

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE  
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF M.Sc.  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Nahinfrarotspektroskopie während Lebertransplantation  
zur Detektion perioperativer neurologischer  
Komplikationen**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Maria Sophie Siegert

2020



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE  
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF M.Sc.  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Nahinfrarotspektroskopie während Lebertransplantation  
zur Detektion perioperativer neurologischer  
Komplikationen**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Maria Sophie Siegert

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Barbara Sinner
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Gabriele Kirchner
Tag der mündlichen Prüfung:	15.09.2020

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1. Formen der Lebererkrankung	4
1.2. Komplikationen der Lebererkrankung	4
1.3. Neurologische Komplikationen bei akuten und chronischen Leberkrankheiten	5
1.4. Indikationen zur LTx	6
1.5. Komplikationen nach LTx	7
1.5.1. Neurologische Komplikationen nach LTx	7
1.5.2. Diagnose einer zerebralen Schädigung	8
1.5.3. Nahinfrarotspektroskopie	8
1.6. Zielsetzung und Fragestellung der Studie	9
<b>2. Material und Methodik</b>	<b>10</b>
2.1. Patienten	10
2.2. Lebertransplantation	10
2.2.1. Chirurgisches Vorgehen	10
2.2.2. Perioperatives anästhesiologisches Management	12
2.3. Studienprotokoll	14
2.3.1. Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung	14
2.3.2. Laborparameter der zerebralen Schädigung	18
2.3.2.1. NSE	18
2.3.2.2. S100 $\beta$	18
2.4. Datenerhebung	19
2.4.1. Patientendaten	19
2.4.2. Hämodynamische Parameter	19
2.4.3. Relative zerebrale Sauerstoffsättigung	20
2.4.4. Laborparameter	20
2.5. Statistische Auswertung	20
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1. Demographische Daten	22
3.2. Parameter, welche die Messung der rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> beeinflussten	22
3.2.1. Gesamtbilirubinkonzentration	23
3.2.2. Hb- Konzentration	25

3.2.3. Serum- Na <sup>+</sup> - Konzentration	26
3.2.4. MELD- Score	27
3.2.5. Arterieller Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck	28
3.3. Aufteilung der Patienten in Gruppen mit hohem und niedrigem MELD- Score	28
3.3.1. Gruppe I	29
3.3.2. Gruppe II	29
3.4. Hämodynamische Parameter und Blutgasanalyse	31
3.5. Zerebrale Sauerstoffsättigung	32
3.5.1. Zeitlicher Verlauf der rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> und des MAP aller Patienten	32
3.5.2. Zeitlicher Verlauf der rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> und des MAP in Gruppe I und II	32
3.5.3. rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> in der anhepatischen Phase	34
3.5.4. rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> in der Reperusionsphase	37
3.6. Neurologische Komplikationen	38
3.6.1. Patienten mit präoperativen neurologischen Komplikationen	38
3.6.2. Präoperative HE	38
3.6.3. Postoperative neurologische Komplikationen	39
3.6.3.1. Postoperatives Delir	39
3.6.3.2. Neu aufgetretene postoperative neurologische Diagnosen	40
3.7. Biomarker der zerebralen Schädigung	41
3.7.1. Präoperative Konzentration von NSE und S100β	41
3.7.2. Postoperative Konzentration von NSE und S100β	42
<b>4. Diskussion</b>	<b>44</b>
4.1. Parameter, welche die NIRS- Messung während der LTx beeinflussen	45
4.2. rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> in den Phasen der LTx	47
4.3. rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> und postoperative neurologische Komplikationen	48
4.4. NSE und S100β während LTx	48
4.5. rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> und hepatische Enzephalopathie	49
4.6. Neurologische Komplikationen bei Patienten nach LTx	49
4.7. Limitationen der Studie	51
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>54</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>57</b>
6.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	57

6.2.	Abkürzungsverzeichnis	58
6.3.	Ergänzende Tabellen	60
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>63</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	

## **1. Einleitung**

Die Leber spielt eine zentrale Rolle im menschlichen Stoffwechsel. Ein akutes oder chronisches Leberversagen im Endstadium ist deshalb eine lebensbedrohliche Erkrankung, welche nur durch eine Lebertransplantation (LTx) geheilt werden kann. Obwohl sich das anästhesiologische Management und das chirurgische Vorgehen über die letzten Jahrzehnte deutlich verbessert haben, ist die LTx immer noch ein Eingriff mit hoher perioperativer Letalität. Diese wird nicht zuletzt auch durch die hohe Komorbidität dieser Patienten mitbestimmt.

### **1.1. Formen der Lebererkrankung**

Beim Leberversagen sind die lebensnotwendigen Funktionen der Leber, wie die Synthese-, Metabolisierungs- und Entgiftungsfunktion, erheblich beeinträchtigt. Man unterscheidet ein akutes und ein chronisches Leberversagen. Das akute Leberversagen entwickelt sich innerhalb von Tagen und Wochen bei Patienten ohne vorherige Lebererkrankung und stellt einen akuten und lebensbedrohlichen Zustand dar. Kriterien für ein akutes Leberversagen sind eine hepatische Enzephalopathie (HE), die Koagulopathie ( $\text{INR} \geq 1,5$ ) sowie das akute Auftreten der Erkrankung innerhalb von 26 Wochen (National Institutes of Health). Im Gegensatz dazu entwickelt sich das chronische Leberversagen meist über Jahre. Ursächlich hierfür können chronische Infektionen, Stoffwechselerkrankungen aber v.a. die längerfristige Einnahme von hepatotoxischen Substanzen wie z.B. Alkohol sein. Für beide Formen des Leberversagens stellt die LTx meist die einzige Möglichkeit einer kurativen Therapie dar.

### **1.2. Komplikationen der Lebererkrankung**

Zahlreiche Organsysteme sind in Abhängigkeit von Form und Schwere der Lebererkrankung betroffen. Hierzu gehören das Herz- Kreislaufsystem, die Nierenfunktion sowie zahlreiche Stoffwechselfunktionen (Metabolismus und Gerinnung). Sehr häufig ist auch das Gehirn betroffen (Camboni- Schellenberg und Sinner, 2016).

### **1.3. Neurologische Komplikationen bei akuten und chronischen Leberkrankheiten**

Eine Lebererkrankung geht häufig mit neurologischen Komplikationen einher, deren Klinik und Verlauf von der Ursache und der Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung abhängig sind. Hierzu zählen Bewusstseinsstörungen, erhöhter intrakranieller Druck oder Hirnblutungen aufgrund der ausgeprägten Gerinnungsstörung. Eine der häufigsten neurologischen Komplikationen des akuten Leberversagens ist das Auftreten eines Hirnödems (Steadman *et al.*, 2010), welches mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist (Rovegno *et al.*, 2019). Desweiteren lässt sich sowohl beim akuten als auch beim chronischen Leberversagen eine hepatische Enzephalopathie (HE) beobachten. Pathophysiologisch handelt es sich hierbei um eine Funktionsstörung des Gehirns, die durch die Retention neurotoxischer Substanzen und deren gestörten Metabolismus in der Leber bedingt ist. Eine wichtige Rolle spielt hierbei das Ammoniak, welches bei Patienten mit Leberversagen erhöht ist. Die Glutamin-Synthetase oder Glutamat- Ammonium- Ligase in den Astrozyten überträgt unter ATP- Verbrauch Ammonium auf Glutamat. Dabei entsteht die Aminosäure Glutamin, welche ein osmotisch aktiver Stoff ist und zu Wassereinstrom in die Astrozyten führt. Die so entstehende Schwellung der Astrozyten führt zu einem Hirnödem und einem Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) (Prakash und Mullen, 2010). Die HE ist potentiell reversibel.

Die Diagnose wird anhand klinischer Symptome gestellt und nach der West- Haven-Klassifikation (Tab. 1) eingeteilt.

	<b>Bewusstsein</b>	<b>neuropsychiatrische Symptome</b>	<b>Neurologische Symptome</b>
<b>Stadium 0 = MHE</b>	Normal	Störungen nur in psychometrischen Tests zu erfassen	keine
<b>Stadium 1</b>	leichte mentale Verlangsamung	Eu-/Dysphorie, Reizbarkeit, Angst, reduzierte Aufmerksamkeit	gestörte Feinmotorik
<b>Stadium 2</b>	Müdigkeit, Apathie, Lethargie	Persönlichkeitsstörungen, leichte Desorientiertheit zu Zeit und Ort	Flapping Tremor, Ataxie, verwaschene Sprache
<b>Stadium 3</b>	Somnolenz	Aggressivität, schwere Desorientiertheit zu Zeit und Ort	Rigor, Krämpfe, Asterixis
<b>Stadium 4</b>	Koma	-	Hirndruckzeichen

*MHE = minimale hepatische Enzephalopathie*

*Tab. 1: West- Haven- Klassifikation der HE*

*Angelehnt an: Zhan und Stremmel, 2012*

#### **1.4. Indikationen zur LTx**

Verschlechtert sich die Leberfunktion bei chronischer oder akuter Leberkrankheit, so stellt die LTx die einzige kurative Behandlungsoption dar. Beim akuten Leberversagen erfolgt die Indikationsstellung zur LTx je nach Genese mittels King's College Kriterien, den Clichy Kriterien oder im Fall einer Paracetamolintoxikation nach Spezialkriterien. Außerdem kann der „High Urgency“ (HU) Status vergeben werden. Diese Patienten haben dann die höchste Priorität für eine Organzuweisung (Richtlinien zur Lebertransplantation 2018, Bundesärztekammer). Im Gegensatz dazu erfolgt die Prognoseabschätzung der chronischen Lebererkrankung mittels MELD- Score (Model for End- stage Liver Disease- Score) (Richtlinien zur Lebertransplantation 2018, Bundesärztekammer).

Dieser wird berechnet aus einer Formel, in welcher die Bilirubinkonzentration als Maß für die Exkretionsfunktion der Leber, die Serumkreatininkonzentration als Zeichen für das Vorliegen einer Niereninsuffizienz und der INR als Maß für die

Syntheseleistung der Leber, eingehen. Der rein aus Laborwerten berechnete MELD-Score wird als labMELD bezeichnet.

$$\text{MELD} = 10 \{0,957 \times \text{Log}_e(\text{Kreatinin}) + 0,378 \times \text{Log}_e(\text{Bilirubin}) + 1,120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0,643\}$$

$\text{Log}_e$  = Logarithmus zur Basis e

Einheiten:

Kreatinin: mg/dl

Bilirubin: mg/dl

Quelle: Kaiser *et al.*, 2013

Für bestimmte Erkrankungen oder Patientengruppen wird die tatsächliche Krankheitsschwere nur unzureichend durch den MELD-Score abgebildet. Zu diesen Erkrankungen zählen beispielsweise angeborene Enzym- und Stoffwechselkrankheiten, Verschlechterung der Lungenfunktion durch das hepatopulmonale Syndrom sowie das Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Aus diesem Grund kann diesen Patienten ein sog. exceptional MELD (eMELD) zugewiesen werden (Richtlinien zur Lebertransplantation 2018, Bundesärztekammer).

## 1.5. Komplikationen nach LTx

In der perioperativen Phase einer LTx muss mit zahlreichen Komplikationen gerechnet werden die einerseits organspezifisch sein können wie z.B. Durchblutungsstörungen oder eine akute Abstoßungsreaktion. Andererseits können verschiedene extrahepatische Komplikationen auftreten. Hierzu zählen neben kardiopulmonalen und renalen Komplikationen vor allem auch Infektionen (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen).

### 1.5.1. Neurologische Komplikationen nach LTx

Besonders Komplikationen des zentralen Nervensystems tragen signifikant zur perioperativen Morbidität und Mortalität nach LTx bei (Wang *et al.*, 2000). Dabei ist die Inzidenz abhängig von der Krankheitsschwere (Bronster *et al.*, 2000). Diese sind mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, einer höheren Rate an Re-Transplantationen, einer höheren Inzidenz an Infektionen und letztendlich mit einer schlechteren sozialen Reintegration vergesellschaftet (Campagna *et al.*, 2010). Knapp ein Drittel aller transplantierten Patienten entwickelt postoperativ eine

neurologische Komplikation (Fu *et al.*, 2014; Weiss und Thabut, 2019; Bronster *et al.*, 2000). Damit ist die Inzidenz von neurologischen Komplikationen nach LTx um ein vielfaches höher als nach der Transplantation anderer Organe wie beispielsweise Herz (4%) oder Niere (0,5%) (Agildere *et al.*, 2006; Bronster *et al.*, 2000; Amodio *et al.*, 2007).

Zu den häufigsten neurologischen Komplikationen nach LTx zählen:

- Postoperatives Delir 10 – 27% (Lee *et al.*, 2018)
- Enzephalopathie 47% (Campagna *et al.*, 2010)
- Krampfanfälle 10 – 23% (Weiss und Thabut, 2019; Campagna *et al.*, 2010)
- Zerebrovaskuläre Ereignisse 10% (Campagna *et al.*, 2010)
  - Ischämie 1 – 4%
  - Blutungen 1 – 3% (Weiss und Thabut, 2019)
- Myelinolyse 2 – 4% (Weiss und Thabut, 2019; Campagna *et al.*, 2010)
- Leukenzephalopathie 2% (Campagna *et al.*, 2010)
- ZNS-Infektionen 5 – 10% (Weiss und Thabut, 2019)

### **1.5.2. Diagnose einer zerebralen Schädigung**

Für die Diagnose einer neurologischen Schädigung, wie sie im Rahmen einer akuten oder chronischen Lebererkrankung sowie einer LTx auftreten kann, stehen zahlreiche diagnostische Verfahren zur Verfügung. Dazu zählen bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder andere wie das Elektroenzephalogramm (EEG). Allerdings sind diese Verfahren nicht für eine intraoperative Überwachung geeignet oder komplex in der Anwendung und Interpretation wie das EEG.

### **1.5.3. Nahinfrarotspektroskopie**

Mit der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) steht ein Verfahren zur Verfügung, das die intraoperative Messung der relativen Sauerstoffsättigung ( $rS_cO_2$ ) des Gehirns erlaubt. Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre trugen dazu bei, dass die NIRS- Technologie weiter verbessert und ihr Anwendungsspektrum ausgeweitet werden konnte (Soller *et al.*, 2008; Malakasioti *et al.*, 2018). So ist die

NIRS- gestützte zerebrale Oximetrie Bestandteil von Handlungsempfehlungen v.a. in der Kardioanästhesie (Brandes *et al.*, 2014).

### **1.6. Zielsetzung und Fragestellung der Studie**

Aufgrund der Häufigkeit neurologischer Komplikationen während oder nach einer LTx wäre eine zusätzliche zerebrale Überwachung dieser Patienten wünschenswert.

Mit der NIRS steht ein einfaches und bettseitig anwendbares Verfahren für die intraoperative Messung der  $rS_cO_2$  zur Verfügung.

Ziel dieser Studie war es daher, die  $rS_cO_2$  bei Patienten während der LTx zu erfassen. Ob Veränderungen im Verlauf der  $rS_cO_2$  relevant für das neurologische Outcome waren, sollte durch die Erfassung der prä- und postoperativen neurologischen Komplikationen sowie durch die Bestimmung und den Vergleich der Konzentrationen der zerebralen Ischämiemarker Neuronenspezifische Enolase (NSE) und S100 $\beta$  prä- und postoperativ untersucht werden.

## **2. Material und Methodik**

Die Studie wurde als prospektive Untersuchung im Zeitraum von März 2014 bis November 2015 am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt. Die Ethikkommission der Universität Regensburg stimmte der Durchführung zu (Nummer 14-101-0080).

Nach Aufklärung und Aushändigung einer Patienteninformation erklärten die Patienten ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. War der Patient selbst nicht einwilligungsfähig, so erfolgte die Aufklärung und Zustimmung durch den gesetzlich bestimmten Vertreter.

### **2.1. Patienten**

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich wegen einer akuten oder chronischen Lebererkrankung einer LTx unterziehen mussten.

Ausschlusskriterien waren:

- Alter unter 18 Jahren
- das Vorliegen einer Schwangerschaft
- andere neurologische Erkrankungen, die nicht auf die vorliegende Leberkrankheit zurückzuführen waren.

### **2.2. Lebertransplantation**

Die Allokation zur LTx erfolgte gemäß den Richtlinien zur LTx der Bundesärztekammer (Richtlinien zur Lebertransplantation 2018, Bundesärztekammer).

#### **2.2.1. Chirurgisches Vorgehen**

Eine orthotope LTx wird in verschiedene Phasen unterteilt. Die erste Phase stellt die PRÄPARATIONSPHASE dar. In dieser erfolgt die Mobilisierung der Leber und der lebersorgenden Strukturen wie der A. hepatica, V. portae und der Vv. hepaticae. Die Präparationsphase ist meist von großer hämodynamischer Instabilität gekennzeichnet. Ursächlich sind hierfür der große Blutverlust aufgrund der portalen

Hypertension, der kompromittierten Blutgerinnung und der Gefäßkollateralisierung zu nennen. Am Ende der Präparationsphase werden die zuführenden Gefäße der Empfängerleber und die V. cava inferior abgeklemmt und die Leber entfernt (Hepatektomie). Dies ist der Beginn der ANHEPATISCHEN PHASE. In dieser Phase erfolgt die Anastomosierung der V. portae des Empfängers und der Spenderleber sowie der Vv. hepaticae und der V. cava inferior (Abb. 1). Die anhepatische Phase ist durch einen verminderten venösen Rückfluss aus dem Stromgebiet der V. cava inferior und ein dadurch vermindertes Herzzeitvolumen (HZV) gekennzeichnet. Im Anschluss an die anhepatische Phase folgt mit der REPERFUSIONSPHASE die portalvenöse Reperfusion der Leber. Diese Phase ist durch ausgeprägte hämodynamische Instabilität gekennzeichnet. Saure Metabolite, vasoaktive Substanzen wie Stickstoffmonoxid und Kalium, die sich aufgrund der Ischämie in der Spenderleber angesammelt haben, sowie Teile der Konservierungslösung, werden mit der Perfusion des Spenderorgans in den Systemkreislauf gespült. Die Vorlast, der zentralvenöse Druck und der pulmonalvaskuläre Widerstand steigen akut an. In dieser Phase steht die kardiozirkulatorische Stabilisierung durch differenzierte Katecholamin- und Volumentherapie im Vordergrund. Anschließend erfolgt die Anastomose der A. hepatica und die Anlage der biliodigestiven Anastomose. Die Reperfusionphase ist in der Regel durch einen ausgeprägt erniedrigten systemischen Widerstand gekennzeichnet, der eine differenzierte Katecholamintherapie erforderlich macht, um eine ausreichende Perfusion aufrechtzuerhalten (Adelmann *et al.*, 2017; Steadman, 2004).

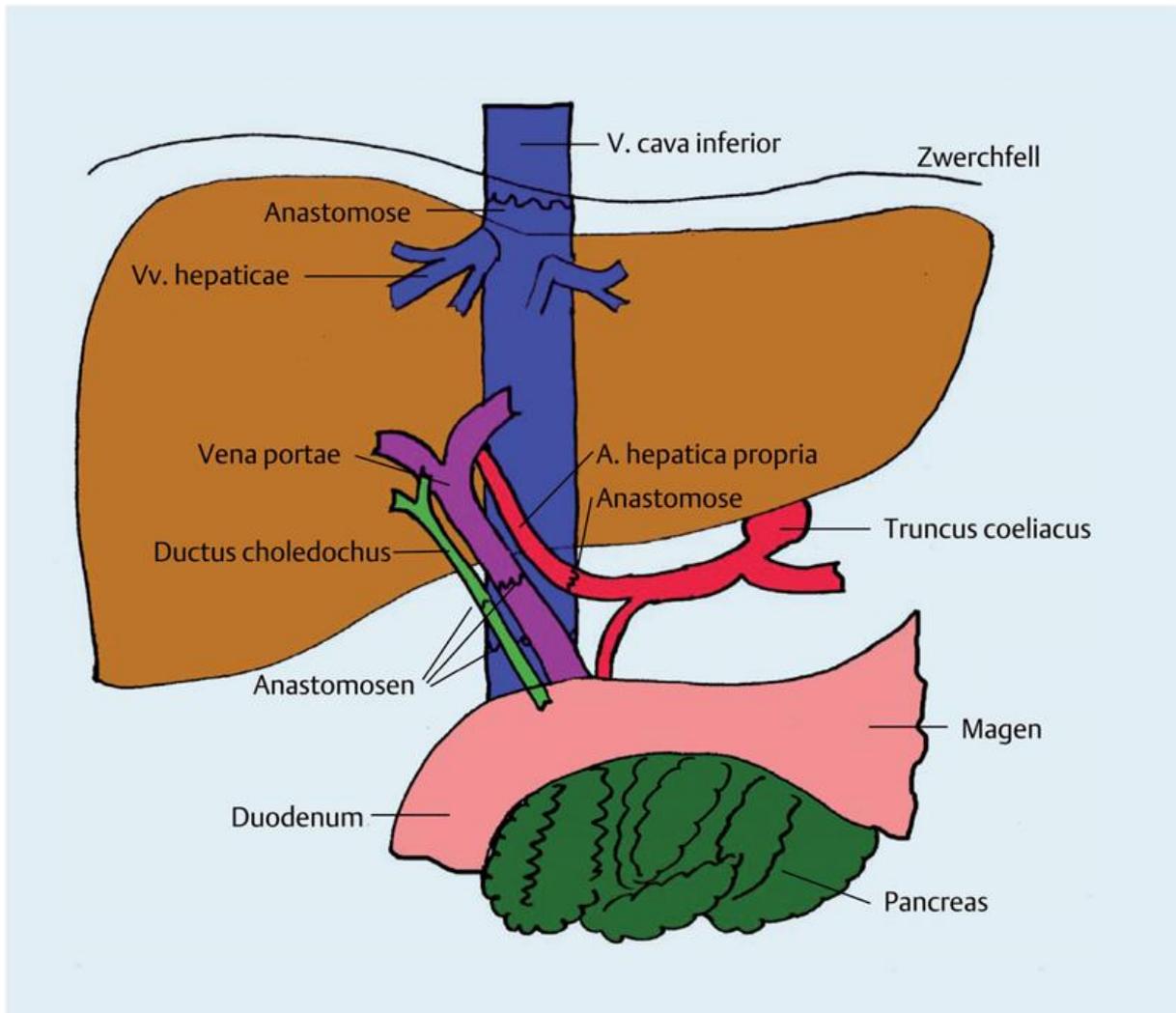


Abb. 1: Chirurgisches Vorgehen zur LTx  
Abbildung aus Eschertzhuber et al., 2007

### 2.2.2. Perioperatives anästhesiologisches Management

Vor Narkoseeinleitung erfolgte in der Regel die Anlage einer arteriellen Blutdruckmessung mit anschließender Blutgasabnahme.

In unserer Klinik erfolgt die Narkoseeinleitung meist als sog. „Rapid Sequence Induction“ mit Sufentanil (20-30 µg), Propofol (2 mg/kg KG) sowie Rocuronium (1 mg/kg KG). Nach endotrachealer Intubation wurde die Narkose mittels Desfluran und kontinuierlicher Sufentanilapplikation (ca. 1 µg/kg/h) aufrechterhalten. Patienten, die bereits präoperativ auf einer Intensivstation behandelt und beatmet werden mussten, wurden beatmet in den OP übernommen und die Narkose lediglich vertieft und ebenso mittels Desfluran und Sufentanil fortgeführt. Die Beatmung wurde so

angepasst, dass ein arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ ) von mindestens 100 mmHg erreicht wurde und der intraoperativ gemessene arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $p_aCO_2$ ) ungefähr dem präoperativen Partialdruck entsprach.

Nach Narkoseeinleitung erfolgte die Anlage eines 5- Lumen- zentralvenösen Katheters, eines Shaldon-, sowie eines Swan- Ganz- Katheters und eines Blasendauerkatheters mit kontinuierlicher Temperaturmessung.

Die Aufrechterhaltung eines adäquaten mittleren arteriellen Druckes (MAP) erfolgte durch eine differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie. Zu Beginn der Operation und wenn intraoperativ erforderlich wurde mittels Thermodilution das HZV gemessen. Bei erhöhtem pulmonalarteriellem Druck (PAP) wurde nach Einleitung oder spätestens vor der Reperfusion Illoprost 20 µg über den Tubus vernebelt.

Die Blutungsneigung wurde einerseits anhand der Laborwerte (Quick, pTT, Fibrinogen und Thrombozyten) und der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) und andererseits klinisch anhand der Blutungsneigung beurteilt. Die Bestimmung der Hämoglobin- (Hb) und Elektrolytkonzentrationen, Status des Säure- Basen- Haushaltes und der Oxygenierung und Dekarboxylierung erfolgte mittels Blutgasanalysen, deren Bestimmung nach Maßgabe des Anästhesisten erfolgte. Als Ziel- Hb- Konzentration wurde  $\geq 8$  g/dl festgelegt. Auf Normwerte der Elektrolyte v.a. Calcium und Kalium wurde geachtet.

Die Gerinnungssubstitution erfolgte je nach Bedarf mit Fresh Frozen Plasma (FFP), Fibrinogen und Prothrombinkomplex- Konzentrat (PPSB). Die Transfusion einer größeren Anzahl von Blutprodukten erfolgte über ein Rapid Infusion System (Level One<sup>R</sup>, Smiths Medical Deutschland GmbH, Grasbrunn). Mittels Cellsaver wurde das Wundblut gesammelt und für die maschinelle Autotransfusion aufbereitet.

Es bestand über den Swan- Ganz- Katheter die Möglichkeit, den Patienten bei malignen Rhythmusstörungen in der Reperfusionsphase mittels Schrittmacher zu stimulieren.

Nach Beenden der LTx wurden die Patienten intubiert und beatmet auf die operative Intensivstation gebracht. Die weitere Versorgung erfolgte nach den Maßgaben der intensivmedizinischen Kollegen.

## 2.3. Studienprotokoll

### 2.3.1. Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung

Die relative zerebrale Sauerstoffsättigung ( $rS_cO_2$ ) wurde mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) mithilfe eines sog. Oximeters gemessen.

Die NIRS beruht auf dem Prinzip, dass biologisches Gewebe, wie beispielsweise Haut, Muskeln oder Knochen, für nahinfrarotes Licht (630 - 1350 nm) durchlässig ist (Young *et al.*, 2000). Ein von einer Diode ausgesendetes Lichtquant, welches eine gekrümmte Oberfläche wie z.B. den Schädel durchdringt, beschreibt auf dem Weg zum Detektor eine sichelförmige Lichtbahn (Bonner *et al.*, 1987). Im untersuchten Gewebe wird das ausgesendete nahinfrarote Licht von verschiedenen Substanzen, die über anregbare Elektronen verfügen, sog. Chromophoren, absorbiert. Jedes Chromophor hat ein spezifisches Absorptionsspektrum, welches wellenlängenabhängig ist. Sind die Absorptionsspektren einzelner Substanzen bekannt, so kann mittels nahinfraroten Lichts die Konzentration dieser Substanzen quantifiziert werden (Abb. 2).

Das Oximeter sendet nahinfrarotes Licht aus und misst dann die Intensität der reflektierten Photonen, welche durch Absorption durch Chromophore im Gewebe geschwächt wurden. Die daraus folgende Berechnung der zerebralen Sauerstoffsättigung beruht auf einer modifizierten Lambert-Beer-Gleichung (Madsen und Secher, 1999).

Die Messergebnisse sind unabhängig von Größe, Gewicht, Kopfumfang und Geschlecht (Kishi *et al.*, 2003). Sie werden jedoch von weiteren hämoglobinhaltigen Substanzen wie Methämoglobin, Carboxyhämoglobin und fetalem Hämoglobin beeinflusst (Edmonds *et al.*, 2004). Ebenso verfälschen weitere Chromophore wie Bilirubin und Biliverdin die Messung, weil sie ebenfalls die ausgestrahlten Lichtquanten absorbieren und damit zu falsch niedrigen Sättigungen führen.

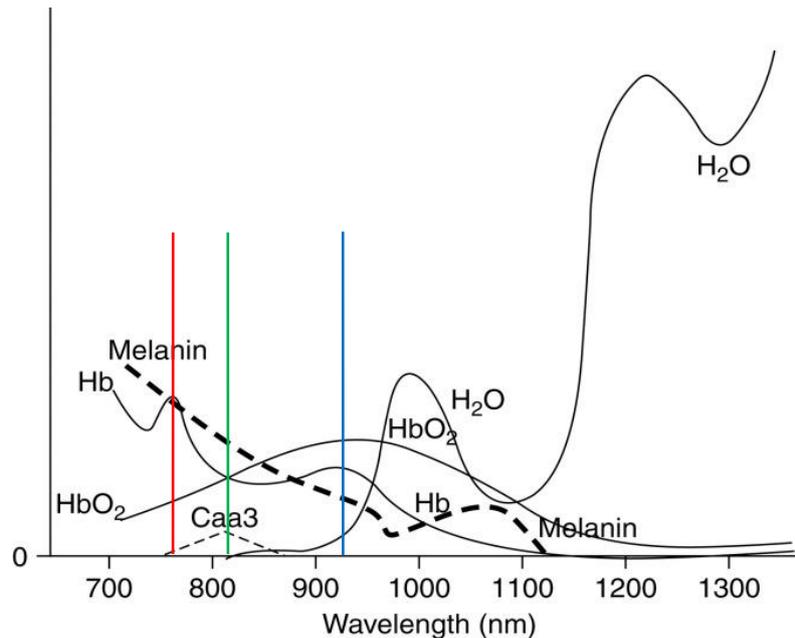


Abb. 2: Absorptionsspektren verschiedener Chromophore im nahinfraroten Bereich  
 Absorptionsspektren von oxygeniertem Hämoglobin ( $HbO_2$ ), desoxygeniertem Hämoglobin ( $Hb$ ), Cytochrome Oxydase aa3 ( $Caa3$ ), Melanin und Wasser ( $H_2O$ ) (Abbildung aus Murkin und Arango, 2009). Die rote Linie markiert das maximale Absorptionsspektrum von  $Hb$  (760 nm) und die blaue Linie das maximale Absorptionsspektrum von  $HbO_2$  (920 nm). Die grüne Linie markiert den isobestischen Punkt von  $Hb$  und  $HbO_2$  (810 nm).

Die zerebrale NIRS- Messung spiegelt mit der  $rS_cO_2$  das Sauerstoffgleichgewicht der zerebralen Mikrozirkulation wieder, da das nahinfrarote Licht von Blutgefäßen größer als 1 mm komplett absorbiert wird (Ferrari und Quaresima, 2012).

Die Detektion der  $rS_cO_2$  erfolgt über die Platzierung der Sensorelektroden frontal auf der Stirn. Dies ist strategisch geschickt, denn das somit erfasste Gebiet ist der Frontalcortex, das Grenzonenengebiet zwischen der A. cerebri anterior und der A. cerebri media (McCormick *et al.*, 1991; Ohmae *et al.*, 2006). In diesem Gebiet, der sog. „Wasserscheide“, herrscht ein eingeschränktes Blutangebot und somit ist diese Hirnregion besonders gefährdet für Ischämien (Green *et al.*, 2017).

In der vorliegenden Studie wurde das INVOS™ 5100C (In- Vivo- Optical-Spectroscopy) Oximeter der Firma Covidien (Neustadt an der Donau, Deutschland) für die  $rS_cO_2$ - Messung verwendet (Abb. 3). Dabei handelt es sich um ein

flächenauflösendes sog. continuous-wave Spektrometer. Es sendet mittels LEDs nahinfrarotes Licht zweier Wellenlängen aus, 730 nm und 810 nm.



4-Channel Monitor with Sensors for Neonates to Adults

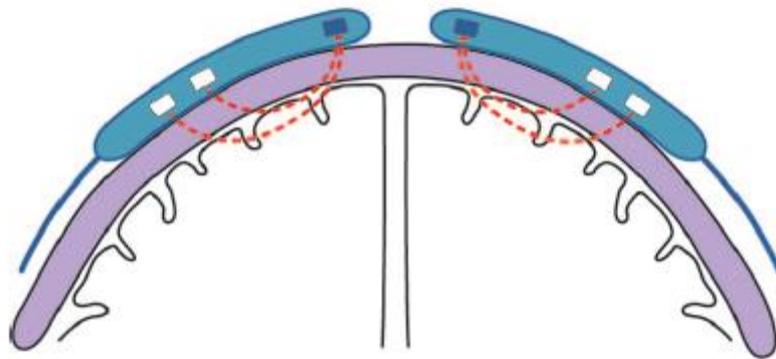
Abb. 3: Monitoreinheit und Sensorelektroden sowie Verstärkerkabel des INVOS™ 5100C (Covidien, Neustadt an der Donau, Deutschland)  
Abbildung von Medtronic

Dabei hängt die Absorption von Licht der Wellenlänge 730 nm beim INVOS™ 5100C vom Verhältnis des oxygenierten zum desoxygenierten Hämoglobin ab. Bei einer Wellenlänge von 810 nm liegt der isobestische Punkt von oxygeniertem und nicht-oxygeniertem Hämoglobin (siehe Abb. 2). Hier wird das Gesamthämoglobin im Gewebe gemessen. Somit kann aus dem Absorptionsquotient zwischen oxygeniertem und totalem Hb die mittlere zerebrale Sauerstoffsättigung errechnet werden (Murkin und Arango, 2009; Denault *et al.*, 2007).

Das INVOS™ 5100C ermöglicht durch die Anordnung von 2 Detektoren mit unterschiedlicher Entfernung zur Diode eine Flächenauflösung in Bezug auf die Eindringtiefe der Lichtquanten („spatial resolution“). Beim INVOS™ 5100C sind die Detektoren im Abstand von 3 und 4 cm zur Diode platziert. Die Eindringtiefe beträgt dabei ca.  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  des Dioden- Detektor- Abstandes also ca. 15 – 17 mm (Sorensen, 2016; Germon *et al.*, 1999). Bei korrekter Positionierung der Elektroden 1,5 bis 2 cm

oberhalb der Augenbrauen wird damit ein Volumen von ca. 1 ml des Frontalkortex untersucht (Green *et al.*, 2017).

Um den Einfluss von Haut und Skalp zu minimieren nutzt das INVOS™ 5100C einen Subtraktionsalgorithmus mit der Annahme, dass das Licht, welches vom proximalen Detektor registriert wird (30 mm von der Diode entfernt) nur oberflächliches Gewebe durchdrungen hat und Licht, welches vom distalen Detektor empfangen wird (40 mm von der Diode entfernt) nur tiefe Schichten durchdrungen hat (Sorensen, 2016) (Abb. 4). Der systemeigene Algorithmus zur Berechnung der  $rS_cO_2$  im INVOS™ 5100C beruht auf einer modifizierten Lambert-Beer-Gleichung und ist nicht vollständig publiziert (Thavasoathy *et al.*, 2002).



*Abb.4: Funktionsprinzip des INVOS™ 5100C (Covidien, Neustadt an der Donau, Deutschland)*

*Diese Abbildung zeigt schematisch den Weg der Photonen bei der Benutzung der Sensorelektroden des INVOS™ 5100C. Die Sensorelektroden werden auf der haarfreien Stirn mit gleichem Abstand zur Mittellinie beidseits platziert. Die Elektroden bestehen aus einer Lichtquelle (blaue Box) und zwei Lichtdetektoren (weiße Boxen). Das Licht (rote Linie) wird von der Lichtquelle emittiert und beschreibt einen gekrümmten (oberflächlichen und tiefen) Bogen durch das Gewebe, bevor es an den Detektoren registriert wird. Die Eindringtiefe der Lichtquanten ist dabei abhängig vom Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor.*

*Abbildung aus Davie und Grocott, 2012*

Die  $rS_cO_2$  spiegelt den Sauerstoffgehalt in den zerebralen Arterien, Venen und Kapillaren wieder. Dabei nimmt das INVOS™ 5100C Oximeter ein festes Verhältnis von venösem zu arteriellem Blut von 75:25% an (Sorensen, 2016). Somit reflektiert

die gemessene Sättigung die venöse Sauerstoffreserve, welche nach Ausschöpfung durch das Gewebe verbleibt und liefert somit Echtzeit- Daten über Gleichgewicht oder Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf (Herstellerangaben).

Die gespeicherten Daten können mittels USB- Schnittstelle vom Gerät übertragen werden. Die gespeicherten Messwerte werden mithilfe einer speziellen Software (INVOS Analytics Tool) in eine Excel- Tabelle gespeichert. Die Ausgabe erfolgt in 35- Sekunden- Abständen.

### **2.3.2. Laborparameter der zerebralen Schädigung**

Als Marker neurologischer Schädigung haben sich die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und S100 $\beta$  etabliert (Persson *et al.*, 1987).

Bei beiden handelt es sich um biochemische Substanzen, die vorrangig intrazellulär und in großen Mengen im Gehirn vorkommen. Bei einem zerebralen Zellschaden werden sie in den Extrazellulärraum und damit ins Blut freigesetzt und können dann im Liquor und im Serum nachgewiesen werden (Persson *et al.*, 1987).

#### **2.3.2.1. NSE**

Die NSE ist ein Enzym des Glukose- Stoffwechsels (Marangos und Schmechel, 1987).

Erhöhte Serumkonzentrationen von NSE finden sich in Folge eines zerebralen Traumas oder zerebraler Hypoxie. NSE wird als prognostischer Faktor für Patienten mit zerebraler Hypoxie z.B. nach Reanimation angewendet (Strauss *et al.*, 2001).

#### **2.3.2.2. S100 $\beta$**

S100 $\beta$  gehört zu einer Gruppe von Calcium- bindenden Proteinen, welche eine Vielzahl von zellulären Funktionen erfüllen. S100 $\beta$  kommt dabei vor allem in Gliazellen vor. In niedrigeren Konzentrationen findet man S100 $\beta$  auch in Chondrozyten und Adipozyten (Biberthaler *et al.*, 2006).

In der neurologischen Diagnostik wird die Bestimmung von S100 $\beta$  als Marker für eine astrogliale Hirnschädigung genutzt (Strauss *et al.*, 2001).

S100 $\beta$  besitzt dabei einen hohen negativen prädiktiven Vorhersagewert für eine zerebrale Schädigung (Biberthaler *et al.*, 2006).

## **2.4. Datenerhebung**

### **2.4.1. Patientendaten**

Alle demographischen Angaben und Daten zur Krankengeschichte und zum perioperativen Verlauf wurden der Patientenakte entnommen. Die Diagnose einer zerebralen Komplikation erfolgte sowohl klinisch durch einen Neurologen als auch mittels Bildgebung. Hierfür lagen die schriftlichen Befunde der bildgebenden zerebralen Diagnostik sowie der neurologischen Konsile zur Diagnosestellung einer neurologischen Erkrankung für die Auswertung der Studie vor.

Eine präoperative neurologische Komplikation wurde durch die behandelnden Ärzte gestellt, die Diagnose wurde der Patientenakte entnommen. Die Diagnose einer HE erfolgte anhand der West- Haven- Klassifikation. Die Diagnose einer postoperativen neurologischen Komplikation erfolgte ebenfalls durch die behandelnden Ärzte der Intensivstation. Die Diagnosen wurden der elektronischen Intensivakte entnommen. Die Diagnose eines Delirs erfolgte klinisch und anhand des CAM- ICU.

### **2.4.2. Hämodynamische Parameter**

Die Erfassung der hämodynamischen Parameter wie systolischer Blutdruck (RR), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF) und pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) erfolgte mithilfe des SC9000 (Siemens, München, Deutschland) sowie des IntelliVue MX800 (Philips, Hamburg, Deutschland). Die Daten der Präparationsphase sowie der späten Reperfusionphase wurden in 5- min- Abständen aufgezeichnet. Die Daten der anhepatischen Phase und die der ersten Stunde der Reperfusion wurden in 1- min- Abständen aufgezeichnet, da in diesen Phasen mit relevanten hämodynamischen Veränderungen zu rechnen war.

### **2.4.3. Relative zerebrale Sauerstoffsättigung**

Die NIRS- Elektroden wurden vor der Narkoseeinleitung bzw. nach Übernahme des sedierten und intubierten Patienten von Intensivstation auf die entfettete, haarfreie Stirnhaut mit gleichem Abstand zur Mittellinie angebracht. Anschließend wurden die Sensorelektroden über die Verstärkerkabel an den Monitor angeschlossen (Abb. 3).

Die  $rS_cO_2$  wurde während der gesamten Operation bis zum Transport auf die Intensivstation erfasst. Der narkoseführende Anästhesist war für den NIRS- Monitor verblindet, so dass er aus den abgebildeten relativen Sauerstoffsättigungen keine therapeutische Konsequenz ziehen konnte.

Die erhobenen  $rS_cO_2$  der beiden Sensorelektroden wurden gemittelt verwendet.

Als Ausgangssättigung wurde für jeden Patienten der Mittelwert der  $rS_cO_2$  beider Seiten in den ersten 5 min der Aufzeichnung ermittelt.

### **2.4.4. Laborparameter**

Die präoperative Gesamtbilirubinkonzentration sowie weitere für die Analyse relevante Laborparameter wurden aus den direkt präoperativ durchgeführten Blutabnahmen bestimmt.

Vor Narkoseeinleitung nach Anlage der arteriellen Blutdruckmessung erfolgte die erste Abnahme von Serumblut für die Bestimmung von NSE und S100 $\beta$ . Die zweite Abnahme erfolgte 24 Stunden nach Beginn der Operation auf der Intensivstation.

Die Bestimmung von NSE und S100 $\beta$  erfolgte in unserem Zentrallabor mittels Elektrochemilumineszenz- Immunoassay (ECLIA) aus Serum unter Verwendung der Assays der Firma Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland).

Die intraoperative Bestimmung von Hb- und Elektrolytkonzentrationen, des Säure-Basen- Haushaltes, des  $p_aO_2$  und  $p_aCO_2$  sowie Laktat und Glukose erfolgte mittels Blutgasanalysen. Die Analysen erfolgten mit dem Blutgasanalysegerät ABL90 Flex<sup>TM</sup> (Radiometer, Krefeld, Deutschland).

## **2.5. Statistische Auswertung**

Sämtliche erhobenen Daten wurden in einer SPSS-Tabelle (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) für die weitere Analyse erfasst. Die statistischen

Berechnungen erfolgten ebenfalls mittels IBM SPSS Statistics 25. Die Signifikanztestung erfolgte mittels t- Test. Ein p- Wert  $<0.05$  wurde als signifikant angenommen.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Kategoriale Variablen wurden nach ihrer Anzahl und dem prozentualen Vorkommen dargestellt.

Zur Analyse der Beeinflussung der  $rS_cO_2$  durch gemessene Laborparameter erfolgten eine Korrelationsanalyse mit der Berechnung eines Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie eine multiple logistische Regressionsanalyse.

Um einen Unterschied der  $rS_cO_2$  bei Patienten mit hohem und niedrigem MELD-Score zu detektieren, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe I waren Patienten mit einem MELD- Score  $< 30$  und Gruppe II Patienten mit einem MELD- Score  $\geq 30$  Punkten.

Um einen Zusammenhang zwischen dem Abfall der  $rS_cO_2$  und dem Anstieg der zerebralen Ischämie marker NSE und S100 $\beta$  darzustellen, wurde die Korrelation zwischen dem prozentualen Abfall der  $rS_cO_2$  nach der Hepatektomie und der Differenz zwischen den prä- und postoperativen Konzentrationen der Schädigungsmarker berechnet ( $\Delta$ NSE,  $\Delta$ S100 $\beta$ ).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographische Daten

Im Zeitraum von März 2014 bis November 2015 konnten 20 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Dabei handelte es sich um 15 Männer und 5 Frauen im Alter von 22 bis 70 Jahren (durchschnittliches Alter  $49,4 \pm 14,8$  Jahre) mit einem MELD-Score von 7 bis 40 Punkten (durchschnittlicher MELD-Score  $27,7 \pm 11,1$  Punkte). Von den eingeschlossenen Patienten erhielten 17 eine Postmortalspende und 3 Patienten eine Leberlebendspende. Von den 17 Patienten, welche eine Postmortalspende erhalten hatten, handelte es sich bei 13 um ein vollständiges Organ (sog. „full size“) und bei 4 Patienten um eine Teilleberspende (sog. „extended right lobe“).

Die häufigsten Indikationen zur LTx waren ethyltoxische Leberzirrhose, Leberzirrhose aufgrund einer Hepatitis B oder C, Autoimmunhepatitis oder ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei Leberzirrhose. Einer der 20 Patienten musste sich aufgrund einer sekundär sklerosierenden Cholangitis (SSC) einer Re- Transplantation unterziehen. Eine Patientin erhielt auf Grund eines Morbus Wilson einen „High Urgency“ (HU-) Status.

#### 3.2. Parameter, welche die Messung der $rS_cO_2$ beeinflussten

In Tabelle 2 sind die Parameter aufgelistet, die die NIRS- Messung beeinflussen können (Tab. 2). Die  $rS_cO_2$ - Messung wurde in der Studienpopulation nur von der Gesamtbilirubinkonzentration, der Hb- Konzentration, der Serum-  $Na^+$ - Konzentration und dem MELD- Score beeinflusst.

	Gesamtbilirubin-Konzentration	Hb-Konzentration	Serum- $Na^+$ -Konzentration	MELD-Score	MAP	$p_aO_2$	$p_aCO_2$
r	-0,648	0,507	0,34	-0,617	-0,012	0,123	-0,126
p	0,003	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,509	0,071	0,065

Tab. 2: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson

r: Korrelationskoeffizient nach Pearson

Eine multiple logistische Regressionsanalyse zeigte, dass lediglich die Gesamtbilirubinkonzentration einen signifikanten Einfluss auf die NIRS- Messung hatte ( $p = 0,001$ ).

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Beta	Signifikanz
Bilirubin-Konzentration	-1,076	0,251	0,740	0,001
Hb-Konzentration	1,612	1,496	0,179	0,298
Natrium-Konzentration	-0,021	0,326	-0,009	0,949

*Tab. 3: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse  
Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angenommen.*

### 3.2.1. Gesamtbilirubinkonzentration

Die präoperative Gesamtbilirubinkonzentration war signifikant höher als die postoperative ( $p = 0,001$ ).

Pat. ID	Gesamtbilirubin präoperativ (mg/dl)	Gesamtbilirubin postoperativ (mg/dl)
1	33,1	20,6
2	1,3	2,6
3	40,3	18,4
4	18,6	14,4
5	1,4	0,9
6	31,2	16,9
7	12,7	5,0
8	8,5	10,0
9	14,2	8,6
10	0,6	1,6
11	25,0	3,8
12	22,6	7,2
13	1,0	0,6
14	10,5	7,2
15	28,7	11,9
16	7,4	7,5
17	23,4	7,7
18	2,8	10,0
19	24,3	10,4
20	5,6	2,2

*Tab. 4: Prä- und postoperative Gesamtbilirubinkonzentration der Patienten*

*In der nebenstehenden Tabelle sind die Gesamtbilirubinkonzentrationen der Patienten vor und nach der LTx dargestellt. Die postoperative Konzentration ist dem ersten Labor nach Aufnahme auf der Intensivstation entnommen. Die präoperative Gesamtbilirubinkonzentration ist signifikant höher als die postoperative ( $p = 0,001$ ).*

Wie zu erwarten, war die Gesamtbilirubinkonzentration in Gruppe II ( $25,2 \pm 9,0$  mg/dl) signifikant höher als in Gruppe I ( $6,1 \pm 6,2$  mg/dl) ( $p < 0,0001$ ).

Die Messung der  $rS_cO_2$  wurde signifikant von der Gesamtbilirubinkonzentration beeinflusst. Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten nutzten wir den Mittelwert aller gemessenen  $rS_cO_2$  von Beginn der Messung an bis zum Beginn der Operation (also während der Narkoseeinleitung). Zwischen der  $rS_cO_2$  bis zum Beginn der Operation und der präoperativen Gesamtbilirubinkonzentration bestand eine signifikant negative Korrelation ( $r = -0,648$ ,  $p < 0,003$ ) (Abb. 5). Je höher die Gesamtbilirubinkonzentration der Patienten, desto niedriger war die gemessene  $rS_cO_2$ .

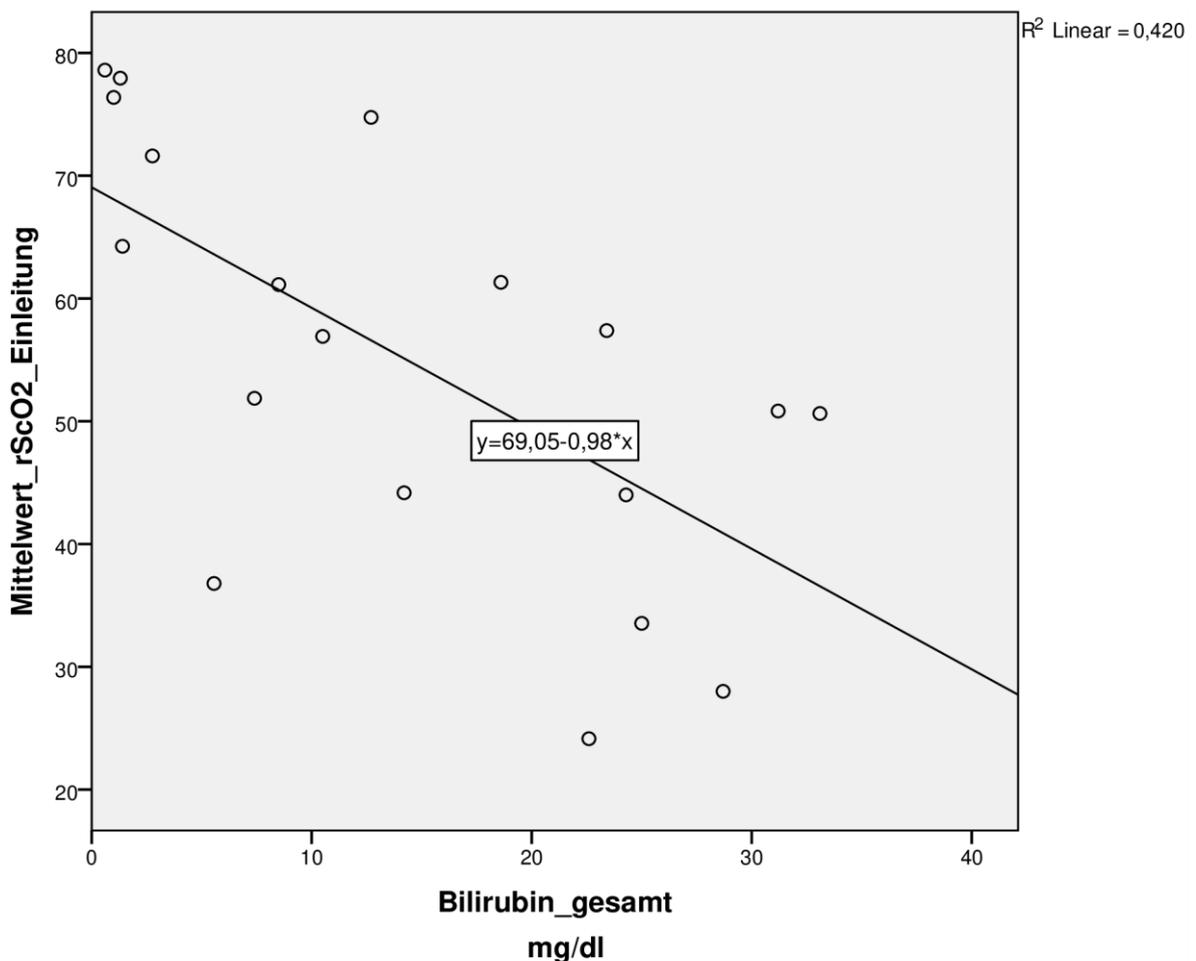


Abb. 5: Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der präoperativen Gesamtbilirubinkonzentration

Aufgetragen sind die  $rS_cO_2$  während der Narkoseeinleitung gegen die Konzentration des präoperativen Gesamtbilirubins der Patienten. Die eingezeichnete Gerade zeigt

die negative Korrelation zwischen den beiden Parametern. Der Korrelationskoeffizient  $r$  betrug  $-0,648$  und war signifikant ( $p = 0,003$ ).

Bei einem Patienten aus Gruppe II war während der gesamten LTx keine NIRS-Messung möglich. Seine präoperative Gesamtbilirubinkonzentration betrug  $40,3$  mg/dl und war die Höchste in der gesamten Studienpopulation.

Trotz Abfall der Gesamtbilirubinkonzentration während der LTx (Gesamtbilirubinkonzentration bei Aufnahme auf der Intensivstation  $18,4$  mg/dl), konnte auch am Ende der OP keine  $rS_cO_2$  mittels NIRS gemessen werden.

### **3.2.2. Hb- Konzentration**

Die prä- und postoperativen Hb- Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (präoperativ:  $9,1 \pm 2,2$  g/dl; postoperativ:  $9,0 \pm 1,7$  g/dl;  $p = 0,950$ ).

Die  $rS_cO_2$  wurde in der Studienpopulation von der Hb- Konzentration beeinflusst ( $r = 0,507$ ,  $p < 0,0001$ ). Zwischen der  $rS_cO_2$  und der Hb- Konzentration bestand eine positive Korrelation (Abb. 6). Je höher die Hb- Konzentration, desto höher war die  $rS_cO_2$ . Betrachtete man diesen Zusammenhang in den beiden Gruppen getrennt, so fiel auf, dass in Gruppe I mit einem MELD- Score  $< 30$  Punkten die Korrelation zwischen der Hb- Konzentration und der  $rS_cO_2$  wesentlich stärker war ( $r = 0,598$ ,  $p < 0,001$ ) als in der Gruppe II mit einem MELD- Score  $\geq 30$  Punkten ( $r = 0,206$ ,  $p = 0,050$ ).

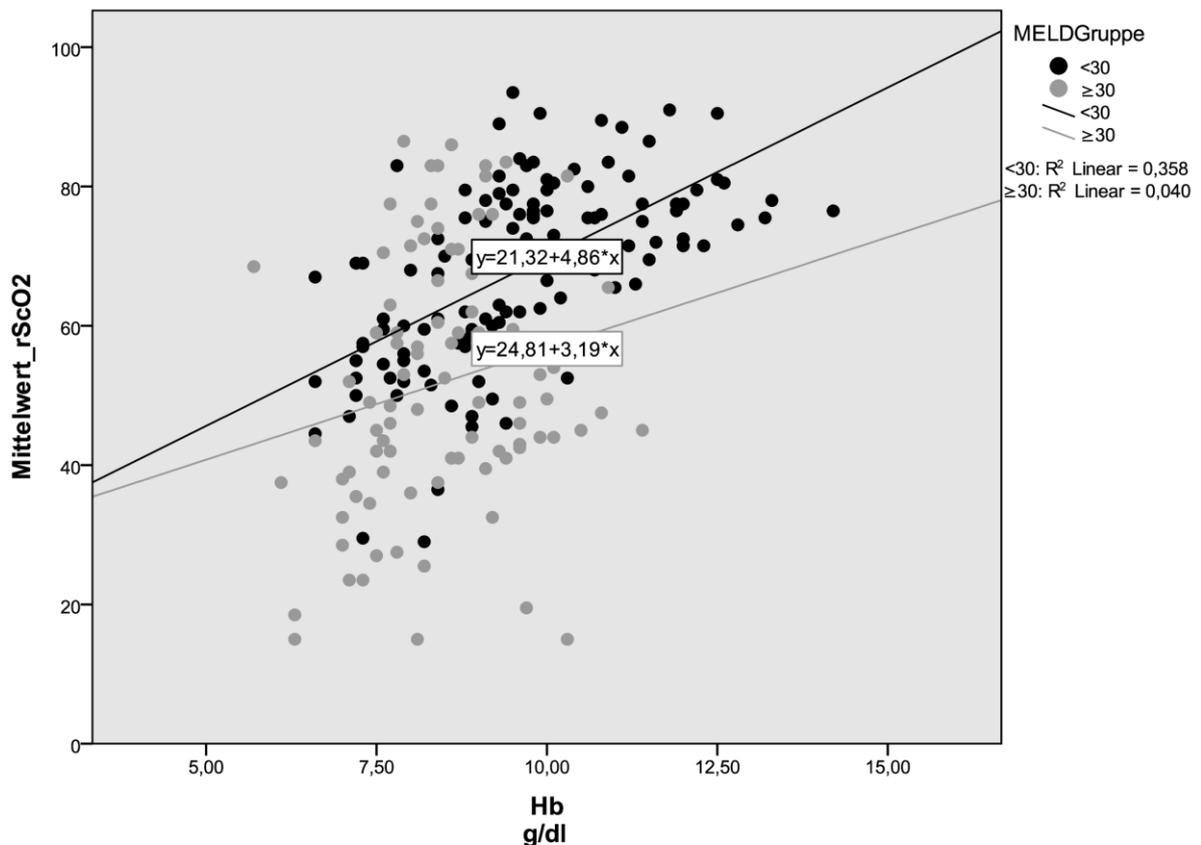


Abb. 6: Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der Hb- Konzentration

Dargestellt sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen  $rS_cO_2$  und der Hb-Konzentration der Patienten nach Gruppen getrennt.

Die schwarzen Punkte und die schwarze Linie zeigen die Korrelation der Patienten der Gruppe I. Die grauen Punkte bzw. Linie die Ergebnisse der Gruppe II. In Gruppe I ( $r = 0,598$ ) war die positive Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der Hb-Konzentration deutlich stärker ausgeprägt als in Gruppe II ( $r = 0,206$ ).

### 3.2.3. Serum- $Na^+$ - Konzentration

Eine weitere positive Korrelation bestand zwischen der  $Na^+$ - Konzentration, gemessen in der Blutgasanalyse, und der  $rS_cO_2$  ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,0001$ ) (Abb. 7). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch bei der Analyse der Daten in Bezug auf die beiden Gruppen (Gruppe I:  $r = 0,302$ ,  $p = 0,001$ ; Gruppe II:  $r = 0,460$ ,  $p < 0,0001$ ).

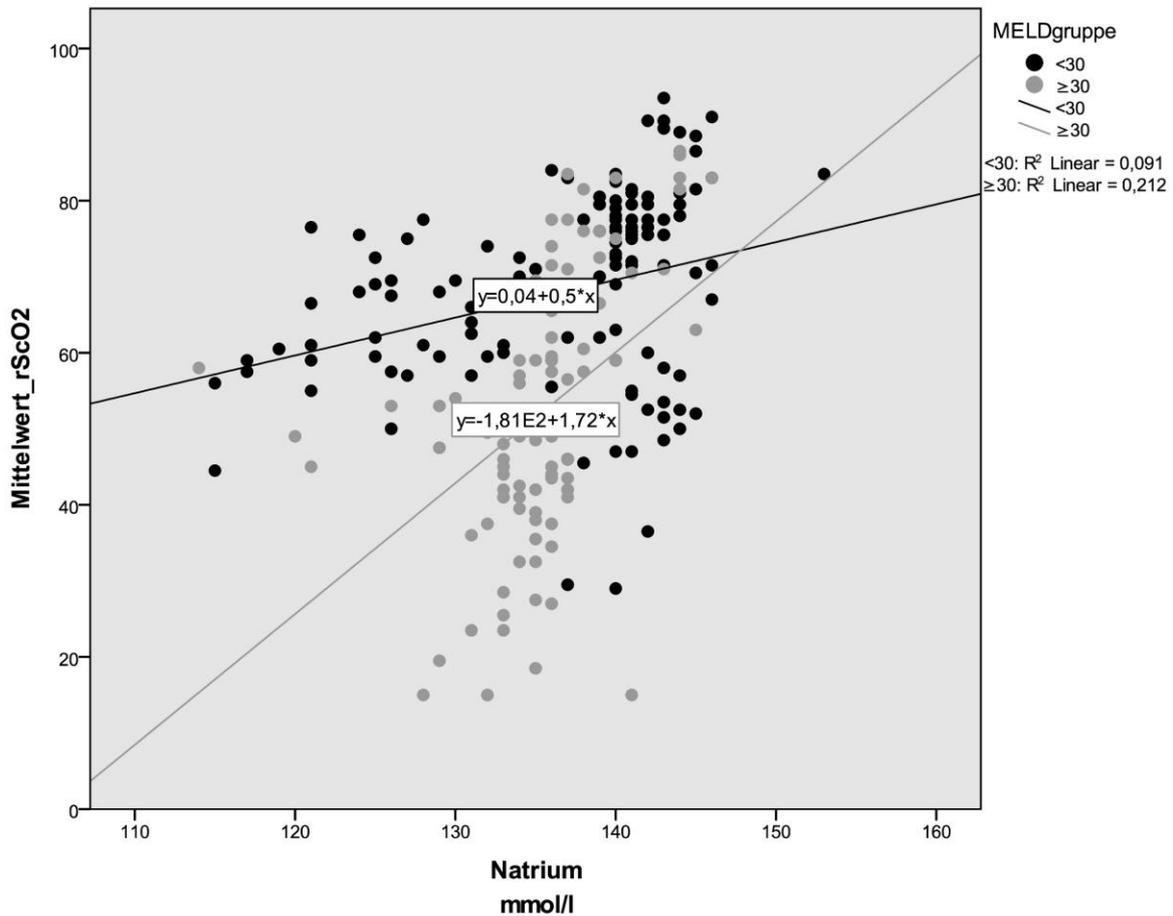


Abb. 7: Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der Serum-  $Na^+$ - Konzentration

Die schwarzen Punkte und Linie repräsentieren die Korrelation der  $rS_cO_2$  und der Serum-  $Na^+$ - Konzentration für die Patienten der Gruppe I. Die grauen Punkte und Linie zeigen die Korrelation für die Patienten der Gruppe II. In beiden Gruppen bestand eine positive Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der Serum-  $Na^+$ - Konzentration, wobei die Patienten mit der Gruppe II ( $r = 0,460$ ) eine stärkere Korrelation aufwiesen als die Patienten der Gruppe I ( $r = 0,302$ ).

### 3.2.4. MELD- Score

Zwischen dem MELD- Score und der  $rS_cO_2$  bestand eine signifikant negative Korrelation (Abb. 8). Je höher der MELD- Score, desto niedriger die Ergebnisse der  $rS_cO_2$ - Messung.

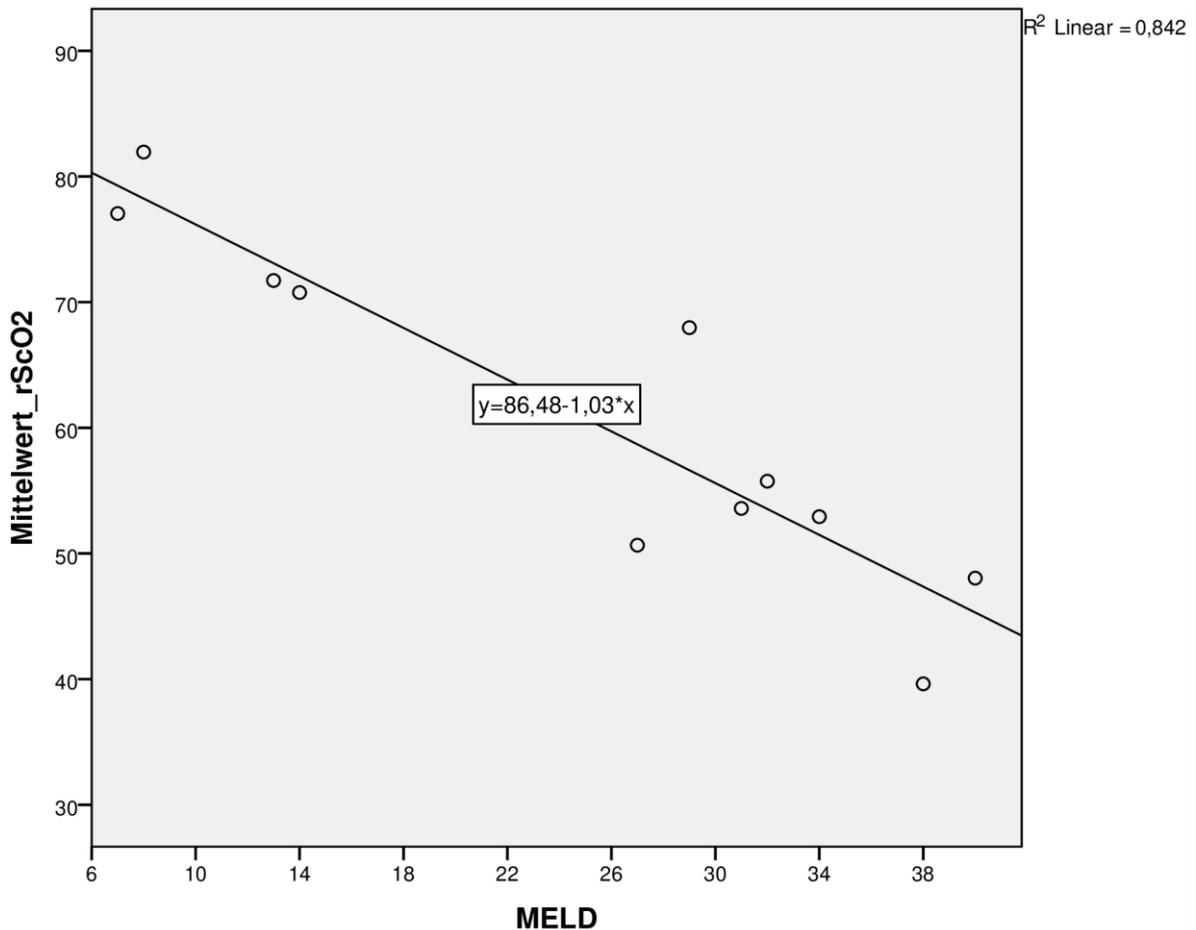


Abb. 8: Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und dem MELD- Score

In der Abbildung dargestellt sind die Mittelwerte der  $rS_cO_2$  zum MELD- Score der untersuchten Patienten beider Gruppen. Die eingezeichnete Gerade zeigt die negative Korrelation zwischen den beiden Parametern. Der Korrelationskoeffizient  $r$  betrug  $-0,917$  und war hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

### 3.2.5. Arterieller Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck

Zwischen dem  $p_aO_2$  und der  $rS_cO_2$  sowie zwischen dem  $p_aCO_2$  und der  $rS_cO_2$  konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden (Tab. 3).

### 3.3. Aufteilung der Patienten in Gruppen mit hohem und niedrigem MELD- Score

Als Nächstes wurde untersucht, ob sich die  $rS_cO_2$  bei Patienten mit hohem und niedrigem MELD- Score unterschied. Hierzu wurden zwei Gruppe gebildet: Gruppe I

mit Patienten mit einem MELD- Score < 30 Punkten, Gruppe II mit Patienten mit einem MELD- Score  $\geq$  30 Punkten.

### **3.3.1. Gruppe I**

Die demographischen Daten und Studienparameter dieser Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt (Tab. 5).

In Gruppe I konnten 10 Patienten (8 Männer und 2 Frauen) rekrutiert werden. Der durchschnittliche MELD- Score betrug  $18,9 \pm 8,6$  Punkte.

### **3.3.2. Gruppe II**

Die relevanten Parameter der Patienten dieser Gruppe sind ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt (Tab. 5).

In die Gruppe II konnten ebenfalls 10 Patienten (7 Männer und 3 Frauen) eingeschlossen werden. Der durchschnittliche MELD- Score betrug  $36,5 \pm 4,0$  Punkte. Eine Patientin hatte einen HU- Status bei akut dekompensiertem Morbus Wilson. Alle Patienten erhielten eine Postmortalspende. Abgesehen vom MELD- Score und der Gesamtbilirubinkonzentration unterschieden sich Gruppe I und II nicht signifikant.

Kriterien	gesamte Studienpopulation	Gruppe I (MELD<30)	Gruppe II (MELD≥30)	Signifikanz
Anzahl der Transplantationen	20	10	10	
<b>Geschlecht</b>				
männlich	15 (75%)	8 (80%)	7 (70%)	p = 0,628
weiblich	5 (25%)	2 (20%)	3 (30%)	
<b>Patientenmerkmale</b>				
Alter	49,4 ± 14,8	53,1 ± 11,8	45,7 ± 17,1	p = 0,277
MELD-Score	27,7 ± 11,1	18,9 ± 8,6	36,5 ± 4,0	p < 0,0001
Gesamtbilirubin (mg/dl)	15,7 ± 12,3	6,1 ± 6,2	25,2 ± 9,0	p < 0,0001
<b>Indikationen zur LTx</b>				
ethyltoxische Leberzirrhose	5 (25%)	3 (30%)	2 (20%)	
nutritiv-toxische Leberzirrhose	3 (15%)	2 (20%)	1 (10%)	
Hepatitis B-Zirrhose	2 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	
Hepatitis C-Zirrhose	1 (5%)	0	1 (10%)	
Kryptogene Leberzirrhose	1 (5%)	1 (10%)	0	
Autoimmunhepatitis	1 (5%)	0	1 (10%)	
primär biliäre Zirrhose	1 (5%)	0	1 (10%)	
Morbus Wilson	1 (5%)	0	1 (10%)	
Sklerosierende Cholangitis (PSC, SSC)	3 (15%)	1 (10%)	2 (20%)	
HCC	2 (10%)	2 (20%)	0	
<b>Art der LTx</b>				
Postmortalspende ganzes Organ	13 (65%)	5 (50%)	8 (80%)	
Postmortalspende Teilleberspende	4 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	
Leber-Lebendspende	3 (15%)	3 (30%)	0	
Re-Transplantation	1 (5%)	1 (10%)	0	
HU	1 (5%)	0	1 (10%)	

*Tab. 5: Demographische Daten der Patienten mit MELD- Score < 30 und ≥ 30 Punkten*

*In der Tabelle sind die demographischen Daten der Patienten mit niedrigem (< 30 Punkte) und hohem MELD- Score (≥ 30 Punkte) zusammengefasst. Dies beinhaltet die Anzahl der eingefassten Patienten, die Technik der LTx sowie die präoperativen relevanten Parameter zur Einschätzung der Patienten und ihre Indikationen zur LTx. Bei Alter, MELD- Score und Gesamtbilirubinkonzentration sind jeweils der Mittelwert ± eine Standardabweichung dargestellt. Nach Aufteilung der Patienten in Gruppe I und II konnte bezüglich des Alters und der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden. Im MELD- Score und in der Gesamtbilirubinkonzentration unterschieden sich Gruppe I und II jedoch signifikant.*

### 3.4. Hämodynamische Parameter und Blutgasanalyse

Die hämodynamischen Parameter wie systolischer RR, MAP, HF und SpO<sub>2</sub> konnten bei allen 20 Patienten während der LTx erfasst werden.

Die Mittelwerte sowie die Standardabweichung von systolischer RR, HF, MAP, sowie relevante Ventilationsparameter wie SpO<sub>2</sub>, endtidaler Kohlenstoffdioxid- Partialdruck (etCO<sub>2</sub>) und p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> sind in Tabelle 6 abgebildet (Tab. 6).

#### Gruppe I

Parameter	Einleitungsphase	Präparationsphase	Anhepatische Phase	Reperfusionphase
HF (/min)	73,1 ± 23,7	81,3 ± 23,3 *	91,6 ± 19,5 *	91,1 ± 21,1 *
MAP (mmHg)	75,5 ± 8,8	74,7 ± 9,6	72,7 ± 6,9	76,2 ± 7,5
systol. RR (mmHg)	109,1 ± 10,1	109,6 ± 10,8	103,7 ± 10,8	115,9 ± 9,2
SpO <sub>2</sub> (%)	98,7 ± 1,4	98,8 ± 1,0	99,5 ± 0,8	99,4 ± 0,9
etCO <sub>2</sub> (mmHg)	39,5 ± 3,1	34,7 ± 3,1	34,6 ± 3,1	35,3 ± 3,2 *
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	39,9 ± 4,3	38,9 ± 3,5	40,0 ± 4,3	40,1 ± 3,1
Hb (g/dl)	9,7 ± 2,1	10,3 ± 1,8	9,9 ± 1,8	9,3 ± 1,3

#### Gruppe II

Parameter	Einleitungsphase	Präparationsphase	Anhepatische Phase	Reperfusionphase
HF (/min)	77,2 ± 20,4	92,1 ± 19,9 *	114,3 ± 22,0 * ‡	99,8 ± 17,3 *
MAP (mmHg)	75,8 ± 8,2	71,9 ± 8,9	79,9 ± 6,6 ‡	76,4 ± 10,4
systol. RR (mmHg)	117,7 ± 13,2	112,1 ± 15,6	116,3 ± 14,4 ‡	126,5 ± 16,2
SpO <sub>2</sub> (%)	97,7 ± 1,9	98,1 ± 2,3	99,2 ± 0,8 *	99,5 ± 0,9 *
etCO <sub>2</sub> (mmHg)	37,5 ± 5,1	34,1 ± 4,2	31,8 ± 4,5	39,6 ± 8,5
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	40,9 ± 11,2	40,5 ± 6,3	39,1 ± 6,2	43,9 ± 10,1
Hb (g/dl)	8,2 ± 1,4 ‡	8,2 ± 1,0	9,0 ± 0,8	8,5 ± 0,7

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichung der wichtigsten hämodynamischen Parameter und die Ergebnisse der Blutgasanalyse

In der Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der wichtigsten hämodynamischen Parameter und relevanten Beatmungsparameter der entnommenen Blutgasanalysen dargestellt. Die Ergebnisse sind nach den Phasen der LTx und getrennt für beide Studiengruppen dargestellt. Mit \* gekennzeichnete Messwerte unterschieden sich signifikant von den Ergebnissen der Einleitungsphase der jeweiligen Gruppe (t- Test für verbundene Stichproben, ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet). ‡ kennzeichnet einen signifikanten Unterschied

zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Die HF ( $p = 0,029$ ), der MAP ( $p = 0,045$ ) und der systolische RR ( $p = 0,044$ ) waren in Gruppe II in der anhepatischen Phase signifikant höher als in Gruppe I. Die Hb- Konzentration vor der LTx war bei den Patienten der Gruppe II signifikant niedriger als bei den Patienten der Gruppe I ( $p = 0,006$ ).

### 3.5. Zerebrale Sauerstoffsättigung

#### 3.5.1. Zeitlicher Verlauf der $rS_cO_2$ und des MAP aller Patienten

Im Anschluss erfolgte die Analyse des zeitlichen Verlaufs der  $rS_cO_2$  und des MAP (Abb. 9).

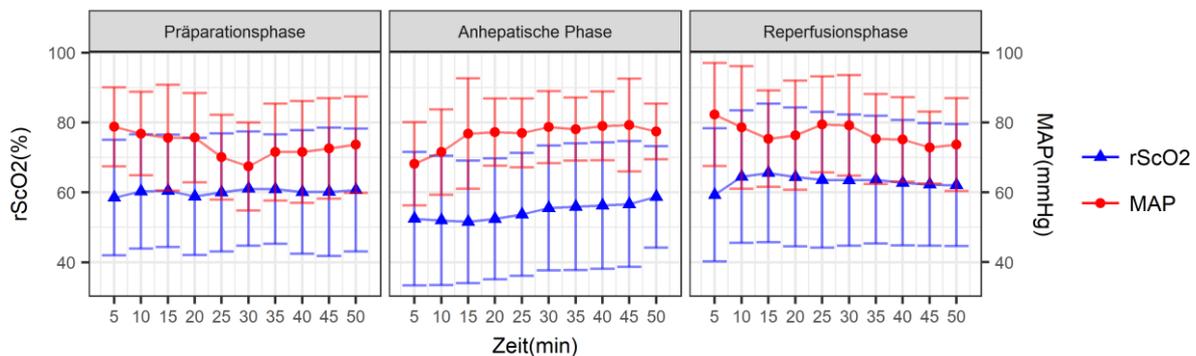


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der  $rS_cO_2$  und des MAP für alle Patienten in den ersten 50 min aller 3 Phasen der LTx

Die Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der  $rS_cO_2$  und des MAP in den ersten 50 min der 3 Phasen der LTx. Die  $rS_cO_2$  war in der anhepatischen Phase nicht signifikant niedriger als in der Präparationsphase ( $p = 0,075$ ). In der Reperusionsphase war die  $rS_cO_2$  signifikant höher als in der anhepatischen Phase ( $p < 0,0001$ ) (t- Test für verbundene Stichproben, ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen). Zwischen dem MAP in den Phasen der LTx bestand kein signifikanter Unterschied.

#### 3.5.2. Zeitlicher Verlauf der $rS_cO_2$ und des MAP in Gruppe I und II

In Abbildung 10 ist der zeitliche Verlauf der  $rS_cO_2$  sowie des MAP für die Patienten mit niedrigem und hohem MELD- Score dargestellt (Abb. 10).

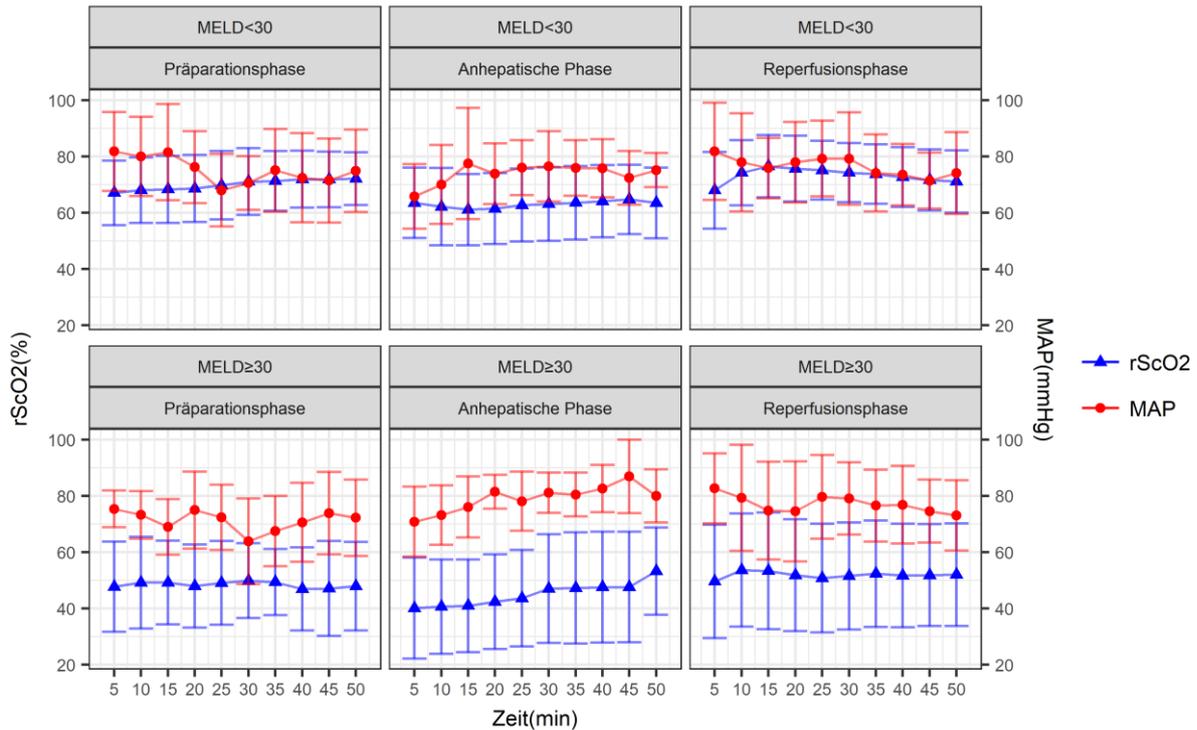


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der  $rS_cO_2$  und des MAP in den ersten 50 min jeder Phase der LTx getrennt nach den beiden Studiengruppen

In dieser Abbildung ist der zeitliche Verlauf der  $rS_cO_2$  und des MAP von Patienten mit einem MELD- Score < 30 Punkten (Gruppe I) und einem MELD- Score  $\geq$  30 Punkten (Gruppe II) in den ersten 50 min der Präparations-, anhepatischen und Reperusionsphase dargestellt. Die  $rS_cO_2$  war in Gruppe II in allen Phasen der LTx niedriger als in Gruppe I. In beiden Gruppen stieg die  $rS_cO_2$  in der Reperusionsphase im Vergleich zur anhepatischen Phase signifikant an (Gruppe I:  $p = 0,03$ ; Gruppe II:  $p = 0,001$ ).

Der MAP war in Gruppe II in der anhepatischen Phase signifikant höher als in Gruppe I ( $p = 0,045$ ; t- Test für unabhängige Stichproben, ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen).

Die durchschnittliche  $rS_cO_2$  über alle Phasen der LTx war in Gruppe I ( $67,1 \pm 12,1$ ) gegenüber Gruppe II ( $48,6 \pm 16,3$ ) erhöht ( $p < 0,0001$ ).

Der Mittelwert des Ausgangswertes der  $rS_cO_2$  zu Beginn der LTx betrug in Gruppe I  $54,1 \pm 18,5$  und  $45,9 \pm 18,5$  in Gruppe II und unterschied sich damit im Gegensatz zur  $rS_cO_2$  während der restlichen Transplantation nicht signifikant ( $p = 0,34$ ).

Allerdings unterschieden sich die  $rS_cO_2$  in Gruppe I und II in der Präparationsphase ( $69,7 \pm 9,8$  vs.  $48,4 \pm 14,5$ ,  $p = 0,001$ ), der anhepatischen Phase ( $64,3 \pm 12,2$  vs.  $45,9 \pm 17,5$ ,  $p = 0,015$ ) und der Reperfusionphase signifikant ( $71,8 \pm 10,8$  vs.  $52,5 \pm 18,3$ ,  $p = 0,011$ ).

Sowohl über alle Patienten als auch in Gruppe I und II erreichte die NIRS- Messung in der Reperfusionphase signifikant höhere  $rS_cO_2$  als in der anhepatischen Phase (Gruppe I:  $p = 0,03$ ; Gruppe II:  $p = 0,001$ ; alle Patienten:  $p < 0,0001$ ). Zwischen den Mittelwerten der  $rS_cO_2$  in der Präparationsphase und der anhepatischen Phase sowie zwischen der Präparations- und der Reperfusionphase gab es keinen signifikanten Unterschied in Gruppe I, II und für alle Patienten.

Der tabellarische Verlauf der  $rS_cO_2$  in den 3 Phasen der LTx ist in Tabelle I des Anhangs dargestellt (Tab. I).

### **3.5.3. $rS_cO_2$ in der anhepatischen Phase**

Unabhängig vom MELD- Score kam es nach der Hepatektomie zu einem signifikanten Abfall der  $rS_cO_2$ . Dieser Abfall war vor allem bei den Patienten der Gruppe I stark ausgeprägt und erreichte statistische Signifikanz gegenüber der  $rS_cO_2$  vor Beginn der anhepatischen Phase. Der Abfall der  $rS_cO_2$  war 10 min nach Hepatektomie am stärksten ausgeprägt ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 11). Der Abfall in Gruppe I war gegenüber dem der Gruppe II nicht signifikant stärker ausgeprägt.

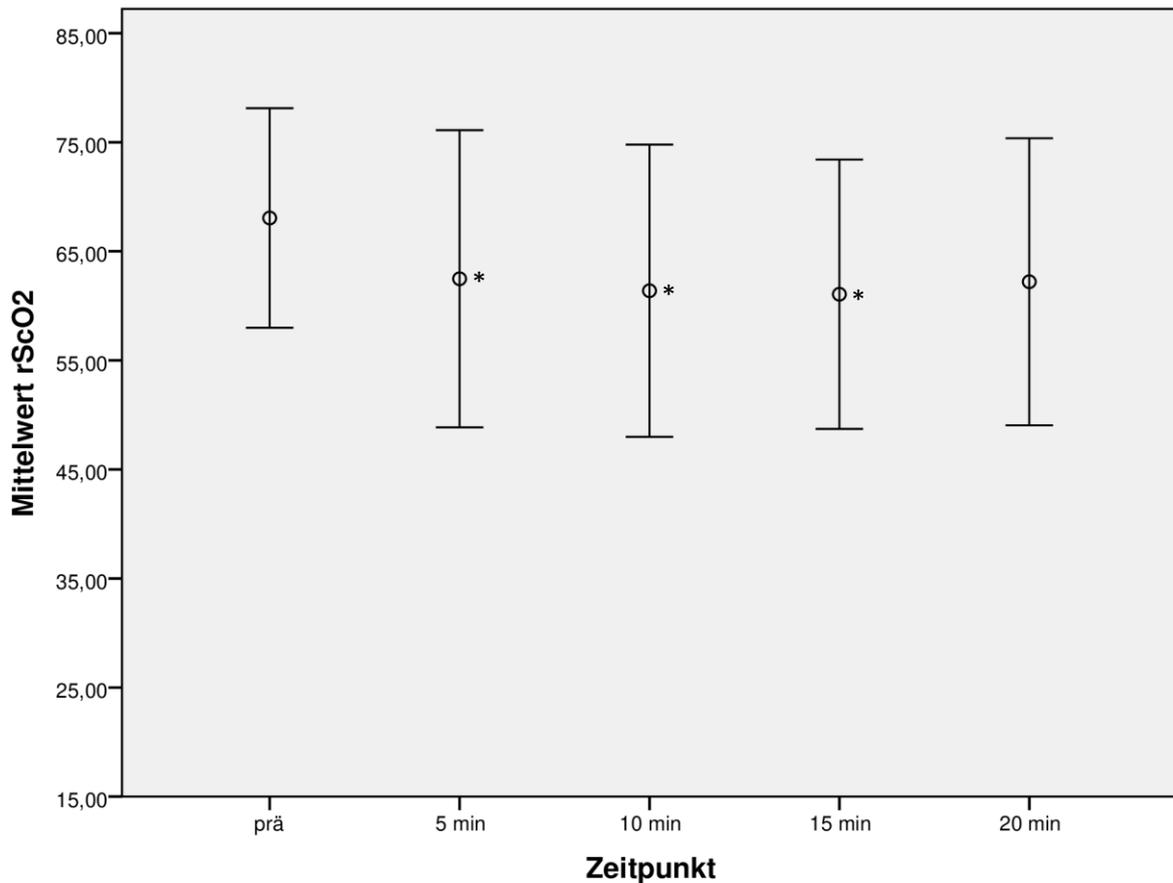


Abb. 11:  $rS_cO_2$  nach Hepatektomie bei Patienten der Gruppe I

Die Abbildung zeigt den Verlauf der  $rS_cO_2$  unmittelbar vor (2 min) und in den ersten 20 min nach Hepatektomie. Im Vergleich zu den Messwerten vor Hepatektomie fiel die  $rS_cO_2$  danach ab und erreichte 10 min nach Hepatektomie ihren niedrigsten Wert ( $p = 0,005$ ). In der Y- Achse sind die Mittelwerte und eine Standardabweichung der  $rS_cO_2$  dargestellt.

\*  $p < 0,05$

Auch in Gruppe II zeigte sich ein Abfall der  $rS_cO_2$  mit der stärksten Ausprägung 10 min nach Hepatektomie ( $p = 0,015$ ) (Abb. 12).

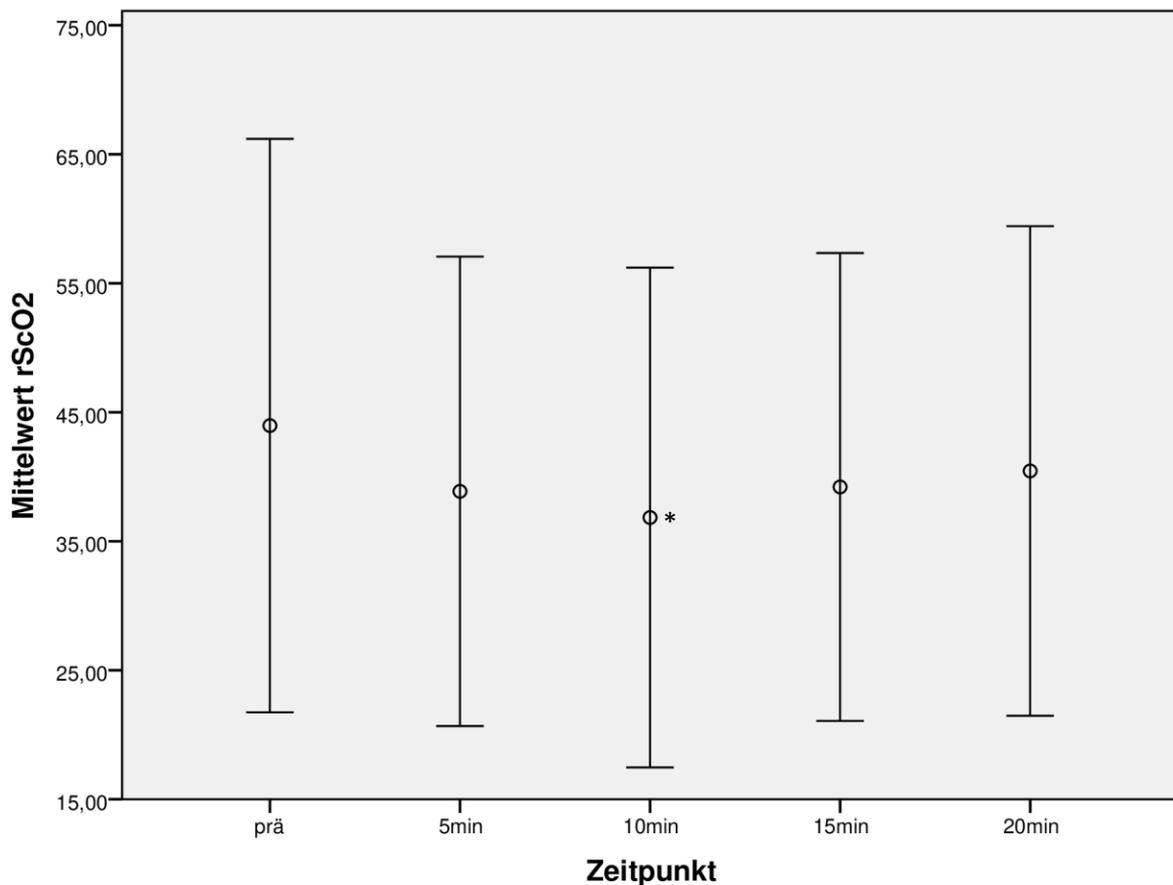


Abb. 12:  $rS_cO_2$  nach Hepatektomie bei Patienten der Gruppe II

Die Abbildung zeigt die  $rS_cO_2$  zum Zeitpunkt der Hepatektomie für die Patienten der Gruppe II. Die  $rS_cO_2$  war 10 min nach Hepatektomie signifikant niedriger als vor der Hepatektomie ( $p = 0,015$ ) (t- Test für verbundene Stichproben).

\*  $p < 0,05$

Wir verglichen für diese Analyse den Mittelwert der  $rS_cO_2$  in einem Zeitfenster 2 min vor und den Mittelwert der  $rS_cO_2$  in einem 2- min- Zeitfenster beginnend 5, 10, 15 und 20 min nach Hepatektomie.

In Tabelle II des Anhangs ist die  $rS_cO_2$  für beide Gruppen im Verlauf rund um das Ereignis Hepatektomie dargestellt (Tab. II).

Bei 8 Patienten (40%), je 4 aus Gruppe I und II, konnte 10 min nach Hepatektomie ein Abfall der  $rS_cO_2$  um mehr als 10% beobachtet werden. Jedoch fand sich zwischen diesen Patienten und den Patienten ohne Abfall über 10% kein

signifikanter Unterschied im MELD- Score oder in der Gesamtbilirubinkonzentration vor Beginn der LTx.

Bei 5 Patienten (25%), wovon 3 aus Gruppe I und 2 aus Gruppe II waren, konnte 10 min nach der Hepatektomie sogar einen Abfall der  $rS_cO_2$  über 20% beobachtet werden. Jedoch fand sich auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Abfall der  $rS_cO_2$  und dem MELD- Score oder der Gesamtbilirubinkonzentration.

### 3.5.4. $rS_cO_2$ in der Reperfusionphase

Nach der Reperfusion kam es zu einem signifikanten Anstieg der  $rS_cO_2$ , welcher 10 min nach Reperfusion am stärksten ausgeprägt war und welcher in beiden Gruppen signifikant war (Gruppe I:  $p = 0,016$ ; Gruppe II:  $p = 0,032$ ) (Abb. 13). Auch für diese Analyse verglichen wir die  $rS_cO_2$  in einem 2- min- Zeitfenster vor sowie 5, 10, 15 und 20 min nach Reperfusion.

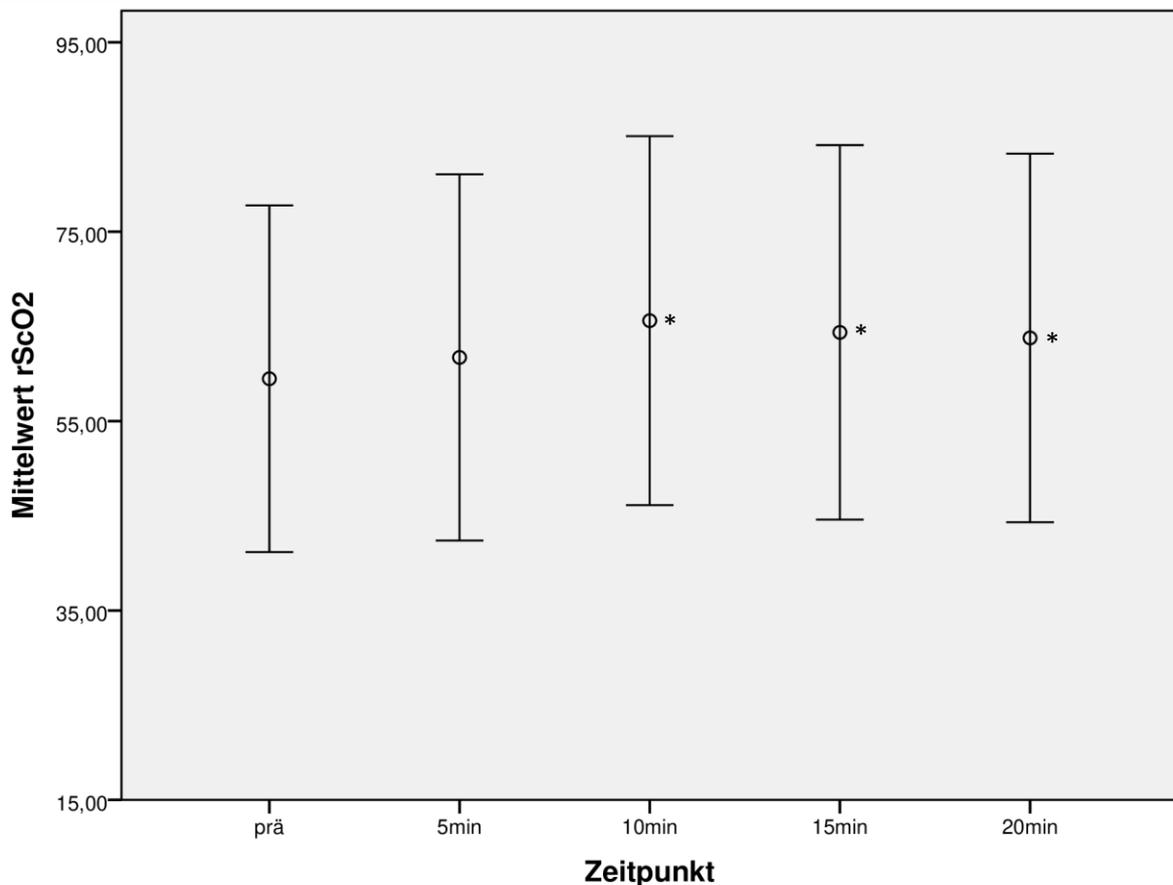


Abb. 13:  $rS_cO_2$  zum Zeitpunkt Reperfusion für alle Patienten

Die Abbildung zeigt die  $rS_cO_2$  unmittelbar vor (2 min) sowie 5, 10, 15 und 20 min nach der Reperfusion der Spenderleber für alle Patienten. Die  $rS_cO_2$  war 10 min nach Reperfusion signifikant höher als vor dem Ereignis ( $p = 0,002$ ) (t- Test für verbundene Stichproben).

\*  $p < 0,05$

Der tabellarische Verlauf der  $rS_cO_2$  rund um die Reperfusion ist in Tabelle III des Anhangs dargestellt (Tab. III).

### **3.6. Neurologische Komplikationen**

#### **3.6.1. Patienten mit präoperativen neurologischen Komplikationen**

Präoperativ konnte als einzige neurologische Komplikation nur eine HE diagnostiziert werden.

#### **3.6.2. Präoperative HE**

Dreizehn der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten präoperativ die Kriterien für eine HE. Die Ausprägung reichte dabei von Müdigkeit und Konzentrationsstörungen bis hin zum Coma hepaticum.

Vier der 10 Patienten (40%) der Gruppe I erfüllten die Kriterien für eine HE Stadium I und II. Die 9 von 10 betroffenen Patienten (90%) in Gruppe II hatten eine HE > Stadium 2: fünf von ihnen (56%) mussten präoperativ bei Coma hepaticum intubiert und beatmet werden.

Der MELD- Score repräsentiert die Krankheitsschwere bei Leberinsuffizienz. Obwohl nicht Gegenstand des MELD- Scores, wiesen Patienten mit HE einen signifikant höheren MELD- Score auf als Patienten ohne ( $32,8 \pm 8,2$  vs.  $18,3 \pm 10,0$ ;  $p = 0,003$ ).

Patienten mit präoperativer HE hatten zu Beginn der LTx eine niedrigere  $rS_cO_2$  sowie eine niedrigere  $rS_cO_2$  während der Präparationsphase, der anhepatischen Phase und der Reperusionsphase (Tab. 7) und wiesen keine signifikant höhere Gesamtbilirubinkonzentration ( $19,27 \pm 11,40$  mg/dl) auf als Patienten ohne HE ( $8,94 \pm 11,81$  mg/dl;  $p = 0,072$ ).

<b>Patienten mit präoperativer HE</b>				
	Ausgangswert	Präparationsphase	anhepatische Phase	Reperfusionphase
rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	42,1 ± 18,1	51,9 ± 14,7	49,0 ± 16,6	55,8 ± 17,3
<b>Patienten ohne präoperative HE</b>				
	Ausgangswert	Präparationsphase	anhepatische Phase	Reperfusionphase
rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	64,1 ± 7,8	72,7 ± 8,6	66,9 ± 12,7	74,4 ± 10,6
Signifikanz	p = 0,002	p = 0,003	p = 0,025	p = 0,020

*Tab. 7: rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> bei Patienten mit und ohne präoperative HE*

*Die Tabelle zeigt die rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> bei Patienten mit und ohne präoperative HE. Die Patienten mit einer präoperativen HE wiesen während der gesamten LTx eine niedrigere rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> auf als Patienten ohne eine HE (t- Test für unabhängige Stichproben, ein p < 0,05 wurde als signifikant angenommen).*

### **3.6.3. Postoperative neurologische Komplikationen**

Acht Patienten (40%) entwickelten postoperativ neurologische Komplikationen. Davon entwickelten 4 ein Delir und 4 Patienten andere neu aufgetretene neurologische Komplikationen. Sieben der 8 Patienten (87,5%) mit postoperativen neurologischen Komplikationen gehörten zur Gruppe II. Patienten, die postoperative neurologische Komplikationen entwickelten, hatten eine niedrigere zerebrale Ausgangssättigung als Patienten ohne (39,4 ± 16,6 vs. 58,1 ± 16,0; p = 0,025).

#### **3.6.3.1. Postoperatives Delir**

Vier Patienten entwickelten postoperativ ein Delir. Das Delir trat bei den Patienten zwischen dem 4. und 16. postoperativen Tag auf (Tab. 8). Drei der 4 Patienten waren in Gruppe II mit einem MELD- Score ≥ 30 (durchschnittlicher MELD- Score 36,8 ± 5,3). Patienten, welche ein postoperatives Delir entwickelten, hatten einen höheren MELD- Score (36,8 ± 5,3) als Patienten, welche kein Delir entwickelten (24,5 ± 10,9; p = 0,047). Bei Patienten mit einem postoperativen Delir bestand in keiner der Phasen der LTx ein signifikanter Unterschied in der rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> gegenüber Patienten, die postoperativ kein Delir entwickelten.

### 3.6.3.2. Neu aufgetretene postoperative neurologische Diagnosen

Die neurologischen Komplikationen wurden zwischen dem 6. und 49. postoperativen Tag diagnostiziert (Tab. 8). Die Patienten mit Zeichen der zerebralen Hypoxämie oder intrakraniellen Blutungen zeigten klinisch ein verzögertes Aufwachverhalten. Deshalb erfolgt eine CT- oder MRT- Diagnostik.

Diagnose	Anzahl (%)	Auftreten in zerebraler Bildgebung (postoperativer Tag)
hypoxische Veränderungen	3 (15%)	20/ 36/ 30
SAB	1 (5%)	18
intrazerebrale Blutung	1 (5%)	6
pontine Myelinolyse	1 (5%)	36
postschämische Gliose	1 (5%)	49
Leukenzephalopathie	1 (5%)	18
Delir	4 (20%)	8/ 16/ 8/ 4

*Tab. 8: Postoperative neurologische Diagnosen*

*Die Tabelle zeigt die in unserer Studienpopulation postoperativ aufgetretenen neurologischen Diagnosen und die Anzahl der betroffenen Patienten. Zwei Patienten litten unter mehreren neurologischen Diagnosen. Ein Patient hatte eine intrazerebrale Blutung, Zeichen der zerebralen Hypoxämie und außerdem eine pontine Myelinolyse. Bei einem weiteren Patienten traten postoperativ eine intrazerebrale Blutung, Zeichen der zerebralen Hypoxämie und eine progrediente Leukenzephalopathie auf.*

*SAB = Subarachnoidalblutung*

Ein Patient erlitt einen hypoxischen Hirnschaden und verstarb an den Folgen am 74. postoperativen Tag.

Die 8 Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen wiesen während der LTx eine signifikant niedrigere  $rS_cO_2$  auf als die Patienten ohne neurologische Komplikationen (Tab. 9). Jedoch hatten diese Patienten auch eine signifikant höhere Gesamtbilirubinkonzentration ( $22,73 \pm 7,31$  vs.  $10,94 \pm 13,93$ ;  $p = 0,032$ ). Die logistische Regression ergab jedoch als einzig signifikanten Einflussfaktor auf die  $rS_cO_2$  die Bilirubinkonzentration.

<b>Patienten mit neurologischen Komplikationen</b>				
	Ausgangswert	Präparationsphase	anhepatische Phase	Reperfusionphase
rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	39,4 ± 16,6	45,3 ± 11,6	43,1 ± 14,7	48,5 ± 14,9
<b>Patienten ohne neurologische Komplikationen</b>				
	Ausgangswert	Präparationsphase	anhepatische Phase	Reperfusionphase
rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	58,1 ± 16,0	70,0 ± 9,7	64,7 ± 13,0	73,0 ± 10,7
Signifikanz	p = 0,025	p < 0,0001	p = 0,004	p = 0,001

*Tab. 9: rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> bei Patienten mit und ohne postoperative neurologische Komplikationen*

*Die Tabelle zeigt die rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> in den Phasen der LTx bei Patienten mit und ohne postoperative neurologische Komplikationen. Acht Patienten entwickelten postoperative neurologische Komplikationen. Diese wiesen während der LTx eine niedrigere rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> auf als die Patienten ohne neurologische Komplikationen (t-Test für unabhängige Stichproben, ein p < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen).*

### **3.7. Biomarker der zerebralen Schädigung**

Als Marker für eine zerebrale Schädigung wurden nach der Einleitung der Anästhesie und 24 Stunden postoperativ NSE und S100β bestimmt. NSE stieg zwischen der prä- und postoperativen Bestimmung signifikant an ( $15,73 \pm 5,94$  vs.  $25,20 \pm 8,72$ ; p < 0,0001). S100β stieg nicht signifikant an ( $0,26 \pm 0,34$  vs.  $0,64 \pm 1,00$ ; p = 0,057).

#### **3.7.1. Präoperative Konzentration von NSE und S100β**

Wie in Tabelle 10 zu sehen, unterschieden sich die präoperativen Konzentrationen von NSE und S100β nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen I und II (Tab. 10).

Auch zwischen Patienten mit und ohne präoperativer HE bestand kein signifikanter Unterschied in der präoperativen Konzentration von NSE und S100β, ebenso wie zwischen Patienten mit und ohne postoperative neurologische Komplikationen.

### 3.7.2. Postoperative Konzentration von NSE und S100 $\beta$

Auch die postoperative NSE- und S100 $\beta$ - Konzentration unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen I und II oder zwischen Patienten mit und ohne präoperative HE.

Die postoperative NSE- und S100 $\beta$ - Konzentration wies ebenso keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne postoperative neurologische Komplikationen auf.

Die Patienten mit einem postoperativen Delir wiesen postoperativ kein höheres NSE oder S100 $\beta$  auf als Patienten ohne ein Delir.

	NSE		S100 $\beta$	
	präoperativ	postoperativ	präoperativ	postoperativ
Gruppe I	14,17 $\pm$ 4,61	22,24 $\pm$ 6,42	0,11 $\pm$ 0,08	0,22 $\pm$ 0,08
Gruppe II	17,31 $\pm$ 6,62	29,00 $\pm$ 9,63	0,38 $\pm$ 0,44	1,02 $\pm$ 1,31
präoperative HE	16,02 $\pm$ 4,92	26,38 $\pm$ 9,50	0,32 $\pm$ 0,40	0,83 $\pm$ 1,18
keine HE	15,21 $\pm$ 7,54	24,20 $\pm$ 7,41	0,11 $\pm$ 0,09	0,21 $\pm$ 0,10
neurologische Komplikationen	16,19 $\pm$ 5,16	25,60 $\pm$ 9,74	0,47 $\pm$ 0,46	1,22 $\pm$ 1,40
keine neurologischen Komplikationen	15,39 $\pm$ 6,67	24,91 $\pm$ 8,37	0,11 $\pm$ 0,08	0,22 $\pm$ 0,08
postoperatives Delir	16,48 $\pm$ 2,88	25,28 $\pm$ 6,19	0,66 $\pm$ 0,61	1,25 $\pm$ 1,16
kein postoperatives Delir	15,53 $\pm$ 6,58	25,18 $\pm$ 9,46	0,15 $\pm$ 0,12	0,48 $\pm$ 0,94

Tab. 10: Prä- und postoperatives NSE und S100 $\beta$  in den unterschiedlichen Patientengruppen

In der Tabelle sind die prä- und postoperativen Konzentrationen der zerebralen Schädigungsmarker NSE und S100 $\beta$  für die beiden Gruppen I und II, für Patienten mit und ohne präoperative HE, für Patienten mit und ohne neurologische Komplikationen und für Patienten mit und ohne postoperatives Delir dargestellt. Zwischen den Konzentrationen bestand in den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied (t- Test für unabhängige Stichproben, ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant betrachtet).

Zwischen den 8 Patienten mit einem Abfall über 10% nach Hepatektomie und den Patienten ohne einen Abfall gab es keinen Unterschied in der postoperativen NSE- und S100 $\beta$ -Konzentration. Auch zwischen einem Abfall > 10% und  $\Delta$ NSE/  $\Delta$ S100 $\beta$  fand sich kein signifikanter Zusammenhang.

Ebenso fanden wir zwischen einem Abfall der rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> über 20% nach der Hepatektomie und der postoperativen NSE- und S100 $\beta$ -Konzentration sowie zwischen einem Abfall der rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> größer als 20% und  $\Delta$ NSE/  $\Delta$ S100 $\beta$  keinen signifikanten Zusammenhang. Ebenso hatte ein Abfall um 10 bzw. 20% keinen Einfluss auf die Entstehung eines postoperativen Delirs.

## 4. Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass NIRS bei LTx von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird. Hierzu zählen Laborwerte wie die Gesamtbilirubinkonzentration. Die  $rS_cO_2$  verhält sich umgekehrt proportional zum MELD- Score. Neben dem Kreatinin und der INR wird der MELD- Score von der Gesamtbilirubinkonzentration bestimmt. Daneben korrelieren, möglicherweise als Ausdruck der Krankheitsschwere, die Hb-Konzentration und die Serum- $Na^+$ -Konzentration mit der  $rS_cO_2$ .

Patienten mit einem MELD- Score < 30 Punkte wiesen während der LTx eine höhere  $rS_cO_2$  auf als Patienten mit einem MELD- Score  $\geq$  30 Punkte. Eine multiple logistische Regressionsanalyse zeigte, dass nur die Gesamtbilirubinkonzentration einen signifikanten Einfluss auf die NIRS- Messung hatte. Die erhöhte Gesamtbilirubinkonzentration in Gruppe II konnte somit als Ursache für die signifikant erniedrigte  $rS_cO_2$  in dieser Gruppe identifiziert werden.

Patienten mit vorbestehender HE fielen durch eine niedrigere  $rS_cO_2$  auf als Patienten ohne HE. Postoperative neurologische Komplikationen wie z.B. Delir lassen sich mit dem NIRS während LTx allerdings nicht vorhersagen. Es bestand keine Korrelation zwischen dem Auftreten postoperativer neurologischer Komplikationen, niedriger  $rS_cO_2$  und den Markern einer zerebralen Schädigung NSE und S100 $\beta$ .

Seit 1977, als die NIRS für die Anwendung am Menschen entdeckt wurde, hat sich das Monitoringverfahren für zahlreiche klinische Situationen etabliert und als nützlich heraus gestellt. So konnte für Patienten zur koronaren Bypass- OP gezeigt werden, dass Ausmaß und Dauer eines Abfalls der  $rS_cO_2$  einen erheblichen Einfluss auf die postoperative Morbidität und Mortalität haben (Murkin *et al.*, 2007). Ebenso kann die schon präoperativ erhobene  $rS_cO_2$  zur Risikoeinschätzung vor herzchirurgischen Operationen dienen. So war eine  $S_cO_2$  unter 50% nach Einatmen von reinem Sauerstoff für 2 min ein unabhängiger Risikofaktor für die 30- Tage- und 1- Jahres- Mortalität (Heringlake *et al.*, 2011).

Weiterhin existieren zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang zwischen einem intraoperativen Abfall der  $rS_cO_2$  und einer erhöhten perioperativen Morbidität zeigen, wie z.B. postoperative kognitive Defizite, Schlaganfälle und Delir (Madsen und Secher, 2000; Yao *et al.*, 2004; Casati *et al.*, 2005; Slater *et al.*, 2009; Goldman *et al.*, 2004; Olsson und Thelin, 2006; Schoen *et al.*, 2011). Dabei scheint, ausgehend

von der Ausgangssättigung, eine Reduktion der  $rS_cO_2$  von 10 bis 20% oder ein Abfall unter einen Absolutwert von 50% mit einer gesteigerten Rate an postoperativen neurologischen Komplikation einher zu gehen (Cho *et al.*, 1998; Takeda *et al.*, 2000; Samra *et al.*, 2000; Edmonds, 2001; Edmonds *et al.*, 2004; Yao *et al.*, 2004; Taillefer und Denault, 2005).

In zwei prospektiven randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Korrektur einer zerebralen Entsättigung das neurologische Outcome der Patienten verbesserte (Slater *et al.*, 2009 und Murkin *et al.*, 2007).

Auch bei der LTx ist die Anwendung und der Nutzen der zerebralen Oximetrie in einigen Studien gezeigt worden (Madsen *et al.*, 2000; Plachky *et al.*, 2004; Zheng *et al.*, 2012; Nissen *et al.*, 2009; Jun *et al.*, 2013; Sorensen *et al.*, 2014; Hu *et al.*, 2018; Panzera *et al.*, 2006).

Es existiert bisher jedoch keine Studie, die zeigen konnte, dass die Verwendung von NIRS zur LTx zur Verbesserung des neurologischen Outcomes führt oder eine Prognose über die postoperative zerebrale Funktion geben kann.

#### **4.1. Parameter, welche die NIRS- Messung während der LTx beeinflussen**

Wir konnten zeigen, dass die NIRS- Messung von zahlreichen Laborparametern beeinflusst wird. Die Gesamtbilirubinkonzentration ist ein wichtiger Parameter, der in die Berechnung des MELD- Scores einfließt. Bilirubin ist ein Abbauprodukt von Häm b, dem roten Blutfarbstoff der Erythrozyten, welcher durch die Leber zu Bilirubin abgebaut und dann über die Galle ausgeschieden wird. Das Absorptionsmaximum von Bilirubin liegt bei einer Wellenlänge von 730 nm, was nahe dem Absorptionsmaximum von Desoxyhämoglobin (760 nm) liegt (Murkin und Arango, 2009) und führt so zu einer falsch- niedrigen Messung der  $rS_cO_2$  durch konkurrierende Absorption von nahinfrarotem Licht (Jun *et al.*, 2013; Zheng *et al.*, 2012).

In der vorliegenden Studie konnte eine negative und signifikante Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der präoperativen Gesamtbilirubinkonzentration der Patienten gefunden werden. Dieser Zusammenhang wurde ebenso schon von einem anderen Autor beschrieben (Madsen *et al.*, 2000). Vergleicht man die  $rS_cO_2$  von

Patienten mit niedrigem MELD- Score (Gruppe I) mit der von Patienten mit hohem MELD- Score (Gruppe II) fällt auf, dass die Messung im Wesentlichen vom Bilirubin beeinflusst wird, die Höhe der Messung also mit der durch den MELD- Score definierten Krankheitsschwere korreliert.

In einer weiteren Studie wird auch eine negative Korrelation zwischen der Bilirubinkonzentration und der  $rS_cO_2$  beschrieben (Song *et al.*, 2011). Hier lag die Cutt- Off- Konzentration für die Möglichkeit der Messung einer  $rS_cO_2 < 50\%$  bei einer Bilirubinkonzentration von mehr als 7,2 mg/dl und einer Hb- Konzentration von weniger als 9,6 g/dl.

Trotz Beeinflussung der NIRS- Messung durch das Bilirubin ist die zerebrale Oximetrie auch bei Patienten mit erhöhter Bilirubinkonzentration anwendbar. Die „typischen“ Veränderungen der  $rS_cO_2$  während der LTx, vor allem der Anstieg nach der Reperfusion, konnten auch in unserer Studienpopulation beobachtet werden. Allerdings scheint die hohe Gesamtbilirubinkonzentration die feinen Schwankungen der  $rS_cO_2$  abzupuffern, so dass die Genauigkeit der Messung gegenüber z.B. kardiochirurgischen Patienten beeinträchtigt ist (Madsen *et al.*, 2000).

Außerdem beschreibt ein Autor in seiner Studie zwei Patienten mit einer Bilirubinkonzentration von 21,81 mg/dl und 36,20 mg/dl, bei denen während der gesamten LTx, trotz Abfall der Bilirubinkonzentration auf 7,31 mg/dl, die  $rS_cO_2$  unter 15% blieb (Madsen *et al.*, 2000). Im Gegensatz dazu war in der vorliegenden Studienpopulation ein Patient mit einer Gesamtbilirubinkonzentration von 33,1 mg/dl, bei dem während der gesamten LTx NIRS- Werte über 15% ableitbar waren.

Aus seinen Ergebnissen schlussfolgerte der Autor, dass die  $rS_cO_2$ - Messung nicht nur durch das Bilirubin im Blut beeinflusst wird, sondern auch durch Gallensalze wie Billiverdin, welche sich im Gegensatz zu Bilirubin auch in der Haut ablagern und den typischen Ikterus der Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung verursachen. Diese Vermutung wird von den Ergebnissen einer weiteren Studie unterstützt, die keinen Einfluss der Veränderungen der Gesamtbilirubinkonzentration während einer LTx auf Veränderungen der  $rS_cO_2$  nachweisen konnte (Jun *et al.*, 2013).

Bei den Patienten unserer Studie fiel die Gesamtbilirubinkonzentration zwischen der prä- und postoperativen Messung signifikant ab. Aufgrund der Korrelation der  $rS_cO_2$  mit der Gesamtbilirubinkonzentration würde man erwarten, dass die  $rS_cO_2$  entsprechend anstieg. Das konnten wir jedoch nicht beobachten. Eine mögliche

Erklärung dafür könnte eben die Ablagerung von Gallensalzen im Unterhautfettgewebe sein.

Dass die Bilirubinkonzentration ausschließlich die Messung der  $rS_cO_2$  beeinflusst und nicht die zerebrale Sauerstoffversorgung oder den zerebralen Sauerstoffmetabolismus an sich, konnte durch den Vergleich der jugularvenösen Sauerstoffsättigung mit der Bilirubinkonzentration der Patienten ausgeschlossen werden (Madsen *et al.*, 2000).

In Übereinstimmung mit weiteren Studien konnte auch in unserer die Hb-Konzentration als Einflussfaktor auf die NIRS- Messung identifiziert werden (Yoshitani *et al.*, 2005 und 2007; Kishi *et al.*, 2003). Im Gegensatz zu anderen Studien (Yun *et al.*, 2013; Sorensen *et al.*, 2014) konnten wir keine Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und dem  $p_aCO_2$  aufzeigen. Eine mögliche Begründung hierfür könnte in der zeitlichen Inkongruenz der Erfassung von NIRS und der Blutgasanalysen liegen.

#### **4.2. $rS_cO_2$ in den Phasen der LTx**

Eine LTx gliedert sich in drei Phasen: Präparations-, anhepatische und Reperfusionsphase. In unserer Untersuchung fiel die  $rS_cO_2$  vor allem zwischen der Präparations- und der frühen anhepatischen Phase signifikant ab, wohingegen sie zwischen der anhepatischen und der Reperfusionsphase signifikant anstieg.

In unserer Studie kam es bei den Patienten nach der Hepatektomie zu einem Abfall der  $rS_cO_2$  und dieser Abfall war unabhängig von der durch den MELD- Score definierten Krankheitsschwere. Der NIRS- Verlauf unterschied sich nicht signifikant zwischen Gruppe I und II.

Nach Reperfusion beobachteten wir einen abrupten und signifikanten Anstieg der  $rS_cO_2$ . Dieser Verlauf der NIRS- Messung wurde auch von anderen Autoren beschrieben und kann auf den Anstieg des HZV zurückgeführt werden (Nissen *et al.*, 2009; Jun *et al.*, 2013; Sorensen *et al.*, 2014; Panzera *et al.*, 2006; Madsen *et al.*, 2000). Die Datenlage zum Verhalten der  $rS_cO_2$  während LTx ist sehr heterogen (Plachky *et al.*, 2004; Panzera *et al.*, 2006; Madsen *et al.*, 2000). Dies lässt sich

durch zahlreiche Faktoren wie die unterschiedliche Krankheitsschwere der Patienten, unterschiedliches Herzzeitvolumen,  $p_a\text{CO}_2$  oder die Hb- Konzentration erklären.

#### **4.3. $r\text{S}_c\text{O}_2$ und postoperative neurologische Komplikationen**

Der intraoperative Abfall der  $r\text{S}_c\text{O}_2$  kann mit postoperativen neurologischen und kognitiven Einschränkungen der Patienten assoziiert sein (Madsen und Secher, 2000; Yao *et al.*, 2004; Casati *et al.*, 2005; Slater *et al.*, 2009, Goldman *et al.*, 2004; Olsson und Thelin, 2006; Schoen *et al.*, 2011). Inwiefern eine Abnahme der  $r\text{S}_c\text{O}_2$  für das postoperative Outcome nach LTx relevant ist, ist wenig untersucht.

#### **4.4. NSE und S100 $\beta$ während LTx**

In einer Studie war die signifikante Reduktion der  $r\text{S}_c\text{O}_2$  nach Hepatektomie mit einem signifikanten Anstieg der postoperativen NSE- und S100 $\beta$ - Konzentration als Marker einer zerebralen Schädigung assoziiert (Plachky *et al.*, 2004). Jedoch berichtet dieser Autor nicht über neurologische Komplikationen nach der LTx. Er beschreibt lediglich, dass postoperativ kein Schlaganfall auftrat. In der vorliegenden Studie konnten wir auch eine Reduktion der  $r\text{S}_c\text{O}_2$  nach der Hepatektomie detektieren. Allerdings bestand hierbei kein Zusammenhang zwischen der Verminderung der  $r\text{S}_c\text{O}_2$  und dem Anstieg der postoperativen Serumkonzentrationen von NSE und S100 $\beta$ . Unsere Ergebnisse lassen sich aber nicht gut mit denen von Plachky *et al.* vergleichen, da in dieser Untersuchung sowohl die prä- als auch die postoperativen NSE- und S100 $\beta$ - Konzentrationen deutlich niedriger waren als in unserer Studienpopulation. Dies liegt möglicherweise an der größeren Krankheitsschwere unserer Patienten. Ebenso wiesen die Patienten präoperativ keine HE auf und die präoperative Gesamtbilirubinkonzentration war ebenfalls deutlich geringer. Über den MELD- Score der Patienten wird keine Aussage getroffen.

Als mögliche Ursache, warum wir in der vorliegenden Studiengruppe keinen Zusammenhang zwischen einem Abfall der  $r\text{S}_c\text{O}_2$  und einem Anstieg der zerebralen Ischämie marker NSE und S100 $\beta$  feststellen konnten, ist die geringe Sensitivität der Parameter zu nennen. Darüber hinaus können wir nicht beweisen, dass die intraoperativen Abfälle der  $r\text{S}_c\text{O}_2$  wirklich eine zerebrale Minderperfusion darstellten.

#### **4.5. $rS_cO_2$ und hepatische Enzephalopathie**

In der vorliegenden Studienpopulation wiesen 13 der 20 Patienten eine präoperative HE auf. Die Inzidenz der HE unter Patienten mit Leberzirrhose wird in Deutschland mit ca. 36% angegeben (Labenz *et al.*, 2017). Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass vor allem milde Formen der HE nicht diagnostiziert werden. In der Studienpopulation der vorliegenden Studie erfüllten 65% der Patienten die klinischen Kriterien für eine HE. Die Patienten unserer Studie wurden unmittelbar vor LTx eingeschlossen, also mit einer Leberzirrhose im Endstadium oder einer akut dekompensierten Lebererkrankung.

Die Patienten mit einer präoperativen HE hatten während der gesamten LTx eine niedrigere  $rS_cO_2$  als Patienten ohne eine präoperative HE und wiesen dabei keine höhere Gesamtbilirubinkonzentration auf. Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer präoperativen HE im Durchschnitt eine ca. 15% höhere Ausgangs-  $rS_cO_2$  gemessen werden konnte als bei Patienten ohne HE (Panzer *et al.*, 2006). Dies könnte auf eine zerebrale Hyperperfusion aufgrund einer gestörten Autoregulation hinweisen (Ejlertsen *et al.*, 1994). In dieser Studie wurden allerdings keine Angaben zum Einfluss der Gesamtbilirubinkonzentration auf die NIRS- Messung gemacht. Es ist davon auszugehen, dass diese deutlich geringer war als in unserer Studienpopulation, da der durchschnittliche MELD- Score deutlich niedriger lag als in unserem Patientenkollektiv (höchster MELD- Score 27 bei Panzer *et al.*, 2006). Zwischen Patienten mit und ohne HE bestand kein Unterschied in der Konzentration von NSE und S100 $\beta$ . Die S100 $\beta$ - Konzentration kann bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht sein. Im Fall einer hepatischen Enzephalopathie steigt sie sogar noch weiter an (Duarte-Rojo *et al.*, 2016). Patienten mit fulminantem Leberversagen wiesen eine signifikant erhöhte S100 $\beta$ - Konzentration auf. Die NSE- Konzentration war bei denjenigen erhöht, die später eine zerebrale Herniation erlitten (Strauss *et al.*, 2001).

#### **4.6. Neurologische Komplikationen bei Patienten nach LTx**

In unserer Studienpopulation erlitten 8 Patienten postoperative neurologische Komplikationen. Dabei konnte am häufigsten ein postoperatives Delir beobachtet werden (20%). In der Literatur wird die Inzidenz des Delirs nach LTx mit 10,3 –

26,7% angegeben (Lee *et al.*, 2018). Als unabhängiger Risikofaktor sowohl bei LTx nach Lebensspende als auch nach Postmortalspende konnte ein präoperativer MELD- Score  $\geq 15$  Punkte identifiziert werden (Lee *et al.*, 2018). Alle Patienten unserer Studienpopulation mit einem postoperativen Delir hatten einen MELD- Score  $\geq 15$  Punkte.

Die Enzephalopathie gilt ebenfalls als eine häufige postoperative neurologische Komplikation mit einer Inzidenz von 47% (Bronster *et al.*, 2000). Eine der häufigsten Ursachen für eine postoperative Enzephalopathie ist eine vorbestehende HE, aber auch Nebenwirkungen der Immunsuppressiva, Hypoxie, Nierenversagen, Sepsis und eine akute Abstoßung. Die Abgrenzung gegenüber einem Delir gilt oftmals als schwierig. Ein häufiges Symptom neurologischer Komplikationen nach LTx können Krampfanfälle sein. Die Inzidenz hierfür liegt bei 6 – 16% (Bernhardt *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2016; Bronster *et al.*, 2000; Fu *et al.*, 2014). Ursächlich können z.B. die Einnahme von Immunsuppressiva aber auch neurologische Komplikationen wie Hirnblutungen, zentrale pontine Myelinolyse oder ZNS- Infektionen sein (Bronster *et al.*, 2000). In der vorliegenden Studie wurden bei keinem Patienten postoperativ Krampfanfälle beobachtet.

Weitere neurologische Komplikationen in unserer Studienpopulation und deren Inzidenz waren Zeichen einer zerebralen Hypoxämie (3 Patienten, 15%), intrakranielle Blutungen (2 Patienten, 10%) und eine zentrale pontine Myelinolyse (1 Patient, 5%). Alle diese Patienten fielen durch eine verzögerte Aufwachreaktion auf. In der Literatur ist die Häufigkeit von intrakraniellen Blutungen mit 1,5% bis 3% angegeben (Bronster *et al.*, 2000; Ling *et al.*, 2008; Bernhardt *et al.*, 2015).

Die Inzidenz einer zentralen pontinen Myelinolyse liegt zwischen 2% und 4% (Weiss und Thabut, 2019; Campagna *et al.*, 2010).

Die Häufigkeit eines postoperativen Schlaganfalls nach LTx liegt zwischen 0,6% bis 2,2 % und ist damit geringer als in der vorliegenden Studie (Ling *et al.*, 2008; Bronster *et al.*, 2000; Fu *et al.*, 2014). Allerdings lag der durchschnittliche MELD- Score mit  $27,7 \pm 11,1$  Punkte wesentlich höher als in den zitierten Studien, in denen er zwischen 14 und 22 betrug (Fu *et al.*: 22; Bernhardt *et al.*: 14 – 20, Wu *et al.*: 15).

Für das Auftreten postoperativer neurologischer Komplikationen können zahlreiche Faktoren verantwortlich gemacht werden. Hierzu zählen z.B. höheres Alter (Ling *et al.*, 2008 und Wu *et al.*, 2016), eine präoperative systemische Infektion (Ling *et al.*,

2008; Fu *et al.*, 2014) sowie eine präoperative HE (Fu *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2016). Bei allen bisher zitierten Studien erfolgte die postoperative Beurteilung der Patienten von einem Neurologen zu definierten postoperativen Zeitpunkten. In der vorliegenden Studie erhielten die Patienten nur eine ausführliche Untersuchung von einem Neurologen, wenn sie eine neurologische Auffälligkeit aufwiesen oder in den apparativen Untersuchungen (CT, MRT) zerebrale Pathologien gefunden worden waren.

#### **4.7. Limitationen der Studie**

Obwohl das INVOS™ 5100C Oximeter zu den beliebtesten NIRS- Messgeräten gehört und zahlreiche Vorteile wie z.B. bettseitige Nutzung, einfach anzuwenden, nicht invasiv und transportabel hat, besitzt dieses Gerät einige Limitationen, die dem Anwender bekannt sein müssen.

Die wichtigste Limitation des INVOS™ 5100C ist die begrenzte Eindringtiefe der Lichtquanten und damit der geringe Anteil des überwachten Hirnareals (Orihashi *et al.*, 2004). Bedingt durch die Geometrie der Sensorelektrode und der physikalischen Tatsache, dass die Eindringtiefe der Lichtquanten proportional zum Dioden-Detektor- Abstand ist und ca.  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  desselben beträgt, dringen die Lichtquanten beim INVOS™ 5100C lediglich 15 – 17 mm in das Gewebe ein (Sorensen, 2016). Neuroanatomische Strukturen von besonderem Interesse wie z.B. die Basalganglien, der Hippokampus oder der mediale Temporallappen, welche für die Gedächtnisfunktion verantwortlich sind, oder der primär motorische und sensorische Kortex oder auch der Hirnstamm werden nicht erfasst (Davies und Janelle, 2006). Eine Schädigung dieser Strukturen würde postoperativ zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Patienten und des operativen Gesamtergebnisses führen.

Eine weitere Limitation ist die extrazerebrale Kontamination der mittels INVOS™ 5100C ermittelten  $rS_cO_2$ . Des Weiteren ist die räumliche Auflösung der Elektroden wahrscheinlich zu gering um sicher zu stellen, dass die gemessene  $rS_cO_2$  auch die intrazerebrale Sauerstoffsättigung widerspiegelt und nicht durch Emissionen aus dem das Gehirn umgebenden Gewebe kontaminiert wird (Davie und Grocott, 2012; Germon *et al.*, 1994; Muehlschlegel und Lobato, 2006). Bei allen derzeit auf dem Markt erhältlichen Oximetern (INVOS™ 5100C, Fore-Sight, Equanox Classic 7600)

konnte eine extrazerebrale Kontamination nachgewiesen werden, jedoch war das INVOS™ 5100C das Device mit der größten extrazerebralen Kontamination (Davie und Grocott, 2012).

Zur Berechnung der  $rS_cO_2$  wird eine modifizierte Lambert-Beer-Gleichung benutzt, welche die Streuung und die optische Weglänge als konstant annimmt. Jedoch ist noch wenig bekannt, ob die Streuung an biologischen Grenzen zwischen Kopfhaut, Schädelknochen, Dura, Arachnoidea sowie zwischen Liquor und Grauer Substanz und im Gehirn als konstant angenommen werden kann. Außerdem muss bei zerebralen Ereignissen (Blutungen, Hirnödemen) mit Größenveränderungen der einzelnen zerebralen Komponenten oder Veränderungen der Gefäßgeometrie z.B. durch einen Vasospasmus, gerechnet werden, was ebenfalls zu Veränderungen der optischen Weglänge und Streuung führen kann (Moerman und Wouters, 2010; Yoshitani *et al.*, 2007; Madsen und Secher, 1999; Okada und Delpy, 2003).

Eine weitere technische Limitation besteht in der exakten Platzierung der Elektroden. Bei nicht korrekter Platzierung 1 cm lateral der Mittellinie auf der Stirn ist das Ergebnis niedriger oder höher (Kishi *et al.*, 2003).

Ein weiterer Punkt, der gegen die Messmethode der zerebralen Oximetrie angeführt wird, ist, dass bisher keine verbindliche Definition einer „physiologischen“  $rS_cO_2$  existiert. So verglichen Dullenkopf *et al.* bei gesunden Kindern während stabiler Allgemeinanästhesie zwei Oximeter (INVOS™ 5100 und NIRO 300) und detektierten eine erhebliche Streubreite und eine geringe Übereinstimmung der Messwerte beider Oximeter (Dullenkopf *et al.*, 2003). Generell akzeptiert ist, dass ein Abfall der  $rS_cO_2$  bei einem Patienten von seinem eigenen Ausgangswert mit einem schlechteren Outcome einher geht und deshalb therapiert werden sollte. Es ist aber nach wie vor unklar, ab welchem Grenzwert und mit welchen Maßnahmen der Abfall beeinflusst werden soll, um eine Verbesserung des Outcomes zu erreichen (Muehlschlegel und Lobato, 2006).

Zu besonderer Kritik an dieser Messmethode führte die Tatsache, dass selbst bei Toten eine durchschnittliche  $rS_cO_2$  von 51% detektiert werden konnte. Selbst die Entfernung des Gehirns bei der Autopsie und dessen Ersatz durch Papier führten bei 2 Toten zu einer Aufrechterhaltung der gleichen  $rS_cO_2$  wie vor Entfernung des Gehirns (Schwarz *et al.*, 1996). Vergleichbare Ergebnisse konnten an einem Kürbis gewonnen werden (Litscher und Schwarz, 1997).

Seit 2009 ist das INVOS™ 5100C von der Food and Drug Administration (FDA) auch für absolute Werte zugelassen. Aufgrund der vorher genannten Limitationen sollte es jedoch nur als Trendmonitor genutzt werden.

Ziel der Studie war es, einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der  $rS_cO_2$  und dem Auftreten perioperativer neurologischer Komplikationen zu finden. Dieser konnte allerdings in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Ein Grund hierfür könnte die kleine Fallzahl von nur 20 Patienten sein. Die Inzidenz neurologischer Komplikationen, besonders des Delirs, ist zwar mit 20% nach LTx hoch, allerdings erlaubt die Heterogenität der Komplikationen keinen direkten Zusammenhang zwischen Anstieg bzw. Abfall des NIRS und dem Auftreten einer neurologischen Komplikation, zumal die neurologischen Komplikationen nicht zwingend intraoperativ aufgetreten sein müssen. Hinzu kommen Faktoren wie die Dauer der Lebererkrankung oder die Verwendung von Katecholaminen, die bei der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt werden konnten. Für die Verwendung von Katecholaminen wie beispielsweise Noradrenalin ist sowohl ein Anstieg wie auch ein Abfall der  $rS_cO_2$  beschrieben, was sich damit erklären lässt, dass Noradrenalin nicht nur die Hirndurchblutung, sondern auch die Perfusion der Skalpgefäße beeinflusst (Sorensen, 2016; Maas *et al.*, 2013; Poterman *et al.*, 2015; Nygren *et al.*, 2006; Brassard *et al.*, 2014).

Die neurologischen Komplikationen bei den Patienten unserer Studie traten nicht direkt postoperativ auf, sondern wurden erst im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung detektiert. Ob also das Ereignis, das zum Trauma geführt hat, auch tatsächlich während der LTx stattgefunden hat, kann retrospektiv nicht sicher festgestellt werden. Dies könnte auch erklären, warum die Patienten mit postoperativen neurologischen Komplikationen keine signifikant höheren postoperativen Konzentrationen von NSE und S100 $\beta$  aufwiesen.

Abschließend ist zu sagen, dass die Heterogenität der Ergebnisse sowohl unserer als auch anderer Studien zeigen, dass NIRS eher ungeeignet ist für die Detektion zerebraler Ereignisse gerade bei Hochrisikopatienten während einer LTx. Dies liegt einerseits an verschiedenen Einflussfaktoren wie z.B. der Bilirubinkonzentration, aber auch an den technischen Limitationen des Messverfahrens.

## 5. Zusammenfassung

Ein akutes oder chronisches Leberversagen geht neben der Einschränkung der Leberfunktion mit der Beeinträchtigung weiterer Organsysteme einher. Dies betrifft neben dem Herz- Kreislaufsystem und der Nierenfunktion auch das Gehirn. Die häufigste Form der zerebralen Beteiligung ist die hepatische Enzephalopathie (HE). Eine Lebertransplantation (LTx) ist für eine schwere Leberinsuffizienz im Endstadium meist die einzige Behandlungsoption. Diese geht mit erheblichen hämodynamischen und metabolischen Alterationen einher, welche die Organdysfunktion weiter aggravieren können. Sowohl die Einschätzung der Prognose als auch die Organallokation zur LTx erfolgen mit dem MELD- Score (Model for End- stage Liver Disease). Besonders in der Kardioanästhesie hat sich die zerebrale Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) mit der Bestimmung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung ( $rS_cO_2$ ) als Surrogatparameter für die zerebrale Perfusion als sinnvolle Ergänzung der Überwachung erwiesen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Nutzen der zerebralen NIRS- Messung während LTx v.a. zur Detektion von perioperativen zerebralen Schädigungen zu untersuchen.

Hierzu wurden 20 Patienten, die sich im Zeitraum März 2014 bis November 2015 am Universitätsklinikum Regensburg einer LTx unterziehen mussten, nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschossen. Zusätzlich zur perioperativen anästhesiologischen Überwachung erhielten die Patienten eine zerebrale NIRS- Messung (INVOS<sup>TM</sup> 5100C Oximeters, Covidien, Neustadt an der Donau, Deutschland). Sowohl prä- als auch 24 Stunden postoperativ erfolgte die Entnahme von Serumblut für die Bestimmung der zerebralen Ischämie marker Neuronenspezifische Enolase (NSE) und S100 $\beta$ . Um den Einfluss der Krankheitsschwere auf die NIRS- Messung und das mögliche Auftreten neurologischer Komplikationen zu untersuchen, wurden die NIRS- Messwerte und der NIRS- Verlauf von Patienten mit hohem (Gruppe II, MELD- Score  $\geq$  30 Punkte) und niedrigem MELD- Score (Gruppe I, MELD- Score  $<$  30 Punkte) miteinander verglichen.

In die Studie wurden 15 Männer und 5 Frauen im Alter von 22 bis 70 Jahren (durchschnittliches Alter  $49,4 \pm 14,8$  Jahre) mit einem MELD- Score von 7 bis 40 Punkten (durchschnittlicher MELD- Score  $27,7 \pm 11,1$  Punkte) eingeschlossen.

Siebzehn Patienten erhielten eine Postmortal- und 3 Patienten eine Leberlebendspende. Die häufigste Indikation zur LTx war die ethyltoxische Leberzirrhose.

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass die NIRS- Messung während LTx von zahlreichen Laborparametern beeinflusst wird. So bestand eine signifikant negative Korrelation zwischen der Gesamtbilirubinkonzentration und der  $rS_cO_2$  sowie ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Serum-  $Na^+$ - Konzentration und Hb- Konzentration und der  $rS_cO_2$ .

Die  $rS_cO_2$  war in der Gruppe der Patienten mit dem höheren Krankheitsschweregrad (Gruppe II, MELD- Score  $\geq 30$  Punkte) in allen Phasen der LTx signifikant niedriger als bei den gesünderen Patienten der Gruppe I (MELD- Score  $< 30$  Punkte). Die statistische Analyse ergab, dass dieses Ergebnis der signifikant erhöhten Gesamtbilirubinkonzentration der Gruppe II geschuldet war.

Im zeitlichen Verlauf der NIRS- Messung konnte ein signifikanter Unterschied der  $rS_cO_2$  zwischen dem Zeitpunkt unmittelbar vor Ende der Präparations- und der frühen anhepatischen Phase detektiert werden. Zum Zeitpunkt der Reperfusion hingegen stieg die  $rS_cO_2$  gegenüber der anhepatischen Phase signifikant an. Dies war unabhängig vom mittleren arteriellen Druck (MAP) und unterschied sich auch nicht im Verlauf der Gruppe I und II.

Als einzige präoperative neurologische Diagnose konnte in dieser Studiengruppe eine HE diagnostiziert werden (13 Patienten). Diese Patienten zeichneten sich durch eine signifikant niedrigere  $rS_cO_2$  aus als Patienten ohne eine präoperative HE. Dabei unterschied sich die Gesamtbilirubinkonzentration der Patienten mit HE nicht signifikant von denen ohne eine HE. Auch bestand kein Unterschied in der Konzentration von NSE und S100 $\beta$  zwischen den Patienten mit und ohne HE sowie den Patienten mit leichterem (Gruppe I, MELD- Score  $< 30$  Punkte) und schwererem Leberversagen (Gruppe II, MELD- Score  $\geq 30$  Punkte).

Postoperativ entwickelten 8 Patienten neurologische Komplikationen, 7 davon waren in Gruppe II (MELD- Score  $\geq 30$  Punkte). Dabei handelte es sich in 4 Fällen um ein Delir, in einem Fall um eine Subarachnoidalblutung, eine intrazerebrale Blutung und in 3 Fällen um hypoxämische Hirnschädigungen. Bei diesen Patienten war die  $rS_cO_2$  während der gesamten LTx signifikant niedriger als bei Patienten ohne postoperative neurologische Schädigungen. Jedoch wiesen diese Patienten auch eine höhere Gesamtbilirubinkonzentration auf. Bei den Markern einer zerebralen Ischämie, NSE und S100 $\beta$ , bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne postoperative neurologische Komplikationen. Auch der intraoperative Abfall der  $rS_cO_2$  um 10% oder mehr hatte keinen Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen neurologischen Komplikation oder das Ansteigen der zerebralen Ischämie marker.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die perioperative NIRS-Messung während LTx sehr stark von der Bilirubinkonzentration beeinflusst wird. Die NIRS-Messung während der LTx ergibt keine zusätzlichen Informationen über die Schwere präoperativer neurologischer Komplikationen und liefert keine zusätzliche Unterstützung bei der frühen Detektion postoperativer neurologischer Komplikationen.

Um in den Pathomechanismus perioperativer neurologischer Komplikationen einen besseren Einblick zu gewinnen, sind weitere Studien mit höheren Fallzahlen und, v.a. zur Untersuchung der zerebralen Autoregulation, kontrollierten äußeren Bedingungen notwendig.

## 6. Anhang

### 6.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chirurgisches Vorgehen zur LTx

Abbildung 2: Absorptionsspektren verschiedener Chromophore im nahinfraroten Bereich

Abbildung 3: Monitoreinheit und Sensorelektroden sowie Verstärkerkabel des INVOS™ 5100C (Covidien, Neustadt an der Donau, Deutschland)

Abbildung 4: Funktionsprinzip des INVOS™ 5100C (Covidien, Neustadt an der Donau, Deutschland)

Abbildung 5: Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der präoperativen Gesamtbilirubinkonzentration

Abbildung 6: Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der Hb- Konzentration

Abbildung 7: Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und der Serum-  $Na^+$ - Konzentration

Abbildung 8: Korrelation zwischen der  $rS_cO_2$  und dem MELD- Score

Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der  $rS_cO_2$  und des MAP für alle Patienten in den ersten 50 min aller 3 Phasen der LTx

Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der  $rS_cO_2$  und des MAP in den ersten 50 min jeder Phase der LTx getrennt nach den beiden Studiengruppen

Abbildung 11:  $rS_cO_2$  nach Hepatektomie bei Patienten der Gruppe I

Abbildung 12:  $rS_cO_2$  nach Hepatektomie bei Patienten der Gruppe II

Abbildung 13:  $rS_cO_2$  zum Zeitpunkt Reperfusion für alle Patienten

\*\*\*\*\*

Tabelle 1: West- Haven- Klassifikation der HE

Tabelle 2: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson

Tabelle 3: Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse

Tabelle 4: Prä- und postoperative Gesamtbilirubinkonzentration der Patienten

Tabelle 5: Demographische Daten der Patienten mit MELD- Score  $< 30$  und  $\geq 30$  Punkten

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung der wichtigsten hämodynamischen Parameter und die Ergebnisse der Blutgasanalyse

Tabelle 7:  $rS_cO_2$  bei Patienten mit und ohne präoperative HE

Tabelle 8: Postoperative neurologische Diagnosen

Tabelle 9: rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> bei Patienten mit und ohne postoperative neurologische Komplikationen

Tabelle 10: Prä- und postoperatives NSE und S100β in den unterschiedlichen Patientengruppen

Tabelle I (Anhang): rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> nach Phasen der LTx und Gruppen

Tabelle II (Anhang): rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> in den Gruppen rund um das Ereignis Hepatektomie

Tabelle III (Anhang): rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> in den Gruppen rund um das Ereignis Reperfusion

## 6.2. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ATP	Adenosintriphosphat
BGA	Blutgasanalyse
cm	Zentimeter
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
dl	Deziliter
Δ	Delta
ECLIA	Elektrochemilumineszenz- Immunoassay
EEG	Elektroenzephalogramm
etCO <sub>2</sub>	endtidaler Kohlenstoffdioxid- Partialdruck
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	hepatische Enzephalopathie
HF	Herzfrequenz
HU	High Urgency
HZV	Herzzeitvolumen
ICP	intracranial pressure = intrakranieller Druck
INR	International normalized ratio
INVOS™	In- Vivo- Optical- Spectroscopy

kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LED	light- emitting diode = Lichtemittierende Diode
LTx	Lebertransplantation
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MELD	Model for End- stage Liver Disease
MHE	minimale hepatische Enzephalopathie
min	Minuten
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
µg	Mikrogramm
Na <sup>+</sup>	Serum- Natriumkonzentration
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
nm	Nanometer
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP	Operation
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
pH	pondus Hydrogenii (Maß für die Stärke der sauren bzw. basischen Wirkung einer wässrigen Lösung)
PPSB	Prothrombinkomplex- Konzentrat
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
pTT	partielle Thromboplastinzeit
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
ROTEM	Rotationsthrombelastometrie
RR	Blutdruck
rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub>	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung
SAB	Subarachnoidalblutung
SpO <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSC	sekundär sklerosierende Cholangitis
V.	Vena
ZNS	zentrales Nervensystem

### 6.3. Ergänzende Tabellen

#### Gruppe I

	Ausgangswert	Präparationsphase	anhepatische Phase	Reperusionsphase
rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	54,1 ± 18,5	69,7 ± 9,8	64,3 ± 12,2	71,1 ± 10,8
Signifikanzniveau		p = 0,001	p = 0,067	p = 0,03

#### Gruppe II

rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	45,9 ± 18,5	48,4 ± 14,5	45,9 ± 17,5	52,5 ± 18,3
Signifikanzniveau		p = 0,59	p = 0,502	p = 0,001

#### alle Patienten

rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	50,2 ± 16,2	59,6 ± 16,2	55,6 ± 17,3	62,3 ± 17,3
Signifikanzniveau		p = 0,006	p = 0,075	p < 0,0001

*Tab. I: rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> nach Phasen der LTx und Gruppen*

*Bei allen Patienten war die rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> in der Reperusionsphase signifikant höher als in der anhepatischen Phase.*

*Die Signifikanz bezieht sich immer auf die vorherige Phase. Ein p < 0,05 wurde als signifikant angenommen.*

**alle Patienten**

	vor Hepatektomie	5 Minuten nach Hepatektomie	10 Minuten nach Hepatektomie	15 Minuten nach Hepatektomie	20 Minuten nach Hepatektomie
rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	56,6 ± 20,6	51,3 ± 19,7	49,8 ± 20,4	50,7 ± 18,7	51,9 ± 19,3
Signifikanzniveau		p = 0,016	p ≤ 0,0001	p = 0,003	p = 0,025

**Gruppe I**

rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	68,1 ± 10,1	62,5 ± 13,6	61,4 ± 13,4	61,1 ± 12,3	62,2 ± 13,1
Signifikanzniveau		p = 0,012	p = 0,005	p = 0,009	p = 0,054

**Gruppe II**

rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	44,0 ± 22,2	38,9 ± 18,2	36,8 ± 19,4	39,2 ± 18,1	40,5 ± 19,0
Signifikanzniveau		p = 0,227	p = 0,015	p = 0,146	p = 0,268

*Tab. II: rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> in den Gruppen rund um das Ereignis Hepatektomie*

*Bei allen Patienten fiel die rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> 10 min nach der Hepatektomie signifikant ab. Die Signifikanz bezieht sich immer auf die rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> vor der Hepatektomie. Ein p < 0,05 wurde als signifikant angesehen.*

**alle Patienten**

	vor Reperfusion	5 Minuten nach Reperfusion	10 Minuten nach Reperfusion	15 Minuten nach Reperfusion	20 Minuten nach Reperfusion
rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	59,5 ± 18,3	61,7 ± 19,3	65,6 ± 19,5	64,4 ± 19,8	63,8 ± 19,5
Signifikanzniveau		p = 0,143	p = 0,002	p = 0,020	p = 0,047

**Gruppe I**

rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	68,1 ± 13,8	71,0 ± 13,3	76,2 ± 10,8	75,1 ± 11,7	75,0 ± 11,2
Signifikanzniveau		p = 0,238	p = 0,016	p = 0,061	p = 0,059

**Gruppe II**

rS <sub>c</sub> O <sub>2</sub> (%)	49,9 ± 18,5	51,4 ± 20,4	53,8 ± 20,6	52,4 ± 20,5	51,3 ± 19,4
Signifikanzniveau		p = 0,441	p = 0,032	p = 0,158	p = 0,531

*Tab. III: rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> in den Gruppen rund um das Ereignis Reperfusion*

*Sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II stieg die rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> 10 min nach der Reperfusion signifikant an. Die Signifikanz bezieht sich immer auf die rS<sub>c</sub>O<sub>2</sub> vor der Reperfusion.*

## 7. Literaturverzeichnis

Adelmann D, Kronish K, Ramsay MA. Anesthesia for Liver Transplantation. *Anesthesiol Clin* 2017 Sep; 35(3): 491 – 508

Agildere AM, Basaran C, Cakir B, Ozgül E, Kural F, Haberal M. Evaluation of neurologic complications by brain MRI in kidney and liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2006 Mar; 38(2): 611 – 8

Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, D'Amico D, Gatta A. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2007 Aug; 39(8): 740 – 7

Bernhardt M, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Knitsch W, Klempnauer J, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K, Tryc AB. Central nervous system complications after liver transplantation: common but mostly transient phenomena. *Liver Transpl* 2015 Feb; 21(2): 224 – 32

Biberthaler P, Linsenmeier U, Pfeifer KJ, Kroetz M, Mussack T, Kranz KG, Hoecherl EF, Jonas F, Marzi I, Leucht P, Jochum M, Mutschler W. Serum S-100B concentration provides additional information for the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective multicenter study. *Shock* 2006 May; 25(5): 446 – 53

Bonner RF, Nossal R, Havlin S, Weiss GH. Model for photon migration in turbid biological media. *J Opt Soc Am A* 1987 Mar; 4(3): 423 – 32

Brandes I, Heringlake M, Koster A, Michels P, Schirmer U, Dinkel M, Menzel M, Schaffranietz L, Schneider G, Söhle M, Eichler I, Markewitz A, Basciani R. Neuromonitoring in der Kardioanästhesie. Eine gemeinsame Stellungnahme der DGAI, SGAR und DGTHG. *Anästh Intensivmed* 2014; 55: 2 – 19

Brassard P, Pelletier C, Martin M, Gagné N, Poirier P, Ainslie PN, Caouette M, Bussièrès JS. Influence of norepinephrine and phenylephrine on frontal lobe

oxygenation during cardiopulmonary bypass in patients with diabetes. J Cardiothorac Vasc Anesth 2014 Jun; 28(3): 608 – 17

Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients – incidence, timing, and long- term follow- up. Clin Transplant 2000 Feb; 14(1): 1-7

Bundesärztekammer: Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung- Richtlinien zur Lebertransplantation: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/RiliOrgaLeber20130308.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliOrgaLeber20130308.pdf) (abgerufen 14.12.2019)

Camboni- Schellenberg EL, Sinner B. Anesthesia with liver failure. Anaesthesist 2016 Jan; 65(1): 77 – 94

Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, Amodio P. Neurocognitive- neurological complications of liver transplantation: a review. Metab Brain Dis 2010 Mar; 25(1): 115 – 24

Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Danelli G, Fierro G, De Cosmo G, Servillo G. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. Anesth Analg 2005 Sep; 101(3): 740 – 7

Cho H, Nemoto EM, Yonas H, Balzer J, Sclabassi RJ. Cerebral monitoring by means of oximetry und somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. J Neurosurg 1998 Oct; 89(4): 533 – 8

Davie SN, Grocott HP. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. Anesthesiology 2012 Apr; 116(4): 834 – 40

Davies LK, Janelle GM. Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006 Jun; 20(3): 450 – 5

Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near- infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007 Dec; 11 (4): 274-81

Duarte-Rojo A, Ruiz-Margáin A, Macias-Rodriguez RU, Cubero FJ, Estradas-Trujillo J, Munoz-Fuentes RM, Torre A. Clinical scenarios for the use of S100 $\beta$  as a marker of hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol* 2016 May; 22(17): 4397 – 402

Dullenkopf A, Frey B, Baenziger O, Gerber A, Weiss M. Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter. *Paediatr Anaesth* 2003 Jun; 13(5): 384 – 91

Edmonds HL Jr. Advances in neuromonitoring for cardiothoracic and vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001 Apr; 15(2): 241 – 50

Edmonds HL Jr., Ganzel BL, Austin EH 3<sup>rd</sup>. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 Jun; 8: 147 – 166

Ejlersen E, Larsen FS, Pott F, Gyrtrup HJ, Kirkegaard P, Secher NH. Hepatectomy corrects cerebral hyperperfusion in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1994 Jun; 26(3): 1794 – 5

Eschertzhuber S, Lindner KH, Hörmann C. Anesthesia in Liver Transplantation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2007 Oct; 42(10): 682 – 9

Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage* 2012 Nov; 63(2): 921 – 35

Fu KA, DiNorcia J, Sher L, Velani SA, Akhtar S, Kalayjian LA, Sanossian N. Predictive Factors of neurological complications and one- month mortality after liver transplantation. *Front Neurol* 2014 Dec; 5: 275

Germon TJ, Kane NM, Manara AR, Nelson RJ. Near- infrared spectroscopy in adults: effects of extracranial ischaemia and intracranial hypoxia on estimation of cerebral oxygenation. *Br J Anaesth* 1994 Oct; 73(4): 503 – 6

Germon TJ, Evans PD, Barnett NJ, Wall P, Manara AR, Nelson RJ. Cerebral near infrared spectroscopy: emitter- detector separation must be increased. *Br J Anaesth* 1999 Jun; 82: 831 – 837

Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum* 2004; 7(5): E376 – 81

Green DW, Kunst G. Cerebral oximetry and its role in adult cardiac, non- cardiac surgery and resuscitation from cardiac arrest. *Anaesthesia* 2017 Jan; 72 Suppl 1: 48 – 57

Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011 Jan; 114(1): 58 – 69

Hu T, Collin Y, Lapointe R, Carrier FM, Massicotte L, Fortier A, Lambert J, Vandenbroucke-Menu F, Denault AY. Preliminary experience in combined somatic and cerebral oximetry monitoring in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018 Feb; 32(1): 73 – 84

Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen: Lebertransplantation Qualitätsindikatoren mit Rechenregeln 2019: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/ltx/QSKH\\_LTX\\_2019\\_QIDB\\_V01\\_2020-04-29.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/ltx/QSKH_LTX_2019_QIDB_V01_2020-04-29.pdf) (abgerufen 14.12.2019)

Jun IG, Shin WJ, Park YS, Song JG, Kim YK, Hwang GS. Factors affecting intraoperative changes in regional cerebral oxygen saturation in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 2013 Jan-Feb; 45(1): 245 – 50

Kaiser T, Zeuzem S, Thiery J. Lebertransplantation: Laborwerte – das Zünglein an der Waage. *Dtsch Ärztebl* 2013; 110(3): A-74

Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near- infrared spectrophotometers. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003 Oct; 15(4): 302 – 6

Labenz C, Wörns MA, Schattenberg JM, Huber Y, Galle PR, Labenz J, ALGK study group. Epidemiology of hepatic encephalopathy in german hospitals – the EpHE study. *Z Gastroenterol* 2017 Aug; 55(8): 741 – 747

Lee H, Oh SY, Yu JH, Kim J, Yoon S, Ryu HG. Risk factors of postoperative delirium in the intensive care unit after liver transplantation. *World J Surg* 2018 Sept; 42(9): 2992 – 2999

Ling L, He X, Zeng J, Liang Z. In- hospital cerebrovascular complications following orthotopic liver transplantation: a retrospective study. *BMC Neurol* 2008 Dec 22; 8: 52

Litscher G, Schwarz G. Transcranial cerebral oximetry – is it clinically useless at this moment to interpret absolute values obtained by the INVOS 3100 cerebral oximeter? *Biomed Tech (Berl)* 1997 Apr; 42(4): 74 – 7

Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, de Jonge E, Jansen JR. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med* 2013 Jan; 41(1): 143 – 50

Madsen PL, Secher NH. Near- infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol* 1999 Aug; 58(6): 541 – 60

Madsen PL, Skak C, Rasmussen A, Secher NH. Interference of cerebral near-infrared oximetry in patients with icterus. *Anesth Analg* 2000 Feb; 90(2): 489 – 93

Madsen PL, Nielsen HB, Christiansen P. Well-being and cerebral oxygen saturation during acute heart failure in humans. *Clin Physiol* 2000 Mar; 20(2): 158 – 64

Madsen PL, Secher NH. Postoperative confusion preceded by decreased frontal lobe haemoglobin oxygen saturation. *Anaesth Intensive Care* 2000 Jun; 28(3): 308 – 10

Malakasioti G, Marks SD, Watson T, Williams F, Taylor-Allkins M, Mamode N, Morgan J, Hayes WN. Continuous monitoring of kidney transplant perfusion with near- infrared spectroscopy. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Oct 1; 33(10): 1863 – 1869

Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 269 – 95

McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Dujovny M, Lewis G, Ausman JI. Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med* 1991 Jan; 19(1): 89 – 97

Medtronic: INVOS™ Technology: <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/cerebral-somatic-oximetry/invos-technology.html> (abgerufen 01.01.2019)

Medtronic: INVOS™ 5100C Cerebral/Somatic Oximeter: <https://www.medtronic.com/content/dam/covidien/library/global/en/product/cerebral-somatic-oximetry/invos-5100c-cerebral-somatic-oximeter-gallery-image-3-large.jpg> (abgerufen 01.06.2019)

Moerman A, Wouters P. Near- Infrared spectroscopy (NIRS) monitoring in contemporary anesthesia and critical care. *Acta Anaesthesiol Belg* 2010; 61(4): 185 – 94

Muehlschlegel S, Lobato EB. Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006 Aug; 20: 613 – 615

Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Brainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 2007 Jan; 104(1): 51 – 8

Murkin JM, Arango M. Near- infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009 Dec; 103(Supp. 1): i3 – 13

National Institutes of Health/ NIDDK: Acute Liver Failure Study Group (ALFSG): <https://repository.niddk.nih.gov/studies/aalf/> (abgerufen 02.06.2019)

Nissen P, Pacino H, Frederiksen HJ. Near- infrared spectroscopy for evaluation of cerebral autoregulation during orthotopic liver transplantation. *Neurocrit Care* 2009; 11: 235 – 241

Nygren A, Thorén A, Ricksten SE. Vasopressors and intestinal mucosal perfusion after cardiac surgery: Norepinephrine vs. phenylephrine. *Crit Care Med* 2006 Mar; 34(3): 722 – 9

Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Ueda Y, Okada H, Yamashita Y. Cerebral hemodynamics evaluation by near- infrared time- resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage* 2006 Feb; 29(3): 697 – 705

Okada E, Delpy DT. Near- infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near- infrared spectroscopy signal. *Appl Opt* 2003 Jun; 42(16): 2915 – 22

Olsson C, Thelin S. Regional cerebral saturation monitoring with near- infrared spectroscopy during selective antegrade cerebral perfusion: diagnostic performance

and relationship to postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 Feb; 131(2): 371 – 9

Orihashi K, Sueda T, Okada K, Imai K. Near- infrared spectroscopy for the monitoring of cerebral ischemia during selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Nov; 26(5): 907 – 11

Panzer P, Greco L, Carravetta G, Gentile A, Catalano G, Cicco G, Memeo V. Alteration of brain oxygenation during “piggy back” liver transplantation. *Adv Exp Med Biol* 2006; 578: 269 – 75

Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahlman S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987 Sep-Oct; 18(5): 911 – 8

Plachky J, Hofer S, Volkmann M, Martin E, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Regional cerebral oxygen saturation is a sensitive marker of cerebral hypoperfusion during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 2004 Aug; 99(2): 344 – 9

Poterman M, Vos JJ, Vereecke HE, Struys MM, Vanoverschelde H, Scheeren TW, Kalmar AF. Differential effects of phenylephrine and norepinephrine on peripheral tissue oxygenation during general anaesthesia: A randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2015 Aug; 32(8): 571 – 80

Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 Sep; 7(9): 515 – 25

Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benitez C. Current concepts in acute liver failure. *Ann Hepatol* 2019 Jul-Aug; 18(4): 543-552

Samra SK, Dy EA, Welch K, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC. Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 2000 Oct; 93(4): 964 – 70

Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on- pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. Crit Care 2011; 15(5): R218

Schwarz G, Litscher G, Kleinert R, Jobstmann R. Cerebral oximetry in dead subjects. J Neurosurg Anesthesiol 1996 Jul; 8(3); 189 – 93

Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2009 Jan; 87(1); 36 – 44

Soller BR, Yang Y, Soyemi OO, Ryan KL, Rickards CA; Walz JM, Heard SO, Convertino VA. Noninvasively determined muscle oxygen saturation is an early indicator of central hypovolemia in humans. J Appl Physiol (1985) 2008 Feb; 104(2): 475 – 81

Song JG, Jeong SM, Shin WJ, Jun IG, Shin K, Huh IY, Hwang GS. Laboratory variables associated with low near- infrared oxygen saturation in icteric patients before liver transplantation surgery. Anesth Analg 2011 Jun; 112(6): 1347 – 52

Sorensen H, Grocott HB, Niemann M, Rasmussen A, Hillings JG, Frederiksen HJ, Secher NH. Ventilatory strategy during liver transplantation: implications for near-infrared spectroscopy- determined frontal lobe oxygenation. Front Physiol 2014 Aug 25; 5: 321

Sorensen H. Near infrared spectroscopy evaluated cerebral oxygenation during anesthesia. Dan Med J 2016 Dec; 63(12). B5318

Steadman RH. Anesthesia for liver transplant surgery. Anesthesiol Clin North America 2004 Dec; 22(4): 687 – 711

Steadman RH, Van Rensburg A, Kramer DJ. Transplantation for acute liver failure: perioperative management. *Curr Opin Organ Transplant* 2010 Jun; 15(3); 368 – 373

Strauss GI, Christiansen M, Moller K, Clemmesen JO, Larsen FS, Knudsen GM. S-100b und Neuron-Specific Enolase in patients with fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2001 Nov; 7(11): 964 – 70

Taillefer MC, Denault AY. Cerebral near- infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anaesth* 2005 Jan; 52(1); 79 – 87

Takeda N, Fujita K, Katayama S, Tamaki N. Cerebral oximetry for the detection of cerebral ischemia during temporary carotid artery occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2000 Nov; 40(11): 557 – 62; discussion 562 – 3

Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 near- infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia* 2002 Oct; 57(10): 999 – 1006

Wang WL, Yang ZF, Lo CM, Liu CL, Fan ST. Intracerebral hemorrhage after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000 May; 6(3): 345 – 8

Weiss N, Thabut D. Neurological Complications occurring after liver transplantation: role of risk factors, hepatic encephalopathy, and acute (on chronic) brain injury. *Liver Transpl* 2019 Mar; 25(3): 469 – 487

Wu SY, Chen TW, Feng AC, Fan HL, Hsieh CB, Chung KP. Comprehensive risk assessment for early neurologic complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016 Jun 28; 22(24): 5548 – 57

Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 Oct; 18(5); 552 – 8

Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M, Sasaoka N, Inoue S, Kurumatani N, Furuxa H. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevofluran anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005 Mar; 94(3): 341 – 6

Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, Okuno T, Kanoda T, Ohnishi Y, Kuro M. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near- infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 2007 Mar; 106(3): 458 – 62

Young AE, Germon TJ, Barnett NJ, Manara AR, Nelson RJ. Behaviour of near-infrared light in the adult human head: implications for clinical near- infrared spectroscopy. *Br J Anaesth* 2000 Jan; 84(1): 38 – 42

Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Ärztebl* 2012 Mar; 109(10): 180 – 7

Zheng F, Sheinberg R, Yee MS, Ono M, Zheng Y, Hogue CW. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring and neurologic outcomes in adult cardiac surgery patients: a systemic review. *Anesth Analg* 2013 Mar; 116(3): 663 – 76

Zheng Y, Villamayor AJ, Merritt W, Pustavoitau A, Latif A, Bhambhani R, Frank S, Gurakar A, Singer A, Cameron A, Stevens RD, Hogue CW. Continuous cerebral blood flow autoregulation monitoring in patients undergoing liver transplantation. *Neurocrit Care* 2012 Aug; 17(1): 77 – 84

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle danke ich Frau Prof. Dr. Sinner für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die ausdauernde und zeitaufwendige Betreuung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich auch bei Prof. Dr. Graf für die Bereitstellung des Gerätes, sowie bei allen Kollegen für die rechtzeitige Benachrichtigung vor einer Lebertransplantation und die Unterstützung bei der Erhebung der Patientendaten bedanken.

Für die Beratung, Planung und Teile der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Herrn Zeman bedanken.

Mein besonderer Dank gilt jedoch meinem Ehemann Thomas für die ausdauernde und ermutigende Unterstützung, die er mir über die vielen Jahre geschenkt hat.

Meinen Eltern, meiner Schwester sowie meinen Freunden danke ich für ihre Zusprüche und Ermutigungen während der Arbeit an der Dissertation.