

Aus dem  
CharitéCentrum 8 für Chirurgische Medizin  
Chirurgische Klinik  
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum  
Direktor: Prof. Dr. Johann Pratschke

## **Habilitationsschrift**

Experimentelle Ansätze und klinische Analyse von Einflussfaktoren  
für ein verbessertes Ergebnis nach Lebertransplantation

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Chirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Martina T. Mogl**  
geboren in München

<b>Eingereicht:</b>	<b>Mai 2020</b>
<b>Dekan:</b>	<b>Prof. Dr. med. Axel R. Pries</b>
<b>1. Gutachter/in:</b>	<b>Prof. Dr. med. Wolf Bechstein</b>
<b>2. Gutachter/in:</b>	<b>Prof. Dr. med. Utz Settmacher</b>

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>3</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
<b>1.1 CHIRURGISCH-TECHNISCHE FORTSCHRITTE UND KOMPLIKATIONSMANAGEMENT</b>	<b>4</b>
1.1.1 CHIRURGISCHE ENTWICKLUNGEN IN DER LEBERTRANSPLANTATION	4
1.1.2 KOMPLIKATIONSMANAGEMENT	5
1.1.2.1 MILZARTERIENSYNDROM	5
<b>1.2 ORGANMANGEL UND ALTERNATIVEN ZUR GANZORGANTRANSPLANTATION</b>	<b>6</b>
1.2.1 EUROTRANSPLANT – GESETZLICHER RAHMEN	6
1.2.2 TEILLEBERTRANSPLANTATION	6
1.2.3 LEBERERSATZVERFAHREN	7
1.2.3.1 Leberdialyse	7
1.2.3.2 Bioartifizielle Leberunterstützungssysteme	8
1.2.3.3 Leberzelltransplantation	9
<b>1.3 ENTWICKLUNG DER IMMUNSUPPRESSION</b>	<b>9</b>
<b>1.4 KOMPLIKATIONEN IM LANGZEITVERLAUF NACH TRANSPLANTATION</b>	<b>11</b>
<b>1.5 ZIELSETZUNG</b>	<b>12</b>
<b>2. EIGENE ARBEITEN</b>	<b>13</b>
<b>2.1. PERIOPERATIVE VERBESSERUNG DER LEBERPERFUSION</b>	<b>13</b>
2.1.1 PRÄVENTION UND BEHANDLUNG DES MILZARTERIEN-SYNDROMS NACH LEBERTRANSPLANTATION	13
<b>2.2 SCHRITTE AUF DEM WEG ZUR ERFOLGREICHEN LEBERZELLTRANSPLANTATION</b>	<b>26</b>
2.2.1 ISOLIERUNG, CHARAKTERISIERUNG UND LAGERUNG ISOLIERTER ZELLEN AUS ERKRANKTEN HUMANEN LEBERN	26
2.2.2 KOMBINIERTE LEBER- UND LEBERZELLTRANSPLANTATION IM RATTEN-MODELL: EIN MODELL FÜR IN VIVO <i>TISSUE ENGINEERING</i>	41
<b>2.3 LANGZEITERGEBNISSE NACH TRANSPLANTATION BEI PSC UND CHRONISCH ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN</b>	<b>56</b>
2.3.1 GALLENGANGSKOMPLIKATIONEN NACH LEBERTRANSPLANTATION BEI PRIMÄR-SKLEROSIERENDER CHOLANGITIS	56
2.3.2 IMMUNSUPPRESSION UND EINFLUSS AUF CHRONISCH-ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN NACH LEBERTRANSPLANTATION	70
<b>3. DISKUSSION</b>	<b>83</b>
<b>4. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>91</b>
<b>5. LITERATURANGABEN</b>	<b>93</b>
<b>6. DANKSAGUNG</b>	<b>111</b>
<b>7. ERKLÄRUNG</b>	<b>112</b>

## Abkürzungen

<b>AIH</b>	autoimmune hepatitis
<b>ASS</b>	arterial steal syndrome
<b>BMI</b>	body mass index
<b>CD</b>	cluster of differentiation
<b>CED</b>	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
<b>cLCTx</b>	combined liver and cell transplantation
<b>EpCAM</b>	epithelial cell adhesion molecule
<b>FisH</b>	fluorescence in situ hybridization
<b>HABR</b>	hepatic arterial buffer response
<b>LTx</b>	Lebertransplantation
<b>MARS</b>	molecular adsorbent recirculating system
<b>MELD</b>	model for end-stage liver disease
<b>MELS</b>	modular extracorporeal liver support
<b>mTOR</b>	mammalian target of rapamycin
<b>PBC</b>	primary biliary cirrhosis, primär biliäre Zirrhose
<b>PSC</b>	primär sklerosierende Cholangitis
<b>qPCR</b>	quantitative polymerase chain reaction
<b>SAS</b>	splenic artery syndrome
<b>SEM</b>	standard exception of mean
<b>SPAD</b>	single pass albumin dialysis

# 1. Einleitung

Vor mehr als 50 Jahren wurden die ersten erfolgreichen Lebertransplantationen beim Menschen durch Thomas E. Starzl in den USA durchgeführt.<sup>1</sup> Erfolgreich bedeutete in diesem Falle ein Überleben des Organempfängers für 23 Tage.<sup>2</sup> Seither konnten die Ergebnisse nach Lebertransplantation erheblich verbessert werden, sodass derzeit das 10-Jahresüberleben der Patienten bei 72,5% und das 10-Jahres-Überleben der Organe bei 64,7% liegen.<sup>3,4,5</sup>

In den letzten Jahrzehnten hat die Lebertransplantation ihren Stellenwert als Standardtherapie für Patienten mit irreversiblen Organversagen erhalten. Für die Verbesserung der Ergebnisse waren erhebliche Fortschritte auf vielen Gebieten notwendig. Sowohl die chirurgisch-technische Optimierung der Transplantation als komplexer viszeralchirurgischer Eingriff<sup>6,7</sup>, wie auch das bessere Verständnis der immunologischen Vorgänge<sup>8,9,10</sup> mit Entwicklung neuer immunsuppressiver Medikamente<sup>11</sup> und die bessere Nachsorge zur Vermeidung von Rezidiv-Erkrankungen haben zum Erfolg der Organtransplantation insgesamt beigetragen.

## 1.1 Chirurgisch-technische Fortschritte und Komplikationsmanagement

### 1.1.1 Chirurgische Entwicklungen in der Lebertransplantation

Zunächst wurde die orthotope Lebertransplantation als Standardverfahren etabliert.<sup>6</sup> Während die cavale Anastomose zwischen Spenderorgan und Empfänger zwei nahezu gleichwertige Möglichkeiten erlaubt (End-Zu-End Interposition oder Seit-zu-Seit Rucksack-Anastomose)<sup>12</sup>, ist die arterielle und portalvenöse Anastomose weltweit einheitlich etabliert. Die Art der Gallengangsrekonstruktion unterscheidet sich hingegen häufig.<sup>13</sup> So ist nicht abschließend geklärt, ob eine Seit-Seit-Anastomose zwischen Spender- und Empfänger-Gallengang im Langzeitergebnis der End-zu-End-Anastomose überlegen ist.<sup>14</sup> Für Re-Transplantationen und Empfänger-Erkrankungen, die mit einer Destruktion des Gallengangs einhergehen, wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC), ist auch die biliodigestive Anastomose etabliert.<sup>15</sup> Weiterhin bleibt unklar, ob das Einführen einer Gallengangsdrainage intraoperativ für die Empfänger einen Vorteil darstellt.<sup>16</sup> Es liegen keine multizentrischen

Studien vor und in einigen Serien und Metaanalysen wurde die T-Drainage positiv evaluiert.<sup>17,18,19</sup> Allerdings zeigte eine weitere Metaanalyse keine Vorteile der Gallengangsdrainage bei insgesamt negativem Einfluss von Gallengangskomplikationen auf das Gesamtüberleben.<sup>20</sup>

### 1.1.2 Komplikationsmanagement

Neben der Verbesserung der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Möglichkeiten,<sup>21,22</sup> hat auch die Beherrschung chirurgisch-technischer Komplikationen unmittelbar nach Transplantation zu einer Verbesserung des Transplantationserfolges geführt.<sup>23,24</sup> So konnte das Risiko des akuten Transplantatversagens aufgrund früher arterieller, oder portalvenöser Komplikationen durch die Verbesserung des Gerinnungsmanagements<sup>25,26</sup> und technische Änderungen reduziert werden.<sup>27,28,29,30</sup>

#### 1.1.2.1 Milzarteriensyndrom

Neben den vielfältigen chirurgischen und intensivmedizinisch behandlungsbedürftigen Komplikationen, gibt es weitere transplantationspezifische Probleme, wie das Milzarteriensyndrom (*splenic artery syndrome, SAS*). Es zeigte sich in der klinischen Praxis, dass die Hyperperfusion der Milz zu vaskulären Komplikationen nach Transplantation führen kann.<sup>31</sup> Dies führt, unter anderem, zu einer Funktionsverschlechterung des Transplantates mit Hyperbilirubinämie und Aszites.<sup>32,33</sup> Diese relative arterielle Hyperperfusion ist im gemeinsamen arteriellen Zustrom über den Truncus coeliacus zu Leber und Milz begründet. Hierdurch kann ein entsprechendes Ungleichgewicht in der arteriellen Perfusion beider Organe entstehen, die vor allem bei Splenomegalie und Leberzirrhose zu sehen ist.<sup>34,35</sup> Zudem führt eine Hyperperfusion der Milz zu einem vermehrten venösen Rückstrom zur Leber über Vena lienalis und Pfortader.<sup>36</sup> Daraus resultiert eine Verminderung der arteriellen Mikroperfusion durch die Adenosin-vermittelte Autoregulation der Durchblutung in den Leber-Sinusoiden.<sup>37</sup> Dieses Erkenntnis hat zur Entwicklung von Behandlungsmethoden dieses Perfusionsungleichgewichtes geführt.<sup>31,38</sup> Im Wesentlichen wird die Perfusion der Milz durch einen Verschluss der Arteria lienalis reduziert.<sup>39</sup> Diese portalvenöse Hyperperfusion spielt eine besondere Rolle bei der Teillebertransplantation und wird als „*small-for-size*“-Syndrom bezeichnet,<sup>40</sup> tritt aber auch infolge ausgedehnter Leberchirurgischer Eingriffe mit ausgeprägter Leberinsuffizienz auf.<sup>41</sup>

## 1.2 Organmangel und Alternativen zur Ganzorgantransplantation

### 1.2.1 Eurotransplant – gesetzlicher Rahmen

Deutschland schloss sich mit Belgien, Luxemburg, den Niederlanden, Kroatien, Slovenien, Ungarn und Österreich zur Eurotransplant-Region zusammen.<sup>42</sup> In diesem Verbund bleibt Deutschland – im Gegensatz zu allen anderen Partnern – auch nach der letzten Initiative zur Änderung der Gesetzeslage im März 2020 bei der erweiterten Zustimmungslösung.<sup>43</sup> Diese bedeutet, dass eine Organentnahme beim hirntoten potentiellen Spender nur realisiert werden kann, wenn dessen Einverständnis zu Lebzeiten vorliegt, oder die engsten Familienangehörigen dies im Sinne des Verstorbenen befürworten. Diese Zustimmungslösung ist unter anderem für den weiterhin eklatanten Spendermangel verantwortlich. Trotz vielfacher Bemühungen und Strukturänderungen auch in Deutschland (Einführung von Transplantationsbeauftragten, Spenderpauschale für Kliniken mit Organspendern, schriftliche Aufklärung der Bevölkerung über die Krankenversicherungen, Kampagnen der Bundesregierung sowie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, etc.) ist der Spendermangel weiterhin mit einer hohen Sterberate von 18% auf der Warteliste im gesamten Eurotransplant-Raum belastet.<sup>44</sup> Im Jahr 2015 wurden insgesamt 894 Lebertransplantationen in Deutschland durchgeführt (hierbei 48 von Lebendleberspendern) und 1498 Patienten standen als potentielle Leberorganempfänger auf der Warteliste.<sup>45</sup> Im Jahr 2019 wurden in Deutschland nur noch 692 Lebertransplantationen durchgeführt, während noch 838 Patienten hier auf der Warteliste für eine Lebertransplantation und insgesamt 899 Organspender zur Verfügung standen.<sup>46</sup> Auch die Transplantation geteilter Lebern (Teillebertransplantation, „Split-Lebertransplantation“) konnte diesen Mangel an Spenderorganen nicht kompensieren.

### 1.2.2 Teillebertransplantation

Aufgrund des Organmangels, länderspezifischer Besonderheiten bei der Organspende<sup>47</sup> und auch der Notwendigkeit, Kinder zu transplantieren,<sup>48,49</sup> wurde die Teillebertransplantation entwickelt.<sup>50</sup> Sie besteht entweder in der Teilleberspende vom gesunden Erwachsenen, der in Deutschland per Ethikkommission zur Spende freigegeben werden muss, oder in der Teilung

einer ganzen *post mortem* gespendeten Leber für die Transplantation in zwei Empfänger.<sup>51</sup> Hier wird meist der kleinere linke (Seg. 1-4), oder links-laterale Leberlappen (Seg. 2-3) für Kinder verwendet,<sup>52</sup> während für einen normalgewichtigen Erwachsenen mindestens ein rechter Leberlappen, also Segmente 4-8, transplantiert werden müssen.<sup>50</sup> Das Überleben ist in spezialisierten Zentren auch nach Teillebertransplantation vergleichbar zur Ganzorgantransplantation.<sup>53,54,55</sup>

### 1.2.3 Leberersatzverfahren

Aufgrund des anhaltenden Ungleichgewichts zwischen Organspenden und Patienten auf der Warteliste ist die Entwicklung von Alternativen zur Ganz- und Teilorgantransplantation weiterhin höchst dringlich und wird in verschiedenen Richtungen bearbeitet. Zunächst einmal wurden die meist intensivmedizinisch einzusetzenden Leberersatzverfahren weiterentwickelt.<sup>56</sup> Im Stadium des Leberversagens entwickelt sich nahezu immer ein Nierenversagen (*hepatorenal syndrome, acute-on-chronic liver failure*),<sup>57</sup> sodass die Erweiterung des renalen Dialyseverfahrens in der zusätzlichen Entgiftung hepatotoxischer Metabolite besteht.<sup>58</sup>

#### 1.2.3.1 Leberdialyse

Bei der sogenannten Leberdialyse wurde zunächst Albumin-angereichertes Dialysat verwendet, um albumingebundene Metabolite und Substanzen zu eliminieren. Die Albumindialyse (*single-pass albumin dialysis, SPAD*) kann relativ einfach mit vorhandenen Dialysegeräten auf den Intensivstationen durchgeführt werden. Es zeigt sich jedoch nur ein passagerer Effekt, der z.B. im vorübergehenden Abfall von Serum-Bilirubin gemessen werden kann. In einer Metaanalyse bestätigten sich der signifikante Abfall von Bilirubin und die Reduktion der hepatischen Encephalopathie, es zeigte sich aber kein Einfluss auf das Überleben.<sup>59</sup> Dies wurde auch in einer sehr aktuellen Studie an Kindern im akuten Leberversagen bestätigt.<sup>60</sup> Die weitere Entwicklung der Albumindialyse führte zur Entwicklung eines rezirkulierenden Systems (*molecular adsorbant recirculating system, MARS®*), welches vor allem als Überbrückungstherapie bis zur Erholung eines Leberversagens, oder bis zur Transplantation eingesetzt wurde.<sup>61</sup> Auch der Einsatz von Kationenaustauschern und Aktivkohlefiltern im Kreislauf mit der renalen Hämodialyse wurde intensivmedizinisch

etabliert. Dieses System ist als fraktionierte Plasma-Separation, -Adsorption und Dialyse (*fractionated plasma separation, adsorption and dialysis*, Prometheus®) kommerziell verfügbar.

Auch hiermit kann eine zumindest passagere Unterstützung der hepatischen Metabolisierung und Elimination erreicht werden. So konnte eine bessere Reduktion von Bilirubin, Ammoniak, Transaminasen, Harnstoff und Kreatinin bei Patienten im Leberversagen gezeigt werden, als durch die Behandlung mit MARS®.<sup>62</sup> Ebenso konnte eine Verminderung der hepatischen Enzephalopathie und experimentell auch ein positiver Einfluss auf eine Hirndruckerhöhung gezeigt werden.<sup>62</sup> Einen großen Stellenwert haben weiterhin beide Verfahren als Überbrückung zur Transplantation, oder zur Erholung nach postoperativem Leberversagen bei resezierenden Eingriffen.<sup>63,64</sup> Allerdings zeigte die bisher einzige prospektiv-randomisierte Studie keinen Einfluss auf das 30-, oder 90-Tage-Überleben, außer bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberversagen (*model of endstage liver disease*, MELD > 30).<sup>65</sup> Keine der klinischen Studien zeigte einen überzeugenden Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten.<sup>66</sup>

#### *1.2.3.2 Bioartifizielle Leberunterstützungssysteme*

Eine interessante Weiterentwicklung, die sich allerdings nicht klinisch durchsetzen konnte, stellte das Leberersatzverfahren mit vitalen Leberzellen als Filtereinheiten dar. Bereits 2002 wurde erstmals ein bioartifizielles System mit Schweinehepatozyten in einer Phase I/II-Studie klinisch eingesetzt.<sup>67</sup> Bereits 2003 konnte eine klinische Studie an 8 Patienten mit Leberversagen zeigen, dass das modulare extracorporale Leberunterstützungssystem (*modular extracorporeal liver support system*, MELS) mit primären Schweinehepatozyten als Überbrückungstherapie zur Transplantation sicher angewendet werden kann.<sup>68</sup> Ebenso konnte gezeigt werden, dass primäre humane Hepatozyten für dieses Unterstützungssystem verwendet werden können.<sup>69</sup> Diese wurden aus Lebern isoliert, die für eine Ganzorgantransplantation qualitativ nicht geeignet waren. Auch die initiale Nicht-Funktion nach Lebertransplantation konnte mithilfe eines derartigen Bioreaktors erfolgreich überbrückt werden.<sup>70</sup> Trotz erfolgreicher Phase I-Studien konnte ein breiter Einsatz dieser bioartifizialen Systeme nicht erreicht werden.<sup>71</sup>



Es zeigt sich in Metaanalysen, dass alle Studien zu bioartifiziellen Systemen eine Verbesserung der Leber- und Nierenfunktion sowie einen positiven Einfluss auf die hepatische Enzephalopathie ergeben. Ob der Einsatz bioartifizieller Systeme auch eine Verbesserung des Überlebens der Patienten bedingt, lässt sich nicht abschließend klären.<sup>72,73</sup>

### 1.2.3.3 Leberzelltransplantation

Die Möglichkeit der Zellisolierung aus ganzen Organen förderte die Forschung auf dem Gebiet der Hepatozytentransplantation.<sup>74</sup> So zeigte sich, dass aus gesunden Lebern große Mengen primärer Hepatozyten gewonnen werden können.<sup>75</sup> Diese wurden als Überbrückungstherapie bei Leberversagen<sup>76,77</sup> und vor allem bei Kindern mit Stoffwechselerkrankungen wie dem Crigler-Najjar-Syndrom (einer Störung der Konjugation und Exkretion von Bilirubin) klinisch angewandt.<sup>78</sup> Es wurden im Lauf der Jahre nur wenige klinische Serien publiziert und die Methode kommt nur in wenigen Zentren zur Anwendung.<sup>79,80</sup> Trotz der Optimierung der Technik hinsichtlich Zellisolierung, Zellapplikation und weiterführender Behandlung zeigte sich, dass die Transplantation primärer Hepatozyten meist nur zeitlich begrenzten Erfolg bringt.<sup>81</sup> Insbesondere Verfahren für das erfolgreiche Einwachsen (*engraftment*) der transplantierten Zellen werden kontinuierlich weiterentwickelt.<sup>82,83</sup> Trotzdem konnte der Erhalt der funktionsfähigen transplantierten Zellen bisher nicht dauerhaft erzielt werden.<sup>84</sup> Auch bei ABO-kompatibler Leberzelltransplantation entwickelt sich eine ausgeprägte Immunreaktion,<sup>85,86</sup> die bislang nicht ausreichend therapiert werden kann und zur Abstoßungsreaktion mit Zell- und Funktionsverlust führt.<sup>87</sup>

## 1.3 Entwicklung der Immunsuppression

Allen Verbesserungen des Transplantationserfolges liegt auch das bessere Verständnis der Immunreaktion zugrunde. So starben die ersten Organempfänger vor allem auch wegen der damals nur marginal verstandenen Abstoßungsreaktion.<sup>2,9</sup> Die erste klinisch wirklich erfolgreiche Nieren-Transplantation erfolgte 1954 zwischen eineiigen Zwillingen durch J. Murray und sein Team.<sup>88</sup>

Das Verständnis der T-Zell-vermittelten Immunreaktion und die Aufklärung der hierbei beteiligten Moleküle ermöglichte die Entwicklung moderner Immunsuppressiva.<sup>89,90</sup> So wurde die Immunsuppression über die Jahrzehnte zielgerichteter und hat sich von der Radiatio,

Steroiden und Antimetaboliten wie Azathioprin hin zur spezifischen Unterbrechung der Signalkaskaden entwickelt.<sup>91</sup> Die Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus greifen in die Aktivierung und Proliferation der Lymphozyten ein, während die Proliferationshemmer Mycophenolat-Mofetil (ein direkter Hemmer der Purinsynthese), Sirolimus und Everolimus am *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR)-Rezeptor einen Zellzyklusarrest der T-Lymphozyten induzieren.<sup>92</sup> Häufig verwendete Antikörper binden spezifisch an Rezeptoren der Lymphozyten (Basiliximab an Interleukin-2-Rezeptor, cluster of differentiation (CD) 25, Alemtuzumab an Glykoprotein CD52) und inhibieren so die Proliferation der T-, oder B-Lymphozyten.<sup>93</sup>

Hiermit lässt sich die Zahl der akuten Abstoßungsreaktionen deutlich vermindern und im Laufe der Zeit eine Reduktion der Immunsuppression erzielen.<sup>94</sup> Die Leber verfügt über ausreichend regeneratives Potential, um eine akute Abstoßungsreaktion ohne dauerhaften Gewebe-, oder Funktionsschaden zu überstehen. Währenddessen stellt die chronische Abstoßungsreaktion in der Langzeitnachsorge der Lebertransplantierten weiterhin ein Problem dar.<sup>95</sup> Als Risikofaktoren für akute und chronische Rejektionen wurden u.a. eine (Re-)Infektion mit Cytomegalovirus, niedrige Immunsuppressionsspiegel, eine positive *human leucoyte antigen* (HLA)-Kreuzreaktion, männliche Transplantate in weibliche Empfänger, höheres Spenderalter und zugrunde liegende autoimmune Erkrankungen der Leber, wie primär biliäre Zirrhose (PBC), primär-sklerosierende Cholangitis (PSC) und Autoimmunhepatitis (AIH) identifiziert.<sup>96,97</sup> Auch die Rekurrenz dieser autoimmunen Erkrankungen, die nicht immer klar von einer Abstoßungsreaktion abzugrenzen sind, spielt hier eine wichtige Rolle für das Langzeitüberleben der Patienten.<sup>98,99</sup>

Die lebenslange Immunsuppression hat allerdings ihren Preis für die Organempfänger: Die Calcineurininhibitoren sind mit neurologischen<sup>100</sup> und kardiovaskulären Problemen<sup>101</sup> sowie mit einem hohen Risiko der Niereninsuffizienz vergesellschaftet.<sup>102,103</sup> So entwickeln in einer Studie von Ojo et al. 28,9% der Patienten nach Lebertransplantation ein dialysepflichtiges Nierenversagen und werden z.T. sekundär nierentransplantiert.<sup>102</sup> Das Risiko des Nierenversagens scheint mit der kumulativen Dosis zu korrelieren, sodass die frühzeitige Reduktion der Dosis, bzw. Änderung der Immunsuppressionsschemata angestrebt werden.<sup>104,105,106,107</sup>

## 1.4 Komplikationen im Langzeitverlauf nach Transplantation

Mit der Verbesserung des Transplantationserfolges und längerem Patientenüberleben rückt auch die erfolgreiche Verhinderung der Rekurrenz zugrundeliegender Erkrankungen in den Vordergrund.<sup>108,109,110</sup>

Durch die erfolgreiche Eradikation der Hepatitis-C-Infektion durch Sofosbuvir und andere direkt wirkende antivirale Substanzen ist ein Meilenstein bei der Verbesserung des Transplantationserfolges nach Lebertransplantation gelungen.<sup>111,112</sup> So ist die chronische Hepatitis-C-Infektion nicht nur eine der häufigsten viralen Erkrankungen, die zur irreversiblen Leberschädigung führt, sondern sie begünstigt u.a. auch die Entstehung von Hepatozellulären Karzinomen.<sup>113</sup>

Die Rekurrenz der Hepatitis-B-Virusinfektion nach Transplantation kann bereits länger effektiv verhindert werden.<sup>114</sup> Dies gilt jedoch nicht für die immunologisch getriggerten Erkrankungen PSC, PBC und AIH.<sup>115</sup> So wird für bis zu 35% der Patienten 5 Jahre nach Transplantation ein PSC-Rezidiv beschrieben.<sup>99, 116</sup>

Die Ursache dieser Erkrankungen ist noch nicht letztgültig geklärt. Sie scheinen aber alle durch eine fehlgeleitete Immunreaktion zu einer Hepatitis und/oder Cholangitis mit konsekutiver Gallengangsdestruktion mit und ohne konsekutive Leberzirrhose zu führen.<sup>117</sup> Auch das Malignomrisiko ist bei der PSC deutlich erhöht mit der Entwicklung Cholangiozellulärer Karzinome und erhöhtem Risiko für Colorektale Karzinome, vor allem bei begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung.<sup>118,119</sup>

Trotz aller genannten Probleme erreicht die Lebertransplantation bei PSC und anderen cholestatischen Erkrankungen exzellentes Langzeitüberleben.<sup>110,120,109</sup>

Wie sehr die dauerhafte Immunsuppression nach Organtransplantation den Verlauf der begleitenden inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, beeinflusst, ist nicht letztgültig geklärt.<sup>121,122</sup>

## 1.5 Zielsetzung

Die perioperative Optimierung sowie die Verbesserung des Langzeitüberlebens ist essentiell für den Erfolg der Lebertransplantation. Angesichts des gravierenden Spenderorganmangels müssen jedoch auch Alternativen zur Ganzorgantransplantation erarbeitet werden. Deshalb sollen die in dieser Arbeit zusammengefassten Publikationen folgende Fragen beantworten:

1. Welchen Einfluss hat die Verbesserung der leberarteriellen Perfusion durch intra- und postoperative Maßnahmen auf den Transplantationserfolg?
2. Gelingt die Isolierung viabler humaner Hepatozyten aus explantierten erkrankten Organen mit deren Charakterisierung und kühler Lagerung?
3. Kann die autologe Hepatozytentransplantation in ein allogenes Lebertransplantat im Tiermodell gelingen?
4. Inwieweit beeinflussen Gallengangskomplikationen den Transplantationserfolg bei Patienten mit PSC?
5. Welchen Einfluss hat die Immunsuppression nach Lebertransplantation auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen?

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Perioperative Verbesserung der Leberperfusion

#### 2.1.1 Prävention und Behandlung des Milzarterien-Syndroms nach Lebertransplantation

Die Vorbeugung des Milzarteriensyndroms durch intraoperatives Minimieren des Flusses der Arteria lienalis wurde bereits in der Klinik etabliert. Dies trägt direkt nach Reperfusion erheblich zur Verbesserung der leberarteriellen Durchblutung bei. Auch die postoperative Behandlung einer leberarteriellen Minderperfusion kann durch einen interventionellen Verschluss der Arteria lienalis erzielt werden. Die o.g. Publikation fasst die erfolgreiche Behandlung des Milzarteriensyndroms intra- und postoperativ als monozentrische Serie zusammen und vergleicht die Komplikationsraten.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit 1:

**Mogl MT**, Nüssler NC, Presser SJ, Podrabsky P, Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Guckelberger O. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(8):831–841

<https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01062.x>

“Impaired hepatic arterial perfusion after orthotopic liver transplantation (OLT) may lead to ischemic biliary tract lesions and graft-loss. Hampered hepatic arterial blood flow is observed in patients with hypersplenism, often described as arterial steal syndrome (ASS). However, arterial and portal perfusions are directly linked via the hepatic arterial buffer response (HABR). Recently, the term ‘splenic artery syndrome’ (SAS) was coined to describe the effect of portal hyperperfusion leading to diminished hepatic arterial blood flow. We retrospectively analyzed 650 transplantations in 585 patients. According to preoperative imaging, 78 patients underwent prophylactic intraoperative ligation of the splenic artery. In case of postoperative SAS, coil-embolization of the splenic artery was performed. After exclusion of 14 2nd and 3rd retransplantations and 83 procedures with arterial interposition grafts, SAS was diagnosed in 28 of 553 transplantations (5.1%). Twenty-six patients were treated with coil-embolization, leading to improved liver function, but requiring postinterventional splenectomy in two

patients. Additionally, two patients with SAS underwent splenectomy or retransplantation without preceding embolization. Prophylactic ligation could not prevent SAS entirely (n = 2), but resulted in a significantly lower rate of complications than postoperative coil-embolization. We recommend prophylactic ligation of the splenic artery for patients at risk of developing SAS. Post-transplant coil-embolization of the splenic artery corrected hemodynamic changes of SAS, but was associated with a significant morbidity.”<sup>123</sup>



























## 2.2 Schritte auf dem Weg zur erfolgreichen Leberzelltransplantation

### 2.2.1 Isolierung, Charakterisierung und Lagerung isolierter Zellen aus erkrankten humanen Lebern

Um weitere Quellen für die Leberzelltransplantation zu erschließen, wurde experimentell die Leberzellisolierung aus erkrankten Lebern etabliert. Hierzu konnte die Zellisolierung aus im Rahmen einer Transplantation explantierten erkrankten Organen erfolgreich optimiert werden. Diese wurde verglichen mit der Isolierung aus gesunden humanen Lebern im Rahmen von resezierenden Eingriffen. Nach der Isolierung der Leberzellen folgte die Charakterisierung der Zellpopulationen und neben der sofortigen Kultivierung auch die Untersuchung verschiedener Lagermedien und die nachfolgende Kultivierbarkeit viabler primärer Hepatozyten.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit 2:

Belaschk E, Rohn S, Mukiibi R, Reutzel-Selke A, Tang P, Sawitzki B, Pratschke J, Sauer IM, **Mogl MT**. Isolation, characterization and cold storage of cells isolated from diseased explanted livers. *Int J Artif Organs*. 2017;40(6):294–306. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000594>

**„Introduction:** Livers discarded after standard organ retrieval are commonly used as a cell source for hepatocyte transplantation. Due to the scarcity of organ donors, this leads to a shortage of suitable cells for transplantation. Here, the isolation of liver cells from diseased livers removed during liver transplantation is studied and compared to the isolation of cells from liver specimens obtained during partial liver resection.

**Methods:** Hepatocytes from 20 diseased explanted livers (Ex-group) were isolated, cultured and stored at 4°C for up to 48 hours, and compared to hepatocytes isolated from the normal liver tissue of 14 liver lobe resections (Rx-group). The nonparenchymal cell fraction (NPC) was analyzed by flow cytometry to identify potential liver progenitor cells, and OptiPrep™ (Sigma-Aldrich) density gradient centrifugation was used to enrich the progenitor cells for immediate transplantation.

**Results:** There were no differences in viability, cell integrity and metabolic activity in cell culture and survival after cold storage when comparing the hepatocytes from the Rx-group

and the Ex-group. In some cases, the latter group showed tendencies of increased resistance to isolation and storage procedures. The NPC of the Ex-group livers contained considerably more EpCAM+ and significantly more CD90+ cells than the Rx-group. Progenitor cell enrichment was not sufficient for clinical application.

**Conclusions:** Hepatocytes isolated from diseased explanted livers showed the essential characteristics of being adequate for cell transplantation. Increased numbers of liver progenitor cells can be isolated from diseased explanted livers. These results support the feasibility of using diseased explanted livers as a cell source for liver cell transplantation.”<sup>124</sup>































### 2.2.2 Kombinierte Leber- und Leberzelltransplantation im Ratten-Modell: ein Modell für *in vivo tissue engineering*

Ein neues Konzept, um dem massiven Zellverlust durch immunologische Vorgänge nach Hepatozytentransplantation zu begegnen, ist die Idee der Re-Transplantation syngener Zellen in ein allogenes Transplantat. Diese wäre nach erfolgreicher Isolierung, Kultivierung und Expandierung von Leberzellen aus dem erkrankten Organ möglich, sofern in der Zwischenzeit eine allogene Ganzorgantransplantation stattfindet. Dieses allogene Transplantat wäre nun unter initialer Immunsuppression die Trägermatrix für die Autotransplantation der Hepatozyten, die nach erfolgreichem Anwachsen auch nach Absetzen der Immunsuppression als syngene Zellpopulation im Empfänger erhalten bliebe. Die prinzipielle Darstellung der sequentiellen Transplantation von syngenen Zellen in ein autologes Transplantat wurde im Rattenmodell erfolgreich entwickelt.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit 3:

Rohn S, Schroeder J, Riedel H, Polenz D, Stanko K, Reutzel-Selke A, Tang P, Brusendorf L, Raschzok N, Neuhaus P, Pratschke J, Sawitzki B, Sauer IM, **Mogl MT**. Allogeneic Liver Transplantation and Subsequent Syngeneic Hepatocyte Transplantation in a Rat Model: Proof of Concept for *in vivo Tissue Engineering* [published correction appears in *Cells Tissues Organs*. 2017;204(5-6):313]. *Cells Tissues Organs*. 2015;201(6):399–411. <https://doi.org/10.1159/000445792>

**“Objectives:** Stable long-term functioning of liver cells after transplantation in humans is still not achieved successfully. A new approach for successful engraftment of liver cells may be the transplantation of syngeneic cells into an allogeneic liver graft. We therefore developed a new rat model for combined liver and liver cell transplantation (cLCTx) under stable immunosuppression.

**Materials and methods:** After inducing a mitotic block, liver grafts from female donor rats (Dark Agouti) were transplanted into female recipients (Lewis). In male Lewis rats, liver cell proliferation was induced with subsequent cell isolation and transplantation into female recipients after organ transplantation. Y-chromosome detection of the transplanted male cells was performed by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and fluorescence in situ hybridization (FISH) with localization of transplanted cells by immunohistochemistry<sub>41</sub>

**Results:** Immunohistochemistry demonstrated the engraftment of transplanted cells, as confirmed by FisH, showing repopulation of the liver graft with 15.6% male cells ( $\pm 1.8$  SEM) at day 90. qPCR revealed 14.15% ( $\pm 5.09$  SEM) male DNA at day 90.

**Conclusion:** Engraftment of transplanted syngeneic cells after cLCTx was achieved for up to 90 days under immunosuppression. Immunohistochemistry indicated cell proliferation, and the FisH results were partly confirmed by qPCR. This new protocol in rats appears feasible for addressing long-term functioning and eventually the induction of operational tolerance in the future.”<sup>125</sup>





























## 2.3 Langzeitergebnisse nach Transplantation bei PSC und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

### 2.3.1 Gallengangskomplikationen nach Lebertransplantation bei Primär-sklerosierender Cholangitis

Das Langzeitergebnis nach Lebertransplantation ist bei Patienten mit PSC auch durch eine Rekurrenz der Erkrankung beeinflusst. Diese Rekurrenz ist teilweise nicht von akuter, oder chronischer Abstoßung zu unterscheiden und kann sich unter anderem in der Entwicklung von Cholangitiden und anderen Gallengangskomplikationen äußern. Insbesondere, weil die Gallengangsrekonstruktion bei dieser Patientengruppe häufig mittels biliodigestiver Anastomose erfolgt, die vermehrt zu Gallengangsproblemen führen kann. Die retrospektive Analyse dieser Patientengruppe zeigt aber insgesamt ein sehr gutes Langzeitergebnis.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit 4:

**Mogl MT**, Albert K, Pascher A, Sauer I, Puhl G, Gül S, Schönemann C, Neuhaus P, Guckelberger O. Survival without biliary complications after liver transplant for primary sclerosing cholangitis. *Exp Clin Transplant*. 2013;11(6):510–521. <https://doi.org/10.6002/ect.2013.0051>

**“Objectives:** Patients who have a liver transplant for primary sclerosing cholangitis may develop recurrent disease and biliary complications, organ loss necessitating revision liver transplant, or death. We evaluated long-term outcomes in patients who had liver transplant for primary sclerosing cholangitis.

**Materials and methods:** In 71 patients who had a liver transplant for end-stage liver disease because of primary sclerosing cholangitis, a retrospective review was done to evaluate biliary complication-free survival, transplanted organ survival, and death. Human leukocyte antigen typing and matching were reviewed.

**Results:** There were 39 patients (55%) who had biliary complications, loss of the liver transplant, or death at a mean 12.1 years after transplant. The 5- and 10-year event-free survival reached 74.6% and 45% (53 patients after 5 years, and 32 patients after 10 years). Male sex of transplant recipients was a significant risk factor for biliary complications, revision liver transplant, or death. Most patients had inflammatory bowel disease, primarily ulcerative



colitis. The human leukocyte antigen profile or number of mismatches had no effect on complication-free survival.

**Conclusions:** Biliary complications, revision liver transplant, and death are a useful combined primary endpoint for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplant.“<sup>126</sup>



























### 2.3.2 Immunsuppression und Einfluss auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen nach Lebertransplantation

Während der Einfluss der Immunsuppression nach Lebertransplantation im Langzeitverlauf sehr gut untersucht ist, gibt es widersprüchliche Ergebnisse zum Einfluss der Immunsuppression auf gleichzeitig bestehende chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Diese sind insbesondere bei Patienten mit autoimmun-bedingten Erkrankungen der Leber prävalent, also bei PSC, PBC und AIH. Obwohl einige der Immunsuppressiva, die zur Vermeidung der Transplantatabstoßung Anwendung finden, auch bei der Behandlung der intestinalen Erkrankung eingesetzt werden, sind sowohl Dosierung als auch Co-Medikation stark different. Deshalb wurde im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie der Einfluss von Dosis und Art der Immunsuppression auf die Entwicklung der CED nach Transplantation untersucht. Der folgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit 5:

**Mogl MT**, Baumgart DC, Fischer A, Pratschke J, Pascher A. Immunosuppression following liver transplantation and the course of inflammatory bowel disease - a case control study. Immunsuppression nach Lebertransplantation und der Verlauf chronisch entzündlicher Darmerkrankungen – eine Fall-Kontroll-Studie. *Z Gastroenterol.* 2018;56(2):117–127. <https://doi.org/10.1055/s-0043-117183>

**„Einleitung:** Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss der Immunsuppression nach Lebertransplantation auf den Verlauf chronisch entzündlicher Darmerkrankungen insbesondere hinsichtlich entzündlicher Aktivität und Komplikationen.

**Methoden:** Von 1168 Patienten, die zwischen 1988 und 2000 in unserem Zentrum lebertransplantiert wurden, hatten 67 eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED). In einer Fall-Kontroll-Analyse wurden diese Patienten mit CED-Patienten ohne Lebertransplantation (LTx) verglichen. Im Beobachtungszeitrum wurden alle Immunsuppressiva und anti-inflammatorischen Medikamente sowie Komplikationen in 6-Monats-Intervallen erfasst. Auch chirurgische und endoskopische Eingriffe mit mikro- und makroskopischen Befunden wurden erfasst und analysiert, ebenso wie das Auftreten von Malignomen.

**Ergebnisse:** Von den 67 Patienten mit CED und LTx konnten 41 analysiert und mit 42 Kontroll-Patienten verglichen werden. Der Beobachtungszeitraum lag im Mittel bei 7.4 Jahren (3 – 15 Jahre). Eine anhaltende Remission konnte nur bei Patienten mit Mycophenolat-Mofetil erzielt werden. Nach 14.5 Jahren hatten signifikant mehr Patienten aus der Transplant-Gruppe (54 %) eine klinische Remission ihrer CED ( $p = 0.0295$ ). Patienten der Kontrollgruppe mussten sich nahezu doppelt so vielen chirurgischen Eingriffen unterziehen, wie die Patienten der Transplant-Gruppe. Malignome entwickelten sich öfter in der Transplant-Gruppe ( $n = 8$ ), als in der Kontrollgruppe ( $n = 4$ ), allerdings nicht signifikant.

**Diskussion:** Unsere Daten zeigen einen günstigen Einfluss der Immunsuppression nach Lebertransplantation auf den Verlauf der CED, insbesondere mit Mycophenolat-Mofetil als Kombinationstherapie.“<sup>127</sup>



























### 3. Diskussion

Die Lebertransplantation hat sich als Standardtherapie für Patienten mit irreversiblen Lebererkrankungen etabliert. Trotz Verbesserungen der chirurgischen Technik und medizinischen Therapie, erleiden immer noch viele Patienten schwere Komplikationen – sowohl unmittelbar perioperativ, als auch im Langzeitverlauf. Neben dem weiterhin gravierenden Spenderorganmangel stellen vor allem die Probleme der lebenslangen Immunsuppression eine Bedrohung für transplantierte Menschen dar. Die zugrunde liegenden Erkrankungen beeinträchtigen die Lebensqualität und des Gesamtüberlebens der Patienten. Die hier dargestellten Arbeiten behandeln einzelne Aspekte, die klinisch und experimentell zur Verbesserung des Langzeitüberlebens von Patienten beitragen können.

Zu den gravierendsten Problemen unmittelbar nach Lebertransplantation gehört die leberarterielle Thrombose. Diese ereignet sich meist in den ersten Tagen nach Transplantation und wird in der Literatur mit einer Inzidenz von 2% bis 8% beschrieben.<sup>128,129,130</sup>

Klinisch zeigt sich meist ein akuter Anstieg der Transaminasen im Sinne eines akuten Leberversagens. Bei der arteriellen Minderperfusion kombiniert mit einem erhöhten portalvenösen Blutfluss präsentieren die Patienten eine ausgeprägte Leberinsuffizienz mit hohen Aszitesmengen, steigenden Cholestaseparametern, erhöhten Transaminasen und Thrombopenie.<sup>131</sup> Klinisch wurde diese Situation als Milzarteriensyndrom zusammengefasst, welches mit einer Inzidenz von ca. 3,66% bis 8% beschrieben ist.<sup>132,133</sup> Ein wichtiger Mechanismus zur Steuerung der Leberperfusion ist die *hepatic arterial buffer response* (HABR).<sup>134</sup> Damit bezeichnet man die Fähigkeit der Leber, Veränderungen im portalvenösen Blutvolumen durch Gegensteuerung der leberarteriellen Perfusion zu kompensieren. Dies zeigt sich besonders nach der Lebertransplantation, da durch eine Hyperperfusion der Milz mit Splenomegalie bei langjähriger Zirrhose die konsekutive portalvenöse Hyperperfusion der Transplantatleber zur Reduktion der leberarteriellen Perfusion führt.<sup>135</sup> Dies konnte schon früh durch direkte Flussmessungen nach Transplantation bestätigt werden.<sup>136</sup> Auch die Teillebertransplantation kann zu erheblichen Problemen führen, z.B. beim sogenannten *small-for-size*-Syndrom, welches auf einem Größenmissverhältnis zwischen Teillebertransplantat und dem Größen-Gewichtsverhältnis (BMI, *body mass index*) des Empfängers beruht.<sup>137</sup> Auch

hierbei wird eine portalvenöse Hyperperfusion des Teillebertransplantates beschrieben, die durch intraoperativen Verschluss der Milzarterie verhindert werden soll.<sup>37</sup>

Im Rahmen der ersten Publikation wurde eine retrospektive Analyse von 650 konsekutiven Patienten mit Lebertransplantation unserer Klinik durchgeführt.<sup>123</sup> Alle Patienten wurden bereits präoperativ hinsichtlich einer Risikokonstellation evaluiert und 15,4% der Patienten erhielten intraoperativ entweder eine Verengung (3,1%), oder eine Ligatur der Arteria lienalis (12,3%). Trotz dieser Vorgehensweise entwickelten 5,4% der transplantierten Patienten ohne prophylaktische Behandlung ein Milzarteriensyndrom (*splenic artery syndrome, SAS*), und 2,6% der Patienten trotz intraoperativer Behandlung. Die präoperative Evaluierung wurde nachfolgend als wichtiges Vorgehen bestätigt und kann sowohl durch die computertomographische Darstellung der Arterien des Truncus coeliacus, als auch durch die Milzgröße abgeschätzt werden.<sup>138,139,140</sup> Die Diagnose wurde innerhalb der ersten beiden Monate nach Transplantation gestellt. Bei 4 Patienten entwickelte sich das Milzarteriensyndrom jedoch erst 4 bis 52 Monate nach Transplantation. Diese Daten können in der Literatur nicht bestätigt werden, doch ist die späte Thrombose der Leberarterie ein bekanntes Phänomen.<sup>141</sup> Sowohl die Leberarterienthrombose, als auch das SAS sind neben den laborchemischen unmittelbaren Veränderungen auch mit Gallengangskomplikationen vergesellschaftet.<sup>142,143</sup> Unsere Analyse zeigte eine signifikant erhöhte Rate von biliären Komplikationen bei Patienten mit SAS (15,4%) gegenüber nicht-betroffenen Patienten (3,4%,  $p = 0,015$ ). Auch insgesamt zeigten die Patienten mit Milzarteriensyndrom eine signifikant erhöhte Komplikationsrate ( $p = 0,006$ ). Nur zwei der Patienten nach Teillebertransplantation wurden postoperativ mit einem Verschluss der Milzarterie behandelt. Es handelte sich hierbei um rechtsseitige Transplantate mit jeweils einem idealen Transplantat-zu-Empfänger-BMI-Verhältnis von  $> 0,8$ . Außerdem bestanden dopplersonographisch weder eine portalvenöse Hyperperfusion noch ein erhöhter arterieller Widerstandsindex, trotzdem präsentierten sich beide Patienten nach der Intervention mit deutlicher Normalisierung der Transaminasen und verbesserter leberarterieller Perfusion. Insgesamt sehen wir also, dass sowohl die portalvenöse Hyperperfusion beim klassischen Milzarteriensyndrom als auch die arterielle Minderperfusion insbesondere bei der Teillebertransplantation dem Mechanismus der *hepatic arterial buffer response* unterliegen und von einem Verschluss der Milzarterie profitieren.

Neben der klinisch-interventionellen Verbesserung der Transplantatfunktion, stellt die zweite hier diskutierte Arbeit die Erschließung neuer Zellquellen für die Leberzelltransplantation dar.<sup>124</sup> Da bisher überwiegend Zellen aus nicht-transplantablen Spenderorganen klinisch und experimentell eingesetzt werden, ist der gravierender Organspendermangel auch für die Etablierung dieser Methode ein Problem.<sup>79, 80, 81</sup> Obwohl gute Protokolle zur Zellisolierung etabliert sind, spielt die Zellquelle doch eine erhebliche Rolle.<sup>144,145</sup> Nicht-transplantierte Spenderorgane haben den Nachteil, dass neben der Qualität des Spenderorgans sowohl die bei der Organspende benutzte Perfusionslösung als auch die Zeit von der Entnahme bis zur Zellisolierung das Ergebnis beeinflussen.<sup>146</sup> Es können ungefähr  $2,6 - 20 \times 10^6$  Zellen/Gramm Lebergewebe mit einer Viabilität von 60 - 89% aus nicht-genutzten Organspenden isoliert werden.<sup>147,148</sup>

Wir entwickelten die Zellisolierung aus 20 erkrankten Explantaten im Rahmen einer Lebertransplantation. Es gelang eine sehr gute Viabilität (79,5%) von Hepatozyten aus 12 erfolgreich isolierten Explantaten zu erzielen, die sich nicht signifikant von der Viabilität der Hepatozyten aus Resektaten unterschied. Zusammen mit 8 nicht erfolgreichen Isolaten (Viabilität < 70%, Zellzahl <  $5 \times 10^6$ ), ergab sich immer noch eine sehr gute mittlere Viabilität aller Explantate von 73,8%. Auch die Zellausbeute lag mit  $26,4 \times 10^6$  Zellen/10g Gewebe im Rahmen bekannter Ergebnisse, wie beispielsweise bei Graminoli et al.<sup>149,148</sup>

Auch die Zellkultur für bis zu 7 Tage zeigte stabile Ergebnisse in beiden Gruppen, wobei die metabolische Aktivität der Zellen aus Explantaten besser war, als bei der Vergleichsgruppe. Möglicherweise bewirken die Vorerkrankungen der Leberexplantate einen widerstandsfähigeren Metablismus. Gleiches ist vielleicht auch auf die Ergebnisse der Kühllagerungsversuche übertragbar. Die klassische *University of Wisconsin*-Konservierungslösung führt zu erheblichem Zellverlust bei der Lagerung, wobei im Tierversuch trotzdem noch gute Ergebnisse der Leberzelltransplantation nach Lagerung bis zu 96 Stunden gezeigt werden konnten.<sup>150</sup> Da die Zellisolierung aus Explantaten ohne vorherige Perfusion der Organe mit klassischer Konservierungslösung erfolgt, konnte direkt nach der Isolierung die Lagerung in speziellen Kühllagerungs-Medien überprüft werden. Die kommerziell erhältlichen Lagermedien ChillProtect® und ChillProtect®plus wurden hierbei verglichen mit Williams-E-Lösung. Interessanterweise zeigte sich der geringste Zellverlust nach 24 und 48 Stunden kühler Lagerung bei Zellen aus Explantaten. Diese waren außerdem nach Lagerung in ChillProtect® plus mit dem geringsten Viabilitätsverlust verbunden. Auch dies könnte auf eine

Präkonditionierung der Zellen in erkrankten Lebern hindeuten. Auch andere Gruppen untersuchten die kühle Lagerung, Jorns et al. Zeigten jedoch einen Vorteil für die kühle Lagerung der perfundierten Lebergewebe mit nachfolgender Isolierung im Vergleich zur Lagerung der isolierten Zellen.<sup>151</sup> Andere Gruppen wiederum verfolgten die Kryokonservierung isolierter Zellen, welche aber nach dem Auftauen einen deutlichen Viabilitätsabfall zeigen.<sup>152</sup> Interessanterweise konnten Lee et al. zeigen, dass Hepatozyten von Neugeborenen widerstandsfähiger gegenüber der Kryokonservierung sind, als adulte Zellen.<sup>153</sup>

In Ergänzung zur Evaluierung der isolierten Hepatozyten, untersuchten wir außerdem die nicht-parenchymatösen Zellen. Insbesondere konnten wir hepatische Progenitorzellen isolieren, die für EpCAM- und CD133/1 positiv waren und zwar tendenziell mehr aus Explantaten, jedoch waren diese Zahlen nicht statistisch signifikant. Das Potenzial dieser hepatischen Progenitorzellen wird in der Literatur bestätigt.<sup>154,155</sup> Leider gelang keine gute Anreicherung dieser Progenitorzellen, die wir mittels Dichtegradientenzentrifugation durchführten. Das Potential der isolierten Zellen, auch in vivo erfolgreich anzuwachsen konnte im Rahmen dieser Publikation nicht gezeigt werden. Es gelang jedoch die ausreichende Isolierung viabler Hepatozyten aus erkrankten Lebern mit guter Viabilität auch nach kühler Lagerung und interessanterweise auch ohne wesentliche Unterschiede bezüglich der zugrunde liegenden Lebererkrankungen.

Die gedankliche Weiterentwicklung der Transplantation von Hepatozyten aus erkrankten explantierten Lebern führte zu einer weiteren Arbeit, diesmal im Tiermodell.<sup>125</sup>

Sollte es möglich sein, nach allogener Lebertransplantation syngene Hepatozyten erfolgreich im Transplantat anzusiedeln, um danach die Immunsuppression auszuschleichen, könnten deren Langzeitfolgen minimiert werden. Um diesen Nachweis zu führen, etablierten wir ein Rattenmodell. Es konnte bereits gezeigt werden, dass sich Hepatozyten in der Rattenleber nach Präkonditionierung der Empfängertiere erfolgreich ansiedeln lassen. So transplantierten Shibata et al. eine Kombination aus Hepatozyten und hepatischen Vorläuferzellen mit gutem Anwachsen sowohl als syngene, wie auch als allogene Zelltransplantation.<sup>156</sup> Auch in einer Studie von Hata et al. konnten Rattenhepatozyten in immundefiziente Mäuse transplantiert und diese chimere Lebern dann erfolgreich unter Immunsuppression in allogene Empfängerratten transplantieren werden.<sup>157</sup> In den meisten tierexperimentellen Arbeiten

werden die transplantierten Zellen durch eine Schädigung des Empfängerorgans begünstigt. Dies erfolgt z.B. durch eine medikamentöse Zellteilungshemmung der Organspendertiere vor der Organentnahme und wurde auch in unserer Arbeit angewandt.<sup>158</sup> Während dies nicht einfach auf den Menschen übertragbar ist, wäre beispielsweise eine fokussierte Bestrahlung der transplantierten Leber im Organempfänger denkbar. Diese Methode wurde bereits am Tier erfolgreich getestet<sup>159</sup> und auch vereinzelt bei Menschen angewandt.<sup>160</sup>

Nach Proliferationsinduktion isolierten wir sowohl Hepatozyten, als auch Ovalzellen, welche in der Ratte als bipotente Vorläuferzellen beschrieben sind.<sup>154,161,162</sup> Es gelang die erfolgreiche sequentielle Leber- und Zelltransplantation mit nachfolgender Immunsuppression. Eines der interessantesten Phänomene war die ungleiche Verteilung der transplantierten Zellen in der Empfängerleber. Diese Beobachtung ist in der Literatur nur sehr wenig beschrieben, unter anderem von Timm et al.<sup>163</sup> Es ist vorstellbar, dass die Zelltransplantation über die Milz die portalvenöse Perfusion verändert und zu lokal unterschiedlicher Distribution der Zellen beiträgt. Die kombinierte Transplantation von adulten und Vorläuferzellen war bis zu 90 Tagen nachweisbar und könnte zum erfolgreichen Anwachsen der Zellen beigetragen haben. Eine Proliferation der transplantierten Zellen konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden, allerdings zeigen Vorläufer- und Stammzellen vielfältige positive Effekte. So ließ sich z.B. der immunmodulatorische Einfluss von Vorläuferzellen zeigen.<sup>164</sup> Die meisten Daten beziehen sich hierbei auf mesenchymale Stammzellen, die nach hepatischer Differenzierung hepatische Fibrosebildung und Regeneration positiv beeinflussen können.<sup>165,166,167</sup> Aber auch die Plastizität der Leberstammzellen ist weiterhin Focus der Forschung und kann für die Verbesserung der Leberzelltransplantation weiterentwickelt werden.<sup>168,169,170,171</sup> So kann hoffentlich auch die Leberzelltransplantation als Alternative zur Ganzorgantransplantation entwickelt werden. Die Nutzung syngener Zellen, entweder aus der eigenen erkrankten Leber des potentiellen Empfängers, oder aber aus Stammzellen, oder pluripotenten Zellen mesenchymalen Ursprungs, könnten den bestehenden Organspendermangel ausgleichen.

Neben der Erschließung neuer Transplantationskonzepte ist auch die Verbesserung der Langzeitprognose ein wichtiger Aspekt der klinischen Forschung. So zeigt sich, dass insbesondere Patienten mit immunologisch bedingten Erkrankungen der Leber, wie der PSC, nach der Transplantation mit besonderen Problemen konfrontiert sind. Insgesamt handelt es sich um ein jüngeres Patientenkollektiv, und die Folgeerscheinungen einer PSC bestehen nicht

nur in der Destruktion des Gallengangssystems und konsekutiver Zirrhose, sondern auch in einem deutlich erhöhten Karzinomrisiko.<sup>172</sup> So zeigen diese Patienten ein sehr gutes Gesamtüberleben, erleiden aber eine Rezidivrate der PSC in ca. 11% bis 27%.<sup>173,174</sup> Zudem können andere Gallengangskomplikationen wie ischämie-artige biliäre Läsionen, ischämie-bedingte Strikturen, oder chronische Rejektion das Transplantatüberleben beeinflussen und zu Re-Transplantation, oder dem Versterben des Patienten führen.<sup>175</sup> Eine Metaanalyse zeigte eine Inzidenz von biliären Komplikationen von 23%.<sup>176</sup> Unsere monozentrische Analyse zeigte eine Rezidivrate der PSC von 14,2%, und ein langes Intervall von 12,1 Jahren bis zum Auftreten von Gallengangskomplikationen, Retransplantation, oder Tod der Patienten. So hatten 75% der Patienten nach 5 Jahren und 45% der Patienten nach 10 Jahren keine Gallengangskomplikationen, wobei Patienten mit Anastomosenstrikturen ausgeschlossen waren. Interessanterweise zeigten auch in unserer Analyse Männer einen schlechteren Verlauf, während ein Geschlechter-Unterschied zwischen Transplantat und Empfänger keine Rolle spielte. Bestätigte Risikofaktoren für rezidivierende PSC, wie das Alter des Organspenders, die kalte Ischämiezeit und die Art der Gallenangsrekonstruktion hatten keinen Einfluss auf das Auftreten biliärer Komplikationen in unserer Kohorte.<sup>177</sup> In mehreren Studien und einer Metaanalyse war das Auftreten einer akuten zellulären Rejektion ein wesentlicher Risikofaktor für ein PSC-Rezidiv.<sup>177, 176, 173</sup> Weder die Schwere, noch die Anzahl akuter zellulärer Rejektionen war in unserer Analyse ein Risikofaktor für das Auftreten eines PSC-Rezidivs, obwohl 63% der Patienten mindestens eine akute zelluläre Rejektion entwickelten. Auch der diskutierte protektive Effekt des HLA-C2-Allels als inhibierender Ligand für Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und T-Lymphozyten zeigte in unserer Serie keinen Einfluss auf das komplikationsfreie Überleben.<sup>178,179</sup> Die Bindung zwischen HLA-C und den *killer cell immunoglobuline-like receptors* (KIRs) auf NK-Zellen wirkt entweder inhibierend oder aktivierend, sodass eine eindeutige Assoziation zum Auftreten von Abstoßungen, oder dem Überleben nach Transplantation schwer zu definieren ist.<sup>180,181,182</sup> Interessanterweise war das Vorhandensein einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, oder eine Darmoperation in unserer Kohorte nicht mit einer höheren Rate an Gallengangskomplikationen verbunden. Eine Colitis ulcerosa ist als Risikofaktor für das Auftreten einer Rezidiv-PSC beschrieben.<sup>178</sup> 16% unserer Patienten erlitten eine Verschlechterung ihrer Colitis ulcerosa ohne Einfluss auf das Auftreten einer Rezidiv-PSC.



Auch der Einfluss der HLA-Epitope von Spendern und Empfängern auf die Entwicklung und Progression einer PSC und Colitis ulcerosa sind gut untersucht. So sind HLA-DR3, DR6 und DQ2 mit Auftreten und Progression der PSC verbunden.<sup>183, 184</sup> In unserer Kohorte waren die HLA-Allele B8, DR3 und DQ2 passend zu Patienten mit PSC nachweisbar, allerdings angesichts der kleinen Zahl nicht statistisch auszuwerten. Auch das Auftreten und die Anzahl der HLA-Unterschiede zwischen Spender und Empfänger zeigte keinen Einfluss auf Art und Zahl biliärer Komplikationen, bzw. dem Gesamtüberleben. Dies korreliert mit einer Analyse von Patel et al., die ebenfalls keinen Einfluss der Anzahl der HLA-Unterschiede auf das Überleben zeigen konnten.<sup>185</sup> Sie identifizierten jedoch einige loci, die mit dem Transplantatversagen bei PSC-Patienten assoziiert waren. Auch eine Metaanalyse von Lan et al. bestätigte, dass die Anzahl der HLA-Unterschiede lediglich das Auftreten von akuter zellulärer Abstoßung beeinflusst, nicht aber das Gesamtüberleben.<sup>186</sup>

So zeigte unsere Studie insgesamt, dass das Gesamtüberleben der Patienten mit PSC sehr gut ist und HLA-Unterschiede, Spenderalter, Art der Gallengangsrekonstruktion, Ischämiezeit und Colitis ulcerosa keinen Einfluss auf das Auftreten biliärer Komplikationen zeigt.

Die letzte hier diskutierte Arbeit zum Langzeitergebnis der Patienten nach Lebertransplantation fokussiert sich auf die Entwicklung der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED).<sup>127</sup> Im Vergleich zu den Patienten ohne Transplantation zeigte unsere Analyse einen positiven Einfluss der Immunsuppression bei Transplantierten auf den Verlauf der CED. Dies wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Überwiegend Patienten mit PSC, oder Autoimmunhepatitis erkranken an CED, v.a. Colitis ulcerosa.<sup>187</sup> Interessanterweise zeigen etwa ein Drittel der Patienten nach Lebertransplantation eine Verbesserung ihrer Darmerkrankung, während ein weiteres Drittel der Patienten eine Verschlechterung erfährt.<sup>188</sup> Und 14-30% der Patienten mit PSC erleiden etwa 10 Jahren nach Erkrankungsbeginn erstmalig das Auftreten einer CED.<sup>189,190</sup> Für das gemeinsame Auftreten von CED und PSC existieren verschiedene Erklärungsansätze, wie gemeinsame Chemokine und Adhäsionsmoleküle in Leber und Darm, oder die Durchlässigkeit der entzündeten Darmwand und Dysbalancen im Mikrobiom, die auch den zeitlich unterschiedlichen Verlauf beider Erkrankungen erklären könnten.<sup>187</sup> In der Literatur werden überwiegend transplantierte Patienten mit PSC und CED beschrieben, die auch in unserer Kohorte mit 83% den größten Anteil der Patienten ausmachten. Unsere Analyse zeigte einen protektiven Einfluss der

Immunsuppression und vor allem für die Co-Medikation mit Mycophenolat-phMofetil auf den Verlauf der CED. Im Gegensatz dazu zeigte eine longitudinale Studie aus Skandinavien einen negativen Einfluss von Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil auf die Progression der CED, während eine duale Therapie mit Cyclosporin und Azathioprin offenbar protektiv wirkte.<sup>191</sup> Dvorchik et al. demonstrierten ein beschleunigtes Fortschreiten der CED unter Immunsuppression mit Notwendigkeit einer Colektomie bei 11,5% der Patienten nach Transplantation.<sup>192</sup>

In unserer Studie hatten Patienten beider Kohorten verschiedene Darmresektionen, aber es wurden nur 3 Patienten mit Colitis ulcerosa nach Transplantation kolektomiert (7,3%). Dies ist besonders eindrucksvoll, da das mediane Nachsorgeintervall bei 7,4 Jahren lag im Vergleich zu 5,9 Jahren bei Dvorchik et al.<sup>192</sup> Der Verlauf der CED wurde in unserer Kohorte sowohl durch endoskopische und laborchemische Untersuchungen wie auch klinische Symptome (Stuhlfrequenz, Komplikationen, wie Fistelbildung, chirurgische Eingriffe, extraintestinale Komplikationen) erfasst. Patienten der Kontrollgruppe mussten sich mehr operativen Darmeingriffen durch rezidivierenden M. Crohn unterziehen, der hier etwas häufiger vertreten war, als bei den transplantierten Patienten. Diese Unterscheidung ist in der Literatur nicht gut nachzuvollziehen, da dezidierte Berichte zu Morbus Crohn selten sind. Insgesamt zeigten im Langzeitverlauf mehr Patienten der Transplantgruppe eine vollständige Remission ihrer CED ( $p = 0.0295$ ).

Vergleichbar zu unseren Ergebnissen wird Tacrolimus als Risikofaktor für die Progression der CED nach Transplantation beschrieben,<sup>190</sup> allerdings wurde in der Kohorte von Haagsma et al. kein Mycophenolat-Mofetil eingesetzt.<sup>193</sup> In der Analyse von Mouchli et al. zeigte ebenfalls die Immunsuppression mit Tacrolimus einen ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung der CED und Mycophenolat-Mofetil wurde mit dem Neu-Auftreten der CED nach Transplantation in der univariaten Analyse verbunden.<sup>190</sup> Der positive Einfluss von Azathioprin auf die Colitisprogression nach Transplantation konnte in unserer Analyse nicht bestätigt werden. Inzwischen zählen Tumor-necrosis-factor-alpha-Inhibitoren zur Standardmedikation der chronisch-aktiven CED und werden auch bei Patienten nach Transplantation eingesetzt.<sup>194</sup> Deren Einfluss konnte in unserer Analyse noch nicht evaluiert werden. Insgesamt ließ sich aber ein begünstigender Einfluss der Immunsuppression auf den Verlauf der CED feststellen, insbesondere in der Kombination mit Mycophenolat-Mofetil.

## 4. Zusammenfassung

Im Falle irreversibler Leberschädigung, oder nicht behandelbarer metabolischer Erkrankungen der Leber gehört die Transplantation inzwischen zur Standardtherapie. Durch stetige Verbesserung der chirurgischen und anästhesiologisch-intensivmedizinischen Methoden können viele perioperative Komplikationen beherrscht werden.

Ein besonderes Problem stellt die kompensatorische arterielle Minderperfusion des Transplantates bei portaler Hyperperfusion dar, auch Milzarteriensyndrom genannt. Dieses entsteht entweder bei der Teillebertransplantation als Phänomen des zu kleinen Lebervolumens in Relation zum portalvenösen Einstrom, oder durch Splenomegalie mit konsekutiver portalvenöser Hyperperfusion bei der Ganzorgantransplantation. Über die *hepatic arterial buffer response* verstärkt sich dieser Effekt auf der Ebene der Lebersinusoide zusätzlich. Obwohl die präoperative Prädiktion des Effektes möglich ist, kann das Milzarteriensyndrom manchmal erst postoperativ diagnostiziert werden. Therapeutisch ist dann der interventionelle Verschluss der Arteria lienalis Mittel der Wahl. So kann die Optimierung der leberarteriellen Durchblutung komplikationsarm und langfristig erzielt werden.

Eine Alternative zur Ganzorgantransplantation, insbesondere bei metabolischen Erkrankungen, stellt die Leberzelltransplantation dar. Um das langfristige Anwachsen und Proliferieren der transplantierten Zellen zu optimieren, entwickelten wir ein Konzept zur Isolierung syngener Zellen aus erkrankten Lebern mit nachfolgender Transplantation. Wir etablierten zunächst die Isolierung humaner Hepatozyten aus erkrankten Explantaten. Diese Zellen konnten erfolgreich isoliert, charakterisiert und vorübergehend kühl gelagert werden, ohne ihr proliferatives Potential zu verlieren. Für die Weiterentwicklung dieser Idee führten wir im Rattenmodell die sequentielle Leber- und Leberzelltransplantation durch. Es gelang der Nachweis transplantierter syngener Hepatozyten bis 90 Tage nach kombinierter Leber- und Zell-Transplantation bei Ratten unter kontinuierlicher Immunsuppression.

Die Analyse des langfristigen Transplantationserfolges fokussierte sich auf Patienten mit PSC. Zum einen konnte gezeigt werden, dass bei 55% der Patienten nach 12,1 Jahren biliäre Komplikationen, Organverlust, oder Tod auftraten und männliches Geschlecht einen Risikofaktor darstellt. Zum anderen wurde der Einfluss der Immunsuppression auf die Progression der CED untersucht, die bei den meisten Patienten mit PSC besteht. Hier zeigte

sich ein positiver Einfluss der Immunsuppression auf den Verlauf der CED im Vergleich zu einer nicht-transplantierten Kontrollgruppe. Insbesondere die kombinierte Immunsuppression mit Mycophenolat-Mofetil war mit anhaltender Remission der CED vergesellschaftet.

Die vorliegenden Arbeiten konnten verschiedene klinische Aspekte zur perioperativen und langfristigen Optimierung des Transplantationserfolges analysieren. Mit der Entwicklung der syngenen Leberzelltransplantation besteht eine mögliche Alternative zur Vermeidung der Langzeitkomplikationen der Immunsuppression.

## 5. Literaturangaben

---

- <sup>1</sup> Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 Dec;117:659-76. PubMed PMID: 14100514; PubMed Central PMCID: PMC2634660.
- <sup>2</sup> Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D, Rowlands DT Jr, Waddell WR. Clinical Experience with Organ Transplantation. *South Med J.* 1965 Feb;58:131-47. PubMed PMID: 14246933; PubMed Central PMCID: PMC3005279s
- <sup>3</sup> Buescher N, Seehofer D, Helbig M, Andreou A, Bahra M, Pascher A, Pratschke J, Schoening W. Evaluating twenty-years of follow-up after orthotopic liver transplantation, best practice for donor-recipient matching: What can we learn from the past era? *World J Transplant.* 2016 Sep 24;6(3):599-607. doi: 10.5500/wjt.v6.i3.599. PubMed PMID: 27683639; PubMed Central PMCID: PMC5036130.
- <sup>4</sup> Pischke S, Lege MC, von Wulffen M, Galante A, Otto B, Wehmeyer MH, Herden U, Fischer L, Nashan B, Lohse AW, Sterneck M. Factors associated with long-term survival after liver transplantation: A retrospective cohort study. *World J Hepatol.* 2017 Mar 18;9(8):427-435. doi: 10.4254/wjh.v9.i8.427. PubMed PMID: 28357030; PubMed Central PMCID: PMC5355765.
- <sup>5</sup> Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K. Long-term results of liver transplantation. *Scand J Surg.* 2011;100(1):14-21. Review. PubMed PMID: 21482501.
- <sup>6</sup> Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK, Porter KA. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery.* 1968 Apr;63(4):549-63. PubMed PMID: 4171413; PubMed Central PMCID: PMC2964132.
- <sup>7</sup> Brettschneider L, Daloz PM, Huguet C, Porter KA, Groth CG, Kashiwagi N, Hutchison DE, Starzl TE. The Use of Combined Preservation Techniques for Extended Storage of Orthotopic Liver Homografts. *Surg Gynecol Obstet.* 1968 Feb;126(2):263-274. PubMed PMID: 21188295; PubMed Central PMCID: PMC3008811.
- <sup>8</sup> Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1953 Oct 3;172(4379):603-6. PubMed PMID: 13099277.
- <sup>9</sup> Medawar PB. The Nobel Lectures in Immunology. The Nobel Prize for Physiology or Medicine, 1960. Immunological tolerance. *Scand J Immunol.* 1991 Apr;33(4):337-44. PubMed PMID: 2017662.
- <sup>10</sup> Terasaki PI, Vredevoe DL, Mickey MR. Serotyping for homotransplantation. X. Survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing. *Transplantation.* 1967 Jul;5(4):Suppl:1057-70. PubMed PMID: 4860601.
- <sup>11</sup> Busuttil RW, Lake JR. Role of tacrolimus in the evolution of liver transplantation. *Transplantation.* 2004 May 15;77(9 Suppl):S44-51. Review. PubMed PMID: 15201686.

- 
- <sup>12</sup> Czigany Z, Scherer MN, Pratschke J, Guba M, Nadalin S, Mehrabi A, Berlakovich G, Rogiers X, Pirenne J, Lerut J, Mathe Z, Dutkowski P, Ericzon BG, Malagó M, Heaton N, Schöning W, Bednarsch J, Neumann UP, Lurje G. Technical Aspects of Orthotopic Liver Transplantation—a Survey-Based Study Within the Eurotransplant, Swisstransplant, Scandiarttransplant, and British Transplantation Society Networks. *J Gastrointest Surg*. 2019 Mar;23(3):529-537. doi: 10.1007/s11605-018-3915-6. Epub 2018 Aug 10. PubMed PMID: 30097968.
- <sup>13</sup> Carmody IC, Romano J, Bohorquez H, Bugeaud E, Bruce DS, Cohen AJ, Seal J, Reichman TW, Loss GE. Novel Biliary Reconstruction Techniques During Liver Transplantation. *Ochsner J*. 2017 Spring;17(1):42-45. PubMed PMID: 28331447; PubMed Central PMCID: PMC5349635.
- <sup>14</sup> Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg*. 1994 Apr;219(4):426-34. PubMed PMID: 8161269; PubMed Central PMCID: PMC1243160.
- <sup>15</sup> Wells MM, Croome KP, Boyce E, Chandok N. Roux-en-Y choledochojejunostomy versus duct-to-duct biliary anastomosis in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2013 Jul-Aug;45(6):2263-71. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.01.066. Review. PubMed PMID: 23953538.
- <sup>16</sup> Carmelino J, Rodrigues S, Marques HP, Ribeiro V, Virella D, Alves M, Martins A, Barroso E. [Biliary Anastomosis in Liver Transplantation: With or Without T-Tube?]. *Acta Med Port*. 2017 Feb 27;30(2):122-126. doi: 10.20344/amp.7287. Epub 2017 Feb 27. Portuguese. PubMed PMID: 28527479.
- <sup>17</sup> Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, Puhl G, Guckelberger O, Neumann UP, Pratschke J, Neuhaus P. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009 Nov;250(5):766-71. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bd920a. PubMed PMID: 19809299.
- <sup>18</sup> Hong SY, Hu XG, Lee HY, Won JH, Kim JW, Shen XY, Wang HJ, Kim BW. Longterm Analysis of Biliary Complications After Duct-to-Duct Biliary Reconstruction in Living Donor Liver Transplantations. *Liver Transpl*. 2018 Aug;24(8):1050-1061. doi: 10.1002/lt.25074. PubMed PMID: 29633539.
- <sup>19</sup> Sun N, Zhang J, Li X, Zhang C, Zhou X, Zhang C. Biliary tract reconstruction with or without T-tube in orthotopic liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;9(4):529-38. doi: 10.1586/17474124.2015.1002084. Epub 2015 Jan 12. Review. PubMed PMID: 25583036.
- <sup>20</sup> Senter-Zapata M, Khan AS, Subramanian T, Vachharajani N, Dageforde LA, Wellen JR, Shenoy S, Majella Doyle MB, Chapman WC. Patient and Graft Survival: Biliary Complications after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg*. 2018 Apr;226(4):484-494. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.039. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29360615.

- 
- <sup>21</sup> Perilli V, Aceto P, Sacco T, Modesti C, Ciocchetti P, Vitale F, Russo A, Fasano G, Dottorelli A, Sollazzi L. Anaesthesiological strategies to improve outcome in liver transplantation recipients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jul;20(15):3172-7. Review. PubMed PMID: 27466988.
- <sup>22</sup> Schumann R, Mandell MS, Mercaldo N, Michaels D, Robertson A, Banerjee A, Pai R, Klinck J, Pandharipande P, Walia A. Anesthesia for liver transplantation in United States academic centers: intraoperative practice. *J Clin Anesth*. 2013 Nov;25(7):542-50. doi: 10.1016/j.jclinane.2013.04.017. Epub 2013 Aug 30. PubMed PMID: 23994704.
- <sup>23</sup> Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, Busuttil RW. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg*. 2009 May;208(5):896-903; discussion 903-5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032. PubMed PMID: 19476857.
- <sup>24</sup> Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, Zanusi G, Senzolo M, Ori C. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 14;21(26):8004-13. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8004. Review. PubMed PMID: 26185371; PubMed Central PMCID: PMC4499342.
- <sup>25</sup> Na L, Jindong H. Clinical study of argatroban for preventing vascular thrombosis in the early period after pediatric living-related donor liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2020 Mar;24(2):e13654. doi: 10.1111/ptr.13654. Epub 2020 Jan 16. PubMed PMID: 31944491.
- <sup>26</sup> Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1541-50. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1541. Review. PubMed PMID: 26819521; PubMed Central PMCID: PMC4721987.
- <sup>27</sup> Chen J, Weinstein J, Black S, Spain J, Brady PS, Dowell JD. Surgical and endovascular treatment of hepatic arterial complications following liver transplant. *Clin Transplant*. 2014 Dec;28(12):1305-12. doi: 10.1111/ctr.12431. Epub 2014 Aug 22. Review. PubMed PMID: 25091402.
- <sup>28</sup> Gastaca M, Gomez J, Terreros I, Izquierdo J, Ruiz P, Prieto M, Ventoso A, Palomares I, Aguinaga A, Valdivieso A. Endovascular Therapy of Arterial Complications Within the First Week After Liver Transplant. *Transplant Proc*. 2020 Mar 24. pii: S0041-1345(19)31543-X. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.075. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32220478.
- <sup>29</sup> Tortolero L, Nuño J, Buenadicha A, Gajate L, Serrano A, Liaño F, Peromingo R, Hervás PL. Protective Role of the Portocaval Shunt in Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2020 Mar 23. pii: S0041-1345(19)31803-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.089. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32217010.
- <sup>30</sup> Park GC, Moon DB, Kang SH, Ahn CS, Hwang S, Kim KH, Ha TY, Song GW, Jung DH, Yoon YI, Lee SG. Overcoming Hepatic Artery Thrombosis After Living Donor Liver Transplantations: An Experience from Asan Medical Center. *Ann Transplant*. 2019 Nov 1;24:588-593. doi: 10.12659/AOT.919650. PubMed PMID: 31672958; PubMed Central PMCID: PMC6857352.

- 
- <sup>31</sup> Li C, Kapoor B, Moon E, Quintini C, Wang W. Current understanding and management of splenic steal syndrome after liver transplant: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Jul;31(3):188-192. doi: 10.1016/j.trre.2017.02.002. Epub 2017 Feb 17. Review. PubMed PMID: 28254530.
- <sup>32</sup> Kim H, Suh KS, Jeon YM, Park MS, Choi Y, Mori S, Hong G, Lee HW, Yi NJ, Lee KW. Partial splenic artery embolization for thrombocytopenia and uncontrolled massive ascites after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Apr;44(3):755-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.066. PubMed PMID: 22483487.
- <sup>33</sup> Pravisani R, Baccarani U, Adani G, Lorenzin D, Vit A, Cherchi V, Calandra S, Rispoli I, Toniutto P, Sponza M, Risaliti A. Splenic Artery Syndrome as a Possible Cause of Late Onset Refractory Ascites After Liver Transplantation: Management With Proximal Splenic Artery Embolization. *Transplant Proc*. 2016 Mar;48(2):377-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.013. PubMed PMID: 27109959.
- <sup>34</sup> Soresi M, Bascone F, Magliarisi C, Campagna P, Di Giovanni G, Riili A, Carroccio A, Montalto G. Hemodynamic changes in splanchnic circulation after orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis. *Abdom Imaging*. 2002 Sep-Oct;27(5):541-5. PubMed PMID: 12172993.
- <sup>35</sup> Park HS, Desser TS, Jeffrey RB, Kamaya A. Doppler Ultrasound in Liver Cirrhosis: Correlation of Hepatic Artery and Portal Vein Measurements With Model for End-Stage Liver Disease Score. *J Ultrasound Med*. 2017 Apr;36(4):725-730. doi: 10.7863/ultra.16.03107. Epub 2016 Dec 27. PubMed PMID: 28026900.
- <sup>36</sup> Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel C, Sartori G, Merenda R, Nava V, Angeli P, Feltracco P, Gatta A. Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic arterial resistance indices and role of spleen size. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):601-8. PubMed PMID: 11870373.
- <sup>37</sup> Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 28;16(48):6046-57. Review. PubMed PMID: 21182219; PubMed Central PMCID: PMC3012579.
- <sup>38</sup> Yoshizumi T, Mori M. Portal flow modulation in living donor liver transplantation: review with a focus on splenectomy. *Surg Today*. 2020 Jan;50(1):21-29. doi: 10.1007/s00595-019-01881-y. Epub 2019 Sep 25. Review. Erratum in: *Surg Today*. 2020 Apr;50(4):423. PubMed PMID: 31555908; PubMed Central PMCID: PMC6949207.
- <sup>39</sup> DuBois B, Mobley D, Chick JFB, Srinivasa RN, Wilcox C, Weintraub J. Efficacy and safety of partial splenic embolization for hypersplenism in pre- and post-liver transplant patients: A 16-year comparative analysis. *Clin Imaging*. 2019 Mar - Apr;54:71-77. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.11.012. Epub 2018 Nov 27. PubMed PMID: 30553121.



---

<sup>40</sup> Taniguchi M, Shimamura T, Todo S, Furukawa H. Small-for-size syndrome in living-donor liver transplantation using a left lobe graft. *Surg Today*. 2015 Jun;45(6):663-71. doi: 10.1007/s00595-014-0945-x. Epub 2014 Jun 5. Review. PubMed PMID: 24894564.

<sup>41</sup> Riddiough GE, Christophi C, Jones RM, Muralidharan V, Perini MV. A systematic review of small for size syndrome after major hepatectomy and liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2019 Nov 27. pii: S1365-182X(19)33189-2. doi: 10.1016/j.hpb.2019.10.2445. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31786053.

<sup>42</sup> <https://www.eurotransplant.org/> (abgefragt 07.04.2020, 14.14 Uhr)

<sup>43</sup> <https://www.buzer.de> (abgefragt 07.04.2020, 14.14 Uhr),

Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG)

neugefasst durch B. v. 04.09.2007 [BGBl. I S. 2206](#); zuletzt geändert durch [Artikel 1](#) G. v. 16.03.2020 [BGBl. I S. 497](#) Geltung ab 01.12.1997; FNA: 212-2 [Gesundheitswesen 14 frühere Fassungen](#) | [Drucksachen / Entwurf / Begründung](#) | [wird in 105 Vorschriften zitiert](#)

<sup>44</sup> Jochmans I, van Rosmalen M, Pirenne J, Samuel U. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation*. 2017 Jul;101(7):1542-1550. doi: 10.1097/TP.0000000000001631. Review. PubMed PMID: 28060242.

<sup>45</sup> Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl*. 2016 Aug;22(8):1136-42. doi: 10.1002/lt.24461. PubMed PMID: 27082951.

<sup>46</sup> [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=overview&search\\_text=9023](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=overview&search_text=9023) (abgefragt 07.04.2020, 14.30 Uhr)

<sup>47</sup> Shukla A, Vadayar H, Rela M, Shah S. Liver Transplantation: East versus West. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Sep;3(3):243-53. doi: 10.1016/j.jceh.2013.08.004. Epub 2013 Sep 12. Review. PubMed PMID: 25755506; PubMed Central PMCID: PMC3940244.

<sup>48</sup> Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg*. 2017 Aug;26(4):217-223. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.014. Epub 2017 Jul 26. Review. PubMed PMID: 28964477.

<sup>49</sup> Valentino PL, Emre S, Geliang G, Li L, Deng Y, Mulligan D, Rodriguez-Davalos MI. Frequency of whole-organ in lieu of split-liver transplantation over the last decade: Children experienced increased wait time and death. *Am J Transplant*. 2019 Nov;19(11):3114-3123. doi: 10.1111/ajt.15481. Epub 2019 Jun 24. PubMed PMID: 31152483.

<sup>50</sup> Chan KM, Wang YC, Wu TH, Cheng CH, Lee CF, Wu TJ, Chou HS, Lee WC. Encouraging Split Liver Transplantation for Two Adult Recipients to Mitigate the High Incidence of Wait-list Mortality in The Setting of Extreme Shortage of Deceased Donors. *J Clin Med*. 2019 Dec 1;8(12). pii: E2095. doi: 10.3390/jcm8122095. PubMed PMID: 31805722; PubMed Central PMCID: PMC6947574.

---

<sup>51</sup> Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: Current developments. *World J Gastroenterol*. 2018 Dec 21;24(47):5312-5321. doi: 10.3748/wjg.v24.i47.5312. Review. PubMed PMID: 30598576; PubMed Central PMCID: PMC6305537.

<sup>52</sup> Angelico R, Trapani S, Spada M, Colledan M, de Ville de Goyet J, Salizzoni M, De Carlis L, Andorno E, Gruttadauria S, Ettorre GM, Cescon M, Rossi G, Risaliti A, Tisone G, Tedeschi U, Vivarelli M, Agnes S, De Simone P, Lupo LG, Di Benedetto F, Santaniello W, Zamboni F, Mazzaferro V, Rossi M, Puoti F, Camagni S, Grimaldi C, Gringeri E, Rizzato L, Nanni Costa A, Cillo U. A national mandatory-split liver policy: A report from the Italian experience. *Am J Transplant*. 2019 Jul;19(7):2029-2043. doi: 10.1111/ajt.15300. Epub 2019 Mar 14. PubMed PMID: 30748091.

<sup>53</sup> Moussaoui D, Toso C, Nowacka A, McLin VA, Bednarkiewicz M, Andres A, Berney T, Majno P, Wildhaber BE. Early complications after liver transplantation in children and adults: Are split grafts equal to each other and equal to whole livers? *Pediatr Transplant*. 2017 Jun;21(4). doi: 10.1111/petr.12908. Epub 2017 Mar 5. PubMed PMID: 28261944.

<sup>54</sup> Cherukuru R, Reddy MS, Shanmugam NP, Rajalingam R, Kota V, Gunasekaran V, Narasimhan G, Kaliamoorthy I, Rela M. Feasibility and Safety of Split-Liver Transplantation in a Nascent Framework of Deceased Donation. *Liver Transpl*. 2019 Mar;25(3):450-458. doi: 10.1002/lt.25405. PubMed PMID: 30586233.

<sup>55</sup> Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, Hillert C, Fischer L, Rogiers X, Broering DC. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: A matched pair analysis. *Ann Surg*. 2006 Dec;244(6):865-72; discussion 872-3. PubMed PMID: 17122611; PubMed Central PMCID: PMC1856626.

<sup>56</sup> Bañares R, Catalina MV, Vaquero J. Liver support systems: will they ever reach prime time? *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Mar;15(3):312. doi: 10.1007/s11894-013-0312-x. Review. PubMed PMID: 23392862.

<sup>57</sup> Willars C. Update in intensive care medicine: acute liver failure. Initial management, supportive treatment and who to transplant. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Apr;20(2):202-9. doi: 10.1097/MCC.000000000000073. Review. PubMed PMID: 24584170.

<sup>58</sup> Singanayagam A, Bernal W. Update on acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Apr;21(2):134-41. doi: 10.1097/MCC.000000000000187. Review. PubMed PMID: 25689127.

<sup>59</sup> Tsiptotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Sep;22(5):382-90. doi: 10.1053/j.ackd.2015.05.004. Review. PubMed PMID: 26311600.

<sup>60</sup> Holle J, Gratopp A, Balmer S, Varnholt V, Henning S, Bufler P, Müller D, Rosenfeld L. Single-Pass Albumin Dialysis in the Treatment of Children with Liver Failure. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):55-62. doi: 10.1159/000502938. Epub 2019 Sep 17. PubMed PMID: 31527371.

- 
- <sup>61</sup> Guo LM, Liu JY, Xu DZ, Li BS, Han H, Wang LH, Zhang WY, Lu LH, Guo X, Sun FX, Zhang HY, Liu XD, Zhang JP, Yao Y, He ZP, Wang MM. Application of Molecular Adsorbents Recirculating System to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Liver Int.* 2003;23 Suppl 3:16-20. PubMed PMID: 12950956.
- <sup>62</sup> Ryska M, Laszikova E, Pantoflicek T, Ryska O, Prazak J, Koblihova E. Fractionated plasma separation and adsorption significantly decreases intracranial pressure in acute liver failure: experimental study. *Eur Surg Res.* 2009;42(4):230-5. doi: 10.1159/000208790. Epub 2009 Mar 12. PubMed PMID: 19279388.
- <sup>63</sup> Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care.* 2006;10(4):R108. PubMed PMID: 16859530; PubMed Central PMCID: PMC1751025.
- <sup>64</sup> Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, Dionne J, Albrahim T, Albudoor B, Ismail M, Al-Judaibi B, Baw B, Subramanian RM, Steadman R, Galusca D, Huang DT, Nanchal R, Al Quraini M, Yuan Y, Alhazzani W; GUIDE Group. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2020 Jan;46(1):1-16. doi: 10.1007/s00134-019-05783-y. Epub 2019 Oct 7. Review. PubMed PMID: 31588983.
- <sup>65</sup> Sentürk E, Esen F, Ozcan PE, Rifai K, Pinarbaşı B, Cakar N, Telci L. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J Clin Apher.* 2010;25(4):195-201. doi: 10.1002/jca.20238. PubMed PMID: 20818714.
- <sup>66</sup> Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, Sarrazin C, Hoste E, Van Vlierberghe H, Escorsell A, Hafer C, Schreiner O, Galle PR, Mancini E, Caraceni P, Karvellas CJ, Salmhofer H, Knotek M, Ginès P, Kozik-Jaromin J, Rifai K; HELIOS Study Group. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2012 Apr;142(4):782-789.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.056. Epub 2012 Jan 13. PubMed PMID: 22248661.
- <sup>67</sup> Mazariegos GV, Patzer JF 2nd, Lopez RC, Giraldo M, Devera ME, Grogan TA, Zhu Y, Fulmer ML, Amiot BP, Kramer DJ. First clinical use of a novel bioartificial liver support system (BLSS). *Am J Transplant.* 2002 Mar;2(3):260-6. PubMed PMID: 12096789.
- <sup>68</sup> Sauer IM, Kardassis D, Zeillinger K, Pascher A, Gruenwald A, Pless G, Irgang M, Kraemer M, Puhl G, Frank J, Müller AR, Steinmüller T, Denner J, Neuhaus P, Gerlach JC. Clinical extracorporeal hybrid liver support--phase I study with primary porcine liver cells. *Xenotransplantation.* 2003 Sep;10(5):460-9. PubMed PMID: 12950989.
- <sup>69</sup> Sauer IM, Zeillinger K, Obermayer N, Pless G, Grünwald A, Pascher A, Mieder T, Roth S, Goetz M, Kardassis D, Mas A, Neuhaus P, Gerlach JC. Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support--a preliminary report. *Int J Artif Organs.* 2002 Oct;25(10):1001-5. PubMed PMID: 12456042.

---

<sup>70</sup> Sauer IM, Zeilinger K, Pless G, Kardassis D, Theruvath T, Pascher A, Goetz M, Neuhaus P, Gerlach JC. Extracorporeal liver support based on primary human liver cells and albumin dialysis--treatment of a patient with primary graft non-function. *J Hepatol*. 2003 Oct;39(4):649-53. PubMed PMID: 12971979.

<sup>71</sup> van de Kerkhove MP, Poyck PP, Deurholt T, Hoekstra R, Chamuleau RA, van Gulik TM. Liver support therapy: an overview of the AMC-bioartificial liver research. *Dig Surg*. 2005;22(4):254-64. Epub 2005 Sep 20. Review. PubMed PMID: 16174982.

<sup>72</sup> He YT, Qi YN, Zhang BQ, Li JB, Bao J. Bioartificial liver support systems for acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 21;25(27):3634-3648. doi: 10.3748/wjg.v25.i27.3634. PubMed PMID: 31367162; PubMed Central PMCID: PMC6658398.

<sup>73</sup> Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003628. Review. PubMed PMID: 14974025; PubMed Central PMCID: PMC6991941.

<sup>74</sup> Kegel V, Deharde D, Pfeiffer E, Zeilinger K, Seehofer D, Damm G. Protocol for Isolation of Primary Human Hepatocytes and Corresponding Major Populations of Non-parenchymal Liver Cells. *J Vis Exp*. 2016 Mar 30;(109):e53069. doi: 10.3791/53069. PubMed PMID: 27077489; PubMed Central PMCID: PMC4841324.

<sup>75</sup> Mitry RR, Hughes RD, Dhawan A. Progress in human hepatocytes: isolation, culture & cryopreservation. *Semin Cell Dev Biol*. 2002 Dec;13(6):463-7. Review. PubMed PMID: 12468248.

<sup>76</sup> Strom SC, Fisher RA, Thompson MT, Sanyal AJ, Cole PE, Ham JM, Posner MP. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation*. 1997 Feb 27;63(4):559-69. PubMed PMID: 9047152.

<sup>77</sup> Wang F, Zhou L, Ma X, Ma W, Wang C, Lu Y, Chen Y, An L, An W, Yang Y. Monitoring of intrasplenic hepatocyte transplantation for acute-on-chronic liver failure: a prospective five-year follow-up study. *Transplant Proc*. 2014 Jan-Feb;46(1):192-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.10.042. PubMed PMID: 24507050.

<sup>78</sup> Fox IJ, Chowdhury JR, Kaufman SS, Goertzen TC, Chowdhury NR, Warkentin PI, Dorko K, Sauter BV, Strom SC. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1998 May 14;338(20):1422-6. PubMed PMID: 9580649.

<sup>79</sup> Fisher RA, Strom SC. Human hepatocyte transplantation: worldwide results. *Transplantation*. 2006 Aug 27;82(4):441-9. Review. PubMed PMID: 16926585.

<sup>80</sup> Hansel MC, Gramignoli R, Skvorak KJ, Dorko K, Marongiu F, Blake W, Davila J, Strom SC. The history and use of human hepatocytes for the treatment of liver diseases: the first 100

---

patients. *Curr Protoc Toxicol*. 2014 Nov 6;62:14.12.1-23. doi: 10.1002/0471140856.tx1412s62. PubMed PMID: 25378242; PubMed Central PMCID: PMC4343212.

<sup>81</sup> Puppi J, Strom SC, Hughes RD, Bansal S, Castell JV, Dagher I, Ellis EC, Nowak G, Ericzon BG, Fox IJ, Gómez-Lechón MJ, Guha C, Gupta S, Mitry RR, Ohashi K, Ott M, Reid LM, Roy-Chowdhury J, Sokal E, Weber A, Dhawan A. Improving the techniques for human hepatocyte transplantation: report from a consensus meeting in London. *Cell Transplant*. 2012;21(1):1-10. doi: 10.3727/096368911X566208. PubMed PMID: 21457616.

<sup>82</sup> Anderson TN, Zarrinpar A. Hepatocyte transplantation: past efforts, current technology, and future expansion of therapeutic potential. *J Surg Res*. 2018 Jun;226:48-55. doi: 10.1016/j.jss.2018.01.031. Epub 2018 Feb 10. Review. PubMed PMID: 29661288; PubMed Central PMCID: PMC6558656.

<sup>83</sup> Yamanouchi K, Zhou H, Roy-Chowdhury N, Macaluso F, Liu L, Yamamoto T, Yannam GR, Enke C, Solberg TD, Adelson AB, Platt JL, Fox IJ, Roy-Chowdhury J, Guha C. Hepatic irradiation augments engraftment of donor cells following hepatocyte transplantation. *Hepatology*. 2009 Jan;49(1):258-67. doi: 10.1002/hep.22573. PubMed PMID: 19003915; PubMed Central PMCID: PMC3416044.

<sup>84</sup> Han B, Lu Y, Meng B, Qu B. Cellular loss after allogenic hepatocyte transplantation. *Transplantation*. 2009 Jan 15;87(1):1-5. doi: 10.1097/TP.0b013e3181919212. Review. PubMed PMID: 19136883.

<sup>85</sup> Allen KJ, Mifsud NA, Williamson R, Bertolino P, Hardikar W. Cell-mediated rejection results in allograft loss after liver cell transplantation. *Liver Transpl*. 2008 May;14(5):688-94. doi: 10.1002/lt.21443. PubMed PMID: 18433045.

<sup>86</sup> Oldhafer F, Bock M, Falk CS, Vondran FW. Immunological aspects of liver cell transplantation. *World J Transplant*. 2016 Mar 24;6(1):42-53. doi: 10.5500/wjt.v6.i1.42. Review. PubMed PMID: 27011904; PubMed Central PMCID: PMC4801804.

<sup>87</sup> Jorns C, Nowak G, Nemeth A, Zemack H, Mörk LM, Johansson H, Gramignoli R, Watanabe M, Karadagi A, Alheim M, Hauzenberger D, van Dijk R, Bosma PJ, Ebbesen F, Szakos A, Fischler B, Strom S, Ellis E, Ericzon BG. De Novo Donor-Specific HLA Antibody Formation in Two Patients With Crigler-Najjar Syndrome Type I Following Human Hepatocyte Transplantation With Partial Hepatectomy Preconditioning. *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):1021-30. doi: 10.1111/ajt.13487. Epub 2015 Nov 2. PubMed PMID: 26523372; PubMed Central PMCID: PMC5061095.

<sup>88</sup> Harrison JH, Merrill JP, Murray JE. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum*. 1956;6:432-6. PubMed PMID: 13391513.

<sup>89</sup> Fahrner R, Dondorf F, Ardelt M, Settmacher U, Rauchfuss F. Role of NK, NKT cells and macrophages in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 21;22(27):6135-44. doi: 10.3748/wjg.v22.i27.6135. Review. PubMed PMID: 27468206; PubMed Central PMCID: PMC4945975.

- 
- <sup>90</sup> Scherer MN, Banas B, Mantouvalou K, Schnitzbauer A, Obed A, Krämer BK, Schlitt HJ. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2007 Sep;392(5):511-23. Epub 2007 Apr 21. Review. PubMed PMID: 17450373.
- <sup>91</sup> Grinyó JM, Cruzado JM, Bestard O, Vidal Castiñeira JR, Torras J. Immunosuppression in the era of biological agents. *Adv Exp Med Biol*. 2012;741:60-72. doi: 10.1007/978-1-4614-2098-9\_5. PubMed PMID: 22457103.
- <sup>92</sup> Iacob S, Cicinnati VR, Beckebaum S. Current immunosuppressive approaches in liver transplantation. *Panminerva Med*. 2009 Dec;51(4):215-25. Review. PubMed PMID: 20195232.
- <sup>93</sup> Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, Fung J, Ghabril M, Thomason R, Burra P, Little EC, Berenguer M, Shaked A, Trotter J, Roberts J, Rodriguez-Davalos M, Rela M, Pomfret E, Heyrend C, Gallegos-Orozco J, Saliba F. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018 May;102(5):727-743. doi: 10.1097/TP.0000000000002147. Review. Erratum in: *Transplantation*. 2019 Jan;103(1):e37. PubMed PMID: 29485508.
- <sup>94</sup> Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):51-64. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.059. Epub 2010 Nov 9. Review. PubMed PMID: 21073873; PubMed Central PMCID: PMC3866688.
- <sup>95</sup> Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. *J Clin Exp Hepatol*. 2017 Dec;7(4):358-366. doi: 10.1016/j.jceh.2017.10.003. Epub 2017 Nov 7. Review. PubMed PMID: 29234201; PubMed Central PMCID: PMC5715482.
- <sup>96</sup> Satapathy SK, Jones OD, Vanatta JM, Kamal F, Kedia SK, Jiang Y, Nair SP, Eason JD. Outcomes of Liver Transplant Recipients With Autoimmune Liver Disease Using Long-Term Dual Immunosuppression Regimen Without Corticosteroid. *Transplant Direct*. 2017 Jun 23;3(7):e178. doi: 10.1097/TXD.0000000000000693. eCollection 2017 Jul. PubMed PMID: 28706981; PubMed Central PMCID: PMC5498019.
- <sup>97</sup> Sarma NJ, Tiriveedhi V, Angaswamy N, Mohanakumar T. Role of antibodies to self-antigens in chronic allograft rejection: potential mechanism and therapeutic implications. *Hum Immunol*. 2012 Dec;73(12):1275-81. doi:10.1016/j.humimm.2012.06.014. Epub 2012 Jul 10. Review. PubMed PMID: 22789626; PubMed Central PMCID: PMC3496808.
- <sup>98</sup> Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Dec;25(6):765-82. doi:10.1016/j.bpg.2011.09.008. Review. PubMed PMID: 22117641.
- <sup>99</sup> Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology*. 1999;29(4):1050-1056. doi:10.1002/hep.510290427

- 
- <sup>100</sup> Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*. 2000;13(5):313-326. doi:10.1007/s001470050708
- <sup>101</sup> Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*. 2011;17(10):1304-1309. Published 2011 Oct 2. doi:10.1038/nm.2497
- <sup>102</sup> Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003;349(10):931-940. doi:10.1056/NEJMoa021744
- <sup>103</sup> Wu Q, Wang X, Nepovimova E, Wang Y, Yang H, Kuca K. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings. *Food Chem Toxicol*. 2018;118:889-907. doi:10.1016/j.fct.2018.06.054
- <sup>104</sup> Glover TE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, Ntzani EE, Kosmoliaptsis V. Conversion From Calcineurin to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Liver Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplantation*. 2016;100(3):621-629. doi:10.1097/TP.0000000000001006
- <sup>105</sup> Ventura-Aguilar P, Campistol JM, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):303-319. doi:10.1517/14740338.2016.1132698
- <sup>106</sup> Lange NW, Salerno DM, Sammons CM, Jesudian AB, Verna EC, Brown RS Jr. Delayed calcineurin inhibitor introduction and renal outcomes in liver transplant recipients receiving basiliximab induction. *Clin Transplant*. 2018;32(12):e13415. doi:10.1111/ctr.13415
- <sup>107</sup> Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, et al. Long-term follow-up of five yr shows superior renal function with everolimus plus early calcineurin inhibitor withdrawal in the PROTECT randomized liver transplantation study. *Clin Transplant*. 2016;30(6):741-748. doi:10.1111/ctr.12744
- <sup>108</sup> Kappus M, Abdelmalek M. De Novo and Recurrence of Nonalcoholic Steatohepatitis After Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):321-335. doi:10.1016/j.cld.2016.12.006
- <sup>109</sup> Rademacher S, Seehofer D, Eurich D, et al. The 28-year incidence of de novo malignancies after liver transplantation: A single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients. *Liver Transpl*. 2017;23(11):1404-1414. doi:10.1002/lt.24795
- <sup>110</sup> Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2384-2394. doi:10.1111/ajt.12384
- <sup>111</sup> Berenguer M. Management of HCV in the liver transplant setting. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39 Suppl 1:S115-S119. doi:10.1016/j.clinre.2015.05.004
- <sup>112</sup> Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A Closing Chapter: Hepatitis C Genotype 3 Elimination in Liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in a Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(1):61-67. doi:10.6002/ect.2016.0296

- 
- <sup>113</sup> Liu X, Chen Y, Wang Y, et al. Cancer risk in patients with hepatitis C virus infection: a population-based study in Sweden. *Cancer Med.* 2017;6(5):1135–1140. doi:10.1002/cam4.988
- <sup>114</sup> Teegen EM, Maurer MM, Globke B, Pratschke J, Eurich D. Liver transplantation for Hepatitis-B-associated liver disease - Three decades of experience. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e12997. doi:10.1111/tid.12997
- <sup>115</sup> Nevens F. PBC-transplantation and disease recurrence. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018;34-35:107–111. doi:10.1016/j.bpg.2018.09.001
- <sup>116</sup> Martin EF, Levy C. Timing, Management, and Outcomes of Liver Transplantation in Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2017;37(4):305–313. doi:10.1055/s-0037-1608655
- <sup>117</sup> Trivedi PJ, Corpechot C, Pares A, Hirschfield GM. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology.* 2016;63(2):644–659. doi:10.1002/hep.28128
- <sup>118</sup> Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2013;58(6):2045–2055. doi:10.1002/hep.26565
- <sup>119</sup> Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1417–1425. doi:10.1038/ajg.2013.163
- <sup>120</sup> Khungar V, Goldberg DS. Liver Transplantation for Cholestatic Liver Diseases in Adults. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):191–203. doi:10.1016/j.cld.2015.08.011
- <sup>121</sup> Pittman ME, Jessurun J, Yantiss RK. Differentiating Posttransplant Inflammatory Bowel Disease and Other Colitides in Renal Transplant Patients. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(12):1666–1674. doi:10.1097/PAS.0000000000000921
- <sup>122</sup> Salgueiro P, Lago P, Pedroto I. Natural history of inflammatory bowel disease patients submitted to solid organ transplantation. *J Crohns Colitis.* 2013;7(5):e196. doi:10.1016/j.crohns.2012.11.009
- <sup>123</sup> **Mogl MT**, Nüssler NC, Presser SJ, Podrabsky P, Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Guckelberger O. Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(8):831–841. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01062.x
- <sup>124</sup> Belaschk E, Rohn S, Mukiibi R, Reutzel-Selke A, Tang P, Sawitzki B, Pratschke J, Sauer IM, **Mogl MT**. Isolation, characterization and cold storage of cells isolated from diseased explanted livers. *Int J Artif Organs.* 2017;40(6):294–306. doi:10.5301/ijao.5000594



---

<sup>125</sup> Rohn S, Schroeder J, Riedel H, Polenz D, Stanko K, Reutzel-Selke A, Tang P, Brusendorf L, Raschzok N, Neuhaus P, Pratschke J, Sawitzki B, Sauer IM, **Mogl MT**. Allogeneic Liver Transplantation and Subsequent Syngeneic Hepatocyte Transplantation in a Rat Model: Proof of Concept for in vivo Tissue Engineering [published correction appears in *Cells Tissues Organs*. 2017;204(5-6):313]. *Cells Tissues Organs*. 2015;201(6):399–411. doi:10.1159/000445792

<sup>126</sup> **Mogl MT**, Albert K, Pascher A, Sauer I, Puhl G, Gül S, Schönemann C, Neuhaus P, Guckelberger O. Survival without biliary complications after liver transplant for primary sclerosing cholangitis. *Exp Clin Transplant*. 2013;11(6):510–521. doi:10.6002/ect.2013.0051

<sup>127</sup> **Mogl MT**, Baumgart DC, Fischer A, Pratschke J, Pascher A. Immunosuppression following liver transplantation and the course of inflammatory bowel disease - a case control study. Immunosuppression nach Lebertransplantation und der Verlauf chronisch entzündlicher Darmerkrankungen – eine Fall-Kontroll-Studie. *Z Gastroenterol*. 2018;56(2):117–127. doi:10.1055/s-0043-117183

<sup>128</sup> Kutluturk K, Sahin TT, Karakas S, et al. Early Hepatic Artery Thrombosis After Pediatric Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2019;51(4):1162–1168. doi:10.1016/j.transproceed.2019.01.104

<sup>129</sup> Proposito D, Loinaz Seguro C, Garcia García I, et al. Valutazione dei fattori di rischio nell'incidenza di trombosi dell'arteria epatica in una serie consecutiva di 687 trapianti di fegato [Assessment of risk factors in the incidence of hepatic artery thrombosis in a consecutive series of 687 liver transplantations]. *Ann Ital Chir*. 2001;72(2):187–205.

<sup>130</sup> Puliti Reigada CH, de Ataide EC, de Almeida Prado Mattosinho T, Boin IFSF. Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: Five-Year Experience at the State University of Campinas. *Transplant Proc*. 2017;49(4):867–870. doi:10.1016/j.transproceed.2017.01.056

<sup>131</sup> Eva M. Teegen, Timm Denecke, Rosa B. Schmuck, Robert Öllinger, Dominik Geisel, Johann Pratschke, Sascha S. Chopra. Impact of Doppler Ultrasound on Diagnosis and Therapy Control of Lienalis Steal Syndrome After Liver Transplantation. *Ann Transplant*. 2017; 22: 440–445. Published online 2017 Jul 18. doi: 10.12659/AOT.903526  
PMCID: PMC6248044

<sup>132</sup> Zhu XS, Gao YH, Wang SS, et al. Contrast-enhanced ultrasound diagnosis of splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(8):966–971. doi:10.1002/lt.23453

<sup>133</sup> Dokmak S, Aussilhou B, Belghiti J. Liver transplantation and splenic artery steal syndrome: the diagnosis should be established preoperatively. *Liver Transpl*. 2013;19(6):667–668. doi:10.1002/lt.23639

<sup>134</sup> Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol*. 1985;249(5 Pt 1):G549–G556. doi:10.1152/ajpgi.1985.249.5.G549

<sup>135</sup> Henderson JM, Gilmore GT, Mackay GJ, Galloway JR, Dodson TF, Kutner MH. Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and

---

portal venous and hepatic arterial flows. *Hepatology*. 1992;16(3):715–718. doi:10.1002/hep.1840160316

<sup>136</sup> Payen DM, Fratacci MD, Dupuy P, et al. Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrition. *Surgery*. 1990;107(4):417–427.

<sup>137</sup> Troisi R, de Hemptinne B. Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver Transpl*. 2003;9(9):S36–S41. doi:10.1053/jlts.2003.50200

<sup>138</sup> Song JY, Shi BY, Zhu ZD, et al. New strategies for prevention and treatment of splenic artery steal syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15367–15373. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15367

<sup>139</sup> Grieser C, Denecke T, Steffen IG, et al. Multidetector computed tomography for preoperative assessment of hepatic vasculature and prediction of splenic artery steal syndrome in patients with liver cirrhosis before transplantation. *Eur Radiol*. 2010;20(1):108–117. doi:10.1007/s00330-009-1535-y

<sup>140</sup> Kirbas I, Ulu EM, Ozturk A, et al. Multidetector computed tomographic angiography findings of splenic artery steal syndrome in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1178–1180. doi:10.1016/j.transproceed.2007.02.024

<sup>141</sup> Capelli R, Allard MA, Ciaccio O, et al. Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: which strategy? A single-center retrospective study. *Transpl Int*. 2019;32(5):473–480. doi:10.1111/tri.13394

<sup>142</sup> Dominguez Bastante M, Molina Raya A, Vilchez Rabelo A, Villar Del Moral J, Exposito Ruiz M, Fundora Suarez Y. Analysis of Ischemic Cholangiopathy After Treatment of Arterial Thrombosis in Liver Transplantation in Our Series. *Transplant Proc*. 2018;50(2):628–630. doi:10.1016/j.transproceed.2017.11.062

<sup>143</sup> Fujiki M, Hashimoto K, Palaios E, et al. Probability, management, and long-term outcomes of biliary complications after hepatic artery thrombosis in liver transplant recipients. *Surgery*. 2017;162(5):1101–1111. doi:10.1016/j.surg.2017.07.012

<sup>144</sup> Bhogal RH, Hodson J, Bartlett DC, et al. Isolation of primary human hepatocytes from normal and diseased liver tissue: a one hundred liver experience. *PLoS One*. 2011;6(3):e18222. Published 2011 Mar 29. doi:10.1371/journal.pone.0018222

<sup>145</sup> Serralta A, Donato MT, Orbis F, Castell JV, Mir J, Gómez-Lechón MJ. Functionality of cultured human hepatocytes from elective samples, cadaveric grafts and hepatectomies. *Toxicol In Vitro*. 2003;17(5-6):769–774. doi:10.1016/s0887-2333(03)00122-x

<sup>146</sup> Serralta A, Donato MT, Martinez A, et al. Influence of preservation solution on the isolation and culture of human hepatocytes from liver grafts. *Cell Transplant*. 2005;14(10):837–843. doi:10.3727/000000005783982495

- 
- <sup>147</sup> Alexandrova K, Griesel C, Barthold M, et al. Large-scale isolation of human hepatocytes for therapeutic application. *Cell Transplant.* 2005;14(10):845–853. doi:10.3727/000000005783982530
- <sup>148</sup> Ibars EP, Cortes M, Tolosa L, et al. Hepatocyte transplantation program: Lessons learned and future strategies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):874–886. doi:10.3748/wjg.v22.i2.874
- <sup>149</sup> Gramignoli R, Tahan V, Dorko K, et al. New potential cell source for hepatocyte transplantation: discarded livers from metabolic disease liver transplants. *Stem Cell Res.* 2013;11(1):563–573. doi:10.1016/j.scr.2013.03.002
- <sup>150</sup> Spinelli SV, Rodríguez JV, Quintana AB, Mediavilla MG, Guibert EE. Engraftment and function of intrasplenically transplanted cold stored rat hepatocytes. *Cell Transplant.* 2002;11(2):161–168.
- <sup>151</sup> Jorns C, Gramignoli R, Saliem M, et al. Strategies for short-term storage of hepatocytes for repeated clinical infusions. *Cell Transplant.* 2014;23(8):1009–1018. doi:10.3727/096368913X667484
- <sup>152</sup> Terry C, Mitry RR, Lehec SC, et al. The effects of cryopreservation on human hepatocytes obtained from different sources of liver tissue. *Cell Transplant.* 2005;14(8):585–594. doi:10.3727/000000005783982765
- <sup>153</sup> Lee CA, Dhawan A, Iansante V, et al. Cryopreserved neonatal hepatocytes may be a source for transplantation: Evaluation of functionality toward clinical use. *Liver Transpl.* 2018;24(3):394–406. doi:10.1002/lt.25015
- <sup>154</sup> Okabe M, Tsukahara Y, Tanaka M, et al. Potential hepatic stem cells reside in EpCAM+ cells of normal and injured mouse liver. *Development.* 2009;136(11):1951–1960. doi:10.1242/dev.031369
- <sup>155</sup> Rountree CB, Barsky L, Ge S, Zhu J, Senadheera S, Crooks GM. A CD133-expressing murine liver oval cell population with bilineage potential. *Stem Cells.* 2007;25(10):2419–2429. doi:10.1634/stemcells.2007-0176
- <sup>156</sup> Shibata C, Mizuguchi T, Kikkawa Y, et al. Liver repopulation and long-term function of rat small hepatocyte transplantation as an alternative cell source for hepatocyte transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(1):78–87. doi:10.1002/lt.20558
- <sup>157</sup> Hata T, Uemoto S, Fujimoto Y, et al. Transplantation of engineered chimeric liver with autologous hepatocytes and xenobiotic scaffold. *Ann Surg.* 2013;257(3):542–547. doi:10.1097/SLA.0b013e31825c5349
- <sup>158</sup> Yu CH, Chang MH, Chien CS, Chen YH, Chang MF, Chen HL. Hepatocyte transplantation and the differentiation fate of host oval cells in acute severe hepatic injury. *Cell Transplant.* 2010;19(2):231–243. doi:10.3727/096368909X479848
- <sup>159</sup> Koenig S, Yuan Q, Krause P, et al. Regional transient portal ischemia and irradiation as preparative regimen for hepatocyte transplantation. *Cell Transplant.* 2011;20(2):303–311. doi:10.3727/096368910X520074

- 
- <sup>160</sup> Soltys KA, Setoyama K, Tafaleng EN, et al. Host conditioning and rejection monitoring in hepatocyte transplantation in humans. *J Hepatol.* 2017;66(5):987-1000. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.017
- <sup>161</sup> Kon J, Ichinohe N, Ooe H, Chen Q, Sasaki K, Mitaka T. Thy1-positive cells have bipotential ability to differentiate into hepatocytes and biliary epithelial cells in galactosamine-induced rat liver regeneration. *Am J Pathol.* 2009;175(6):2362-2371. doi:10.2353/ajpath.2009.080338
- <sup>162</sup> Yovchev MI, Grozdanov PN, Zhou H, Racherla H, Guha C, Dabeva MD. Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat liver. *Hepatology.* 2008;47(2):636-647. doi:10.1002/hep.22047
- <sup>163</sup> Timm F, Vollmar B. Heterogeneity of the intrahepatic portal venous blood flow: impact on hepatocyte transplantation. *Microvasc Res.* 2013;86:34-41. doi:10.1016/j.mvr.2012.11.008
- <sup>164</sup> Yovchev MI, Xue Y, Shafritz DA, Locker J, Oertel M. Repopulation of the fibrotic/cirrhotic rat liver by transplanted hepatic stem/progenitor cells and mature hepatocytes. *Hepatology.* 2014;59(1):284-295. doi:10.1002/hep.26615
- <sup>165</sup> De Miguel MP, Fuentes-Julián S, Blázquez-Martínez A, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. *Curr Mol Med.* 2012;12(5):574-591. doi:10.2174/156652412800619950
- <sup>166</sup> Kamel MM, Baz HGE, Demerdash Z, et al. Cord blood-derived mesenchymal stem cells with hepatogenic differentiation potential ameliorate chronic liver affection in experimental models. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(10):1329-1339. doi:10.17219/acem/70430
- <sup>167</sup> Itaba N, Matsumi Y, Okinaka K, et al. Human mesenchymal stem cell-engineered hepatic cell sheets accelerate liver regeneration in mice. *Sci Rep.* 2015;5:16169. Published 2015 Nov 10. doi:10.1038/srep16169
- <sup>168</sup> Tsuchiya A, Lu WY. Liver stem cells: Plasticity of the liver epithelium. *World J Gastroenterol.* 2019;25(9):1037-1049. doi:10.3748/wjg.v25.i9.1037
- <sup>169</sup> Rezvani M, Grimm AA, Willenbring H. Assessing the therapeutic potential of lab-made hepatocytes. *Hepatology.* 2016;64(1):287-294. doi:10.1002/hep.28569
- <sup>170</sup> Tolosa L, Pareja E, Gómez-Lechón MJ. Clinical Application of Pluripotent Stem Cells: An Alternative Cell-Based Therapy for Treating Liver Diseases?. *Transplantation.* 2016;100(12):2548-2557. doi:10.1097/TP.0000000000001426
- <sup>171</sup> Squires JE, Soltys KA, McKiernan P, et al. Clinical Hepatocyte Transplantation: What Is Next?. *Curr Transplant Rep.* 2017;4(4):280-289. doi:10.1007/s40472-017-0165-6
- <sup>172</sup> Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017;67(6):1298-1323. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.022
- <sup>173</sup> Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2006;12(12):1813-1824. doi:10.1002/lt.20910

- 
- <sup>174</sup> Visseren T, Darwish Murad S. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and auto-immune hepatitis after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(2):187-198. doi:10.1016/j.bpg.2017.04.004
- <sup>175</sup> Lattanzi B, Ott P, Rasmussen A, Kudsk KR, Merli M, Villadsen GE. Ischemic Damage Represents the Main Risk Factor for Biliary Stricture After Liver Transplantation: A Follow-Up Study in a Danish Population. *In Vivo*. 2018;32(6):1623-1628. doi:10.21873/invivo.11423
- <sup>176</sup> Nemes B, Gámán G, Doros A. Biliary complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(4):447-466. doi:10.1586/17474124.2015.967761
- <sup>177</sup> Steenstraten IC, Sebib Korkmaz K, Trivedi PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):636-643. doi:10.1111/apt.15148
- <sup>178</sup> Moya-Quiles MR, Alvarez R, Miras M, et al. Impact of recipient HLA-C in liver transplant: a protective effect of HLA-Cw\*07 on acute rejection. *Hum Immunol*. 2007;68(1):51-58. doi:10.1016/j.humimm.2006.10.009
- <sup>179</sup> Ahlenstiel G, Martin MP, Gao X, Carrington M, Rehermann B. Distinct KIR/HLA compound genotypes affect the kinetics of human antiviral natural killer cell responses. *J Clin Invest*. 2008;118(3):1017-1026. doi:10.1172/JCI32400
- <sup>180</sup> Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. *Semin Immunol*. 2008;20(6):343-352. doi:10.1016/j.smim.2008.06.003
- <sup>181</sup> Mendel JB, Chavin KD, Bratton C, Knechtle SJ. HLA-C and liver transplant outcomes: interpreting the facts. *Am J Transplant*. 2009;9(7):1491-1492. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02718.x
- <sup>182</sup> Lee H, Park KH, Park HS, et al. Human Leukocyte Antigen-C Genotype and Killer Immunoglobulin-like Receptor-Ligand Matching in Korean Living Donor Liver Transplantation. *Ann Lab Med*. 2017;37(1):45-52. doi:10.3343/alm.2017.37.1.45
- <sup>183</sup> Spurkland A, Saarinen S, Boberg KM, et al. HLA class II haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients from five European populations. *Tissue Antigens*. 1999;53(5):459-469. doi:10.1034/j.1399-0039.1999.530502.x
- <sup>184</sup> Donaldson PT, Norris S. Evaluation of the role of MHC class II alleles, haplotypes and selected amino acid sequences in primary sclerosing cholangitis. *Autoimmunity*. 2002;35(8):555-564. doi:10.1080/0891693021000054093
- <sup>185</sup> Patel YA, Henson JB, Wilder JM, et al. The impact of human leukocyte antigen donor and recipient serotyping and matching on liver transplant graft failure in primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary biliary cholangitis. *Clin Transplant*. 2018;32(10):e13388. doi:10.1111/ctr.13388

- 
- <sup>186</sup> Lan X, Zhang MM, Pu CL, et al. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of liver transplantation: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(27):3457-3464. doi:10.3748/wjg.v16.i27.3457
- <sup>187</sup> Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver*. 2018;12(1):17-29. doi:10.5009/gnl16510
- <sup>188</sup> Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1417-1425. doi:10.1038/ajg.2013.163
- <sup>189</sup> Filipec Kanizaj T, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World J Gastroenterol*. 2017;23(18):3214-3227. doi:10.3748/wjg.v23.i18.3214
- <sup>190</sup> Mouchli MA, Singh S, Boardman L, et al. Natural History of Established and De Novo Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):1074-1081. doi:10.1093/ibd/izx096
- <sup>191</sup> Jørgensen KK, Lindström L, Cvančarova M, et al. Immunosuppression after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis influences activity of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(5):517-523. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.027
- <sup>192</sup> Dvorchik I, Subotin M, Demetris AJ, et al. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2002;35(2):380-384. doi:10.1053/jhep.2002.30695
- <sup>193</sup> Haagsma EB, Van Den Berg AP, Kleibeuker JH, Slooff MJ, Dijkstra G. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(1):33-44. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01613.x
- <sup>194</sup> Altwegg R, Combes R, Laharie D, et al. Effectiveness and safety of anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease in liver transplant recipients for primary sclerosing cholangitis: A nationwide case series. *Dig Liver Dis*. 2018;50(7):668-674. doi:10.1016/j.dld.2018.02.014

## 8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Chef, Herrn Prof. Dr. Johann Pratschke, für die langdauernde Unterstützung meiner chirurgischen Laufbahn und die Möglichkeit zur Habilitation danken. Hier ist natürlich auch mein ehemaliger Chef, Herr Prof. Dr. Peter Neuhaus zu nennen, der mir den Weg zu einer Karriere in der universitären Chirurgie eröffnet hat.

Viele weitere Kolleginnen und Kollegen förderten meine Entwicklung zur akademischen Chirurgin. Unter diesen möchte ich einige herausheben, wie Herrn Prof. Dr. Henning Weidemann, Frau Prof. Dr. Natascha Nüssler, Herrn PD Dr. Olaf Guckelberger, Herrn Prof. Dr. Andreas Pascher, Hr. PD Dr. Gottfried May, Frau Prof. Dr. Nada Rayes und auch Herrn Prof. Dr. Igor M. Sauer, der mir eine exzellente Möglichkeit zur experimentell-wissenschaftlichen Arbeit bot. Insbesondere sein Team aus der Experimentellen Chirurgie und die Mitglieder meiner Arbeitsgruppe waren für die Entstehung dieser Habilitation unersetzlich. Namentlich Frau Dr. Anja Reutzel-Selke, Frau Dipl. Ing. Susanne Rohn, Herr Dipl. Ing. Dietrich Polenz, Steffen Lippert, Peter Tang, Anja Schirmeier, Marion Marksteiner und die vielen Mitarbeiter und Doktoranden der Arbeitsgruppe bildeten ein großartiges Team für enthusiastische Projekte.

Sehr wichtig für meine Entwicklung als Chirurgin waren und sind die vielen Kolleginnen und Kollegen der Chirurgischen Klinik, die mich in jedweder Hinsicht kontinuierlich unterstützt haben. Hierzu zählen neben dem großartigen Stations-, OP-Pflege- und Ambulanzteam der Klinik auch die Kollegen der benachbarten Abteilungen, insbesondere der Anästhesie, Nephrologie und Gastroenterologie, die für die umfassende Betreuung unserer Patienten so wichtig sind.

Besondere Erwähnung verdient meine langjährige Freundin, Frau Gudrun Ziegler, die durch ihr unermüdliches Engagement für die Belange transplantierten Menschen kontinuierliche Aufklärungsarbeit zum Thema Organspende und Transplantation leistet und mich immer motiviert hat.

Zu meinem großen Glück hatte ich in den letzten Jahren einen großartigen Mentor, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter E. Goretzki, an meiner Seite. Er ermöglichte mir mit seinem Enthusiasmus, seiner immensen Erfahrung und Freude am Diskutieren eine enorme klinische und wissenschaftliche Entwicklung im komplexen Gebiet der endokrinen und neuroendokrinen Chirurgie.

All dies wäre jedoch nicht möglich gewesen ohne die kontinuierliche Unterstützung durch meine Familie. Meine Eltern, meine Schwester, Fr. Dr. Verena Mogl, und vor allem mein Mann, Herr Michael Keuntje, haben mich durch ihre unerschütterliche Zuversicht und Liebe all die Jahre aufrecht gehalten. Der wichtigste Mensch in meinem Leben ist ohne Zweifel mein Sohn.

Martina T. Mogl

## 7. Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

26.05.2020

Datum

Unterschrift