

Ischemic Cholangiopathy

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실

이 성 구

서 론

Ischemic cholangiopathy는 혈액공급의 장애로 인한 담관의 국소 또는 광범위한 손상으로 정의되고 있다. 염증이 일차적인 요인으로 보이지 않으나 보통 ischemic cholangitis라고 불리기도 한다. 본 원고는 최근 Deltenre 등이 발표한 문헌을 중심으로 기술하고자 한다.

병태 생리

간실질이 간동맥과 문맥의 이중 혈류 공급을 받는데 비하여, 담도계는 동맥 혈류만을 공급 받는다. 간내 동맥은 담도와 근접하여 주행하고 담도 주변에서 미세혈관 network을 형성하여 peribiliary plexus (PBP)를 형성하며 말단부 간동맥으로 연결된다. 근위부 간동맥의 폐쇄만으로는 허혈 담관 병변을 일으키기에 충분치는 않으며 실험모델에서 담관 손상을 위해서는 직경 200 um 미만의 작은 동맥의 말단부 또는 PBP의 폐쇄가 필요하였다고 한다. 여러 다양한 형태의 입자를 이용한 간동맥의 색전술의 경우 동맥혈류 공급을 차단하는데 일반적으로 폐쇄 간동맥의 크기가 작을수록 담관 손상은 증가한다. 또한 작은 입자들은 담관 oxygenation을 위한 보상기전인 arteriportal shunts도 막을 수 있다. Ischemic cholangiopathy와 허혈 상태에서 볼 수 있는 담즙형성의 장애와 구분이 필요하다. Ischemic cholangiopathy는 현저하지 않은 동물 모델에서 간동맥 허혈이 담즙성분의 transporter들의 발

현과 기능을 저하 시킬 수 있어 담즙 정체를 야기할 수 있다. 이러한 변화는 고용량의 catecholamine이 요구되는 불안정한 순환 상태에서와 같은 허혈 상태에서 담도 손상 없이 담즙정체가 오는 것을 설명할 수 있다.

Ischemic cholangiopathy는 총담관의 중간 1/3에 가장 잘 나타나며, 간관 합류부, 간내담관 순으로 일어난다. 이와 같은 분포는 큰 담관의 동맥혈류 공급으로 부분적으로 설명될 수 있다. 대부분의 혈류 공급은 하방(retroduodenal 및 retroportal arteries)에서 오고, 상방(right HA)으로부터는 적은 부분만을 공급 받는다. 결과적으로, 중간 1/3의 총담관과 담도 합류부는 허혈 손상에 가장 취약하다.

병리 소견

허혈 담도 손상은 간동맥 침범의 속도와 정도, 병기에 좌우될 수 있다. Biliary cast의 형성은 초기에 생기는데, 허혈 담도상피의 탈락에 해당한다. Biliary cast는 탈락상피세포와 다른 담즙성분으로 구성된다. 이시기에, cast에 의한 담도 폐쇄나 손상에 대한 비특이적인 반응으로 담관은 보통 확장된다. 심한 허혈 담도손상의 경우 보통 부분적이지만 담관벽 전층의 괴사가 생긴다. 담즙성분이 처음에는 portal tract으로 스며 나간 후, 담즙이 간실질로 확산되면서 괴사를 일으키고, 소위 biloma라고 불리는 괴사 담즙 물질이 형성된다. 허혈과 괴사의 결과 섬유성의 협착이 생길 수 있는데, ischemic cholangiopathy의 발현 소견으로 나타날 수도 있다. 이 시기에 발현환 환자의 경우 좀 더 제한적이고

진행성의 간동맥 손상을 가질 수 있다.

현미경 소견으로는 큰 담관의 경우 담도 상피의 위축과 미란이 부분적 또는 전주성으로 보일 수 있고, interlobular ducts는 상피의 위축과 ductopenia를 보일 수 있다. Portal tract의 염증 침윤은 보통 경미하다. 세균의 감염이 동반된 경우를 제외하면 담도 상피세포의 염증세포 침윤은 미약하거나 없게 된다. 따라서 담도 병변의 주된 발생기전으로 염증반응이 주된 요인은 아닌 것으로 보인다. 후기에는 이차성 담즙성 섬유화나 경변이 발생할 수 있다. 손상된 담관 근처에 동맥병변이 있는 경우 허혈 기전과 그 인과관계의 결정적인 근거를 제공할 수 있다.

원 인

확실한 허혈 담관질환의 경우 담관에 혈류를 공급하는 혈관에 일차적 병변이 있고, 다른 원인으로 설명되지 않는 국소 또는 미만 담관 이상으로 특징 지을 수 있다. 확실한 ischemic cholangiopathy의 대부분 증례는 동맥 화학요법, 화학색전술, AIDS, 간이식 등과 연관된다. 간동맥 화학요법 단독, 또는 색전술을 병용한 경우 임상적으로 의미 있는 담도 손상이 약 5~20%에서 나타나는 것으로 알려져 있다. HA artery infusion의 8%, control에서 0.7%에서 담도 협착이 있었다는 문헌도 있다. 일반적으로, 병리학적 연구에서는 전형적인 담도 변화와 작은 간동맥 내피 섬유화 비후와 내강의 협소화 또는 폐쇄를 보이고, 동맥의 섬유괴사, 혈전 등을 보일 수 있다. 간 밖의 허혈 병변으로 담낭이나 상부 위장관의 괴사가 공존할 수 있다.

AIDS와 연관된 cholangiopathy는 흔히 cytomegalovirus (CMV) 감염을 보이는데 CMV와 연관된 혈관염에 의해 유도되는 ischemic cholangiopathy를 야기하는 것으로 보인다. 다른 장기와 유사하게 CMV inclusion들이 담관과 인접한 동맥에서 관찰되며, 담낭의 모세혈관 상피 세포내에서도 보일 수 있다. CMV와 함께, microsporidia와 같은 다른 기회감염 요인에 의해서도 혈관염에 의한 AIDS-related cho-

langiopathy가 올 수 있다.

문합부가 아닌 부분의 담관 협착과 담관의 괴사는 간이식 후 잘 알려진 합병증이다. 간이식 후 담관 병변은 6~35%에서 발생하는 것으로 보고되어 왔는데 간이식 후 담관 병변이 높은 빈도도 생기는 것은 재건술이나 패혈증에 의한 큰 간동맥의 폐쇄, 보존, 재관류, 거부반응, CMV 감염과 관련된 작은 동맥이나 PBP의 손상이 흔히 동반되기 때문으로 설명되고 있다. 큰 동맥의 조기 혈전의 경우, 일반적으로 간이식 후 심한 담관 손상이 나타난다.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia, radiotherapy, polyarteritis nodosa, atherosclerosis 등도 ischemic cholangiopathy를 일으킬 수 있다.

복부 방사선 치료의 경우, 방사선 조사 범위에 총담관이 포함되는 경우, 양성 담관 협착이 생길 수 있고 담관 상피세포의 위축과 담관벽의 섬유화가 담관 동맥의 내피비후와 폐쇄와 동반하여 나타날 수 있다. Panarteritis nodosa의 경우, 중간 또는 작은 크기의 동맥염이 특징이며 간을 포함한 대부분의 장기를 침범한다. 부검 조사에 의하면, 담관 침범의 빈도는 10~25%이다. 내피 섬유화 괴사에 의한 동맥 폐쇄, 혈전증, 육아조직이 담관 주변에 생길 수 있다. Atherosclerosis의 경우, 동맥 분지에 atheromatous stenosis가 해당부위의 담관 협착과 관련이 있는 것으로 의심되고 있다.

또한 atheroma가 있는 환자에서 심도자술 후 총담관 협착이 오는 것을 cholesterol crystal embolism으로 설명할 수 있다.

Ischemic cholangiopathy와 연관되는 제2의 군으로는 확실하게 증명되지는 않았으나 microvascular injury의 가능성이 있는 여러 질환들이 있다. 담낭 절제술 후에 올 수 있는 담관 협착은 육안적 또는 현미경적 동맥 공급이 절단, 결찰, clipping, 또는 온열 영향으로 손상됨으로 인하여 올 수 있다. Sickle cell disease, Kawasaki diseases, Henoch-Schonlein purpura, systemic lupus, antiphospholipid syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hypereosinophilic syndrome 등 microvascular involvement (혈관염 또는 혈전증)에 의한 여러 전신 질환들이

ischemic cholangiopathy와 연관될 수 있다. 최근의 보고에 의하면 패혈증 쇼크 후에 ischemic cholangiopathy가 높은 빈도로 올 수 있다고 한다. 나쁜 경과를 보이는 인자로는 필요한 산소 분압이 80% 이상, positive end-expiratory pressure (PEEP) 10 cm H₂O 이상이 포함된다. PEEP은 위장관으로의 미세 순환 혈류를 감소시킬 수 있는데, 담관에도 비슷한 영향을 줄 수 있다. 급성 폐 손상, 심한 패혈증, 고용량의 혈관수축 약물의 사용 등에 의해 간으로의 혈류공급과 간의 산소순환이 영향을 받을 수 있다 (Table 1).

임상, 검사실, 영상진단 소견

임상소견은 영상진단 소견과 밀접하게 연관된다. Biliary cast 형성의 초기 또는 담관 괴사의 경우 통증, 발열, 황달, 담관염 등이 올 수 있다. Biloma도 생길 수 있다. 검사실 소견으로는 담즙정체 소견을 보일 수 있다. 동반된 문맥혈전의 결과로 간 경색이 온 경우를 제외하면, 간세포 손상이 주된 소견은 아니다. 다장기 부전이 소위 “acute disintegration of the liver”에서 나타날 수 있다. 이러한 급

Table 1. Conditions associated with ischemic cholangiopathy

Established Causes of Ischemic Cholangiopathy	Possible Causes of Ischemic Cholangiopathy
Hepatic arterial infusion of toxic agents AIDS-related cholangiopathy	Postcholecystectomy biliary strictures Systemic diseases with microvascular involvement
Liver transplantation Hereditary hemorrhagic telangiectasia Radiotherapy on liver area Polyarteritis nodosa Atherosclerosis and cholesterol-crystal embolism	Sickle cell disease Kawasaki disease Schönlein-Henoch purpura Systemic lupus Antiphospholipid syndrome Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Hypereosinophilic syndrome Cholangiopathy occurring after septic shock

Pierre D et al, Semin Liver Dis 2008;28:235-246.

Table 2. Clinical, laboratory, and radiological manifestations of ischemic cholangiopathy

	Acute Stage	Chronic Stage
Symptoms	Fever, pain, jaundice Biliary sepsis (frequent) Multiple organ failure (rare)	Progressive, fluctuating cholestasis Biliary sepsis (frequent) Itching and jaundice Portal hypertension (in the case of secondary biliary cirrhosis)
Laboratory findings	Elevated levels of AP, GGT, and bilirubin Mild to moderate increase in aminotransferase levels	Elevated levels of AP and GGT Mild or no increase in aminotransferase levels
Radiological findings	Biliary casts Biloma	Stenoses usually predominating at the middle third of the common bile duct and hepatic duct confluence; may affect other parts of the biliary tree
Differential diagnosis	Choledochal stones Abscesses	Primary sclerosing cholangitis Cholangiocarcinoma
Differential diagnosis	Choledochal stones Abscesses	Primary sclerosing cholangitis Cholangiocarcinoma

AP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltransferase.
Pierre D et al, Semin Liver Dis 2008;28:235-246.

성기의 영상진단 소견으로, biliary cast에 해당하는 확장된 담관내의 충만결손, biloma에 해당하는 소견이 MRI, US, CT 등 검사에서 보일 수 있다. 환자에 따라서도 정도가 다르고 같은 환자에서도 시간에 따라 그 정도가 다양하게 나타난다. 이 시기에는 담관 결석이나 농양과 감별이 필요하다. 만성기에서는 담즙정체를 보이고, 담도 패혈증, 소양감, 황달 등의 증상과 이차성 담즙성 간경변증의 경우 문맥압 항진증을 보일 수 있다. 이 시기의 검사실 소견으로는 alkaline phosphatase와 γ -GT의 상승을 보이며 aminotransferase는 경미한 상승이나 정상소견을 보인다. 영상진단 소견으로는 담관의 협착이 보이며 주요 감별진단으로 PSC, cholangiocarcinoma가 있다(Table 2).

진 단

진단은 2가지 증거에 근거하는데 담도의 영상진단 소견이 허혈손상에 합당하며, 간이나 담관으로의 동맥 혈류 공급 장애의 직접적 또는 간접적인 증거가 있는 경우이다. 영상진단 방법으로 MRCP가 매우 중요한데 bile cast와 간내 biloma는 ischemic cholangiopathy가 없이 오는 경우는 매우 드물어 허혈 담관 손상의 증거가 될 수 있다. 급성기에서의 주요한 감별진단으로는 담관 담석과 간농양이 있다. Ischemic cholangiopathy에서 보이는 담관 협착부위는 주 담관의 중앙 1/3과 좌우담관의 합류부이며 주된 감별진단으로 일차성 경화성 담관염과 담관암이다. 동맥혈류 공급장애의 증거로는 간이식 후, 동맥내 화학요법, 작은 입자를 이용한 색전술 또는 화학색전술, hereditary hemorrhagic telangiectasia, panarteritis nodosa 등이 있다. 이식 간의 간동맥 개통성을 보기 위한 검사로는 Doppler US 검사가 중요하며 CT를 이용한 간동맥 재구성, MRI 등이 이용된다. 많은 환자에서 담관 손상을 일으킬 수 있는 다른 원인이 없이 간동맥 미세혈류의 손상 위험성이 있는 조건만으로 허혈성 담관 질환을 강력하게 의심할 수 있다. 간침생검으로 ischemic cholangiopathy를 시사하는 소견을 볼 수 있는데 만성 담관 폐쇄, 또는 이차성 담즙성

간경변증 등이 있다.

경과와 예후

간이식후 발생한 허혈성 담관 질환의 약 30%에서 재이식이 필요한데 최근의 연구에서 1,200명의 간이식 환자에서 61명(5%)에서 조기 또는 후기 간동맥 혈전증이 생겼다고 보고하였다. 간이식환자에서 간동맥 혈전증의 사망률은 23~55%로 알려져 있다. 패혈증 쇼크도 심한 담관 질환을 야기하고 급성 간부전, 사망, 간이식을 요하는 경우인데 집중치료실에서 지내는 동안 발생한 허혈성 담관 질환 환자 26명 중, 6명은 다장기부전으로 사망에 이르고, 3명은 간이식이 필요하였으며, 10명의 경우 진행성의 담관 병변을 보였다고 보고된 바 있다. 고농도의 산소 분압으로의 흡기, 높은 PEEP이나쁜 예후인자이다. 간동맥내 화학요법은 주로 대장 직장암의 간전이, 간암 환자에서 주로 사용된다. 무작위 연구들을 검토한 한 자료에서 간동맥내로의 화학요법으로 인하여 8% (28/348)에서 담관 협착이 발생하였다고 한다. Ischemic cholangiopathy에서 비교적 좋은 예후를 보일 수 있는 경우로는 서서히 손상이 생겨 보상기전이 생길 수 있는 경우이다. 담관 질환은 색전술을 병용한 간동맥의 화학요법에서 더 흔한데 이는 담관으로의 혈류 공급 차단이 급격하고 완전하게 이루어 지기 때문이다. 간동맥 화학요법 치료에 의해 담관 허혈이 악화될 수 있는 요인으로 기존에 간절제술을 한 경우, 도관과 연관되어 생길 수 있는 간동맥의 박리, 고용량의 색전술, 많은 양의 색전물질의 사용 등이 있다.

치 료

무증상이며 경미한 간기능 장애의 경우 경과를 관찰하는 것이 합리적인 접근이다. 증상이 있는 경우, 치료의 계획은 크게 2부분으로 나눌 수 있다. 즉 동맥 혈류의 복원, 담도 손상에 의한 합병증 치료이다. 동맥 혈전이 증명된 경우 혈전 용해요법, 항혈소판제제, 항응고제의 투여를 고려할 수

Table 3. Therapeutic approaches in patients with ischemic cholangiopathy

Therapeutic procedure	Indications
Thrombolytic therapy	Documented arterial thrombosis
Antiplatelet/anticoagulant agent	
Antibiotic or antimycotic therapy	Septic complications
Ursodeoxycholic acid	Cholestasis
Percutaneous drainage	Drainage of a bilomas bile duct leak
	Decompression of obstructed bile ducts
	Dilatation of dominant localized strictures
ERCP	Papillotomy
	Removal of biliary casts or stones
	Dilatation of dominant localized strictures
Surgical procedures (hepaticojejunostomy and various other types of surgical bilioenteric anastomoses)	Bile duct reconstruction
Liver transplantation	Bile duct reconstruction impossible due to involvement of hepatic duct confluence or intrahepatic ducts
	Decompensated secondary biliary cirrhosis

Pierre D et al, Semin Liver Dis 2008;28:235-246.

있고, 작은 동맥의 폐쇄나 담관으로의 산소 운반의 문제가 예상되는 경우, 예를 들어 빈혈, 산소포화도 저하, 간동맥의 혈관수축제의 사용 등을 교정하거나 예방하는 치료가 필요하다. Biliary cast의 급성기에는 ERCP와 유두괄약근 절개술, biliary cast 제거, 경비담도 배액술을 시행할 수 있고 biloma는 초음파 유도하에 경피적으로 배액할 수 있다. 만성 담관 폐쇄를 보이는 만성기의 치료 목표는 장기간의 담즙정체에 따르는 영양장애의 교정과 예방, 소양증의 경감, 세균 또는 진균 감염의 조절 등이 있다. UDCA 투여가 이차성 담즙성 간경변증으로의 진행을 지연시키지는 아직 평가되어 있지 않다. 경피 또는 내시경 시술은 임상적으로 담즙정체나 담도 패혈증, 주담관이나, 좌우 간관의 현저한 협착이 있는 경우 고려해야 하며 담도 재건을 위한 수술치료로는 hepaticojejunostomy (Roux-en-Y loop) 나 다양한 수술적 문합술이 포함된다. 담도 이상이 미만성이고 작은 담도에 영향을 준 경우에는 수술, 경피적, 내시경 시술에도 불구하고 치료실패의 가능성이 있어 이러한 경우는 간이식 수술이 유일한 치료 방법이 될 수 있다. 간부전, 2차성 담즙성 간

경변증의 합병증, 진행된 담도 손상 등에서는 간이식을 고려하여야 한다. 간이식 후 간동맥 혈전 없이 생긴 ischemic cholangiopathy 허혈성 담관질환에서도 재이식이 필요할 수 있다(Table 3).

참 고 문 헌

1. Deltenre P, Valla DC: Ischemic cholangiopathy. Semin Liver Dis 2008; 28: 235-246.
2. Sherlock S: Overview of chronic cholestatic conditions in adults: terminology and definitions. Clin Liver Dis 1998; 2: 217-233.
3. Deltenre P, Valla DC: Ischemic cholangiopathy. J Hepatol 2006; 44: 806-817.
4. Batts KP: Ischemic cholangitis. Mayo Clin Proc 1998; 73: 380-385.
5. Fisher A, Miller CH: Ischemic-type biliary strictures in liver allografts: the Achilles heel revisited? Hepatology 1995; 21: 589-591.
6. Wagner M, Zollner G, Trauner M: Ischemia and cholestasis: more than (just) the bile ducts! Transplantation 2008; 85: 1083-1085.
7. Shea WJ Jr, Demas BE, Goldberg HI, Hohn DC, Ferrell LD, Kerlan RK: Sclerosing cholangitis associated with hepatic arterial FUdR chemotherapy: radiographic-

- histologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146: 717-721.
8. Aldrighetti L, Arru M, Ronzoni M, Salvioni M, Villa E, Ferla G: Extrahepatic biliary stenoses after hepatic arterial infusion (HAI) of floxuridine (FUdR) for liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1302-1307.
 9. Gelbmann CM, Rümmele P, Wimmer M, Hofstädter F, Göhlmann B, Endlicher E, Kullmann F, Langgartner J, Schölmerich J: Ischemic like cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1221-1229.
 10. Ludwig J, Kim CH, Wiesner RH, Krom RA: Floxuridineinduced sclerosing cholangitis: an ischemic cholangiopathy? *Hepatology* 1989; 9: 215-218.
 11. Hasegawa K, Kubota K, Aoki T, Hirai I, Miyazawa M, Ohtomo K, Makuuchi M: Ischemic cholangitis caused by transcatheter hepatic arterial chemoembolization 10 months after resection of the extrahepatic bile duct. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23: 304-306.
 12. Benhamou Y, Caumes E, Gerosa Y, Cadranel JF, Dohin E, Katlama C, Amouyal P, Canard JM, Azar N, Hoang C: AIDS-related cholangiopathy. Critical analysis of a prospective series of 26 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1113-1118.
 13. Cello JP: Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med* 1989; 86: 539-546.
 14. Blewitt RW, Brown CM, Wyatt JI: The pathology of acute hepatic disintegration in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Histopathology* 2003; 42: 265-269.
 15. Nakakubo Y, Kondo S, Katoh H, Shimizu M: Biliary stricture as a possible late complication of radiation therapy. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1531-1532.
 16. Martenson JA Jr, Gunderson LL, Buskirk SJ, Nagorney DM, Martin JK, May GR, Bender CE, Tremaine WJ: Hepatic duct stricture after radical radiation therapy for biliary cancer: recurrence or fibrosis? *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 530-536.
 17. Barquist ES, Goldstein N, Zinner MJ: Polyarteritis nodosa presenting as a biliary stricture. *Surgery* 1991; 109: 16-19.
 18. Saiura A, Umekita N, Inoue S, Maeshiro T, Miyamoto S, Matsui Y, Asakage M, Kawahara Y, Kitamura M: Benign biliary stricture associated with atherosclerosis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 81-82.
 19. Char D, Mohan E, George R, Gambarin S: Common bile duct necrosis after cardiac catheterization. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2597-2598.
 20. Hillaire S, Gardin C, Attar A, Attassi M, Terris B, Belghiti J, Degott C, Erlinger S, Valla D: Cholangiopathy and intrahepatic stones in sickle cell disease: coincidence or ischemic cholangiopathy? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 300-301.
 21. Gear JH, Meyers KE, Steele M: Kawasaki disease manifesting with acute cholangitis. A case report. *S Afr Med J* 1992; 81: 31-33.
 22. Viola S, Meyer M, Fabre M, Tounian P, Goddon R, Dechelotte P, Valayer J, Gruner M, Bernard O: Ischemic necrosis of bile ducts complicating Schonlein-Henoch purpura. *Gastroenterology* 1999; 117: 211-214.
 23. Alberti-Flor JJ, Jeffers L, Schiff ER: Primary sclerosing cholangitis occurring in a patient with systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 889-891.
 24. Heyman SN, Spectre G, Aamar S, Rubinger D, Pappo O, Ackerman Z: Autoimmune cholangiopathy associated with systemic lupus erythematosus. *Liver* 2002; 22: 102-106.
 25. Le Thi Huong D, Valla D, Franco D, Wechsler B, De Gramont A, Auperin A, Godeau P: Cholangitis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: another instance of ischemic cholangiopathy? *Gastroenterology* 1995; 109: 1338-1343.
 26. Scheurlen M, Mork H, Weber P: Hypereosinophilic syndrome resembling chronic inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 59-63.
 27. Engler S, Elsing C, Flechtenmacher C, Theilmann L, Stremmel W, Stiehl A: Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders. *Gut* 2003; 52: 688-693.
 28. Putensen C, Wrigge H, Hering R: The effects of mechanical ventilation on the gut and abdomen. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 160-165.
 29. Trager K, Radermacher P, Georgieff M: PEEP and hepatic metabolic performance in septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 1274-1275.
 30. Nakamura N, Nishida S, Neff GR, Vaidya A, Levi DM, Kato T, Ruiz P, Tzakis AG, Madariaga JR: Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: an analysis of 1,113 liver transplantations at a single center. *Transplantation* 2005; 79: 427-432.
 31. Alves A, Farges O, Nicolet J, Watrin T, Sauvanet A, Belghiti J: Incidence and consequence of an hepatic artery injury in patients with postcholecystectomy bile duct strictures. *Ann Surg* 2003; 238: 93-96.