

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie
(Komm. Direktor: Prof. Dr. Dr. D. Bröring)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS DES
PRÄOPERATIVEN BODY MASS INDEX
AUF DIE ERGEBNISSE
NACH LEBERTRANSPLANTATION**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
STINE-GRETE NIEHUS
aus Kiel

Kiel 2009

1. Berichtstatter:

Prof. Dr. Dr. Bröring

2. Berichtstatter:

Priv.-Doz. Dr. Nikolaus

Tag der mündlichen Prüfung:

8. September 2009

Zum Druck genehmigt, Kiel den

8. September 2009

gez.

Prof. Dr. Gerber
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Lebertransplantation	5
1.2 Ernährungszustand und Lebertransplantation	8
1.3 Fragestellung	10
2 Material und Methoden	12
2.1 Patientenkollektiv	12
2.2 Transplantationen	13
2.3 Body Mass Index und Gruppeneinteilung	14
2.4 Datenerhebung	15
2.5 Studienparameter	16
2.5.1 Patientenkollektiv.....	16
2.5.2 Präoperative Daten.....	16
2.5.3 Intraoperative Daten	17
2.5.4 Spenderdaten	17
2.5.5 Postoperativer Verlauf	18
2.6 Auswertung der erhobenen Daten	19
3 Ergebnisse	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.1.1 Demographische Daten und Body Mass Index (BMI).....	21
3.1.2. Ätiologie der Lebererkrankung vor Lebertransplantation	21
3.2. Präoperative Daten	24
3.2.1. Metabolisches Syndrom	24
3.2.2. Serumkreatinin	25
3.3 Intraoperative Daten.....	26
3.3.1 Operationsdauer.....	26
3.3.2 Kalte Ischämiezeit (KIZ)	27
3.4 Spenderdaten	28
3.5 Postoperativer Verlauf.....	29
3.5.1 Initiale Transplantat Nichtfunktion (INF)	29
3.5.2 Relistung in 30 Tagen.....	30
3.5.3 Dauer des Intensivaufenthaltes	31
3.5.4 Dauer des Krankenhausaufenthaltes	32

Inhaltsverzeichnis

3.5.5 Patientenüberleben	33
3.5.6 Transplantatüberleben.....	36
3.5.7 Todesursachen.....	37
4 Diskussion	39
4.1 Kritik der eigenen Methoden	39
4.1.1 Bewertung der Statistik.....	39
4.1.2 Gruppeneinteilung und Anthropometrie.....	39
4.1.3 BMI und Aszites.....	40
4.2 Bewertung der Ergebnisse.....	40
4.2.1 Patientenkollektiv.....	42
4.2.2 Präoperative Daten.....	42
4.2.2 Intraoperative Daten	44
4.2.3 Spenderdaten	45
4.2.4 Postoperativer Verlauf	46
4.2.5 Fazit.....	48
5 Zusammenfassung.....	50
6 Literaturverzeichnis	52
7 Anhang	59
7.1 Abbildungsverzeichnis	59
7.2 Tabellenverzeichnis	60
7.3 Abkürzungsverzeichnis	60
8 Danksagung	61
9 Lebenslauf.....	62

1 Einleitung

1.1 Lebertransplantation

Die Lebertransplantation hat sich in den letzten 25 Jahren zu einem weltweit anerkannten und etablierten Routineverfahren zur Therapie von akuten und chronischen Lebererkrankungen im Endstadium entwickelt, das sehr gute Ergebnisse vorweisen kann (Verdonk et al. 2007).

Die erste klinische Lebertransplantation erfolgte 1963 durch Starzl (Starzl et al. 1963). In den folgenden Jahren entwickelte sich die Lebertransplantation von einer experimentellen Operation mit sehr hoher Patientensterblichkeit zu einem standardisierten Verfahren mit rasch abnehmender perioperativer Mortalität. Dies wurde unter anderem durch eine Verbesserung der chirurgischen Technik, der Organkonservierung, der Bewältigung postoperativer Komplikationen und der immunsuppressiven Therapie ermöglicht (Said et al. 2006).

Mittlerweile ist die Lebertransplantation die Behandlung der Wahl bei akutem und chronischem Leberversagen. Das Einjahresüberleben der transplantierten Patienten in Europa liegt bei 81%, das Fünfjahresüberleben bei 69%. (European Liver Transplant Registry, 2007).

Die Indikation zur Lebertransplantation wird generell bei Patienten im Endstadium einer chronischen Lebererkrankung gestellt. Ein kleinerer Anteil der Patienten wird aufgrund eines akuten Leberversagens innerhalb kürzester Zeit transplantiert.

Zu den chronischen Erkrankungen zählen zum einen zirrhotische Leberparenchym-erkrankungen bedingt durch die chronischen Virushepatitiden B, C und D, Alkohol, Autoimmunhepatitis oder unbekannte Ursachen. Zum anderen sind die cholestatischen Lebererkrankungen wie primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, sekundär sklerosierende Cholangitis und bei Kindern die Gallengangsatresie zu nennen. Ein weiteres Gebiet stellen Stoffwechselerkrankungen dar, die auf die Leber beschränkt sind oder sich auf diese auswirken. Hier sind vor allem zu nennen Morbus Wilson, hereditäre Hämochromatose, α 1-Antitrypsinmangel, primäre Hyperoxalurie und amyloidotische Erkrankungen (Braun et al. 2006). Auch primäre Leber- oder Gallenwegsmalignome, wie vor allem das hepatozelluläre

Karzinom (Becker et al. 2001), aber auch hepatische Metastasen einer kurativ behandelten Neoplasie können eine Indikation zur Lebertransplantation sein. Seltene Ursachen sind zum Beispiel das Budd-Chiari-Syndrom, polyzystische Lebererkrankungen oder ein Lebertrauma.

Zu einem akuten Leberversagen können unter anderem akute virale Hepatitiden, Medikamente, Toxine, metabolische Erkrankungen wie Reye-Syndrom oder HELLP-Syndrom und das Budd-Chiari-Syndrom führen (Braun et al. 2006).

Bis heute existieren für Patienten mit reduzierter oder erloschener Leberfunktion lediglich für eine begrenzte Zeit palliative, medizinische Therapieoptionen. Ein Organersatzverfahren wie zum Beispiel die Hämodialyse bei niereninsuffizienten Patienten gibt es im klinischen Routineeinsatz für die Leber noch nicht. Die Rolle der Albumin-Dialyse als Überbrückungsverfahren bis zur Transplantation wird weiter diskutiert und erforscht (Liu et al. 2007, Tan 2004). Aufgrund ihrer wesentlichen Beteiligung an zahlreichen lebenswichtigen Syntheseleistungen (z.B. Eiweiß-Synthese, Galleproduktion, Synthese von Gerinnungsfaktoren), Stoffwechselprozessen (z.B. Eiweiß-, Kohlenhydrat-, Fettstoffwechsel) und Entgiftungsvorgängen im Körper ist ein Leben ohne ausreichende Leberfunktion nicht möglich.

Im Zuständigkeitsgebiet der Eurotransplant International Foundation in Leiden, welches die Länder Belgien, Niederlande, Luxemburg, Kroatien, Deutschland, Österreich und Slowenien umfasst, wurden im Jahr 2007 die Lebern von 1436 verstorbenen Spendern transplantiert. 943 der Transplantationen, und damit der Großteil, fanden in Deutschland statt. 2351 Patienten standen am 31.12.2007 auf der Warteliste, 1881 davon in Deutschland (Eurotransplant 2007).

Diese Zahlen verdeutlichen eines der wesentlichen Probleme im Gebiet der Lebertransplantation und auch der anderen Organe. Durch die Entwicklung der Transplantation zur Standardtherapie von Lebererkrankungen im Endstadium und der Verminderung von Komplikationen und somit Verbesserung der Ergebnisse wurden die Indikationen zunehmend ausgeweitet und die Kontraindikationen eingeschränkt (Neuberger 2000). Dies führte zu einer zunehmenden Meldung von Patienten auf die Warteliste bei gleichzeitig nur leicht ansteigender Zahl verfügbarer Organe und somit zu einem Anstieg der Sterblichkeit von Patienten auf der Warteliste (Wolff et al. 2003). Die Entwicklung der Eurotransplant Warteliste und der Anzahl der zur Verfügung stehenden Transplantate ist in Abbildung 1 dargestellt.

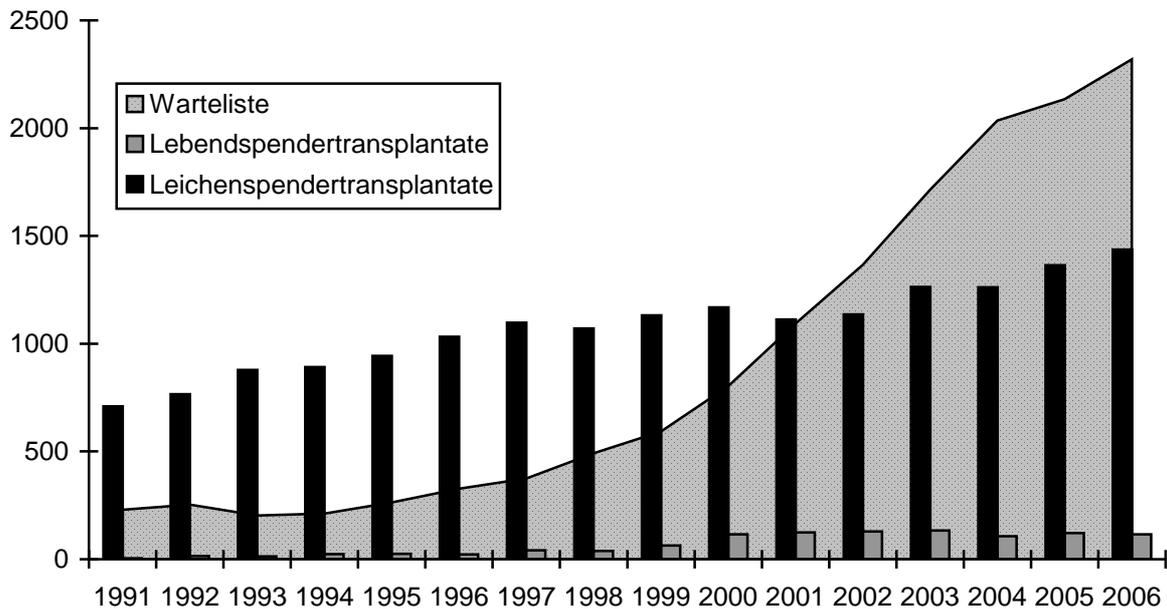


Abbildung 1: Entwicklung der Eurotransplant Warteliste und Anzahl der verfügbaren Lebertransplantate zwischen 1991 und 2006 (Eurotransplant 2007)

Es gibt verschiedene Ansätze, den Organmangel zu bewältigen, wie z.B. die Spendebereitschaft durch Aufklärung der Bevölkerung und Weiterbildung des medizinischen Personals zu erhöhen oder die Verwendung sogenannter marginaler Spenderlebern. Auch durch neuere Techniken wie Split- oder Dominolebertransplantation kann der Spendermangel teilweise kompensiert werden. Großes Potential, den Organmangel zu verbessern, hat die Lebendspende (Broering et al. 2003, Neuberger 2000, Abouna 2008). Weitere Verfahren, wie die Transplantation von Hepatozyten aus nicht zur Spende geeigneten Organen oder Stammzellen, sowie die Xenotransplantation sind Gegenstand der Forschung (Garkavenko et al. 2005, Galvao et al. 2006, Ruhnke et al. 2005).

1.2 Ernährungszustand und Lebertransplantation

Viele Faktoren beeinflussen die Ergebnisse nach Lebertransplantation. Hier sind zum Beispiel zu nennen Alter, Geschlecht, Rasse, Nebenerkrankungen, funktioneller Status und sozioökonomische Verhältnisse (Rustgi et al. 2004). Wie bereits über die Nierentransplantation berichtet wurde (Meier-Kriesche et al. 2002, Chang et al. 2007), scheint der Body Mass Index als einfacher Messparameter für den Ernährungszustand des menschlichen Körpers auch ein potentieller Risikofaktor für die Lebertransplantation zu sein.

Ein großer Teil der Patienten im Endstadium chronischer Lebererkrankungen ist untergewichtig bzw. mangelernährt. Die Leber ist das größte Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers und spielt eine vorrangige Rolle im Umsatz von Kohlenhydraten, Fetten, Proteinen, Vitaminen und Spurenelementen. Sie ist ebenso ein wichtiger Teil des Immunsystems.

Die Ursachen für den schlechten Ernährungszustand vieler Lebererkrankter sind reduzierte Nahrungsaufnahme durch verminderten Appetit, Übelkeit, frühes Sättigungsgefühl, Geschmacksstörungen, Refluxbeschwerden und geringe Schmackhaftigkeit der Nahrung durch Protein- und Salzrestriktion. Zusätzlich besteht eine Malabsorption durch Pankreasinsuffizienz, Cholestase mit verminderter Aufnahme fettlöslicher Vitamine und zum Teil medikamenteninduzierte Diarrhoe durch die Einnahme von Laktulose, Antibiotika, Diuretika oder Cholestyramin. Außerdem bestehen metabolische Störungen wie Hypermetabolismus während Komplikationen (z.B. Infektionen, Blutungen, usw.), des weiteren ein erhöhter Proteinkatabolismus durch Entzündung und beeinträchtigte Lebersynthesefunktion sowie eine gestörte Glukosehomöostase durch hepatische Insulinresistenz mit veränderter Glukoneogenese, niedrigen Glykogenspeichern und beeinträchtigter Glykogenolyse. Weitere metabolische Störungen zeigen sich in erhöhter Lipolyse, vermehrter Fettoxidation und Störung der proinflammatorischen Zytokine wie TNF α , Interleukine und Leptin. Zu all dem kommen iatrogene Faktoren wie Fastenperioden im Zusammenhang mit Untersuchungen, Proteinrestriktion während enzephalopathischer Episoden und großvolumige Aszitespunktionen (Stickel et al. 2008).

In Verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass präoperative Mangelernährung mit höheren Risiken für operative Morbidität und Mortalität vergesellschaftet ist

(Pikul et al. 1994, Stephenson et al. 2001). Unterernährte Patienten neigen zu einer erhöhten Rate von infektiösen Komplikationen, längeren Verweildauern auf der Intensivstation und im Krankenhaus, sowie zu höheren Raten von postoperativem Transplantatversagen und postoperativer Sterblichkeit (Harrison et al. 1997, Rustgi et al. 2004).

Andererseits sind analog zur Gewichtsentwicklung der Bevölkerung in den letzten Jahren auch übergewichtige oder fettleibige Patienten unter den chronisch Leberkranken keine Seltenheit.

Die World Health Organization (WHO) definiert Übergewicht und Fettleibigkeit als abnormale oder exzessive Ansammlung von Fett, welche die Gesundheit beeinträchtigen kann. Als Klassifikationssystem wird der Body Mass Index verwendet, Übergewicht entspricht hier einem BMI ab 25 kg/m^2 und Fettleibigkeit einem BMI ab 30 kg/m^2 (World Health Organization 2006).

Übergewicht und Adipositas stellen möglicherweise in unserer heutigen Gesellschaft den größten gesundheitlichen Risikofaktor dar. Die WHO zählte im Jahr 2005 weltweit 1,6 Milliarden übergewichtige und 400 Millionen fettleibige Menschen unter den Erwachsenen und die Tendenz ist weiterhin steigend. Die fundamentalen Ursachen hierfür liegen in einem Energieungleichgewicht zwischen aufgenommen und verbrauchten Kalorien. Herbeigeführt wird dieses Ungleichgewicht durch vermehrte Aufnahme von energiedichten Nahrungsmitteln mit hohem Fett- und Zuckergehalt, aber wenig Vitaminen, Mineralien und anderen Nährstoffen. Gleichzeitig besteht ein Trend zu verminderter körperlicher Aktivität, unter anderem durch die ansteigende Zahl sitzender Arbeitsplätze, die sich verändernden Formen des Transportes und die zunehmende Urbanisierung (World Health Organization 2006).

Die Konsequenzen eines erhöhten Body Mass Index sind unter anderem Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankung und Schlaganfälle, Diabetes mellitus Typ 2, respiratorische Störungen, manche Krebsformen (Mamma-, Kolon-, Endometrium-, Ösophagus-, Nierenkarzinom) und Arthrose der großen Gelenke. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit ansteigendem BMI zu (Haslam und James 2005). Eine weitere Folgeerkrankung ist die nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH), welche sich über gutartige fettige Veränderungen zur Zirrhose, portalen Hypertension und hepatozellulärem Karzinom entwickeln kann. Die NASH könnte möglicherweise zu einer der häufigsten Ursachen von chronischem Leberversagen werden (Khedr et al. 2003).

Mehrere Studien über fettleibigen Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben, zeigen unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf ein erhöhtes Risiko für Wundinfektionen und kardiovaskuläre Komplikationen, Auswirkungen auf das Überleben und klinische Resultate. Braunfeld et al. (1996) konnten keine Unterschiede in der Häufigkeit intra- und postoperativer pulmonaler und kardialer Komplikationen, Wundproblemen, Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes und Patientenüberleben zwischen fettleibigen und normalgewichtigen Patienten feststellen. Diese Ergebnisse wurden bestätigt von Fukijawa et al. (2006), die berichteten, dass Fettleibigkeit weder einen Einfluss auf die Höhe der Behandlungskosten noch auf die klinischen Ergebnisse hat. Nair et al. (2002) hingegen berichteten über eine erhöhte Mortalität für Patienten mit einem BMI von über 35, konnten in einem Bereich zwischen 25 und 35 kg/m² aber kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Normalgewichtigen feststellen. Ähnliche Beobachtungen wurden von Rustgi et al. (2004) gemacht, sie stellten eine erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Ereignisse bei einem BMI >35 und eine damit verbundene erhöhte Sterblichkeit fest. Außerdem wurde über eine vermehrte Inzidenz von primärem Transplantatversagen berichtet. Zusätzlich demonstrierten Hillingsø et al. (2005) eine erhöhte Mortalität unter fettleibigen Lebertransplantierten und sie erwogen Fettleibigkeit als eine relative Kontraindikation für die Lebertransplantation zu betrachten.

1.3 Fragestellung

Die Knappheit der zur Verfügung stehenden Spenderorgane verpflichtet zu einer gründlichen Bewertung von präoperativen Risikofaktoren für die Lebertransplantation. Da der Erfolg dieses Eingriffes entscheidend von dem körperlichen Zustand des Empfängers vor der Transplantation abhängig ist, soll in dieser Studie anhand der Daten des Kieler Patientenkollektives der Einfluss des präoperativen Body Mass Index auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation untersucht werden. Der BMI als einfacher Messparameter für den Ernährungszustand gibt Aufschluss über Mangelernährung oder Übergewicht und Fettleibigkeit des menschlichen Körpers. Für diese Untersuchung werden die postoperativen Ergebnisse der diesen drei Merkmalen zu-

geordneten Patienten ausgewertet und mit der Population der normalgewichtigen Patienten verglichen.

In der Chirurgie wird im Allgemeinen eine vom Normalgewicht abweichende Körpermasse als potentieller Risikofaktor für eine Operation und den postoperativen Zeitraum betrachtet, dies gilt möglicherweise auch für die Lebertransplantation.

Deshalb soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit überprüft werden, ob untergewichtige, übergewichtige und adipöse lebertransplantierte Patienten schlechtere postoperative Ergebnisse aufweisen, als Normagewichtige und ob der BMI als ein unabhängiger Risikofaktor für die Lebertransplantation betrachtet werden kann.

Außerdem sollen einige prä- und intraoperative Parameter geprüft und ein möglicher Zusammenhang bzw. ein Erklärungsmodell für die postoperativen Ergebnisse herausgearbeitet werden.

Zusätzlich sollen aus den Resultaten dieser Analyse Möglichkeiten abgeleitet werden, wie zukünftig die Ergebnisse der betroffenen Patienten verbessert werden können.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden die Daten aller Patienten, welchen im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2004 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel eine Leber transplantiert wurde, retrospektiv ausgewertet. Dabei handelte es sich um 173 Patienten, an denen 202 Lebertransplantationen durchgeführt wurden. 29 der Transplantationen waren Retransplantationen, wovon 27 Patienten ein zweites und zwei Patienten ein drittes Transplantat erhielten. Die Anzahl der Transplantationen und anteiligen Retransplantationen pro Kalenderjahr ist in Abbildung 2 grafisch dargestellt.

Es wurden ein unter 18-jähriger Patient, sowie die 28 Retransplantationen erwachsener Empfänger aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

Die Auswertung basiert somit auf den Daten von 172 Patienten und den dazugehörigen 172 Ersttransplantationen.

Der Beobachtungszeitraum der Patienten entspricht dem Zeitraum zwischen dem Datum der Lebertransplantation und Juni 2006 oder dem Todesdatum. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 54 Monate (SD \pm 43 Monate). Der Median lag bei 51 Monaten mit einer Spannweite von null Tagen bis 164 Monaten bzw. 13,7 Jahren.

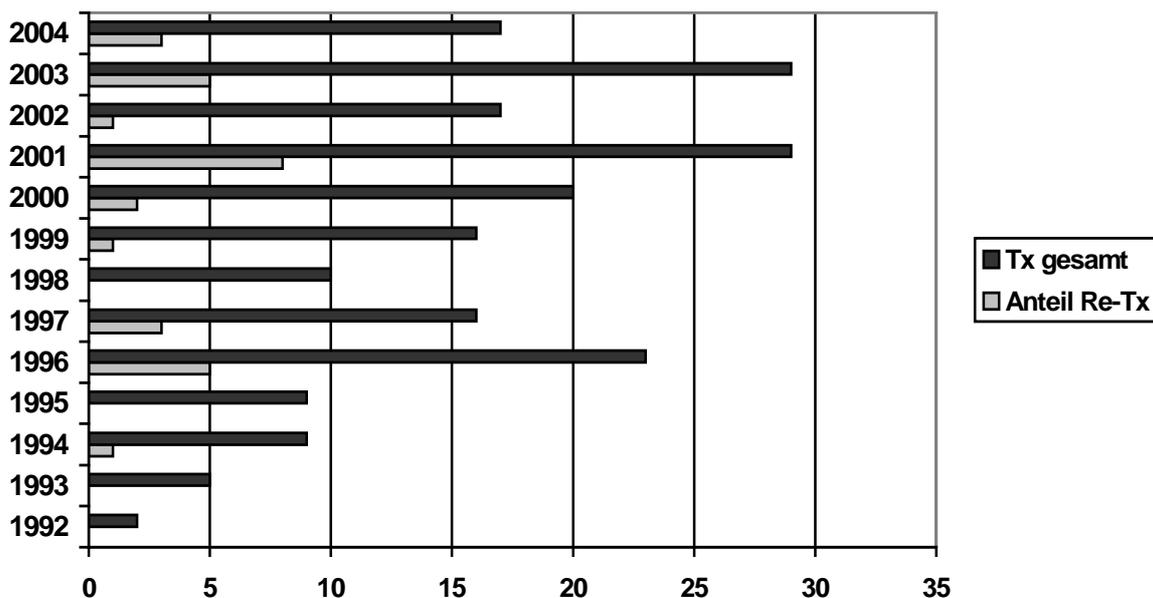


Abbildung 2: Anzahl der Transplantationen (Tx) und anteilige Retransplantationen (Re-Tx) pro Kalenderjahr

2.2 Transplantationen

Bei den 202 Transplantaten handelte es sich um 200 Leichenspenden und zwei Dominospenden. Die Vermittlung der Organe erfolgte über die Stiftung Eurotransplant in Leiden. Als Grundsätze der Organvermittlung gelten nach dem Transplantationsgesetz von 1997 die Dringlichkeit sowie die Erfolgsaussicht der Transplantation.

Die Organentnahme bei der Leichenspende erfolgte am hirntoten, herzschlagenden Spender durch ein erfahrenes Explantationsteam. Das Transplantat wurde mit einer speziellen kalten Konservierungslösung (University-of-Wisconsin- [UW-] oder Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat- [HTK-] Lösung) perfundiert und blutleer gespült. Dies führt zu einer schnellen Abkühlung mit Senkung des Sauerstoffverbrauches und damit zur maximalen Reduktion des Stoffwechsels. Nach der Entnahme wurde das Organ steril in Konservierungslösung verpackt und in einer eisgekühlten Transportbox zum Transplantationszentrum des Empfängers befördert. Nach Hepatektomie der Empfängerleber erfolgte die Implantation des Spenderorgans nach standardisierter Technik in orthotoper Lage. Da während der anhepatischen Phase eine vollständige Unterbrechung des cavalen Blutflusses notwendig ist, wurde zunächst in der Regel

ein veno-venöser Bypass angelegt, um die hämodynamische Situation des Patienten zu stabilisieren. In jüngerer Zeit wird zunehmend auf die Anlage eines Bypass-Systems verzichtet, dies war auch der Fall bei allen Operationen des Studienkollektivs, die seit dem Jahre 2003 durchgeführt wurden. Vier Operationen wurden in der so genannten Piggy-Back-Technik durchgeführt, welche den Erhalt der empfängerseitigen Vena Cava und des cavalen Blutflusses ermöglicht.

Bei zwei Patienten wurde eine so genannte Dominotransplantation durchgeführt. Gelegentlich wird eine strukturell normale Leber aufgrund einer Stoffwechselerkrankung explantiert. Dieses Organ erhält bei der Dominospende ein zweiter Patient, welcher beispielsweise in kürzester Zeit transplantiert werden muss und für den kein anderes Organ zur Verfügung steht. Der metabolische Defekt des Transplantates kann sich nach Jahren bei dem Empfänger manifestieren, diese Technik bietet somit eine Überbrückungsmöglichkeit bis zur Transplantation eines gesunden Organs (Neuberger 2000).

2.3 Body Mass Index und Gruppeneinteilung

Der Body Mass Index (BMI, Quetelet-Index), ist ein sehr einfaches und klinisch praktikables anthropometrisches Verfahren. Er ermöglicht, den Ernährungszustand verschiedener Patienten miteinander zu vergleichen, da das Körpergewicht in Relation zur Körpergröße gesetzt wird. Der BMI ist definiert als das Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat.

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Quadrat der Körpergröße (m}^2\text{)}$$

Mit etwa 0,86 ist die Korrelation zum Körpergewicht relativ hoch, wohingegen die Korrelation zur Körperlänge mit ungefähr -0,19 gering ist. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der BMI mit dem Körperfettgehalt korreliert (Garrow et Webster 1985, Gray et Fujioka 1991, Watson et al. 1979).

In dieser Studie sollen die Patienten in einzelne Gewichtsklassen unterteilt und mit der Referenzgruppe der normalgewichtigen Patienten verglichen werden. Als Einteil-

lungskriterium gilt der präoperative Body Mass Index. Dieser wurde aus den in den Patientenunterlagen angegebenen Werten von Körpergröße und -gewicht errechnet. Die Einteilung der Patientengruppen orientiert sich an der Klassifikation von J.S. Garrow (1981) und ist in Tabellen 1. dargestellt.

Die Unterteilung der Gewichtsklassen nach Garrow ist unabhängig von Alter und Geschlecht der jeweiligen Person. Sie bildete die Grundlage für die WHO-Klassifikation von 1998 und unterscheidet sich von dieser nur in der Grenze zum Untergewicht, die bei der WHO unter $18,5 \text{ kg/m}^2$ liegt.

	Definiton	BMI
Gruppe 1	Untergewicht	$< 20 \text{ kg/m}^2$
Gruppe 2	Normalgewicht	$20 - 24,9 \text{ kg/m}^2$
Gruppe 3	Übergewicht	$25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$
Gruppe 4	Adipositas/ Fettleibigkeit	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Tabelle 1: Gruppeneinteilung und Definition der einzelnen Gewichtsklassen

Aus dieser Einteilung ergibt sich, dass Gruppe 1 mit 12,2% (n = 21) , Gruppe 2 (n = 73) mit 42,4% (n = 63), Gruppe 3 mit 23,6% und Gruppe 4 mit 8,7% (n = 15) am Gesamtkollektiv (n = 172) beteiligt ist.

2.4 Datenerhebung

Die Daten dieser Arbeit wurden aus den stationären Krankenakten des Krankenblattarchivs, den Akten der Transplantationsambulanz der Allgemeinchirurgischen Klinik, sowie den Unterlagen des Transplantationszentrums am Universitätsklinikum Kiel gewonnen. Die Datenerfassung erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel 2000.

2.5 Studienparameter

2.5.1 Patientenkollektiv

2.5.1.1 Demographische Daten und Body Mass Index (BMI)

Bei allen Patienten wurde das Geburtsdatum mit Alter, das Geschlecht und der Transplantationszeitpunkt erfasst. Zusätzlich wurden die vor dem Eingriff gemessenen Werte für Körpergröße und -gewicht dokumentiert und aus diesen der präoperative Body Mass Index errechnet. Hiernach erfolgte die Gruppeneinteilung wie in Abschnitt 2.3 beschrieben.

2.5.1.2 Ätiologie der Lebererkrankung vor Lebertransplantation

Es wurde erfasst, aufgrund welcher Hauptdiagnose bei den jeweiligen Patienten die Indikation zur Lebertransplantation gestellt wurde. Die Lebererkrankungen wurden in folgende Kategorien eingeteilt: Akutes Leberversagen, Virusassoziierte Zirrhose, Postalkoholische Zirrhose, autoimmunbedingte Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis (PSC), primär biliäre Zirrhose (PBC), kryptogene Zirrhose, Stoffwechselerkrankungen (Morbus Wilson, Hämochromatose, Amyloidose, primäre Hyperoxalurie) und andere Erkrankungen (Polyzystischer Leberdegeneration, Budd-Chiari-Syndrom, multiple Lebermetastasen eines Harnblasenkarzinoms).

2.5.2 Präoperative Daten

2.5.2.1 Metabolisches Syndrom

Die International Diabetes Federation (IDF 2006) definiert das Metabolische Syndrom als zentrale (abdominelle) Adipositas plus zwei der folgenden Parameter: erhöhte Triglyceride im Serum, erniedrigtes HDL-Cholesterin im Serum, erhöhter systolischer Blutdruck oder erhöhter Nüchternplasmaglukosespiegel bzw. bereits diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2. Das metabolische Syndrom gilt als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung für einen Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskuläre Erkrankungen (International Diabetes Federation 2006). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie aufgezeichnet, ob bei den Patienten ein Diabetes mellitus oder eine kardiovaskuläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Operation vorlag. Aufgrund der ungenauen Dokumentation konnte nicht zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes unter-

schieden werden. Zu den kardiovaskulären Erkrankungen wurden arterieller Hypertonus, koronare Herzkrankheit, stattgehabter Myokardinfarkt, erworbenes Herzvitium, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz gezählt.

2.5.2.2 Serumkreatinin

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen im Endstadium häufig Nierenfunktionsstörungen vorliegen. Außerdem ist das postoperative Ergebnis unter anderem abhängig von dem Serumkreatininwert vor der Operation (Nair et al. 2002, Thuluvath et al. 2003). Darum wurde in dieser Arbeit der direkt vor der Lebertransplantation bestimmte Serumkreatininwert dokumentiert.

Kriterium für das Vorliegen einer signifikanten Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung ist ein Serumkreatininwert von über 1,5 mg/dl (Arroyo et al. 1996, Ginès 2000). Der Normbereich liegt zwischen 0,5 und 1,1 mg/dl. Eine empfindlichere Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion ist Kreatininclearance, diese konnte aber aufgrund fehlender Daten nicht erhoben werden.

2.5.3 Intraoperative Daten

Als intraoperative Parameter wurden die Operationsdauer und die kalte Ischämiezeit erfasst. Der Zeitraum vom Beginn der Perfusion des Transplantates mit Konservierungslösung während der Explantation bis zur portalvenösen und arteriellen Reperfusion bei Implantation wird als kalte Ischämiezeit (KIZ) bezeichnet. Die Länge der KIZ wird als unabhängiger Risikofaktor für die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben angesehen. Sie sollte nicht mehr als 14 Stunden betragen, weil eine darüber hinausgehende kalte Ischämiezeit mit einem zweifach erhöhten Ischämie- und Reperfusionsschaden einhergeht. (Krukemeyer et Lison 2006).

2.5.4 Spenderdaten

Als potentielle Einflussparameter der Spenderseite wurden das Alter und der Body Mass Index des Spenders erfasst (Busquets et al. 2001, Yoo et al. 2003)

2.5.5 Postoperativer Verlauf

Um die Ergebnisse nach Lebertransplantation darzustellen wurden die im Folgenden beschriebenen Parameter gewählt.

2.5.5.1 Initiale Transplantat Nichtfunktion (INF)

Bei der fehlenden Funktionsaufnahme des Transplantates nach der Operation handelt es sich um eine der schwersten Komplikationen. Die Klinik der INF entspricht der des akuten Leberversagens und erfordert in den meisten Fällen eine notfallmäßige Retransplantation.

2.5.5.2 Relistung innerhalb von 30 Tagen

Bei einigen Patienten war wegen der Notwendigkeit einer Retransplantation innerhalb von 30 Tagen nach der Operation eine erneute Meldung auf die Organwarteliste erforderlich. Die häufigsten Ursachen hierfür waren Initiale Transplantat Nicht- oder Dysfunktion, akute Abstoßung und Thrombose der Arteria hepatica.

2.5.5.3 Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation

In der Frühphase nach Lebertransplantation kommt der Intensivmedizin mit den modernen Monitoringverfahren eine wichtige Rolle zu. Sie dient in erster Linie dazu, frühe postoperative Komplikationen zu vermeiden oder diese gegebenenfalls so rasch wie möglich zu behandeln. Zu den unterstützenden intensivmedizinischen Maßnahmen zählen unter anderem Volumenmanagement, frühzeitige enterale Ernährung und Mobilisation, sowie eine möglichst frühzeitige Extubation und Atemtraining. Wichtig sind außerdem eine tägliche körperliche Untersuchung, regelmäßige Sonographie und Kontrolle von Labor- und Infektionsparametern, sowie die Einleitung der Immunsuppression (Krukemeyer et Lison 2006).

Die Dauer des Intensivaufenthaltes gibt also Aufschluss über den perioperativen Verlauf des Patienten. Es wurden nur Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die nicht auf der Intensivstation verstorben sind.

2.5.5.4 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Da der Organempfänger in der Regel höchstens einen Tag vor der Operation stationär aufgenommen wird, erlaubt die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes Rückschlüsse auf die gesundheitliche Entwicklung des Patienten im früh-

postoperativen Verlauf. Auch hier wurden nur diejenigen Transplantierten eingeschlossen, welche das Krankenhaus lebend verlassen haben.

2.5.5.5 Patientenüberleben

Hier wurde das Gesamtüberleben der Patienten nach 30 Tagen, sowie ein, zwei, fünf und zehn Jahre nach der Transplantation erfasst. Die Werte der Patienten, deren Nachbeobachtungszeitraum zu kurz war, wurden entsprechend den statistischen Kriterien zensiert.

2.5.5.6 Transplantatüberleben

Es wurde der Zeitraum dokumentiert, über den das Transplantat des Empfängers funktionsfähig war. Als begrenzender Faktor galt hier entweder ein Funktionsverlust mit daraus resultierender Retransplantation oder der Tod des Patienten. Als Zeitpunkte wurden ein, zwei, fünf und zehn Jahre gewählt. Auch hier wurde mit zensierten Werten gearbeitet.

2.5.5.7 Todesursachen

Die Todesursachen der Verstorbenen wurden in die Kategorien Kardiocerebrovaskulär (Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzversagen), Infektion, Intraoperativ, Karzinom, Lebersversagen und Andere Ursache (Blutungen, von der Lebertransplantation unabhängige Erkrankungen) unterteilt. Bei zwei Patienten war die Todesursache unbekannt, dies wurde ebenfalls unter Andere Ursachen dokumentiert.

2.6 Auswertung der erhobenen Daten

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS® für Windows (Version 13.0, Chicago, IL) und wurde im Sinne einer retrospektiven Datenanalyse durchgeführt. Je nach Fragestellung kamen unterschiedliche Testmethoden der Auswertung zum Einsatz. Im ersten Auswertungsschritt wurden die Patientencharakteristika zunächst deskriptiv analysiert und dargestellt.

Vergleiche, bei denen in den Variablen nur nominales Skalenniveau gegeben war, wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Lagen bei den abhängi-

gen Variablen mindestens ordinalskalierte Daten vor, wurde der Kruskal-Wallis-Test für mehr als zwei unabhängigen Gruppen angewandt.

Zur Analyse der Überlebenszeiten wurden Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Der statistische Vergleich der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Log Rank Tests. Da diese Auswertung aufgrund der teilweise sehr kleinen Gruppengrößen nur eingeschränkt aussagekräftig war, wurde auf die Darstellung der Kaplan-Meier-Berechnungen verzichtet. Stattdessen wurden hier die Jahresüberlebensraten der einzelnen Patientengruppen einander gegenübergestellt.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen mit $p < 0,05$ festgelegt.

Sowohl die Textverarbeitung, als auch die Anfertigung der Tabellen erfolgte mit Microsoft® Word 2000. Die Graphiken wurden mit Microsoft® Excel 2000 und SPSS® für Windows erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Demographische Daten und Body Mass Index (BMI)

Das Gesamtkollektiv besteht aus 172 Patienten, welche im Zeitraum von Januar 1992 bis Dezember 2004 aufgrund eines akuten oder chronischen Leberversagens erstmals ein Lebertransplantat erhielten. Es wurden 73 Frauen (42,4%) und 99 Männern (57,6%) operiert. Zum Operationszeitpunkt war der jüngste Patient 18 und der älteste Patient 69 Jahre alt. Das mittlere Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren (SD = 11,1) und der Altersmedian betrug 53 Jahren.

Der BMI lag in einem Bereich zwischen 16,5 kg/m² bis 35,8 kg/m² mit einem Mittelwert von 24,5 kg/m² (SD = 3,79 kg/m²).

In den BMI-Gruppen ergab sich die in Tabelle 2 dargestellte Verteilung der Patientendaten:

	Gruppe 1 (Untergewicht)	Gruppe 2 (Normalgewicht)	Gruppe 3 (Übergewicht)	Gruppe 4 (Adipositas)
Patienten (n, gesamt = 172)	21	73	63	15
Anteil am Gesamtkollektiv	12,2%	42,4%	36,6%	8,7%
Mittleres Alter (Jahre)	50±14	50±10	52±11	54±7
Altersmedian (Jahre)	57	51	54	54
Geschlecht (männlich)	6 (28,6%)	43 (58,9%)	40 (63,5%)	10 (66,7%)
BMI (kg/m²)	18,7±0,9	22,5±1,2	27,1±1,3	31,7±1,9

Tabelle 2: Patientenkollektiv

3.1.2. Ätiologie der Lebererkrankung vor Lebertransplantation

Die häufigsten Vorerkrankungen, welche eine Lebertransplantation notwendig machten, waren im Kieler Patientenkollektiv die Postalkoholische Zirrhose mit 49 Fällen

Ergebnisse

(28,5%) und die Virusassoziierte Leberzirrhose mit 48 Fällen (27,9%). Abbildung 3 zeigt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der einzelnen Erkrankungen.

Die 48 Virusassoziierten Zirrhosen waren mit 36 Fällen mehrheitlich durch das Hepatitis C-Virus bedingt. In Abbildung 4 ist die Verteilung noch einmal differenziert dargestellt.

Bei den durch Stoffwechselerkrankungen induzierten Zirrhosen handelt es sich um Morbus Wilson in drei Fällen, Hämochromatose in zwei Fällen, Amyloidose in drei Fällen und bei einem Patienten um eine Primäre Hyperoxalurie.

Unter „Andere Erkrankungen“ zusammengefasst sind drei Fälle mit Polyzystischer Leberdegeneration, zwei Fälle mit Budd-Chiari-Syndrom und ein Fall mit multiplen Lebermetastasen eines Harnblasenkarzinoms.

Die Verteilung der Lebererkrankungen in den vier BMI-Gruppen zeigt Tabelle 3.

Grunderkrankung	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
	(n = 21) n (%)	(n = 73) n (%)	(n = 63) n (%)	(n = 15) n (%)
ALV	1 (4,8)	3 (4,1)	3 (4,8)	1 (6,7)
PHC	3 (14,3)	18 (24,7)	21 (33,3)	6 (40,0)
- PHC-B	1 (4,8)	4 (5,5)	3 (4,8)	1 (6,7)
- PHC-C	2 (9,5)	13 (17,8)	16 (25,4)	5 (33,3)
- PHC-B/D	0 (0)	1 (1,4)	2 (3,2)	0 (0)
PAC	5 (23,8)	21 (28,8)	19 (30,2)	4 (26,7)
AIH	2 (9,5)	3 (4,1)	5 (7,9)	2 (13,3)
PSC	5 (23,8)	10 (13,7)	2 (3,2)	2 (13,3)
PBC	3 (14,3)	5 (6,8)	5 (7,9)	0 (0)
Kryptogene Zirrhose	2 (9,5)	4 (5,5)	2 (3,2)	0 (0)
SW	0 (0)	4 (5,5)	5 (7,9)	0 (0)
Andere	0 (0)	5 (6,8)	1 (1,6)	0 (0)

Tabelle 3: Verteilung der Grunderkrankungen vor LTX in den BMI-Gruppen

ALV = Akutes Leberversagen; PHC-B, -C, -B/D = posthepatitische Zirrhose B, C, B/D; PAC = postalkoholische Zirrhose; AIH = autoimmunbedingte Zirrhose; PSC = Primär sklerosierende Cholangitis; PBC = Primär biliäre Zirrhose, SW = Stoffwechselerkrankungen

Indikationen

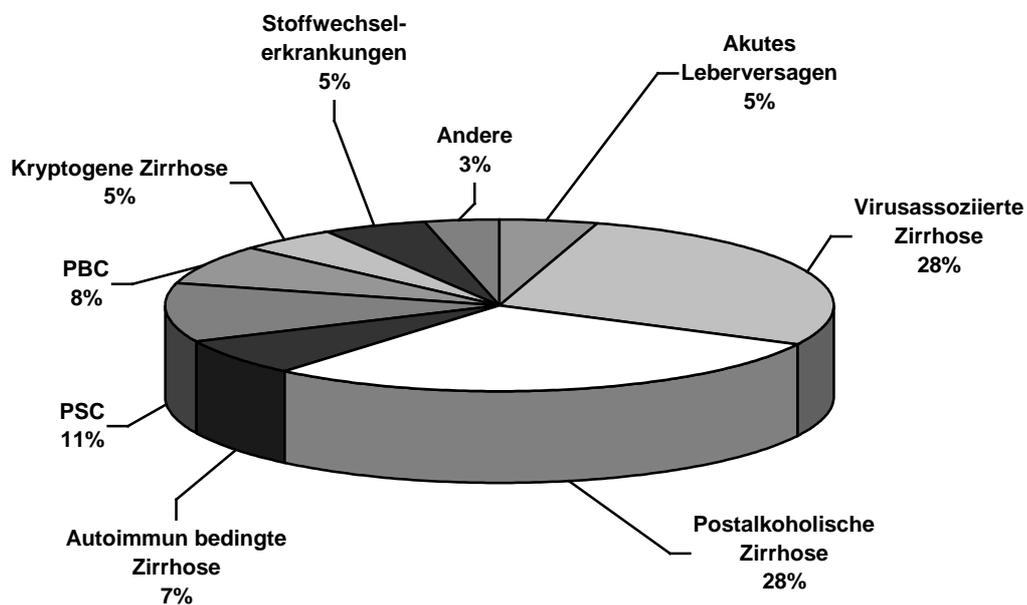


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Indikationen zur Lebertransplantation

Virusassoziierte Zirrhoseformen

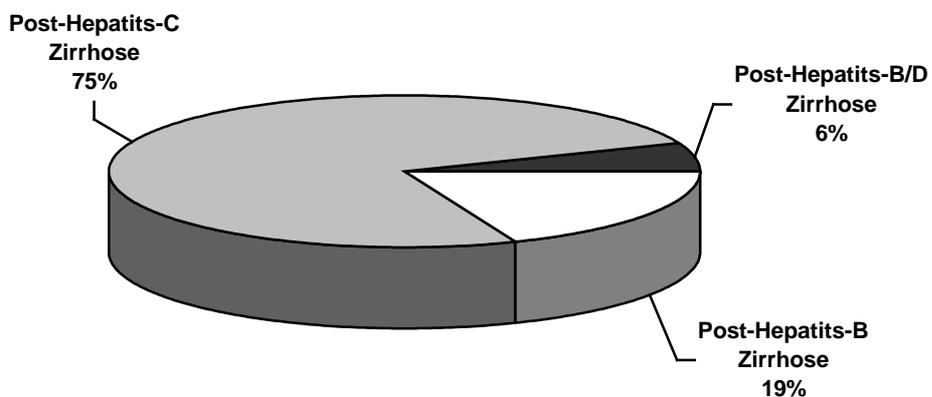


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Virusassoziierten Zirrhosen als Indikation zur Lebertransplantation

3.2. Präoperative Daten

3.2.1. Metabolisches Syndrom

Als Indikatoren für das Metabolische Syndrom wurde die Anzahl der präoperativ an Diabetes mellitus erkrankten Patienten sowie die Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen erfasst.

Insgesamt waren 28 Patienten (16,3%) an Diabetes mellitus erkrankt, wobei der Anteil bei den übergewichtigen und adipösen Patienten deutlich höher war als bei den Unter- und Normalgewichtigen (siehe Abbildung 5). Allerdings besteht hier kein signifikanter Unterschied ($p = 0,339$).

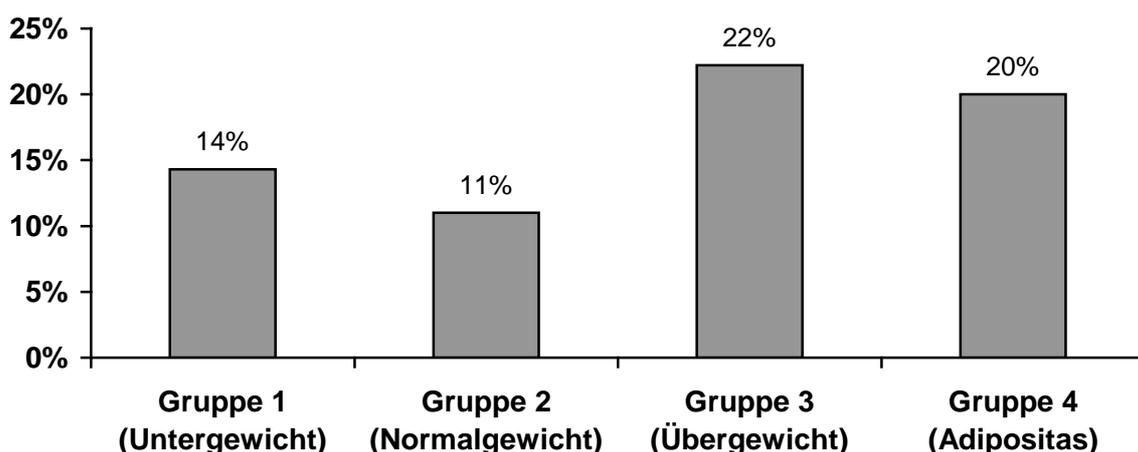


Abbildung 5: Vergleich der prozentualen Verteilung von Diabetes mellitus innerhalb der Patientengruppen

An kardiovaskulären Vorerkrankungen litten 57 Patienten, entsprechend 33,1% des Gesamtkollektives. Hier ergab sich bezüglich der vier Patientengruppen ein charakteristisches Verteilungsmuster, dies ist in Abbildung 6 dargestellt. Es besteht ein signifikanter Unterschied der adipösen zu den normalgewichtigen Patienten ($p = 0,001$), während sich Gruppen 1 und 3 nicht signifikant von den Normalgewichtigen unterscheiden ($p = 0,374$ / $p = 0,565$).

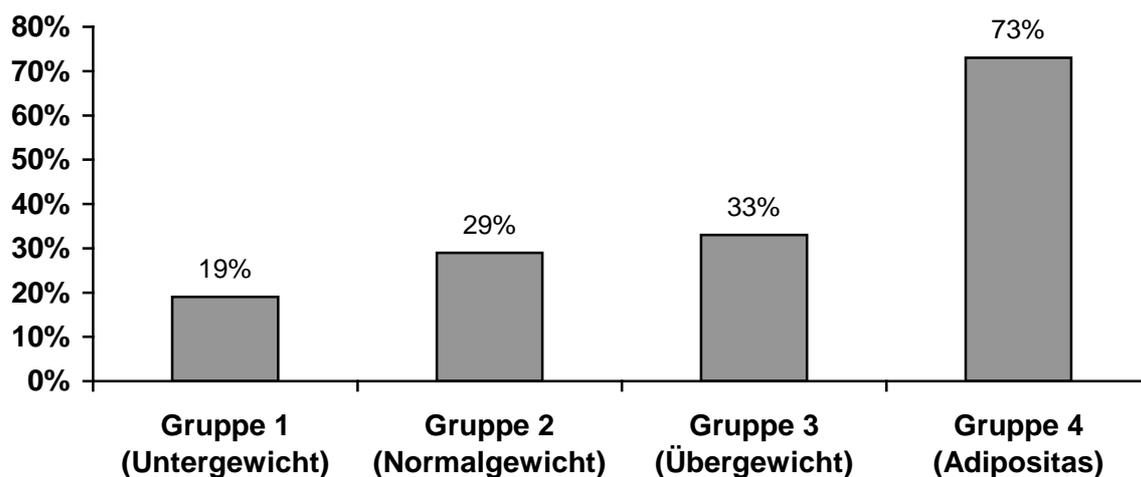


Abbildung 6: Vergleich der prozentualen Verteilung von kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb der Patientengruppen

3.2.2. Serumkreatinin

Der präoperative Kreatininwert lag mit einem Mittelwert für das Gesamtkollektiv von 1,04 mg/dl (SD 0,76) knapp im oberen Normbereich (Normbereich 0,5-1,1 mg/dl), während der Median mit 0,88 mg/dl der mittleren Norm entsprach. Der niedrigste Wert lag bei 0,4 mg/dl und der höchste Wert bei 8,37 mg/dl.

In den Gruppen 1 und 2 war das Kreatinin normwertig mit im Mittel 1,0 mg/dl (SD 0,53) und 0,94 mg/dl (SD 0,35), während die Werte in Gruppe 3 mit 1,11 mg/dl (SD 1,04) und in Gruppe 4 mit 1,32 mg/dl (SD 0,91) leicht erhöht waren. Anhand dieser Werte ist aber keine Nierenfunktionsstörung festzustellen. Betrachtet man aufgrund der vielen Ausreißer den Median der Kreatininwerte (siehe Abbildung 7), liegt dieser mit 0,87 mg/dl in den Gruppen 1, 2, 3 und mit 1,0 mg/dl in Gruppe 4 für alle Gewichtsklassen im Normbereich. Im Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen BMI-Gruppen ($p = 0,805$).

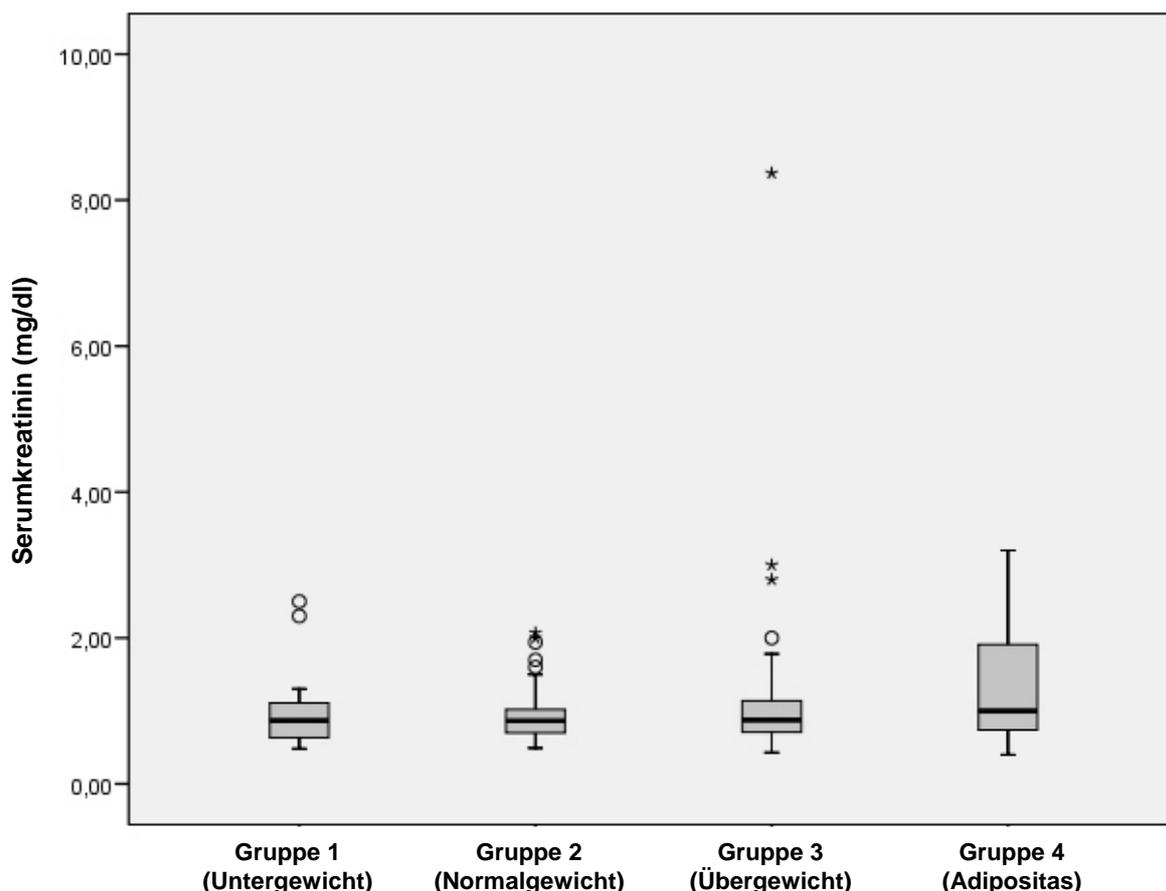


Abbildung 7: Präoperatives Serumkreatinin in den vier Patientengruppen

3.3 Intraoperative Daten

3.3.1 Operationsdauer

Die Dauer der Lebertransplantationen betrug im Mittel 391 min (SD = 107) für alle Patienten. Die kürzeste Operation benötigte 180 min und die längste Operation 750 min.

Am meisten Zeit beanspruchte die Operation bei den normalgewichtigen (Mittelwert: 398 ± 102 min) und übergewichtigen (Mittelwert: 400 ± 112 min) Patienten. Gruppe 1 und Gruppe 4 wurden im Mittel nur 357 (SD = 116) und 367 Minuten (SD = 81) operiert (siehe Abbildung 8). Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,177$).

3.3.2 Kalte Ischämiezeit (KIZ)

Im Gesamtkollektiv variierte die KIZ in einem Bereich von minimal 210 bis maximal 1320 Minuten. Im Mittel betrug sie 618 min (SD 160).

Innerhalb der vier BMI-Gruppen nahm die kalte Ischämiezeit von Gruppe 1 bis 4 stetig zu (Gruppe 1: 562 ±134 min; Gruppe 2: 616±160 min; Gruppe 3: 632±167 min; Gruppe 4: 644±145 min), aber im Vergleich besteht auch hier mit einem p-Wert von 0,328 keine statistische Signifikanz.

Abbildung 8 veranschaulicht die Verteilung von OP-Zeit und kalter Ischämiezeit für die Patientengruppen.

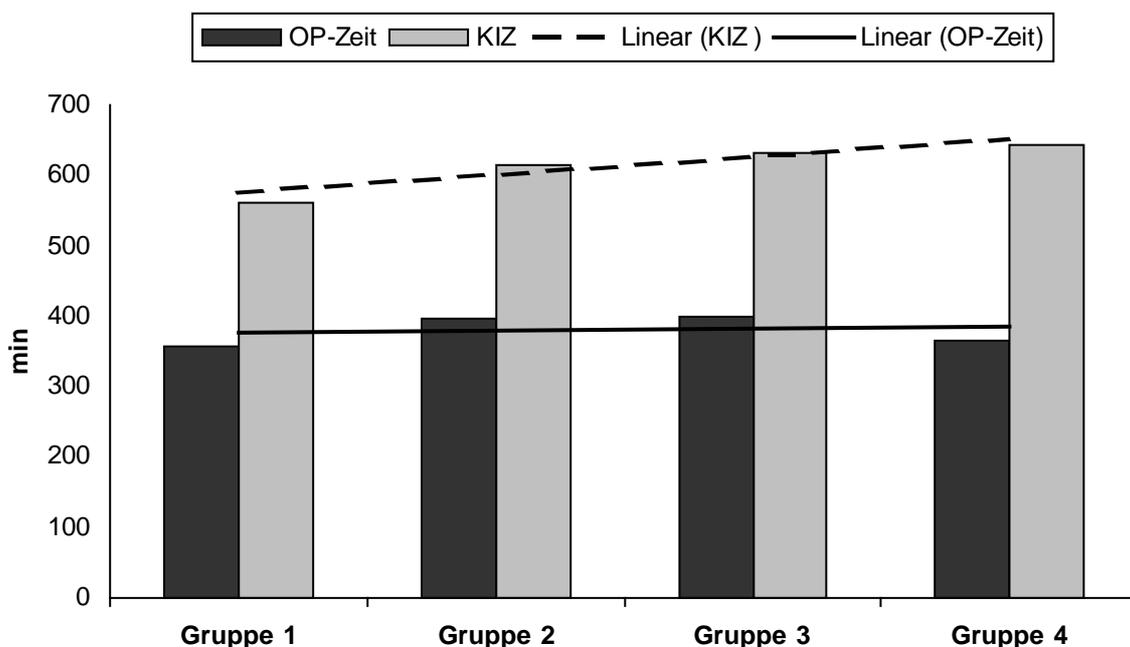


Abbildung 8: OP-Zeit und Kalte Ischämiezeit der BMI-Gruppen im Vergleich

KIZ= Kalte Ischämiezeit

3.4 Spenderdaten

Bei den Spendern handelte es sich um 67 Frauen und 105 Männer. Der älteste Spender war 76 Jahre alt, der jüngste Spender sechs. Das mittlere Alter lag bei 43 Jahren (SD 15).

Der Mittelwert für den Body Mass Index der Spender betrug 24,7 kg/m² (SD 3,4), während der niedrigste Wert bei 11,9 und der höchste Wert bei 35,8 kg/m² lag.

Die Ergebnisse der Spenderdaten innerhalb der vier BMI-Gruppen sind in Tabelle 4 dargestellt.

	Gruppe 1 (Untergewicht)	Gruppe 2 (Normalgewicht)	Gruppe 3 (Übergewicht)	Gruppe 4 (Adipositas)
Alter (Jahre)	39±17	42±13	43±16	47±11
Geschlecht (männlich)	8 (38,1%)	47 (64,4%)	39 (61,9%)	11 (73,3%)
BMI (kg/m ²)	22,7±3,6	24,4±3	25,3±3,6	26,0±2,5

Tabelle 4: Spendercharakteristika im Gruppenvergleich

Es zeigt sich, dass von Gruppe 1 bis Gruppe 4 nicht nur der Spender-BMI, sondern auch das Spender-Alter kontinuierlich zunahm. Bei Ersterem besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergewichtigen zu den Übergewichtigen ($p = 0,033$) beziehungsweise Adipösen ($p = 0,022$), nicht aber zu den normalgewichtigen Patienten ($p = 0,360$, siehe Abbildung 9). Beim Gruppenvergleich des Spenderalters konnte keine signifikante Differenz festgestellt werden ($p = 0,463$).

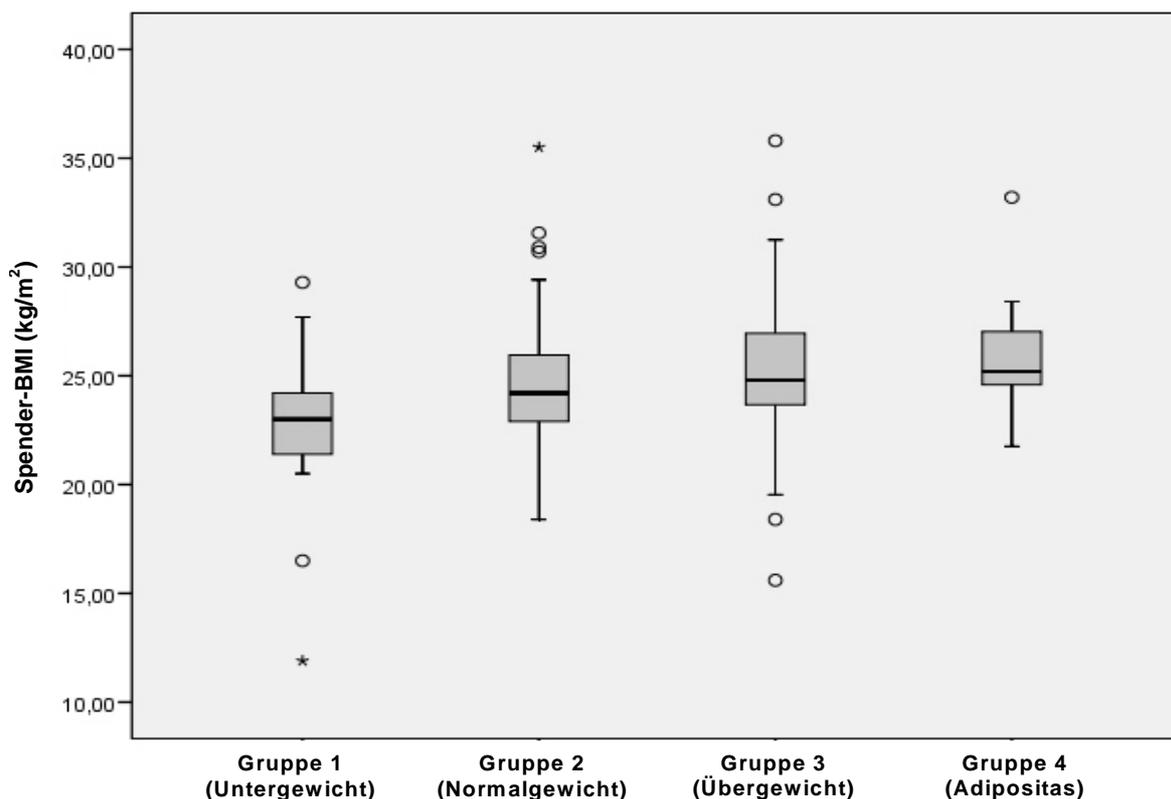


Abbildung 9: Verteilung des Spender-BMI innerhalb der Patientengruppen

3.5 Postoperativer Verlauf

3.5.1 Initiale Transplantat Nichtfunktion (INF)

Im Gesamtkollektiv waren von dieser Komplikation 6,4% der Patienten betroffen (n = 11). Am häufigsten erlitten mit 9,6% (n = 7) die normalgewichtigen Patienten eine INF, es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen untereinander ($p = 0,488$).

Ergebnisse

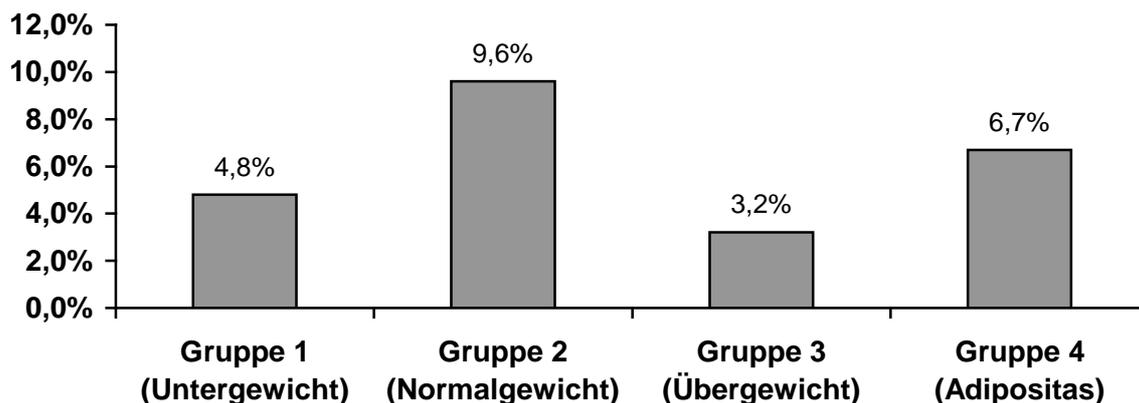


Abbildung 10: Prozentualer Anteil von Initialer Transplantat Nichtfunktion innerhalb der Patientengruppen

3.5.2 Relistung in 30 Tagen

Insgesamt mussten 24 Patienten (14%) innerhalb von 30 Tagen nach der Operation erneut auf die Organwarteliste gemeldet werden. Die häufigsten Ursachen hierfür waren Initiale Transplantat Nicht- oder Dysfunktion, akute Abstoßung und Thrombose der Arteria hepatica. Mit einem Anteil von 19 und 20 % waren die untergewichtigen und adipösen Patienten deutlich häufiger betroffen (siehe Abbildung 11), trotzdem waren die Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen statistisch nicht signifikant ($p = 0,720$).

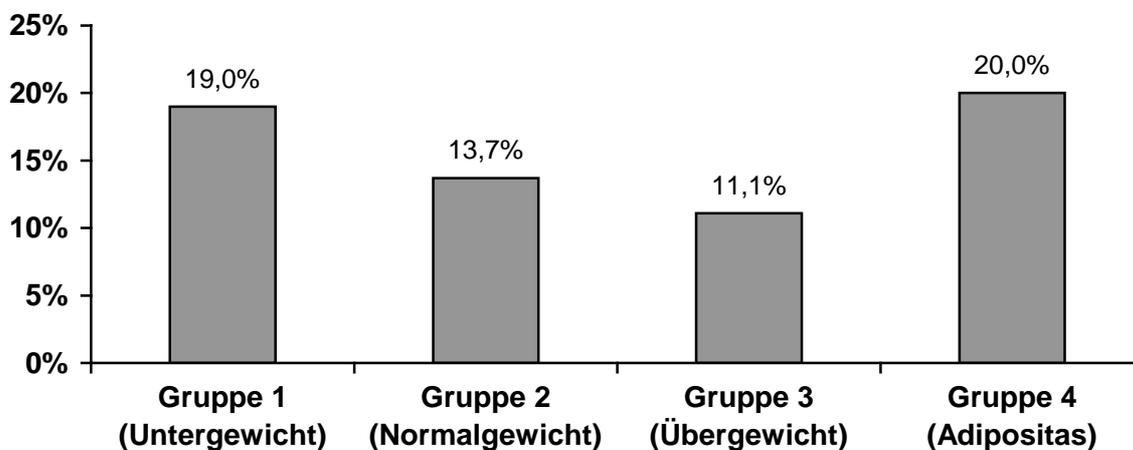


Abbildung 11: Prozentualer Anteil von Relistungen innerhalb der Patientengruppen

3.5.3 Dauer des Intensiv Aufenthaltes

Während ihres postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation verstarben im Gesamtkollektiv 27 (15,7%) lebertransplantierte Patienten. Der mittlere Zeitraum des Intensiv Aufenthaltes der 145 überlebenden Patienten betrug 18,7 Tage (SD = 34,33). Am längsten verweilten die Untergewichtigen (29,2 Tage; SD = 50,03) sowie die Adipösen (20,1 Tage; SD = 22,48). Die normalgewichtigen Patienten verbrachten im Durchschnitt 18,8 Tage (SD = 36,85) auf der Intensivstation, während die übergewichtige Patientengruppe den kürzesten Aufenthalt mit 14,9 Tagen (SD = 26,21) hatte. Dies ist dargestellt in Abbildung 12.

Aus diesen Zahlen ergibt sich, dass die Gruppe mit dem niedrigsten BMI durchschnittlich 10,4 Tage (55,3%) mehr auf der Intensivstation verbrachte als die Gruppe Normalgewichtiger, während der Aufenthalt der übergewichtigen Patienten 3,9 Tage (20,7%) kürzer war.

Der statistische Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,407$).

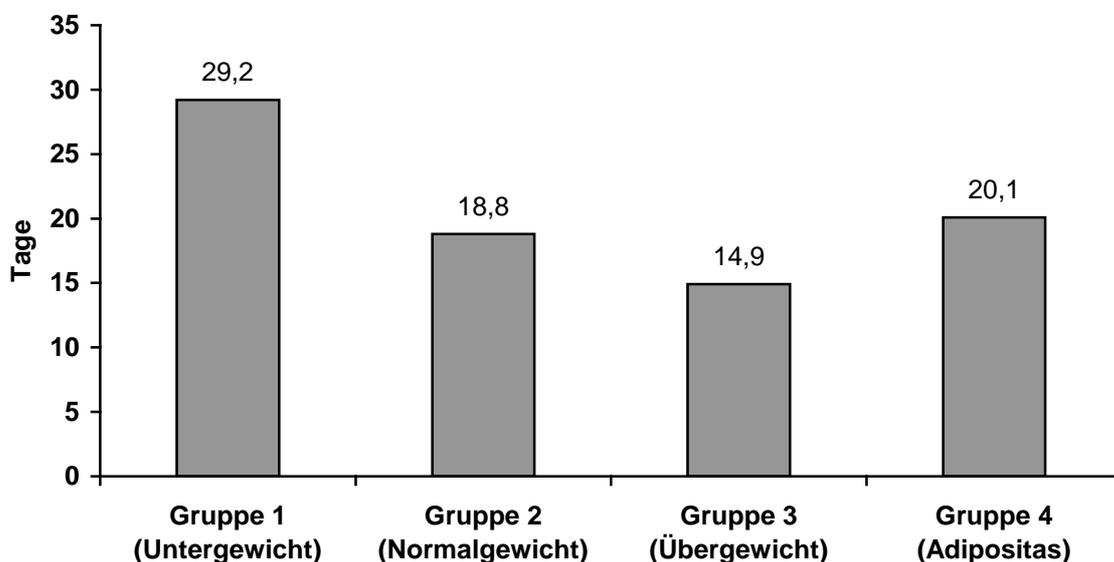


Abbildung 12: Dauer des Intensiv Aufenthaltes der vier Patientengruppen

3.5.4 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

140 Patienten (81,4%) verließen lebend das Krankenhaus und 32 (18,6%) verstarben an operativen oder postoperativen Komplikationen während des klinischen Aufenthaltes. Im Mittel betrug die Länge des Krankenhausaufenthaltes 49,9 Tage (SD = 38,69) bei den überlebenden Patienten. Auch hier benötigten die untergewichtigen und adipösen Patienten mit einem Mittelwert von 62,1 (SD = 58,70) und 57,5 (SD = 38,01) Tagen einen längeren Zeitraum als die zwei anderen Patientengruppen. Hier lag die Dauer mit im Mittel 46,5 Tagen (SD = 36,18) bei den Normalgewichtigen und 48,0 Tagen (SD = 32,93) bei den Übergewichtigen deutlich niedriger ($p = 0,151$). Somit verbrachte Gruppe 1 im Durchschnitt 15,6 Tage (33,5%) und Gruppe 4 durchschnittlich 11 Tage (23,6%) mehr im Krankenhaus als die Gruppe der normalgewichtigen Patienten.

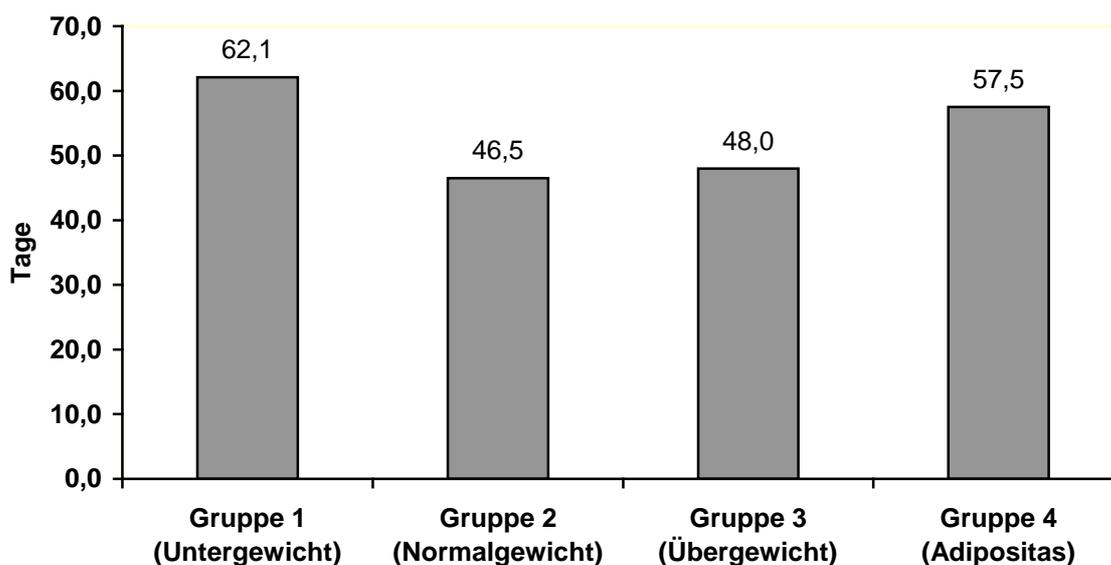


Abbildung 13: Dauer des Krankenhausaufenthaltes der vier Patientengruppen

Abbildung 14 stellt noch einmal die Mittelwerte der Krankenhaustage der einzelnen Patientengruppen mit den anteiligen Intensivtagen dar.

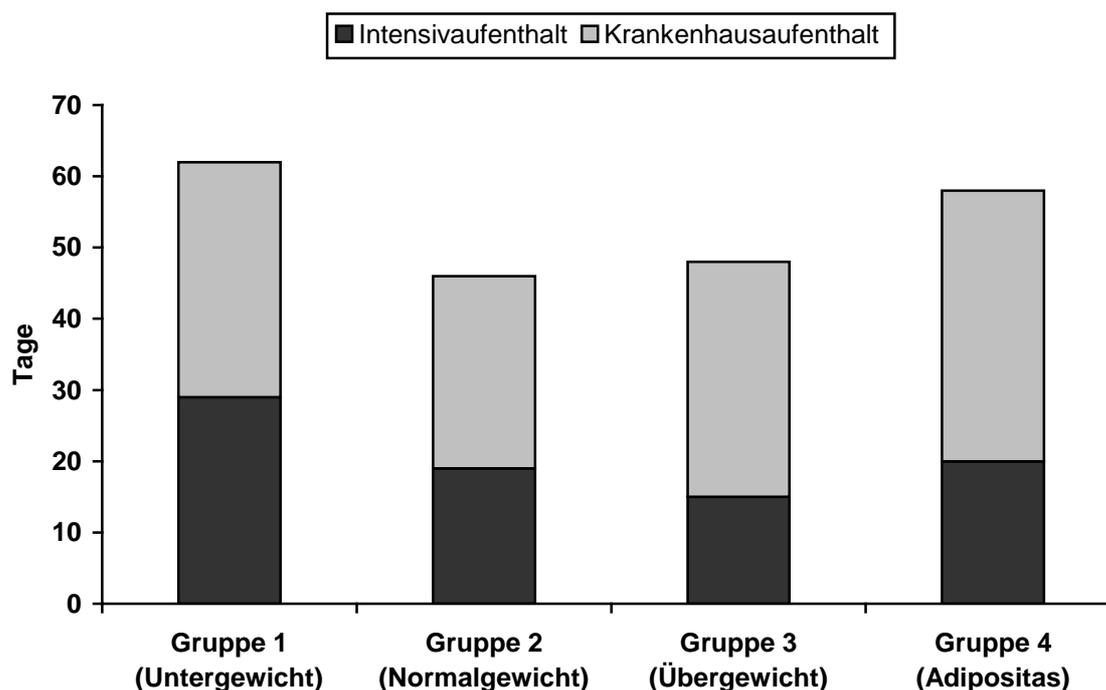


Abbildung 14: Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Anteil des Intensivaufenthaltes innerhalb der Patientengruppen

3.5.5 Patientenüberleben

Im Beobachtungszeitraum von maximal 164 Monaten (13,7 Jahre) betrug das mittlere Überleben aller Patienten 96,5 Monate (SD = 6), entsprechend etwa 8 Jahren.

Das Überleben des Gesamtkollektives betrug nach 30 Tagen 86,6%, nach einem Jahr 74,4%, nach zwei Jahren 71,1%, nach fünf Jahren 53,8% und nach zehn Jahren 18,8%.

Die Werte für die einzelnen BMI-Gruppen sind in Tabelle 5 dargestellt. Um die Zahlen noch einmal grafisch zu verdeutlichen, zeigt Abbildung 15 das prozentuale Überleben pro Jahr und Patientengruppe in deskriptiver Form.

Ergebnisse

Überleben	Gruppe 1 (Untergewicht)		Gruppe 2 (Normalgewicht)		Gruppe 3 (Übergewicht)		Gruppe 4 (Adipositas)		p
	%	GF	%	GF	%	GF	%	GF	
30 Tage	85,7%	21	84,9%	73	87,3%	63	86,7%	15	0,983
1 Jahr	81,0%	21	69,9%	73	79,4%	63	66,7%	15	0,466
2 Jahre	76,2%	21	65,2%	69	77,0%	61	66,7%	15	0,454
5 Jahre	70,6%	17	50,8%	59	51,2%	43	54,5%	11	0,521
10 Jahre	30,0%	10	21,4%	42	10,7%	28	20,0%	5	0,529

Tabelle 5: Überlebensraten der vier Patientengruppen

GF = gültige Fälle (Anzahl der Patienten, bei denen zum Erfassungszeitpunkt die jeweiligen Überlebensdaten vorlagen)

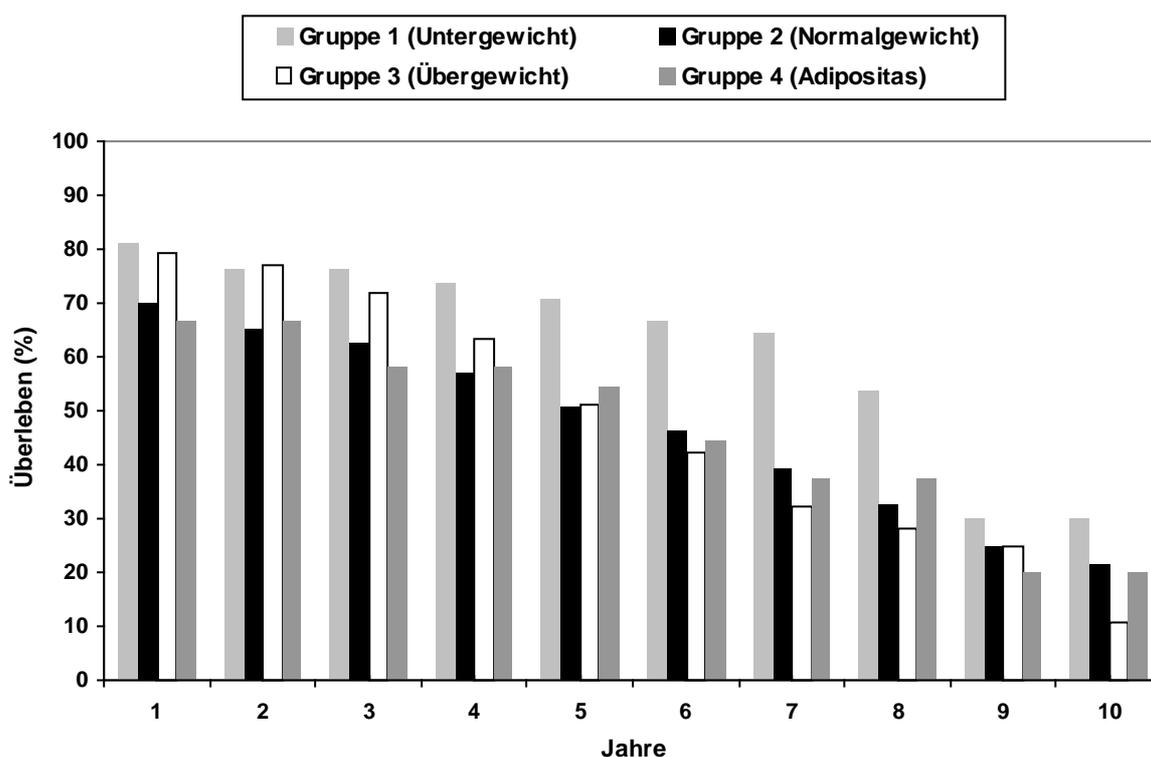


Abbildung 15: Vergleich der BMI-Gruppen nach prozentualem Jahresüberleben

Es zeigt sich, dass das mittlere Überleben nach den ersten 30 postoperativen Tagen in allen Gruppen sehr nah beieinander lag (siehe Abbildung 16), während nach einem und nach zwei Jahren die untergewichtigen und übergewichtigen Patienten

deutliche höhere Überlebensraten aufwiesen. Auch die Fünf- und Zehnjahresüberlebensraten sind in Gruppe 1 am höchsten, Gruppe 3 nähert sich hier hingegen den anderen Patientengruppen an. Die Überlebenskurve der adipösen Patienten ähnelt sehr derjenigen der normalgewichtigen Transplantierten. Im statistischen Vergleich der Gruppen ergab sich jedoch für keinen der Überlebenszeiträume ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 5).

Abbildung 16 zeigt noch einmal differenziert das prozentuale Patientenüberleben der einzelnen Gruppen bis 30 Tage nach der Transplantation.

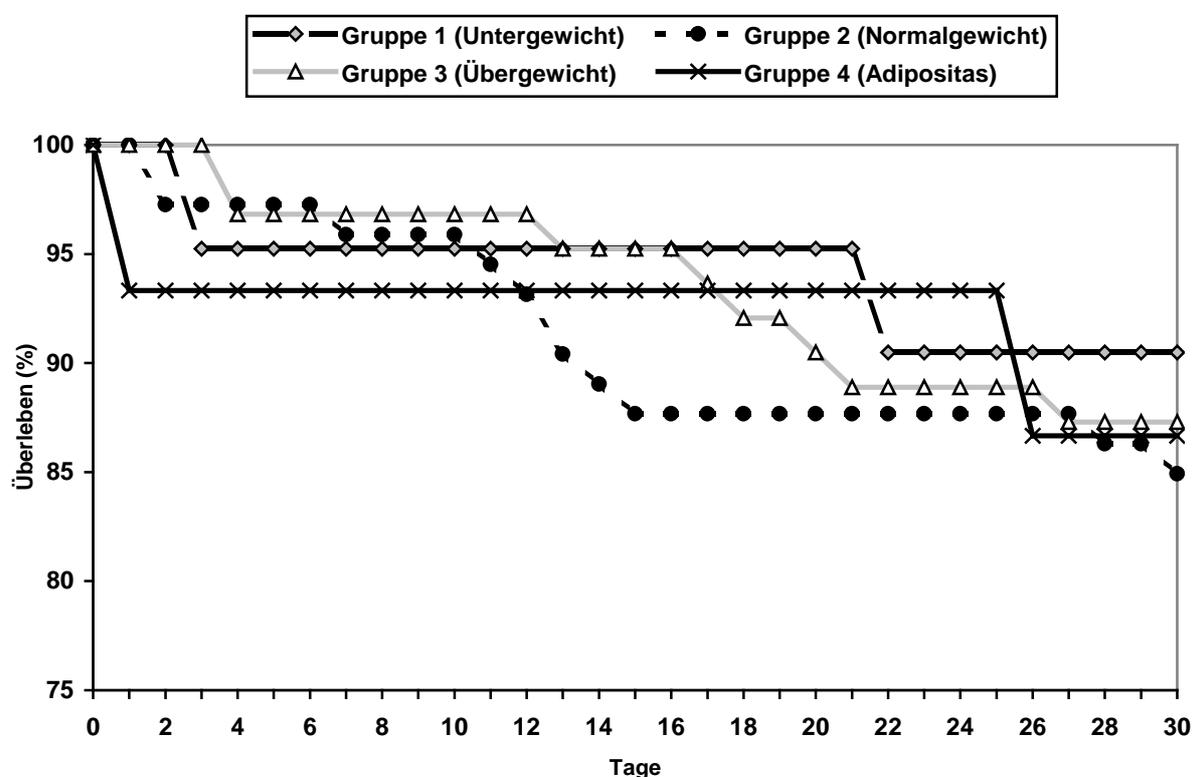


Abbildung 16: Überleben der Patientengruppen innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ

3.5.6 Transplantatüberleben

Das mittlere Transplantatüberleben des gesamten Patientenkollektivs betrug während der Nachbeobachtungszeit 90 Monate ($\approx 7,5$ Jahre; SD = 6).

Nach einem Jahr waren noch 68,0%, nach zwei Jahren 63,9%, nach fünf Jahren 46,6% und nach zehn Jahren 16,1% der Transplantate funktionsfähig. Die Überlebensraten der vier BMI-Gruppen verhalten sich wie in Tabelle 6 ersichtlich.

Überleben	Gruppe 1 (Untergewicht)		Gruppe 2 (Normalgewicht)		Gruppe 3 (Übergewicht)		Gruppe 4 (Adipositas)		p
	%	GF	%	GF	%	GF	%	GF	
1 Jahr	71,4%	21	64,4%	73	74,6%	63	53,3%	15	0,348
2 Jahre	66,7%	21	58,0%	69	72,1%	61	53,3%	15	0,400
5 Jahre	61,1%	18	45,0%	60	45,5%	44	36,4%	11	0,558
10 Jahre	27,3%	11	20,0%	45	6,9%	29	12,5%	98	0,332

Tabelle 6: Überlebensraten der Transplantate der vier Patientengruppen

GF = gültige Fälle (Anzahl der Patienten, bei denen zum Erfassungszeitpunkt die jeweiligen Überlebensdaten vorlagen)

Ähnlich wie beim Patientenüberleben sind auch hier die besten Ein- und Zweijahreswerte in Gruppe 1 und Gruppe 3 zu verzeichnen. Nach fünf Jahren nähert sich die Überlebensrate der übergewichtigen Patienten der Rate der Normalgewichtigen und fällt nach zehn Jahren deutlich unter diese. Die Gruppe der untergewichtigen Patienten weist auch weiterhin die höchsten Überlebenswerte auf. Die insgesamt schlechtesten Werte zeigen die adipösen Patienten. Statistisch gesehen besteht keine signifikante Abweichung zwischen den Transplantatüberlebensraten der Patientengruppen (siehe Tabelle 6).

Abbildung 17 zeigt das oben beschriebene noch einmal in grafischer Form.

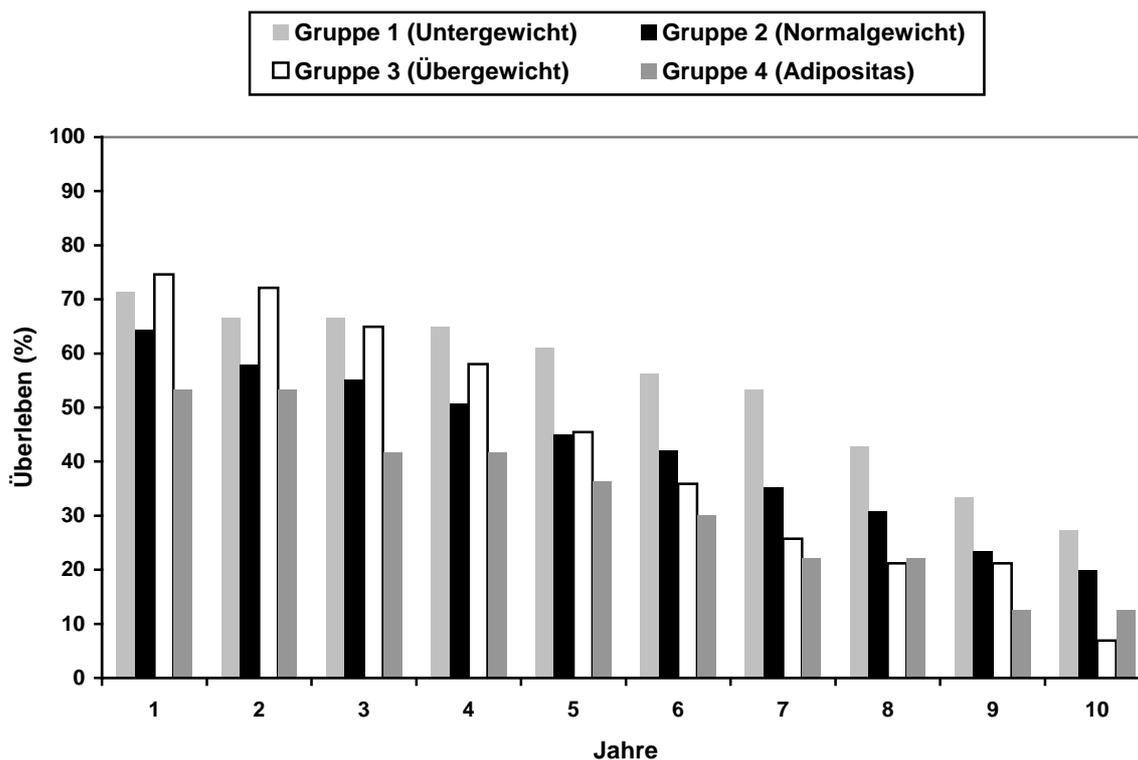


Abbildung 17: Vergleich der Patientengruppen nach prozentualem Jahresüberleben des Transplantates

3.5.7 Todesursachen

Im Beobachtungszeitraum vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Juni 2006 verstarben insgesamt 71 Patienten (41,3%).

Die häufigste Todesursache waren Infektionen, denen 31 Patienten erlagen (43,7%), gefolgt vom Versagen der Transplantatleber (15,5%; n = 11). Sieben Patienten starben an kardiocerebrovaskulären Erkrankungen (9,9%), acht Patienten an Karzinomen (11,3%) und zwei Patienten (2,8%) verstarben bereits während der Operation. Zehn Patienten (14,1%) starben an nicht kategorisierten („anderen“) Ursachen und bei zwei Verstorbenen (2,8%) war die Todesursache unbekannt.

Die prozentuale Verteilung der Todesursachen in den einzelnen Patientengruppen ist in Abbildung 18 dargestellt.

Ergebnisse

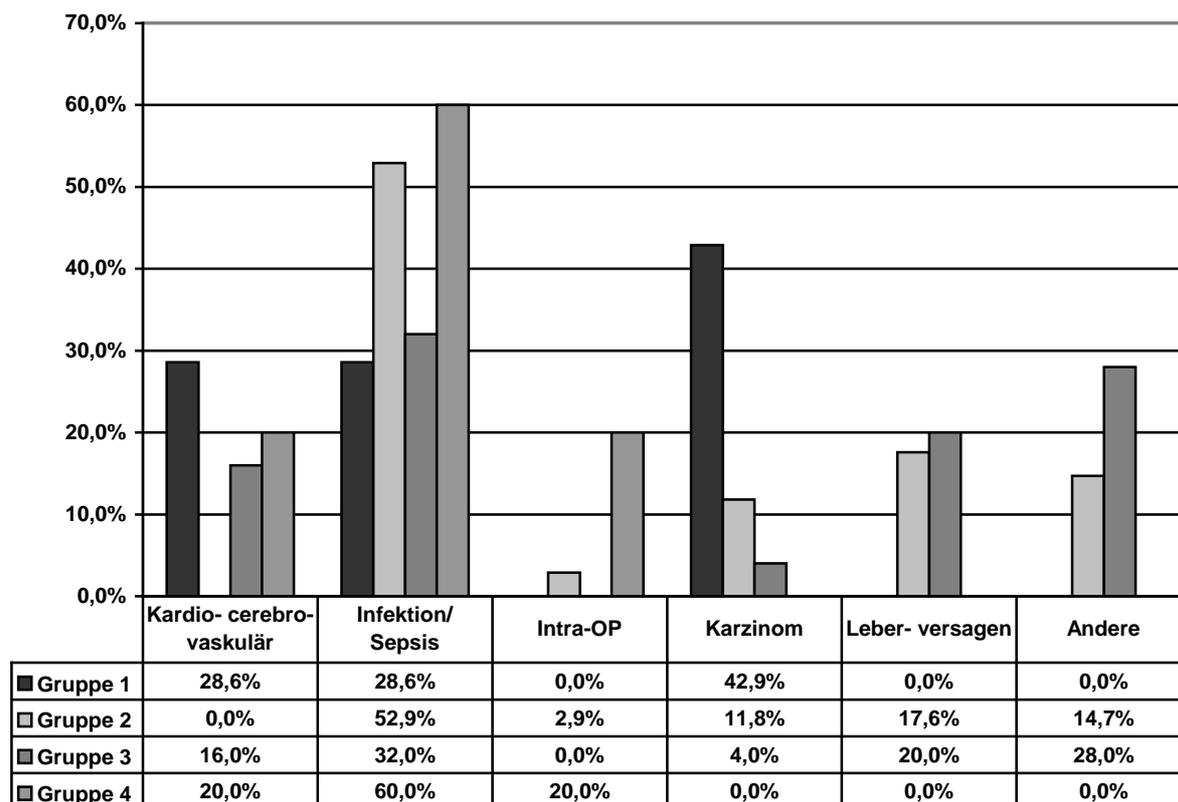


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung der Todesursachen der vier BMI-Gruppen

In Gruppe 2, 3 und 4 war die häufigste Todesursache Infektion/Sepsis, während die untergewichtigen Patienten am häufigsten an Karzinomen verstarben. Bei den normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten war der zweithäufigste Grund für ein Versterben das Transplantatversagen. Allen vier Patientengruppen ist gemeinsam, dass die intraoperative Sterblichkeit den geringsten Anteil an den Todesursachen aufwies.

4 Diskussion

4.1 Kritik der eigenen Methoden

4.1.1 Bewertung der Statistik

Aufgrund der geringen Größen der einzelnen Untersuchungsgruppen konnte ein Signifikanzniveau von 5% im varianzanalytischen Vergleich der BMI-Gruppen untereinander selten erreicht werden. Trotzdem ist eine klinische Relevanz der gewonnenen Resultate nicht auszuschließen.

4.1.2 Gruppeneinteilung und Anthropometrie

Wie bereits in Kapitel 2 erwähnt, wurden die Patientengruppen anhand des BMI nach der Klassifikation von J.S. Garrow (1981) eingeteilt. Diese Einteilung wurde aus Gründen der Praktikabilität und der Vergleichbarkeit mit anderen Studien gewählt. Der Body Mass Index ist das am häufigsten angewandte anthropometrische Verfahren, trotzdem wird immer wieder diskutiert, ob er die geeignetste Meßmethode ist, um die tatsächliche Körperfettmasse zu bestimmen. Denn beim BMI handelt sich um indirektes Messverfahren, welches gewissen Einschränkungen unterliegt, wie die begrenzte Anwendbarkeit bei Kindern und alten Menschen, sowie bei gestörter Flüssigkeitsverteilung (wie z.B. Aszites, siehe Abschnitt 4.1.3). Andere Verfahren wie die Bestimmung der Trizephhautfaltendicke oder des Oberarmmuskelumfanges, Messung der abdominalen Fettmasse mittels Bildung des Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang, Bioelektrische Impedanzanalyse, Messung des Gesamtkörperwassers oder -kalium, Bestimmung des Körperfettes mittels CT und MRT oder Score-Systeme wie das Subjective Global Assessment sollen hier zum Teil genauere Daten liefern, aber auch sie unterliegen Einschränkungen in manchen Bereichen. Zudem sind diese Verfahren teilweise sehr aufwändig und somit im klinischen Alltag nicht anwendbar, deshalb hat sich der BMI in der Ernährungsbeurteilung weitgehend als Standardparameter durchgesetzt (Stein et al. 2003) und wurde deshalb auch in der vorliegenden Arbeit verwandt.

4.1.3 BMI und Aszites

Viele Patienten im Endstadium einer Lebererkrankungen leiden unter Aszites. Dieser wird hauptsächlich durch die portale Hypertension und eine Hypalbuminämie mit Erniedrigung des kolloidosmotischen Druckes verursacht. Der Aszites wirkt sich natürlich auch auf das Körpergewicht und somit auf den BMI aus. Es ist also möglich, dass der BMI der Patienten in dieser Studie insgesamt niedriger war, als angegeben. Da aber ein präoperativer Aszites in allen Gruppen etwa gleich häufig vorkam (Gruppe 1: 57,1%, Gruppe 2: 52,1%, Gruppe 3: 55,5%, Gruppe 4: 53,3%), bleibt das Gewichtsverhältnis zwischen den einzelnen Patientengruppen bestehen. Somit war in dieser Studie ein valider Vergleich der Gruppen untereinander möglich.

4.2 Bewertung der Ergebnisse

In der Chirurgie werden im Allgemeinen sowohl Untergewicht, wie auch Adipositas als potentielle Risikofaktoren für eine Operation und den postoperativen Zeitraum betrachtet. Hierfür gibt es zahlreiche mögliche Erklärungsmodelle. Bei den Untergewichtigen bzw. Unterernährten spielen unter anderem Mangelerscheinungen, schlechtere Immunabwehr und fehlende Reserven für den Postaggressionsstoffwechsel eine Rolle. Dies wirkt sich beispielsweise negativ auf die Funktion von Skelettmuskulatur und Atmung aus, was eine postoperative Frühmobilisation erschwert, bzw. die Gefahr der Pneumonieentwicklung erhöht. Auch besteht ein gesteigertes Risiko für Wundheilungsstörungen. Die fettleibigen Patienten sind zum einen durch die Folgen des metabolischen Syndroms und hier vor allem durch kardiovaskuläre Erkrankungen und Mikrozirkulationsstörungen mit nachfolgend gestörter innerer und äußerer Wundheilung gefährdet. Bei massivem Übergewicht kommen ventilatorische Störungen mit der Gefahr der Pneumonie, sowie die schwerer zu steuernde Anästhesie hinzu, ganz abgesehen von den rein anatomischen intraoperativen Schwierigkeiten, die ein erhöhter Körperfettanteil mit sich bringt. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für postoperative Thrombophlebitis, tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie.

Auch auf den Gebieten von Nieren- und Herztransplantation gelten Untergewicht und Fettleibigkeit als Risikofaktoren sowohl für den perioperativen Zeitraum, als auch für das Langzeitüberleben von Patient und Transplantat. Dies bewiesen unter anderem die Studien von Chang et al. (2007), Lietz et al. (2001), Meier-Kriesche et al. (2002), Modlin et al. (1997) und Sancho et al. (2007).

Für die Lebertransplantation ist im Gegensatz zur Nieren- und Herztransplantation der Zusammenhang zwischen BMI und postoperativen Ergebnissen bisher wenig untersucht. In den meisten Arbeiten, welche dieses Thema behandeln, wurde entweder nur der Einfluss von Übergewicht und Fettleibigkeit auf die Lebertransplantation oder aber allein die Aspekte von Untergewicht bzw. Mangelernährung des zu transplantierenden Patienten betrachtet. Zwei Arbeiten behandeln das gesamte Spektrum des Ernährungszustandes von Patienten vor einer Lebertransplantation. Rustgi et al. (2004) untersuchten den Einfluss des BMI auf das Transplantatversagen und das Patientenüberleben nach Lebertransplantation. Die Daten von 26 920 Patienten entstammten der Datenbank des United Network for Organ Sharing (UNOS) der Vereinigten Staaten und wurden nach dem BMI in folgende Gruppen unterteilt: niedrig (<19), normal (19-22), mäßig erhöht (23-25) und erhöht (>25). Die Werte über 25 wurden zusätzlich mit Intervallen von fünf kg/m^2 bis zu einem Wert größer 40 in vier Subgruppen gegliedert. Rustgi et al. konnten keinen signifikanten Einfluss des BMI auf das Transplantatversagen feststellen, fanden aber bezüglich der Mortalität ein erniedrigtes Risiko im Bereich von 25-34 kg/m^2 und ein erhöhtes Risiko bei niedrigem und extrem hohem BMI. McCormick et al. veröffentlichten 2003 eine Untersuchung zur postoperativen Morbidität und Mortalität von unterernährten und fettleibigen lebertransplantierten Patienten. Sie wählten neben anderen Verfahren auch den BMI zur Bewertung des Ernährungszustandes. Die Patienten wurden nach den gleichen Kriterien wie in der vorliegenden Arbeit in vier Gruppen unterteilt (BMI <20 kg/m^2 , 20-25 kg/m^2 , 25-30 kg/m^2 , >30 kg/m^2). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine signifikante Auswirkung von Unterernährung und Fettleibigkeit auf die Morbidität und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes der Patienten, nicht aber auf die postoperative Mortalität (McCormick et al. 2003).

In dieser Studie konnte ein statistisch signifikanter Einfluss des präoperativen Body Mass Index auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation nicht nachgewiesen wer-

den. Trotzdem weisen die Daten Trends auf, welche im Folgenden unter Berücksichtigung der aktuell zur Verfügung stehenden Literatur diskutiert werden.

4.2.1 Patientenkollektiv

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs unterschied sich hinsichtlich der Verteilung der einzelnen Gewichtsklassen von der westlichen Gesamtbevölkerung. Laut dem Gesundheitsbericht des Robert Koch-Institutes (2006) sind 44% der Erwachsenen (Männer 52,9%, Frauen 35,6%) in Deutschland übergewichtig und 23% adipös (Männer 22,5%, Frauen 23,3%). Diese Werte liegen mit 36,6% Übergewichtigen (BMI 25 – 29,9 kg/m²) und 8,7% Adipösen (BMI ≥ 30 kg/m²) bei den lebertransplantierten Patienten deutlich niedriger. Andererseits ist der Anteil der untergewichtigen Patienten (BMI < 20 kg/m²) mit 12,2% wesentlich größer als in der Normalbevölkerung (Männer 1%, Frauen 4%). Dies erklärt sich, wie bereits in der Einleitung erwähnt, zum einen durch den gestörten Leberstoffwechsel bei chronischen Lebererkrankungen im Endstadium und der damit verbundenen Mangelverwertung von Nährstoffen, zum anderen durch Malabsorptionserscheinungen. Eine reduzierte Nahrungsaufnahme und Folgen der ärztlichen Behandlung spielen ebenfalls eine Rolle.

4.2.2 Präoperative Daten

Bei Betrachtung der präoperativen Daten zeigt sich, dass die übergewichtigen und adipösen Patienten erwartungsgemäß einen deutlich höheren Anteil an den Begleiterkrankungen des metabolischen Syndroms aufwiesen. Dies gilt für Diabetes mellitus (22/ 20% Übergewichtige/ Adipöse vs. 14/ 11% Unter-/Normalgewichtige), auch wenn die Unterschiede nicht signifikant waren, sowie für kardiovaskuläre Vorerkrankungen, wobei hier besonders die adipösen Patienten mit einem signifikant höheren Prozentsatz von 73% betroffen waren (Untergewichtige 19%, Normalgewichtige 29%, Übergewichtige 33%). Bei diesen Patienten würde man eine erhöhte postoperative kardiovaskuläre Mortalität erwarten, diese konnte aber anhand der vorliegenden Daten nicht festgestellt werden. Jonsson et al. (2002) untersuchten in der schwedischen Normalbevölkerung bei 22.025 Personen den Einfluss von Fettleibig-

keit auf das kardiovaskuläre Risiko. Die Todesursache bei den Adipösen (BMI > 30) war in 46,4% der Fälle eine Herzkreislauferkrankung. Demgegenüber war die kardiozerebrovaskuläre Letalität bei den adipösen Lebertransplantierten mit 20% der Verstorbenen deutlich niedriger.

Im Vergleich der BMI-Gruppen untereinander waren kardiozerebrovaskuläre Erkrankungen als Todesursache bei den Adipösen eindeutig häufiger als bei den normalgewichtigen Patienten (0 %), aber mit 20% niedriger als bei den Untergewichtigen mit 28,6%.

Zwar wiesen die fettleibigen Patienten zusammen mit den Normalgewichtigen etwa gleiche und im Vergleich zu den anderen Gruppen schlechtere Überlebensraten auf, verstarben aber mit 60% am häufigsten an infektiösen Erkrankungen. Diese stellen weiterhin eine der häufigsten Todesursachen von lebertransplantierten Patienten dar. Besonders häufig trifft dies für das erste Jahr nach der Transplantation zu (Jain et al. 2000, Rabkin et al. 2001, Schrem et al. 2008). Hierzu passt, dass Infektionen bzw. Sepsis auch die häufigste Todesursache in den Gruppen der Übergewichtigen und Normalgewichtigen darstellten. Die Hauptursache hierfür ist in der, für die Abstoßungsprophylaxe notwendigen, chronischen medikamentösen Immunsuppression zu sehen (Patel et Paya 1997, Rabkin et al. 2001). Fettleibige Patienten gelten als besonders gefährdet für nosokomiale Infektionen und postoperative Wundinfektionen (Choban et al. 1995, Harrington et al. 2004), insbesondere wenn sie gleichzeitig unter einem Diabetes mellitus leiden (Lu et al. 2003, Postlethwait et Johnson 1972).

Die untergewichtigen Patienten wiesen im Vergleich zu den anderen Gruppen mit 28,6% am häufigsten kardiozerebrovaskuläre Erkrankungen als Todesursache auf, trotz fehlendem präoperativem Risikoprofil. Dieser Wert entspricht dem von Jonsson et al. beschriebenen Anteil von 29,3 % an den Todesursachen bei den untergewichtigen Menschen (BMI < 20) aus der schwedischen Normalbevölkerung. Am häufigsten verstarben die untergewichtigen Lebertransplantierten an Karzinomen (42,9%), welche als eine der häufigsten Todesursachen im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation gelten (Jain et al. 2000, Pruthi et al. 2001, Rabkin et al. 2001). James Neuberger (2000) beschrieb kardiovaskuläre Erkrankungen, de novo Karzinome und Infektionen als die drei häufigsten Todesursachen in der Spätphase bei lebertransplantierten Patienten. Diese waren auch die häufigsten Ursachen für die Mortalität der untergewichtigen Patienten in der vorliegenden Studie. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Rabkin et al. in ihrer Arbeit über die späte Mortalität nach Le-

bertransplantation und führten dies vor allem auf die immunsuppressiven Therapie zurück. In einer Untersuchung über den Effekt des BMI auf die Ergebnisse nach Nierentransplantation stellten Chang et al. (2007) die Überlegung an, dass Untergewichtige Patienten möglicherweise höhere Serumspiegel von Immunsuppressiva aufweisen. Hierin könnte eine mögliche Erklärung für die von den anderen BMI-Gruppen abweichende Verteilung der Todesursachen bei den untergewichtigen Transplantatempfängern liegen.

Das präoperative Serumkreatinin war in der Gruppe der adipösen Patienten sowohl im Mittelwert, als auch im Median etwas höher als in den anderen BMI-Gruppen. Hierin war aber keine Tendenz zur Nierenfunktionsstörung als wichtiger Einflussparameter auf die Lebertransplantation (Nair et al. 2002, Thuluvath et al. 2003) ersichtlich.

4.2.2 Intraoperative Daten

Die Operationsdauer gibt unter anderem Aufschluss über den Schwierigkeitsgrad einer Operation. Die Anzahl anatomischer und technischer Hindernisse, sowie das Auftreten von intraoperativen Komplikationen beeinflussen maßgeblich die Zeitdauer des Eingriffs. Umgekehrt steigt mit der Länge der Operation das Risiko für den Patienten (Reber et al. 2006). Ein erhöhter BMI lässt eine erhöhte Körperfettmasse und somit eine kompliziertere und dadurch längere Operation vermuten. Dies konnte anhand der Daten dieser Arbeit nicht bestätigt werden, die Dauer der Operationen war bei den adipösen Patienten im Mittel sogar 31 Minuten kürzer als bei den normalgewichtigen Patienten.

Allerdings hatte in der Gruppe der Fettleibigen die intraoperative Sterblichkeit mit 20% einen sehr hohen Anteil an den Todesursachen. Bei den Normalgewichtigen lag dieser bei nur 2,9%. Dies weist auf ein deutlich erhöhtes Operationsrisiko für die fettleibigen Patienten hin.

Ähnliches wie für die Operationsdauer gilt für die kalte Ischämiezeit (KIZ), die wie bereits in Kapitel 2 erwähnt, als unabhängiger Risikofaktor für die Transplantatfunktion und das Patientenüberleben gilt (Krukemeyer et Lison 2006). Obwohl eine kontinuierliche Zunahme der KIZ mit steigender BMI-Gruppe festgestellt werden konnte,

waren diese Unterschiede nicht signifikant. Da keine entsprechende Verteilung der Operationsdauer der einzelnen Gruppen vorlag, ist es unwahrscheinlich, dass die Empfängeroperationen ursächlich für die zunehmende KIZ gewesen sind. Die Gründe hierfür waren vermutlich multifaktoriell bedingt und können zum Beispiel bei der Explantation und/ oder beim Transport des Organs gelegen haben.

Die intraoperativen Daten der vorliegenden Untersuchung stimmen mit den Ergebnissen mehrerer anderer Arbeitsgruppen überein (Boin et al. 2007, Fujita et al. 2007, Nair et al. 2002), welche ebenfalls weder einen signifikanten Einfluss des BMI auf die Operationsdauer noch auf die kalte Ischämiezeit bei Lebertransplantation feststellen konnten. Erwähnt werden muss, dass in keiner dieser Arbeiten ein BMI unter 25 weiter untergliedert wurde.

4.2.3 Spenderdaten

Busquets et al. berichteten 2001, dass ein fortgeschrittenes Spenderalter mit einem reduzierten Überleben von Patient und Organ, sowie erhöhten Raten von Initialer Transplantatnichtfunktion (INF) nach Lebertransplantation assoziiert sei. Die Grenze hierfür wurde bei 70 Jahren gesetzt. Andere Autoren schildern ähnliche Ergebnisse, sehen die Grenze für ein erhöhtes Risiko aber schon bei einem weit geringeren Alter. Ploeg et al. (1993) stellten bereits bei einem Spenderalter über 49 Jahren eine höhere Inzidenz an Initialer Transplantatnichtfunktion fest, Yersiz et al. (1995) fanden ein schlechteres Patienten- und Transplantatüberleben bei Spenderorganen mit einem Alter über 50 und Washburn et al. (1996) bei über 60 Jahren.

In dieser Studie zeigte sich, dass das durchschnittliche Spenderalter von der niedrigsten bis zur höchsten BMI-Gruppe der Empfänger kontinuierlich zunahm (Gruppe 1: 39 Jahre, Gruppe 2: 42 Jahre, Gruppe 3: 43 Jahre, Gruppe 4: 47 Jahre), aber keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Gruppen aufwies. Keine der Gruppen lag mit dem Mittelwert für das Spenderalter in den beschriebenen kritischen Bereichen.

Der durchschnittliche Spender-BMI der Patientengruppen zeigte ebenfalls eine kontinuierliche Zunahme mit steigender Body Mass Index-Gruppe, mit signifikanten Unterschieden im Vergleich. Dieses Ergebnis lässt sich ganz einfach durch den Umstand erklären, dass bei Auswahl des geeigneten Empfängers für eine Leber unter

anderem auch Größe und Gewicht des Spenders berücksichtigt werden, um ein möglichst günstiges anatomisches Verhältnis zwischen Spenderorgan und Empfängerstatus zu gewährleisten.

4.2.4 Postoperativer Verlauf

Überraschenderweise war der Anteil von Patienten, die eine initiale Transplantatnichterfunktion erlitten, mit 9,6% unter den Normgewichtigen am höchsten. Demgegenüber stehen die Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation wegen einer notwendigen Retransplantation erneut auf die Warteliste gemeldet werden mussten. Hier haben die untergewichtigen mit 19% und die adipösen Patienten mit 20% den größten Anteil. Beiden Untersuchungsparametern ist gemeinsam, dass die Übergewichtigen mit 3,2% INF und 11,1% Relistungen die geringsten Werte aufwiesen. Auch verbrachten sie mit durchschnittlich 14,9 Tagen postoperativ die kürzeste Zeit auf der Intensivstation. Diese Ergebnisse legen die Überlegung nahe, dass die Patienten mit Übergewicht über die besten körperlichen Ressourcen verfügen, um in der Akutphase direkt nach der LTX den durch das Operationstrauma verursachten Stress zu bewältigen. Dies spiegelte sich auch im Überleben innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage wider, während denen die übergewichtigen Patienten tendenziell die besten, die untergewichtigen und adipösen Patienten die schlechtesten Werte aufwiesen. Bezüglich des Langzeitüberlebens zeigte sich für die Patienten mit Übergewicht kein deutlicher Vorteil gegenüber den anderen Gruppen.

Ebenso wie auf der Intensivstation verbrachten die Untergewichtigen auch die längste Zeit im Krankenhaus mit im Mittel 62,1 Tagen, gefolgt von den fettleibigen Patienten mit 57,5 Tagen. Diese Werte zeigen, dass untergewichtige und adipöse Patienten einen schwierigeren frühpostoperativen Verlauf aufweisen als diejenigen Patienten, die normal- oder übergewichtig sind. Die möglichen Gründe hierfür sind vielfältig, beispielsweise können höherer Komplikations- und Infektionsraten, längere allgemeine Erholungszeit und schwierigere Mobilisation des Patienten, verzögerte Wundheilung oder Probleme bei der Anpassung der medikamentösen Therapie verantwortlich sein. Die genauen Ursachen konnten in dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden und bieten somit Anregungen zu weiteren Studien.

Laut John Windsor (1993) haben untergewichtige mangelernährte Menschen generell ein höheres Risiko für Komplikationen nach großen chirurgischen Eingriffen. Mehrere Autoren geben schlechtere Ergebnisse nach einer Lebertransplantation bei diesen Patienten an (Harrison et al 1997, McCormick et al. 2003, Stephenson et al. 2001). Pikul et al. (1994) konnten z.B. zeigen, dass nach Lebertransplantation ein zunehmender Grad der Mangelernährung mit einer steigenden Verweildauer auf der Intensivstation, am Beatmungsgerät, im Krankenhaus und einer steigenden postoperative Mortalität einhergeht. Letzteres konnte in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden: die untergewichtigen Patienten zeigten nach 30 Tagen, einem, fünf und zehn Jahren die besten Überlebensraten aller Patientengruppen. Auch beim Transplantatüberleben wiesen diese zusammen mit den Übergewichtigen tendenziell die besten Ergebnisse auf.

Die Rolle der Adipositas als Risikofaktor für eine Operation und auch speziell für die Lebertransplantation wurde in zahlreichen Studien untersucht, wobei die Resultate kontrovers diskutiert werden. Dindo et al. (2003) konnten bei 6336 Patienten, die sich einer allgemeinen Elektivoperation unterzogen, nachweisen, dass Fettleibigkeit allein kein Risikofaktor für die postoperative Morbidität und Mortalität darstellt. Gegenätzliches fanden Bamgbade et al. (2007) die 7271 Fälle von postoperativen Komplikationen nach nichtkardialen mittleren oder großen Eingriffen untersuchten und feststellten, dass adipöse Patienten ein signifikant höheres Risiko für Komplikationen wie Wund- und Harnwegsinfektionen, Myokardinfarkt und Nervenverletzungen aufweisen. In einer Untersuchung bei 700 erwachsenen lebertransplantierten Patienten fanden Fukijawa et al. (2006) weder einen Einfluss von Fettleibigkeit (BMI > 30) auf Komplikationsraten und Dauer des Krankenhausaufenthaltes, noch auf das Patienten- und Transplantatüberleben nach einem und fünf Jahren. Boin et al. konnten an 244 Lebertransplantatempfängern ebenfalls keine schlechteren Ein- und Fünfjahresüberlebensraten bei adipösen (BMI > 30) Patienten feststellen. Hillingsø et al. (2005) fanden in ihrer 365 Personen umfassenden Studienpopulation eine höhere Mortalitätsrate bei Adipösen (BMI >30) und erwogen, Fettleibigkeit als Kontraindikation zur Lebertransplantation zu betrachten. Nair et al. (2002) konnten dies in einer 23.675 Patienten umfassenden Studie, basierend auf der Datenbank des UNOS, nur für fettleibige Lebertransplantierte mit einem BMI über 35 nachweisen.

In der vorliegenden Studie wiesen die adipösen Patienten, sowohl im Kurz- wie auch im Langzeitverlauf, nahezu gleiche Überlebensraten wie die normalgewichtigen, hin-

gegen deutlich schlechtere Überlebensraten als die untergewichtigen Patienten auf. Das Transplantatüberleben war besonders ein Jahr nach der Operation (53,3%), aber auch im weiteren Verlauf, deutlich schlechter als das aller anderen Patientengruppen.

Eine mögliche Erklärung für die besseren Resultate im Langzeitverlauf der untergewichtigen gegenüber den adipösen Patienten könnte in der postoperativen körperlichen Entwicklung liegen. Da die präoperativ untergewichtigen Patienten nach der Operation über eine funktionsfähige Leber verfügen, führte dies sehr wahrscheinlich zu einer Normalisierung ihres Ernährungszustandes und somit zu einer Verbesserung der körperlichen Konstitution. Bei den Fettleibigen hingegen besteht ein hohes Risiko, dass die Adipositas und häufig schon vorhanden Komorbiditäten durch die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente verschlimmert wurden. Auch besteht für sie möglicherweise eine höhere Gefahr als bei den Patienten mit Untergewicht, dass Symptome des metabolischen Syndroms, wie Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und koronare Herzkrankheit neu auftreten, da sie neben der Immunsuppression auch den Risikofaktor einer vorbestehenden Adipositas mitbringen. Es empfiehlt sich, diese potentiellen Zusammenhänge in weiteren Studien über die postoperativen Entwicklung des BMI nach Lebertransplantation zu klären.

Die unterschiedlichen Resultate der vorliegenden Studie zu einigen der oben beschriebenen Arbeiten, sowie dieser untereinander ist zum einem erklärbar durch die oft sehr kleinen Studienpopulationen. Zum anderen zeigen sie aber vor allem, dass der BMI bzw. der Ernährungszustand des Empfängers nur einer von vielen potentiellen Einflussfaktoren auf das Ergebnis einer Lebertransplantation ist.

4.2.5 Fazit

In dieser Studie konnte kein statistische signifikanter Einfluss des BMI auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation festgestellt werden. Tendenziell zeigten aber die Patienten mit einem BMI <20 und >30 einen schwierigeren frühpostoperativen Verlauf, welcher sich aber im Verhältnis zu den normalgewichtigen Patienten nicht negativ auf das Kurz- und Langzeitüberleben auswirkte. Die besten Ergebnisse direkt nach der Operation wiesen die Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 auf, sie

scheinen somit die besten körperlichen Voraussetzungen für den Eingriff mitzubringen.

Obwohl die adipösen Patienten präoperativ einen signifikant höheren Anteil an kardiovaskulären Vorerkrankungen aufwiesen, beeinflusste dies nicht die postoperative Mortalität, könnte aber im Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Morbidität stehen. Hier wären weitere Studien sinnvoll. Da diese Patienten insgesamt betrachtet die schlechtesten Ergebnisse aufwiesen, ist eine präoperative Gewichtsreduktion mit dem Ziel eines BMI <30 empfehlenswert, unter der Voraussetzung, dass hierfür ein ausreichender Zeitraum bis zur Operation zur Verfügung steht.. Außerdem sollten die Patienten vor der Operation genau auf die Erkrankungen des metabolischen Syndroms untersucht und konsequent behandelt werden. Auch im postoperativen Verlauf sollte eine regelmäßige Kontrolle hinsichtlich dieser Risikofaktoren durchgeführt und bei positiven Untersuchungsergebnissen neben der herkömmlichen Therapie zusätzlich eine Umstellung der Immunsuppression erwogen werden. Eine wichtige Bedeutung kommt außerdem der diätätischen Beratung und Anregung zu körperlicher Betätigung zu.

Die tendenziell besten postoperativen Langzeitergebnisse wiesen die untergewichtigen Patienten auf. Dieses Ergebnis führt zu der Annahmen, dass die Lebertransplantation eine Normalisierung ihres Ernährungszustandes bewirkt und sie hierdurch einen Vorteil gegenüber den anderen BMI-Gruppen erlangen. Auch dieser Aspekt sollte zukünftig untersucht werden. Trotzdem sind bei diesen Patienten eine umfassende Beurteilung des Ernährungszustandes vor der Operation, sowie eine adäquate perioperative Ernährungstherapie unerlässlich. Diese Maßnahmen dienen der optimalen Unterstützung der Patienten in dem für sie kritischsten Zeitraum unmittelbar nach der Transplantation.

Aufgrund des hohen Anteils von Infektionen bzw. Sepsis an den Todesursachen, besonders bei den adipösen Lebertransplantierten, soll hier noch einmal die Wichtigkeit einer konsequenten perioperativen Prophylaxe betont werden. Ebenso entscheidend ist die sofortige Einleitung einer erregerspezifischen antiinfektiösen Therapie bei den geringsten Zeichen einer Entzündung. Auf eine ausreichende Dosierung der Medikamente muss geachtet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass der BMI nur einer von vielen potentiellen Einflussfaktoren auf die Lebertransplantation ist. Gleichzeitig verdeutlichen sie die hohe Bedeutung der weiteren Forschung auf diesem Gebiet.

5 Zusammenfassung

Die Lebertransplantation hat sich in den letzten 25 Jahren zu einem weltweit anerkannten und etablierten Routineverfahren entwickelt und ist mittlerweile die Behandlung der Wahl bei akutem und chronischem Leberversagen. Die zunehmende Ausweitung der Indikationen und Einschränkung der Kontraindikationen zur Transplantation führte zu einer verstärkten Meldung von Patienten auf die Warteliste. Gleichzeitig stieg die Zahl verfügbarer Spenderorgane nur leicht an.

Der Mangel an Spenderorganen verpflichtet zu einer gründlichen Bewertung von präoperativen Risikofaktoren für die Lebertransplantation. Da der Erfolg dieses Eingriffes entscheidend von dem körperlichen Zustand des Empfängers vor der Transplantation abhängig ist, wurde in der vorliegenden Studie anhand der Daten des Kieler Patientenkollektives der Einfluss des präoperativen Body Mass Index auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation untersucht. Diese gelten bei Patienten mit vom Normalgewicht abweichendem BMI im Allgemeinen als schlechter als die normalgewichtiger Empfänger, die Gültigkeit dieser Aussage wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit überprüft. Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang einiger prä- und intraoperative Parameter mit den postoperativen Ergebnissen herausgearbeitet. Der BMI als einfacher Messparameter für den Ernährungszustand gibt Aufschluss über Mangelernährung oder Übergewicht und Fettleibigkeit des menschlichen Körpers. Für diese Untersuchung wurden die postoperativen Ergebnisse der diesen drei Merkmalen zugeordneten Patienten retrospektiv ausgewertet und mit der Population der normalgewichtigen Patienten verglichen. Hierzu wurden die insgesamt 173 Patienten nach ihrem präoperativen BMI in vier Gewichtsklassen unterteilt.

Die übergewichtigen und adipösen Patienten zeigten erwartungsgemäß einen deutlich höheren Anteil an den Begleiterkrankungen des metabolischen Syndroms (Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen). Dies beeinflusste aber nicht die postoperative Mortalität, könnte aber im Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Morbidität stehen.

Das präoperative Serumkreatinin war in der Gruppe der adipösen Patienten etwas höher als in den anderen BMI-Gruppen. Hierin war aber keine Tendenz zur Nieren-

funktionsstörung als wichtiger Einflussparameter auf die Lebertransplantation zu erkennen.

Weder für die Operationszeit noch für die kalte Ischämiezeit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Patientengruppen festgestellt werden. Auch aus den Spendercharakteristika wie Alter und BMI konnte kein Zusammenhang zu den postoperativen Ergebnissen der einzelnen Empfängergruppen geschlossen werden.

Tendenziell zeigten die untergewichtigen und die adipösen Patienten einen schwierigeren frühpostoperativen Verlauf, dies wirkte sich im Verhältnis zu den normalgewichtigen Patienten aber nicht negativ auf das Überleben aus. Die eindeutig besten Ergebnisse direkt nach der Operation wiesen die übergewichtigen Patienten auf, sie scheinen somit die besten körperlichen Voraussetzungen für den Eingriff mitzubringen. Dies spiegelte sich auch im Überleben innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage wider, während denen die übergewichtigen Patienten tendenziell die besten, die untergewichtigen und adipösen Patienten die schlechtesten Werte aufwiesen. Bezüglich des Langzeitüberlebens zeigte sich für die Patienten mit Übergewicht kein deutlicher Vorteil gegenüber den anderen Gruppen.

Die Überlebensraten der untergewichtigen Patienten waren nach 30 Tagen, einem, fünf und zehn Jahren die Besten aller Patientengruppen. Auch beim Transplantatüberleben wiesen die Untergewichtigen zusammen mit den Übergewichtigen die besten Ergebnisse auf. Die insgesamt schlechtesten Überlebenswerte zeigten die adipösen Patienten. Ebenfalls war das Transplantatüberleben dieser Gruppe besonders ein Jahr nach der Operation, aber auch im weiteren Verlauf deutlich schlechter als das aller anderen BMI-Gruppen.

Infektionen waren die häufigste Todesursache bei den Normal- und Übergewichtigen, sowie bei den Adipösen, während die untergewichtigen Patienten am häufigsten an Karzinomen verstarben. Bei den normalgewichtigen und übergewichtigen Patienten war der zweithäufigste Grund für ein Versterben das Transplantatversagen.

In dieser Studie konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des BMI auf die Ergebnisse nach Lebertransplantation festgestellt werden. Die Resultate weisen darauf hin, dass der BMI nur einer von vielen potentiellen Einflussfaktoren auf die Lebertransplantation ist. Trotzdem sind Tendenzen zu erkennen, die eine konsequente klinische Berücksichtigung finden sollten.

6 Literaturverzeichnis

Abouna, G.M. (2008): Organ shortage crisis: Problems and possible solutions. *Transplant. Proc.* 40, 34-38

Arroyo V., Ginès P., Gerbes A.L., Dudley F. J., Gentilini P., Laffi G., Reynolds T.B., Ring-Larsen H., Schölmerich J. (1996): Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23, 164-176

Bamgbade O.A., Rutter T.W., Nafiu O.O., Dorje P. (2007): Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J. Surg.* 31, 556–560

Becker T., Lehner F., Bektas A., Lück R., Nashan B., Klempnauer J. (2001): Stellenwert der Lebertransplantation beim hepatozellulären Karzinom. *Onkologie* 7, 1296-1304

Boin I.F.S.F., Almeida L.V., Udo E.Y, Stucchi R.S.B., Cardoso A.R., Caruy C.A., Leonardi M.I., Leonardi L.S. (2007): Survival analysis of obese patients undergoing liver transplantation. *Transplant. Proc.* 39, 3225–3227

Braun F., Platz K.-P., Müller A. (2006): Kapitel 39 – Lebertransplantation. In Siewert J.R., Rothmund M., Schumpelick V.: *Praxis der Viszeralchirurgie, Gastroenterologische Chirurgie*, 2. Auflage, 667-677, Springer, Berlin

Braunfeld M.Y., Ghan S., Pregler J., Neelakanta G., Sopher M.J., Busuttil R.W., Csete M. (1996): Liver transplantation in the morbidly obese. *J. Clin. Anesth.* 8, 585-590

Broering D.C., Sterneck M., Rogiers X. (2003): Living donor liver transplantation. *J. Hepatol.* 38, 119–S135

Busquets J., Xiol, X., Figueras, J., Jaurrieta, E., Torras, J., Ramos, E., Rafecas, A., Fabregat, J., Lama, C., Ibañez, L., Llado, L., Ramon, J.M. (2001): The impact of donor age on liver transplantation: Influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 71, 1765-1771

Chang S.H., Coates P.T.H., McDonal S.P. (2007): Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 84, 981-987

Choban P.S., Heckler R., Burge J.C., Flancbaum L. (1995): Increased incidence of nosocomial infections in obese surgical patients (Abstract). *Am. Surg.* 61, 1001-1005

Dindo D., Muller M.K., Weber M., Clavien P.A (2003): Obesity in general elective surgery. *Lancet* 361, 2032–2035

European Liver Transplant Registry (2007), www.eltr.org

Eurotransplant International Foundation: Yearly statistics 2007, www.eurotransplant.nl

Fujita S., Fujikawa T., Mizuno S., Matsumoto T., Shenkman E., Vogel B., Lipori P., Hemming A.W., Nelson D., Howard R.J., Kim R.D., Reed A.I. (2007): Effect of obesity on clinical and financial outcome in patients undergoing liver transplantation. *Transplantationsmedizin* 19, 32-38

Fujikawa T., Fujita S., Shenkman E., Vogel B., Lipori P., Hemming A.W., Nelson D., Reed A.I. (2006): Clinical and financial impact of obesity on the outcome of liver transplantation. *Transplant. Proc.* 38, 3612-3614

Galvão F.H.F., de Andrade Júnior D.R., de Andrade D.R., Martins B.C., Marson A.G., Bernard C.V., Alves dos Santos S., Bacchella T., Machado M.C.C. (2006): Hepatocyte transplantation: state of the art. *Hepatology Research* 36, 237-247

Garkavenko O., Emerich D.F., Muzina M., Muzina Z., Vasconcellos A.V., Ferguson A.B., Cooper I.J., Elliott R.B. (2005): Xenotransplantation of neonatal porcine liver cells. *Transplant. Proc.* 37, 477–480

Garrow, J.S. (1981): *Treat obesity seriously - a clinical manual*. Churchill Livingstone, Edinburgh

Garrow J.S., Webster J. (1985): Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int. J. Obes.* 9, 147-153

Ginès P. (2000): Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 14, 945-957

Gray D.S., Fujioka K. (1991): Use of relative weight and body mass index for the determination of adiposity. *J. Clin. Epidemiol.* 44, 545-550

Harrington G., Russo P., Spelman D., Borrell S., Watson K., Barr W., Martin R., Edmonds D., Cocks J., Greenbough J., Lowe J., Randle L., Castell J., Browne E., Bellis K., Aberline M. (2004): Surgical-site infection rates and risk factor analysis in coronary artery bypass graft surgery. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 25, 472-476

Harrison J., McKiernan J., Neuberger J.M. (1997): A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl. Int.* 10, 369-374

Haslam D.W., James W.P.T. (2005): Obesity. *Lancet* 366, 1197–209

Hillingsø J.G., Wettergren A., Hyoudo M., Kirkegaard P. (2005): Obesity increases mortality in liver transplantation - the Danish experience. *Transpl. Int.* 18, 1231-1235

International Diabetes Federation 2006: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org

Jain A., Reyes J., Kashyap R., Dodson S.F., Demetris A.J., Ruppert K., Abu-Elmagd K., Marsh W., Madariaga J., Mazariegos G., Geller D., Bonham C.A., Gayowski T., Cacciarelli T., Fontes P., Starzl T.E., Fung J.J. (2000): Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann. Surg.* 232, 490–500

Jonsson S., Hedblad B., Engström G., Nilsson P., Berglund G., Janzon L. (2002): Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22 025 men from an urban Swedish population. *Int. J. Obes.* 26, 1046–1053

Khedr Khedr M., Elias E. (2003): Non-alcoholic fatty liver disease: can weight loss help? *Obes. Pract.* 5, 12–15

Krukemeyer M.G., Lison A.E. (2006): *Transplantationsmedizin*. De Gruyter, Berlin

Lietz K., John R., Burke E.A., Ankersmit J.H., McCue J.D., Naka Y., Oz M.C., Mancini D.M., Edwards N.M. (2001): Pretransplant cachexia and morbid obesity are predictors of increased mortality after heart transplantation. *Transplantation* 72, 277–283

Lu, J.C.Y., Grayson A.D., Jha P., Srinivasan A.K., Fabri B.M. (2003): Risk factors for sternal wound infection and mid-term survival following coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 23, 943–949

McCormick A., Hade A.M., Kennedy N.P., Shine A.M. (2003): Both under-nutrition and obesity increase morbidity following liver transplantation. *Ir. Med. J.* 96, 140-142

Meier-Kriesche H.W., Arndorfer J.A., Kaplan B. (2002): The impact of body mass index on renal transplant outcomes: A significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 73, 70-74

Modlin C.S., Flechner S.M., Goormastic M., Goldfarb D.A., Papajcik D., Mastroianni B., Novick A.C. (1997): Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? *Clin. Transpl.* 64, 599-604

Nair S., Verma S., Thuluvath P.J. (2002): Obesity and its effects on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 35, 105-109

Neuberger J. (2000): Liver transplantation. *J. Hepatol.* 32, 198-207

Patel R., Paya C.V. (1997): Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol. Rev.* 10, 86–124

Pikul J., Sharpe M.D., Lowndes R., Ghent C.N. (1994): Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 57, 469-472

Ploeg R.J., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., Stegall M.D., Pirsch J.D., Hoffmann R.M., Sasaki T., Sollinger H.W., Belzer F.O., Kalayoglu M. (1993): Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - a multivariate analysis. *Transplantation* 55, 807-813

Postlethwait R.W., Johnson W.D. (1972): Complications following surgery for duodenal ulcer in obese patients. Arch. Surg. 105, 438-440

Pruthi J., Medkiff K.A., Esrason K.T., Donovan J.A., Yoshida E.M., Erb S.R., Steinbrecher U.P., Fong T. (2001): Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. Liver Transpl. 7, 811-815

Rabkin J.M., de La Melena V., Orloff S.L., Corless C.L., Rosen H.R., Olyaei A.J. (2001): Late mortality after orthotopic liver transplantation. Am. J. Surg. 181, 475–479

Reber A., Scheidegger D., Babst R. (2006): Kapitel 11 – Präoperative Risikoabschätzung. In Siewert J.R., Rothmund M., Schumpelick V.: Praxis der Viszeralchirurgie, Gastroenterologische Chirurgie, 2. Auflage, 131-137, Springer, Berlin

Robert Koch-Institut (2006): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin

Ruhnke M., Nussler A.K., Ungefroren H., Hengstler J.G., Kremer B., Hoeckh W., Gottwald T., Heeckt P., Fändrich F. (2005): Human monocyte-derived neohepatocytes: a promising alternative to primary human hepatocytes for autologous cell therapy. Transplantation 79, 1097-103

Rustgi V.K., Marino G., Rustgi S., Halpern M.T., Johnson L.B., Tolleris C., Taddei T.H. (2004): Impact of body mass index on graft failure and overall survival following liver transplant. Clin. Transpl. 18, 634-637

Said A., Lucey, M.R. (2006): Liver transplantation: an update. Curr. Opin. Gastroenterol. 22, 272–278

Sancho A., Ávila A., Gavela E., Beltrán S., Fernández-Nájera J.E., Molina P., Crespo J.F., Pallardó L.M. (2007): Effect of overweight on kidney transplantation outcome. Transplant. Proc. 39, 2202–2204

Schrem H., Till N., Becker T., Bektas H., Manns M.P., Strassburg C.P., Klempnauer J. (2008): Langzeit-Outcome nach Lebertransplantation. Chirurg 79, 121–129

Stephenson G.R., Moretti E.W., El-Moalem H., Clavien P.A., Tuttle-Newhall J.E. (2001): Malnutrition in liver transplant patients. *Transplantation* 72, 666–670

Stein J., Jauch K.W. (2003): *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie*, Springer, Berlin

Stickel F., Inderbitzin D., Candinas D. (2008): Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *Nutr. Rev.* 66, 47–54

Starzl T.E., Marchioro T.L., Vonkaulla K.N., Hermann G., Brittain R.S., Waddell W.R. (1963): Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynecol. Obstet.* 117, 659-676

Thuluvath P.J., Yoo H.Y., Thompson R.E. (2003): A model to predict survival at one month, one year, and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics. *Liver Transpl.* 9, 527-532

Verdonk R.C., van den Berg A.P., Slooff M.J.H., Porte R.J., Haagsma E.B. (2007): Liver transplantation: an update. *Neth. J. Med.* 65, 372-380

Washburn W., Johnson L., Lewis W.D., Jenkins R.L. (1996): Graft function and outcome of older (>60 years) donor livers. *Transplantation* 61, 1062-

Watson P.E., Watson I.D., Batt R.D. (1979): Obesity indices. *Am. J. Clin. Nutr.* 32, 736-737

Windsor J.A. (1993): Underweight patients and the risks of major surgery. *World. J. Surg.* 17, 165-172

World Health Organization (1998): *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organization, Geneva, June 3-5, 1997

World Health Organization (2006): *Obesity and Overweight*. Fact sheet N°311, september 2006. www.who.int

Wolff M., Kalff J.C., Schwarz N.T., Lauschke H., Minor T., Tolba R.H., Hirner A. (2003): Lebertransplantation in Deutschland. *Zentralbl. Chir.* 128, 831-841

Yersiz H., Shaked A., Olthoff K., Imagawa D., Shackleton C., Martin P., Busuttil R.W. (1995): Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 60, 790-794

Yoo H.Y., Molmenti E., Thuluvath P.J. (2003): The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 9, 72-78

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Eurotransplant Warteliste und Anzahl der verfügbaren Lebertransplantate zwischen 1991 und 2006 (Eurotransplant 2007)	7
Abbildung 2: Anzahl der Transplantationen (Tx) und anteilige Retransplantationen (Re-Tx) pro Kalenderjahr.....	13
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Indikationen zur Lebertransplantation	23
Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Virusassoziierten Zirrhosen als Indikation zur Lebertransplantation.....	23
Abbildung 5: Vergleich der prozentualen Verteilung von Diabetes mellitus innerhalb der Patientengruppen.....	24
Abbildung 6: Vergleich der prozentualen Verteilung von kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb der Patientengruppen	25
Abbildung 7: Präoperatives Serumkreatinin in den vier Patientengruppen.....	26
Abbildung 8: OP-Zeit und Kalte Ischämiezeit der BMI-Gruppen im Vergleich	27
Abbildung 9: Verteilung des Spender-BMI innerhalb der Patientengruppen.....	29
Abbildung 10: Prozentualer Anteil von Initialer Transplantat Nichtfunktion innerhalb der Patientengruppen.....	30
Abbildung 11: Prozentualer Anteil von Relistungen innerhalb der Patientengruppen.....	30
Abbildung 12: Dauer des Intensivaufenthaltes der vier Patientengruppen	31
Abbildung 13: Dauer des Krankenhausaufenthaltes der vier Patientengruppen	32
Abbildung 14: Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Anteil des Intensivaufenthaltes innerhalb der Patientengruppen.....	33
Abbildung 15: Vergleich der BMI-Gruppen nach prozentualem Jahresüberleben	34
Abbildung 16: Überleben der Patientengruppen innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ.....	35
Abbildung 17: Vergleich der Patientengruppen nach prozentualem Jahresüberleben des Transplantates.....	37
Abbildung 18: Prozentuale Verteilung der Todesursachen der vier BMI-Gruppen ...	38

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppeneinteilung und Definition der einzelnen Gewichtsklassen	15
Tabelle 2: Patientenkollektiv	21
Tabelle 3: Verteilung der Grunderkrankungen vor LTX in den BMI-Gruppen	22
Tabelle 4: Spendercharakteristika im Gruppenvergleich	28
Tabelle 5: Überlebensraten der vier Patientengruppen	34
Tabelle 6: Überlebensraten der Transplantate der vier Patientengruppen	36

7.3 Abkürzungsverzeichnis

BMI = Body Mass Index

ELTR = European Liver Transplant Registry

IDF = International Diabetes Federation

INF = Initiale Transplantat Nichtfunktion

KIZ = Kalte Ischämiezeit

LTX = Lebertransplantation

n = Anzahl

Re-LTX = Leberretransplantation

SD = Standardabweichung

UNOS = United Network for Organ Sharing

WHO = World Health Organization

8 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Dr. D.C. Bröring, stellvertretender Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie und Leiter der Sektion Transplantationsmedizin und Biotechnologie, für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. F. Braun, Oberarzt der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, für die Betreuung und Anleitung in allen Phasen der Fertigstellung der Arbeit.

Außerdem Danke ich herzlich Frau Dr. med. H. Kraemer-Hansen, ehemalige Oberärztin der Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie und Schwester Tanja Meisz von der Transplantationsambulanz. Beide standen mir sehr häufig mit Rat und Tat zur Seite.

Bei Frau E. Fritzer bedanke ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Auch bedanken möchte ich mich bei den drei Damen des Krankenblattarchivs der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie für ihre Geduld und die Hilfe bei der Sichtung der Patientenakten.

Meine besondere Dankbarkeit gilt meinem Vater Dr. med. Uwe Niehus, meiner Oma Johanna Hochfeldt, sowie meinen lieben Freundinnen Verena und Sabine. Mit ihrer immerwährenden Unterstützung und Motivation haben sie einen großen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Stine-Grete Niehus
Geburtsdatum: 15.12.1981
Geburtsort: Kiel
Familienstand: ledig

Schulbildung

1988 – 1992 Grundschole Owschlag
1992 – 2001 Helene-Lange-Gymnasium Rendsburg
06/2001 Abitur

Hochschulausbildung

10/01-12/07 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel
08/2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2007 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/01/2008 Approbation als Ärztin

Famulaturen

09/2004 Klinik für Allgemeine Innere Medizin, 1. Medizinische Klinik, UK-SH, Campus Kiel
03/2005 Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie, UK-SH, Campus Kiel
08/2005 Geburtshilflich-Gynäkologische Klinik des Städtischen Krankenhauses in Kiel
03/2006 Facharztpraxis für Allgemeinmedizin von Dr. Achim Leybold in Kiel
09/2006 Psychiatrisches Fachkrankenhaus der Stiftung Diakoniewerk In Kropp

Praktisches Jahr

08/06 – 12/06	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UK-SH, Campus Kiel
12/06 – 04/07	Klinik für Innere Medizin, 1. Medizinische Klinik, UK-SH, Campus Kiel
04/07 – 07/07	Klinik für Chirurgie des Diakonissenkrankenhauses in Flensburg

Beruflicher Werdegang

Ab 08/2008	Assistenzärztin für Innere Medizin am Klinikum Del- menhorst, Niedersachsen
------------	--