

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Klinikdirektoren:

Prof. Dr. med. A. E. Goetz

Prof. Dr. med. C. Zöllner

**Zentralvenöse Parameter als Prädiktoren für
Morbidity und Mortalität bei lebertransplantierten
Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Martin Ryschka

aus Berlin

Hamburg 2015

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
04.11.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. J. Kubitz**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD Dr. med. univ. V. Fuhrmann**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:
PD Dr. M. Barten**

I. Inhaltsverzeichnis

II. Abkürzungsverzeichnis.....	5
III. Tabellenverzeichnis.....	6
IV. Graphik- und Abbildungsverzeichnis.....	7
V. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	8
1. Einleitung.....	9
1.1. Historie und Operationstechnik.....	9
1.2. Transfusion.....	10
1.3. Model-of-Endstage-Liver-Disease-Score.....	11
1.4. Hämodynamisches Management.....	11
1.4.1. Allgemeines.....	11
1.4.2. Der zentralvenöse Druck in der klinischen Praxis.....	12
1.4.3. Die zentralvenöse Sättigung in der klinischen Praxis.....	13
1.5. Perioperative Morbidität und Mortalität.....	15
2. Material und Methodik.....	17
2.1. Studiendesign.....	17
2.2. Patientenkollektiv.....	17
2.2.1. Ausschlusskriterien.....	17
2.3. Methodologisches Vorgehen.....	17
2.3.1. Methodik.....	17
2.4. Datenerhebung.....	19
2.4.1. Daten.....	19
2.4.1.1. Demographische Daten.....	19
2.4.1.2. Prozessorale Daten.....	20
2.4.1.3. Hämodynamische Daten.....	21
2.4.1.4. Laborparameter.....	21
2.5. Monitoring.....	22
2.6. Gewinnung der Daten.....	23
2.6.1. Gewinnung der intraoperativen Daten.....	23
2.6.2. Gewinnung der postoperativen Daten.....	23
2.7. Statistik.....	24
3. Ergebnisse.....	26
3.1. Demographische Daten.....	26
3.1.1. Patientenkollektiv.....	26
3.1.2. Grunderkrankung.....	26
3.1.3. Gruppenstärken und Geschlechterverteilung.....	26
3.2. Model-of-Endstage-Liver-Disease-Score.....	28
3.2.1. Gruppenunterschiede bezüglich des Model-of-Endstage-Liver-Disease-Score.....	28
3.3. Prozessorale Daten.....	29

3.3.1. Dauer der Operation und des stationären Aufenthaltes.....	29
3.3.2. Blut- und Gerinnungspräparate.....	32
3.3.3. Beatmungsdauer.....	34
3.4. Morbidität und Mortalität.....	35
3.4.1. Kardiovaskuläre Ereignisse.....	35
3.4.2. Nierenersatzverfahren.....	36
3.4.4. Inzidenz Molecular Adsorbents Recirculation System (MARS)..	37
3.4.5. Retransplantation.....	37
3.4.6. Mortalität.....	38
3.5. Laborparameter.....	39
3.5.1. Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Glutama-Oxalacetat-Transaminase, Gamma-Glutamyl-Transferase.....	39
3.5.2. Faktor V, Quick.....	41
3.5.3. Bilirubin.....	42
4. Diskussion.....	44
4.1. Demographische Daten.....	44
4.1.1. Datenerhebung.....	44
4.1.2. Patientenkollektiv.....	45
4.1.3. Transplantationsgrund.....	45
4.1.4. Gruppenstärke und Geschlechterverteilung.....	46
4.2. Model-of-Endstage-Liver-Desease-Score.....	47
4.3. Prozessorale Daten.....	48
4.3.1. Dauer der Operation und des stationären Aufenthaltes.....	48
4.3.2. Blut- und Gerinnungspräparate.....	50
4.3.2.1. Blutpräparate.....	50
4.3.2.2. Gerinnungspräparate.....	51
4.3.3. Beatmungsdauer.....	52
4.4. Mortalität und Morbidität.....	53
4.4.1. Kardiovaskuläre Ereignisse.....	53
4.4.2. Nierenersatzverfahren.....	54
4.4.3. Inzidenz Molecular Adsorbents Recirculation System und Retransplantation.....	55
4.4.4. Mortalität.....	55
4.5. Laborparameter.....	56
5. Zusammenfassung.....	60
6. Literaturverzeichnis.....	61
7. Danksagung.....	69
8. Lebenslauf.....	70
9. Eidesstattliche Erklärung.....	71

II. Abkürzungsverzeichnis

d	Tag
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
Ek	Erythrozytenkonzentrat
ELWI	Extravasaler Lungenwasser Index
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
GEDVI	Global End-Diastolic Volume Index
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care Unit
INR	International Normalized Ratio
intraop.	Intraoperativ
m	Männlich
MARS	Molecular Adsorbents Recirculation System
MELD	Model-of-Endstage-Liver-Desease
PEEP	Positive endexpiratory pressure
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
postop.	Postoperativ
ScvO ₂	Zentralvenöse Sättigung
V	Vena
vs.	Versus
w	Weiblich
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1. Prozessorale Daten.....	20
Tab. 2.2. Hämodynamische Daten.....	21
Tab. 2.3. Laborparameter.....	22
Tab. 3.1. Geschlechterverteilung.....	27
Tab. 3.2. Model-of-Endstage-Liver-Desease-Score.....	28
Tab. 3.3. OP-Dauer, Intensiv-, Krankenhausverweildauer.....	31
Tab. 3.4. Tansfundierte Präparate.....	34
Tab. 3.5. Beatmungsdauer.....	35
Tab. 3.6. Molecular Adsorbents Recirculation System.....	37
Tab. 3.7. Retransplantation.....	37
Tab. 3.8. Mortalität und Morbidität.....	38
Tab. 3.9. Pearson Korrelation GOT/GPT vs. intraop. ZVD-Wert.....	39
Tab. 3.10. Spearman Korrelation GGT vs. intraop. ZVD-Wert.....	39
Tab. 3.11. Pearson Korrelation GOT/GPT vs. postop. ZVD-Wert/ScvO ₂	40
Tab. 3.12. Spearman Korrelation GOT/GPT vs. postop. ZVD-Wert/ScvO ₂	40
Tab. 3.13. Spearman Korrelation Faktor V/Quick vs. ZVD-Wert.....	42
Tab. 3.14. Pearson Korrelation FaktorV/Quick vs. ScvO ₂	42
Tab. 3.15. Spearman Korrelation Bilirubin vs. ZVD-Wert.....	43
Tab. 3.16. Pearson Korrelation Bilirubin vs. ScvO ₂	43

IV. Graphik- und Abbildungsverzeichnis

Graphik 3.1. Balkendiagramm Erythrozytenkonzentrate vs. mittlerer intraop. ZVD....	33
Graphik 3.2. Histogramm kardiovaskuläre Ereignisse.....	36
Graphik 3.3. logarithmierter acht Tages-GPT-Wert vs. acht Tages- ZVD-Wert.....	40
Graphik 3.4. logarithmierter acht Tages-GPT-Wert vs. acht Tages-Wert der post- operativen zentralvenösen Sättigung.....	41
Graphik 3.5. logarithmierter acht Tages-Bilirubin-Wert vs. gemittelter Wert des intraoperativ gemessenen ZVD.....	43
Abb. 2.1. ICM-Screenshot.....	24

V. Arbeitshypothese und Fragestellung

Das optimale anästhesiologische Management einer Lebertransplantation unterliegt mannigfaltigen Herausforderungen und macht eine große Anzahl an gemessenen Parametern notwendig.

Der Reduktion der Transfusion von Blutprodukten, wie Erythrozytenkonzentraten, wird eine besondere Bedeutung bezüglich der Morbidität und Mortalität beigemessen (66). Es scheint aber, dass auch hämodynamische Parameter wie der zentralvenöse Druck eine Rolle bezüglich des operativen Ergebnisses, des Outcomes und des Blutverlustes des Patienten spielen (12, 13). Bei anderen hämodynamischen Parametern, wie der zentralvenösen Sättigung, konnte dieser Einfluss bis dato noch nicht gezeigt werden.

In dieser retrospektiven Analyse von insgesamt 86 Patienten zwischen April 2009 und September 2011 sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Es besteht ein Zusammenhang (Korrelation) zwischen den peri- und postoperativen Werten des zentralvenösen Drucks und der Leberfunktion.
- Bei Patienten mit einem zentralvenösen Druck über 10 mmHg sind die Mortalität und die Morbidität negativ beeinflusst.
- Die postoperative Organfunktion der Leber korreliert enger mit der zentralvenösen Sättigung als mit dem zentralvenösen Druck. Dies bedeutet, die postoperative Leberfunktion hängt stärker von der zentralvenösen Sättigung als vom zentralvenösen Druck ab.

1. Einleitung

1.1. Historie und Operationstechnik

Die Lebertransplantation ist die einzige kurative Therapie eines Leberversagens unabhängig welcher Genese. Dadurch ist ihr Stellenwert, trotz hoher Kosten, in der heutigen Medizin unbestritten (34).

Als erste Transplantation wurde 1954 eine Nierentransplantation durchgeführt. Zeitgleich durchgeführte erste Versuche einer Lebertransplantation im Tierversuch zeigten sich erfolglos, anfangs noch mit in situ belassener alter Leber (27).

Der erste Versuch einer menschlichen Lebertransplantation, der 1963 bei einem drei Jahre alten Jungen mit biliärer Atresie erfolgte, schlug fehl. Dieser starb noch intraoperativ an einem zu hohen Blutverlust. Diesem Versuch folgten noch wenige weitere, ebenso erfolglose, in den folgenden Jahren bis 1967. Alle Patienten verstarben entweder an primärer Organdysfunktion oder, im zeitnahen Verlauf, an unkontrollierbarer Abstoßung der Leber (27, 28).

Die erste erfolgreiche Lebertransplantation wurde 1967 von Herrn Starzl mit einer verbesserten Immunsuppression durchgeführt (27, 34). Die erste erfolgreiche Lebertransplantation in Deutschland wurde 1969 durchgeführt (30). Nachdem die initialen 1-Jahres Überlebensraten noch bei sehr niedrigen 20% lagen, konnte mit der Akzeptanz des Konzeptes des Hirntods 1968 die Organentnahme bei schlagendem Herzen und nicht bei vorangegangenem, meist langem Herz-Kreislauf-Stillstand erfolgen (29, 31). Hierdurch, und durch die in den Anfängen der 80'er Jahre erfolgte Einführung der Ciclosporintherapie (30), konnte die 1-Jahres Überlebensrate auf 50% verbessert werden. Bis 2013 konnte diese auf 85% nach einem Jahr und 70% nach fünf Jahren gesteigert werden (32).

Zur Durchführung einer Vollorgan-Lebertransplantation gibt es zum einen die Technik der orthotopen Transplantation und, von manchen Autoren auch als Unterform bezeichnet, die sog. „Piggy-back“ Technik. Aufgrund von Komplikationen wird häufig die Technik der orthotopen Transplantation bevorzugt. Die Operation gliedert sich in die präanhepatische Phase, in der die Leber frei präpariert wird. Darauf folgt die anhepatische

Phase, in der die Leber „ausgeklemmt“ ist und in der ggf. noch die Anlage eines venösen Bypasses zur Umleitung des Mesenterialvenenblutes und des Blutes der unteren Extremitäten zur Vena Axilla erfolgt. Als letzte Phase folgt nach Implantation der Leber die Reperfusion, auch neohepatische Phase bzw. posthepatische Phase genannt (33, 43).

1.2. Transfusion

Während einer Lebertransplantation kann es zu einem starken Blutverlust kommen, der die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zur Folge haben muss (64, 68). Die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate schwankt, je nach Publikation, zwischen null und über 80 Stück (64, 69). In den letzten Jahren sank die durchschnittlich benötigte Menge an Erythrozytenkonzentraten während einer Lebertransplantation auf weniger als fünf Stück mit einer relevanten Anzahl an Transplantationen, die ohne Transfusion auskamen (70).

Es besteht weitestgehend Konsens bezüglich des o.g. Einflusses der Transfusionsmenge auf die Mortalität, wobei der kausale Zusammenhang noch nicht bewiesen ist (66). In einer Arbeit mit über 800 Patienten wurde ein Peak der Mortalität nach der zweiten Woche posttransplantationem beobachtet (66). Weiterhin wird die Frage diskutiert, ob eine erhöhte Mortalität durch ein präoperativ kränkeres Patientengut bedingt ist oder in direktem Zusammenhang mit der Anzahl der Erythrozytenkonzentrate steht (72, 73).

Ideal wäre es, wenn Prädiktoren für die Gabe von Blutpräparaten gefunden würden. Dies gestaltet sich jedoch bis heute als schwierig (66, 73). De Santis et al. zeigten, dass der MELD-Score, das Alter und das Geschlecht nicht im Zusammenhang mit der Menge der benötigten Erythrozytenkonzentrate standen, der Child-Turcotte-Pugh-Score, der Hb-Wert und der INR jedoch schon (73). Auch Gamil et al. konnten in einer Studie mit 286 Patienten eine Abhängigkeit zwischen INR bzw. Aszites und der Transfusionsmenge zeigen (75). Im Gegensatz dazu konnten Massicotte et al. keinen Zusammenhang zwischen dem INR bzw. einem Gerinnungsdefekt und der Anzahl der transfundierten Blutpräparate nachweisen (74).

Verfahrensweisen, wie die Anzahl von Blutpräparaten verringert werden kann, sind seit der Etablierung der Lebertransplantation Gegenstand der Diskussion und sind bis heute nicht ausreichend untersucht. Vor dem o.g. Hintergrund hat die Reduktion der Anzahl

von Blutprodukten eine hohe Priorität. Hevesi et al. zeigten bspw. in einer Studie, dass die Gabe von Erythrozytenpräparaten und Fresh-Frozen-Plasma unter der Verwendung eines standardisierten Prozederes um das zwei- bis dreifache reduziert werden konnte (71). Darüber hinaus konnte, durch Optimierung des präoperativen Status, Weiterentwicklung der Operationstechniken, Anpassung der Hämodynamik, Verbesserung des Instrumentariums und der Gabe von Medikamenten wie Aprotinin eine deutliche Reduktion der Transfusionsnotwendigkeit im Rahmen der Lebertransplantation erreicht werden (76, 77).

1.3. Model-of-Endstage-Liver-Disease-Score

Der MELD-Score wurde im Jahr 2000 in den USA vorgestellt und im Jahr 2002 eingeführt (1, 2, 5, 34). Ursprünglich wurde er als Überlebensstatistik für Patienten mit Leberzirrhose nach TIPS-Implantation entwickelt, heute dient er zur Organallokation (5, 34). Die Formel enthält den Bilirubin-Wert, den Kreatinin-Wert sowie den INR-Wert (International Normalized Ratio) und reicht im Ergebnis von sechs (geringste Schädigung der Leber) bis 40 (stärkste Schädigung der Leber) (2, 3, 34, 35). Der MELD-Score wird insgesamt kontrovers diskutiert (1, 3, 4), die Wartezeit auf ein Organ und die Mortalität schien sich aber nach seiner Einführung zu verringern (1, 6). In dieser Arbeit wird gezeigt, ob im vorliegenden Patientenkollektiv der MELD Score einen Einfluss auf die Höhe des perioperativen ZVD oder der postoperativen zentralvenösen Sättigung hat.

1.4. Hämodynamisches Management

1.4.1. Allgemeines

Im Hinblick auf einen stark wachsenden, herausfordernden Bereich der anästhesiologischen Versorgung in der Lebertransplantationschirurgie ist für das intraoperative Management die Kenntnis der physiologischen Funktion sowie der pathophysiologischen Vorgänge in der Leber bedeutsam (36, 42). Darüber hinaus gibt es eine enge Verknüpfung zwischen der Leberfunktion und anderen Organsystemen (37, 43) wie bspw. dem Herz, der Niere, dem Respirationstrakt und dem Gehirn (38, 39, 40, 41, 42, 43).

Aufgrund der durch die Leberschädigung kompromittierten Situation der verschiedenen Organsysteme ist ein umfangreiches Monitoring der Vitalparameter des Patienten notwendig (37, 43). Zur Beurteilung der Hämodynamik ist neben dem Standardmonitoring, bestehend aus EKG, Pulsoxymetrie und Kapnographie sowie peripheren venösen Verweilkanülen, ein zentralvenöser Katheter sowie eine PICCO-Arterie mit invasiver Blutdruckmessung Standard.

Neben der Aufrechterhaltung des Kreislaufes mit Katecholaminen, hat sich eine differenzierte Volumentherapie etabliert (36, 43). Zur Steuerung dieser Volumentherapie werden Verfahren wie die Pulsconturanalyse benutzt (via PICCO-System), mit der beispielsweise der venöse Rückfluss abgeschätzt werden kann (10), aber auch der zentralvenöse Druck (ZVD).

1.4.2. Der zentralvenöse Druck in der klinischen Praxis

Der gemessene zentralvenöse Druck ist gewöhnlich der Druck, der in der Vena Cava superior vor der Einmündung in den rechten Vorhof herrscht. Dieser wird über ein Messsystem mittels zentralvenösem Katheter, platziert entweder in einer Jugularvene oder in der V. subclavia, gemessen. Die Aussagekraft des ZVD über den Volumenstatus des Patienten ist umstritten. Zum einen findet sich in der Literatur die Annahme, der ZVD sei ein indirekter Parameter für das intravasale Volumen (7), zum anderen die Aussage, der ZVD sei als Surrogatparameter für den Volumenstatus ungeeignet bzw. korreliere nicht mit dem zirkulierenden Blutvolumen und nur der zeitliche Verlauf erlaube eine Aussage bezüglich des sich im Gefäßsystem befindlichen Volumens (8, 9). Vasoaktive Medikamente können zu einer Fehleinschätzung des zentralvenösen Drucks führen (7). Er lässt sich medikamentös, durch Änderung der Lage des Patienten oder durch die Beatmung des Patienten, wie bspw. den PEEP, verändern (9, 48).

Im Rahmen der Lebertransplantation verursacht ein hoher portalvenöser Fluss und Druck eine Leberschädigung, wobei es aktuell keinen Konsens über den besten portalvenösen Druck gibt (11, 43, 44). Studien zeigen eine signifikante Korrelation zwischen dem portalvenösen und dem zentralvenösen Druck (16), sodass es diesbezüglich zunächst sinnvoll scheint, einen niedrigen ZVD anzustreben. Darüber hinaus wurde in einigen Arbeiten auf einen erheblichen Einfluss des zentralvenösen Drucks auf den Blutverlust

und der damit verbundenen Gabe von Erythrozytenkonzentraten hingewiesen (14, 45). Trotzdem gibt es auch kritische Stimmen, die in Studien bei einem niedrigen ZVD eine erhöhte Inzidenz für ein postoperatives Nierenversagen sowie eine erhöhte 30-Tages Mortalität zeigen (46) oder keine Assoziation zwischen dem Blutverlust und der Höhe des ZVDs beweisen konnten (47). Auch zeigen Arbeiten, die den venösen Fluss unter Erhöhung des PEEP maßen, dass es zwar in der Tat zu einer Erhöhung des ZVD kam, sich die Fließgeschwindigkeiten der Leberarterie und -vene sowie der portalvenöse Druck jedoch nicht signifikant veränderten (49, 50).

Die optimale Höhe des zentralvenösen Drucks scheint individuell unterschiedlich zu sein. Cywinski et al. verglichen in einer retrospektiven Arbeit Patienten im Rahmen einer Lebertransplantation mit einem intraoperativen ZVD < 10 mmHg gegen Patienten mit einem intraoperativen ZVD > 10 mmHg. Bezüglich Leberversagen und Mortalität konnte keine signifikante Differenz gezeigt werden. Patienten mit einem ZVD > 10 mmHg wurden signifikant früher entlassen, hatten aber keinen signifikant längeren Aufenthalt auf der Intensivstation. Bezüglich der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Fresh-Frozen-Plasma gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (13). In anderen Arbeiten konnte bei einem ZVD < 5 mmHg zwar eine signifikante Reduktion des Blutverlustes beschrieben werden, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Outcomevariablen wie einem Nierenversagen oder der Krankenhaus- bzw. Intensivverweildauer (12, 45). Wang et al. zeigten, dass Patienten mit einem ZVD < 5 mmHg signifikant früher extubiert werden konnten und eine niedrigere Rate an pulmonalen Komplikationen zeigten (51). In der vorliegenden Arbeit wurde ein zentralvenöser Druck von 10 mmHg als Cut off-Wert verwendet, da dies in den internen Verfahrensanweisungen als höchster akzeptabler zentralvenöser Druck aufgeführt wurde.

1.4.3. Die zentralvenöse Sättigung in der klinischen Praxis

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$), gemessen aus einer dem zentralvenösen Katheter entnommenen Blutprobe, scheint sich zunehmend im hämodynamischen Management als Parameter für die Steuerung der Flüssigkeits- bzw. Volumentherapie bei kritisch kranken Patienten zu etablieren (52).

Der ursprüngliche Parameter ist die gemischtvenöse Sättigung. Diese wird aus einer Blutprobe aus einem Katheter, der in der Arteria pulmonalis platziert wurde, entnommen und bestimmt. Der Zusammenhang zwischen der gemischtvenösen Sättigung und Volumenparametern wie dem Cardiac Output wurde bereits von Kandel et al. 1983 publiziert (53). In weiteren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass durch die zentralvenöse Sättigung die gemischtvenöse Sättigung hinreichend abgebildet wird und ebenfalls mit dem Volumenstatus des Patienten korreliert (22, 23). Im Tierversuch konnte nach Volumengabe ein Anstieg von zentralvenöser und gemischtvenöser Sättigung sowie des Cardiac Output nachgewiesen werden (55).

Im Rahmen der Lebertransplantation konnten Dahmani et al. 2010 den o. g. Zusammenhang bei der zentralvenösen Sättigung und der gemischtvenösen Sättigung während der Phase der Hepatektomie, jedoch nicht nach Transplantatreperfusion, in einer Studie mit 30 Patienten bestätigen. Der Grund für die mangelhafte Korrelation nach Reperfusion wurde am ehesten im erhöhten Sauerstoffverbrauch der Leber gesehen (57).

Durch die einfachere und komplikationsärmere Anlage eines ZVK gegenüber einem pulmonalarteriellen Katheter, hat sich im Laufe der Zeit die zentralvenöse gegenüber der gemischtvenösen Sättigung in vielen Fällen durchgesetzt. Kritische Stimmen haben allerdings gezeigt, dass die Abschätzung des Flüssigkeitshaushaltes v. a. bei hämodynamisch instabilen Patienten über die zentralvenöse Sättigung schwierig sein kann (22, 54).

Der Einfluss der Höhe der zentralvenösen Sättigung auf Mortalität und Morbidität ist umstritten. Hayes et al. zeigten 2011 im Rahmen einer tierärztlichen Behandlung von über 100 Hunden, dass die ScvO₂ ein starker Prädiktor für die Mortalität ist. Unterhalb einer Sättigung von 68% stieg mit jedem Abfall um weitere 10% die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um den Faktor 2,66 (56). Darüber hinaus gibt es weitere Studien, die eine erhöhte Mortalität bei Traumpatienten unterhalb eines Wertes von 65% der ScvO₂ zeigen (58) bzw. ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen bei Patienten mit einer niedrigen ScvO₂ nach großen abdominal-chirurgischen Eingriffen hervorheben (85). Andere Arbeiten zeigen bspw. bei septischen Patienten oder Patienten mit ausgedehnter abdomineller Chirurgie keinen Unterschied bez. der Mortalität (60).

In der vorliegenden Arbeit wurde, nach Sichtung der Literatur, ein Cut off-Wert von 70 mmHg gewählt.

1.5. Perioperative Morbidität und Mortalität der Lebertransplantation

Möglichkeiten, die Morbidität und Mortalität im Rahmen der Lebertransplantation auf einen möglichst niedrigen Wert abzusenken, sind immer wieder Gegenstand der Diskussion und sind bis heute nicht ausreichend untersucht (61).

Seit Beginn der Transplantation von Leberorganen konnte die Mortalität mit Verbesserung der operativen und anästhesiologischen Technik sowie der Entwicklung der Immunsuppression kontinuierlich gesenkt werden. Für den Zeitraum von 1988 bis 2012 zeigte eine Auswertung des Europäischen Lebertransplantationsregisters eine 5- bzw. 10-Jahresüberlebensrate von 72 bzw. 61% (34). 2013 erreichte, wie eingangs erwähnt, die 1-Jahresüberlebensrate 85% (32).

Die Indikationen für eine Re-Lebertransplantation waren zum einen die primäre Nichtfunktion des Organs sowie chirurgische Komplikationen. Die Inzidenzen hierfür liegen bei 1 bis 5%, bzw. 10 bis 20% (34).

Als Prädiktoren für die Mortalität bzw. für das Outcome der Patienten nach Lebertransplantation werden der MELD-Score oder die Kings College Kriterien in Betracht gezogen. Eine hohe Sensitivität und Spezifität konnte bis heute jedoch nicht gefunden werden (63). Auch andere Parameter wie bspw. die oben erwähnte ScvO₂ sind bislang noch nicht ausreichend bezüglich der Aussagekraft im Rahmen einer Lebertransplantation untersucht. Ein wichtiger Faktor für die Mortalität scheint die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate zu sein. In mehreren Studien konnte ein Absinken der Überlebensrate in Abhängigkeit von der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gezeigt werden (64, 65, 66).

Mögliche Komplikationen nach einer Lebertransplantation sind mannigfaltig. Zum einen treten Komplikationen auf, die in direktem Zusammenhang mit der Operation stehen wie bspw. Blutungen, Insuffizienzen oder Infektionen. Zum anderen zeigen sich Komplikationen, die eher durch die Schwere des Eingriffs bedingt sind oder im

Zusammenhang mit dem Organ stehen wie bspw. die Abstoßungsreaktion, das Nierenversagen oder kardiovaskuläre Komplikationen (34).

Das Nierenversagen stellt hierbei eines der häufigsten Ereignisse dar. Die Inzidenz wird je nach Studie zwischen 17% und 95% nach der Transplantation angegeben, wobei diese große Spanne am ehesten dem Fehlen einer einheitlichen Definition des akuten Nierenversagens geschuldet ist (62). Die Ätiologie scheint multifaktorieller Genese zu sein. Es hat sich jedoch als förderlich herausgestellt, wenn ein Volumenmangel vermieden und ein mittlerer arterieller Druck von > 65 mmHg angestrebt wird (67). Die Relevanz dieser Komplikation wird durch einen dadurch bedingten Einfluss auf die Mortalität der Patienten noch einmal unterstrichen (20, 67).

2. Material und Methodik

2.1. Studiendesign

Im September 2011 wurde das schriftliche Einverständnis der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg eingeholt (WF-061/11). Anschließend wurde eine retrospektive Datenanalyse für den Zeitraum von April 2009 bis September 2011 durchgeführt.

2.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus allen Patienten, bei denen in diesem Zeitraum eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Es wurden sowohl Daten von Vollorganempfängern als auch von Splitorganempfängern erhoben. In die Analyse flossen letztendlich jedoch nur Daten von Patienten nach Vollorgantransplantation ein. Die Daten wurden in anonymisierter Form mit Angabe der Fallnummer erhoben.

2.2.1. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren ein Alter von unter 18 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation sowie die zweimalige bzw. folgende Transplantation im 28-Tageszeitraum. Darüber hinaus wurden Patienten mit einer kombinierten Leber-Nierentransplantation ausgeschlossen. Eine vorher durchgeführte Transplantation wurde nicht als Ausschlusskriterium definiert. Eine folgende Transplantation, Tag 28 post transplantationem oder der Tod wurden als Endpunkt definiert.

2.3. Methodologisches Vorgehen

2.3.1. Methodik

Der zentralvenöse Druck korreliert mit dem portalvenösen Druck (16). In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass der portalvenöse Druck mit der Leberfunktion korreliert und sie beeinflusst. Ein hoher portalvenöser Druck kann Leberschäden verursachen (11). Unter der oben genannten Annahme scheint es sinnvoll, im Rahmen der Transplantation

einen möglichst geringen ZVD anzustreben, zumal es sich gezeigt hat, dass es unter einem geringen ZVD zu einer signifikanten Reduktion des Blutverlustes kommt (12).

Darüber hinaus ist man der Auffassung, dass die gemischtvenöse Sättigung mit dem Volumenstatus des Patienten korreliert. Diese ist schwierig zu erheben, da hierfür ein pulmonalarterieller Katheter benötigt wird. Es konnte jedoch in Studien gezeigt werden, dass die zentralvenöse Sättigung (ScvO₂) die gemischtvenöse Sättigung hinreichend abbildet und so ebenfalls mit dem Volumenstatus des Patienten korreliert (22, 23).

Wir entschieden uns, nach Sichtung der Literatur, unsere Patienten in Gruppen aufzuteilen (11, 12, 13, 22, 23). Diese Gruppen umfassten Patienten mit einem ZVD > 10 mmHg bzw. mit einem ZVD ≤ 10 mmHg sowie Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung ≤ 70% bzw. > 70%.

Es wurde zwischen den intraoperativ erhobenen Werten der posthepatischen Phase sowie den postoperativ auf der Intensivstation erhobenen Werten unterschieden. In der Gruppe der intraoperativ erhobenen ZVD-Werte wurde der Mittelwert aus allen in der posthepatischen Phase gemessenen zentralvenösen Drücken gebildet. Die posthepatische Phase beschreibt die Phase nach der Reperfusion, nachdem es zu einer Freigabe der Leberarterie und der Pfortader gekommen ist (17). Auf der Intensivstation wurden die ZVD-Werte sowie die Werte der zentralvenösen Sättigung von Tag eins bis sechs und acht gemittelt. Dieses Prozedere wurde auch für die Laborwerte durchgeführt. Die Werte von Tag 14 und Tag 28 wurden gegebenenfalls getrennt ausgewertet.

Alle Gruppen wurden getrennt voneinander gegen die verschiedenen erhobenen Merkmale wie bspw. der Mortalität mit den unten beschriebenen Tests getestet.

2.4. Datenerhebung

Es wurden für alle Patienten die Daten für 28 Tage, beginnend nach Transplantation, retrospektiv analysiert. Die demographischen Daten sowie die dichotomen Merkmale wurden einmalig erhoben, die intraoperativ gemessenen Parameter einmal pro Stunde. Hiervon wurde, durch Addition der einzelnen Werte und anschließender Division durch die Summe der Anzahl der Parameter, der Mittelwert gebildet und verwendet.

Von den auf der Intensivstation gemessenen Daten wurde pro Tag der Mittelwert gebildet. Erhoben wurden hier die hämodynamischen Parameter von Tag eins bis sechs, acht, 14 und 28 sowie die Laborparameter von Tag eins, zwei, drei, acht, 14 und 28. Wenn der Patient vor Tag 28 von der Intensivstation verlegt wurde, wurden für diesen Patienten keine weiteren hämodynamischen Daten mehr erhoben. Bei Laborparametern, die nicht direkt an Tag acht, 14 oder 28 bestimmt wurden, galt Tag X + 1 bzw. Tag X + 2, wenn dies nicht möglich war galt Tag X – 1 bzw. Tag X – 2. Aufgrund eines nicht gemessenen Laborwertes in Fallnummer 24 des Ursprungsdatensatzes galt in einem Ausnahmefall für Tag 28 Tag X + 3, ergo Tag 31.

2.4.1. Daten

Es wurden Daten erhoben, die im Folgenden in vier verschiedene Untergruppen unterteilt werden.

2.4.1.1. Demographische Daten

Als demographische Daten wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter (in Jahren)
- Geschlecht
- Jahr der Transplantation

2.4.1.2. Prozesorale Daten

Die prozesorale Daten wurden nur einmal erhoben und umfassten folgende Parameter:

Prozesorale Daten		
OP	Unabhängig	ICU
OP-Dauer	Split/Vollorgan	Verweildauer ICU/IMC nach Lebertransplantation
Zahl der intraoperativen Erythrozytenkonzentrate	Kombinierte Nieren- und Lebertransplantation	Dauer der Beatmung postoperativ
Zahl der intraoperativen Fresh-Frozen-Plasma	MELD-Score (zuletzt errechenbarer)	Zahl der postoperativen Erythrozytenkonzentrate (bis 28 Tage auf ICU/IMC)
	Verweildauer Krankenhaus nach Lebertransplantation	Zahl der postoperativen Fresh-Frozen-Plasma (bis 28 Tage auf ICU/IMC)
	Versterben innerhalb 28 Tagen ja / nein	
	Retransplantation (innerhalb von 28 Tagen)	
	MARS (innerhalb von 28 Tagen)	
	Nierenersatzverfahren (innerhalb von 28 Tagen)	
	Kardiovaskuläre Ereignisse ¹	

¹ Definiert als Apoplex, Myokardischämie, septische Kardiomyopathie, Reanimation, Vorhofflimmern.

Tab. 2.1. Prozesorale Daten

2.4.1.3. Hämodynamische Daten

Die hämodynamischen Daten lassen sich in zwei Untergruppen unterteilen. Zum einen in die Parameter die über den zentralen Venenkatheter gemessen wurden, in der folgenden Tabelle „venös“ genannt, zum anderen in die Parameter, die mittels einer PICCO-Arterie generiert wurden, auf die jedoch aufgrund einer zu geringen Datenmenge letztendlich verzichtet wurde. Ebenfalls verzichtet wurde auf die Auswertung der prähepatischen ZVD-Werte.

Hämodynamische Daten	
Venös	PICCO
ZVD prähepatisch (intraoperativ)	Herzindex
ZVD posthepatisch (intraoperativ)	GEDVI
ZVD postoperativ	EVLWI
Zentralvenöse Sättigung (postoperativ)	

Tab. 2.2. Hämodynamische Daten

2.4.1.4. Laborparameter

Es wurden neun Laborparameter von insgesamt vier verschiedenen Organsystemen gemessen. Lediglich die Diurese stellte eine quantitative Bestimmung dar und wurde der Übersicht halber unter die Laborwerte subsumiert. Da es in dieser Arbeit nur um die Frage des Nierenersatzverfahrens geht, wurde letztendlich auf eine Analyse der Nierenfunktionsparameter sowie der Diurese verzichtet.

Da, wie oben beschrieben, die Laborparameter für die Tage eins, zwei, drei, acht, 14 und 28 erhoben wurden, wurden hier zu Verhinderung von sogenannten „Ausreißern“ die Tage eins, zwei, drei und acht gemittelt und in dieser Form separat analysiert.

Laborparameter			
Niere	Leber	Galle	Gerinnung
Kreatinin	GPT	Bilirubin	Faktor V
Harnstoff	GOT	GGT	Quick
Diurese	GGT		

Tab. 2.3. Laborparameter

2.5. Monitoring

Das Monitoring der Patienten erfolgt mittels eines Infinity® Delta Monitor der Firma Dräger Medical Deutschland GmbH Lübeck. Die hämodynamischen Daten, wie Herzfrequenz und Blutdruck, wurden intraoperativ im Rhythmus von fünf Minuten durch den Anästhesisten abgelesen und schriftlich dokumentiert. Die zentralvenöse Sättigung und Beatmungparameter wurden alle 30 Minuten schriftlich dokumentiert. Postoperative Daten wurden computergestützt minutengenau vom Patientenmonitor und dem Beatmungsgerät in das Dokumentationssystem übertragen.

Die Messung des zentralvenösen Druckes erfolgte entweder durch Kanülierung der V. Jugularis interna / externa oder der V. subclavia, wobei die V. Jugularis interna der bevorzugte Zugangsweg war. Es wurde ein zentralvenöser Katheter (ProSet Certofix®-Trio S730) eingelegt, wobei die Lagekontrolle durch das Auslösen von Extrasystolen mittels des Seldingerdrahtes erfolgte. Eine Röntgenkontrolle zur Verifizierung der Lage erfolgte postoperativ bzw. auf der Intensivstation direkt nach Anlage. Die Druckabnehmer für den zentralvenösen Druck (Firma B-Braun Melsungen AG, Combitrans, UKE) wurden manuell gegen die Atmosphäre genullt.

Die zentralvenöse Sättigung wurde über den einliegenden zentralvenösen Katheter mittels Blutgasanalyse bestimmt (ABL 90 FLEX Analysator, Firma Radiometer GmbH Willich).

Die Messung der PICCO-Parameter erfolgte nach Anlage einer arteriellen Kanüle in die

Arteria femoralis (Standard Kit der Firma Pulsion Medical Systems SE) über einen PICCO2 Monitor der Firma Pulsion Medical Systems SE.

Die Laborparameter wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bestimmt und computergestützt im ICM der Firma Dräger Medical Deutschland GmbH Lübeck, Version 7 sowie im Xserv der Firma Ixmid Software Technologie GmbH Köln dokumentiert.

2.6. Datengewinnung

2.6.1. Gewinnung der intraoperativen Daten

Die während der Operation erhobenen Werte wurden handschriftlich auf einem Narkoseprotokoll der Firma Medlinq niedergeschrieben. Anschließend wurde dieses Protokoll zur Weiterverarbeitung und Dokumentation durch das Programm Medlinq Easy der Firma Medlinq Hamburg, Version Stand 2009 eingescannt.

Anhand dieser eingescannten Daten erfolgte per manueller Suche die Aufnahme von insgesamt 103 Patienten sowie die Übertragung der jeweiligen Parameter, gegebenenfalls unter Bildung eines Mittelwertes, in eine Exceltabelle im Programm Office der Firma Microsoft, Microsoft Corporation USA. Vor Auswertung wurden nach der Übertragung fünf Patienten bei kombinierter Nieren- Lebertransplantation ausgeschlossen, sodass anschließend ein Kollektiv von 98 Patienten bestand. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden Patienten mit Transplantation einer Splitleber ebenfalls nicht mit ausgewertet, sodass das letztendliche Kollektiv aus 86 Patienten bestand.

2.6.2. Gewinnung der postoperativen Daten

Postoperativ auf der Intensiv- oder Intermediatecare Station erhobene Werte wurden computergestützt im digitalen Dokumentationssystem ICM, Integrated Care Manager, der Firma Dräger Medical Deutschland GmbH Lübeck, Version 7 dokumentiert. Auf der nächsten Seite ist ein exemplarischer Screenshot des ICM-Systems dargestellt.

Vital	Medik.	Bilanz	Beatm	Zu/Abg	Pflege	Wund	Anford	?	ZE	Dig	Vert	Dep+Ver	Pflege	Wund	Soar	Md	QM	Rote L	Soar	UHZ	UKE	IxServ
Beatmungsmodus																						
Gerät																						
FiO2 (%) gemessen	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Freq. gesamt (1/min) gemessen	22	22	23	23	23	24	23	23	26	23	30	24	24	21	24							
Freq. spontan (1/min) gemessen	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	7	2	2	1	4							
AZV (ml) gemessen (EVITA Dura)	343	332	495	167	203	42	755	532	622	232	340	564	158	77	495							
AZV (ml) gemessen (V500)																						
AMV total (L/min) gemessen	7.9	8	8	7.5	7.5	9.6	10.2	7.5	8.8	6.3	4.7	8	6.7	5.5	9.1							
Insp. Druck (mbar) eingestellt																						
Ppeak (mbar) gemessen	18	18	18	19	18	18	15	16	16	15	15	16	15	19	15							
Pmean (mbar) gemessen	13	13	13	13	13	13	12	12	13	12	13	12	12	12	12							
PEEP (mbar) eingestellt	10	10	10	10	10	9	9	11	11	10	10	9	10	10	10							
ASB (mbar)	18	18	18	18																		
Flow-Trigger eingestellt	1.5	1.5	1.5	1.5																		
t insp (s) gemessen	1	1	1																			
I : E			1/1.6	1/1.6		1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/1.6	1/2	1/2						
ATC (%) (V500)																						
endotracheales Absaugen																						einfaches Absaugen
nasopharyngeales Absaugen																						
orales Absaugen																						
.Abnahme																						
FO2(I) (L)						Arterial		Arterial							Venous				Arterial		Arterial	
FO2 (75-100 mmHg)						77.8		76.1							31.4				89.7		115	
PCO2 (34-45 mmHg)						38.8		36.3							43.7				38.9		42.4	
Hb (14-17.5 g/dL)						8		8							9.6				7.6		8.1	
sO2 (95-98 %)						97.5		97.6							66.2				96.7		99.5	
FCOHb (0.5-1.5 %)						2.2		2.2							2.3				1.7		1.9	
pH (7.36-7.44)						7.49		7.51							7.48				7.49		7.46	
stHCO3 (20-26.5 mmol/L)						29.2		29.6							31.3				29.9		30	
Lac (0.5-2.2 mmol/L)						0.6		0.8							0.9				0.8		0.6	
SBE (-2.0+3.0 mmol/L)						5.8		6.3							8.8				6.6		6.7	
Na (135-145 mmol/L)						143		143							143				143		143	
K (3.5-5.0 mmol/L)						4		3.9							4				4.2		4.5	

Abb. 2.1. ICM-Screenshot

In Ausnahmefällen erfolgte die Dokumentation schriftlich direkt in das System. Daten aus diesem System wurden ebenfalls, gegebenenfalls unter Bildung eines Mittelwertes, in die Exceltabelle übertragen.

Weitere Daten, vor allem von auf die Normalstation verlegten Patienten, wurden aus dem Dokumentationssystem Ixserv, der Firma Ixmid Software Technologie GmbH Köln extrahiert.

2.7. Statistik

Zur Auswertung der dichotomen Merkmale wurde jeweils eine Kreuztabelle erstellt und dann der Exakte Test nach Fisher durchgeführt. Da eine Abhängigkeit der beiden Merkmale untersucht werden sollte, wurde die Exakte Signifikanz (2-seitig) benutzt. Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde genutzt um Gruppenunterschiede statistisch zu analysieren.

In der letztendlichen statistischen Auswertung wurde sowohl aus den intraoperativen, posthepatischen ZVD-Werten, als auch von den postoperativen ZVD-Werten von Tag eins bis acht der Mittelwert gebildet. Die Werte der zentralvenösen Sättigung wurden postoperativ erhoben und über Tag eins bis acht gemittelt. Tag 14 und 28 wurden in Teilen sowohl bezüglich des ZVD, der zentralvenösen Sättigung als auch bezüglich der Laborparameter separat analysiert.

Die erhobenen kontinuierlichen Laborparameter wurden zunächst logarithmiert und ebenfalls über die Tage eins bis acht gemittelt; jeweils ein Streudiagramm zur Inspektion der Verteilung wurde erstellt. Zeigte sich die Wolke ohne größere Ausreißer wurde eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Zeigten sich viele Ausreißer, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt (p-Werte kleiner als 0,05 gelten als signifikant, ohne Korrektur für multiples Testen).

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der statistischen Software SPSS der Firma IBM, USA, Version 22.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

3.1.1. Patientenkollektiv

Es wurden Daten von insgesamt 104 Patienten mit Leber- bzw. kombinierter Nieren- und Lebertransplantation im Zeitraum von April 2009 bis September 2011 erhoben. Nach Sichtung der Daten wurden, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Fälle zu gewährleisten, Patienten mit einer kombinierten Nieren- und Lebertransplantation ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Patienten mit einer Splitlebertransplantation nicht mit in das zu analysierende Kollektiv mit aufgenommen, sodass letztendlich nur Patienten ausgewertet wurden, bei denen eine Vollorgantransplantation durchgeführt wurde.

Es wurden retrospektiv die Daten von 86 erwachsenen Patienten mit Transplantation einer Vollorgan-Leber analysiert. Von diesen 86 Patienten waren 59 Patienten männlichen Geschlechts (68,6%). Das Durchschnittsalter betrug 53,5 Jahre (m) bzw. 54,8 Jahre (w). Während der Analyse wurden aufgrund von unvollständigen Aufzeichnungen der Parameter ein Datensatz in der intraoperativen ZVD-Gruppe und zwei Datensätze in der Gruppe der zentralvenösen Sättigung ausgeschlossen.

3.1.2. Grunderkrankung

Die häufigste Ursache für eine Vollorganlebertransplantation war eine ethyltoxische Leberschädigung (27 von 86 Patienten (31,4%)). Darauf folgten in absteigender Reihenfolge andere Schädigungen wie medikamentös-toxisch (22 von 86 Patienten (25,6%)), Hepatitis C (19 von 86 Patienten (22,1%)), Hepatitis B (7 von 86 Patienten (8,1%)), andere Hepatitiden (5 von 86 Patienten (6,8%)), das hepatocelluläre Carcinom (4 von 86 Patienten (4,7%)) und der Morbus Wilson (2 von 86 Patienten (2,3%)).

3.1.3. Gruppenstärken und Geschlechterverteilung

Die intraoperative Gruppe umfasste 85 Patienten, die postoperative Gruppe mit der ZVD Messung 86 Patienten und mit der Messung der zentralvenösen Sättigung 84 Patienten.

Die Gruppe mit einem intraoperativen ZVD ≤ 10 mmHg betrug 65 Patienten, die Gruppe mit einem ZVD > 10 mmHg betrug 20 Patienten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ZVD-Werte und der Geschlechterverteilung. 21 weibliche und 44 männliche Patienten wiesen einen mittleren ZVD von ≤ 10 mmHg auf, sechs weibliche und 14 männliche einen ZVD-Wert von > 10 mmHg ($p = 1,000$).

Die Aufteilung der jeweiligen ZVD-Mittelwerte der postoperativen Gruppe zeigte sich nahezu gleich verteilt. Bei 41 Patienten der Gruppe wurde ein mittlerer ZVD von ≤ 10 mmHg gemessen, bei 45 Patienten ein mittlerer ZVD > 10 mmHg. Auch hier bestand in der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied: 11 weibliche und 30 männliche Patienten wiesen einen ZVD-Wert ≤ 10 mmHg auf, 16 weibliche und 29 männliche Patienten einen ZVD-Wert > 10 mmHg ($p = 0,487$).

In der postoperativen Gruppe mit der Messung der zentralvenösen Sättigung wurde bei 21 Patienten eine zentralvenöse Sättigung mit einem Wert von $\leq 70\%$ gemessen, bei 63 Patienten ein Wert von $> 70\%$. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit weiblichem und Patienten mit männlichem Geschlecht gezeigt werden. 5 von 21 Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung von $\leq 70\%$ waren weiblich, in der Gruppe mit einer zentralvenösen Sättigung $> 70\%$ waren es 21 von 63 Patienten ($p = 0,587$).

Geschlechterverteilung										
		intraoperativ			postoperativ			postoperativ		p-Wert
		ZVD > 10	ZVD ≤ 10	p-Wert	ZVD > 10	ZVD ≤ 10	p-Wert	ScvO ₂ > 70%	ScvO ₂ $\leq 70\%$	
Geschlechterverteilung	weiblich	6	21	1,000	16	11	0,487	21	5	0,587
	männlich	14	44		29	30		42	16	

Tab. 3.1. Geschlechterverteilung (ZVD in mmHg)

3.2. Model-of-Endstage-Liver-Disease-Score

Der durchschnittliche MELD-Score lag zum Zeitpunkt der Transplantation bei 21,1.

3.2.1. Gruppenunterschiede bezüglich des Model-of-Endstage-Liver-Disease Score

In unseren Ergebnissen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des kurz vor der Transplantation erhobenen MELD-Score und den intraoperativ gemessenen ZVD-Werten. Der durchschnittliche MELD-Score in der Gruppe intraoperativer ZVD ≤ 10 mmHg lag bei 20,55, in der Gruppe > 10 mmHg bei 22,75 ($p = 0,424$).

Auch in der Gruppe der posthepatisch gemessenen ZVD-Werte bestand kein signifikanter Unterschied zwischen einem ZVD-Wert ≤ 10 mmHg, einem ZVD-Wert > 10 mmHg und dem initialen MELD-Score. 20,41 betrug der durchschnittliche MELD-Score bei Patienten mit einem mittleren ZVD von ≤ 10 mmHg, 21,8 bei Patienten mit einem mittleren ZVD von > 10 mmHg ($p = 0,549$).

In der Gruppe der postoperativ gemessenen Werte der zentralvenösen Sättigung zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der ScvO₂ $> 70\%$ vs. $\leq 70\%$ und dem initialen MELD-Score. Der MELD-Score in der Gruppe ScvO₂ $\leq 70\%$ betrug 19,1, in der Gruppe ScvO₂ $> 70\%$ 21,52 ($p = 0,367$).

MELD-Score						
				95% Konfidenzintervall		
		MELD-Score	Standardfehler-differenz	p-Wert	Unteres	Oberes
Intraoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	20,55	2,73	0,434	-7,627	3,235
	ZVD > 10 mmHg	22,75				
Postoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	20,41	2,3	0,549	-5,959	3,188
	ZVD > 10 mmHg	21,8				
Postoperativ	ScvO ₂ $\leq 70\%$	19,1	2,68	0,367	-7,76	2,68
	ScvO ₂ $> 70\%$	21,52				

Tab. 3.2. MELD-Score

3.3. Prozessorale Daten

3.3.1. Dauer der Operation und des stationären Aufenthaltes

Zu den prozessoralen Daten gehörten die Operationsdauer, die Verweildauer auf der Intensivstation sowie die Gesamtverweildauer im Krankenhaus. In der Tabelle 3.4. ist eine Übersicht der Patienten mit einem Überleben von über 28 Tagen aufgestellt.

Bezüglich der Operationsdauer gibt es bei den von uns erhobenen Daten keinen signifikanten Unterschied, ob der mittlere ZVD-Wert sowohl intraoperativ als auch postoperativ ≤ 10 mmHg oder > 10 mmHg betrug. Bei Patienten mit einem intraoperativ gemessenen ZVD-Wert ≤ 10 mmHg dauerte die Operation im Mittel 5,29 Stunden, in der Gruppe mit einem ZVD-Wert > 10 mmHg 5,75 Stunden ($p = 0,142$).

Bei Patienten, ohne Beachtung der 28 Tages Letalität, mit einem postoperativ gemessenen ZVD-Wert ≤ 10 mmHg dauerte die Operation 5,44 Stunden, bei Patienten mit einem ZVD-Wert > 10 mmHg 5,34 Stunden ($p = 0,720$).

Auch bezüglich der postoperativ gemessenen zentralvenösen Sättigung gab es keine signifikanten Unterschiede in der Dauer der Operation. In der Gruppe mit einer gemittelten zentralvenösen Sättigung $\leq 70\%$ wurde eine durchschnittliche Operationsdauer von 5,57 Stunden gemessen. In der Gruppe mit einer gemittelten zentralvenösen Sättigung von $> 70\%$ wurde eine durchschnittliche Operationsdauer von 5,27 Stunden gemessen ($p = 0,503$).

Bezüglich der Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus ergibt sich ein etwas differenzierteres Bild. In der Gruppe der intraoperativ gemessenen ZVD-Werte zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verweildauer im Krankenhaus. Hier betrug die durchschnittliche Verweildauer bei Patienten mit einem ZVD-Wert ≤ 10 mmHg 45,39 Tage und bei Patienten mit einem ZVD > 10 mmHg 26,61 Tage ($p = 0,036$). Bezüglich des Aufenthaltes auf der Intensivstation ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,429$).

Bei den postoperativ gemessenen ZVD-Werten ergab sich weder bei der Intensivstations- als auch bei der Krankenhausverweildauer ein signifikanter Unterschied. Patienten mit einem ZVD-Wert ≤ 10 mmHg verweilten im Durchschnitt 14,37 Tage auf der ICU und 39,92 Tage im Krankenhaus. Patienten mit einem durchschnittlichen postoperativen ZVD

> 10 mmHg verweilten 16,44 Tage auf ICU und 41,3 Tage im Krankenhaus ($p = 0,541$ bzw. $p = 0,855$).

Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung $\leq 70\%$ blieben mit 50,11 Tagen nicht signifikant länger im Krankenhaus als Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung $> 70\%$ (38,5 Tage ($p = 0,193$)). Ebenso ergab sich in der Verweildauer auf der ICU kein signifikanter Unterschied ($p = 0,705$).

Zu beachten ist, dass sich die oben stehenden Daten auf alle Patienten beziehen. Werden die Daten der verstorbenen Patienten extrahiert, so ergibt sich ein anderes Bild. Hier zeigt sich, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der intraoperativ und postoperativ gemessenen ZVD-Werten sowie den postoperativ gemessenen Werten der zentralvenösen Sättigung gibt.

OP-Dauer, Intensiv-, Krankenhausverweildauer (Nur Patienten mit mindestens 28 tägiger Überlebensdauer)						
				95% Konfidenzintervall		
		Op-Dauer (h)	Standardfehler- differenz	p-Wert	Unteres	Oberes
Intraoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	5,19	0,408	0,691	-1,03	0,699
	ZVD > 10 mmHg	5,36				
Postoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	5,29	0,257	0,605	-0,379	0,647
	ZVD > 10 mmHg	5,16				
Postoperativ	ScvO ₂ ≤ 70%	5,53	0,286	0,191	-0,202	0,966
	ScvO ₂ > 70%	5,15				
		ICU-Verweil- dauer (d)				
Intraoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	16,47	4,036	0,680	-6,615	9,976
	ZVD > 10 mmHg	14,79				
Postoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	14,81	3,858	0,500	-10,31	5,079
	ZVD > 10 mmHg	17,42				
Postoperativ	ScvO ₂ ≤ 70%	18,50	4,583	0,532	-6,486	12,186
	ScvO ₂ > 70%	15,60				
		Krankenhaus- verweildauer (d)				
Intraoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	47,84	7,222	0,089	-2,056	27,407
	ZVD > 10 mmHg	35,17				
Postoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	44,27	8,248	0,752	-19,087	13,854
	ZVD > 10 mmHg	46,89				
Postoperativ	ScvO ₂ ≤ 70%	58,13	12,823	0,227	-10,886	42,985
	ScvO ₂ > 70%	42,08				

Tab. 3.3. OP-Dauer, Intensiv- Krankenhausverweildauer (nur Überlebensdauer ≥ 28 Tage)

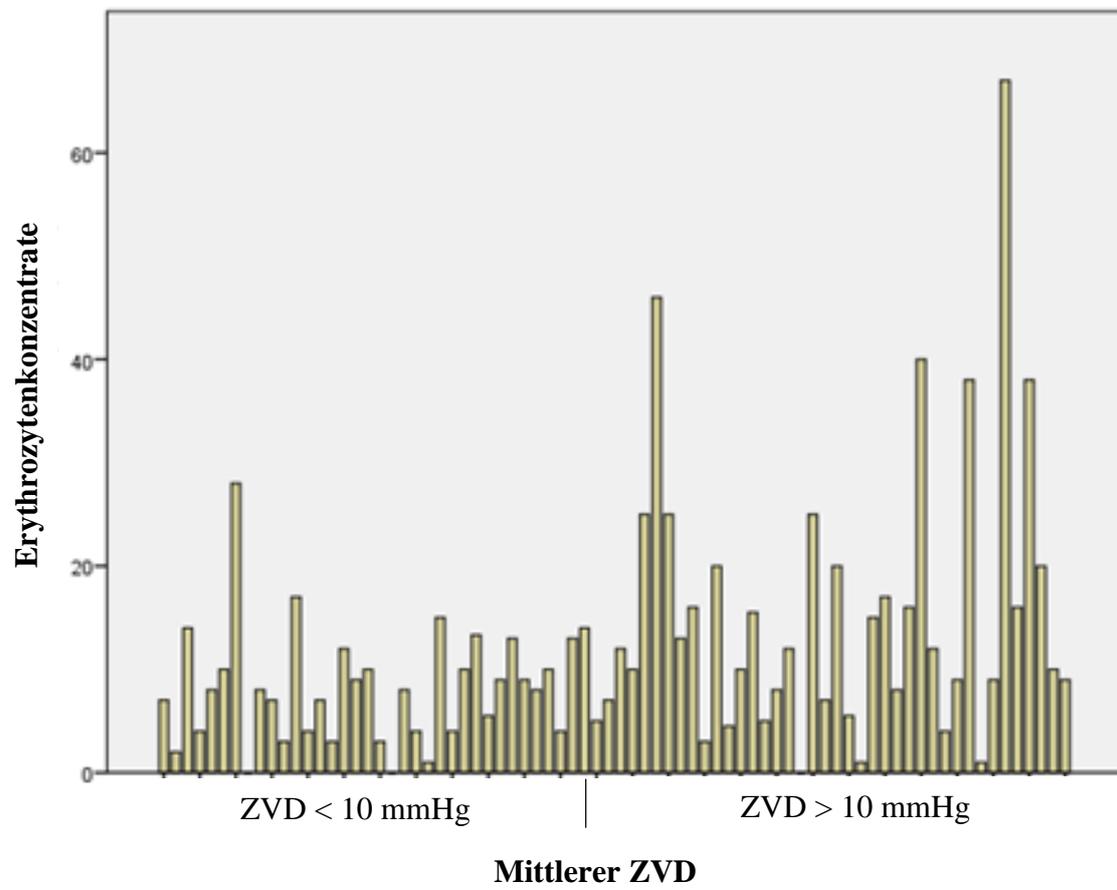
3.3.2. Blut- und Gerinnungspräparate

Die Transfusionsrate spielt im Rahmen der Lebertransplantation eine große Rolle. Wir differenzierten zwischen der Gabe von Erythrozytenkonzentraten und Fresh-Frozen-Plasma intraoperativ und postoperativ über 28 Tage, sofern die Patienten sich noch auf einer Intensivstation befanden. Eine Aufstellung über die erhobenen Daten zeigt die Tabelle auf der nächsten Seite.

Für die Gruppe der intraoperativ erhobenen ZVD-Werte zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der intraoperativ transfundierten Präparate (s. auch Graphik 3.1.). Bei postoperativ transfundierten Präparaten zeigte sich zwar eine deutliche Differenz, die jedoch keine Signifikanz aufwies. Bei Patienten mit einem ZVD-Wert ≤ 10 mmHg wurden intraoperativ im Durchschnitt 10,25 Eks und 17,37 FFPs, in der Gegengruppe mit einem ZVD > 10 mmHg 15,45 Eks und 25,2 FFPs transfundiert ($p = 0,046$ bzw. $p = 0,014$). Für die gleichen Gruppen zeigte sich eine postoperativ transfundierte Ek-Anzahl von 6,69 bzw. 10,3 und eine FFP-Anzahl von 7,2 bzw. 12,55 ($p = 0,108$ bzw. $p = 0,104$).

In der Gruppe der postoperativ erhobenen ZVD-Werte wurden zwar ebenfalls Differenzen aufgezeigt, die jedoch keine Signifikanz erreichten. Hier erhielten Patienten mit einem postoperativ gemittelten ZVD-Wert von ≤ 10 mmHg intraoperativ 10,34 Eks und 17,78 FFPs, mit einem ZVD-Wert von > 10 mmHg 13,27 Eks und 21,27 FFPs ($p = 0,213$ bzw. $p = 0,218$). Die postoperative Transfusionsmenge bei diesen Patienten betrug 6,66 Eks sowie 9,00 FFPs bzw. 8,18 Eks sowie 7,78 FFPs ($p = 0,424$ bzw. $p = 0,662$).

Für die Gruppe der gemessenen Werte der zentralvenösen Sättigung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.



Graphik 3.1. Balkendiagramm Erythrozytenkonzentrate vs. mittlerer intraop. ZVD

Transfundierte Präparate											
		Intraoperative Ek-Zahl	Standardfehler-differenz	p-Wert	95% Konfidenzintervall		Postoperative Ek-Zahl	Standardfehler-differenz	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
					Unteres	Oberes				Unteres	Oberes
Intraoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	10,25	2,571	0,046	-10,318	-0,090	6,69	2,219	0,108	-8,021	0,806
	ZVD > 10 mmHg	15,45					10,3				
Postoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	10,34	2,332	0,213	-7,563	1,713	6,66	1,893	0,424	-5,283	2,245
	ZVD > 10 mmHg	13,27					8,18				
Postoperativ	ScvO ₂ ≤ 70%	13,1	2,588	0,438	-3,133	7,165	9,71	2,203	0,211	-1,605	7,161
	ScvO ₂ > 70%	11,08					6,94				
		Intraoperative FFP-Zahl					Postoperative FFP-Zahl				
Intraoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	17,37	3,125	0,014	-14,047	-1,614	7,2	3,259	0,104	-11,833	1,133
	ZVD > 10 mmHg	25,2					12,55				
Postoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	17,78	2,808	0,218	-9,070	2,097	9	2,783	0,662	-4,313	6,757
	ZVD > 10 mmHg	21,27					7,78				
Postoperativ	ScvO ₂ ≤ 70%	21,38	3,189	0,392	-3,598	9,090	10,67	3,260	0,391	-3,676	9,295
	ScvO ₂ > 70%	18,63					7,86				

Tab. 3.4. Transfundierte Präparate

3.3.3. Beatmungsdauer

In der Länge der Beatmungsdauer zeigten sich zwar erhebliche Unterschiede in der Gruppe der intraoperativ gemessenen ZVD-Werte, die jedoch keine ausreichende Signifikanz zeigten. Patienten mit einem intraoperativ gemessenen ZVD ≤ 10 mmHg wurden im Durchschnitt 44,66 Stunden auf der Intensivstation nachbeatmet. Patienten mit einem ZVD-Wert >10 mmHg wurden dagegen 77,25 Stunden beatmet (p = 0,214).

In der Patientengruppe der postoperativ gemessenen ZVD-Werte näherte sich die Differenz etwas an. Hier wurden die Patienten mit einem durchschnittlichen ZVD-Wert von ≤ 10 mmHg 43,88 Stunden beatmet, im Gegensatz zu den Patienten mit einem

durchschnittlichen ZVD-Wert von >10 mmHg, die 58,87 Stunden beatmet wurden (p = 0,498).

Die zentralvenöse Sättigung hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer der Beatmung (p = 0,438).

Beatmungsdauer						
				95% Konfidenzintervall		
		Beatmungsdauer	Standardfehlerdifferenz	p-Wert	Unteres	Oberes
Intraoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	44,66	26,033	0,214	-84,367	19,19
	ZVD > 10 mmHg	77,25				
Postoperativ	ZVD ≤ 10 mmHg	43,88	22,028	0,498	-58,794	28,817
	ZVD > 10 mmHg	58,85				
Postoperativ	ScvO ₂ ≤ 70%	37,62	25,935	0,438	-71,8	31,387
	ScvO ₂ > 70%	57,83				

Tab. 3.5. Beatmungsdauer

3.4. Morbidität und Mortalität

3.4.1. Kardiovaskuläre Ereignisse

In unserer Untersuchung wurden kardiovaskuläre Ereignisse als Vorhofflimmern, Myokardischämie, Reanimation, septische Kardiomyopathie sowie Apoplex innerhalb der ersten 28 postoperativen Tage auf der Intensivstation definiert.

Zwischen den untersuchten Gruppen zeigten sich teilweise deutliche Unterschiede. In der Gruppe der Patienten mit intraoperativ erhobenen ZVD-Werten zeigte sich bei Patienten mit einem ZVD-Wert >10 mmHg eine signifikant höhere Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen als bei Patienten mit einem ZVD-Wert ≤ 10 mmHg (p = 0,035). In der Gruppe der Patienten mit postoperativen ZVD-Werten bzw. mit erhobenen Werten der

zentralvenösen Sättigung stellte sich kein signifikanter Unterschied dar ($p = 0,460$ bzw. $p = 0,384$).



Graphik 3.2. Histogramm kardiovaskuläre Ereignisse

3.4.2. Nierenersatzverfahren

46 Patienten mussten postoperativ mit einem Nierenersatzverfahren behandelt werden. Die Ergebnisse unserer Auswertungen zeigen sowohl hinsichtlich der intraoperativ als auch der postoperativ gemessenen ZVD-Werte keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf den postoperativen Einsatz eines Nierenersatzverfahrens ($p = 0,614$ bzw. $p = 0,829$).

Signifikante Unterschiede zeigten sich bezüglich der gemessenen Werte der zentralvenösen Sättigung. Hier musste bei 7 von 21 Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung von $\leq 70\%$ ein Nierenersatzverfahren angewandt werden. Bei Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung $> 70\%$ musste ein solches Verfahren bei 39 von 63 zur Anwendung kommen ($p = 0,041$).

3.4.4. Inzidenz Molecular Adsorbents Recirculation System (MARS)

Es kam in keiner der Gruppen zu einem signifikanten Unterschied bezüglich einer Notwendigkeit des Einsatzes eines MARS-Verfahrens innerhalb von 28 Tagen.

MARS										
		intraoperativ		p-Wert	postoperativ		p-Wert	postoperativ		p-Wert
		ZVD > 10	ZVD ≤ 10		ZVD > 10	ZVD ≤ 10		ScvO ₂ > 70%	ScvO ₂ ≤ 70%	
MARS	ja	2	1	0,137	1	2	0,603	2	1	1,000
	nein	18	64		44	39		61	20	

Tab. 3.6. MARS (ZVD in mmHg)

3.4.5. Retransplantation

Es kam zu keinem signifikanten Unterschied bezüglich einer Retransplantation innerhalb von 28 Tagen zwischen einem gemittelten intraoperativen oder postoperativen ZVD-Wert von ≤ 10 mmHg bzw. > 10 mmHg. Darüber hinaus kam es ebenfalls zu keinem signifikanten Unterschied in der Gruppe der Patienten mit analysierter zentralvenöser Sättigung.

Retransplantation										
		intraoperativ		p-Wert	postoperativ		p-Wert	postoperativ		p-Wert
		ZVD > 10	ZVD ≤ 10		ZVD > 10	ZVD ≤ 10		ScvO ₂ > 70%	ScvO ₂ ≤ 70%	
Retransplantation	ja	2	1	0,137	1	2	0,603	2	1	1,000
	nein	18	64		44	39		61	20	

Tab. 3.7. Retransplantation (ZVD in mmHg)

3.4.6. Mortalität

Im Gegensatz zur späteren Messgruppe auf der Intensivstation konnte in der intraoperativen Messgruppe für einen Zeitraum von 28 Tagen bei Patienten mit einem höheren ZVD eine signifikant erhöhte Mortalität festgestellt werden. Bei Patienten mit einem durchschnittlichen intraoperativen $ZVD \leq 10$ mmHg verstarben 5 von 65 Patienten, bei Patienten mit einem durchschnittlichem $ZVD > 10$ mmHg verstarben 6 von 20 Patienten ($p = 0,018$).

In der Gruppe der postoperativ gemessenen ZVD-Werte zeigte sich, wie oben erwähnt, kein signifikanter Unterschied. Hier verstarben in der Gruppe $ZVD \leq 10$ mmHg 5 von 41 Patienten, in der Gruppe $ZVD > 10$ mmHg 7 von 45 Patienten ($p = 0,760$).

Auch bezüglich der zentralvenösen Sättigung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 1,000$).

Mortalität und Morbidität										
		intraoperativ		p-Wert	postoperativ		postoperativ		p-Wert	
		ZVD > 10	ZVD \leq 10		ZVD > 10	ZVD \leq 10	ScvO ₂ > 70%	ScvO ₂ \leq 70%		
Kardiovaskuläre Ereignisse (ICU/IMC)	ja	9	12	0,035	13	9	0,621	14	7	0,384
	nein	11	53		32	32		49	14	
Nierenersatzverfahren (ICU/IMC)	ja	12	34	0,614	21	25	0,829	39	7	0,041
	nein	8	31		20	20		24	14	
Versterben (28 Tage)	Ja	6	5	0,018	5	7	0,760	8	3	1,000
	nein	14	60		36	38		55	13	

Tab. 3.8. Mortalität und Morbidität (ZVD in mmHg)

3.5. Laborparameter

3.5.1. Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Glutamat-Oxalacetat- Transaminase, Gamma-Glutamyl-Transferase

In der Korrelationsanalyse zeigte sich, dass es keine signifikante Korrelation zwischen den gemittelten Laborparametern GOT, GPT und GGT der ersten acht Tage und den gemittelten intraoperativ erhobenen ZVD-Werten gab. Hohe Laborparameter korrelierten nicht signifikant mit hohen ZVD-Werten.

Korrelation nach Pearson		
	log. GOT	log. GPT
p-Wert	0,402	0,183

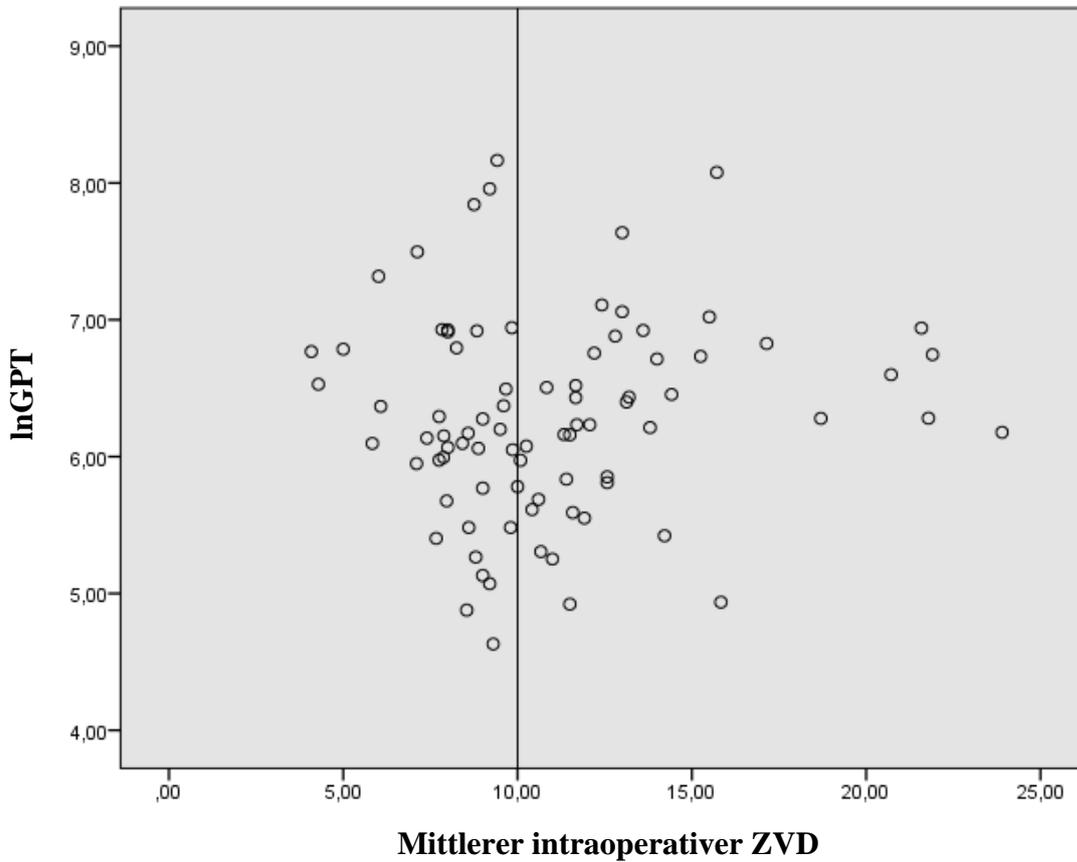
Tab. 3.9. Pearson Korrelation GOT/GPT vs. intraop. ZVD-Wert

Korrelation nach Spearman	
	log. GGT
p-Wert	0,057

Tab. 3.10. Spearman Korrelation GGT vs. intraop. ZVD-Wert

In der unten stehenden Graphik (Graphik 3.3.) ist die Korrelation zwischen dem logarithmierten GPT-Wert und dem ZVD-Wert (in mmHg) aufgezeigt. Zur besseren Veranschaulichung ist eine Bezugslinie zur X-Achse bei einem intraoperativ gemessenen ZVD-Mittelwert von 10 mmHg eingefügt.

Auch bei den postoperativ gemittelten ZVD-Werten sowie bei den Werten der zentralvenösen Sättigung zeigte sich keine signifikante Korrelation zu den Werten GPT, GOT und GGT. In Graphik 3.4. ist die Korrelation zwischen dem logarithmierten GPT-Wert und dem Wert der zentralvenösen Sättigung aufgezeigt. Auch hier ist zur besseren Veranschaulichung eine Bezugslinie zur X-Achse bei einem zentralvenösen Wert von 70 % eingefügt.



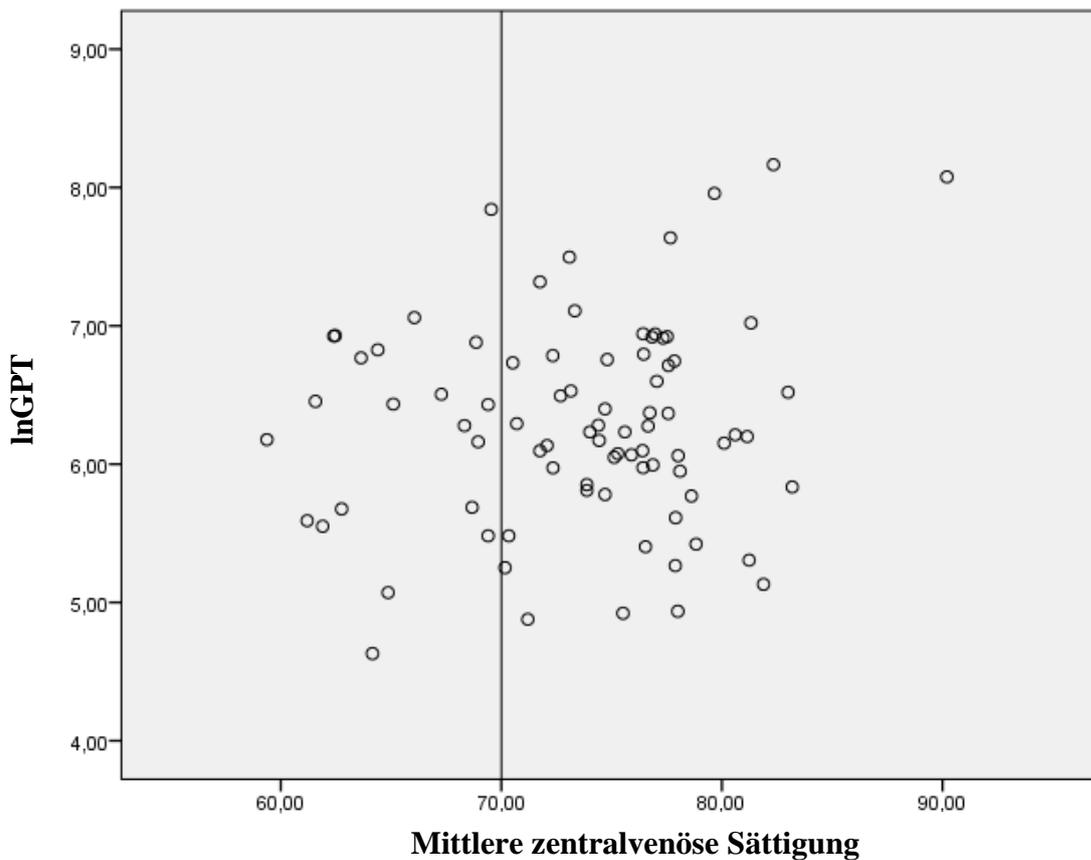
Graphik 3.3. Logarithmierter acht Tages-GPT-Wert vs. acht Tages-ZVD-Wert (mmHg). Zur besseren Veranschaulichung mit eingefügter Bezugslinie zur X-Achse bei einem ZVD von 10 mmHg.

Korrelation nach Pearson				
	log. GGT	log. GOT	log. GPT	
Postop. ZVD	0,094	-	0,478	p-Wert
ScvO ₂	0,824	-	-	p-Wert

Tab. 3.11. Pearson Korrelation GOT/GPT vs. postop. ZVD-Wert/ScvO₂

Korrelation nach Spearman				
	log. GGT	log. GOT	log. GPT	
Postop. ZVD	-	0,798	-	p-Wert
ScvO ₂	-	0,597	0,786	p-Wert

Tab. 3.12. Spearman Korrelation GOT/GPT vs. postop. ZVD-Wert/ScvO₂



Graphik 3.4. Logarithmierter acht Tages-GPT-Wert vs. acht Tages-Wert der postoperativen zentralvenösen Sättigung (in %). Zur besseren Veranschaulichung mit eingefügter Bezugslinie zur X-Achse bei einer zentralvenösen Sättigung von 70%.

3.5.2. Faktor V, Quick

Bei Patienten mit einem intraoperativ erhobenen, gemittelten ZVD-Wert zeigt sich in der Korrelationsanalyse keine signifikante Korrelation zwischen dem ZVD und einem Gerinnungsparameter wie dem Quick-Wert oder dem Faktor V.

Ebenso konnte darüber hinaus keine signifikante Korrelation zwischen den postoperativ gemessenen ZVD-Werten oder den ebenfalls postoperativ gemessenen Werten der zentralvenösen Sättigung und den oben genannten Gerinnungsparametern dargestellt werden.

Korrelation nach Spearman			
	Faktor V	Quick	
Intraop. ZVD	0,420	0,740	p-Wert
Postop. ZVD	0,537	0,553	p-Wert

Tab. 3.13. Spearman Korrelation Faktor V/Quick vs. ZVD-Wert

Korrelation nach Pearson			
	Faktor V	Quick	
ScvO ₂	0,262	0,209	p-Wert

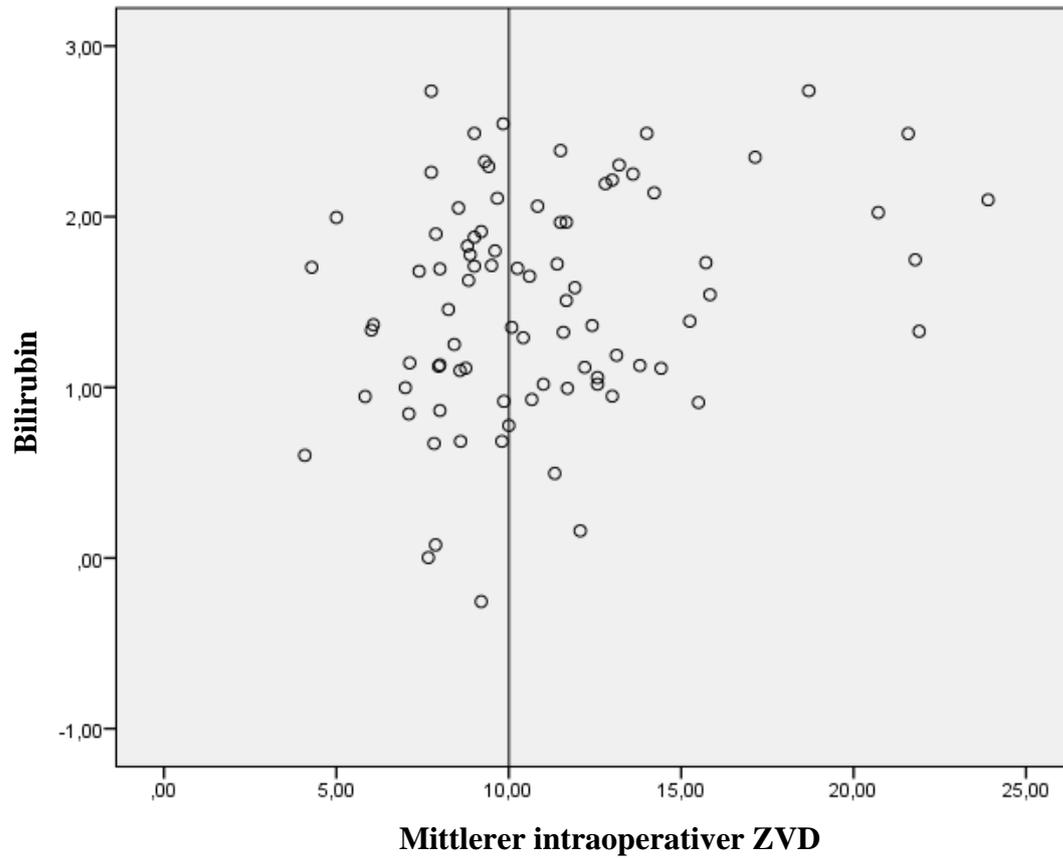
Tab. 3.14. Pearson Korrelation Faktor V/Quick vs. ScvO₂

3.5.3 Bilirubin

Für das Bilirubin zeigte sich bezüglich der einzelnen Gruppen ein heterogenes Ergebnis. In der Korrelationsanalyse mit dem intraoperativ erhobenen ZVD-Wert zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem hohen ZVD-Wert und einem hohen Bilirubin-Wert.

Hierzu steht veranschaulichend auf der nächsten Seite das einfache Streudiagramm mit der eingefügten Bezugslinie zur X-Achse bei einem intraoperativ gemessenen ZVD-Wert von 10 mmHg (Graphik 3.5.).

Bezüglich der beiden anderen Gruppen (postoperativer ZVD-Wert und zentralvenöse Sättigung) konnte keine Korrelation mit dem Bilirubin aufgezeigt werden.



Graphik 3.5. Logarithmierter acht Tages-Bilirubin-Wert vs. gemittelter Wert des intraoperativ gemessenen ZVD (in mmHg). Eingefügte Bezugslinie zur X-Achse bei einem ZVD-Wert von 10 mmHg.

Korrelation nach Spearman		
	Bilirubin	
Intraop. ZVD	0,025	p-Wert
Postop. ZVD	0,987	p-Wert

Tab. 3.15. Spearman Korrelation Bilirubin vs. ZVD-Wert

Korrelation nach Pearson		
	Bilirubin	
ScvO ₂	0,206	p-Wert

Tab. 3.16. Pearson Korrelation Bilirubin vs. ScvO₂

4. Diskussion

4.1. Demographische Daten

4.1.1. Datenerhebung

Die Daten wurden aus den handschriftlich geführten und später digitalisierten Narkoseprotokollen sowie aus der digitalen Patientenakte und dem digitalen Dokumentationssystem der Intensivstation erhoben. Mögliche fehlerhafte Werte sind nicht auszuschließen, es muss jedoch von der Korrektheit der Dokumentation ausgegangen werden.

Der Zeitraum von 28 Tagen stellt einen gängigen Beobachtungszeitraum in der Literatur dar. Es wäre jedoch auch von Interesse, ob die Höhe des zentralvenösen Druckes oder der zentralvenösen Sättigung die Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf beeinflusst.

Die Cut off-Werte des zentralvenösen Druckes und der zentralvenösen Sättigung wurden nach Sichtung der Literatur festgelegt. Hier gab es jedoch nicht nur ZVD-Werte von 10 mmHg, sondern auch Werte von 5 mmHg. Ob es sinnvoll ist einen niedrigeren ZVD als 10 mmHg anzustreben, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Es muss jedoch auch in die Überlegung einfließen, ob es sinnvoll ist einen ZVD medikamentös oder patientenlagebedingt zu senken, oder ob der niedrige ZVD auch durch das Organ an sich mitbedingt ist und Patienten mit einem „guten“ Organ entsprechend niedrige ZVD-Werte bzw. höhere Werte der zentralvenösen Sättigung aufweisen.

Die intraoperativen ZVD-Werte der posthepatischen Phase wurden zu einem Mittelwert zusammengefasst. Dies hatte den Vorteil der einfacheren Vergleichbarkeit, jedoch auch den Nachteil, dass Spitzen- bzw. Talwerte nicht separat analysiert werden konnten. Das gleiche galt auch für die Daten der ersten acht Tage der Intensivstationsverweildauer sowie der Laborparameter. Auch hier könnten ZVD-Werte > 10 mmHg bzw. ScvO₂ Werte $\leq 70\%$ in den ersten Tagen von niedrigen Werten in den weiteren Tagen überdeckt werden.

4.1.2. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv betrug insgesamt 86 Patienten. Die Größe des Kollektivs wurde durch den gewählten Untersuchungszeitraum limitiert, dieser betrug 29 Monate. Der gewählte Zeitraum begann mit der Etablierung eines computergestützten Dokumentationssystems auf der Intensivstation und endete mit Beginn dieser Untersuchung. Im Sinne der Vergleichbarkeit wurden Patienten mit kombinierter Nieren-Lebertransplantation, Splitlebertransplantation sowie inkomplettem Datensatz ausgeschlossen. Dieser Anteil zeigte sich mit ca. 17% geringer als in vergleichbaren Arbeiten (13). Es wurde keine Differenzierung bezüglich der chirurgischen Technik vorgenommen. Dies ist auch in größeren retrospektiven Studien so gehandhabt worden (75), zumal in einer Cochrane Analyse von 2011 kein Unterschied bezüglich Mortalität und Morbidität zwischen der konventionellen Technik und der sog. Piggy-back Technik gezeigt werden konnte (78). Darüber hinaus kam die Piggy-back Technik sehr selten zur Anwendung.

Das erhobene Durchschnittsalter von 53,5 (m) bzw. 54,8 (w) Jahren korreliert gut mit dem durchschnittlichen Alter in anderen Studien, hier wurden ebenfalls Kollektive mit einem Durchschnittsalter zwischen 50 und 55 Jahren untersucht. Auch der höhere Anteil an männlichen Patienten spiegelt sich dort wieder (13, 14). Der höhere Anteil an männlichen Patienten könnte an der für die Transplantation zugrunde liegenden Krankheit liegen.

4.1.3. Transplantationsgrund

In der vorliegenden Arbeit ist der häufigste Transplantationsgrund die ethyltoxische Leberschädigung, gefolgt von der medikamentös-toxischen Schädigung und der Hepatitis C. Die „Führungsposition“ der alkoholbedingten Leberzirrhose besteht schon seit geraumer Zeit. Die Deutsche Stiftung für Organtransplantation (DSO) veröffentlichte in ihrem Jahresbericht 2012 die alkoholische Leberkrankheit als häufigste Hauptdiagnose für die Indikation einer Lebertransplantation, gefolgt von der eher allgemeingehaltene Angabe „Fibrose und Zirrhose der Leber“ (79). In zwei Arbeiten von 2007 und 2010 wird die ethyltoxische Leberschädigung wiederum als häufigste Indikation für eine Lebertransplantation genannt, die Hepatitis C folgte als vierthäufigster Grund (80, 81). In

mit der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Studien finden sich nur sehr spärliche Angaben zum Transplantationsgrund, sodass hierzu nahezu keine Informationen vorliegen.

Durch die annähernde Übereinstimmung mit den deutschlandweit erhobenen Daten der DSO kann von einer nationalen Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten bezüglich des Transplantationsgrundes ausgegangen werden.

4.1.4. Gruppenstärke und Geschlechterverteilung

Die Gruppenstärke dieser Untersuchung beträgt je nach untersuchtem hämodynamischen Parameter 84, 85 bzw. 86 Patienten. Diese Größe des Kollektivs findet sich in den publizierten Studien zur Lebertransplantation mit retrospektivem Design im unteren Bereich wieder. Chung et al. untersuchten mit 116 Patienten die Mortalität der Lebertransplantation in Abhängigkeit zur Bluttransfusion (63), Cywinski et al. untersuchten mit 144 Patienten das Outcome des Organs und der Patienten nach Lebertransplantation bezüglich der Höhe des zentralvenösen Drucks (13). In den durchgeführten prospektiven Studien finden sich insgesamt eher Fallzahlen, die denen dieser Arbeiten entsprechen (16).

Die Patientenanzahl mit einem intraoperativen zentralvenösen Druck > 10 mmHg ist deutlich kleiner, als die Anzahl der Patienten mit einem intraoperativen zentralvenösen Druck ≤ 10 mmHg. Diese ungleiche Verteilung ist am ehesten durch das retrospektive Design und dem Faktor geschuldet, dass die interne Verfahrensweisung während der Lebertransplantation einen zentralvenösen Druck ≤ 10 mmHg empfiehlt. Maßnahmen den zentralvenösen Druck kurz- bzw. mittelfristig abzusenken sind bspw. die Anti-Trendelenburglagerung (Oberkörperhoch- und Beintieflagerung), die Volumenrestriktion oder die Gabe von Diuretika wie Furosemid. Der Einfluss auf die Veränderung der Signifikanzen bei gleich großen Gruppen müsste Gegenstand weiterer Untersuchungen mit größeren Kollektiven sein. Auf der Intensivstation, auf der keine aktive Reduktion des zentralvenösen Drucks angestrebt wurde, ist die Gruppenstärke nahezu gleich verteilt.

In der Gruppe der gemessenen Werte der zentralvenösen Sättigung unterscheidet sich die Anzahl der Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung $> 70\%$ von der Anzahl der

Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung $\leq 70\%$ deutlich. Hier liegt das Verhältnis 3:1. Ursache dafür ist wohl, dass postoperativ ein normovolämer Zustand des Patienten angestrebt wurde. Die zentralvenöse Sättigung hat sich hier als wichtige Kenngröße etabliert. Rivers et al. definierten im Rahmen der Sepsis 65 mmHg als Cut off-Wert (52). Di Filippo et al. zeigten in einer Studie zu Traumapatienten eine erhöhte Mortalität unterhalb einer ScvO₂ von 65%. Auf der Basis dieser Daten wurde versucht, z.B. durch Gabe von Flüssigkeit, den Wert der zentralvenösen Sättigung auf mindestens 65% anzuheben.

Geschlechtsunterschiede wiesen keine signifikante Rolle bezüglich der gemessenen ZVD- bzw. ScvO₂-Werte auf.

4.2. Model-of-Endstage-Liver-Disease-Score

Ursprünglich als Überlebensstatistik für zirrhotische Patienten nach TIPS-Therapie entwickelt, gibt dieser 2002 eingeführte Score den Schweregrad der Lebererkrankung an (1, 5). Er besteht aus drei Laborparametern: Bilirubin, Kreatinin und INR (2) und vergibt eine Punktzahl von bis zu 40 Punkten (5). Der MELD-Score ist in der Literatur umstritten, die Wartezeit auf ein Organ ist jedoch laut Studienlage gesunken (1, 3).

Der in dieser Arbeit erhobene MELD-Score betrug durchschnittlich 21,1. Dieser Score spiegelt sich auch in anderen Arbeiten wieder (14, 45, 64).

Eurotransplant gibt in seinem zum vorliegenden Erhebungszeitraum passenden Jahresbericht 2010 an, dass mit 415 von 1150 in Deutschland durchgeführten Transplantationen die Mehrzahl einen MELD-Score von >30 aufwies. Mit einem MELD-Score zwischen 19-24 wurden lediglich 135 Patienten transplantiert. Bei diesen vorliegenden Zahlen wurde jedoch nicht zwischen der Vollorgan- und der Splitorgantransplantation unterschieden (82). Faktoren wie Blutgruppe, immunologische Werte, sogenannte „Standard Ausnahmen“ wie bspw. das hepatozelluläre Karzinom oder polyzystische Lebererkrankungen oder ein beschleunigtes Vermittlungsverfahren könnten zu diesem Unterschied zwischen den vorliegenden Zahlen und den Werten von Eurotransplant beigetragen haben (83). Es scheint jedoch so zu sein, dass die Patienten des vorliegenden Kollektivs in geringerem Maß von den durch den MELD-Score

erfassten Erkrankungen betroffen waren als der Hauptteil der von der DSO erfassten Transplantationen.

In den vorliegenden erhobenen Daten zeigt sich, dass die Höhe des MELD-Score keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des intra- und postoperativen ZVD sowie der postoperativ erhobenen zentralvenösen Sättigung hat. Da der MELD-Score, wie eingangs erwähnt, ein indirekter Parameter zur Abschätzung der Schwere der Erkrankung und somit das Hauptkriterium zur Organallokation ist, scheinen die hiermit erfassten Vorerkrankungen keinen Einfluss auf den ZVD zu haben. Bezüglich der postoperativ erfassten zentralvenösen Sättigungswerte scheint sich zum MELD-Score kein Zusammenhang darzustellen, evtl. auch hier wieder überdeckt durch eine mögliche forcierte Volumengabe.

4.3. Prozessorale Daten

4.3.1. Dauer der Operation und des stationären Aufenthaltes

Faktoren, die Ressourcen verbrauchend sind, sei es Personal oder Material, sowie die Liegedauer der Patienten sind in der heutigen Zeit in der Kalkulation der Krankenhäuser einer der Hauptfaktoren der Prozessoptimierung. Dementsprechend ist eine kurze Krankenhausverweildauer oder eine kurze Operationsdauer nicht nur im Sinne der Patientenversorgung, sondern auch ein Ziel in der Ökonomisierung des Krankenhausbetriebes.

Bezüglich der Operationsdauer zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies könnte ein Hinweis auf einen jeweils ähnlichen operativen Schwierigkeitsgrad sein. Die Tatsache, dass ein erniedrigter ZVD zu einer Reduktion der benötigten Erythrozytenkonzentrate führt und postuliert werden könnte, dass es bei einem höheren ZVD zu einem erhöhten Blutverlust mit einer eventuellen Verschlechterung der operativen Bedingungen kommen könnte, scheint die Operationsdauer nicht zu beeinflussen.

Die erhobenen Daten zeigen im postoperativen Verlauf sowohl bezüglich des ZVDs als auch bezüglich der zentralvenösen Sättigung keinen signifikanten Einfluss auf die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation, im Krankenhaus oder auf die Operationsdauer

(s. Tab. 3.4.). Ob die zentralvenöse Sättigung von der Länge der Operation beeinflusst wird, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Aufgrund der Extraktion der innerhalb von 28 Tagen verstorbenen Patienten kam es zu einer erniedrigten Fallzahl. Es muss jedoch trotz der fehlenden Signifikanzen hervorgehoben werden, dass Patienten mit einem intraoperativen ZVD ≤ 10 mmHg eine fast zwei Tage, mit einer postoperativen zentralvenösen Sättigung $\leq 70\%$ eine im Durchschnitt fast drei Tage längere Intensivverweildauer hatten als die Patienten mit einem ZVD > 10 mmHg bzw. einer zentralvenösen Sättigung $> 70\%$.

Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einem postoperativ gemessenen ZVD ≤ 10 mmHg einen verkürzten Intensivaufenthalt von fast drei Tagen gegenüber den Patienten mit einem ZVD > 10 mmHg.

Vor dem Hintergrund, dass der ZVD und v.a. die zentralvenöse Sättigung einen Surrogatparameter des Volumenstatus des Patienten darstellen, könnte die Hypovolämie und die damit verbundenen Einflüsse auf die Organsysteme zu der verlängerten Intensivverweildauer beitragen. Gerade durch die intraoperativ teilweise erheblichen Volumenumsätze könnte eine Hypovolämie unterschätzt werden und sich so kontraproduktiv auf den weiteren Verlauf auswirken.

Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass ein bspw. septischer Patient trotz forcierter Volumengabe zunächst keine zentralvenöse Sättigung $> 70\%$ erreicht und somit die verlängerte Intensivverweildauer nicht durch die schlechte zentralvenöse Sättigung, sondern durch die sekundär bedingten Erkrankungen verschuldet wird. Darüber hinaus scheint eine schlechte Leberfunktion eher mit einem höheren ZVD einherzugehen, sodass hierdurch die verlängerte Verweildauer bei erhöhten ZVD-Werten erklärt werden könnte.

Deutlicher wird der Unterschied bei der Gesamtkrankenhausverweildauer. Hier weisen Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung $\leq 70\%$ eine über 16 Tage längere Verweildauer auf als Patienten mit einer zentralvenösen Sättigung $> 70\%$, wobei jedoch das große 95%ige Konfidenzintervall beachtet werden muss (-10,886 – 42,985). Ebenso eindrücklich stellt sich die Situation in der Gruppe der intraoperativ gemessenen ZVD-Werte dar. Hier hatten Patienten mit einem intraoperativen ZVD ≤ 10 mmHg einen durchschnittlich 12 Tage längeren Krankenhausaufenthalt im Gegensatz zur Gegengruppe mit einem ZVD > 10 mmHg. Ob diese Patienten anschließend eine

verlängerte Rehabilitation aufgrund eines schlechteren Entlassungszustandes benötigten oder ob zum Zeitpunkt der Entlassung ein vergleichbarer Zustand der Gesundheit vorlag, ist nicht erhoben worden. Auch die Frage nach einer Veränderung des Langzeitüberlebens bzw. der Langzeitlebensqualität sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Vor allem die verlängerte Krankenhausverweildauer abhängig von der Höhe des intraoperativen ZVDs konnte in anderen Studien gezeigt werden. Cywinski et al. zeigten in ihrer Arbeit eine signifikant verlängerte Verweildauer im Krankenhaus, jedoch keine verlängerte Verweildauer auf der Intensivstation (13).

In Anbetracht der Tatsache, dass die hämodynamischen Parameter nur intraoperativ und postoperativ auf der Intensiv- bzw. Intermediatecarestation, nicht jedoch auf der Normalstation, erhoben wurden, müssen diese Werte, bei nur um einige Tage verlängerter Intensivverweildauer, Komorbiditäten widerspiegeln, die diese deutlich verlängerte Krankenhausverweildauer bedingen. Kardiovaskuläre Ereignisse oder Nierenersatzverfahren scheinen keine Komorbiditäten zu sein, die hierfür in Betracht kommen (s.u.).

4.3.2. Blut- und Gerinnungspräparate

4.3.2.1. Blutpräparate

Der Blutverlust bzw. die Gabe von Blutpräparaten wie Erythrozytenkonzentraten zeigt einen Zusammenhang mit der Höhe des zentralvenösen Druckes (12,13). Ein erniedrigter intraoperativer zentralvenöser Druck geht mit einer Reduktion der notwendigen Erythrozytenkonzentrate einher (14, 45), was sich auch in der vorliegenden Arbeit mit einem Signifikanzniveau $p = < 0,05$ zeigt. Interessant wäre es zu wissen, wie sich der Transfusionsbedarf bei einer noch stärkeren Senkung des ZVD verhält, in der Literatur sind auch mittlere ZVD-Werte < 5 mmHg beschrieben. Die Wichtigkeit der Reduktion des Transfusionsbedarfes wird durch die erhöhte in der Literatur beschriebene Re-Interventionsrate (72) und die unten beschriebene erhöhte Mortalität (63, 64) unterstrichen.

Nicht berücksichtigt wurde die Gabe von Cell Saver Blut, ob hiermit jedoch überhaupt ein Einfluss auf das Outcome genommen wurde, ist fraglich.

Auffällig ist, dass die durchschnittliche Anzahl von intraoperativ gegebenen Erythrozytenkonzentraten in der vorliegenden Untersuchung, unabhängig von der untersuchten Gruppe, größer als 10 Einheiten ist. Dies spiegelt sich, wie in der Einleitung beschrieben, nicht in der aktuellen Literatur wieder. Ozier und Tsou zeigen, dass in jüngster Zeit der durchschnittliche Verbrauch auf weniger als fünf Erythrozytenkonzentrate gesunken ist, mit einer relevanten Anzahl an Lebertransplantationen, die ohne Fremdblut auskamen (70). In den Arbeiten mit einem vergleichbaren MELD-Score zeigte sich ein eher heterogenes Bild, hier gibt es Arbeiten mit einer deutlich niedrigeren Transfusionsrate (14), jedoch auch eine Arbeit mit einer leicht erhöhten Transfusionsrate, welche jedoch auch Re- und Splittransplantationen beinhaltete (84). Nicht erhoben wurden Daten, die einen erhöhten Bedarf an Fremdblut bedingen könnten wie z.B. ein erniedrigter Ausgangshämoglobinwert (Hb) oder bspw. durch Adipositas bedingte erschwerte Operationsbedingungen. Darüber hinaus ist eine Vergleichbarkeit zwischen den Arbeiten mitunter schwierig, da eine „Einheit“ Erythrozytenkonzentrat kein definiertes Volumen beinhaltet. Ein weiterer Erklärungsansatz wäre, dass bei dem vorliegenden Patientengut andere Transfusionstrigger angelegt wurden.

Ob ein erhöhter MELD-Score wirklich einen Transfusionsmehrbedarf bedingt, ist umstritten (35, 84).

Bezüglich der postoperativen ZVD-Werte und der gemessenen zentralvenösen Sättigung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Transfusionsrate von Erythrozytenkonzentraten. Dies ist insofern bemerkenswert, als es möglich ist, dass einigen Patienten zunächst Infusionslösung zum Ausgleich einer möglichen Hypovolämie infundiert wurde (s. oben) und es so zu einem konsekutiven Abfall des Hb hätte kommen können. Dies könnte auf der Intensivstation zur Anhebung einer erniedrigten ScvO₂ notwendig gewesen sein. Dieses hätte dann wiederum eine Notwendigkeit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten nach sich gezogen, was sich aber in dieser Form nicht in den vorliegenden Daten widerspiegelt.

4.3.2.2. Gerinnungspräparate

Patienten mit einem intraoperativen ZVD > 10 mmHg wurden signifikant mehr Fresh-Frozen-Plasma-Präparate (FFP) verabreicht als Patienten mit einem intraoperativen ZVD ≤ 10 mmHg. Ob der erhöhte ZVD-Wert durch die zusätzliche Volumengabe verursacht wurde oder durch das Transplantat bedingt war, ist durch das retrospektive Design nicht zu klären. Jedoch wurde auch hier wieder deutlich mehr transfundiert als teilweise in der Literatur beschrieben (14, 64).

In den postoperativ gemessenen Gruppen (ZVD und ScvO₂) gab es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der transfundierten Fresh-Frozen-Plasma-Präparate. Dies könnte ein Hinweis auf eine fehlende Abhängigkeit der Gerinnungssyntheseleistung der Transplantatleber von der Höhe der postoperativen zentralvenösen Sättigung sein. Bei Patienten mit einem ZVD > 10 mmHg wurden gering mehr Fresh-Frozen-Plasma-Präparate transfundiert als bei Patienten mit einem ZVD ≤ 10 mmHg, hier ist eine mögliche Schädigung der Leber also theoretisch möglich. Grundsätzlich könnte eine Gabe von Prothrombinkomplexpräparaten, die in dieser Arbeit nicht erhoben wurde, eine mögliche Verschleierung der Synthesestörung der Transplantatleber an dieser Stelle darstellen.

4.3.3. Beatmungsdauer

Die Beurteilung der Beatmungsdauer wird durch das weite Konfidenzintervall eingeschränkt. Insgesamt gab es in keiner Gruppe einen signifikanten Unterschied in der Länge der Beatmung der Patienten. Höhere ZVD-Werte und höhere Werte der zentralvenösen Sättigung scheinen eher eine verlängerte Beatmungsdauer zu bedingen. Unter Umständen sind der hohe ZVD und die hohe zentralvenöse Sättigung ein Hinweis auf eine stärkere Volumenbelastung des Patienten und könnten so, mit einer pulmonalen Überwässerung und einem dementsprechend eingeschränkten Weaning (Entwöhnung) von der Beatmung einhergehen.

Andererseits führt eine Erhöhung der Beatmungsdrücke und v.a. eine Erhöhung des Endexpiratorischen Druckes (PEEP) zu einer Steigerung des ZVD. Patienten mit einem eingeschränkten Gasaustausch werden regelhaft mit einem erhöhten PEEP beatmet,

sodass dies auch ein Faktor für die erhöhten ZVD-Werte sein könnte bzw. diese sogar bedingen könnte.

Wang et al. publizierten eine prospektive Untersuchung, in der Patienten mit einem niedrigen ZVD (≤ 5 mmHg oder unter 40% des Ausgangswertes vs. Kontrollgruppe mit einem durchschnittlichen ZVD von 8 bis 10 mmHg) signifikant früher extubiert werden konnten (51). Hauptkomplikationen stellten der Pleuraerguss, die Pneumonie und das pulmonale Ödem dar, was die oben gestellte Annahme stützt.

4.4. Mortalität und Morbidität

4.4.1. Kardiovaskuläre Ereignisse

Kardiovaskuläre Ereignisse wie bspw. neurologische Komplikationen stellen ein häufiges und ernstzunehmendes Problem nach einer Lebertransplantation dar (24, 25, 26). In unserer Untersuchung wurden kardiovaskuläre Ereignisse als Vorhofflimmern, Myokardischämie, Reanimation, septische Kardiomyopathie sowie einem Apoplex innerhalb der ersten postoperativen 28 Tage auf der Intensivstation definiert.

Bei Patienten mit einem intraoperativen ZVD > 10 mmHg kam es zu einem signifikant häufigeren Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen als bei Patienten mit einem intraoperativen ZVD ≤ 10 mmHg (9 von 20 vs. 12 von 65). Insgesamt ist das 28-Tagesrisiko hierfür in der Literatur nur sehr spärlich untersucht. Dass es ein hohes ein-, fünf- bzw. zehn-Jahres Risiko, unabhängig vom ZVD, für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gibt ist jedoch die allgemeine Annahme (38). Madhwal et al. publizierten in einer Meta-Analyse ein zehn-jahres Risiko von 13,6%, schlossen jedoch Studien mit einem Beobachtungszeitraum kleiner als einem Jahr aus und definierten das kardiovaskuläre Ereignis nicht (25). In einer von Albeldawi et al. veröffentlichten retrospektiven Arbeit erlitten 13,5 % aller Patienten nach Lebertransplantation innerhalb von fünf Jahren ein solches Ereignis (26).

Die vergleichsweise erhöhte Inzidenz in der vorliegenden Arbeit könnte an einer anderen Definition der kardiovaskulären Ereignisse liegen. Auch wurde jede Reanimation mit in die Daten aufgenommen, unabhängig welcher Genese. Wieso Patienten mit einem erhöhten intraoperativen ZVD ein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis

zeigen, muss in weitergehenden Studien untersucht werden, zumal es, bezüglich der postoperativ gemessenen ZVD-Werte bzw. der Werte der zentralvenösen Sättigung, keine signifikanten Unterschiede gab.

Hervorzuheben ist, dass die meisten Patienten mit einem ZVD zwischen 7,5 und 10 mmHg ein solches Ereignis erlitten (s. Histogramm Graphik 3.2.). Dies sollte bei der Wahl des Schwellenwertes für den ZVD berücksichtigt werden. Ggf. sollte der Schwellenwert für den intraoperativen ZVD sogar noch weiter abgesenkt werden.

4.4.2. Nierenersatzverfahren

Das akute Nierenversagen nach durchgeführter Lebertransplantation ist, ebenso wie das chronische Nierenversagen nach Lebertransplantation, eine häufige Komplikation und ein wichtiger Risikofaktor für die Mortalität (18, 19, 20, 21). Die Inzidenz wird, a.e. aufgrund der uneinheitlichen Definition, in der Literatur mit einer weiten Spanne angegeben (20), hier finden sich Angaben zwischen 17% und 95% (62). Die Inzidenz für ein Nierenersatzverfahren wird von Autoren innerhalb der ersten sieben Tage mit ca. 10% angegeben (21).

Sowohl bei den intraoperativen als auch bei den postoperativen ZVD-Werten konnten keine signifikanten Unterschiede gemessen werden. In beiden Gruppen musste bei über der Hälfte der Patienten ein Nierenersatzverfahren während der Intensivverweilzeit zur Anwendung kommen. Der fehlende Unterschied deckt sich mit anderen Arbeiten, die ebenfalls keine Abhängigkeit des Nierenersatzverfahrens vom ZVD detektieren konnten (45). Utsumi et al. konnten u.a. einen MELD-Score > 20 als Risikofaktor für ein schweres Nierenversagen aufzeigen, was in unserem Kollektiv gegeben ist (20). Bezüglich der weiteren Risikofaktoren wie ein präoperativ bestandener Diabetes mellitus oder einer Überdosierung von Calcineurininhibitoren kann keine Aussage getroffen werden. Es gelten jedoch viele Medikamente, die zur Immunsuppression verabreicht werden, grundsätzlich als nephrotoxisch (34). Darüber hinaus ist nicht erfasst wie viele der Patienten schon präoperativ eine Nierenersatztherapie benötigten, die dann postoperativ und primär transplantationsunabhängig fortgeführt wurde, sodass die vorliegenden Zahlen das transplantationsbedingte Nierenersatzverfahren überschätzen könnten.

Eigentlich wäre zu erwarten, dass Patienten mit einer ScvO₂ > 70% auch einen erhöhten ZVD aufweisen. Deutlich erhöhte ScvO₂-Werte könnten Ausdruck einer Shuntperfusion sein. Leider liegen die Lactat-Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten jedoch nicht vor, sodass diese Hypothese weder bestätigt noch verworfen werden kann.

Demgegenüber steht eine verkürzte Intensivverweildauer bei Patienten mit einer erhöhten ScvO₂. Die erhöhte Rate an Nierenersatzverfahren in der Gruppe mit einer ScvO₂ > 70% scheint keinen Einfluss auf die Intensivverweildauer zu haben.

4.4.3. Inzidenz Molecular Adsorbents Recirculation System und Retransplantation

Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Einsatzes eines Leberersatzverfahrens bzw. einer Retransplantation zwischen den einzelnen Gruppen. Eine leichte Häufung findet sich bei Patienten der intraoperativen Messgruppe. Hier erhielten 11,1 % aller Patienten mit einem ZVD >10 mmHg ein Leberersatzverfahren. Im Gegensatz dazu benötigten nur 1,6% aller Patienten mit einem ZVD ≤ 10 mmHg ein solches (p = 0,137). Auch in anderen Studien zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz eines MARS oder der Notwendigkeit einer Retransplantation (13, 51).

4.4.4. Mortalität

In unserer Arbeit zeigt sich bei Patienten mit einem intraoperativen ZVD > 10 mmHg eine signifikant erhöhte 28-Tages Mortalität gegenüber Patienten mit einem intraoperativen ZVD ≤ 10 mmHg. Bei einer geringeren Anzahl an Patienten in der Gruppe mit einem ZVD > 10 mmHg verstarben hier im Verhältnis signifikant mehr Patienten.

In der Literatur finden sich bezüglich der Mortalität und dem ZVD widersprüchliche Ergebnisse. Cywinski et al. zeigten in ihrer retrospektiven Arbeit keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtmortalität bei einem ZVD ≥ 10 mmHg und einem ZVD < 10 mmHg (13). Schroeder et al. zeigten in ihrer Untersuchung sogar, dass Patienten mit einem ZVD < 5 mmHg eine erhöhte 30-Tages Mortalität aufwiesen, als Patienten, deren ZVD zwischen 7 – 10 mmHg lag (46).

Ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Transfusionsrate und der erhöhten Mortalität könnte gegeben sein, wobei die 28-Tages Letalität selten untersucht wurde. Chung et al. haben jedoch in einer retrospektiven Untersuchung gezeigt, dass Patienten, die intraoperativ mehr als zehn Einheiten Erythrozytenkonzentrate erhielten, eine signifikant höhere 1-Monats Mortalität hatten (63). Dies ist in unserer Untersuchung ähnlich, da Patienten mit einem ZVD > 10 mmHg, und dem entsprechend einer erhöhten Mortalität, im Durchschnitt 15,45 Erythrozytenkonzentrate erhielten, Patienten mit einem ZVD ≤ 10 mmHg jedoch nur 10,25.

Ursächlich für die erhöhte Mortalitätsrate ist, da es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Retransplantationsrate gibt, wohl weniger ein Transplantatversagen, sondern eher die erhöhte Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen. Trotzdem könnte darüber hinaus der ZVD selber auch ein Faktor sein, der zur Schädigung der Leber führt und somit evtl. zur erhöhten Mortalität beiträgt.

Die zentralvenöse Sättigung und der postoperative zentralvenöse Druck haben in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss auf die 28-Tages Mortalität.

Bezüglich der zentralvenösen Sättigung und der Mortalität gibt es in der Literatur keine einheitlichen Ergebnisse. Chung et al. zeigen in einer Analyse mit 124 Patienten, dass Patienten mit einem septischen Schock und einer zentralvenösen Sättigung $< 70\%$ keine erhöhte 28-Tages Mortalität haben (59). Perz et al. publizierten Daten von Patienten nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff bei denen die Mortalität bei einer niedrigen zentralvenösen Sättigung ($\leq 60,8\%$) deutlich erhöht war. Darüber hinaus kam es jedoch auch zu einer signifikanten Zunahme der Mortalität bei Patienten mit einer überhöhten zentralvenösen Sättigung ($\geq 77,4\%$) (86).

Unter Umständen wurde der Untersuchungszeitraum für die Mortalität mit 28 Tagen zu klein gewählt, sodass Leberschäden, die evtl. durch den ZVD oder der zentralvenöse Sättigung entstanden sind und zum späteren Versterben des Patienten führten, nicht erfasst wurden. Sinnvoll wäre es in weiteren Studien Lactat als zusätzlichen Parameter für den anaeroben Stoffwechsel zu erheben. Hier kann noch besser differenziert werden, ob die erniedrigte zentralvenöse Sättigung oder der erniedrigte zentralvenöse Druck durch eine Hypovolämie oder bspw. durch eine wahrscheinlich mortalitätsrelevantere Sepsis bedingt ist.

4.5. Laborparameter

Es wurde die Frage gestellt, ob es im Kollektiv eine Korrelation zwischen der Höhe der Laborparameter und dem ZVD bzw. der zentralvenösen Sättigung gibt. In der vorliegenden Arbeit wurde sich auf statische Leberparameter beschränkt, da dynamische Leberfunktionstests, wie z.B. die Bestimmung der Plasmaverschwinderate von Indocyanogrün, nicht regelhaft nach einer Lebertransplantation durchgeführt wurden.

Zur Detektion einer Leberzellschädigung wurden die Transaminasen Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) bestimmt. Zur Erfassung der Syntheseleistung wurden die Parameter Quick und Faktor V herangezogen, die sich aufgrund der kurzen Halbwertszeit als tägliche Verlaufsparemeter eignen (87). Die Exkretionsfunktion der Leber sowie eine Cholestase konnte durch die Messung des Serumbilirubinspiegels orientierend erfasst werden, insgesamt scheint diesem Parameter als Frühzeichen einer Leberdysfunktion bei kritisch kranken Patienten eine besondere Bedeutung zuzukommen (88). Darüber hinaus wurde, als sensitivster Parameter für die Cholestase, die Gamma-GT (GGT) herangezogen (89). Intensivmedizinische Einflüsse, wie z. B. die Ernährung, wurden nicht extrahiert und könnten einen nicht detektierten Einfluss auf den Verlauf der Werte haben. Die Auswahl der Laborparameter wurde in der Literatur ähnlich gehandhabt (13, 15).

Bezüglich der GOT, der GPT und der GGT zeigte sich keine signifikante Korrelation zu der Höhe des intraoperativ gemessenen zentralvenösen Druckes. Es ist jedoch hervorzuheben, dass bezüglich der GGT der p-Wert mit $p = 0,057$ fast ein Signifikanzniveau erreicht wird. Unter Umständen würden sich andere Ergebnisse zeigen, wenn man die kleine Ausreißergruppe, die sich mit einem ZVD zwischen 20 und 25 mmHg im Streudiagramm zeigte, separat analysiert, da damit eine Reduktion des Rückflusses aus der Leber einhergehen könnte und es so zu einer Schädigung des Organs kommen könnte.

Auch die postoperativ gemessene zentralvenöse Sättigung und der postoperativ gemessene ZVD zeigten keine Korrelation zu der Höhe der GOT, GPT und GGT. Bezüglich der GGT und dem ZVD wurde ein $p = 0,094$ errechnet, die zentralvenöse Sättigung scheint ohne jeglichen Einfluss zu sein.

Dementsprechend konnte also nicht gezeigt werden, dass ein hoher zentralvenöser Druck, unabhängig ob intra- oder postoperativ, eher mit einer eventuellen Leberschädigung, ausgedrückt durch ein Ansteigen von GOT, GPT oder GGT, einhergeht als ein niedriger zentralvenöser Druck. Das Gleiche gilt für die zentralvenöse Sättigung.

Faktor V und der Quick zeigten keine Korrelation mit dem Wert der zentralvenösen Sättigung und dem Wert des zentralvenösen Druckes. Die Syntheseleistung, die durch diese beiden Werte abgebildet wird, scheint unbeeinträchtigt. Für eine genauere Analyse müsste zum einen das Patientenkollektiv größer gewählt werden oder dynamische Leberfunktionstests durchgeführt werden. Ein Unterschied zwischen dem ZVD und der zentralvenösen Sättigung konnte in unserer Analyse nicht herausgearbeitet werden.

Für das Bilirubin zeigte sich bezüglich der einzelnen Gruppen ein heterogenes Ergebnis. Der postoperative ZVD und die zentralvenöse Sättigung zeigen keine Korrelation mit dem Bilirubinwert. Anders stellt sich die Situation in der Gruppe „intraoperativer ZVD“ dar. Hier gibt es eine signifikante Korrelation zwischen dem intraoperativ gemessenen ZVD und der gemittelten postoperativ gemessenen Bilirubinkonzentration im Serum. Die Wichtigkeit dieser Aussage wird durch die Annahme unterstrichen, dass das Bilirubin einen wichtigen Parameter für die Früherkennung der Leberdysfunktion darstellt (88). Interessant wäre es, wie bei anderen Studien den Peak des Bilirubins zu erheben, da der Wert auch häufig ein Spätphänomen eines vorangegangenen Leberschadens darstellt (15, 87). Ein Zusammenhang zwischen der Transfusionsrate, dem Bilirubinwert und dem ZVD könnte bestehen, da bei Patienten nach einem großen chirurgischen Eingriff und mit einhergehender Bluttransfusion eine (milde) Hyperbilirubinämie beobachtet wurde (89).

Eine, wie eingangs postuliert, Überlegenheit der zentralvenösen Sättigung gegenüber dem ZVD, konnte jedoch, wie in nahezu allen anderen Messungen, auch hier nicht gezeigt werden.

Auch in der Literatur zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse. Laine et al. zeigten in einer Arbeit über kardiochirurgische Patienten, dass eine niedrige zentralvenöse Sättigung nicht mit einer verschlechterten Morbidität oder einem verlängerten stationären Aufenthalt korreliert, sondern hier das Lactat einen entscheidenden Parameter darstellt (60). Hosking et al. stellten jedoch bei Traumapatienten ein schlechteres Outcome bei Patienten mit einer niedrigen zentralvenösen Sättigung fest (90).

Es ist zu beachten, dass die zentralvenöse Sättigung ausschließlich postoperativ und nicht intraoperativ erhoben wurde. Die „Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring“ zeigte jedoch, dass bei sog. „high-risk“ chirurgischen Patienten eine intraoperativ niedrige zentralvenöse Sättigung mit einer erhöhten Anzahl von postoperativen Komplikationen einhergeht, hier ergab sich ein Cut-off von ScvO₂ 73% (85).

Abschließend muss als Limitation noch erwähnt werden, dass keine arterielle Vergleichssättigung vorlag, sodass ein, die zentralvenöse Sättigung beeinflussender, verschlechterter Gasaustausch nicht detektiert werden konnte.

5. Zusammenfassung

Das optimale perioperative Management einer Lebertransplantation ist für alle beteiligten Fachdisziplinen eine große Herausforderung. Unter den gemessenen Parametern kommt der Höhe des zentralvenösen Druckes (ZVD) und möglicherweise auch der Höhe der zentralvenösen Sättigung (ScvO₂) eine besondere Bedeutung bezüglich der Morbidität, der Mortalität und der postoperativen Organfunktion zu.

Die vorliegende Arbeit untersuchte, ob ein intraoperativer und postoperativer ZVD > 10 mmHg bzw. eine postoperative ScvO₂ ≤ 70% einen negativen Einfluss auf die Morbidität, die Mortalität sowie die postoperative Organfunktion nimmt. Hierfür wurden retrospektiv alle Lebertransplantationen, die im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf im Zeitraum zwischen April 2009 und September 2011 bei Erwachsenen durchgeführt wurden, für den Zeitraum von 28 Tagen ausgewertet. Die Zahl der Patienten mit einer Vollorgantransplantation betrug nach Anwendung der Ausschlusskriterien n = 86.

Patienten mit einem intraoperativen ZVD > 10 mmHg benötigten intraoperativ signifikant mehr Blutpräparate wie Erythrozytenkonzentrate und Fresh-Frozen-Plasma. Darüber hinaus zeigten diese Patienten eine signifikant höhere Rate an postoperativen kardiovaskulären Ereignissen und wiesen eine signifikant erhöhte Mortalität auf. Bezüglich der Krankenhausverweildauer konnte kein Signifikanzniveau erreicht werden. Es ist jedoch hervorzuheben, dass Patienten mit einem intraoperativen ZVD > 10 mmHg eine durchschnittlich 12 Tage längere Krankenhausverweildauer benötigten als Patienten mit einem ZVD ≤ 10 mmHg.

Patienten mit einer postoperativen ScvO₂ > 70% benötigten signifikant häufiger ein Nierenersatzverfahren. Die Organfunktion, die durch Gerinnungsparameter, Lebersyntheseparameter und Cholestaseparameter dargestellt wurde, wurde in der vorliegenden Arbeit weder durch die Höhe des ZVD noch durch die Höhe der ScvO₂ beeinflusst.

Insgesamt wird die Wichtigkeit eines niedrigen intraoperativen ZVD bestätigt. Der postoperative ZVD sowie die ScvO₂ scheint demgegenüber eine untergeordnete Bedeutung zu haben. Eine Überlegenheit der ScvO₂ gegenüber dem ZVD konnte nicht gezeigt werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, Müllhaupt A, Geier A, Raptis DA, Clavien PA. The Model for End-Stage Liver Disease Allocation System for Liver Transplantation Saves Lives, but Increases Morbidity and Cost: A Prospective Outcome Analysis. *Liver Transplantation* 2011; 17 (6): 674-684
- 2) Moylan CA, Brady CW, Johnson JL, Smith AD, Tuttle-Newhall JE, Muis AJ. Disparities in Liver Transplantation Before and After Introduction of the MELD Score. *JAMA* 2008; 300 (20): 2371-2378
- 3) Cuomo O, Perrella A, Arena G. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score System to Evaluate Patients with Viral Hepatitis on the Waiting List: Better than the Child-Torricelli Pugh (CTP) System. *Transplantation Proceedings*; 2008; 40 (6): 1906-1909
- 4) Al Freah MA, Gane EJ, Livingstone V, McCall J, Munn S. The effect of changes of model for end-stage liver disease score during waiting time on post-liver transplant mortality. *Hepatology International* 2011; (6): 2 491- 497
- 5) Coombes JM, Trotter JF. Development of the Allocation System for Deceased Donor Liver Transplantation. *Clinical Medicine & Research* 2005; 3 (2): 87-92
- 6) Freeman RB jr., Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the First Year of the New Liver Allocation Plan. *Liver Transplantation* 2004; 10 (1): 7-15
- 7) Schummer W. Zentraler Venendruck. *Der Anästhesist* 2009; (58): 499-505
- 8) Jansens U, Graf J. Volumenstatus und zentraler Venendruck. *Der Anästhesist* 2009; (58): 513-519
- 9) Gelman S. Venous Function and Central Venous Pressure. *Anesthesiology* 2008; 108 (4): 735-748
- 10) Maas JJ, Geerts BF, Jansen JR. Evaluation of mean systemic filling pressure from pulse contour cardiac output and central venous pressure. *Journal of clinical Monitoring and Computing*. 2011; 25(3): 193-201
- 11) Wu TJ, Dahiya D, Lee CS, Lee CF, Chou HS, Chan KM, Lee WC. Impact of portal venous hemodynamics on indices of liver function and graft regeneration after right lobe living donor liver transplantation. *Liver Transplantation* 2011; 17 (9): 1035-1045
- 12) Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnaqin WR, Fong Y, Blumgart LH. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous

- pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 187 (6): 620-625
- 13) Cywinski JB, Mascha E, You J, Argalious M, Kapural L, Christiansen E, Parker BM. Central venous pressure during the post-anhepatic phase is not associated with early postoperative outcomes following orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76 (10): 795-804
 - 14) Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transplantation* 2006; 12 (1): 117-123
 - 15) Russo MW, LaPointe-Rudow D, Teixeira A, Guarrera J, Dove LM, Gaglio P, Emond JC, Kinkhabwala M, Brown RS jr. Interpretation of liver chemistries in adult donors after living donor liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (9): 810-814
 - 16) Sainz-Barriga M, Scudeller L, Costa MG, de Hemptinne B, Troisi RI. Lack of correlation between portal vein flow and pressure: toward a shared interpretation of hemodynamic stress governing inflow modulation in liver transplantation. *Liver Transplantation* 2011; 17 (7): 836-848
 - 17) Nagel E, Löhlein D (2005) Pichlmayrs Chirurgische Therapie, 3. Auflage, Springer Verlag. Berlin
 - 18) Fussner LA, Charlton MR, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Watt KD. The impact of gender and NASH on chronic kidney disease before and after liver transplantation. *Liver International* 2014; 34 (8): 1259-1266
 - 19) De Boccardo G, Kim JY, Schiano TD, Maurette R, Gagliardi R, Murphy B, Emre S, Akalin E. The burden of kidney disease in long-term liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2008; 40 (5): 1498-1503
 - 20) Utsumi M, Umeda Y, Sadamori H, Naqasaka T, Takaki A, Matsuda H, Shinoura S, Yoshida R, Nobuoka D, Satoh D, Fuji T, Yagi T, Fujiwara T. Risk factors for acute renal failure injury in living donor liver transplantation: evaluation of the RIFLE criteria. *Transplantation International* 2013; 26 (8): 842-852
 - 21) Narciso RC, Ferraz LR, Mies S, Monte JC, dos Santos OF, Neto MC, Rodrigues CJ, Batista MC, Durao MS Jr. Impact of acute kidney injury exposure period, among liver transplantation patients. *BMC Nephrology* 2013; 14: 43:1-8
 - 22) Bloos F, Reinhart K. Zentralvenöse Sättigung zur Abschätzung der Gewebeoxygenierung. *Dtsch med Wochenschrift* 2004; 129 (48): 2601-2604

- 23) Giraud R, Siegenthaler N, Gayet-Ageron A, Combescure C, Romand JA, Bendjelid K. ScvO₂ as a marker to define fluid responsiveness. *The Journal of Trauma, Injury, Infection and Critical Care* 2011; 70 (4): 802-807
- 24) Zivkovic S. Neurologic complications after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2013; 5(8): 409-416
- 25) Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transplantation* 2012; 18(10): 1140-1146
- 26) Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eqthesad B, Zein N. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation* 2012; 18 (3): 370-375
- 27) Dienstag JL, Cosimi AB. Liver transplantation – a vision realized. *N Engl J Med* 2012; 367 (16): 1483 – 1485
- 28) Starzl TE, Fung JJ. Themes of liver transplantation. *Hepatology* 2010; 51 (6): 1869- 1884
- 29) Beecher HK. Ethical problems created by the hopelessly unconscious patient. *N Engl J Med* 1968; 278 (26): 1425- 1430
- 30) Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidney, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* 1979; 2 (8151): 1033-1036
- 31) Gütgemann A, Schriefers KH, Esser G, Lee TS, Paquet KJ, Käufer C. Erfahrungsbericht über eine homologe Lebertransplantation. *Dtsch med Wochenschr.* 1969; 94 (35): 1713- 1717
- 32) Valentine E, Gregorits M, Gutsche JT, Al-Gofaily L, Augostides JG. Clinical update in liver transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013; 27 (4): 809-815
- 33) Schumpelieck, Siewert, Rothmund (2006). Praxis der Viszeralchirurgie, Gastroenterologische Chirurgie, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 668-677
- 34) Graziadei I. Lebertransplantation. *Wien Klin Wochenschr Educ* 2013; 8: 43-55
- 35) Massicotte L, Beaulieu D, Roy JD, Marleau D, Vandenbroucke F, Dagenais M, Lapointe R, Roy A. MELD score and blood requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation* 2009; 87 (11): 1689-1894
- 36) Hannaman MJ, Hevesi ZG. Anesthesia care für liver transplantation. *Transplantation Reviews* 2011; 25 (1): 36-43

- 37) Hall TH, Dhir A. Anesthesia for liver transplantation. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013; 17 (3): 180-194
- 38) Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Banares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol* 2011; 54 (4): 810-822
- 39) Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1996; 2(6): 426-430
- 40) Hemprich U, Papadakos PJ, Lachmann B. Respiratory failure and hypoxemia in the cirrhotic patient including hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Anesthesiol.* 2010; 23 (2): 133-138
- 41) Meltzer J, Brentjen TE. Renal failure in patients with cirrhosis: hepatorenal syndrome and renal support strategies. *Curr Opin Anesthesiol.* 2010; 23 (2): 139-144
- 42) Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012 25 (3): 340-347
- 43) Eschertzhuber S, Lindner KH, Hörmann C. Anesthesia in liver transplantation. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007; 42 (10): 682-689
- 44) Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Oqura Y, Fujimoto Y, Hirohashi K, Tanaka AK. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003; 75 (8): 1313-1317
- 45) Feng ZY, Xu X, Zhu SM, Bein B, Zheng SS. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase on blood loss and liver and renal function in liver transplantation. *World J Surg.* 2010; 34 (8): 1864-1873
- 46) Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB, Kuro PC. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothoracic Vasc Anesth.* 2004; 18 (4): 438-441
- 47) Chibber A, Dziak J, Kolano J, Norton JR, Lustik S. Anesthesia care for adult live donor hepatectomy: our experiences with 100 cases. *Liver Transplantation* 2007; 13 (4): 537-542
- 48) Saner FH, Pavlakovic G, Gu Y, Gensicke J, Paul A, Radtke A, Bockhorn M, Fruhauf NR, Nadalin S, Malago M, Broelsch CE. Effect of positive end-expiratory pressure on systemic hemodynamics, with special interest to central venous and common iliac venous pressure in liver transplanted patients. *Eur J Anesthesiol.* 2006; 23 (9): 766-771
- 49) Saner FH, Olde Damink SW, Pavlakovic G, van den Broek MA, Sotiropoulos GC, Radtke A, Nadalin S, Malago M, Paul A. Positive end-expiratory pressure induces

- liver congestion in living donor liver transplant patients: myth or fact. *Transplantation* 2008; 85 (12): 1863-1866
- 50) Saner FH, Pavlakovic G, Gu Y, Fruhauf NR, Paul A, Radtke A, Nadalin S, Malago M, Broelsch CE. Does PEEP impair the hepatic outflow in patients following liver transplantation? *Intensive Care Med.* 2006; 32 (10): 1584-1590
- 51) Wang B, Hua-Kai H, Cheng B, Min S. Effect of low central venous pressure on postoperative pulmonary complications in patients undergoing liver transplantation. *Surgery Today* 2013; 43 (7): 777-781
- 52) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345 (19): 1368-1377
- 53) Kandel G, Aberman A. Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Intern Med.* 1983; 143 (7): 1400-1402
- 54) Saugel B, Kirsche SV, Hapfelmeier A, Phillip V, Schultheiss C, Schmid RM, Huber W. Prediction of fluid responsiveness in patients admitted to the medical intensive care unit. *J Crit Care.* 2013; 28 (4): 537.e1-9
- 55) Krantz T, Warberg J, Secher NH. Venous oxygen saturation during normovolaemic haemodilution in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49 (8): 1149-1156
- 56) Hayes GM, Mathews K, Boston S, Dewey C. Low central venous oxygen saturation is associated with increased mortality in critically ill dogs. *J Small Anim Pract.* 2011; 52 (8): 430-440
- 57) Dahmani S, Paugam-Burtz C, Gauss T, Alves M, Le Bihan E, Necib S, Belghiti J, Mantz J. Comparison of central and mixed venous saturation during liver transplantation in cirrhotic patients: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27 (8): 714-719
- 58) Di Filippo A, Gonelli C, Paretta L, Zagli G, Spina R, Chiostrini M, Gensini GF, Peris A. Low central venous saturation predicts poor outcome in patients with brain injury after major trauma: a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009; 17:23
- 59) Chung KP, Chang HAT, Huang YT, Liao CH, Ho CC, Jernq JS, Yu CJ. Central venous oxygen saturation under non-protocolized resuscitation is not related to survival in severe sepsis or septic shock. *Shock* 2012; 38 (6): 584-591
- 60) Laine GA, Hu BY, Wang S, Thoma Solis R, Reul GJ Jr. Isolated high lactate or low central venous oxygen saturation after cardiac surgery and association with outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27 (6): 1271-1276

- 61) Biancofiore G, Niemann CU. Liver transplant perioperative pathways: which way towards high-quality care and better outcomes? *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76 (10): 769-770
- 62) Barri YM, Sanchez EQ, Jennungs LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, Klintmalm GB. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transplantation* 2009; 15 (5): 475-483
- 63) Chung HS, Jung DH, Park CS. Intraoperative predictors of short-term mortality in living donor liver transplantation due to acute liver failure. *Transplantation Proceedings* 2013; 45 (1): 236-240
- 64) Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rates changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth.* 2005; 52 (2): 148-155
- 65) Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, Burns W, Busque S, Conception W, So Sk, Esquivel CO. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg.* 1999; 134 (1): 25-29
- 66) Cywinski JB, Alster JM, Miller C, Vogt DP, Parker BM. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth Analg.* 2014; 118 (2): 428-437
- 67) Saner FH, Cicinnati VR, Sotiropoulos G, Beckebaum S. Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation. *Liver International* 2012; 32 (2): 179-188
- 68) Goldaracena N, Mendez P, Quinonez E, Devetach G, Koo L, Jeanes C, Anders M, Orozco F, Comignani PD, Mastai RC, McCormack L. Liver transplantation without perioperative transfusions single-center experience showing better early outcome and shorter hospital stay. *J Transplant.* 2013; Article ID 649209, 7 pages, 2013. doi:10.1155/2013/649209
- 69) Schroeder RA, Johnson LB, Plotkin JS, Kuo PC, Klein AS. Total blood transfusion and mortality after orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1999; 91 (1): 329-330
- 70) Ozier Y, Tsou MY. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008; 13 (3): 304-309
- 71) Hevesi ZG, Lopukhin SY, Mezrich JD, Andrei AC, Lee M. Designated liver transplant anesthesia team reduces blood transfusion, need for mechanical ventilation, and duration of intensive care. *Liver Transpl.* 2009; 15 (5): 460-465
- 72) Hendriks HG, van der Meer J, de Wolf JT, Peeters PM, Porte RJ, de Jong K, Lip H, Post WJ, Slooff MJ. Intraoperative blood transfusion requirement is the main

- determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2005; 17 (11): 673-679
- 73) De Santis GC, Brunetta GM, Nardo M, Oliveira LC, Souza FF, Cagnolati D, Mente ED, Sankarankutty AK, Covas DT, de Castro e Silva O. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2014; 50 (1): 99-105
- 74) Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, Roy A. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (7): 956-962
- 75) Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, Verhaegen M, Desschans B, Monbaliu D, Aerts R, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, Van Steenberghe W, Van Pelt J, Nevens F. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proceedings* 2012; 44 (9): 2857-2860
- 76) Darwish A. Liver transplant in Jehovah's Witnesses patients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011; 16 (3): 326-330
- 77) Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD009052. DOI: 10.1002/14651858.CD009052.pub2
- 78) Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD008258. DOI: 10.1002/14651858.CD008258.pub2
- 79) DSO, Organspende und Transplantation in Deutschland, *Jahresbericht* (2012), 39-42
- 80) Strassburg CP, Indikationsstellung und Indikation für eine Lebertransplantation. *Chirurg* 2013; 84 (5): 363-371
- 81) Strassburg CP, Manns MP. Lebertransplantation: Indikation und Ergebnisse. *Internist* 2009; 50 (5): 550-560
- 82) Eurotransplant, annual report (2010), 83, (Online im Internet, Stand 01.09.2014, 14:35Uhr), http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2010.pdf
- 83) Rahmel A. Vermittlung postmortal gespendeter Lebern. *Chirurg* 2013; 84 (5): 372-379
- 84) Varotti G, Santori G, Andorno E, Morelli N, Erteo M, Strada P, Porcile E, Casaccia M, Centanaro M, Valente U. Impact of Model for End-Stage Liver

- Disease score on transfusion rates in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2013; 45 (7): 2684-2688
- 85) Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care* 2006; 10 (6): R158
- 86) Perz S, Uhliq T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, Kortgen A. Low and „supanormal“ central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (1): 52-59
- 87) Sponholz C, Gonnert FA, Kortgen A, Bauer M. Monitoring der Leberfunktion bei Intensivpatienten. *Anaesthesist* 2014; 63 (7): 603-612
- 88) Kramer L, Jordan B, Drumi W, Bauer P, Metnitz PG, Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2007; 35 (4): 1099-1104
- 89) Penndorf V, Saner F, Gerken G, Canbay A. Leberparameter in der Intensivmedizin. *Zentralbl Chir.* 2014; 138 (6): 636-642
- 90) Hosking C, Wilander P, Goosen J, Jacobson H, Moeng M, Boffard K, Bentzer B. Low central venous oxygen saturation in haemodynamically stabilized trauma patients is associated with poor outcome. *Acta Anesthesiol. Scand.* 2001; 55:713-721

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. J. C. Kubitz bedanken. Ohne seine Unterstützung, seine Geduld und seine aufbauenden Worte wäre diese Arbeit nicht entstanden. Er versteht es zu motivieren und trotz eines vollen Terminkalenders viel Zeit zu erübrigen. Vielen Dank Jens.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Frau Antje bedanken, die nie die Gewissheit verloren hat, dass diese Arbeit beendet wird. Darüber hinaus hat sie Berge an Geduld bei der Korrektur bewiesen. Vielen Dank Antje.

Ebenfalls vielen Dank an Herrn Felix Kersten aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE. Er hatte für all meine Fragen bezüglich der statistischen Auswertung ein offenes Ohr und hilfreiche Antworten, vielen Dank dafür.

8. Lebenslauf

Entfällt aus Gründen des Datenschutzes.

9. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: