

H. LANG, C. E. BROELSCH

- Anmerkungen 737
- 22.1 Diagnostik und Indikation 738
 - 22.1.1 Zur Definition und Häufigkeit 738
 - 22.1.1.1 Chronische Lebererkrankungen 738
 - 22.1.1.2 Metabolische Lebererkrankungen 740
 - 22.1.1.3 Akutes Leberversagen 742
 - 22.1.2 Diagnostik 743
 - 22.1.2.1 Allgemeines 743
 - 22.1.2.2 Spezielle Diagnostik 744
 - 22.1.2.3 Immunologische Untersuchungen 744
 - 22.1.3 Indikationen 746
 - 22.1.3.1 Allgemeines 746
 - 22.1.3.2 Chronische Lebererkrankungen 747
 - 22.1.3.3 Metabolische Lebererkrankungen 749
 - 22.1.3.4 Akutes Leberversagen 751
 - 22.1.3.5 Lebertumore 752
 - 22.1.3.6 Sonstige Indikationen 754
 - 22.1.3.7 Kombinierte Leber- und Nierentransplantation 754
- 22.2 Operative Therapie allgemein 755
 - 22.2.1 Allgemeines 755
 - 22.2.2 Notfallhepatektomie 756
 - 22.2.3 Kombinierte Leber- und Nierentransplantation 756
- 22.3 Operationsvorbereitung 757
- 22.4 Spezielle operationstechnische Gesichtspunkte 757
 - 22.4.1 „Back-table-Präparation“/Gefäßrekonstruktionen 757
 - 22.4.2 Hepatektomie (Standardtechnik) 758
 - 22.4.3 Hepatektomie mit Erhalt der retrohepatischen V. cava 759
 - 22.4.4 Hepatektomie bei vorbestehendem portokavalem Shunt 760
 - 22.4.5 Venovenöser Bypass 761
 - 22.4.6 Implantation 761
 - 22.4.6.1 Standardtechnik 761
 - 22.4.6.2 Piggy-back-Technik 765
 - 22.4.7 Einlage einer T-Drainage 766
 - 22.4.8 Endoluminäre Schienung der Gallenwege 767
 - 22.4.9 Intraoperative Blutungsprobleme 767

22.5	Postoperative Behandlung	769
22.5.1	Intensivtherapie	769
22.5.2	Immunsuppression	771
22.5.2.1	Basisimmunsuppression	771
22.5.2.2	Grundlagen der Kombinationstherapie	773
22.5.3	Apparatives Monitoring	774
22.6	Spezielle postoperative Gesichtspunkte	774
22.6.1	Nachblutung	774
22.6.2	Initiale Nichtfunktion	775
22.6.3	Vaskuläre Komplikationen	775
22.6.4	Biliäre Komplikationen	777
22.6.5	Obere gastrointestinale Blutung	779
22.6.6	Leberfunktionsstörungen	779
22.6.7	Abstoßungsreaktion	780
22.6.8	Toxizität durch Immunsuppression	781
22.6.9	Nierenfunktionsstörungen	781
22.6.10	Neurologische Komplikationen	782
22.6.11	Infektionen	783
22.6.11.1	Bakterielle Infektionen	783
22.6.11.2	Virale Infektionen	783
22.6.11.3	Pilzinfektionen	784
22.6.12	Prophylaxe und Therapie bei Rezidiv der Grunderkrankung	785
22.6.13	Spätkomplikationen durch die immunsuppressive Therapie	787
22.6.14	Ambulante Nachkontrollen und Langzeitverlauf	788
22.7	Teillebertransplantation (Lebersegmenttransplantation)	788
22.7.1	Allgemeines	788
22.7.2	Größenreduziertes Transplantat (Reduced-size-Graft)	789
22.7.3	Split-Leber-Transplantation	789
22.7.3.1	Allgemeines zur Teilung der Leber	790
22.7.3.2	Teilung bei anatomischen Variationen	792
22.7.3.3	Spezielle operationstechnische Gesichtspunkte	792
22.8	Leberlebendspende	793
22.8.1	Allgemeines	793
22.8.2	Voruntersuchungen und Evaluation der potentiellen Spender	795
22.8.3	Spenderoperation	796
22.8.4	Empfängeroperation	797
22.8.5	Spezielle postoperative Probleme und Risiken nach Leberlebendspende	800
22.9	Sequenzielle Lebertransplantation, Dominotransplantation	800
22.10	Auxiliäre Transplantation	801
22.10.1	Spezielle operationstechnische Aspekte	802
	Literatur	804

Anmerkungen

Die orthotope Lebertransplantation hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten zu einem akzeptierten klinischen Behandlungsverfahren für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen im Endstadium entwickelt. Darüber hinaus stellt die Lebertransplantation derzeit auch die beste Therapie des akuten Leberversagens und – in ausgewählten Fällen – auch des hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Leberzirrhose dar. Da trotz intensiver Forschung und ersten klinischen Anwendungen ein technischer Ersatz der Leberfunktion durch Bio-Reaktoren derzeit nicht in Aussicht steht, wird die Transplantation auch auf absehbare Zeit das Standardverfahren für die meisten Patienten mit terminaler Lebererkrankung bleiben.

Eine Alternative zur totalen Hepatektomie und orthotopen Lebertransplantation ist die auxiliäre Lebertransplantation. Ihre Anwendung bleibt jedoch bei akutem Leberversagen wenigen ausgewählten Fällen vorbehalten, in denen die Transplantatfunktion lediglich bis zur Restitutio der patienteneigenen Leber erforderlich ist. Eine auxiliäre Lebertransplantation ist auch bei genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen denkbar, wenn durch das Transplantat nicht die komplette Leberfunktion, sondern nur ein isolierter Stoffwechsel- oder Enzymdefekt substituiert werden muss.

Die Erfolge auf dem Gebiet der Lebertransplantation wurden durch vielfältige technische Innovationen und einen enormen Wissenszuwachs aller an der experimentellen und klinischen Transplantationsmedizin beteiligten Disziplinen ermöglicht. Neben einer weitgehend standardisierten Operationstechnik trugen Fortschritte der intra- und perioperativen anästhesiologischen und intensivmedizinischen Betreuung der Patienten, neue Möglichkeiten der Organkonservierung sowie in ganz besonderem Maße Verbesserungen auf dem Gebiet der Immunsuppression zur Weiterentwicklung der Lebertransplantation bei. Alle diese Fortschritte finden ihren Niederschlag vor allem in verbesserten kurz- und mittelfristigen Resultaten nach Transplantation. Mit zunehmender Erfahrung treten jedoch klinisch nun die Faktoren in den Vordergrund, die über die Langzeitprognose nach Lebertransplantation entscheiden: die chronische Organabstoßung und vor allem das Rezidiv der Grunderkrankung. Eine Aufgabe der Zukunft wird es sein, geeignete Strategien insbesondere zur Prophylaxe und Therapie von Rezidiven der Grunderkrankung zu entwickeln, um die Notwendigkeit von Retransplantationen zu verringern.

Mit wachsendem Erfolg und immer weiter gefasster Indikationsstellung wird zunehmend die Organverfügbarkeit zum limitierenden Faktor für die Lebertransplantation. Um der Organknappheit zu begegnen, sind eine Ausweitung des Spenderpools und die optimierte Verwendung der vorhandenen Spenderorgane unumgänglich. Hier setzen innovative chirurgische Therapiekonzepte wie die Split-Leber-Transplantation, die Leberlebendspende und – wenngleich quantitativ nahezu bedeutungslos – auch die sequenzielle Lebertransplantation an. Die Organknappheit gebietet es zudem, die verfügbaren Organe vornehmlich den Empfängern zukommen zu lassen, bei denen unter Berücksichtigung des Gesamtzustandes und der Grunderkrankung ein langfristiges Überleben bei guter Lebensqualität zu erwarten ist (Deutsches Transplantationsgesetz 1999).

22.1

Diagnostik und Indikation

22.1.1

Zur Definition und Häufigkeit

22.1.1.1

Chronische Lebererkrankungen

Leberzirrhosen auf dem Boden viraler Hepatitiden zählen zu den häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation. Quantitativ im Vordergrund stehen Hepatitis-B- (ggf. auch in Kombination mit Hepatitis D) und Hepatitis-C-Infektionen. Weltweit gibt es mehr als 300 Mio. chronischer HBsAg-Träger und über 100 Mio. chronischer HCV-Träger. In Europa wird zum jetzigen Zeitpunkt eine Durchseuchung der Bevölkerung von etwa 2% für Südeuropa und ca. 0,5% für Nordeuropa vermutet. Auf Deutschland umgerechnet bedeutet dies etwa 400.000 chronische HCV-Träger. Gegenwärtig rechnet man, dass etwa 20 bis 30% aller chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus infizierten Patienten langfristig eine Lebertransplantation benötigen, sodass etwa 100.000 Patienten in einem Zeitraum von 30 Jahren bzw. ca. 3000 Patienten pro Jahr einer Lebertransplantation zugeführt werden müssten.

Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis ist eine Erkrankung unklarer Genese, wobei ein Toleranzverlust gegen eigenes Lebergewebe als pathogenetisches Prinzip vermutet wird. Charakteristischerweise finden sich bei diesem Krankheitsbild Autoantikörper, die bei negativer Virusserologie die Diagnose einer Autoimmunhepatitis stellen lassen. Klinisch werden derzeit anhand des Antikörpermusters drei verschiedene Autoimmunhepatitiden unterschieden. Am häufigsten liegt die Autoimmunhepatitis Typ 1 (etwa 70%) vor, bei der antinukleäre Antikörper (ANA) und Antikörper gegen glatte Muskelzellen („smooth muscle antigen“, SMA) auftreten. Die Autoimmunhepatitis Typ 2 zeichnet sich durch LKM („liver-kidney-microsomal“)-Antikörper aus, die Typ 3 durch Antikörper gegen lösliche Leberantigene (Anti-SLA) bzw. Leber-Pankreas-Antigene (Anti-LP).

Primär biliäre Zirrhose

Die primär biliäre Zirrhose (PBC), auch bezeichnet als nichteitrig destruierende Cholangitis, ist eine cholestatische Autoimmunerkrankung der Leber. Die wichtigsten klinischen Symptome der PBC sind Pruritus, Müdigkeit und Ikterus. Laborchemisch finden sich neben erhöhten Cholestaseparametern typischerweise eine Vermehrung der Immunglobuline der M-Fraktion und antimitochondriale Antikörper (AMA). Histologisch werden vier Stadien unterschieden:

- Stadium 1 periportale Entzündung mit Gallengangsdestruktion,
- Stadium 2 periportale Entzündung mit Gallengangsdestruktion und -proliferationen,
- Stadium 3 Gallengangsrarefizierung, Bindegewebsvermehrung und Übergreifen der Entzündung auf die Leberläppchen,
- Stadium 4 Rarefizierung oder vollständiges Fehlen der Gallengänge, Leberzirrhose.

Primär sklerosierende Cholangitis

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische cholestatische Lebererkrankung unklarer Genese, bei der es zu einer Entzündung, Fibrosierung und schließlich Destruktion der intra- und/oder auch der extrahepatischen Gallenwege kommt. Charakteristisch ist ein segmentaler Befall der Gallenwege mit abwechselnd stenotischen und dilatierten Abschnitten. Das Endstadium der Krankheit ist eine biliäre Zirrhose. Die PSC befallt bevorzugt Männer und ist in bis zu 50% mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) assoziiert. Ebenfalls bei mehr als der Hälfte der Patienten mit PSC können perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) nachgewiesen werden. Die Entwicklung eines cholangiozellulären Karzinoms auf dem Boden einer PSC ist in etwa 10 bis 20% der Fälle zu erwarten. Histologisch werden vier Stadien unterschieden:

- Stadium 1 auf das Portalfeld beschränkte entzündliche Veränderungen,
- Stadium 2 Übergreif der entzündlichen Veränderungen auf das Periportalfeld mit Mottenfraßnekrosen, Rarefizierung der Gallengänge und Periportalfibrose,
- Stadium 3 Entwicklung von portoportalnen Bindegewebssepten und Brückennekrosen,
- Stadium 4 biliäre Zirrhose.

Budd-Chiari-Syndrom

Das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) ist charakterisiert durch eine venöse Leberausflussbehinderung aufgrund eines Verschlusses der großen Lebervenen und/oder der retrohepatischen V. cava. Ätiologisch kommen häufig myeloproliferative Erkrankungen oder Gerinnungsstörungen wie Protein-C- und Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel oder Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) in Betracht. In vielen Fällen bleibt die Ursache des BCS unklar. Charakteristisch für das Budd-Chiari-Syndrom ist die Trias von Hepatomegalie, Aszites und Oberbauchschmerzen. Das Budd-Chiari-Syndrom kann sowohl einen rasch progredienten als auch einen langsamen, chronischen Verlauf nehmen. Die akute, gelegentlich sogar bis hin zum fulminanten Leberversagen führende Verlaufsform weist histologisch überwiegend das Bild einer massiven Stauungsleber mit akuten Zelluntergängen auf. Die häufigere chronische Form des BCS zeigt histologisch meistens einen Übergang in eine Leberfibrose oder Stauungszirrhose.

Polyzystische Lebererkrankungen

Die polyzystische Leberdegeneration ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die häufig mit einer polyzystischen Nierenerkrankung einhergeht. Wesentlich seltener finden sich auch Zysten in Pankreas, Milz, Lunge oder Ovarien. Da Komplikationen der Zystennieren typischerweise mehrere Jahre bis sogar Jahrzehnte vor der Manifestation schwerer hepatischer Probleme auftreten, wird der Krankheitsverlauf bei Patienten mit Erkrankung beider Organsysteme in aller Regel durch die renale Insuffizienz bestimmt. Erst durch die zunehmenden Erfolge der Dialysebehandlung und der Nierentransplantation werden nun im Langzeitverlauf (meist 5. oder 6. Lebensdekade) vermehrt auch die Komplikationen der polyzystischen Lebererkrankung beobachtet (z. B. Einschränkung der Lebensqualität, Verschlechterung des Ernährungszustandes und der Leberfunktion).

Caroli-Syndrom

Das Caroli-Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Missbildung der Gallenwege. Es finden sich intrahepatische zystische Gallengangserweiterungen, wobei entweder die ge-

samte Leber (diffuser Typ) oder auch nur ein Lappen (lokalisierter Typ) befallen sein kann. Typische Merkmale des Caroli-Syndroms sind Ikterus, Oberbauchschmerzen und rezidivierende Cholangitiden mit oftmals intrahepatischer Cholelithiasis. Ein Übergang in eine sekundär biliäre Zirrhose ist möglich. Weiterhin wird ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Gallengangskarzinoms diskutiert.

22.1.1.2

Metabolische Lebererkrankungen

M. Wilson

Der M. Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Störung des Kupferstoffwechsels mit abnormer Kupferspeicherung in der Leber, dem ZNS und anderen Organsystemen. Dem M. Wilson liegt eine Ausscheidungsstörung des Kupfers aus den Leberzellen zugrunde, so dass es zu einer Anhäufung von Kupfer in den Hepatozyten kommt. Klinisch finden sich meistens Zeichen einer chronischen Hepatopathie mit Übergang in eine Leberzirrhose, in seltenen Fällen kann sich der M. Wilson auch mit einem fulminanten Leberversagen manifestieren.

Hämochromatose

Die hereditäre Hämochromatose ist eine genetische Erkrankung mit autosomal-rezessiver Vererbung. Der Gendefekt im Eisenstoffwechsel bewirkt eine Störung der Regulation der intestinalen Eisenresorption. Zusätzlich sind Eisentransport und -freisetzung beschleunigt. Dies führt zu einer exzessiv erhöhten Eisenablagerung vor allem in der Leber. Über eine gesteigerte Fibrogenese kommt es zur Leberzirrhose mit hohem Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms. Ein bronzefarbenes Hautkolorit und eine Hepatopathie sind charakteristisch für die Hämochromatose. Neben der Leber können auch Pankreas, Herz und/oder endokrine Organe durch die Eisenspeicherung betroffen sein.

Crigler-Najjar-Syndrom

Das Crigler-Najjar-Syndrom (CNS) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Bilirubin-Konjugationsstörung. Beim CNS Typ 1 fehlt das Enzym Bilirubin-UDP-Glucuronyltransferase, das für die Konjugation von Bilirubin erforderlich ist, vollständig. Das CNS Typ 2 geht lediglich mit einer verminderten Serumaktivität dieses Enzyms einher. Beim Typ 1 kommt es bereits intrauterin zu einer Akkumulation des unkonjugierten Bilirubins, postpartal wird es durch Passage der Blut-Hirn-Schranke in den Basalganglien und Hirnstammkernen abgelagert (Kernikterus). Klinisch stehen zunächst Muskelhypotonie und Apathie im Vordergrund, im weiteren Verlauf kommt es zu Krampfanfällen und geistiger Behinderung. Unbehandelt beträgt die Lebenserwartung der Kinder knapp zwei Jahre.

α_1 -Antitrypsin-Mangel

Der α_1 -Antitrypsin-Mangel ist die häufigste genetische Lebererkrankung (autosomal-kodominanter Erbgang) bei Kindern mit einer Inzidenz von etwa 1:2000, wobei allerdings nur etwa 10 bis 15% der Kinder eine Lebererkrankung erleiden. Klinisch relevant sind neben hepatischen bzw. hepatisch bedingten Störungen (Leberfunktionsstörungen, Hepatosplenomegalie, Leberzirrhose und Blutungen aus Ösophagusvarizen) insbesondere pulmonale Komplikationen mit Zerstörung der Lungenazini und Entwicklung eines Lungenemphysems.

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie wird autosomal-dominant vererbt. Bei heterozygoten Merkmalsträgern kommt es zu einer Erhöhung des Plasmacholesterins auf etwa das 2- bis 3fache, bei homozygoten Merkmalsträgern auf etwa das 8fache. Die homozygote Variante geht mit einer wesentlich schlechteren Prognose als die heterozygote Verlaufsform einher, bei der es erst in der 3. oder 4. Lebensdekade zum Auftreten klinischer Symptome kommt. Klinisch führend ist dabei die Arteriosklerose mit einem deutlich erhöhten Herzinfarktrisiko.

Primäre Hyperoxalurie

Die primäre Hyperoxalurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es durch einen Enzymdefekt in der Leber zu einer Überproduktion von Oxalat kommt. Dies führt zur Nephro- und Urolithiasis mit konsekutiver Niereninsuffizienz. Sekundär treten als Folge der systemischen Oxalose Einlagerungen von Oxalat in Knochen, Gefäßen und im Herzmuskel auf.

Hämophilie A

Die Hämophilie A basiert auf einem X-chromosomal rezessiv vererbten Stoffwechseldefekt, bei dem der Gerinnungsfaktor VIII vermindert synthetisiert wird. Hierdurch kommt es zu einer gestörten Aktivierung von Faktor X und der weiteren Gerinnungskaskade mit den für die Erkrankung typischen schweren Einblutungen in Gelenken und Muskeln. Der Faktor-VIII-Mangel selbst führt nicht zu Leberzellschädigungen, allerdings werden etwa 10% der an Hämophilie erkrankten Patienten durch die therapeutische Gabe von Erythrozyten- oder Faktor-VIII-Konzentraten mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus infiziert.

Glykogenspeicherkrankheiten (Typ Pompe I oder IV)

Den beiden wichtigsten Glykogenspeicherkrankheiten (Typ I und Typ IV) liegen autosomal-rezessiv bzw. X-chromosomal rezessive Erbgänge zugrunde. Bei der Typ-I-Glykogenose kommt es durch die Glykogenspeicherung zur Hepatomegalie und zu schweren Hypoglykämien, Hyperlipidämien und Laktazidosen. Im Langzeitverlauf können multiple Leberzelladenome und auch hepatozelluläre Karzinome auftreten. Die Glykogenose Typ IV führt bereits nach wenigen Jahren zum zirrhotischen Umbau der Leber.

Tyrosinämie

Bei der autosomal-rezessiv vererbten Tyrosinämie kommt es durch eine Abbaustörung von Tyrosin zu einer Akkumulation von Tyrosinmetaboliten in der Leber. Sowohl die akute als auch die chronische Verlaufsform zeichnen sich durch eine Hepatomegalie mit Aszites und durch eine Einschränkung der Leberfunktion aus. Der weitere Verlauf ist gekennzeichnet durch eine knotige Regeneration der Leber mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms.

Familiäre amyloidotische Polyneuropathie

S. Abschn. 22.9, „Sequenzielle orthotope Lebertransplantation, Dominotransplantation“.

M. Gaucher

Der M. Gaucher, eine autosomal-rezessiv vererbte Lipidspeicherkrankheit, führt zu einer vermehrten Speicherung von Glukozerebrosiden in der Leber. Als Folge hiervon kommt es zur Hepatomegalie mit Aszites und Ikterus sowie im Langzeitverlauf zur Ausbildung einer Leberzirrhose.

Niemann-Pick-Erkrankung

Die Niemann-Pick-Erkrankung ist eine autosomal-rezessiv vererbte Lipidspeicherkrankheit, die zu einer vermehrten Speicherung von Sphingomyelinen in der Leber führt. Typische Merkmale der Niemann-Pick-Erkrankung sind Hepatomegalie, Ikterus und Muskelschwund.

Erythroetische Protoporphyrurie

Bei der erythroetischen Protoporphyrurie liegt eine gestörte Porphyrinsynthese im blutbildenden System vor. Klinisch kann es bei der Porphyrie zu neurologischen und psychiatrischen Veränderungen kommen. Die vermehrte Einlagerung von Protoporphyrin in die Leber kann langfristig zu einer Leberzirrhose führen.

22.1.1.3

Akutes Leberversagen

Das akute Leberversagen bezeichnet den Ausfall der Leberfunktion bei Patienten ohne vorbestehende chronische Lebererkrankung. Klinische Parameter des akuten Leberversagens sind die Gerinnungsstörung und der Ikterus sowie die hepatische Enzephalopathie bis hin zum Koma. Anhand des zeitlichen Ablaufes kann das akute Leberversagen in verschiedene Untergruppen unterteilt werden. Definitionsgemäß tritt beim fulminanten Leberversagen die Enzephalopathie innerhalb von sieben Tagen nach Ausfall der Leberfunktion auf. Beim akuten Leberversagen beträgt diese Zeitspanne zwischen 8 und 28 Tagen, beim subakuten oder protrahierten Leberversagen mehr als 4 Wochen.

Mögliche Ursachen für ein akutes Leberversagen sind im Folgenden zusammengestellt, die häufigste Genese in Deutschland sind virale Hepatitiden (insbesondere Hepatitis B) und Medikamentenintoxikationen (vor allem Paracetamol). Seltene Ursachen sind Knollenblätterpilzvergiftungen und akute Verläufe des M. Wilson und des Budd-Chiari-Syndroms. In vielen Fällen bleibt die Ätiologie des Leberversagens unklar.

Virale Erkrankungen	Hepatitis A, Hepatitis B (mit/ohne Superinfektion mit Hepatitis D), Hepatitis C (extrem selten), Hepatitis E, andere virale Hepatitiden (Herpes-simplex-, Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Varizella-Zoster-, Parainfluenza-Viren)
Toxizität/Idiosynkrasie	Paracetamol, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Halothan, Isofluran, Enfluran, INH, Rifampicin, nichtsteroidale Antirheumatika, Gold, Sulfonamide, Tetrazykline, Ketokonazol, MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Allopurinol, Valproinsäure, Phenytoin, Disulfiram, Methylidopa, Amiodaron, Propylthiouracil, Kumarinderivate
Sonstige Ursachen	Knollenblätterpilz (α -Amanitin), akute Schwangerschaftsfettleber, Reye-Syndrom, M. Wilson, Budd-Chiari-Syndrom, Hyperthermie, Hitzschlag

22.1.2 Diagnostik

22.1.2.1 Allgemeines

Die Evaluation eines Patienten zur Lebertransplantation erfordert eine Vielzahl an diagnostischen Maßnahmen. Vorrangig vor allen labortechnischen und bildgebenden Verfahren sind eine sorgfältige Erhebung der Anamnese und die klinische Untersuchung (körperlicher Allgemeinzustand) des Patienten, da hierdurch bereits wesentliche Erkenntnisse im Hinblick auf den Erfolg der geplanten Transplantation gewonnen werden können. Die Anzahl der absoluten Kontraindikationen für eine Lebertransplantation ist im Laufe der Zeit zunehmend kleiner geworden. So existieren heutzutage keine fixen Altersbegrenzungen mehr. Auch Patienten über 60 oder 65 Jahre können bei entsprechend gutem körperlichen Allgemeinzustand mit nahezu gleichem Erfolg wie jüngere Patienten einer Lebertransplantation zugeführt werden. Als absolute Kontraindikationen werden gegenwärtig schwere kardiopulmonale Begleiterkrankungen, die manifeste Aids-Erkrankung, das Vorliegen einer floriden Sepsis, ein metastasiertes Grundleiden (Ausnahme: neuroendokrine Lebermetastasen) oder ein extrahepatischer Zweitumor angesehen. Neben den absoluten Kontraindikationen gibt es auch eine Vielzahl relativer Kontraindikationen: diese umfassen alle Diagnosen, die den Erfolg einer Transplantation möglicherweise, aber nicht zwangsläufig in Frage stellen. Hierunter fallen insbesondere Folgezustände der chronischen Lebererkrankung wie schwerste Muskeldystrophie und Osteoporose, ausgeprägte intrapulmonale Shunts oder eine bis ins Mesenterialstromgebiet reichende Pfortaderthrombose. Ein chronisches Nierenversagen und ein hohes Lebensalter sind ebenfalls als relative Kontraindikationen anzusehen.

Von ganz entscheidender Bedeutung für den Erfolg einer Transplantation ist die Patientenkooperation. Die gewissenhafte Einnahme der immunsuppressiven Medikamente sowie die Bereitschaft des Patienten zu regelmäßigen klinischen Nachuntersuchungen sind unverzichtbare Voraussetzungen für eine langfristige Transplantatfunktion. Erscheint eine ausreichende „Compliance“ nicht gewährleistet, muss von einer Transplantation Abstand genommen werden.

ÜBERSICHT

Kontraindikationen für eine Lebertransplantation

- Absolute Kontraindikationen
 - Schwere kardiopulmonale Begleiterkrankung
 - Aids
 - Floride Sepsis
 - Maligne Zweiterkrankung oder Metastasen bei primärem Lebertumor
 - Aktiver Alkohol- oder Drogenkonsum
 - Mangelnde Patientencompliance
- Relative Kontraindikationen
 - Ausgeprägte Muskeldystrophie (stark reduzierter Allgemeinzustand)
 - Intrapulmonale Shunts
 - Pfortaderthrombose
 - Chronisches Nierenversagen
 - Instabiles soziales Umfeld

22.1.2.2

Spezielle Diagnostik

Die Diagnostik vor einer Lebertransplantation muss umfangreiche Informationen über die technische Operabilität, über eventuelle mit der Anästhesie verbundene Risiken sowie über den zu erwartenden postoperativen Verlauf einschließlich der Langzeitprognose beinhalten. Neben einer generellen internistischen/hepatologischen Untersuchung erwachsen entsprechend der Grunderkrankung des Patienten ganz spezielle Fragestellungen an die präoperative Diagnostik. Aus chirurgischer Sicht müssen operationstechnische Risikokonstellationen wie schwerwiegende Voroperationen oder das Vorliegen einer Thrombose in der Pfortader erfasst werden. Letztere Informationen sind in der Regel bereits mittels farbkodierter Duplexsonographie zu erhalten. Im Einzelfall können jedoch zusätzliche radiologische Verfahren zur Beurteilung des Mesenterialstromgebietes erforderlich und sinnvoll sein. Entsprechendes betrifft auch die Darstellung der V. cava. Eine komplette Verlegung/Thrombosierung der V. cava kann den technischen Anschluss der Transplantatleber extrem erschweren oder gar unmöglich machen. In diesen Fällen muss durch eine geeignete präoperative Diagnostik die technische Operabilität soweit wie möglich geklärt werden. Nur so können ggf. notwendige weitergehende intraoperative Maßnahmen wie etwa der Anschluss der V. cava an den rechten Vorhof oder eine Thrombektomie der V. cava und des rechten Vorhofs unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine entsprechend vorbereitet werden.

22.1.2.3

Immunologische Untersuchungen

Der Einfluss von HLA-Kompatibilität und präformierten lymphozytotoxischen Antikörpern auf das Ergebnis der Lebertransplantation ist nicht eindeutig geklärt. Ein positives Crossmatch stellt keine Kontraindikation für eine Transplantation dar. Auch im Falle einer kombinierten Leber- und Nierentransplantation ist es ausreichend, blutgruppenkompatibel zu transplantieren. Das Ergebnis der Crossmatch-Untersuchung muss in diesen Fällen nicht abgewartet werden.

Eine wesentlich wichtigere Rolle als der HLA-Typisierung und der Austestung präformierter lymphozytotoxischer Antikörper kommt der Bestimmung der Erythrozytenantigene (ABO-Antigene) bei der Verteilung der Transplantatlebern zu. Zwar ist der Einfluss einer ABO-Inkompatibilität bei der Lebertransplantation viel geringer als beispielsweise bei der Nierentransplantation, aber das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion ist im Vergleich zur blutgruppenkompatiblen Transplantation doch gesteigert. Zudem werden nach ABO-inkompatiblen Lebertransplantationen vermehrt chronische Gallenwegsveränderungen verzeichnet. Im Rahmen von Notfallsituationen ist es aber möglich und auch vertretbar, blutgruppeninkompatible Organe zu transplantieren. Die Langzeitergebnisse sind hierbei allerdings insbesondere aufgrund von chronischen Abstoßungen schlechter als bei blutgruppenkompatiblen Transplantationen.

Vor der Transplantation durchzuführende Untersuchungen sind im Folgenden noch einmal zusammengefasst.

ÜBERSICHT**Obligate und fakultative Untersuchungen vor der Lebertransplantation**

- Anamnese
 - Ätiologie der Lebererkrankung und der Begleiterkrankungen (Infektionskrankheiten)
 - Voroperationen (Transplantationen, Oberbauchoperationen, portokavale Shunts etc.)
 - Aktuelle Medikation, Allergien, Nikotin- und Alkoholabusus
 - Impfungen, Immunität
 - Soziales Umfeld (Familie, Beruf, Gewohnheiten)
- Laboruntersuchungen
 - Blutgruppe, HLA-Typisierung, präformierte lymphozytotoxische Antikörper, Elektrolyte, Kreatinin(-Clearance), Gerinnung, Differentialblutbild, C-reaktives Protein, Leberwerte (AST, ALT, GLDH, Bilirubin, γ -GT, AP, CHE), Elektrophorese, Albumin, Harnstoff, Cholesterin, Blutzucker, fT3, fT4, TSH basal
 - Virologie (Hepatitis A, B, C, D, CMV, EBV, HSV, VZV, HIV)
 - Bei Hepatitis: quantitative Bestimmung von HBV, HCV und HDV
 - Candida-Serologie
 - Immunologie (ANA, AMA, p-ANCA, Anti-SLA, Anti-SMA, Anti-LKM)
 - Urinstatus, -sediment
 - Tumormarker (CEA, AFP, CA 19-9, CA 12-5, CA 15-3)
 - Tuberkulin-Test, Lues-Serologie
- Obligate apparative Untersuchungen
 - Röntgenuntersuchung des Thorax
 - Computertomographie des Abdomens
 - EKG, Echokardiographie
 - Sonographische und farbdopplersonographische Untersuchung des Abdomens
 - Lungenfunktion
 - Ösophagogastroduodenoskopie
- Fakultative apparative Untersuchungen
 - Magnetresonanztomographie des Abdomens (MR-Angiographie, MR-Cholangiographie)
 - Mammographie (Frauen >40 Jahre)
 - Angiographie, Splenoportographie
 - Bei Tumoren: Computertomographie des Thorax und des Schädels, Knochenszintigraphie
- Konsiliarische Untersuchungen
 - Kardiologie, Neurologie, Kieferchirurgie, Zahnmedizin, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Gynäkologie/Urologie, Psychosomatik

22.1.3 Indikationen

22.1.3.1 Allgemeines

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung sollten spätestens dann für eine Transplantation evaluiert werden, wenn bei fehlenden therapeutischen Alternativen das Stadium der Dekompensation erreicht ist und die Lebenserwartung des Patienten weniger als zwei Jahre beträgt. Neben der Leberfunktion sind der Allgemeinzustand und die Lebensqualität des Patienten für die Indikation zur Transplantation von entscheidender Bedeutung. Basis für die klinische Einschätzung eines Patienten mit Leberzirrhose ist die Klassifikation nach Child-Pugh (s. unten). Die Evaluation eines Patienten zur Transplantation sollte spätestens bei Erreichen des Stadiums Child B vorgenommen werden, bei Patienten mit einer Child-C-Zirrhose ist (bei Ausschluss möglicher Kontraindikationen) nahezu immer die Indikation zur Transplantation gegeben. Neben der Einschränkung der Leberleistung und der Lebensqualität muss sich die Indikation zur Lebertransplantation grundsätzlich aber auch am klinischen Verlauf und an der Dynamik des Krankheitsprozesses orientieren.

Child-Turcotte-Klassifikation (Pugh-Modifikation)			
Punkte	1	2	3
Albumin [g/dl]	>3,5	3–3,5	<3
Bilirubin [mg/dl]	<2	2–3	>3
Aszites	Kein	Kontrollierbar	Therapieresistent
Enzephalopathie	Keine	Geringe	Schwere
Quick-Wert [%]	>70	40–70	<40

Pugh-Score: A (5–6), B (7–9), C (>9)

Die Notwendigkeit einer Lebertransplantation ist aber auch immer dann zu überprüfen, wenn bei noch guter Leberfunktion prognostisch relevante Komplikationen der Leberzirrhose auftreten. Hierzu zählen eine plötzlich stark vermehrte Aszitesbildung, ein deutlicher Anstieg des Serumbilirubins, ausgedehnter Muskelschwund und Kachexie, Auftreten einer spontanen bakteriellen Peritonitis, aber auch neurologische Komplikationen, fortschreitende Enzephalopathie und rezidivierende gastrointestinale Blutungen. In diesen Fällen muss von einer sich rasch verschlechternden Prognose ausgegangen und die Indikation zur Transplantation als besonders dringlich eingestuft werden.

ÜBERSICHT

Indikation zur Lebertransplantation

- Chronische Lebererkrankungen
 - Posthepatitische Zirrhosen (Hepatitis B, C, D)
 - Leberzirrhose auf dem Boden einer Autoimmunhepatitis
 - Äthyltoxische Leberzirrhose
 - Kryptogene Leberzirrhose
 - Biliäre Zirrhosen (primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis)
 - Budd-Chiari-Syndrom

- Polyzystische Lebererkrankungen
- Caroli-Syndrom
- Sonstige biliäre Zirrhosen (sekundär biliäre Zirrhose, biliäre Atresie, Alagille-Syndrom)
- Metabolische Lebererkrankungen
 - α_1 -Antitrypsin-Mangel
 - M. Wilson
 - Galaktosämie
 - Primäre Hyperoxalurie
 - Primäre Hypercholesterinämie
 - Hämophilie A
 - Glykogenspeicherkrankheiten (Typ Pompe I oder IV)
 - Tyrosinämie
 - Hämochromatose
 - M. Gaucher
 - Erythropoetische Protoporphyrurie
 - Niemann-Pick-Erkrankung
 - Familiäre amyloidotische Polyneuropathie (FAP)
 - Crigler-Najjar-Syndrom
 - M. Byler
 - Harnstoffzyklus-Defekt
- Akutes Leberversagen
 - Fulminante Hepatitis (HAV, HBV, sehr selten HCV, δ -Hepatitis)
 - Medikamentös-toxisch: Halothan, Paracetamol, Marcumar
 - Metabolisch: M. Wilson
 - Sonstige: Knollenblätterpilze
- Lebertumore
 - Hepatozelluläres Karzinom
 - Seltene primäre Lebertumore
 - Hepatoblastom
 - Gutartige Lebertumore
 - Neuroendokrine Lebermetastasen
- Seltene Indikationen
 - Lebertrauma
 - Echinococcus alveolaris

22.1.3.2

Chronische Lebererkrankungen

Hepatitis B, C und D

Für die Indikation zur Lebertransplantation bei Leberzirrhose auf dem Boden einer Hepatitis B- oder -C-Infektion gelten die oben genannten Kriterien. Ein hepatozelluläres Karzinom sollte ausgeschlossen sein oder es muss ein exaktes Tumorstaging vorliegen (s. Abschn. 22.1.3.5). Aufgrund der hohen Rezidivraten und der zum Teil sehr schlechten Prognose bei Hepatitis B-Reinfektionen des Transplantats sollten HBV-DNA-positive Patienten möglichst nur dann transplantiert werden, wenn sie in ein Studienprotokoll zur Prophylaxe der Hepatitis B-Reinfektion eingeschlossen sind. Demgegenüber können Patienten, die HBsAg-positiv, jedoch HBV-DNA-negativ sind, bei entsprechender Rezidiv-

prophylaxe mit gutem Erfolg transplantiert werden. Dies gilt analog bei einer HDV-Koinfektion.

Primär biliäre Zirrhose und sklerosierende Cholangitis

Bei der primär biliären Zirrhose kommt den Cholestaseparametern hinsichtlich der Indikationsstellung zur Lebertransplantation eine wesentlich wichtigere Rolle zu als der – bei diesen Patienten oftmals noch guten – Leberfunktion. Daneben sind der körperliche Allgemeinzustand und insbesondere Anzeichen für einen Muskelschwund wichtige Indikatoren für die Dringlichkeit einer Transplantation. Bei der PBC wird ein Bilirubinwert >5 mg% oder höchstens >7 mg% als Indikation zur Transplantation angesehen, da bei Erreichen dieses Schwellenwertes ohne Transplantation oftmals eine Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten besteht.

Bei der primär sklerosierenden Cholangitis muss neben der Beurteilung der Leberfunktion und des klinischen Verlaufs (Ikterus, rezidivierende Cholangitiden) zusätzlich eine sorgfältige Diagnostik im Hinblick auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) vorgenommen werden. Zwar kann nach einer Lebertransplantation durch die dann notwendige immunsuppressive Therapie auch eine Besserung der entzündlichen Aktivität der CED eintreten, in der Regel sollte jedoch eine operative Sanierung der entzündlichen Foci bereits vor einer geplanten Lebertransplantation erfolgen. Ein kolorektales Karzinom muss ausgeschlossen werden. Der Nachweis eines cholangiozellulären Karzinoms in PSC gilt als Kontraindikation, da aufgrund der häufigen und meistens sehr frühzeitigen Tumorrezidive die Prognose als äußerst schlecht einzustufen ist.

Sowohl für die PBC als auch die PSC existieren entsprechende Prognosescores, anhand derer eine Risikoabschätzung für den einzelnen Patienten vorgenommen werden kann. Da den Scores sehr komplexe mathematische Formeln zugrunde liegen, werden sie in der Praxis aber kaum angewendet.

Äthyltoxische Leberzirrhose

Wie bei allen chronischen Lebererkrankungen mit Leberzirrhose wird die Notwendigkeit einer Lebertransplantation anhand des klinischen Allgemeinbildes und der Leberfunktionsparameter (Child-Klassifikation) ermittelt. Wegen der Organknappheit wurde die Indikation zur Transplantation bei äthyltoxischer Leberzirrhose lange Zeit eher zurückhaltend gestellt. Mit zunehmender Erfahrung konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Ausschluss sonstiger durch den Alkohol hervorgerufener Gesundheitsschäden (insbesondere Fehlen einer Kardiomyopathie) die Ergebnisse bei Lebertransplantation wegen äthyltoxischer Zirrhose den Resultaten bei anderen Indikationen zumindest ebenbürtig sind, so dass die äthyltoxische Zirrhose mittlerweile als eine gute und gesicherte Indikation anzusehen ist. Es ist selbstverständlich, dass vor der Lebertransplantation das Rückfallrisiko abgewogen und so weit wie möglich ausgeschlossen werden muss. Dabei erscheint eine glaubwürdig angegebene Alkoholkarenz von zumindest sechs Monaten unbedingt erforderlich. Darüber hinaus muss eine eingehende Überprüfung des sozialen Umfeldes des Transplantationskandidaten sowie eine genaue psychologische Abklärung und ggf. auch eine weitergehende Betreuung erfolgen.

Polyzystische Lebererkrankung

Die Indikation zur Lebertransplantation bei einer Zystenleber ist in erster Linie bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität durch die meist monströs vergrößerte Leber gegeben. Hierunter fallen Völle- und Druckgefühl, Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen so-

wie Gewichtsverlust bis hin zu Muskeldystrophie und Mangelernährung. Bei Vorliegen dieser Symptome ist eine baldige Transplantation anzustreben, da die perioperative Morbidität aufgrund des reduzierten Allgemeinzustandes erheblich zunimmt. Das Operationsrisiko ist besonders hoch, wenn aufgrund von Voroperationen (z. B. operative Zystenkompression oder Leberteilresektion) intraabdominelle Verwachsungen vorliegen. Bei Dialysepatienten ist in der Regel eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation notwendig.

Budd-Chiari-Syndrom

Die Therapie des Budd-Chiari-Syndroms richtet sich nach dem klinischen Erscheinungsbild und dem Ausmaß der histologischen Leberveränderungen. Bei Patienten mit ausgeprägter portaler Hypertension, aber noch guter Leberfunktion ist die venöse Dekompression als Therapie der Wahl (TIPSS, portokavaler Shunt, mesokavaler Shunt) anzusehen. Histologisch liegt in diesem Krankheitsstadium meistens eine Stauungsleber vor. Bei deutlicher Einschränkung der Leberfunktion (chronisches BCS mit Fibrose oder Zirrhose) ist eine Shuntoperation wegen der Gefahr des postoperativen Leberversagens nicht mehr indiziert, als therapeutische Option bleibt in diesen Fällen nur die Lebertransplantation.

Caroli-Syndrom

Bei unilobärem Leberbefall besteht beim Caroli-Syndrom die Therapie der Wahl in der Leberresektion. Eine Lebertransplantation ist lediglich indiziert bei bilateralen, nichtresektablen Gallengangszysten mit rezidivierenden Cholangitiden und ggf. sogar Übertritt in eine sekundär biliäre Zirrhose.

22.1.3.3

Metabolische Lebererkrankungen

M. Wilson

Im Endstadium mit Ausbildung einer Leberzirrhose ist ebenso wie beim akuten M. Wilson mit fulminantem Leberversagen die Indikation zur Lebertransplantation gegeben. Zur Abschätzung des Transplantationszeitpunktes ist ein am King's College entwickelter Prognose-Score hilfreich, in den der Bilirubinwert, die GOT und die Prothrombinzeit eingehen.

Hämochromatose

Bei der Hämochromatose kann im Endstadium der Erkrankung mit Ausbildung einer Leberzirrhose die Indikation zur Lebertransplantation gegeben sein, wenngleich hierdurch eine Heilung der Grundkrankheit nicht möglich ist. Ein hepatozelluläres Karzinom sollte ausgeschlossen sein bzw. sich noch in einem frühen Stadium befinden. Insgesamt ist die Indikation zur Lebertransplantation aufgrund der hohen Komorbidität sehr zurückhaltend zu stellen.

Crigler-Najjar-Syndrom

Entscheidend für die Prognose und den Progress beim Crigler-Najjar-Syndrom ist die Aktivität der Bilirubin-UDP-Glucuronyltransferase. Da die Leber beim Crigler-Najjar-Syndrom nicht krankhaft verändert ist, also nicht entfernt werden muss, und zudem für eine ausreichende Konjugation des Bilirubins auch ein Leberteiltransplantat ausreichend

ist, eignet sich zur Behandlung des Crigler-Najjar-Syndroms eine auxiliäre Transplantation. Die Transplantation muss möglichst frühzeitig und vor Auftreten irreversibler neurologischer Schäden erfolgen.

α_1 -Antitrypsin-Mangel

Bei Anzeichen für eine Leberzirrhose und vor Auftreten irreversibler Lungenschäden sollte die Indikation zur Lebertransplantation gestellt werden. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist eine kombinierte Leber-Lungen-Transplantation in Erwägung zu ziehen.

Familiäre Hypercholesterinämie

Der dem gestörten Abbau des Cholesterins zugrunde liegende Defekt des LDL-Rezeptors wird durch eine Lebertransplantation nahezu komplett beseitigt. Eine frühzeitige Indikationsstellung zur Lebertransplantation ist wichtig, da der Verlauf der Erkrankung und die Prognose durch die koronare Herzkrankheit bestimmt werden. Ggf. ist eine Lebertransplantation nur in Kombination mit einer Herztransplantation sinnvoll.

Primäre Hyperoxalurie

Die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation stellt z. Z. die beste Therapieform der Oxalose dar, wobei nach bisherigen Erkenntnissen eine frühzeitige Transplantation bei noch kompensierter Niereninsuffizienz anzustreben ist. Denkbar wäre auch eine alleinige Lebertransplantation, bevor es zu einer Schädigung der Nieren gekommen ist. Dies ist allerdings aus verschiedenen Gründen nur sehr schwer umzusetzen, zumal bei vielen Patienten die Erkrankung erst über die dann meistens aber schon irreversible Nierenschädigung diagnostiziert wird. Zudem ist der Progress der Nierenschädigung zeitlich auch nicht abzusehen, sodass eine alleinige Lebertransplantation in gewisser Weise einer prophylaktischen Therapie entspräche. Durch die Lebertransplantation würden die meisten jungen Patienten in diesen Fällen nicht nur den Risiken des operativen Eingriffs, sondern insbesondere auch den Risiken der immunsuppressiven Therapie für einen nicht vorhersehbaren Zeitraum ausgesetzt.

Hämophilie A

Zur Behandlung der Hämophilie A eignet sich – ebenso wie zu der des Crigler-Najjar-Syndroms – eine auxiliäre Lebertransplantation. Allerdings besteht mit der Substitution von Faktor VIII eine effektive symptomatische Therapie der Hämophilie, sodass eine Lebertransplantation meistens erst dann in Betracht gezogen wird, wenn es aufgrund der häufig begleitend vorliegenden Virushepatitiden zu einer Leberzirrhose gekommen ist.

Protein C- und -S-Mangel, Antithrombin III-Mangel

S. Abschn. „Budd-Chiari-Syndrom“.

Glykogenspeicherkrankheiten (Typ Pompe I oder IV)

Sowohl bei der Typ-I- als auch bei der Typ-IV-Glykogenspeicherkrankheit ist bei Auftreten einer Leberzirrhose oder bei massiver Hepatomegalie mit portaler Hypertension und Sekundärfolgen die Indikation zur Lebertransplantation zu prüfen. Eine Indikation zur Lebertransplantation kann zudem bei der Typ-I-Glykogenose auch dann gegeben sein, wenn multiple Leberzelladenome (ggf. aber auch hepatozelluläre Karzinome) vorgefunden werden. In diesen Fällen werden durch die Lebertransplantation nicht nur die Leber-

zelladenome entfernt, sondern gleichzeitig der zur malignen Transformation prädisponierende Stoffwechseldefekt beseitigt.

Tyrosinämie

Im Stadium der Leberzirrhose ist die Indikation zur Lebertransplantation gegeben. Aufgrund des hohen Risikos für ein hepatozelluläres Karzinom muss eine sorgfältige Diagnostik erfolgen.

Familiäre amyloidotische Polyneuropathie (FAP)

S. Abschn. 22.9, „Sequenzielle Lebertransplantation“.

M. Gaucher, Niemann-Pick-Krankheit und erythropoetische Protoporphyririe

Im Stadium der fortgeschrittenen Leberzirrhose ist bei diesen Krankheitsbildern eine Lebertransplantation in Erwägung zu ziehen, auch wenn durch die Transplantation eine Heilung des metabolischen Defekts in keinem Fall zu erreichen ist. Aus diesem Grunde ist die Indikation zur Lebertransplantation auch sehr zurückhaltend zu stellen, zumal es durch die Einlagerung von Sphingomyelin, Glukozerebrosiden und Protoporphyrinen auch in der transplantierten Leber zu Schädigungen kommt.

22.1.3.4

Akutes Leberversagen

Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation beim akuten Leberversagen muss unter Berücksichtigung der Ätiologie des Leberausfalls erfolgen.



Grundsätzlich sollte jede Chance zur Erholung der Leberfunktion ohne Lebertransplantation genutzt werden, da es nach einem akuten Leberversagen häufig zur Restitutio ad integrum kommt und dann die Notwendigkeit einer lebenslangen Immunsuppression vermieden werden kann. Andererseits muss bei sich verschlechternder Prognose die Transplantation rasch erfolgen, sodass Patienten mit akutem Leberversagen frühzeitig in ein Transplantationszentrum verlegt werden sollten.

Die Prognose des akuten Leberversagens ist eng verknüpft mit der Ausprägung des Hirnödems und dem Grad der Enzephalopathie: daher kommt dem Monitoring des Hirndruckes eine besondere Bedeutung zu. Darüber hinaus hat der Allgemeinzustand des Patienten ganz erheblichen Einfluss auf den Erfolg einer Lebertransplantation. Besonders ungünstig sind neben einer Enzephalopathie Grad IV vor allem Blutungen und ein schwerer Ikterus. Die hohe Letalität nach Transplantation ist nicht zuletzt auch Folge des hohen Risikos für septische Komplikationen. Insofern kommt auch der Dauer des Intensivaufenthaltes und der Beatmungszeit sowie dem Ausmaß der Beteiligung anderer Organsysteme (z. B. bei Nierenversagen, Kreislaufinstabilität, ARDS) ebenfalls entscheidende prognostische Bedeutung zu.

Die Notwendigkeit einer Lebertransplantation kann mit Hilfe von Prognose-Scores näher abgeschätzt werden. Der wichtigste und in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete Prognose-Score sind die sog. „King's College Kriterien“ (s. unten). Diese beinhalten Indizes für eine Lebertransplantation, wobei zwischen akutem Leberversagen aufgrund einer Paracetamolvergiftung und aufgrund anderer Ursachen unterschieden wird. Die „King's College Kriterien“ besagen, dass Patienten mit akutem Leberversagen mit an Si-

cherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eine Transplantation benötigen, wenn folgende Befundkonstellationen vorliegen:

- bei Leberversagen aufgrund einer Paracetamolintoxikation:
 - $p_h < 7,3$ *oder*
 - PTT >100 s und Kreatinin >3,4 mg/dl und Enzephalopathie III° oder IV,
- bei Leberversagen anderer Ursachen:
 - PTT >100 s (bzw. Quick <7% oder INR >6,7) *oder*
 - mindestens drei der folgenden Kriterien: Alter <10 oder >40 Jahre, ungünstige Ätiologie des Leberversagens (kryptogene Hepatitis, Halothan-Hepatitis, Medikamentenintoxikation), Ikterus >7 Tage vor Beginn der Enzephalopathie, PTT >50 s, Bilirubin >17,5 mg/dl.

Weitere Kriterien für die Notwendigkeit einer Transplantation bei fulminantem Leberversagen viraler Genese sind die sog. „Clichy-Kriterien“ (s. unten). Diese orientieren sich am Alter des Patienten, an der Konzentration des Gerinnungsfaktors V und an der Ausprägung der Enzephalopathie:

- Enzephalopathie Grad III oder IV,
- bei Patienten >30 Jahre: Faktor V <20%,
- bei Patienten <30 Jahre: Faktor V <30%.

Bei allen Patienten mit einem transplantationswürdigen, jedoch potentiell reversiblen akuten Leberversagen sollte die Möglichkeit für eine auxiliäre Transplantation überprüft werden, um den Patienten die lebenslange immunsuppressive Therapie zu ersparen. Günstige Indikationen für eine auxiliäre Transplantation stellen die fulminante Hepatitis A, die Paracetamolintoxikation sowie die Schwangerschaftsfettleber dar. Eine auxiliäre Lebertransplantation kann weiterhin bei fulminanter Hepatitis B (auch bei HDV-Koinfektion) und bei halothaninduziertem akutem Leberversagen diskutiert werden. Entscheidend für die Möglichkeit einer auxiliären Transplantation bei den oben genannten Ursachen eines akuten Leberversagens ist das Ausmaß der Leberzellnekrose und damit die potentielle Regenerationsfähigkeit der Leber. In Zweifelsfällen ist aus vitalen Gründen der totalen Hepatektomie und der Transplantation einer kompletten Leber der Vorzug vor einer auxiliären Transplantation zu geben.

22.1.3.5

Lebertumore

Die Indikation zur Lebertransplantation bei Malignomen setzt ein sehr sorgfältiges Staging voraus, welches aufgrund der teilweise sehr langen Wartezeit auf ein geeignetes Spenderorgan in definierten zeitlichen Abständen wiederholt werden sollte. Da der Einfluss der Immunsuppression auf das Tumorstadium nach wie vor nicht abschließend geklärt ist (beim hepatozellulären Karzinom scheint das Tumorstadium beschleunigt zu sein), wird der Nachweis extrahepatischer Tumormanifestationen als Kontraindikation zur Lebertransplantation angesehen.

Hepatozelluläres Karzinom

Gegenwärtig wird als gesicherte Indikation für eine Lebertransplantation lediglich das kleine hepatozelluläre Karzinom (HCC) in Zirrhose angesehen (Milano-Kriterien: Ein Tumor <5 cm oder maximal 3 Tumore, alle jeweils <3 cm). Bei größeren solitären Tumoren

oder in höheren Tumorstadien erscheint aufgrund der dann deutlich ungünstigeren Prognose eine Transplantation nicht mehr indiziert, allerdings liegen zum UICC-Stadium III und IVA (5. Auflage) in der Literatur keine übereinstimmenden Daten vor. Generell gilt, dass tumorpositive Lymphknoten und/oder die Gefäßinfiltration die Prognose nach Lebertransplantation erheblich verschlechtern. Unklar ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt, ob die Prognose nach Lebertransplantation wegen eines fibrolamellären Karzinoms im Vergleich zum hepatozellulären Karzinom besser ist. Für das hepatozelluläre Karzinom in nichtzirrhotischer Leber stellt die Leberresektion die Therapie der Wahl dar, eine Lebertransplantation ist hier nur in seltenen Fällen indiziert (beispielsweise ein auf die Leber lokalisiertes, irresektables Rezidiv nach Leberresektion).

Cholangiozelluläres Karzinom

Aufgrund der bisher in der Literatur vorliegenden Daten mit sehr hohen Rezidivraten bei insgesamt schlechter Prognose ist eine Lebertransplantation beim cholangiozellulären Karzinom (CCC) nicht gerechtfertigt. Selbst durch eine Ausdehnung der Radikalität im Sinne einer multiviszeralen Oberbauchexenteration erscheint eine Verbesserung der Überlebensraten beim CCC nicht erreichbar zu sein.

Extrahepatisches Gallengangskarzinom

Die Resektion des Gallengangs (Hepaticusgabelresektion) – in der Regel kombiniert mit einer Leberteilresektion – stellt die Therapie der Wahl für das proximale extrahepatische Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor) dar. Die Ergebnisse der Lebertransplantation für diese Tumorentität liegen deutlich unter den Resultaten der Leberresektion, sodass eine Transplantation nur in Ausnahmefällen in Betracht gezogen werden sollte.

Epitheloides Hämangioendotheliom

Von den insgesamt sehr seltenen mesenchymalen Lebertumoren liegen lediglich für das epitheloide Hämangioendotheliom Daten vor, die eine Lebertransplantation bei Vorliegen eines nichtresektablen, jedoch auf die Leber beschränkten Befundes gerechtfertigt erscheinen lassen.

Hepatoblastom

Primär irresektable Hepatoblastome oder auf die Leber beschränkte, operativ nicht entfernbare Tumorrezidive können eine Indikation zur Lebertransplantation darstellen. Aufgrund der sehr guten Ergebnisse der systemischen Chemotherapie bei Hepatoblastomen sollte eine Lebertransplantation unbedingt in ein multimodales Therapiekonzept eingebunden werden.

Lebermetastasen

Metastasierte Tumorleiden sind generell als Kontraindikation für eine Lebertransplantation anzusehen. Bei irresektablen neuroendokrinen Lebermetastasen kann jedoch eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient unter einer ausgeprägten, durch den Tumor hervorgerufenen und anderweitig therapierefraktären hormonellen Symptomatik leidet. Zuvor sollten aber sämtliche therapeutische Optionen einschließlich Chemoembolisation und palliativer Leberresektion zur Reduktion der Tumormasse ausgeschöpft worden sein.

Benigne Lebertumore

Eine Lebertransplantation wegen benigner hepatischer Raumforderungen bleibt Ausnahmesituationen, wie etwa der diffusen tumorartigen Durchsetzung der Leber bei Angiomatose oder Hämangiomatose, vorbehalten. In sehr seltenen Fällen kann auch bei irresektablen, symptomatischen benignen Lebertumoren, bei Komplikationen (z. B. Leberruptur bei Adenomen) oder beim Kasabach-Merritt-Syndrom (Thrombozytopenie durch Thrombozytensequestration und Thrombosierung in Hämangiomen mit konsekutiver Ruptur) eine Indikation zur Transplantation gegeben sein. Weitere Ausnahmen sind Stoffwechselerkrankungen der Leber (wie z. B. Glykogenose Typ I), die zur Ausbildung multipler Adenome führen können. In diesen Fällen wird durch die Hepatektomie und die Transplantation der Stoffwechseldefekt und zugleich das Malignomrisiko (Transformation von Adenomen in ein HCC) beseitigt.

22.1.3.6

Sonstige Indikationen

Lebertrauma

In Ausnahmefällen kann bei schwerem (insbesondere isoliertem) Lebertrauma mit unstillbarer Blutungssituation oder schwerster Leberhilusverletzung die Indikation zur Transplantation gegeben sein. Grundsätzlich sollten vor der Entscheidung zur Lebertransplantation alle Möglichkeiten der Blutstillung und der vaskulären/biliären Rekonstruktion ausgeschöpft sein. Erst bei nicht erfolgreicher Blutstillung darf zur Blutungskontrolle die totale Hepatektomie mit Anlage einer portokavalen Anastomose vorgenommen werden. Eine erfolgreiche Lebertransplantation ist bei anhepatischem Zustand und unter maximaler intensivmedizinischer Betreuung innerhalb von etwa 24 bis 48 Stunden möglich.

Im Gegensatz zur Akutsituation ist beim subakuten Leberversagen mit Ausbildung von Lebernekrosen innerhalb weniger Tage bis Wochen nach Lebertrauma keine Indikation zur Lebertransplantation gegeben. In diesen Fällen ist die Prognose meistens durch ein sich gleichzeitig entwickelndes Multiorganversagen determiniert.

Echinococcus alveolaris

Die Indikation zur Lebertransplantation ist beim Befall der Leber mit *Echinococcus multilocularis* sehr zurückhaltend zu stellen. Aufgrund der guten medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere auch bei nur palliativ reseziertem Leberbefall, und der relativ großen Rezidivgefahr unter Immunsuppression ist eine Indikation heutzutage allerhöchstens bei symptomatischen Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen durch die totale Hepatektomie auch eine vollständige Entfernung aller parasitärer Läsionen erreicht wird.

22.1.3.7

Kombinierte Leber- und Nierentransplantation

Bei der Indikation zur kombinierten Leber- und Nierentransplantation muss zwischen chronischer und akuter Niereninsuffizienz unterschieden werden. Das akute Nierenversagen oder die Niereninsuffizienz im Rahmen eines hepatorenalen Syndroms bei Leberversagen ist nach einer erfolgreichen Lebertransplantation bzw. nach Restitutio der Leberfunktion potentiell reversibel, bedarf also keiner Nierentransplantation. Demgegenüber

stellt beim chronischen Nierenversagen die Transplantation die Therapie der Wahl dar. Typische Krankheitsbilder, bei denen eine Indikation zur kombinierten Leber- und Nierentransplantation gegeben sein kann, sind die polyzystische Leber- und Nierenerkrankung sowie die Oxalose. Nicht selten findet sich bei Patienten mit dialysepflichtiger Nierensuffizienz auch eine virale Hepatitis und eine Leberzirrhose. Bei terminaler Insuffizienz beider Organe stellt auch hier die kombinierte Leber- und Nierentransplantation die Therapie der Wahl dar, wobei aufgrund der Größe des zu erwartenden Eingriffs und der häufig vorliegenden multiplen Begleiterkrankungen ein möglichst früher Transplantationszeitpunkt gewählt werden sollte. Im Gegensatz zur alleinigen Nierentransplantation ist eine kombinierte Leber- Nierentransplantation auch bei HLA-Inkompatibilität und positivem Crossmatch möglich. Allerdings sollte die Transplantation von Leber und Niere blutgruppenkompatibel erfolgen.

22.2

Operative Therapie allgemein

22.2.1

Allgemeines

Trotz mancher Neuerungen auf dem Gebiet der Lebertransplantation stellt die orthotope Transplantation einer kompletten Spenderleber nach wie vor die Standardtherapie des chronischen und auch des akuten Leberversagens dar. Hierfür ist grundsätzlich die Entfernung der gesamten patienteneigenen Leber erforderlich. Die Hepatektomie kann mit oder ohne Erhalt der retrohepatischen V. cava erfolgen. Beide Verfahren besitzen spezifische Vor- und Nachteile. In der Regel ist demjenigen Verfahren der Vorzug zu geben, mit dem die jeweils meiste Erfahrung vorliegt. Eine Hepatektomie unter Erhalt der retrohepatischen V. cava ist allerdings immer dann notwendig, wenn das zu transplantierende Organ nicht über eine geeignete V. cava verfügt. Dies ist in aller Regel nur bei Teillebertransplantaten (Split-Leber-Transplantation oder Living-related-Transplantation) der Fall, da hierbei die retrohepatische V. cava nur einer Leberhälfte zugeteilt werden kann bzw. die Spenderoperation schon ohne Resektion der V. cava erfolgen muss. Bei der Hepatektomie unter Erhalt der retrohepatischen V. cava – die nachfolgende Transplantation wird dann in der sog. „Piggy-back-Technik“ vorgenommen – wird auf eine Auslösung der V. cava aus dem Retroperitoneum verzichtet und statt dessen die Leber von der V. cava abpräpariert. Dieser Operationsschritt, der eine subtile Blutstillung und die Versorgung sämtlicher nach dorsal in die V. cava einmündender Lebervenen mittels Durchstechungsligaturen erfordert, ist zeitlich aufwändiger als die Hepatektomie in der Standardtechnik. Zudem kann es bei sehr schlechter Gerinnungssituation und ausgeprägter Leberzirrhose zu vermehrten Blutungen aus der Leber führen. Die Gefahr von Blutungen aus retroperitonealen Kollateralen ist bei diesem Vorgehen allerdings deutlich reduziert. Der Vorteil des Cavaerhaltes liegt in einer verbesserten hämodynamischen Situation des Patienten, da der venöse Rückstrom aus den unteren Extremitäten und aus den Nierenvenen kontinuierlich gewährleistet ist. Zur weiteren hämodynamischen Stabilisierung kann zudem die Anlage eines temporären portokavalen Shunts durch End-zu-Seit-Anastomose zwischen V. portae und V. cava sinnvoll sein.

Bei Lebertransplantationen wegen eines Malignoms sollte im Rahmen der Hepatektomie grundsätzlich eine Lymphadenektomie im Leberhilus und entlang der A. hepatica

communis bis zum Truncus coeliacus durchgeführt werden. In seltenen Fällen können aus Radikalitätsgründen auch ausgedehnte Operationserweiterungen erforderlich sein (z. B. Hepatektomie kombiniert mit einer Whipple-Operation bei fortgeschrittenem Klatskin-Tumor, simultane Resektion eines intraabdominellen Primärtumors bei Lebertransplantationen wegen neuroendokriner Metastasen).

22.2.2

Notfallhepatektomie

Eine Notfallhepatektomie (z. B. wegen Kreislaufinstabilität bei akutem Leberversagen oder initialer Nichtfunktion) muss immer mit Erhalt bzw. mit Rekonstruktion der retrohepatischen V. cava erfolgen, da die Anlage eines End-zu-Seit portakavalen Shunts (interner Shunt) obligat ist. In extremen Ausnahmefällen (z. B. fulminantes Leberversagen bei BCS mit Cavathrombose) muss die retrohepatische V. cava mitentfernt und dann für die notwendige Anlage des portokavalen Shunts ein Gefäßinterponat verwendet werden.

22.2.3

Kombinierte Leber- und Nierentransplantation

Bei der kombinierten Leber- und Nierentransplantation wird immer zuerst die Transplantation der Leber vorgenommen und nach Verschluss des Abdomens über einen zweiten (inguinalen) Zugang die Niere in die rechte oder linke Fossa iliaca transplantiert. Bei Platzmangel (z. B. Transplantation bei polyzystischer Leber- und Nierenerkrankung) kann eine simultane einseitige Nephrektomie erforderlich werden. Aufgrund der langen Operationsdauer und der großen retroperitonealen Wundfläche sowie der notwendigen Immunsuppression treten nach diesen Eingriffen gehäuft infektiöse Komplikationen auf. Ein zweizeitiges Vorgehen mit primärer Nephrektomie vor geplanter Leber-Nieren-Transplantation ist wegen des hohen Operationsrisikos nicht generell zu empfehlen und nur im Einzelfall sinnvoll.

22.3

Operationsvorbereitung

Bei der Operationsvorbereitung muss zwischen der elektiven Lebertransplantation und der Notfalloperation (z. B. Lebertransplantation beim akuten Leberversagen oder bei initialer Nichtfunktion) unterschieden werden. Die präoperative Vorbereitung für eine elektive Transplantation dient dem Ausschluss bzw. dem Erkennen akut aufgetretener Kontraindikationen. Die Vorbereitung muss mögliche Infektionen (insbesondere pulmonale Infekte oder spontane bakterielle Peritonitiden) oder nach Möglichkeit auch eine neu aufgetretene Pfortaderthrombose erfassen. Neben anamnestischen Angaben und der klinischen Untersuchung sind bildgebende Verfahren (Röntgenuntersuchung des Thorax; ggf. Sonographie des Abdomen) und Laboruntersuchungen (Blutbild, C-reaktives Protein, ggf. Procalcitonin) unverzichtbar. Bei Patienten mit einer viralen Hepatitis ist auf die aktuelle Virusserologie zu achten. Die Vorbereitung eines Patienten, der in einer Notfallsituation einer Lebertransplantation zugeführt wird, erfolgt nach den Richtlinien der Behandlung des akuten Leberversagens. Je nach Schweregrad der Leberinsuffizienz kann die intensivmedizinische Vorbereitung spezielle therapeutische Gesichtspunkte des Leberversagens erfordern. Neben Maßnahmen zur Sicherung vitaler Funktionen (Beatmung, Blutdruckstabilisierung, Hämofiltration oder Dialyse, Korrektur des Wasser- und Elektrolythaushaltes) kommt dem Monitoring und der Behandlung des Hirndruckes besondere Bedeutung zu. Bei unklarer neurologischer Situation sollte eine CT des Schädels kurz vor der Transplantation erfolgen. Die Korrektur schwerer Gerinnungsstörungen mittels gezielter Substitution ist unerlässlich. Aufgetretene gastrointestinale Blutungen sollten nach Möglichkeit endoskopisch behandelt werden, nur in Ausnahmefällen wird beim akuten Leberversagen eine Ballontamponade beispielsweise mittels Sengstaken-Blakemore-Sonde zur Anwendung kommen.

CAVE

Da Patienten mit akutem Leberversagen besonders infektionsgefährdet sind, muss der Infektionsprophylaxe und der Behandlung bereits eingetretener Infektionen größte Bedeutung beigemessen werden.

22.4

Spezielle operationstechnische Gesichtspunkte

22.4.1

„Back-table-Präparation“/Gefäßrekonstruktionen

Während der Präparation sollte das Transplantat grundsätzlich von Konservierungslösung umspült und auf Eis gelagert sein, wobei jedoch direkter Kontakt des Lebergewebes mit Eis zu vermeiden ist. Zum Anspülen der Lebergefäße und des Gallenganges sollte ebenfalls Konservierungslösung verwendet werden, welche nicht durch Fettpartikel verunreinigt sein darf. Bei der Präparation der retrohepatischen/intrahepatischen V. cava ist die Untersuchung auf mögliche Gefäßdefekte (Einmündung der Nebennieren- und der Zwerchfellvenen) besonders wichtig, da Blutungen in diesem Bereich später unter Um-

ständen schwierig zu beheben sind. Der Leberhilus sollte nur so weit freipräpariert werden, wie es bei der Implantation für die Anastomosierung unbedingt erforderlich ist. Die V. portae wird in aller Regel bis über die Bifurkation hinaus präpariert. Das Sondieren der Leberarterie muss wegen der Gefahr von Intimadisektionen äußerst schonend erfolgen. Da die Leberarterie meistens auf Höhe des Abganges der A. gastroduodenalis anastomosiert wird, ist eine Präparation bis an die Aufteilung in den rechten und linken Hauptast ausreichend. Auch eine zusätzliche linke Leberarterie aus der A. gastrica sinistra sollte keinesfalls über ihre gesamte Länge komplett vom umgebenden Bindegewebe befreit werden. Da von dieser Arterie sehr viele kleinere Arterien abgehen, ist eine sorgfältige Dichtigkeitskontrolle wichtig. Der Ductus choledochus sollte nur im distalen Abschnitt vom umgebenden Bindegewebe befreit werden, um eine Denudierung zu vermeiden. Wichtig ist jedoch, dass der Gallengang gut ausgespült wird. Die Entfernung der Gallenblase ist obligat. Evtl. erforderliche Gefäßrekonstruktionen sollten am Back-table vorgenommen werden, um später bei der Transplantation die warme Ischämiezeit so kurz wie möglich zu halten. Gefäßrekonstruktionen betreffen in erster Linie die Leberarterie, lediglich bei Teillebertransplantaten können auch Rekonstruktionen an Pfortader oder Lebervenen/V. cava notwendig sein. Diese umfassen dann meistens die Versorgung von Gefäßwanddefekten, welche im Rahmen des Lebersplittings manchmal unvermeidbar sind (z. B. Versorgung der Exzisionsstelle einer Lebervene aus der V. cava; Übernähung der Pfortaderbifurkation etc.). Als Material für eine arterielle Interposition finden entweder allogene (Iliakalgefäße des Spenders) oder autologe Gefäße (z. B. V. saphena des Empfängers) Verwendung. Für den seltenen Fall, dass die V. portae verlängert werden muss (z. B. bei Anschluss an die V. mesenterica superior), bietet sich am ehesten ein Vena-Iliaca-Interponat an.

22.4.2 Hepatektomie (Standardtechnik)

In aller Regel ist zur Lebertransplantation ein Subkostalschnitt beidseits (insbesondere weit nach rechts lateral) mit Verlängerung median zum Xiphoid (Mercedes-Inzision) ausreichend. Eine Erweiterung des kranialen Zugangs durch Thoraxeröffnung am rechten Rippenbogen oder Sternotomie ist nur in extrem seltenen Ausnahmefällen (z. B. evtl. bei Cavathrombose mit der Notwendigkeit einer intraatrialen Anastomose) erforderlich. Die operativen Schritte der Hepatektomie werden im Uhrzeigersinn vorgenommen, beginnend mit der Durchtrennung des Lig. falciforme, triangulare sinistrum und Lig. hepatogastricum. Anschließend erfolgt die Hilusdissektion, wobei die A. hepatica und der Ductus choledochus weit im Leberhilus abgesetzt werden, um eine ausreichende Länge dieser Strukturen für die spätere Anastomosierung zu erhalten. Dabei ist auf eine sorgfältige Schonung der Durchblutung des empfängerseitigen Ductus choledochus zu achten. In besonderen Fällen, wie beispielsweise bei der primär sklerosierenden Cholangitis, muss der Ductus choledochus bis zum Pankreasoberrand freigelegt und dort abgesetzt werden. Der Wiederanschluss des Gallengangs macht dann eine biliodigestive Anastomose notwendig. Eine präexistente Jejunumschlinge zum Gallengang sollte sorgfältig abpräpariert und geschont werden. In den meisten Fällen kann sie für eine erneut anzulegende biliodigestive Anastomose wieder verwendet werden. Die Leberarterie wird üblicherweise über den Abgang der A. gastroduodenalis hinaus präpariert. Die A. gastroduodenalis darf dabei keinesfalls abgesetzt werden, da meistens in diesem Bereich später die Anastomose angelegt

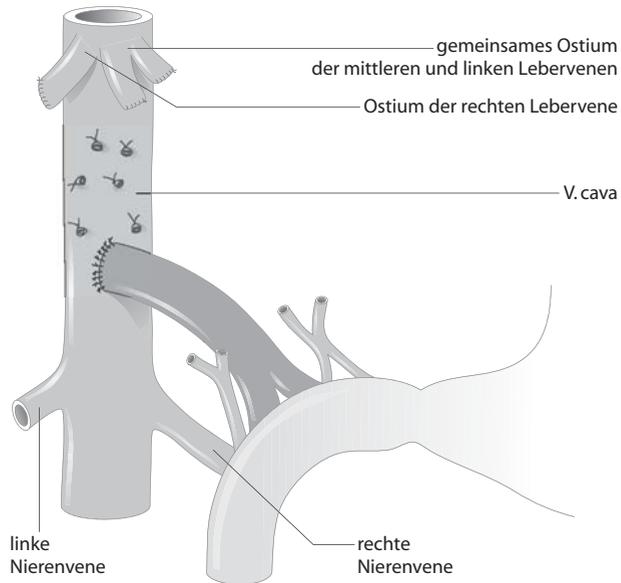
wird. Bei der Präparation der V. portae werden die V. coronaria ventriculi und ggf. auch die V. gastrica dextra ligiert (oder besser durchstochen). Falls weder ein portokavaler Shunt angelegt noch ein femoro-porto-axillärer Bypass verwendet wird, erfolgt die Pfortaderdurchtrennung erst unmittelbar vor der Hepatektomie, um durch eine kurze Klemmphase die Stauung im Mesenterialstromgebiet und im Darm möglichst gering zu halten. Bei Transplantation wegen eines Tumorleidens oder bei möglicher Entartungstendenz (z. B. PSC) muss zudem eine systematische Lymphadektomie im Leberhilus bis zum Truncus coeliacus vorgenommen werden. Nach Abschluss der Hilusdissektion wird das Peritoneum nach dorsal eröffnet und die V. cava infrahepatisch angeschlossen. Dabei ist auf einmündende Lumbalvenen zu achten. Die V. cava wird nach kaudal bis knapp oberhalb der Nierenvenen freigelegt. Bei der weiteren Präparation im Retroperitoneum muss auf der rechten Seite die einmündende Nebennierenvene sorgfältig unterbunden werden. Es ist empfehlenswert, vor der Präparation der retrohepatischen V. cava nach kranial zunächst den rechten Leberlappen komplett zu mobilisieren, um eventuelle Blutungen aus dem retrohepatischen (oder dem ggf. auch intrahepatisch verlaufenden) Cavasegment sicher versorgen zu können. In seltenen Situationen, wie etwa bei extrem großer Leber (z. B. Zystenleber) oder schwerer portaler Hypertension mit ausgeprägter Kollateralisierung, kann es vorteilhaft sein, zunächst den Leberhilus komplett zu dissezieren, dabei auch die Pfortader abzusetzen und einen Bypass anzulegen und erst anschließend die Leber aus dem Retroperitoneum zu lösen. Der letzte Schritt zur Vervollständigung der Hepatektomie beinhaltet die Freilegung der suprahepatischen V. cava. Einmündende Zwerchfellvenen sind am besten mit Durchstechungsligaturen zu versorgen. Es ist essentiell, eine ausreichend lange Strecke der suprahepatischen V. cava zu erhalten und die V. cava möglichst weit kranial zu klemmen. Die Durchtrennung der Hohlvene erfolgt am besten im Bereich der Leberveneneinmündung. Nach der Hepatektomie, aber noch vor Implantation des Transplantats, ist eine sehr sorgfältige Blutstillung im Retroperitoneum vorzunehmen, da dieser Bereich später nach Reperfusion sehr viel schwerer komplett einsehbar ist. Spontane portosystemische/portokavale Shunts sollten nach Möglichkeit während der Hepatektomie verschlossen werden, sofern dies problemlos möglich ist.

22.4.3

Hepatektomie mit Erhalt der retrohepatischen V. cava

Bei dieser Operationstechnik wird die retrohepatische V. cava sukzessive von kaudal nach kranial von der Leber abpräpariert, wobei die nach dorsal von der Leber in die V. cava einmündende Lebervenen sorgfältig durchstochen werden sollten. Falls die Exposition der retrohepatischen V. cava aufgrund z. B. extremer Lebergröße Schwierigkeiten bereitet, ist es empfehlenswert, zunächst den Leberhilus komplett abzusetzen und einen portokavalen Shunt (End-zu-Seit) anzulegen. Hiernach ist die Leber mobiler und kann besser seitlich rotiert werden, was den Zugang zur retrohepatischen V. cava deutlich erleichtert (Abb. 22.1).

Abb. 22.1.
Situs nach Hepatektomie unter Erhalt der V. cava mit Anlage eines temporären end-zu-seit portokavalen Shunts. Die drei Lebervenen sind mit einem kurzen Cuff abgesetzt



22.4.4 Hepatektomie bei vorbestehendem portokavalem Shunt

Ein einliegender TIPSS stellt keinerlei operationstechnische Probleme dar. Vielmehr sind die Operationsbedingungen bei liegendem TIPSS aufgrund der Druckentlastung im Mesenterialstromgebiet günstig, was insbesondere in einer deutlich niedrigeren Blutungsneigung zum Ausdruck kommt. Das operative Vorgehen bei präexistendem, chirurgisch angelegtem portosystemischen Shunt hängt von der Art des Shunts und der Größe des Shuntvolumens bzw. des noch vorhandenen Pfortaderflusses ab. Während operativ angelegte portokavale Shunts selbstverständlich immer aufgelöst werden müssen, kann ein distaler splenorealer Shunt bei kleinem Shuntvolumen in den meisten Fällen belassen werden. Shunts sollten aber immer dann beseitigt oder zumindest verkleinert werden, wenn der portal-venöse Fluss der Transplantatleber beeinträchtigt ist. Dies geschieht entweder auf chirurgischem Wege bei der Transplantation selbst oder, wenn sich erst im postoperativen Verlauf nach Transplantation eine portal-venöse Minderperfusion der Leber zeigt, auch durch eine radiologische Intervention.

Bei einem gut funktionierendem portokavalem Shunt kann es nach Auflösen des Shunts zu einer erheblichen Stauung im Mesenterialstromgebiet kommen. Es ist daher empfehlenswert, einen präexistenten portokavalen Shunt im Rahmen einer Transplantation erst relativ spät aufzulösen (ggf. sogar erst nach Naht der oberen Cavaanastomose) oder – bei frühzeitiger Auflösung – möglichst einen porto-femoro-axillären Bypass zu verwenden.

22.4.5

Venovenöser Bypass

Auch bei der Standardhepatektomie (mit Resektion der V. cava) ist die Notwendigkeit für einen porto-femoro-axillären Bypass zur hämodynamischen Stabilisierung während der anhepatischen Phase nicht grundsätzlich gegeben. Vielfach ist es bereits ausreichend, durch Volumen- und Katecholamingabe den verminderten venösen Rückstrom während des Crossclampings von V. cava und Pfortader zu kompensieren. Für Patienten, bei denen größere Volumenschwankungen vermieden werden sollten (z. B. Patienten mit Hirndrucksymptomatik bei akutem Leberversagen) erscheint jedoch nach wie vor die Anlage eines venovenösen Bypass angebracht. Auch bei einer sehr schwierigen Hepatektomie mit großer Blutungsneigung und ausgeprägter portaler Hypertension ist eine frühzeitige Shuntanlage zur Dekompression des Mesenterialstromgebietes sinnvoll. Der venovenöse Bypass trägt nicht nur zur hämodynamischen Stabilisierung bei, sondern senkt auch den Druck in der infrahepatischen V. cava während der anhepatischen Phase ganz erheblich, wodurch eine venöse Stauung in den Nierenvenen vermieden wird. Dies wirkt sich günstig auf die Nierenfunktion aus.

22.4.6

Implantation

22.4.6.1

Standardtechnik

Die Anastomosen werden typischerweise in folgender Reihenfolge angelegt,

- 1 suprahepatische V. cava,
- 2 infrahepatische V. cava,
- 3 Pfortader,
- 4 A. hepatica und
- 5 Gallengang,

Abweichungen sind jedoch möglich (Abb. 22.2).

Die erste Anastomose betrifft immer die suprahepatische V. cava. An letzter Stelle steht der Wiederanschluss des Gallenganges. Die Reihenfolge der anderen Anastomosen richtet sich dann nach der Lokalisation der Anastomosen, nach der vorliegenden Leberanatomie sowie nach dem Zeitpunkt der Reperfusion (zunächst nur portal-venöse Reperfusion oder simultane arterielle und portal-venöse Perfusion). Meist wird als nächstes die infrahepatische Cavaanastomose angelegt. Im Falle einer simultanen arteriellen und portal-venösen Reperfusion (optimale Situation) kann danach je nach Lagebeziehung zwischen A. hepatica und Pfortader sowohl mit der arteriellen als auch mit der portalen Anastomose begonnen werden. Wird eine aortale Anastomose benötigt, so ist es zweckmäßig, diese nach der oberen Cavaanastomose und noch vor Anfertigen der infrahepatischen V. cava Anastomose anzulegen, da in diesem Fall eine optimale Exposition der Aorta zu erzielen ist.

Die beiden kavalen Anastomosen werden jeweils als End-zu-End-Anastomosen angelegt, wobei für die suprahepatische V. cava Anastomose bevorzugt Prolene der Stärke 3/0 und für die infrahepatische Anastomose Prolene der Stärke 4/0, häufiger noch 5/0 ver-

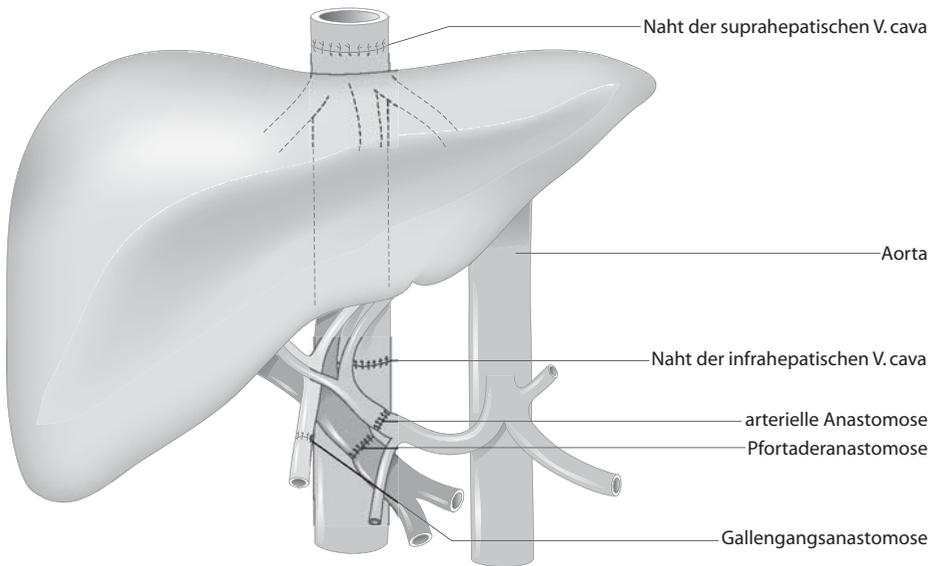


Abb. 22.2. Lebertransplantation in der Standardtechnik. Die V. cava ist supra- und infrahepatisch jeweils end-zu-end anastomosiert

wendet werden. Die Naht der Hinterwand der suprahepatischen V. cava-Anastomose muss sehr sorgfältig angelegt werden, da spätere Korrekturen schwierig und oftmals nur unter Kompression und Traumatisierung der Leber möglich sind. Idealerweise werden sowohl die spender- als auch die empfängerseitige V. cava doppelt gestochen (innen – außen, außen – innen), um eine Eversion der Gefäßenden und Festigkeit der Anastomose zu erreichen. Die Vorderwand der unteren V. cava-Anastomose wird üblicherweise mit einem Katheter oder dünnen Schlauch vorübergehend offengehalten, um nach der Reperfusion über diese Öffnung flushen zu können. Die Vorderwand wird erst nach Freigabe dieser Anastomose geknotet.

Bei der Naht der Pfortaderanastomose ist unbedingt auf eine exakte Kongruenz der Gefäßrichtungen und eine einwandfreie Lage der Anastomose zu achten. Infolge der leberfernen Präparation beim Spender und der hilusnahen Dissektion beim Empfänger sind die beiden Vv. portae in aller Regel viel zu lang und müssen entsprechend nachgekürzt werden.

CAVE

Sowohl eine Überlänge der Pfortader als auch eine Torquierung durch unbemerkte Rotation der Gefäßenden können zu Gefäßstenosierung mit Flussminderung bis hin zu Thrombose und portaler Hypertension führen.

Die Pfortaderanastomose wird üblicherweise mit einem Prolenefaden der Stärke 6/0 fortlaufend angelegt. Bei der Naht ist auf eine enge Stichführung und eine exakte Ausspannung der Gefäßbreite zu achten. Um Einengungen der Anastomose vorzubeugen, wird zudem die Vorderwand erst nach Öffnen der auf dem empfängerseitigen Pfortaderschenkel

sitzenden Klemme geknotet. Bei vorbestehender Pfortaderthrombose ist meistens eine Thrombektomie (ggf. Benutzung eines Dissektors) erfolgreich. Wenn dies nicht möglich ist, muss eine Gefäßinterposition (am besten langstreckiges Gefäßinterponat vom Spender) mit Anschluss an weiter distale mesenteriale Gefäße versucht werden. Eine Arterialisierung der Pfortader halten wir wegen der daraus resultierenden unphysiologisch hohen Drucke im Pfortadersystem für wenig geeignet. Da jedoch keinesfalls auf eine portalvenöse Durchblutung der Leber verzichtet werden kann, muss auch eine Arterialisierung in Betracht gezogen werden, wenn operationstechnisch ein Anschluss der Pfortader an das Mesenterialstromgebiet unmöglich ist. Bei schlechter Pfortaderdurchblutung trotz guter Anastomosierungsverhältnisse ist auch an ein Stealphänomen durch präexistente portosystemische Shunts zu denken. Soweit möglich sollten diese Shunts im Rahmen der Transplantation verschlossen werden, um die portal-venöse Perfusion zu verbessern (Dissektionsverfahren).

Die Positionierung der arteriellen Anastomose richtet sich sowohl nach den anatomischen Gegebenheiten der Spenderleber als auch nach evtl. vorhandenen pathologischen Veränderungen (wie etwa Abgangsstenose des Truncus coeliacus) auf der Empfängerseite. Bei normaler Anatomie der Spenderleber und unauffälligen empfängerseitigen Gefäßen wird im eigenen Vorgehen die Aufteilungsstelle der A. hepatica communis/A. gastroduodenalis bevorzugt für die Anastomose gewählt. Üblicherweise werden sowohl die empfänger- als auch die spenderseitige Aufteilungsstelle seitlich aufgeschnitten und die beiden Gefäße mittels „Branch-patch-Technik“ anastomosiert. Die Stärke des Nahtmaterials richtet sich dabei nach der Größe der Leberarterien, in der Regel werden Prolenefäden 6/0 oder 7/0 verwendet. Die Anastomose kann zirkulär fortlaufend genäht werden. Bei sehr kleinen Gefäßen kann es jedoch günstig sein, zumindest die Vorderwand mit Einzelknopfnähten anzulegen. Bei einer akzessorischen linken Leberarterie aus der A. gastrica sinistra muss spenderseitig in der Regel der Truncus coeliacus oder sogar ein Aortenpatch für die Anastomose verwendet werden. Um eine Überlänge mit Abknicken der Leberarterien zu vermeiden, ist es meistens notwendig, die Anastomose entsprechend weit proximal, also ebenfalls auf den Truncus coeliacus oder die Aorta zu lokalisieren. Bei einer zusätzlichen rechten A. hepatica aus der A. mesenterica superior bieten sich mehrere Möglichkeiten an: Liegt auch beim Empfänger eine rechte A. hepatica aus der A. mesenterica superior vor, so können beide Gefäße End-zu-End anastomosiert werden. Die A. hepatica communis/propria kann dann in typischer Weise anastomosiert werden. Alternativ kann eine akzessorische rechte Leberarterie auch gesondert auf die A. hepatica propria (in der Regel End-zu-End) anastomosiert und die A. hepatica communis des Spenders dann etwas weiter proximal, z. B. auf den Truncus coeliacus gesetzt werden. Eine weitere Möglichkeit eröffnet sich, indem man bereits während der Back-table-Präparation der Spenderleber die akzessorische rechte Leberarterie End-zu-End auf die A. gastroduodenalis näht. Bei der Implantation ist dann lediglich eine Anastomose anzufertigen.

Besteht trotz einwandfreier arterieller Anastomosen und guten hämodynamischen Verhältnissen ein schlechter arterieller Fluss, so kann versucht werden, durch Verschluss der A. lienalis eine Verbesserung der Leberdurchblutung zu erreichen. Bei portaler Hypertension sind keine negativen Auswirkungen auf die Milzdurchblutung zu erwarten.

Die intraoperative Farbdopplersonographie und die direkte Flussmessung im Leberhilus mittels elektromagnetischer Sonden sind sehr hilfreich bei der Beurteilung der Transplantatdurchblutung. Hierdurch können Beeinträchtigungen der arteriellen oder portalvenösen Durchblutung unmittelbar erkannt und eventuell notwendige Korrekturen an den Anastomosen ohne jede Zeitverzögerung vorgenommen werden.

Die Rekonstruktion der Gallenwege erfolgt in aller Regel als direkte Naht zwischen beiden Gallengängen, wobei eine End-zu-End-Anastomose nur dann angelegt werden sollte, wenn beide Gallengangsstümpfe ein mindestens normal weites Lumen besitzen und einwandfrei durchblutet sind. Anderenfalls ist der Seit-zu-Seit-Anastomose der Vorzug zu geben. Die Naht kann dabei als Allschichtnaht fortlaufend (PDS 6/0) erfolgen, bei sehr kleinen Lumina können auch Einzelknopfnähte sinnvoll sein.

Erfolgt die Anastomose mittels biliodigestiver Anastomose, so ist auf sehr exakte Nähte (Mitfassen auch der Mukosa der Jejunumschlinge) zu achten. Die nach Y-Roux ausgeschaltete Jejunumschlinge ist dabei retrokolisch und weit rechts lateral im Bereich der rechten Kolonflexur hochzuführen, um einen bogenförmigen und stets knickfreien suprakolischen Verlauf zu ermöglichen. Da nach unserer Erfahrung das Risiko für Komplikationen (Insuffizienz, Nachblutung) an der Fußpunktanastomose bei immunsupprimierten Patienten erhöht ist, wird im eigenen Vorgehen diese Anastomose nicht fortlaufend mit einem monofilen Faden, sondern mit Vicryl-Fäden 4/0 in Einzelknopftechnik angelegt, da hierbei eine bessere Durchblutung der zu anastomosierenden Darmabschnitte gegeben ist.

Die Frage, in welcher Reihenfolge die Leberarterie und Pfortader zur Reperfusion freigegeben werden sollen, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine simultane Freigabe des arteriellen und portal-venösen Blutstroms scheint mit einem geringeren Reperfusionsschaden einherzugehen. Andererseits ist insbesondere bei Verzicht auf einen porto-femoro-axillären Bypass eine nur kurze Klemmzeit der Pfortader anzustreben, weshalb im eigenen Vorgehen bevorzugt eine sequenzielle Reperfusion (Naht der arteriellen Anastomose nach Freigabe der Pfortaderdurchblutung) bevorzugt wird. Ob durch Flushen der Leber mit Humanalbuminlösung oder sonstigen antioxidativen Substanzen eine bessere Protektion des Reperfusionsschadens als durch Ausspülen der Leber mit portal-venösem Blut erreicht werden kann, ist unklar. In jedem Fall ist es aber empfehlenswert, die ersten 300 bis 500 ml Blut nach Reperfusion über die V. cava inferior zu verwerfen (bzw. dem Cell-Saver zuzuführen), um die systemischen kardiozirkulatorischen Auswirkungen der Reperfusion zu reduzieren. Ebenso ist es ratsam, zunächst die infrahepatische Cava-anastomose freizugeben und erst danach den Blutfluss nach kranial zu öffnen, um auch damit einen nur langsamen Abstrom des kaliumreichen Reperusionsblutes ins Herz zu bewirken.

Wird die Transplantation in Standardtechnik und ohne veno-venösen Bypass vorgenommen, so kann es vorteilhaft sein, die Vena Cava bereits nach Fertigstellen der oberen und unteren Vena Cava Anastomose und noch vor der Anastomosierung von Pfortader und Leberarterie freizugeben (sog. cavale Reperfusion). Hierdurch wird die Klemmzeit für die untere Hohlvene erheblich verkürzt, was sich positiv auf die Hämodynamik und die Nierenperfusion auswirkt. Ob sich die cavale Reperfusion, bei der die Leber zunächst nur retrograd mit sauerstoffarmem Blut versorgt wird, nachteilig auf den zu erwartenden Reperfusionsschaden auswirkt, ist bislang nicht abschließend geklärt.

Sollte es nach Reperfusion zu Kammerflimmern oder zu einem Herzstillstand kommen (durch Einschwemmen von kaliumreicher Konservierungslösung bzw. Reperusionsblut), so ist meistens eine erfolgreiche Reanimation durch Eröffnen des Zwerchfells und offene Herzmassage möglich.

Nach Reperfusion ist die Entnahme einer intraoperativen Biopsie („Nullbiopsie“), die im Hinblick auf die Differentialdiagnose einer initialen Nicht- oder Dysfunktion bei schwerem Reperfusionsschaden hilfreich sein kann, sinnvoll.

Eine ausreichende Drainage des Bauchraumes (mindestens zwei Drainagen rechts subphrenisch und am Leberhilus) für den Abfluss von Wundsekret ist selbstverständlich.

Der Verschluss der Bauchdecke muss unter allen Umständen spannungsfrei vorgenommen werden, um eine Beeinträchtigung der Leberdurchblutung durch Kompression zu vermeiden.

22.4.6.2

Piggy-back-Technik

Die Implantation einer Leber in der Piggy-back-Technik unterscheidet sich von der Standardtechnik nur durch die Naht der kavalen Anastomose. Da die Hepatektomie unter Erhalt der V. cava erfolgt, ist für die Implantation nur eine kavale Anastomose erforderlich. Diese erfolgt üblicherweise als End/Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen der nach kaudal längs erweiterten V. cava des Spenders und dem ebenfalls nach kaudal erweiterten Ostium der mittleren und linken (und ggf. auch rechten) Lebervene. Der infrahepatische Anteil der spenderseitigen V. cava wird bei dieser Implantationstechnik blind verschlossen (Abb. 22.3 bis 22.6).

Abb. 22.3.

Vorbereitung für eine V.-cava-Anastomose in Piggy-back-Technik. Die Ostien der linken und mittleren Lebervene werden vereinigt und die Öffnung dann schlitzförmig nach kaudal verlängert

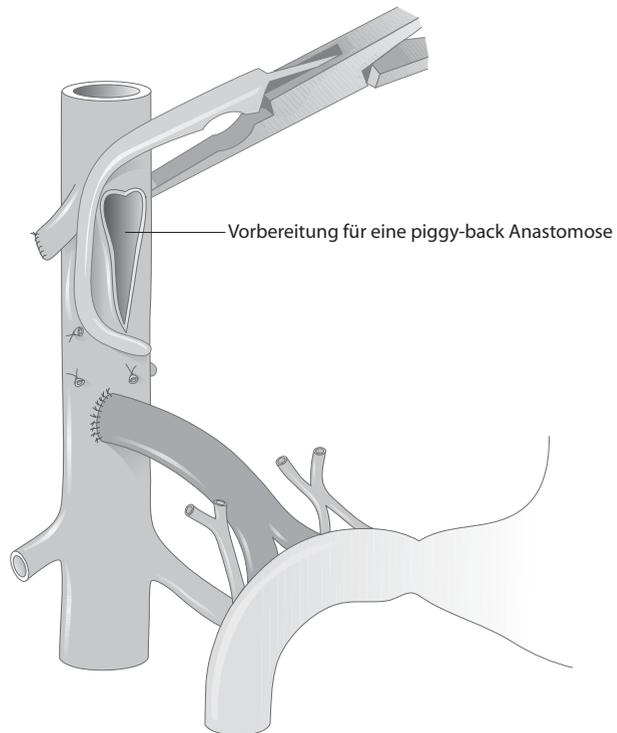
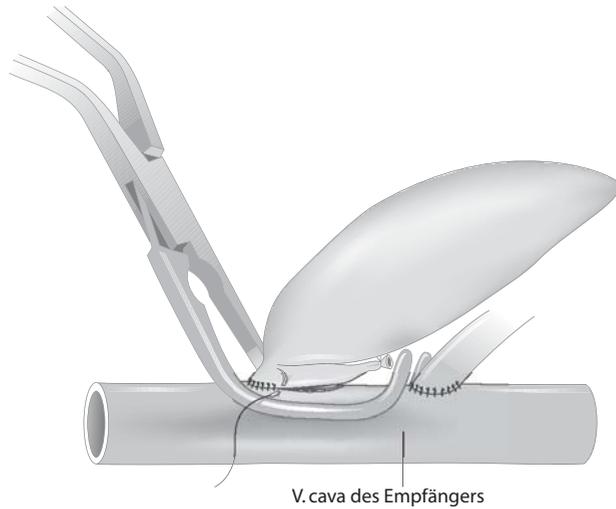
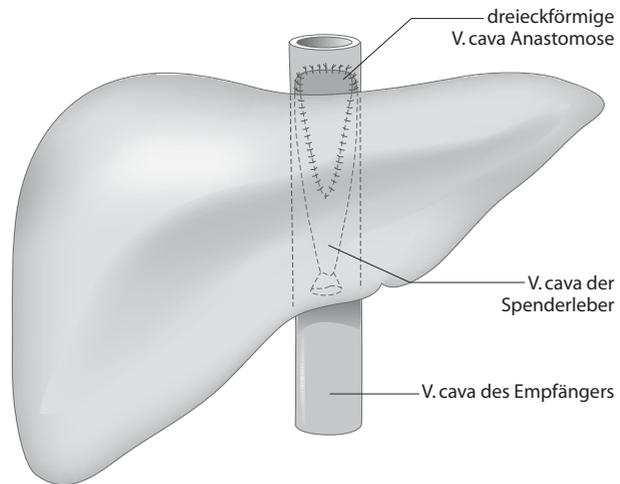


Abb. 22.4.

Seitenansicht einer V.-cava-Anastomose in Piggy-back-Technik. Die V. cava ist mit einer Satinsky-Klemme tangential ausgeklemmt. Die Anastomose ist seit(Empfänger)-zu-end/seit(Spender) angelegt

**Abb. 22.5.**

Lebertransplantation in Piggy-back-Technik (Aufsicht). Die spenderseitige infrahepatische V. cava ist blind verschlossen

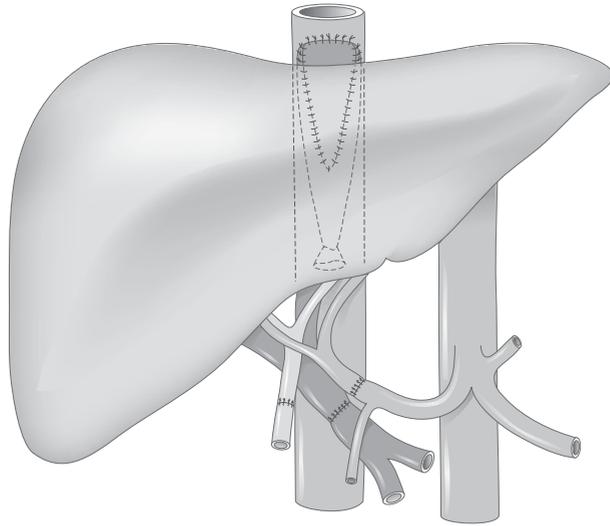


22.4.7

Einlage einer T-Drainage

Auf die Einlage einer T-Drainage kann bei gut durchbluteten Gallengängen und sicherer Anastomose verzichtet werden. In Zweifelsfällen, insbesondere bei möglicher Abflussbehinderung im Bereich der Papilla Vateri sollte eine T-Drainage zur Entlastung der Anastomose eingelegt werden. Ebenso ist eine T-Drainage bei allen Split-Leber-Transplantaten und größenreduzierten Transplantaten wegen der nicht unerheblichen Gefahr für Gallelecks auf der Schnittfläche unbedingt empfehlenswert. Die T-Drainagen sind immer so zu platzieren, dass die Stichinzision im empfängereigenen Gallengang erfolgt (Vermeidung von zusätzlichen Durchblutungsproblemen am Spendergallengang) und dass ein Schenkel der Drainage unbedingt nach leberwärts die Anastomose überbrückt.

Abb. 22.6.
Lebertransplantation in Piggy-back-Technik (Aufsicht) nach Anschluss der Hilusstrukturen



22.4.8

Endoluminäre Schienung der Gallenwege

Bei sehr schwierigen Gallenganganastomosen (z. B. biliodigestive Anastomose mit mehreren kleinen Gallenwegen zweiter oder dritter Ordnung) wird im eigenen Vorgehen ggf. eine endoluminäre Schienung für etwa drei Wochen vorgenommen. So kann einer Verlegung der Anastomosen durch Schwellung der Schleimhautränder vorgebeugt werden. Auch können kleine Insuffizienzen über den liegenden Drainagen ausheilen. Einen Schutz vor Schrumpfung der Anastomosen wird man dagegen auch durch längerfristige Schienung kaum erreichen.

Die Schienungsdrains werden als „verlorene Drainagen“ (keine transhepatische Ausleitung der Drainagen) aus der für die biliodigestiven Anastomose verwendeten Jejunumschlinge ausgeleitet.

22.4.9

Intraoperative Blutungsprobleme

Aufgrund der portalen Hypertension mit Splenomegalie und konsekutiver Thrombozytopenie sowie der bei Patienten mit Leberzirrhose meistens deutlich eingeschränkten Gerinnungsfunktion kann es intraoperativ insbesondere im Rahmen der Hepatektomie zu erheblichen Blutungskomplikationen kommen. Neben einer sorgfältigen Blutstillung kann auch die frühzeitige Anlage eines porto-femoro-axillären Bypasses zur Druckentlastung im Mesenterialstromgebiet wesentlich zur Reduzierung der Blutungsproblematik beitragen. Nach Reperfusion kommt es bei sehr guten Spenderorganen mit sofortiger Funktionsaufnahme vielfach zu einer raschen Verbesserung der Blutgerinnung und zum Sistieren diffuser Blutungen. Besonders bei schlechten oder marginalen Spenderorganen tritt allerdings nicht selten nach Reperfusion eine Hyperfibrinolyse auf, die zu einer erheblichen Blutungsneigung führen kann. Die Gabe des Proteaseninhibitors Aprotinin (100.000 IE/h), am besten unterstützt durch eine Analyse der Hyperfibrinolyse mittels Thrombelastogramm, kann zu einer deutlichen Verbesserung der Gerinnungssituation führen.

22.5

Postoperative Behandlung

22.5.1

Intensivtherapie

Kardiozirkulatorisches und pulmonales Monitoring

In der frühpostoperativen Phase ist ein intensivmedizinisches Monitoring mit engmaschigen Kontrollen der Vitalparameter notwendig. Eine Nachbeatmung ist nicht zwingend erforderlich, jedoch fast ausnahmslos die Regel. Elektiv transplantierte Patienten mit gutem Allgemeinzustand können oftmals innerhalb von sechs Stunden nach der Transplantation extubiert werden. Der PEEP sollte initial nicht höher als 6 bis 8 mbar sein, um einen guten venösen Abfluss aus dem Transplantat zu gewährleisten. Dies trifft insbesondere für Leberteiltransplantate mit oftmals nur einer Lebervene zu.

Gabe vasoaktiver Substanzen

Nach Transplantation kritischer Organe mit initial schlechter Funktion ist die Gabe von Prostaglandinen (z. B. Flolan 4–5 ng/kg/min) zur Verbesserung der Leberdurchblutung empfehlenswert. Dabei sind eventuelle Nebenwirkungen der Prostaglandinderivate zu beachten (Hypotension, Thrombozytenaggregationshemmung; *Cave* Thrombozyten <30.000/ μ l).

Volumentherapie/Elektrolythaushalt

Die Volumentherapie wird anhand des zentral-venösen Drucks (ZVD), besser jedoch anhand des über einen Pulmonalis-Katheter gemessenen pulmonal-arteriellen Druckes (PAP) und Venenverschlussdruckes (Wedge-Druck, PCWP) gesteuert. Als Volumenersatz werden Kristalloide (laktatfrei) und Kolloide verwendet (z. B. Hydroxyäthylstärke; *Cave* Thrombozytopenie <50.000/ μ l).

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Korrektur von Hyponatriämien gelten: Wegen der Gefahr einer pontinen oder extrapontinen Myelinolyse dürfen Hyponatriämien nur sehr langsam ausgeglichen werden (s. Abschn. 22.6.10). Ausgeprägte Hyponatriämien <120 mmol/l sollten über einen Zeitraum von zwei bis drei Tagen kompensiert werden.

Gerinnungssubstitution

Die Substitution von Gerinnungsfaktoren setzt eine vorherige genaue Bestimmung der Gerinnungssituation voraus. Verlässlichster Wert ist die Konzentration des Gerinnungsfaktors V. Wenn keine Blutungsneigung vorliegt, ist selbst bei Faktor-V-Werten von nur 25% eine Substitution von Gerinnungsfaktoren (Gabe von Fresh Frozen Plasma) nicht indiziert.

Durch eine zu großzügige Substitution der Gerinnungsfaktoren wird eine Beurteilung der Eigensynthese der transplantierten Leber erschwert bzw. unmöglich gemacht.

Antithrombin III sollte engmaschig kontrolliert und bei Werten <60–70% substituiert werden. Dies trifft insbesondere für Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko (z. B. bei Budd-Chiari-Syndrom) zu. Die Substitution von Thrombozyten ist ohne Anzeichen einer Blutung erst bei Werten unter 20.000/ μ l angezeigt, während bei Blutungssituationen bereits bei Werten unter 50.000/ μ l großzügig die Gabe von Thrombozytenkonzentraten erwogen werden sollte.

Ernährungstherapie

Der Energiebedarf nach Lebertransplantation liegt während der ersten ein bis zwei postoperativen Wochen bei etwa 30 bis 35 kcal/kg KG/Tag. Die Zufuhr an Nichteiweißenergie sollte etwa das 1,3fache des Grundumsatzes, das Verhältnis von Glukose zu Fett etwa 60:40 bzw. 50:50 betragen. Im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels kann frühpostoperativ eine Störung des Glukosestoffwechsels mit Insulinresistenz vorliegen. Dann sollte die Glukosezufuhr reduziert werden, da eine Steigerung der Insulingaben zu keiner Verbesserung des Glukosestoffwechsels führt. Wegen der geringeren Beeinflussung des RES nach Lebertransplantation scheinen Emulsionen aus MCT/LCT-Fetten gegenüber reinen LCT-Emulsionen vorteilhaft zu sein. Für den Eiweißstoffwechsel ist die Gabe von Standard-Aminosäurenlösungen ausreichend, die zusätzliche Anreicherung mit verzweigtkettigen Aminosäuren scheint nicht erforderlich. Frühpostoperativ besteht nahezu immer eine negative Stickstoffbilanz. Dennoch sollte die Eiweißzufuhr nicht über 1,0 bis 1,5 g Eiweiß/kgKG/Tag betragen, da sonst eine Steigerung des Proteinumsatzes mit Erhöhung der Harnstoffproduktion auftreten kann. Grundsätzlich ist der enteralen Ernährung der Vorzug vor der parenteralen Ernährung zu geben. Sie sollte so früh wie möglich nach der Transplantation beginnen. Hierzu ist es günstig, bereits intraoperativ eine nasogastrale Ernährungssonde oder eine Feinnadelkatheterjejunostomie zu legen.

Stressulcusprophylaxe

Eine Ulcusprophylaxe ist nach Lebertransplantation immer erforderlich. In der Regel ist die Gabe eines H₂-Rezeptorantagonisten oder Sucralfat ausreichend. Alternativ kann auch ein Protonenpumpeninhibitor zum Einsatz kommen.

Postoperative Laborkontrollen

In den ersten postoperativen Stunden sollten die Laborwerte engmaschig kontrolliert werden, so z. B. alle acht Stunden Leberwerte, Gerinnungskontrollen, Elektrolyte etc. Die Kontrolle des Hämoglobinwertes sollte engmaschiger und in Abhängigkeit des klinischen Verlaufes erfolgen.

Wundabstriche, Mikrobiologische Untersuchungen

Routinemäßig werden zweimal pro Woche Wundabstriche vorgenommen, ebenso bakteriologische Untersuchungen des Trachealsekrets und des Urins. Weiterhin ist die Bestimmung des Candida-Titers (Ag/Ak) und virologischer Marker (VZV, CMV, EBV, HSV) sinnvoll. Bei klinischem Verdacht sind weitere Bestimmungen selbstverständlich.

Antibiotikatherapie und selektive Darmdekontamination

In der Regel ist eine perioperative Antibiotikatherapie von 24 Stunden ausreichend, in Ausnahmefällen (z. B. bei Zustand nach spontaner bakterieller Peritonitis oder Zustand nach Cholangitis bei primär sklerosierender Cholangitis) kann eine längerfristige Gabe sinnvoll sein. Die selektive Darmdekontamination (Colistinulfat 100 mg; Gentamycin 80 mg, Amphotericin B 6,6 g sowie nichtgallegängiges Antibiotikum) gehört zum Standard und sollte für 2 bis 3 Wochen postoperativ durchgeführt werden.

Prophylaxe gegen Candidainfektionen des Oropharyngealbereiches

Zur Prophylaxe oropharyngealer Candidainfektionen sollte die orale Applikation von Amphomoronal ab dem ersten postoperativen Tag 4-mal täglich für 4 bis 6 Wochen durchgeführt werden.

Prophylaxe gegen Virusinfektionen

Eine generelle Prophylaxe gegen virale Infekte ist nicht möglich und nicht sinnvoll. Lediglich gegen Zytomegalie-Viren sollte bei der Risikokonstellation IgG-CMV-positiver Spender und IgG-CMV-negativer Empfänger eine Prophylaxe mit Ganciclovir vorgenommen werden.

22.5.2

Immunsuppression

Bei der Gabe der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation ist zu unterscheiden zwischen der kontinuierlich erforderlichen Basistherapie und der zur Behandlung manifester akuter Abstoßungen notwendigen hochdosierten Stoßtherapie. Die Basistherapie wiederum setzt sich zusammen aus der unmittelbar nach oder während oder ggf. auch schon vor der Transplantation eingeleiteten Induktionstherapie und der auch langfristig erforderlichen Erhaltungstherapie. Letztere kann aufgrund einer im Langzeitverlauf nach Organtransplantation meist nachlassenden Intensität der Abstoßungsprozesse oftmals deutlich reduziert werden. Die immunsuppressiven Behandlungsmöglichkeiten haben sich in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt. Dieser dynamische Prozess beruht zum einen auf der Entwicklung und klinischen Einführung neuer immunsuppressiv wirkender Substanzen, zum anderen auf einem effektiveren Einsatz der bereits bewährten Wirkstoffe. Hierbei kommt der gezielten Therapiesteuerung mittels Blutspiegelmessung und der Anwendung der Substanzen in Kombinationstherapien eine besondere Bedeutung zu. Da durch die immunsuppressive Therapie der Abstoßungsprozess zwar in aller Regel wirkungsvoll unterdrückt, aber nicht langfristig ausgeschaltet werden kann, muss nach heutigem Kenntnisstand die Immunsuppression während der gesamten Überlebenszeit eines Transplantats aufrechterhalten werden. Inwieweit durch Toleranzentwicklung der Abstoßungsprozess soweit zu unterdrücken ist, dass im Langzeitverlauf die immunsuppressive Therapie vollständig abgesetzt werden kann, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht absehbar.

22.5.2.1

Basisimmunsuppression

Inhibitoren der Zytokinsynthese

Die beiden in der Transplantationsmedizin wichtigsten Immunsuppressiva, Cyclosporin A und Tacrolimus, besitzen einen nahezu identischen Wirkungsmechanismus. Beide hemmen die Interleukin-2-Synthese, wobei durch Beeinflussung des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes in die Transkriptionskontrolle des Interleukin-2-Gens und einiger weiterer Zytokine eingegriffen wird. Sowohl Cyclosporin als auch Tacrolimus führen zu keiner Beeinträchtigung der unspezifischen Infektabwehr wie beispielsweise der Phagozytenfunktion. Die immunsuppressive Wirkung von Tacrolimus ist im Vergleich zu Cyclosporin A erheblich stärker bei allerdings nicht wesentlich größerer therapeutischer Breite. Die Rate an akuten Abstoßungen ist unter einer Basisimmunsuppression mit Tacrolimus deutlich niedriger, das Transplantatüberleben jedoch nahezu gleich.

Antimetabolite

Über viele Jahre hinweg war das 6-Mercaptopurinderivat Azathioprin Hauptbestandteil immunsuppressiver Therapieprotokolle. Als antiproliferativ wirkende Substanz besitzt Azathioprin eine Reihe von Nebenwirkungen (Myelotoxizität mit Leukopenie, Störung der Phagozytenfunktion), die zu schweren Störungen der unspezifischen Abwehr führen können. In den letzten Jahren ist daher Azathioprin mehr und mehr durch Mycophenolatmofetil verdrängt worden. Dieses besitzt im Gegensatz zu Azathioprin eine bessere Selektivität für T- und B-Lymphozyten (durch selektive Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase) und damit eine deutlich geringere Knochenmarkstoxizität.

Kortikosteroide

Kortikosteroide sind seit langem Bestandteil der meisten immunsuppressiven Protokolle. Ihr antiinflammatorischer Effekt beruht auf der Hemmung der Phospholipase A. Darüber hinaus hemmen Kortikosteroide in immunkompetenten Zellen die Bildung von Interleukin-1, Interleukin-2, Interleukin-6 und einigen anderen Zytokinen sowie von Antikörpern und Entzündungsmediatoren. Da zudem die Expression von Adhäsionsmolekülen in dendritischen Zellen und Makrophagen beeinträchtigt wird, beeinflussen Kortikosteroide auch die Interaktion zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen.

Antilymphozytäre Antikörper

Durch Antikörper gegen lymphozytenspezifische Antigene kann kurzfristig eine sehr starke Immunsuppression erreicht werden. Die Wirkung sog. antilymphozytärer Immunglobuline (ALG) beeinträchtigt alle Lymphozytenpopulationen. Eine ausgeprägte Lymphozytopenie mit Einschränkung der unspezifischen Abwehrmechanismen kann hieraus resultieren. Da zudem viele Patienten relativ rasch Antikörper gegen die artfremden polyclonalen Immunglobuline bilden, ist die immunsuppressive Wirkung von ALG meistens nur über einen kurzen Zeitraum ausgeprägt. Eine wesentliche Verbesserung der immunsuppressiven Therapie mit antilymphozytären Antikörpern wird durch monoklonale Antikörper erreicht. Das dabei erdenkliche Spektrum der Verwendungsmöglichkeiten reicht von der selektiven Hemmung von T-Zell-Subpopulationen über die Blockierung einzelner Rezeptoren bis hin zur kompletten Blockade aller T-Zellen.

Klinisch findet bisher der monoklonale Antikörper OKT3 Anwendung, der gegen einen Bestandteil des Antigenrezeptor-Komplexes auf T-Zellen gerichtet ist. Hauptindikationsgebiet für die Gabe von OKT3 ist die Therapie steroidresistenter akuter Abstoßungen.

Inhibitoren der Zytokinwirkungen

Sirolimus (Rapamycin) ist ebenso wie Tacrolimus ein Makrolid, das intrazellulär mit dem gleichen Bindungsprotein wie Tacrolimus assoziiert ist. Die dabei auftretende Wirkung unterscheidet sich jedoch deutlich von der des Tacrolimus. Rapamycin hemmt die intrazelluläre Transduktion des Proliferationssignals, das durch die Bindung von Interleukin an seinen Rezeptor ausgelöst wird. Vorteilhaft ist, dass zwischen Sirolimus einerseits und Cyclosporin bzw. auch Tacrolimus andererseits ein ausgeprägter Synergismus besteht, der eine Reduzierung der Cyclosporin- und auch der Tacrolimus-Dosis ermöglichen kann.

Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper

Im Rahmen der Immunantwort wird der Interleukin-2-Rezeptor insbesondere von Lymphozyten vermehrt ausgebildet. Antikörper gegen dieses Epitop setzen die Fähigkeit der

Lymphozyten, eine Abstoßungsreaktion auszulösen, herab. Dabei treten nach Gabe eines polyklonalen spezifischen Antikörpers gegen den Interleukin-2-Rezeptor weniger Nebenwirkungen auf als nach Gabe eines den Abstoßungsprozess weniger unterdrückenden unspezifischen Antikörpers (z. B. Antithymozyten-Globulin). Gegenwärtig wird in multizentrischen Studien die Wirksamkeit monoklonaler Antikörper in der Induktionstherapie nach Lebertransplantation untersucht. Erste Ergebnisse lassen eine niedrigere Rate an akuten Abstoßungen erwarten.

22.5.2.2

Grundlagen der Kombinationstherapie

Für die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation gibt es keine festen Regeln. Allerdings werden heutzutage ausnahmslos Kombinationsprotokolle zur Basisimmunsuppression verwendet. Hierbei werden in aller Regel Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus und verschiedenem Nebenwirkungsprofil eingesetzt. Ziel der Kombinationstherapie ist es, durch einen additiven oder synergistischen Effekt der Medikamente eine gesteigerte Immunsuppression bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen zu erzielen. Eine im klinischen Alltag häufig gebrauchte Therapie ist die Gabe eines Inhibitors der Zytokinsynthese (Cyclosporin A oder Tacrolimus) kombiniert mit der eines Antimetaboliten (Azathioprin oder – bevorzugt – Mycophenolatmofetil) und einem Kortikosteroid. Diese Kombination kann darüber hinaus noch mit einem Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten oder (eher selten) mit Antilymphozyten-Globulinen ergänzt werden.

Grundlage auch der Kombinationstherapie ist die Therapiesteuerung anhand der Blutspiegel von Cyclosporin A und Tacrolimus. Gegenwärtig werden hierzu meistens noch die Talspiegel bestimmt, es scheint jedoch sicher, dass die Spiegelbestimmung zu einem anderen Zeitpunkt (z. B. zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme) eine bessere Korrelation mit der AUC („area under the curve“) besitzt und dann auch eine bessere Therapiesteuerung ermöglicht.

Langfristig ist immer eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie anzustreben, um die Nebenwirkungen soweit wie möglich zu vermindern. Bei Tumorerkrankungen wird zudem eine durch die Immunsuppression bedingte Beschleunigung des Tumorstwachstums und der Rezidivhäufigkeit diskutiert. Gleiches gilt für die seltenen Fälle der Lebertransplantation wegen *Echinococcus multilocularis*.

Stets muss die immunsuppressive Therapie an den klinischen Verlauf und die individuelle Situation angepasst werden. So erscheint es beispielsweise vorteilhaft, bei Patienten mit Hepatitis B oder C die Steroidmedikation möglichst niedrig zu halten oder frühzeitig ganz auszusetzen, da damit eine geringere Virusreplikation zu erwarten ist.

Bei manifesten Infektionen sind die immunsuppressiven Medikamente zu reduzieren, um die für den Patienten im Vergleich zur Abstoßung bedrohlichere Infektion vorrangig behandeln zu können. Bei schwersten Infektionen oder septischen Verläufen muss die immunsuppressive Therapie vollständig ausgesetzt werden. Im Falle der irreversiblen Organabstoßung bleibt dann nach erfolgreicher Behandlung der Infektion immer noch die Retransplantation als Therapieoption.

22.5.3

Apparatives Monitoring

Neben dem erweiterten kardiopulmonalen Monitoring ist insbesondere in der Frühphase nach Lebertransplantation eine unverzügliche und unter Umständen auch invasive Diagnostik bei unklaren abdominellen und thorakalen Veränderungen unverzichtbar. Der großzügige Einsatz der oberen und auch unteren Intestinoskopie zur Abklärung und Therapie von Blutverlusten ist dabei ebenso selbstverständlich wie die Möglichkeit der Bronchoskopie und bronchoalveolären Lavage bei Verdacht auf Atelektasen oder infektiöse Verlegung der Bronchien. Eine routinemäßige Bronchoskopie sollte unseres Erachtens wegen der häufig sehr vulnerablen Tracheal- und Bronchusschleimhaut und der oft reduzierten Gerinnungsfunktionen allerdings nicht erfolgen. Dagegen ist die regelmäßige farbdopplersonographische Untersuchung des Abdomens unerlässlich zur Erkennung von Hämatomen, Abszessen und Nekrosearealen in der Leber sowie vor allem zur Diagnose von vaskulären Komplikationen.

Insbesondere in der Frühphase nach Lebertransplantation sollte mindestens zweimal täglich eine Kontrolle der Leberdurchblutung erfolgen und besonders die arterielle Perfusion überprüft werden. Nur so können arterielle Thrombosen bereits vor dem Auftreten biochemischer Veränderungen erkannt und dann auch rechtzeitig operativ behandelt werden. Wünschenswert ist eine erste farbdopplersonographische Untersuchung noch im Operationssaal, um durch den Verschluss des Abdomens hervorgerufene vaskuläre Probleme sofort zu erkennen. Eine weitere Kontrolle der Leberperfusion sollte unmittelbar nach Eintreffen des Patienten auf der Intensivtherapiestation erfolgen, um direkt postoperativ einen Ausgangsbefund über die Durchblutung der Leber zu erhalten. Die Sonographie ist zweifelsfrei untersucherabhängig, sie gibt aber eindeutige Angaben über vorhandene Flüsse, veränderte Flussverhältnisse und über Gefäßthrombosen. Bei eindeutiger Befundänderung innerhalb der ersten postoperativen Woche sollte eine sofortige Laparotomie den Befund klären. Eine Angiographie ist nur noch selten nötig.

22.6

Spezielle postoperative Gesichtspunkte

22.6.1

Nachblutung

Trotz verbesserter operativer Techniken und einer immer weiter verfeinerten Gerinnungsdiagnostik stellt die Nachblutung eine der häufigsten frühpostoperativen Komplikationen nach Lebertransplantation dar. Grundsätzlich gilt, dass bei immunsupprimierten Patienten die Indikation zur Relaparotomie frühzeitig und sehr weit gestellt werden sollte, um spätere Komplikationen durch infizierte Koagel oder Hämatome zu vermeiden.

Lediglich in der frühpostoperativen Phase bei noch nicht optimierter Gerinnungssituation und evtl. noch vorhandener Hypothermie kann – sofern hämodynamisch stabile Kreislaufverhältnisse vorliegen – bei ausreichender Drainage des Bauchraumes zunächst eine Stabilisierung der Gerinnungsparameter und Normalisierung der Körpertemperatur abgewartet werden, da hierunter ggf. diffuse Blutungen spontan sistieren. Keinesfalls sollten jedoch nachgewiesene größere Hämatome in situ belassen werden.

22.6.2

Initiale Nichtfunktion

Klinisch stellt sich die initiale Nichtfunktion wie ein akutes Leberversagen (hepatorenales Syndrom, Gerinnungsstörungen, Kreislaufinstabilität) dar. Laborchemisch sind eine fehlende Synthese von Gerinnungsfaktoren und eine fehlende Galleproduktion (keine oder helle Galle in der T-Drainage) wertvolle Indikatoren. Durch engmaschige Laborkontrollen kann die initiale Nichtfunktion von einer primär schlechten, jedoch potentiell sich erholenden Leberfunktion (Dysfunktion bzw. „poor function“) abgegrenzt werden. Bei gegebener Kreislaufstabilität und fehlenden Hirndruckzeichen kann bei der „poor function“ zunächst unter optimaler intensivmedizinischer Therapie („best supportive care“) von einer Retransplantation abgesehen und der Spontanverlauf abgewartet werden, während bei initialer Nichtfunktion unbedingt eine frühzeitige Retransplantation erfolgen muss. Differentialdiagnostisch muss bei Verdacht auf eine initiale Nichtfunktion/Dysfunktion eine Leberarterienthrombose ausgeschlossen werden, da in diesen Fällen innerhalb einiger Stunden eine operative Revaskularisation erfolgreich sein kann (s. Abschn. 22.6.3). Bei einer toxischen Reaktion mit Kreislaufinstabilität und pulmonaler Funktionsverschlechterung kann in günstigen Fällen durch eine Notfallhepatektomie (Entfernung der nekrotischen Leber) eine Stabilisierung der kardiopulmonalen Parameter erreicht werden. Eine erfolgreiche Retransplantation ist dann noch innerhalb eines Zeitraumes von etwa 48 Stunden möglich, wenngleich es nach anhepatischen Phasen über 24 Stunden gehäuft zu septischen Komplikationen kommt.

22.6.3

Vaskuläre Komplikationen

Die schwerwiegendste vaskuläre Komplikation nach Lebertransplantation ist die arterielle Thrombose. Dieser liegen meist operativ-technische Fehler (Überlänge der Arterie, Verletzung der Intima, primär stenotische Anastomose) zugrunde, seltener können aber auch Gerinnungsstörungen zu einer Thrombosierung führen.

Klinisch imponiert die arterielle Thrombose in der Frühphase nach Lebertransplantation wie eine initiale Nichtfunktion der Transplantatleber. Da eine Thrombektomie und Neuanlage der Anastomose nur innerhalb weniger Stunden nach Arterienverschluss erfolgversprechend ist, müssen regelmäßig in den ersten Tagen nach Transplantation sowie bei jedem begründeten Verdacht auf eine Durchblutungsstörung dopplersonographische Kontrollen vorgenommen werden. Bei zu spät erkannter arterieller Thrombose bleibt in der Frühphase nach Transplantation nur die unverzügliche Retransplantation. Im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation kann ein Arterienverschluss auch mit einer weniger ausgeprägten klinischen Symptomatik einhergehen und sich lediglich in erhöhten Cholestaseparametern als Ausdruck der Gallengangsischämie äußern. Rezidivierende Cholangitiden und intrahepatische Abszedierungen sind dann typisch für die arterielle Durchblutungsstörung. Therapeutisch sind Interventionen an den Gallenwegen (Dilatation, Stenteinlage, Abszessdrainage) und nicht selten auch eine elektive Retransplantation erforderlich.

Besteht trotz einwandfreier Anastomosenverhältnisse eine arterielle Minderperfusion der Transplantatleber, so muss auch an die Möglichkeit eines Stealphänomens über die A. lienalis gedacht werden. Bei angiographischem Verdacht kann eine Embolisation der Milzarterie hilfreich sein, eine erneute Operation sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Das klinische Erscheinungsbild einer arteriellen Stenose kann sehr variabel sein. Vielfach finden sich lediglich erhöhte Cholestaseparameter aufgrund der arteriellen Minderdurchblutung der Gallenwege. Unter günstigen Voraussetzungen kann die Diagnose einer arteriellen Stenose dopplersonographisch gestellt werden, in der Regel ist jedoch eine radiologische Darstellung zur genauen Beurteilung der Stenose und zur Therapieplanung notwendig. Bei guter Zugänglichkeit der Stenose sollte zunächst eine Dilatation angestrebt werden. Ist diese nicht erfolgreich, bleiben operative Maßnahmen wie Neuanlage der Anastomose oder Anlage eines arteriellen Bypasses zur Überbrückung der Stenose. Hierfür wird im eigenen Vorgehen bevorzugt die V. saphena als autologes Interponat verwendet.

Durchblutungsstörungen der Pfortader und der V. cava sind im Vergleich zu arteriellen Komplikationen ungleich seltener. In der Frühphase nach Transplantation liegen diesen vaskulären Problemen in aller Regel operativ-technische Fehler zugrunde. Im Langzeitverlauf nach Transplantation sind sie oftmals mit einem Rezidiv der Grunderkrankung assoziiert und müssen Anlass zu weitergehender Diagnostik geben.

Eine frühpostoperativ aufgetretene Pfortaderthrombose geht meistens mit einer deutlichen Verschlechterung der Transplantatfunktion einher. Weiterhin kann es zu hämodynamischer Instabilität, massiver Aszitesbildung und gastrointestinalen Blutungen kommen. Die Diagnose einer Pfortaderthrombose wird mittels Farbdopplersonographie gestellt, ggf. können ein Angio-CT oder Angio-MRT zusätzliche Informationen über das Ausmaß der Thrombosierung liefern. Bei guter Transplantatfunktion kann eine operative Revision erfolgversprechend sein. Liegt eine schlechte Transplantatfunktion oder bereits ein beginnendes Leberversagen vor, bleibt nur die unverzügliche Retransplantation.

Im Langzeitverlauf sind Thrombosen der Pfortader weniger symptomatisch und haben meistens kaum Auswirkung auf die Transplantatfunktion. Gelegentlich findet sich eine ausgeprägte Aszitesbildung. Eine operative Therapie ist meistens wenig sinnvoll. Bei Beteiligung des Mesenterialstromgebietes ist auch eine Retransplantation nicht mehr möglich. Die therapeutischen Ziele richten sich dann auf die symptomatische Behandlung der portalen Hypertension.

Häufiger als im arteriellen System ist ein Stealphänomen im Pfortaderstromgebiet über präexistente portokavale/portosystemische Shunts zu finden (z. B. spontane splenorenale Shunts). Je nach Ausprägung können diese Shunts nahezu das gesamte Blut aus dem Mesenterialstromgebiet an der Leber vorbeiführen und ursächlich für eine schlechte Leberfunktion sein. Sofern ein Shuntverschluss notwendig ist, sollte dies interventionell erfolgen. In seltenen Ausnahmefällen bleibt nur der operative Verschluss.

Eine ausgeprägte Stenose oder ein kompletter Verschluss der suprahepatischen V. cava ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation. Bei Verlegung des Lebervenenauflusses kann sie zum Transplantatversagen führen, in weniger ausgeprägten Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, zu Aszitesbildung und zu einer Einflusstauung der unteren Extremitäten. Begünstigt wird diese Komplikation durch eine zu lange suprahepatische V. cava oder eine primär stenotische V. cava-Anastomose. Selten kann auch ein Rezidiv eines Budd-Chiari-Syndroms für die Verlegung der V. cava verantwortlich sein. Die Dringlichkeit der Therapie richtet sich nach der klinischen Symptomatik. Eine operative Korrektur der Anastomosenstenose ist technisch schwierig und riskant, mehr Erfolg versprechend ist die interventionelle Einlage eines Stents in die V. cava. Beim Transplantatversagen bleibt die Retransplantation die einzige Option.

Stenosen oder ein kompletter Verschluss der infrahepatischen/retrohepatischen V. cava sind weniger gefährlich, da sie die Transplantatfunktion nicht oder nur wenig beeinträchtigen. Die Verlegung dieses Cavaabschnittes führt in erster Linie zu einer Verschlech-

terung der Nierenfunktion und zu einer unteren Einflusstauung. Die Therapie besteht in der Ballondilatation, Stentimplantation oder auch der Resektion und End-zu-End-Rekonstruktion.

In Tabelle 22.1 sind vaskuläre Komplikationen nach Lebertransplantation zusammengefasst.

Tabelle 22.1. Gefäßkomplikationen nach Lebertransplantation

	Symptome	Therapie
Thrombose der A. hepatica (frühpostoperativ)	Fulminante Verschlechterung der Leberfunktion, akutes Leberversagen, hämodynamische Instabilität	Sofortige Thrombektomie, ggf. Retransplantation
Thrombose der A. hepatica (spätpostoperativ)	Gallengangskomplikationen, Ikterus, Cholangitis, intrahepatische Abszesse, Sepsis	Therapie der Gallengangskomplikationen, PTCD, Ballondilatation, elektive Retransplantation
Stenose der A. hepatica	Gallenwegskomplikationen, leichter Anstieg der Transaminasen, ggf. leichte Verschlechterung der Leberfunktion	Dilatation der Stenose, operative Revision der Stenose (Resektion, Gefäßinterposition), Therapie der Gallengangskomplikationen
Pfortaderthrombose (frühpostoperativ)	Fulminante Verschlechterung der Leberfunktion, akutes Leberversagen, hämodynamische Instabilität, portale Hypertension, Aszites, Ösophagusvarizenblutung	Sofortige Thrombektomie, ggf. Retransplantation
Pfortaderthrombose (spätpostoperativ)	Leichte Verschlechterung der Leberfunktion, leichter Anstieg der Transaminasen, portale Hypertension, Splenomegalie, Aszites, Ösophagusvarizenblutung	Ggf. endoskopische und/oder operative Therapie der portalen Hypertension, ggf. TIPSS-Einlage, selten Retransplantation
Pfortaderstenose	Leichte Verschlechterung der Leberfunktion, leichter Anstieg der Transaminasen, Aszites, portale Hypertension, Splenomegalie	Ggf. operative Revision der Stenose, ggf. Ballondilatation
Stenose/Thrombose der V. cava (suprahepatisch)	Verschlechterung der Leberfunktion, Leberversagen, Aszites, Nierenversagen, hämodynamische Instabilität, Einflusstauung der unteren Extremitäten	Ballondilatation, Stentimplantation, ggf. Resektion und End-zu-End-Anastomose, ggf. Retransplantation
Stenose/Thrombose der V. cava (infrahepatisch)	Ggf. Nierenversagen, Einflusstauung der unteren Extremitäten	Ballondilatation, Stentimplantation, ggf. Resektion und End-zu-End-Anastomose

22.6.4

Biliäre Komplikationen

Galleleckagen sind typische Komplikationen in der frühpostoperativen Phase. Neben operationstechnischen Fehlern sind Galleleckagen auch häufig in arteriellen Perfusionsstörungen begründet. Kleine Galleleckagen können spontan sistieren. Ansonsten ist eine frühzeitige operative Revision zur Neuanlage der Gallenganastomose erforderlich

(ggf. Nachresektion des minderperfundierten oder sogar nekrotischen Gallengangs, ggf. Anlage einer biliodigestiven Anastomose). Selten reicht die Minderperfusion bzw. die Nekrose des Gallenganges bis weit nach intrahepatisch, sodass eine Wiederherstellung der Gallengangsanastomose nicht möglich ist und die einzige Therapie in der Retransplantation besteht.

Stenosen im Bereich der Gallengangsanastomose sind eher den Spätkomplikationen nach Lebertransplantation zuzurechnen, wenngleich auch ihnen häufig eine arterielle Perfusionsstörung (z. B. Stenose der arteriellen Anastomose) zugrunde liegt. Die Therapie der Gallenwegsstenose besteht in erster Linie in der endoskopischen Dilatation, operative Revisionen sind nur selten erforderlich. Bei nachgewiesener arterieller Durchblutungsstörung sollte diese möglichst (Dilatation oder operative Korrektur) ebenfalls behoben werden.

Rezidivierende Cholangitiden nach Lebertransplantation haben ihre Ursache ebenfalls häufig in einer Stenose der Gallengangsanastomose oder in einer Obstruktion der intrahepatischen Gallenwege durch Sludge oder Gallengangscast. Pathogenetisch sind meistens Durchblutungsstörungen („ischemic-type biliary lesion“, ITBL) oder immunologi-

Tabelle 22.2. Gallengangskomplikationen nach Lebertransplantation

	Lokalisation	Symptome	Therapie
Galleleckage (frühpostoperativ)	Anastomose	Cholestase, Fieber, gallige Peritonitis	Abhängig vom Schweregrad Perkutane Drainage, ERC mit Stenteinlage
		Fieber, gallige Peritonitis, Abszedierung	Operative Revision mit Neuanlage der Gallengangsanastomose (einschließlich Einlage einer T-Drainage) oder meistens Anlage einer Hepatikojejunostomie
Gallengangstenose (spätpostoperativ)	Anastomose	Cholestase, Fieber, rezidivierende Cholangitis, Sepsis	ERC mit Stenteinlage, operative Revision mit Anlage einer Hepatikojejunostomie Bei vaskulärer Ursache: interventionelle oder operative Revision der Leberarterie
Ischemic type biliary lesions	Extrahepatisch	Cholestase, Fieber, rezidivierende Cholangitis, Sepsis, Verschlechterung der Leberfunktion	Nur extrahepatisch: ERC mit Stenteinlage, nasobiläre Sonde mit Gallengangslavage; perkutane Abszessentlastung. Ggf. operative Revision mit Hepatikusgabelresektion und Anlage einer "hohen" Hepatikojejunostomie Oftmals elektive Retransplantation
	Extra- und intrahepatisch	Intrahepatische Abszedierung, sekundäres Organversagen (Leber, Niere etc.)	Extra- und intrahepatisch: Ballondilatation, Stentimplantation, perkutane Abszessentlastung Meistens elektive Retransplantation

sche Faktoren (chronische Abstoßung, ABO-Inkompatibilität) ursächlich. Weiterhin können eine lange Ischämiezeit, CMV-Infektionen oder Rezidive der Grundkrankheit (z. B. bei sklerosierender Cholangitis) für Gallengangsstrikturen verantwortlich sein. Ihre Inzidenz wird insgesamt mit bis zu 20% angegeben. Die Therapie der Wahl besteht auch hier in endoskopischen Maßnahmen einschließlich ggf. wiederholter Gallengangsspülungen (über eine nasobiliäre Sonde). Bei Erfolglosigkeit bleibt die operative Neuanlage der Gallengangsanastomose als Hepatiko- oder sogar Hepatojejunostomie und, sofern bereits ein Übergang in eine sekundär biliäre Zirrhose eingetreten ist, lediglich die Retransplantation (Tabelle 22.2).

22.6.5

Obere gastrointestinale Blutung

Häufigste Lokalisation der oberen gastrointestinalen Blutung nach Lebertransplantation sind Ösophagus-/Fundusvarizen bei schlechter Leberfunktion bzw. noch nicht normalisierter Gerinnungssituation sowie Blutungen aus Ulzera oder bei hämorrhagischer Gastritis. Sehr selten sind Blutungen aus dem Gallenwegssystem (Hämobilie). Diagnostisch und therapeutisch kommt der Endoskopie Priorität zu, nur in den wenigsten Fällen ist ein offen chirurgisches Vorgehen notwendig. Stets muss eine Pfortaderthrombose als Ursache der Blutung ausgeschlossen werden. Nicht selten finden sich auch Blutungen aus einer Fußpunktanastomose.

22.6.6

Leberfunktionsstörungen

Pathologischen Leberwerten in der Früh- oder auch Spätphase nach Lebertransplantation können eine Vielzahl an vaskulären oder immunologischen Ursachen zugrunde liegen. Stets muss an eine Verschlechterung der Leberdurchblutung gedacht werden. Ein entsprechendes diagnostisches Procedere (Dopplersonographie, Angiographie oder Magnetresonanztomographie) gibt dabei nicht nur Aufschluss über pathologische Veränderungen, sondern lässt vielfach auch bereits Rückschlüsse zu auf die Möglichkeiten der Korrektur (operative Rekonstruktion, Dilatation etc.). Neben einem kompletten Verschluss von Arterie oder Pfortader sind nicht selten lediglich periphere Gefäßäste betroffen, was sich in segmentalen oder fokalen Durchblutungsstörungen äußert. Vielfach lässt sich mittels Angio-CT der Perfusionsausfall bzw. die segmentale Lebernekrose nachweisen. Eine Therapie ist bei fokalen Durchblutungsstörungen nicht notwendig und auch nicht möglich, es sei denn, infizierte nekrotische Areale bedürften einer Drainage. Pathologische Laborwerte können auch durch Stenosen oder Sludge in den Gallenwegen hervorgerufen werden, aber auch bei unauffälligen Gallenwegen sind nicht selten bakterielle Cholangitiden (insbesondere bei einer biliodigestiven Anastomose) für erhöhte Cholestaseparameter oder Transaminasen verantwortlich. Therapeutisch muss bei allen mechanischen Obstruktionen eine Revision der Gallenwege (operativ oder endoskopisch interventionell) erwogen werden. Bei der bakteriellen Gallengangsentzündung ohne mechanische Ursache ist vielfach die Gabe eines Antibiotikums sowie Ursodesoxycholsäure ausreichend. Eine lokale oder systemische Infektion kann ebenfalls Ursache für pathologische Leberwerte sein. Insbesondere nach Lebertransplantation wegen einer posthepatitischen Leberzirrhose ist immer auch an ein Rezidiv der Hepatitis (insbesondere bei Hepatitis C) im Transplantat

zu denken. Klinisch und auch histologisch ist die Hepatitis-C-Reinfektion allerdings nur schwer von einer akuten Abstoßung zu unterscheiden. Eine Differenzierung kann unter Umständen mittels Transplantataspirationszytologie gelingen.

Bei erhöhten Leberwerten sollte stets eine Kontrolle der Blutspiegel der Immunsuppressiva erfolgen und ggf. die Dosierung vermindert oder erhöht werden. Eine der häufigsten Ursachen pathologischer Leberwerte nach Transplantation ist die akute Abstoßung.

22.6.7

Abstoßungsreaktion

Akute Abstoßung

Akute Abstoßungsreaktionen treten auch trotz stetiger Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie häufig nach Lebertransplantation auf (Inzidenz etwa 10 bis 30%). Hyperakute Abstoßungen sind dagegen außerordentlich selten. Das klinische Erscheinungsbild einer akuten Abstoßung kann sehr variabel sein: Gelegentlich finden sich lediglich ein Temperaturanstieg oder eine Schwellung der Leber als unspezifische Hinweise. Je nach Schweregrad der Abstoßung kann die Leberfunktion unterschiedlich stark beeinträchtigt sein. Nur selten führt eine schwere akute Abstoßungsreaktion zum Transplantatverlust mit allen klinischen Anzeichen eines akuten Leberversagens. Meistens sind die Abstoßungsreaktionen, insbesondere bei früher Diagnose und Therapie, mit nur geringen Leberfunktionseinschränkungen verbunden und nahezu komplett reversibel. Klinisch ist der Rückgang der Galleproduktion oder der Wechsel der Gallenfarbe (helle, entfärbte Galle) höchst verdächtig für eine Abstoßung, laborchemisch lassen sich oft ein Anstieg der Serum-Transaminasen und des Bilirubins sowie ein Rückgang der Lebersynthesparameter (Faktor II und V, AT III) nachweisen.

Der Goldstandard für den Nachweis einer akuten Abstoßungsreaktion bleibt die Leberbiopsie mit histologischer Diagnosesicherung. Bei erheblicher Blutungsneigung ist ein Verzicht auf eine Leberbiopsie ratsam bzw. ist die Durchführung sogar kontraindiziert. In diesen Fällen kann eine Feinnadelaspirationszytologie (transkutane Aspirationszytologie, TAC) von Vorteil sein, da sie auch bei sehr schlechter Gerinnungssituation nahezu gefahrlos vorgenommen werden kann.

Die bisherigen Erfahrungen mit der farbkodierten Duplexsonographie lassen keine Zusammenhänge zwischen einer Abstoßungsreaktion und Veränderungen der Leberdurchblutung erkennen. Insbesondere besteht kein direkter Zusammenhang zwischen dem arteriellen Durchblutungsmuster (gemessen anhand des Resistive-Index) und akuten Abstoßungsreaktionen, wie dies – wenn auch nur mit Einschränkungen – für die Nierentransplantation der Fall ist. Auch das Flussmuster in den Lebervenen mit Dämpfung des typischen triphasischen Flusses bis hin zum monophasischen Fluss als Zeichen einer generellen Organschwellung lässt keine Rückschlüsse auf eine Rejektion zu.

Nach histologischer Sicherung einer akuten Abstoßung sollte möglichst rasch therapiert werden. In aller Regel ist eine Steroidtherapie mit 3 bis 5 Gaben von 500 mg Methylprednisolon ausreichend. In besonders schweren Fällen kann nach erneuter bioptischer Diagnosesicherung eine Umstellung der Basisimmunsuppression von Cyclosporin A auf Tacrolimus erfolgreich sein oder, wenn auch sehr selten, eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern notwendig werden.

Chronische Abstoßung

Die chronische Abstoßung zeichnet sich durch einen zunehmenden Gallengangsverlust („vanishing bile duct syndrome“) sowie eine obliterative Arteriopathie aus. Die Arteriopathie ist charakterisiert durch eine Schaumzelltransformation der Intima und Media, weiterhin können eine perizentrale Leberzellschwellung, eine Venulosklerose und sinusoidale Schaumzellansammlung nachweisbar sein. In der Spätphase finden sich auch Leberzellnekrosen.

Die Diagnose der chronischen duktopenischen Abstoßung wird in der Regel histologisch durch Nachweis der Gallengangsrarefizierung, ggf. mit Cholestase und Leberzellnekrosen gestellt. Klinisch ist die chronische Abstoßung durch eine Verschlechterung der Leberfunktion mit Anstieg der Cholestaseparameter gekennzeichnet. Differentialdiagnostisch müssen neben einer HCV-Reinfektion vor allem chronische Perfusionsstörungen der Leber abgegrenzt werden. Die Therapie der Wahl besteht in der elektiven Re-transplantation.

22.6.8

Toxizität durch Immunsuppression

Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente zählen zu den häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantation. Grundsätzlich sollte die immunsuppressive Therapie so niedrig wie möglich dosiert und engmaschige Kontrollen der Blutspiegel vorgenommen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Nephrotoxizität (Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate) und Neurotoxizität (Parästhesien, Kopfschmerzen, Tremor), arterielle Hypertonie sowie metabolische Störungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie). Bei Gabe von Azathioprin muss stets auch an dessen Knochenmarkstoxizität gedacht werden. Im Langzeitverlauf ist auch auf Nebenwirkungen der Steroidmedikation mit Ausbildung eines Cushing-Syndroms zu achten. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können durch die potentielle Hepatotoxizität der Immunsuppressiva (insbesondere bei Cyclosporin, Tacrolimus und Azathioprin) erwachsen.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen der Immunsuppressiva müssen stets auch mögliche Interaktionen dieser Substanzen mit anderen Medikamenten bedacht werden.

Die wichtigsten Nebenwirkungen der gebräuchlichsten Immunsuppressiva sind in Tabelle 22.3 zusammengefasst (s. auch Kap. 21, Nierentransplantation).

22.6.9

Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktionsstörungen finden sich sehr oft nach Lebertransplantation. Bei Leberzirrhose mit langem Krankheitsverlauf sowie bei Patienten mit akutem Leberversagen sind Nierenfunktionsstörungen im Sinne eines hepatorenalen Syndroms besonders oft anzutreffen. Häufigste Ursachen für ein Nierenversagen oder eine Nierenfunktionsstörung nach Lebertransplantation sind hypotensive Phasen mit sekundären Tubuluschäden, der Einsatz nephrotoxischer Substanzen (Cyclosporin A, Tacrolimus, Amphotericin B, Aminoglykoside etc.) und Vasopressoren sowie eine schlechte Transplantatfunktion mit konsekutivem hepatorenalem Syndrom. Eine starke Erhöhung des venösen Druckes in der infrahepatischen V. cava während der anhepatischen Phase (z. B. bei Cross-

Tabelle 22.3. Nebenwirkungen der gebräuchlichsten Immunsuppressiva. (Nach Pfitzmann u. Hummel 2001)

Nebenwirkungen	CyA	FK	Aza	Cort	Myc	ALG/ATG	OKT3
Nephrotoxizität	+	+	-	-	-	-	-
Neurotoxizität	+	++	-	-	-	-	-
Diabetes	+	++	-	++	-	-	-
Gastrointestinale NW	-	++	++	++	++	-	-
Arterielle Hypertonie	+++	++	-	++	-	-	-
Hyperlipidämie	++	-	-	+	-	-	-
Hirsutismus	+	-	-	-	-	-	-
Gingivahyperplasie	+	-	-	-	-	-	-
Alopezie	-	+	-	-	-	-	-
Leukopenie	-	+	++	-	+	+++	+++
Anämie	-	+	+	-	-	-	-
Osteoporose	+	-	-	+++	-	-	-
Adipositas	-	-	-	++	-	-	-

clamping der IVC ohne venovenösen Bypass oder durch subtotaletotales Abklemmen der V. cava bei Implantation in der Piggy-back-Technik) kann aufgrund der Stase in den Nierenvenen ebenfalls zu Nierenfunktionsstörungen führen. Die Therapie des akuten Nierenversagens nach Lebertransplantation entspricht der üblichen Nierenersatztherapie, wobei aus hämodynamischen Gründen der kontinuierlichen venovenösen Hämofiltration der Vorzug gegeben werden sollte. Bei guter Transplantatfunktion bzw. nach Ausschalten der Ursache des Nierenversagens (z. B. Reduktion der immunsuppressiven Medikamente, Absetzen toxischer Substanzen, kardiozirkulatorische Stabilisierung) ist das Nierenversagen nahezu immer reversibel.

22.6.10

Neurologische Komplikationen

Neurologische Probleme treten sehr häufig nach Lebertransplantation auf und reichen von passageren Auffälligkeiten bis hin zur pontinen Myelinolyse und schwersten intrazerebralen Blutungen. Grundsätzlich muss bei der Beurteilung neurologischer Störungen der präoperative neurologische Status des Patienten mit berücksichtigt werden.

Bei unklaren neurologischen Befunden ist immer auch an eine Nebenwirkung von Cyclosporin A und Tacrolimus zu denken, weshalb eine Kontrolle der Blutspiegel vorgenommen werden sollte. Weiterhin muss jeder unklare Bewusstseinszustand auch den Verdacht auf eine zentrale Infektion (z. B. Kryptokokkenmeningitis) lenken und eine sofortige weitergehende Diagnostik und ggf. Therapie nach sich ziehen.

Von den zeitlich begrenzten neurologischen Störungen ist das Durchgangssyndrom mit Abstand am häufigsten. Es ist unabhängig von der Transplantatfunktion und kann gut mit Clonidin oder Haloperidol behandelt werden. Ebenfalls recht häufig findet sich in der Frühphase nach Lebertransplantation ein zentral-anticholinerges Syndrom. Intrazerebrale Blutungen beruhen fast immer auf einer schlechten Gerinnungssituation und sind somit eng mit der Transplantatfunktion verbunden. Die pontine Myelinolyse tritt nahezu ausnahmslos innerhalb der ersten postoperativen Woche nach Lebertransplantation auf.

Ein Zusammenhang mit der Funktion des Transplantats scheint nicht gegeben, bisher wird lediglich eine Assoziation mit einer vorbestehenden Hyponatriämie vermutet. Der Verlauf der pontinen Myelinolyse kann sehr variabel sein, allerdings kommt es nur selten zur kompletten Rückbildung der neurologischen Symptomatik. Die meisten Patienten weisen schwere permanente neurologische Defizite auf und bleiben pflegebedürftig.

22.6.11

Infektionen

Trotz ständiger Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie hin zur selektiven Unterdrückung des Abstoßungsprozesses mit einer immer geringer werdenden Beeinträchtigung der Abwehrfunktion des Immunsystems tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten nach Lebertransplantation mindestens eine schwerwiegende Infektion auf. Infektionen sind die häufigste Ursache der postoperativen Letalität nach Lebertransplantation. Determinanten für das Auftreten infektiöser Komplikationen sind der Ernährungszustand und der körperliche Allgemeinzustand des Patienten, der virale und bakterielle Status sowohl des Empfängers als auch des Spenders sowie der intraoperative Verlauf und die Transplantatfunktion. Weitere Risikofaktoren sind ein hoher intraoperativer Blutverlust und eine lange Ischämiezeit.

22.6.11.1

Bakterielle Infektionen

Bakterielle Infektionen treten bevorzugt in den ersten Wochen nach Transplantation auf in Form von Kathetersepsis, Wundinfekten, Pneumonie und Abszessen. Häufigste gramnegative Erreger sind *E. coli*, Enterobacter- und Pseudomonas-Spezies, während als grampositive Bakterien zumeist *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken oder Gruppe-D-Streptokokken gefunden werden. Seltene, aber wichtige pathogene Keime sind Listerien, Nokardien und Legionellen.

Die Behandlung bakterieller Infekte umfasst neben einer gezielten Antibiotikatherapie eine konsequente Sanierung von Infektionsherden (radiologisch interventionell oder offen chirurgisch). In den ersten postoperativen Monaten werden bakterielle Pneumonien meistens durch gramnegative Stäbchen hervorgerufen. Neben physikalischen Maßnahmen und der Reduktion der immunsuppressiven Medikamente muss unbedingt eine schnellstmögliche Bestimmung der Erreger (Diagnostik aus Sputum, Bronchialsekret oder bronchioalveolärer Lavage) und eine resistenzgerechte antibiotische Therapie erfolgen. Bei Pneumonien im späteren Verlauf nach Transplantation ändert sich das Keimspektrum, es treten zunehmend auch *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Nokardien, Legionellen sowie andere opportunistische Erreger bzw. virale Pneumonien auf.

22.6.11.2

Virale Infektionen

Die Inzidenz viraler Infektionen liegt nach Lebertransplantation bei etwa 25% bis 35% mit einem Häufigkeitstypus im zweiten und dritten Monat. In weit mehr als der Hälfte der Fälle liegt eine Zytomegalie-Virus-Infektion zugrunde, wobei es sich um eine Reaktivierung oder eine Neuinfektion handeln kann. Besonders gefährdet sind Patienten mit hoch-

dosierter Immunsuppression (z. B. Abstoßungsbehandlung). Das klinische Bild der CMV-Infektion ist sehr variabel und reicht von grippeähnlichen Symptomen mit Fieber und Krankheitsgefühl bis hin zur CMV-Pneumonie, -Enzephalitis oder -Hepatitis. Bei Verdacht auf eine CMV-Infektion muss die Diagnose möglichst rasch durch Nachweis des Virus (pp65, CMV-immediate-early-antigen, CMV-PCR) gesichert und unverzüglich mit der Therapie begonnen werden. Die Therapie der CMV-Infektion besteht in der Gabe von Ganciclovir, wobei die Dosierung an die Nierenfunktion adaptiert werden muss. Bei Therapieversagen kann eine Umstellung auf Foscarnet-Natrium erforderlich sein. Neben den potentiell akut lebensbedrohlichen Auswirkungen scheinen CMV-Infektionen ganz generell auch mit einer erhöhten Rate an Transplantatabstoßungen einherzugehen.

Bei Infektionen mit Herpes-simplex-Viren handelt es sich meistens um Reaktivierungen bei seropositiven Empfängern. Das klinische Erscheinungsbild besteht in kleinen mukokutanen oralen oder genitalen Bläschen und Ulzera, die gut auf Aciclovir ansprechen. Aus einer zu späten Behandlung können schwerste Verläufe mit fulminanter Hepatitis und Gerinnungsstörungen, Pneumonie oder Enzephalitis resultieren.

Infektionen mit Herpes zoster treten bevorzugt im ersten halben Jahr nach Transplantation auf. Bei Primärinfektionen finden sich klinisch häufig Pneumonien, gastrointestinale Ulzerationen und Enzephalitiden bis hin zu fulminanten Verläufen mit disseminierter intravasaler Gerinnung. Die Sekundärinfektion tritt typischerweise als Gürtelrose in Erscheinung. Die Therapie besteht bei der systemischen Infektion in der intravenösen Gabe von Aciclovir, bei Gürtelrose ist häufig eine lokale Applikation ausreichend.

Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) führen zu mononukleoseähnlichen Krankheitsbildern. Klinische Relevanz erlangt die EBV-Infektion durch ihre Assoziation mit dem Auftreten lymphoproliferativer Erkrankungen nach Organtransplantation.

■ **De-novo-Infektion (Hepatitis B und C).** Insgesamt ist die Inzidenz von De-novo-Infektionen, d. h. Hepatitis-B- oder -C-Infektion nach Lebertransplantation bei Patienten, die vor der Transplantation keine virale Hepatitis hatten, mit etwa 1 bis 2% als gering anzusehen. Ursächlich für eine De-novo-Infektion kommen Spenderorgane von anti-HBc-positiven oder anti-HCV-positiven Spendern (bei falscher viraler Diagnostik vor der Explantation), die Übertragung von Blutprodukten im Rahmen der Transplantation sowie alle sonstigen bekannten Infektionswege in Betracht. Der Verlauf einer De-novo-Infektion mit Hepatitis B ist meist sehr mild. Therapeutisch wird für die De-novo-Hepatitis-B Lamivudine empfohlen, für die De-novo-Hepatitis-C existieren bislang keine Behandlungsrichtlinien.

22.6.11.3

Pilzinfektionen

Die mit Abstand häufigsten Pilzinfektionen werden durch Candidaspezies hervorgerufen, der Anteil der durch Aspergillen verursachten Infektionen liegt deutlich unter 10%. Da eine manifeste Aspergillose mit einer extrem hohen Letalität verbunden ist, muss bei Verdacht unverzüglich mit einer Therapie begonnen werden. Mittel der Wahl ist Amphotericin B (ggf. liposomales Amphotericin B).

■ **Pneumocystis carinii.** Infektionen mit *Pneumocystis carinii* treten in der Regel nur bei schwerster Beeinträchtigung des Immunsystems auf (z. B. nach Abstoßungstherapie mit OKT3). Bei einer entsprechenden Risikokonstellation sollte eine Prophylaxe mit Pentamidine-Inhalation oder Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol erfolgen. Hierunter kann

das Auftreten einer *Pneumocystis-carinii*-Infektion, die bevorzugt als Pneumonie in Erscheinung tritt, nahezu immer vermieden werden. Bei manifestem Infekt ist eine Therapie mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol erforderlich.

■ **Cryptococcus neoformans.** Infektionen mit Kryptokokken sind selten und treten meist Monate oder Jahre nach der Transplantation auf. Klinisch bedeutsam ist der Befall des ZNS mit Ausbildung einer Kryptokokkenmeningitis. Die Therapie der Wahl besteht in der Gabe von Amphotericin B.

22.6.12

Prophylaxe und Therapie bei Rezidiv der Grunderkrankung

■ **Budd-Chiari-Syndrom.** Da es nach Lebertransplantation wegen eines Budd-Chiari-Syndroms gehäuft zu thromboembolischen Komplikationen und auch erneuten Lebervenenverschlüssen kommen kann, ist eine Rezidivprophylaxe zu empfehlen. Insbesondere sollte sie immer dann vorgenommen werden, wenn die Ätiologie des Budd-Chiari-Syndroms unklar ist oder eine extrahepatische Ursache, wie beispielsweise eine myeloproliferative Erkrankung, vorliegt. Die Rezidivprophylaxe beginnt innerhalb des ersten postoperativen Tages (Heparinisierung mit PTT ~60–70 s) und sollte nach zwei bis drei Wochen auf Cumarinderivate umgestellt werden. Bei myeloproliferativen Prozessen kann zudem eine myelosuppressive Therapie angezeigt sein. Im Falle einer primären Thrombozythämie ist die Gabe von Acetylsalicylsäure zu erwägen. Auf eine Rezidivprophylaxe kann nur dann verzichtet werden, wenn das Budd-Chiari-Syndrom durch einen hepatischen Gendefekt (z. B. Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel) hervorgerufen worden war und dieser Mangelzustand durch die Lebertransplantation behoben wurde.

■ **Hepatitis B.** Durch die Gabe von polyklonalen humanen anti-HBs-Antikörpern (HBIG) kann die Reinfektionsrate bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation HBV-DNA negativ sind, von etwa 80% auf ca. 30% gesenkt werden. Nach Transplantation sowohl HBsAg als auch Anti-HDV positiver Patienten kann durch die Immunprophylaxe die Hepatitis-B-Rekurrenz im Transplantat sogar auf unter 20% verringert werden. Die Prophylaxe beginnt intraoperativ mit der ersten Gabe der Immunglobuline (in der Regel 10.000 Einheiten i.v.) während der anhepatischen Phase und sollte an den ersten drei postoperativen Tagen wiederholt werden. Danach empfiehlt sich bei weiterhin HBs-AG-positiven Empfängern eine Prophylaxe über mindestens 6 Monate mit einem anti-HBs-Titer >100 IU im Serum. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation entweder HBV-DNA-positiv oder HbeAg-positiv sind, erscheint eine dauerhafte Immunprophylaxe mit einem anti-HBs-Titer >500 IU im Serum empfehlenswert (hohe Kosten!). Bei der Behandlung eines Hepatitis B-Reinfektes kann durch die Gabe von Nukleosidanaloga die Replikation des Hepatitis B-Virus in einem hohen Prozentsatz gesenkt werden. Eine besonders schwere Form der HBV-Reinfektion mit sehr schlechter Prognose stellt die fibrosierende cholestatische Hepatitis (FCH) dar. Als Ursache für diese Verlaufsform wurde eine Precore-Mutante nachgewiesen, die zusätzlich zur Reinfektion disponiert.

■ **Hepatitis C.** Eine HCV-Reinfektion tritt nahezu immer nach Lebertransplantation auf. Im Gegensatz zur HBV-Reinfektion verläuft die HCV-Reinfektion meistens mild und führt vermutlich zu keiner oder nur einer geringen Beeinträchtigung des Fünfjahreüberlebens. In Einzelfällen können jedoch bei HCV-Reinfektion auch rasch progrediente Ver-

läufe beobachtet werden, der Übergang in eine Leberzirrhose innerhalb der ersten fünf Jahre nach Transplantation wird in der Literatur bisher in etwa 10 bis 20% der Fälle beschrieben. Für den Langzeitverlauf ist daher zu erwarten, dass mit zunehmender Zeitspanne nach Lebertransplantation die Folgen der Rezidiventwicklung in der Leber einen Einfluss auf die Prognose haben und die Überlebensraten nach Lebertransplantation wegen Hepatitis-C-Zirrhose hinter denen anderer benigner Grunderkrankungen zurückbleiben werden. Klinisch und auch histologisch ist die Hepatitis-C-Reinfektion meistens schwer von einer akuten Abstoßung zu unterscheiden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine gesicherten Erkenntnisse für eine effektive Rezidivprophylaxe vor. Da die Reinfektion bereits kurze Zeit nach Transplantation erfolgt, ist die Einleitung einer prophylaktischen Therapie schon vor der Transplantation denkbar. Dieser Ansatz wird jedoch nicht empfohlen, weil durch Interferon die Dekompensation einer Leberzirrhose begünstigt und somit die Ausgangssituation für eine spätere Transplantation verschlechtert wird. Auch für die Gabe von Interferon (ggf. in Kombination mit Ribavirin) direkt im Anschluss an die Lebertransplantation fehlen trotz erster vielversprechender Ergebnisse bisher noch prospektive Studien, die den Wert dieser Prophylaxe belegen. Bei der Behandlung eines Hepatitis-C-Rezidivs sprechen erste Daten für eine Therapie mit Interferon- α und Ribavirin. Im Gegensatz zur alleinigen Interferon-Therapie scheint die kombinierte Gabe von Interferon- α und Ribavirin nicht mit einer vermehrten Rate an akuten Abstoßungen assoziiert zu sein.

Die Indikation zur Retransplantation wird bei HCV-Infektion im Allgemeinen sehr zurückhaltend gestellt, da erfahrungsgemäß aufgrund des oftmals reduzierten Allgemeinzustandes der Patienten eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität besteht. Da bei einer erneut aufgetretenen Zirrhose jedoch lediglich eine Retransplantation eine geeignete Therapie darstellt, sollte diese Option nicht a priori abgelehnt werden. Vielmehr sollte eine Retransplantation schon frühzeitig und bei noch günstigen Operationsbedingungen in Erwägung gezogen werden.

■ **Hepatozelluläres Karzinom.** Auch bei sehr sorgfältiger Indikationsstellung stellt das Tumorrezidiv eines der Hauptprobleme nach Lebertransplantation wegen eines HCC dar. Ursächlich hierfür ist unter anderem, dass die prognostisch bedeutsame mikrovaskuläre Gefäßinfiltration nicht präoperativ, sondern erst am Hepatektomiepräparat erkannt werden kann. Dies erklärt, dass viele Patienten in einem höheren Tumorstadium als nach präoperativer Diagnostik vermutet einer Lebertransplantation zugeführt werden. Bei der Beurteilung der Ergebnisse nach Lebertransplantation wegen HCC muss weiterhin berücksichtigt werden, dass zwischen Abschluss des Tumor-Staging und der Transplantation eine längere Zeit liegen kann, während der sowohl intra- als auch extrahepatische Mikro- und Makrometastasen auftreten können. Unklar ist letztlich auch, inwieweit durch die chirurgische Manipulation während der Hepatektomie eine Tumorzellausschwemmung hervorgerufen und damit eine Metastasierung begünstigt wird. Aus all diesen Gründen erscheint es daher sinnvoll, potentielle Transplantationskandidaten in multimodale Therapiekonzepte zur Vermeidung von Tumorrezidiven einzubinden. Die bisherigen Ergebnisse adjuvanter Therapien nach Lebertransplantation sind jedoch enttäuschend. Die meisten z. Z. verfolgten Strategien beruhen daher auf einer neoadjuvanten Therapie zur lokalen Tumorkontrolle während der Wartezeit auf die Transplantation. Die Mehrzahl der bisher vorliegenden Untersuchungen betreffen die präoperative transarterielle Chemoembolisation (TACE). Erste Erfahrungen lassen ein verlängertes rezidivfreies Überleben vermuten, jedoch sind größere, prospektive Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse notwendig.

Nicht vollständig geklärt ist, in welchem zeitlichen Abstand zur letzten Chemoembolisation die Lebertransplantation vorgenommen werden soll. Obwohl bisher nicht eindeutig belegt, so deuten doch einige Beobachtungen darauf hin, dass bei sehr kurzem Zeitintervall zwischen letzter Chemoembolisation und Lebertransplantation ein erhöhtes Risiko für septische Komplikationen nach Lebertransplantation bestehen könnte. Umgekehrt könnte bei einem sehr langem Intervall der erhoffte Effekt der lokalen Tumorkontrolle verloren gehen. Eine auch nur annäherungsweise verbindliche Zeitplanung zwischen letzter neoadjuvanter Therapie und Lebertransplantation ist zudem aufgrund der Unwägbarkeiten der Organallokation praktisch nicht realisierbar. Lediglich im Rahmen einer Lebendspende kann ein exaktes zeitliches Vorgehen eingehalten werden, sodass insbesondere diese Patienten von den Vorteilen einer neoadjuvanten Therapie profitieren könnten.

Die Therapie der Tumorrezidive nach Lebertransplantation wegen eines HCC richtet sich nach der Lokalisation und dem Verteilungsmuster des Rezidivs. Bei resektablen intra- oder auch extrahepatischen Tumoren ist eine erneute chirurgische Therapie indiziert. Bei isolierten intrahepatischen Rezidivtumoren kann in Einzelfällen sogar eine Retransplantation in Erwägung gezogen werden.

■ **Primär biliäre Zirrhose und primär sklerosierende Cholangitis.** Sowohl für die primär biliäre Zirrhose als auch die primär sklerosierende Cholangitis sind Rezidive in der Transplantatleber beschrieben, was insgesamt aber zu keiner oder einer nur geringen Verschlechterung der Prognose nach Lebertransplantation führt. In Einzelfällen kann eine Retransplantation zur Therapie einer rezidivierenden PSC erforderlich sein.

■ **Echinococcus alveolaris.** Vor geplanter Lebertransplantation sollte eine antiparasitäre Behandlung mit Mebendazol mindestens für etwa 4 bis 6 Wochen erfolgen, um eine intraoperative Aussaat der Parasiten zu vermeiden. Nach der Lebertransplantation wird eine lebenslange Therapie mit Mebendazol empfohlen. Zudem ist eine möglichst rasche Reduktion der immunsuppressiven Medikamente (insbesondere von Azathioprin) sinnvoll. Engmaschige Kontrollen (etwa alle 6 Monate) erlauben bei frühzeitigem Nachweis isolierter Rezidive ggf. sogar eine erneute chirurgische Resektion.

22.6.13

Spätkomplikationen durch die immunsuppressive Therapie

Durch die lebenslang notwendige immunsuppressive Therapie kann es zu einer Vielzahl an Nebenwirkungen kommen. Neben arterieller Hypertonie und Nephrotoxizität sind vor allem Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie) zu beobachten. Charakteristische und die Lebensqualität einschränkende Nebenwirkungen sind Osteoporose, Hypertrichose und Gingivahyperplasie. Eine besonders zu beachtende Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie ist das vermehrte Auftreten von Malignomen. Allerdings wird keine generelle Häufung von Karzinomen beobachtet, sondern lediglich ein Anstieg der Inzidenz der Hauttumore, Kaposi-Sarkome und der Lymphome. Bei Letzteren handelt es sich nahezu ausnahmslos um Non-Hodgkin-Lymphome, für die eine Assoziation mit der Gabe von Anti-Thymozyten-Globulinen und des monoklonalen Antikörpers OKT3 diskutiert wird. Weiterhin ist die Inzidenz der lymphoproliferativen Erkrankungen bei EBV-positiven Patienten erhöht.

22.6.14**Ambulante Nachkontrollen und Langzeitverlauf**

Nach Beendigung der stationären Behandlung sollte unbedingt eine Anschlussheilbehandlung (AHB) erfolgen. Hierfür existieren hepatologisch ausgewiesene Kliniken, die auf die Nachbetreuung lebertransplantierte Patienten spezialisiert sind. Der Beginn der AHB ist erst bei Erreichen einer stabilen Transplantatfunktion sinnvoll. Während der Anschlussheilbetreuung wird die medikamentöse Behandlung unter alltäglichen Bedingungen eingestellt. Nach Abschluss der in der Regel vier- bis sechswöchigen AHB erfolgt die weitere Betreuung des Patienten durch den Hausarzt bzw. niedergelassenen Arzt. Eine enge Kooperation mit dem Transplantationszentrum ist dabei unerlässlich. Laborkontrollen und körperliche Untersuchungen sollten in der Anfangsphase relativ engmaschig vorgenommen werden, im Langzeitverlauf können sie in zeitlich größeren Abständen erfolgen (s. unten). Selbstverständlich richten sich Art und Umfang der Kontrolluntersuchungen nach der Indikation zur Lebertransplantation (z. B. Bestimmung der Tumormarker und großzügiger Einsatz bildgebender Verfahren bei Tumorpatienten) und nach der Funktion des Transplantats.

Zeiträume	Hausarzt	Transplantationszentrum
Bis zum 6. Monat	1- bis 2-mal wöchentlich	1- bis 2-mal monatlich
Bis zum 12. Monat	1-mal wöchentlich	Alle 2 Monate
Bis zum 18. Monat	Alle 2 Monate	Alle 3 Monate
Nach dem 18. Monat	Alle 3–4 Monate	Alle 3–6 Monate

22.7**Teillebertransplantation (Lebersegmenttransplantation)****22.7.1****Allgemeines**

Der Mangel an Spenderorganen für kleine Empfänger (insbesondere für Kinder) und die Möglichkeit, die Leber entlang ihrer anatomischen Grenzlinien in funktionelle Untereinheiten zu teilen, hat zur Entwicklung der segmentalen Lebertransplantation geführt. Zunächst wurde hierzu der linkslaterale oder linke Leberlappen (Segmente II und III bzw. II, III und IV), später zunehmend auch der chirurgische rechte Leberlappen verwendet. Voraussetzung für die erfolgreiche Transplantation von Lebersegmenten sind ein unabhängiger Blutz- (arteriell und portal-venös) und -abfluss (über die Lebervenen) sowie eine ausreichende biliäre Drainage des jeweiligen Teillebertransplantats.

Leberteiltransplantate können durch Größenreduktion einer Leber („reduced-size graft“), durch Teilung einer Leber (Split-Leber) und durch Leberlebenspende gewonnen werden. Typischerweise erfolgt die Teilung/Größenreduktion der Leber entlang des Lig. falciforme oder in der Cantlie-Linie (Cava-Gallenblasen-Linie), sodass folgende Teillebertransplantate Verwendung finden:

Teillebertransplantat	Segmente					
Kompletter rechter Leberlappen	V	VI	VII	VIII		
Erweiterter rechter Leberlappen	IV	V	VI	VII	VIII	±I
Kompletter linker Leberlappen	II	III	IV	±I		
Linkslateraler Leberlappen	II	III				

Eine zentrale Frage bei der Verwendung von segmentalen Lebertransplantaten betrifft die Mindestgröße des Transplantats, die zur Übernahme einer ausreichenden Leberfunktion notwendig ist. Einen Richtwert bietet hierbei das Verhältnis von Transplantatgewicht zu Empfängergewicht („graft-to-recipient weight ratio“, GRWR). Ein Verhältnis von 0,8/100 bzw. 0,8% ist bei sehr guter Qualität des Transplantats und kurzer Ischämiezeit in aller Regel für eine adäquate postoperative Leberfunktion ausreichend, mehr Sicherheit bietet jedoch eine GRWR von mindestens 1%. Diese Werte sind lediglich als Richtwerte zu verstehen, neben denen selbstverständlich auch andere Faktoren wie z. B. Verfettungsgrad der Spenderleber, Alter des Spenders, kalte Ischämiezeit sowie ganz entscheidend auch Empfängerkriterien (Allgemeinzustand des Empfängers, Dringlichkeit der Transplantation etc.) berücksichtigt werden müssen. Da die Transplantation einer größenreduzierten Leber oder einer Split-Leber mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden ist, sollten Risikopatienten (Retransplantation, Child C-Zirrhose, akutes Leberversagen) nach Möglichkeit hiervon ausgenommen werden.

22.7.2

Größenreduziertes Transplantat (Reduced-size-Graft)

Bei Transplantation einer größenreduzierten Leber wird lediglich ein Leberteil verwendet, während die abgetrennten Segmente nicht genutzt, sondern verworfen werden. Der Verlust dieses funktionell meistens hervorragenden Leberanteils (in der Regel kommen nur sehr gute Spenderorgane für eine Segmenttransplantation bzw. Größenreduktion in Frage) ist jedoch im Hinblick auf den Mangel an Spenderorganen einerseits und die guten Ergebnisse mit der Split-Leber-Transplantation andererseits nur ausnahmsweise vertretbar. Dies kann bei sehr dringlichen Transplantationen oder wenn Zweifel an der Qualität des verbleibenden Leberteils bestehen (z. B. bei traumatisierter Leber) der Fall sein. Da die Transplantation einer größenreduzierten Leber lediglich zu einer Verschiebung des Organmangels führt und nicht zu dessen Lösung beiträgt, sollte immer die Möglichkeit der Split-Leber-Transplantation geprüft werden, um eine bestmögliche Nutzung der Organe zu erreichen.

22.7.3

Split-Leber-Transplantation

Die Split-Leber-Transplantation wurde ganz wesentlich durch die Erfahrungen und Fortschritte auf dem Gebiet der Leberresektionsverfahren und der Reduced-size-Lebertransplantation vorangetrieben bzw. sogar erst ermöglicht. Der entscheidende Schritt hin zur Split-Leber-Transplantation war die Entwicklung einer Operationstechnik, die die Implantation von Lebersegmenten ohne Verwendung der spenderseitigen V. cava erlaubt.

Dies ist die Voraussetzung für die Rekonstruktion des lebervenösen Abflusses beider Teile der Spenderleber. Ein weiterer operationstechnischer Unterschied zur Reduced-size-Lebertransplantation ist der Verzicht auf die spenderseitigen Haupthilusstrukturen für eine Leberhälfte. Im Falle der arteriellen oder portal-venösen Anschlüsse ist daher ggf. die Verlängerung dieser Gefäße mit einem autologen oder allogenen Gefäßinterponat erforderlich. Für die biliäre Rekonstruktion ist die Länge der extrahepatischen Gallenwege von untergeordneter Bedeutung. Operationstechnische Schwierigkeiten können hier vielmehr durch eine sehr frühe extrahepatische Aufteilung der Gallenwege auftreten, die die Versorgung mehrerer Lumina mittels biliodigestiver Anastomose notwendig macht.

Bei der Teilung einer Leber können grundsätzlich zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung kommen, die In-situ- und die Ex-situ-Technik. Neben operationstechnischen Unterschieden sind an diese beiden Verfahren auch unterschiedliche logistische Anforderungen gekoppelt. Ganz generell ist die In-situ-Technik zu bevorzugen, da hierbei die kalte Ischämiezeit deutlich kürzer ist. Weitere Vorteile des In-situ-Splitting sind die bessere Hämostase an der Resektionsfläche und die intraoperative Beurteilbarkeit der Durchblutung beider Teillebertransplantate (insbesondere von Segment IV). Nachteilig ist in erster Linie die deutliche Verlängerung der Spenderoperation, wodurch die zeitliche Koordination insbesondere bei gleichzeitiger Entnahme thorakaler Organe erheblich erschwert wird.

22.7.3.1

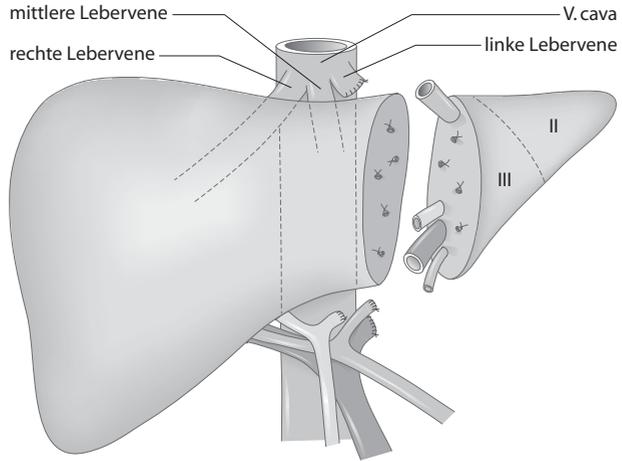
Allgemeines zur Teilung der Leber

Beim Splitten der Leber ist allergrößte Sorgfalt darauf zu verwenden, dass die zuführenden arteriellen und portal-venösen Strukturen und der venöse Abstrom sowie die biliäre Drainage für beide Leberanteile intakt bleiben. Die Teilung der Leber erfolgt üblicherweise entweder entlang des Lig. falciforme oder in der Cantlie-Line. Beim Teilen der Leber entlang des Lig. falciforme ist zu berücksichtigen, dass der Erhalt des Segmentes IV am rechten Leberteil wegen der von links kommenden Gefäßversorgung problematisch sein kann. Bei zweifelhafter Durchblutung müssen das Segment IV oder Anteile davon ggf. reseziert werden. Die V. cava verbleibt bei dieser Form der Teilung immer am rechten Leberlappen. Für den linkslateralen Leberanteil ist die Drainage über die linke Lebervene ausreichend. Diese ist direkt an ihrem Ostium (ggf. mit Patch) aus der V. cava zu exzidieren. Beim Splitten entlang der Cantlie-Line wird die Leber in der anatomischen Grenze zwischen rechtem (Segmente V bis VIII) und linkem Lappen (Segmente II bis IV, ggf. auch I bis IV) getrennt. Hierbei kann die V. cava sowohl am rechten als auch am linken Anteil belassen werden. Allerdings erscheint es sinnvoll, die V. cava am linken Leberlappen zu erhalten. Wie die Erfahrungen mit der Leberlebenspende bei Erwachsenen, wo ausschließlich die rechte Lebervene oder ggf. zusätzlich auch eine inferiore rechte Lebervene bzw. kräftige Zuflüsse zur mittleren Lebervene anastomosiert werden, zeigen, ist der lebervenöse Anschluss des rechten Leberlappens ohne V. cava technisch meistens problemlos möglich. Bei Belassen des Lobus caudatus am Transplantat ist aufgrund des direkten venösen Abflusses dieses Segmentes die Zuteilung der V. cava zu dieser Seite ratsam (Abb. 22.7, 22.8).

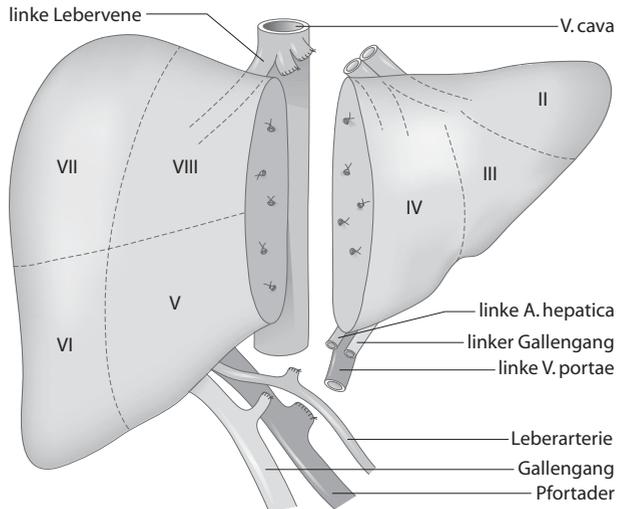
Eine weitere Teilungsmöglichkeit der V. cava besteht im sog. V. cava-Splitting. Hierbei wird die V. cava über ihre gesamte intra-/retrohepatische Länge etwa in der Mitte zwischen Einmündung der rechten und der linken/mittleren Lebervene geteilt. Beiden Leberhälften wird damit ein großer Cavapatch zugeordnet. Bei diesem Verfahren bleiben die

Abb. 22.7.

Lebersplittung in einen erweiterten Split (Segmente IV, V–VIII±I) und in einen links-lateralen Split (Segmente II und III). Die V. cava verbleibt an der rechten Leberseite, der links-laterale Leberlappen wird über die linke Lebervene drainiert. Die Hilusgefäße können wahlweise sowohl an der rechten als auch an der linken Leberseite lang belassen werden

**Abb. 22.8.**

Rechts-links-Split (Aufteilung der Leber in die Segmente V bis VIII und II bis IV). Die V. cava kann wahlweise an der rechten oder an der linken Leberseite verbleiben. Beim Casvasplitting wird die V. cava in der Mitte getrennt und verbleibt partiell an beiden Leberseiten. Die Hilusgefäße können ebenfalls wahlweise sowohl an der rechten als auch an der linken Leberseite lang belassen werden



kleinen, nach dorsal in die V. cava einmündenden Lebervenen für beide Leberteile erhalten. Die Implantation erfolgt dann für beide Leberteile in der Piggy-back-Technik.

Für die Aufteilung der hilären Strukturen gibt es keine generellen Richtlinien. Der Truncus coeliacus bzw. der Pfortaderhauptstamm oder der Ductus choledochus können sowohl der rechten als auch der linken Hälfte zugeteilt werden. Es ist natürlich günstig, den Gallengang und die Leberarterie so zu trennen, dass möglichst jeweils nur ein Lumen zu anastomosieren ist. Auch hier gilt, dass mit zunehmender Erfahrung auf dem Gebiet der Leberlebenspende der Anschluss des rechten Leberlappens auch bei sehr kurzen rechtsseitigen hilären Strukturen technisch sicher möglich ist.

22.7.3.2

Teilung bei anatomischen Variationen

Anatomische Variationen, die bei der Teilung einer Leber besondere Beachtung finden sollten, betreffen in erster Linie die Leberarterie. Das Fehlen einer typischen Pfortaderbifurkation kann durch entsprechende Rekonstruktionsverfahren behoben werden und stellt keine Kontraindikation für das Splitten einer Leber dar. Die Teilung des Gallenganges sollte nach Möglichkeit so erfolgen, dass jeweils nur ein Lumen zu anastomosieren ist. Dies kann insbesondere dann schwierig sein, wenn der Hauptgallengang am linken Leberanteil belassen wird, da der rechte Ductus hepaticus oftmals sehr kurz ist und sich unmittelbar hinter der Hepatikusgabel erneut teilt. Die häufigsten arteriellen Variationen betreffen das Vorliegen einer linken oder akzessorischen linken Leberarterie aus der A. gastrica sinistra sowie einer rechten oder akzessorischen rechten Leberarterie aus der A. mesenterica superior. Im Falle einer linken Leberarterie aus der A. gastrica sinistra ist es aus operationstechnischen Gründen sinnvoll, die A. hepatica communis bis hin zum Truncus coeliacus auch dem linken Leberlappen zuzuteilen, um die arterielle Rekonstruktion zu erleichtern. Die im Vergleich zur linken Leberarterie häufig großkalibrigere rechte Leberarterie lässt sich in aller Regel auch bei sehr geringer Gefäßlänge gut anastomosieren. Besitzt allerdings der rechte Leberlappen ebenfalls mehrere aus der A. hepatica propria oder sogar aus der A. hepatica sinistra entspringende Arterien, so sollte ggf. auf ein Splitting verzichtet werden, da der arterielle Anschluss dann für eine Seite problematisch sein könnte. Im Falle einer rechten Leberarterie aus der A. mesenterica superior kann die A. hepatica communis dem linken Leberlappen zugeteilt werden. Handelt es sich lediglich um eine akzessorische rechte Leberarterie aus der A. mesenterica superior und erhält der rechte Leberlappen die arterielle Versorgung hauptsächlich aus der A. hepatica propria, so kann der arterielle Hauptstamm in Abhängigkeit der Gefäßversorgung des linken Leberlappens (eine Leberarterie oder zusätzliche Arterie aus der A. gastrica sinistra) am rechten oder linken Leberlappen belassen werden.

22.7.3.3

Spezielle operationstechnische Gesichtspunkte

Ex-situ-Split und Größenreduktion einer Leber

Vor Größenreduktion oder Ex-situ-Teilung einer Leber werden zunächst sowohl der Leberhilus als auch die V. cava in typischer Weise präpariert. Das Ausschneiden der Lebervene für die Leberhälfte, die ohne V. cava-Segment transplantiert wird, kann mit oder ohne Cava-Patch erfolgen. Der Defekt in der V. cava wird entweder direkt vernäht oder auch mit einem ebenfalls vom Spender entnommenen Gefäßabschnitt gedeckt. Die Dissektion des Leberparenchyms erfolgt vorzugsweise stumpf mit den Branchen der Schere oder scharf mit dem Skalpell. Größere Gefäße oder Gallenwege werden dabei sofort ligiert oder durchstochen bzw. mit Gefäßclips versorgt. Nach Beendigung der Parenchymdurchtrennung sollte eine Dichtigkeitsprüfung der Lebergefäße und Gallenwege durch ante- bzw. retrogrades Auffüllen der Hilusstrukturen und Lebervenen mit Perfusionslösung erfolgen. Zur weiteren Abdichtung der Resektionsflächen kann Fibrinkleber oder ein Kollagenvlies aufgebracht werden. Bei der Größenreduktion einer Leber verbleiben die Hilusstrukturen immer in ihrer ganzen Länge am Transplantat.

In-situ-Split

Die Teilung der Leber beim In-situ-Split ist identisch mit der Entnahme eines Leberlappens für eine Leberlebenspende. Grundsätzlich müssen vor der Parenchymdurchtrennung sowohl die hilären Strukturen als auch die entsprechende(n) Lebervene(n) sicher identifiziert und freigelegt werden. Um eine zusätzliche ischämische Schädigung zu vermeiden, muss die Parenchymdurchtrennung ohne Okklusion des Leberhilus erfolgen. Dies setzt eine schonende Präparation (am besten mittels Ultraschall- oder Wasserstrahl-dissektor) und eine sehr sorgfältige Blutstillung auf beiden Resektionsflächen voraus. Nach der Durchtrennung des Parenchyms ist die Leber entlang der vorgesehenen Linie zweigeteilt. Beide Anteile sind jedoch noch arteriell und portal-venös durchblutet und besitzen einen intakten lebervenösen Abstrom. Erst danach erfolgt die Perfusion der Leber mit Konservierungslösung. Im Anschluss hieran werden die hilären und venösen Strukturen auf einer Seite abgesetzt und die beiden Leberanteile entnommen.

Der In-situ-Split ist zwar sehr zeitaufwändig, bietet jedoch den Vorteil, dass bei kompletter Bluttrockenheit am Ende des Splittens auch später bei der Transplantation nach der Reperfusion keine Blutungskomplikationen aus den Resektionsflächen zu erwarten sind.

Implantation eines größenreduzierten Transplantats

Da bei Verwendung eines größenreduzierten Grafts die hilären Strukturen immer in ganzer Länge am Transplantat verbleiben, unterscheidet sich die Implantation eines größenreduzierten Teillebertransplantats nicht von der Transplantation einer kompletten Leber, sofern die V. cava ebenfalls am Transplantat verblieben ist. Wird die Transplantation ohne V. cava vorgenommen, so muss bei der Empfängerhepatektomie die V. cava erhalten werden. Dies ist regelhaft bei der Implantation der linkslateralen Segmente (II und III) der Fall, bei der die linke Vene typischerweise in eine dreieckförmige Venotomie in der V. cava anastomosiert wird.

Implantation von Split-Leber-Transplantaten

In aller Regel wird das Teillebertransplantat, dem die spenderseitige V. cava zugeschlagen wurde, in der Standardtechnik transplantiert. Für die Implantation des „cavalosen“ Anteils ist die Piggy-back-Technik obligat. Zudem muss bei der Implantation von Split-Leber-Transplantaten auf einer Seite auf die Haupthilusstrukturen verzichtet werden, sodass hier kürzere Gefäßstümpfe für die Anastomosierung verfügbar sind. Bei entsprechenden anatomischen Gegebenheiten ist dennoch in den meisten Fällen eine direkte Anastomosierung dieser Gefäße möglich. Bei Bedarf kann jedoch auch ein allogenes oder autologes Gefäßinterponat Verwendung finden. Der Anschluss des Gallenganges wird auf der „choledochuslosen“ Seite in den meisten Fällen als biliodigestive Anastomose angelegt. Bei großen Lumina und guter Durchblutung kann auch eine direkte Gallenganganastomose (Hepatico/Hepatikostomie, Einlage einer T-Drainage unbedingt zu empfehlen) versucht werden.

22.8

Leberlebenspende

22.8.1

Allgemeines

Die erste Organlebenspende wurde bereits 1953 von Dr. J. Murray (Nobelpreis 1992) bei der Transplantation einer Niere zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt und in den

folgenden Jahrzehnten im Bereich der Nierentransplantation vielfach klinisch umgesetzt. Für die Leber wurde die Idee der Lebendspende mit der Transplantation eines linkslateralen Leberlappens (Segmente II und III) erstmals 1989 verwirklicht, nachdem langjährige Erfahrungen mit der Transplantation größtenreduzierter Lebern gesammelt worden waren. Die Technik der Leberlebendspende wurde stetig weiterentwickelt und auch auf die Verwendung des linken und später des rechten Leberlappens ausgedehnt. Hierdurch wurden die Voraussetzungen für die Leberlebendspende zwischen zwei Erwachsenen gegeben.

Die Indikationsstellung zur Lebertransplantation kann und wird durch die Möglichkeit der Lebendspende beeinflusst und erweitert. Die durch die Organknappheit bedingte Regulierung der Zuteilung der Spenderlebern auf Indikationen, Operationszeitpunkt, Ergebnisse und Kosten besitzt in der individuellen Situation des Empfänger-Spender-Paares nur eingeschränkte Gültigkeit. Neben der Verkürzung der Wartezeit und der generellen Möglichkeit der Transplantation bietet die Lebendspende dem Empfänger noch einige weitere Vorteile gegenüber der Transplantation mit dem Organ eines Leichenspenders:

- Der Zeitpunkt der Transplantation kann krankheitsspezifisch gewählt werden, das Fortschreiten der Lebererkrankung während der Wartezeit auf ein Spenderorgan kann vermieden oder zumindest deutlich begrenzt werden.
- Die kurze Ischämiezeit der Leber wirkt sich günstig auf den zu erwartenden Reperfusionsschaden aus.
- Durch eine sorgfältige Voruntersuchung der Spenderleber einschließlich bioptischer Beurteilung kann die Qualität des Spenderorgans zuverlässig ermittelt werden. Dies führt in Kombination mit der kürzeren Ischämiezeit zu einem – im Vergleich zur Übertragung einer Leichenleber – insgesamt niedrigeren Risiko für eine initiale Nichtfunktion.
- Die Operation kann in den meisten Fällen „elektiv“ erfolgen, der Zeitpunkt kann so gewählt werden, dass möglichst günstige Voraussetzungen vorliegen, wodurch das Operationsrisiko des Empfängers reduziert wird.
- Aufgrund der besseren Histokompatibilität zwischen Verwandten könnte das Risiko der Transplantatabstoßung und der Bedarf an Immunsuppression verringert sein.
- Der Lebendorganspender kann unter verschiedenen Aspekten vorbehandelt sein und ggf. Toleranz und Immunität gegen Infektionskrankheiten vermitteln.
- Durch eine Vorbehandlung des Empfängers kann bei manchen Erkrankungen die Voraussetzungen für die Transplantation verbessert werden.

Bei der Leberlebendspende zwischen Erwachsenen wird wegen seines adäquaten Volumens und der günstigen anatomischen Positionierung im Empfängersitus vorwiegend der rechte Leberlappen transplantiert. Das Volumen des zu entnehmenden Leberanteils richtet sich nach der Größe des Empfängers. Wie bei der Teillebertransplantation bietet die GRWR einen guten Anhaltspunkt (sie sollte mindestens 0,8 oder besser 1,0 sein; s. Abschn. 22.7.1). Bei kleineren Transplantaten (linker Leberlappen oder linkes laterales Segment) ist die Gefahr einer postoperativen Leberinsuffizienz deutlich erhöht („small-for-size graft“, „Small-for-size-Transplantation“). Für kindliche Empfänger werden typischerweise die Lebersegmente II und III (linkes laterales Segment) bei der Spenderoperation entnommen, für sehr kleine erwachsene Empfänger auch der linke Leberlappen (Segmente II, III und IV±I). Die Leberlebendspende für einen normalgewichtigen Erwachsenen macht in aller Regel die Entnahme des rechten Leberlappens (Segmente V, VI, VII und VIII) erforderlich. Auch bei exzellenter Qualität der Spenderleber (Verfettung <10%) soll-

ten nicht mehr als etwa 60% des Lebervolumens entfernt werden, um die Gefährdung des Spenders auf ein Minimum zu reduzieren. Der Quotient aus verbleibendem Restlebergewicht zu Spendergewicht sollte einen Wert von 0,5 bis 0,6 nicht unterschreiten.

- ! Die Fürsorgepflicht hinsichtlich der Sicherheit und der Gesundheit des Spenders besitzt bei der Lebenspende allerhöchste Priorität. Eine *conditio sine qua non* ist es, einen durch die Leberresektion entstehenden gesundheitlichen Schaden des Spenders auf ein nicht weiter auszuschließendes Restrisiko zu minimieren.

Dies umfasst alle Gefahren im Rahmen der Spenderevaluation und -operation sowie insbesondere auch die durch den Verlust eines Leberlappens möglicherweise entstehenden physischen, psychischen und sozialen Einschränkungen und Belastungen. Demzufolge schließt der Informations- und Zustimmungsprozess des Spenders wiederholte ärztliche Gespräche und psychosomatische Untersuchungen ein.

- ! Vor jeder Organspende ist grundsätzlich ein Votum der unabhängigen Transplantations-Kommissionen der jeweiligen Landesärztekammer einzuholen, um zu prüfen, ob es berechtigte Zweifel an der Motivation und der Integrität des Spenders gibt.

Ein wesentlicher und in Zukunft vermutlich noch stärker in den Vordergrund tretender Vorteil der Leberlebenspende besteht in der Planbarkeit der Transplantation. Dies bedeutet nicht nur, dass das Operationsrisiko gesenkt, sondern dass in einigen Fällen auch eine spezifische Vorbehandlung des Empfängers vorgenommen werden kann. Denkbar sind beispielsweise eine zeitlich genau abgestimmte Transplantation nach einer neoadjuvanten Therapie bei Tumorpatienten oder die Vorbehandlung bei Hepatitis-C-Zirrhose mit dem Ziel einer möglichst geringen Virusreplikation zum Zeitpunkt der Transplantation.

22.8.2

Voruntersuchungen und Evaluation der potentiellen Spender

Die Evaluation eines möglichen Leberlebenspenders setzt eine enge Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Gastroenterologen, Psychosomatikern und ggf. Pädiatern voraus. In einem ersten Schritt werden die für eine Lebertransplantation vorgesehenen Patienten und deren Angehörige sowohl über eine Transplantation mit einer Leichenleber als auch über die mögliche Alternative einer Leberlebenspende informiert. Besteht bei den Angehörigen die Bereitschaft zu einer Leberlebenspende, so wird in allgemeinen Voruntersuchungen die grundsätzliche Eignung zur Organspende überprüft. Hierunter fallen die Untersuchung auf Blutgruppenkompatibilität, ein psychosomatisches Vorgutachten über die Motivation des möglichen Spenders und eine allgemeine körperliche Untersuchung zum Ausschluss eventueller Vorerkrankungen. Liegt am Ende der ersten Evaluationsphase keine Kontraindikation für eine Organspende vor, werden die potentiellen Spender stufenweise einem weiteren Evaluationsprozess unterzogen (s. Tabelle 22.4).

Von großer Bedeutung vor der Leberlebenspende ist die genaue Kenntnis der Anatomie der Spenderleber. Dies umfasst neben der Darstellung der Lebergefäße und des Gal-

Tabelle 22.4. Untersuchungen vor Lebendspende

	Somatische Untersuchungen	Psychosomatische Untersuchungen
Stufe 1	Medizinische und soziale Anamnese, klinische Untersuchung; Bestimmung der Blutgruppe; Hepatitis-Serologie; Blutbild; Leberwerte; Nierenwerte; Lipide; Elektrolyte; CRP; großer Gerinnungsstatus	
Stufe 2	EKG; Röntgenbild des Thorax; Abdomensonographie; Farbdopplersonographie; MR-Angiographie, MR-Cholangiographie und -Volumetrie der Leber; erste Hepatitis-Impfung; Leberbiopsie	Erstes Gutachten
Stufe 3	Differentialblutbild; TSH; fT3; fT4; Eisen; Ferritin; Transferrin; α_1 -Antitrypsin; Coeruloplasmin; Tumormarker (CEA, AFP, CA 19-9); Gerinnungsfaktoren (V, VII, VIII); Protein C und S; Virusserologie (CMV, EBV, HSV, HIV); Urinsediment; Schwangerschaftstest; Lungenfunktion; Belastungs-EKG; Echokardiographie; erste Eigenblutspende	
Stufe 4	Internistisches und gastroenterologisches Konsil; ggf. weitere Konsile; anästhesiologische Untersuchung und Aufklärung; zweite Eigenblutspende	
Stufe 5	Leberfunktionstest (MEGX-, Indozyaningrün-, Galaktose-Belastungs-Test); HLA-Diagnostik; Crossmatch; zweite Hepatitis-Impfung	Zweites Gutachten

lenwegsystems auch eine exakte Volumetrie der Spenderleber. In aller Regel ist zur Beurteilung der vaskulären und biliären Strukturen eine Magnetresonanz-Angiographie und eine Magnetresonanz-Cholangiographie bzw. eine Computertomographie ausreichend, auf eine konventionelle Angiographie oder eine ERCP muss nur in seltenen Fällen zurückgegriffen werden. Eine Kontraindikation für die Leberlebendspende erwächst aus anatomischen Gründen selten, da durch entsprechende Operationstechniken auch mehrere Leberarterien oder Gallenwege sicher anastomosiert werden können. Das Fehlen einer typischen Pfortaderbifurkation kann den Wiederanschluss der Pfortader erheblich erschweren, eine generelle Kontraindikation zur Leberlebendspende stellt jedoch auch diese anatomische Variante nicht dar. Das Vorliegen einer akzessorischen linken Leberarterie aus der A. gastrica sinistra kann eine geplante linkslaterale Lebendspende verbieten.

22.8.3 Spenderoperation

Bei der Spenderoperation für eine Leberlebendspende handelt es sich im Prinzip um einen In-situ-Split. Die Parenchymdurchtrennung erfolgt immer ohne Hilusokklusion und unter peinlichst genauer Blutstillung. Es ist unbedingt anzustreben, dass die Spenderoperation ohne Gabe von Fremdblut erfolgt. Neben der präoperativen Spende von ein bis zwei Konserven Eigenblut ist die Verwendung des Cell-Savers zwingend geboten. Besonderes Augenmerk muss den Gallenwegen gelten. Um mögliche Variationen und akzessorische Gallenwege erkennen zu können und die Durchblutung der Gallenwege durch zu ausgedehntes Präparieren im Leberhilus nicht zu gefährden, kann das Sondieren der Gallenwe-

ge über eine Choledochotomie hilfreich sein. Danach ist jedoch die Einlage einer T-Drainage beim Spender zu erwägen. Nach kompletter Durchtrennung des Parenchyms werden die entsprechenden Leberarterien- und Pfortaderäste sowie die Lebervene abgeklemmt und das Transplantat entnommen. Im Anschluss hieran wird das Transplantat sofort gekühlt und ex situ über die Leberarterie und Pfortader mit Konservierungslösung perfundiert. Eventuelle Gefäßrekonstruktionen werden ebenfalls auf dem Back-Table vorgenommen. Bei Spende des rechten Leberlappens (Segmente V bis VIII) kann die mittlere Lebervene sowohl dem Transplantat zugeschlagen werden als auch beim Spender verbleiben. In aller Regel wird die Entnahme des rechten Leberlappens jedoch ohne mittlere Lebervene durchgeführt, um beim Spender einen optimalen venösen Abstrom des Segmentes IV zu gewährleisten.

22.8.4

Empfängeroperation

Die Empfängerhepatektomie erfolgt in der bereits beschriebenen Technik mit Erhalt der V. cava. Da nicht immer eine genaue zeitliche Koordinierung zwischen Spender- und Empfängeroperation möglich ist, bietet sich die Anlage eines temporären portokavalen Shunts beim Empfänger an, um eine längere Stauung im Mesenterialstromgebiet zu vermeiden. Vergleichbar mit einer Split-Leber besitzt auch das Transplantat bei der Leberlebenspende kurze hiläre und venöse Strukturen. Die Implantation beginnt mit der Naht der venösen Anastomose. Bei der Transplantation eines rechten Leberlappens liegen nahezu optimale anatomische Gegebenheiten vor, da sich dieser Leberlappen gut in den Subkostalraum rechts einpasst. Da die V. hepatica media in aller Regel nicht zum Transplantat gehört, kann es zu venösen Abflussstörungen aus den Segmenten V und VIII kommen, insbesondere dann, wenn aus diesen Segmenten größere Lebervenen in die mittlere Lebervene abfließen und damit bei der Resektion durchtrennt wurden. Ggf. muss der venöse Abstrom aus dem Transplantat durch Anastomosierung einer dieser Lebervenen in die empfängerseitige V. cava verbessert werden. Im nächsten Schritt wird der temporäre portokavale Shunt aufgelöst und die Pfortader anastomosiert. Obwohl hier größere Lumen-differenzen vorliegen können, stellt diese Anastomose in aller Regel keine operationstechnische Schwierigkeit dar. Bei der Rekonstruktion der Leberarterie und der Gallenwege sind entsprechend der Anatomie erhebliche Variationen möglich und oftmals auch umfangreiche Rekonstruktionen (z. B. Gefäßinterposition für die arterielle Anastomose) erforderlich. Der Gallengangsanschluss wird typischerweise als Hepatiko-Jejunostomie (insbesondere bei Vorliegen von zwei oder mehreren Gallengängen) vorgenommen, allerdings ist bei entsprechenden Größenverhältnissen auch die Anlage einer direkten End-zu-End- oder Seit-zu-Seit-Gallengangs-anastomose denkbar. In diesen Fällen ist eine Entlastung über eine T-Drainage unbedingt zu empfehlen (Abb. 22.9 bis 22.12).

Abb. 22.9.
Linkslateraler Leberlappen (Segmente II und III) nach Lebendspende. Sowohl die Hilusstrukturen als auch die linke Lebervene sind kurz

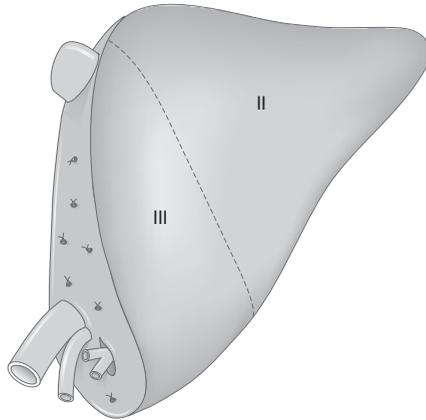


Abb. 22.10.
Situs nach Implantation eines linkslateralen Leberlappens nach Lebendspende. Die Galleableitung erfolgt mittels biliodigestiver Anastomose

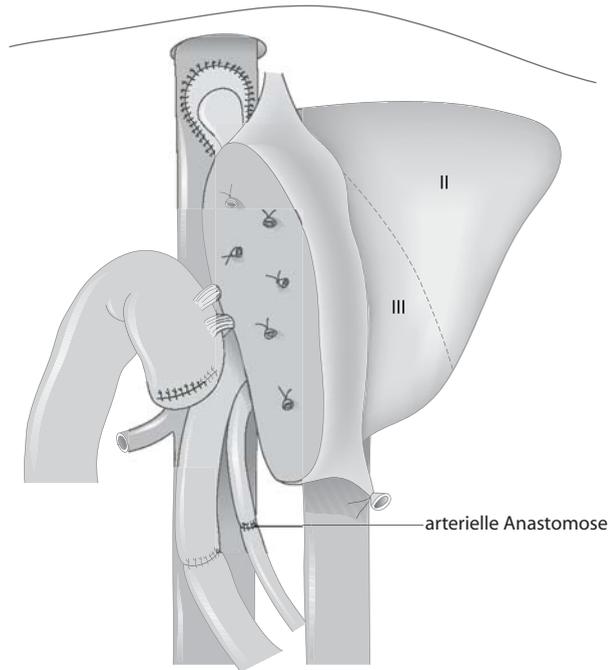


Abb. 22.11.
Rechter Leberlappen (Segmente V bis VIII) nach Lebendspende mit kurzen Hilusstrukturen und kurzer rechter Lebervene

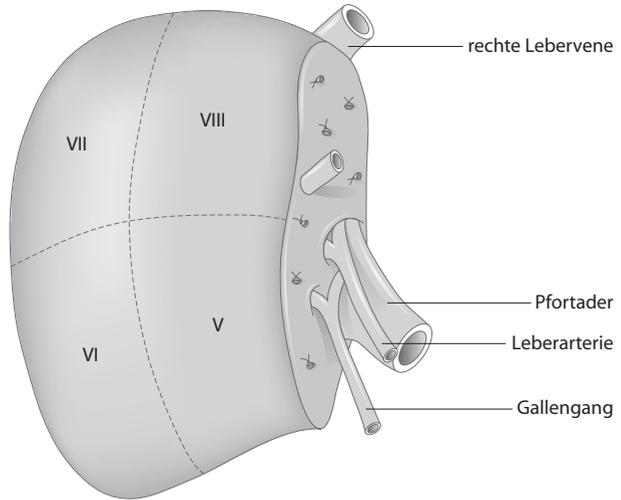
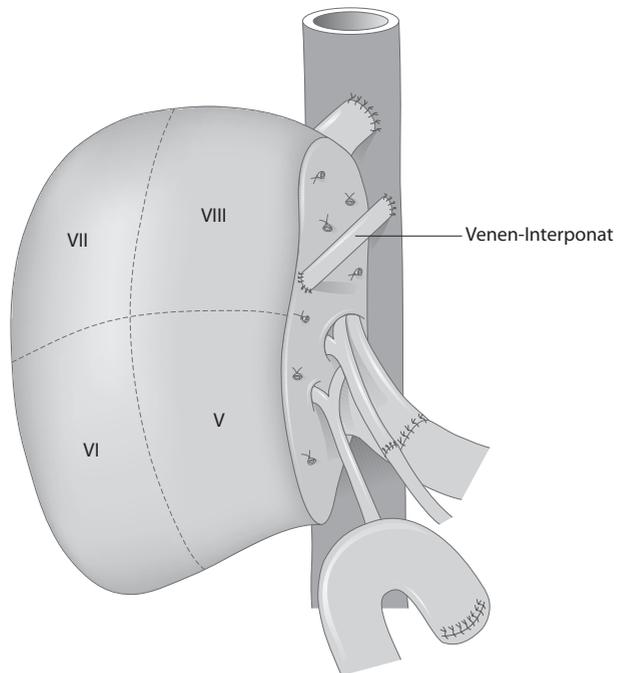


Abb. 22.12.
Situs nach Implantation eines rechten Leberlappens nach Lebendspende. Zusätzlich zur rechten Lebervene werden auch größere Lebervenen von der Resektionsfläche durch Veneninterponate mit der V. cava anastomosiert



22.8.5

Spezielle postoperative Probleme und Risiken nach Leberlebenspende

Nach den bisherigen Erfahrungen erwachsen dem Leberlebenspender durch die Organspende nur wenige körperliche und/oder psychische Nachteile. Insbesondere birgt die Evaluationsphase kaum Risiken. Durch eine präoperative Eigenblutspende kann die Notwendigkeit einer Übertragung von Fremdblut im Rahmen der Spenderoperation nahezu ausgeschlossen werden. Die postoperative Morbidität beträgt je nach Größe des entfernten Leberlappens zwischen 10% und 15%, wobei Gallelecks, Wundinfektionen und intestinale Ulzerationen die häufigsten Komplikationen darstellen. Die Mortalität der Spenderoperation liegt deutlich unter 1%. Nach ausgedehnten (>50% der Lebermasse) Lebendspenden ist eine temporäre Einschränkung der Leberfunktion durchaus möglich. Nach unkompliziertem Verlauf ist durch Regenerationsprozesse der Leber jedoch eine vollständige Erholung der Leberfunktion innerhalb weniger Wochen nach der Spenderoperation zu erwarten.

Es bleibt allerdings abzuwarten, inwieweit bei den Spendern, bei denen im Rahmen der Leberteileresektion operative Maßnahmen am Hauptgallengang vorgenommen wurden (Übernähung des Ductus hepaticus communis, Einlage einer T-Drainage, Revision bei Galleleckage, Anlage einer biliodigestiven Anastomose) langfristig Schädigungen des Gallenwegssystems und der Leber auftreten werden.

22.9

Sequenzielle Lebertransplantation, Dominotransplantation

Die familiäre amyloidotische Polyneuropathie Typ 1 (FAP) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die das periphere und autonome Nervensystem sowie Herz, Nieren und Magen-Darm-Trakt befällt. Hierbei lagern sich Amyloidfibrillen extrazellulär ab. Das Amyloid der Typ 1-FAP ist ein Präalbumin (Methionin-30-Variante des Plasmaproteins Transthyretin), das aufgrund eines genetischen Defektes in der Leber produziert wird. Der Verlauf der Erkrankung ist geprägt durch den Befall des sensorischen, motorischen und autonomen Nervensystems. Die Symptome treten meist erst nach dem 20. Lebensjahr in Erscheinung und führen dann innerhalb von wenigen Jahren zur vollständigen Lähmung und zum Tod des Patienten. Die therapeutischen Möglichkeiten bei Typ 1-FAP sind beschränkt. Durch eine Lebertransplantation kann jedoch die Ursprungsquelle des Transthyretins beseitigt und damit ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Die bisherigen Verläufe nach Lebertransplantation wegen Typ 1-FAP zeigen darüber hinaus, dass es nach der Transplantation auch zu einer Rückbildung bereits ausgeprägter neurologischer Symptome kommen kann.

Bei der Leber eines Patienten mit Typ 1-FAP handelt es sich um ein morphologisch intaktes Organ, das jedoch den für die Amyloidose verantwortlichen Gendefekt trägt. Da sich die Erkrankung erst nach etwa 20 Jahren manifestiert, erscheint die Verwendung einer Leber eines Patienten mit Typ 1-FAP als Spenderorgan unter bestimmten Konditionen berechtigt. Für die Durchführung einer sequenziellen Lebertransplantation ist neben der Genehmigung durch eine Ethikkommission selbstverständlich eine sehr sorgfältige Aufklärung des potentiellen Leberempfängers über die Besonderheit des Spenderorgans unbedingte Voraussetzung. Aufgrund des Krankheitsverlaufes der Amyloidose empfiehlt es sich, Lebern von FAP-Patienten bevorzugt an ältere, sorgfältig selektionierte Patienten

(z. B. Tumorpatienten) zu übertragen. Hierunter sind insbesondere solche Patienten zu verstehen, die bei dem momentan gültigen Allokationssystem ein Spenderorgan erst nach einer nicht vertretbar langen Wartezeit erhalten würden. Die Möglichkeit der sequenziellen Lebertransplantation sollte keine Auswirkung auf die Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei den möglichen Empfängern haben, d. h., als Empfänger sollten nur solche Patienten in Frage kommen, die wirklich eine gesicherte Indikation zur Lebertransplantation haben.

Unter operativ-technischen Gesichtspunkten ist zu berücksichtigen, dass die erste Lebertransplantation (bei dem FAP-Patienten) als Standardtransplantation ausgeführt werden muss, um die V. cava am Explantat zu behalten. Die zweite Lebertransplantation, d. h. die Implantation der Amyloidose-Leber kann dann wahlweise in der Standardtechnik oder als Piggy-back-Transplantation vorgenommen werden.

22.10

Auxiliäre Transplantation

Ziel einer auxiliären Lebertransplantation kann sowohl eine temporäre als auch eine langfristige Unterstützung der patienteneigenen Leberfunktion sein. Dabei sind drei Konstellationen denkbar:

- der langfristige Leberersatz bei chronischer Lebererkrankung,
- die langfristige Substitution eines einzelnen Enzymdefektes bei normaler Leberfunktion und
- der temporäre Leberersatz beim akuten Leberversagen.

Die erste auxiliäre Lebertransplantation wurde 1964 durch Absolon zur Therapie einer chronischen Lebererkrankung vorgenommen. Hierbei wurde das Transplantat heterotop positioniert. Die erkrankte patienteneigene Leber wurde in situ belassen. Dadurch wurde die in den Anfangsjahren der Lebertransplantation oftmals sehr komplikationsträchtige Hepatektomie beim Empfänger vermieden. Bei diesem Vorgehen bleibt jedoch das Risiko für Komplikationen durch die meist zirrhotische Leber, insbesondere die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms und die portale Hypertension, bestehen. Da heutzutage die Empfängerhepatektomie trotz manchmal schwieriger Operationsbedingungen technisch ein Routineverfahren darstellt und zudem aus physiologischen Gründen die orthotope Positionierung des Transplantats ohne Frage zu bevorzugen ist, gibt es bei terminaler Leberinsuffizienz auf dem Boden eines chronischen Leberleidens keine Indikation mehr für eine auxiliäre Transplantation.

Demgegenüber werden isolierte, hepatisch bedingte Stoffwechseldefekte (z. B. Crigler-Najjar-Syndrom, Hämophilie A), die nicht mit morphologischen Veränderungen der Leber, jedoch mit schwerwiegenden extrahepatischen Komplikationen einhergehen, als mögliche Indikationen für eine auxiliäre Lebertransplantation angesehen. In diesen Fällen ist die patienteneigene Leber bis auf den Gendefekt nicht krankhaft verändert und in ihrer sonstigen Funktion auch nicht eingeschränkt. Sie muss daher auch nicht entfernt werden. Das auxiliäre Transplantat hat dann lediglich die Aufgabe, einen einzelnen Enzymdefekt oder -mangel zu kompensieren. Der Vorteil der auxiliären Lebertransplantation gegenüber der totalen Hepatektomie und orthotopen Lebertransplantation besteht bei dieser Indikation darin, dass die transplantierte Leber im Falle eines Transplantatversagens wieder entfernt werden kann, ohne dass eine Notfall-Retransplantation erforderlich ist. Der Verbleib der patienteneigenen Leber eröffnet zudem für die Zukunft die Chan-

ce, den Stoffwechseldefekt durch dann evtl. mögliche genterapeutische Maßnahmen beheben zu können.

Die derzeit häufigste Indikation für eine auxiliäre Lebertransplantation ist das akute Leberversagen. Grundlage hierfür ist die Fähigkeit der Leber, selbst bei schwerster Schädigung innerhalb einiger Wochen bis hin zur Restitutio ad integrum zu regenerieren. Für diesen Zeitraum übernimmt das auxiliäre Transplantat die Leberfunktion, um dann nach vollständiger Erholung der patienteneigenen Leber wieder entfernt oder chronisch abgestoßen zu werden. Hierdurch wird den Patienten die lebenslange immunsuppressive Therapie erspart. Die Möglichkeit für eine auxiliäre Transplantation sollte bei allen Patienten mit einem transplantationswürdigen, aber potentiell reversiblen akuten Leberversagen überprüft werden (s. Abschn. 22.1.3.4). Entscheidend für den Erfolg einer auxiliären Transplantation ist die Regenerationsfähigkeit der patienteneigenen Leber. Da es hierfür aber keine zuverlässigen Prädiktoren gibt, müssen klinische und morphologische Parameter als Entscheidungshilfen bei der Indikationsstellung herangezogen werden, in erster Linie die makroskopische und mikroskopische Beurteilung der Leber. Eine chronische Lebererkrankung (beginnende Fibrose oder Zirrhose) stellt immer eine Kontraindikation für ein auxiliäres Vorgehen dar. Demgegenüber ist eine erfolgreiche auxiliäre Transplantation bei einer nicht vorgeschädigten Leber auch bei einer Nekroserate über 90% möglich. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Leberzellnekrose und der potentiellen Regenerationsfähigkeit der Leber besteht nicht.

Der zweite wesentliche Gesichtspunkt, der bei der Entscheidung zur auxiliären Transplantation berücksichtigt werden muss, ist der klinische Zustand des Patienten. So ist bei instabilen Kreislaufverhältnissen mit hohem Katecholaminbedarf die Entfernung der gesamten Leber unbedingt vorzuziehen, um die hämodynamische Situation des Patienten zu verbessern. Ebenso ist bei massiver Hirndrucksymptomatik die Transplantation mit einem Vollorgan günstiger, um eine möglichst rasche Restitutio der Leberfunktion zu erhalten. Weitere Argumente für die totale Hepatektomie und gegen eine auxiliäre Transplantation sind neben funktionellen Gesichtspunkten (schnellere Erholung der Leberfunktion bei Transplantation eines Vollorgans) auch die bei einer auxiliären Transplantation häufigeren operationstechnischen Schwierigkeiten mit vermehrten vaskulären, biliären und dann auch infektiösen Komplikationen.

22.10.1

Spezielle operationstechnische Aspekte

Wesentliche Bedeutung bei der auxiliären Transplantation kommt der Positionierung des Transplantats zu. Bei der heterotopen Transplantation wird das Transplantat im rechten Oberbauch direkt unter die in situ verbleibende patienteneigene Leber positioniert. Neben Platzproblemen und einem oftmals schlechten Blutzufuss aus dem Mesenterialstromgebiet hat diese Form der Transplantation den Nachteil, dass es aufgrund hoher venöser Drücke in der infrahepatischen V. cava zu einem unphysiologischen lebervenösen Abstrom aus dem Transplantat kommt. Demgegenüber geht die orthotope Lage mit physiologischen Flussmustern in den Lebervenen einher. Der Nachteil der orthotopen Transplantation liegt in der Notwendigkeit, einen Teil der patienteneigenen Leber entfernen zu müssen. Eine wichtige Frage betrifft auch die Parenchymmenge, die transplantiert werden muss, um beim akuten Leberversagen eine suffiziente Leberfunktion unmittelbar postoperativ zu erhalten. Die klinische und insbesondere operationstechnische Problematik besteht darin, dass ein zu kleines Transplantat funktionell möglicherweise nicht ausreicht,

ein zu großes Transplantat jedoch aus Platzgründen mit vermehrten vaskulären Komplikationen behaftet ist.

Der erste Schritt der Empfängeroperation (bei akutem Leberversagen) besteht immer in der kritischen Inspektion der patienteneigenen Leber (makroskopische Beurteilung, Biopsie und Schnellschnittuntersuchung mit der Frage, ob noch vitales Gewebe vorhanden und eine Regeneration möglich ist). Je nach gewähltem Vorgehen wird bei der Resektion der linkslaterale, der linke oder auch der rechte Leberlappen entfernt. Der entsprechende Lebervenenstumpf dieser Leberseite sollte für die spätere venöse Anastomose lang gelassen werden. Die arterielle Anastomose wird entweder direkt auf die Aorta oder bei der Transplantation eines rechten Leberlappens auch auf eine eventuelle akzessorische rechte Leberarterie gelegt. Die Pfortaderanastomose wird als End-zu-Seit-Anastomose an den Pfortaderhauptstamm oder als End-zu-End-Anastomose an das Ostium des zuvor abgesetzten rechten bzw. linken Hauptaderastes genäht. Die Rekonstruktion der Gallenwege erfolgt als biliodigestive Anastomose. Bei auxiliärer Transplantation wegen eines Stoffwechseldefektes kann es günstig sein, den Blutfluss über die empfängereigene Pfortader etwas zu verringern, um eine Competition zwischen patienteneigener Leber und Transplantat zu vermeiden und damit eine Atrophie des Transplantats zu verhindern. Dieses Vorgehen ist allerdings nur dann möglich und auch nötig, wenn die patienteneigene Leber bis auf den Stoffwechseldefekt intakt ist und das Transplantat auch langfristig funktionieren soll. Bei der auxiliären Transplantation wegen eines akuten Leberversagens ist dagegen der Pfortaderfluss zur Regeneration der patienteneigenen Leber unverzichtbar.

Bei Stoffwechseldefekten kann die Funktion der auxiliären Leber sowohl klinisch (Wegfall der entsprechenden Symptomatik) als auch anhand laborchemischer Parameter (entsprechender Nachweis, z. B. Faktor VIII bei der Hämophilie) beurteilt werden. Bei der auxiliären Transplantation wegen eines akuten Leberversagens ist zunächst der klinische Verlauf entscheidend (Erholung des Patienten und der gesamten Leberfunktion). Innerhalb einiger Wochen nach der Transplantation kann dann beispielsweise durch nuklearmedizinische Methoden (z. B. hepatobiliäres Sequenzszintigramm) eine Aussage zur Funktion beider Lebern gemacht werden. Die Biopsie der patienteneigenen Leber kann ebenfalls zur Beurteilung des Regenerationsprozesses herangezogen werden, allerdings können der Grad der Nekrose und das Ausmaß der Regenerationsvorgänge innerhalb der Leber variieren, wodurch die histologische Untersuchung in ihrer Aussagekraft eingeschränkt wird.

Das Transplantat kann nach erfolgreicher auxiliärer Transplantation beim akutem Leberversagen entweder chirurgisch oder durch chronische Abstoßung mit entsprechender Fibrosierung und Schrumpfung „entfernt“ werden. Nachteilig bei der Resektion sind die Risiken einer erneuten Operation in einem bereits voroperierten Gebiet. Allerdings kann es bei dem Versuch, eine Fibrosierung des Transplantats durch langsames Ausschleichen der immunsuppressiven Therapie zu erreichen, zu schweren akuten Abstoßungsreaktionen mit entsprechender Symptomatik kommen. Der Zeitpunkt, zu dem die immunsuppressive Therapie reduziert werden soll, ist nicht abschließend geklärt. Selbstverständlich dürfen keinerlei Zweifel mehr an der vollständigen Erholung der patienteneigenen Leber bestehen (in aller Regel nach einigen Wochen bis wenigen Monaten). Grundsätzlich ist es wünschenswert, die immunsuppressive Therapie so früh wie möglich zu reduzieren, um Nebenwirkungen und Risiken gering zu halten. Im Falle von Komplikationen durch das Transplantat (z. B. rezidivierende Cholangitiden, Abszesse etc.) ist eine sofortige operative Entfernung vorzunehmen.

Literatur

- Absolon KB, Hagihara PF, Griffen WO, Lillehei RC (1965) Experimental and clinical heterotopic liver homotransplantation. *Rev Int Hepatol* 15: 1481
- Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM (1997) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 26: 62–68
- Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H, Castaing D, Majno P, Adam R, Johann M (1996) Split-Liver transplantation – the Paul Brousse Policy. *Ann Surg* 224: 737–748
- Bechstein WO, Neuhaus P (2000) Blutungsproblematik in der Leberchirurgie und Lebertransplantation. *Chirurg* 71: 363–368
- Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F et al. (1986) Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 6: 648
- Böker KHW, Manns MP (1998) Akutes Leberversagen. *Internist* 39: 442–452
- Böker KHW, Oldhafer KJ (1996) Lebertransplantation – Indikation, Ergebnisse, Vor- und Nachsorge. *Internist* 37: 250–263
- Böker KH, Dalley G, Bahr MJ, Maschek H et al. (1997) Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *Hepatology* 25: 203
- Bresson-Hadni S, Koch S, Beurton I, Vuitton DA et al. (1999) Primary disease recurrence after liver transplantation for alveolar echinococcosis: longterm evaluation in 15 patients. *Hepatology* 30: 857
- Broelsch CE, Neuhaus P, Burdelski M, Bernsau U, Pichlmayr R (1984) Orthotopic transplantation of hepatic segments in infants with biliary atresia. *Langenbecks Arch Chir Suppl*: 105–109
- Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichter JL (1990) Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg* 212: 368–377
- Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC et al. (1991) Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 214: 428–439
- Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers et al. (1994) Living donor for liver transplantation. *Hepatology* 20: 49–55
- Broelsch CE, Malagó M, Testa G, Valentin Gamazo C (2000) Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transpl* 6: 64–65
- Busuttil RW, Goss JA (1999) Split liver transplantation. *Ann Surg* 229: 313–321
- Erhard J, Lange R, Rauen U et al. (1998) Auxiliary liver transplantation with arterialization of the portal vein for acute hepatic failure. *Transplant International* 11: 266–271
- European FK 506 Multicenter Liver Study Group (1994) Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 334: 423–428
- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group (1995) Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345: 1321–1325
- Gubernatis G, Pichlmayr R (1996) Allgemeine Aspekte der Organspende. *Chirurg* 67: 300–309
- Gubernatis G, Pichlmayr R, Kemnitz J, Gratz K et al. (1991) Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first successful case report. *World J Surg* 15: 660–666
- Gubernatis G, Tusch G, Oldhafer K, Pichlmayr R (1995) Subjective assessment of donor liver quality. *Transplant Proc* 27: 2191
- Hashikura V, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami H, Ikegami T, Nakazawa Y et al. (1994) Successful living related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet* 343: 1233–1234
- Hatano E, Kiuchi T, Tanaka A, Shinohara H, Kitai T, Satoh S et al. (1997) Hepatic preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in living-related and cadaveric liver transplantation. *Clin Sci* 93: 81–88
- Hesse UJ, Troisi R, Mortier E, Decruyenaere J, de Hemptinne B (1997) Die sequenzielle orthotope Lebertransplantation – Dominotransplantation. *Chirurg* 68: 1011–1013
- Hoofnagle JH, Carithers RJ, Shapiro C et al. (1995) Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 21: 240–252
- Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg, Settmacher U, Neuhaus P (2001) Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 33: 1080–1086
- Kiuchi T, Tanaka K (1998) Living-related donor liver transplantation: status quo in Kyoto, Japan. *Transplant Proc* 30: 687–691
- Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. (1999) Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 67: 321–327
- Klempnauer J, Manns MP (2000) Hepatitis und Lebertransplantation. *Chirurg* 71: 404–409
- Klupp J, Bechstein WO, Lobeck H, Neuhaus P (1996) Orthotope Lebertransplantation zur Therapie der fortgeschrittenen polycystischen Lebererkrankungen. *Chirurg* 67: 515–521
- Kohlhaw K, Schwarz R, Lübke P, Hartwig T, Berr F, Hauss J (2000) Klinische Studien in der Lebertransplantation. *Chirurg* 71: 667–675

- Kuse ER (2001) Organtransplantation. In: Burchardi H et al. (Hrsg) Intensivmedizin, 8. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 1253–1269
- Lang H, Braun-Lang U, Weimann A, Raab R (1999) Transcutane Sonographie: Organbezogene Untersuchungen nach Nieren-, Leber- und Pankreastransplantation. In: Weisser HF, Birth M (Hrsg) Viszeralchirurgische Sonographie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 553–577
- Lang H, Broelsch CE (2000) Leberresektion und Lebertransplantation als Therapie primärer Lebertumoren. *Onkologe* 127: 520–527
- Lang H, Malagó M, Broelsch CE (2000) Liver transplantation in children and segmental transplantation. In: Blumgart LH, Fong Y (eds) *Surgery of the liver and biliary tract*, 3rd edn. WB Saunders, London Edinburgh New York Philadelphia St. Louis Sydney Toronto, pp 2107–2120
- Lang H, Malagó M, Testa G, Clauer U, Broelsch CE (2001) Die Leberlebenspende aus chirurgischer Sicht – das Risiko des Spenders. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychosomatik* 51: 447–451
- Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GFW, Flemming P et al. (1997) Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 225: 347–354
- Lang H, Schlitt HJ, Manns MP, Pichlmayr R (1997) Chirurgie bei immunsupprimierten Patienten unter Notfall- und Elektivbedingungen. *Chirurg* 68: 675–680
- Lang H, v Woellwarth J, Oldhafer K, Behrend M, Schlitt HJ, Nashan B, Pichlmayr R (1997) Liver transplantation in patients with polycystic liver disease. *Transplant Proc* 29: 2832–2833
- Langrehr JM, Glanemann M, Guckelberger O, Klupp J et al. (1998) A randomized, placebo-controlled trial with anti-IL-2 receptor antibody for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation. *Clin Transplant* 12: 303
- Langrehr JM, Nussler NC, Neumann U, Guckelberger O et al. (1997) A prospective randomized trial comparing interleukin-2-receptor antibody versus antithymocyte globuline as part of a quadruple immunosuppressive induction therapy following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 63: 1772
- Lo MC, Fan ST, Chan JK, Wie W, Lo RJ, Lai CL (1996) Minimum graft volume for successful adult to adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 62: 696–698
- Lo CM, Fan ST, Liu CL, Yong BH, Chan JK, Wong J (1999) Increased risk for living liver donors after extended right lobectomy. *Transplant Proc* 31: 533–534
- Majno PE, Adam R, Bismuth H et al. (1997) Influence of preoperative transarterial chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 226: 688–703
- Manns MP, Böker KHW (2000) Chronische Hepatitis. In: Hahn EG, Riemann JF (Hrsg) *Klinische Gastroenterologie*. Thieme, Stuttgart New York, S 1557–1577
- Manns MP, Rambusch EG (1966) Diagnostik der Autoimmunhepatitis. *Dtsch med Wochenschr* 121: 1503–1507
- Marcos (2000) A right-lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 6: 59–63
- Marino IR, Todo S, Tzakis AG et al. (1988) Treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer* 62: 2079–2084
- Müller AR, Platz KP, Neuhaus (2001) Lebertransplantation (LTx). In: Pfitzmann R, Neuhaus P, Hetzer R (Hrsg) *Organtransplantation*. De Gruyter, Berlin New York, S 141–170
- Nashan B, Schlitt HJ, Schwinzer R, Ringe B et al. (1996) Immunoprophylaxis with a monoclonal anti-IL-2 receptor antibody in liver transplant patients. *Transplantation* 61: 546
- Nashan B, Schlitt HJ, Tusch G et al. (1996) Biliary malignancies in primary sclerosing cholangitis: Timing for liver transplantation. *Hepatology* 23: 1105–1111
- Nazar H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R (1986) Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 27: 1377
- Neuhaus P, Bechstein WO, Lefebvre B, Blumhardt G, Slama K (1989) Effect of aprotinin on intra-operative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. *Lancet* II: 924
- Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO et al. (1994) Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg* 219: 426–434
- Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Platz KP, Jonas S et al. (1995) Comparison of FK 506- and cyclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience. *Transplantation* 59: 31–40
- Neuhaus P, Müller AR, Platz KP (1996) Die Lebertransplantation als Schule der Visceralchirurgie – Erfahrungen für das perioperative Management. *Chirurg* 67: 341–347
- Oldhafer KJ, Chavan A, Frühauf NR, Flemming P, Schlitt HJ, Kubicka S et al. (1998) Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma – marked tumor necrosis but no survival benefit? *J Hepatol* 29: 953–959
- Oldhafer KJ, Bornscheuer A, Frühauf NR, Frerker MK, Schlitt HJ, Ringe B et al. (1999) Rescue hepatectomy for initial graft non-function after liver transplantation. *Transplantation* 67: 1024–1028
- Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H (1988) Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation): Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Arch Chir* 373: 127–130
- Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Klempnauer J, Bornscheuer A et al. (1995) Role of liver transplantation in the treatment of unresectable liver cancer. *World J Surg* 19: 807–813

- Platz KP, Mueller AR, Spree E, Schumacher G, Nüssler NC, Rayes N et al. (2000) Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 13: 127–130
- Pomposelli JJ, Jenkins RE (2000) Early and late complications of liver transplantation. In: Blumgart LH, Fong Y (eds) *Surgery of the liver and biliary tract*. 3rd edn. Saunders, London Edinburgh New York Philadelphia, pp 2141–2154
- Post S, Meßmer K (1996) Die Rolle des Reperfusionsschadens. *Chirurg* 67: 318–323
- Raia SJ, Nery JR, Mies S (1989) Liver transplantation from live donors. *Lancet* II: 497
- Rela M, Muiesan P, Andreani P, Gibbs P, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Heaton ND (1997) Auxiliary liver transplantation for metabolic diseases. *Transplant Proc* 29: 444–445
- Ringe B, Lang H, Tusch G, Pichlmayr R (1994) Role of liver transplantation in the management of esophageal variceal hemorrhage. *World J Surg* 18: 233–239
- Ringe B, Lang H, Oldhafer KJ et al. (1995) Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single-center experience with 50 patients. *Hepatology* 21: 1337–1344
- Ringe B, Pichlmayr R (1995) Total hepatectomy and liver transplantation: a life-saving procedure in patients with severe hepatic trauma. *Br J Surg* 82: 837–839
- Ringe B, Canelo R, Lorf T, Klinge B, Schulze FP, Fischer U et al. (1997) Chirurgische Therapie benignen Lebertumoren. *Internist* 38: 944–953
- Rogiers X, Malagó, Gawad K et al. (1996) In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann Surg* 224: 331–334
- Saner FH, Kavuk I, Lang H, Frühauf NR, Paul A, Stavrou G, Malagó M, Broelsch CE (2003) Postoperative ICU management in liver transplant patients. *EUR J Med Res* 8: 511–516
- Schlitt HJ, Nashan B, Ringe B, Bunzendahl H, Wittekind C, Wonigeit K, Pichlmayr R (1991) Differentiation of liver graft dysfunction by transplant aspiration cytology. *Transplantation* 51: 786–792
- Schlitt HJ, Meier PN, Nashan B et al. (1999) Reconstructive surgery for ischemic-type lesions at the bile duct bifurcation after liver transplantation. *Ann Surg* 229: 137–145
- Stangl MJ, Beuers U, Schauer R et al. (2000) Die allogene Lebertransplantation – eine Form der „Gentherapie“ bei metabolischen Erkrankungen. *Chirurg* 71: 808–819
- Starzl TE, Marchioro TL, V. Kaula KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR (1963) Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117: 659–676
- Starzl TE, Groth GG, Bretschneider L (1968) Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 168: 392–415
- Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel C et al. (1985) Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Seminars in Liver Disease* 5: 349–356
- Sterneck M, Nischwitz M, Burdelski M, Kjer S, Rogiers X, Broelsch CE (1996) Auswahl der Lebendspender für die Lebersegmenttransplantation bei Kindern. *Dtsch med Wochenschr* 121: 189–194
- Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA (1990) Successful liver transplantation from a living donor to her son. *New Engl J Med* 322: 1505–1507
- Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y et al. (1993) Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 217: 82–91
- Todo S, Furukawa H, Bon Jin M, Shimamura T (2000) Living donor liver transplantation in adults: outcome in Japan. *Liver Transpl* 6: 66–72
- Valentin-Gamazo C, Malagó M, Karliova M, Lutz JT, Frilling A, Nadalin S, Testa G, Ruehm SG, Erim Y, Paul A, Lang H, Gerken G, Broelsch CE (2004) Experience after the evaluation of 700 potential donors for living donor liver transplantation in a single center. *Liver Transpl* 10: 1087–1096
- Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ et al. (2000) Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg* 87: 1182–1187
- Wonigeit K (1996) Immunsuppression bei Organtransplantation. *Internist* 37: 229–239
- Yabe S, Egawa H, Inomata Y et al. (1998) Auxiliary partial orthotopic liver transplantation from living donors – significance of portal blood flow. *Transplantation* 66: 484–488