

AUS DER KLINIK FÜR ANAESTHESIOLOGIE  
Klinik der Ludwigs–Maximilians–Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Analyse des Einflusses von unterschiedlichen  
Narkoseverfahren auf die intraoperative Hämodynamik und  
den Katecholaminbedarf bei Lebertransplantation**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig–Maximilians–Universität zu München

vorgelegt von  
Carmen Maria Gabl

aus  
Schlanders  
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichtersteller:

PD Dr. med. Florian Weis

Mitberichterstellerin:

PD Dr. Teresa Kauke

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

PD Dr. med. Ludwig Christian Hinske

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

04.07.2019

MEINEN ELTERN

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1.	Historisches zur Lebertransplantation	7
1.2.	Indikationen und Listung zur Lebertransplantation	8
1.2.1.	Generelle Voraussetzungen für die Lebertransplantation	8
1.2.2.	Der MELD-Score	8
1.2.3.	Allgemeine Indikationen zur Lebertransplantation	11
1.3.	Bestimmung der Dringlichkeit	14
1.3.1.	High Urgency (HU)	14
1.3.2.	Approved Combined Organ (ACO)	15
1.3.3.	Transplantable (T)	15
1.3.4.	Not transplantable (NT)	15
1.4.	Kontraindikationen	15
1.5.	Vorerkrankungen mit Einfluss auf die Narkose	16
1.5.1.	Lunge	16
1.5.2.	Niere	17
1.5.3.	Neurologie	18
1.5.4.	Gastrointestinaltrakt	20
1.5.5.	Blutbildendes System	21
1.6.	Präoperative Untersuchungen	23
1.7.	Anästhesiologisches Management bei Lebertransplantation	24
1.7.1.	Einleitung & Monitoring	24
1.7.2.	Dissektionsphase	25
1.7.3.	anhepatische Phase	25
1.7.4.	Reperfusion & neohepatische Phase	26
1.7.5.	Gerinnungs- und Transfusionsmanagement & Volumensubstitution	28
1.8.	Postoperative Versorgung	30
1.8.1.	Postoperative Beatmung	30
1.8.2.	Postoperatives akutes Nierenversagen	30
1.8.3.	postoperative Infektionen	31
1.9.	Prognose nach Lebertransplantation	31
<b>2.</b>	<b>Fragestellungen</b>	<b>32</b>
2.1.	Hauptfragestellungen	33
2.2.	Nebenfragestellungen	33
<b>3.</b>	<b>Material &amp; Methoden</b>	<b>34</b>
3.1.	Studiendesign & Patienten	34
3.2.	Erstellung einer Datenbank zur Erfassung der Patientendaten	34
3.2.1.	Präoperativ erhobene Daten	34
3.2.2.	Intraoperativ erhobene Daten	35
3.2.3.	Postoperativ erhobene Daten	35
3.3.	Beschreibung des Vorgehens der Erhebung	36
3.4.	Beschreibung der angewandten statistischen Methoden	36
3.5.	Auswertung	36

3.6.	Bias und Confounding	36
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
4.1.	Patientenkollektiv	39
4.1.1.	Geschlechterverteilung	39
4.1.2.	Altersverteilung	40
4.1.3.	Body-Mass-Index	41
4.1.4.	Allgemeine Vorerkrankungen & ASA-Klassifikation	41
4.1.5.	Schweregrad der Leberfunktionsstörung	43
4.1.6.	Ursachen für die Transplantation	43
4.2.	Intraoperatives Monitoring der Kreislauffunktion	48
4.2.1.	systolischer Blutdruck	48
4.2.2.	arterieller Mitteldruck	50
4.2.3.	Zentralvenöser Druck	53
4.2.4.	systolischer Pulmonalarterieller Druck	55
4.2.5.	Cardiac Index	57
4.2.6.	Schlagvolumen Varianz	59
4.3.	Intraoperativer Katecholaminbedarf	61
4.3.1.	Einflussfaktoren auf den Katecholaminbedarf	61
4.3.2.	Noradrenalin	63
4.3.3.	Adrenalin	65
4.3.4.	Vasopressin	67
4.3.5.	Dobutamin	67
4.4.	Outcome	68
4.4.1.	postoperative Beatmungsdauer	68
4.4.2.	postoperative Nierenersatzverfahren	68
4.4.3.	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus & auf der Intensivstation	69
4.4.4.	Outcome und Überlebenszeit	71
4.5.	Subgruppenanalysen	72
4.5.1.	Subgruppenanalyse Kreislaufparameter	72
4.5.2.	Subgruppenanalyse Katecholamine	75
4.6.	Propensity-Score-korrigierte lineare Regressionsanalyse & Propensity Score Matching	78
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>82</b>
5.1.	Diskussion des Patientenkollektivs	82
5.1.1.	Geschlechtsverteilung	83
5.1.2.	Altersverteilung	83
5.1.3.	Body-Mass-Index (BMI)	83
5.1.4.	Allgemeine Vorerkrankungen & ASA-Klassifikation	83
5.1.5.	Schweregrad der Leberfunktionsstörung	84
5.1.6.	Ursachen für die Transplantation	86
5.2.	Fazit	87
5.3.	Intraoperatives Monitoring der Kreislauffunktion	87

5.3.1.	systolischer Blutdruck & arterieller Mitteldruck	87
5.3.2.	Zentralvenöser Druck	89
5.3.3.	Schlagvolumen Varianz	90
5.3.4.	systolischer Pulmonalarterieller Druck	91
5.3.5.	Cardiac Index	91
<b>5.4.</b>	<b>Intraoperative Katecholaminbedarf</b>	<b>92</b>
5.4.1.	Einflussfaktoren auf den Katecholaminbedarf	92
5.4.2.	Noradrenalin	94
5.4.3.	Adrenalin	95
5.4.4.	Vasopressin	96
5.4.5.	Dobutamin	97
<b>5.5.</b>	<b>Outcome</b>	<b>97</b>
5.5.1.	postoperative Beatmungsdauer	97
5.5.2.	postoperative Nierenersatzverfahren	99
5.5.3.	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus & auf der Intensivstation	100
5.5.4.	Outcome und Überlebenszeit	100
<b>5.6.</b>	<b>Methodendiskussion</b>	<b>101</b>
5.6.1.	Datenerhebung und Datenqualität	101
5.6.2.	Statistik	102
<b>5.7.</b>	<b>Fazit &amp; Ausblick</b>	<b>103</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>104</b>
6.1.	Hauptfragestellungen	104
6.2.	Nebenfragestellungen	104
<b>7.</b>	<b>Appendix I: Anästhesie bei Lebertransplantation im Klinikum Großhadern</b>	<b>105</b>
<b>8.</b>	<b>Appendix II: Verteilung der Narkoseverfahren</b>	<b>109</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>110</b>
<b>10.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>122</b>
<b>11.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>124</b>
<b>12.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>126</b>
<b>13.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>128</b>
<b>14.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>129</b>

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. HISTORISCHES ZUR LEBERTRANSPLANTATION

Die erste Lebertransplantation wurde 1963 von Thomas Earl Starzl durchgeführt. Hierbei verstarb der Patient - ein dreijähriger Junge mit Gallengangsatresie - allerdings bereits intraoperativ an nicht zu kontrollierenden Blutungen. [1]

In den darauffolgenden Jahren scheiterten in verschiedenen Zentren (Paris, Boston, Denver) zunächst mehrere Versuche eine Leber zu transplantieren, entweder an intra- oder postoperativen Komplikationen. [2] Der erste Patient der längerfristigen von der Lebertransplantation profitierte, wurde erst 1967 transplantiert. [3] Er verstarb 13 Monate später an den Metastasen eines hepatocellulären Carcinoms (HCC), weswegen er initial transplantiert wurde. [2]

Am Universitätsklinikum Bonn wurde 1969 die erste Leber in Deutschland erfolgreich transplantiert. [4] Wie in Amerika war auch für die deutschen Ärzte die Immunsuppression nach der erfolgreichen Transplantation ein großes Problem. Immer wieder verstarben Patienten kurze Zeit nach der Operation, weil das Spenderorgan vom Immunsystem abgestoßen wurde. Erst durch die Zulassungen von Ciclosporin A 1983 und von Tacrolimus (FK506) 1994 verbesserte sich die Immunsuppression und dadurch auch das Langzeitüberleben der Patienten. [5]

Weitere Meilensteine in der Geschichte der Lebertransplantation waren die erste Split-Lebertransplantation 1988 durch Rudolph Pichlmayr [6] an der Medizinischen Hochschule Hannover, sowie die erste Leberlebendspende durchgeführt von Dr. Christoph Brölsch im November 1989 in University of Chicago Medical Centre. [7] Er transplantierte der zwei Jahre alten Alyssa Smith einen Teil der Leber ihrer Mutter. 1989 wäre sie beinahe an ihrer Gallengangsatresie gestorben, doch Dank der Transplantation ist sie heute eine gesunde junge Frau, die inzwischen ihr Studium beendet hat.[8]

Heutzutage gibt es verschiedenste Indikationen für eine Lebertransplantation. Im folgenden Abschnitt werden diese jeweils kurz besprochen und die jeweiligen Kriterien zur Listung, sowie hierbei eventuell angewandte Ausnahmeregelungen und spezielle Scoring-Systeme aufführen.

## **1.2. INDIKATIONEN UND LISTUNG ZUR LEBERTRANSPLANTATION**

### **1.2.1. GENERELLE VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE LEBERTRANSPLANTATION**

Generell kann eine Transplantation indiziert sein, wenn eine Erkrankung fortschreitend und/oder durch einen genetischen Defekt ausgelöst wird. [9] Als weitere Voraussetzung für eine Listung muss die Krankheit die Lebensqualität stark einschränken und/oder das Leben bedrohen und durch eine Lebertransplantation heilbar sein. [9] Die Dringlichkeit richtet sich danach, welcher gesundheitliche Schaden verhindert werden soll. [9]

Patienten, deren Leben akut bedroht ist und die ohne eine Lebertransplantation nicht überleben würden, werden bei der Organvergabe priorisiert behandelt. [9] Je nach zu transplantierendem Organ gibt es hierfür verschiedene Scores. Für die Lebertransplantation ist der Model for End Stage Liver Disease (MELD)-Score der Standard zur Allokation der Organe. [10]

### **1.2.2. DER MELD-SCORE**

Der Bedarf an Spenderlebern war (und ist nach wie vor) wesentlich höher als das Angebot. [11] Daraus ergibt sich die Anforderung an die Transplantierenden, die Organe optimal zu verteilen. Das bedeutet unter anderem den idealen Zeitpunkt für die Transplantation zu antizipieren. So beeinflusst eine frühzeitige Transplantation (MELD-Score <15) die Überlebenschancen negativ, da das Mortalitätsrisiko durch die Operation höher ist, als das Risiko an der Grunderkrankung zu versterben. [12] Eine zu späte Transplantation ist häufig mit schweren perioperativen Komplikationen assoziiert und führt so ebenfalls zu einer gesteigerten Mortalität. [12], [13] Da die adäquate Selektion der Patienten durch den bis Ende der 1990er verwendeten Child-Pugh-Score [14] nicht gegeben war [15], ergab sich der Bedarf einen neuen Score zu entwickeln. Dieser sollte einerseits die Überlebenschancen des Patienten besser abbilden und so dabei behilflich sein den optimalen Zeitpunkt zur Transplantation zu finden und andererseits einfach anwendbar und objektiv sein. [16], [17]

Daraufhin wurde der MELD-Score Ende der 1990er Jahre durch das Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) und das United Network for Organ Sharing (UNOS) entwickelt. Im Vergleich zum vorher gebräuchlichen Child-Pugh-Score bildet er das Risiko, an der Lebererkrankung zu versterben, deutlich besser ab. [18] Eurotransplant setzt den MELD-Score seit 2002 zur Allokation von Spenderlebern ein. [10] In Tabelle 1 und Abbildung 1 [10] ist die 3-Monats-Mortalität in Abhängigkeit des MELD-Scores aufgelistet und dargestellt.



MELD-Score	6	10	15	20	22	24	26	27	28	29	30	31	32	33	35	36	37	38	39	40
3 Monats Mortalität [%]	1	2	5	11	15	21	28	32	37	43	49	55	61	68	80	85	90	93	96	96

Tabelle 1: 3-Monats-Mortalität nach MELD-Score; modifiziert nach [10]

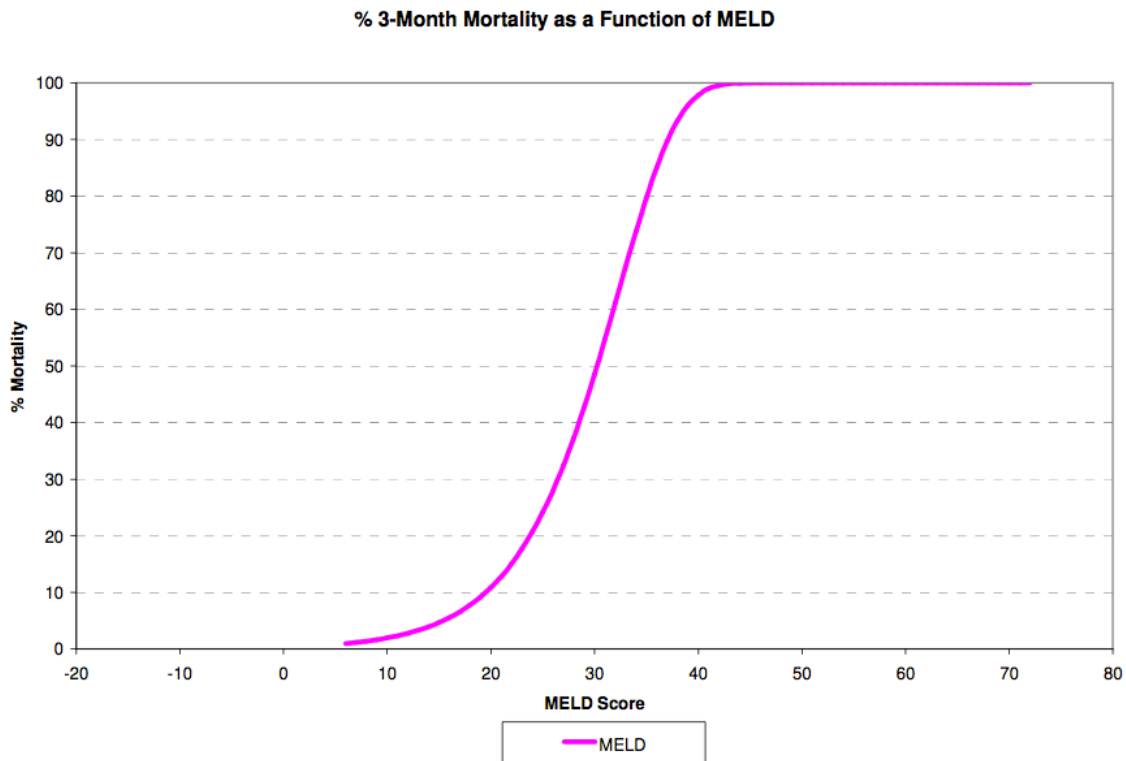


Abbildung 1: 3-Monats-Mortalität nach MELD-Score; aus [10]

Der MELD-Score setzt sich aus drei verschiedenen Parametern zusammen:

- International Normalized Ratio (INR)
- Bilirubin
- Kreatinin

Der MELD-Score errechnet sich aus folgender Formel: [10], [15]

$$MELD - Score = 0,957 \cdot \log_e(Kreatinin[mg/dl]) + 0,378 \cdot \log_e(Bilirubin[mg/dl]) + 1.120 \cdot \log_e(INR) + 0,643$$

Das Ergebnis wird mit 10 multipliziert und zur nächsten ganzen Zahl auf- oder abgerundet. Der maximal erreichbare MELD-Score ist 40. Bei Scores von über 40 wird abgerundet. [10]

Bei der Berechnung ist zudem zu berücksichtigen, dass Laborwerte  $<1,0$  auf  $1,0$  aufgerundet werden. [10] Für einen Patienten der in den letzten 7 Tagen zwei Mal hämodialysiert wurde, wird automatisch ein Kreatinin von  $4,0$  mg/dl zur Berechnung verwendet. Für Kreatinin-Werte  $>4$  mg/dl wird eine modifizierte Formel angewandt. [10]

Bei der Listung werden verschiedene MELD-Scores angewandt:

- Der **labMELD** entspricht hierbei dem aus den Laborwerten errechneten MELD-Score, der in je nach Dringlichkeitsstufe in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden muss. Wird dies versäumt erfolgt automatisch eine Abstufung des Scores auf 6 Punkte. [9], [10]
- Bei der Konzeption des MELD-Scores stellte man fest, dass die Mortalität von Kindern ( $<16$  Jahre) mit dem MELD-Score nicht adäquat abgebildet wird. Dies scheint unter anderem der Tatsache geschuldet, dass der MELD-Score ausschließlich auf Daten von Erwachsenen basiert. [15] In darauf folgenden Untersuchungen wurde unter anderem entdeckt, dass das Kreatinin bei pädiatrischen Patienten keine klinisch signifikante Variable darstellt. Konkrete Gründe hierfür konnten jedoch nicht gefunden werden. [15] In Konsequenz wurde ein modifizierter MELD-Score für Kinder - der PELD-Score - entwickelt. Er berücksichtigt neben Albumin, Bilirubin und INR das Alter, die Größe und das Gewicht. [15] Eurotransplant hat ein anderes Vorgehen für Kinder bis 16 Jahre. Generell wird versucht die Wartezeit bei Kindern möglichst kurz zu halten. Dafür wird der sogenannte „**pediatric MELD**“ angewandt. Hierbei wird dem Kind ein bestimmter, je nach Erkrankung spezifischer Score (meist entsprechend einer 3-Monats-Mortalität von 15%) zugewiesen. [9] Dieser zugewiesene Score wird automatisch alle 90 Tage mit einer für die Erkrankung festgelegten Anzahl von Punkten aufgestockt, bis das Kind ein Spenderorgan erhalten hat. Sollte das Kind im Verlauf der Wartezeit das 16. Lebensjahr vollenden, wird der bis dahin erreichte MELD-Score eingefroren und nicht mehr automatisch aufgestockt. Bei einer Krankheitsprogression wird nach dem Erreichen des 16. Lebensjahres der reguläre labMELD oder - bei entsprechender Erkrankung - der matchMELD angewandt. [10]
- Für manche Erkrankungen (z.B. HCC) wird der sogenannte **matchMELD** oder auch **exceptionalMELD** angewandt. Hierbei handelt es sich um eine Ausnahmeregelung für Erkrankungen, deren Dringlichkeit für eine Transplantation durch den labMELD nicht adäquat abgebildet wird.[10] Je nach Erkrankung (s. u.) gibt es Kriterien nach denen dem Patienten bei der Listung ein matchMELD


zugewiesen wird. Dieser entspricht einer, je nach Erkrankung spezifischer, 3-Monatsmortalität, die in ebenfalls indikationsspezifischen Abständen aktualisiert werden. Hinzu kommt, dass jedes Land für den matchMELD eigene Regeln hat. Da es eine Vielzahl von Ausnahmen gibt, für die ein matchMeld angewandt wird, wird in 1.2.3.1 genauer darauf eingegangen.

### 1.2.3. ALLGEMEINE INDIKATIONEN ZUR LEBERTRANSPLANTATION

Die Indikationen für eine Lebertransplantation haben sich seit den ersten Transplantationen in den 1960er Jahren gewandelt und erweitert. In Tabelle 2 werden die wichtigsten Indikationen aufgeführt. [13]

Komplikationen der Leberzirrhose	Zirrhose Induzierende Erkrankungen	Stoffwechsel erkrankungen	Leberversagen	verschiedenes	Tumore
Chronischer Blutverlust aufgrund von portaler Hypertension	Alkoholische Leberzirrhose	M. Wilson	Fulminantes Leberversagen	Budd-Chiari-Syndrom	HCC
Hepatopulmonales Syndrom	Hepatitis B	$\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel	Akutes Leberversagen	Biliäre Sepsis	CCC
Portopulmonale Hypertension	Hepatitis C	Hämochromatose	Subakutes Leberversagen	adulte polyzystische Degeneration der Leber (APDL)	NET
Hepatorenales Syndrom	Autoimmunhepatitis	Tyrosinämie	Medikamentös induziertes Leberversagen	Gallengangsatresie	Hepatoblastom
Rezidivierende Cholangitis	primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	Glykogenose Typ IV (Andersen)		Alagille-Syndrom	Metastasierte neuroendokrie Tumoren
Nicht behandelbarer Pruritus	sekundär sklerosierende Cholangitis (SSC)	Amyloidose		Mukoviszidose	malignes epitheloides Hämangioendotheliom
Malnutrition	primär biliäre Cirrhose (PBC)	primäre familiäre Hyperoxalurie (PH1)		Progressive familial intrahepatic cholestasis	
Hepatische Myelopathie	nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)	Harnstoffzyklus-Defekte		Nonsyndromic paucity of the intrahepatic bile ducts	
Ascites	Kryptogene Zirrhose	Ahornsirup-erkrankung		Caroli-Syndrom	
Hepatische Enzephalopathie				Familiäre amyloidotische Polyneuropathie (FAP)	
Fehlende Syntheseleistung				M. Osler	
				persistierende hepatische Dysfunktion	

**Tabelle 2:** Indikationen zur Lebertransplantation; modifiziert nach [10], [13]

 = Indikationen zur Lebertransplantation für die Standardausnahmen (SE) definiert sind

### 1.2.3.1. WICHTIGE INDIKATIONEN MIT AUSNAHMEREGLUNGEN

Für Erkrankungen, die durch den MELD-Score nicht adäquat abgebildet werden, wird der exceptionalMELD angewandt. Er basiert nicht auf den unter 1.2.2 besprochenen Laborwerten, sondern auf sogenannten MELD-Äquivalenten. Vor der Listung müssen erkrankungsspezifische Zusatzkriterien erfüllt werden, erst dann wird dem Patienten ein MELD-Äquivalent zugewiesen. Dieses entspricht dem Mortalitätsrisiko in den nächsten 3 Monaten. Je nach Grunderkrankung wird der exceptionalMELD in regelmäßigen Zeitabständen aktualisiert, bis der Patient ein Spenderorgan erhalten hat. [9], [10]

#### 1.2.3.1.1. Hepatzelluläres Karzinom (HCC)

Wenn ein HCC durch Biopsie, AFP und/oder Bildgebung sicher diagnostiziert wurde, kann die Indikation zur Lebertransplantation gestellt werden. Bevor der Patient gelistet werden darf, muss allerdings nachgewiesen werden, dass er die Milan-Kriterien [19] erfüllt:

- ein Tumor zwischen 2 und 5 cm Durchmesser
- bis zu 3 Tumoren mit einem Durchmesser unter 3cm
- keine extrahepatischen Metastasen
- keine Invasion der großen Lebergefäße

Dem Patienten wird in Deutschland dann ein matchMELD von 15% ( $\approx$ 22 MELD-Punkten) zugewiesen. Sollte der Patient nach 3 Monaten auf der Warteliste noch kein Organ erhalten haben und weiterhin die Milan-Kriterien erfüllen, wird der exceptionalMELD um 10% erhöht. Dies entspricht einem labMELD von 25. Dieses Procedere wird so lang fortgeführt bis der Patient entweder transplantiert wird oder die Milan Kriterien nicht mehr erfüllt. [10]

#### 1.2.3.1.2. Akutes Leberversagen

Beim akuten Leberversagen handelt es sich um eine Leberfunktionsstörung die akut bei einem Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankungen auftritt und mit Koagulopathie, Ikterus und hepatischer Enzephalopathie einhergeht.

Es gibt eine Vielzahl von Ursachen für ein akutes Leberversagen. Hierzu zählen unter anderem Intoxikationen (Paracetamol, Knollenblätterpilz, Halothan, Isoniazid), Virushepatitiden, Autoimmunhepatitis, Reye-Syndrom, Budd-Chiari-Syndrom, aber auch die akute Schwangerschaftsfettleber.

Der zeitliche Abstand zwischen dem Auftreten der Leberfunktionsstörung und dem Auftreten der hepatischen Enzephalopathie definiert auch die Einteilung des Leberversagens in verschiedene Stadien der Akuität [20]:

- hyperakutes (fulminante) Leberversagen (<7 Tage)
- akutes Leberversagen (7 - 28 Tage)
- subakutes Leberversagen (>28 Tage)

Insgesamt scheint das fulminante Leberversagen die beste und das subakute Leberversagen die schlechteste Prognose zu haben. [20], [21] Aufgrund der hohen Mortalität ist es von höchster Wichtigkeit, die Patienten frühzeitig für eine Transplantation zu listen. Allerdings profitieren nicht alle Patienten von einer Lebertransplantation, weshalb verschiedene Scores zur Prognoseabschätzung entwickelt wurden.

Die King's College Kriterien treffen eine Aussage über den Transplantationsbedarf bei Patienten mit akutem Leberversagen und schlüsselt diese zusätzlich in zwei Gruppen nach Ätiologie auf (Paracetamol-induziertes Leberversagen und andere Ursachen). [9], [22]

<b>Paracetamol-induziertes Leberversagen</b>	<b>nicht durch Paracetamol-induziertes Leberversagen</b>
pH arteriell <7,3	INR >6,5
Alternativ alle der folgenden Kriterien	Alternativ 3 der folgenden Kriterien
INR >6,5	INR>3,5
Serumkreatinin >3,4 mg/dl	Alter <10 Jahre oder > 40 Jahre
Enzephalopathie Grad 3 oder 4	Bilirubin > 17,5 mg/dl
	Dauer des Ikterus >7 Tage vor Auftreten der hepatischen Enzephalopathie
	ungünstige Ätiologie: - kryptogene Hepatitis - Halothan-Hepatitis - Medikamententoxizität

Tabelle 3: King's College Kriterien modifiziert nach [9], [22]

Zur Abschätzung der Prognose bei Virushepatitiden als Auslöser des akuten Leberversagens wurden die Clichy-Kriterien (auch Clichy-Villejuif-Kriterien) entwickelt. [20] Sie umfassen folgende Kriterien:

Virushepatitis und Vorliegen von	
Alter <30 Jahre	Alter >30 Jahre
Faktor V-Aktivität <20%	Faktor V-Aktivität <30%
Enzephalopathie Grad III oder IV	Enzephalopathie Grad III oder IV

Tabelle 4: Clichy-Kriterien [20]

Erfüllt ein Patient die oben stehenden Kriterien hat er ein sehr hohes Mortalitätsrisiko und benötigt höchstwahrscheinlich eine Lebertransplantation. [10], [22] Er sollte entsprechend - sofern keine Kontraindikationen vorliegen - auf die High-Urgency-Warteliste aufgenommen werden. [10] Der HU-Status wird in regelmäßigen Abständen bis zur Transplantation geprüft und im Falle einer Besserung herabgestuft. [10]

### 1.3. BESTIMMUNG DER DRINGLICHKEIT

Die verschiedenen Ätiologien der Lebererkrankungen, die eine Lebertransplantation erforderlich machen können und ihre höchst unterschiedlichen Verlaufsformen machen es notwendig die zur Transplantation gelisteten Patienten in verschiedene Dringlichkeitsgruppen einzuordnen und entsprechend zu priorisieren. Hierzu wurden von Eurotransplant vier Gruppen eingeteilt, die im folgenden besprochen werden sollen.

#### 1.3.1. HIGH URGENCY (HU)

High Urgency ist die höchste Dringlichkeitsstufe und ist entsprechend bestimmten, hochakuten Patienten vorbehalten. [10] Hierzu zählen: [10]

- akutes Leberversagen nach King's-College oder Clichy-Kriterien (s.o.)
- durch rapid progressiv verlaufenden M. Wilson
- durch rapid progressiv verlaufendes Budd-Chiari-Syndrom
- akutes Transplantatversagen (<15 Tage nach Transplantation)
- lebensbedrohliches Leber-Trauma
- Anhepatie im Rahmen von akutem toxischen Leberversagen

Für den HU-Status muss im Abstand von zwei Wochen eine Reevaluation erfolgen. [10]

### 1.3.2. APPROVED COMBINED ORGAN (ACO)

Bei „Approved combined Organ“ handelt es sich um einen Sonderstatus, der Patienten vorbehalten ist, die eine Transplantation mehrerer Organe gleichzeitig benötigen. [10] Hiervon ausgeschlossen ist die Kombination von Leber und Niere. [10]

### 1.3.3. TRANSPLANTABLE (T)

Unter die Kategorie „transplantable“ fallen alle Patienten, bei denen eine Indikation zur Lebertransplantation gestellt wurde. Die Patienten werden nach MELD-Score stratifiziert. [10]

### 1.3.4. NOT TRANSPLANTABLE (NT)

Ist ein Patient, aus verschiedenen Gründen, vorübergehend nicht transplantierbar, muss dies an Eurotransplant rückgemeldet werden. Die Patienten bleiben zwar nach wie vor auf der Liste der Patienten, die ein Organ benötigen, werden aber weder gematched, noch für eine Transplantation ausgewählt. [10]

Sobald der Patient vom Transplantationszentrum wieder als transplantierbar eingestuft wird, wird er wieder aktiv gelistet. Der MELD-Score muss daraufhin wieder regelmäßig aktualisiert werden. [10]

## 1.4. KONTRAINDIKATIONEN

Absolute Kontraindikationen für eine Lebertransplantation sind: [9], [13]

- extrahepatischer maligner Tumor
- hepatischer Tumor mit makrovaskulärer Invasion
- aktive, unkontrollierte systemische Infektion
- aktiver Drogenabusus
- aktiver Alkoholabusus oder Alkoholabstinenz <6 Monate
- schwerer, medikamentös nicht kontrollierbarer pulmonaler Hypertonus
- BMI >40 kg/m<sup>2</sup>
- fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankung
- psychosoziale Faktoren, die die Genesung verhindern würden
- technische und/oder anatomische Hindernisse
- Hirntod
- AIDS

Relative Kontraindikationen für eine Lebertransplantation sind: [13]

- Alter
- Cholangiozelluläres Karzinom

- Portalvenenthrombose
- chronische oder refraktäre Infektionen
- HIV
- Malignom in der Anamnese
- psychiatrische Erkrankung
- fehlende soziale Unterstützung

## 1.5. VORERKRANKUNGEN MIT EINFLUSS AUF DIE NARKOSE

Eine Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium hat weitreichende Einflüsse auf den gesamten Organismus, die es zu bedenken gilt, wenn ein solcher Patient operiert werden soll.

### 1.5.1. LUNGE

#### 1.5.1.1. PORTOPULMONALE HYPERTONIE

Die pulmonale Hypertonie ist eine Veränderung des Gefäßwiderstands im Lungenkreislauf und liegt vor, sobald der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) in Ruhe 25 mmHg übersteigt. [23] Die pulmonale Hypertension (pHTN) wird nach Ätiologie in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die portopulmonale Hypertension fällt in Gruppe 1.4.3: primäre pulmonalarterielle Hypertension assoziiert mit portaler Hypertension. [24] Die portopulmonale Hypertension wird zudem in Schweregrade unterteilt:

- mild: mittlerer pulmonalarterieller Druck 25 - 35 mmHg
- moderat: mittlerer pulmonalarterieller Druck 35 - 45 mmHg
- schwer: mittlerer pulmonalarterieller Druck >45 mmHg

Dies hat präoperativ eine weitreichende Relevanz, da ein schwerer pulmonaler Hypertonus aufgrund der deutlich erhöhten postoperativen Mortalität [25] eine Kontraindikation für die Lebertransplantation darstellt. [26] Bei Vorliegen einer portopulmonalen Hypertonie wird ein exceptionalMELD angewandt. [10] Allerdings gilt es die Patienten differenziert zu betrachten: bei einem Drittel bis der Hälfte der Patienten mit einer Lebererkrankung im Endstadium ist ein pulmonaler Hypertonus festzustellen. Dieser scheint jedoch auf die hyperdynamische Kreislaufsituation zurückzuführen zu sein, die auf einen erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand zurückzuführen ist. [27], [28] Aufgrund dessen ist bei diesen Patienten die Lebertransplantation nicht kontraindiziert. [27]



Der Pathomechanismus des portopulmonalen Hypertonus konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. [27] Er scheint durch eine Kombination aus einer Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen und der Intima, sowie der Vasokonstriktion der Arteriolen in der Lunge verursacht zu werden. Ein Therapieversuch mit Vasodilatoren ist daher indiziert. [26] Zusätzlich ist die präoperative Kontrolle des mPAP unabdingbar. [26] Die Reperfusion stellt während der Operation den kritischsten Zeitpunkt dar, da das Risiko einer pulmonal-hypertensiven Krise dann am höchsten ist. [26]

#### 1.5.1.2. HEPATOPULMONALES SYNDROM

Das heptopulmonale Syndrom (HPS) ist eine weitere Komplikation der chronischen Lebererkrankung. Es ist durch Dyspnoe und ein Platypnoe-Orthodexie-Syndrom gekennzeichnet. Dieses stellt eine paradoxe Dyspnoe, die beim Aufsetzen aus der liegenden Position auftritt und mit einem Abfall des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks ( $paO_2$ ) einher geht, dar. [27] Es wird durch ein Ventilations-Perfusions-Mismatch verursacht, das durch die fehlende Kompensation der intrapulmonalen Vasodilatation durch den Euler-Liljestrand-Mechanismus bedingt ist. [27] Durch die fehlende Elimination von körpereigenen Vasodilatoren (z.B. NO) wird dieser Effekt noch verstärkt. Es resultiert eine arterielle Hypoxämie. Nach dem Schweregrad dieser Hypoxämie bei Raumluft wird das heptopulmonale Syndrom folgendermaßen eingeteilt: [27]

- mild:  $paO_2$  60 - 80 mmHg
- moderat:  $paO_2$  50 - 60 mmHg
- schwer:  $paO_2$  <50 mmHg

Eine medikamentöse Therapie gibt es nicht; lediglich eine symptomatische Therapie mit Sauerstoff ist möglich.[27] Eurotransplant berücksichtigt das heptopulmonale Syndrom durch eine Standardausnahme. [10] Im Normalfall bilden sich die Symptome des hepatopulmonalen Syndroms nach einer Transplantation zurück. [27]

#### 1.5.2. NIERE

##### 1.5.2.1. HEPATORENALES SYNDROM

Das hepatorenale Syndrom (HRS) tritt bei schwer leberinsuffizienten Patienten auf und ist definiert als eine progrediente und irreversible Niereninsuffizienz. Die Diagnosestellung setzt voraus, dass andere Ursachen, die eine Niereninsuffizienz

auslösen können, ausgeschlossen wurden. [29], [30] Aufgrund der portalen Hypertension und der arteriellen Vasodilatation im Splanchnikusgebiet steigt der intestinale Kapillardruck, was zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und Aszitesbildung führt. Durch den hierdurch entstehenden relativen intravasalen Flüssigkeitsmangel im systemischen Kreislauf kommt es zu einer verminderten renalen Durchblutung und einer realen Vasokonstriktion um den Perfusionsdruck aufrecht zu erhalten. Die renale Minderperfusion hat zur Folge, dass der Primärharn bereits im proximalen Tubulussystem nahezu vollständig rückresorbiert wird und folglich in der Henle-Schleife kein Natrium mehr rückresorbiert werden kann. Dies führt wiederum zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems was eine zusätzliche Wasser- und Natrium-Retention bewirkt. [30] Daraus resultiert eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion. [30]

Man kann das hepatorenale Syndrom nach seinem Verlauf in zwei Typen unterteilen: Typ I ist sehr rasch progredient und die Patienten haben eine Lebenserwartung von wenigen Wochen, während die Nierenfunktion beim Typ II langsamer abnimmt und somit prognostisch günstiger ist. [30]

Für die Narkoseführung ist beim Vorliegen eines HRS die Hypotension und die schlechte Reaktion der Patienten auf Blutdruckveränderungen und Volumenverschiebungen relevant. Je nach Klinik kann es daher präoperativ nötig sein, die Patienten mit Katecholaminen zu behandeln oder zu dialysieren. [29]

### 1.5.3. NEUROLOGIE

#### 1.5.3.1. HEPATISCHE ENZEPHALOPATHIE

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine sehr häufige Komplikation der Leberzirrhose. Je nach Schweregrad (s. Tabelle 5) sind die Patienten stark eingeschränkt. Die Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie ist komplex und bisher noch nicht komplett verstanden. [31] Beim bakteriellen Abbau von Stickstoff im Darm entsteht Ammoniak, das durch den reduzierten Abbau in der Leber, akkumuliert. [31] Allerdings korreliert das Serum-Ammoniak nur ungefähr mit dem Grad der Enzephalopathie. [31] Der erhöhte Ammoniak-Spiegel beeinflusst zudem den Stoffwechsel von Glutamin, Glutamat und Glucose und scheint auch die RNA- und Mitochondrien-Funktion zu stören. [29], [32] Als Folge kommt es zu einer Schwellung der Astrozyten und einem Hirnödem. [32], [33]

Es gibt eine Vielzahl von Auslösern für die hepatische Enzephalopathie: Infektionen, Portalvenenthrombose, Elektrolytstörungen, gastrointestinale Blutungen oder auch eine Verschlechterung der Leberfunktion. [33] Klinisch umfasst die hepatische Enzephalopathie ein breites Spektrum an neurologischen und psychiatrischen Störungen und wird entsprechend der Schwere in verschiedene Stadien eingeteilt. In Tabelle 5 sind diese aufgeführt. [33]

Aufgrund des nach wie vor schlechten Verständnis der Pathomechanismen ist eine kausale Therapie nicht möglich. Die derzeitigen Therapiealgorithmen sind ebenfalls in Tabelle 5 aufgelistet.

Stadium	Bewusstsein	Verhalten & Intellekt	neurologische Störungen	Therapie
0	normal	normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>•normaler neurologischer Status</li> <li>•psychomotorische Testung auffällig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•ambulant möglich</li> <li>•Auslöser beseitigen</li> <li>•Lactulose 10 - 40 ml p.o./Tag(Ziel: 2 weiche Stühle pro Tag)</li> <li>•Rifaximin 1200 p.o./Tag</li> </ul>
1	leicht abwesend	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aufmerksamkeitsspanne reduziert</li> <li>•fehlerhafte Subtraktion &amp; Addition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•leichtes Zittern</li> <li>•kein Tremor</li> </ul>	
2	lethargisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>•desorientiert</li> <li>•unpassendes Verhalten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•deutliches Zittern</li> <li>•Sprache verwaschen</li> </ul>	
3	somnolent, noch erweckbar	<ul style="list-style-type: none"> <li>•schwer desorientiert</li> <li>•bizarres Verhalten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Muskelsteifigkeit</li> <li>•Kloni</li> <li>•Hyperreflexie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•stationär, ggf. Intensivtherapie</li> <li>•Auslöser beseitigen</li> <li>•Lactulose 20 - 60 ml p.o. bis zum Abführen</li> <li>•Einläufe mit Lactulose 300 ml/l H<sub>2</sub>O</li> <li>•Rifaximin 1200 p.o./Tag</li> <li>•ggf. Ornithinaspartat 20 - 60 g i.v.</li> <li>•ggf. Flumazenil 1 mg</li> </ul>
4	Koma	Koma	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Dezerebrationshaltung</li> </ul>	

Tabelle 5: Einteilung und Therapie der hepatischen Enzephalopathie, modifiziert nach [33]

#### 1.5.4. GASTROINTESTINALTRAKT

##### 1.5.4.1. SPONTAN BAKTERIELLE PERITONITIS

Bei der spontan-bakteriellen Peritonitis (SBP) handelt es sich um eine Infektion des Aszites ohne erkennbare Ursache. Sobald Bakterien im Aszites und/oder mehr als 250 Neutrophile pro  $\mu\text{l}$  Aszites nachgewiesen werden können, sind die Definitionskriterien erfüllt. [34] Man unterscheidet mehrere Verlaufsformen von spontan-bakteriellen Peritonitiden, die unterschiedlich therapiert werden. [33], [34] Es ist unklar ob alle Patienten von einer Albuminsubstitution profitieren. [33] Nach der erfolgreichen Behandlung der spontan-bakteriellen Peritonitis sollte eine antibiotische Sekundärprophylaxe erfolgen. [34]

Schweregrad	Antibiotikum	Dauer	Zusatztherapie
ambulant erworben, unkompliziert	Chinolon p.o.		indiziert bei Hochrisikokonstellation:
nosokomial erworben		•mindestens 5 Tage •innerhalb von 72 h	•Bilirubin hoch •Nierenfunktion eingeschränkt
kompliziert •gleichzeitig •HE •Schock •Ileus •GIB •Bilirubin >3mg/dl	•Cephalosporin Gruppe III i.v. •Alternativen: Penicillin + Penicillinase-Inhibitor	Abfall der Zellzahl im Aszites und 25% --> ansonsten Umstellung des Antibiotikums	zusätzlich zum Antibiotikum Albumingabe

Tabelle 6: Einteilung und Therapie der spontan bakteriellen Peritonitis nach [33], [34]

##### 1.5.4.2. ÖSOPHAGUSVARIZEN

Durch die portale Hypertension und die Bildung von Umgehungskreisläufen entwickeln etwa die Hälfte der Patienten Ösophagusvarizen (ÖV). Hierbei besteht das Risiko von einzelnen oder wiederholten massiven Blutungen mit einer schlechten Prognose. Zusätzlich kann es im Rahmen einer Varizenblutung zu einer Aspiration und daraufhin zu einer Aspirationspneumonie kommen. [33], [35] Sofern keine Gegenanzeigen bestehen, ist es daher sinnvoll bei Diagnose von Ösophagusvarizen mit einem Durchmesser von unter 5 mm mit einer Betablocker-Therapie (z.B. Propranolol) zu beginnen. Ziel dieses therapeutischen Ansatzes ist die Senkung des Herzzeitvolumens und dadurch die Durchblutung des Splanchnikus-Gebietes zu reduzieren. [33] Bei Varizen mit einem Durchmesser über 5mm sollte eine endoskopische Versorgung angestrebt werden. [33]

### 1.5.5. BLUTBILDENDES SYSTEM

Die Blutgerinnung ist ein komplexes System welches durch ein Zusammenspiel von Blutplättchen, Gefäßendothel und Gerinnungsfaktoren im Gleichgewicht gehalten wird. Beim leberinsuffizienten Patienten sind die physiologischen Prozesse gestört, was weitreichenden Folgen für die Blutgerinnung hat. In Tabelle 7 ist dies in einer Übersicht dargestellt.[36], [37]

Phase der Blutgerinnung	physiologische Reaktion	Problematik bei eingeschränkter Leberfunktion	Resultat
Vasokonstriktion	reflektorische Vasokonstriktion zur Reduktion der Blutzufuhr zum verletzten Gebiet	<ul style="list-style-type: none"> <li>•periphere Vasodilatation</li> <li>•↑ Kollateralenbildung</li> <li>•↓ Gefäßelastizität</li> <li>•↓ Interaktion zwischen Thrombozyten und Gefäßwand</li> </ul>	verlängerte Blutungszeit
Thrombozyten -adhäsion -degranulation -aggregation	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Freisetzung verschiedener Mediatoren (von Willebrand-Faktor (vWF), Fibronectin, Laminin, Vitronectin) aus der verletzten Gefäßwand vermittelt Adhäsion der Thrombozyten an die Gefäßwand</li> <li>•Thrombozyten werden aktiviert, verändern ihre Form und schütten Speicherstoffe aus (vWF, ADP, Serotonin, Faktor V etc.)</li> <li>•Durch die freigesetzten Speicherstoffe wird die Vernetzung der Thrombozyten gefördert und Fibroblasten aktiviert.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Thrombozytopenie durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>•Splénomegalie</li> <li>•↓ Lebensdauer der Thrombozyten</li> <li>•↑ Thrombozytenverbrauch</li> <li>•↑ Sequestration in der Leber</li> </ul> </li> <li>•Folsäuremangel (bei Alkoholabusus)</li> <li>•toxische Wirkung von Alkohol auf Megakaryozyten ⇒ Synthese gestört und vermindert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•verlängerte Blutungszeit</li> <li>•verminderte Gerinnselbildung</li> </ul>

Phase der Blutgerinnung	physiologische Reaktion	Problematik bei eingeschränkter Leberfunktion	Resultat
Aktivierung der plasmatischen Gerinnung	Die Gerinnungskaskade wird aktiviert, wodurch zunächst Thrombin und dann über weitere Schritte das unlösliche Fibrin gebildet wird	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Bildung aller in der Leber synthetisierten Gerinnungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- prokoagulatorische Faktoren: I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, Prekallikrein, Plasminogen, Kininogen</li> <li>- Inhibitoren: Antithrombin III, <math>\alpha_1</math>-Antitrypsin</li> <li>- Regulatoren: Protein C1, <math>\alpha_2</math>-Makroglobulin</li> </ul> </li> <li>• fehlerhafte Fibrinogensynthese</li> <li>• Mangel an Gerinnungsinhibitoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gestörte Blutgerinnung</li> <li>• gestörte Fibrinpolymerisation ⇒ verlängerte Thrombinzeit</li> <li>• Mangel an Gerinnungsinhibitoren &amp; -regulatoren ⇒ Thrombosen</li> </ul>
Fibrinolyse	Die Fibrinolyse wird durch tPA und Urokinase ausgelöst und führt im Verlauf zu einer Auflösung des Thrombos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Synthese von Proteasen in der Leber (Plasminogen, Protein C, Protein S, <math>\alpha_2</math>-Antiplasmin)</li> <li>• ↑ Freisetzung von gewebespezifischem Plasminogenaktivator (t-PA) aus der Gefäßwand</li> <li>• ↓ t-PA-Elimination in der Leber</li> </ul>	Je nach Gleichgewicht sind alle Formen von Gerinnungsstörungen möglich

Tabelle 7: Übersicht über die Folgen der Leberinsuffizienz auf die Blutgerinnung [36], [37]

## 1.6. PRÄOPERATIVE UNTERSUCHUNGEN

Sobald die Indikation zur Lebertransplantation gestellt ist, muss der Funktionsstatus aller wichtigen Organsysteme untersucht werden. Erst dann kann die Listung erfolgen. In Tabelle 8 ist die relevante Diagnostik in einer Übersicht dargestellt. [29], [38]

Organsystem	erforderliche Diagnostik	Fragestellung
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>neurologische Untersuchung</li> </ul>	Hepatische Enzephalopathie?
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>Blutdruck</li> <li>EKG</li> <li>(Stress-)Echokardiographie</li> <li>ggf. Herzkatheter oder koronarer Kalkscore</li> </ul>	Ausschluss limitierender Herzerkrankungen
Herz-Kreislauf-System	<ul style="list-style-type: none"> <li>Röntgen Thorax</li> <li>Bodyplethysmographie</li> <li>Diffusionskapazität</li> </ul>	Präoperative Risikoerfassung für pulmonale Komplikationen
Leber	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transaminasen (AST, ALT, gGT)</li> <li>Bilirubin</li> <li>Quick/INR</li> <li>Albumin</li> <li>Ammoniak</li> <li>Glukose</li> </ul>	aktueller Funktionsstatus der Leber
Gerinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quick/INR</li> <li>Gerinnungsfaktoren</li> <li>Antithrombin III</li> </ul>	aktuelle Syntheseleistung der Leber
Blutbild	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämoglobin</li> <li>Hämatokrit</li> <li>Erythrozyten</li> <li>Leukozyten</li> <li>Thrombozyten</li> </ul>	präoperativer Status
Niere	<ul style="list-style-type: none"> <li>Harnstoff</li> <li>Kreatinin</li> <li>eGFR</li> <li>Kreatinin-Clearance</li> </ul>	aktueller Funktionsstatus der Niere
Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>CRP</li> <li>Procalcitonin</li> <li>Virusserologie <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV</li> <li>- Hepatitis</li> <li>- CMV</li> <li>- EBV</li> <li>- Herpes</li> </ul> </li> </ul>	Ausschluss akuter Infekt Ausschluss von Infektionen, die eine Kontraindikation darstellen würden Vorhandensein opportunistischer Keime CMV-Status → Blutprodukte entsprechend bestellen
Elektrolyte & Säure-Basen-Haushalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>aBGA</li> <li>Elektrolyte</li> </ul>	

**Tabelle 8:** Übersicht über die präoperativen Untersuchungen bei Lebertransplantation. Die Tabelle listet eine sehr ausführliche Diagnostik auf, die je nach Patientenstatus angepasst werden sollte. [29], [38], [41]

## **1.7. ANÄSTHESIOLOGISCHES MANAGEMENT BEI LEBERTRANSPLANTATION**

Für die Narkose und das Transfusionsmanagement bei Lebertransplantation gibt es international verschiedene Ansätze. Verbindliche Leitlinien existieren es hierfür bislang nicht. Dementsprechend variiert die klinische Praxis stark. [29], [37], [39]-[41] Der chirurgische Ablauf einer Lebertransplantation kann in drei Phasen gegliedert werden, die typische pathophysiologische Veränderungen aufweisen.

### **1.7.1. EINLEITUNG & MONITORING**

Nach Abschluss der präoperativen Diagnostik und der OP-Freigabe von chirurgischer, internistischer und anästhesiologischer Seite, sowie Zuweisung eines Spenderorgans, kann mit den anästhesiologischen Vorbereitungen für die OP begonnen werden.

Von einer Prämedikation mit Benzodiazepinen ist bei leberinsuffizienten Patienten abzuraten, da sie durch die reduzierte hepatische Metabolisierung sehr empfindlich auf diese Wirkstoffklasse reagieren. Der hierdurch verstärkte sedative Effekt steigert das Risiko für Aspirationen und respiratorische Insuffizienz. [29] Die Einleitung erfolgt entsprechend dem internen Protokoll der jeweiligen Klinik. Die Aufrechterhaltung kann sowohl durch eine totalintravenöse als auch durch eine balancierte Anästhesie erfolgen. [29], [37], [39]

Schon vor dem Beginn der Narkoseeinleitung sind leberinsuffiziente Patienten häufig hypoton, was durch die Narkosemedikamente verstärkt werden kann. Daher ist es empfehlenswert zur Einleitung Katecholamin-Perfusoren bereitzustellen. [29]

Neben den üblichen Indikationen für eine Rapid Sequence Induction (RSI) muss bei leberinsuffizienten Patienten zusätzlich auf das Vorliegen von Ösophagusvarizen mit hohem Blutungsrisiko, massiver Aszites oder eine verzögerte Magen-Darm-Passage geachtet werden. Sofern dies der Fall ist, wird die RSI empfohlen, anderenfalls kann eine Zwischenbeatmung erfolgen. [29]

Es wird ein erweitertes perioperatives Monitoring empfohlen, welches neben dem üblichen Monitoring (nicht-invasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, EKG) auch eine invasive Blutdruck- und zentrale Venendruck(ZVD)-Messung sowie ein Bispectral-Index (BIS)-Monitoring umfassen sollte. [29], [37] Neben diesen Mindestanforderungen wird in vielen Lebertransplantationszentren eine erweiterte kardiale Überwachung durch eine Erfassung aller relevanten kardialen Output-Parametern mittels pulmonalarteriellem Katheter und/oder minimalinvasives, erweitertes hämodynamisches Monitoring (z.B. PiCCO®, FloTrac®, Vigileo®) durchgeführt.[29], [37], [39]

Nach dem Transfer in den Operationssaal wird der Patient korrekt gelagert und es erfolgt die intravenöse Gabe der perioperativen Antibiotikaphylaxe. Da es bei



Operationen an der Leber zu ausgeprägten Blutungen kommen kann und aufgrund der meist bereits präoperativ eingeschränkten Gerinnungssituation bei Leberinsuffizienz sollte vor dem Beginn der Operation überprüft werden ob ausreichend Blutprodukte sowie ein System zur Druckinfusion zur Verfügung stehen. [37] Zudem sollte ein besonderes Augenmerk darauf gelegt werden die Körpertemperatur mittels warmer Decken, Warmluftgeräten und warmen Infusionslösungen möglichst normotherm zu halten. [37]

### **1.7.2. DISSEKTIONSPHASE**

Die Dissektionsphase beginnt mit dem Hautschnitt. Die Leber wird vom Halteapparat freipräpariert und die Gefäße werden identifiziert. Dieser Abschnitt der Operation endet mit dem Klemmen der supra- und infrahepatischen V. cava, der A. hepatica und der V. portae. Insbesondere bei Patienten mit bereits präoperativ bestehenden Gerinnungsstörungen kann es zu Blutungen, Koagulopathie, Thrombozytopenie und Faktorenmangel kommen. [29], [41]

Die Gefahr der Blutungskomplikationen und Gerinnungsstörungen in dieser Phase der OP machen engmaschige Kontrollen des Blutbildes und der Gerinnungsparameter notwendig. Insbesondere im nordamerikanischen Raum ist - neben der Analyse von Thrombozyten, Quick, INR, Antithrombin III und Fibrinogen - auch die Thrombelastographie (TEG) in Gebrauch. [29], [37] Zusätzlich sollte das OP-Feld beobachtet werden, um Gerinnungsstörungen auch anhand der Klinik frühzeitig diagnostizieren und therapieren zu können. [29]

Weiterhin scheinen eine Normovolämie und ein niedriger ZVD von ca. 5 cmH<sub>2</sub>O Blutungskomplikationen in dieser Phase positiv zu beeinflussen. [29], [37] Ein zu niedriger zentralvenöser Druck (ZVD) ( $\leq 5$  cmH<sub>2</sub>O) sollte durch Infusion von Kolloiden (z.B. Albumin) angepasst werden. [29], [37]

Bei Patienten mit Aszites kommt es zu deutlichen Volumenverschiebungen, die die Hämodynamik beeinflussen. [41] Optimalerweise sollte ein mittlerer arterieller Druck (MAP) von mindestens 60 mmHg angestrebt werden - wenn nötig auch mit der Unterstützung von Katecholaminen. [37]

### **1.7.3. ANHEPATISCHE PHASE**

Dieser Abschnitt der Operation beginnt mit dem Abklemmen der Blutgefäße und endet mit dem Beginn der Reperfusion. Durch das Ausklemmen der V. cava entfallen bis zu 50% des venösen Rückstroms zum Herzen, woraus ein reduziertes Herzzeitvolumen (HZV), sowie ein reduzierter arterieller Mitteldruck resultiert. Entsprechend ist eines der Hauptprobleme in diesem Abschnitt der Operation die hämodynamische Instabilität des Patienten. [29] Das Ziel sollte sein den MAP über 60

mmHg und das Herzminutenvolumen (CO) über 5l/min zu halten. Um dies zu erreichen und gleichzeitig eine Hypervolämie zu vermeiden, sind Katecholamine wie beispielsweise Noradrenalin oder Vasopressin empfehlenswert. [37]

Das Ausklemmen und Entfernen der Leber hat zudem weitreichende Konsequenzen für den Stoffwechsel des Patienten. [29]

- Der Lactat-Metabolismus entfällt, was in einer Laktatazidose resultieren kann. Regelmäßige arterielle Blutgasanalysen sind entsprechend äußerst wichtig zur frühzeitigen Feststellung und Therapie einer solchen. Zudem sollte eine Substitution der Laktatazidose noch in der anhepatischen Phase angestrebt werden, das Risiko für eine schwere Azidose nach Reperfusion dadurch verringert werden kann. [29], [42] Die Gabe von Natrium-Bicarbonat und Titration entsprechend den Laborwerten hat sich hierbei zur Therapie bewährt. [29]
- Durch das Entfernen der Leber fehlen dem Körper bis zum Einsetzen der Transplantatfunktion zudem alle Funktionen, die die Leber im Glukosestoffwechsel übernimmt. Insbesondere sind hier die Glukoneogenese und die Glykogenolyse zu nennen. [29] Durch das Fehlen dieser Funktionen kann es zu schweren intraoperativen Hypoglykämien kommen. Das Risiko hierfür ist besonders hoch, wenn die Anhepatie prolongiert ist oder bereits präoperativ ein schweres Leberversagen bestanden hat. Entsprechend ist es von zentraler Bedeutung, dass der Glukosespiegel regelmäßig kontrolliert und ggf. substituiert wird. [29]
- Die Leber ist außerdem für den Abbau von Citrat verantwortlich. Dies wird dann relevant, wenn in der anhepatischen Phase vermehrt transfundiert werden muss. Das akkumulierende Citrat aus den Blutkonserven bildet Komplexe mit freiem Calcium im Blut und kann in einer Hypocalcämie resultieren, die wiederum zu einer verminderten Kontraktilität des Herzens und einem reduzierten Vasotonus führen kann und so die hämodynamische Situation weiter verschlechtert. [29] Auch hier ist eine engmaschige Überwachung und Substitution angezeigt. [29]
- Zusätzlich ist die Leber auch für die Elimination von t-PA zuständig, welches für die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin induziert und somit die Fibrinolyse aktiviert. Die Akkumulation von t-PA kann in der Folge zu einer Hyperfibrinolyse führen oder eine bereits bestehende Hyperfibrinolyse verstärken. [36], [41]

#### **1.7.4. REPERFUSION & NEOHEPATISCHE PHASE**

Nach Anastomosierung von V. cava und V. portae, beginnt die Reperfusion des Transplantates mit dem Blut des Empfängers. Erst nach der Reperfusion wird der

Ductus choledochus als Choledochocholedochostomie oder als Choledochojejunostomie anastomosiert. Danach kann der Situs verschlossen werden.

Die größte anästhesiologische Herausforderung in dieser Phase der OP ist das mögliche Auftreten eines Reperfusionssyndroms. [29] Hierbei handelt es sich um eine akute hämodynamische Komplikation, die durch reduzierten Cardiac Output, Hypotension, Bradyarrhythmie bis hin zur Asystolie und gleichzeitig erhöhtem ZVD und pulmonalem Wedgedruck (PCWP) gekennzeichnet ist. [43] Es ist durch einen mindestens 30% Abfall des MAP innerhalb der ersten fünf Minuten nach Reperfusion für mindestens eine Minute definiert. [44] Es tritt in bis zu 40% der Fälle auf, wobei ein hoher MELD-Score ein Risikofaktor dafür zu sein scheint. [45] Die Pathomechanismen des Reperfusionssyndroms sind komplex und bisher noch nicht abschließend geklärt. [46] Vermutlich wird die hämodynamische Dysfunktion durch das direkte Einschwemmen von verschiedenen Stoffwechselprodukten wie Kalium, H<sup>+</sup> und Lactat, vasoaktiven Substanzen (z.B. Interleukin 6, Tumornekrosefaktor) und Luftembolien aus dem Transplantat in den rechten Vorhof ausgelöst. [46], [47] Beim Auftreten eines Reperfusionssyndroms konnte eine höhere Rate postoperativer Niereninsuffizienz, sowie eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden. [46] Therapeutisch existieren keine Leitlinien, weswegen sich die Behandlung sich in verschiedenen Zentren stark unterscheiden kann. [29], [37], [47] Noch während der anhepatischen Phase können prophylaktisch Antihistaminika (Prävention einer Anaphylaxie), Anticholinergika (Frequenzsteigerung) und Vasopressoren (Therapie der Hypotension) gegeben werden. [29], [47] Bei diesen Therapieansätzen handelt es sich um Expertenempfehlungen bzw. um Maßnahmen die sich aus der klinischen Praxis ergeben. Untersuchungen, die einen Vorteil für den Patienten belegen, wurden bislang nicht publiziert. Ein sehr engmaschiges hämodynamisches Monitoring und eine gute Kommunikation mit den Chirurgen sind in dieser Phase unabdingbar. [29] Hämodynamische Störungen sind mit Katecholaminen zu therapieren [29]. Sollte der MAP unter 60 mmHg fallen, sind Noradrenalin oder Vasopressin empfehlenswert, während bei einem Abfall des CO unter 5l/min Dobutamin oder Adrenalin das Mittel der Wahl sind. [37] Eine Bradykardie sollte mit Atropin und Adrenalin behandelt werden. [47] Sofern all diese Ansätze zur hämodynamischen Therapie scheitern, kann als Ultima Ratio Methylenblau eingesetzt werden. [48] Neben der Behandlung eines Reperfusionssyndroms sollten Störungen des Säure-Basen-Haushaltes frühzeitig ausgeglichen werden. [29], [37], [47]

Zusätzlich zur komplexen hämodynamischen Situation kann es zu einer schweren Koagulopathie kommen. Diese wird in Abschnitt 1.7.5 genauer besprochen.

Die Reperfusion des kalten Transplantats kann zu einem plötzlichen Temperaturabfall von bis zu 1°C führen. Aus diesem Grund ist eine genaue Überwachung der Temperatur zu diesem Zeitpunkt besonders wichtig. [29]

Zudem sollte insbesondere in dieser Phase der Operation darauf geachtet werden, wie viel Urin ausgeschieden wird. [44] Bei einer geringen Urinausscheidung und Zeichen einer hepatischen venösen Kongestion sollte gegebenenfalls mit Mannitol und Furosemid stimuliert werden. [29]

Nach OP-Ende wird der Patient, je nach respiratorischer Situation, OP-Verlauf und Katecholamindosierungen, entweder extubiert und in den Aufwachraum und später auf die Normalstation oder intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt. [29], [49]

#### **1.7.5. GERINNUNGS- UND TRANSFUSIONSMANAGEMENT & VOLUMENSUBSTITUTION**

Wie bereits in Abschnitt 1.5.5 beschrieben, kann die Blutgerinnung bei Leberinsuffizienz hochgradig kompromittiert sein. Dies hat entsprechende Auswirkungen auf die Transplantation, weshalb das Transfusionsmanagement komplex ist. [37] Zusätzlich birgt jede Phase der Operation ihre eigenen Herausforderungen, die der Anästhesist im Hinterkopf behalten sollte: [37]

In der Dissektionsphase sind Blutungen meist durch die Präparation bedingt, während in der anhepatischen Phase der kontinuierliche Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, sowie die fehlende Elimination von Gewebsthromboplastin in der Leber zu einer verstärkten Dysfunktion der Blutgerinnung führen kann. [37] In der neohepatischen Phase der Transplantation kann es im Rahmen eines Reperfusionssyndroms zu einer schweren Koagulopathie kommen. Diese Koagulopathie ist einerseits durch die Reperfusionshypothermie und eine vermehrte Fibrinolyse bedingt, wird aber auch von anderen Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen unter anderem eine Hypocalcämie, eine Verdünnungskoagulopathie, sowie das Fehlen von funktionierenden Thrombozyten. [37]

Generell sollte eine unkoordinierte und großzügige Transfusion von Blutprodukten vermieden werden, da dies eine erhöhte Mortalität mit sich bringt. [37], [50] [51] Es kann zu einer Hypervolämie, einem paradoxen Anstieg des Transfusionsbedarfs und einer citratassoziierten Hypocalcämie kommen. Letztere kann zu einer verminderten Myokard-Kontraktilität führen und dadurch zu einem gesteigerten Bedarf an Volumensubstitution und Blutprodukten führen. [37] Entsprechend ist es nachweislich sinnvoll die Transfusionen auf ein notwendiges Minimum zu beschränken, um ein besseres Outcome zu erzielen. [29], [37]

Die Indikation zur Transfusion sollte erst beim Unterschreiten von bestimmten Grenzwerte gestellt werden (z.B. Hb < 7g/dl, Thrombozyten <40.000/ $\mu$ l, Fibrinogen <100 mg/dl) [37]

Um das Prinzip „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“ umzusetzen, sind fremdblutsparende Maßnahmen von größter Bedeutung. Um Blutverluste auszugleichen sollte nach Möglichkeit auch Eigenblut verwendet werden. Dieses kann präoperativ durch eine Eigenblutspende gewonnen werden oder intraoperativ durch den Einsatz von maschinellen Autotransfusionssystemen (Cellsaver<sup>®</sup>). Dies senkt sowohl die Kosten, als auch den Fremdblutverbrauch. Allerdings kann eine Autotransfusion durch die Zeitverzögerung bei der Aufbereitung evtl. zu lange dauern. Zudem kann man durch das Cellsaverblut lediglich die Sauerstofftransportkapazität beeinflussen, nicht aber die Gerinnung. [29]

Intraoperativ sollten sowohl das Hämoglobin, als auch die Blutgerinnung regelmäßig kontrolliert werden, um dieses Ziel zu erreichen. Die Methode mit der dieses Monitoring erfolgt variiert stark zwischen einzelnen Zentren und reicht von regelmäßigen intraoperativen Laborkontrollen (Thrombozytenanzahl, Fibrinogen, PTT, Quick) bis hin zur intraoperative Thrombelastographie oder Gerinnungsdiagnostik mittels Thrombelastometrie (ROTEM). [29], [37], [39], [52]

Die Gerinnung kann durch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TK), Fresh Frozen Plasma (FFP) oder humanem Prothrombinkomplex (PPSB) verbessert werden. Eine weitere Möglichkeit ist die prophylaktische Gabe von Antifibrinolytika wie beispielsweise Tranexamsäure. Tranexamsäure inhibiert die Konversion von Plasminogen zu Plasmin und hemmt dadurch den Abbau von Fibrin. So verbessert es die Gerinnungssituation und senkt den Transfusionsbedarf. [37], [56] Die Gerinnungssituation stabilisiert sich bei guter Transplantatfunktion meist in der neohepatischen Phase. [50]

Neben Optimierung von Gerinnungssituation und Hämostase ist ein gezieltes Volumenmanagement bedeutend für das Outcome. Ein niedriger ZVD (ca. 5 mmHg) scheint insbesondere während der Dissektionsphase und der anhepatischen Phase von Vorteil zu sein und Blutungskomplikationen zu verringern. [37] Um den ZVD niedrig zu halten sollte entsprechend auch die Volumensubstitution eher zurückhaltend erfolgen und möglichst eine Normovolämie angestrebt werden. [37], [53] [52] Zur Volumensubstitution besonders geeignet scheinen FFP und Albumin. [191] Hydroxyethylstärke ist seit 2013 unter anderem bei Gerinnungsstörungen und Leberinsuffizienz kontraindiziert und sollte daher bei Lebertransplantationen nicht mehr

eingesetzt werden. [54] Sowohl Ringer-Lactat, als auch NaCl 0,9% führen zu Störungen des Elektrolythaushalts und werden deshalb nicht empfohlen. Trotz des niedrigen ZVDs muss ein adäquater arterieller Mitteldruck aufrecht erhalten werden. [24], [52], [55]

## **1.8. POSTOPERATIVE VERSORGUNG**

Drei Aspekte sind in der postoperativen Phase nach Lebertransplantation intensivmedizinisch fordernd: [57]

### **1.8.1. POSTOPERATIVE BEATMUNG**

Ähnlich wie die Narkoseführung variiert die postoperative Versorgung variiert je nach Klinik stark. In manchen Zentren werden geeignete Patienten im Sinne von „Fast-Tracking“ sofort postoperativ extubiert und schnellstmöglich auf Normalstation verlegt. An anderen Zentren ist die postoperative Versorgung auf der Intensivstation üblich. [58]-[60] Klare Standards hierfür gibt es nicht. In den letzten Jahren häufen sich jedoch die Hinweise, dass auch Patienten nach Lebertransplantation von einer frühen Extubation profitieren. [57] Heute geht man davon aus, dass eine möglichst frühzeitige Extubation das Ziel sein sollte und eine routinemäßige postoperative Nachbeatmung nicht mehr zwingend notwendig ist. [61] Patienten mit einem intraoperativ hohen Volumenumsatz, präoperativ schlechtem Zustand oder nach Transplantation eines, durch lange Ischämiezeit, kompromittierten Organs, scheinen jedoch von einer Nachbeatmung zu profitieren. [60], [61] Sind jedoch die auch sonst üblichen Extubationskriterien erfüllt, sind negative Folgen für den Patienten unwahrscheinlich. [60], [61] Im Gegenteil, eine frühzeitige Extubation scheint eine günstige Auswirkung auf das Überleben zu haben. [57], [60]

### **1.8.2. POSTOPERATIVES AKUTES NIERENVERSAGEN**

Ein weiteres häufiges postoperatives Problem nach Lebertransplantation ist das akute Nierenversagen. Es tritt mit einer Inzidenz von 40 - 60% nach Lebertransplantationen wesentlich häufiger auf, als nach anderen operativen Eingriffen. [62]-[65] Bisher konnten zwar einige Risikofaktoren, wie beispielsweise der präoperative MELD-Score, Übergewicht und Diabetes mellitus identifiziert werden, aber der zu Grunde liegende Pathomechanismus konnte bisher noch nicht geklärt werden. [63]-[67] Dieser Umstand macht die Prävention eines akuten Nierenversagens schwierig. [63]

### **1.8.3. POSTOPERATIVE INFEKTIONEN**

Aufgrund der Immunsuppression stellen Infektionen und deren Komplikationen lebenslang für Lebertransplantierte eine Gefahr dar. [57] Das Infektrisiko ist direkt postoperativ, sowie in den ersten 6 Monaten nach Transplantation, wegen der in diesem Zeitraum hochdosierten Immunsuppression, besonders hoch. [68] Postoperativen Infektionen umfassen ein weites Spektrum: Wund- und Harnwegsinfekte kommen ebenso wie Pneumonien und Sepsis häufig vor. [57], [68] Entsprechend breit gefächert ist auch die Symptomatik und Therapie dieser Infektionen. [68]

Speziell die frühen postoperativen Infektionen führen häufig zu einem längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalt, die wiederum mit weiteren Komplikationen einhergehen können. [57] Da die infektiologischen Komplikationen nicht Gegenstand dieser Arbeit sind, führt es zu weit dieses Thema ausführlich zu beleuchten.

### **1.9. PROGNOSE NACH LEBERTRANSPLANTATION**

Die Überlebensraten haben sich in den letzten Jahrzehnten insgesamt stetig verbessert. [69]-[71] Heute liegt die Überlebensrate nach einem Jahr bei 85% und nach 5 Jahren bei 73%. Betrachtet man den gesamten Zeitraum in dem in Europa Lebertransplantationen durchgeführt wurden, zeigt sich, dass auch das Langzeitüberleben sehr gut ist: nach 10 Jahren leben noch 61%, nach 15 Jahren 51% und nach 20 Jahren noch 43% der Patienten. [72]

Als besonders kritischer Zeitraum für das Outcome wurden die ersten 6 Monate nach der Transplantation identifiziert: 65% der Retransplantationen und 46% der Todesfälle treten in diesem Zeitraum auf. [72] Hierbei scheint unter anderem auch die Expertise des versorgenden Zentrums eine Rolle zu spielen. [69], [72]

Die Prognose nach Lebertransplantation ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Ein bedeutender Faktor ist die Indikation für die Lebertransplantation.[72] Wird aufgrund von benignen Indikationen (z. B. PBS, PSC, metabolische Lebererkrankungen) transplantiert ist die 5-Jahres-Überlebensrate deutlich besser als bei malignen (z.B. HCC) Indikationen. [72] Zudem scheint ein hoher MELD-Score (je nach Publikation >25 oder >30) vor der Transplantation ein prognostisch ungünstiger Faktor zu sein. [73]

## 2. FRAGESTELLUNGEN

In den letzten Jahren wurde die Hämodynamik im Allgemeinen und die intraoperative Hypotension im Speziellen vermehrt für verschiedenste Fragestellungen untersucht. Negative Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf (z.B. vermehrtes Auftreten von postoperativem Delir, postoperative Niereninsuffizienz) und auf das Outcome konnten bereits nachgewiesen werden. [74]-[77] Auch verdichten sich die Hinweise, dass die in der klinischen Praxis gängigen Grenzwerte für den arteriellen Mitteldruck womöglich nach oben korrigiert werden sollten. [77]

Diese Sachverhalte wurden in den genannten Studien unabhängig zum Narkoseverfahren betrachtet. Die Literaturrecherche ergab, dass der Einfluss des Narkoseverfahrens in Bezug auf die Hämodynamik bisher kaum untersucht wurde. Daher war das Ziel dieser Arbeit anhand der detaillierten Auswertung der Narkoseprotokolle, sowie der prä- und postoperativen Verläufe einen eventuellen hämodynamischen Effekt der verschiedenen Narkosetechniken zu untersuchen. Die Lebertransplantation wurde als Eingriff ausgewählt, da es sich hierbei um einen Eingriff mit hohem Volumenumsatz und zu erwartenden hämodynamischen Schwankungen handelt. Außerdem war ein sehr homogenes Patientenkollektiv zu erwarten.

Im untersuchten Zeitraum waren am Klinikum Großhadern sowohl die balancierte Anästhesie (BA) mit Sevofluran, als auch die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Sufentanil gebräuchlich. Die Auswahl des Narkoseverfahrens oblag dem betreuenden Anästhesisten. Vor dem Hintergrund, dass bis zu 20% der Patienten im akuten Leberversagen an erhöhtem Hirndruck versterben [188], gab es die interne Empfehlung für diese Patienten die TIVA zu bevorzugen.

Für alle Narkosegase bis auf Sevofluran und Desfluran sind hepatotoxische Nebenwirkungen beschrieben, wobei die ähnliche chemische Struktur nahe legt, dass diese auch für Sevofluran und Desfluran nicht komplett auszuschließen sind. [189] Propofol wird zwar hepatisch metabolisiert, aber hepatotoxische Effekte wurden bisher nicht beobachtet. [190]

Propofol und Sevofluran wirken beide gefäßerweiternd und senken somit den peripheren Widerstand und in der Konsequenz auch den Blutdruck. [189],[190] Allerdings gibt es auch Publikationen, die den Narkosegasen eine kardioprotektive Wirkung zuschreiben. [78],[189] Hier stellt sich nun also die Frage inwiefern sich die Hämodynamik bei diesen beiden Narkoseverfahren unterscheidet und ob eines der beiden hier tatsächlich Vorteile aufweist.

Folgende Fragestellungen wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht:



## **2.1. HAUPTFRAGESTELLUNGEN**

1. Kam es in der Gruppe der Patienten, deren Narkose mit Propofol durchgeführt wurde zu weniger hämodynamischen Schwankungen?
2. War der Bedarf an Katecholaminen in der Gruppe, der mit Propofol narkotisierten Patienten niedriger als in der Gruppe der Patienten, bei deren Narkose Sevofluran eingesetzt wurde?

## **2.1. NEBENFRAGESTELLUNGEN**

1. Ist die Narkosetechnik mit einem längeren postoperativem Aufenthalt auf der Intensivstation in Verbindung zu bringen?
2. Ist die Narkosetechnik mit einem kürzeren postoperativem Überleben assoziiert?

## **3. MATERIAL & METHODEN**

### **3.1. STUDIENDESIGN & PATIENTEN**

Die vorliegende retrospektive Studie wurde in der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums der Universität München durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 01. Januar 2004 bis 31. Dezember 2011. In dieser Zeit wurden in Großhadern 316 Lebertransplantationen durchgeführt.

Eingeschlossen wurden alle Patienten, deren Narkose mittels „Narkodata“ - dem im Klinikum Großhadern standardmäßig eingesetzten elektronischen Narkose-Dokumentationssystem - protokolliert wurde. Im Narkodata wird der komplette prä-, intra- und postoperative Verlauf des Patienten erfasst. Aufgrund dieser sehr detaillierten elektronischen Erfassung aller perioperativen Daten wurden Patienten, deren Protokoll noch manuell geführt wurde, von der Studie ausgeschlossen. Zudem führten fehlende prä- und/oder postoperativer Daten zum Ausschluss von 54 Patienten. Daraus ergab sich ein Patientenkollektiv von 262 Patienten.

### **3.2. ERSTELLUNG EINER DATENBANK ZUR ERFASSUNG DER PATIENTENDATEN**

Die Daten wurden durch die Zuordnung einer Nummer komplett anonymisiert. Daher war ein Ethikvotum laut §15 Abschnitt 1 der Berufsordnung für Ärzte Bayerns nicht erforderlich. [79]

Zur Beantwortung der oben genannten Fragestellungen (s. Kapitel 2) wurde eine umfangreiche Datenbank der ab 2004 durchgeführten Lebertransplantationen erstellt.

Hierzu wurden zunächst fünfzig zufällig aus dem gesamten Beobachtungszeitraum ausgewählte Akten gesichtet, um zu evaluieren ob die geplanten Parameter erhoben werden können. Nach deren ausführlichen Analyse konnte die Datenbank in drei Kategorien gegliedert werden: „präoperativ“, „intraoperativ“ und „postoperativ“. Den Patienten wurden Nummern zugewiesen, um die Daten anonymisiert in der Datenbank zu erfassen. Die Datenbank wurde mit SPSS 20 erstellt. Ausgewertet wurden alle verfügbaren Akten der Medizinischen Klinik II, Chirurgischen Klinik und der Klinik für Anaesthesiologie Großhadern.

#### **3.2.1. PRÄOPERATIV ERHOBENE DATEN**

Zur Charakterisierung der präoperativen Phase wurden folgende demographische Daten erfasst: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, OP-Verfahren, Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes. Zusätzlich wurden narkoserelevante Allgemeinerkrankungen (arterielle Hypertonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus Typ II, Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), pulmonaler Hypertonus, präoperative

Auswurfraction (EF)) und Lebensgewohnheiten (Rauchen, Drogenabusus) dokumentiert.

Um die Schwere des Leberschadens abzubilden, wurden nicht nur die Transplantationsursache und der MELD- und Child-Pugh-Score, sondern typische Komplikationen bei Leberinsuffizienz in die Datenbank mit aufgenommen (spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie, Ösophagusvarizen, präoperative dialysepflichtige Niereninsuffizienz).

Da aus datenschutzrechtlichen Gründen nur wenige Daten des Organspenders von Eurotransplant an die Klinik weitergegeben werden, wurde lediglich der CMV- und Hepatitis-Status des Spenders und des Empfängers eingeschlossen.

Als klinisch wichtige Variable wurde außerdem erfasst, ob es sich bei der OP um eine Retransplantation handelte.

### **3.2.2. INTRAOPERATIV ERHOBENE DATEN**

Die Informationen zum intraoperativen Verlauf wurden mittels einem, von der IT-Abteilung bereitgestellten, Programm aus der Narkodata-Protokolldatenbank extrahiert. Erfasst wurden hierbei alle applizierten Medikamente. Dies umfasst die Medikamente bei der Einleitung und zur Aufrechterhaltung der Narkose, sowie etwaige Katecholamine (Minimal-, Maximal- und Durchschnittsdosis, sowie Bolusgaben). Zudem wurde die Einfuhr (Kristalloide, Kolloide, Blutprodukte, Gerinnungsfaktoren, Cellsaverblut) und Ausfuhr (Urin, Blutverluste, Aszites) dokumentiert.

Zur Charakterisierung der Hämodynamik wurden darüber hinaus der systolische Blutdruck, der mittlere arterielle Druck, der zentralvenöse Druck, der pulmonalarterielle Druck, die Schlagvolumenvarianz und der Cardiac Index 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach der Reperfusion protokolliert. Als Einflussfaktoren auf die Kreislaufparameter wurden für die selben Zeitpunkte auch die jeweils applizierten Dosen an Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin und Vasopressin registriert.

### **3.2.3. POSTOPERATIV ERHOBENE DATEN**

Der Intensivaufenthalt sollte möglichst genau beschrieben werden. Hierfür wurden die allgemeinen Eckpunkte des Aufenthalts (Aufenthaltsdauer, SAPS-Score) registriert. Es wurden die wichtigsten Parameter der Beatmung erfasst, wie beispielsweise die Beatmungsdauer in Stunden, der höchste positiv-endexpiratorischer Druck (PEEP), der Bedarf einer nicht invasiven Beatmung, etwaige Reintubationen und Tracheotomien. Außerdem wurden auch erweiterte Diagnostik (Durchführung von: Röntgen Thorax, Bronchoskopie, Blutkultur, CT (kranial, Thorax oder Abdomen), ERCP, HIT-Diagnostik) sowie die wichtigsten chirurgischen (Blutung, Revision, Reoperation, Transplantatversagen) und intensivmedizinischen Komplikationen

(Reintubation, Thrombose, Lungenembolie, ARDS, Infektion, SIRS, Sepsis, Multiorganversagen, Kardioversion, Reanimation, Tod) in die Auswertung mit aufgenommen.

Die ausführliche Erfassung hämodynamischer Parameter erfolgte bis zum 5. postoperativen Tag, da Verweilzeiten auf der Intensivstation über dieses Zeitfenster hinaus auf sekundäre Ereignisse (z.B. Infektionen) zurückzuführen waren.

### **3.3. BESCHREIBUNG DES VORGEHENS DER ERHEBUNG**

Die Dokumentation erfolgte im Rahmen der stationären Aufenthalte der untersuchten Patienten durch das Team auf Station und im OP. Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller verfügbaren Akten.

### **3.4. BESCHREIBUNG DER ANGEWANDTEN STATISTISCHEN METHODEN**

#### **3.4.1. AUSWERTUNG**

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 22 for Mac

Die Daten wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und Q-Q-Plots auf Normalverteilung geprüft.

Im Falle einer Normalverteilung wurde der t-Test (TT) als parametrischer Test angewandt, ansonsten der Mann-Whitney-U-Test (MWU) als nicht parametrischer Test. Multivariate Analysen wurden nicht durchgeführt. Zusätzlich zum t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test wurden bei den intraoperativen Werten Tests zur Untersuchung der Streuung durchgeführt. Zunächst wurde die Homogenität der Varianzen mit dem Levene-Test untersucht. Bei Varianzhomogenität wurde dann ein F-Test(FT) durchgeführt, bei fehlender Varianzhomogenität der Brown-Forsyth-Test (BFT). Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

Das Überleben wurden mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mit dem Log-Rank-Test auf signifikante Unterschiede geprüft.

Auf eine Korrektur für multiple-Hypothesen-Testung wurde aufgrund der sehr unterschiedlichen untersuchten Hypothesen verzichtet.

#### **3.4.2. BIAS UND CONFOUNDING**

Ein Bias ist eine Verfälschung der Resultate durch eine nicht rein zufällige Auswahl der Stichprobe. [179] Ein möglicher Bias die Narkoseform. Der Narkosestandard am Klinikum Großhadern für die Lebertransplantation ist in Appendix I dargelegt. Die Auswahl des Narkoseverfahrens oblag dem Anästhesisten. Die balancierte Anästhesie wurde insgesamt häufiger eingesetzt. Begründung hierfür waren unter anderem die bessere Steuerbarkeit und die mögliche kardioprotektive Wirkung [78], ebenso wie persönliche Präferenzen. Daraus könnte resultieren, dass in der BA-Gruppe ein

Selektionsbias vorliegt. Formell wurden die Patienten zwar in ASA-Klassen eingruppiert, allerdings gelten alle zu transplantierenden Patienten als ASA 4-Patienten, weshalb auf eine Subgruppenanalyse verzichtet wurde.

Als Confounder bezeichnet man Störgrößen, die neben der Intervention ebenfalls einen Einfluss auf die Zielgröße haben und dadurch den Effekt verzerren können. [180] Um Confounder zu identifizieren wurde ein Bayes-Net-Modell berechnet (s. Abbildung 3). Hierfür wurden zunächst etwaige fehlende Daten mittels des „MICE“-Package von „R“ imputiert. Danach wurden alle kontinuierlichen Daten diskretisiert (Quantilenbasiert 1 - 3) und das in Abbildung 3 dargestellte Bayes-Netzwerk mittels „Incremental Association Markov Blanket Detection Algorithmus“ gelernt.

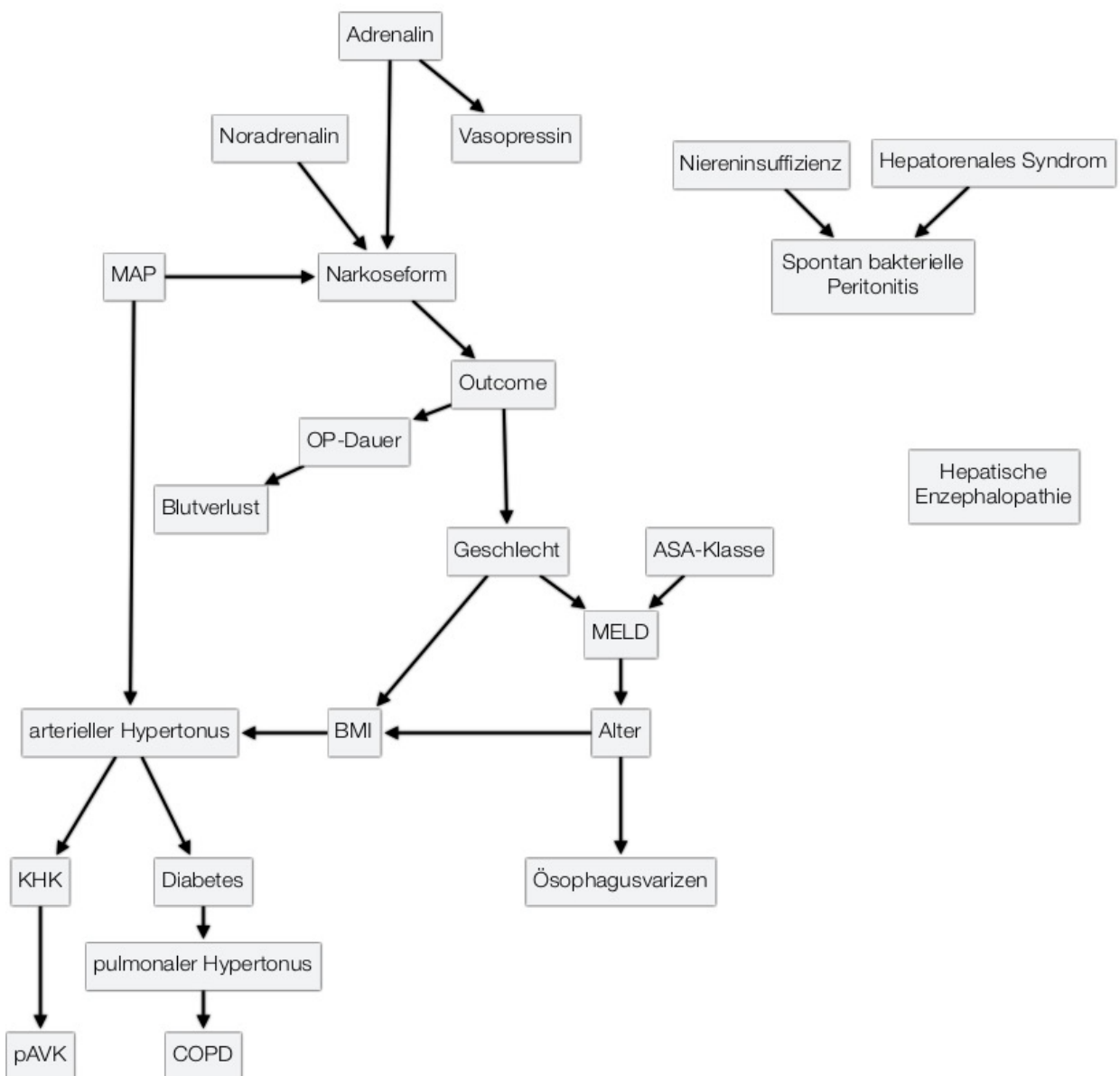


Abbildung 3: Bayes-Netz zur Identifikation von möglichen Störgrößen

Das Netzwerk legt nahe, dass die Narkoseform sowohl die Katecholamine, als auch das Outcome unabhängig von weiteren Faktoren beeinflussen könnte. Als mögliche Confounder wurden die OP-Dauer, das Geschlecht, Diabetes und arterieller Hypertonus identifiziert. Daraus wurde ein Propensity Score berechnet.

Um den Effekt von diesen Confoundern zu identifizieren wurden zwei verschiedene statistische Verfahren gewählt: eine Subgruppenanalyse mittels Propensity Score Matching und eine Propensity-Score-korrigierte lineare Regressionsanalyse. Für Patienten mit Niereninsuffizienz, arteriellem Hypertonus und Diabetes wurden zusätzlich jeweils Subgruppenanalysen durchgeführt.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. PATIENTENKOLLEKTIV

Die Auswahl der Patienten erfolgte wie unter 3.1 beschrieben.

Für diese Untersuchung wurden die Daten von insgesamt 262 in Großhadern durchgeführten Lebertransplantationen ausgewertet. Etwa zwei Drittel der Patienten wurden mit einer balancierten Anästhesie (BA) mit Sevofluran als eingesetztes Narkosegas narkotisiert, während ein Drittel mit einer total intravenösen Anästhesie narkotisiert wurden. Daraus ergaben sich die beiden untersuchten Gruppen, die in den folgenden Abschnitten genauer definiert werden sollen.

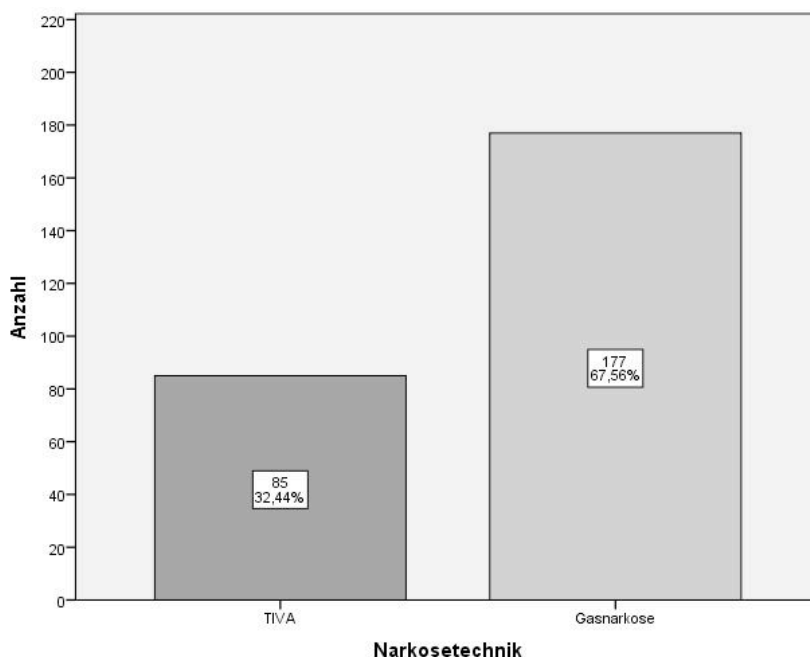


Abbildung 4: Übersicht über die Verteilung der Patienten in die untersuchten Gruppen.

#### 4.1.1. GESCHLECHTERVERTEILUNG

In Tabelle 9 ist die Geschlechterverteilung des Kollektivs aufgeführt. Insgesamt wurden etwa zwei Drittel männliche und ein Drittel weibliche Patienten transplantiert. Dieses Verhältnis spiegelt sich auch innerhalb der beiden untersuchten Gruppen wieder. Obwohl in der TIVA-Gruppe das Verhältnis etwas in Richtung der Patientinnen verschoben ist, ließ sich hier im  $\chi^2$ -Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen ( $p = 0,251$ ).

	BA	TIVA	gesamt
männlich	117 (66,1 %)	50 (58,82 %)	167
weiblich	60 (33,9 %)	35 (41,18 %)	95
gesamt	177	85	262 (100%)

Tabelle 9: Übersicht über die Geschlechterverteilung

#### 4.1.2. ALTERSVERTEILUNG

Zum Zeitpunkt der Transplantation waren die Patienten beider Gruppen im Mittel 48 Jahre alt. Die Standardabweichung betrug in der TIVA-Gruppe 11,9 Jahre und in der Gas-Gruppe 12,17 Jahre. Der jüngste Patient in der TIVA-Gruppe war 4 Jahre alt, der älteste 66. In der BA-Gruppe war der jüngste Transplantierte 11 und der älteste 67 Jahre alt. Die Altersverteilung der beiden Gruppen ist nahezu identisch ( $p = 0,931$ ) im T-Test, was auch Abbildung 5 veranschaulicht.

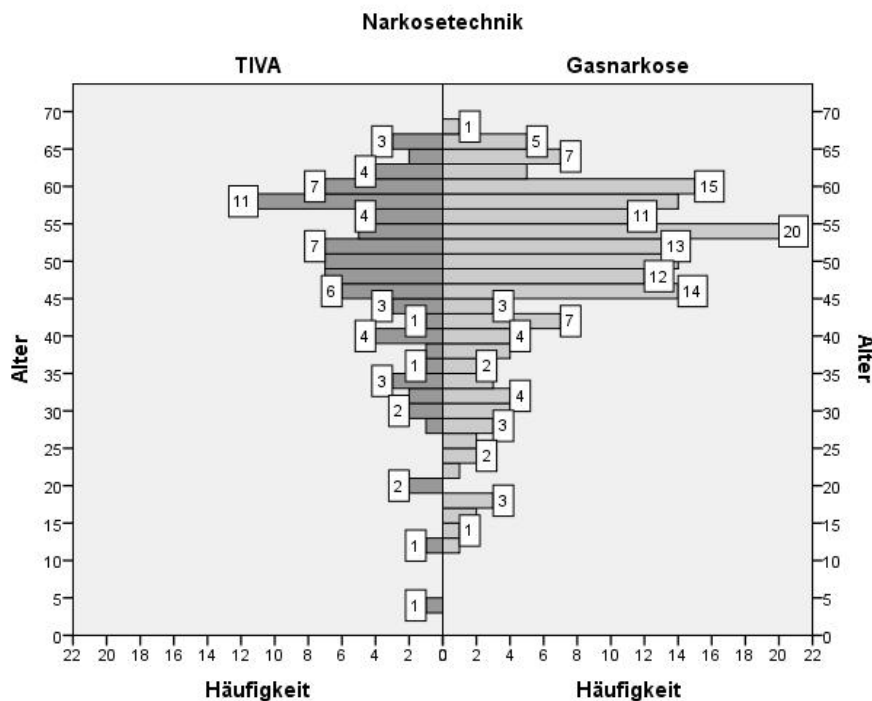


Abbildung 5: Übersicht über die Altersverteilung



#### 4.1.3. BODY-MASS-INDEX

Der Body-Mass- Index (BMI) ist beiden Gruppen nahezu identisch verteilt. Im Durchschnitt lag der BMI im gesamten Kollektiv bei  $25,34 \pm 4,49$  (TIVA) bzw.  $25,18 \pm 4,32$  (BA). Dieser Bereich deckt das Normalgewicht und leichtes Übergewicht ab. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht festgestellt werden ( $p = 0,779$  TT).

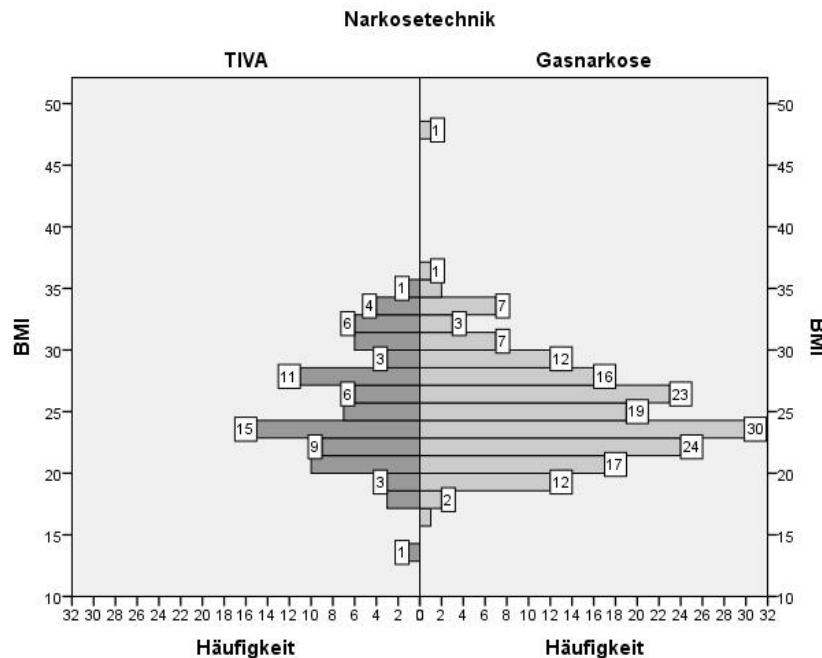


Abbildung 6: Übersicht über die Verteilung des BMI

#### 4.1.4. ALLGEMEINE VORERKRANKUNGEN & ASA-KLASSIFIKATION

Zur Feststellung der allgemeinen Vorerkrankungen wurden die Prämedikationsbögen ausgewertet. Hierbei wurden die häufigsten Stoffwechsel- sowie kardiovaskulären Erkrankungen berücksichtigt. Eine Übersicht in Tabelle 10 zu finden.

Vorerkrankung	TIVA	BA	gesamt	p-Wert (TT)
koronare Herzkrankheit	2 (2,4%)	7 (3,95%)	4,7 %	0,412
arterielle Hypertonie	23 (27,1%)	41 (23,16%)	24,4 %	0,653
pulmonale Hypertonie	2 (2,4%)	7 (3,95%)	4,7 %	0,417
COPD	6 (7,1%)	16 (9,03%)	8,4 %	0,477
Niereninsuffizienz	23 (27,1%)	55 (31,07%)	29,8 %	0,359
Diabetes mellitus	26 (30,6%)	41 (23,2%)	25,5 %	0,215

Tabelle 10: Übersicht über Vorerkrankungen des gesamten Kollektivs und der untersuchten Gruppen

Dem üblichen Procedere bei der Prämedikation entsprechend wurden die Patienten anhand des Schweregrades ihrer Vorerkrankungen in die ASA-Klassifikation eingeordnet. In beiden Gruppen wurden die meisten Patienten in die ASA-Klassen 3 (TIVA 55,6 %; BA 65,3%) oder 4 (TIVA 31,1 %, BA 25,0%) eingeordnet. Die Unterschiede in der Verteilung zwischen den Gruppen, waren statistisch nicht signifikant ( $p = 0,4$  TT). Tabelle 11 zeigt die genaue Verteilung der Patienten in die ASA-Klassen innerhalb der zwei Gruppen. Abbildung 7 veranschaulicht die Verteilung.

ASA-Klasse	TIVA	BA	gesamt
1	/	/	/
2	7 (8,2 %)	17 (9,6%)	24 (9,2%)
3	50 (58,8%)	113 (63,8%)	163 (62,2%)
4	28 (32,9%)	45 (25,4%)	73 (27,9%)
5	/	2 (1,1%)	2 (0,76%)

Tabelle 11: Übersicht über die Verteilung innerhalb der ASA-Klassen

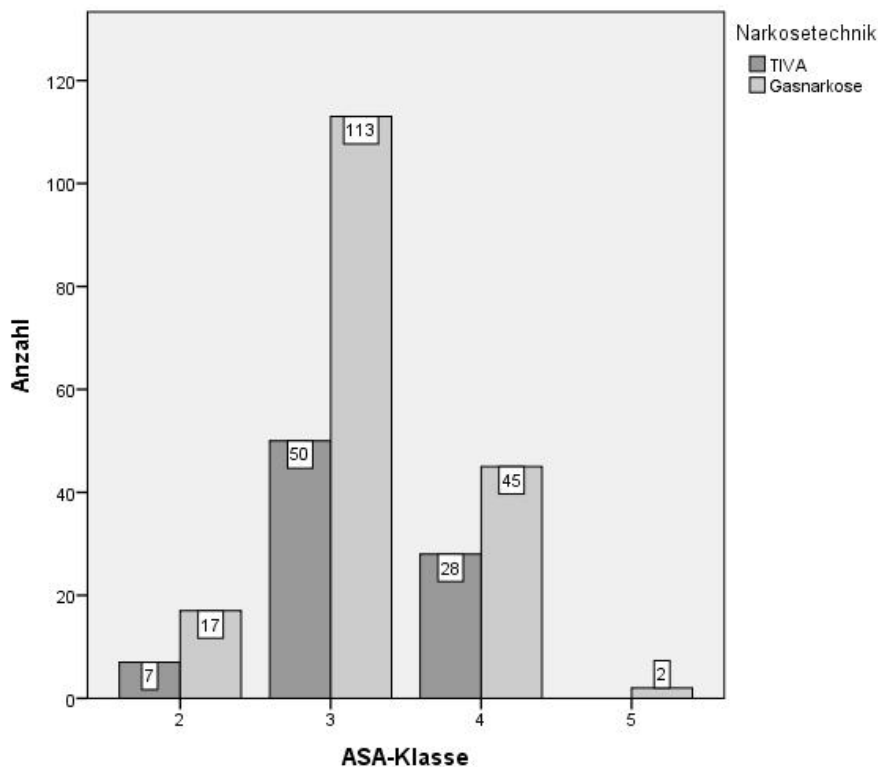


Abbildung 7: Übersicht über die Einteilung der Patienten in die ASA-Klassifikation.

#### 4.1.5. SCHWEREGRAD DER LEBERFUNKTIONSSTÖRUNG

Neben den Allgemeinerkrankungen wurden auch die Auswirkungen der Leberfunktionsstörung erfasst. Entsprechend der Verteilung kardiovaskulärer und pulmonaler Vorerkrankungen zeigten sich hier keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die einzige Ausnahme bildete die spontan bakterielle Peritonitis: hier waren 12,7% der Patienten, die eine balancierte Anästhesie erhielten betroffen, während in der TIVA-Gruppe nur 8,2% betroffen waren.

Vorerkrankung	TIVA	BA	gesamt	p-Wert (TT)
spontan bakterielle Peritonitis	7 (8,2%)	22 (12,7%)	11,07 %	0,211
hepatorenales Syndrom	15 (17,6%)	34 (19,2%)	18,7 %	0,576
hepatische Enzephalopathie	25 (29,4%)	55 (31,07%)	30,5 %	0,606
Ösophagusvarizen	42 (49,4%)	89 (50,3%)	50 %	0,699

Tabelle 12: Übersicht über die Komplikationen des Leberversagens für das gesamte Kollektiv und innerhalb der untersuchten Gruppen

#### 4.1.6. URSACHEN FÜR DIE TRANSPLANTATION

Wie bereits unter 1.2 näher ausgeführt, gibt es eine Vielzahl an Erkrankungen, die eine Lebertransplantation erforderlich machen können. In beiden Gruppen war die Leberzirrhose mit großem Abstand die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation. An zweiter Stelle steht in beiden Gruppen das Transplantatversagen, gefolgt vom akuten/subakuten Leberversagen, sowie dem HCC. Das fulminante Leberversagen steht in beiden Gruppen an fünfter Stelle. Zur besseren Übersicht sind die häufigsten Indikationen in Tabelle 13 nochmals für beide Gruppen aufgeschlüsselt. Unter „sonstiges“ wurden aufgrund der geringen Fallzahlen Hämangiomatose, Hämochromatose, M. Wilson, Intoxikationen, Gallengangsatresie, Budd-Chiari-Syndrom, familiäre Amyloiddegeneration, polyzystische Degeneration und andere Stoffwechselerkrankungen zusammengefasst. Signifikante Unterschiede wurden auch hier nicht festgestellt ( $p = 0,249$  TT).

Es existiert eine Vielzahl von Grunderkrankungen, die im Verlauf in einer Leberzirrhose resultieren können. In Tabelle 14 sind die unterschiedlichen Ätiologien für die Leberzirrhose für die beiden untersuchten Gruppen und das gesamte Kollektiv

aufgeschlüsselt. Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden ( $p = 0,593$  TT).

Indikation	TIVA	BA	gesamt
Leberzirrhose	38 (58,46%)	90 (67,16%)	63,29 %
Transplantatversagen	7 (10,77%)	14 (10,45%)	12,08 %
akutes/subakutes Leberversagen	7 (10,77%)	9 (6,72%)	7,73 %
hepatocelluläres Carcinom	5 (7,69%)	8 (5,97%)	6,28 %
fulminantes Leberversagen	3 (4,62%)	1 (0,75%)	2,42 %
sonstige	5 (7,69%)	12 (9,13%)	8,2 %

**Tabelle 13:** Übersicht über die häufigsten Indikationen innerhalb der untersuchten Gruppen

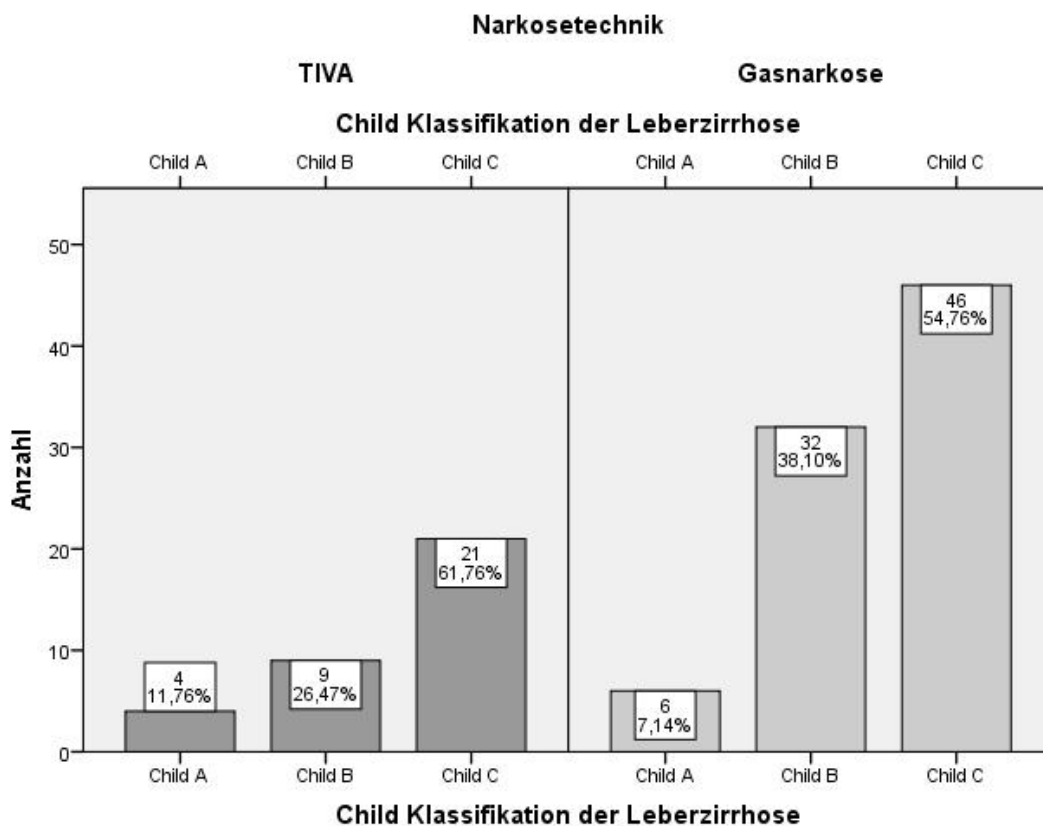
Ätiologie	TIVA	BA	gesamt
äthyltoxisch	40,00 %	34,02 %	36,10 %
Hepatitis C	26,67 %	25,77 %	25,20 %
Hepatitis B	11,11 %	12,37 %	13,60 %
primär sklerosierende Cholangitis	8,89 %	11,34 %	10,20 %
primär biliäre Zirrhose	4,44 %	5,15 %	4,8 %
Hepatitis B + D	4,44 %	6,19 %	5,4 %
autoimmun	2,22 %	4,12 %	3,40 %
medikamentös/toxisch	2,22 %	0 %	0,7 %
idiopathisch	0 %	1,03 %	0,7 %

**Tabelle 14:** Übersicht über die Auslöser der Leberzirrhose

Der Schweregrad der Leberzirrhose wurde mittels der Child-Pugh-Klassifikation erfasst. In Tabelle 15 und Abbildung 8 ist vergleichend für beide Gruppen dargestellt, in welchem Child-Pugh-Stadium transplantiert wurde. Wiederum war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,858$  TT).

	TIVA	BA	gesamt
Child A	4 (11,76 %)	6 (7,14%)	8,1 %
Child B	9 (26,47%)	32 (38,1%)	33,3 %
Child C	21 (61,76%)	46 (54,76 %)	58,5 %

**Tabelle 15:** Übersicht über die Eingruppierung in die CHILD-Klassifikation der Patienten mit Leberzirrhose (n = 123)



**Abbildung 8:** Übersicht über die Verteilung der Patienten in die Child-Pugh-Klassifikation

Während die Einordnung in die Child-Pugh-Klassifikation der Einschätzung des Schweregrades einer Zirrhose dient, ist der MELD-Score zur Abschätzung der Überlebenschancen innerhalb der nächsten 3 Monate entwickelt worden.

Die Patienten in der TIVA-Gruppe wurden mit einem durchschnittlichen matchMELD von  $26,4 \pm 8,57$  (labMELD  $21,05 \pm 10,39$ ) transplantiert. Im Vergleich dazu erfolgte die Transplantation in der BA-Gruppe bei einem durchschnittlichen matchMELD von  $25,52 \pm 8,72$  (labMELD  $21,4 \pm 10,07$ ).

Abbildung 9 zeigt die allgemeine Verteilung innerhalb der beiden Gruppen. Dies bedeutet, dass innerhalb der TIVA-Gruppe 23,4% der Patienten mit einem labMELD über 30 transplantiert wurden (BA 25,9%). 17,7% der Patienten in der TIVA-Gruppe wurden mit einem labMELD zwischen 25 und 29 transplantiert (BA 10,2%). Bei einem labMELD zwischen 11 und 24 wurden 42,5% in der TIVA-Gruppe und 47,3 % der BA-Gruppe transplantiert.

Eine genauere Analyse zeigte, dass im zeitlichen Verlauf eine Verschiebung zu höheren MELD-Scores stattgefunden hat, was sich allerdings im labMELD nicht widerspiegelt.

Betrachtet man aber die matchMELD-Werte, so zeigt sich dieser Trend deutlicher: in der TIVA-Gruppe wurden knapp 10% mehr mit einem MELD-Score über 25 transplantiert. Ein signifikanter Unterschied konnte zwar nicht nachgewiesen werden, aber dennoch ist ein Trend erkennbar ( $p = 0,783$  TT labMELD,  $p = 0,538$  TT matchMELD).

	matchMELD TIVA	matchMELD BA	labMELD TIVA	labMELD BA
6 - 10	3 (5,1%)	3 (3,1%)	12 (16,4%)	19 (16,4%)
11 - 18	7 (11,8%)	22 (22,9%)	22 (28,8%)	31 (26,7%)
19 - 24	13 (22,1%)	21 (21,9%)	10 (13,7%)	24 (20,8%)
25 - 29	14 (23,8%)	20 (20,9%)	13 (17,7%)	12 (10,2%)
30 +	22 (37,3 %)	30 (31,2%)	17 (23,2%)	30 (25,9%)

**Tabelle 16:** Übersicht über die Verteilung der matchMELD- und labMELD-Werte bei Transplantation innerhalb der beiden Gruppen

## Narkosetechnik

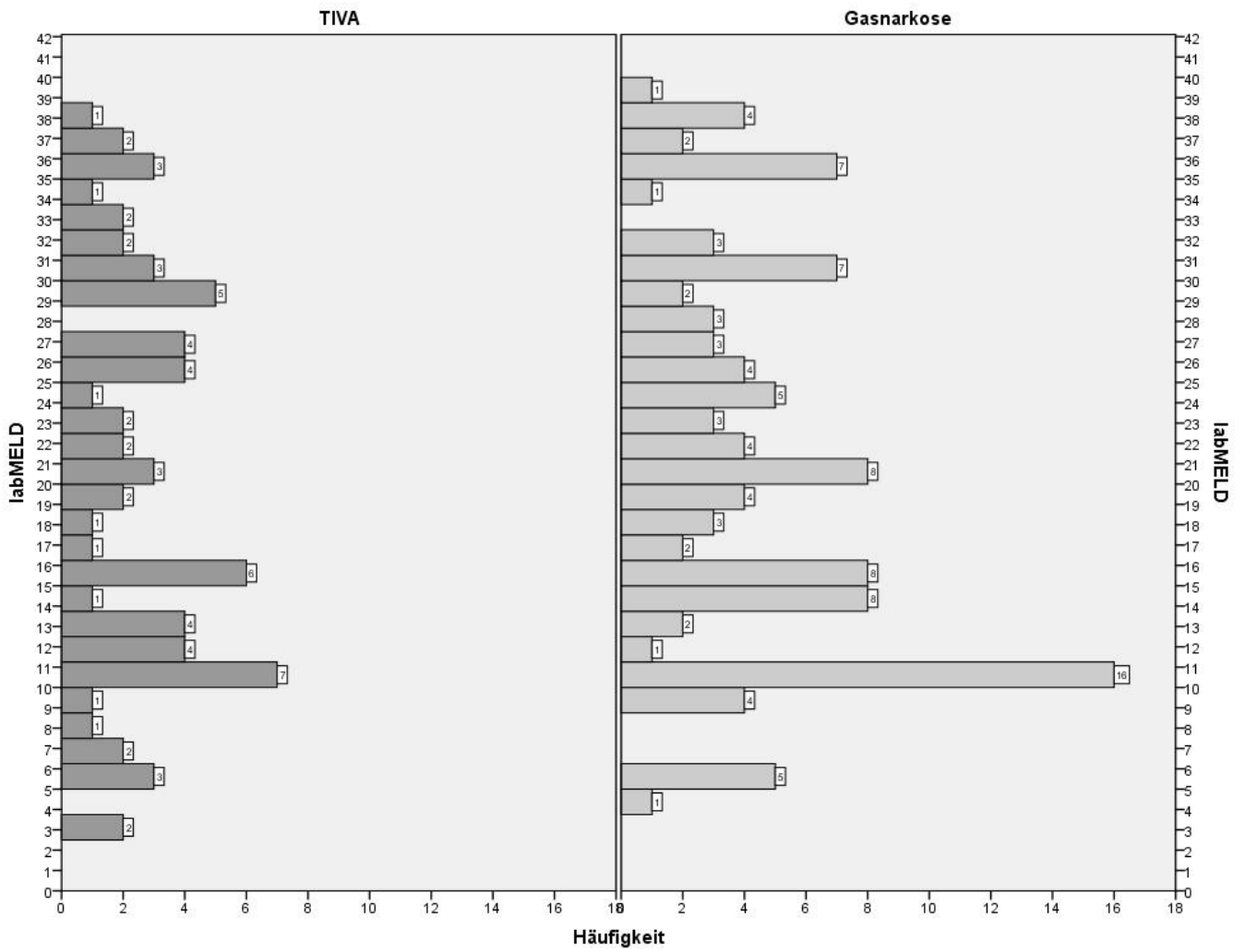


Abbildung 9: Übersicht über die Verteilung der labMELD-Werte innerhalb der beiden Gruppen

## 4.2. INTRAOPERATIVES MONITORING DER KREISLAUFFUNKTION

Im Klinikum Großhadern zählt ein erweitertes Monitoring der Herzkreislauf-Funktion zum Standard während der Lebertransplantation. Standardmäßig erfasst wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung neben dem systolischen Blutdruck (RRsyst) und dem mittleren arteriellen Druck (MAP) (beide über eine invasive Blutdruckmessung gemessen) auch der zentralvenöse Druck (ZVD) und der pulmonalarterielle Druck (PAP), sowie auch der Herzindex (CI) und die Schlagvolumenvarianz (SVV). Für jeden Patienten wurden die jeweils niedrigsten und höchsten Werte, sowie das Mittel über den gesamten perioperativen Verlauf ermittelt und ausgewertet. Zudem wurden bei jedem Patienten 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach der Reperfusion der transplantierten Leber - dem hämodynamisch kritischsten Zeitpunkt der gesamten Operation - die entsprechenden Werte erfasst. Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft und sind in den meisten Fällen normalverteilt. Sollte keine Normalverteilung vorliegen, wird an den entsprechenden Stellen darauf hingewiesen. Die Signifikanz wurde, sofern nicht anders angegeben, mit dem T-Test berechnet. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

### 4.2.1. SYSTOLISCHER BLUTDRUCK

Der systolische Blutdruck ist definiert als der maximale arterielle Druck während der Kontraktion des linken Ventrikels. [181] Der Normbereich liegt zwischen 90 und 120 mmHg. [181] Es gibt zwar Hinweise, dass sowohl ein zu hoher, als auch ein zu niedriger intraoperativer Blutdruck als ungünstig zu werten sind [80], dennoch konnte bisher kein klarer Bereich definiert werden, in dem sich der systolische Blutdruck intraoperativ bewegen sollte.

Wie in den Boxplots in Abbildung 10 zu erkennen, bewegten sich die systolischen Blutdruckwerte beider Gruppen im intraoperativen Verlauf in Normbereich. Die Werte der Patienten, welche eine Gasnarkose erhielten, sind jedoch sowohl in den hyper- als auch in den hypotonen Bereich breiter gestreut. Diese Unterschiede zwischen der BA und der TIVA-Gruppe sind für die Zeitpunkte 60 Minuten vor ( $p = 0,016$  MWU) und 60 Minuten nach der Reperfusion ( $p < 0,001$  MWU) auch statistisch signifikant. Auch die Unterschiede in der Streuung waren statistisch 60 Minuten vor ( $p = 0,041$  FT) sowie 15 ( $p = 0,045$  BFT) und 60 Minuten ( $p < 0,0001$  FT) nach Reperfusion signifikant.

Insbesondere bei den Maximalwerten, aber auch bei den Minimalwerten in Abbildung 11 fällt auf, dass die Patienten, die mit einer balancierten Anästhesie narkotisiert wurden, sowohl hypotensiver als auch hypertensiver waren, als die Patienten der



TIVA-Gruppe. Sowohl für die durchschnittlichen als auch die maximalen systolischen Blutdruckwerte konnte für die hier vorliegenden Unterschiede auch eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ( $p = 0,000$  bzw.  $p = 0,025$  MWU). Auch die Varianzanalyse ergab signifikante Unterschiede in der Streuung der Durchschnitts- und Maximalwerte ( $p = <0,0001$  BFT bzw.  $0,025$  FT).

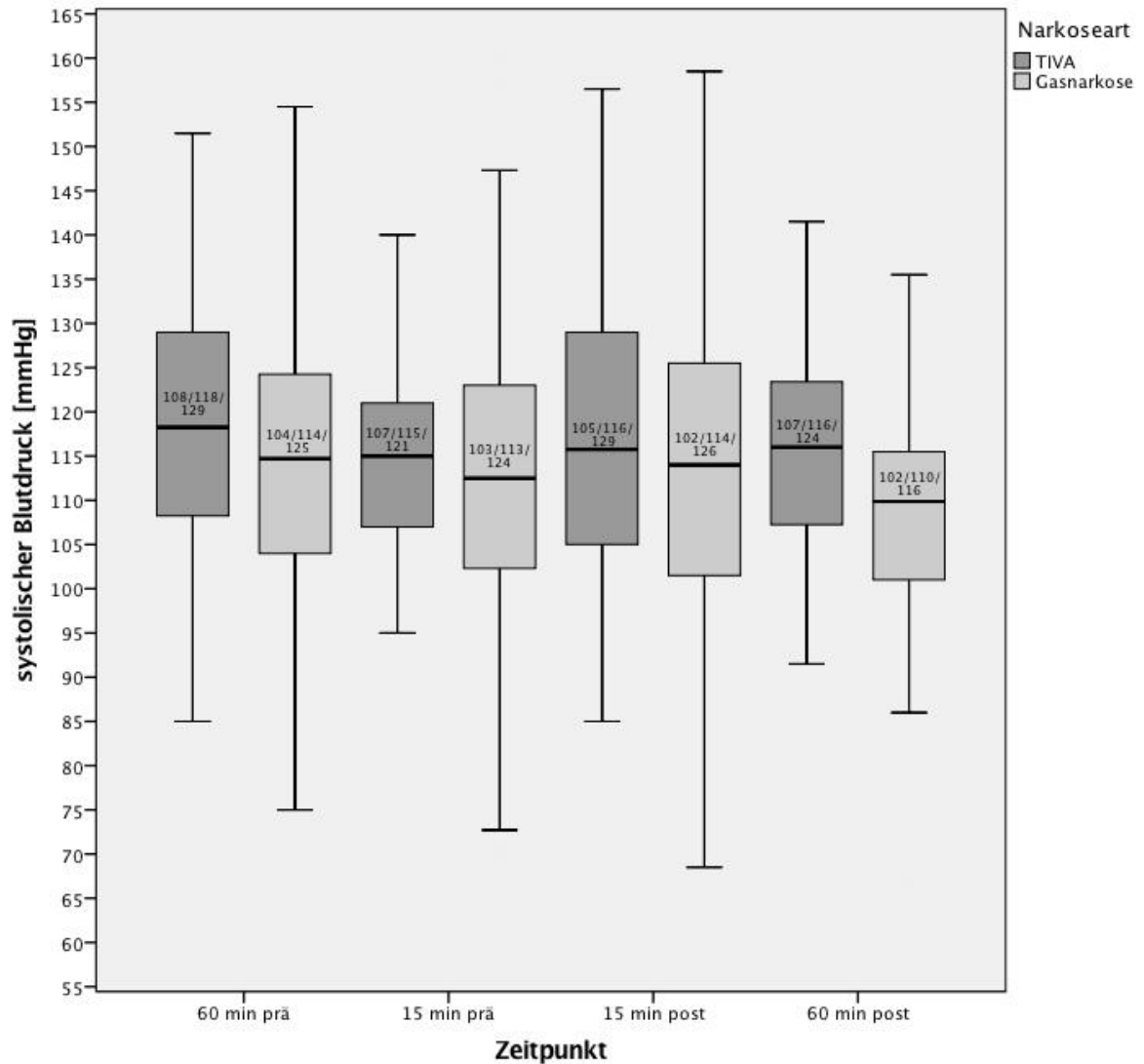


Abbildung 10: systolische Blutdruckwerte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Werte für das obere und untere Quartil sowie dem Median beschriftet.

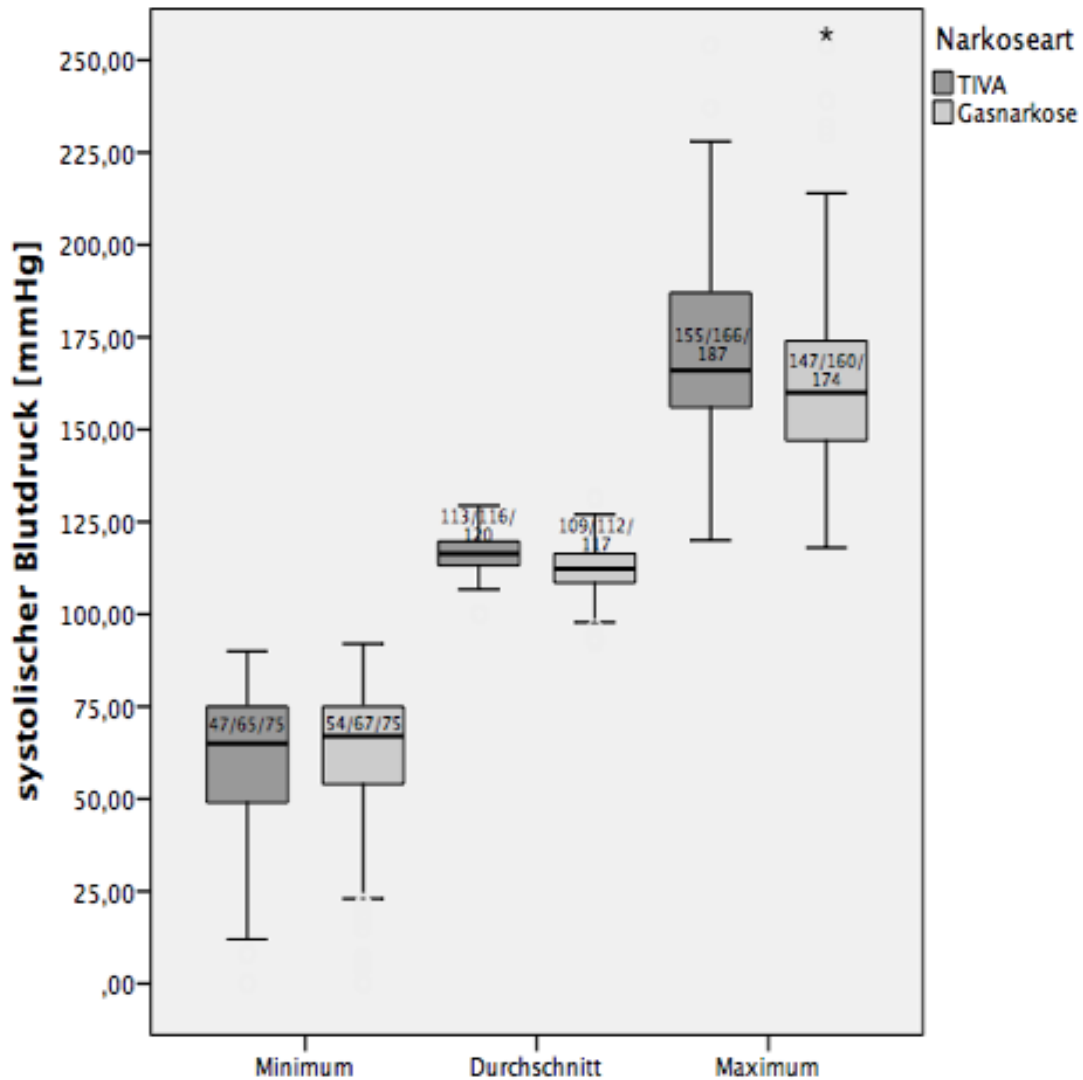


Abbildung 11: minimale, mittlere und maximale systolische Blutdruckwerte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

#### 4.2.2. ARTERIELLER MITTELDRUCK

Der arterielle Mitteldruck errechnet sich aus folgender Formel:

$$MAP = RR_{diast} + \frac{1}{3}(RR_{syst} - RR_{diast})$$

Der Normbereich liegt zwischen 70 und 105 mmHg, wobei bei Werten bis zu 60 mmHg davon ausgegangen werden kann, dass die Organperfusion noch gewährleistet ist. Aus diesem Grund kann man intraoperativ MAP-Werte bis 60 mmHg auch tolerieren. [182]

Wie in Abbildung 12 zu sehen ist, bewegten sich die MAP-Werte der mittleren 50% der Patienten beider Gruppen im Norm- bzw. Toleranzbereich. Insbesondere die Patienten, welche mit einer balancierten Anästhesie narkotisiert wurden, wiesen nach

der Reperfusion niedrigere Blutdruckwerte auf. Auch hier zeigt sich, dass die MAP-Werte der Gasnarkose-Patienten über einen größeren Bereich gestreut sind und häufiger unphysiologisch hypo- und hypertensive Werte außerhalb des zu tolerierenden Bereichs annehmen. Die Unterschiede waren an allen vier untersuchten Zeitpunkten signifikant.

- 60 Minuten vor Reperfusion:  $p < 0,0001$  (MWU)
- 15 Minuten vor Reperfusion:  $p < 0,024$  (MWU)
- 15 Minuten nach Reperfusion:  $p < 0,012$  (TT)
- 60 Minuten nach Reperfusion:  $p < 0,0001$  (MWU)

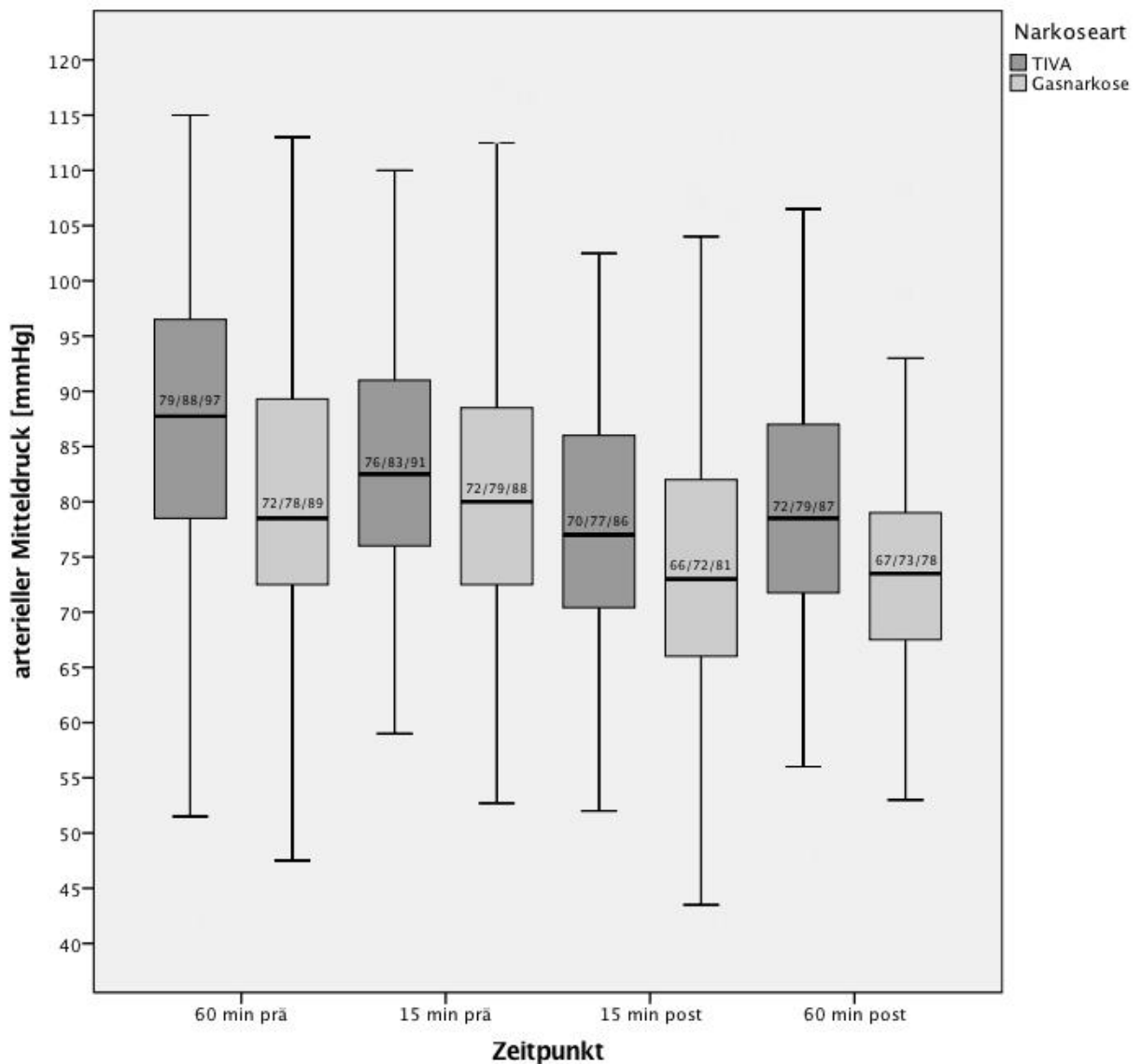


Abbildung 12: MAP-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

Die Varianzanalyse ergab für die intraoperativen Werte eine Stunde vor und nach Reperfusion ( $p = 0,005$  und  $p < 0,0001$  FT) signifikante Unterschiede. Hierbei war die Streuung in der TIVA-Gruppe 60 min vor Reperfusion kleiner, 60 Minuten nach Reperfusion größer.

Die Durchschnittswerte über die gesamte Narkosedauer gemittelt, bewegten sich im erwünschten Bereich. Die Werte der TIVA-Patienten waren hierbei sowohl insgesamt, als auch bei den mittleren 50% im erwünschten Normbereich. Die mittleren 50% der BA-Patienten bewegten sich ebenfalls im Normbereich, wenn auch mit etwas niedrigeren Werten, während sich hier die unteren 25% eher dem Toleranzbereich näherten. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind im MWU-Test signifikant ( $p < 0,0001$ ). Die Minimal- und Maximalwerte beider Gruppen lagen außerhalb des Normbereichs. Hierbei ergaben sich bei den Minimalwerten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, bei den Maximalwerten waren die Unterschiede statistisch signifikant ( $p = 0,001$  MWU). Auch die Streuung der Maximalwerte ist - wie aus Abbildung 13 ersichtlich - signifikant größer ( $p < 0,0001$  FT).

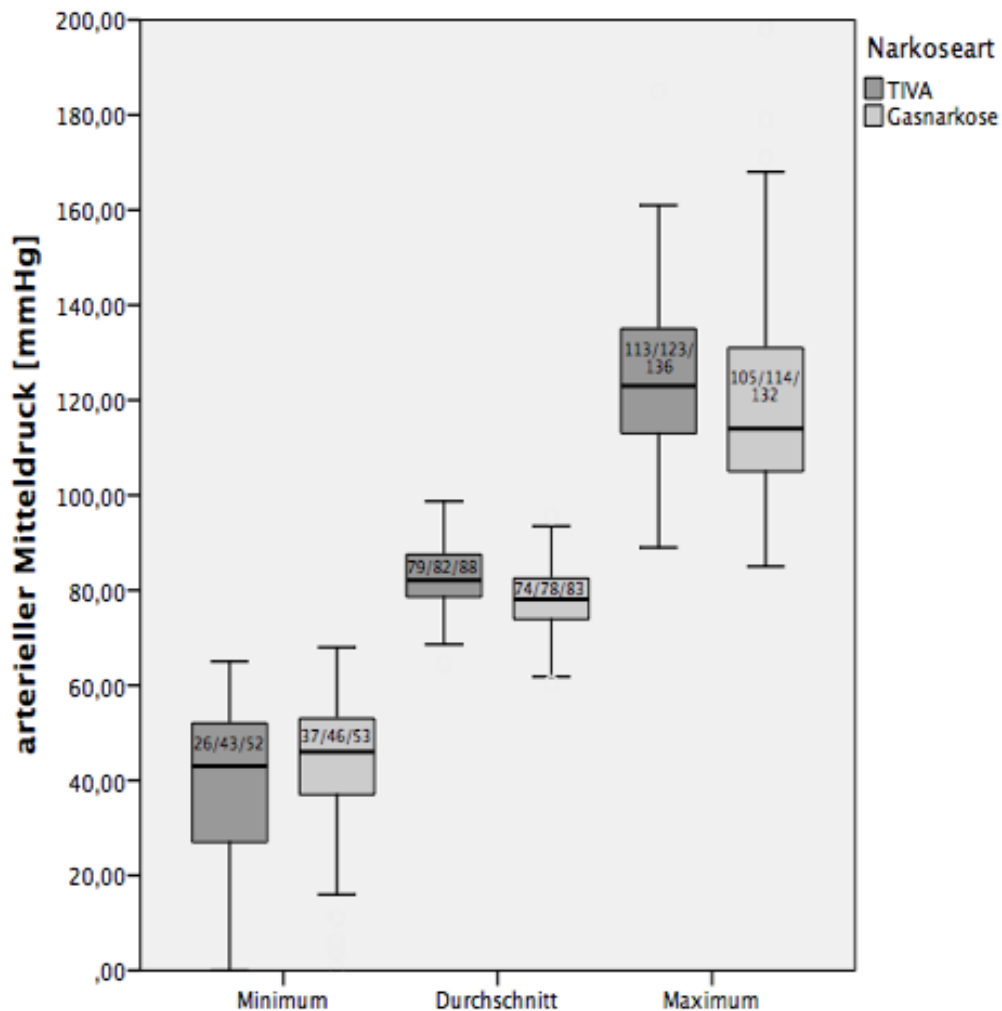


Abbildung 13: minimale, mittlere und maximale MAP-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

### 4.2.3. ZENTRALVENÖSER DRUCK

Der zentralvenöse Druck entspricht dem Druck in rechten Vorhof und gibt Auskunft über die Vorlast. [183] Der Normwertbereich ist 0 - 10 mmHg. [183] Eine Vielzahl von Einflussfaktoren verändern den ZVD, was die Aussagekraft des Parameters reduziert. [183] Der ZVD ist unter anderem abhängig vom intravasalen Volumenstatus, der Pumpfunktion des rechten Ventrikels, den Beatmungsparametern (insbesondere des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP)), der Körperlage und vom Kontraktionszustand des venösen Systems. [183] Durch die Vielzahl an Einflussfaktoren ist der ZVD kein zuverlässiger Parameter zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des rechten Ventrikels oder des Füllungszustandes im venösen System. [183] Außerdem spiegelt der ZVD nur den transluminalen Druck wieder, während die interessantere und klinisch auch relevantere Aussage der transmurale Druck wäre. [81], [183] Die Beobachtung der Veränderungen im zeitlichen Verlauf und die Reaktion des ZVD auf therapeutische Maßnahmen sind jedoch sinnvoll und auch aussagekräftig. [81], [183]

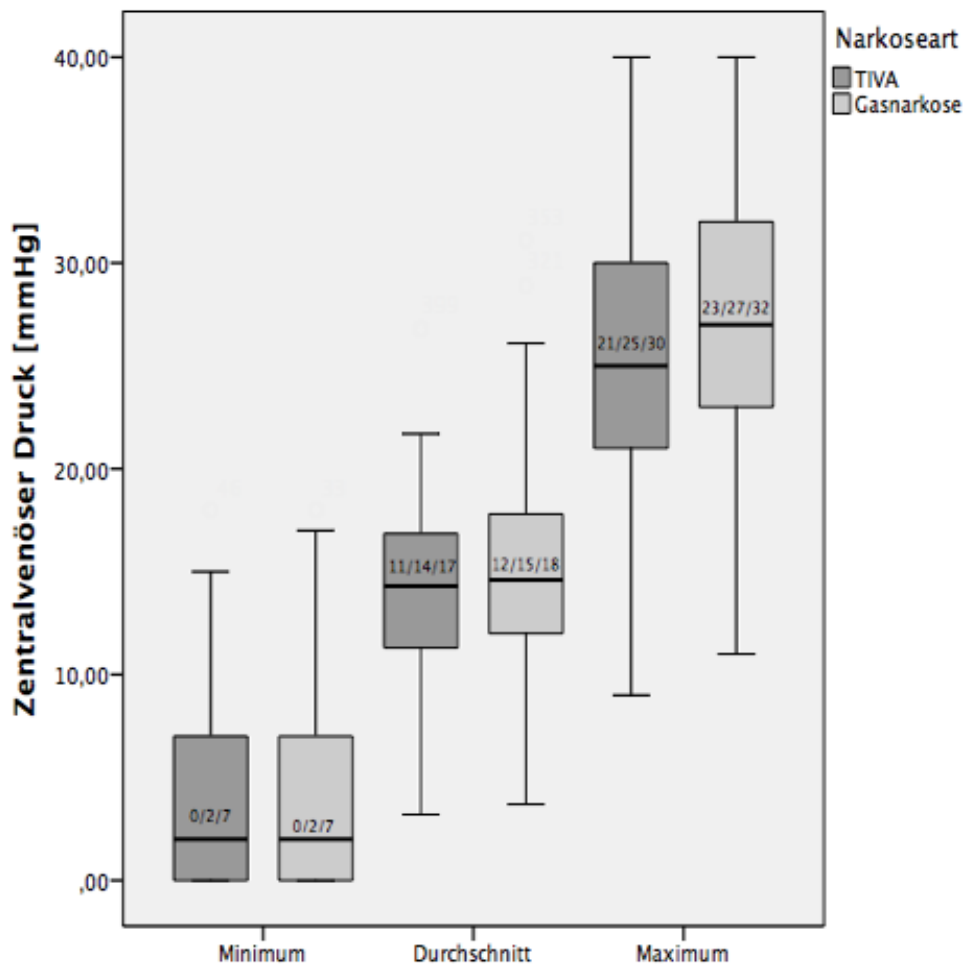


Abbildung 14: minimale, mittlere und maximale ZVD-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

Im operativen Verlauf sind die ZVD-Werte beider Gruppen im normalen bis hochnormalen Bereich und relativ weit gestreut. Die Spannweite der BA ist hier insbesondere nach der Reperfusion weiter als bei den Patienten welche eine TIVA erhalten haben. Diese Unterschiede sind aber zu keinem Zeitpunkt im t-Test als statistisch signifikant zu werten. Auch die Varianzanalyse (FT) ergab zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede. Die Minimalwerte bewegen sich hier im Normbereich, während die Durchschnittswerte auf den ersten Blick als zu hoch anzusehen sind. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass im Normalfall mit einem PEEP von 5 mbar beatmet wurde, was den ZVD entsprechend steigert. Sobald man dies berücksichtigt, bewegen sich sowohl die Minimal- als auch die Durchschnittswerte im Normbereich. Auch hierbei ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im t-Test und in der Varianzanalyse (FT) zwischen den Gruppen.

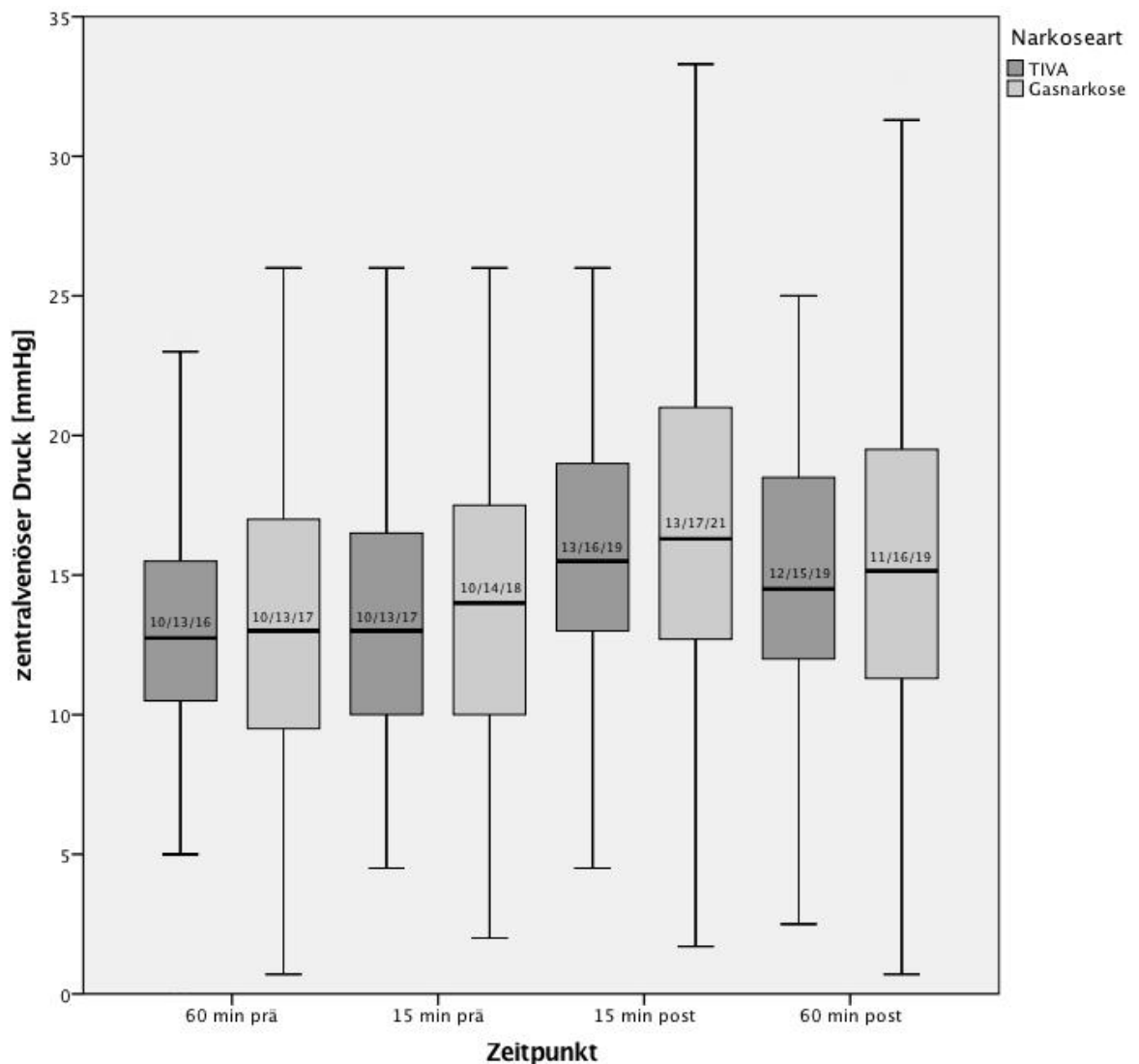


Abbildung 15: ZVD-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

#### 4.2.4. SYSTOLISCHER PULMONALARTERIELLER DRUCK

Der pulmonalarterielle Druck wird mittels eines pulmonalarteriellen Katheters gemessen. [184] Er zeigt den Füllungszustand der Pulmonalarterien und den Gefäßwiderstand innerhalb des Lungenkreislaufs an. [184] Der systolische Normbereich erstreckt sich von 15 bis 30 mmHg. [184] Eine Hypovolämie geht mit einem erniedrigtem PAP einher, während ein erhöhter PAP Zeichen einer pulmonalen Hypertension, einer COPD, ARDS, Lungenembolie, Mitralstenose oder einer linksventrikulären Herzinsuffizienz sein kann. [184]

Im intraoperativen Verlauf bewegte sich der systolische PAP beider Gruppen im Normbereich. 15 Minuten vor Reperfusion ergab sich ein statistisch signifikant höherer PAP in der BA-Gruppe ( $p = 0,044$  TT), ebenso wie eine statistisch signifikant höhere Varianz in der BA-Gruppe ( $p = 0,047$  FT). 15 und 60 Minuten nach der Reperfusion

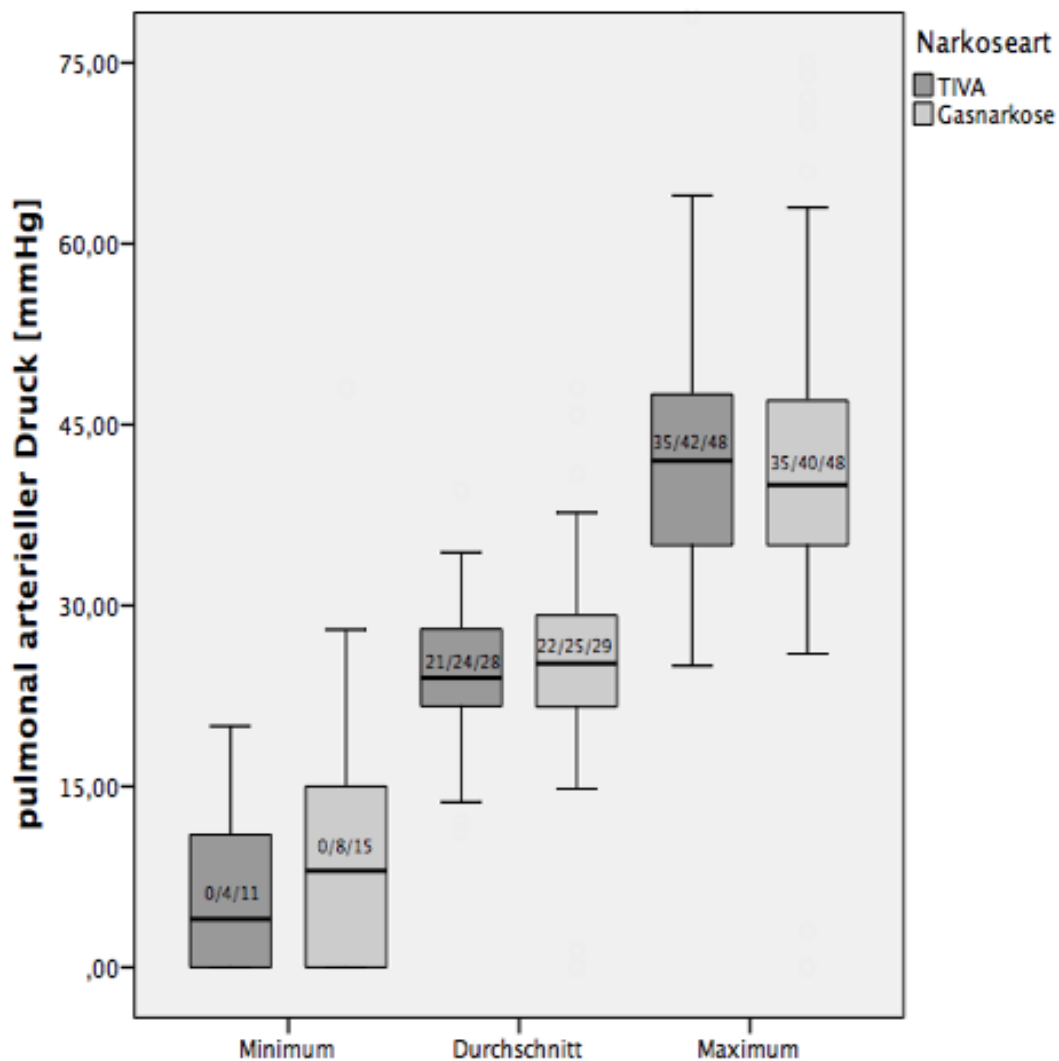


Abbildung 16: minimale, mittlere und maximale PAP-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

kam es in beiden Gruppen zu einem Anstieg des PAP, der am ehesten durch die akute Steigerung der Vorlast nach der Reperfusion zu erklären ist. Hierbei zeigen sich keine statistisch relevanten Unterschiede.

Die durchschnittlichen PAP-Werte lagen in beiden untersuchten Gruppen im Normbereich und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die minimalen PAP-Werte der TIVA-Gruppe waren signifikant niedriger, als die der BA-Gruppe ( $p = 0,020$  TT), wobei die Minimalwerte beider Gruppen außerhalb der Norm sind. Auch die Varianz unterscheidet sich im f-Test signifikant ( $p = 0,033$  FT) zu Gunsten der TIVA. Die Maximalwerte beider Gruppen sind als zu hoch einzuordnen; es konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

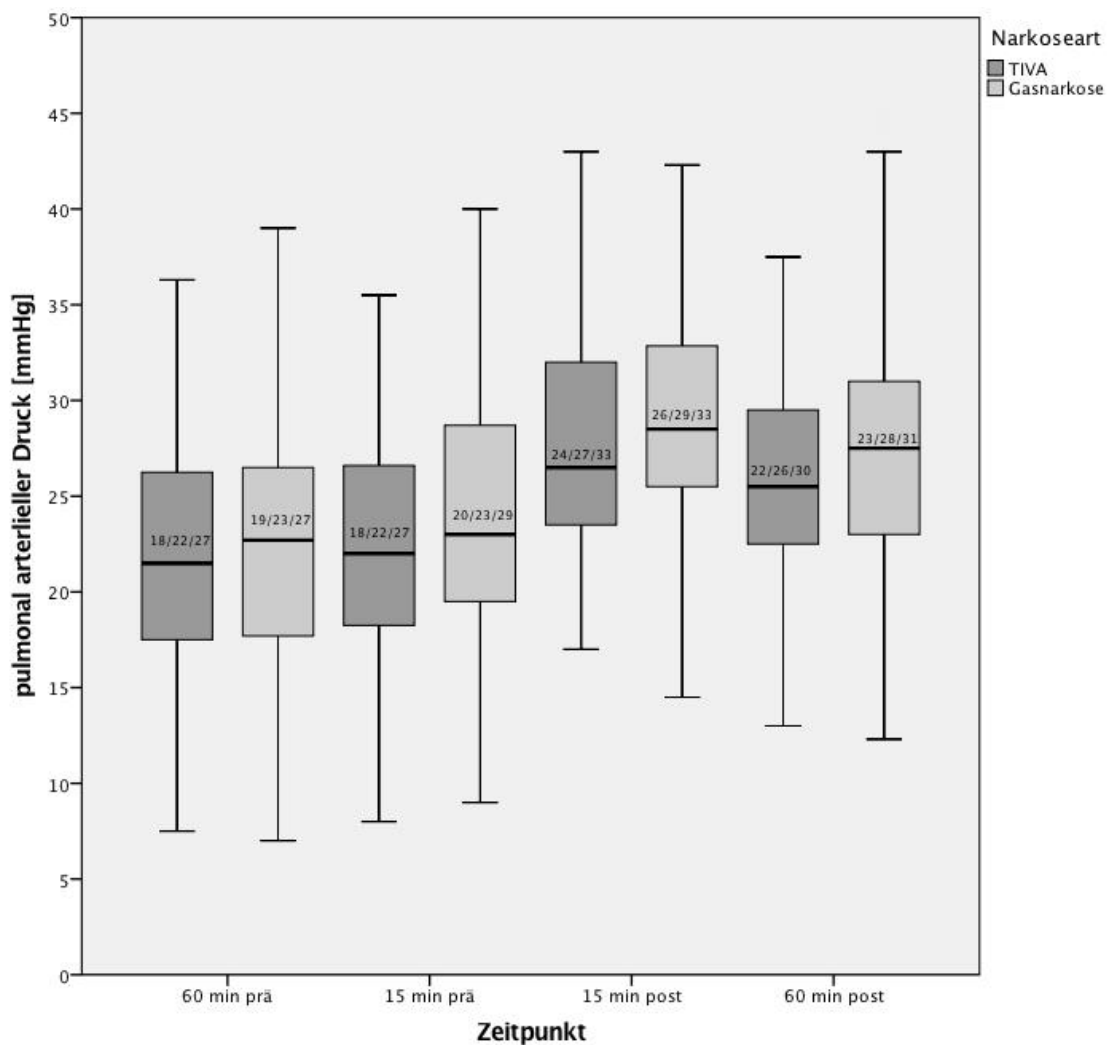


Abbildung 17: PAP-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt



#### 4.2.5. CARDIAC INDEX

Der Cardiac-Index oder auch Herzindex errechnet sich aus dem Quotienten des Herzminutenvolumens und der Körperoberfläche. Der Normbereich erstreckt sich von 2,5 bis 4 l/min/m<sup>2</sup>. [186] Er trifft eine Aussage über die Kontraktionsfähigkeit der Herzmuskulatur, also die Inotropie. [186] Ein zu niedriger CI zeigt eine schlechte Pumpfunktion an und tritt beispielsweise bei Hypovolämie, Herzinsuffizienz oder im kardiogenen Schock auf. [186] Ein zu hoher CI tritt in einer hyperdynamen Kreislaufsituation auf, wie es beispielsweise bei Anämie, Sepsis oder Hyperthyreose der Fall ist. [186]

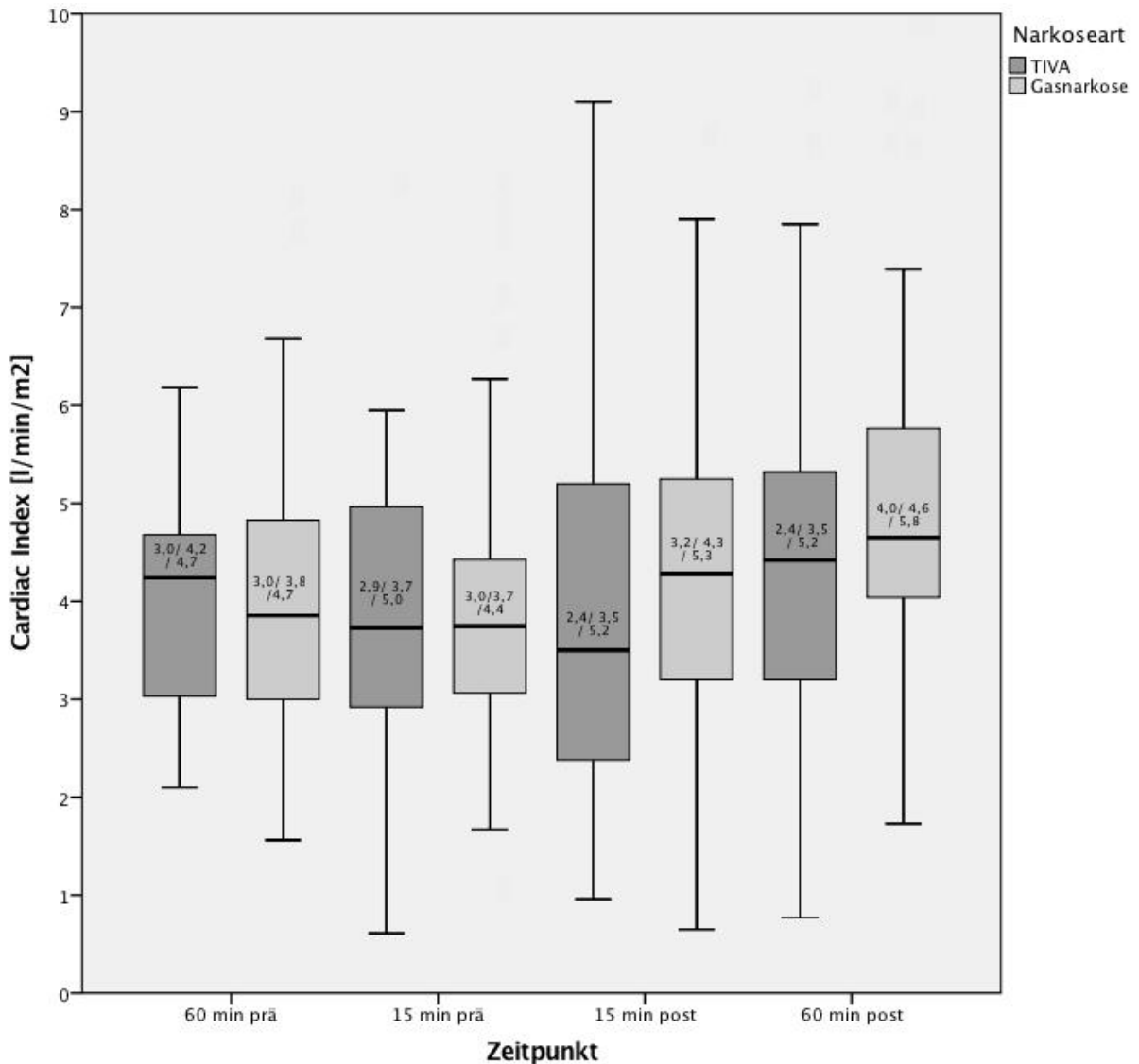


Abbildung 18: Herzindex-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

Die ersten Quartile und die medianen C.I.-Werte beider Gruppen zu allen vier intraoperativ definierten Zeitpunkten sind normwertig, während die dritte Quartile in beiden Gruppen zu allen Zeitpunkten über dem Normwert liegt. Auch im perioperativen Durchschnitt bildet sich dies ab. Weder zu den definierten Zeitpunkten, noch die Durchschnittswerte betreffend, gab es statistisch signifikante Unterschiede.

Die minimalen C.I.-Werte sind in beiden Gruppen nahezu identisch und die medianen Werte liegen hier im Optimalbereich. Signifikante Unterschiede ergaben sich im T-Test nicht. Die Maximalwerte waren in beiden Gruppen außerhalb der Norm, wobei die Werte der BA-Gruppe signifikant höher ( $p = 0,003$  MWU) waren. Die Varianzanalyse ergab lediglich für die Streuung der Durchschnittswerte in der TIVA-Gruppe statistisch signifikante Unterschiede ( $p = 0,002$  BFT).

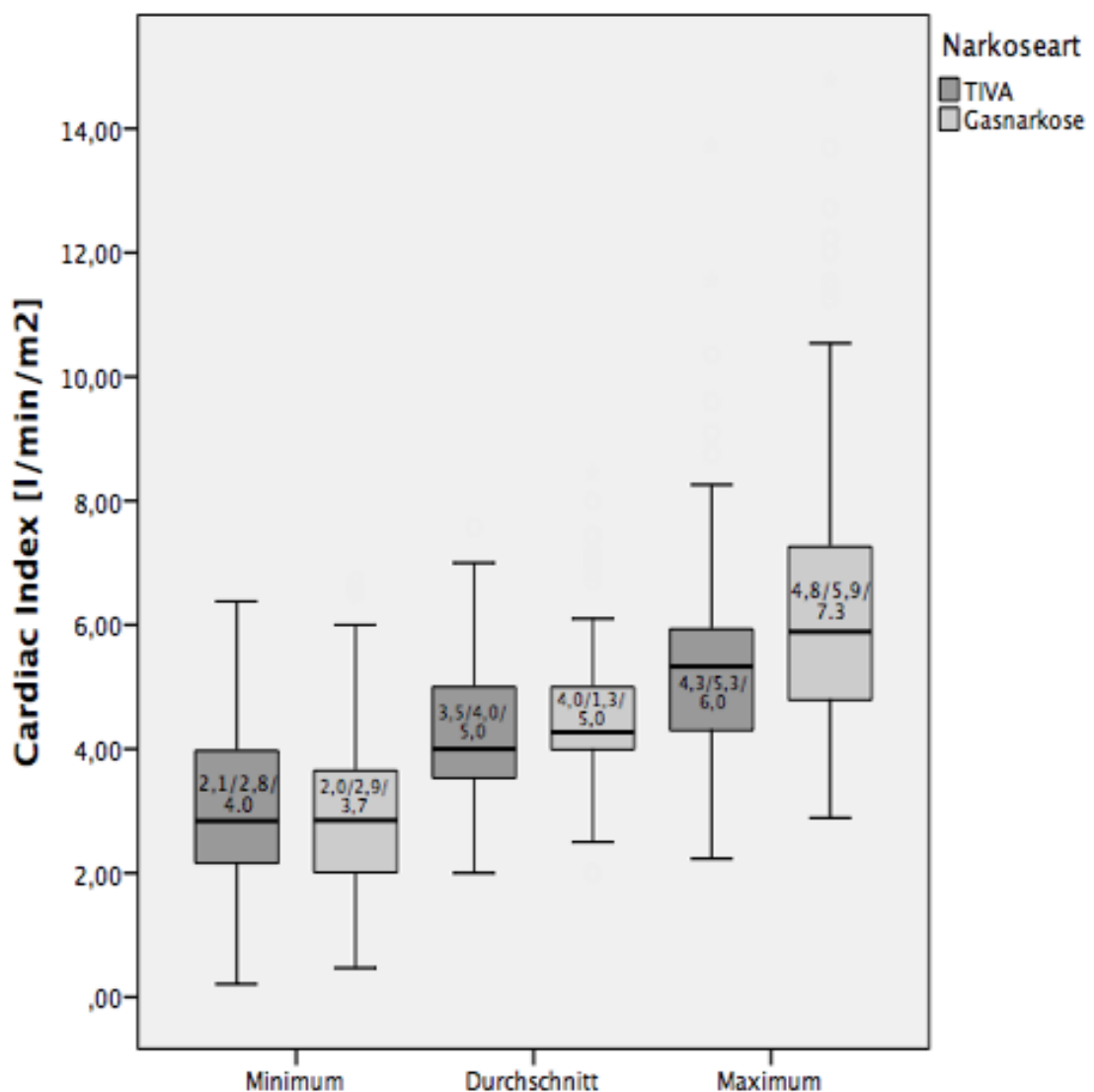


Abbildung 19: minimale, mittlere und maximale Herzindex-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

#### 4.2.6. SCHLAGVOLUMEN VARIANZ

Die SVV bezeichnet wie stark das Schlagvolumen innerhalb eines Zeitraums von 30 Sekunden variiert. [185] Normal sind Schwankungen bis zu 10%. [185] Sind die Schwankungen höher als 10% ist dies ein Hinweis für ein Volumendefizit. [185]

Sowohl in Abb. 20 als auch in Abb. 21 wird auf den ersten Blick ersichtlich, dass die SVV-Werte in beiden Gruppen eine große Spannweite aufweisen und auch der interquartilen Abstand (IQR) groß ist. Eine Ausnahme bilden die IQR der BA-Gruppe 15 und 60 Minuten nach Reperfusion: sie umfassen jeweils den Normbereich. Die Unterschiede 15 Minuten nach Reperfusion zeigten eine Tendenz ( $p = 0,08$  TT) und 60 Minuten nach Reperfusion hoch signifikant ( $p = 0,006$  MWU) erhöht in der TIVA-Gruppe. Wie beim Blick auf Abbildung 21 zu erwarten, waren die Unterschiede in der Varianzanalyse ebenfalls signifikant ( $p = 0,010$  BFT): die Streuung in der TIVA-Gruppe ist breiter. Die durchschnittlichen SVV-Werte bewegen sich in der BA-Gruppe im Normbereich und sind ebenfalls signifikant niedriger ( $p = 0,047$ ). In der Varianzanalyse ergaben sich keine relevanten Unterschiede.

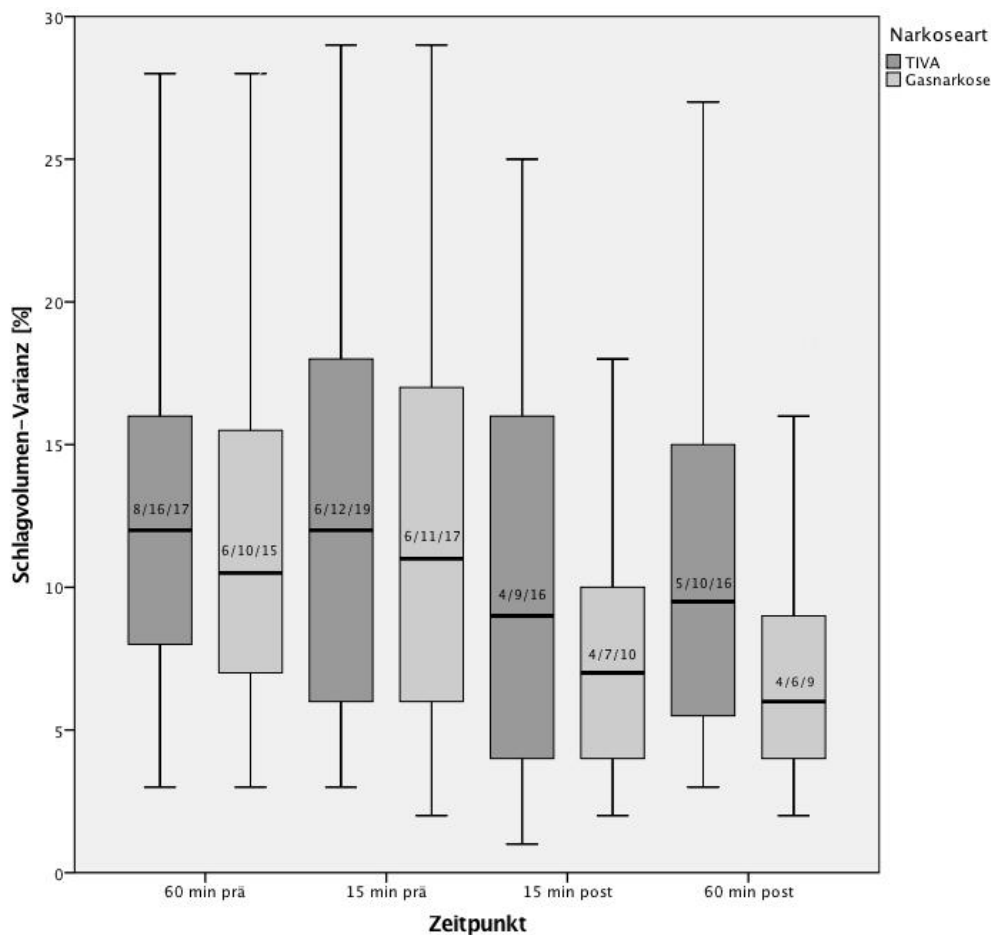


Abbildung 20: minimale, mittlere und maximale SVV-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

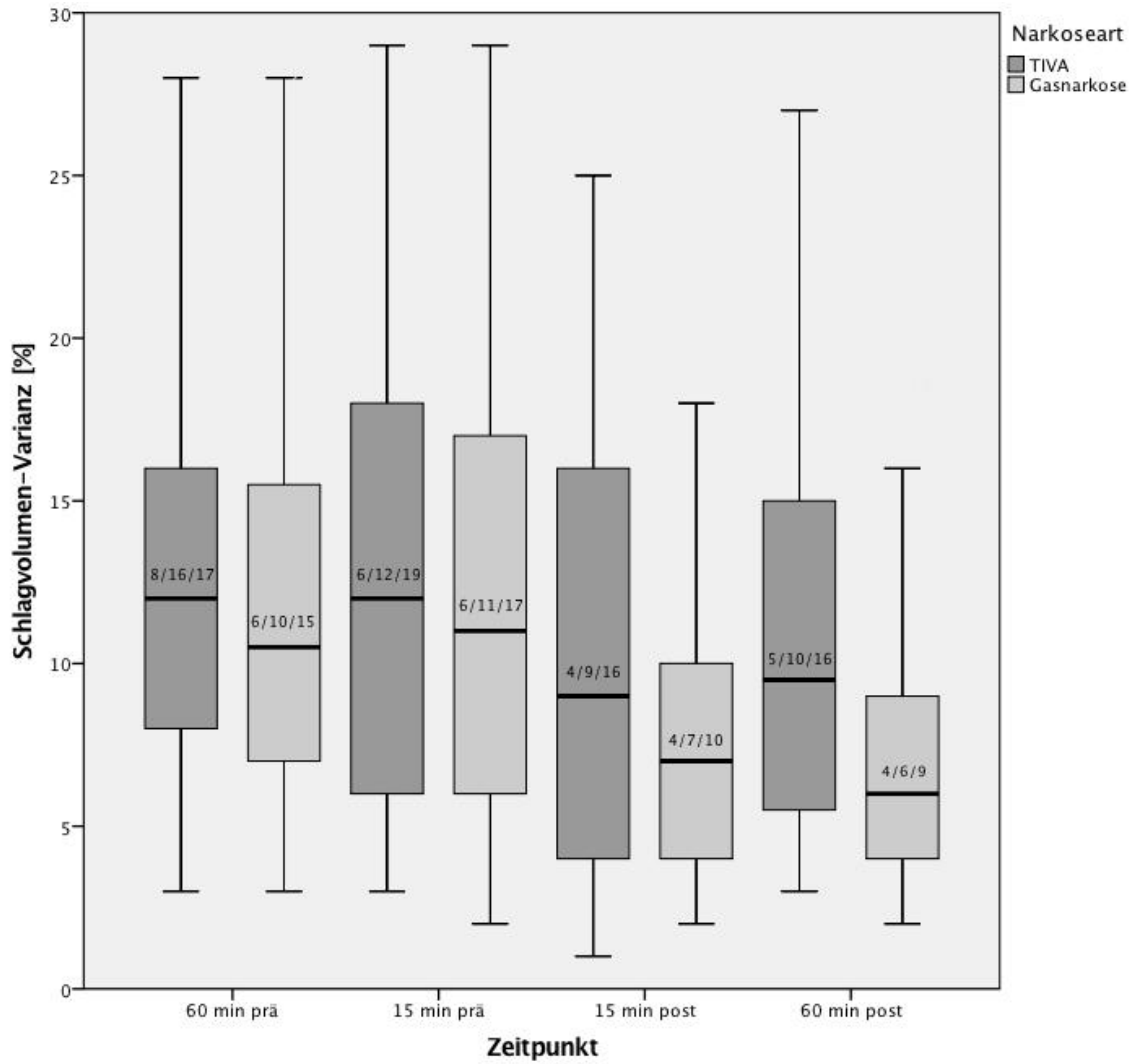


Abbildung 21: SWV-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

### 4.3. INTRAOPERATIVER KATECHOLAMINBEDARF

#### 4.3.1. EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN KATECHOLAMINBEDARF

Eine Lebertransplantation ist aufgrund der bereits präoperativ kompromittierten Gerinnung eine Operation mit einem hohen zu erwartenden Blutverlust und entsprechendem Volumenumsatz. Um eine hämodynamische Stabilität sicherzustellen, muss das verlorene Volumen (Blut, Urin, Aszites) adäquat substituiert werden.

In Tabelle 17 und 18 sind die Einfuhr bzw. Ausfuhr für beide Gruppen im Vergleich dargestellt. Auch hier sind die Gruppen sehr ähnlich aufgebaut. Signifikante Unterschiede ließen sich lediglich für die Gabe von Fibrinogen und die Infusion von Vollelektrolytlösung nachweisen: hier erhielt die BA-Gruppe jeweils signifikant mehr ( $p = 0,031$  und  $0,018$ ).

Einfuhr		TIVA		Balancierte Anästhesie		p-Wert
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
Kristalloide	Vollelektrolytlösung [ml]	182,35	442,174	452,82	952,728	0,018
	NaCl 0,9% [ml]	2241,18	1455,392	2072,88	1438,680	0,351
	NaCl 0,45% [ml]	326,47	1115,011	270,06	629,693	0,186
Kolloide	HAES [ml]	1114,12	697,257	1030,79	889,026	0,119
	HyperHAES [ml]	17,65	92,809	23,16	168,803	0,570
	Humanalbumin [ml]	0,00	0,000	4,24	41,923	0,325
Blutprodukte	Erythrozytenkonzentrate [ml]	1974,12	2231,546	1583,05	1387,626	0,692
	FFP [ml]	7021,18	4758,704	6122,88	3195,580	0,408
	TK [ml]	385,778	503,5782	365,593	466,2286	0,900
	PPSB [I.E.]	928,24	1497,904	1613,56	2832,289	0,254
	Fibrinogen [g]	1,35	2,716	2,54	4,068	0,031
patienteneigenes Blut	Cellsaverblut [ml]	1471,93	1561,522	1096,34	1014,933	0,105
<b>Gesamteinfuhr [ml]</b>		<b>15664,368</b>	<b>14358,6132</b>	<b>15103,095</b>	<b>13021,5776</b>	<b>0,521</b>

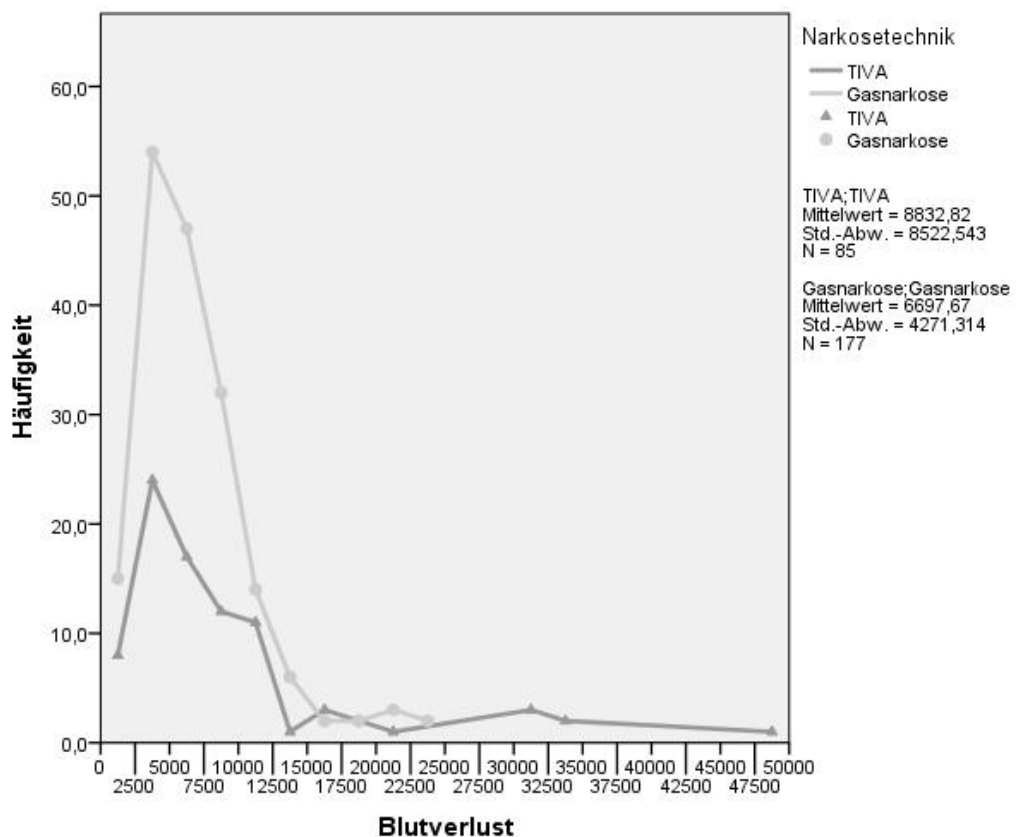
Tabelle 17: Übersicht über die durchschnittliche Einfuhr verschiedener Präparate vergleichend für beide untersuchten Gruppen

Ausfuhr	TIVA		Balancierte Anästhesie		p-Wert
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
Blut [ml]	8832,82	8522,543	6697,67	4271,314	0,271
Urin [ml]	1207,06	1114,497	1291,36	1046,884	0,283
Aszites [ml]	4109,48	2894,700	3813,42	3010,669	0,585
<b>Gesamtausfuhr [ml]</b>	<b>14149,36</b>	<b>12531,74</b>	<b>11802,45</b>	<b>8328,867</b>	<b>0,559</b>

**Tabelle 18:** Übersicht über die durchschnittliche Ausfuhr von Blut, Urin und Aszites vergleichend für beide untersuchten Gruppen

Beide Gruppen wiesen nach OP-Ende eine positive Volumenbilanz auf, wobei die Sevofluran-Gruppe ein größeres Volumenüberschuss aufwies als die TIVA-Gruppe (1.515 ml ± 1.826 ml vs. 3300 ml ± 469 2 ml). Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,05 statistisch signifikant.

In Abbildung 22 ist der Blutverlust nochmals detaillierter dargestellt. Im Mittel liegt der Blutverlust in der TIVA-Gruppe bei 8832,82 ml und 6697,67 ml bei den Patienten, die eine BA erhielten. Statistisch signifikante Unterschiede konnten hierbei nicht nachgewiesen werden.



**Abbildung 22:** Vergleich des Blutverlusts

### 4.3.2. NORADRENALIN

Noradrenalin ist ein  $\alpha$ -Rezeptor-Agonist und entfaltet seine Wirkung somit hauptsächlich an den peripheren Gefäßen im Sinne einer Vasokonstriktion. [186] Durch den gesteigerten peripheren Widerstand kommt es zu einem Blutdruck-Anstieg und durch die Umverteilung des Volumens zu einem Anstieg des koronaren und zerebralen Perfusionsdrucks. [186] Das HZV wird durch Noradrenalin nicht bzw. durch die reflektorisch verminderte Herzfrequenz evtl. sogar negativ beeinflusst. [186] Intraoperativ gilt es als Mittel der ersten Wahl zur Steigerung des Blutdrucks. [186]

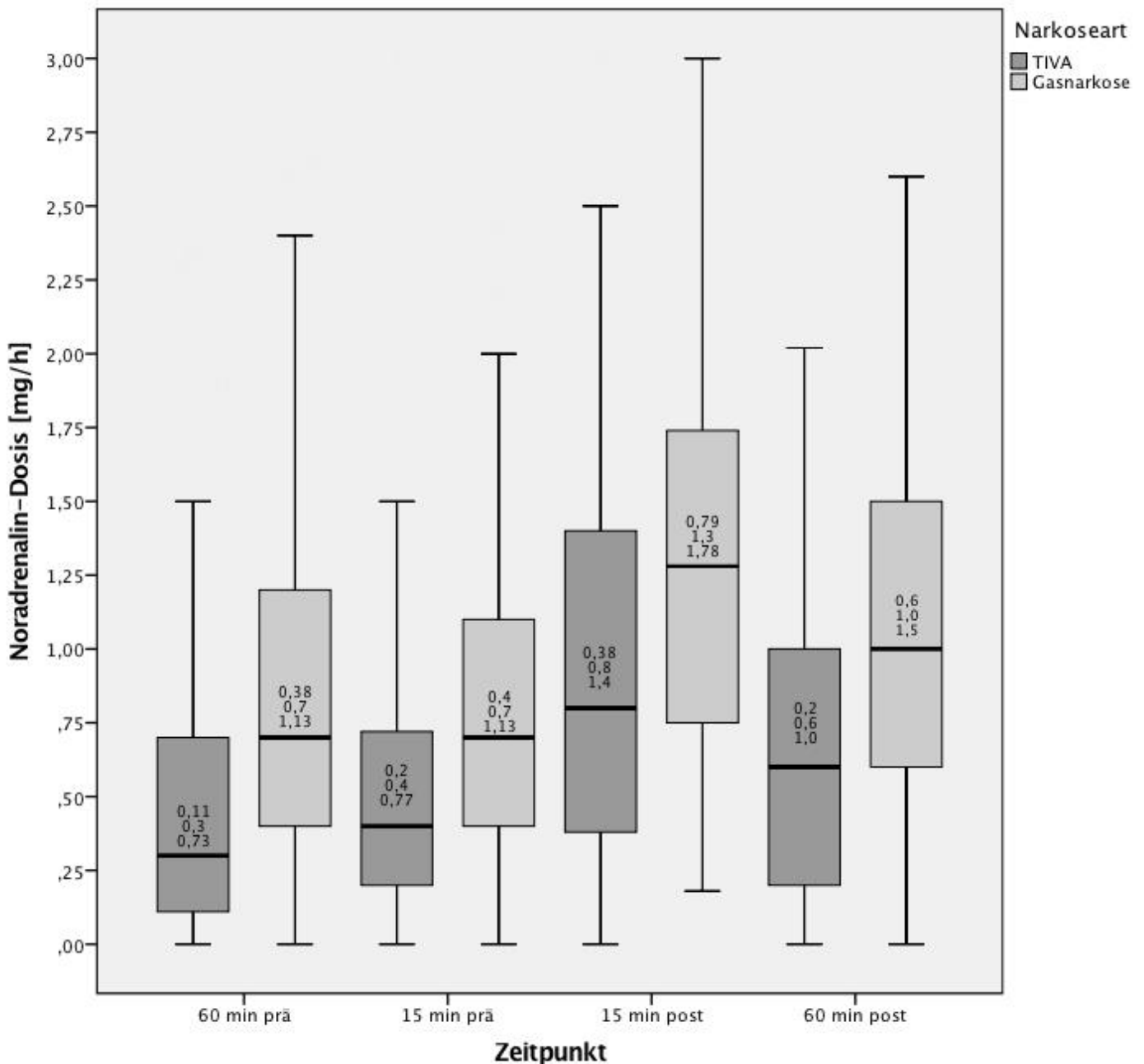


Abbildung 23: Noradrenalin-Dosen 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

Der Noradrenalinbedarf war zu allen untersuchten Zeitpunkten in der BA-Gruppe signifikant höher, ( $p = <0,0001$  MWU zu allen untersuchten Zeitpunkten). Ein Anstieg des Noradrenalin-Bedarfs nach Reperfusion wurde in beiden Gruppen beobachtet, wobei der Bedarf in der BA-Gruppe signifikant höher war. Auch die Varianz war in der BA-Gruppe zu allen untersuchten Zeitpunkten hochsignifikant größer ( $p = <0,0001$  BFT 60 min vor Reperfusion,  $p = 0,001$  FT 15 min vor Reperfusion,  $p = <0,0001$  FT 15 und 60 min nach Reperfusion).

Ebenso konnte in der Analyse des minimalen und maximalen Noradrenalin-Bedarfs ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Auch hier waren sowohl der minimale ( $p = <0,0001$  MWU) als auch der maximale ( $p = 0,020$  TT) Noradrenalin-Bedarf in der BA-Gruppe signifikant höher. Die Varianz der balancierten Anästhesie war ebenfalls jeweils signifikant größer ( $p = 0,028$  FT Minimum,  $p = 0,020$  FT Maximum).

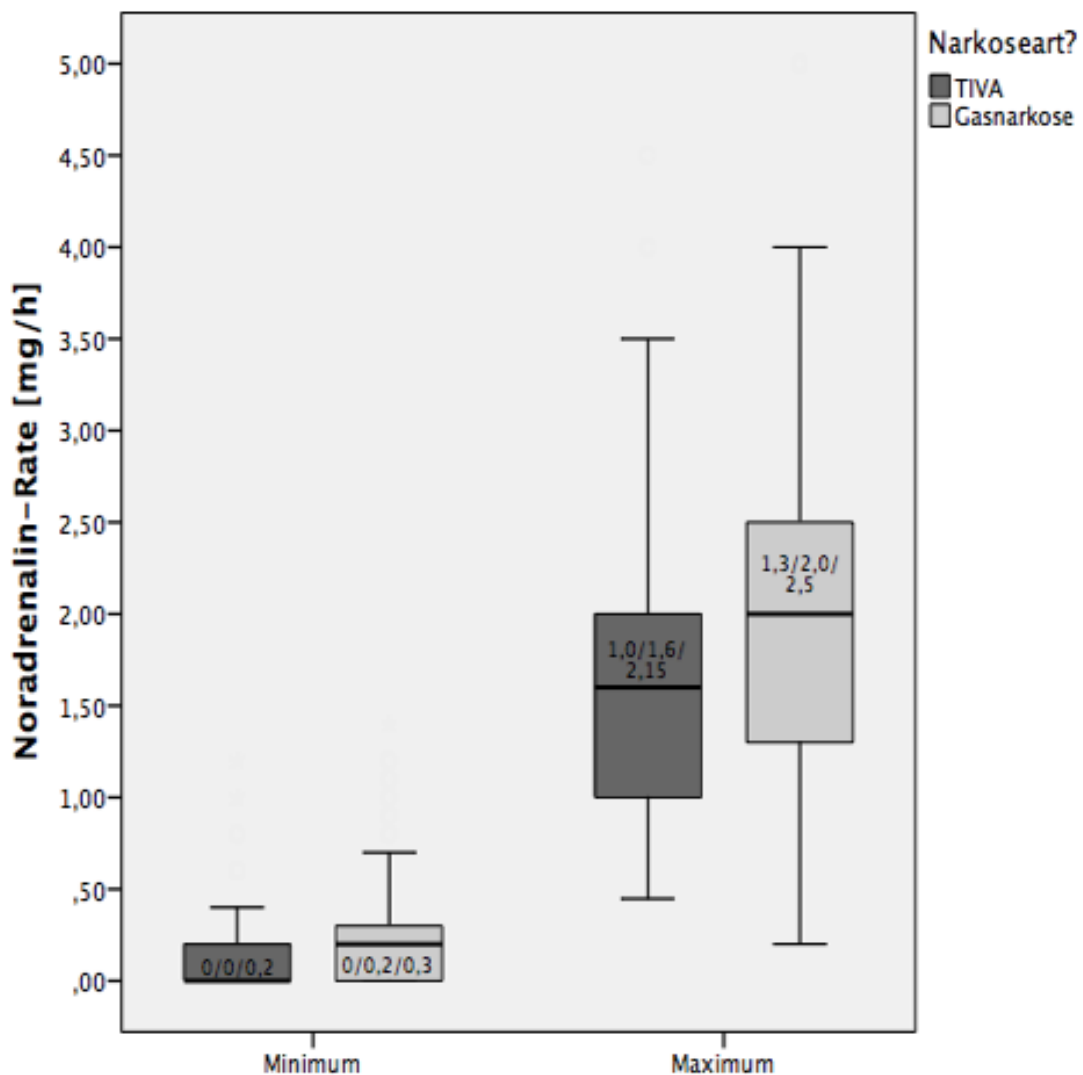


Abbildung 24: minimale und maximale Noradrenalin-Dosen vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt



### 4.3.3. ADRENALIN

Adrenalin stimuliert sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren. [186] Am Herzen hat dies eine gesteigerte Kontraktilität, eine verkürzte atrioventrikuläre Überleitung und eine Steigerung der Herzfrequenz zur Folge. [186] Die Wirkung am Gefäßsystem ist dosisabhängig: in niedrigeren Dosierungen kommt es zu einer Stimulation der  $\beta_2$ -Rezeptoren und somit zu einer Vasodilatation, wohingegen in höheren Dosierungen werden die  $\alpha$ -Rezeptoren stimuliert und es kommt zur Vasokonstriktion. [186]

Auch in Bezug auf den Adrenalin-Bedarf zeigten sich Unterschiede. Vor der Reperfusion benötigten nur einzelnen Patienten in beiden Gruppen eine Kreislaufunterstützung mit Adrenalin, sodass für diese Zeitpunkte auch keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden konnten. Nach der Reperfusion war der Adrenalinbedarf in der BA-Gruppe sowohl nach 15 Minuten ( $p < 0,0001$  MWU) als auch nach 60 Minuten ( $p = 0,038$ TT) erhöht. Die Varianz war in der

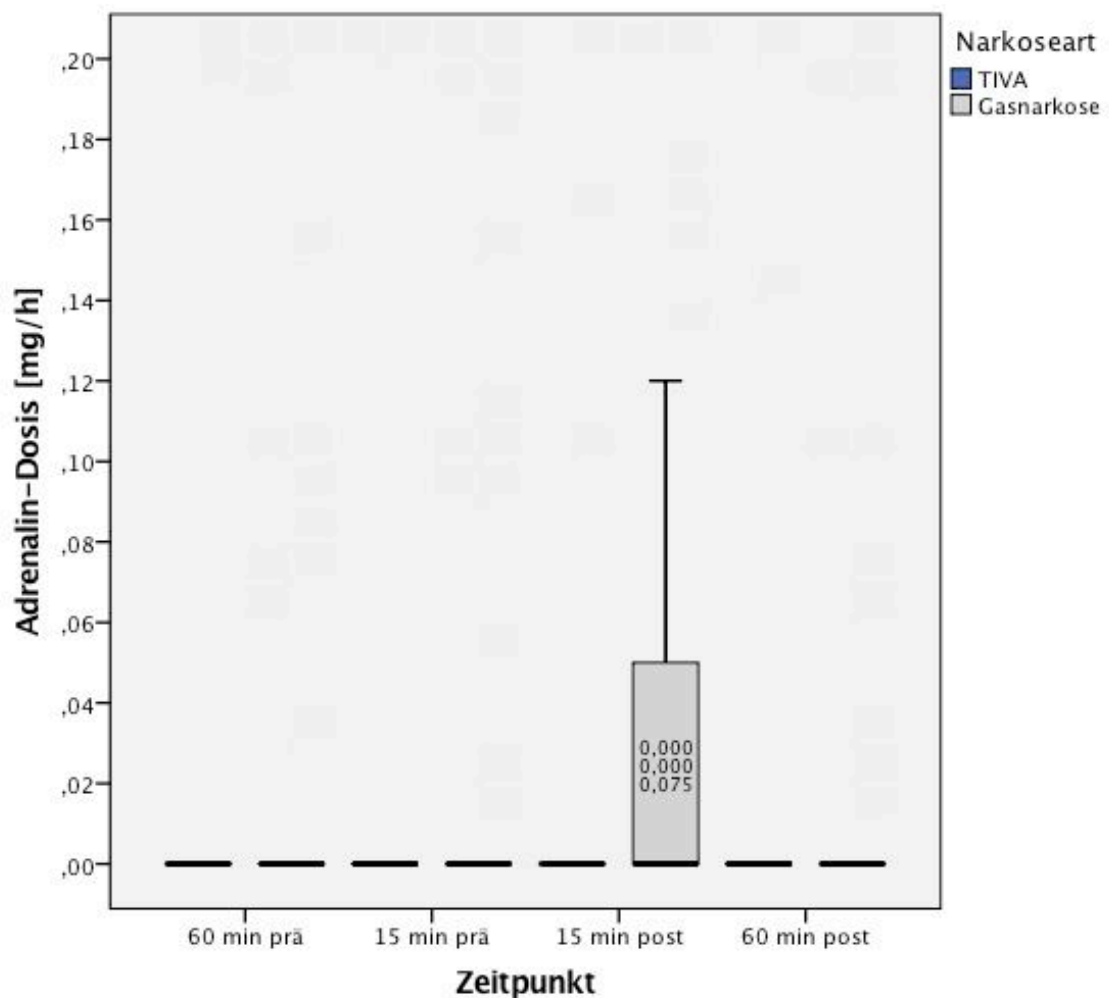


Abbildung 25: Adrenalin-Dosen 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

BA-Gruppe 15 bzw. 60 Minuten nach Reperfusion an 3 von 4 Zeitpunkten signifikant größer ( $p = 0,003$  BFT bzw.  $0,038$  BFT).

Insgesamt erhielten 15 Minuten nach der Reperfusion 19% der BA-Patienten und 6% der TIVA-Patienten eine Kreislaufunterstützung mit Adrenalin. 60 Minuten nach Reperfusion benötigten 16% der Patienten, welche eine balancierte Narkose erhielten weiterhin eine Kreislaufunterstützung mit Adrenalin, während dies in der TIVA-Gruppe nur noch in 2,3% der Fälle notwendig wurde.

Dieser Unterschied spiegelt sich im signifikant höheren maximalen Adrenalinbedarf der BA-Gruppe ( $p = 0,001$  MWU) und der ebenfalls signifikant höheren Varianz ( $p = 0,029$  BFT) wieder.

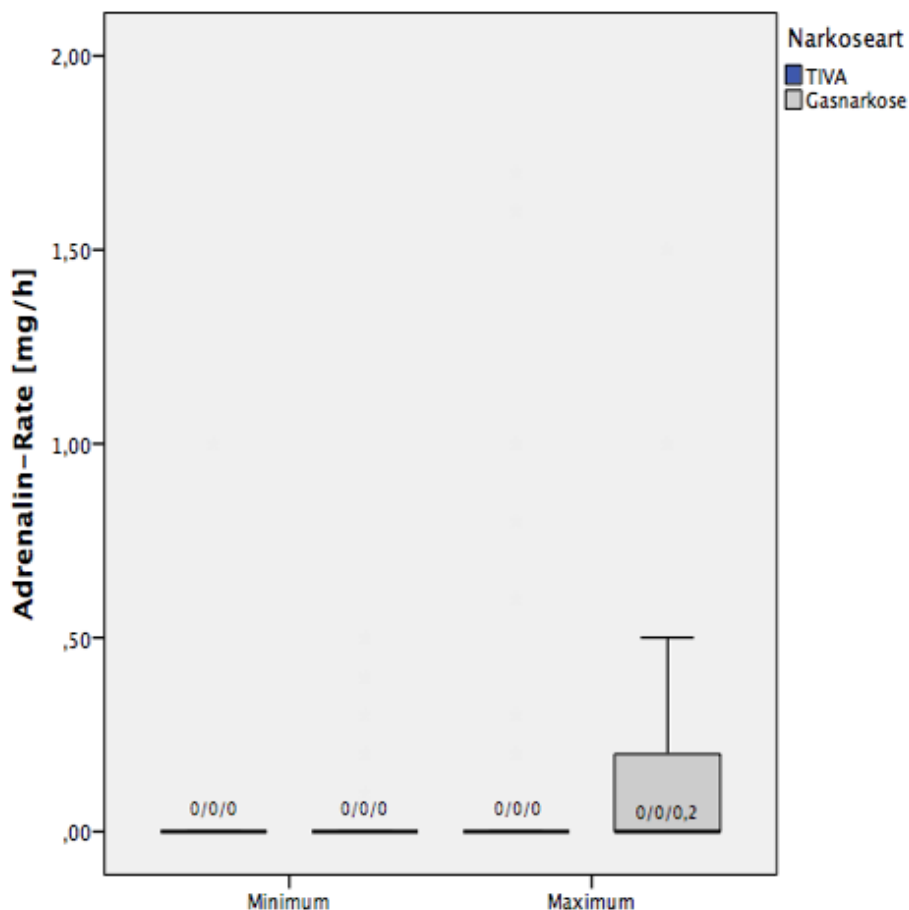


Abbildung 26: minimale und maximale Adrenalin-Dosen vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

#### **4.3.4. VASOPRESSIN**

Vasopressin - oder auch Antidiuretisches Hormon wird im Hypophysenhinterlappen gebildet. [187] Es hat in niedriger Dosierung eine antidiuretische Wirkung, welche durch den Einbau von Aquaporinen in die Sammelrohre und die dadurch gesteigerte Rückresorption von Wasser aus dem Primärharn bedingt ist. In [187] in höherer Dosierung bewirkt Vasopressin eine Vasokonstriktion, welche zu einer Blutdrucksteigerung führt. Vasopressin vermindert außerdem die Durchblutung im Splanchnikusgebiet, was den portalen Druck senkt. [187]

Während in der TIVA-Gruppe zwischen 3,5% (60 Minuten vor Reperfusion) und 4,7% (60 Minuten nach Reperfusion) der Patienten im perioperativen Verlauf eine zusätzliche Katecholamintherapie mit Vasopressin benötigten, waren die Zahlen in der BA-Gruppe deutlich höher. Eine Stunde vor der Reperfusion benötigten 7,3% Vasopressin, 15 Minuten vor Reperfusion 9%. Nach der Reperfusion stieg der Anteil auf 13 % bzw. 14,7% (15 bzw. 60 Minuten nach Reperfusion). Vor der Reperfusion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Bedarf an Vasopressin. Nach der Reperfusion ist der Bedarf sowohl 15 Minuten nach Reperfusion ( $p = 0,003$  TT) als auch 60 Minuten nach Reperfusion ( $p = <0,0001$  TT) signifikant erhöht. An diesen beiden Zeitpunkten waren die Unterschiede in der Varianzanalyse ebenfalls signifikant ( $p = 0,003$  BFT (15 min post),  $p = <0,0001$  BFT (60 min post)).

#### **4.3.5. DOBUTAMIN**

Dobutamin wirkt vorwiegend an  $\alpha$ -,  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -Rezeptoren. [186] Durch seine positiv inotrope und positiv lusitrope Wirkung steigert Dobutamin das Schlagvolumen (und somit auch das Herzzeitvolumen). [186] Da es erst bei höheren Dosierungen zu einer Steigerung der Herzfrequenz kommt, scheint die  $\beta_1$ -Stimulation selektiv zu sein. [186] Durch seine  $\beta_2$ -agonistische Wirkung kommt es zusätzlich zu einer peripheren Vasodilatation, was zu einer reduzierten Nachlast führt. [186] Bei akuter Linksherzdekompensation ist Dobutamin intraoperativ das Mittel der ersten Wahl zur Steigerung der Kontraktilität. [186] Bei ausgeprägter Hypotonie wird eine Kombination mit Noradrenalin empfohlen. [186]

Dobutamin wurde in beiden Gruppen nur in Einzelfällen genutzt, sodass sich hier weder zu den untersuchten Zeitpunkten, noch in Bezug auf den maximalen Bedarf signifikante Unterschiede zeigten. Auch in der Varianzanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

## 4.4. OUTCOME

### 4.4.1. POSTOPERATIVE BEATMUNGSDAUER

Die Entscheidung für oder gegen Extubation wurden dem betreuenden Anästhesisten überlassen. Es wurden 72,94% der TIVA- und 68,36% der BA-Patienten postoperativ nicht extubiert, sondern intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt. Nach einer TIVA waren die Patienten im Schnitt 77,3 Stunden, nach einer balancierten Narkose im Schnitt 104,8 Stunden beatmet. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen war hierbei statistisch nicht signifikant ( $p = 0,077$  TT), eine Tendenz ist jedoch zu erkennen.

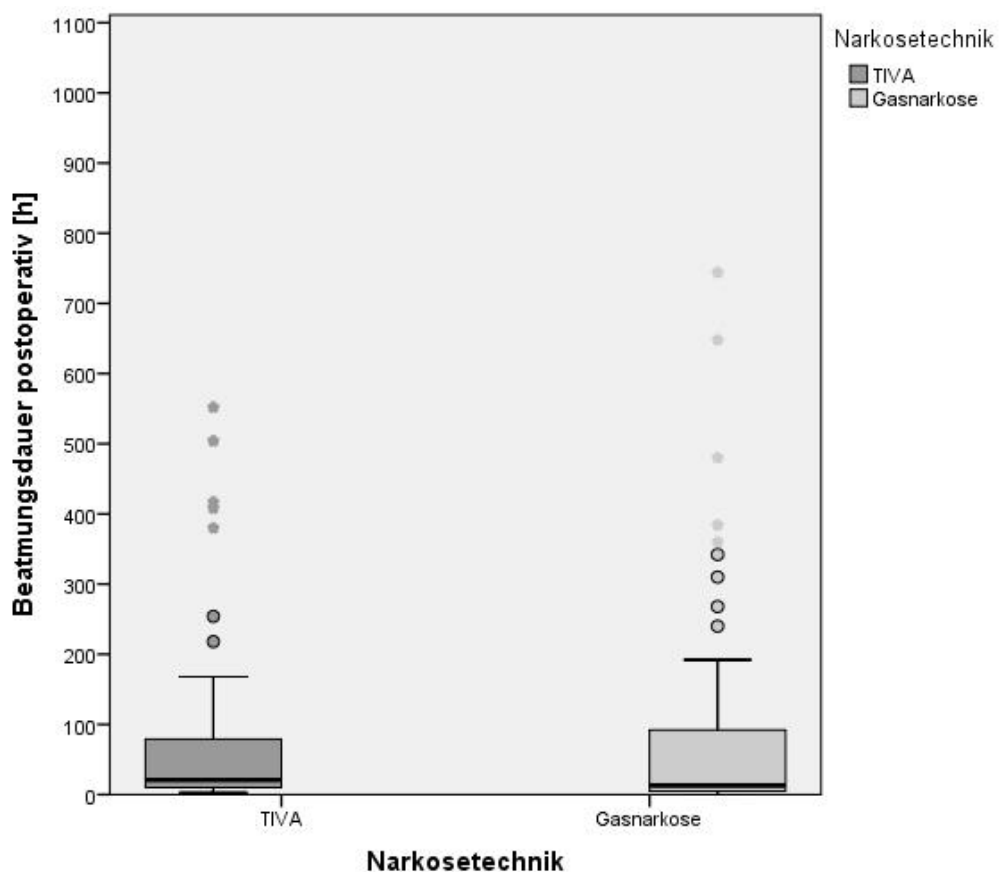


Abbildung 27: Beatmungsdauer vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

### 4.4.2. POSTOPERATIVE NIERENERSATZVERFAHREN

Es wurde bei 31,76% der TIVA- und 26,55% der BA-Patienten direkt postoperativ eine Hämofiltration notwendig. Nach einer TIVA wurden die Patienten im Schnitt 106,09 ( $\pm 148,46$ ) Stunden hämofiltriert, die Patienten nach einer Gasnarkose hingegen im

Schnitt für 92,6 ( $\pm 248,12$ ) Stunden. Auch hier ließ der Unterschied eine Tendenz, wenn auch keine statistische Signifikanz ( $p = 0,058$  TT) erkennen.

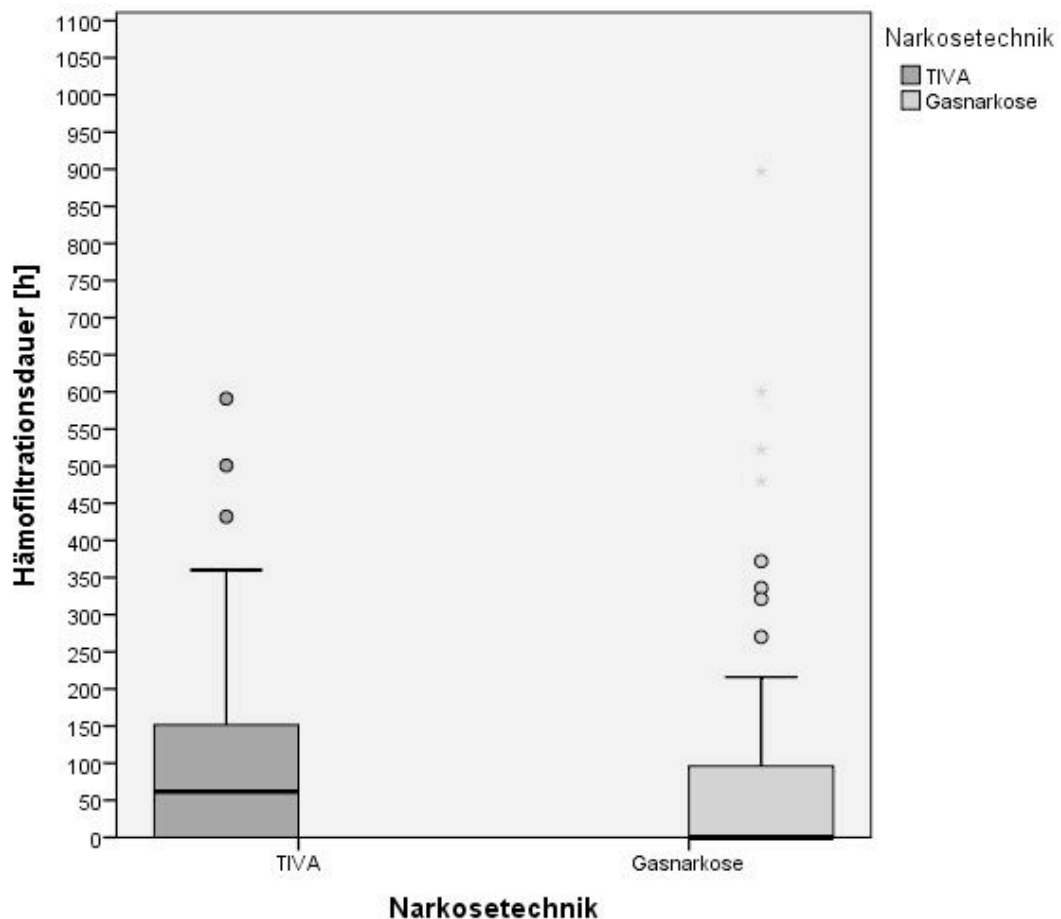


Abbildung 28: Dauer der Hämofiltration vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

#### 4.4.3. AUFENTHALTSDAUER IM KRANKENHAUS & AUF DER INTENSIVSTATION

Die Entscheidung für eine postoperative Verlegung auf die Intensivstation oder einen prolongierten Aufenthalt im Aufwachraum, oblag dem betreuenden Anästhesisten. Etwa Dreiviertel der Patienten beider Gruppen wurden postoperativ auf die Intensivstation verlegt (TIVA: 77,65%, BA 71,75%). Im Mittel verbrachten die Patienten hier 11,95 Tage (TIVA) bzw. 12,27 Tage (BA). Der hierbei gefundene Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,879$ ).

Insgesamt verblieben die Patienten der BA-Gruppe 38,7 Tage im Krankenhaus, während die Patienten der TIVA-Gruppe postoperativ 28,28 Tage stationär behandelt wurden. Hierbei war wie auch bei der Beatmungsdauer eine Tendenz zu Gunsten der TIVA zu erkennen ( $p = 0,081$  TT).

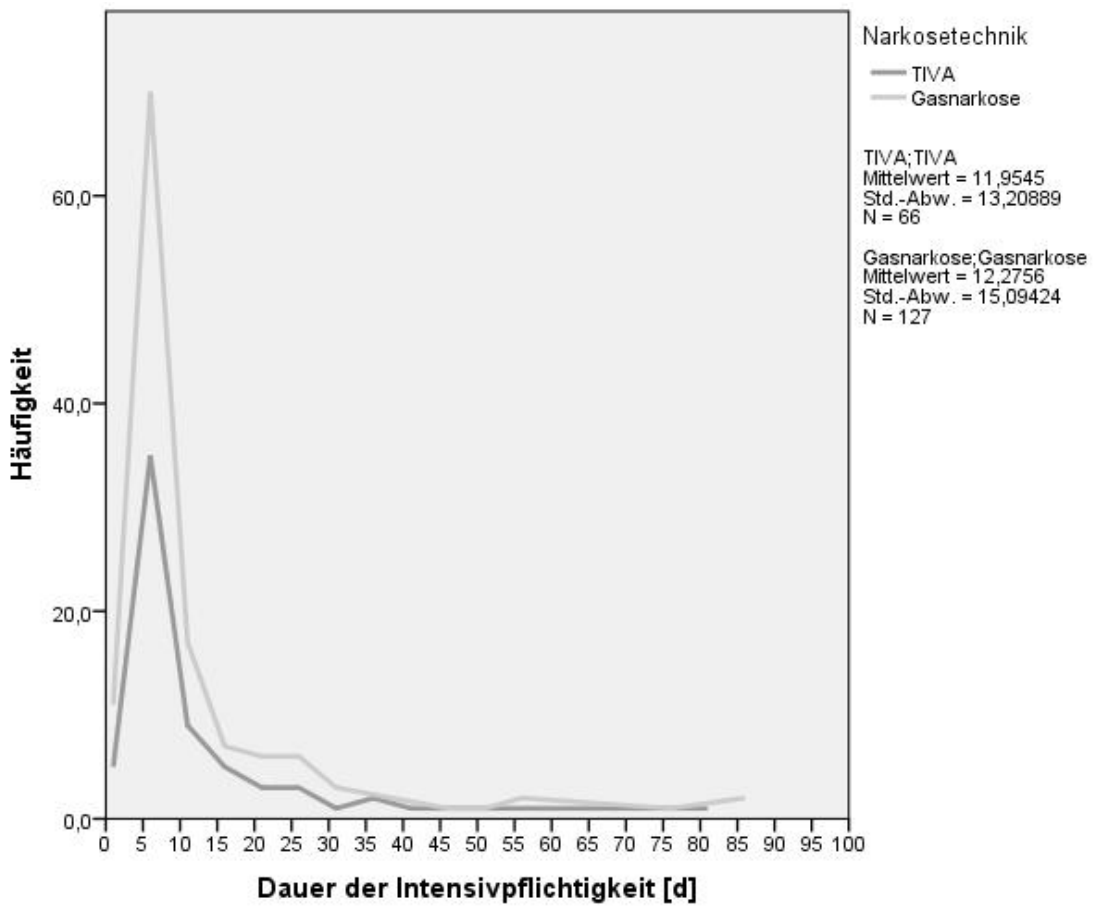


Abbildung 29: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation vergleichend für beide Gruppen dargestellt

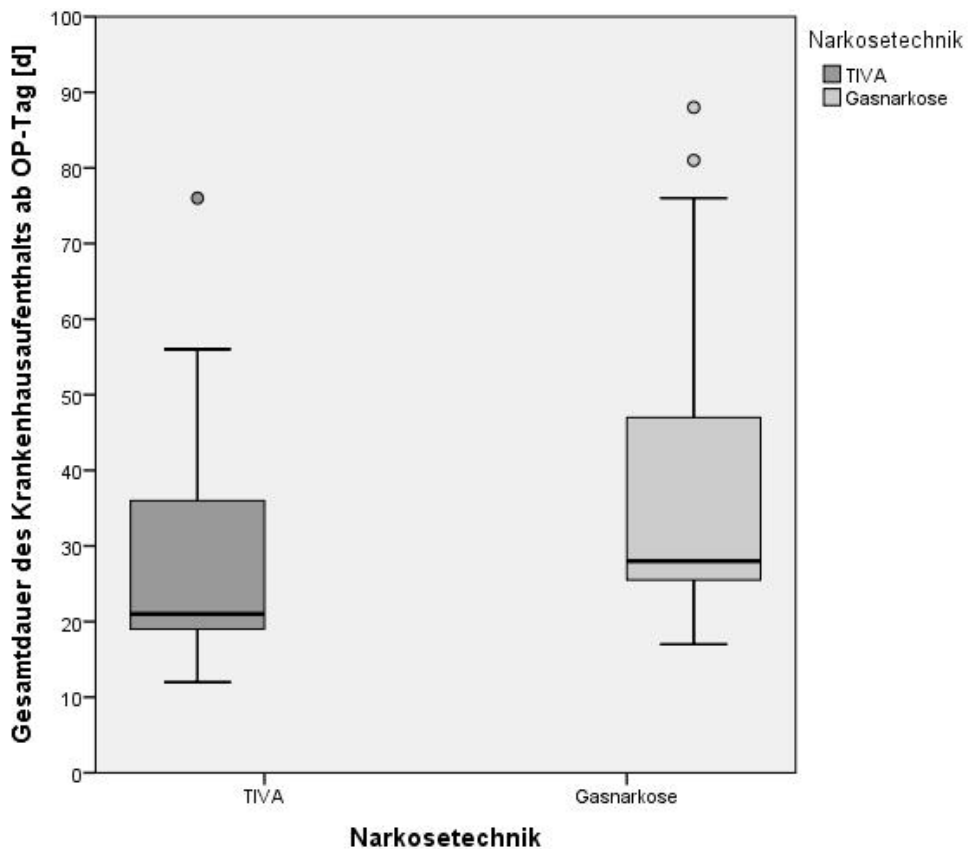


Abbildung 30: Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

#### 4.4.4. OUTCOME UND ÜBERLEBENSZEIT

Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich vom Tag der Transplantation bis zum Jahresende 2011. In der TIVA-Gruppe verstarben in diesem Zeitraum 15,66%, wohingegen dies in der BA-Gruppe auf 11,86% zutraf. In Bezug auf das Überleben innerhalb des Erfassungszeitraum konnten bei 73,49% der TIVA-Gruppe und 53,67% der BA-Gruppe Daten erhoben werden. In beiden Gruppen gab es Patienten, die nicht ins Follow-up eingeschlossen werden konnten. Dies traf bei 10,84% der TIVA- und 34,46% der BA-Gruppe zu.

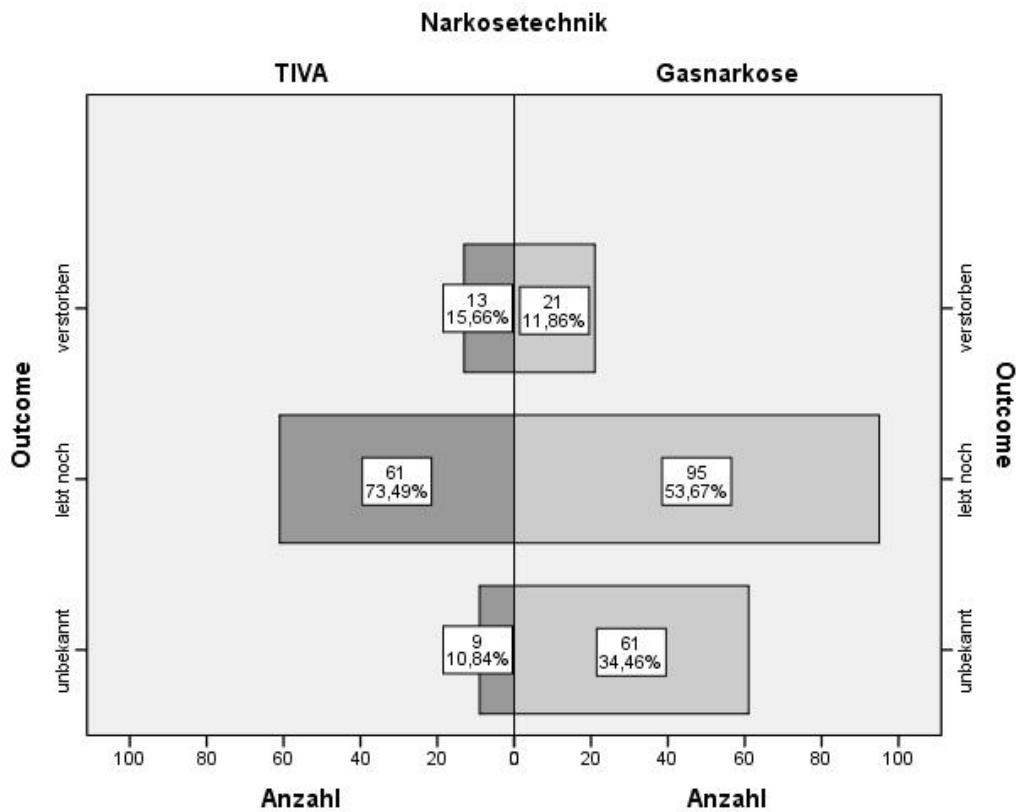


Abbildung 31: Aufschlüsselung des Überlebensstatus in den beiden Gruppen

Die Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 32) zeigen ein deutlich häufigeres Überleben in den ersten 36 Monaten in der TIVA-Gruppe. Nach Ablauf dieses Zeitraums kreuzen die Kurven und stellen ein diskret häufigeres Überleben innerhalb der BA-Gruppe. Die gefundenen Unterschiede waren im Logrank-Test ( $p = 0,753$ ) nicht signifikant. Auch eine Cox-Regression unter Berücksichtigung der möglichen Confounder (Diabetes, Niereninsuffizienz, arterieller Hypertonus, ASA-Klasse, MELD-Score) zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,615$ ).

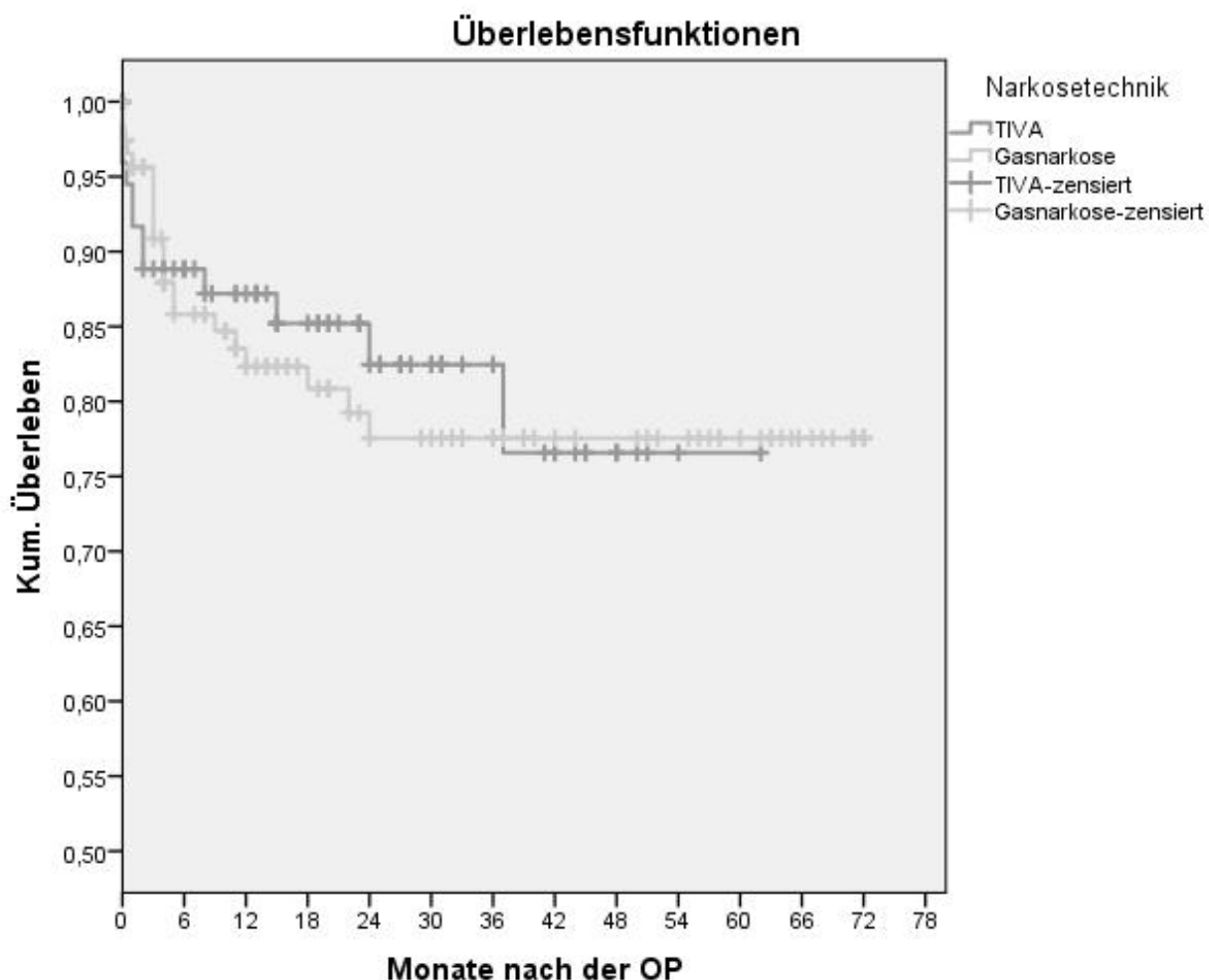


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Überlebens in beiden Gruppen

## 4.5. SUBGRUPPENANALYSEN

Im Bayes Net (s. Abbildung 3) wurden Diabetes und arterieller Hypertonus als mögliche Confounder identifiziert. Außerdem gab es eine sehr hohe Prävalenz von Niereninsuffizienz im Kollektiv, sodass auch hier eine Subgruppenanalyse - trotz der Tatsache, dass im Bayes Net kein Zusammenhang zum Outcome festgestellt werden konnte und ein Confounding somit unwahrscheinlich ist - sinnvoll erschien. Die Subgruppen wurden in Hinblick auf die Kreislaufparameter und den Katecholaminbedarf analysiert. Diese werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

### 4.5.1. SUBGRUPPENANALYSE KREISLAUFPARAMETER

In den Tabellen 19 und 20 sind alle Werte der Subgruppenanalyse dargestellt.

In allen drei untersuchten Subgruppen waren die durchschnittlichen MAP- und systolischen Blutdruck-Werte in der TIVA-Gruppe signifikant höher, ebenso wie die



Maximalwerte in der Niereninsuffizienz-Subgruppe (MAP & RR syst). Auch 60 Minuten postoperativ blieben die MAP- und systolischen Blutdruck-Werte in der TIVA-Gruppe entweder signifikant höher (DM, NI) oder es ließ sich eine entsprechende Tendenz erkennen (aHTN). Ein Confounding scheint daher unwahrscheinlich.

Weiterhin fällt auf, dass die PAP-Werte in den Subgruppen -sowohl an den untersuchten Zeitpunkten, als auch in Bezug auf die Maximalwerte - mehrfach signifikante Unterschiede aufweisen. Da es sich hierbei zum großen Teil um grenzwertig signifikante Werte handelt, ist zu erwarten, dass sich dieser Effekt nach multipler Hypothesen-Testung relativiert. Für den ZVD, die SWV und den Herzindex hingegen ergaben sich - mit wenigen Ausnahmen (vgl. Tabelle 19 und 20) - weder im Gesamtkollektiv, noch in den Subgruppen signifikante Unterschiede.

		Gesamtkollektiv		Niereninsuffizienz		Diabetes mellitus Typ II		Arterielle Hypertonie	
		p-Wert	Test	p-Wert	Test	p-Wert	Test	p-Wert	Test
<b>MAP</b>	60 min Prä	<0,0001	MWU-Test	0,218	t-Test	0,155	t-Test	0,070	t-Test
	15 min Prä	0,024	MWU-Test	0,921	t-Test	0,371	t-Test	0,800	t-Test
	15 min post	0,012	t-Test	0,108	t-Test	0,206	t-Test	0,277	t-Test
	60 min post	<0,0001	MWU-Test	0,046	t-Test	0,013	t-Test	0,075	t-Test
<b>RRsyst</b>	60 min Prä	0,016	MWU-Test	0,398	t-Test	0,214	t-Test	0,473	t-Test
	15 min Prä	0,343	t-Test	0,471	t-Test	0,459	t-Test	0,902	t-Test
	15 min post	0,119	t-Test	0,664	t-Test	0,698	t-Test	0,359	t-Test
	60 min post	<0,0001	MWU-Test	0,010	t-Test	0,001	MWU-Test	0,085	MWU-Test
<b>ZVD</b>	60 min Prä	0,960	t-Test	0,129	t-Test	0,450	t-Test	0,819	t-Test
	15 min Prä	0,406	t-Test	0,051	MWU-Test	0,206	t-Test	0,505	t-Test
	15 min post	0,069	t-Test	0,001	MWU-Test	0,142	t-Test	0,662	t-Test
	60 min post	0,650	t-Test	0,052	t-Test	0,670	t-Test	0,569	t-Test

		Gesamtkollektiv		Niereninsuffizienz		Diabetes mellitus Typ II		Arterielle Hypertonie	
		p-Wert	Test	p-Wert	Test	p-Wert	Test	p-Wert	Test
<b>PAP</b>	60 min Prä	0,618	t-Test	0,023	MWU-Test	0,081	t-Test	0,281	t-Test
	15 min Prä	0,044	t-Test	0,070	t-Test	0,061	t-Test	0,011	t-Test
	15 min post	0,081	MWU-Test	0,005	MWU-Test	0,046	t-Test	0,057	t-Test
	60 min post	0,100	t-Test	0,034	MWU-Test	0,029	t-Test	0,007	MWU-Test
<b>CI</b>	60 min Prä	0,750	t-Test	0,921	t-Test	0,013	t-Test	0,912	t-Test
	15 min Prä	0,729	t-Test	0,907	t-Test	0,192	t-Test	0,767	t-Test
	15 min post	0,122	t-Test	0,436	t-Test	0,150	t-Test	0,555	t-Test
	60 min post	0,420	t-Test	0,528	t-Test	0,665	t-Test	0,645	t-Test
<b>SW</b>	60 min Prä	0,193	t-Test	0,025	t-Test	0,022	t-Test	0,286	t-Test
	15 min Prä	0,240	t-Test	0,796	t-Test	0,750	t-Test	0,744	t-Test
	15 min post	0,086	t-Test	0,105	t-Test	0,268	t-Test	0,197	t-Test
	60 min post	0,006	MWU-Test	0,002	t-Test	0,613	t-Test	0,252	t-Test

Tabelle 19: Subgruppenanalyse in Bezug auf die Kreislaufparameter zu den vier definierten Zeitpunkten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv, Diabetiker, Hypertoniker und niereninsuffiziente Patienten.

		Gesamtkollektiv		Niereninsuffizienz		Diabetes		Arterielle Hypertonie	
		p-Wert	Test	p-Wert	Test	p-Wert	Test	p-Wert	Test
<b>MAP</b>	min	0,192	t-Test	0,500	t-Test	0,581	t-Test	0,172	t-Test
	max	0,001	MWU-Test	0,002	MWU-Test	0,217	t-Test	0,451	t-Test
	avg	<0,0001	MWU-Test	0,035	t-Test	0,013	t-Test	0,023	t-Test
<b>RRsyst</b>	min	0,506	t-Test	0,675	t-Test	0,399	t-Test	0,456	t-Test
	max	0,002	MWU-Test	0,005	MWU-Test	0,069	t-Test	0,113	t-Test
	avg	<0,0001	MWU-Test	0,012	t-Test	0,019	t-Test	0,015	t-Test
<b>ZVD</b>	min	0,932	t-Test	0,878	t-Test	0,821	t-Test	0,321	t-Test
	max	0,171	t-Test	0,596	t-Test	0,965	t-Test	0,507	t-Test
	avg	0,164	t-Test	0,097	t-Test	0,254	t-Test	0,787	t-Test
<b>PAP</b>	min	0,020	t-Test	0,03	MWU-Test	0,207	t-Test	0,196	t-Test
	max	0,768	t-Test	0,101	t-Test	0,096	t-Test	0,035	MWU-Test
	avg	0,305	t-Test	0,016	MWU-Test	0,071	t-Test	0,029	MWU-Test
<b>CI</b>	min	0,708	t-Test	0,199	t-Test	0,269	t-Test	0,724	t-Test
	max	0,003	MWU-Test	0,209	t-Test	0,418	t-Test	0,289	t-Test
	avg	0,167	t-Test	0,634	t-Test	0,622	t-Test	0,926	t-Test
<b>SVV</b>	min	0,059	MWU-Test	0,176	t-Test	0,143	t-Test	0,762	t-Test
	max	0,082	t-Test	0,063	t-Test	0,251	t-Test	0,632	t-Test
	avg	0,047	t-Test	0,030	MWU-Test	0,408	t-Test	0,914	t-Test

Tabelle 20: Subgruppenanalyse der Kreislaufparameter bezogen auf die Minimal- Maximal- und Durchschnittswerte. Verglichen werden das Gesamtkollektiv, Diabetiker, Hypertoniker und niereninsuffiziente Patienten.

#### 4.5.2. SUBGRUPPENANALYSE KATECHOLAMINE

In Tabelle 21 und 22 sind alle Werte dieser Subgruppenanalyse aufgeführt.

Der Noradrenalinbedarf war in den Subgruppen der Diabetiker (3 von 4 Zeitpunkten) und Hypertoniker (alle Zeitpunkte) signifikant erhöht. Dies entspricht den Ergebnissen im Gesamtkollektiv. Ebenso wie im Gesamtkollektiv, ist der minimale und maximale Noradrenalinbedarf der Diabetiker signifikant unterschiedlich. Im Gegensatz dazu unterschied sich lediglich der minimale Noradrenalinbedarf der Hypertoniker signifikant. Die Analyse der niereninsuffizienten Patienten ergab hingegen weder zu den untersuchten Zeitpunkten, noch für den minimalen bzw. maximalen Bedarf signifikante Unterschiede.

Weiterhin differierte der Adrenalinbedarf - entsprechend dem Gesamtkollektiv - in den Subgruppen „Niereninsuffizienz“ und „arterielle Hypertonie“ nach der Reperfusion signifikant. Ebenso die maximale Adrenalinosis der Hypertoniker. Für die Patienten mit Diabetes konnten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Der Bedarf an Vasopressin nach der Reperfusion bleibt in den Subgruppen „Diabetes“ und „arterielle Hypertonie“ nach der Reperfusion weiterhin signifikant bzw. zeigt eine entsprechende Tendenz (aHTN 15 min post). Die niedrigste Vasopressindosis blieb in den Subgruppen „arterielle Hypertonie“ und „Niereninsuffizienz“ weiterhin signifikant, während für Diabetes keine Signifikanz gezeigt werden konnte.

Demgegenüber konnten in der Subgruppenanalyse, wie auch im Gesamtkollektiv, für Dobutamin keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Die vorliegenden Daten lassen den Rückschluss zu, dass ein Confounding unwahrscheinlich ist.

		Gesamtkollektiv		Niereninsuffizienz		Diabetes		arterielle Hypertonie	
		p-Wert	Test	p-Wert	Test	p-Wert	Test	p-Wert	Test
<b>Noradrenalin</b>	60 min Prä	<0,0001	MWU-Test	0,050	MWU-Test	0,072	t-Test	0,008	MWU-Test
	15 min Prä	<0,0001	MWU-Test	0,096	t-Test	0,032	t-Test	0,002	MWU-Test
	15 min post	<0,0001	MWU-Test	0,239	t-Test	0,016	MWU-Test	<0,0001	MWU-Test
	60 min post	<0,0001	MWU-Test	0,299	t-Test	0,040	MWU-Test	<0,0001	MWU-Test
<b>Adrenalin</b>	60 min Prä	0,640	t-Test	0,594	t-Test	0,240	t-Test	0,080	t-Test
	15 min Prä	0,313	t-Test	0,351	t-Test	0,078	t-Test	0,038	t-Test
	15 min post	<0,0001	MWU-Test	0,007	t-Test	0,060	t-Test	0,016	t-Test
	60 min post	0,038	t-Test	0,010	t-Test	0,135	t-Test	0,047	t-Test

<b>Dobutamin</b>	60 min Prä	0,732	t-Test	0,862	t-Test	0,327	t-Test	0,328	t-Test
	15 min Prä	0,654	t-Test	0,976	t-Test	0,881	t-Test	0,930	t-Test
	15 min post	0,682	t-Test	0,976	t-Test	0,850	t-Test	0,799	t-Test
	60 min post	0,703	t-Test	0,916	t-Test	0,881	t-Test	0,167	t-Test
<b>Vasopressin</b>	60 min Prä	0,485	t-Test	0,967	t-Test	0,336	t-Test	0,151	t-Test
	15 min Prä	0,829	t-Test	0,958	t-Test	0,156	t-Test	0,128	t-Test
	15 min post	0,003	t-Test	0,529	t-Test	0,072	t-Test	0,058	t-Test
	60 min post	<0,0001	t-Test	0,283	t-Test	0,030	t-Test	0,036	t-Test

Tabelle 21: Subgruppenanalyse in Bezug auf den Katecholaminbedarf zu den vier definierten Zeitpunkten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv, Diabetiker, Hypertoniker und niereninsuffiziente Patienten.

		<b>Gesamtkollektiv</b>		<b>Niereninsuffizienz</b>		<b>Diabetes</b>		<b>arterielle Hypertonie</b>	
		<b>p-Wert</b>	<b>Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Test</b>
<b>Noradrenalin</b>	min	<0,0001	MWU-Test	0,596	t-Test	0,028	t-Test	0,005	MWU-Test
	max	0,020	t-Test	0,548	t-Test	0,023	t-Test	0,162	t-Test
<b>Adrenalin</b>	min	0,590	t-Test	0,067	t-Test	0,430	t-Test	0,168	t-Test
	max	0,001	MWU-Test	0,767	t-Test	0,733	t-Test	0,037	t-Test
<b>Dobutamin</b>	min	0,593	t-Test	0,402	t-Test	0,647	t-Test	0,103	t-Test
	max	0,541	t-Test	0,888	t-Test	0,705	t-Test	0,592	t-Test
<b>Vasopressin</b>	min	0,001	t-Test	0,007	t-Test	0,118	t-Test	0,033	t-Test
	max	0,161	t-Test	0,658	t-Test	0,404	t-Test	0,138	t-Test

Tabelle 22: Subgruppenanalyse der Kreislaufparameter bezogen auf die Minimal- und Maximalwerte. Verglichen werden das Gesamtkollektiv, Diabetiker, Hypertoniker und niereninsuffiziente Patienten.

#### **4.6. PROPENSITY-SCORE-KORRIGIERTE LINEARE REGRESSIONSANALYSE & PROPENSITY SCORE MATCHING**

Als weitere statistische Methoden zum Ausschluss von Confounding wurden zusätzlich zu den Subgruppenanalysen eine Propensity-Score-korrigierte lineare Regression (inReg) für das Gesamtkollektiv und ein Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt. In den Propensity Score flossen folgende Parameter ein: OP-Zeit, Geschlecht, Diabetes mellitus Typ II und arterieller Hypertonus. Im Propensity Score Matching wurden jeweils 30 Patienten aus den untersuchten Gruppen ausgewählt und gematched. Ein Propensity Score konnte in der BA-Gruppe für 81 Patienten und in der TIVA-Gruppe für 39 Patienten berechnet werden. Für eine Power von 0,8 ( $\alpha = 0,05$ ) wäre ein Matching von 80 Patienten je Gruppe notwendig gewesen. Die Power dieser Untersuchung lag somit bei 0,5 ( $\alpha = 0,05$ ).

Die Ergebnisse sind in Bezug auf die Kreislaufparameter in Tabelle 23 und 24 und in Bezug auf den Katecholaminbedarf in Tabelle 25 und 26 dargestellt.

Wie auch im Gesamtkollektiv blieben die MAP-Werte in der linearen Regressionsanalyse - mit Ausnahme von 15 Minuten vor der Reperfusion - für alle Zeitpunkte signifikant. Auch im PSM waren die gezeigten Unterschiede vor der Reperfusion weiterhin signifikant. Der p-Wert 60 Minuten nach Reperfusion ist im PSM zwar nicht mehr signifikant, ließ aber weiterhin einen entsprechenden Trend erkennen. Die im Gesamtkollektiv gezeigten hochsignifikanten Unterschiede zwischen den systolischen Blutdruckwerten der Gruppen 60 Minuten nach Reperfusion, konnten in der Regressionsanalyse ebenfalls gezeigt werden. Ferner war im PSM eine Tendenz zu signifikanten p-Werten zu erkennen. Ebenso konnten die hochsignifikanten Ergebnisse für die durchschnittlichen MAP und durchschnittlichen RR<sub>syst</sub> in beiden Untersuchungen bestätigt werden. In Bezug auf die maximalen MAP und systolischen Blutdruckwerte konnte weiterhin eine Tendenz gezeigt werden (MAP) bzw. wurde die Signifikanz in der linearen Regression bestätigt (RR<sub>syst</sub>).

Die lineare Regressionsanalyse bestätigte außerdem die Signifikanz der Unterschiede zwischen den 15 Minuten vor Reperfusion und minimalen PAP-Werte.

Auch in Bezug auf die maximalen CI-Werte und die durchschnittlichen SWV-Werte wurde die statistische Signifikanz in der Propensity-Score-korrigierten linearen Regression bestätigt.

Insgesamt scheint es also unwahrscheinlich, dass die signifikanten Unterschiede in Bezug auf die MAP- und systolischen Blutdruckwerte auf Confounding zurückzuführen sind.

		Gesamtkollektiv		Propensity-Score-Korrigierte lin-Regression		Propensity Score Matching	
		p-Wert	Test	Regressionskoeffizient B	p-Wert	p-Wert	Test
MAP	60 min Prä	<0,0001	MWU-Test	5,685	0,042	0,008	MWU-Test
	15 min Prä	0,024	MWU-Test	3,785	0,104	0,044	MWU-Test
	15 min post	0,012	t-Test	5,477	0,022	0,142	t-Test
	60 min post	<0,0001	MWU-Test	6,195	0,002	0,069	t-Test
RRsyst	60 min Prä	0,016	MWU-Test	1,872	0,588	0,060	t-Test
	15 min Prä	0,343	t-Test	1,970	0,512	0,058	MWU-Test
	15 min post	0,119	t-Test	4,733	0,170	0,530	t-Test
	60 min post	<0,0001	MWU-Test	6,541	0,009	0,069	t-Test
ZVD	60 min Prä	0,960	t-Test	-1905	0,130	0,571	t-Test
	15 min Prä	0,406	t-Test	-2,353	0,029	0,798	t-Test
	15 min post	0,069	t-Test	-2,616	0,031	0,072	MWU-Test
	60 min post	0,650	t-Test	-2,658	0,018	0,241	t-Test
PAP	60 min Prä	0,618	t-Test	-3,175	0,028	0,765	t-Test
	15 min Prä	0,044	t-Test	-4,334	0,006	0,409	t-Test
	15 min post	0,081	MWU-Test	-4,459	0,003	0,251	t-Test
	60 min post	0,100	t-Test	-4,791	0,001	0,544	t-Test
CI	60 min Prä	0,750	t-Test	1,737	0,368	0,743	t-Test
	15 min Prä	0,729	t-Test	2,234	0,298	0,989	t-Test
	15 min post	0,122	t-Test	4,585	0,013	0,294	t-Test
	60 min post	0,420	t-Test	3,148	0,035	0,620	t-Test
SVV	60 min Prä	0,193	t-Test	0,093	0,793	0,937	t-Test
	15 min Prä	0,240	t-Test	-0,293	0,507	0,256	t-Test
	15 min post	0,086	t-Test	-0,603	0,319	0,469	t-Test
	60 min post	0,006	MWU-Test	-0,602	0,293	0,457	t-Test

Tabelle 23: Propensity-Score-korrigierte lineare Regression und Propensity Score Matching in Bezug auf die Kreislaufparameter zu den vier definierten Zeitpunkten.

		Gesamtkollektiv		Propensity-Score-Korrigierte lin-Regression		Propensity Score Matching	
		p-Wert	Test	Regressionskoeffizient B	p-Wert	p-Wert	Test
MAP	min	0,192	t-Test	-4,502	0,124	0,318	t-Test
	max	0,001	MWU-Test	9,480	0,063	0,238	t-Test
	avg	<0,0001	MWU-Test	5,074	<0,0001	<0,0001	MWU-Test
RRsyst	min	0,506	t-Test	-1,797	0,677	0,425	t-Test
	max	0,002	MWU-Test	11,110	0,028	0,110	t-Test
	avg	<0,0001	MWU-Test	4,491	0,001	0,002	t-Test
ZVD	min	0,932	t-Test	-0,375	0,673	0,772	t-Test
	max	0,171	t-Test	-0,630	0,613	0,172	t-Test
	avg	0,164	t-Test	-1,872	0,025	0,160	t-Test
PAP	min	0,020	t-Test	-3,742	0,016	0,155	t-Test
	max	0,768	t-Test	-1,588	0,662	0,592	t-Test
	avg	0,305	t-Test	-3,091	0,007	0,438	t-Test
CI	min	0,708	t-Test	-0,010	0,972	0,694	t-Test
	max	0,003	MWU-Test	-0,978	0,048	0,285	t-Test
	avg	0,167	t-Test	-0,265	0,329	0,249	t-Test
SVV	min	0,059	MWU-Test	0,905	0,138	0,236	t-Test
	max	0,082	t-Test	1,906	0,351	0,162	t-Test
	avg	0,047	t-Test	2,589	0,024	0,056	t-Test

Tabelle 24: Propensity-Score-korrigierte lineare Regression und Propensity Score Matching bezogen auf die Minimal- Maximal- und Durchschnittswerte

Die Untersuchung des Noradrenalinbedarfs in der Propensity-Score-korrigierten linearen Regression und im Propensity Score Matching bestätigte den signifikant höheren Noradrenalin-Bedarf in der BA-Gruppe zu allen vier untersuchten Zeitpunkten. Die signifikanten Unterschiede im Adrenalin-Bedarf nach Reperfusion konnten ebenso in beiden Tests bestätigt werden.

Auch hier darf ein Confounding somit als unwahrscheinlich betrachtet werden.

Der maximale Adrenalin-Bedarf bleibt im PSM weiterhin signifikant und zeigt einen Trend in diese Richtung in der Propensity-Score-korrigierten linearen Regressionsanalyse. In Hinblick auf die maximalen Noradrenalin-Dosen konnte keine Signifikanz mehr nachgewiesen werden, eine Tendenz in Bezug auf den Maximalbedarf ist im PSM jedoch weiterhin erkennbar.



		Gesamtkollektiv		Propensity-Score-Korrigierte lin-Regression		Propensity Score Matching	
		p-Wert	Test	Regressionskoeffizient B	p-Wert	p-Wert	Test
NA	60 min Prä	<0,0001	MWU-Test	-0,318	0,006	0,017	t-Test
	15 min Prä	<0,0001	MWU-Test	-0,316	0,003	0,026	t-Test
	15 min post	<0,0001	MWU-Test	-0,490	0,002	0,005	MWU-Test
	60 min post	<0,0001	MWU-Test	-0,436	0,000	0,008	MWU-Test
Adrenalin	60 min Prä	0,640	t-Test	-0,036	0,057	0,227	t-Test
	15 min Prä	0,313	t-Test	-0,052	0,031	0,205	t-Test
	15 min post	<0,0001	MWU-Test	-0,102	0,007	0,048	t-Test
	60 min post	0,038	t-Test	-0,068	0,046	0,046	t-Test
Dobutamin	60 min Prä	0,732	t-Test	0,143	0,509	0,326	t-Test
	15 min Prä	0,654	t-Test	0,133	0,522	0,326	t-Test
	15 min post	0,682	t-Test	0,258	0,311	0,326	t-Test
	60 min post	0,703	t-Test	0,101	0,887	/	t-Test
Vasopressin	60 min Prä	0,485	t-Test	-0,099	0,302	0,326	t-Test
	15 min Prä	0,829	t-Test	-0,091	0,353	0,254	t-Test
	15 min post	0,003	t-Test	-0,218	0,110	0,075	t-Test
	60 min post	<0,0001	t-Test	-0,266	0,060	0,160	t-Test

Tabelle 25: Propensity-Score-korrigierte lineare Regression und Propensity Score Matching in Bezug auf den Katecholaminbedarf zu den vier definierten Zeitpunkten.

		Gesamtkollektiv		Propensity-Score-Korrigierte lin-Regression		Propensity Score Matching	
		p-Wert	Test	Regressionskoeffizient B	p-Wert	p-Wert	Test
NA	min	<0,0001	MWU-Test	-0,080	0,101	0,557	t-Test
	max	0,020	t-Test	-0,177	0,323	0,061	t-Test
Adrenalin	min	0,590	t-Test	-0,015	0,214	0,119	t-Test
	max	0,001	MWU-Test	0,115	0,098	0,038	t-Test
Dobutamin	min	0,593	t-Test	-0,067	0,911	/	/
	max	0,541	t-Test	-0,343	0,796	0,326	t-Test
Vasopressin	min	0,001	t-Test	-0,120	0,157	0,656	t-Test
	max	0,161	t-Test	-0,357	0,038	0,154	t-Test

Tabelle 26: Propensity-Score-korrigierte lineare Regression und Propensity Score Matching bezogen auf den minimalen, maximalen und durchschnittlichen Katecholaminbedarf

## 5. DISKUSSION

### 5.1. DISKUSSION DES PATIENTENKOLLEKTIVS

Die hier untersuchte Patientenkohorte schließt alle Patienten ein, die im Zeitraum vom 01. Januar 2004 bis 31. Dezember 2011 im Klinikum Großhadern lebertransplantiert wurden und deren Narkose mittels Narkodata digital dokumentiert wurde. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden retrospektiv erfasst. Alle demographischen Daten, die Vorerkrankungen und auch der postoperative Verlauf wurden händisch für jeden Patienten aus den Akten, den Intensivkurven und der elektronischen Befunddokumentation entnommen. Die intraoperativen Daten wurden aus den Rohdaten extrahiert, weshalb insbesondere sämtliche intraoperativen Werte sehr genau sind.

Da die Datenerhebung wurde von Oktober 2011 bis März 2012 durchgeführt wurde, unterschieden sich die Zeiträume der Nachbeobachtung zum Teil deutlich. Während manche Patienten wesentlich kürzere Nachbeobachtungszeiten aufwiesen, konnte bei anderen zum Teil kein Status mehr ermittelt werden (s. Abb. 31).

Trotz des langen Untersuchungszeitraums von 7 Jahren, ergaben sich keine großen Unterschiede der Kreislauf-Parameter. Durch das standardmäßige erweiterte hämodynamische Monitoring während der OP und die detaillierte digitale Dokumentation durch das Patientendatenmanagementsystem (PDMS) sind insbesondere die intraoperativen Daten qualitativ hochwertig. Postoperativ wurde das erweiterte hämodynamische Monitoring leider häufig aus verschiedenen Gründen (fehlende Indikation, Infektionsquelle) zeitnah entfernt oder möglicherweise auch nicht dokumentiert. Aufgrund des Fehlens dieser Daten war es nicht möglich den postoperativen Verlauf im Hinblick auf hämodynamisch relevante Fragen zu untersuchen.

Eurotransplant veröffentlicht einmal jährlich eine statistische Zusammenfassung der im Eurotransplant-Gebiet durchgeführten Transplantationen. [11] Die European Liver Transplant Registry (ELTR) veröffentlicht in regelmäßigen Abständen (zuletzt 2013) einen Bericht über alle in 27 teilnehmenden europäischen Ländern Transplantationen seit 1988. [82]-[101] Der National Health Service (NHS) gibt ebenfalls jährlich einen Bericht über die Lebertransplantationen der vergangenen 10 Jahre heraus. [102] Ausführliche Daten, welche ein rein deutsches Kollektiv beschreiben, waren zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Arbeit nicht verfügbar.

### **5.1.1. GESCHLECHTSVERTEILUNG**

Die Geschlechtsverteilung im vorliegenden Gesamtkollektiv (s. 4.1.1) entspricht in etwa der anderer Kollektive (vgl. [102] 67% männlich, 33% weiblich): (Männer 66,1% vs. 58,82% und Frauen 33,9% vs. 41,18%). Hierbei fällt auf, dass die Verteilung in der BA-Gruppe näher an den Vergleichskollektiven liegt als jene in der TIVA-Gruppe. Ein möglicher Grund hierfür könnte unter anderem das Vorliegen von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) sein. Postoperative Übelkeit und Erbrechen tritt bei Frauen häufiger auf. [103] Die Vermeidung von Narkosegasen ist, neben der Gabe von Antiemetika, eine gängige Strategie zur Vermeidung. [104], [105] Da die Unterschiede jedoch nicht signifikant sind, kann davon ausgegangen werden, dass diese Variation keinen Einfluss auf die Datenanalyse hatte.

### **5.1.2. ALTERSVERTEILUNG**

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug in beiden Gruppen 48 Jahre. Wenn man Abb. 5 betrachtet, wird ersichtlich, dass der Altersgipfel in beiden Gruppen zwischen 45 und 60 Jahren lag. Auch im ELTR wird im Gesamtdurchschnitt die Gruppe der 45 - 60-jährigen mit 45,83% am häufigsten transplantiert. [84] Die untersuchten Patienten entsprechen also dahingehend einem Vergleichskollektiv.

### **5.1.3. BODY-MASS-INDEX (BMI)**

Im Vergleich zur britischen Kohorte, welche einen durchschnittlichen BMI von 27 kg/m<sup>2</sup> aufwies [102], ist die vorliegende Stichgruppe mit einem durchschnittlichen BMI von 25,2 kg/m<sup>2</sup> näher am Normbereich von 20 - 25 kg/m<sup>2</sup>. Dies ist am ehesten durch die insgesamt höhere Rate an Übergewichtigen und Adipösen in der Gesamtbevölkerung in Großbritannien zu erklären. [106] Der nahezu normale BMI im vorliegenden Kollektiv ist als günstig zu bewerten, da Übergewicht und Adipositas mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen einhergehen. [107], [108]

### **5.1.4. ALLGEMEINE VORERKRANKUNGEN & ASA-KLASSIFIKATION**

Es existiert keine Datenbank, die die allgemeinen Vorerkrankungen und die ASA-Klassifikation speziell von Lebertransplantations-Patienten untersucht. Insgesamt weist die TIVA-Gruppe jedoch mehr ASA III und ASA IV-Patienten auf als die Sevofluran-Gruppe. Obwohl der Unterschied statistisch nicht signifikant ist ( $p = 0,4$ ) zeichnet sich - genau wie beim MELD-Score (s. u.) - die Tendenz ab, dass die TIVA-Gruppe präoperativ in einer körperlich schlechteren Verfassung war.

Das Vorkommen von Diabetes mellitus Typ II ist ca. 2 - 3fach erhöht. Diese Tatsache ist allerdings wenig überraschend, da 60 - 80% der Patienten vor einer Lebertransplantation eine gestörte Glucosetoleranz aufweisen. [109] Grancini et. al. berichten sogar von einer Insulinresistenz bei über 90% der Patienten mit Leberzirrhose von denen im Endstadium der Erkrankung bis zu 30% einen manifesten Diabetes entwickeln und führen dies auf eine Dysfunktion der  $\beta$ -Zellen zurück. [111] Jiménez-Perez berichten von Diabetesraten von ca. 15%. [109] Im Vergleich dazu ist die Prävalenz mit 7,9% in der spanischen Normalbevölkerung (und auch niedriger als in Deutschland mit ca. 10%) nur knapp halb so hoch. [110]

Eine KHK wiesen dafür deutlich weniger Patienten auf. Dies ist wahrscheinlich durch die strengen Leistungskriterien bedingt, die unter anderem eine Leistung bei schweren Herzerkrankungen ausschließen.[112] [113]

#### **5.1.5. SCHWEREGRAD DER LEBERFUNKTIONSSTÖRUNG**

Neben den in 5.1.4 diskutierten allgemeinen Vorerkrankungen wurden speziell mit Leberversagen häufig assoziierte Erkrankungen untersucht. Die Analyse dieser Daten erfolgte im Vergleich mit veröffentlichten Studien wobei nicht für alle leberspezifischen Vorerkrankungen differenzierte Zahlen vorliegen.

Die spontan bakterielle Peritonitis ist eine häufige Komplikation der Leberinsuffizienz. [114] Die Inzidenz liegt bei 10 - 50% pro Jahr bei Vorliegen eines Aszites und hat unbehandelt eine hohe Mortalität und behandelt ein Rezidivrisiko von 30 - 70%. [34], [114] Im von Mounzer et. al. untersuchten Kollektiv wurde berichtet, dass 5,4% der Patienten (80 von 1491) vor der Lebertransplantation mindestens eine Episode einer spontan bakteriellen Peritonitis hatten. [115] Im Vergleich dazu war eine spontan bakterielle Peritonitis in unserem Kollektiv 1,5 mal (TIVA) bis doppelt (BA) so häufig. Andere Autoren berichten von einer Inzidenz von 3,5% [116] bis zu 26%. [117] Die Bandbreite scheint also sehr groß zu sein. In diesem Sinne scheint die vorliegende Inzidenz nicht außerhalb der Norm zu sein. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, sind möglicherweise durch den höheren Anteil an Leberzirrhotikern in der BA-Gruppe zu erklären.

94% der Patienten aus Großbritannien waren bereits präoperativ auf Nierenersatzverfahren angewiesen. [102] Eine präoperative, dialysepflichtige Niereninsuffizienz wiesen 27,1% (TIVA) bzw. 31,1% (BA) der Patienten auf; im Vergleich also wesentlich weniger Patienten, was positiv zu bewerten ist. Immer wieder konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass eine präoperative

dialysepflichtige Niereninsuffizienz mit einem schlechteren Outcome - sowohl in Bezug auf Transplantatfunktion, als auch auf das Überleben - assoziiert ist. [118], [119]

In den Akten - und dadurch auch in der Datenerhebung - wurde nicht unterschieden, ob es sich um ein hepatorenales Syndrom Typ I oder II handelte. Durch die fehlende Differenzierung ist es schwierig Vergleiche zu anderen Patientenkollektiven zu ziehen. Dies ist problematisch, da sich die Prognose und das Outcome wesentlich unterscheiden. [30] Ginès et. al. berichten von einem Vorkommen eines HRS in 18% der Patienten mit Leberzirrhose und Aszites nach einem Beobachtungsjahr und 39% nach fünf Jahren. [120] Die Wartezeit auf ein Organ variiert aufgrund der komplizierten Allokation stark. Eurotransplant veröffentlicht jedoch keine Zahlen zur durchschnittlichen Wartezeit auf eine Lebertransplantation. Das Universitätsklinikum Heidelberg spricht von durchschnittlich 576 Tagen [121]. Wenn man von einer ähnlichen Wartezeit und Inzidenz ausgeht, scheint das Vorkommen eines HRS bei den untersuchten Patienten in der Norm zu liegen.

Die Patienten beider Gruppen wiesen etwa eine ähnliche Inzidenz von hepatischer Enzephalopathie (jeweils ca. 41%) und Ösophagusvarizen (ca. 65%) auf (vgl. auch 4.1.5). Im britischen Kollektiv wurde bei 30% eine HE und bei 68% Ösophagusvarizen festgestellt. [102]

Eurotransplant hat folgende durchschnittliche MELD-Scores über den Zeitraum von 2006 bis 2015 veröffentlicht [122]:

- MELD-Score 6 - 10: 6,8%
- MELD-Score 11 -18: 16,8%
- MELD-Score 19 - 24: 15,7%
- MELD-Score 25 - 29: 17,0%
- MELD-Score 30+ & High Urgent: 36,9%

Die unter 4.1.6 dargestellten Zahlen des untersuchten Kollektivs gestalten sich ähnlich. Das Gleichgewicht ist etwas in die obere Hälfte der Skala verschoben. Auffällig ist hierbei, dass die Patienten in der TIVA-Gruppe eine höhergradige Einschränkung der Leberfunktion aufwiesen und auch mehr Patienten mit einem deutlich höheren Mortalitätsrisiko (von 50 - 96% in den nächsten 3 Monaten (s. 1.2.2)) transplantiert wurden. Im Gegensatz dazu wurden 11% mehr Patienten in der BA-Gruppe mit einem MELD-Score von 11 bis 18 (3-Monats-Mortalitätsrisiko bei ca. 5 - 10% (s. 1.2.2)) transplantiert. Auch wenn die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren, so

zeichnet sich dennoch ein Trend zur immer späteren Transplantation ab, was unter anderem auf die immer weiter sinkenden Spenderzahlen zurückzuführen ist. [123]

### 5.1.6. URSACHEN FÜR DIE TRANSPLANTATION

Das ELTR hat 2013 die in Tabelle 27 dargestellte Verteilung für die Indikationen einer Lebertransplantation veröffentlicht. Die häufigen Indikationen, wie Leberzirrhose, Hepatitis und die cholestatischen Erkrankungen entsprachen in beiden Gruppen den Zahlen des ELTR. In der BA-Gruppe war der Anteil an Patienten mit Leberzirrhose höher, während in der TIVA-Gruppe das akute und fulminante Leberversagen verhältnismäßig häufig waren. Aufgrund der Größe unseres Kollektivs und der im Verhältnis sehr kurzen Beobachtungszeit sind seltene Erkrankungen

Indikation	ELTR	TIVA	BA	gesamt
Leberzirrhose	57%	58,46 %	67,16%	63,29 %
• äthyltoxisch	• 33%	• 40%	• 34,04%	• 36,10 %
• Hepatitis	• 39%	• 42,22%	• 44,33%	• 44,2%
• primär biliär	• 9%	• -	• -	• -
• metabolische Erkrankungen	• 6%	• -	• -	• -
• autoimmun	• 4%	• 2,22%	• 4,12%	• 3,40%
• viral + äthyltoxisch	• 4%	• -	• -	• -
• sekundär biliär	• 1%	• -	• -	• -
akutes Leberversagen	7%	15,39%	7,47%	10,15%
• fulminant/subfulminant	• 83%	• 4,62%	• 0,75%	• 2,42%
• akut/subakut	• 7%	• 10,77%	• 6,72%	• 7,73%
• andere	• 10%	• -	• -	• -
Tumore	16 %	-	-	-
• HCC	• 87%	• 7,69%	• 5,97%	• 6,28%
cholestatische Erkrankungen (PBC + PSC)	10 %	13,33 %	16,49 %	15 %
metabolische Erkrankungen	6 %	-	-	-
andere	4 %*	7,69 %**	9,13 %**	8,2 %**
* = Budd-Chiari, Parasiten, gutartige Lebertumore, Polycystische Leber				
** = Hämangiomatose, Hämochromatose, M. Wilson, Intoxikationen, Gallengangsatresie, Budd-Chiari-Syndrom, familiäre Amyloiddegeneration, polyzystische Degeneration und andere Stoffwechselerkrankungen				

**Tabelle 27:** Vergleich der Indikationen zur Transplantation mit den Daten des ELTR und dem untersuchten Kollektiv

unterrepräsentiert. Die Hauptindikationen der Lebertransplantation betreffend entspricht das vorliegende Patientenkollektiv, aber dem internationalen Vergleichskollektiv. Zur besseren Vergleichbarkeit und Übersichtlichkeit wurden die Indikationen (mit Aufschlüsselung), sowie die Daten der untersuchten Patientengruppen in Tabelle 27 zusammengefasst. [85], [97], [98], [100], [101]

### **5.1.7. FAZIT**

Insgesamt bildet das vorliegende Kollektiv die Realität der Lebertransplantations-Patienten gut ab: sowohl die allgemeinen, als auch die leberspezifischen Vorerkrankungen sind ähnlich verteilt. Gleiches gilt für die Indikationen zur Transplantation und die präoperativen ASA- und MELD-Scores. Auch die Demographie der beiden Gruppen ist nahezu identisch. Als nachteilig zu werten ist, dass die Gruppengrößen nicht gleich sind, was jedoch durch die Größe des Kollektivs kompensiert wird. Insgesamt darf man das Kollektiv als repräsentativ bezeichnen.

## **5.2. INTRAOPERATIVES MONITORING DER KREISLAUFFUNKTION**

### **5.2.1. SYSTOLISCHER BLUTDRUCK & ARTERIELLER MITTELDRUCK**

Die WHO definiert systolische Blutdruck-Werte unter 120 mmHg als normal und von 121 - 139 mmHg als prähypertensiv. Systolische Werte ab 140 mmHg sind definiert als arterieller Hypertonus. [124] Eine vergleichbare Definition für intraoperative Blutdruckwerte gibt es bisher nicht.[125]

In einem Review von 130 analysierten Artikeln haben Bijker et. al. 48 verschiedene Definitionen einer intraoperativen Hypotension gefunden. Die drei häufigsten Definitionen waren: [126]

- Systolischer Blutdruck < 80 mmHg
- Abfall des systolischen Blutdrucks um >20% des Ausgangswertes
- Systolischer Blutdruck <100 mmHg oder über 30% Abfall des Ausgangswertes

Die mittleren 50% der Patienten beider Gruppen waren zu den untersuchten Zeitpunkten als normotensiv einzuordnen. Die Sevofluran-Patienten waren jedoch im operativen Verlauf häufiger im hypotensiven Bereich unter 80 mmHg, was 60 Minuten vor und nach Reperfusion auch statistisch signifikant war ( $p = 0,032$  bzw.  $p < 0,0001$ ).

Insgesamt hatten also die TIVA-Patienten im operativen Verlauf einen stabileren systolischen Blutdruck.

Daten zum Effekt von intraoperativer Hypotension auf das Outcome bei Lebertransplantationen gibt es nicht. Eine große post-hoc-Analyse zu Auswirkung von Hypotension auf das Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen ging aus den ECLIPSE Studien hervor. [127] Die Arbeitsgruppe um Aronson konnte nachweisen, dass ein intraoperativer, systolischer Blutdruck außerhalb von 75 - 135 mmHg negative Auswirkungen auf die 30-Tage-Überlebensrate hat. Dieser Effekt ließ sich sowohl für Hoch- als auch Niedrigisiko-Patienten nachweisen. [127]

Genau wie für den intraoperativen systolischen Blutdruck, gibt es keine konkreten Empfehlungen für den intraoperativen MAP-Bereich. Hier ist die aktuelle Datenlage jedoch etwas differenzierter und es scheint ein Bereich von 55 - 75 mmHg optimal zu sein. [128] In diesem Bereich kann von einer adäquaten cerebralen und renalen Durchblutung ausgegangen werden. [128], [129] Generell ist der MAP als Parameter für die intraoperative Steuerung der Hämodynamik besser untersucht.

Auch den MAP betreffend waren die mittleren 50% der Patienten beider Gruppen im Normbereich, also hämodynamisch stabil. Wie in Abbildung 12 und 13 erkennbar, sind die MAP-Werte der Sevofluran-Gruppe deutlich breiter gestreut und auch über den OP-Verlauf deutlich häufiger in unerwünscht niedrigen Bereichen. Diese Unterschiede waren zu jedem der untersuchten Zeitpunkte statistisch signifikant (vgl. 4.2.2).

Hieraus ergibt sich auch eine klinische Relevanz, da intraoperative Hypotension (MAP <55 mmHg) beispielsweise mit myokardialer Schädigung [128], häufigerem Vorkommen von akutem Nierenversagen [130] und postoperativem Delir [131] assoziiert sind. Auch die Möglichkeit eines schlechteren Outcomes - im Sinne eines schlechteren Survivals in den ersten 12 Monaten insbesondere bei älteren Patienten und/oder bei prolongierter Hypotension - werden diskutiert. [132]

In Bezug auf den Einfluss des Narkoseverfahrens auf die Hämodynamik gibt es bisher nur wenige vergleichbare Arbeiten. Rabie et. al. vergleichen in ihrer Arbeit TIVA und Desfluran bei 20 Patienten, die sich einer Leberlebendspende unterzogen und stellten hierbei keine Unterschiede in Bezug auf den MAP fest. [133] Beim hierbei untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich jedoch ausschließlich um ASA 1 Patienten mit einem Durchschnittsalter von ca. 25 Jahren. Erfahrungsgemäß kompensieren junge, gesunde Patienten die Vasodilatation, welche durch Propofol und Narkosegase vermittelt wird, besser. In Bezug auf die Hämodynamik wurde



zudem lediglich der MAP angegeben und keine Aussagen bezüglich Volumenmanagement und dem Einsatz von Vasopressoren gemacht. [133]

Lu und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Arbeit unter anderem die Hämodynamik bei Extubation im Vergleich zwischen Propofol-basierter TIVA und Desfluran bei langen Operationen an der Lendenwirbelsäule. Sie zeigten eine stabilere Hämodynamik bei Extubation in der TIVA-Gruppe. [134] Die Autoren machten jedoch auch hier keine Aussagen zum intraoperativen hämodynamischen Verlauf und den Gebrauch von Katecholaminen. [134]

Eine weitere Publikation, die für eine stabilere Hämodynamik durch TIVA spricht, kommt aus der Verbrennungsmedizin. Verschiedene Medikamentenkombinationen (z.B. Ketamin/Methadon, Ketamin/Fentanyl, Ketamin/Methadon/Fentanyl, Ketamin/Propofol und andere) wurden als TIVA eingesetzt und mit Gasnarkosen (das Narkosegas wurde nicht spezifiziert) verglichen. [135] Hierbei waren die TIVA-Patienten schwerer vorerkrankt und wiesen prozentual mehr verbrannte Hautfläche auf. [135] Trotz der schlechteren Voraussetzungen waren die TIVA-Patienten unter gleichen Vasopressordosen hämodynamisch ebenso stabil wie die Vergleichsgruppe. [135] Hierbei muss natürlich berücksichtigt werden, dass Ketamin ein anderes Nebenwirkungsspektrum hat und dass es - insbesondere in der Notfallmedizin - wegen der deutlich geringeren Vasodilatation und somit stabileren Hämodynamik beliebt ist. Die Daten von Cancio et. al. sind somit nicht unmittelbar mit den vorliegenden Ergebnissen zu vergleichen.

Die Datenlage in Bezug auf die Hämodynamik im Vergleich zwischen TIVA und balancierter Anästhesie ist insgesamt wenig ergiebig. Die hier zitierten Arbeiten beziehen sich jeweils auf den mittleren arteriellen Druck. Publikationen, die den Effekt von unterschiedlichen Narkoseverfahren anderer hämodynamischer Parameter vergleichend untersuchen, existieren bisher nicht. Insgesamt gibt es aber Hinweise, dass die intraoperative Hämodynamik bei TIVA stabiler ist.

### **5.2.2. ZENTRALVENÖSER DRUCK**

Wie unter 4.2.3 bereits aufgeführt, ist der ZVD ein Parameter, der sehr störanfällig ist und bestenfalls im Verlauf eine Aussage über den Volumenstatus des Patienten zulässt. [81]

Mehrere Autoren empfehlen den ZVD bei einer Lebertransplantation unter 5 mmHg zu halten, um den intraoperativen Blutverlust zu verringern und insbesondere retrograde Blutungen bei der Resektion zu vermeiden und somit auch Blutprodukte zu sparen.

[52], [53] In diesem Kontext waren selbst die nach Abzug des PEEPs nach unten korrigierten Werte in beiden Gruppen über den gesamten perioperativen Verlauf zu hoch. Dies würde bedeuten, dass es bei beiden Patientengruppen intraoperativ möglicherweise zu einer Volumenüberladung gekommen ist, was wiederum negative Auswirkungen auf das Outcome haben kann. [136] In der vorliegenden Untersuchung konnten für die ZVD-Werte weder im t-Test, noch in der Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufgezeigt werden (vgl. 4.2.3). Die Ursache für die durchgehend erhöhten ZVD-Werte lässt sich im Nachhinein nicht mehr eruieren. Sollte eine Volumenüberladung die Ursache für den erhöhten ZVD gewesen sein, ist anzunehmen, dass diese in beiden Gruppen ähnlich gewesen ist. Ein isolierter Effekt auf das Outcome einer Gruppe scheint daher unwahrscheinlich.

Im Allgemeinen wird der ZVD inzwischen als Parameter immer kritischer betrachtet, da er kein sinnvoller Surrogatparameter für den Volumentatus eines Patienten zu sein scheint. [137] Ein besserer Parameter um den Volumentatus und die Volumenreagibilität eines Patienten adäquat zu beurteilen, ist die Schlagvolumen-Varianz (SVV). [137]-[139] Krenn et. al. empfehlen sogar den ZVD zu vernachlässigen und stattdessen intraoperativ eine transoesophageale Echokardiographie (TEE) durchzuführen. [140] Das TEE hat den Vorteil, dass es sowohl Informationen über den Volumenstatus, als auch über die Herzfunktion im Allgemeinen und die Kontraktilität im Speziellen liefert. Die Angst vor Ösophagusvarizenrupturen sieht Krenn als unbegründet an, da es sich hierbei um eine sehr seltene Komplikation handle, wobei er keine Aussagen zur Häufigkeit macht. [140]

### **5.2.3. SCHLAGVOLUMEN VARIANZ**

Wie unter 5.2.2 bereits angeschnitten ist die SVV ein guter Parameter um sowohl das Ansprechen auf Volumengabe und den Volumenstatus zu beurteilen, [137]-[139] als auch um die Vorlast zu bestimmen, da er direkt mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Volumenindex korreliert. [141] Die unter 4.2.6 dargestellten Daten sprechen dafür, dass das Volumendefizit nach Reperfusion in der BA-Gruppe kleiner war und die Patienten in der TIVA-Gruppe über den gesamten OP-Verlauf tendenziell hypovolämer waren. Dafür spricht auch, dass die Sevofluran-Patienten postoperativ eine deutliche Plusbilanz von 3.300 ml aufwiesen, während es bei den TIVA-Patienten lediglich 1.515 ml waren (vgl. 4.3.1). Allerdings könnte diese geringere Plusbilanz der TIVA-Gruppe den postoperativ etwas besseren Verlauf positiv beeinflusst haben (siehe unten). Neuere Publikationen wie beispielsweise von Roessler et. al. empfehlen eine

zurückhaltendere Volumentherapie als bisher praktiziert wurde. [81] Sie weisen auch darauf hin, dass bisher keine randomisiert kontrollierte Studie existiert, die beweisen konnte, dass eine forcierte Volumenersatztherapie die Überlebensrate verbessert. Dies wird unter anderem durch die Dilutionskoagulopathie, und vermehrte Blutungen, die durch einen Blutdruckanstieg ausgelöst werden, erklärt. [81]

Die Arbeit von Choi und Mitarbeitern konnte bei SVV-Werten von 10 - 20% signifikant niedrigere Transfusionsraten von FFP und EK nachweisen, jedoch ohne Auswirkungen auf das Outcome. [142]

#### **5.2.4. SYSTOLISCHER PULMONALARTERIELLER DRUCK**

Die sPAP-Werte bewegten sich in beiden Gruppen im Normbereich und waren im perioperativen Verlauf stabil. Der akute PAP-Anstieg nach Reperfusion ist am ehesten durch eine akute Steigerung der Vorlast zu erklären und zeigte sich 60 Minuten nach Reperfusion bereits rückläufig.

Insgesamt sollte man den PAP als Parameter allerdings kritisch betrachten. Die Überlegung, dass ein korrekt gemessener PAP dem PCWP und somit auch dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen entspricht und als Surrogat-Parameter für die Vorlast angesehen werden, ist inzwischen überholt. [143] Kumar et. al. konnten zeigen, dass ZVD und auch PAP bzw. PCWP schlechte Prädiktoren für die Vorlast sind. [143]

Heutzutage gibt es differenziertere Methoden, um die Hämodynamik zu überwachen, wie beispielsweise den PiCCO<sub>2</sub> und andere Systeme. [144] Da die hier untersuchten Lebertransplantationen jedoch zwischen 2004 und 2011 durchgeführt wurden, war die PAP und PCWP-Messung der noch geltende Standard [145] und viele der heute gängigen Methoden zum erweiterten hämodynamischen Monitoring noch nicht so weit entwickelt und verbreitet. In zukünftigen Studien sollte diese Tatsache jedoch berücksichtigt und andere, weniger invasive, Parameter zur Überwachung der Vorlast herangezogen werden.

#### **5.2.5. CARDIAC INDEX**

Wie bereits unter 4.2.5 besprochen, wiesen beide Gruppen Herzindex-Werte auf, die sich im Normbereich bewegten oder diesen überschritten. Letzteres spricht für eine eher hyperdynamische Kreislauftsituation. Die erhobenen Werte decken sich mit den Erwartungen, da ein hyperdynamischer Kreislauf bei Zirrhose-Patienten häufig

vorkommt und auch über die Transplantation hinaus persistiert und sich erst langsam normalisiert. [146]

Insbesondere nach der Reperfusion ist in den hier vorliegenden Daten in beiden Gruppen eine weitere Steigerung der hyperdynamen Kreislauf-Situation zu beobachten. Diese Veränderungen sind nach der Reperfusion jedoch zu erwarten und werden pathophysiologisch derzeit durch eine Vasoplegie durch das Einschwemmen von Toxinen erklärt. [47] Diese Vasoplegie spricht häufig nicht auf Katecholamine an und ist schwierig zu therapieren. [47] Es gibt Fallberichte, nach denen Methylenblau eine geeignete Therapie für diesen vasoplegischen Schock sein und besseren hämodynamischen Stabilität beitragen könnte. [48] Da es sich allerdings bislang um keine etablierte Therapie handelt, wurde sie bei den vorliegenden Patienten nicht angewandt. [48]

### **5.3. INTRAOPERATIVE KATECHOLAMINBEDARF**

#### **5.3.1. EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN KATECHOLAMINBEDARF**

Es ist schwierig das Volumenmanagement in beiden Gruppen zu beurteilen, da es im untersuchten Zeitraum zu einem Umdenken in der Volumentherapie gekommen ist. Es hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden: weg von der sogenannten physiologischen Kochsalzlösung (NaCl 0.9%) hin zu Vollelektrolytlösungen. [81] Während außerhalb von Europa Hydroxyethylstärke (HAES) nahezu unbekannt war, galt es hierzulande lange Zeit als sehr beliebtes kolloidales Volumenersatzmittel. Durch den Wissenschaftsskandal um Joachim Boldt, der Daten in wichtigen Publikationen bezüglich der Vorteile von HAES gefälscht hatte, ist HAES heute nur noch für stark eingeschränkte Indikationen zugelassen und wird wenig eingesetzt. [54], [147], [148] Auch von der Transfusion von FFPs bei Lebertransplantationen kommt man heute immer mehr ab und geht dazu über vermehrt Gerinnungsfaktoren zu verabreichen (Fibrinogen, PPSB). [149]

Die Änderungen in der klinischen Praxis werden durch die vorliegenden Daten allerdings nicht abgebildet. Es scheint als hätte es im Laufe der Zeit keine großen Änderungen im Regime des Volumenmanagements gegeben. Hierfür spricht, dass die Verteilung der unterschiedlichen Komponenten - mit Ausnahme von Vollelektrolytlösung und Fibrinogen - in beiden Gruppen sehr ähnlich war.

Auffallend ist jedoch, dass die Volumenbilanz in der BA-Gruppe (3300 ml ± 4692 ml ) mit einem p-Wert von 0,05 grenzwertig signifikant höher ist, als in der TIVA-Gruppe

(1.515 ml  $\pm$  1.826 ml). Diese höhere Plusbilanz in der Sevofluran-Gruppe ist jedoch nicht auf eine höhere Einfuhr, sondern auf eine geringere Ausfuhr im Allgemeinen und weniger Blutverlust im Speziellen zurückzuführen. Aus den Zahlen lässt sich jedoch ablesen, dass die Streuung in beiden Gruppen sehr hoch ist und der Mittelwert in diesem Fall nicht sicher im Hinblick auf eine klinische Relevanz interpretiert werden kann.

In der aktuellen Literatur gibt es keine Vergleichsdaten bezüglich des genauen Blutverlustes und des retransfundierte Cellsaver-Blutes. Die Menge an transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EK) wurde jedoch von verschiedenen Zentren publiziert und lässt sich somit vergleichen. Wenn man von einem Volumen von 250 ml in einem EK ausgeht, dann wurden der TIVA-Gruppe 7,9  $\pm$  8,9 EK und der BA-Gruppe 6,33  $\pm$  5,5 EK transfundiert.

Der Transfusionsbedarf hat sich im Lauf der Zeit und mit der gesteigerten Routine und verbesserten Operationstechniken verändert. [51] So berichtete de Boer, dass im Jahr 1989 im Schnitt 10 - 30 (bis zu maximal 60) EK transfundiert wurden. [51], [151] Ähnliches publizierte auch Ozier. [150] Im Vergleich dazu lag die Transfusionsrate seit 1999 zwischen 0 und 5 EK, wobei 30% der Patienten überhaupt keiner Transfusion bedurften. [51], [151]

Auch die Arbeitsgruppe um Massicotte konnte ähnliche und zum Teil noch bessere Ergebnisse veröffentlichen: während 2005 noch 2,8  $\pm$  3,5 EK bei Lebertransplantationen transfundiert wurden, konnte dies auf durchschnittlich 0,5 EK pro Transplantation reduziert werden, wobei 76,3% der 500 untersuchten Patienten überhaupt nicht transfundiert wurden. [53], [149], [152] Dies gelang durch verschiedene Strategien: der ZVD wurde unter 5 mmHg gehalten, der CellSaver konsequent eingesetzt, die Volumentherapie war zurückhaltender und präemptive Transfusionen wurden vermieden, dafür aber höhere Dosen an Vasopressoren toleriert. [149] Zu ähnlichen Empfehlungen kamen auch Donohue et. al., die zusätzlich noch den vermehrten Einsatz von Gerinnungsfaktoren propagieren. [153]

Wie von Ramos und de Boer gezeigt, verbessert die Vermeidung von Massentransfusionen das Outcome der Patienten positiv. [51], [154] Es scheint jedoch problematisch zu sein, prädiktive Faktoren für eine Massentransfusion zu identifizieren. [153] Verschiedenen Zentren konnten jeweils zentrumsspezifische Risikofaktoren identifizieren, die sich - mit Ausnahme des präoperativen Hämoglobinwertes - nicht auf die Allgemeinheit übertragen ließen. Selbst ein hoher MELD-Score scheint keinen

Einfluss auf die Menge der transfundierten EK zu haben. [153], [155], [156], [157], [159]

Im internationalen Vergleich erscheint die Transfusionsrate in beiden Gruppen des hier untersuchten Patientenkollektiv hoch. Die oben zitierten Publikationen und auch die klinische Erfahrung legen nahe, dass künftige Patienten von einem optimierten Transfusionsmanagement profitieren würden. Der retrospektive Charakter dieser Untersuchung lässt keine eindeutigen Schlüsse hinsichtlich der Ätiologie vermehrter Blutverluste zu. Denkbar wären unter anderem die angewandte OP-Technik, patientenassoziierte operationstechnische Gegebenheiten, die Erfahrung des Operateurs, inadäquate Gerinnungstherapie oder fehlendes Ansprechen des Patienten auf die Maßnahmen, neben vielen anderen Faktoren. Wie in Tabelle 17 und 18 ersichtlich, ist die Streuung der Daten sehr groß und es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Ein Einfluss auf das Outcome lässt sich statistisch für keine der Gruppen nachweisen, ist aber dennoch denkbar. Sofern es einen Einfluss auf das Outcome gibt, kann angenommen werden, dass der Effekt in beiden Gruppen ähnlich ist und somit ein Confounding unwahrscheinlich ist.

### **5.3.2. NORADRENALIN**

Die kontinuierliche Gabe von Noradrenalin zur perioperativen Kreislaufunterstützung ist gängige Praxis. [29], [39], [145]

Die Fragestellung, inwiefern das Narkoseverfahren den Katecholaminbedarf allgemein beeinflusst, wurde jedoch bisher kaum untersucht. Deshalb gibt es auch nur wenige vergleichbare Studien. Lu und Kollegen publizierten 2014 eine retrospektive Untersuchung von 111 Patienten bei denen eine Lebertransplantation durchgeführt wurde. Davon wurde bei 59,5% eine TIVA mit Propofol und bei 40,5% eine balancierte Anästhesie mit Desfluran durchgeführt. [159] Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit waren keine signifikanten Unterschiede in der Demographie, im Transfusions- & Volumenmanagement, sowie in der Hämodynamik nachweisbar. [159] Beide Gruppen benötigten eine Kreislaufunterstützung mit Noradrenalin, die Desfluran-Gruppe jedoch doppelt so häufig wie die TIVA-Gruppe. Diese Ergebnisse sind kongruent mit den Ergebnissen aus den Untersuchungen im Rahmen dieser Doktorarbeit. Wie bereits unter 4.3.2 dargestellt ist der Katecholaminbedarf der BA-Gruppe zu allen untersuchten Zeitpunkten höher als in der TIVA-Gruppe. Wie auch bei uns waren in der Untersuchung von Lu et. al. die Noradrenalin-Dosen nach Reperfusion in der BA-Gruppe signifikant erhöht. [159] Hieraus lässt sich schließen, dass die hier

vorliegenden Daten reproduzierbar sind und eine prospektive und randomisierte Untersuchung sinnvoll wäre.

Infolgedessen ergibt sich im Hinblick auf einen nachgewiesenen erhöhten Noradrenalin-Bedarf auch die Frage, inwiefern die hohen Noradrenalin-Dosen eine klinische Relevanz haben. Interessant ist hierbei insbesondere der Effekt auf die Nierenfunktion. Die Evidenz hierzu ist widersprüchlich. Wyssusek et. al. untersuchten eine Kohorte von 97 Lebertransplantations-Patienten und konnten zeigen, dass intraoperativ hohe Noradrenalin-Dosen in enger Verbindung mit dem Auftreten von akutem postoperativem Nierenversagen stehen. Dies erklären sie dadurch, dass eine intraoperative Noradrenalin-Gabe eine hämodynamische Instabilität impliziert, was wiederum zu einer renalen Minderperfusion und im Verlauf zu einer Niereninsuffizienz führen kann. [64] In seiner Publikation stellt Wyssusek die Frage in den Raum, ob unser derzeitiges Verständnis der renalen Hämodynamik bei Lebertransplantationen nicht ausreicht um den Effekt zu erklären. [64] In Anbetracht der aktuellen Literatur, erscheint diese Frage berechtigt.

Mehrere Reviews der letzten Jahre konnten hingegen zeigen, dass in der Intensivmedizin eine Katecholamintherapie mit Noradrenalin keine negativen Effekte für die Nierenfunktion hat und dass die Patienten hiervon höchstwahrscheinlich sogar profitieren. [160], [161], [162] In den genannten Studien handelte es sich allerdings nicht um Lebertransplantations-Patienten.

### **5.3.3. ADRENALIN**

Untersuchungen, welche den Effekt der Narkoseform auf den Adrenalin-Bedarf vergleichen, existieren bis dato nicht. Die Verwendung von Adrenalin war vor der Reperfusion in beiden Gruppen nur in Einzelfällen nötig, während es 15 Minuten nach der Reperfusion mehr als drei Mal so häufig in der Sevofluran-Gruppe angewandt werden musste (19% vs. 6%). Wie bereits unter 4.3.3 beschrieben, war dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,003 statistisch signifikant. Auch das Ausschleichen von Adrenalin gestaltete sich in der Sevofluran-Gruppe schwieriger, als in der TIVA-Gruppe (16% vs. 2,3% 60 Minuten nach Reperfusion,  $p = 0,038$ ). Da Adrenalin - dem Narkosestandard entsprechend - jeweils zusätzlich zu Noradrenalin gegeben wurde (vgl. Appendix I), sprechen diese Zahlen für eine deutlich ausgeprägtere hämodynamische Instabilität nach Reperfusion in der BA-Gruppe und lassen unter anderem auf das häufigere Vorkommen eines Reperfusionssyndroms schließen.

Die Kombination von Noradrenalin und Adrenalin als Therapie der hämodynamischen Instabilität nach der Reperfusion ist sinnvoll und kann evtl. mit Phenylephrin ergänzt werden. [29] Ryu et. al. machten ebenfalls die Erfahrung, dass es bei Sevofluran-Narkosen häufig zu einem Reperfusionssyndrom kam und untersuchten Möglichkeiten dieses zu verhindern oder besser abzufangen. Hierbei konnten sie zeigen, dass eine präemptive Adrenalin- (10 µg) oder eine Phenylephrin-Bolus-Gabe (100µg) zum Zeitpunkt der Reperfusion mit signifikant stabileren MAP-Werten und niedrigeren Noradrenalin- und Dobutamin-Dosen einhergingen als in der Kontrollgruppe. [164] Auch ein besseres Ansprechen auf den Medikamenten-Bolus als auf die kontinuierliche Applikation mittels Perfusor wurde festgestellt. [164]

Die insgesamt hohen Katecholamin-Dosen in der BA-Gruppe könnten durch eine katecholaminresistente Vasoplegie im Rahmen des Reperfusionssyndroms bedingt sein, dessen Vorkommen in Fallberichten beschrieben wurde. [163], [29] Methylenblau wurde in diesen Fällen als Rescue-Therapie appliziert.[163]

#### **5.3.4. VASOPRESSIN**

Hall und Dhiir erachten eine Vasopressin-Therapie insbesondere in der anhepatischen Phase für sinnvoll, da es durch die Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet intraoperative Blutungen reduzieren kann. [29]

Vasopressin wurde, wie auch das Adrenalin, in der BA-Gruppe signifikant öfter eingesetzt. Die Anwendungshäufigkeit im gesamten operativen Verlauf war in der BA-Gruppe häufiger und zu beiden Zeitpunkten nach der Reperfusion signifikant häufiger als in der TIVA-Gruppe ( $p = 0,003$  bzw.  $p = <0,0001$  15 bzw. 60 min nach Reperfusion). Daraus kann man - wie auch schon bei der zusätzlichen Adrenalin-Gabe (s. 5.3.3) - schließen, dass die BA-Patienten hämodynamisch zu diesen Zeitpunkten instabiler waren. Auch hierzu wurden bisher keine vergleichbaren Untersuchungen publiziert, was möglicherweise daran liegt, dass Vasopressin insgesamt kein häufig eingesetztes Medikament ist.

Die Fallzahl der Patienten mit einer Vasopressin-Therapie war in unserer Studie jedoch zu gering um zu untersuchen, ob die Vasopressin-Gabe signifikante positive Effekte auf den Blutverlust hatte. Allerdings war der Blutverlust in der BA-Gruppe geringer (vgl. 4.3.1). Neben einer Vielzahl von anderen Faktoren könnte die Verwendung von Vasopressin möglicherweise ein unterstützender Faktor gewesen sein. Dies legen sowohl die zugrunde liegende Pathophysiologie, als auch aktuelle Untersuchungen



nahe. [165] Über das optimale Vasopressinanalogen (Vasopressin vs. Terlipressin) ist man sich derzeit noch nicht einig. [165]

### **5.3.5. DOBUTAMIN**

Dobutamin wurde in beiden Gruppen nur vereinzelt gegeben. Laut der italienischen Erhebung von Biancofiore und Kollegen entspricht dies der gängigen klinischen Praxis und ist insbesondere nach der Reperfusion in Kombination mit Noradrenalin beliebt. [39] Untersuchungen, ob es Unterschiede in der Anwendungshäufigkeit bzw. dem Bedarf bei unterschiedlichen Narkoseverfahren gibt, wurden bisher nicht veröffentlicht.

## **5.4. OUTCOME**

### **5.4.1. POSTOPERATIVE BEATMUNGSDAUER**

In beiden Gruppen wurden etwa 70% der Patienten postoperativ nicht extubiert. Hierbei lagen beide Gruppen deutlich unter den Extubationsraten, die in anderen Zentren erreicht werden. Taner et. al. berichten in ihrer Veröffentlichung beispielsweise von einer postoperativen Extubationsrate von bis zu 65% der Patienten. [58]

Wie bereits unter 4.4.1 dargestellt, wurden die Patienten der BA-Gruppe im Schnitt ca. 24 Stunden länger beatmet als die Patienten der Vergleichsgruppe (77h vs. 104h). Auch hier lag die Beatmungsdauer beider Gruppen über der von Vergleichskollektiven: in einer koreanischen Publikation wird beispielsweise von einer durchschnittlichen postoperativen Beatmungsdauer von 5 - 24h (Patienten ohne akutes Leberversagen) bzw. 37,2 h bei Patienten mit akutem Leberversagen berichtet. [166]

Statistisch signifikante Unterschiede konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden, dennoch ist eine klinische Relevanz gegeben. So berichten mehrere Autoren von einer verbesserten Transplantatfunktion, die unter anderem auf die verbesserte Transplantatdurchblutung (verbesserter venöser Rückfluss zum Herzen und gesteigertes Schlagvolumen, bessere Durchblutung der Leber) zurückzuführen sind. [167], [58] Auch eine Assoziation mit einem schlechteren Outcome bei einer postoperativen Beatmung nach Lebertransplantation konnte bereits nachgewiesen werden. [166] Lee et. al. und auch Taner et. al. weisen jeweils darauf hin, dass ein optimales intraoperatives hämodynamisches Management und auch fehlende Hinweise auf eine Transplantatdysfunktion Voraussetzungen für eine postoperative Extubation sind. [58], [166]

Vor diesem Aspekt gilt es zu hinterfragen, weshalb die zeitnahe Extubation in unserem Kollektiv scheinbar verzögert stattgefunden hat. Huang et. al. haben präoperative Risikofaktoren für postoperative respiratorische Insuffizienz nach Lebertransplantation retrospektiv untersucht. Unter anderem wurden präoperative Niereninsuffizienz (OR 5,93), Diabetes mellitus (OR 7,55), MELD-Score über 25 (OR 2,21), eine präoperative Beatmung (OR 38,85) und die präoperative Behandlung mit Leberersatzverfahren (OR 14,09) als Risikofaktoren identifiziert. [168]

Neben einem hohen Anteil von Patienten mit einem MELD-Score über 25, wiesen in der Tat jeweils ca. ein Drittel der Patienten beider Gruppen Diabetes oder eine Niereninsuffizienz auf (vgl. 4.1.4. und 4.1.6). Diese Kombination von Risikofaktoren könnte die postoperative Nachbeatmung möglicherweise beeinflusst haben. Das Vorhandensein einer präoperativen Beatmung wurde nicht erfasst.

Ein weiterer Grund für eine prolongierte postoperative Beatmung kann ein präoperatives hepatopulmonales Syndrom sein. [169], [170] Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus Lebererkrankung (akut oder chronisch), Gasaustauschstörung und Dilatation der Lungengefäße, die bei bis zu 29% der Lebererkrankten prävalent ist. [170] Das präoperative Vorkommen eines hepatopulmonalen Syndroms wurde allerdings nicht explizit in den Prämedikationsbögen dokumentiert und somit auch nicht in die Datenbank mit aufgenommen. Zum Einfluss eines HPS können also keine weiteren Aussagen getroffen werden.

Weitere mögliche Gründe für kürzere Nachbeatmungszeiten anderer Zentren sind unter anderem auch unterschiedliche Standards im Management und die Fallauswahl im Rahmen der Studien. In der Untersuchung von Taner wurden beispielsweise Patienten, die präoperativ beatmet wurden oder Risikofaktoren für eine postoperative Beatmung aufwiesen, nicht mit eingeschlossen. [58]

Abschließend drängt sich nun die Frage auf, weshalb die Patienten der TIVA-Gruppe kürzere Beatmungszeiten aufweisen, obwohl der MELD-Score im Schnitt höher und die Vorerkrankungen etwas schwerwiegender waren. Denkbar ist, dass sich hier der langsame Paradigmenwechsel abbildet, der in der Intensivmedizin in den letzten Jahren stattgefunden hat. Im Laufe der Beobachtungszeit, wurde eine Vielzahl an Arbeiten veröffentlicht, die das „Fast-tracking“ (= möglichst frühzeitige Extubation, möglichst kurzer Aufenthalt auf Intensiv) propagierten und positive Effekte auf das Outcome nachweisen konnten. [59], [60], [61], [171], [172], [173] Aufgrund der

Tatsache, dass es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt, lässt ich diese Frage nicht abschließen klären.

#### **5.4.2. POSTOPERATIVE NIERENERSATZVERFAHREN**

Generell ist die akute postoperative Niereninsuffizienz eine häufige postoperative Komplikation. [62], [64], [65] Bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen tritt sie in 1 - ca. 7,5% der Fälle auf [174], bei herzchirurgischen Eingriffen steigt das Vorkommen auf bis zu 30%. [62], [174], [175] Nach Lebertransplantationen kommt es sogar in 50 - 60% der Fälle zu einem akuten Nierenversagen. [63], [65], [66], [118]

Aufgrund dieser hohen Inzidenz von akutem Nierenversagen nach Lebertransplantationen im Speziellen, wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl an retro- und prospektiven Untersuchungen durchgeführt um Risikofaktoren zu identifizieren. [64], [65], [63]

Wysusek et. al. identifizierten in ihrer retrospektiven Untersuchung den präoperativen Diabetes mellitus, den präoperativ erhöhten BMI ( $>25 \text{ kg/m}^2$ ), hohe MELD-Scores und intraoperative Noradrenalin-Gaben als Risikofaktoren. [64]

In ihrer Review von 23 relevanten Publikationen zeigten auch Umbro und Kollegen, dass ein höherer MELD-Score, Diabetes, eine vorbestehende eingeschränkte Nierenfunktion und das Vorkommen eines Reperfusionssyndroms mit postoperativem Nierenversagen assoziiert zu sein scheinen. [63]

Die Arbeitsgruppe um Hilmi identifizierte ebenfalls Adipositas und Diabetes als Risikofaktoren, ebenso wie das weibliche Geschlecht und einen hohen Child-Pugh-Score. [65] Zudem warfen sie die Frage auf, ob auch die immunsuppressive Therapie möglicherweise für die hohe Inzidenz an postoperativem Nierenversagen verantwortlich sein könnte. [65]

Alle zitierten Arbeiten kamen somit zum Schluss, dass es sich bei der Entstehung der postoperativen Niereninsuffizienz um eine multifaktorielles Geschehen handelt. [63], [64], [65], [174]

In Bezug auf das Patientenkollektiv dieser Arbeit war postoperativ bei 31,76% (TIVA) bzw. 26,55% (BA) der Patienten ein Nierenersatzverfahren notwendig. Trotz besserer intraoperativer hämodynamischer Stabilität war in der TIVA-Gruppe häufiger und länger ein Nierenersatzverfahren notwendig (vgl. 4.4.2). Die Patienten der TIVA-Gruppe wiesen eine Vielzahl der genannten Risikofaktoren auf: die MELD- und Child-Scores waren höher (vgl. Tabelle 15 und 16) und ein höherer Anteil der Patienten hatte

Diabetes (vgl. Tabelle 10). Die höheren MELD-Scores implizieren auch, dass die präoperative Nierenfunktion häufiger eingeschränkt war. Das Zusammentreffen dieser Risikofaktoren könnte möglicherweise die häufigere und längere postoperative Hämofiltration bedingt haben. Final lässt sich diese Frage jedoch durch den retrospektiven Charakter dieser Untersuchung nicht klären.

#### **5.4.3. AUFENTHALTSDAUER IM KRANKENHAUS & AUF DER INTENSIVSTATION**

Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation lag in beiden Gruppen bei ca. 12 Tagen (vgl. 4.4.3). Auch die Standardabweichung von  $\pm 13,2$  Tagen in der TIVA- und  $\pm 15,1$  Tagen in der BA-Gruppe war ähnlich. Registerdaten, die man für einen Vergleich heranziehen könnte, wurden bisher nicht publiziert. Daher muss auf die Daten zurückgegriffen werden, welche innerhalb verschiedener Studien veröffentlicht wurden.

In der von Mehrabi veröffentlichten Untersuchung von 500 Lebertransplantationspatienten dauerte der postoperative Aufenthalt auf Intensiv im Schnitt 13,7 Tage. [176] Im Gegensatz dazu stehen die Veröffentlichungen von De Boer und Paugam-Burtz, deren Patienten durchschnittlich lediglich 4 bzw. 6 Tage auf der Intensivstation verbringen. [46], [151] Im Vergleich zu diesen Zahlen scheinen unsere Patienten verhältnismäßig lange intensivmedizinisch betreut zu werden, bevor die Rückverlegung auf eine Normalstation erfolgt. Keine der Studien mit deutlich kürzeren Verweildauern auf Intensiv gab jedoch an, wohin die Patienten verlegt wurden (IMC, Normalstation oder Reha). Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Daten ein.

Die Gesamtdauer des Aufenthaltes im Krankenhaus lässt sich nur schwer vergleichen. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass einerseits im Rahmen der Datenerhebung dieser Untersuchung nicht bei allen Patienten vollständige Aufenthaltsdaten erhoben werden konnten. Andererseits wird die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts - im Gegensatz zur Aufenthaltsdauer auf Intensiv - nur selten veröffentlicht.

#### **5.4.4. OUTCOME UND ÜBERLEBENSZEIT**

Die Datenerhebung wurde von Oktober 2011 bis März 2012 durchgeführt. Wie in Abbildung 33 (s. Appendix II) ersichtlich, unterschied sich die Anzahl durchgeführten Narkoseverfahren pro Jahr und Gruppe zum Teil deutlich. Daher unterschieden sich die Nachbeobachtungszeiten zum Teil erheblich. Insbesondere bei vielen Patienten der BA-Gruppe konnte kein Überlebensstatus mehr ermittelt werden (vgl. Abbildung 31)

Insgesamt wurde ein größerer Anteil der TIVA-Patienten mit einem MELD-Score von 30 und mehr transplantiert. Dennoch war sowohl das 6- als auch das

12-Monate-Überleben in der TIVA-Gruppe besser. Diese Tendenz führt sich auch in der weiteren Beobachtungszeit bis zu 36 Monate fort. In dieser Zeit ist das Überleben der TIVA Gruppe deutlich höher.

Im Vergleich zu den Registerdaten des ELTR ist das Überleben hier 12, 24 und 36 Monate nach der Transplantation identisch oder besser. [71], [88] Vergleichbare Langzeitdaten aus Deutschland gibt es nicht, da bisher kein Transplantationsregister existiert, das das Langzeitüberleben erfasst. Das AQUA-Institut veröffentlicht jährlich Statistiken zur Versorgungsqualität und Überlebensdaten, die deutschlandweit aus Transplantationszentren rückgemeldet werden. Allerdings bemängelt das AQUA-Institut selbst, dass insbesondere in Bezug auf die Follow-up-Daten die Erfassung noch zu lückenhaft ist. [177], [178] Laut dem für das Jahr 2013 veröffentlichten Bericht lag das durchschnittliche Überleben in Deutschland bei 78,9%, 73,0% und 67,9% innerhalb von 12, 24 und 36 Monate nach der Transplantation. [178] Im Vergleich hierzu liegt das Überleben in beiden Gruppen (TIVA 88%, 83% und 83%, BA: 85%, 78%, 78%) über dem bundesdeutschen Schnitt.

## **5.5. METHODENDISKUSSION**

### **5.5.1. DATENERHEBUNG UND DATENQUALITÄT**

Allgemein wurde bei der Datenerhebung mit der größtmöglichen Sorgfalt und Genauigkeit vorgegangen. Ein großer Teil der perioperativen Daten wurde zudem im 4-Augen-Prinzip gesichtet.

Ein nicht unerhebliches Problem für die Datenerhebung stellten Krankenakten, die nicht verfügbar waren, dar. Gründe hierfür waren Prüfungen durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen, erneute Krankenhausaufenthalte, aber auch das Einlesen auf Mikrofilm. Insbesondere in der TIVA-Gruppe konnten dadurch Patienten nicht in die Studie miteingeschlossen werden, was dazu beitrug, dass die Gruppengrößen ungleich sind. Aufgrund der limitierten Zeit, welche für die Datenerhebung zur Verfügung stand und der nicht abzuschätzenden Zeit bis die fehlenden Akten wieder verfügbar sein würden, wurde darauf verzichtet diese Daten zu ergänzen. Wären die Gruppengrößen ähnlicher, hätte dies wahrscheinlich die Vergleichbarkeit der Daten optimiert und weitere Interpretationen zugelassen.

Zur Erhebung der Vorerkrankungen wurden unter anderem die Prämedikationsbögen und verschiedene Arztbriefe herangezogen. Obwohl die Daten nach bestem Wissen und Gewissen erhoben wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass

Vordiagnosen nicht erfasst wurden, weil sie in der Akte nicht klar dokumentiert wurden. Dies lässt sich in einer retrospektiven Studie kaum vermeiden.

Die Erfassung der intraoperativen Daten ist im Gegensatz zu den perioperativen Daten lückenlos. Diese wurden aus dem automatisch erfassten Rohdatensatz von Narkodata extrahiert. Manche Daten wurden uneinheitlich dokumentiert, weshalb die betreffenden Narkoseprotokolle händisch nochmals kontrolliert wurden und etwaige uneindeutige Daten korrigiert wurden. Die Qualität der intraoperativen Daten darf daher als sehr hoch eingeordnet werden.

Die postoperativen Daten, insbesondere im Bezug auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, auf Normalstation und im Krankenhaus, sind lückenhaft. Dies war vor allem bedingt durch fehlende Entlassbriefe in der Akte und die fehlende Möglichkeit auf diese digital im System der Klinik zuzugreifen. Hier muss man leider von einer verbesserungswürdigen Datenqualität sprechen.

### **5.5.2. STATISTIK**

Als Vorbereitung auf die Datenerhebung und -analyse wurden die erforderlichen Methoden mit den Statistikern des IBE besprochen. Daraufhin erfolgte eine strukturierte Einarbeitung in die Theorie und Interpretation der erforderlichen Tests, um die korrekte Durchführung zu gewährleisten.

Bias und Confounding wurden durch eine Bayes-Netz-Analyse antizipiert.

Die statistische Auswertung der Daten ist sehr ausführlich. Es wurden Tests zum Vergleich der Mittelwerte und Streuung angewandt.

Nachdem mehrere Ergebnisse hochsignifikant waren, wurden Subgruppenanalysen, ein Propensity Score Matching und eine Propensity-Score korrigierte lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Eine Post-hoc-Korrektur nach Bonferroni wurde ebenfalls diskutiert. Da es sich hierbei aber um eine Arbeit zur Hypothesenfindung für zukünftige Studien handelt, wurde die Bonferroni-Korrektur als zu konservativ angesehen und ist daher nicht erfolgt. Das Propensity Score Matching ist nur eingeschränkt interpretierbar, da die Power bei nur 0,5 lag. Wie bereits unter 4.6 angemerkt, wäre für eine Power von 0,8 eine Gruppengröße von jeweils 80 Patienten erforderlich gewesen. In die lineare Regressionsanalyse konnten jedoch alle Patienten ,für die ein Propensity Score berechnet werden konnte, eingeschlossen werden. In beiden Tests konnten die Ergebnisse der vorhergehenden Analysen bestätigt werden. Bias und Confounding sind somit unwahrscheinlich.

Alles in allem darf die Statistik als differenziert und durchdacht bewertet werden.

## 5.6. FAZIT & AUSBLICK

Das untersuchte Patientenkollektiv entspricht dem nationalen und internationalen Vergleich und bildet somit adäquat die Komplexität der Vorerkrankungen vor Lebertransplantationen ab. Die signifikanten Unterschiede zwischen dem Katecholaminbedarf der einzelnen Gruppen wurde auch von anderen Autoren retrospektiv festgestellt.

Insgesamt handelt es sich um interessante Ergebnisse in einem bisher überraschend wenig untersuchten Gebiet der Anästhesie. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass neben der ausgewählten Narkosetechnik verschiedenste Faktoren Einfluss auf die Hämodynamik haben. Hierbei sind insbesondere die operative Technik (technisch einfacher oder schwieriger Eingriff, hoher Blutverlust, erfahrener/unerfahrener Operateur) und das Volumenmanagement (forcierte Volumentherapie vs. Volumenrestriktion mit vermehrter Katecholamintherapie) zu nennen.

Dennoch erscheint es sinnvoll eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie durchzuführen, um festzustellen inwiefern die bessere Hämodynamik und der geringere Katecholaminbedarf reproduzierbar sind. Auch die Auswirkungen auf Komplikationen und das Outcome könnten so besser bewertet und objektiviert werden.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend können die Fragestellungen folgendermaßen beantwortet werden:

### 6.1. HAUPTFRAGESTELLUNGEN

1. Kam es in der Gruppe der Patienten, deren Narkose mit Propofol durchgeführt wurde zu weniger hämodynamischen Schwankungen?

Die hier vorliegenden Daten zeigen, dass die insbesondere die MAP- und systolischen Blutdruckwerte in der TIVA-Gruppe über den gesamten Narkosezeitraum signifikant höher waren. Dennoch bewegten sich die untersuchten Kreislaufparameter eines großen Teils der BA-Gruppe ebenfalls im Normbereich.

2. War der Bedarf an Katecholaminen in der TIVA-Gruppe niedriger als in der BA-Gruppe?

Die Patienten der TIVA-Gruppe hatten einen hochsignifikant niedrigeren Bedarf an Noradrenalin, Adrenalin und Vasopressin an allen untersuchten Zeitpunkten und einen hochsignifikant niedrigeren Maximalbedarf über die gesamte Narkose. Trotz der Tatsache, dass die Patienten präoperativ etwas bessere MELD-Scores aufwiesen, war insbesondere nach der Reperfusion der Katecholaminbedarf der BA-Gruppe signifikant höher und es wurde eine zusätzliche Kreislaufunterstützung mit Adrenalin und/oder Vasopressin durchgeführt. Es konnte ein signifikant höherer Bedarf beider Medikamente nach Reperfusion gezeigt werden.

### 6.1. NEBENFRAGESTELLUNGEN

1. Ist die Narkosetechnik mit einem längeren postoperativem Aufenthalt auf der Intensivstation in Verbindung zu bringen?

In beiden untersuchten Gruppe lag die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bei rund 12 Tagen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

2. Ist die Narkosetechnik mit einem kürzeren postoperativem Überleben assoziiert?

In den ersten Monaten nach der Transplantation unterschied sich das Überleben nicht. Im Zeitraum von 6 bis 36 Monaten postoperativ war das Überleben der TIVA-Patienten besser, danach gleichen sich die Kaplan-Meier-Kurven an. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant.



# 7. APPENDIX I: ANÄSTHESIE BEI LEBERTRANSPLANTATION IM KLINIKUM GROBHADERN

## 1. Einleitung

- Thiopental, Fentanyl, Atracurium (im Verlauf Umstellung auf Sufentanil und Rocuronium)
- Wacharterie normalerweise nicht notwendig!
- Rapid Sequence Induction normalerweise nicht notwendig!
- Arteria radialis links
- Zentrale Zugänge:
  - 3 Lumen-ZVK: V. jugularis int. rechts, evtl. V. jugularis int. links oder V. subclavia
  - Pulmonalkatheter: V. jugularis int. rechts, evtl. V. jugularis int. links oder V. subclavia
  - Shunt 15F: bei Tumoren; nur V. jugularis int. rechts, evtl. V. jugularis int. links oder V. subclavia
  - Reihenfolge im Hals ist egal
  - bei Unsicherheit → Röntgen-Kontrolle
- +1 ≥ 16G Arm
- Antibiotikaprophylaxe: Meropenem (1.000 mg i.v.)
- Immunsuppression: Methylprednison oder Prednisolon (1.000 mg i.v.)
- Aprotinin: 2.000.000 IU als Bolus i.v. (2007 ersetzt durch: Tranexamsäure (1g zur Einleitung, dann 10 mg/kg/h)

## 2. Im OP-Saal

- rechts: Level One und Cell Saver (Leitung an Level One angeschlossen)
- links: Perfusorbaum und Warm-Touch
- Narkose:
  - Desfluran/Isofluran/Sevofluran
  - kein Lachgas
- Analgesie: Fentanyl ±0,1 mg/h (im Verlauf Umstellung auf Sufentanil)
- Nierenprotektion versuchen (Dopamin, Mannit, Lasix)
- Aprotinin: 2.000.000 IU/h i.v. (2007 ersetzt durch: Tranexamsäure (10 mg/kg/h)
- Dekontamination: Polymyxin B 500.000 IU, Gentamicin 80 mg in 10 ml NaCl (1 ml in jedes Nasenloch, 3 ml in die Mundhöhle, 5 ml in die Magensonde); alle 3h abwechselnd weiter

- bei Hepatitis B 10.000 IU Hepatect vor Reperfusion geben (auf Station besorgen)
- Immunsuppression: FK506 (Tacrolimus) wird auf der Intensivstation begonnen
- Gerinnungsbestimmungen:
  - bei Hepatektomie
  - 30 min vor Reperfusion
  - 30 min nach Reperfusion
  - Hautnaht
- Aufpassen bei Hyponatriämie wegen zentraler pontinen Myelinolyse (NaCl 0,45%/G5%/TRIS)
- kein Kalium vor Reperfusion
- pulmonale Hypertonie erkennen!
- Volumentherapie:
  - NaCl 0,9%/Albumin/Haemacel/HAES ist umstritten<sup>1</sup>
  - Normovolämie genügt! Keine Hypervolämie!
- Transfusionskriterien
  - Blut: nach Klinik oder  $\pm$  Hb  $\leq$ 7,0
  - FFP: nach Klinik oder  $\pm$  Quick  $\leq$ 35%
  - Thrombozyten: nach Klinik oder  $\pm$   $\leq$ 20.000
  - ATIII: solange sie parallel zum Quick verläuft, nicht substituieren!
  - Dokumentation nicht vergessen!

### 3. Operative Phasen

#### a) Hepatektomie ( $\pm$ 2 h)

- Chirurg legt den Shunt in die linke Femoralis
- Hautschnitt
- Ablassen des Aszites (wird normalerweise gut toleriert)
- Durchtrennung der Ligamente und Lösen von Verwachsungen → Blutung
- Manipulation der Leber →  $\downarrow$ SVR → Kreislaufinstabilität (Noradrenalin)
- Durchtrennung des Ductus choledochus
- Durchtrennung der A. hepatica
- Durchtrennung der Pfortader → anhepatische Phase

---

<sup>1</sup> Kolloide wurden etwa ab 2008 zunehmend seltener gegeben, Volumentherapie fast ausschliesslich durch Plasma; kristalloide Volumentherapie etwa ab 2008 ausschliesslich mit Ringer-Acetat

- ↓AMV, weil ↓VO<sub>2</sub>
- Verschlechterung der Gerinnung
- Einbringen eines Katheters in den Pfortaderstumpf und Einsatzbeginn des Shunts (wurde ab 2008 nicht mehr praktiziert)
  - Portocavaler-Shunt: gute Entlastung der Pfortader, nicht aufwendig, keine Gerinnungsverschlechterung.
  - Cavocavaler-Shunt: Vorteile: hämodynamisch Stabilität, Entlastung der Pfortader (↓Blutung), Normothermie; auf ±30% des CO laufen lassen (2,0 - 2,5l/min); Nachteile: Gerinnungsaktivierung, ↓Thrombozyten, Luftembolie
- Entnahme der Empfängerleber
- Calcium-Kontrolle bei größeren Blutungen (↓RR, Gerinnungsverschlechterung)
- Hyperkaliämie rechtzeitig korrigieren!

#### b) Implantation (± 45 min)

- Techniken:
  - Piggyback: 95%, 3 Anastomosen, Cavafluss erhalten (Portocavaler Shunt, evtl. Cavocavaler Shunt)
  - Klassische: 5% (Tu), 4 Anastomosen, Ausklemmung der V. cava (Cavocavaler Shunt)
- Reihenfolge der Anastomosen immer gleich: V. cava, A. hepatica, V. portae
- vor der Anastomose der V. portae wird der Pfortaderteil des Shunts gezogen und der Fluss, wenn mit Pumpe, auf ±1200 ml/min reduziert.
- ±15 min vor Reperfusion:
  - Notfallmedikamente bereit
  - Hypovolämie korrigieren
  - ↑AMV, ↑Katecholamine, pH korrigieren
  - 40% FiO<sub>2</sub> ist ausreichend
  - Hb > 7,0
  - Blutung > 5l: 500 mg Imipenem, evtl. 250 mg Methylprednison
  - bei Hepatitis B: 5.000 IU Hepatect (Ausnahme: Blutung ±≥ 6l mit persistierender Tendenz)
  - Azathioprin 2 mg/kg, wenn Thrombos >50.000 (ab 2007 nicht mehr)

#### c) Reperfusion

- Klemmen an Arterie und Pfortader werden gleichzeitig aufgemacht

- Leber mit Blut des Empfängers gespült(± 1l)
- Blut aus der Leber in die Nierenschale → Cell Saver (gut waschen wegen Hyperkaliämiegefahr)
- nach der Spülung wird die V. cava sup. freigegeben
- ↓ RR ← ↓ Kontraktilität (↓ pH, Mediatoren), Embolien, Blutung, ↓ SVR
- Therapie: Adrenalin 1:100 + Volumen
- CO ↓ = ↑
- Arrhythmien (häufigste: Bradykardie mit breitem QRS-Komplex)
- ↑ Kalium
- ↓ pH
- ↓ Temperatur bis ± 2°C
- pulmonale Hypertonie + ↓ RR → Adrenalin, aufpassen mit Volumen
- Wenn Dysfunktion rechter Ventrikel, evtl. Nitroglycerin

#### 4. Post-Reperfusion

- keine sicheren Sofortzeichen einer guten Leberfunktion
- auf die Gerinnung aufpassen!!! An Hyperfibrinolyse denken!!!
- Gallengang wird anastomosiert (± 20 min)
- so schnell wie möglich Cavocavalen Shunt entfernen (Spülung mit ± 1l NaCl)
- Zeichen einer guten Leberfunktion: klinische Stabilität, ↓ Lactat, Gerinnungserholung
- Extubation im Saal möglich

## 8. APPENDIX II: VERTEILUNG DER NARKOSEVERFAHREN

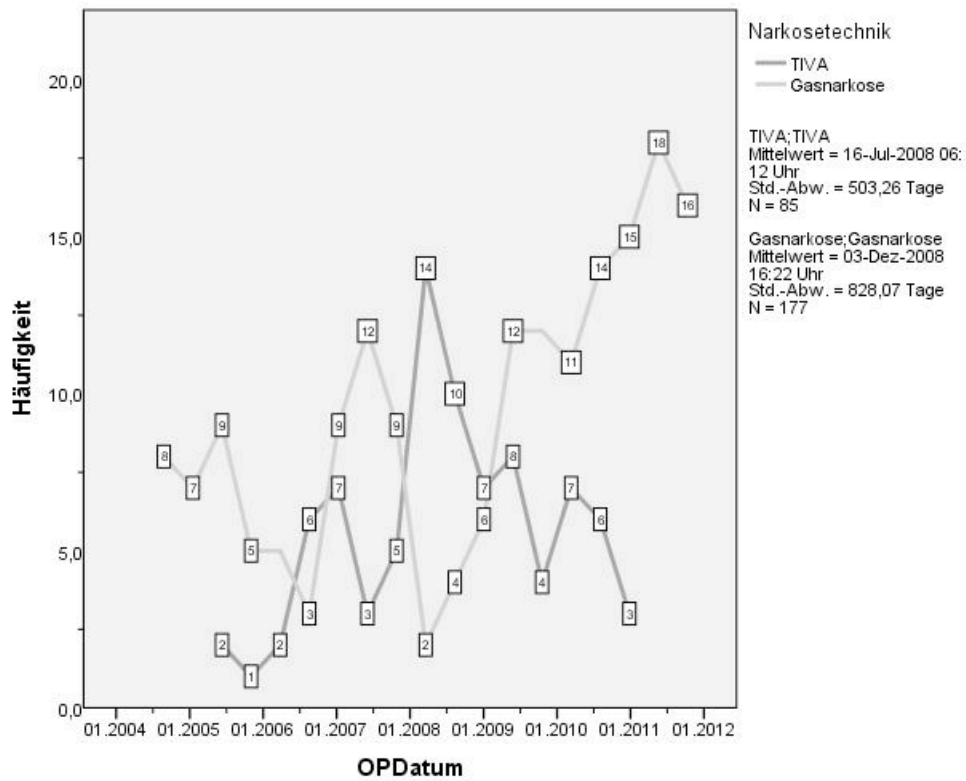


Abbildung 33: Anzahl der jeweiligen Narkoseformen pro Jahr

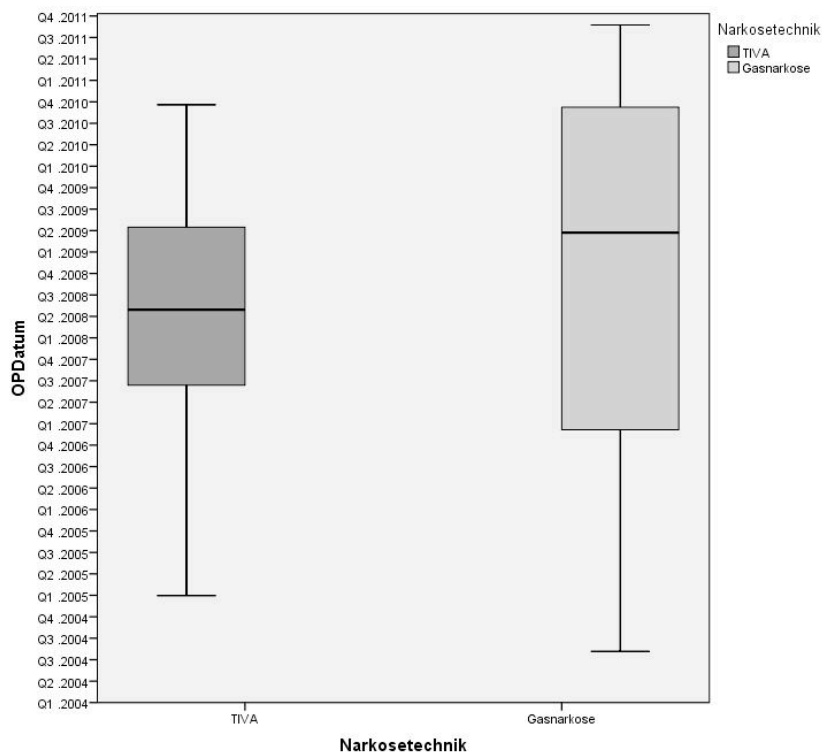


Abbildung 34: Anzahl der jeweiligen Narkoseformen pro Quartal

## 9. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. E. Starzl, T. L. Marchioro, K. N. Vonkaulla, G. Hermann, R. S. Brittain, and W. R. Waddell, "Homotransplantation of the Liver in Humans.," *Surg Gynecol Obstet*, vol. 117, pp. 659–676, Dec. 1963.
- [2] T. E. Starzl, "Evolution of Liver Transplantation," *Hepatology*, vol. 1982, no. 2, pp. 614–636.
- [3] T. E. Starzl, C. G. Groth, L. Brettschneider, I. Penn, V. A. Fulginiti, J. B. Moon, H. Blanchard, A. J. Martin Jr, and K. A. Porter, "Orthotopic homotransplantation of the human liver.," *Ann Surg*, vol. 168, no. 3, p. 392, 1968.
- [4] A. Gütgemann, K. H. Schriefers, G. Esser, T. S. Lee, K. J. Paquet, and C. Käufer, "[Report of experience with homologous liver transplantation].," *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, vol. 94, no. 35, pp. 1713–1717, Aug. 1969.
- [5] T. E. Starzl, S. Todo, J. Fung, A. J. Demetris, R. Venkataramman, and A. Jain, "FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation.," *Lancet*, vol. 2, no. 8670, pp. 1000–1004, Oct. 1989.
- [6] R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis, J. Hauss, and H. Bunzendahl, "[Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)--a new method in the further development of segmental liver transplantation].," *Langenbecks Arch Chir*, vol. 373, no. 2, pp. 127–130, Dec. 1987.
- [7] C. E. Broelsch, P. F. Whittington, J. C. Emond, T. G. Heffron, J. R. Thistlethwaite, L. Stevens, J. Piper, S. H. Whittington, and J. L. Lichtor, "Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results.," *Ann Surg*, vol. 214, no. 4, pp. 428–429, Sep. 1991.
- [8] "First living-donor liver transplant recipient graduates from college May 9 - The University of Chicago Medicine," *uchospitals.edu*. [Online]. Available: <http://www.uchospitals.edu/news/2010/20100507-smith.html>. [Accessed: 07-Feb-2014].
- [9] Bundesärztekammer, "Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation," pp. 1–29, Mar. 2013.
- [10] T. Gerling, L. Boogert, and J. Blok, "Eurotransplant Manual© – Chapter 5: ET Liver Allocation System (ELAS) - version 4.0," EuroTransplant, Mar. 2013.
- [11] Eurotransplant International Foundation, "Annual report 2012 / ed. by Axel Rahmel," EuroTransplant, May 2013.
- [12] R. M. Merion, D. E. Schaubel, D. M. Dykstra, R. B. Freeman, F. K. Port, and R. A. Wolfe, "The Survival Benefit of Liver Transplantation," *Am J Transplant*, vol. 5, no. 2, pp. 307–313, Feb. 2005.
- [13] M. Siciliano, "Liver transplantation in adults: Choosing the appropriate timing," *WJGPT*, vol. 3, no. 4, p. 49, 2012.
- [14] M. R. Lucey, K. A. Brown, G. T. Everson, J. J. Fung, R. Gish, E. B. Keeffe, N. M. Kneteman, J. R. Lake, P. Martin, S. V. McDiarmid, J. Rakela, M. L. Shiffman, S. K. So, and R. H. Wiesner, "Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases," *Liver Transpl*, vol. 3, no. 6, pp. 628–637, Nov. 1997.
- [15] R. Wiesner, "MELD and PELD: Application of survival models to liver allocation," *Liver Transpl*, vol. 7, no. 7, pp. 567–580, Jul. 2001.
- [16] M. Bernardi, S. Gitto, and M. Biselli, "The MELD score in patients awaiting liver transplant: Strengths and weaknesses," *Journal of Hepatology*, vol. 54, no. 6, pp. 1297–1306, Jun. 2011.
- [17] R. Freeman, "Liver Transplant Waiting Time Does Not Correlate With Waiting List Mortality: Implications for Liver Allocation Policy," *Liver Transpl*, vol. 6, no. 5, pp. 543–552, Sep. 2000.

- [18] P. Kamath, "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease," *Hepatology*, vol. 33, no. 2, pp. 464–470, Feb. 2001.
- [19] V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci, S. Andreola, A. Pulvirenti, F. Bozzetti, F. Montalto, M. Ammatuna, A. Morabito, and L. Gennari, "Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 11, pp. 693–699, Mar. 1996.
- [20] J. Bernuau, A. Goudeau, T. Poinard, F. Dubois, G. Lesage, B. Yvonne, C. Degott, A. Bezeaud, B. Rueff, and J. P. Benhamou, "Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B," *Hepatology*, vol. 6, no. 4, pp. 648–651, 1986.
- [21] W. Bernal, G. Auzinger, A. Dhawan, and J. Wendon, "Acute liver failure," *Lancet*, vol. 376, no. 9736, pp. 190–201, Jul. 2010.
- [22] R. Williams, S. W. Schalm, and J. G. O'Grady, "Acute liver failure: redefining the syndromes," *Lancet*, vol. 342, no. 8866, pp. 273–275, 1993.
- [23] M. M. H. MD, H. J. B. MD, R. C. MD, R. F. MD, D. K. MD, M. K. MD, D. L. MD, A. M. MD, T. S. MD, F. T. MD, M. R. W. MD, and D. B. B. MD, "Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension," *JAC*, vol. 62, no. S, pp. D42–D50, Dec. 2013.
- [24] G. S. MD, M. A. G. M. PhD, I. A. MD, D. C. M. PhD, C. D. M. PhD, A. G. MD, M. A. G. S. MD, R. K. K. MD, M. L. MD, R. F. M. MD, H. O. MD, I. M. R. MD, and R. S. M. PhD, "Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension," *JAC*, vol. 62, no. S, pp. D34–D41, Dec. 2013.
- [25] K. F. Murray, R. L. Carithers, AASLD, "AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation.," *Hepatology*, vol. 41, no. 6, pp. 1407–1432, Jun-2005.
- [26] Z. Safdar, S. Bartolome, and N. Sussman, "Portopulmonary hypertension: an update.," *Liver Transpl*, vol. 18, no. 8, pp. 881–891, Jul. 2012.
- [27] U. Hemprich, P. J. Papadakos, and B. Lachmann, "Respiratory failure and hypoxemia in the cirrhotic patient including hepatopulmonary syndrome," *Current opinion in anaesthesiology*, vol. 23, no. 2, pp. 133–138, Apr. 2010.
- [28] L. Blendis and F. Wong, "The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview.," *Pharmacol. Ther.*, vol. 89, no. 3, pp. 221–231, Mar. 2001.
- [29] T. H. Hall and A. Dhir, "Anesthesia for Liver Transplantation," *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 17, no. 3, pp. 180–194, Mar. 2013.
- [30] J. Lata, "Hepatorenal syndrome," *WJG*, vol. 18, no. 36, p. 4978, 2012.
- [31] A. Hoetzel, H. Ryan, and R. Schmidt, "Anesthetic considerations for the patient with liver disease.," *Current opinion in anaesthesiology*, vol. 25, no. 3, pp. 340–347, May 2012.
- [32] Z. Zafirova and M. O'Connor, "Hepatic encephalopathy: current management strategies and treatment, including management and monitoring of cerebral edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure," *Current opinion in anaesthesiology*, vol. 23, no. 2, pp. 121–127, Apr. 2010.
- [33] T. Sauerbruch, B. Appenrodt, V. Schmitz, and U. Spengler, "The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis.," *Dtsch Arztebl Int*, vol. 110, no. 8, pp. 126–32– I, Feb. 2013.
- [34] A. L. Gerbes, T. Sauerbruch, and K. Dathe, "[Method report: German S3-guideline 'ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome'].," *Z Gastroenterol*, vol. 49, no. 6, pp. 780–787, Jun. 2011.

- [35] R. S. Rahimi and D. C. Rockey, "Complications of cirrhosis," *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 28, no. 3, pp. 223–229, May 2012.
- [36] Y. Kang and P. Audu, "Coagulation and liver transplantation.," *Int Anesthesiol Clin*, vol. 44, no. 4, pp. 17–36, 2006.
- [37] M. J. Hannaman and Z. G. Hevesi, "Anesthesia care for liver transplantation," *Transplantation Reviews*, vol. 25, no. 1, pp. 36–43, Jan. 2011.
- [38] R. A. Wiklund, "Preoperative preparation of patients with advanced liver disease.," *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. Supplement, pp. S106–S115, Apr. 2004.
- [39] G. Biancofiore, G. Della Rocca, SIAARTI Study Group on organs donation and abdominal organs transplantation, "Perioperative management in orthotopic liver transplantation: results of an Italian national survey.," *Minerva Anesthesiol*, vol. 78, no. 6, pp. 668–674, Jun. 2012.
- [40] A. Walia, M. S. Mandell, N. Mercaldo, D. Michaels, A. Robertson, A. Banerjee, R. Pai, J. Klinck, M. Weinger, P. Pandharipande, and R. Schumann, "Anesthesia for liver transplantation in US academic centers: Institutional structure and perioperative care," *Liver Transpl*, vol. 18, no. 6, pp. 737–743, May 2012.
- [41] R. H. Steadman, "Anesthesia for liver transplant surgery," *Anesthesiology Clinics of North America*, vol. 22, no. 4, pp. 687–711, Dec. 2004.
- [42] R. E. Shangraw, R. Winter, J. Hromco, S. T. Robinson, and E. J. Gallaher, "Amelioration of Lactic Acidosis with Dichloroacetate during Liver Transplantation in Humans," *Anesthesiology*, vol. 81, no. 5, p. 1127, Nov. 1994.
- [43] M. Ramsay, "The reperfusion syndrome: have we made any progress?," *Liver Transpl*, vol. 14, no. 4, pp. 412–414, Apr. 2008.
- [44] G. V. Gabrielson, "Anesthesia for Liver Transplantation," *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 2, no. 2, pp. 121–130, Jul. 1998.
- [45] A. Siniscalchi, A. Dante, S. Spedicato, L. Riganello, A. Zanoni, M. Cimatti, E. Pierucci, E. Bernardi, Z. Miklosova, C. Moretti, and S. Faenza, "Hyperdynamic Circulation in Acute Liver Failure: Reperfusion Syndrome and Outcome Following Liver Transplantation," *TPS*, vol. 42, no. 4, pp. 1197–1199, May 2010.
- [46] C. Paugam-Burtz, J. Kavafyan, P. Merckx, S. Dahmani, D. Sommacale, M. Ramsay, J. Belghiti, and J. Mantz, "Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: Outcome and predictors," *Liver Transpl*, vol. 15, no. 5, pp. 522–529, May 2009.
- [47] M. Fiegel, S. Cheng, M. Zimmerman, T. Seres, and N. S. Weitzel, "Postreperfusion Syndrome During Liver Transplantation," *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 16, no. 2, pp. 106–113, May 2012.
- [48] S. S. Cheng, G. W. Berman, G. R. Merritt, A. Hendrickse, M. J. Fiegel, I. Teitelbaum, J. Campsen, M. Wachs, M. Zimmerman, and M. S. Mandell, "The response to methylene blue in patients with severe hypotension during liver transplantation," *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 24, no. 4, pp. 324–328, Jun. 2012.
- [49] C. B. Taner, D. L. Willingham, I. G. Bulatao, T. S. Shine, P. Peiris, K. D. Torp, J. Canabal, J. H. Nguyen, and D. J. Kramer, "Is a mandatory intensive care unit stay needed after liver transplantation? Feasibility of fast-tracking to the surgical ward after liver transplantation," *Liver Transpl*, vol. 18, no. 3, pp. 361–369, 2012.
- [50] A. Sabate, A. Dalmau, M. Koo, I. Aparicio, M. Costa, and L. Contreras, "Coagulopathy management in liver transplantation.," *Transplant. Proc.*, vol. 44, no. 6, pp. 1523–1525, Jul. 2012.



- [51] M. T. de Boer, I. Q. Molenaar, H. G. D. Hendriks, M. J. H. Slooff, and R. J. Porte, "Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques.," *Dig Surg*, vol. 22, no. 4, pp. 265–275, 2005.
- [52] N. P. Lukanovic, "Hot Topics in Liver Anesthesia," *Transplant. Proc.*, vol. 40, no. 4, pp. 1187–1189, May 2008.
- [53] L. Massicotte, S. Lenis, L. Thibeault, M.-P. Sassine, R. F. Seal, and A. Roy, "Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations," *Liver Transpl*, vol. 12, no. 1, pp. 117–123, 2005.
- [54] D. H. von Hydroxyethylstärke-haltigen Arzneimitteln vom 12.11.2013, "20131118," pp. 1–5, Nov. 2013.
- [55] R. M. T. MD, S. L. A. MD, P. D. M. PhD, S. C. E. MD, C. G. PhD, E. M. MD, M. R. MD, R. S. PhD, K. R. S. MD, and N. W. M. MD, "Relevant Issues in the Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension," *JAC*, vol. 62, no. S, pp. D4–D12, Dec. 2013.
- [56] R. J. Porte, I. Q. Molenaar, B. Begliomini, T. H. Groenland, A. Januszkiewicz, L. Lindgren, G. Palareti, J. Hermans, and O. T. Terpstra, "Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group.," *Lancet*, vol. 355, no. 9212, pp. 1303–1309, Apr. 2000.
- [57] R. R. Razonable, J. Y. Findlay, A. O'Riordan, S. G. Burroughs, R. M. Ghobrial, B. Agarwal, A. Davenport, and M. Gropper, "Critical care issues in patients after liver transplantation," *Liver Transpl*, vol. 17, no. 5, pp. 511–527, Apr. 2011.
- [58] C. B. C. Taner, D. L. D. Willingham, I. G. I. Bulatao, T. S. T. Shine, P. P. Peiris, K. D. K. Torp, J. J. Canabal, J. H. J. Nguyen, and D. J. D. Kramer, "Is a mandatory intensive care unit stay needed after liver transplantation? Feasibility of fast-tracking to the surgical ward after liver transplantation.," *Liver Transpl*, vol. 18, no. 3, pp. 361–369, Feb. 2012.
- [59] M. Ramsay, "Justification for routine intensive care after liver transplantation," *Liver Transpl*, vol. 19, no. 2, pp. S1–S5, Oct. 2013.
- [60] M. S. Mandell, T. J. Stoner, R. Barnett, A. Shaked, M. Bellamy, G. Biancofiore, C. Niemann, A. Walia, Y. Vater, Z. V. Tran, and I. Kam, "A multicenter evaluation of safety of early extubation in liver transplant recipients," *Liver Transpl*, vol. 13, no. 11, pp. 1557–1563, 2007.
- [61] M. Glanemann, T. Busch, P. Neuhaus, and U. Kaisers, "Fast tracking in liver transplantation. Immediate postoperative tracheal extubation: feasibility and clinical impact.," *Swiss Med Wkly*, vol. 137, no. 13, pp. 187–191, Apr. 2007.
- [62] F. Kork, C. Spies, R. Rossaint, and H. Eltzschig, "[Postoperative acute kidney injury: confounder or causal link for surgical outcome?]," *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, vol. 51, no. 11, pp. 682–688, Nov. 2016.
- [63] I. Umbro, F. Tinti, I. Scalera, F. Evison, B. Gunson, A. Sharif, J. Ferguson, P. Muiesan, and A. P. Mitterhofer, "Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation," *WJG*, vol. 22, no. 42, p. 9314, 2016.
- [64] K. H. Wysusek, A. L. B. Keys, J. Yung, E. T. Moloney, P. Sivalingam, and S. K. Paul, "Evaluation of perioperative predictors of acute kidney injury post orthotopic liver transplantation.," *Anaesth Intensive Care*, vol. 43, no. 6, pp. 757–763, Nov. 2015.
- [65] I. A. Hilmi, D. Damian, A. Al-Khafaji, R. Planinsic, C. Boucek, T. Sakai, C. C. H. Chang, and J. A. Kellum, "Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 114, no. 6, pp. 919–926, May 2015.

- [66] S. Rahman, B. R. Davidson, and S. V. Mallett, "Early acute kidney injury after liver transplantation: Predisposing factors and clinical implications," *WJH*, vol. 9, no. 18, p. 823, 2017.
- [67] J. B. Cabezuolo, P. Ramírez, A. Ríos, F. Acosta, D. Torres, T. Sansano, J. A. Pons, M. Bru, M. Montoya, F. S. Bueno, R. Robles, and P. Parrilla, "Risk factors of acute renal failure after liver transplantation," *Kidney International*, vol. 69, no. 6, pp. 1073–1080, Mar. 2006.
- [68] R. R. Razonable, "Infections in the Immunocompromised Host: Liver transplantation," in *Infectious Diseases*, 4 ed., no. 82, J. Cohen, W. G. Powderly, and S. M. Opal, Eds. pp. 751–755.
- [69] F. Åberg, H. Isoniemi, and K. Höckerstedt, "Long-term results of liver transplantation.," *Scand J Surg*, vol. 100, no. 1, pp. 14–21, 2011.
- [70] A. Jain, J. Reyes, R. Kashyap, and S. F. Dodson, "Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center," *Annals of ...*, 2000.
- [71] G. Germani, E. Theocharidou, R. Adam, V. Karam, J. Wendon, J. O'Grady, P. Burra, M. Senzolo, D. Mirza, D. Castaing, J. Klempnauer, S. Pollard, A. Paul, J. Belghiti, E. Tsochatzis, and A. K. Burroughs, "Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database," *Journal of Hepatology*, pp. 1–10, May 2012.
- [72] R. Adam, V. Karam, V. Delvart, J. O'Grady, D. Mirza, J. Klempnauer, D. Castaing, P. Neuhaus, N. Jamieson, M. Salizzoni, S. Pollard, J. Lerut, A. Paul, J. C. Garcia-Valdecasas, F. S. J. Rodríguez, A. Burroughs, and A. T. C. C. W. E. O. A. T. E. L. A. I. T. A. ELITA, "Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry(ELTR)," *Journal of Hepatology*, vol. 57, no. 3, pp. 675–688, Sep. 2012.
- [73] A. I. David, M. P. V. Coelho, A. T. Paes, A. K. Leite, B. Della Guardia, M. D. de Almeida, S. P. Meira, M. B. de Rezende, R. C. Afonso, and B.-H. Ferraz-Neto, "Liver transplant outcome: a comparison between high and low MELD score recipients.," *Einstein (Sao Paulo)*, vol. 10, no. 1, pp. 57–61, Jan. 2012.
- [74] M. D. Willingham, E. Karren, A. M. Shanks, M. F. O'Connor, E. Jacobsohn, S. Kheterpal, and M. S. Avidan, "Concurrence of Intraoperative Hypotension, Low Minimum Alveolar Concentration, and Low Bispectral Index Is Associated with Postoperative Death.," *Anesthesiology*, vol. 123, no. 4, pp. 775–785, Oct. 2015.
- [75] M. D. Kertai, W. D. White, and T. J. Gan, "Cumulative duration of 'triple low' state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality.," *Anesthesiology*, vol. 121, no. 1, pp. 18–28, Jul. 2014.
- [76] T. G. Monk, V. Saini, B. C. Weldon, and J. C. Sigl, "Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 100, no. 1, pp. 4–10, Jan. 2005.
- [77] M. J. London, "Intraoperative Mean Blood Pressure and Outcome: Is 80 (mmHg) the 'New' 60?," *Anesthesiology*, vol. 124, no. 1, pp. 4–6, Jan. 2016.
- [78] B. Bein, J. Renner, D. Caliebe, J. Scholz, A. Paris, S. Fraund, W. Zaehle, and P. H. Tonner, "Sevoflurane but Not Propofol Preserves Myocardial Function During Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Surgery," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 100, no. 3, pp. 610–616, Mar. 2005.
- [79] D. M. M. Kaplan, *Berufsordnung für die Ärzte Bayerns*, Bayerische Landesärztekammer.
- [80] S. Aronson, M. Stafford-Smith, B. Phillips-Bute, A. Shaw, J. Gaca, M. Newman, Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors, "Intraoperative systolic blood pressure variability predicts 30-day mortality in aortocoronary bypass surgery patients.," *Anesthesiology*, vol. 113, no. 2, pp. 305–312, Aug. 2010.

- [81] M. Roessler, K. Bode, and M. Bauer, "Volumentherapie bei Hämorrhagie," *Anaesthesist*, vol. 63, no. 10, pp. 730–744, Sep. 2014.
- [82] European Liver Transplantat Registry, *Evolution of Indications for Cirrhosis in Europe*. 2014.
- [83] European Liver Transplantat Registry, *Evolution of Primary Diseases leading to Liver Transplantation in Europe*. 2014.
- [84] European Liver Transplantat Registry, *Evolution of recipient age*. 2014.
- [85] European Liver Transplantat Registry, *Liver Transplantation in Europe Indications of Cirrhosis*. 2014.
- [86] European Liver Transplantat Registry, *Liver Transplantation in Europe Mortality and Retransplantation*. 2014.
- [87] European Liver Transplantat Registry, *Survival of Patients with other Liver Diseases as the First Indication*. 2014.
- [88] European Liver Transplantat Registry, *Patient Survival according to age*. 2014.
- [89] European Liver Transplantat Registry, *jpg\_Diapositive4*. 2014.
- [90] European Liver Transplantat Registry, *Graft survival according to the Number of Liver Transplantations in Europe*. 2014.
- [91] European Liver Transplantat Registry, *Patient Survival according to the 1st Indication*. 2014.
- [92] European Liver Transplantat Registry, *Survival of Patients with Cirrhosis as the First Indication*. 2014.
- [93] European Liver Transplantat Registry, *Patient Survival according to the Indication*. 2014.
- [94] European Liver Transplantat Registry, *Primary Diseases leading to Liver Transplantation by Country*. 2014.
- [95] European Liver Transplantat Registry, *Patient Survival According to the number of Liver Transplantations*. 2014.
- [96] European Liver Transplantat Registry, *Primary Diseases leading to Liver Transplantation in Adult Recipients*. 2014.
- [97] European Liver Transplantat Registry, *Primary Diseases leading to Liver Transplantation in Europe*. 2014.
- [98] European Liver Transplantat Registry, *Primary Indications of Liver Transplantation In Patients with Acute Hepatic Failure*. 2014.
- [99] European Liver Transplantat Registry, *Survival of Patients with Acute Hepatic Failure as the First Indication*. 2014.
- [100] European Liver Transplantat Registry, *Indications of Liver Transplantation for Other liver diseases in Europe*. 2014.
- [101] European Liver Transplantat Registry, *Liver Transplantation in Europe Indications in Hepato-Biliary Cancers*. 2014.
- [102] NHS Blood and Transplant, *ANNUAL REPORT ON LIVER TRANSPLANTATION*. NHS, 2014.
- [103] C. C. Apfel, E. Läärä, M. Koivuranta, C. A. Greim, and N. Roewer, "A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers.," *Anesthesiology*, vol. 91, no. 3, pp. 693–700, Sep. 1999.

- [104] C. C. Apfel, F. M. Heidrich, S. Jukar-Rao, L. Jalota, C. Hornuss, R. P. Whelan, K. Zhang, and O. S. Cakmakkaya, "Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 109, no. 5, pp. 742–753, Oct. 2012.
- [105] X. Cao, P. F. White, and H. Ma, "An update on the management of postoperative nausea and vomiting," *Journal of Anesthesia*, vol. 31, no. 4, pp. 617–626, Apr. 2017.
- [106] A. R. INFORMA, "Overweight\_and\_obesity\_Health2016\_SE." 10-Aug-2017.
- [107] E. E. K. M. Tjeertes, "Obesity – a risk factor for postoperative complications in general surgery?," pp. 1–7, Jul. 2015.
- [108] R. Faes-Petersen, A. Díaz-Girón-Gidi, and F. Velez-Pérez, "Overweight and obesity as a risk factor for postoperative complications in patients undergoing inguinal hernia repair, cholecystectomy and appendectomy," *medigraphic.com*
- [109] M. Jiménez-Pérez, R. González-Grande, E. Omonte Guzmán, V. Amo Trillo, and J. M. Rodrigo López, "Metabolic complications in liver transplant recipients," *WJG*, vol. 22, no. 28, p. 6416, 2016.
- [110] J. Lopez-Bastida, M. Boronat, J. O. Moreno, and W. Schurer, "Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain.," *Global Health*, vol. 9, pp. 1–9, May 2013.
- [111] V. Grancini, M. Trombetta, M. E. Lunati, D. Zimbalatti, M. L. Boselli, S. Gatti, M. F. Donato, V. Resi, R. D'Ambrosio, A. Aghemo, G. Pugliese, R. C. Bonadonna, and E. Orsi, "Contribution of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease.," *Journal of Hepatology*, vol. 63, no. 6, pp. 1484–1490, Dec. 2015.
- [112] E. G. M. FASE, E. A. P. J. M. MPH, and K. F. MD, "Coronary artery disease and its risk factors in patients presenting for liver transplantation," *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 25, no. 8, pp. 618–623, Dec. 2013.
- [113] "Ausschlusskriterien LTX Großhadern," *linikum.uni-muenchen.de*. [Online]. Available: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Transplantationszentrum/de/patienten/lebertransplantation/warteliste/index.html>. [Accessed: 08-Aug-2017].
- [114] M. Wettstein and C. Kudlek, *Spontan bakterielle Peritonitis-Diagnose, Therapie und Prophylaxe*. Deutsches ..., 2000.
- [115] R. Mounzer, S. M. Malik, J. Nasr, B. Madani, M. E. Devera, and J. Ahmad, "Spontaneous Bacterial Peritonitis Before Liver Transplantation Does Not Affect Patient Survival," *YJCGH*, vol. 8, no. 7, pp. 623–628.e1, Jul. 2010.
- [116] L. Evans, "Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites," *Hepatology*, vol. 37, no. 4, pp. 897–901, Apr. 2003.
- [117] J. Fernández, "Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis," *HepCrit. Care Med.*, vol. 32, no. Supplement, pp. S106–S115, Apr. 2004.
- [118] M. Zhu, Y. Li, Q. Xia, S. Wang, Y. Qiu, M. Che, H. Dai, J. Qian, Z. Ni, J. Axelsson, and Y. Yan, "Strong impact of acute kidney injury on survival after liver transplantation.," *TPS*, vol. 42, no. 9, pp. 3634–3638, Nov. 2010.
- [119] S. Nair, "Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation," *Hepatology*, vol. 35, no. 5, pp. 1179–1185, May 2002.
- [120] A. Ginès, A. Escorsell, P. Ginès, J. Saló, W. Jiménez, L. Inglada, M. Navasa, J. Clària, A. Rimola, and V. Arroyo, "Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites.," *Gastroenterology*, vol. 105, no. 1, pp. 229–236, Jul. 1993.

- [121] FAQs - Frequently asked Questions "Häufig gestellte Fragen." [Online]. Available: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/FAQs.4197.0.html>. [Accessed: 09-Mar-2016].
- [122] Eurotransplant International Foundation, "Liver-only transplants (deceased donor) in All ET, by year, by characteristic," *Eurotransplant Report*, pp. 1–2, Feb. 2016.
- [123] "Zahl der Organspenden weiter rückläufig," vol. 114, no. 31, p. 1466, Aug. 2017.
- [124] O. M. N. Khatib, O. M. N. Khatib, M. S. El Guindy, World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean, *Clinical Guidelines for the Management of Hypertension*. WHO, 2005.
- [125] L. Lonjaret, O. Lairez, T. Geeraerts, and V. Minville, "Optimal perioperative management of arterial blood pressure," *IBPC*, p. 49, Sep. 2014.
- [126] J. B. Bijker, W. A. van Klei, T. H. Kappen, L. van Wolfswinkel, K. G. M. Moons, and C. J. Kalkman, "Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection.," *Anesthesiology*, vol. 107, no. 2, pp. 213–220, Aug. 2007.
- [127] S. Aronson, C. M. Dyke, J. H. Levy, A. T. Cheung, P. D. Lumb, E. G. Avery, M.-Y. Hu, and M. F. Newman, "Does Perioperative Systolic Blood Pressure Variability Predict Mortality After Cardiac Surgery? An Exploratory Analysis of the ECLIPSE trials," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 113, no. 1, pp. 19–30, Jul. 2011.
- [128] M. Walsh, P. J. Devereaux, A. X. Garg, A. Kurz, A. Turan, R. N. Rodseth, J. Cywinski, L. Thabane, and D. I. Sessler, "Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension.," *Anesthesiology*, vol. 119, no. 3, pp. 507–515, Sep. 2013.
- [129] G. Herzer and H. Trimmel, "[Neuroanaesthesia. Principles of optimized perioperative management].," *Anaesthetist*, vol. 59, no. 4, pp. 371–374, Mar. 2010.
- [130] M. A. C. Onuigbo and N. Agbasi, "Intraoperative hypotension - a neglected causative factor in hospital-acquired acute kidney injury; a Mayo Clinic Health System experience revisited.," *J Renal Inj Prev*, vol. 4, no. 3, pp. 61–67, 2015.
- [131] J. Wang, Z. Li, Y. Yu, B. Li, G. Shao, and Q. Wang, "Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery.," *Asia Pac Psychiatry*, vol. 7, no. 4, pp. 375–382, Dec. 2015.
- [132] J. B. Bijker, W. A. van Klei, Y. Vergouwe, D. J. Eleveld, L. van Wolfswinkel, K. G. M. Moons, and C. J. Kalkman, "Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery.," *Anesthesiology*, vol. 111, no. 6, pp. 1217–1226, Dec. 2009.
- [133] M. Rabie, H. Negmi, Y. Hammad, H. Al Oufi, and H. Khalaf, "Living donor hepatectomy (LDH)--comparative study between two different anesthetic techniques.," *Middle East J Anaesthesiol*, vol. 18, no. 4, pp. 743–756, Feb. 2006.
- [134] C.-H. Lu, Z.-F. Wu, B.-F. Lin, M.-S. Lee, C. Lin, Y.-S. Huang, and Y.-H. Huang, "Faster extubation time with more stable hemodynamics during extubation and shorter total surgical suite time after propofol-based total intravenous anesthesia compared with desflurane anesthesia in lengthy lumbar spine surgery," *Journal of Neurosurgery: Spine*, vol. 24, no. 2, pp. 268–274, Feb. 2016.
- [135] L. C. Cancio, P. B. Cuenca, S. C. Walker, and J. M. Shepherd, "Total intravenous anesthesia for major burn surgery.," *Int J Burns Trauma*, vol. 3, no. 2, pp. 108–114, 2013.
- [136] O. S. Eng, J. Goswami, D. Moore, C. Chen, C. J. Gannon, D. A. August, and D. R. Carpizo, "Intraoperative fluid administration is associated with perioperative outcomes in

- pancreaticoduodenectomy: A single center retrospective analysis," *J. Surg. Oncol.*, vol. 108, no. 4, pp. 242–247, Aug. 2013.
- [137] U. Janssens and J. Graf, "Volume status and central venous pressure," *Anaesthetist*, vol. 58, no. 5, pp. 513–519, Apr. 2009.
- [138] C. K. Hofer, S. M. Müller, L. Furrer, R. Klaghofer, M. Genoni, and A. Zollinger, "Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting.," *Chest*, vol. 128, no. 2, pp. 848–854, Aug. 2005.
- [139] M. Zimmermann, T. Feibicke, C. Keyl, C. Prasser, S. Moritz, B. M. Graf, and C. Wiesenack, "Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery," *European Journal of Anaesthesiology*, p. 1, Oct. 2009.
- [140] C.-G. Krenn and A. M. De Wolf, "Current approach to intraoperative monitoring in liver transplantation.," *Current Opinion in Organ Transplantation*, vol. 13, no. 3, pp. 285–290, Jun. 2008.
- [141] S.-H. Kim, "Is Stroke Volume Variation a Useful Preload Index in Liver Transplant Recipients? A Retrospective Analysis," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 10, no. 6, pp. 751–757.
- [142] J. M. Choi, Y. K. Lee, H. Yoo, S. Lee, H. Y. Kim, and Y.-K. Kim, "Relationship between Stroke Volume Variation and Blood Transfusion during Liver Transplantation," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 13, no. 3, pp. 235–239.
- [143] A. Kumar, R. Anel, E. Bunnell, K. Habet, S. Zanotti, S. Marshall, A. Neumann, A. Ali, M. Cheang, C. Kavinsky, and J. E. Parrillo, "Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects," *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. 3, pp. 691–699, Mar. 2004.
- [144] S. Singh, V. Nasa, and M. Tandon, "Perioperative Monitoring in Liver Transplant Patients," *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, vol. 2, no. 3, pp. 271–278, Sep. 2012.
- [145] U. C. Pietsch and L. Schaffranietz, "Anästhesiologisches Vorgehen bei orthotopen Lebertransplantationen (LTX) - Ergebnisse einer Umfrage," *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, vol. 41, no. 1, pp. 21–26, Jan. 2006.
- [146] W. K. Al-Hamoudi, "Hemodynamics in the immediate post-transplantation period in alcoholic and viral cirrhosis," *WJG*, vol. 16, no. 5, p. 608, 2010.
- [147] *Affäre Boldt: Leitlinien auf dem Prüfstand*. [Online]. Available: [http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/44970/Affaere\\_Boldt\\_Leitlinien\\_auf\\_dem\\_Pruefstand.htm](http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/44970/Affaere_Boldt_Leitlinien_auf_dem_Pruefstand.htm). [Accessed: 24-Apr-2016].
- [148] B. Bundesärztekammer, *Ständiger Arbeitskreis „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ des Wissenschaftlichen Beirats*. 2014.
- [149] L. Massicotte, A. Y. Denault, D. Beaulieu, L. Thibeault, Z. Hevesi, A. Nozza, R. Lapointe, and A. Roy, "Transfusion Rate for 500 Consecutive Liver Transplantations," *Transplantation*, vol. 93, no. 12, pp. 1276–1281, Jun. 2012.
- [150] Y. Ozier, F. Pessione, E. Samain, and F. O. Courtois, "Institutional Variability in Transfusion Practice for Liver Transplantation," *Anesthesia & Analgesia*, pp. 671–679, Sep. 2003.
- [151] M. T. de Boer, M. C. Christensen, M. Asmussen, C. S. van der Hilst, H. G. D. Hendriks, M. J. H. Slooff, and R. J. Porte, "The Impact of Intraoperative Transfusion of Platelets and Red Blood Cells on Survival After Liver Transplantation," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 106, no. 1, pp. 32–44, Jan. 2008.

- [152] L. Massicotte, M.-P. Sassine, S. Lenis, R. F. Seal, and A. Roy, "Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation.," *Can J Anaesth*, vol. 52, no. 2, pp. 148–155, Feb. 2005.
- [153] C. I. Donohue, "Reducing transfusion requirements in liver transplantation," *WJT*, vol. 5, no. 4, p. 165, 2015.
- [154] E. Ramos, A. Dalmau, A. Sabate, C. Lama, L. Llado, J. Figueras, and E. Jaurrieta, "Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them," *Liver Transpl*, vol. 9, no. 12, pp. 1320–1327, Dec. 2003.
- [155] M. E. Gamil, J. Pirenne, H. Van Malenstein, M. Verhaegen, B. Desschans, D. Monbaliu, R. Aerts, W. Laleman, D. Cassiman, C. Verslype, W. Van Steenberghe, J. Van Pelt, and F. Nevens, "Risk Factors for Bleeding and Clinical Implications in Patients Undergoing Liver Transplantation," *TPS*, vol. 44, no. 9, pp. 2857–2860, Nov. 2012.
- [156] R. S. Mangus, S. B. Kinsella, M. M. Nobari, J. A. Fridell, R. M. Vianna, E. S. Ward, R. Nobari, and A. J. Tector, "Predictors of Blood Product Use in Orthotopic Liver Transplantation Using the Piggyback Hepatectomy Technique," *Transplant. Proc.*, vol. 39, no. 10, pp. 3207–3213, Dec. 2007.
- [157] B. Clevenger and T. Richards, "Pre-operative anaemia," *Anaesthesia*, vol. 70, pp. 20–e8, Dec. 2014.
- [158] L. Massicotte, D. Beaulieu, J.-D. Roy, D. Marleau, F. Vandenbroucke, M. Dagenais, R. Lapointe, and A. Roy, "MELD Score and Blood Product Requirements During Liver Transplantation: No Link," *Transplantation*, vol. 87, no. 11, pp. 1689–1694, Jun. 2009.
- [159] C.-H. Lu, C.-C. Yeh, Y.-S. Huang, M.-S. Lee, C.-B. Hsieh, C.-H. Cherng, and Z.-F. Wu, "Acta Anaesthesiologica Taiwanica," *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, vol. 52, no. 1, pp. 6–12, Mar. 2014.
- [160] M. Schetz, "Vasopressors and the kidney.," *Blood Purif.*, vol. 20, no. 3, pp. 243–251, 2002.
- [161] R. Bellomo, L. Wan, and C. May, "Vasoactive drugs and acute kidney injury," *Crit. Care Med.*, vol. 36, no. Suppl, pp. S179–S186, Apr. 2008.
- [162] B. Redfors, G. Bragadottir, J. Sellgren, K. Swärd, and S.-E. Ricksten, "Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury," *Intensive Care Med*, vol. 37, no. 1, pp. 60–67, Oct. 2010.
- [163] M. B. Khosravi, S. Milani, and S. Ghaffaripour, "Very High Dose Epinephrine for the Treatment of Vasoplegic Syndrome during Liver Transplantation," *... journal of organ ...*, 2013.
- [164] H.-G. Ryu, C.-W. Jung, H.-C. Lee, and Y.-J. Cho, "Epinephrine and phenylephrine pretreatments for preventing postreperfusion syndrome during adult liver transplantation," *Liver Transpl*, vol. 18, no. 12, pp. 1430–1439, Dec. 2012.
- [165] A. Mukhtar, "Modulation of splanchnic circulation: Role in perioperative management of liver transplant patients," *WJG*, vol. 22, no. 4, p. 1582, 2016.
- [166] S. Lee, H. S. Jung, J. H. Choi, J. Lee, S. H. Hong, S. H. Lee, and C.-S. Park, "Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after liver transplantation due to acute liver failure," *Korean J Anesthesiol*, vol. 65, no. 3, p. 228, 2013.
- [167] P. M. Dorinsky, R. L. Hamlin, and J. E. Gadek, "Alterations in regional blood flow during positive end-expiratory pressure ventilation.," *Crit. Care Med.*, vol. 15, no. 2, pp. 106–113, Feb. 1987.
- [168] C.-T. Huang, H.-C. Lin, S.-C. Chang, and W.-C. Lee, "Pre-Operative Risk Factors Predict Post-Operative Respiratory Failure after Liver Transplantation," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 8, p. e22689, Aug. 2011.

- [169] T. Palmaers, W. Lobbes, and M. Höltje, “[Anaesthesia in patients after transplantation].,” *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, vol. 47, no. 3, pp. 166–74– quiz 175, Mar. 2012.
- [170] S. Kruger and G. Teuber, *Das hepatopulmonale Syndrom*. Deutsches Ärzteblatt, 2002.
- [171] A. Walia and R. Schumann, “The evolution of liver transplantation practices.,” *Current Opinion in Organ Transplantation*, vol. 13, no. 3, pp. 275–279, Jun. 2008.
- [172] S. J. S. MD, M. A. MPH, P. M. B. MD, T. E. MD, S. D. G. C. med, I. G.-M. MD, M. H. MD, T. H. PhD, P. T. K. MD, P. N. L. MD, J. L. MD, M. J. M. MD, T. P. MD, P. D. T. MD, P. G. C. V. MD, K. W. DPT, J. M. W. MD, P. R. Z. DO, D. M. E. MD, and I. E. S.-G. M. R. Initiative, “Articles Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensivecare unit: a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 388, no. 10052, pp. 1377–1388, Oct. 2016.
- [173] J. Y. Findlay and S. R. Rettke, “Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables.,” *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 12, no. 4, pp. 319–323, Jun. 2000.
- [174] R. Cartin-Ceba, M. Kashiouris, M. Plataki, D. J. Kor, O. Gajic, and E. T. Casey, “Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies,” *Critical Care Research and Practice*, vol. 2012, no. 7, pp. 1–15, 2012.
- [175] C. V. Thakar, “Perioperative Acute Kidney Injury,” *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol. 20, no. 1, pp. 67–75, Jan. 2013.
- [176] A. Mehrabi, Z. A. Mood, H. Fonouni, A. Kashfi, N. Hillebrand, S. A. Müller, J. Encke, M. W. Büchler, and J. Schmidt, “A single-center experience of 500 liver transplants using the modified piggyback technique by Belghiti,” *Liver Transpl*, vol. 15, no. 5, pp. 466–474, May 2009.
- [177] AQUA-Institut GmbH, “Qualitätsreport 2013,” pp. 1–260, Sep. 2014.
- [178] T. Tönnies and T. Kazmaier, “Leistungsbereiche Lebertransplantation und Leberlebendspende,” pp. 1–15, Oct. 2013.
- [179] L. Held, K. Rufibach, and B. Seifert, *Medizinische Statistik: Konzepte, Methoden, Anwendungen*, 1st ed. Pearson Studium, pp. 70-73, 2013.
- [180] L. Held, K. Rufibach, and B. Seifert, *Medizinische Statistik: Konzepte, Methoden, Anwendungen*, 1st ed. Pearson Studium, pp. 189-193, 2013.
- [181] B. Zwißler, R. Roissant, and C. Werner, “Kardiozirkulatorisches und respiratorisches Monitoring,” in *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*, 3rd ed., no. 26, pp. 391-395, Springer, 2012.
- [182] H. W. Striebel, “Interpretation des arteriellen Drucks,” in *Die Anästhesie*, 3rd ed., no. 17, Schattauer, 2013, pp. 517–519.
- [183] H. W. Striebel, “Interpretation des zentralen Venendrucks,” in *Die Anästhesie*, 3rd ed., no. 18, Schattauer, 2013, pp. 539–541.
- [184] H. W. Striebel, “Pulmonalarterienkatheter,” in *Die Anästhesie*, 3rd ed., no. 19, Schattauer, 2013, 544-555.
- [185] H. W. Striebel, “Pulmonalarterienkatheter,” in *Die Anästhesie*, 3rd ed., no. 19, Schattauer, 2013, 552-554.
- [186] H. Thiel and N. Roewer, “Katecholamine und Kalziumsensitizer,” in *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*, 3rd ed., no. 6, Thieme, 2014, pp. 286–291.



- [187] H. Thiel and N. Roewer, "Antidiuretisches Hormon," in *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*, 3rd ed., no. 6, Thieme, 2014, pp. 403–404.
- [188] L. Mpabanzi and R. Jalan, "Neurological complications of acute liver failure: pathophysiological basis of current management and emerging therapies.," *Neurochem. Int.*, vol. 60, no. 7, pp. 736–742, Jun. 2012.
- [189] H. Thiel and N. Roewer, "Anästhetika, Hypnotika und Sedativa: 3.2.2 Nebenwirkungen von Inhalationsanästhetika", in *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*, 3rd ed., no. 6, Thieme, 2014, pp. 97-110.
- [190] H. Thiel and N. Roewer, "Anästhetika, Hypnotika und Sedativa: 3.3.2 Propofol", in *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*, 3rd ed., no. 6, Thieme, 2014, pp. 126-128.
- [191] A. Mukhtar, F. Aboulfetouh, G. Obayah, M. Salah, M. Emam, Y. Khater, R. Akram, A. Hoballah, M. Bahaa, M. Elmeteini, and A. Hamza, "The Safety of Modern Hydroxyethyl Starch in Living Donor Liver Transplantation: A Comparison with Human Albumin," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 109, no. 3, pp. 924–930, Sep. 2009.

## 10.ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- **Abbildung 1:** 3-Monats-Mortalität nach MELD-Score; aus [10]
- **Abbildung 2:** Einschluss- und Ausschlusskriterien
- **Abbildung 3:** Bayes-Netz zur Identifikation von möglichen Störgrößen
- **Abbildung 4:** Übersicht über die Verteilung der Patienten in die untersuchten Gruppen
- **Abbildung 5:** Übersicht über die Altersverteilung.
- **Abbildung 6:** Übersicht über die Verteilung des BMI.
- **Abbildung 7:** Übersicht über die Einteilung der Patienten in die ASA-Klassifikation
- **Abbildung 8:** Übersicht über die Verteilung der Patienten in die Child-Pugh-Klassifikation
- **Abbildung 9:** Übersicht über die Verteilung der MELD-Werte bei Transplantation innerhalb der beiden Gruppen
- **Abbildung 10:** systolische Blutdruckwerte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 11:** minimale, mittlere und maximale systolische Blutdruckwerte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 12:** MAP-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 13:** minimale, mittlere und maximale MAP-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 14:** minimale, mittlere und maximale ZVD-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 15:** ZVD-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 16:** minimale, mittlere und maximale PAP-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 17:** PAP-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 18:** Herzindex-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 19:** minimale, mittlere und maximale Herzindex-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 20:** minimale, mittlere und maximale SWV-Werte vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt

- **Abbildung 21:** SVV-Werte 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 22:** Vergleich des Blutverlusts
- **Abbildung 23:** Noradrenalin-Dosen 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 24:** minimale und maximale Noradrenalin-Dosen vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 25:** Adrenalin-Dosen 60 und 15 Minuten vor und 15 und 60 Minuten nach Reperfusion vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 26:** minimale und maximale Adrenalin-Dosen vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 27:** Beatmungsdauer vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 28:** Dauer der Hämofiltration vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 29:** Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation vergleichend für beide Gruppen dargestellt
- **Abbildung 30:** Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus vergleichend für beide Gruppen als Boxplots dargestellt
- **Abbildung 31:** Aufschlüsselung des Überlebensstatus in den beiden Gruppen
- **Abbildung 32:** Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung des Überlebens in beiden Gruppen
- **Abbildung 33:** Anzahl der jeweiligen Narkoseformen pro Jahr
- **Abbildung 34:** Anzahl der jeweiligen Narkoseformen pro Quartal

# 11. TABELLENVERZEICHNIS

- **Tabelle 1:** 3-Monats-Mortalität nach MELD-Score; modifiziert nach [10]
- **Tabelle 2:** Indikationen zur Lebertransplantation; modifiziert nach [10][13]
- **Tabelle 3:** King's College Kriterien modifiziert nach [9],[22]
- **Tabelle 4:** Clichy-Kriterien [20]
- **Tabelle 5:** Einteilung und Therapie der hepatischen Enzephalopathie; modifiziert nach [33]
- **Tabelle 6:** Einteilung und Therapie der spontan bakteriellen Peritonitis nach [33],[34]
- **Tabelle 7:** Übersicht über die Folgen der Leberinsuffizienz auf die Blutgerinnung [36],[37]
- **Tabelle 8:** Übersicht über die präoperativen Untersuchungen bei Lebertransplantation. Die Tabelle listet eine sehr ausführliche Diagnostik auf, die je nach Patientenstatus angepasst werden sollte. [29],[38],[41]
- **Tabelle 9:** Übersicht über die Geschlechterverteilung.
- **Tabelle 10:** Übersicht über Vorerkrankungen des gesamten Kollektivs und der untersuchten Gruppen
- **Tabelle 11:** Übersicht über die Verteilung innerhalb der ASA-Klassen
- **Tabelle 12:** Übersicht über die Komplikationen des Leberversagens für das gesamte Kollektiv und innerhalb der untersuchten Gruppen
- **Tabelle 13:** Übersicht über die häufigsten Indikationen innerhalb der untersuchten Gruppen
- **Tabelle 14:** Übersicht über die Auslöser der Leberzirrhose
- **Tabelle 15:** Übersicht über die Eingruppierung in die CHILD-Klassifikation der Patienten mit Leberzirrhose (n = 123)
- **Tabelle 16:** Übersicht über die Verteilung der matchMELD- und labMELD-Werte bei Transplantation innerhalb der beiden Gruppen
- **Tabelle 17:** Übersicht über die durchschnittliche Einfuhr verschiedener Präparate vergleichend für beide untersuchten Gruppen
- **Tabelle 18:** Übersicht über die durchschnittliche Ausfuhr von Blut, Urin und Aszites vergleichend für beide untersuchten Gruppen
- **Tabelle 19:** Subgruppenanalyse in Bezug auf die Kreislaufparameter zu den vier definierten Zeitpunkten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv, Diabetiker und niereninsuffiziente Patienten.
- **Tabelle 20:** Subgruppenanalyse der Kreislaufparameter bezogen auf die Minimal- Maximal- und Durchschnittswerte. Verglichen werden das Gesamtkollektiv, Diabetiker und niereninsuffiziente Patienten.

- **Tabelle 21:** Subgruppenanalyse in Bezug auf den Katecholaminbedarf zu den vier definierten Zeitpunkten. Verglichen werden das Gesamtkollektiv, Diabetiker, Hypertoniker und niereninsuffiziente Patienten.
- **Tabelle 22:** Subgruppenanalyse der Kreislaufparameter bezogen auf die Minimal- und Maximalwerte. Verglichen werden das Gesamtkollektiv, Diabetiker, Hypertoniker und niereninsuffiziente Patienten.
- **Tabelle 23:** Propensity-Score-korrigierte lineare Regression und Propensity Score Matching in Bezug auf die Kreislaufparameter zu den vier definierten Zeitpunkten.
- **Tabelle 24:** Propensity-Score-korrigierte lineare Regression und Propensity Score Matching bezogen auf die Minimal- Maximal- und Durchschnittswerte
- **Tabelle 25:** Propensity-Score-korrigierte lineare Regression und Propensity Score Matching in Bezug auf den Katecholaminbedarf zu den vier definierten Zeitpunkten.
- **Tabelle 26:** Propensity-Score-korrigierte lineare Regression und Propensity Score Matching bezogen auf den Minimal- Maximal- und durchschnittlichen Katecholaminbedarf
- **Tabelle 27:** Vergleich der Indikationen zur Transplantation mit den Daten des ELTR und dem untersuchten Kollektiv

## 12. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aBGA	arterielle Blutgasanalyse
ACO	approved combined organ
ALT	Alanin-Aminotransferase
APOL	adulte polyzystische Degeneration der Leber
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATIII	Antithrombin III
BA	balancierte Anästhesie
BFT	Brown-Forsyth's-Test
BIS	Bispectral Index
C.I.	Cardiac Index
CCC	cholangiocelluläres Carcinom
CMV	Cytomegalievirus
CO	Cardiac Output
COPD	chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EBV	Epstein-Barr-Virus
eGFR	errechnete glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELTR	European Liver Transplant Registry
FFP	fresh frozen plasma
FK506	Tacrolimus
FT	f-Test
gGT	gamma Glutamyltransferase
HCC	hepatocelluläres Carcinom
HE	hepatische Enzephalopathie
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPS	hepatopulmonales Syndrom
HRS	hepatorenales Syndrom
HU	High Urgency
HU	High Urgency
INR	International Normalized Ratio
IQR	interquartile Range
KHK	koronare Herzkrankheit
linReg	lineare Regression
MAP	mean arterial pressure = arterieller Mitteldruck
MELD	Model for End Stage Liver Disease
mPAP	mittlerer pulmonalarterielle Druck
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NHS	National health service
NI	Niereninsuffizienz
NT	not transplantable
OP	Operation
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
ÖV	Ösophagusvarizen
p.o.	per os
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC	primär biliäre Cirrhose
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
PDMS	Patient Data Management System

PEEP	positive endexpiratory Pressure
PELD	Pediatric End Stage Liver Disease
PH1	primäre familiäre Hyperoxalurie
pHTN	pulmonale Hypertonie
PONV	postoperative nausea and vomiting = postoperative Übelkeit und Erbrechen
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PSM	Propensity Score Matching
ROTEM	Rotationsthrombelastometrie
RRsyst	systolischer Blutdruck
RSI	rapid sequence induction
SBP	spontan bakterielle Peritonitis
SE	Standard Exception
SSC	sekundär sklerosierende Cholangitis
SVR	systemic vascular resistance
SVV	Schlagvolumenvarianz
T	transplantable
t-PA	gewebespezifischer Plasminogenaktivator
TEG	Thrombelastographie
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TK	Thrombozyten
TT	t-Test
UNOS	United Network for Organ Sharing
vWF	von-Willebrand-Faktor
ZVD	zentraler Venendruck

## **13.DANKSAGUNG**

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler, dem Direktor der Klinik für Anaesthesiologie der LMU München für die Möglichkeit bedanken, die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Herrn PD Dr. med. Florian Weis danke ich für die Überlassung des Themas, die unermüdliche Unterstützung bei der Konzeption der Arbeit und das offene Ohr für jegliche Fragen, die sich bis zur Fertigstellung dieser Arbeit aufgetan haben.

Für seine ständige Hilfsbereitschaft und endlose Geduld möchte ich Herrn PD Dr. med. Ludwig Christian Hinske herzlichst danken. Besonderer Dank gilt auch meiner Mitdotorandin Ulrike Zumbühl. Ohne ihre Unterstützung wäre die Datenerhebung wesentlich langwieriger und die Tage und Wochen im Archiv bei weitem nicht so kurzweilig gewesen.

Weiterer Dank geht an Herrn Prof. Martin Angele für die Überlassung der chirurgischen Daten, Frau Miriam Rottmann vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie für die Unterstützung bei der statistischen Analyse und Herrn Alexander Jovanovic für die Extraktion der intraoperativen Daten aus „Narkodata“.

Auch meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre unentwegte und vielseitige Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt denjenigen unter meinen Freunden, die diese Arbeit gegengelesen und korrigiert haben.



## **14.EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

Ich, Carmen Maria Gabl, geboren am 18.04.1987 in Schlanders, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

### **„Analyse des Einflusses von unterschiedlichen Narkoseverfahren auf die intraoperative Hämodynamik und den Katecholaminbedarf bei Lebertransplantation“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 19.12.2018

Carmen Maria Gabl