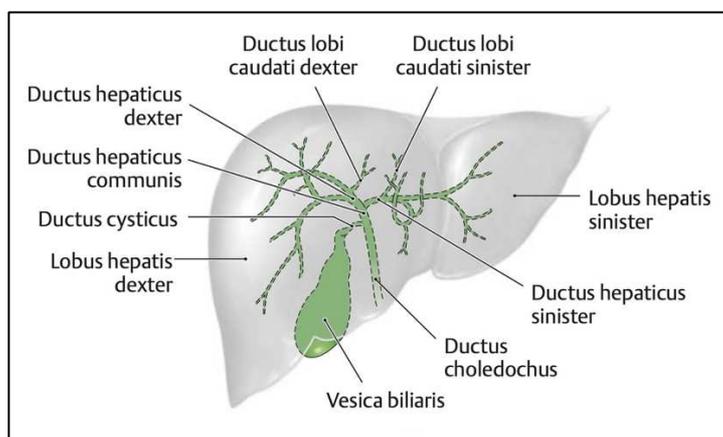


Abbildung 7: Lage der intra- und extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase projiziert auf die ventrale Leberoberfläche. Entnommen und modifiziert nach (13).

2.1.5. Gallenblase

Die Gallenblase (Vesica biliaris) dient als Reservoir für die Gallenflüssigkeit. Sie ist ein 8-12 cm langes und 4-5 cm breites sackförmiges Hohlorgan, das ca. 40-50 ml Flüssigkeit fassen kann. Die Vesica biliaris liegt intraperitoneal in der Fossa vesicae biliaris der Leber. Makroskopisch unterteilt man die Gallenblase in den Hals (Collum vesicae biliaris), das Hauptstück (Corpus vesicae biliaris) und das blinde Ende der Gallenblase (Fundus) (12, 13, 21).

Durch die Resorptionsfunktion der Blase werden der Galle Natriumionen (Na^+) und Wasser entzogen und diese auf das bis zu 5- 10-fache, verglichen mit der Lebergalle, konzentriert (13). Die Gallenblase mündet über den Ductus cysticus in den Ductus choledochus und findet über die Papilla duodeni major Anschluss an das Duodenum (13).

2.2. Häufige und relevante Lebererkrankungen

2.2.1. Virale Hepatitiden

Eine Virushepatitis ist eine entzündliche, nichteitrige virale Erkrankung der Leber mit Nekrose des Leberparenchyms. Die Hepatitisviren A, B, C, D und E sind die häufigsten Erreger einer viralen Hepatitis. Weitere Auslöser sind das Epstein-Barr-Virus, das Zytomegalievirus und in ca. 5% handelt es sich um unbekannte Hepatitiserreger (22-24).

Im Kindesalter verlaufen 66% der Virushepatitiden asymptomatisch. Bei einer symptomatischen Verlaufsform ist die Klinik unabhängig vom Erreger grundsätzlich sehr ähnlich. Heilt die Erkrankung in weniger als 6 Monaten aus, spricht man von einer akuten Verlaufsform (22, 23).

Hält die Leberentzündung ohne wesentliche Besserung länger als 6 Monate an, spricht man von einer chronischen Hepatitis. Ursächlich sind meist Infektionen mit den Hepatitisviren B, C und D (22, 23, 25). Differentialdiagnostisch sind in beiden Fällen an toxische Leberschäden, Noxen (u.a. Alkohol) und Medikamente (z.B. Oxyphenisatin, Isoniazid, alpha-Methyldopa, Methotrexat) zu denken.

2.2.1.1. Akute virale Hepatitis

Eine akute virale Hepatitis wird vornehmlich durch die Hepatitisviren, das Herpes-simplex-Virus, Coxsackie-Virus, Epstein-Barr-Virus (Mononukleose) und Zytomegalievirus ausgelöst. Klassischerweise verläuft die akute virale Hepatitis in einem stadienhaften Verlauf (22, 24). Im Prodromalstadium, das 2-7 Tage anhält, leiden die Patienten unter grippeartigen Symptomen wie subfebrilen Temperaturen und Abgeschlagenheit. Häufig wird deshalb die Fehldiagnose „grippaler Infekt“ gestellt. Hinzu kommen gastrointestinale Beschwerden mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Druckschmerz im rechten Oberbauch und evtl. Diarrhoe. Gegebenenfalls können bei einer akuten Hepatitis B-Infektion durch Immunkomplexbildung Arthralgien und ein flüchtiges Exanthem auftreten (22, 24).

Daraufhin folgt das Stadium der hepatischen Organmanifestation, das ca. 4-8 Wochen andauert. Man unterscheidet hierbei einen anikterischen Verlauf, von dem häufiger Kinder betroffen sind, und einen ikterischen Verlauf, der häufiger bei Erwachsenen vorliegt. Beim ikterischen Verlauf beobachten die Patienten

eine Dunkelfärbung des Urins und Entfärbung des Stuhls, außerdem eine Gelbfärbung der Haut und Skleren (Ikterus), sowie Juckreiz. Der Beginn des Ikterus geht in der Regel mit einer Verbesserung der Symptomatik einher (22, 24). Komplikationen der akuten viralen Hepatitis sind eine cholestatische Verlaufsform, eine protrahiert verlaufende und rezidivierende Hepatitis, eine fulminante Hepatitis mit Leberversagen und das hepatozelluläre Karzinom (22, 24).

Unabhängig von der Ursache stehen bei der Therapie Bettruhe und die Meidung von lebertoxischen oder immunsupprimierenden Substanzen (Alkohol, Medikamente) im Vordergrund. Je nach Auslöser kommen außerdem weitere medikamentöse Behandlungsvorgehen in Frage. Bei schweren Verläufen mit Leberversagen wird die Möglichkeit einer Organtransplantation evaluiert (22, 24). Die spontane Heilungsrate beträgt zwischen 50% bei einer akuten HCV-Infektion bis fast 100% bei einer HAV-Infektion (22, 24).

2.2.1.2. Chronische virale Hepatitis

Die Virushepatitiden B, C und D sind die häufigsten Ursachen chronischer Hepatitisverläufe. Autoimmune Erkrankungen, wie beispielsweise die Sarkoidose oder eine primären biliären Cholangitis, und auch genetische Erkrankungen, wie der Morbus Wilson, eine Hämochromatose und ein α 1-Antitrypsinmangel, können ebenfalls eine Chronifizierung begünstigen. Die Diagnose wird serologisch oder ggf. histologisch gestellt (22, 24).

Man unterteilt chronische Hepatitiden nach Ätiologie, entzündlicher Aktivität und Ausmaß der vorhandenen Zirrhose. Eine geringe entzündliche Aktivität korreliert meist mit Beschwerdefreiheit oder unspezifischen Symptome wie Müdigkeit und Oberbauchschmerzen (22, 24).

Liegt eine mäßige oder schwergradige entzündliche Aktivität vor, leiden Patienten größtenteils unter Müdigkeit, Leistungsminderung, sowie unter Appetitlosigkeit und ggf. Arthralgien. Nur in seltenen Fällen zeigen sich deutlich ausgeprägte Leberhautzeichen, jedoch liegt häufig eine Hepatomegalie mit Konsistenzvermehrung und ggf. einem Ikterus vor (22, 24). Daneben kommt es durch den gestörten Katabolismus der Sexualhormone bei Frauen zu einer sekundäre Amenorrhoe und bei Männern zu einer Hypotrichose, Hodenatrophie und Gynäkomastie (22, 24).

Die Therapie erfolgt ursachenabhängig, unter Beachtung der Bettruhe, sowie durch Meidung lebertoxischer und immunsuppressiver Substanzen. Wie bei der akuten Hepatitis, gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen die Leberzirrhose und das primäre Leberzellkarzinom. Fulminante Verläufe einer chronischen Hepatitis treten jedoch vergleichsweise häufiger auf, weswegen die Evaluation einer Lebertransplantation frühzeitig veranlasst werden sollte (22, 24, 26).

Die Prognose variiert stark zwischen den zugrundeliegenden Erkrankungen und ist maßgeblich von der Verhinderung der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen abhängig (22, 24).

2.2.2. Cholestatische Leberkrankheiten

2.2.2.1. Primär biliäre Cholangitis (PBC)

Die primär biliäre Cholangitis (PBC, früher primär biliäre Zirrhose) ist eine chronische, nichteitrige, granulomatöse Entzündung der peripheren Gallenwege unbekannter Ätiologie. Sie zählt zu den cholestatischen Lebererkrankungen und führt im Verlauf zu einer Zirrhose. Durch den Nachweis von Immunphänomenen vermutet man eine autoimmune Komponente, obwohl eine immunsuppressive Therapie unwirksam ist (22, 24).

Die Inzidenz der PBC liegt bei 5/100.000/Jahr und betrifft meist Patienten >40 Jahre und zu >90% Frauen. Die Erkrankung ist für 1% aller Zirrhosefälle verantwortlich und lässt gelegentlich eine familiäre Häufung beobachten (22, 24). Im Frühstadium ist die PBC meist asymptomatisch oder beginnt mit einem unspezifischem Krankheitsgefühl. Im Verlauf tritt zunehmend ein quälender Juckreiz wechselnder Intensität auf, anschließend kommen Beschwerden wie Müdigkeit, Leistungsknick, Hepatomegalie, Splenomegalie, erhöhte Cholestase-Enzyme und Maldigestion als Ursache verminderter Gallensäureexkretion hinzu. Bei voller Ausprägung der Erkrankung sind Spätsymptome wie Ikterus und hypercholesterinämiebedingte Xanthome und Xanthelasmen zu beobachten (22, 24).

Als Komplikationen können eine Leberzirrhose mit portaler Hypertonie (Aszites, Varizenblutungen), ein Malabsorptionssyndrom mit Steatorrhö (Fettstuhl) und ein Vitaminmangel auftreten (22, 24).

Für die Diagnosestellung werden Klinik, Laborparameter (Cholestaseparameter, alkalische Phosphatase, Transaminasen) und Leberhistologie betrachtet und mittels Bildgebung eine extrahepatische Cholestase ausgeschlossen. In >95% der Fälle sind antimitochondriale Antikörper (AMA) vorhanden, wobei das Anti-M₂ spezifisch für die PBC ist. Daneben liegen erhöhte Konzentrationen der IgM-Globuline und des Cholesterins vor (22, 24).

Eine kausale Therapie gegen die PBC wurde bislang nicht entwickelt, therapeutisch steht deshalb die Behandlung mit Urodesoxycholsäure (UDCA) im Vordergrund. UDCA reduziert die Cholestase, sistiert die Fibrosierung und verbessert dadurch die Prognose. Besteht eine dauerhafte steigende Tendenz der Bilirubinwerte oder eine manifeste Leberzirrhose sollte eine Lebertransplantation erwogen werden (22, 24).

Eine Ausheilung der PBC durch Spontanremission ist nicht zu erwarten, prognostisch bedeutend sind die alkalische Phosphataseaktivität im Serum und der Bilirubinwert. Überschreitet das Bilirubin einen Wert von 6mg/dl liegt die Lebenserwartung durchschnittlich bei <2 Jahren. Wird die PBC frühzeitig diagnostiziert und therapiert kann bei 2/3 der Patienten eine Zirrhose verhindert werden (22, 24).

2.2.2.2. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronisch fortschreitende Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallenwege, die im Verlauf über Sklerosierung zu unregelmäßigen Stenosierungen und prästenotischen Aufweitungen der Gallengänge führt (22, 24).

Die Inzidenz der PSC liegt bei 1/100.000/Jahr und tritt zwei bis drei Mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Die erkrankten Personen befinden sich meist in einem Alter zwischen 30-50 Jahren. Bei bis zu 70% der Patienten liegt gleichzeitig eine chronische Darmerkrankung (CED), meist eine Colitis ulcerosa, vor. (22, 24).

Im Frühstadium verläuft die Erkrankung asymptomatisch, weshalb die Diagnose häufig nur als Zufallsbefund bei erhöhten Cholestaseenzymen gestellt wird. Im

Krankheitsverlauf kommen Symptome hinzu wie Ikterus, Juckreiz, unklare Oberbauchbeschwerden, Gewichtsverlust und eine Neigung zu Cholangitisschüben. Als Komplikation kann eine sekundär-biliäre Zirrhose auftreten, ebenso wie in 8-15% der Fälle mit PSC ein cholangiozelluläres Karzinom entsteht (22, 24).

Die Diagnose wird anhand klinischer Symptome (Juckreiz, Colitis ulcerosa), der Labor-Diagnostik und einer MRCP (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie) oder ERCP (Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie) gesichert. Laborchemisch sind erhöhte Cholestaseenzyme (AP, γ -GT) und der Antikörper pANCA feststellbar. Am sensitivsten ist jedoch der Nachweis einer perlschnurartigen Gangunregelmäßigkeit der Gallengänge mittels MRCP/ERCP (22, 24).

Eine Therapie mit Urodeoxycholsäure (UDCA) vermindert zwar die Cholestase, hat jedoch bei der PSC keinen Einfluss auf die Prognose. Gallenwegsinfektionen müssen antibiotisch behandelt und Gallengangsstenosen meist endoskopisch dilatiert (Ballondilatation) und drainiert werden. Schreitet die Erkrankung zu einer sekundär-biliären Zirrhose vor, wird mittels Lebertransplantation therapiert (22, 24).

Eine Heilung der PSC ist nicht möglich. Die 10-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose beträgt 65% und die mittlere Überlebensdauer ohne Lebertransplantation 10-20 Jahre (22, 24).

2.2.3. Alkoholische Leberschäden

Leberschäden aufgrund übermäßigen Alkoholkonsums sind die häufigste Ursache für chronische Lebererkrankungen.

Ungefähr ein Drittel der Gesellschaft betreibt einen Alkoholkonsum im schädlichen Bereich, der für 3,8% der Todesfälle weltweit verantwortlich ist (22, 27-29). In Europa sind 6,5% aller Todesfälle die Folge alkoholischer Leberschäden, wobei jeder siebte Mann und jede 13. Frau betroffen ist (27). Zwischen 60 und 80% der auf Lebererkrankungen zurückzuführenden Todesfälle werden durch einen exzessiven Alkoholkonsum verursacht. Die Lebenserwartung eines Alkoholikers ist durchschnittlich um ca. 10-15 Jahre verkürzt (22).

Die maximale risikoarme Trinkmenge an reinem Alkohol liegt für gesunde Männer bei 24g/d und für gesunde Frauen bei 12g/d. Wird ein chronischer Alkoholkonsum über dem genannten Grenzwert betrieben, entwickeln 30% der Patienten eine Fettleber und es besteht eine 6-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Leberzirrhose (22, 24, 30). Ab einem Konsum von 60 g/d Alkohol beim Mann und 40 g/d bei der Frau spricht man von einem gesundheitsschädigenden Konsum. Bei einem Alkoholkonsum von 60-80 g/d ist die Wahrscheinlichkeit an einer Zirrhose zu erkranken um das 15-fache bei Männern und um das >500-fache bei Frauen erhöht (22, 25).

Alkohol wird in der Leber über die Alkohol-Dehydrogenase zu Acetaldehyd, einer lebertoxischen Substanz, oxidiert. Acetaldehyd wird anschließend, katalysiert durch die Aldehyd-Dehydrogenase, zu Acetat umgewandelt. In weiteren biochemischen Schritten wird unter Produktion von NADH (Nikotinamindadenindinukleotid) aus Acetat letztlich Acetyl-CoA synthetisiert (22, 30). Ein erhöhter Ethanolkonsum führt zu einem Überangebot an NADH und Acetyl-CoA und dadurch zu einem veränderten Redoxpotential der Leber. Das begünstigt die Produktion von Fettsäuren aus Acetyl-CoA und hemmt die β -Oxidation (Abbaumechanismus der Fettsäuren). Die Fettsäuren werden schließlich zu Triglyceriden verestert und in Form von Fettvakuolen in Hepatozyten abgelagert (22, 30). In der Frühphase der alkoholischen Lebererkrankung liegt eine Leberzellverfettung (>5% der Hepatozyten verfettet) vor, die bei Progress bis zu einer Fettleber (>50% der Hepatozyten verfettet) fortschreiten kann (22, 30).

Im Verlauf werden durch weitere Schädigungsprozesse die intestinale Durchlässigkeit für bakterielle Lipopolysaccharide erhöht, Kupffer Zellen (spezialisierte Makrophagen) aktiviert und dadurch Entzündungsmediatoren freigesetzt. Dies verursacht eine inflammatorische Reaktion der Leber (Fettleberhepatitis) und Produktion extrazellulärer Matrix, die über Stadien der Fibrose zu einer Leberzirrhose führt (22, 30).

Die alkoholische Leberschädigung wird zusammenfassend in drei Stadien unterteilt: Zu Beginn die Fettleber, anschließend die Fettleberhepatitis bei zusätzlicher entzündlicher Komponente und zuletzt die Fettzirrhose (mikronoduläre Leberzirrhose) (22).

Therapeutisch steht bei einer Fettzirrhose keine wirksame medikamentöse Behandlung zur Verfügung, um jedoch eine Progression der Erkrankung zu verhindern, ist eine Alkoholabstinenz die wichtigste Säule der Therapie

In den Anfangsstadien der alkoholischen Leberkrankheit, bei einer Leberzellverfettung von <75%, ist die Prognose recht gut und die Leberveränderung unter Alkoholabstinenz noch reversibel (22, 30).

Sind >75% der Leber verfettet, drohen Komplikationen durch eine Leberinsuffizienz. Zu diesem Zeitpunkt ist die Krankheit nicht mehr reversibel und die Prognose deutlich schlechter als in den Anfangsstadien (22, 30). Im Endstadium der Erkrankung, wenn es zu einer terminalen Leberzirrhose kommt, steht als letzte therapeutische Option die Lebertransplantation zur Verfügung (22, 24, 30).

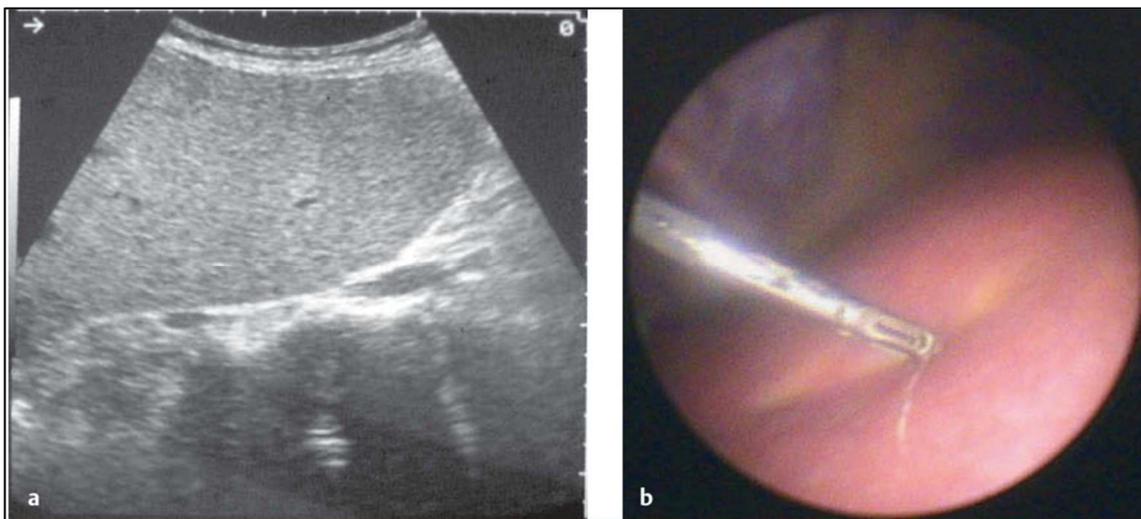


Abbildung 8: Sonographischer und laparoskopischer Befund bei alkoholischer Fettleber. a: Sonographie – In der Leberultraschalluntersuchung zeigt sich eine deutlich erhöhte Echogenität des Leberparenchyms infolge einer Leberverfettung. b: Minilaparoskopie – Aufnahme im Rahmen einer Minilaparoskopie, bei der typischerweise aufgrund der Leberverfettung durch Druck mit dem OP-Instrument auf die Leber ein gelber Farbton sichtbar wird. Entnommen und modifiziert nach (22).

2.2.4. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen werden über eine makrovesikuläre Verfettung der Leber definiert. Dabei wird der Grad der Fettleber nach dem Anteil der von der Verfettung betroffenen Hepatozyten eingeteilt (22, 24). Liegt zusätzlich zur nicht-alkoholischen Fettleber (NAFL) eine Entzündung mit Ballonierung und Zelltod der Hepatozyten sowie ein entzündliches Infiltrat vor, spricht man von einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH). Bei 5% der Patienten entwickelt sich aus einer NASH im Verlauf eine mikronoduläre Fettzirrhose.

In 90% der Fälle ist das Vorliegen eines metabolischen Syndroms und Diabetes mellitus Typ 2 die Ursache für die Entstehung einer Fettleber. In wenigen Fällen sind eine Medikamenteneinnahme (bspw. Amiodaron, Glukokortikoide, Nifedipin, etc.) oder Magen-Darm-Operationen wie z.B. ein Jejunioilealer Bypass oder ausgedehnte Dünndarmresektionen ursächlich.

Aufgrund der hohen Prävalenz des metabolischen Syndroms in den westlichen Gesellschaften nimmt die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung hier ein endemisches Ausmaß mit einer 30 %igen Prävalenz an und ist somit die häufigste Lebererkrankungen in diesen Regionen (22, 24, 31).

Klinisch verläuft eine Fettleber asymptomatisch, während bei der NASH unspezifische Beschwerden auftreten können.

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel als Zufallsbefund im Rahmen einer Sonographie und beim Vorhandensein von Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes mellitus). Die Abgrenzung einer NASH von einer NAFL ist nur histologisch möglich (22, 24, 31).

Laborchemisch kann sowohl bei der NAFL als auch der NASH eine Erhöhung der γ -GT beobachtet werden. Bei der NASH treten zusätzlich erhöhte Transaminasen auf, wobei der De-Ritis-Quotient (GOT/GPT bzw. AST/ALT), in Abgrenzung zur alkoholischen Fettleberhepatitis, oft <1 beträgt.

Therapeutisch steht die kausale Therapie mit Lifestyle-Änderung, körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion im Vordergrund. Auslösende Medikamente sollten abgesetzt werden, sowie die medikamentöse Diabetesbehandlung bei vorliegender Erkrankung optimiert werden. Eine rein medikamentöse Therapie der Fettlebererkrankungen ist bisher nicht bekannt (22, 24, 31).

Durch die Reversibilität der NAFL hat diese prinzipiell eine günstige Prognose. Patienten mit einer NASH hingegen entwickeln innerhalb von 10 Jahren zu 5% eine Leberzirrhose, welche häufig fälschlicher Weise als kryptogene Zirrhose klassifiziert wird. Sowohl bei der NAFL als auch der NASH ist das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) erhöht (22, 24, 31).

2.2.5. Zirrhose

Die Leberzirrhose gilt als Spätstadium verschiedener Lebererkrankungen und ist gekennzeichnet durch irreversible fibrotische Umbauprozesse mit Zerstörung der Lappen-, Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber (22, 24). Das Erscheinungsbild wird durch bindegewebige Septen zwischen benachbarten Portalfeldern und zwischen den Portalfeldern und Zentralvenen (portozentral), sowie knotigen Gewebeveränderungen (Regeneratknoten) geprägt (22, 24).

Die Inzidenz liegt in Europa und den USA bei ca. 250/100.000/Jahr mit doppelt so häufig betroffenen Männern als Frauen (2:1). In Deutschland versterben jährlich rund 25-30 Patienten pro 100.000 Einwohner an den Folgen einer Leberzirrhose (22, 24).

Als häufigste Ursache der Leberzirrhose gilt mit einem Anteil von 2/3 der Alkoholabusus, wobei ein enger Zusammenhang zwischen der konsumierten Alkoholmenge und der Entstehung einer Zirrhose besteht. An zweiter Stelle stehen die Virushepatitiden B,C,D mit insgesamt ca. 15-30% (22, 24). Diese können zum einen zügig durch eine akute nekrotisierende Form zur Zirrhose führen, zum anderen durch eine chronische Form schleichend fortschreiten. In 10% der Fälle kann die Ursache der Zirrhose nicht direkt festgestellt werden, weshalb man dann von einer kryptogenen Leberzirrhose spricht (22, 24).

Weitere, jedoch deutlich seltenere Ursachen einer Zirrhose sind eine Autoimmunhepatitis, nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH), primär biliäre (PBC) oder primär sklerosierende Cholangitiden (PSC), außerdem toxische Lebererkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, eine kardiale Zirrhose, das Budd-Chiari-Syndrom und Tropenerkrankungen (22, 24).

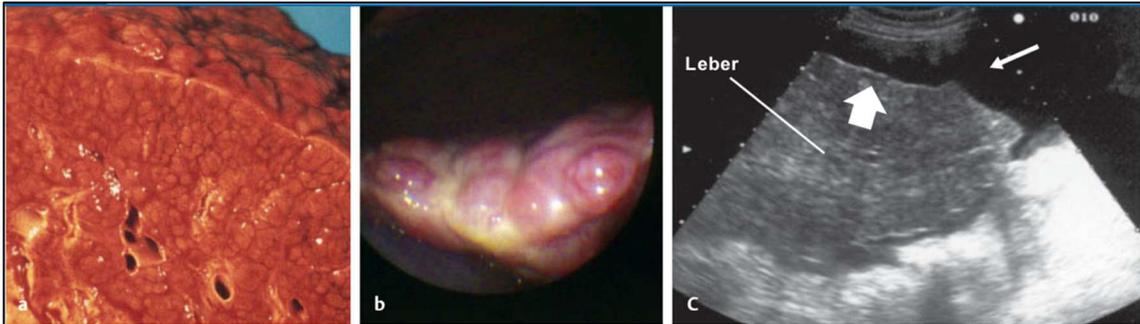


Abbildung 9: Schnittfläche, makroskopisches und sonografisches Bild einer Leberzirrhose.
a: Schnittfläche einer zirrhotisch veränderten menschlichen Leber. Pathologisch veränderte Leberarchitektur durch Bildung von Regeneratknötchen und bindegewebigen Einziehungen. b: Laparoskopisch aufgenommenes Bild einer grobknotigen Leberzirrhose. c: Sonografisches Bild einer Leberzirrhose mit begleitendem Aszites: Zu erkennen ist eine inhomogene Binnenstruktur und höckerige Oberfläche der Leber (breiter Pfeil). Die Leber wird von einem Flüssigkeitssaum (Aszites) umgeben (schmaler Pfeil), Entnommen aus (22)

Klinisch verläuft die Leberzirrhose zu Beginn meist stumm, bzw. mit nur unspezifischen Symptomen. Dazu gehören zu 70% Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung. In 60% der Erkrankungsfälle sind weitere Symptome vorhanden wie Druck- und Völlegefühl oder Meteorismus im Oberbauch. Erst im fortgeschrittenem Stadium des progredienten Parenchyumbaus sind zunehmend Zeichen einer Leberinsuffizienz und portalen Hypertension zu erkennen (22, 24).

Klinische Anzeichen einer gestörten Leberfunktion sind Leberhautzeichen wie Spider naevi, Caput medusae, Palmarerythem, Weißnägel, Dupuytren Kontrakturen, Geldscheinhaut, Zungenatrophie und Lacklippen (22, 24).

Zudem kommt es zur hormonellen Dysregulation, die durch einen verminderten Östrogenabbau in der Leber verursacht wird. Beim Mann kann sich das durch den Verlust der sekundären Körperbehaarung (Abdominalglatze/Bauchglatze) oder durch eine Gynäkomastie, Hodenatrophie und Potenzstörung bemerkbar machen. Frauen leiden hingegen unter Störungen des Menstruationszyklus mit eventueller sekundärer Amenorrhoe und ebenfalls unter Potenzstörungen (22, 24).

Beim Progress der Zirrhose kommt es zu einem zunehmenden Versagen der Leberfunktion (auch Dekompensation genannt). Charakteristisch ist die Erhöhung des Pfortaderdrucks (portale Hypertension) mit Rückstau des Blutes

vor der Leber und Ausbildung von portokavalen Kollateralen wie z.B. Ösophagusvarizen und Aszites. Die Dekompensation ist außerdem durch eine Störung der Syntheseleistung bzw. der Exkretionsfunktion und der Entgiftungsfunktion gekennzeichnet. Werden giftige Stoffe, wie beispielsweise Ammoniak nicht mehr adäquat eliminiert, kann eine neuropsychiatrische Dysfunktion (hepatische Enzephalopathie) entstehen (22, 24).

Weitere Konsequenzen der zunehmenden Leberinsuffizienz sind petechiale Hauteinblutungen durch ein gestörtes Gleichgewicht der Gerinnung wegen zu geringer Produktion an Thrombopoetin und Gerinnungsfaktoren in der Leber und erhöhtem Thrombozytenabbau in der Milz. Letzteres wird durch die portale Hypertension und die damit verlängerte Verweildauer des Blutes in der Milz verursacht (22, 24). Unterschenkelödeme werden durch eine Elektrolytverschiebung (Hyponatriämie) bedingt und sind ein häufiges Symptom bei Leberdekompensation, genauso wie Malnutrition und Kachexie (22, 24). Weitere wichtige Begleiterkrankungen der Leberzirrhose sind hepatogene Ulzera, chronische, alkoholinduzierte Pankreatitiden, ein hepatogener Diabetes mellitus und als Spätfolge das primäre Leberzellkarzinom (22, 24)

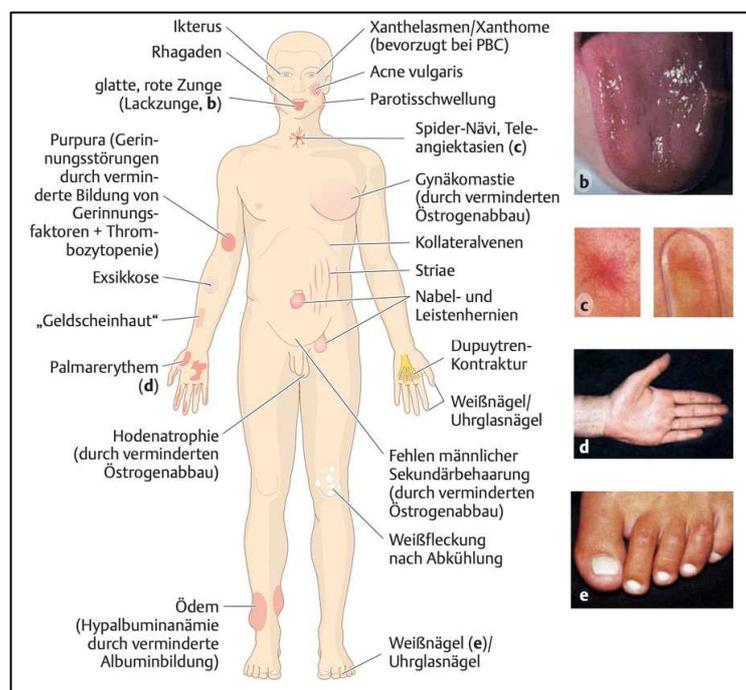


Abbildung 10: **Schematische Darstellung von oberflächlich sichtbaren Hauteffloreszenzen in Folge schwerer Lebererkrankungen.** Leberhautzeichen dienen als klinischer Hinweis für eine eingeschränkte Leberfunktion und tragen somit zur Diagnosesicherung bei. Entnommen und modifiziert nach (12).

Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung und die Vermeidung der Einnahme von potenziell toxischen Substanzen (wie z.B. Alkohol) im Vordergrund. Zudem wird neben der allgemeinen Therapieempfehlung einer ausgewogenen Diät mit 1g Proteinzufuhr/kg KG/d und 2000-3000 kcal/d auch eine Reduzierung der Kochsalzzufuhr bei Ödemen und Aszites empfohlen (22, 24).

Eine weitere Säule der Therapie ist die Behandlung von Komplikationen wie der portalen Hypertension, Aszites oder hepatischen Enzephalopathie. Eine kurative Behandlung der Leberzirrhose ist jedoch aufgrund der Irreversibilität nicht möglich, somit ist als letzte therapeutische Maßnahme die Lebertransplantation indiziert (22, 24).

Prognostisch liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der Leberzirrhose bei 50%. Hauptsächlich wird die Lebensdauer durch das Auftreten von Komplikationen, dem Konsumieren toxischer Substanzen und der Therapieeffektivität der Grunderkrankung limitiert (22, 24).

2.2.5.1. Hepatische Enzephalopathie und Leberversagen

Eine hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine reversible neuropsychiatrische Dysfunktion ausgelöst durch eine gestörte Entgiftungsleistung der Leber im Rahmen schwerer Lebererkrankungen. Ihre Manifestation kann von subklinischen Verläufen, psychologischen Anomalitäten, bis hin zum Koma reichen (22, 24, 32). Das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie bis zu 28 Tage nach Beginn eines Ikterus definiert das akute Leberversagen (22).

Die Prävalenz einer hepatischen Enzephalopathie liegt bei Diagnosestellung einer Leberzirrhose bei 10-14%. Im Krankheitsverlauf der Zirrhose leiden 30-40% der Patienten zeitweise an einer Enzephalopathie (22, 32).

Als auslösende Faktoren gelten das Leberausfallkoma im Rahmen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose unterschiedlicher Genese und das Lebererfallskoma bei massiver Leberzellnekrose im Zuge eines akuten Leberversagens.

Viele der pathophysiologischen und pathobiochemischen Prozesse der hepatischen Enzephalopathie sind jedoch weitestgehend unbekannt. Als bekannte Faktoren gelten Neurotoxine, vor allem die vermehrte Ammoniakbildung im Darm, die Störung der Astrozytenfunktion, sowie eine

Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke und Störung der Aminosäurenbalance (22, 24). Die häufigsten Auslöser sind Varizenblutungen, bakterielle Infektionen, eine zu hohe orale Proteinzufuhr, chirurgische Eingriffe, Elektrolytverschiebungen und -entgleisungen, sowie Medikamente, toxische Substanzen und Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts (22, 24).

Eine Diagnose lässt sich kaum mit biochemischen Markern sichern, zuverlässiger sind psychometrische Tests und eine sorgfältige klinische Beobachtung beispielsweise mittels Schriftproben, Rechentests oder Konzentrationsprüfungen. Weitere klinische Hinweise sind Händezittern, Desorientierung, Schlafstörungen und EEG-Veränderungen (22, 24).

Zur Therapie der hepatischen Enzephalopathie muss der Auslöser identifiziert und behandelt oder eliminiert werden. Bei einer ausgeprägten Manifestation ist eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich. Die Initialtherapie umfasst eine Darmreinigung und die Gabe von Laktulose, bei fehlender Besserung kann als Therapie der 2. Wahl Paromomycin oder Rifaximin verabreicht werden. Im Rahmen einer terminalen Leberinsuffizienz steht als letzte therapeutische Maßnahme, unter Beachtung der Auflagen, die Lebertransplantation zur Verfügung.

2.2.6. Lebertumoren

2.2.6.1. Hepatozelluläres Karzinom

Der häufigste primäre maligne Lebertumor ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Weltweit gilt das HCC als die sechst häufigste maligne Neoplasie und die dritt häufigste Ursache für Neoplasie assoziierte Todesfälle (33). Die Inzidenz des HCC ist in Europa und den USA steigend und liegt derzeit durchschnittlich bei 5 pro 100.000 Einwohner jährlich, wobei Männer mit einem Verhältnis von 3:1 gegenüber Frauen häufiger betroffen sind (22, 24, 33). Die Inzidenz unterliegt jedoch einer starken geographischen Abhängigkeit. Während sie in Europa bei 3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr liegt, beträgt sie in Mosambik 98 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (22, 24).

Die häufigste Ätiologie des HCC ist die Leberzirrhose (90%), jährlich entwickeln 4% der an einer Zirrhose erkrankten Patienten ein solches Karzinom. Das größte Risiko am HCC zu erkranken haben Patienten, bei denen sich auf dem Boden

einer chronischen Hepatitis B oder C Infektion eine Zirrhose gebildet hat (22, 24, 33). Andere Erkrankungen mit einem hohen Folgerisiko für HCC sind die Hämochromatose, NASH und ein α_1 -Antitrypsinmangel. Außerdem gelten Alkohol, Aflatoxine, Nitrosamine und Pyrrolizidin-Derivate als Cokarzinogene (22, 24, 33).

Klinisch manifestiert sich das HCC zu Beginn mit unspezifischen Symptomen wie Druckschmerzen im rechten Oberbauch, Inappetenz, Kachexie und subfebrilen Temperaturen. Als Spätsymptom kann ein Ikterus auftreten. Die Diagnostik ist erschwert durch die oftmals bereits vorliegenden Symptome der zugrunde liegenden Leberzirrhose (22, 24).

Therapeutisch richtet man sich nach dem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-System, das den Zustand des Patienten, die restliche Leberfunktion und das Ausmaß der Tumorerkrankung berücksichtigt. Bei kurativer Zielsetzung kommen eine Leberteileresektion, Lebertransplantation oder ein lokal ablatives Verfahren (Radiofrequenzablation, Mikrowellenablation) in Betracht (22, 24).

Im Rahmen eines palliativen Vorgehens stehen therapeutisch eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine Radiofrequenzablation (RFA) bzw. Mikrowellenablation (MWA) zur Verfügung, während im metastasierten Stadium außerdem eine Chemotherapie durchgeführt werden kann (22, 24).

Bei kurativer Zielsetzung ist das Überleben abhängig von dem kausalen Auslöser und dem Ansprechen auf die Therapie. Jedoch verstirbt ein Großteil der Patienten rasch an einer Tumorkachexie, den Folgen eines Leberausfallkomas oder aufgrund von Varizenblutungen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind 80% der Fälle inoperabel und werden palliativ behandelt. Bei einer palliativen Therapie beträgt die Überlebenszeit durchschnittlich 6-12 Monate, unbehandelt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei <5% (22, 24, 33).

2.2.6.2. Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Bei dem cholangiozellulären Karzinom handelt es sich um eine epitheliale Neoplasie, die von den Gallengängen ausgeht (34).

Das Karzinom tritt mit einer Inzidenz von 3/100.000 auf und die Tendenz ist weltweit zunehmend. In Deutschland ist das cholangiozelluläre Karzinom nach dem hepatozellulären Karzinom der zweithäufigste primäre Lebertumor. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, wobei das Karzinom am

häufigsten sporadisch ohne bekannte Ätiologie auftritt. Als Risikofaktoren gelten sowohl chronisch entzündliche Gallengangsveränderungen (PSC), parasitäre Erkrankungen der Leber (z.B. Leberegel), als auch das hereditäre nicht-Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinom (HNPCC) (22, 25, 34).

Das Karzinom wird je nach genauer Lokalisation in intrahepatisch, perihilär und extrahepatisch unterteilt. Die perihilären und extrahepatischen Karzinome zeigen im Gegensatz zu der intrahepatischen Form früher Symptome in Gestalt von sowohl eines schmerzlosen Ikterus und einer schmerzlos vergrößerten Gallenblase (Courvoisier-Zeichen), als auch Cholestasezeichen. Allgemein ist das cholangiozelluläre Karzinom jedoch in seinem Frühstadium symptomarm oder erzeugt gegebenenfalls nur unspezifische abdominale Beschwerden (22, 25).

Therapeutisch hat die operative Therapie den höchsten Stellenwert und verbessert bei erfolgreicher R0 Resektion die 5 Jahres-Überlebensrate von durchschnittlich 18-19% auf 40% (22, 25, 34).

Geläufige operative Verfahren sind die erweiterte Leberteilresektion (Trisektorektomie) gegebenenfalls mit Resektion extrahepatischer Gallengänge, Pfortaderteilen und einer Lymphknotendissektion. In Einzelfällen, wenn das Karzinom nicht fernmetastasiert ist, kann eine Lebertransplantation erwogen werden, wobei die Überlebensraten mit >50% nach 5 Jahren erfolgsversprechend sind. Eine palliative Therapie fokussiert sich bei perihilären oder distalen cholangiozellulären Karzinomen hauptsächlich auf den Erhalt des Gallenabflusses durch Stenteinlage. Es kommen außerdem auch lokale Therapieverfahren wie eine Chemoembolisation, Radiofrequenzablation oder fotodynamische Therapie in Frage (22, 25, 34).

Prognostisch ist die operative Resektabilität ausschlaggebend. Nur in 50% der Fälle ist eine R0 Resektion möglich, wobei 40-85% auch nach radikaler Resektion ein Rezidiv erleiden. In den restlichen 50% ist die Prognose sehr schlecht (22, 25, 34).

2.2.7. Endstadien von Lebererkrankungen

Gemeinsamer Endpunkt vieler schwerwiegender Lebererkrankungen ist die irreversible Zerstörung des Leberparenchyms mit einer für das dauerhafte Überleben nicht ausreichenden Restfunktion des Organs (22, 24, 26, 35).

In solchen Endstadien kann keine relevante Besserung der Leberfunktion durch eine medikamentöse Therapie erreicht werden und das Krankheitsbild wird durch Funktionseinbußen der Leber dominiert (hepatische Enzephalopathie, Ödeme, Aszites) (18, 24, 26, 35). Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft gibt es kein der Leber äquivalentes maschinelles Ersatzverfahren, das als dauerhafte Versorgung eingesetzt werden könnte. Somit bleibt als letzte therapeutische Option die Lebertransplantation. Wird diese erfolgreich durchgeführt, übernimmt die transplantierte Leber die Stoffwechselfunktionen und ermöglicht eine Verbesserung des Krankheitsbilds und der Lebensqualität (22, 24, 26, 35, 36).

2.3. Radiologische Diagnostik von Lebererkrankungen

Zur Diagnostik von Leberveränderungen bzw. -läsionen stehen invasive und nicht invasive Verfahren zur Verfügung. Nach der Anamnese und körperlichen Untersuchung sollte zunächst als primäre bildgebende Methode eine Sonographie durchgeführt werden. Bestehen weiterhin Fragestellungen, die mittels Sonographie nicht beantwortet werden können, folgen weitere Untersuchungen mittels CT und/oder MRT (22, 24, 37, 38).

2.3.1. Sonographie

Die Sonographie hat trotz ihrer niedrigen Sensitivität und Spezifität einen hohen Stellenwert in der Erstdiagnostik der Leberzirrhose. Sie erlaubt die nicht-invasive und strahlenfreie Beurteilung des Leberrandes, der Leberoberfläche sowie Echogenität, Form, Lage und Größe des Organs. Mit der Duplexsonographie lassen sich zudem intrahepatische Gefäße und deren Flussgeschwindigkeit untersuchen. Außerdem sind Ultraschallgeräte in vielen Einrichtungen vorhanden, wodurch eine Untersuchung zeitnah verfügbar ist (22, 25, 38).

Die Aussagekraft der Sonographie konnte in den letzten Jahren durch den kontrastverstärkten Ultraschall verbessert werden. Dabei können läsionscharakteristische Perfusionsphänomene durch Applikation von Kontrastmittel über eine periphere Vene festgestellt werden (22, 38).

Als Nachteil der Sonographie gilt, dass die Diagnostik sehr von der Erfahrung des Untersuchers und den Schallbedingungen (Adipositas, Meteorismus, Aszites) abhängig ist (22, 25, 38).

2.3.2. Computertomographie (CT)

Kann man mit einer Sonographie die bestehenden Leberveränderungen nicht einordnen, ist die weitere Abklärung mittels CT oder MRT notwendig.

Die Erfassung des gesamten Abdomens mit einem CT-Scan dauert 10-15 s und ist damit ein sehr schnelles Verfahren (22, 25, 38, 39).

Das CT ermöglicht eine Darstellung von Dichteunterschieden verschiedener Gewebekomponenten. Dies kann durch eine zusätzliche intravenöse Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel verstärkt werden. Ebenso kann die hepatische Perfusion beurteilt werden, wobei bei der biphasischen, kontrastmittelverstärkten CT sowohl die arterielle (ca. 15-20 s nach Kontrastmittelinjektion) und portalvenöse Phase (ca. 50-70 s nach Kontrastmittelinjektion) untersucht werden. Die meisten Läsionen in der Leber haben ein anderes Perfusionsverhalten und lassen sich dadurch vom gesunden Gewebe abgrenzen. Die biphasische kontrastmittelverstärkte CT gilt wegen der hohen Aussagekraft und Differenzierungsmöglichkeit von Läsionen als Standard-CT Untersuchung (22, 38, 39).

Nachteile der CT Diagnostik sind die nicht ubiquitäre Verfügbarkeit, die Wartezeiten auf einen Termin und die Verwendung von Röntgenstrahlen (38, 39).

2.3.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Das MRT dient zur weiteren Differenzierung unklarer Befunde. Mit der Entwicklung neuer schnellerer Sequenzen, konnte die zuvor bestehende Limitation durch Bewegung von Organen wie z.B. Herz, Darm und Lunge überwunden werden. Das erlaubt die Bildakquisition innerhalb von Atempausen bzw. Herzschlag oder Atem getriggert (38, 39).

Das MRT hat im Vergleich zum CT eine höhere räumliche Auflösung und ist das Verfahren mit dem höchsten Weichteilkontrast, der durch gewebespezifische und -unspezifische Kontrastmittel noch zusätzlich gesteigert werden kann. Gewebespezifische Kontrastmittel geben Informationen über die Funktion und

den Stoffwechsel der Hepatozyten und verbessern sowohl die Erkennungsrate als auch die Charakterisierung von Läsionen. Darüber hinaus ermöglicht die Kontrastmittelapplikation eine Darstellung der Gefäße (MR-Angiographie) und Gallenwege (Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie/MRCP) (22, 38, 39).

Beim MRT handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren ohne Verwendung von Röntgenstrahlen. Als Nachteile des MRT gelten jedoch die längere Untersuchungsdauer, die Limitierung der Untersuchung bei Klaustrophobie, eine nicht ubiquitäre Verfügbarkeit, die Kosten sowie die Wartezeit auf einen Termin (22, 38, 39).

2.4. Lebertransplantation

Thomas E. Starzl gilt als Pionier der orthotropen Lebertransplantation (LTX). Den ersten Transplantationsversuch führte er 1963 bei einem 3 Jahre alten Kind durch, das unter biliärer Atresie litt und den Eingriff letztlich nicht überlebte (1).

Vier Jahre später, im Jahre 1967, gelang Thomas E. Starzl die weltweit erste Lebertransplantation am Menschen in Denver, Colorado. Der an einem Hepatoblastom erkrankte Patient überlebte 18 Monate, erlag jedoch letztlich den Folgen von Metastasen (1, 28, 40, 41).

In der Anfangsphase waren hauptsächlich chirurgisch-technische Aspekte und eine unausgereifte immunsuppressive Therapie für Komplikationen verantwortlich (42). Durch die Einführung der Hirntod-Kriterien erweiterte sich die Möglichkeit der Organentnahme bei Patienten, bei denen es davor rechtlich gesehen nicht möglich gewesen war. Die Verbesserung des Organpools durch die neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen, die Weiterentwicklung der Leberchirurgie und die Entwicklung des Immunsuppressivums Cyclosporin im Jahre 1979 führten deshalb zu einem Anstieg der Lebertransplantationen (1, 28, 40, 41).

Trotzdem galt die LTX anfänglich als ultima ratio bei Lebererkrankungen, was dazu führte, dass Patienten sich zum Zeitpunkt der Transplantation in einem schlechten gesundheitlichen Zustand befanden und somit die Erfolgsquote niedrig bzw. die Sterblichkeit hoch war. Durch die Verbesserungen des prä-,

intra- und postoperativen Managements hat die Leberchirurgie in den letzten Jahren jedoch an Bedeutung gewonnen. Heutzutage gilt sie als allgemein akzeptierte Therapieform für zahlreiche irreversible akute und chronische Lebererkrankungen. Sie ist die einzige kurative Option für Patienten mit Leberversagen (28, 40, 41).

Mittlerweile besteht neben der Verwendung von postmortal gespendeten Organen auch die Möglichkeit einer Transplantation unter Verwendung des rechten oder linken Leberlappens im Zuge einer Lebendspende. Auch bei der postmortalen Spende besteht unter bestimmten Bedingungen die Option nur eine Teil-(Split)-Leber zu transplantieren. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 846 Transplantationen nach postmortaler Spende und 45 nach Lebendspende durchgeführt (29, 42).

Derzeit beträgt die Ein-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation 85% und die 5 Jahres Überlebensrate ca. 75%. Auf ein Organ wartend sterben ca. 10% der gelisteten Patienten (28, 40, 41).

Die rechtlichen Aspekte für die Spende, Entnahme und Übertragung von menschlichen Organen werden in Deutschland auf Bundesebene (BGB) im Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz) geregelt (26, 42).

2.4.1. Indikationen

Die Indikationen für die Lebertransplantation sind vielfältig und deshalb in Deutschland in den Richtlinien der Bundesärztekammer definiert. Grundsätzlich sollte die Transplantation jedem Patienten angeboten werden, bei dem die voraussichtliche Lebenszeit durch die LTX die Lebenszeit mit der zugrundeliegenden Erkrankung übertrifft (28, 40). Dazu zählen Endstadien von Lebererkrankungen und unter bestimmten Bedingungen auch maligne und benigne Lebertumoren. Die Leberzirrhose als Folge einer chronischen viralen Hepatitis (hauptsächlich durch HBV, HCV) oder aufgrund eines Alkoholabusus ist mit ca. 70% laut UNOS (United Network for Organ Sharing) und Eurotransplant die Hauptursache für Lebertransplantationen (28, 40). In Deutschland war im Jahr 2017 die häufigste angegebene Hauptdiagnose bei der Transplantationslisten-Anmeldung die alkoholische Leberkrankheit. Dicht dahinter folgten Fibrose bzw. Zirrhose der Leber und bösartige Neoplasien (z.B.

HCC, kindliches Hepatoblastom). Weitere Indikationen für eine Lebertransplantation sind das akute Leberversagen und zu geringeren Anteilen Stoffwechselstörungen, Gefäßerkrankungen der Leber und Erkrankungen der Gallenwege (PSC, PBC) (28, 42, 43).

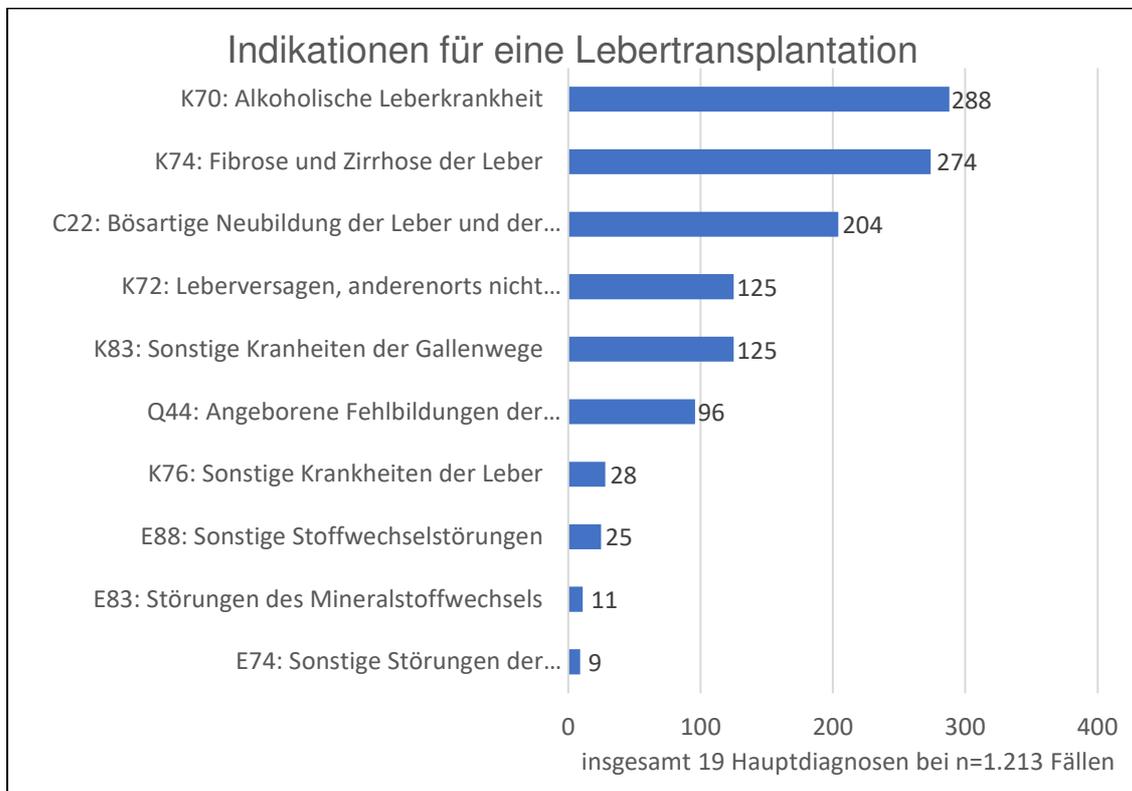


Abbildung 11: **Die häufigsten ICD-10 Hauptdiagnosen bei Neuanmeldung auf die Transplantationswarteliste.** Entnommen und modifiziert nach (35)

2.4.2. Evaluation und Listung

Im Rahmen der Transplantations-Evaluation wird zunächst abgewogen, ob die vorliegende Erkrankung durch eine Transplantation effektiv behandelt werden kann und ob ein solcher Eingriff für den Patienten erfolgversprechend ist. Eine der Voraussetzungen ist, dass durch die Organtransplantation mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Zugewinn an Lebensqualität oder Lebenszeit erreicht wird und sonstige Behandlungen kein ähnliches Ergebnis erzielen können (26). Außerdem werden weitere Kriterien wie die individuelle medizinische Situation, der körperliche und seelische Zustand und die Compliance betrachtet (26).

Die Beurteilung der Dringlichkeit richtet sich nach dem gesundheitlichen Zustand, d.h. ein Patient wird bei der Organvermittlung vorrangig berücksichtigt, wenn die

Restfunktion seiner Leber so unzureichend ist, dass er ohne das Transplantat akut vom Tod bedroht ist. Bei Kindern gelten Sonderregelungen, da beachtet werden muss, dass deren Entwicklung von einer regelrechten Funktion der Leber abhängig ist (26).

Anschließend wird das Vorhandensein von Kontraindikationen evaluiert. Ob ein Patient auf die Warteliste aufgenommen wird, entscheidet im Transplantationszentrum letztlich eine ständige, interdisziplinäre und organspezifische Transplantationskonferenz (26). In dieser Konferenz wird jede leistungsrelevante Entscheidung diskutiert und kollektiv getroffen. Obligate Teilnehmer der Konferenz sind laut Bundesärztekammer Ärzte der Chirurgie, der Inneren Medizin, der Anästhesie/Intensivmedizin und ein Vertreter des ärztlichen Direktors. Weitere essentielle Teilnehmer sind Ärzte der Radiologie, Onkologie und Psychatrie/Psychosomatik (26, 42).

Wurde ein Patient auf die Warteliste aufgenommen, ist der behandelnde Arzt verpflichtet, alle für die Organvermittlung relevanten Informationen (Laborergebnisse, therapeutische Entscheidungen, Behandlungen) regelmäßig zu dokumentieren, aktualisieren und der Transplantationskonferenz unmittelbar mitzuteilen (26).

2.4.3. MELD-Score

Der MELD-Score ist seit 2006 Bestandteil des Allokationssystems und soll ein objektivierbares Maß für die Dringlichkeit einer Transplantation darstellen. Er beurteilt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient im Endstadium einer chronischen Lebererkrankung innerhalb von drei Monaten verstirbt (44, 45). Den Lab-MELD-Score berechnet man aus den Serum-/bzw. Plasmakonzentrationen von Bilirubin und Kreatinin, sowie aus der Prothrombinzeit. Liegen die numerischen Laborergebnisse bei $<1,0$ werden sie auf 1,0 aufgerundet. Die maximale Konzentration für das Serumkreatinin ist für die Berechnung des MELD-Scores auf 4,0 mg/dl begrenzt. Wurde in der Woche vor Ermittlung des MELD-Scores eine Dialyse durchgeführt, wird ein Serumkreatinin von 4,0 mg/dl angenommen, unabhängig vom tatsächlich ermittelten Wert (44, 45).

Bei Patienten mit HCC oder cholestatischen Lebererkrankungen muss der MELD-Score zusätzlich angepasst werden, da er ansonsten nicht den Schweregrad der Erkrankung wiedergibt. Deshalb wird in solchen Fällen ein

sogenannter Match-MELD-Score ermittelt. Auf diese Ausnahmen wird in den Sonderregelungspunkten der Transplantationsgesetzte hingewiesen (SE-Punkte) (26, 42).

Lab-MELD-Score Formel:

$$10 \{0,957 \times \log_e(\text{Kreatin } mg/dl) + 0,378 \times \log_e(\text{Bilirubin } mg/dl) + 1,120 \times \log_e(INR) + 0,643\}$$

Der MELD-Score ist auf einen maximalen Wert von 40 begrenzt und wird auf ganze Zahlen gerundet (44, 45).

2.4.4. Einschränkungen der Aufnahme in die Warteliste

2.4.4.1. Alkoholinduzierte Zirrhose

Patienten, die an einer alkoholinduzierten Zirrhose leiden, können erst dann auf die Warteliste aufgenommen werden, wenn sie mindestens 6 Monate eine völlige Alkoholabstinenz eingehalten haben (26).

Zur Objektivierung des Alkoholkonsums können verschiedene Laborparameter herangezogen werden. Hierfür eignet sich die Bestimmung von Ethylglucuronid im Urin und/oder im Haar und von Carbohydrate-Deficient Transferrin (CDT) im Blut. Im Rahmen ambulanter Vorstellungen werden die Alkoholmarker mindestens alle 3 Monate bestimmt. Zusätzlich wird ein Gutachten aus der Transplantationspsychologie, Psychosomatik oder Psychiatrie zur Beurteilung des Suchverhaltens eingeholt. Besteht ein Hinweis auf nicht Einhalten der Abstinenz, wird der Patient als „nicht transplantabel“ gemeldet (26).

2.4.4.2. Maligne Neoplasien

Die Lebertransplantation bei malignen Tumoren unterzieht sich einer Diskussion ethischer Aspekte in Hinblick auf das onkologische Langzeitergebnis unter Immunsuppression und der Verteilungsgerechtigkeit bei Organknappheit. Grundsätzlich muss bei jeder Art von maligner Neoplasie zunächst ein extrahepatisches Wachstum ausgeschlossen werden (28, 43).

Speziell beim HCC gilt als Voraussetzung für eine Lebertransplantation das Einhalten der Milan-Kriterien: Es darf nur eine Läsion kleiner als 5 cm vorliegen oder bis zu drei Läsionen, die jeweils nicht größer als 3 cm sind. Außerdem darf keine extrahepatische Manifestation und keine vaskuläre Invasion (z.B. Tumorthrombose der Pfortader oder Lebervenen) vorhanden sein (28, 43).

2.4.4.3. Leberversagen

Bei einem akuten Leberversagen kann die Indikation zur Lebertransplantation nur dann gestellt werden, wenn spezielle Prognosekriterien (King's College Kriterien) die Notwendigkeit einer Transplantation anzeigen. Das Erfüllen der King's College Kriterien bedeutet somit, dass der Patient mit nahezu Sicherheit eine Lebertransplantation zum Überleben benötigen wird (24, 26).

Voraussetzung dafür ist eine Prothrombinzeit von > 100 sec (= Quick $< 7\%$ bzw. INR $> 6,7$) oder das Vorhandensein von mindestens drei der folgenden Kriterien: Ungünstige Ätiologie (kryptogene Hepatitis, Halothan-Hepatitis, Medikamententoxizität), Beginn einer Enzephalopathie mindestens 7 Tagen nach Auftreten des Ikterus, INR $> 3,5$ und Bilirubin $> 17,4$ mg/dl (24, 26).

Kriterien zur Beurteilung einer Paracetamolintoxikation werden gesondert betrachtet. Hierzu zählt ein arterieller pH $< 7,3$ oder die Erfüllung der folgenden drei Kriterien: Prothrombinzeit > 100 sec (= Quick $< 7\%$ bzw. INR $> 6,7$), Kreatinin > 300 μ mol/l und Enzephalopathie Grad 3 oder 4 (24, 26).

2.4.5. Organvermittlung

Die Vermittlung jedes Organs findet in Deutschland durch Eurotransplant unter Verwendung eines Allokationsalgorithmus statt, der unter anderem Zustand, Dringlichkeit, Blutgruppenkompatibilität und den MELD-Score berücksichtigt. Die Faktorengewichtung des Algorithmus wird fortlaufend auf ihre Aktualität geprüft und dem neusten Stand der Wissenschaft angepasst. Alle Vermittlungsentscheidungen müssen stets gründlich dokumentiert werden (26).

Der Patient muss für eine Organvermittlung auf die Warteliste eines Transplantationszentrums aufgenommen und bei der Vermittlungsstelle mit den notwendigen aktuellen medizinischen Daten registriert sein. Das Transplantationszentrum ist wiederum verpflichtet zu gewährleisten, dass die

Rahmenbedingungen bestehen, um jederzeit ein allokiertes Organ transplantieren zu können (26).

2.4.6. Verlauf

Als Zugangsweg wird eine mediane Laparotomie bis oberhalb des Nabels mit Schnitterweiterung nach rechts gewählt. Beim Organempfänger sollten Abstriche von gegebenenfalls vorhandenem Aszites und der Gallenflüssigkeit genommen werden (42, 46). Im ersten Schritt werden beim Empfänger die zuführenden Lebergefäße und der Gallengang am Hilus abgesetzt und anschließend die erkrankte Leber entfernt. Hierbei wird bei der konventionellen Technik der intrahepatische Anteil der unteren V. cava ebenfalls reseziert. Um eine venöse Entlastung zu gewährleisten, besteht die Möglichkeit einen axillo-femoro-portalen Bypass anzulegen, der das venöse Blut aus der unteren Extremität in die obere Hohlvene drainiert (46, 47).

Anschließend wird eine End-zu-End-Anastomosierung der supra- und infrahepatischen V. cava, der Pfortader, sowie des Gallengangs zwischen Empfänger und Spender durchgeführt. Alternativ kann die sogenannte Piggy-back-Technik zum Einsatz kommen, bei der im Zuge der Hepatektomie des Empfängers die untere Hohlvene erhalten wird (46, 47). Dafür ist eine sorgfältige Abpräparierung der erkrankten Leber von der Hohlvene notwendig. Um einen Blutstau im Splanchnicusstromgebiet zu verhindern, kann dann die Pfortader als porto-cavaler End-zu-End-Shunt in die V. cava inferior eingenäht werden (42). Anschließend wird in der Implantationsphase die ebenfalls erhaltene untere Hohlvene des Transplantats in der piggy-back-Technik (Huckepack-Technik) mit der Hohlvene des Empfängers Seit-zu-Seit-anastomosiert. Dies ermöglicht es, ohne venovenösen Bypass die Empfänger-Cava und die Spender-Cava zu verbinden. Anschließend wird die Anastomose der Pfortader und zuletzt die arterielle Anastomose angelegt. Letztlich muss die Entscheidung über das operative Vorgehen jedoch individuell getroffen werden (46, 47).

2.5. Warme Ischämiezeit

In der Literatur findet man unter dem Begriff warme Ischämiezeit (WIT) zwei unterschiedliche Definitionen (48). Zum einen wird von der Abklemmzeit der Gefäße beim Organspender bis zum Erreichen der Organkühlung auf 0-4°C gesprochen. Zum anderen spricht man bei der WIT von der Anastomosierungszeit beim Organempfänger, bei der das gekühlte Organ in den Körper gelegt wird und die chirurgischen Maßnahmen zur Anschließung an den Empfängerkreislauf stattfinden. Hierbei wärmt sich das Spenderorgan langsam durch die Körpertemperatur des Empfängers auf. In der vorliegenden Studie sprechen wir bei der WIT von der Anastomosierungszeit bzw. der erneuten Erwärmung des Spenderorgans (48).

Die Zeit, in der das Organ gekühlt gelagert bzw. transportiert wird, nennt man kalte Ischämie Zeit. Durch die Hypothermie bei 0-4°C wird in dieser Zeit der Metabolismus des Organs herabgesetzt, jedoch nicht vollständig unterdrückt. Trotz der Hypothermie kommt es letztendlich sowohl zu einer Erschöpfung der zellulären Energiespeicher, zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziums, als auch zu einem Abfall des intrazellulären pH-Werts. Der primär aktive Transport der Na^{*}/K⁺ ATPase kommt zum Erliegen, wodurch weniger Natrium aus der Zelle transportiert wird und die Zelle aufgrund des höheren osmotischen Drucks anschwillt. Hinzu kommt, dass während der Erwärmungszeit bei einer Transplantation der zelluläre Stoffbedarf erhöht wird, jedoch weiterhin Sauerstoff und Nährstoffe fehlen. Das führt fortschreitend zu einer strukturellen und funktionellen Zerstörung des Organs.

Eine relativ kurze warme Ischämiezeit ist deshalb schädlicher für die Leberzellen als eine gleichlange kalte Ischämie Zeit. Konservierungslösungen sollen diese Prozesse der kalten und warmen Ischämie Zeit herabsetzen und ein längeres Erhalten der Organfunktion ermöglichen.

2.6. Varianten der arteriellen Gefäßversorgung

Die Kenntnis anatomischer Verhältnisse der arteriellen Leberversorgung ist sowohl im Rahmen operativer Eingriffe der Leberchirurgie als auch bei radiologischen Eingriffen wie z.B. der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) von großer Bedeutung (18, 20, 49, 50).

Der Erfolg einer Lebertransplantation ist von der Sicherstellung einer regelrechten Durchblutung abhängig, da eine unzureichende Anastomosierung beispielsweise durch eine abweichende Gefäßanatomie zu Organnekrosen und schließlich einem Organversagen führen kann (3, 18, 19).

In 55,0-80,3% der Fälle ist eine typische Normtypenanatomie vorhanden (3, 18-20). Als Normtypenanatomie wird die anatomische Variante bezeichnet, bei der aus dem Truncus coeliacus die A. hepatica communis entspringt, die wiederum drei Äste abgibt: Die A. gastrica dextra, A. gastroduodenalis und A. hepatica propria. Die A. hepatica propria teilt sich in einen rechten und linken Ast (Ramus dexter und Ramus sinister) und versorgt die Leber mit sauerstoffreichem Blut. (3, 18, 19).

Eine Einteilung der häufigsten arteriellen Normvarianten hat zuerst Michels im Jahr 1966 vorgenommen, welche wiederum von Hiatt 1994 und Abdullah in 2006 überarbeitet bzw. zusammengefasst wurde (18, 19, 49, 50).

Die zuführenden arteriellen Gefäße der Leber können, abweichend von der Normtypenanatomie, nicht nur aus dem Truncus coeliacus entspringen, sondern beispielsweise auch aus der A. mesenterica superior, der A. gastrica sinistra oder direkt aus der Aorta (18, 19, 49).

Zu ca. 30% liegen solche Normvarianten der Aa. hepaticae vor, die wiederum nach genauer Lokalisation der Veränderung unterteilt werden: Truncus coeliacus-Anomalien, A. hepatica sinistra-Anomalien und A. hepatica dextra-Anomalien (18, 51).

Bei den häufigsten Normvarianten entspringt die A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra und die A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior. Diese Arterien können zusätzlich bzw. akzessorisch auftreten oder ersetzend sein. Die Terminologie einer „akzessorischen“ Arterie gilt als ungenau, denn jedes dieser akzessorischen Gefäße besitzt eine Endstrombahn und ist somit für die Leberversorgung essenziell und nicht nur ergänzend. Davon unterscheiden sich die ersetzenden Normvarianten, bei denen die komplette Blutversorgung

über die A. gastrica sinistra oder A. mesenterica superior läuft und keine entsprechenden Äste vom Truncus coeliacus zur Leber ziehen (3, 18, 19, 51). Eine ersetzende A. hepatica sinistra oder akzessorische A. hepatica sinistra findet sich bei 12-21% der Menschen (20). Eine ersetzende A. hepatica dextra oder akzessorische A. hepatica dextra liegt wiederum in 10,2-18% der Fälle vor (3, 18, 19).

2.6.1. Lig arcuatum

Das Lig. arcuatum entspringt beidseits von der anterioren Fläche der Wirbelkörper, den Bandscheiben und dem Lig. longitudinale anterior auf der Höhe L1-L4 und zieht zum Diaphragma (52). Es bildet am Zwerchfell die Vorderseite des Hiatus aorticus und geht im weiteren Verlauf in das Centrum tendineum über. Durch den Hiatus aorticus ziehen die Aorta mit dem Plexus aorticus und der Ductus thoracicus. Im Regelfall kreuzt das Ligamentum arcuatum die Aorta auf der Höhe des LWK1 oberhalb des Abgangs des Truncus coeliacus (52). In 10-24 % der Fälle verläuft es jedoch weiter kaudal, kreuzt auf Höhe des Truncus coeliacus und kann dadurch eine Einengung der Arterie und weiterer benachbarter Strukturen (Ganglion coeliacum) verursachen (52). Unter Umständen kann die Kompression so stark sein, dass durch den verminderten Blutfluss der Arterie Krankheitssymptome entstehen (52).

Eine Anomalie des Lig. arcuatum ist besonders relevant im Hinblick auf eine Lebertransplantation, da der Erfolg des Eingriffes maßgeblich durch eine unzureichende Blutzufuhr zum transplantierten Spenderorgan gefährdet ist. Liegt also eine ligamentäre Stenose des Truncus coeliacus vor, muss diese mittels Durchtrennung des Lig. arcuatum im Zuge der Lebertransplantation behoben werden (52).



Abbildung 12: Angiographie eines Patienten mit Lig. arcuatum-Syndrom. Sagittale angiographische Aufnahme eines Patienten mit epigastrischem Schmerz. Außerdem ist eine geringe poststenotische Dilatation zu erkennen, die als charakteristisch für ein Lig. arcuatum Syndrom gilt. Entnommen und modifiziert nach (52).

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität Bilddaten von 210 Patienten untersucht, die im Zeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2016 im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie eine MR-Gefäßuntersuchung zur Lebertransplantations-Evaluation erhalten haben.

Bei diesen 210 Patienten erfolgte die Beurteilung der arteriellen Lebergefäße und eine Einteilung dieser in die Klassifikationen nach Hiatt et al (19) und Abdullah et al (18).

Bei 54 Patienten (24,71%) folgte im Verlauf eine Lebertransplantation, woraufhin in diesen Fällen zusätzlich OP-Berichte, Laborergebnisse und Krankheitsverläufe in einem Zeitraum von 6 Monaten post-OP evaluiert wurden.

Voraussetzung für den Studieneinschluss war die Teilnahme an der LTX-Evaluation bei vorliegender Lebererkrankung im Endstadium oder akutem Leberversagen und eine regelrecht durchgeführte MR-Gefäß-Untersuchung. Es wurden keine pädiatrischen Patienten eingeschlossen.

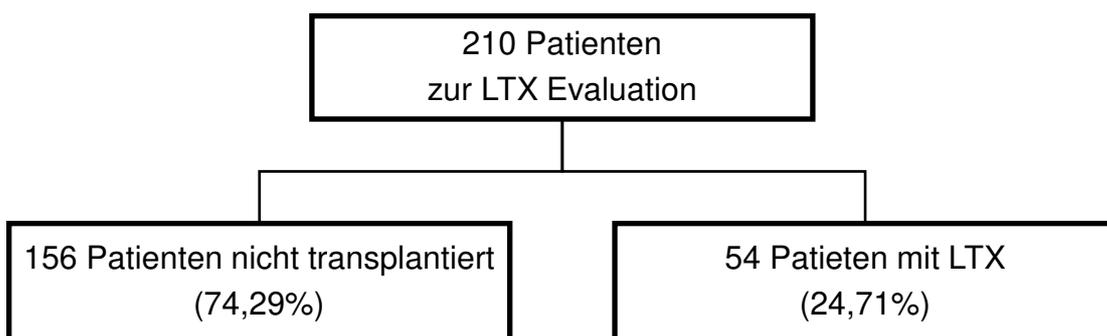


Abbildung 13: Verteilung des Patientenkollektivs bezüglich der Durchführung einer Lebertransplantation.

Das Patientengut beinhaltet 60 weibliche Patientinnen (28,57%) und 150 männliche Patienten (71,43%). Bei den 54 transplantierten Patienten liegt die Geschlechterverteilung bei 11 weiblichen (20,3%) und 43 männlich (79,7%) Personen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei durchschnittlich 56,9 Jahren (♀: 55,36 Jahre / ♂:57,30 Jahre; Range: 23-69 Jahre).

3.2. MRT der abdominellen Gefäße

3.2.1. Ablauf der Untersuchung

Zu Beginn der Untersuchung erfolgt die Indikationsprüfung und eine Identitätsprüfung des Patienten. Vor dem Arzt-Patienten-Gespräch wird ein Aufklärungs- und Fragebogen ausgehändigt, der vom Patienten aufmerksam gelesen und ausgefüllt werden soll. Danach findet das Aufklärungsgespräch mit einem Arzt der Radiologie statt, wobei Verhaltensregeln und Kontraindikationen (z.B. bestimmte metallische Implantate) besprochen werden. Außerdem ist eine vorher durchgeführte Blutuntersuchung (evtl. beim Hausarzt) bezüglich des Kreatinin- und GFR-Werts notwendig, um die Möglichkeit einer Kontrastmittelgabe evaluieren zu können. Im Rahmen von MRT Angiographien wird ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel verwendet (Gadovist®).

Nachdem der Patient sich entkleidet und alles Metallische abgelegt hat, wird der Patient in den Untersuchungsraum gebracht. Zur Kontrastmittelapplikation muss ein durchläufiger venöser Zugangsweg vorhanden sein. Falls ein ZVK oder eine Braunüle dem Patienten bereits im Vorfeld angelegt wurde, werden diese mittels Spülung auf Durchlässigkeit geprüft, anderenfalls muss ein neuer Zugang gelegt werden. Der venöse Zugang wird an ein maschinelles Einspritzgerät angeschlossen, das über das Kontrollzentrum gesteuert werden kann und worüber das Kontrastmittel eingespritzt und mit NaCl nachgespült wird.

Die Lagerung erfolgt auf dem Rücken auf der im Untersuchungstisch eingebrachten HF-Rückenspule, mit dem Kopf voran und den Armen bequem neben dem Körper. Danach werden flexible Oberflächenspulen auf der Vorderseite des Abdomens mittels Gurten so befestigt, dass der zu untersuchende Bereich vollständig abgedeckt ist. Bei allen MRT-

Untersuchungen werden dem Patienten Kopfhörer aufgesetzt, die zum Lärmschutz als auch zum Hören von Atemmanövern dienen. Außerdem erhält der Patient einen Notfallknopf in eine Hand, wodurch beim Betätigen die Untersuchung sofort unterbrochen werden kann. Nach Abschluss der Vorbereitung wird der Patient mit der zu untersuchenden Körperregion ca. in die Mitte der Röhre gefahren. Während der ganzen Untersuchung steht der Patient durchgehend unter medizinischer Aufsicht.

3.2.2. Technische Spezifikation

Die Untersuchungen wurden entweder an einem 1,5-Tesla-MRT (Siemens Avanto fit/Aera fit) oder einem 3-Tesla-MRT (Siemens Magnetom Prisma^{fit}) durchgeführt.

An diesen Tomographen wurde ein speziell für die Lebertransplantations-Evaluation abgelegtes einheitliches Untersuchungsprotokoll ausgewählt (Iso-Voxel 1,3x1,3x1,3 mm; TR [time of repetition] = 3,04ms, TE [echo time] = 1,02ms; Flip-Winkel = 30° Grad; FOV = 450 mm, Schichtdicke 1,3 mm).

Nach einer multiplanaren Planung und Testbolus-Gabe wurden eine native, arterielle, venöse und spät-venöse Gefäßdarstellung in transversaler, coronarer und sagittaler Ebenen erstellt.

Anhand der erstellten Datensätze wurden zudem 3D-Maximum Intensity Projections (MIP's) erstellt, die eine 360°-Visualisierung der Gefäßachse ermöglichen.

3.3. Auswertung der Daten

Entsprechend der Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik aus dem Jahr 2007 fand die Befundung unter standardisierten und leitlinien-gerechten Bedingungen statt. Die Aufnahmen wurden an zertifizierten diagnostischen Bildschirmen (RadiForce RX240; Eizo, Ishikawa, Japan) unter Verwendung der Centricity PACS Viewer Software (GE Healthcare, Milwaukee, USA) befundet.

Die Bilddaten wurden anhand der ermittelten arteriellen Gefäßversorgung von zwei Radiologen mit 5- und 10-Jahren Erfahrung in vaskulärer Bildgebung den

jeweiligen Normvarianten zugeteilt. Anschließend wurde bei durchgeführter Transplantation der operative und postoperative Verlauf in einem Follow-Up von 6 Monaten anhand der elektronischen Patientenakte im Krankenhaus-Management-System ORBIS® (Agfa Healthcare, Mortsel, Belgien) ausgewertet. Dabei wurden OP-Berichte auf die OP-Dauer und Implantationszeit (WIT) hin und Arztbriefe, Visiten und Laborwerte auf den postoperativen Verlauf hin evaluiert. Für die Datenerfassung wurde von der Ethik-Kommission ein positives Votum (Geschäfts-Nr.: 411/16) erteilt.

3.4. Einteilung der Normvarianten

Die ermittelten Normvarianten wurden in die zwei Klassifikationssysteme nach Hiatt et al. (19) aus dem Jahr 1994 und Abdullah et al.(18) aus dem Jahr 2006 eingeteilt.

Die Unterteilung nach Hiatt et al. (19) unterscheidet folgende Gefäßvariationen: Als Typ 1 ist die Normtypanatomie klassifiziert. Typ 2 definiert sich durch eine ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra. Typ 3 zeigt eine ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior. Typ 4 hat eine ersetzende A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra und eine ersetzende A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior. Bei Typ 5 entspringt die komplette A. hepatica communis aus der A. mesenterica superior und bei Typ 6 aus der Aorta (19).

Einteilung nach Hiatt et al.	
Typ 1	Normtypanatomie
Typ 2	Ersetzende oder akzessorische LHA
Typ 3	Ersetzende oder akzessorische RHA
Typ 4	Ersetzende oder akzessorische RHA und/oder ersetzende oder akzessorische LHA
Typ 5	CHA ausgehend von SMA
Typ 6	CHA ausgehend von Aorta

Abbildung 14: **Tabellarische Darstellung der Gruppeneinteilung nach Hiatt et al. (19)**

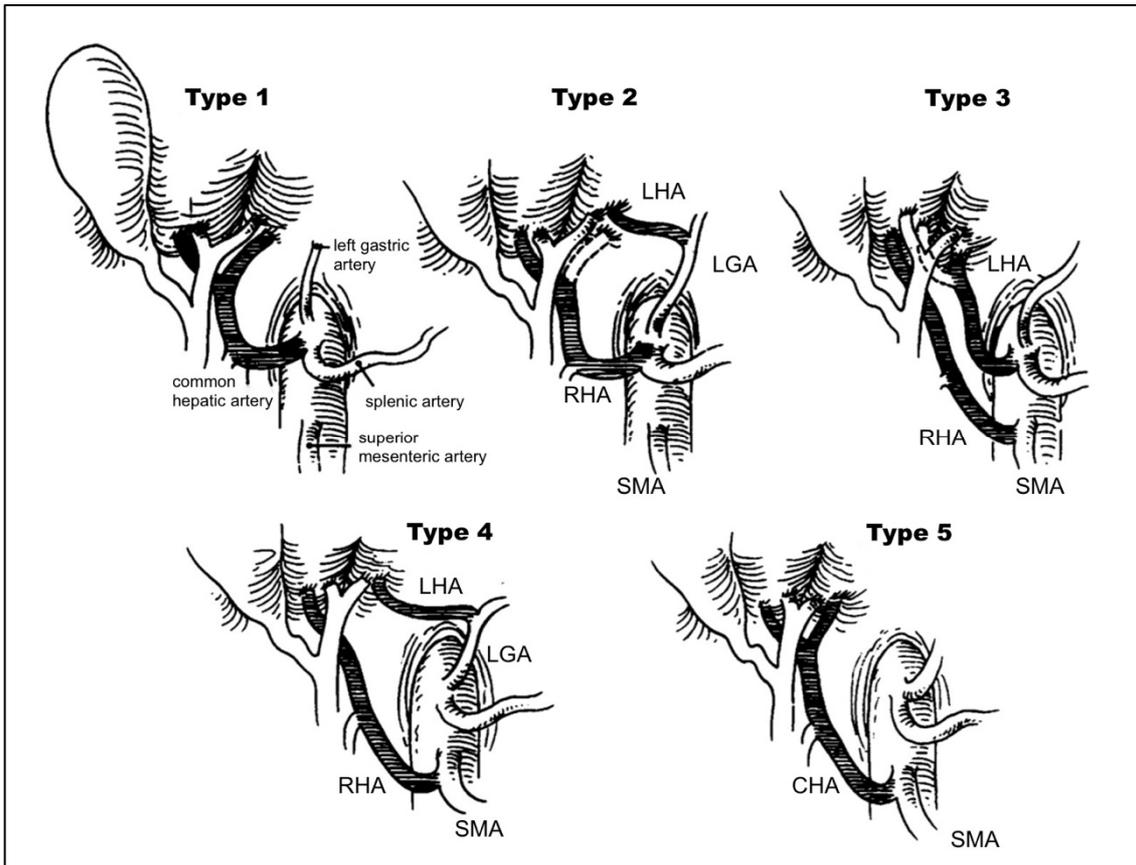


Abbildung 15: **Schematische Darstellung anatomischer Normvarianten der Leberarterien.** Klassifikation nach Hiatt. Die gestrichelte Linie zeigt, dass bei der Variante die Arterie entweder akzessorisch oder ersetzend sein kann. LHA: left hepatic artery (*A. hepatica sinistra*); RHA: right hepatic artery (*A. hepatica dextra*); LGA: left gastric artery (*A. gastrica sinistra*); SMA: superior mesenteric artery (*A. mesenterica superior*) CHA: common hepatic artery (*A. hepatica communis*). Entnommen aus (19).

Die Einteilung nach Abdullah et al. fasst wiederum drei Hauptgruppen (G1, G2, und „others“) zusammen. Bei der Gruppe G1 handelt es sich um Normvarianten die *A. hepatica communis* betreffend. In der Gruppe G2 handelt es sich um Variationen der *A. hepatica dextra* und/oder der *A. hepatica sinistra*. Hierbei ist bei einer akzessorischen oder ersetzenden *A. hepatica dextra* immer die *A. mesenterica superior* als Ursprungsort gemeint und bei einer *A. hepatica sinistra* die *A. gastrica sinistra*. Die letzte Gruppe „others“ umfasst alle restlichen Varianten, die weder G1 noch G2 zugeordnet werden können (18).

In **Abbildung 16 und 17** ist eine tabellarische Übersicht der Klassifikation nach Abdullah et al. aufgelistet

G1	Beschreibung
G1 I	Normtypenanatomie
G1 II	A. hepatica communis aus der A. mesenterica superior
G1 III	A. hepatica communis aus der Aorta
G1 IV	A. hepatica communis mit Trifurkation
G1 V	A. hepatica propria mit mehr als zwei Ästen
G1 VI	A. hepatica communis mit Variation der A. gastroduodenalis

Abbildung 16: **Tabellarische Darstellung der Gruppeneinteilung G1** nach Abdullah (18).

G2	Beschreibung
G2 I	Ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra
G2 II	Ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior
G2 III	Ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra und ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior
G2 IV	Ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra aus dem Truncus coeliacus und/oder ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra aus dem Truncus coeliacus
G2 V	A. hepatica sinistra aus dem Truncus coeliacus und A. hepatica dextra aus A. mesenterica superior

Abbildung 17: **Tabellarische Darstellung der Gruppeneinteilung G2** nach Abdullah et al. (18).

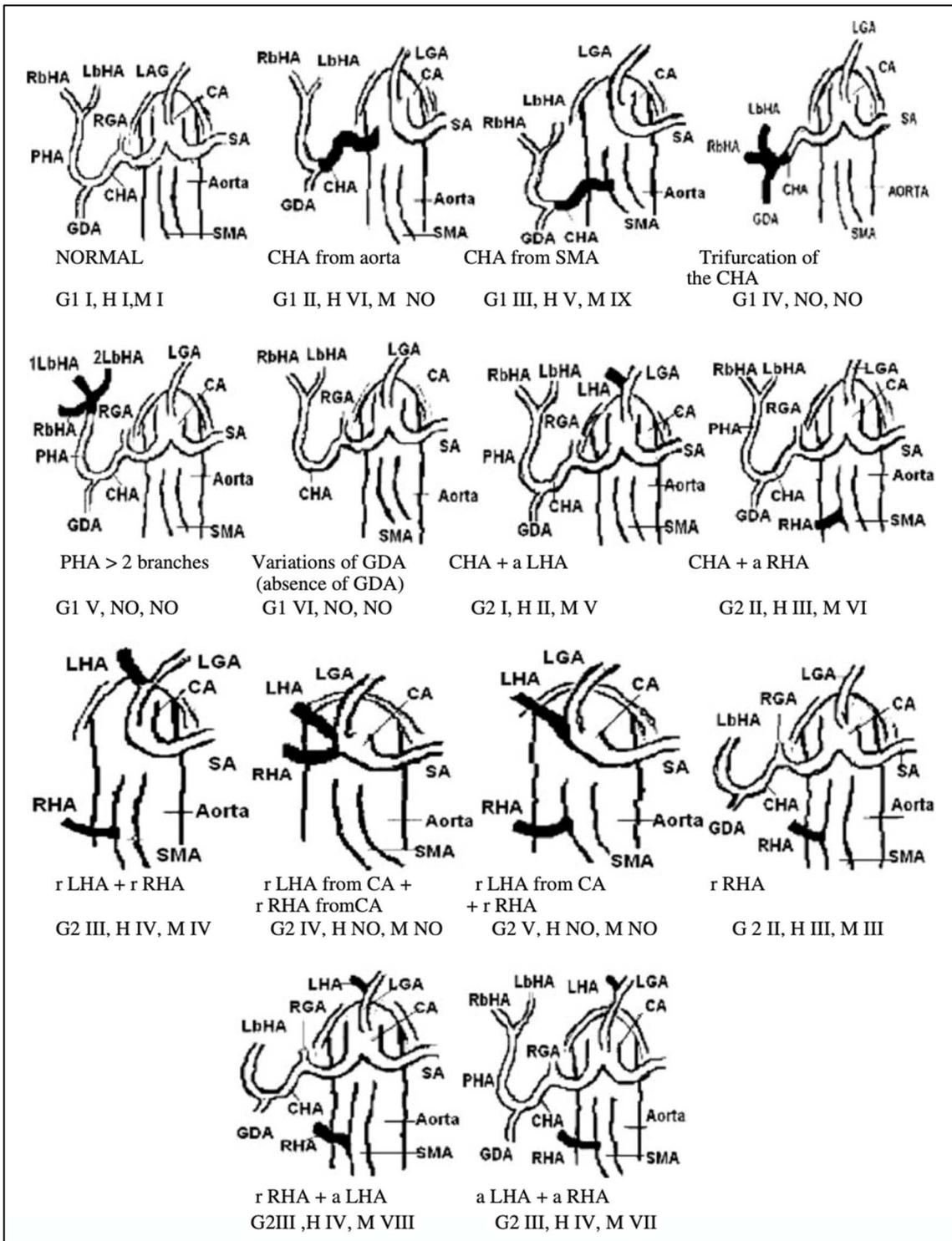


Abbildung 18: Schematische Darstellung anatomischer Normvarianten der Leberarterien und deren Einteilung nach Abdullah et al. (18).

3.5. Statistische Analyse

Für die Erstellung der statistischen Analysen und Grafiken wurde die dezidierte Statistiksoftware IBM SPSS Version 27 verwendet.

Die Daten werden anhand von Mittelwerten mit der entsprechenden Standardabweichung (SD) angegeben.

Bei unserem Patientenkollektiv kann nicht von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden, weshalb nicht-parametrische Tests zur Anwendung gekommen sind.

Zur Analyse von Häufigkeiten in verschiedenen Kategorien (Geschlecht, Normvarianten) wurde der Chi²-Test verwendet. Für den Vergleich einer zentralen Tendenz bestimmter Merkmale zwischen zwei Gruppen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Das statistische Signifikanzniveau ist auf <0,05 definiert.

4. Ergebnisse

4.1. Normvarianten

4.1.1. Evaluationskollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurde bei 210 Patienten eine Untersuchung der arteriellen Lebergefäße mittels MR durchgeführt. Es zeigte sich dabei, dass 153 Patienten (72,86%) eine normale lehrbuchartige Anatomie aufwiesen. Bei 17 Patienten (8,10%) waren die radiologischen Aufnahmen aufgrund von Artefakten nur eingeschränkt beurteilbar, weshalb diese Aufnahmen im weiteren Verlauf ausgeschlossen wurden. Somit sind in unserem reduzierten Patientenkollektiv insgesamt 193 Patienten, davon 79,27% mit einer „normalen“ Anatomie (Normtypanatomie) und 40 Patienten mit einer Normvariante (20,73%) vertreten. Die entsprechende Verteilung der Patienten ist in **Abbildung 18** dargestellt.

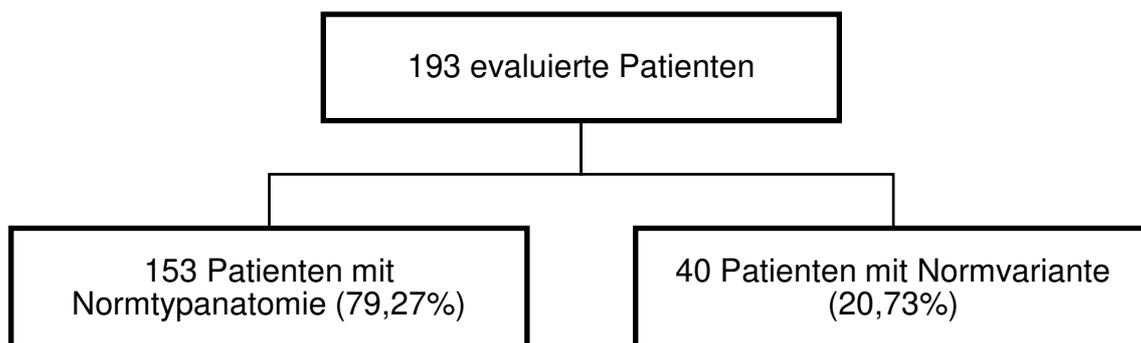


Abbildung 19: Verteilung des Evaluationskollektivs bezüglich des Vorhandenseins von Normvarianten der arteriellen Leberversorgung.

Entsprechend der Einteilung nach Hiatt et al (19) waren im Evaluationskollektiv drei Patienten (1,55%) mit einer ersetzenden oder akzessorischen A. hepatica sinistra (Typ 2) und 12 Patienten (6,22%) mit einer ersetzenden oder akzessorischen A. hepatica dextra (Typ 3) vertreten. Es wurde bei zwei Patienten (1,04%) eine ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra und/oder ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra (Typ 4) beobachtet. Zudem wurde bei 7 Patienten (3,62 %) eine A. hepatica communis ausgehend von der

A. mesenterica superior (Typ 5) und in einem Fall (0,52%) ausgehend von der Aorta (Typ 6) festgestellt.

Die Einteilung nach Hiatt et al. (19) und die Patientenverteilung ist in **Abbildung 19** tabellarisch zusammengefasst.

Typ nach Hiatt		Anzahl Patienten	Ergebnis in %
Typ 1	Normtypanatomie	153	79,27
Typ 2	Ersetzende oder akzessorische LHA	3	1,55
Typ 3	Ersetzende oder akzessorische RHA	12	6,22
Typ 4	Ersetzende oder akzessorische RHA und/oder ersetzende oder akzessorische LHA	2	1,04
Typ 5	CHA ausgehend von SMA	7	3,62
Typ 6	CHA ausgehend von Aorta	1	0,52
Restliche		15	7,77

Abbildung 20: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs entsprechend der Einteilung nach Hiatt et al. (19). LHA: left hepatic artery (A. hepatica sinistra); RHA: right hepatic artery (A. hepatica dextra); CHA: common hepatic artery (A. hepatica communis); SMA: superior mesenteric artery (A. mesenterica superior).

Da anhand dieser Einteilung nur 21 der 40 festgestellten Normvarianten erfasst werden konnten, wurden die Patienten zusätzlich nach der neueren Systematik in die Gruppen G1, G2 und „others“ nach Abdullah et al. (18) eingeteilt. Es zeigte sich, dass 162 Patienten (83,94%) der Gruppe G1 zuordenbar waren, also eine „normale Anatomie“ hatten oder eine Variation der A. hepatica communis (4,66%) aufwiesen. Variationen der A. hepatica dextra und/oder der A. hepatica sinistra der Übergruppe G2 waren in 28 Fällen (14,51%) zu beobachten. Die verbleibenden drei Patienten (1,55%) wurden der Kategorie others zugeordnet. Die Einteilung in die Gruppen Übergruppen G1, G2 und „others“ nach Abdullah et al. (18) und die Patientenverteilung ist in **Abbildung 20** zusammengefasst.

	Anzahl der Pat.	Ergebnis in %
G1 I	153	79,27
G1 II-VI	9	4,66
G2	28	14,51
others	3	1,55

Abbildung 21: **Tabellarische Unterteilung des Patientenkollektivs nach Abdullah et al. (18).** G1 II-VI: Variation der A. hepatica communis; G2: Variation der A. hepatica dextra und/oder A. hepatica sinistra; others: seltene andere Variationen, die weder G1 noch G2 zugeordnet werden können.

In der G1-Unterteilung gab es im Evaluationskollektiv sieben Patienten (3,63%) der Gruppe G1 II, deren A. hepatica communis von der A. mesenterica superior entspringt. Der Gruppe G1 III, bei der die A. hepatica communis direkt von der Aorta abgeht, ließ sich nur ein Patient zuordnen (0,52%) und den Gruppen G1 IV und V kein Patient. Dass die A. hepatica communis eine Variation der A. gastroduodenalis zeigt, konnte in einem Fall (0,52%) beobachtet werden.

Die genaue Unterteilung der G1 Gruppe und die Patientenverteilung ist in **Abbildung 21** zusammengefasst. Die entsprechenden MR-Aufnahmen sind in **Abbildung 22** zu finden.

G1		Patienten	Ergebnisse in %
G1 I	normal	153	79,27
G1 II	CHA from SMA	7	3,63
G1 III	CHA from aorta	1	0,52
G1 IV	CHA with trifurcation	0	0
G1 V	PHA with more than two branches	0	0
G1 VI	CHA with variations of GDA	1	0,52

Abbildung 22: **Detaillierte Unterteilung der G1 Variationen nach Abdullah et al. (18).** CHA: common hepatic artery (A. hepatica communis); SMA: superior mesenteric artery (A. mesenterica superior); PHA: proper hepatic artery (A. hepatica propria); GDA: gastroduodenal artery (A. gastroduodenalis).

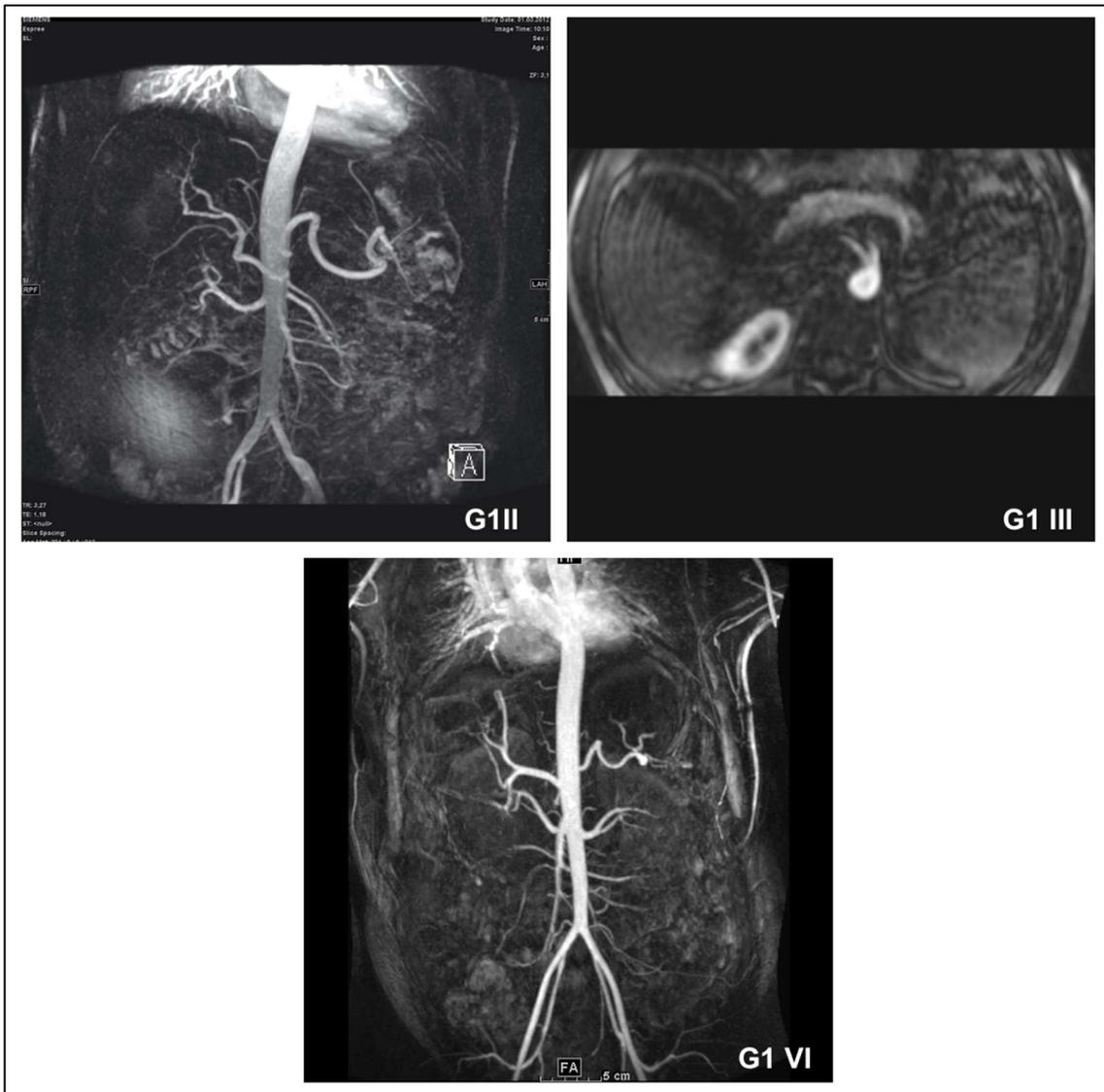


Abbildung 23: **MR-Angiographien der arteriellen Leberversorgung.** Normvariante G1 II: A. hepatica aus der Aorta. Normvariante G1 III: A. hepatica mit Trifurkation. G1 VI: A. hepatica communis mit Variation der A. gastroduodenalis.

In der G2 Unterteilung werden die Normvarianten bezüglich des Verlaufs der A. hepatica dextra und/oder A. hepatica sinistra ausführlicher unterteilt.

Ist eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica dextra vorhanden, entspringt sie nach dieser Einteilung, wenn nicht explizit anders genannt, immer von der A. mesenterica superior und die akzessorische/ersetzende A. hepatica sinistra immer von der A. gastrica sinistra.

In 3 Fällen (1,55%) war eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica sinistra (G2 I) und in 12 Fällen (6,22%) eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica dextra (G2 II) vorhanden. Die Kombination aus akzessorischen oder ersetzenden

A. hepatica sinistra und A. hepatica dextra (G2 III) wurde in 2 Fällen (1,04%) in unserem Patientenkollektiv beobachtet. Bei der Gruppe G2 IV ist eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica sinistra vom Truncus coeliacus und/oder eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica dextra ebenfalls vom Truncus coeliacus vorhanden. Diese Variante wurde in 8 Fällen (4,15%) festgestellt. Eine A. hepatica sinistra vom Truncus coeliacus in Kombination mit einer A. hepatica communis aus der A. mesenterica superior (G2 V) wurde bei 3 Patienten (1,55%) diagnostiziert.

Die genaue Unterteilung der G2 Gruppe und die Patientenverteilung ist in **Abbildung 22** zusammengefasst. Die entsprechenden MR-Aufnahmen sind in **Abbildung 22** bis **28** zu finden.

G2		Patienten	Ergebnisse in %
G2 I	A or R LHA	3	1,55
G2 II	A or R RHA	12	6,22
G2 III	A or R LHA + A or R RHA	2	1,04
G2 IV	A or R LHA from CA +/- or A or R RHA from CA	8	4,15
G2 V	LHA from CA + RHA	3	1,55

Abbildung 24: Detaillierte Unterteilung der G2 Variationen nach Abdullah et al. (18). A: Akzessorisch; R: Replaced/ersetzend. Left hepatic artery (A. hepatica sinistra); RHA: right hepatic artery (A. hepatica dextra); CHA: common hepatic artery (A. hepatica communis); SMA: superior mesenteric artery (A. mesenterica superior) CA: celiac axis (Truncus coeliacus).

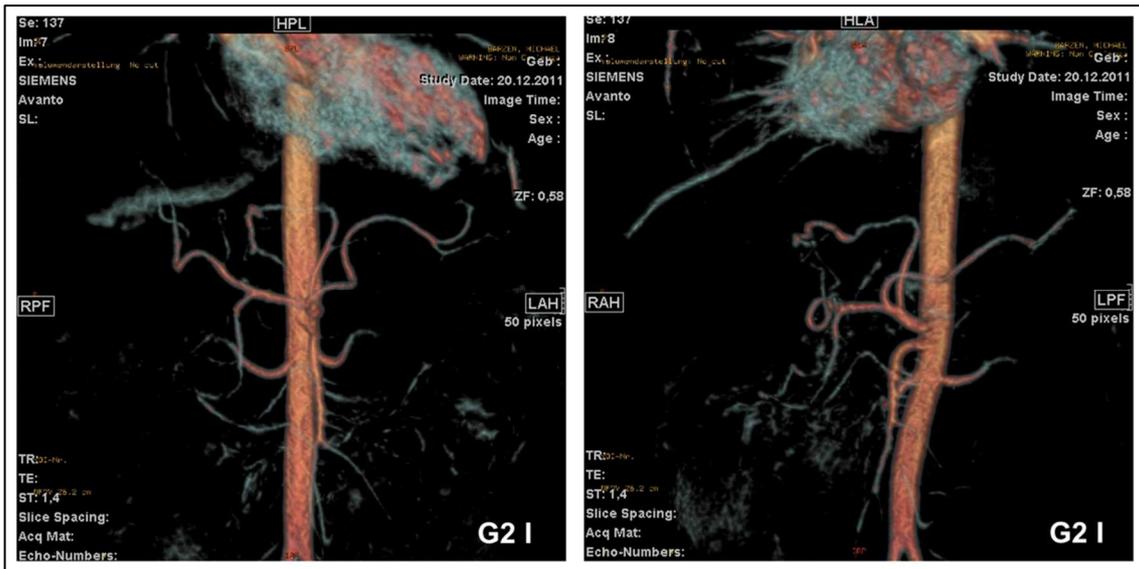


Abbildung 25: MR-Angiographien der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 I : Ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra.

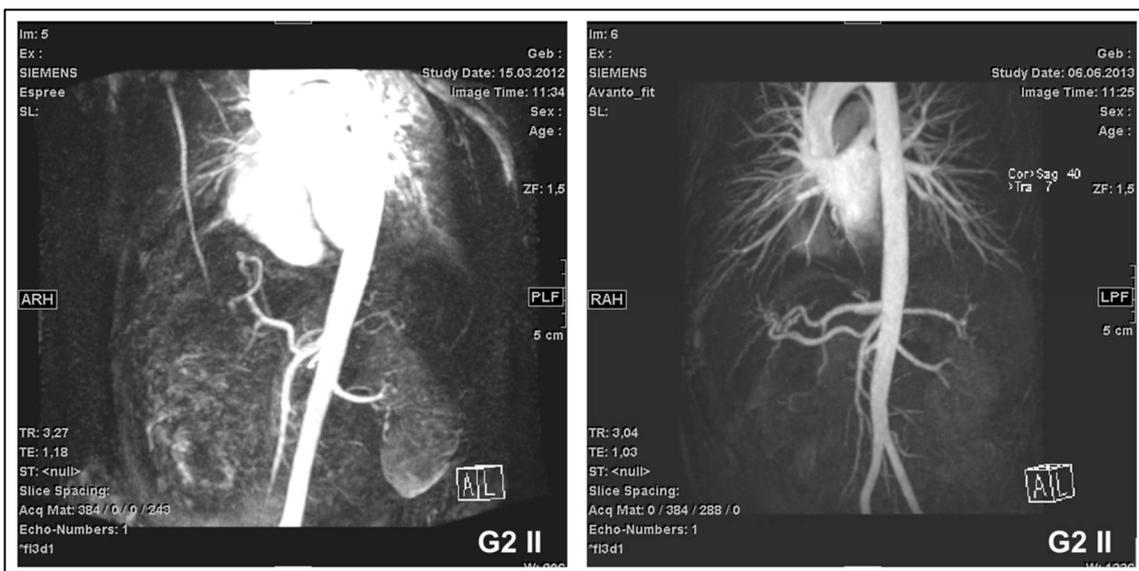


Abbildung 26: MR-Angiographien der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 II : Ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior.

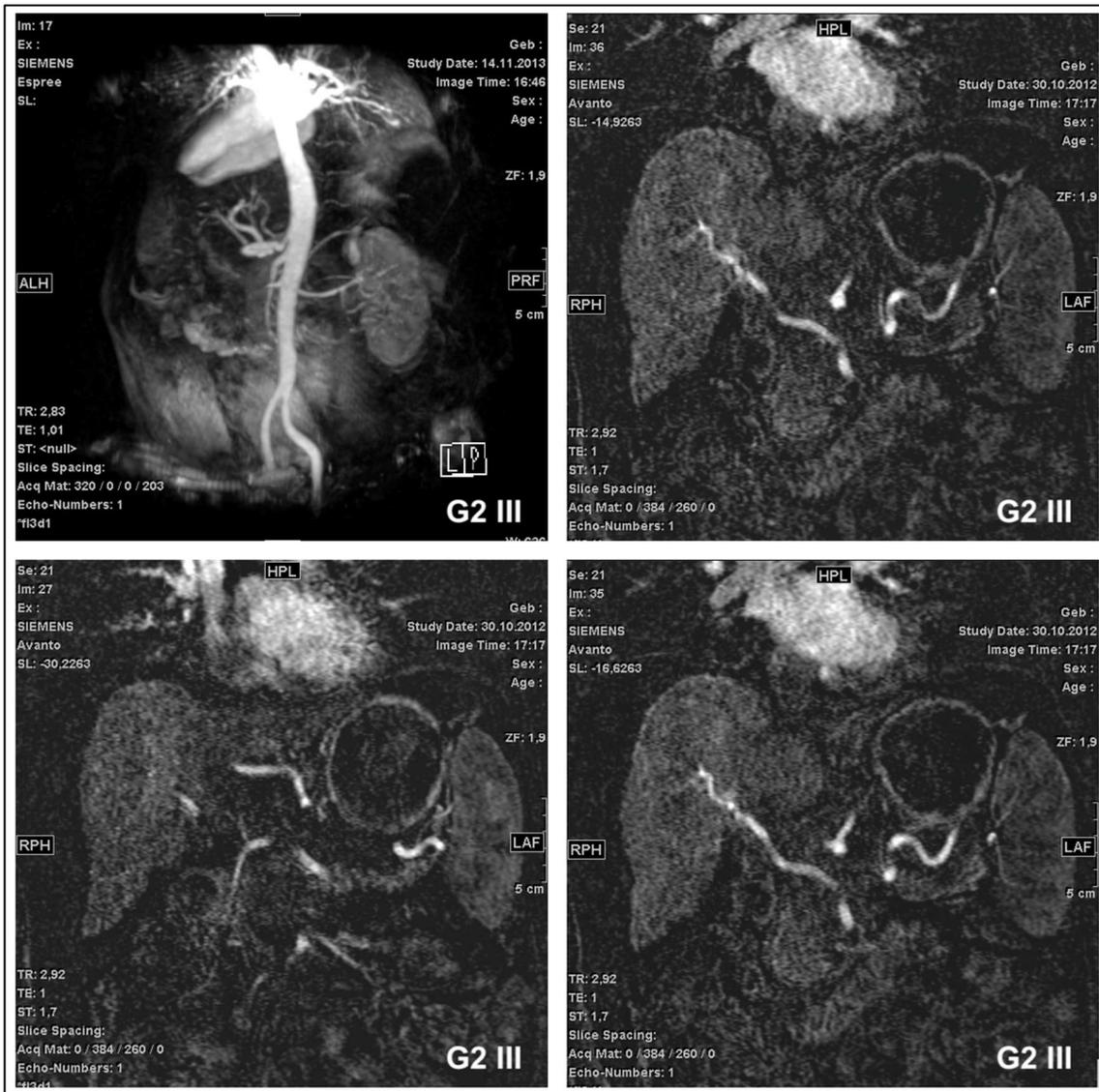


Abbildung 27: MR-Angiographien der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 III : Ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra aus der A. gastrica sinistra und ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra aus der A. mesenterica superior.

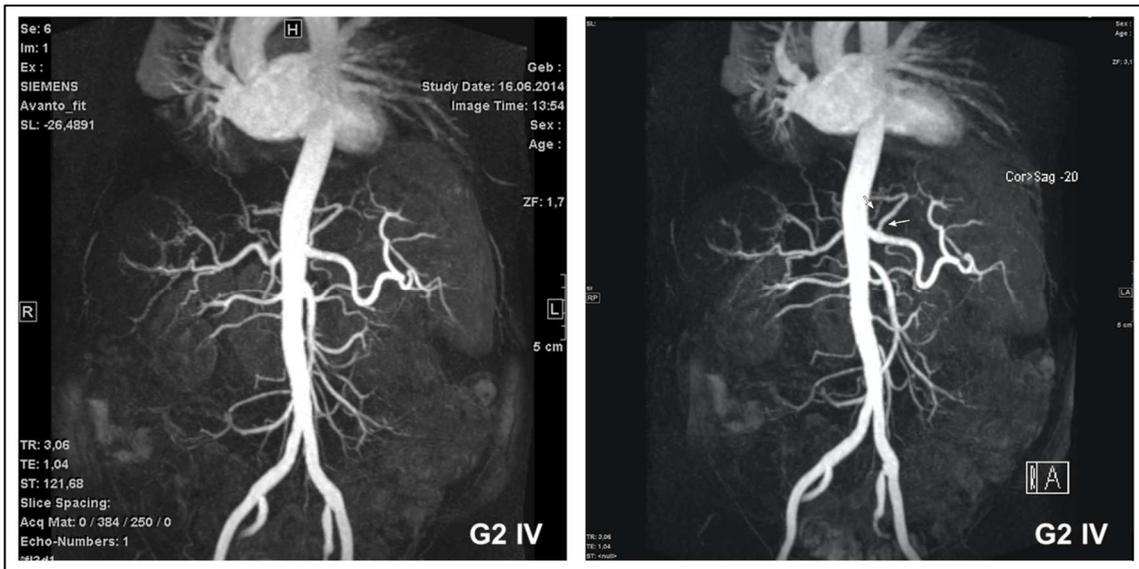


Abbildung 28: **MR-Angiographie der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 IV :** Ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra aus dem Truncus coeliacus und/oder ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra aus dem Truncus coeliacus.

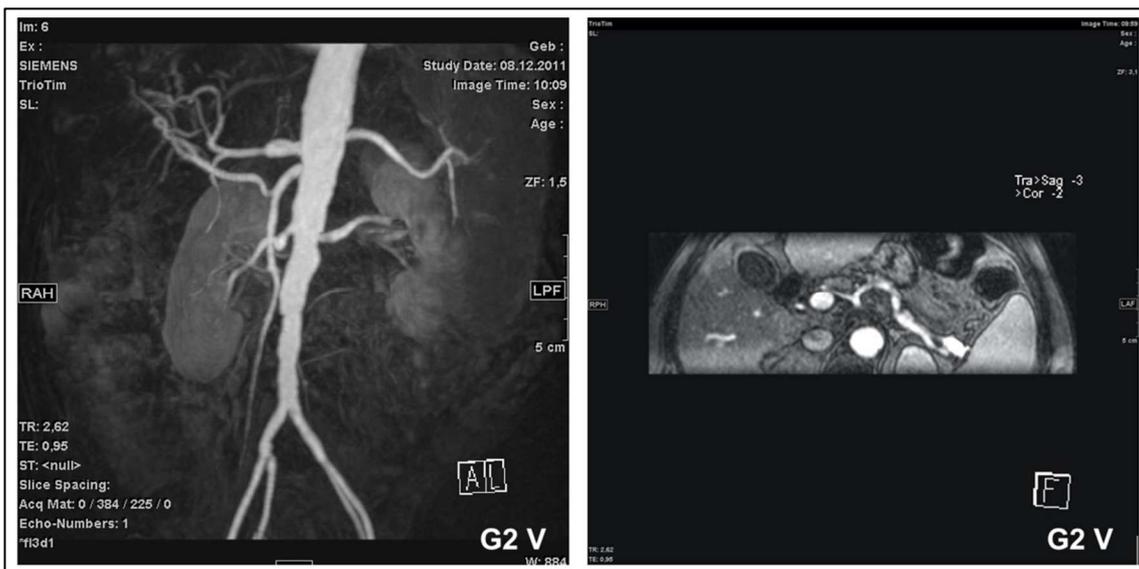


Abbildung 29: **MR-Angiographie der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 V :** A. hepatica sinistra aus dem Truncus coeliacus und A. hepatica dextra aus A. mesenterica superior.

4.1.2. Transplantiertes Patientenkollektiv

Im weiteren Verlauf wurde bei 54 der 210 evaluierten Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt. Davon wiesen 41 Patienten (75,93%) eine Normtypanatomie und 13 Patienten (24,07%) eine Normvariante auf. Die entsprechende Verteilung der Patienten ist in **Abbildung 23** dargestellt.

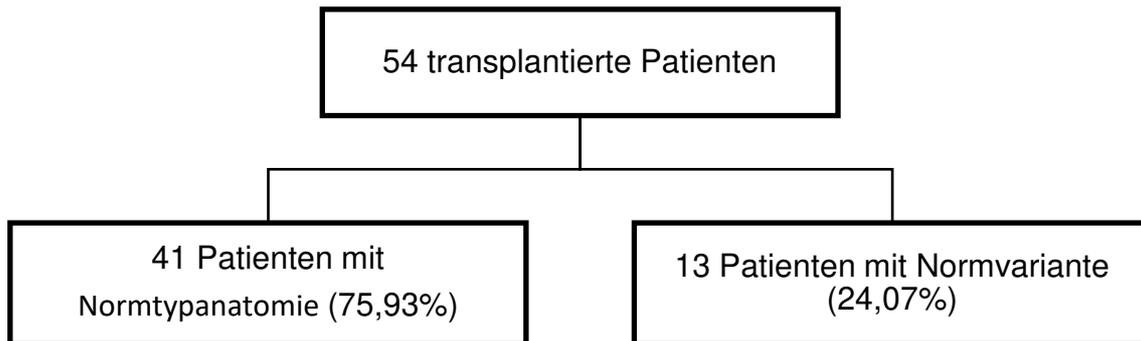


Abbildung 30: Verteilung des Transplantationskollektivs bezüglich des Vorhandenseins von Normvarianten der arteriellen Leberversorgung.

Entsprechend der Einteilung nach Hiatt et al. (19) waren im transplantierten Kollektiv zwei Patienten (3,70%) mit einer ersetzenden oder akzessorischen A. hepatica sinistra (Typ 2) und 4 Patienten (7,40 %) mit einer ersetzenden oder akzessorischen A. hepatica dextra (Typ 3) vertreten. Es wurde bei keinem Patienten eine ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra und/oder ersetzende oder akzessorische A. hepatica sinistra (Typ 4) beobachtet. In einem Fall (1,85 %) wurde eine A. hepatica communis ausgehend von der A. mesenterica superior (Typ 5) und in keinem Fall ausgehend von der Aorta (Typ 6) festgestellt.

Die Einteilung nach Hiatt et al. und die Patientenverteilung ist in **Abbildung 24** zusammengefasst.

Typ nach Hiatt		Anzahl Patienten	Ergebnis in %
Typ 1	Normtyp Anatomie	41	75,93
Typ 2	Ersetzende oder akzessorische LHA	2	3,7
Typ 3	Ersetzende oder akzessorische RHA	4	7,4
Typ 4	Ersetzende oder akzessorische RHA und/oder ersetzende oder akzessorische LHA	0	
Typ 5	CHA ausgehend von SMA	1	1,85
Typ 6	CHA ausgehend von Aorta	0	
Restliche		7	12,96

Abbildung 31: **Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs entsprechend der Einteilung nach Hiatt et al. (19).** LHA: left hepatic artery (*A. hepatica sinistra*); RHA: right hepatic artery (*A. hepatica dextra*); CHA: common hepatic artery (*A. hepatica communis*); SMA: superior mesenteric artery (*A. mesenterica superior*).

Da 12,96% der Patienten keiner genauen Untergruppe zugeteilt werden konnten, wurde eine zweite Einteilung der Normvarianten nach Abdullah et al. durchgeführt. Dabei zeigte sich folgendes Ergebnis: Insgesamt wurden 43 Patienten (79,63%) der Gruppe G1 zugeordnet. Sie hatten also entweder eine Normtyp Anatomie oder eine Variation der *A. hepatica communis* (3,70 %). Die restlichen 11 Patienten (20,37%) konnten der Gruppe G2 (Variationen der *A. hepatica dextra* und/oder der *A. hepatica sinistra*) zugeteilt werden.

Demzufolge gab es in der Transplantationsgruppe keine Anomalien, die nicht einer definierten Untergruppe zuordenbar waren.

Die Einteilung in die Gruppen G1, G2 und „others“ nach Abdullah et al. und die Patientenverteilung ist in **Abbildung 25** zusammengefasst.

	Anzahl der Pat.	Ergebnis in %
G1	43	79,63
Normal (G1 I)	41	75,92
G1 II-VI	2	3,70
G2	11	20,37
others	0	0

Abbildung 32: **Tabellarische Unterteilung des transplantierten Patientenkollektivs nach Abdullah et al. (18).** G1 II-VI: Variation der *A. hepatica communis*; G2: Variation der *A. hepatica dextra* und/oder *A. hepatica sinistra*; others: seltene andere Variationen, die weder G1 noch G2 zugeordnet werden können.

In der G1-Unterteilung gab es in unserem Patientenkollektiv einen Patienten (1,85%) aus der Gruppe G1 II mit einer *A. hepatica communis*, die von der *A. mesenterica superior* entspringt. Die Gruppen G1 III, IV und V sind nicht vertreten und in nur einem Fall (1,85%) war eine *A. hepatica communis* mit Variation der *A. gastroduodenalis* vorhanden (G1 VI).

Die genaue Unterteilung der G1 Gruppe und die Patientenverteilung ist in **Abbildung 26** zusammengefasst.

G1		Patienten	Ergebnisse in %
G1 I	normal	41	75,92
G1 II	CHA from SMA	1	1,85
G1 III	CHA from aorta	0	0
G1 IV	CHA with trifurcation	0	0
G1 V	PHA with more than two branches	0	0
G1 VI	CHA with variations of GDA	1	1,85

Abbildung 33: **Detaillierte Unterteilung der G1 Variationen nach Abdullah et al. (18) und die Verteilung der transplantierten Patienten.** CHA: common hepatic artery (*A. hepatica communis*); SMA: superior mesenteric artery (*A. mesenterica superior*); PHA: proper hepatic artery (*A. hepatica propria*); GDA: gastroduodenal artery (*A. gastroduodenalis*).

In der Übergruppe G2 zeigte sich, dass zwei Patienten (3,7%) mit einer akzessorischen oder ersetzenden A. hepatica sinistra vertreten waren (Gruppe G2 I) und 4 Patienten (7,40%) mit einer akzessorischen oder ersetzenden A. hepatica dextra (Gruppe G2I II). Kein Patient wies die Kombination aus akzessorischer oder ersetzender A. hepatica sinistra und akzessorischer oder ersetzender A. hepatica dextra auf (Gruppe G2 III).

Der Gruppe G2 IV konnten drei Patienten (5,56%) zugeordnet werden; sie hatten demnach eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica sinistra vom Truncus coeliacus und/oder eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica dextra vom Truncus coeliacus.

Das Auftreten einer A. hepatica sinistra vom Truncus coeliacus in Kombination mit einer A. hepatica communis aus der A. mesenterica superior (G2 V) wurde bei 2 Patienten (3,70%) diagnostiziert

Die genaue Unterteilung der G2 Gruppe und die Patientenverteilung ist in **Abbildung 27** zusammengefasst.

G2		Patienten	Ergebnisse in %
G2 I	A or R LHA	2	3,70
G2 II	A or R RHA	4	7,40
G2 III	A or R LHA + A or R RHA	0	0
G2 IV	A or R LHA from CA +/- or A or R RHA from CA	3	5,56
G2 V	LHA from CA + RHA	2	3,70

Abbildung 34: Detaillierte Unterteilung der G2 Variationen nach Abdullah et al. (18) und die Verteilung der transplantierten Patienten. A: Akzessorisch; R: Replaced/ersetzend; Left hepatic artery (A. hepatica sinistra); RHA: right hepatic artery (A. hepatica dextra); CHA: common hepatic artery (A. hepatica communis); CA: celiac axis (Truncus coeliacus).

4.2. Operationsdauer

Die Operationsdauer wurde als objektiv messbarer Parameter innerhalb der beiden Testgruppen ermittelt. Hierbei wurde evaluiert, ob durch das Vorliegen einer Normvariante ein zeitlicher Unterschied der Operationszeit festzustellen ist.

Die Operationsdauer bei Patienten mit einer Normtyp Anatomie betrug durchschnittlich $259,34 \pm 57,96$ min, wohingegen Patienten mit festgestellten Normvarianten durchschnittlich eine Operationsdauer von $285,15 \pm 69,19$ min hatten. Somit dauerte der Eingriff bei Patienten mit Normvariante durchschnittlich 25,81 min (9,95%) länger.

Statistisch lässt sich jedoch kein signifikanter Unterschied für das Kollektiv der Datensätze (OP-Zeit Normtyp Anatomie: $259,34 \pm 57,96$ min vs. OP-Zeit Normvarianten: $285,15 \pm 69,19$ min) ($P=0,172$) nachweisen.

In **Abbildung 28** ist die Verteilung der Operationsdauer graphisch dargestellt.

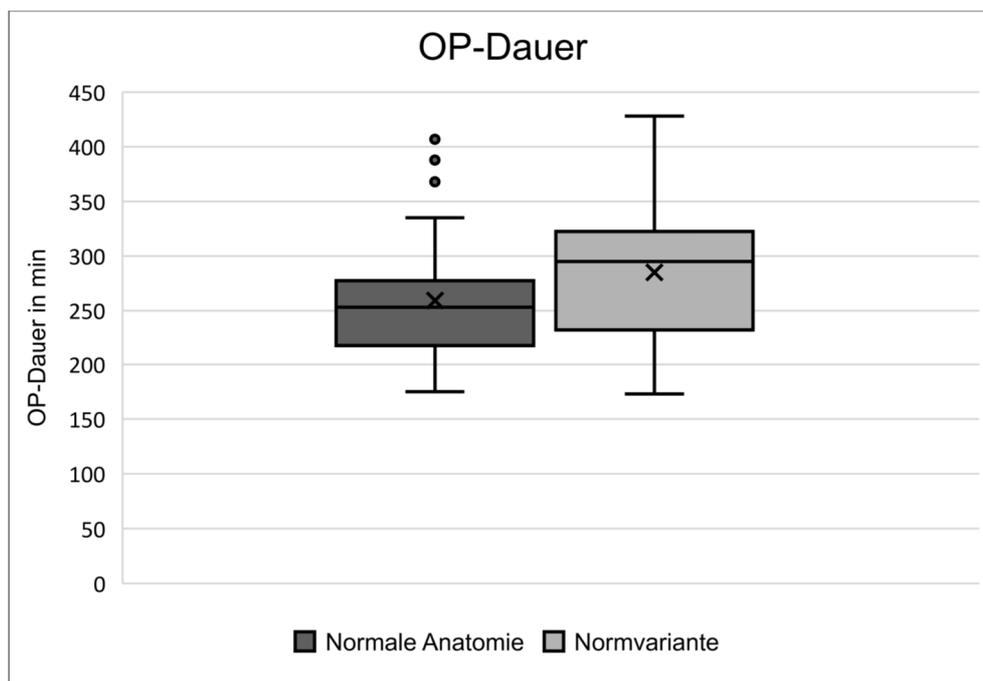


Abbildung 35: **Boxplot der Ergebnisverteilung der OP-Dauer in Abhängigkeit der arteriellen Gefäßanatomie ($P=0,172$).**

4.3. Warme Ischämiezeit

Als weitere objektiv messbare Größe wurde untersucht, ob Normvarianten empfängerseits eine Auswirkung auf die warme Ischämiezeit bei Lebertransplantationen haben.

Falls bei einem Patienten mehrere Transplantationen durchgeführt werden mussten, wurde nur die erste Transplantation berücksichtigt, da eine Re-Transplantation chirurgisch deutlich anspruchsvoller und die WIT dadurch nicht vergleichbar ist (53).

Unter den 54 transplantierten Patienten fehlten in 3 Fällen die Angabe der WIT im OP-Bericht. Zwei dieser Patienten waren der Gruppe mit Normtypanatomie zugeordnet und ein Patient der Gruppe mit Normvarianten.

Die Anastomosierungszeit (WIT) bei Patienten mit einer Normtypanatomie betrug im Mittel $48,31 \pm 9,91$ min. Wohingegen Patienten mit festgestellten Normvarianten durchschnittlich eine WIT von $51,17 \pm 13,58$ min hatten. Demnach dauerte die Implantation in der Gruppe mit Normvarianten durchschnittlich um 2,86 min (5,92%) länger.

Statistisch lässt sich kein signifikanter Unterschied für das Kollektiv der Datensätze (WIT Normtypanatomie: $48,31 \pm 9,91$ min vs. WIT Normvarianten: $51,17 \pm 13,58$ min) ($P=0,586$) nachweisen.

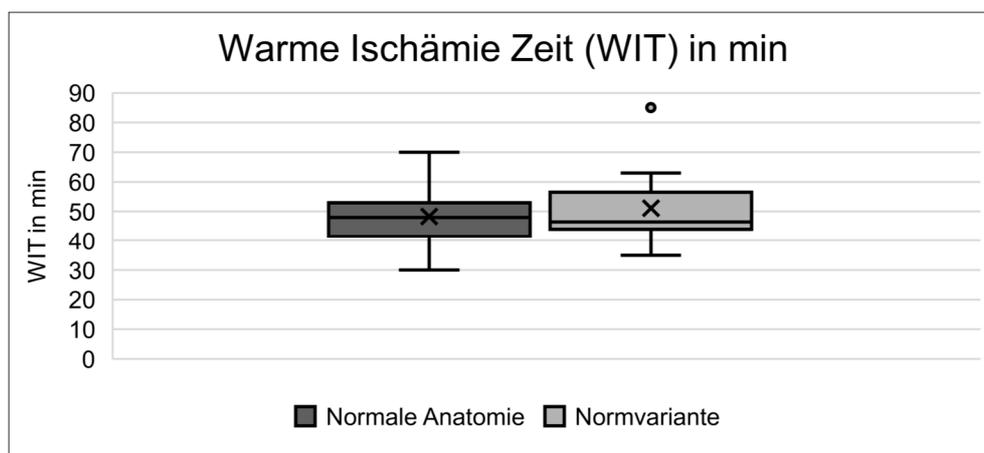


Abbildung 36: **Boxplot der Ergebnisverteilung für die WIT in Abhängigkeit der arteriellen Gefäßanatomie ($P=0,586$).**

4.4. Komplikationen

4.4.1. Primäres Transplantatversagen

Im genannten Beobachtungszeitraum nach Lebertransplantation wurde zudem retrospektiv evaluiert, ob Patienten unter einem primären Transplantatversagen litten. Von einem primären Transplantatversagen spricht man, wenn die Spenderleber nach Transplantation ihre Funktion innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage nicht adäquat aufnimmt und dadurch das Leben des Patienten bedroht ist oder eine Replantation indiziert werden muss (41, 54). In insgesamt 3 Fällen (5,55%) kam es zu einem Primärversagen des Transplantats. Davon waren alle Patienten aus der Gruppe der Patienten mit Normtypanatomie (7,32%) und kein Patient (0,0%) aus der Gruppe mit Normvarianten. Es zeigte sich trotzdem kein signifikanter Unterschied für das Kollektiv der Datensätze (Transplantatversagen Normtypanatomie: 7,32% vs. Transplantatversagen Normvarianten: 0,0%) ($P=0,316$).

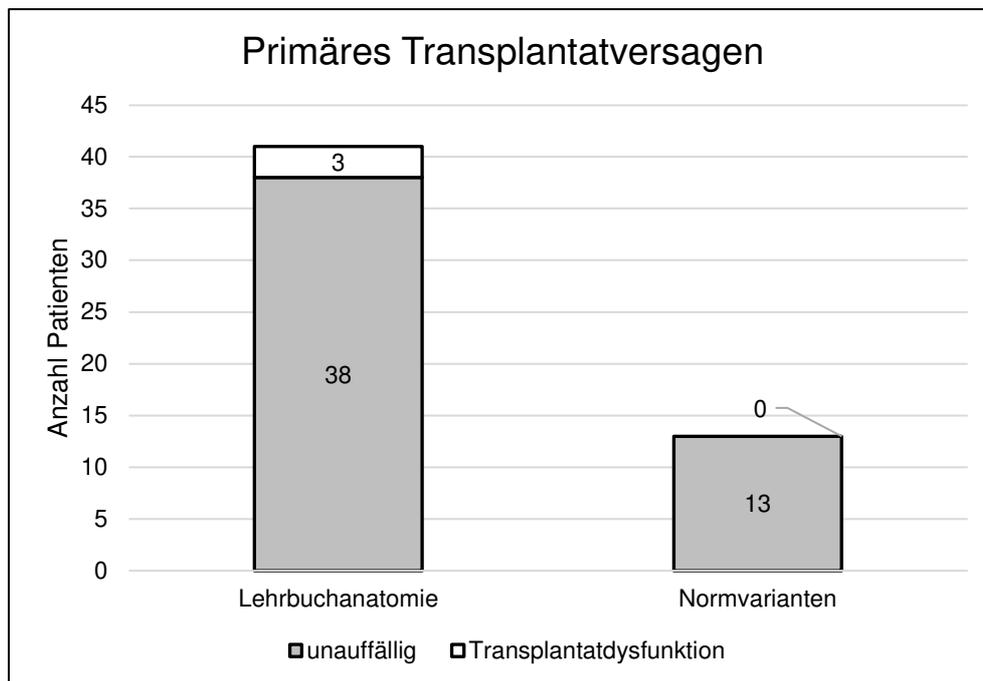


Abbildung 37: **Auftreten eines primären Transplantatversagens in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.** Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen ($P=0,316$).

4.4.2. Perfusionsstörungen

Im Zeitraum des Follow-Up wurde retrospektiv zusammengefasst, ob Perfusionsstörungen aufgetreten sind. In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigten insgesamt 13 Patienten (24,07%) innerhalb des Follow-Ups eine Perfusionsstörung. In 7 Fällen ist eine Thrombose der A. hepatica die Ursache für die Perfusionsstörung gewesen (12,96% aller Patienten, 53,85% der Patienten mit Perfusionsstörung). Weitere Ursachen waren in 3 Fällen (5,56%) eine Pfortaderthrombose und in jeweils einem Fall ein Abknicken der Arterie (1,85%), eine Perfusionsstörung im Rahmen einer Reanimation (1,85%) und der Verschluss einer Segmentvene (1,85%).

Insgesamt traten bei 24,39% der Patienten mit Normtypanatomie (10 Personen) und bei 23,07% der Patienten mit Normvarianten (3 Personen) Perfusionsstörungen auf (siehe **Abbildung 31**).

Zusammenfassend zeigte sich zwischen den Patientenkollektiven kein signifikanter Unterschied der Datensätze (Perfusionsstörungen bei Normtypanatomie 24,39% vs. bei Normvarianten: 23,07%) ($P=0,923$).

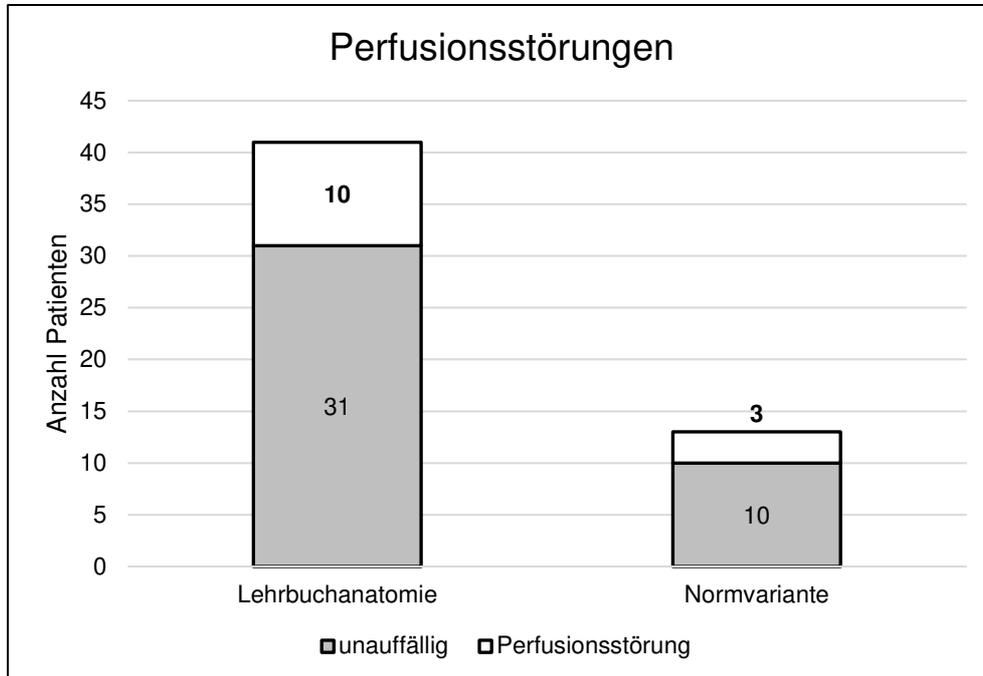


Abbildung 38: Auftreten von Perfusionsstörungen in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten. Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen ($P=0,923$).

Bei der statistischen Untersuchung, ob vermehrt Thrombosen der A. hepatica in einer der Untersuchungsgruppen aufgetreten sind, zeigte sich, dass bei 12,20% der Patienten mit Normtyp Anatomie und 15,38% mit Normvariante eine solche Thrombose aufgetreten ist. Wie in **Abbildung 32** veranschaulicht, ist jedoch zwischen dem Patientenkollektiv mit Normvariante und dem mit Normtyp Anatomie kein signifikanter Unterschied der Datensätze (Thrombose der A. hepatica bei Normtyp Anatomie 12,20% vs. bei Normvarianten: 15,38%) ($P=0,765$) nachweisbar.

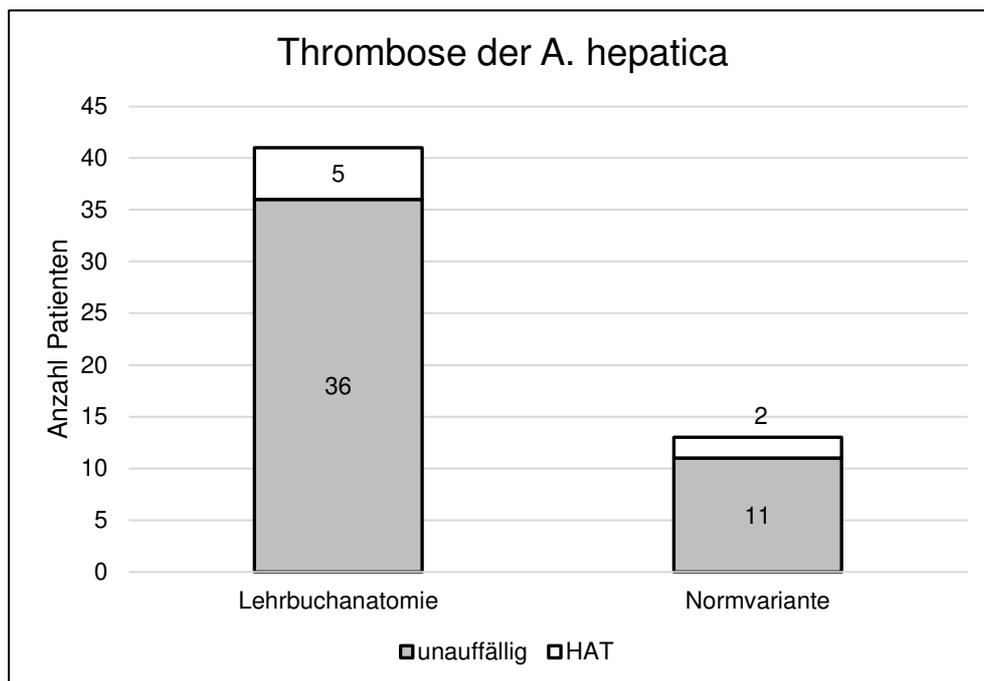


Abbildung 39: Auftreten einer Thrombose der A. hepatica in Abhängigkeit von Normtyp Anatomie und Normvarianten. HAT=hepatic artery thrombosis/Thrombose der A. hepatica. Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen ($P=0,765$).

4.4.3. Re-LTX

Innerhalb des Follow-Ups von 6 Monaten nach Lebertransplantation wurde retrospektiv betrachtet, bei wie vielen Patienten eine Re-Transplantation durchgeführt werden musste. Hierbei zeigte sich, dass in insgesamt 9 Fällen (16,66%) ein zweites Fremdorgan eingesetzt wurde. Bei zwei Personen (3,70%) handelte es sich um ein Primärversagen des Organs, bei vier Patienten (7,40%) um die Folge einer Perfusionsstörung und jeweils in einem Fall um ein intrahepatisch infektassoziertes Transplantatversagen (1,85%), ein Toxic liver Syndrom (1,85%) und eine Abstoßungsreaktion (1,85%).

Im Kollektiv der Patienten mit Normtypanatomie mussten insgesamt 7 Patienten (17,07%) innerhalb der ersten 6 Monate retransplantiert werden. Zwei dieser Patienten wurden aufgrund eines Primärversagens und drei aufgrund von Perfusionsstörungen erneut transplantiert. In jeweils einem Fall hatte ein Patient ein infektassoziertes Transplantatversagen und ein Toxic liver syndrome.

Im Kollektiv der Patienten mit Normvarianten mussten insgesamt 2 Personen (15,38%) innerhalb der ersten 6 Monate erneut transplantiert werden. Es handelte sich dabei in einem Fall um eine Abstoßungsreaktion und im anderen Fall um ein perfusionsbedingtes Organversagen.

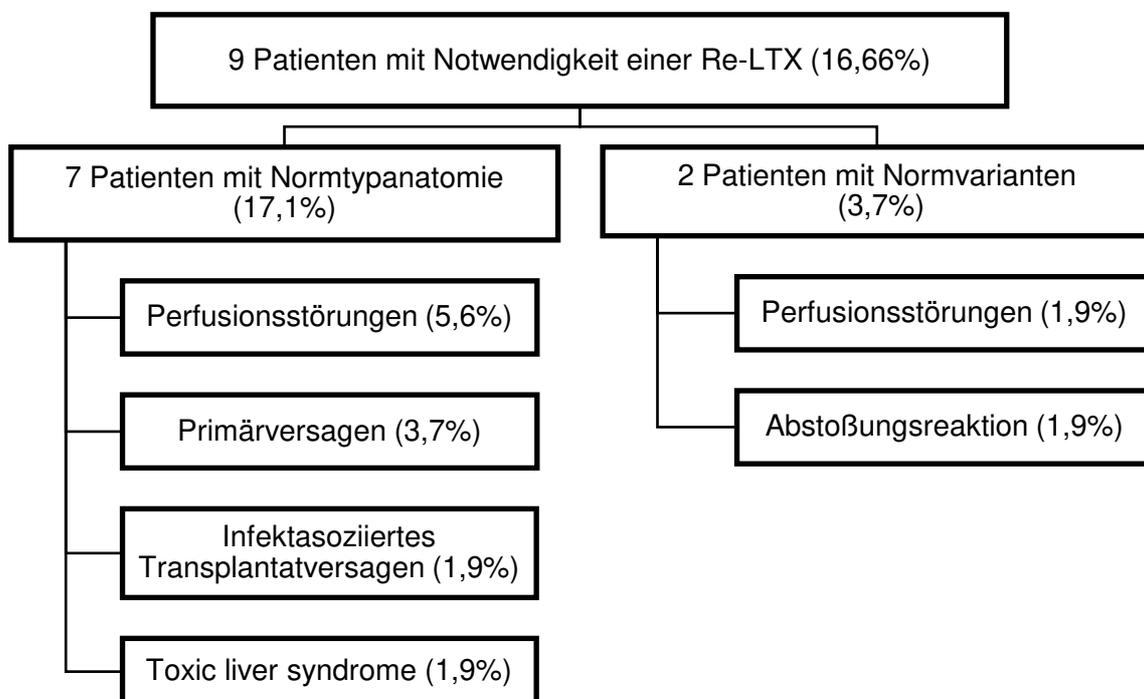


Abbildung 40: Verteilung des Transplantationskollektivs bezüglich der Notwendigkeit einer Retransplantation in einem Follow-Up von 6 Monaten.

Beim Vergleich der Retransplantationsraten in den beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich (siehe **Abbildung 34**) kein signifikanter Unterschied für das Kollektiv der Datensätze (Re-LTX Normtypanatomie: 17,07% vs. Re-LTX Normvarianten 15,38%) ($P=0,887$).

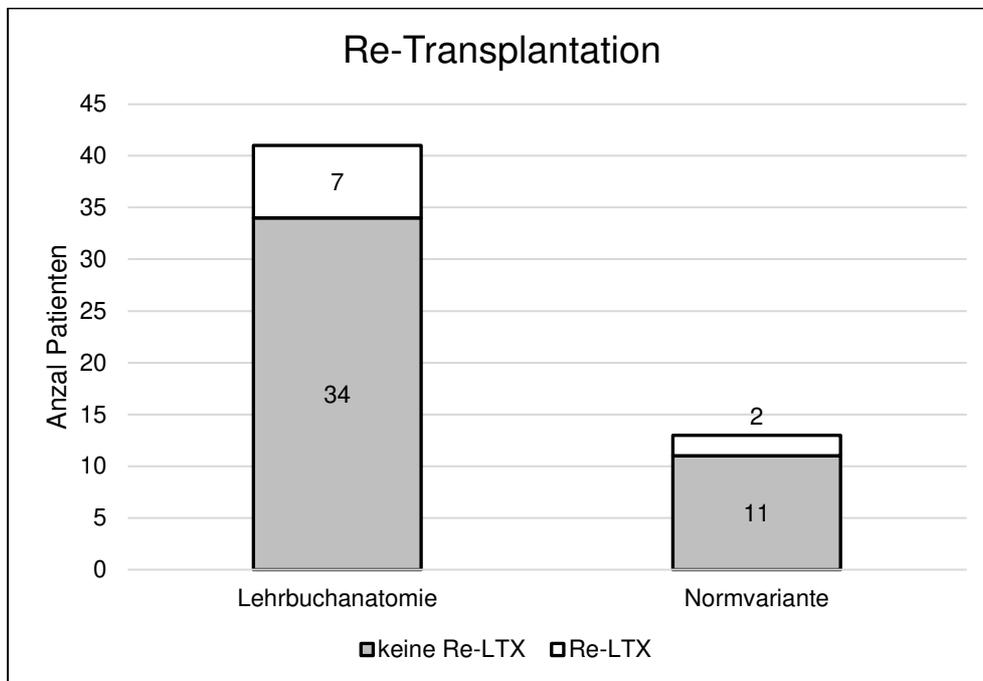


Abbildung 41: **Re-Transplantation in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.** Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen ($P=0,887$).

4.4.4. Endpunkt (Tod)

Innerhalb des Follow-Up von 6 Monaten nach Lebertransplantation wurde als Endpunkt das Versterben definiert. Insgesamt traf dies bei 13 Patienten (6-Monats-Mortalität 24,07%) in dem Zeitraum zu. In sieben Fällen wurde als Grund für das Versterben ein septischer Schock (53,85%) und in vier Fällen ein nicht näher klassifiziertes Multiorganversagen (30,77%) angegeben. In zwei Fällen kam es wiederum zu einem kardiogenen Schock und Herzstillstand (15,38%).

Von den 41 Patienten aus dem Kollektiv mit Normtypanatomie verstarben 11 Patienten (26,82%). Hierbei waren sechs Todesfälle auf einen septischen Schock (54,55%), drei auf ein Multiorganversagen (27,27%) und zwei auf einen kardiogenen Schock zurückzuführen (18,18%). Außerdem war ein Todesfall im Rahmen einer Retransplantation in der Gruppe mit Normtypanatomie aufgetreten.

Im Kollektiv der Patienten mit Normvarianten (13 Patienten) trat in 2 Fällen der Endpunkt ein (15,38%). Gründe für das Versterben waren jeweils einmal ein Multiorganversagen (50%) und ein septischer Schock (50%).

Vergleichend konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit Normtypanatomie und Normvarianten bezüglich 6-Monats-Mortalität ermittelt werden (6-Monats-Mortalität Normtypanatomie: 26,82% vs. 6-Monats-Mortalität Normvarianten 15,38%) ($P=0,40$). In **Abbildung 36** ist eine graphische Darstellung der Ergebnisse zu sehen.

Bei der Datenauswertung fiel jedoch auf, dass die meisten Patienten bereits innerhalb der ersten drei Monate versterben. Die 3-Monats-Mortalität im gesamten transplantierten Kollektiv lag bereits bei 20,37%. Davon starben 10 Patienten (24,39%) in der Gruppe mit Normtypanatomie und nur ein Patient (7,69%) innerhalb der Gruppe mit Normvarianten.

Es ließ sich auch hier kein signifikanter Unterschied für das Kollektiv der Datensätze beweisen (3-Monats-Mortalität Normtypanatomie: 24,39% vs. 3-Monats-Mortalität Normvarianten 7,69%) ($P=0,193$). In **Abbildung 35** ist eine graphische Darstellung der Ergebnisse zu sehen.

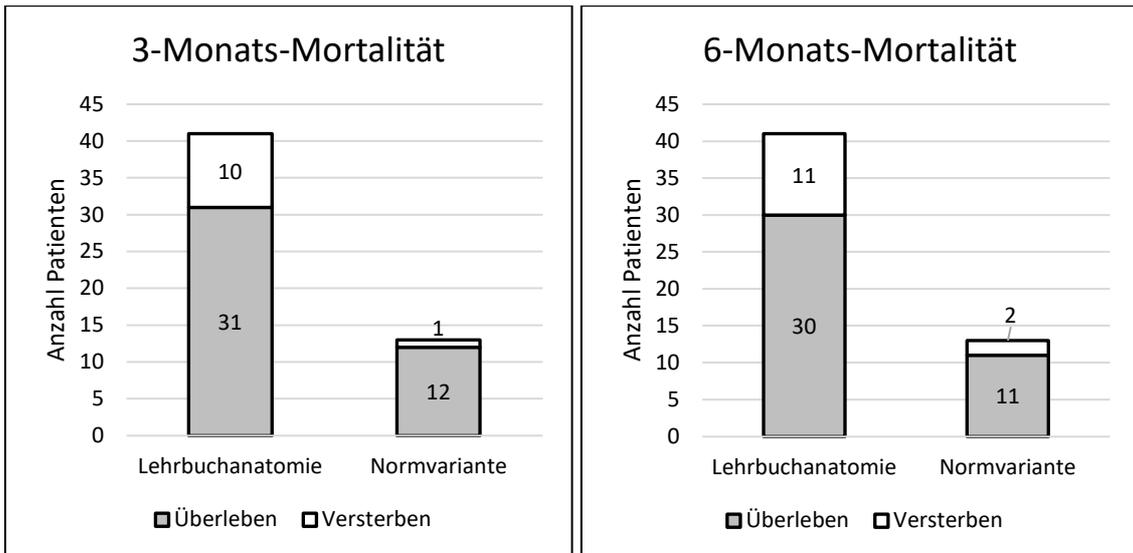


Abbildung 42 (links): **3-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.** Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen ($P=0,193$).

Abbildung 43 (rechts): **6-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.** Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen ($P=0,40$).

4.4.5. Geschlechterverteilung der Todesfälle

Unter allen verstorbenen Patienten nach Lebertransplantation sind 5 weibliche Patientinnen (38,46 %) und 8 männliche Patienten (61,54%) vertreten. Von den elf transplantierten Frauen verstarben somit anteilig 45,45% und von den 43 transplantierten Männern 18,19%. Statistisch ergibt sich hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Verteilung (6-Monats-Mortalität Frauen: 45,45% vs. 6-Monats-Mortalität Männer: 18,19%), ($P=0,063$).

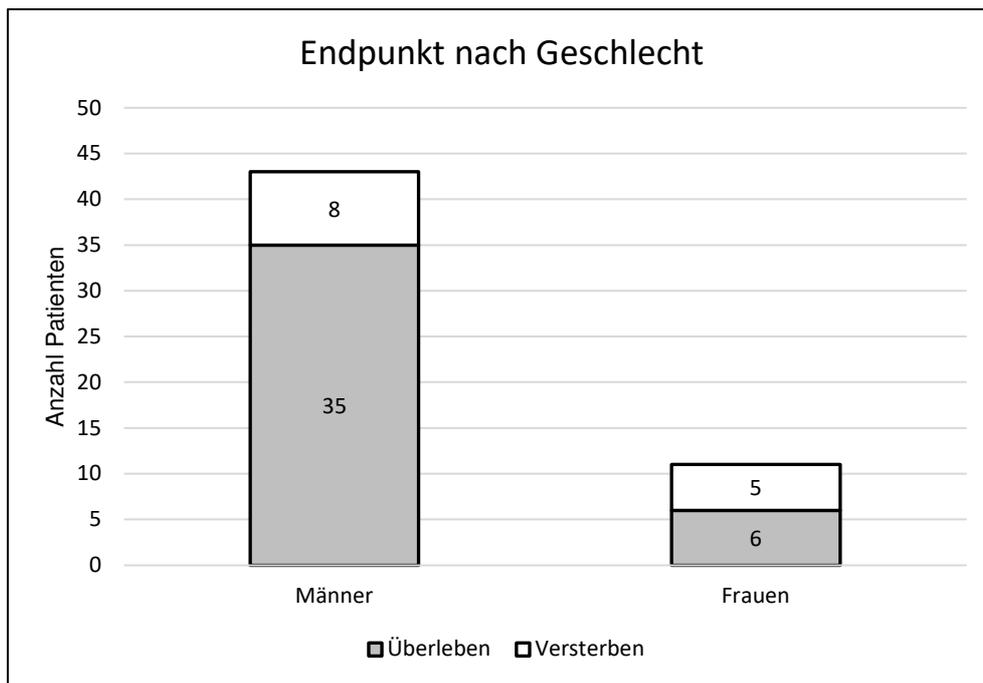


Abbildung 44: **Auftreten des Endpunkts in Abhängigkeit vom Geschlecht.** Es zeigt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Testgruppen ($P=0,063$)

4.5. MELD-Score

Im Rahmen der Evaluierung wurde der präoperative MELD-Score ermittelt und zwischen den beiden Untersuchungsgruppen verglichen. Der MELD-Score beträgt präoperativ im gesamten transplantierten Patientenkollektiv durchschnittlich 19,52 Punkte.

Patienten mit Normtyp Anatomie zeigten einen durchschnittlichen Punktwert von $17,20 \pm 9,05$ und mit Normvariante ein Mittelwert von $26,85 \pm 10,70$.

Es ergab sich, dass Patienten mit Normvariante präoperativ einen signifikant höheren MELD-Score hatten (MELD Normtyp Anatomie: $17,20 \pm 9,05$ vs. MELD Normvarianten: $26,85 \pm 10,70$) ($P=0,007$) (**Abbildung 38**).

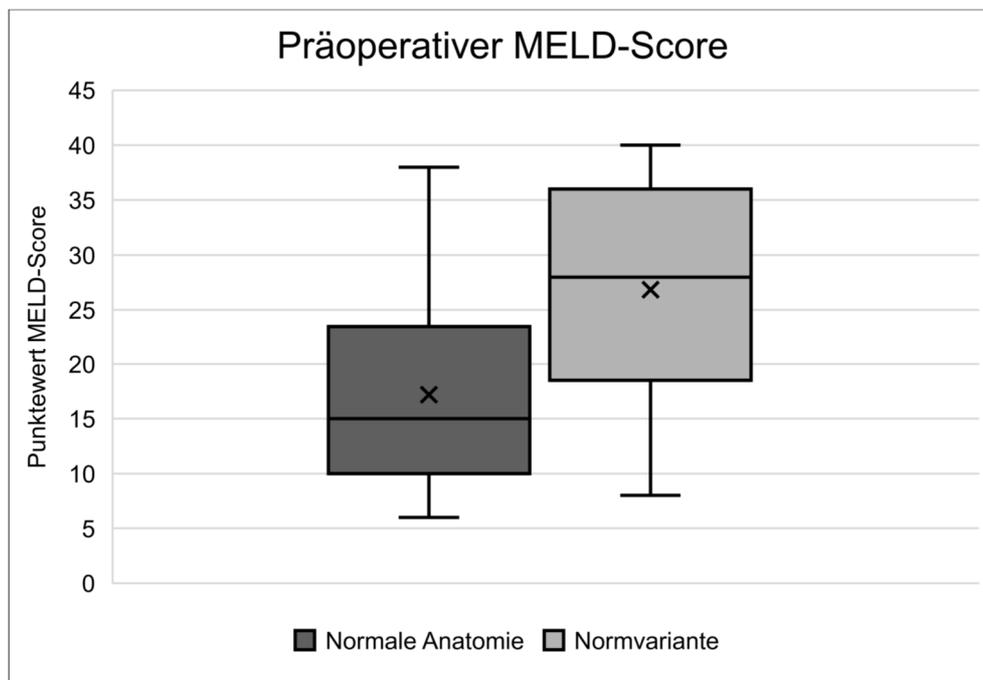


Abbildung 45: **Boxplot der Ergebnisverteilung für den präoperativen MELD-Score in Abhängigkeit der arteriellen Gefäßanatomie ($P=0,007$).**

4.6. Übersicht der Ergebnisse

	Normtyp Anatomie	Normvarianten	P
Operationsdauer	259,34 ± 57,96 min	285,15 ± 69,19 min	0,172*
WIT	48,31 ± 9,91 min	51,17 ± 13,58 min	0,586*
Transplantatversagen	7,32%	0,0%	0,316*
Perfusionsstörungen	24,39%	23,07%	0,923*
Thrombose A. hepatica	12,20%	15,38%	0,765*
Re-LTX	17,07%	15,38%	0,887*
3-Monats-Mortalität	24,39%	7,69%	0,193*
6-Monats-Mortalität	26,82%	15,38%	0,40*
MELD	17,20 ± 9,05	26,85 ± 10,70	0,007*

Abbildung 46: **Übersicht der Ergebnisse.** * P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

5. Diskussion

In zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten wurde bereits das Vorhandensein von Normvarianten der arteriellen Leberversorgung thematisiert. Es wurde einheitlich festgestellt, dass ein großer Anteil der Gesellschaft solche Varianten aufweist. Demnach handelt es sich um ein häufig vertretenes Merkmal, das in Studien chirurgischer Verfahren vergleichsweise selten thematisiert wird.

Ziel dieser Studie war es, das Wissen über diese Normvarianten in Zusammenhang mit Lebertransplantationen zu setzen und zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen Normvarianten und sowohl dem operativem als auch dem postoperativem Verlauf gibt. Denn gerade bei Organtransplantationen ist der Erfolg maßgeblich von einer regelrechten Anastomosierung der Gefäße abhängig und erfordert deshalb große Sorgfalt.

Diese Betrachtung wurde notwendig, da die Untersuchung der arteriellen Leberversorgung zwar im klinischen Alltag selbstverständlich ist, jedoch potentielle Konsequenzen für den operativen/postoperativen Verlauf noch nicht vollständig wissenschaftlich evaluiert wurden. Eine Feststellung dieser würde es ermöglichen, Schwerpunkte in der präoperativen Vorbereitung sowie in der Nachsorge festzulegen und den Ablauf anhand des Risikoprofils anzupassen, um Komplikationen spezifisch zu vermeiden.

5.1. Normvarianten

Bereits 1966 veröffentlichte Michels das erste Klassifikationssystem für Normvarianten der arteriellen Leberversorgung und schaffte damit das Bewusstsein, dass Normvarianten nicht nur Ausnahmen sind.

Durch die hohe Prävalenz dieser Gefäßvarianten ist sowohl in der abdominalen Chirurgie, als auch bei radiologisch interventionellen Verfahren wie der Chemo-Embolisationen, eine präoperative/-interventionelle Ermittlung der Gefäßanatomie seit Jahrzehnten etabliert (3).

Im Rahmen jeder Transplantationslistung werden am Klinikum der Wolfgang-Goethe-Universität diagnostische Untersuchungen zur Evaluation der Transplantationsfähigkeit durchgeführt. Zu diesem standardisierten Procedere gehört die Darstellung der arteriellen Lebergefäße mittels MR-Angiographie. Die Vorteile einer MR-Aufnahme sind, dass das generierte Bildmaterial eine hohe Auflösung bietet und die Untersuchung sich durch die Verwendung von nicht-jodhaltigem Kontrastmittel und eine Strahlenfreiheit auszeichnet (22, 38, 39).

Die Ermittlung der Normvarianten bildet das Fundament dieser Studie, indem sie die beiden Variablen definiert (Normtypenanatomie und Normvarianten), die die Zuteilung zu den zwei untersuchten Gruppen bestimmt.

Das Vorhandensein einer „normalen“ Anatomie (Normtypenanatomie) wird mit Werten zwischen 55,0-80,3% angegeben (7-10).

In der vorliegenden Studie konnte im Evaluationskollektiv in 79,27% und im transplantierten Kollektiv in 75,9% der Fälle eine Normtypenanatomie mittels MR-Angiographie bestätigt werden. Die ermittelten Daten liegen demnach im mittleren bis oberen Bereich der in der Literatur vorhandenen Werte.

Zuerst wurden die Normvarianten unserer Studie anhand des Schema von Hiatt et al. (19) unterteilt. Diese Einteilung kann auf bereits durchgeführte Studien übertragen werden, um eine Vergleichbarkeit der Werte zu ermöglichen. In **Abbildung 40** sind die prozentualen Verteilungen der Gefäßanatomie nach der Einteilung von Hiatt et al in verschiedenen Studien dargestellt.

Typ	Aktuelle Studie 2020		Koops, 2004	Hiatt, 1994	Niederhuber, 1983	Kemeny, 1986	Todo, 1987
	n=193	n=54	n=604	n=1000	n=111	n=100	n=211
I	79,3%	75,9%	79,1%	75,7%	73%	59%	64,5%
II	1,6%	3,7%	3,0%	9,7%	10%	17%	12,8%
III	6,2%	7,4%	11,9%	10,6%	11%	18%	9,9%
IV	1,0%		1,3%	2,3%	2%	2%	3,2%
V	3,6%	1,9%	2,8%	1,5%		3%	5,0%
VI	0,5%		0,2%	0,2%			
Not classified	7,8%	13,0%	1,7%		5%	1%	4,1%

Abbildung 47: **Einteilung nach Hiatt et al. (19)** und prozentuale Verteilung mehrerer Studien im Vergleich. Grün: häufigste Normvariante, blau: zweithäufigste Normvariante, gelb: dritthäufigste Normvariante.

Es präsentierten sich beim Vergleich der Studien deutliche Unterschiede der Werte innerhalb einzelner Kategorien: Während Koops et al. beispielsweise in 3,0% der Patienten die Normvariante Typ II feststellt, wurde diese bei Kemeny et al. in 17% der Fälle nachgewiesen (Range von 3,0-17%).

Abgesehen von der Gruppe „others“ waren die häufigsten Normvarianten in unseren beiden Untersuchungsgruppen die Typen II, III und V. Diese Werte ähneln der Literatur, bei der relativ einheitlich die häufigsten Typen II, III und IV oder V sind. Die Ergebnisse unserer Studie sind in der Einteilung nach Hiatt et al. am ehesten mit den Ergebnissen der Studie nach Koops et al. vergleichbar, wenngleich in unserem Patientenkollektiv deutlich mehr Patienten keiner Gruppe zuordenbar waren.

Die Einteilung nach Hiatt et al. bewährt sich in unserem Fall nicht als optimale Aufgliederung, da 15 Patienten im Gesamtkollektiv (7,77% aller Patienten und 37,5% der Patienten mit Normvariante) der Kategorie „others“ zugeteilt werden mussten und somit ein Drittel der Normvarianten keiner spezifischen Gruppe zugeordnet werden konnte. Das gleiche gilt für die Gruppe der Transplantierten: hier waren 7 Patienten (13,0% aller transplantierten Patienten und 53,85% aller Transplantierten mit Normvariante) keinem Typ der Klassifikation zuzuordnen

und demnach mehr als die Hälfte der Normvarianten nicht näher kategorisierbar. Dem gegenüber umfasst die Gruppe „others“ in der Originalpublikation von Hiatt et al. nur einen Prozentanteil von 0,2% und ist somit deutlich kleiner als in der vorliegenden Studie (others: Gesamtkollektiv 7,77% und transplantiertes Kollektiv 13,0% vs. Hiatt 0,2%) (19).

Um zu gewährleisten, dass möglichst viele Normvarianten einer Kategorie zugeteilt werden konnten, wurde anschließend eine Aufgliederung anhand der überarbeiteten Kategorisierung nach Abdullah et al. (18) durchgeführt. Bei Gegenüberstellung der beiden Klassifikationen (**Abbildung 41**) wird deutlich, dass die Klassifikation nach Abdullah et al. (18) deutlich mehr Normvarianten als die Einteilung nach Hiatt et al. (19) umfasst und eine detailliertere Unterteilung ermöglicht.

Variante	Abdullah et al.	Hiatt et al.
Normal	G1 I	Type I
CHA von SMA	G1 II	Type V
CHA von Aorta	G1 III	Type VI
CHA mit Trifurkation	G1 IV	-
PHA mit mehr als zwei Ästen	G1 V	-
CHA mit Variation der GDA	G1 VI	-
A oder R LHA	G2 I	Type II
A oder R RHA	G2 II	Type III
A oder R LHA+ A or R LHA	G2 III	Type IV
A oder R LHA from CA +/-oder A oder R RHA from CA	G2 IV	-
LHA von CA + RHA	G2 V	-
CHA von LGA	-	-
Others	others	others

Abbildung 48: Tabellarische Gegenüberstellung der Klassifikationen nach Hiatt et al. (19) und Abdullah et al. (18). CHA: common hepatic artery (A. hepatica communis); SMA, superior mesenteric artery (A. mesenterica superior); PHA: proper hepatic artery (A. hepatica propria); GDA: gastroduodenal artery (A. gastroduodenalis); LHA: left hepatic artery (A. hepatica sinistra); RHA: right hepatic artery (A. hepatica dextra); LGA: left gastric artery (A. gastrica sinistra); CA: celiac axis (Truncus coeliacus).

Bei Anwendung der Einteilung nach Abdullah et al. zeigte sich, dass nahezu alle Patienten im Evaluationskollektiv einer Untergruppe zugeteilt werden konnten, ausschließlich 1,55 % (3 Patienten), die erneut der Gruppe „others“ zugeteilt wurden. Im transplantierten Kollektiv hingegen konnten alle Patienten kategorisiert werden. Der Größenmaßstab der nicht zuordenbaren Patienten im Evaluationskollektiv (1,55%) ist mit den angegebenen 1,4% bei Abdullah et al. vergleichbar und somit akzeptabel (18).

Wie in **Abbildung 49** zu sehen, zeigt sich in der vorliegenden Studie folgende Aufteilung: Am häufigsten sind im Gesamtkollektiv (zu 14,73%), als auch im transplantierten Kollektiv (zu 20,4%) die Normvarianten der Übergruppe G2 zuzuordnen und weisen somit eine Normvarianten bezüglich der A. hepatica dextra und/oder A. hepatica sinistra auf. Diese mehrheitliche Verteilung der Normvarianten auf die Übergruppe G2 ist in allen aufgeführten Studien einheitlich zu beobachten.

Die im Gesamt-, als auch im transplantierten Kollektiv am zahlreichsten festgestellte spezielle Normvariante ist die akzessorische oder ersetzende A. hepatica dextra von der A. mesenterica superior (nach Abdullah et al. G2 II-Variante). Sie ist mit einem Anteil von 6,2% im Gesamtkollektiv und 7,4 % im transplantierten Kollektiv vertreten und verhält sich demnach äquivalent zu den in **Abbildung 49** aufgeführten Studien, bei denen ebenfalls die Normvariante G2 II durchweg am häufigsten auftritt (18, 19, 50, 55). An zweiter Stelle steht in den Studien von Abdullah et al, Hiatt et al., Koops et al. als auch Gruttadauria die G2 I Normvariante (akzessorische oder ersetzende A. hepatica sinistra ausgehend von der A. hepatica sinistra) (18, 19, 50, 55). Im Falle der Studie von Michels et al. teilt sich diese Normvariante G2 I den ersten Platz der Häufigkeit mit der Normvariante G2 II. Somit ist die Verteilung der zweithäufigsten Normvariante in der Literatur ebenfalls einheitlich.

In der vorliegenden Studie ist im Unterschied dazu, die zweithäufigste Variation die Normvariante G2 IV (akzessorische oder ersetzenden A hepatica sinistra und/oder A. hepatica dextra aus dem Truncus coeliacus) mit 4,2 % im Gesamt- und 5,6% im Transplantationskollektiv. Diese Gefäßanomalie ist jedoch in den Beobachtungen von Abdullah et al (18), Hiatt et al. (19), Koops et al. (50) und Gruttadauria et al. (55) entweder nicht oder maximal zu 0,6% vorhanden.

Typ	Aktuelle Studie		Abdullah, 2006	Michels, 1966	Hiatt, 1994	Gruttadauria, 2001	Koops, 2004
	n=193	n=54	n=932	n=200	n=1000	n=701	n=604
G1 I	79,3%	75,9%	68,1%	55%	75,7%	57,8%	79,1%
G1 II	3,6%	1,9%	1,6%	4,5%	1,5%	0,9%	2,8%
G1 III	0,5%		0,3%		0,2%	0,4%	0,2%
G1 IV			2,3%			2,1%	
G1 V			0,5%				
G1 IV	0,5%	1,9%	0,4%				
G2 I	1,6%	3,7%	8,1%	18%	9,7%	11,5%	3,0%
G2 II	6,2%	7,4%	10,2%	18%	10,6%	15,0%	11,9%
G2 III	1,0%	0	6,4%	4%	2,3%	7,4%	1,3%
G2 IV	4,2%	5,6%	0,5%			0,6%	0,6%
G2 V	1,6%	3,7%	0,2%				
others	1,6%		1,4%	0,5%		4,3%	1,1%

Abbildung 49: **Einteilung nach Abdullah et al. (18)** und prozentuale Verteilung der vorliegenden Studie im Vergleich zu Ergebnissen aus der Literatur. Die häufigsten Normvarianten in der Literatur sind G2I, G2II und G2III oder G1II. In der aktuellen Studie sind die häufigsten Varianten G2I, G2II und G2IV oder G1II. Grün: häufigste Normvariante, blau: zweithäufigste Normvariante, gelb: dritthäufigste Normvariante.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ca. ein Viertel aller Patienten unseres Kollektivs eine arterielle Normvariante hatten und die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den aufgeführten Studien (Koops et al. (50), Abdulah et al. (18), etc.) partiell vergleichbar sind. Die Resultate sind jedoch, wie auch in den anderen Studien, nicht konsequent in allen Subgruppierungen einheitlich und begründen sich in einer vergleichsweise kleinen Testgruppe (unsere Studie: 193 Patienten vs. Koops et al. (50) 604 Patienten vs. Abdullah et al. (18) 932).

Eine akkurate Feststellung von Normvarianten bleibt präoperativ notwendig, da insbesondere bei Faktoren wie Übergewicht oder malignen Erkrankungen die intraoperative Identifikation vaskulärer Strukturen erschwert sein kann (6).

5.2. Operationsdauer

In mehreren Metaanalysen wurde bereits festgestellt, dass die Operationsdauer eine Auswirkung auf den postoperativen Verlauf der Patienten hat. Dabei zeigte sich, dass die Verlängerung der OP-Zeit zu einem signifikanten Anstieg an Komplikationen wie beispielsweise akutem Nierenversagen, Infektionen, Blutungen, Pneumonien, Thrombosen etc. führt (56-59). Cheng et al. (59) fasst außerdem in seiner Metanalyse zusammen, dass sich bei einer OP-Dauer von <2 Std vs. >2 Std und <4 Std vs. >4 Std. die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen ungefähr verdoppelt (59).

Zugleich wurde ermittelt, dass die zeitliche Verlängerung in Minuten mit einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit für Komplikationen korreliert werden kann (1% für jede Minute, 4% für jede 10 Minuten, 14% für jede 30 Minuten und 21% jede 60-min Zunahme der OP-Dauer) (56, 59).

Speziell im Falle von Lebertransplantationen (Lebendspende) bei Kindern wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer OP-Zeit > 480 min und dem Überleben (Krankenhausmortalität, 1-Jahres Überleben als auch 3-Jahres-Überleben) nachgewiesen (60).

Wissenschaftlicher Konsens ist, dass eine verlängerte Operationsdauer als unabhängiger Risikofaktor für Komplikationen und Mortalität gewertet wird und eine Reduzierung dieser immer ein Ziel des Operationsteams sein sollte. In der Literatur gibt es unseres Wissens nach jedoch keine Studie, die einen Zusammenhang zwischen Normvarianten und OP-Dauer ermittelt. Dies ist jedoch bedeutend, da in mehreren Studien Normvarianten als möglicher operativer Risikofaktor gewertet werden, jedoch unklar ist, ob sie ein prädiktiver Faktor für eine verlängerte Operationsdauer sind.

In unserem Patientenkollektiv konnte eine durchschnittliche Verlängerung der OP Dauer bei Patienten mit Normvarianten um 25,81 min festgestellt werden, jedoch handelt es sich hierbei um keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Kollektiven (Normtypanatomie: $259,34 \pm 57,96$ min vs. Normvarianten: $285,15 \pm 69,19$ min) ($P=0,172$).

Trotz der fehlenden statistischen Signifikanz war in der Untersuchungsgruppe mit Normvarianten eine Tendenz hin zu einer längeren Operationszeit zu erkennen. Diese Beobachtung, dass Patienten durchschnittlich ca. 25 min länger operiert

wurden, würde laut Cheng et al. bedeuten, dass bei Patienten mit Normvarianten ca. 13% mehr Komplikationen postoperativ zu erwarten wären. Bei dieser geringen Patientenzahl kann eine solche Tendenz dennoch rein zufallsbedingt zu Stande gekommen sein.

Mit unserer Studie widerlegen wir also die These, Normvarianten und die dadurch erschwerten Operationsbedingungen würden eine per se verlängerte OP Dauer bedingen.

Als Grund hierfür vermuten wir die gute präoperative Vorbereitung mittels bildgebender Diagnostik und den großen Fortschritt der technisch-operativen Fertigkeiten in der Leberchirurgie. Auch die Rolle von Transplantationszentren kann möglicherweise dazu beigetragen haben, dass die Anastomosierung von Normvarianten statistisch gesehen nicht zeitaufwändiger war. Denn das Personal an Transplantationszentren kann durch die Zentralisierung und das dadurch häufigere Durchführen der Prozedere Kompetenzen sammeln, welche sich positiv auf die Therapieergebnisse auswirken.

Da in der Literatur keine Studien gefunden wurden, mit denen unsere Ergebnisse verglichen werden könnten, ist es ratsam diese Fragestellung in der Zukunft weiter zu erforschen. Obwohl in dieser Studie nur eine Tendenz hin zu einer verlängerten Operationszeit bei Patienten mit Normvarianten festgestellt wurde, sollte dieser Aspekt aufgrund der kleinen Testgruppe nicht vollständig verworfen werden.

5.3. Warme Ischämiezeit (WIT)

In der groß angelegten Studie nach Jochmans et al., veröffentlicht im Jahr 2018, wurde bei 5223 Patienten aus dem Eurotransplantregister die Auswirkung der Anastomisierungs-/Implantationszeit (WIT) auf Organversagen und Transplantatverlust untersucht. In der Studie wurde nachgewiesen, dass eine verlängerte WIT ein unabhängiger Risikofaktor für sowohl Transplantatversagen als auch -verlust ist. Dieser Einfluss auf das Outcome zeigte sich innerhalb der ersten 3 Monate nach Lebertransplantation. Nach Abschluss der 3 Monate gibt es keinen signifikanten Unterschied durch die verlängerte Implantationszeit (61). Die Konsequenzen einer Verlängerung der Implantationszeit um 10 min war vergleichbar mit der Verlängerung der kalten Ischämiezeit um 1 Stunde (61). Daraus wurde geschlossen, dass insbesondere die WIT so kurz wie möglich gehalten werden sollte, damit das Auftreten von Transplantatversagen und -verlust minimiert werden kann.

Nur in vereinzelten Studien wurde bis jetzt untersucht, welche Faktoren zu einer verlängerten WIT-Zeit beitragen. Jedoch bezogen sich diese Studien auf Implantationszeiten bei Nierentransplantationen (62, 63).

Als Risikofaktoren wurden empfängerseits ein BMI-Wert >35 , männliches Geschlecht und eine verlängerte kalte Ischämiezeit festgestellt. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass eine geringere Erfahrung des Chirurgen signifikant mit einer längeren WIT zusammenhängt (61-63). Angesichts dessen sollten sichergestellt werden, dass nur erfahrene und gut vorbereitete Operationsteams Transplantationen durchführen, um eine kurze Implantationszeit zu gewährleisten und somit das Outcome zu optimieren.

Bislang gibt es keine Studien zu Risikofaktoren für die Implantationszeit bei Lebertransplantation, folglich wurde eine Korrelation zwischen Normvarianten bei Lebertransplantation und der warmen Ischämiezeit nicht untersucht.

Die Anastomosierungszeit betrug in unserer Untersuchungsgruppe bei Patienten mit Normtypanatomie durchschnittlich $48,31 \pm 9,91$ min und bei Patienten mit Normvarianten $51,17 \pm 13,58$ min. Demnach war die WIT-Zeit in der Gruppe mit Normvarianten durchschnittlich zwar um 2,86 min verlängert, jedoch handelt es sich dabei nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied ($P=0,586$).

Demzufolge verursachten in unserer Untersuchung Normvarianten beim Empfänger keine verlängerte WIT. Dies ist wahrscheinlich auf die präoperative Bildgebung und Vorbereitung durch die detaillierte MRT-Darstellung der vaskulären Verhältnisse zurückzuführen. Vergleichend mit der Studie von Jochmans et al., bei der die durchschnittliche WIT 41 min mit einer interquartilen Range von 34-51 min betrug, befinden sich die Ergebnisse dieser Studie in einem ähnlichen Rahmen.

Da vermehrte anatomische Komplexität in mehreren Studien als Risikofaktor für eine verlängerte Operationsdauer definiert wurde, konnte ein Zusammenhang mit der WIT vermutet werden. Dieser Verdacht schien auch deshalb denkbar, da teilweise Rekonstruktionen der Gefäße notwendig sein können, die bei einer Normtypanatomie nicht erforderlich wären.

Wir vermuten als Gründe für den nicht vorhandenen Unterschied, wie auch bei der gesamten Operationsdauer, zum einen die ausführliche präoperative Vorbereitung (radiologische Darstellung der Normvarianten), sowie die Erfahrung am Transplantationszentrum, die auch verbesserte Techniken der Gefäßrekonstruktion beinhaltet.

Darüber hinaus ist es möglich, dass bei alleiniger Betrachtung der empfängerseitigen Gefäßanatomie, Aspekte des Spenderorgans vernachlässigt wurden. Denn die Anastomosierung der Gefäße ist ebenso von empfängerseitigen als auch spenderseitigen Faktoren abhängig.

In der Literatur fehlen Studien, die modifizierbare und nicht modifizierbare Faktoren von Spendern sowie Empfängern für eine Verlängerung der WIT untersuchen. Eine ausführliche Erforschung dieser Aspekte ist unserer Ansicht nach sehr relevant und empfehlenswert, da sie vor dem Eingriff behandelt oder zumindest beachtet werden könnten.

5.4. Komplikationen

5.4.1. Primäres Transplantatversagen (PNF)

Das Ziel nach einer Lebertransplantation ist es, dass metabolische und Entgiftungsfunktionen des Spenderorgans wieder aufgenommen werden und dadurch labortechnisch ein messbarer Abfall der Transaminasen und ein Anstieg von Faktor V, Prothrombin, Thrombozyten und Galleparametern zu vermerken ist.

Die geläufigste Definition des primären Transplantatversagens (engl. Primary Nonfunction; PNF) ist, wenn die Leberleistung innerhalb der ersten 7 Tage nach der Transplantation nicht adäquat aufgenommen werden kann und die Funktion nicht ausreicht, um das Überleben des Patienten zu sichern. Häufig wird die Diagnose erst retrospektiv im Rahmen der Notwendigkeit einer Retransplantation innerhalb der ersten Woche gestellt. Laut aktuellem wissenschaftlichen Stand wird die Inzidenz des primären Transplantatversagens mit 0,9-10% angegeben (41, 54, 64, 65).

In der Literaturrecherche fällt außerdem auf, dass bereits in vielen Studien die Risikofaktoren für das Auftreten des Transplantatversagens untersucht wurden und dabei einheitlich ein multifaktorielles Geschehen als Ursache benannt wird. Dabei werden spender- und empfängerbezogene Faktoren angegeben, die das Auftreten des primären Organversagens wahrscheinlicher machen. Dazu gehört spenderseits ein höheres Alter, Herzstillstand als Todesursache, weibliches Geschlecht, daneben ein BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ und eine Macrosteatosis hepatis. Zudem spielen auch technische Kriterien wie eine kalte Ischämiezeit $>10\text{h}$ oder warme Ischämiezeit $>45\text{min}$ eine Rolle. Empfängerabhängige Kriterien, die ein Primärversagen begünstigen sind wiederum auch ein höheres Alter, ein hoher MELD-Score präoperativ sowie hohe Kreatinin- und Bilirubin-Werte (64, 65). Eine Assoziation zwischen Normvarianten bei den Empfängern und dem Auftreten des Primärversagens wurde in keiner Studie benannt.

Die Fragestellung, ob Normvarianten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein primäres Transplantatversagen assoziiert sind, kam durch den vermuteten Zusammenhang zwischen Normvarianten und einer chirurgisch anspruchsvolleren Operation zustande. Denn die regelrechte arterielle

Anastomosierung ist für die Durchblutung und das Überleben des Transplantats unverzichtbar.

In der vorliegenden Studie wurde bei drei Patienten (5,56%) in der Transplantationsgruppe ein primäres Transplantatversagen beobachtet, wovon zwei Patienten in diesem Zusammenhang retransplantiert wurden und eine Person aufgrund eines nichttransplantierbaren Zustands verstarb. Demzufolge liegt die Inzidenz in der vorliegenden Studie im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Werte. Vergleicht man jedoch die Gruppe der Patienten mit Normtypanatomie und mit Normvarianten, ist zu beobachten, dass alle primären Transplantatversagen in der Gruppe der Normtypanatomie (7,32%) auftraten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist dennoch nicht signifikant (Transplantatversagen Normtypanatomie: 7,32% vs. Transplantatversagen Normvarianten: 0,0%; $P=0,316$).

Aus den Ergebnissen dieser Studie folgern wir, dass es keinen Hinweis darauf gibt, dass Patienten mit Normvarianten vermehrt an einem primären Transplantatversagen leiden.

Tatsächlich hatten Patienten mit Normtypanatomie unerwarteter Weise häufiger ein PNF als Patienten mit Normvarianten. Als Ursache für diese Tendenz vermuten wir die kleine Testgruppe der Patienten mit Normvarianten. Das erklärt auch die nicht vorhandene statistische Signifikanz, obwohl der prozentuale Wert vergleichsweise deutlich höher ist (7,32% vs. 0,0%).

Es lohnt sich jedoch diesen Aspekt weiter zu erforschen, da dies nicht die erste Untersuchung ist, bei der überraschender Weise Patienten mit Normtypanatomie gegenüber Patienten mit Normvarianten häufiger Komplikationen entwickeln. Beispielsweise stellte Teegen et al. (6) vermehrte vaskuläre Komplikationen bei Patienten mit Normtypanatomie fest. Um einen solchen Sachverhalt zu bestätigen, wäre es empfehlenswert weitere Untersuchungen mit größeren Patientengruppen durchzuführen.

5.4.2. Perfusionsstörungen

Vaskuläre Komplikationen nach Lebertransplantation treten zwar selten auf, sind allerdings eine gefürchtete Komplikation, da sie Organverlust und Tod zur Folge haben können (6, 66). Eine verminderte Durchblutung des Transplantats kann zu Ischämien des Organs mit folgenden Nekrosen oder auch einer Sepsis und biliären Komplikationen führen (41). Die Häufigkeitsangaben für Perfusionsstörungen liegen in der Literatur bei ca. 7-25% (6, 67, 68).

In der Studie von Teegen et al. (6) wurde beobachtet, dass Patienten mit Normtypenanatomie gegenüber Patienten mit arterieller Normvariante signifikant häufiger vaskuläre Komplikationen (besonders arterielle Stenosen) entwickeln. Im Gegensatz dazu stellten Pérez-Saborido et al. (9) das Gegenteil, also eine Assoziation von Normvarianten mit vermehrten arteriellen Komplikationen fest. Es wird deutlich, dass in der Literatur keine einheitliche Meinung für diesen Sachverhalt besteht und deshalb weitere wissenschaftliche Untersuchungen notwendig sind.

In unserem Untersuchungskollektiv beträgt die Prävalenz von Perfusionsstörungen bei Patienten mit Normtypenanatomie 24,39% und in der Gruppe mit Normvarianten 23,07%. Der Unterschied zwischen den beiden Prävalenzen ist mit einer Differenz von 1,36% sehr gering und zeigt statistisch keine Signifikanz ($P=0,923$). Es handelt sich in beiden Gruppen jedoch im Vergleich zur Literatur um eher hohe Werte (7-25%).

Die Angaben für die Prävalenz einer Thrombose der A. hepatica (HAT) nach Lebertransplantation variieren in der Literatur mit einer Range von 1,5-9% (41, 66, 69). Ihr gilt ein besonderes Augenmerk unter den Perfusionsstörungen, denn sie ist die häufigste vaskuläre Komplikation bei Lebertransplantation und in den ersten 2 Wochen postoperativ der Hauptgrund für Transplantatversagen (53%) und Mortalität (33%) (41, 69-71). Die Ursachen für Thrombosen der A. hepatica bleiben in den meisten Fällen unklar und sind Gegenstand der aktuellen Forschung. In der Literatur ist man sich jedoch einig, dass bis zu 20% durch technische Schwierigkeiten bei der Transplantation verursacht werden. Dazu gehören erschwerte Anastomosierungsbedingungen durch empfänger- und/oder spenderseitige Aspekte: schlechter Zustand der Gefäße, Gefäßanomalien, kleine Gefäßdiameter und ersetzende oder akzessorische Gefäße mit Erfordernis komplexer Gefäßrekonstruktionen (66, 70-73). Im Widerspruch dazu wurde in der

Studie nach Kornasiewicz et al. (74) festgestellt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen Normvarianten spenderseits und dem Auftreten einer HAT besteht. Somit konnte auch in diesem Fall keine einheitliche wissenschaftliche Meinung ermittelt werden.

Die Prävalenz für HAT liegt in der vorliegenden Studie in der Gruppe der Patienten mit Normtypanatomie bei 12,20% und mit Normvarianten bei 15,38%. Patienten mit Normvarianten hatten in unserem Untersuchungskollektiv demnach zu 3,18% häufiger eine HAT, wobei diese Differenz statistische nicht signifikant ist. Die Werte für das Auftreten einer HAT sind in dieser Untersuchungsgruppe allerdings ebenfalls vergleichsweise hoch (Literatur: 1,5-9%).

Studienergebnisse haben außerdem gezeigt, dass in 50-70% der Fälle nach HAT eine Re-Transplantation notwendig ist (41, 75). Dieser Sachverhalt konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls zu 57,14% beobachtet werden, sodass mehr als die Hälfte der Patienten nach HAT anschließend eine Re-LTX benötigten.

Zusammenfassend konnten wir in dieser Studie beobachten, dass die ermittelte Häufigkeit von Perfusionsstörung deutlich im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Zahlen liegt. Gleichmaßen zeigte sich auch bei separatem Betrachten der Prävalenz von HAT, dass sie in unseren Untersuchungsgruppen häufiger auftraten als in der Literatur beschrieben.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Normvarianten und einem vermehrten Auftreten von Perfusionsstörungen/HAT's konnte in unserer Untersuchungsgruppe nicht nachgewiesen werden.

Dieses Ergebnis ist mit den Untersuchungen von Kornasiewicz et al. (74), und Teegen et al. vergleichbar, die ebenfalls in der Gruppe mit Normvarianten keine erhöhten Raten an Perfusionsstörungen/HAT's feststellen konnten.

Ebenso sollte beachtet werden, dass Studien, die einen Zusammenhang von Normvarianten mit vermehrten HAT's festgestellt hatten, vergleichsweise älter sind (Lallier (72) 1995, Torras (73) 1999) und es sich in einem Fall (Lallier) um ein pädiatrisches Patientenkollektiv handelte. Man könnte hier die Vermutung anstellen, dass dieser statistisch nachgewiesene Zusammenhang auch durch die schlechtere chirurgische Versorgung von vor mehr als 20 Jahren verursacht wurde. Auch die präoperative Bildgebung hat sich verbessert, sodass Chirurgen heutzutage besser wissen, was in der OP auf sie zukommt. Unter diesen

Aspekten wäre es nicht verwunderlich, dass innerhalb von 20 Jahren sich die chirurgischen Maßnahmen verbessert haben und nun kein Unterschied in den Perfusionskomplikationen nachzuweisen ist.

Es ist schwierig aus den vorliegenden Ergebnissen und der Literatur eine einheitliche Aussage zu ziehen. Denn ebenso wie es Studien gibt, die unser Ergebnis unterstützen, gibt es gleichermaßen Untersuchungen, die das Gegenteil zeigen.

Als Begründung für die höheren Komplikationsraten kann folgender Ansatz in Betracht gezogen werden: Nicht nur Normvarianten der Empfänger können mit Schwierigkeiten in der Gefäßrekonstruktion assoziiert sein, sondern auch Normvarianten des Spenderorgans. In einigen Studien (5, 76) konnte eine Assoziation von spenderseitigen Anomalien mit vermehrten vaskulären Komplikationen festgestellt werden, jedoch ohne statistische Signifikanz. Außerdem konnte ein Einfluss auf die Mortalität beobachtet werden, wenn bestimmte Rekonstruktionen notwendig waren (6).

Diese Aspekte wurden in der vorliegenden Studie nicht untersucht, können aber prinzipiell zur hohen Prävalenz vaskulärer Komplikationen beigetragen haben.

5.4.3. Re-LTX

Trotz deutlicher Verbesserung der Erfolgsquoten nach Lebertransplantation ist in einigen Fällen eine Retransplantation notwendig. In der Literatur wird die Häufigkeit von Retransplantationsraten zwischen 3,7-22% angegeben. Die vereinzelt sehr geringeren Werte (3,7%), wie in der groß angelegten Studie nach Moon et al. (77) mit insgesamt 1581 Transplantationen, werden unter anderem durch die verschiedenen Lokalisationen der Studien erklärt. Die genannte Studie ist in Ostasien in einem endemischen Gebiet für Hepatitis B lokalisiert, dort werden Lebertransplantationen deutlich häufiger durchgeführt und es handelte sich dabei vor allem um Lebendspenden. In westlichen Ländern ist die Häufigkeitsangabe von 10-22% Retransplantationen relativ einheitlich (78), jedoch werden auch hier teils geringere Werte ermittelt wie beispielsweise von Adam et al. in einer großen Analyse des European Liver Transplant Registry (ELTR) (79). In diesem Bericht des ELTR aus dem Jahr 2018 wurde in einem Zeitraum von 1968 bis 2016 das Outcome der in Europa durchgeführten Lebertransplantationen evaluiert. Die Retransplantationsrate betrug in dieser Studie ca. 9% bei einem Evaluationskollektiv von 147.205 Patienten (79).

Laut Literatur finden in 44-73% der Fälle die Retransplantation bereits innerhalb des ersten Monats nach LTX, in 59-83% innerhalb der ersten 6 Monate und in 67-84% innerhalb des ersten Jahres statt (79, 80). Demnach müssen 2,2-18,3% der Patienten innerhalb des ersten halben Jahres nach primärer LTX retransplantiert werden.

In der vorliegenden Studie beträgt die Prävalenz einer Retransplantation für die Gesamtgruppe 16,7% innerhalb der ersten 6 Monate des Follow-Ups. In unserer Analyse lässt sich außerdem beobachten, dass Patienten mit Normtypanatomie zu 17,07% und mit Normvarianten zu 15,38% eine Retransplantation innerhalb der 6 Monate post-OP benötigt haben. Der Unterschied in den Transplantationsraten ist statistisch nicht signifikant ($P=0,887$). Es zeigt sich, dass die Anzahl der Retransplantation in unserem Kollektiv im oberen Bereich liegt, insbesondere wenn man beachtet, dass die Studie von Adam et al. genau in diesem Zeitraum und in Europa stattfand und dort innerhalb der ersten 6 Monate nur ca. 5,3% der Patienten retransplantiert werden mussten. Als Begründung für die höheren Werte vermuten wir die kleine Testgruppe, bei der

zufallsbedingt höhere Werte ermittelt werden können als in Untersuchungsgruppen wie bei Adam et al. mit 147.205 Patienten.

Die Überlebensraten nach einer Retransplantation sind gegenüber der ersten Transplantation um 20-50% geringer und stehen mit einem signifikant schlechteren Outcome in Verbindung (77, 78). Die Organknappheit macht aus diesem Umstand eine schwierige moralische Fragestellung, da im Falle einer Retransplantation eine akut lebensbedrohliche Situation besteht, d.h. die Bedürftigkeit hoch ist, aber gleichzeitig ein schlechteres Outcome zu erwarten ist, somit der Nutzen des Organs geringer ausfällt.

Die häufigsten Gründe für eine Re-LTX sind vaskuläre Komplikationen (besonders eine Thrombose der A. hepatica), Primärversagen, biliäre Komplikationen, Abstoßungsreaktionen und das Wiederauftreten der Ursprungserkrankung (77, 78). In unserer Analyse waren folgende Gründe die Ursache für die Retransplantationen: Primärversagen der Leber, Perfusionsstörungen, intrahepatisch infektassoziertes Transplantatversagen, Toxic liver Syndrom und Abstoßungsreaktion.

Die Ermittlung von weiteren prädiktiven Faktoren ist wichtig, um Retransplantationen und ein schlechteres Outcome möglichst zu vermeiden. In diesem Zusammenhang gibt es unseres Wissens nach keine Untersuchung, die vergleicht, ob bei empfängerseitigen Normvarianten eine erhöhte Rate an Retransplantationen beobachtet werden kann.

Zusammenfassend wurden Patienten mit Normtypanatomie in unserer Studie durchschnittlich um nur 1,69% häufiger retransplantiert als Patienten mit Normvarianten. Dieser geringe Unterschied ist statistisch nicht signifikant, weshalb man in dieser Untersuchung das Vorliegen einer Normvariante nicht als Risikofaktor für vermehrte Retransplantationen werten kann. Wie bereits diskutiert, ist der häufigste Grund für eine Re-LTX das Auftreten von vaskulären Komplikationen. Somit scheint es nur konsistent, dass wenn in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Normvarianten und vermehrten Perfusionsstörungen ermittelt werden konnte, auch kein Zusammenhang der Normvarianten zur Häufigkeit von Retransplantationen besteht.

Zwar ist die statistische Wertigkeit aufgrund der kleinen Untersuchungsgruppe eingeschränkt, es sollte dennoch nach Ursachen und Prädiktoren für die hohe Rate an Retransplantationen gesucht werden.

5.4.4. Endpunkt

Zur Beurteilung des chirurgischen Outcomes ist die Mortalität ein gutes Maß, um den Erfolg der Transplantation zu messen. Die Gründe für ein Versterben nach Lebertransplantation können unter anderem Transplantatversagen, Infektionen und auch kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer, pulmonaler und hämorrhagischer Natur sein. In mehreren Studien wurde bereits beobachtet, dass im postoperativen Verlauf sich die Gründe für das Versterben in Abhängigkeit der Zeit verändern (10, 11).

Die 3- Monats und 6-Monats Mortalität ist überwiegend auf chirurgische Komplikationen, Infektionen, primäres Transplantatversagen und biliäre Komplikationen zurückzuführen und eignet sich in unserem Fall besonders, um die potentielle Auswirkung der Normvarianten zu untersuchen. Auch Charakteristiken der Empfänger wie das Alter, der BMI oder vorangegangene abdominelle Operationen haben in dieser Zeit einen größeren Einfluss auf das Outcome. Die Mortalität innerhalb von 12 Monaten ist dagegen häufiger assoziiert mit einer Rückkehr der Grunderkrankung, chronischer Abstoßungsreaktion und Retransplantation (10, 11).

Übereinstimmend mit diesen Analysen (10, 11, 79) bei denen Infektionen als häufigste Ursache für Todesfälle (27-46,7%) innerhalb der ersten 6 Monaten nach Transplantation gelten, ist diese Todesursache mit 53,85% auch in der vorliegenden Studie am häufigsten aufgetreten. Das Versterben aufgrund einer kardiogenen Ursache liegt im ersten Jahr in der Studie von Burroughs et al. (11) konstant bei 7-8% und ist in der vorliegenden Studie mit 15,38% deutlich höher. Da bei den restlichen Todesursachen das Multiorganversagen (MOV) nicht näher klassifiziert wurde, kann kein weiterer Vergleich mit der Literatur vorgenommen werden.

Im Bericht des European Liver Transplant Registry (ELTR) aus dem Jahr 2018 (79) konnte festgestellt werden, dass insbesondere das erste Jahr nach Transplantation eine kritische Periode ist, da in diesem Zeitraum 46% aller Todesfälle auftreten. Laut ELTR sind im Zeitraum von 1990 bis 1995 im ersten Jahr nach Transplantation 19% verstorben und im Zeitraum von 2010 bis 2016 nur noch 14%. Auch in der groß angelegten Studie von Baganate et al. (10) mit 21.605 Patienten von 2002 bis 2016 in den USA zeigt sich, dass die 1. Jahres

Mortalität mit 9,9% in einem ähnlichen Rahmen liegt. Laut des Jahresberichts 2018 der ELTR (79) und den Ergebnissen von Baganate et al. (10) traten insgesamt 20% aller Todesfälle bereits im ersten Monat nach Transplantation auf, 24% innerhalb von 3 Monaten und 38% innerhalb von 6 Monaten (79). Somit betrug im Zeitraum von 2010 bis 2016 die durchschnittliche 3-Monats-Mortalität nach Lebertransplantation 7,3% und 6-Monats-Mortalität 12% bei einer 1-Jahres-Mortalität von 14% (79).

Die 3-Monats-Mortalität beträgt in der vorliegenden Studie 20,37% in der Gruppe mit Normtypanatomie und 7,69% in der Gruppe mit Normvarianten. Demnach sind Patienten mit Normtypanatomie innerhalb der ersten 3 Monate um 12,68% häufiger verstorben als Patienten mit Normvarianten. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant und lässt uns schlussfolgern, dass Patienten mit Normvarianten statistisch gesehen weder eine erhöhte noch eine erniedrigte Wahrscheinlichkeit für ein Versterben innerhalb der ersten 3 Monate haben.

Unerwarteter Weise versterben Patienten mit Normtypanatomie in unserer Studie deutlich häufiger als in der Literatur angegeben (Normtypanatomie: 20,37% vs. Literatur: 7,3%). Im Gegensatz dazu, stimmt die analysierte 3-Monats-Mortalität für die Gruppe der Patienten mit Normvarianten mit den Ergebnissen der Literatur überein (Normvariante: 7,7% vs. Literatur: 7,3%).

Die 6-Monats-Mortalität beträgt in der vorliegenden Analyse in der Gruppe der Patienten mit Normtypanatomie 26,82% und in der Gruppe mit Normvarianten 15,38%. Das bedeutet, dass in unserer Untersuchungsgruppe mit Normtypanatomie durchschnittlich 11,44% mehr Patienten innerhalb der ersten sechs Monate versterben als in der Gruppe mit Normvarianten. Der Unterschied der Mortalität zwischen diesen Gruppen ist ebenfalls nicht signifikant.

Die ermittelten Werte der 6-Monats-Mortalität in dieser Studie liegen in der Gruppe der Patienten mit Normtypanatomie um 15,26% (Normtyp: 26,82% vs. Literatur: 11,56%) über der durchschnittlichen europäischen Prävalenz zu diesem Zeitraum und in der Gruppe mit Normvarianten um nur 3,82% (Normvariante: 15,28 vs. Literatur: 11,56%) darüber.

Es kann zusammenfassend festgestellt werden, dass Patienten mit Normvarianten statistisch gesehen kein erhöhtes Risiko für ein Versterben innerhalb der ersten drei und sechs Monate haben. Korrespondierend mit diesem Ergebnissen wurde auch in der Analyse von Teegen et al. (6) keine erhöhte

Mortalität von Patienten mit Normvarianten nach Lebertransplantation festgestellt.

Als Ursache für die höhere Mortalitätsrate kommt folgender Sachverhalt in Frage: In der Studie von Burroughs et al. (11), wurde deutlich, dass die Mortalität von der Anzahl der jährlich durchgeführten Transplantationen im jeweiligen Zentrum abhängt. In Zentren mit >100 Transplantationen jährlich war beispielsweise die 3-Monats-Mortalität um 6% geringer als in Zentren mit <20 Patienten (10% vs. 16%). Aus diesem Grund wurde in Deutschland im Jahr 2005 erstmals eine Mindestfallzahl pro Transplantationszentrum für bestimmte Prozedere eingeführt. Bei Lebertransplantationen mussten zuerst mindestens 10, dann ab 2005 mindestens 20 Transplantationen pro Jahr an einer Klinik durchgeführt werden. Kann dies nicht erfüllt werden, dürfen die Kliniken diese Leistung nicht mehr auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen durchführen. Studien zufolge ist das Sterberisiko in Kliniken, die die vorgeschriebene Mindestmenge nicht erreichen können, signifikant erhöht (81).

Außerdem konnte man beobachten, dass Studien mit kleineren Testgruppen höhere Mortalitätswerte als größer angelegte Studien hatten: In der Arbeit von Buenadicha et al., bei der eine deutlich geringere Patientenzahl (216 Patienten in 6 Jahren) getestet wurde, ist eine hohe 3-Monats-Mortalität (20,5%) zu beobachten (82). Ebenso wurden in der Studie von Elsayed et al. mit wiederum nur 53 transplantierten Patienten in 5 Jahren eine 3-Monats-Mortalität von 36% festgestellt (83). Auch in der vorliegenden Studie war die Testgruppengröße klein, somit sind die ermittelten Mortalitätsraten vergleichbar hoch.

Resümierend sind also Schwankungen in der Mortalität keine Seltenheit in der Literatur und eine Abhängigkeit vom Versuchsgröße als auch der Größe des Transplantationszentrums sollte stets bei der Interpretierung beachtet werden.

In der Datenerfassung der ELTR sind die Daten der Goethe Universität Frankfurt mitinbegriffen, wodurch deutlich wird, dass in einer großen Datensammlung mit 132.466 Patienten Mortalitäts-Schwankungen bei einer vergleichsweise geringen Anzahl an Patienten (n=54) verdeckt werden.

In der Studie von Burroughs et al. wurde zwar der Mortalitäts-Unterschied zwischen den verschiedenen Größen der Transplantationszentren deutlich, es gibt jedoch unseres Wissens nach keine weiteren Reviews, die sich explizit mit

der Mortalität kleinerer Transplantationszentren beschäftigen. Es ist somit nicht auszuschließen, dass Mortalitätswerte im Rahmen der vorliegenden Studie für ein Transplantationszentrum dieser Größe geläufig sind.

Trotzdem sollte selbstkritisch in weiteren Studien analysiert werden, ob die Mortalitätsrate sich im Laufe der Jahre verbessert hat und ob es weitere Gründe für die höhere Mortalität gibt und ob diese durch bestimmte Maßnahmen reduziert werden können.

5.5. MELD-Score

Ursprünglich wurde der MELD-Score entwickelt, um das 3 Monats-Überleben von zirrhotischen Patienten nach Einlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt einzuschätzen. Später erst wurde der MELD Score auch für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und als Allokationskriterium für Lebertransplantation (in Deutschland seit 2006) eingeführt. Durch die einfach zu erhebenden Parameter und den guten Aussagewert über die Dysfunktion der Leber hat er sich weltweit etabliert und soll die Organverteilung nach dem Prinzip des „sickest-first“ gerechter machen (42, 84, 85).

Ob der präoperative MELD-Score bei Lebertransplantation auch als voraussagender Wert über das Überleben nach der Transplantation gewertet werden kann, ist eine häufig untersuchte Fragestellung in der Literatur (10, 11, 79, 82, 84). In mehreren Studien (32, 86, 87) wurde ein Zusammenhang zwischen MELD-Score und postoperativem Überleben ausgeschlossen und unter anderem von Burroughs et al. (11) kritisiert, dass der MELD-Score aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von operativen, sowie Spenderfaktoren, einen schwachen Voraussagewert für das postoperative Überleben hat. Demgegenüber konnte ein Zusammenhang wiederum in einigen anderen Studien (10, 79, 84) bestätigt werden. Baganate et al. unterteilt in einer groß angelegten Studie mit 64.977 Patienten die Teilnehmer in 2 Gruppen mit entweder MELD >29 oder MELD <29. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese beiden Gruppen sich signifikant in ihrer 3-Monats-Mortalität voneinander unterscheiden. Sie beträgt bei Patienten mit einem MELD >29 insgesamt 8% und bei einem MELD <29 nur 4,1% (10). Auch im Jahresbericht 2018 der ELTR spricht man von einem schlechteren Überleben der Patienten mit einem MELD-Score von >30 Punkten (79).

Die Korrelation zwischen einem höheren MELD Score und einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation nach Lebertransplantation ist in der Literatur jedoch einheitlich akzeptiert und besagt demnach, dass präoperativ kritische Patienten nach der Operation durch einen schlechteren Zustand länger auf der Intensivstation behandelt werden müssen.

Nach aktuellem wissenschaftlichem Stand besteht somit die Möglichkeit, dass eine Verschlechterung im Outcome durch einen besseren gesundheitlichen Ausgangszustand kompensiert werden könnte. Deshalb haben wir in der vorliegenden Studie die MELD-Scores unserer Untersuchungsgruppen untersucht. Für das gesamte Testkollektiv ergibt sich ein durchschnittlicher MELD-Score von 19,52 Punkten. In der Literatur werden ebenfalls vergleichbare mittlere MELD-Scores vor Lebertransplantation zwischen 18,5 und 19 angegeben (10, 82).

Beim Vergleich der Testgruppe mit Normtyp Anatomie und mit Normvarianten ließ sich beobachten, dass Patienten mit Normtyp Anatomie in der vorliegenden Studie einen durchschnittlichen MELD-Score von $17,20 \pm 9,05$, während Patienten mit Normvariante ein Mittelwert von $26,85 \pm 10,70$ hatten. Patienten in der Gruppe mit Normvarianten zeigten demnach einen um durchschnittlich 9,65 Punkte höheren MELD-Score als Patienten mit Normtyp Anatomie. Dies bedeutet, dass Patienten mit Normvarianten in unserem Patientenkollektiv statistisch signifikant schlechtere MELD-Scores präoperativ hatten als Patienten mit einer Normtyp Anatomie ($P=0,007$).

Da der MELD-Score sich allein aus Blutwerten berechnet, ist nicht zu vermuten, dass der Unterschied in den MELD-Scores aufgrund der veränderten Gefäß Anatomie zustande kommt. Als Begründung vermuten wir, dass aufgrund der kleinen Testgruppe der Unterschied zufallsbedingt zustande kam.

Trotz dessen, dass die Gruppe der Patienten mit Normvarianten zusätzlich zur veränderten Gefäß Anatomie in einem kritischeren präoperativen Zustand war, liegt der durchschnittliche MELD Wert mit 26,85 unter dem in der Studie von Beganate et al. und im ELTR Bericht ermittelten cut-off-Wert von 29 bzw. 30 Punkten. Somit können wir die bei Beganate et al. nachgewiesene Beeinflussung des Überlebens nach Lebertransplantation nicht auf die Daten der vorliegenden Studie übertragen.

Zusammenfassend folgern wir aus den Erkenntnissen der vorliegenden Daten, dass in der Gruppe mit Normvarianten zwar ein signifikant erhöhter MELD-Score präoperativ vorlag, dieser laut dem aktuellen Wissensstand allerdings keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten hatte.

5.6. Limitationen

In der vorliegenden retrospektiven Studie müssen folgende Limitationen und Einschränkungen beachtet werden:

Im Rahmen der Lebertransplantations-Evaluation wurden nicht alle MR-Gefäßuntersuchungen einheitlich am gleichen Gerät durchgeführt (1,5-Tesla-MRT: Siemens Avanto^{fit}/Aer^{fit} oder 3-Tesla-MRT: Siemens Magnetom Prisma^{fit}). Die Güte dieser Untersuchung ist von der technischen Ausstattung und den gefahrenen Sequenzen abhängig. Das 3-Tesla-Gerät bietet gegenüber dem 1,5-Tesla-MRT eine bessere Bildqualität und schnellere Datenakquisition. Außerdem spielt auch die Mitarbeit der Patienten während der MR-Aufnahme eine Rolle. Denn werden die angesagten Atemmanöver nicht richtig ausgeführt, können die dadurch entstehenden Bewegungsartefakte die Qualität einschränken und unter Umständen eine Beurteilung stark limitieren.

Es handelt sich bei dieser Studie außerdem um eine „single-center Studie“, bei der nur die Ergebnisse des Universitätsklinikums Frankfurt am Main ausgewertet wurden. Dadurch ist das Transplantationskollektiv mit 54 Patienten in der Gesamtgruppe und nur 13 Patienten in der Gruppe mit Normvarianten relativ gering und kann nicht als repräsentativ gewertet werden.

Es wäre empfehlenswert, die weitere Entwicklung der Lebertransplantation in diesem Klinikum zu verfolgen und auch klinikübergreifende Studien zu verfassen, die Transplantationszentren der gleichen Größe vergleichen. Auch der Vergleich des Vorgehens zwischen verschiedenen großen Transplantationszentren ist sinnvoll, da es nützlich wäre herauszufinden, wovon höhere Mortalitätsraten in kleineren Zentren abhängen.

Außerdem sollte beachtet werden, dass in dieser Studie nur empfängerseitige Normvarianten untersucht worden sind und demnach eine Berücksichtigung von spenderseitigen Normvarianten fehlt.

Zuletzt wurden in der Gruppe mit Anomalien alle Patienten mit verschiedenen Varianten gemeinsam betrachtet. Es ist jedoch unklar, ob manche Varianten einen stärkeren oder geringeren Einfluss haben als andere Anomalien. Um Auswirkungen von einzelnen Normvarianten zu untersuchen, bräuchte man jedoch für ein ausreichend großes Kollektiv mit den einzelnen Anomalien eine sehr große Testgruppe.

5.7. Abschließende Beurteilung

In der vorliegenden Studie konnte gemäß der Literatur das ubiquitäre Vorhandensein von Normvarianten bestätigt werden. Es zeigten 20,73-24,07% (Literatur: 19-45%) der Patienten eine Variante der arteriellen Gefäßversorgung, wobei die häufigsten Gefäßvarianten hier, als auch in anderen Studien, Varianten des Verlaufs der A. hepatica dextra und/oder A. hepatica sinistra betrafen.

Es konnte keine negative Beeinflussung des Outcomes nach Lebertransplantationen durch Normvarianten gemessen werden.

Die Operationszeit zeigte sich in der Gruppe mit Normvarianten zwar um durchschnittlich 9,95% und die warme Ischämiezeit (WIT) um 5,92% verlängert, wobei dies nicht als signifikanter Unterschied zu werten ist. In der Gruppe der Patienten mit Normvarianten waren außerdem weder vermehrte postoperative Komplikationen, Retransplantationsraten (Normtypanatomie: 17,07% vs. Re-LTX Normvarianten 15,38%) oder Endpunkte (3-Monats-Mortalität Normtypanatomie: 24,39% vs. Normvarianten 7,69%, 6-Monats-Mortalität Normtypanatomie: 26,82% vs. Normvarianten 15,38%) zu beobachten.

Dass keine Unterschiede in den beiden Kollektiven zu messen sind, liegt vermutlich an der guten präoperativen Vorbereitung mittels bildgebender Diagnostik und unterstreicht den großen Fortschritt der technisch-operativen Möglichkeiten der Chirurgie. Auch die Rolle des Transplantationszentrums nimmt einen hohen Stellenwert ein, da die Zentralisierung von Eingriffen ermöglicht, dass mehr Erfahrungen gesammelt werden können und dementsprechend erst eine bessere Routine entstehen kann. Äquivalent hierzu spielte in dieser Studie auch die Erfahrung und Fertigkeit des operierenden Chirurgen eine große Rolle.

Summa summarum sollte die Ermittlung von Normvarianten weiterhin vor Lebertransplantationen durchgeführt werden, da es sich bei Gefäßanomalien um keine Einzelfälle handelt, die gegen einen kleineren Untersuchungsaufwand abgewogen werden könnten. Gerade bei schwierigen anatomischen Verhältnissen kann die operative Identifikation von Gefäßstrukturen erschwert sein, weshalb die präoperative radiologische Evaluation unverzichtbar ist.

Insofern sollte das Bewusstsein über die möglichen Gefäßanomalien gestärkt werden, denn letztlich ist jede Operation, auch ohne Risikofaktoren, ein

individueller Eingriff und profitiert von der Beachtung variabler Verläufe. Die präoperative Feststellung von Normvarianten ermöglicht folglich eine bessere Vorbereitung auf den Eingriff und zuverlässigere intraoperative Identifizierung der Strukturen.

Da es sich bei dieser Studie um eine single-center Studie handelt, ist es empfehlenswert die beobachteten Aspekte in zentrumübergreifenden Studien weiter zu untersuchen.

6. Zusammenfassung

6.1. Zusammenfassung auf Deutsch

Ziel

Ziel dieser Arbeit war es, das Vorhandensein von Normvarianten der arteriellen Leberversorgung in der Lebertransplantationsevaluation zu beurteilen. Anschließend wurde untersucht, ob das Vorliegen einer Normvariante bei Durchführung einer Lebertransplantation mit einer verlängerten Operations- oder Implantationszeit und einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen und Versterben korreliert.

Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden die Daten von 210 Patienten ausgewertet, bei denen eine Evaluation zur Lebertransplantation im Zeitraum Januar 2011 bis September 2016 durchgeführt wurde. Zunächst wurden die MR-Angiographien der Patienten auf das Vorhandensein von Normvarianten der arteriellen Leberversorgung untersucht. Anschließend wurde bei durchgeführter Transplantation der operative und postoperative Verlauf in einem Follow-Up von 6 Monaten anhand von Dokumentationen aus dem Krankenhaus-Management-System ORBIS® ausgewertet. Bei dieser Evaluation wurde das transplantierte Patientenkollektiv (54 Patienten) in eine Gruppe mit Normtypanatomie (41 Patienten) und eine Gruppe mit Normvarianten (13 Patienten) geteilt und miteinander verglichen.

Ergebnisse

Im Gesamtkollektiv wurde bei 20,73% der Patienten eine Normvariante festgestellt und bei 79,86% eine Normtypanatomie. Im Kollektiv der transplantierten Patienten hatten 24,07% der Patienten eine Normvariante und 75,93% keine arterielle Gefäßanomalie.

Die häufigsten Normvarianten im Evaluations- und Transplantationskollektiv waren eine ersetzende oder akzessorische A. hepatica dextra von der A. mesenterica superior (Hiatt Typ III/Abdullah G2II), eine A. hepatica communis aus der A. mesenterica superior (Hiatt Typ V/Abdullah G1II), eine ersetzende

oder akzessorische A. hepatica sinistra von der A. gastrica sinistra (Hiatt Typ II/Abdullah G2I) und eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica sinistra vom Truncus coeliacus und/oder eine akzessorische oder ersetzende A. hepatica dextra vom Truncus coeliacus (Abdullah G2V).

Bei Betrachtung des transplantierten Kollektivs ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit Normtypanatomie und mit Normvarianten in der OP-Dauer (Normtypanatomie: $259,34 \pm 57,96$ min vs. Normvarianten: $285,15 \pm 69,19$ min; $P=0,172$), der Warmen Ischämie Zeit (Normtypanatomie: $48,31 \pm 9,91$ min vs. Normvarianten: $51,17 \pm 13,58$ min; $P=0,586$), dem Auftreten von primären Transplantatversagen (Normtypanatomie: 7,32% vs. Normvarianten: 0,0%; $P=0,316$) und Perfusionsstörungen (Normtypanatomie 24,39% vs. Normvarianten: 23,07%; $P=0,923$), den Retransplantationszahlen (Normtypanatomie: 17,07% vs. Normvarianten 15,38%; $P=0,887$), sowie der 3-Monats-Mortalität (Normtypanatomie: 24,39% vs. Normvarianten 7,69%; $P=0,193$). und der 6-Monats-Mortalität (Normtypanatomie: 26,82% vs. Normvarianten 15,38%; $P=0,40$).

Fazit

Ein ubiquitäres Vorhandensein von Normvarianten konnte in den Versuchsgruppen bestätigt werden. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Patienten mit Anomalien der arteriellen Leberversorgung bei Lebertransplantationen ein höheres Risiko für eine verlängerte Operations- oder Implantationszeit und für postoperative Komplikationen und Versterben haben. Die Durchführungen einer präoperativen Gefäßdarstellung arterieller Lebergefäße bleibt weiterhin empfohlen.

6.2. Abstract in English

Purpose

The aim of this work was to examine vascular variations of the extrahepatic artery during liver transplantation evaluations. After liver transplantation was performed, we analyzed the effect of anatomic variations of recipients on the operation duration, implantation time and on the risk of postoperative complications or death.

Material and Methods

In this retrospective study, we examined the vascular anatomy of the extrahepatic artery of 210 patients (between January 2011 and September 2016) using MR-data generated in the evaluation for liver transplantation.

First, the MR angiographies of the patients were reviewed for anatomical anomalies of the arterial liver supply.

Secondly, we analyzed operative and postoperative impact of anatomic variations on the 54 patients who received a liver transplant. Therefore, the data from follow-up evaluations conducted 6 months after the operation were collected using the hospital management system ORBIS.

The group of patients with a transplant (54 patients) was divided into a group with regular anatomy (41 patients) and a group with anatomic variation (13 patients). These patients were compared with one another.

Results

A vascular variation of the hepatic artery was found in 20.73% of the patients. Patients with a liver transplant showed anatomic variations in 24.07% cases. The most frequent vascular variants were an accessory or replacing right hepatic artery from superior mesenteric artery (Hiatt Type III/Abdullah G2II), a common hepatic artery from the superior mesenteric artery (Hiatt Type V/Abdullah G1II), an accessory or replacing left hepatic artery from left gastric artery (Hiatt Type II/Abdullah G2I) and an accessory or replacing right hepatic artery from celiac axis (Abdullah G2V).

The results of this work indicate that transplant recipients with anatomical variations did not have extended surgery time (textbook anatomy: 259.34 ± 57.96

min vs. vascular variations: 285.15 ± 69.19 min; $P=0.172$) or implantation time (textbook anatomy: 48.31 ± 9.91 min vs. vascular variations: 51.17 ± 13.58 min; $P = 0.586$).

In addition, these patients did not develop primary graft failure (textbook anatomy: 7.32% vs. vascular variations: 0.0%; $P = 0.316$) or vascular complications (textbook anatomy 24.39% vs. vascular variations: 23.07%; $P=0.923$) more often. Similarly, patients with vascular variations did not have an increased risk of retransplantation (textbook anatomy: 17.07% vs. vascular variations: 15.38%; $P=0.887$) and no increase in 3-months mortality rates (textbook anatomy: 24.39% vs. vascular variants 7.69%; $P = 0.193$) or 6-months mortality rates (textbook anatomy: 26.82% vs. vascular variations 15.38%; $P=0.40$).

Conclusion

The presence of anomalies of the arterial liver supply has not significantly prolonged surgery or implantation time. Equally, the patients have no increased risk of postoperative complications or death. A preoperative assessment of the arterial liver supply remains recommended.

7. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AMA	antimitochondriale Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
Bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CED	chronische Darmerkrankung
CHA	engl. common hepatic artery (A. hepatica communis)
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalographie
ELTR	European Liver Transplant Registry
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
Et al.	et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum) oder et alia (Neutrum)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HAT	engl. hepatic artery thrombosis; Thrombose der A. hepatica
HBV	Hepatitis B
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C
HE	hepatische Enzephalopathie
HNPCC	hereditäre nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektale Karzinom
LGA	engl. left gastric artery (A. gastrica sinistra)
LHA	engl. left hepatic artery (A. hepatica sinistra)
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model For End Stage Liver Disease
Min	Minuten
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PNF	engl. primary non function; primäres Transplantatversagen

PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
Re-LTX	Retransplantation der Leber
RHA	engl. right hepatic artery (A. hepatica dextra)
SD	Standardabweichung
SMA	engl. superior mesenteric artery (A. mesenterica superior)
TACE	transarterielle Chemoembolisation
UDCA	Urodesoxycholsäure
V.	Vena
vs.	Versus
WIT	warm ischemia time
WIT	Warm ischemia time
ZVK	Zentralervenenkatheter
γ-GT	γ-Glutamyltransferase

8. Literaturverzeichnis

1. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery*. 1968;168(3):392-415.
2. Haller Av. *Icones anatomicae, quibus praecipuae aliquae partes corporis humani delineatae proponuntur et arteriarum potissimum historia continetur*. Gottingae: A. Vandenhoeck; 1756.
3. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg*. 1966;112(3):337-47.
4. Fouzas I, Papanikolaou C, Katsanos G, Antoniadis N, Salveridis N, Karakasi K, et al. Hepatic Artery Anatomic Variations and Reconstruction in Liver Grafts Procured in Greece: The Effect on Hepatic Artery Thrombosis. *Transplant Proc*. 2019;51(2):416-20.
5. Ferraz-Neto BH, Meira-Filho SR, Hidalgo R, Rezende MB, Zurstrassen MP, Thomé T, et al. Correlation between graft arterial anatomy and biliary complications after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(8):2514-5.
6. Teegen EM, Globke B, Denecke T, Pascher A, Öllinger R, Pratschke J, et al. Vascular Anomalies of the Extrahepatic Artery as a Predictable Risk Factor for Complications After Liver Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(4):522-8.
7. Fonseca-Neto O, Lima HCS, Rabelo P, Melo PSV, Amorim AG, Lacerda CM. ANATOMIC VARIATIONS OF HEPATIC ARTERY: A STUDY IN 479 LIVER TRANSPLANTATIONS. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(1):35-7.
8. Schroering JR, Kubal CA, Fridell JA, Hathaway TJ, Robinson RC, Mangus RS. Impact of Variant Donor Hepatic Arterial Anatomy on Clinical Graft Outcomes in Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2018;24(10):1481-4.
9. Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Barrera Rebollo A, Pinto Fuentes P, Asensio Díaz E, Labarga Rodriguez F, et al. Incidence of hepatic artery variations in liver transplantation: does it really influence short- and long-term results? *Transplant Proc*. 2012;44(9):2606-8.
10. Baganate F, Beal EW, Tumin D, Azoulay D, Mumtaz K, Black SM, et al. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surgery*. 2018;164(4):694-704.

11. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*. 2006;367(9506):225-32.
12. Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie*: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 04/2008.
13. Gerhard A. *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
14. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus Lernatlas der Anatomie, Innere Organe*: Georg Thieme Verlag; 2012.
15. Vaupel P, Schaible H-G, Mutschler E. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2015.
16. Zilles K, Tillmann BN. *Anatomie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2010. 1022 p.
17. Lüllman-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
18. Abdullah SS, Mabrut JY, Garbit V, De La Roche E, Olagne E, Rode A, et al. Anatomical variations of the hepatic artery: study of 932 cases in liver transplantation. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 2006;28(5):468-73.
19. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Annals of surgery*. 1994;220(1):50-2.
20. Mathew RP, Venkatesh SK. Liver vascular anatomy: a refresher. *Abdominal radiology (New York)*. 2018;43(8):1886-95.
21. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Waldeyer - Anatomie des Menschen* 2009.
22. Arastéh K. *Innere Medizin. Duale Reihe. 4., überarbeitete Auflage* ed. Stuttgart 2018.
23. Groß U. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
24. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold, Gerd; 2019.
25. *Innere Medizin : 2020 : eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. In: Herold G, editor. Köln 2020.

26. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. 2017;114(24):1214-.
27. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut and liver*. 2017;11(2):173-88.
28. Zakhari S. Bermuda Triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28 Suppl 1:18-25.
29. Pascher A, Nebrig M, Neuhaus P. Irreversibles Leberversagen – Transplantation als Behandlungsoption. 2013;110(10):167-73.
30. Seitz HK, Mueller S. Die Alkoholische Lebererkrankung. *Hepatitis&more*. 2013.
31. Roeb E, Geier A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - current treatment recommendations and future developments. *Z Gastroenterol*. 2019;57(4):508-17.
32. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Hepatology*. 2014;61(3):642-59.
33. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9822):1245-55.
34. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. Diagnostik und Therapie von Cholangiokarzinomen. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(44):748-54.
35. DSO. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland. 2017.
36. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;34(9):1298-313.
37. Helmberger T, Sommer W. *Duale Reihe Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart2017.
38. Bartenstein P. *Radiologie*. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart2017.
39. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. *Diagnostische und interventionelle Radiologie*. 1st ed. 2011 ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.

40. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2014;4(5).
41. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. Ann Hepatol. 2006;5(2):77-85.
42. Schnitzbauer AA, Meybom P, Welker M-W. Lebertransplantation in Hessen. 2017.
43. Gulden J. Transplantation bei hepatozellularem Karzinom: Alpha-Fetoprotein kann die Mailand-Kriterien ergänzen. 2013;110(4):135.
44. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91-6.
45. Kaiser T, Zeuzem S, Thiery J. Lebertransplantationen, Laborwerte – das Zünglein an der Waage, Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. 2017;114(24):1214-.
46. Transplantationszentrum-Mainz. Lebertransplantation – Verfahren und Technik JGU Universitätsmedizin. Mainz2018 [Available from: <http://www.unimedizin-mainz.de/transplantationszentrum/startseite/leber/lebertransplantation-verfahren-und-technik.html>].
47. Siewert JR, Stein HJ. Chirurgie. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. 1028 p.
48. Halazun KJ, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Willis S, Ahmad N. Warm ischemia in transplantation: search for a consensus definition. Transplant Proc. 2007;39(5):1329-31.
49. Nelson TM, Pollak R, Jonasson O, Abcarian H. Anatomic variants of the celiac, superior mesenteric, and inferior mesenteric arteries and their clinical relevance. 1988;1(2):75-91.
50. Koops A, Wojciechowski B, Broering DC, Adam G, Krupski-Berdien G. Anatomic variations of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies. Surg Radiol Anat. 2004;26(3):239-44.
51. Diagnostische und interventionelle Radiologie. In: Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ, editors. 1st ed. 2011 ed. Berlin, Heidelberg2011.

52. Horton KM, Talamini MA, Fishman EK. Median Arcuate Ligament Syndrome: Evaluation with CT Angiography. 2005;25(5):1177-82.
53. Berumen J, Hemming A. Liver Replantation: How Much Is Too Much? Clin Liver Dis. 2017;21(2):435-47.
54. Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. Crit Care Clin. 2019;35(1):117-33.
55. Gruttadauria S, Foglieni CS, Doria C, Luca A, Lauro A, Marino IR. The hepatic artery in liver transplantation and surgery: vascular anomalies in 701 cases. Clin Transplant. 2001;15(5):359-63.
56. Cheng H, Chen BP, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P. Prolonged Operative Duration Increases Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review. Surg Infect (Larchmt). 2017;18(6):722-35.
57. Kim BD, Ver Halen JP, Grant DW, Kim JY. Anesthesia duration as an independent risk factor for postoperative complications in free flap surgery: a review of 1,305 surgical cases. J Reconstr Microsurg. 2014;30(4):217-26.
58. Zhou ZQ, Fan LC, Zhao X, Xia W, Luo AL, Tian YK, et al. Risk factors for acute kidney injury after orthotopic liver transplantation: A single-center data analysis. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2017;37(6):861-3.
59. Cheng H, Clymer JW, Po-Han Chen B, Sadeghirad B, Ferko NC, Cameron CG, et al. Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis. J Surg Res. 2018;229:134-44.
60. Pan ZY, Fan YC, Wang XQ, Chen LK, Zou QQ, Zhou T, et al. Pediatric living donor liver transplantation decade progress in Shanghai: Characteristics and risks factors of mortality. World J Gastroenterol. 2020;26(12):1352-64.
61. Jochmans I, Fieuws S, Tieken I, Samuel U, Pirenne J. The Impact of Implantation Time During Liver Transplantation on Outcome: A Eurotransplant Cohort Study. Transplant Direct. 2018;4(6):e356.
62. Ko KJ, Choi DK, Shin SJ, Ryoo HS, Kim TS, Song W, et al. Predictive factors of prolonged warm ischemic time (≥ 30 minutes) during partial nephrectomy under pneumoperitoneum. Korean J Urol. 2015;56(11):742-8.
63. Vinson AJ, Rose C, Kiberd BA, Odutayo A, Kim SJ, Alwayn I, et al. Factors Associated With Prolonged Warm Ischemia Time Among Deceased Donor Kidney Transplant Recipients. Transplant Direct. 2018;4(5):e342.

64. Neves DB, Rusi MB, Diaz LG, Salvalaggio P. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(4):567-72.
65. Salviano MEM, Lima AS, Tonelli IS, Correa HP, Chianca TCM. Primary liver graft dysfunction and non-function: integrative literature review. *Rev Col Bras Cir*. 2019;46(1):e2039.
66. Piardi T, Lhuire M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol*. 2016;8(1):36-57.
67. Khalaf H. Vascular complications after deceased and living donor liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2010;42(3):865-70.
68. Tamsel S, Demirpolat G, Killi R, Aydin U, Kilic M, Zeytunlu M, et al. Vascular complications after liver transplantation: evaluation with Doppler US. *Abdom Imaging*. 2007;32(3):339-47.
69. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(6):713-23.
70. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant*. 2009;9(4):746-57.
71. Puliti Reigada CH, de Ataide EC, de Almeida Prado Mattosinho T, Boin I. Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: Five-Year Experience at the State University of Campinas. *Transplant Proc*. 2017;49(4):867-70.
72. Lallier M, St-Vil D, Dubois J, Paradis K, Laberge JM, Bensoussan AL, et al. Vascular complications after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 1995;30(8):1122-6.
73. Torras J, Lladó L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Fabregat J, et al. Diagnostic and therapeutic management of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31(6):2405.
74. Kornasiewicz O, Dudek K, Lewandowski Z, Grat ZM, Scibisz A, Nyckowski P, et al. Low incidence of hepatic artery thrombosis after hepatic artery reconstruction during liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3138-40.
75. Brockmann J, Vogel T, Senninger N. Komplikationsmanagement nach Leberchirurgie und Lebertransplantation. *Visceral Medicine*. 2008;24(2):124-33.

76. Abouljoud MS, Kim DY, Yoshida A, Arenas J, Jerius J, Malinzak L, et al. Impact of aberrant arterial anatomy and location of anastomosis on technical outcomes after liver transplantation. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(5):672-8.
77. Moon HH, Kim TS, Song S, Shin M, Chung YJ, Lee S, et al. Early Vs Late Liver Retransplantation: Different Characteristics and Prognostic Factors. *Transplant Proc.* 2018;50(9):2668-74.
78. Masiór Ł, Grąt M, Krasnodębski M, Patkowski W, Figiel W, Bik E, et al. Prognostic Factors and Outcomes of Patients After Liver Retransplantation. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1717-20.
79. Adam R, Karam V, Cailliez V, JG OG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018;31(12):1293-317.
80. Lang H, Sotiropoulos GC, Beckebaum S, Fouzas I, Molmenti EP, Omar OS, et al. Incidence of liver retransplantation and its effect on patient survival. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3201-3.
81. Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummwe 1 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krnakenhäuser (Mindestmengenregelung, Mm-R), (2020).
82. Buenadicha AL, Martín LG, Martín EE, Pajares A, Pérez AM, Seral CC, et al. Assessment of short-term survival after liver transplant by the Model for End-Stage Liver Disease. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3881-3.
83. Elsayed FG, Sholkamy AA, Elshazli M, Elshafie M, Naguib M. Comparison of different scoring systems in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(4):1207-10.
84. Annunziata TB, Paulino K, Fernandes R, Bento G, Stoduto G, Vasconcelos R, et al. Impact of Model for End-stage Liver Disease Score in Post-Liver Transplantation Prognosis. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2348-51.
85. Schöning W, Öllinger R, Schmelzle M, Pratschke J. Grenzbereiche der Lebertransplantation in Indikation und Technik. *Der Chirurg.* 2019;90(2):102-9.
86. González Martínez S, Molina Raya A, Becerra Massare A, Muffak Granero K, Villegas Herrera T, Villar Del Moral JM, et al. Liver Transplantation in Recipients With High Model for End-stage Liver Disease Score. *Transplant Proc.* 2018;50(2):595-7.

87. Pischke S, Lege MC, von Wulffen M, Galante A, Otto B, Wehmeyer MH, et al. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. *World J Hepatol.* 2017;9(8):427-35.

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Facies diaphragmatica der Leber.	13
Abbildung 2: Facies visceralis der Leber.	14
Abbildung 3: Segmente der Leber.	15
Abbildung 4: Histologische Gliederung des Leberparenchyms.	17
Abbildung 5: Anatomie der arteriellen Leberversorgung.	19
Abbildung 6: Anatomie des venösen Abflusses der Leber.	20
Abbildung 7: Lage der intra- und extrahepatischen Gallenwege und der Gallenblase	22
Abbildung 8: Sonographischer und laparoskopischer Befund bei alkoholischer Fettleber.	30
Abbildung 9: Schnittfläche, makroskopisches und sonografisches Bild einer Leberzirrhose.	33
Abbildung 10: Schematische Darstellung von oberflächlich sichtbaren Hauteffloreszenzen in Folge schwerer Lebererkrankungen.	34
Abbildung 11: Die häufigsten ICD-10 Hauptdiagnosen bei Neuanmeldung auf die Transplantationswarteliste.	43
Abbildung 12: Angiographie eines Patienten mit Lig. arcuatum-Syndrom.	51
Abbildung 13: Verteilung des Patientenkollektivs bezüglich der Durchführung einer Lebertransplantation.	52
Abbildung 14: Tabellarische Darstellung der Gruppeneinteilung nach Hiatt et al. (19).	56
Abbildung 15: Schematische Darstellung anatomischer Normvarianten der Leberarterien.	56
Abbildung 16: Tabellarische Darstellung der Gruppeneinteilung G1	57
Abbildung 17: Tabellarische Darstellung der Gruppeneinteilung G2	57
Abbildung 18: Schematische Darstellung anatomischer Normvarianten der Leberarterien und deren Einteilung nach Abdullah et al. (18).	58
Abbildung 19: Verteilung des Evaluationskollektivs bezüglich des Vorhandenseins von Normvarianten der arteriellen Leberversorgung.	60
Abbildung 20: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs entsprechend der Einteilung nach Hiatt et al. (19).	61

Abbildung 21: Tabellarische Unterteilung des Patientenkollektivs nach Abdullah et al. (18).	62
Abbildung 22: Detaillierte Unterteilung der G1 Variationen nach Abdullah et al. (18).	62
Abbildung 23: MR-Angiographien der arteriellen Leberversorgung.	63
Abbildung 24: Detaillierte Unterteilung der G2 Variationen nach Abdullah et al. (18).	64
Abbildung 25: MR-Angiographien der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 I	65
Abbildung 26: MR-Angiographien der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 II	65
Abbildung 27: MR-Angiographien der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 III	66
Abbildung 28: MR-Angiographie der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 IV	67
Abbildung 29: MR-Angiographie der arteriellen Leberversorgung. Normvariante G2 V	67
Abbildung 30: Verteilung des Transplantationskollektivs bezüglich des Vorhandenseins von Normvarianten der arteriellen Leberversorgung.	68
Abbildung 31: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs entsprechend der Einteilung nach Hiatt et al. (19).	69
Abbildung 32: Tabellarische Unterteilung des transplantierten Patientenkollektivs nach Abdullah et al. (18).	70
Abbildung 33: Detaillierte Unterteilung der G1 Variationen nach Abdullah et al. (18) und die Verteilung der transplantierten Patienten.	70
Abbildung 34: Detaillierte Unterteilung der G2 Variationen nach Abdullah et al. (18) und die Verteilung der transplantierten Patienten.	71
Abbildung 35: Boxplot der Ergebnisverteilung der OP-Dauer in Abhängigkeit der arteriellen Gefäßanatomie	72
Abbildung 36: Boxplot der Ergebnisverteilung für die WIT in Abhängigkeit der arteriellen Gefäßanatomie	73
Abbildung 37: Auftreten eines primären Transplantatversagens in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.	74

Abbildung 38: Auftreten von Perfusionsstörungen in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.....	75
Abbildung 39: Auftreten einer Thrombose der A. hepatica in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.....	76
Abbildung 40: Verteilung des Transplantationskollektivs bezüglich der Notwendigkeit einer Retransplantation in einem Follow-Up von 6 Monaten.....	77
Abbildung 41: Re-Transplantation in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.....	78
Abbildung 42 (links): 3-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.....	80
Abbildung 43 (rechts): 6-Monats-Mortalität in Abhängigkeit von Normtypanatomie und Normvarianten.....	80
Abbildung 44: Auftreten des Endpunkts in Abhängigkeit vom Geschlecht.	81
Abbildung 45: Boxplot der Ergebnisverteilung für den präoperativen MELD-Score in Abhängigkeit der arteriellen Gefäßanatomie	82
Abbildung 46: Übersicht der Ergebnisse.	83
Abbildung 47: Einteilung nach Hiatt et al.....	86
Abbildung 48: Tabellarische Gegenüberstellung der Klassifikationen nach Hiatt et al. (19) und Abdullah et al. (18).	87
Abbildung 49: Einteilung nach Abdullah et al. (18).....	89