LEVERTRANSPLANTATIE: DE RACE NAAR BETERE BEWARING VAN DONORLEVERS

Charlotte Debbaut

De medische wereld wordt geconfronteerd met een nog steeds toenemend tekort aan donororganen, vooral bij levertransplantatie. Zo stierven in 2008 463 patiënten in de Eurotransplant regio, wachtend op een donorlever. De goede bewaring en perfusie van de beperkte hoeveelheid potentiële donororganen vormt hierbij een groot probleem. Betere oplossingen zijn dus noodzakelijk…

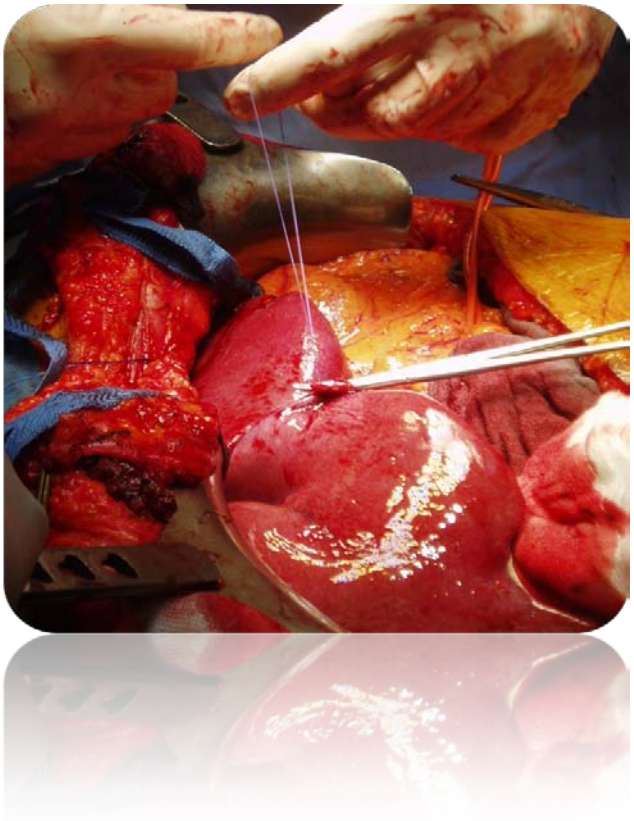
De laatste jaren worden de wachtlijsten voor donororganen steeds langer. De vraag naar donororganen is duidelijk groter dan het aanbod. Hierdoor sterven patiënten op de wachtlijst, nog voor een geschikt donororgaan voor hen kan gevonden worden. Deze trend is het meest uitgesproken bij levertransplantatie.

Deze harde realiteit toont aan dat er een grote nood is aan donororganen om mensenlevens te redden. Wetenschappers zijn op zoek naar oplossingen om dit tekort een halt toe te roepen, maar deze opdracht is alles behalve voor de hand liggend.

Men exploreert verschillende denkpistes om het tekort aan te pakken en de donorpool uit te breiden. Eén van de mogelijke opties is om donororganen van minder goede kwaliteit te gebruiken en om betere technieken te ontwikkelen voor de bewaring van de donororganen.

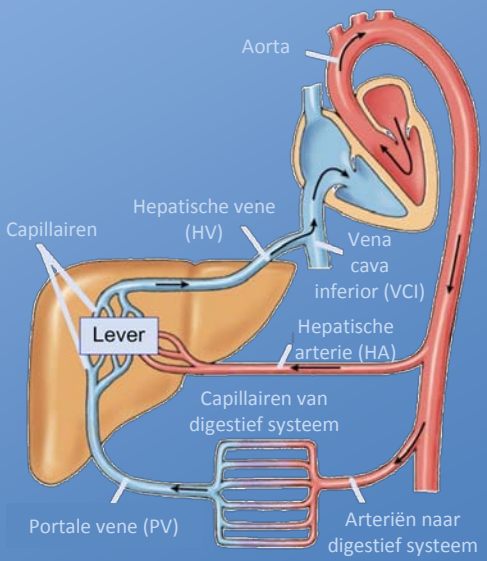
DE DONORPOOL

Tot voor kort gebruikte men enkel donororganen afkomstig van hersendode donoren. Bij deze patiënten wordt de diagnose van hersendood meestal vastgesteld na een ernstig hersenletsel. Het hart daarentegen functioneert nog en de bloedcirculatie in alle andere organen is nog intact. Dit betekent dat de potentiële donororganen doorbloed blijven en nog steeds van zuurstof en voedingsstoffen worden voorzien. Door het grote tekort aan donororganen is er nood aan bijkomende bronnen van donoren. Naast hersendode donoren zijn er immers nog heel wat andere potentiële donoren [1]. Voor de lever gaat het bijvoorbeeld om suboptimale donorlevers van een mindere kwaliteit. Deze verminderde kwaliteit kan te wijten zijn aan hypotensie, leeftijd, leververvetting… Daarnaast zijn er hartdode donoren waarbij de diagnose van hartstilstand gesteld wordt. De organen worden dan tijdens een zekere periode niet doorbloed (warme ischemie) wat leidt tot orgaanschade onder de vorm van bloedstolling en zuurstoftekort. Verder bestaan er ook levende donoren die een deel van hun lever kunnen afstaan aan een patiënt met leverfalen. Hierbij wordt de lever van de donor opgesplitst in twee delen. Eén deel hiervan wordt verwijderd en geïmplanteerd in de receptor. Enkele maanden na de ingreep groeien de twee delen van de lever opnieuw aan tot een voldoende levergrootte. Deze eigenschap noemt men “regeneratie”. De lever is het enige orgaan in het menselijk lichaam dat deze eigenschap bezit.



BLOEDSTROMING DOORHEEN DE (HUMANE) LEVER

Gemiddeld stroomt er door de lever een debiet van 1450 ml bloed per minuut, wat ongeveer een derde is van het debiet dat het hart rondpompt. Bloed komt binnen in de lever via twee grote bloedvaten: de **hepatische arterie (HA)** en de **portale vene (PV).** De HA voert gemiddeld 350 ml zuurstofrijk bloed aan per minuut bij een druk van ± 100 mmHg. De PV daarentegen heeft een grotere diameter en zorgt per minuut voor ± 1100 ml bloed met voedingsstoffen afkomstig van de darmen bij een druk van ± 10 mmHg. De twee aanvoerende bloedvaten splitsen zich binnenin de lever steeds verder op tot kleinere bloedvaten. Men spreekt van "**vaatbomen**". Aangekomen bij de kleinste bloedvaten, de "**leversinusoïden**", gebeurt de metabolische uitwisseling tussen het bloed in de sinusoïden en de omringende levercellen. Na de uitwisseling wordt het bloed opnieuw afgevoerd. Dit gebeurt via kleine bloedvaten die clusteren tot grotere bloedvaten, de **hepatische venes (HV).** Uiteindelijk monden deze venes uit in de **vena cava inferior (VCI)** die het bloed, arm aan zuurstof en voedingsstoffen, opnieuw naar het hart brengt.



Figuur 1. Bloedvoorziening bij de lever [2]

Deze alternatieve orgaanbronnen kunnen aangewend worden om de donorpool uit te breiden, maar het grote struikelblok is hun minder goede kwaliteit, en dit vooral bij suboptimale en hartdode donoren. Dit kan leiden tot een verminderde levensvatbaarheid wanneer het orgaan getransplanteerd is, en in het slechtste geval zelfs tot een niet-functionerend implantaat. De tijdspanne tussen de resectie van de lever uit het donorlichaam en de implantatie in de receptor is dan ook van cruciaal belang. Tijdens deze preservatie-periode moet de donorlever zo optimaal mogelijk bewaard worden.

BEWARING VAN DONORORGANEN

De tot nu toe meest toegepaste methode voor de bewaring van donororganen is koude bewaring. Hierbij wordt het orgaan steriel verpakt en nadien op ijs gelegd (*zie ook kaderstuk "Procedure bij lever-transplantatie"*). Door de koude temperatuur van het ijs vertraagt het metabolisme van de lever met ongeveer 90%. Daardoor wordt de schade aan de geïsoleerde lever geminimaliseerd. Toch zijn er aanwijzingen dat koude bewaring niet voldoende is om een orgaan optimaal te bewaren. Het orgaan wordt immers niet doorbloed en er worden geen zuurstof of voedingsstoffen toegevoerd [3].
In het licht van deze problematiek werd een alternatieve techniek ontwikkeld, namelijk "**hypother-mische machineperfusie" (HMP)**. Bij deze preservatietechniek wordt de lever doorstroomd met een perfusievloeistof. Deze vloeistof heeft een temperatuur tussen 0 en 4°C waardoor het metabolisme vertraagt. Daarnaast kan de vloeistof voedingsstoffen, zuurstof en medicatie aanvoeren naar

PROCEDURE BIJ LEVERTRANSPLANTATIE

1. Toewijzing van een donorlever
De "**Eurotransplant**" stichting coördineert de toewijzing van donororganen binnen 7 Europese landen, waaronder België. Aan de hand van een aantal criteria zoals de bloedgroep, de klinische urgentie en de wachttijd van de kandidaat beslist Eurotransplant welke patiënt welk orgaan toegewezen krijgt. Men hanteert hierbij het principe dat de ziekste patiënten eerst geholpen worden.

2. Procedure bij de donor
Bij een potentiële orgaandonor opent men eerst de buikholte tot men bij de organen kan. Als deze in goede conditie lijken, wordt een transplantatieteam bijeengeroepen dat de receptor kan klaarmaken. Vervolgens worden de organen doorspoeld met een koude vloeistof om ze af te koelen en het bloed eruit weg te spoelen. Dan maakt men de organen los van omringende weefsels en verpakt men het orgaan, in dit geval de lever, steriel zodat het klaar is voor transport naar de receptor.

3. Procedure bij de receptor
Bij de ontvanger moet de aangetaste lever verwijderd worden, wat een risicovolle ingreep is. Vervolgens wordt de donorlever in de receptor geïmplanteerd en vastgehecht.

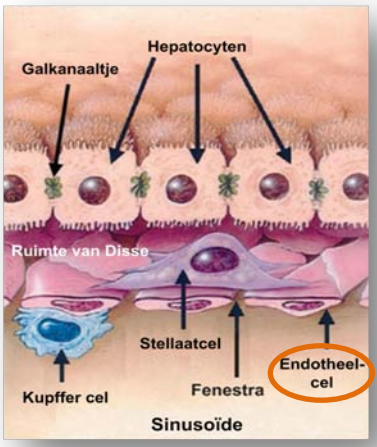
de lever. De vloeistof wordt via 2 pompjes aangevoerd tot in de hepatische arterie (HA) en de portale vene (PV) (*zie kaderstuk "Bloedstroming doorheen de (humane) lever" en figuur 2*). Nadien stroomt de vloeistof uit de lever via de hepatische venes (HV) en de vena cava inferior (VCI). De pompjes kunnen druk- of debietgestuurd zijn. HMP combineert de voordelen van hypothermie bij koude bewaring met het voordeel van de aanvoer van zuurstof, voedingsstoffen en medicatie. Verder kunnen tijdens HMP ook metingen van stromingsparameters (drukken, debieten…) en analyses van de afgevoerde perfusievloeistof uitgevoerd worden. Dit biedt informatie waaruit de staat van de donorlever kan afgeleid worden en de levensvatbaarheid van de lever kan worden voorspeld [4].

Figuur 2. HMP-experiment met een varkenslever

PROBLEMEN BIJ HMP

Hoewel met HMP reeds veelbelovende resultaten behaald werden en de techniek in sommige centra al toegepast wordt op nieren, bestaan er bij HMP van levers nog problemen. Deze hangen grotendeels samen met de complexe anatomie en bloedcirculatie van de lever. We bespreken enkele problemen.

- **Schade aan endotheelcellen**
  Endotheelcellen *(figuur 3)* bekleden de binnenwanden van de sinusoïden (capillairen van de lever). Verscheidene studies stelden vast dat deze cellen door HMP beschadigd worden. Schuifspanningen door wrijving van de voorbijstromende perfusievloeistof tegen de wanden zijn hiervoor verantwoordelijk. Door de lage temperaturen gedragen de vloeistoffen zich verschillend en hebben ze een merkelijk grotere viscositeit dan bij lichaamstemperatuur. Deze hogere viscositeit brengt hogere schuifspanningen met zich mee. De beschadigingen kunnen bijvoorbeeld leiden tot verhoogde stromingsweerstanden en in het slechtste geval zelfs tot obstructie van de sinusoïdale stroming. Hierdoor kan oedeem



Figuur 3. Sinusoïde met endotheelcellen [2]

ontstaan wat een ernstige, onomkeerbare schade betekent voor het donororgaan. De schuifspanningen ter hoogte van de sinusoïden mogen dan ook nooit te hoog worden [5].

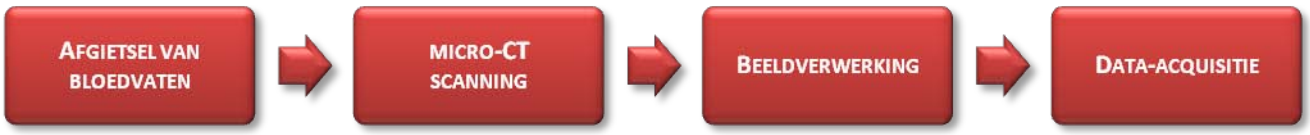
- **Stromingscompetitie**
  Uit onderzoek blijkt dat er bij HMP competitie bestaat tussen de hepatische arterie en de portale vene. Wanneer de stroming langs de HA toeneemt, neemt de stroming langs de PV af [6]. Het is dus belangrijk om de aandrijvende pompjes bij HMP met de juiste parameters in te stellen zodat stromingscompetitie een goede, evenwichtige perfusie niet in het gedrang brengt.

De grootste vraag is momenteel dan ook welke de optimale HMP-parameters zijn om voldoende en homogene perfusie van het orgaan te bekomen zonder schade te induceren ter hoogte van de endotheelcellen. Er is dus meer inzicht nodig in wat er zich precies afspeelt binnenin de lever. Om dit te onderzoeken hebben we een anatomisch en elektrisch model opgesteld van de bloedcirculatie doorheen de lever.

ANATOMISCH MODEL

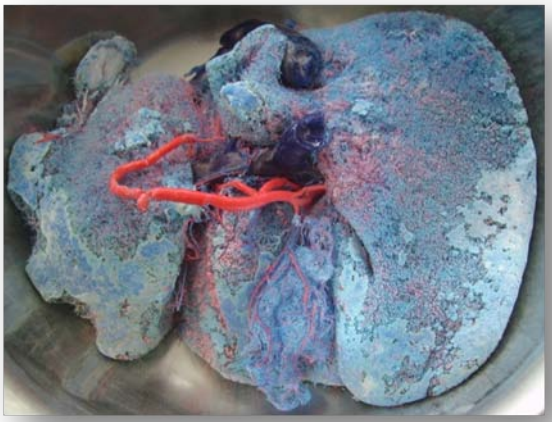
Aangezien de lever een complexe vascularisatie heeft en data hiervan nodig zijn voor het opstellen van het elektrisch model, werd gestart met het anatomisch model.

Er werd in dit verband eerder onderzoek uitgevoerd naar o.a. hondenlevers [7,8], maar gedetailleerde anatomische data van de humane lever zijn nog onbekend. Daarom verzamelden we deze zelf, gebruik makende van een nieuwe techniek. Deze bestond uit een combinatie van verschillende technieken zoals in *figuur 4* geïllustreerd wordt [9].



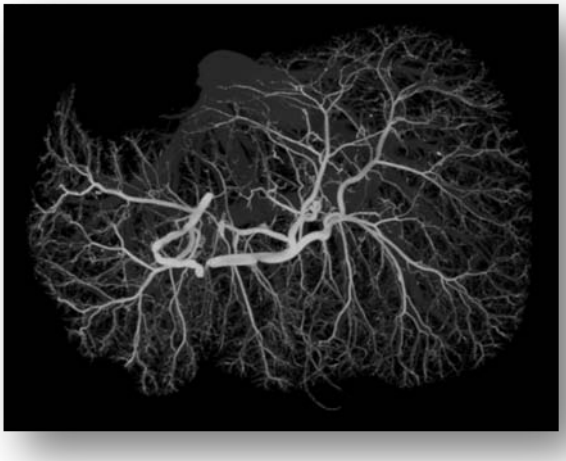
Figuur 4. Workflow voor anatomische modellering van bloedcirculatie door de humane lever

Eerst worden **afgietsels of "casts"** gemaakt van de bloedvaten van de levers. Hiervoor zijn humane levers gebruikt die afgekeurd werden voor lever-transplantatie. De casting gebeurt in verschillende stappen. Eerst wordt de lever via de HA en PV geïnjecteerd met een polymeriserende vloeistof (Batson's™ #17). Aan de injectie via de HA wordt het contrastmiddel bariumsulfaat toegevoegd zodat later op de CT-beelden het verschil kan gedetecteerd worden tussen arteriële en veneuze bloedvaten. Na de injectie moet de vloeistof in de lever gedurende ongeveer 1 uur uitharden. Nadien wordt de lever voor een tweetal dagen ondergedompeld in een bad gevuld met geconcentreerde kaliumhydroxide (KOH). Tijdens deze periode corrodeert de agressieve KOH het leverweefsel weg, zodat nadien enkel de vaatbomen overblijven zoals te zien is op *figuur 5*.



Figuur 5. Cast van een humane lever

In stap 2 worden de leverafgietsels met een hoge resolutie (± 110 µm) ingescand met behulp van een **micro-CT-scanner**. In tegenstelling tot conventionele CT-scanners bestaat deze scanner uit een configuratie waarbij het te scannen object roteert, terwijl de X-stralenbuis en de detector statisch zijn opgesteld. Op deze manier verkrijgen we digitale beelden van de casts. Hierop zijn de bloedvaten zeer duidelijk zichtbaar.



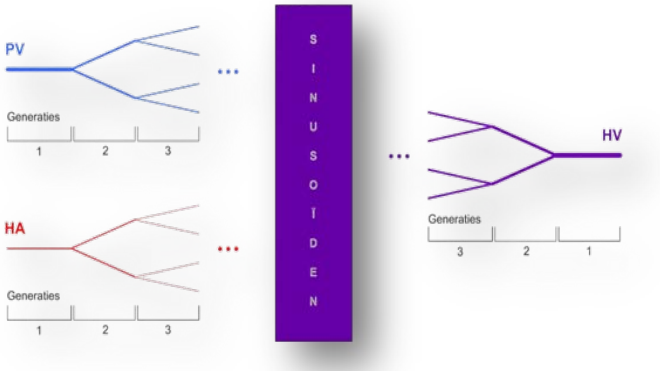
Figuur 6. Micro-CT beeld van een levercast: de arteriële bloedvaten hebben een lichtgrijze kleur, de veneuze bloedvaten een donkergrijze kleur.

Dankzij de contraststof is het verschil tussen arteriële en veneuze bloedvaten goed waar te nemen (*figuur 6*).

De derde stap houdt in dat de **beelden verwerkt** worden. Dit gebeurt aan de hand van een gespecialiseerd softwarepakket (Mimics; Materialise, Leuven). Eerst en vooral worden de beelden gesegmenteerd in de HA-, PV- en HV- vaatboom. Vervolgens berekenen we van iedere vaatboom een 3D-reconstructie zoals getoond in *figuur 8*.

Bij de laatste stap gebeurt de **dataverzameling en data-verwerking.** Hierbij is gebruik gemaakt van het centerlijnalgoritme binnen Mimics. Hiermee kunnen de middellijnen van alle bloedvaten per vaatboom berekend worden. De bloedvaten kunnen vervolgens gegroepeerd en benoemd worden. Diameters en lengtes kunnen dan per bloedvat gemeten worden.

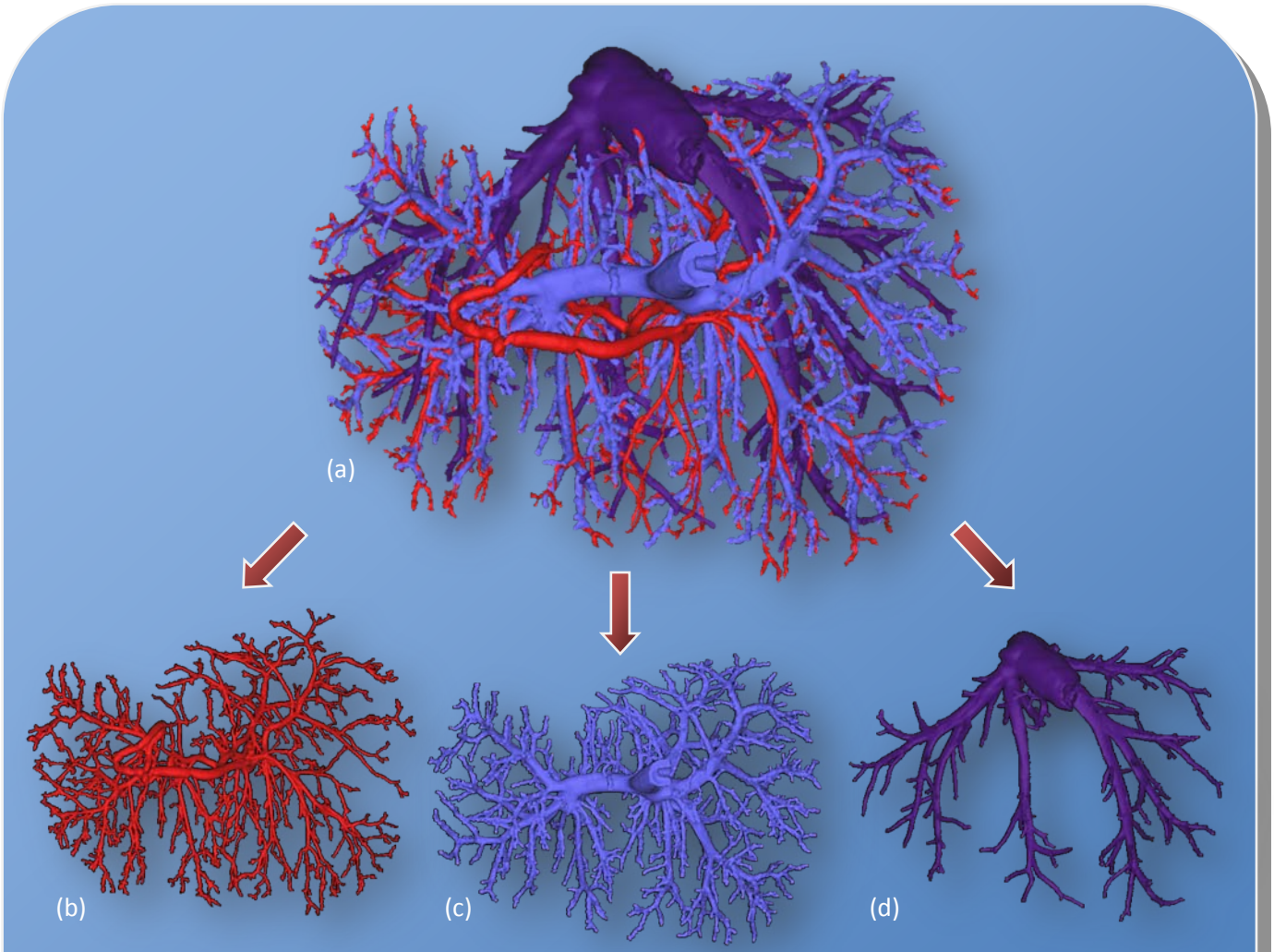
Het doel van het anatomisch model is om een inventaris te maken van de vaatbomen in de lever aan de hand van de verschillende bloedvatengeneraties (geïllustreerd op *figuur 7*). Telkens wanneer een bloedvat splitst in 2 of meerdere bloedvaten, start een volgende generatie. Per generatie zijn gegevens verzameld over het aantal bloedvaten, de diameters en de lengtes van de bloedvaten. Via Mimics en de beschikbare beelden is het mogelijk de lever in kaart te brengen tot op de 5^e à 6^e generatie van bloedvaten.



Figuur 7. Generaties van bloedvaten in de lever

In het kader van deze studie beschikten we over twee levercasts, waarvan de cast op *figuren 5, 6 en 8* het best gelukt was. Op *figuren 9(a) en (b)* zijn enkele resultaten te zien van de HA-vaatboom van deze levercast. De straal van de bloedvaten neemt af met een stijgend generatienummer. Dit verloop lijkt een exponentiële trendlijn te volgen. Ook het aantal bloedvaten per generatie blijkt exponentieel te verlopen. Analoge curves worden teruggevonden voor de PV- en HV-vaatbomen. Verder valt op dat metingen bij de eerste en tweede cast zeer goed overeenkomen. Dit wordt geïllustreerd op *figuur 9(c)* met de stralen van de HA-vaatboom, die voor iedere generatie relatief dicht bij mekaar aanleunen.

Een belangrijke opmerking is dat bij generatie 6 de sinusoïden nog niet bereikt zijn. Er zijn dus nog een (onbekend) aantal tussenliggende generaties die we



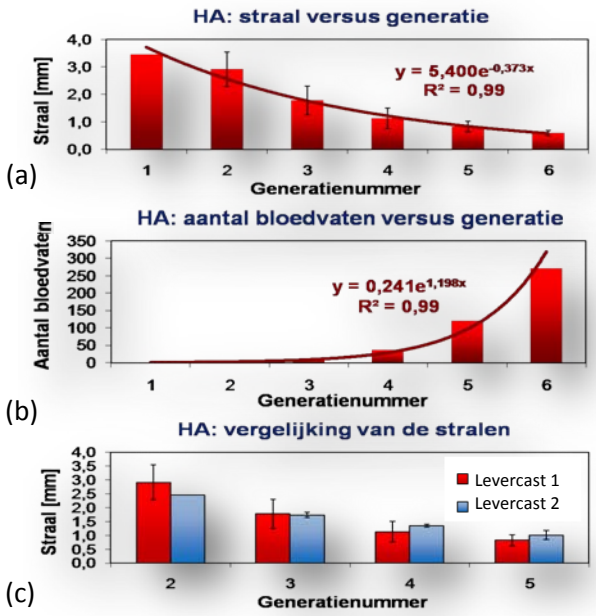
Figuur 8. 3D-reconstructies van een levercast: (a) totale levervaatboom waarbij de segmentatie in 3 afzonderlijke vaatbomen duidelijk is; (b) tot (d) zijn de afzonderlijke vaatbomen waarvan (b) de HA-vaatboom, (c) de PV-vaatboom en (d) de HV-vaatboom.

(nog) niet konden meten. Aangezien deze wel nodig zijn om het elektrisch model op te stellen, hebben we de parameters van deze generaties ingeschat met extrapolaties van de trendlijnen uit *figuur 9*.

Een dergelijk anatomisch model van de lever werd nooit eerder opgesteld. Het verschaft dan ook unieke data waarin clinici alvast geïnteresseerd zijn. Daarnaast geven de 3D-reconstructies van de vaatbomen de kans om meer inzicht te krijgen in de bloedstroming binnenin de lever. Voor artsen is dit bijzonder relevant en interessant, bijvoorbeeld ook in de context van levende donor levertransplantatie. Hierbij is nog niet duidelijk hoeveel procent van het leverweefsel mag weggenomen worden bij de levende donor om geen problemen te induceren en de leverregeneratie niet te ondermijnen.

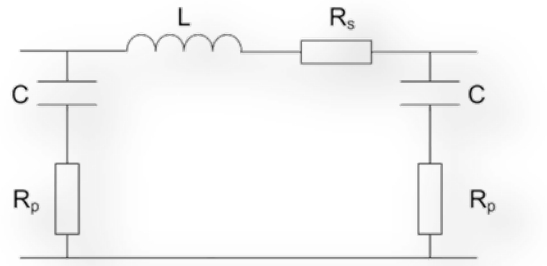
ELEKTRISCH MODEL

Nu we beschikken over het anatomisch model, kan overgaan worden naar het elektrisch model. Hierbij wordt de bloedstroming doorheen de lever bestudeerd als een elektrisch circuit.



Figuur 9. Resultaten voor de HA-boom van het anatomisch model: (a) straal i.f.v. generatienummer, (b) aantal bloedvaten i.f.v. generatienummer, (c) vergelijking van stralen tussen de 2 casts.

De analogie tussen de stroming door een bloedvat en de elektrische stroom doorheen een transmissielijn, voorgesteld als het circuit van een π-filter, werd reeds in 1962 beschreven door L. de Pater [7,10]. Dit was gebaseerd op de gelijkvormigheid tussen de Navier-Stokes vergelijkingen die de stroming doorheen een cilinder beschrijven en de formules waarmee spanningen en stromen binnen een π-filter berekend worden. De π-filter omvat 4 parameters (*zie figuur 10*): de vasculaire weerstand R_s, de inertie L, de elasticiteit van het bloedvat C en de visco-elasticiteit R_p (*zie kader "Componenten van π-filter"*).



Figuur 10. Elektrisch analogon van een bloedvat of bloedvatengeneratie

Een generatie aan bloedvaten, zoals geïllustreerd op *figuur 8*, kan dan ook bekeken worden als een verzameling van een aantal bloedvaten die parallel geschakeld staan. Aangezien een bloedvat kan voorgesteld worden als een π-filter, kan een generatie aan bloedvaten voorgesteld worden als een aantal π-filters die parallel geschakeld zijn. Dit kan dan vereenvoudigd worden tot éénπ -filter door het aantal parallelle bloedvaten in rekening te brengen met aangepaste componenten.

Op *figuur 8* is duidelijk te zien dat de lever bestaat uit drie vaatbomen (HA, PV en HV) die elk opgebouwd zijn uit een aantal bloedvatengeneraties. Het elektrisch model van de lever (*figuur 11*) omvat dan ook drie takken bestaande uit verschillende π-filters. Om de componenten van het elektrisch circuit te berekenen, maken we gebruik van de resultaten uit het anatomisch model, aangevuld met extrapolaties van trendlijnen zoals op *figuur 9*. Verder hebben we een aantal randvoorwaarden nodig, meerbepaald de dichtheid en viscositeit van bloed of een perfusievloeistof, de

COMPONENTEN VAN π-FILTER

R_s
Longitudinale vasculaire stromingsweerstand van het bloedvat

$$R_s = \frac{8\mu l}{n\pi r^4}$$

L
Inertie van het bloed

$$L = \frac{1.33\rho l}{n\pi r^2}$$

C
Elasticiteit van het bloedvat

$$C = \frac{nl^2}{2c_p^2 L}$$

R_p
De visco-elasticiteit van het bloedvat

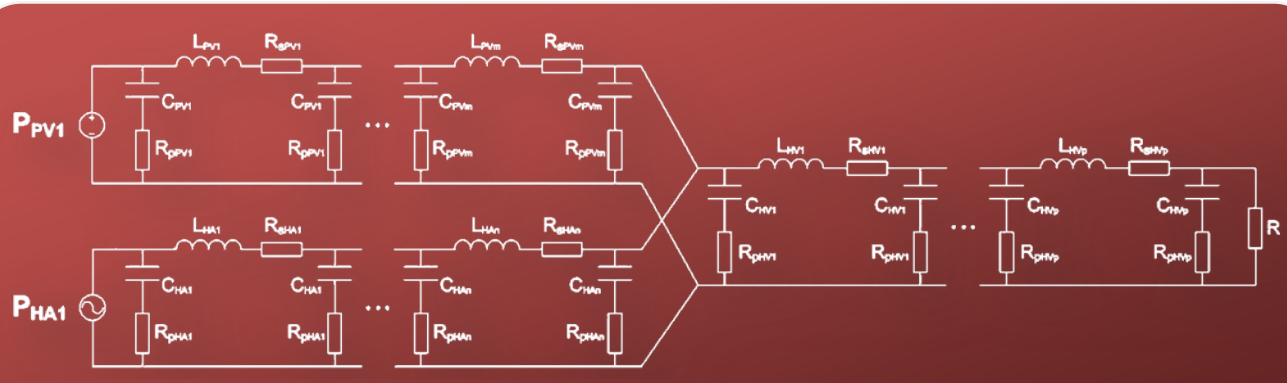
$$R_p = \frac{2\cdot 10^{-6}}{nC}$$

Bij de bovenstaande formules staat **μ** voor de dynamische viscositeit van bloed of perfusievloeistof, **l** voor de lengte van het bloedvat, **n** voor het aantal bloedvaten per generatie, **r** voor de straal van het bloedvat, **ρ** voor de densiteit van bloed of perfusievloeistof en c_p voor de pulsgolfsnelheid, een maat voor de stijfheid van een bloedvat.

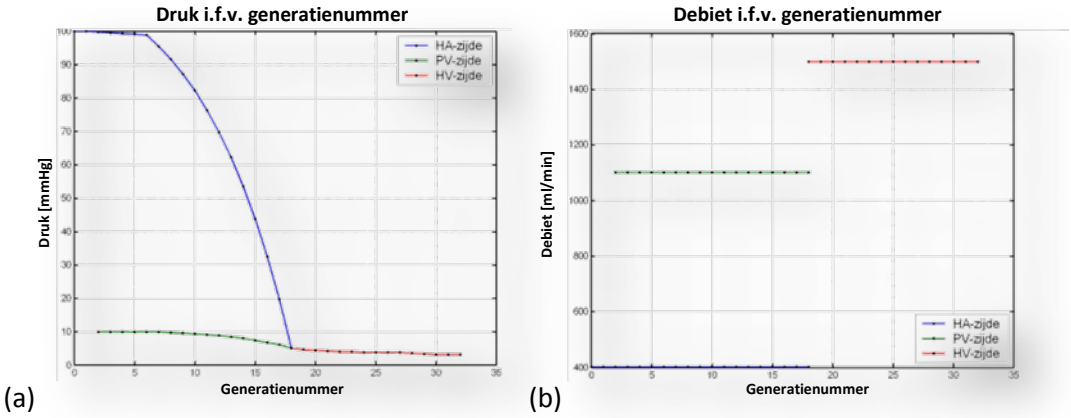
ingangsdrukken aan de HA en PV en de uitlaat-weerstand aan de VCI. Deze waarden werden uit de literatuur gehaald.

De volgende stap is de oplossing van het elektrische model. Dit gebeurt aan de hand van het softwarepakket Matlab, waarbinnen eigen routines zijn ontwikkeld om het model op te lossen aan de hand van de "superpositiemethode". Hierbij wordt het netwerk opgesplitst in DC- en AC-deelnetwerken. De implementatie binnen Matlab laat gemakkelijk toe om parameters van het model aan te passen. Drukken, debieten en snelheden ter hoogte van iedere generatie zijn enkele resultaten die we met deze aanpak verkrijgen.

Nu kunnen we de resultaten van het elektrisch model voor de bloedstroming door de levercast van *figuur 5* van wat naderbij bekijken. De gemiddelde drukken en debieten in iedere generatie zijn weergegeven op *figuur 12*. Bij de HA vertrekken we met een opgelegde ingangsdruk van 100 mmHg en een debiet van ± 1100 ml/min. De druk daalt bij iedere verder generatie tot we aankomen bij de sinusoïden met een druk van ± 5 mmHg. De tweede aanvoer van bloed via de PV



Figuur 11. Elektrisch analogon van een lever



Figuur 12. Resultaten van het elektrisch levermodel: gemiddelde (a) druk en (b) debiet in iedere generatie.

vertrekt van een ingangsdruk van 10 mmHg en een debiet van ± 400 ml/min. Dit bloed komt eveneens aan in de sinusoïden en mengt er met het HA-bloed. Dit gemengde bloed wordt via verschillende generaties afgevoerd tot in de HV en de VCI met een druk van ± 3 mmHg en een debiet van ± 1500 ml/min (wat de som is van het HA- en PV-debiet). Vergelijking van deze waarden met gemeten waarden uit de literatuur vertoont een zeer goede overeenkomst.

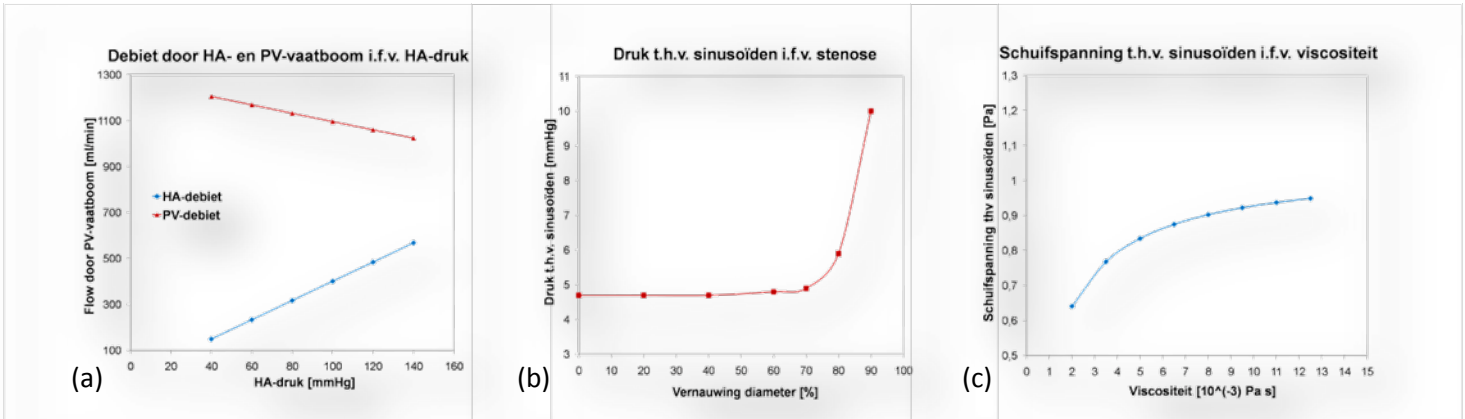
Eens het levermodel opgesteld is, kunnen verschillende parameters gewijzigd worden om HMP of ziekte-beelden te simuleren. Een eerste parameter die we hebben bestudeerd is de sinusoïdale HA-ingangsdruk die gemiddeld 100 mmHg bedraagt. Wanneer we de gemiddelde druk hier variëren tussen 40 en 140 mmHg, zien we duidelijke debieteffecten optreden. Bij een stijgende HA-druk stijgt het HA-debiet en daalt het PV-debiet *(figuur 13(a))*. Analoog variëren de HA- en PV-debieten als de PV-inlaatdruk veranderd wordt. Dit effect noemt men “stromingscompetitie”, wat reeds als een mogelijk probleem bij HMP beschreven werd [6].

Met het model kunnen ook pathologische aan-doeningen gesimuleerd worden zoals een vernauwing of stenose ter hoogte van de VCI. Dit werd gesimuleerd door de diameter te reduceren van 0% naar 90% van de oorspronkelijke waarde. Vanaf 60% vernauwing beginnen stromingseffecten op te treden die zeer uitgesproken zijn bij 70% tot 90% vernauwing. Het gaat om veel hogere drukken t.h.v. de sinusoïden *(figuur 13(b))* en VCI, alsook een lagere uitstroom langs de VCI.

Tenslotte kan ook HMP gesimuleerd worden door het bloed te vervangen door perfusievloeistof. Hiervoor moet de viscositeit (μ) van de doorstromingsvloeistof aangepast worden. Om deze parameter te testen variëren we μ tussen 2 en 12,5 · 10^{-3} Pa·s. Hogere viscositeiten hebben iets hogere schuifspanningen tot gevolg in de sinusoïden *(figuur 13(c))*. Dit is precies de reden waarom endotheelcellen van sinusoïden beschadigd kunnen raken bij HMP. Deze matige stijging is wellicht te wijten aan het model dat drukgestuurd is. Mocht het model debietgestuurd zijn, zou de viscositeit een grotere invloed hebben op de schuifspanningen. Dit is een duidelijke indicatie dat drukgestuurde HMP beter is dan debietgestuurde HMP.

CONCLUSIE

In deze studie werden de eerste gedetailleerde anatomische data verzameld van de vasculatuur van de humane lever, en op basis hiervan werd een elektrisch model opgesteld. De bekomen resultaten stroken met fysiologische waarden terug te vinden in de literatuur. Het elektrisch model is ook in staat om HMP te simuleren. In de toekomst zal het model verder verfijnd worden, waarna het kan toegepast worden om HMP te optimaliseren. Eens deze perfusietechniek op punt zal staan, zullen significant meer donororganen levensvatbaar kunnen bewaard worden voor levertransplantatie.



Figuur 13. Simulaties: (a) HA- en PV-debiet i.f.v. HA-druk, (b) druk t.h.v. sinusoïden i.f.v. stenose, (c) schuifspanning t.h.v. sinusoïden i.f.v. viscositeit.

DANKWOORD

De auteur wenst haar promotoren, prof. dr. ir. Patrick Segers (UGent) en prof. dr. Diethard Monbaliu (KULeuven) welgemeend te bedanken voor de wetenschappelijke ondersteuning. Een woord van dank gaat ook uit naar ir. José Luís de Araújo voor de begeleiding. Verder dankt de auteur de collega's van het UGCT (UGent) voor de micro-CT-scanning en van de Diergeneeskunde (UGent) voor de casts.

DE AUTEUR

Charlotte Debbaut promoveerde in juli 2009 als "Master in de ingenieurswetenschappen: biomedische ingenieurstechnieken" aan de Universiteit Gent. De titel van haar masterproef was "3D-reconstructie en modellering van de bloedcirculatie in de natuurlijke humane lever" met prof. dr. ir. P. Segers en prof. dr. D. Monbaliu als promotoren. Momenteel werkt ze aan een doctoraat in de ingenieurswetenschappen (biomedische ingenieurstechnieken) met als onderzoeksthema: "3D-reconstructie en modellering van de stroming doorheen de humane lever en nier voor de optimalisatie van perfusie en preservatie van transplantatieorganen".

REFERENTIES

[1] A. van der Plaats, N. A. 't Hart, G. J. Verkerke, H. G. D. Leuvenink, R. J. Ploeg, and G. Rakhorst, *Hypothermic machine perfusion in liver transplantation revisited: Concepts and criteria in the new millennium*, Annals of Biomedical Engineering, vol. 3, no. 4, pp. 623-631, 2004.

[2] G. Mareels, *Experimental and numerical modeling of flow and mass transport in a bioartificial liver,* PhD dissertation, University of Ghent, 2008.

[3] A. J. McLaren and P. J. Friend, *Trends in organ preservation,* Transpl. Int., vol. 16, pp. 701-708, 2003.

[4] D. Monbaliu, K. Vekemans, R. D. Vos, J. Brasil, V. Heedfeld, L. Qiang, M. D'hollander, T. Roskams, and J. Pirenne, *Hemodynamic, biochemical, and morphological characteristics during preservation of normal porcine livers by hypothermic machine perfusion,* Transplantation Proceedings, vol. 39, pp. 2652-2658, 2007.

[5] S. Jain, H. Xu, H. Duncan, J. W. J. Jr., J. X. Zhang, M. G. Clemens, and C. Y. Lee, *Ex vivo study of flow dynamics and endothelial cell structure during extended hypothermic machine perfusion preservation of livers*, Cryobiology, vol. 48, pp. 322-332, 2004.

[6] W. Hillewaert, Q. Liu, P. Segers, J. Brasil, K. Vekemans, V. Heedfeld, P. Verdonck, J. Pirenne, and D. Monbaliu, *Flow competition between the hepatic arterial and portal flow during hypothermic machine perfusion preservation of porcine livers*, 2007, presented in part during the 24th Conference of the European Society for Artificial Organs, September 6, 2007. Krems, Austria.

[7] A. van der Plaats, N. A. 't Hart, G. J. Verkerke, H. G. D. Leuvenink, P. Verdonck, R. J. Ploeg and G. Rakhorst, *Numerical simulation of the hepatic circulation*, International Journal of Artificial Organs, vol. 27, pp. 220-230, 2004.

[8] F. P. Mall, *A study of the structural unit of the liver*, Am J of Anat, vol. 5, pp. 244-249, 1906.

[9] C. Debbaut, D. Monbaliu, C. Casteleyn, D. Van Loo, B. Masschaele, P. Cornillie, J. Pirenne, L. Van Hoorebeke, P. Simoens, P. Segers, *Constructing a model of the blood flow in the human liver using contrast-loaded corrosion casting and micro-CT imaging*, International Journal of Artificial Organs, vol. 32, no. 7, pp. 451-451, 2009.

[10] L. de Pater, *An electrical analogue of the human circulatory system*, PhD dissertation, University of Groningen, 1966.